I882313

(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 I882313 B**

**(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 05 月 01 日**

(21)申請案號：112113785 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 13 日

(51)Int. Cl.： *A61K38/16 (2006.01)* *A61K47/42 (2017.01)*
*A61K47/26 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/13 美國 63/330,759

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國
瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：紀 俊彥 JI, JUNYAN (US)；莫可斯 艾倫 朵洛西 MEUX, ELLEN DOROTHEE (DE)；拉瓦里 莎塔亞 克里斯納 基梭爾 RAVURI, SATYA KRISHNA KISHORE (IN)；尚恩翰摩爾 卡琳 SCHOENHAMMER, KARIN (DE)；泰勒 賈桂林 伊凡 TYLER, JACQUELINE YVONNE (US)；沃瑞斯 伊隆娜 伊莉莎白 VOLLRATH, ILONA ELISABETH (DE)；巴爾嘉瓦 阿迪蒂 錢德拉賽卡拉 BHARGAVA, ADITHI CHANDRASEKHARA (US)；度鮑爾夫 傑瑞米 尚 皮耶 DUBOEUF, JEREMY JEAN-PIERRE (FR)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

(56)參考文獻：
WO 2019/020745A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：45 項 圖式數：24 共 390 頁

(54)名稱

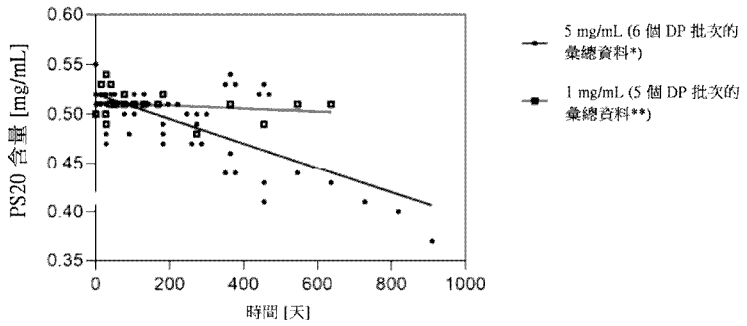
治療性蛋白質之醫藥組成物及使用方法

(57)摘要

本揭露提供治療性蛋白質之醫藥組成物及其使用方法。

The disclosure provides pharmaceutical compositions of therapeutic proteins and methods of using the same.

指定代表圖：




* DP 批次 3299491、3308715、3361840、3361842、3361848 及 3441754 彙總
** DP 批次 3441757_1、3441762、3441764、GEK003、GLO_ER1 彙總

圖 24

I882313

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】　治療性蛋白質之醫藥組成物及使用方法

【英文發明名稱】　PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF THERAPEUTIC PROTEINS AND METHODS OF USE

【中文】本揭露提供治療性蛋白質之醫藥組成物及其使用方法。

【英文】The disclosure provides pharmaceutical compositions of therapeutic proteins and methods of using the same.

【指定代表圖】

圖 24

【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】　治療性蛋白質之醫藥組成物及使用方法

【英文發明名稱】　PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF THERAPEUTIC PROTEINS AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本揭露涉及包含治療性蛋白質 (例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體或 T 細胞接合雙特異性抗體) 的組成物 (例如，醫藥組成物) 及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 治療性蛋白質，諸如抗體 (例如，雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB) 或 T 細胞接合雙特異性抗體 (TCB)；例如，抗 CD20/抗 CD3、抗 FcRH5/抗 CD3、或抗 HER2/抗 CD3 TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗 (mosunetuzumab)、格菲妥單抗 (glofitamab)、頭孢他單抗 (cevostamab) 或魯尼莫單抗 (runimotamab)) 正越來越多地用於治療各種疾病及疾病及疾患，諸如癌症及自身免疫。此類治療性蛋白質可調配在水性載劑中以用於投予個體，例如藉由靜脈內或皮下投予。在此類醫藥組成物儲存、處理及投予期間，有必要減少治療性蛋白質之損失，該損失可經由降解及表面吸附 (諸如蛋白質吸附至過濾器、儲罐、管件、注射器、靜脈內輸液袋及其他容器的表面) 發生。在其中醫藥組成物含有相對低濃度之治療性蛋白質的情況下，這些因素可能顯著增加蛋白質損失，導致醫藥組成物之治療功效降低。

【0003】因此，本領域需要開發其中治療性蛋白質 (例如，低劑量治療性蛋白質) 保持穩定並避免因吸附而產生損失的醫藥調配物。

【發明內容】

【0004】本揭露涉及包含治療性蛋白質 (例如，低濃度治療性蛋白質，諸如雙特異性抗體 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，抗 CD20/抗 CD3、抗 FcRH5/抗 CD3 或抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB) 或 T 細胞接合雙特異性抗體 (TCB)；例如，抗 CD20/抗 CD3、抗 FcRH5/抗 CD3、或抗-HER2/抗 CD3 TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗)) 的組成物 (例如，醫藥組成物) 及其使用方法。所揭示之組成物及相關方法解決了遞送以低濃度調配之治療性蛋白質的問題，確保患者接受預期劑量之治療性蛋白質，而在儲存及投予期間幾乎無蛋白質損失。

【0005】在一個態樣中，本揭露提供一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB) 或 T 細胞接合雙特異性抗體 (TCB)；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗)、界面活性劑 (例如，聚山梨醇酯 20 (PS20) 或泊洛沙姆 188 (P188))、甲硫胺酸、緩衝劑及載劑。在一些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20 或 P188) 對治療性蛋白質之莫耳比率為 100 或更小，例如，90 或更小、80 或更小、70 或更小、60 或更小、50 或更小、40 或更小、30 或更小、20 或更小、10 或更小、9 或更小、8 或更小、7 或更小、6 或更小、5 或更小、4 或更小、3 或更小、2 或更小、或

1 或更小，例如，0.5 至 100、0.5 至 50、0.5 至 10、0.5 至 5、0.5 至 1、1 至 5、2 至 4、5 至 100、10 至 70、10 至 50、10 至 30、50 至 100、60 至 80、70 至 80、或 40 至 50。在某些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20 或 P188) 對治療性蛋白質之莫耳比率為 1 至 100。在一些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20) 對治療性蛋白質之莫耳比率為 45 至 100、45 至 55、50 至 100、60 至 90、70 至 90、60 至 80、70 至 80、65 至 75、或 75 至 85，例如約 45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、65、66、67、68、69 、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79 或 80。在一個特定實施例中，界面活性劑對治療性蛋白質之莫耳比率為約 71。在另一特定實施例中，界面活性劑對治療性蛋白質之莫耳比率為約 79。在又一特定實施例中，界面活性劑對治療性蛋白質之莫耳比率為約 48。在其他實施例中，界面活性劑 (例如 P188) 對治療性蛋白質之莫耳比率為 5 至 50、5 至 25、10 至 15、或 15 至 20，例如約 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20。在一個特定實施例中，界面活性劑 (例如，P188) 對治療性蛋白質之莫耳比率為約 14。在另一特定實施例中，界面活性劑 (例如，P188) 對治療性蛋白質之莫耳比率為約 11.5。

【0006】 在一些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20 或 P188) 之濃度為 0.01% 至 0.12% 重量/體積 (weight-by-volume, w/v) (例如，0.01% 至 0.025%、0.025% 至 0.5%、0.05% 至 0.075%、或 0.075% 至 0.12% (w/v)，例如，0.01% 至 0.02%、0.02% 至 0.03%、0.03% 至 0.04%、0.04% 至 0.05%、0.05% 至 0.06%、0.06% 至 0.07%、0.07% 至 0.08%、0.08% 至 0.09%、或 0.09% 至 0.12% (w/v)；例如約 0.01%、約 0.015%、約 0.02%、約 0.025%、約 0.03%、約 0.035%、約 0.04%、約 0.045%、約 0.05%、約 0.055%、約 0.06%、約

0.065%、約 0.07%、約 0.075%、約 0.08%、約 0.085%、約 0.09%、約 0.095%、或約 0.1%、約 0.115% 或約 0.12% (w/v))。

【0007】 在一些實施例中，甲硫胺酸之濃度為 1 mM 至 50 mM (例如，1 mM 至 10 mM、10 mM 至 20 mM、20 mM 至 30 mM、30 mM 至 40 mM 或 40 mM 至 50 mM，例如，約 5 mM 至 45 mM、10 mM 至 40 mM、15 mM 至 35 mM、或 20 mM 至 30 mM，例如約 1 mM、約 2 mM、約 3 mM、約 4 mM、約 5 mM、約 6 mM、約 7 mM、約 8 mM、約 9 mM、約 10 mM、約 11 mM、約 12 mM、約 13 mM、約 14 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM、約 20 mM、約 21 mM、約 22 mM、約 23 mM、約 24 mM、約 25 mM、約 26 mM、約 27 mM、約 28 mM、約 29 mM、約 30 mM、約 31 mM、約 32 mM、約 33 mM、約 34 mM、約 35 mM、約 36 mM、約 37 mM、約 38 mM、約 39 mM about 40 mM、約 41 mM、約 42 mM、約 43 mM、約 44 mM、約 45 mM、約 46 mM、約 47 mM、約 48 mM、約 49 mM 或約 50 mM)。在一些實施例中，甲硫胺酸之濃度為約 10 mM。

【0008】 在一些實施例中，緩衝劑之濃度為 5 mM 至 20 mM (例如，5 mM 至 10 mM、10 mM 至 15 mM 或 15 mM 至 20 mM，例如約 6 mM 至 18 mM、7 mM 至 16 mM、8 mM 至 15 mM、或 9 mM 至 12 mM，例如約 5 mM、約 6 mM、約 7 mM、約 8 mM、約 9 mM、約 10 mM、約 11 mM、約 12 mM、約 13 mM、約 14 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM 或約 20 mM)。

【0009】 在一些實施例中，治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體或 T 細

胞接合雙特異性抗體；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 之濃度為 10 mg/ml 或更小 (例如，9 mg/ml 或更小、8 mg/ml 或更小、7.5 mg/ml 或更小、7 mg/ml 或更小、6 mg/ml 或更小、5 mg/ml 或更小、4 mg/ml 或更小、3 mg/ml 或更小、2.5 mg/ml 或更小、2 mg/ml 或更小、1.5 mg/ml 或更小、1.0 mg/ml 或更小、0.5 mg/ml 或更小、0.25 mg/ml 或更小、0.2 mg/ml 或更小、或 0.1 mg/ml 或更小，例如，0.01 mg/ml 至 0.1 mg/ml、0.1 mg/ml 至 1 mg/ml、1 mg/ml 至 5 mg/ml、或 5 mg/ml 至 10 mg/ml，例如約 0.1 mg/ml、約 0.2 mg/ml、約 0.3 mg/ml、約 0.4 mg/ml、約 0.5 mg/ml、約 0.6 mg/ml、約 0.7 mg/ml、約 0.8 mg/ml、約 0.9 mg/ml、約 1.0 mg/ml、約 1.5 mg/ml、約 2 mg/ml、約 2.5 mg/ml、約 3 mg/ml, 4 mg/ml、約 5 mg/ml、約 6 mg/ml、約 7 mg/ml、約 8 mg/ml、約 9 mg/ml 或約 10 mg/ml)。在一個特定實施例中，治療性蛋白質之濃度為約 1 mg/ml。在另一特定實施例中，治療性蛋白質之濃度為約 3 mg/ml。

【0010】 在一些實施例中，醫藥組成物經調配為藥品 (DP)。在一些實施例中，經調配為 DP 的醫藥組成物具有濃度為約 1 mg/ml 的治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體或 T 細胞接合雙特異性抗體；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 及/或界面活性劑 (例如，PS20) 對治療性蛋白質之莫耳比率為 45 至 100、45 至 55、50 至 100、60 至 90、70 至 90、60 至 80、70 至 80、65 至 75、或 75 至 85，例如約 45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79 或 80。在一個特定實施例中，界面活性劑對治療性蛋白質 (例如，莫蘇

妥珠單抗或魯尼莫單抗) 之莫耳比率為約 71。在另一特定實施例中，界面活性劑對治療性蛋白質 (例如，格菲妥單抗) 之莫耳比率為約 79。在一些實施例中，界面活性劑對治療性蛋白質 (例如，魯尼莫單抗) 之莫耳比率為約 48。

【0011】 在一些實施例中，緩衝劑為組胺酸、磷酸鹽、琥珀酸鹽、乙酸鹽或其組合。例如，在一些實施例中，緩衝劑為組胺酸，諸如組胺酸乙酸鹽或組胺酸鹽酸鹽 (HCl)。緩衝劑 (例如，組胺酸，例如，組胺酸乙酸鹽或組胺酸 HCl，例如 L-組胺酸乙酸鹽或 L-組胺酸 HCl) 之濃度可為例如 8 mM 至 12 mM，例如約 8 mM、約 9 mM、約 10 mM、約 11 mM 或約 12 mM。在一些實施例中，緩衝劑 (例如，組胺酸，例如組胺酸乙酸鹽或組胺酸 HCl，例如 L-組胺酸乙酸鹽或 L-組胺酸 HCl) 之濃度為約 10 mM 或 20 mM。在一個特定實施例中，緩衝劑係濃度為約 20 mM 的組胺酸 HCl。在另一特定實施例中，緩衝劑係濃度為約 20 mM 的組胺酸乙酸鹽。在又一特定實施例中，緩衝劑係濃度為約 10 mM 的組胺酸乙酸鹽。

【0012】 在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含張力劑諸如糖、胺基酸或鹽。在其中張力劑為糖的實施例中，該糖可為例如蔗糖、葡萄糖、甘油或海藻糖。在一個特定實施例中，糖為蔗糖。在一些實施例中，張力劑 (例如，糖，例如蔗糖) 之濃度為 100 mM 至 500 mM (例如，100 mM 至 120 mM、120 mM 至 140 mM、140 mM 至 160 mM、160 mM 至 180 mM、180 mM 至 200 mM、200 mM 至 220 mM、220 mM 至 240 mM、240 mM 至 260 mM、260 mM 至 280 mM、280 mM 至 300 mM、300 mM 至 320 mM、320 mM 至 340 mM、340 mM 至 360 mM、360 mM 至 380 mM、380 mM 至 400 mM、400 mM 至 420 mM、420 mM 至 440 mM、440 mM 至 460 mM、460 mM 至 480 mM、480 mM

至 500 mM，例如，100 mM 至 400 mM、150 mM 至 350 mM、或 200 mM 至 300 mM，例如約 100 mM、約 150 mM、約 200 mM、約 210 mM、約 220 mM、約 230 mM、約 240 mM、約 250 mM、約 260 mM、約 270 mM、約 280 mM、約 290 mM、約 300 mM、約 350 mM、約 400 mM、約 450 mM 或約 500 mM)。在一個特定實施例中，張力劑 (例如，糖，例如蔗糖) 之濃度為約 240 mM。

【0013】 在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含抗氧化劑。在一些實施例中，抗氧化劑為 N-乙醯基-DL-色胺酸。在一些實施例中，N-乙醯基-DL-色胺酸之濃度為 0.1 mM 至 0.5 mM (例如，約 0.1 mM、約 0.15 mM、約 0.2 mM、約 0.25 mM、約 0.3 mM、約 0.35 mM、約 0.4 mM，約 0.45 mM 或約 0.5 mM)。在一些實施例中，N-乙醯基-DL-色胺酸之濃度為約 0.3 mM。

【0014】 在一些實施例中，醫藥組成物具有 4.5 至 8 (例如，4.5 至 5.0、5.0 至 5.5、5.5 至 6.0、6.0 至 6.5、6.5 至 7.0、7.0 至 7.5、或 7.5 至 8.0，例如約 4.5、約 4.6、約 4.7、約 4.8、約 4.9、約 5.0、約 5.1、約 5.2、約 5.3、約 5.4、約 5.5、約 5.6、約 5.7、約 5.8、約 5.9，約 6.0、約 6.1、約 6.2、約 6.3、約 6.4、約 6.5、約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 7.6、約 7.7、約 7.8、約 7.9 或約 8.0) 之 pH。在一些實施例中，醫藥組成物之 pH 為 5.1 至 6.1。在一個特定實施例中，醫藥組成物之 pH 為約 5.8。在另一特定實施例中，醫藥組成物之 pH 為約 5.5。

【0015】 在一些實施例中，治療性蛋白質為抗體。在一些實施例中，治療性蛋白質為抗 CD3 抗體。在一些實施例中，治療性蛋白質為雙特異性抗體。例如，雙特異性抗體可為 T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB) 或 T 細胞接合雙特

異性抗體 (TCB)，諸如具有至少一個標靶抗原結合部分及一個 CD3 結合部分的雙特異性抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體 (例如，TDB 或 TCB) 之標靶抗原結合部分可結合至 CD20、FcRH5 或 HER2。在一些實施例中，標靶抗原結合部分為 Fab 或交叉 Fab。在一些實施例中，治療性蛋白質為莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗

【0016】 在一些實施例中，雙特異性抗體 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體；例如莫蘇妥珠單抗) 在 Fc 區之位置 257 (如在 EU 索引中) 處具有甲硫胺酸。在一些實施例中，Fc 區之位置 257 處的甲硫胺酸之氧化在 40°C 歷經兩週而小於 10% (例如，在 40°C 歷經兩週而小於 9%、小於 8%、小於 7%、小於 6%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2% 或小於 1%)。在一些實施例中，Fc 區之位置 257 處的甲硫胺酸之氧化在 40°C 歷經兩週而不大於約 6%。

【0017】 在另一態樣中，醫藥組成物包含雙特異性抗體 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，抗 CD20/抗 CD3、抗 FcRH5/抗 CD3 或抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，抗 CD20/抗 CD3、抗 FcRH5/抗 CD3 或抗 HER2/抗 CD3 TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗)、界面活性劑 (例如，PS20 或泊洛沙姆 188 (P188))、甲硫胺酸及載劑，其中醫藥組成物具有約 5.5 或 5.8 之 pH。在一些實施例中，雙特異性抗體包含至少一個標靶抗原結合部分及一個 CD3 結合部分，並且係在約 10 mg/ml 或更小 (例如，9 mg/ml 或更小、8 mg/ml 或更小、7.5 mg/ml 或更小、7 mg/ml 或更小、6 mg/ml 或更小、5 mg/ml 或更小、4 mg/ml 或更小、3 mg/ml 或更小、2.5 mg/ml 或更小、2 mg/ml 或更小、1.5 mg/ml 或更小、1.0 mg/ml 或

更小、0.5 mg/ml 或更小、0.25 mg/ml 或更小、0.2 mg/ml 或更小、或 0.1 mg/ml 或更小，例如，0.01 mg/ml 至 0.1 mg/ml、0.1 mg/ml 至 1 mg/ml、1 mg/ml 至 5 mg/ml、或 5 mg/ml 至 10 mg/ml，例如約 0.1 mg/ml、約 0.2 mg/ml、約 0.3 mg/ml、約 0.4 mg/ml、約 0.5 mg/ml、約 0.6 mg/ml、約 0.7 mg/ml、約 0.8 mg/ml、約 0.9 mg/ml、約 1.0 mg/ml、約 1.5 mg/ml、約 2 mg/ml、約 2.5 mg/ml、約 3 mg/ml、4 mg/ml、約 5 mg/ml、約 6 mg/ml、約 7 mg/ml、約 8 mg/ml、約 9 mg/ml 或約 10 mg/ml) 之濃度。在一些實施例中，界面活性劑係在 0.05% 至 0.12% w/v (例如，0.05% 至 0.075% 或 0.075% 至 0.12% w/v，例如，0.05% 至 0.06%、0.06% 至 0.07%、0.07% 至 0.08%、0.08% 至 0.09%、或 0.09% 至 0.12% w/v，例如約 0.05%、約 0.055%、約 0.06%、約 0.065%、約 0.07%、約 0.075%、約 0.08%、約 0.085%、約 0.09%、約 0.095% 或約 0.1% w/v) 之濃度，且甲硫胺酸係在約 10 mM 之濃度。

【0018】 在一些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20 或 P188) 對雙特異性抗體 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體或 T 細胞接合雙特異性抗體；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 之莫耳比率為 100 或更小，例如，90 或更小、80 或更小、70 或更小、60 或更小、50 或更小、40 或更小、30 或更小、20 或更小、10 或更小、9 或更小、8 或更小、7 或更小、6 或更小、5 或更小、4 或更小、3 或更小、2 或更小、或 1 或更小，例如，0.5 至 100、0.5 至 50、0.5 至 10、0.5 至 5、0.5 至 1、1 至 5、2 至 4、5 至 100、10 至 70、10 至 50、10 至 30、50 至 100、60 至 80、70 至 80、或 40 至 50。在某些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20 或 P188) 對雙特異性抗體之莫耳比率為 1 至 100。在一些實施例中，界面活性劑

(例如，PS20) 對雙特異性抗體之莫耳比率為 45 至 100、45 至 55、50 至 100、60 至 90、70 至 90、60 至 80、70 至 80、65 至 75、或 75 至 85，例如約 45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、65、66、67、68、69 、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79 或 80。在一個特定實施例中，界面活性劑對雙特異性抗體之莫耳比率為約 71。在另一特定實施例中，界面活性劑對雙特異性抗體之莫耳比率為約 79。在某個另一特定實施例中，界面活性劑對雙特異性抗體之莫耳比率為約 48。在一些實施例中，界面活性劑為 PS20 且 PS20 之濃度為約 0.06% (w/v)。

【0019】 在一些實施例中，雙特異性抗體 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 之濃度係在約 0.1 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間，例如，約 0.1 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 0.1 mg/ml 至約 5 mg/ml 之間、約 0.1 mg/ml 至約 3 mg/ml 之間、約 0.1 mg/ml 至約 2 mg/ml 之間、約 0.1 mg/ml 至約 1.5 mg/ml 之間、約 0.3 mg/ml 至約 2 mg/ml 之間、約 0.5 mg/ml 至約 2 mg/ml 之間、約 0.5 mg/ml 至約 5 mg/ml 之間、約 0.5 mg/ml 至約 2 mg/ml 之間、約 0.6 mg/ml 至約 2 mg/ml 之間、約 0.7 mg/ml 至約 2 mg/ml 之間、約 0.8 mg/ml 至約 2 mg/ml 之間、約 0.9 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 0.5 mg/ml 至約 1.4 mg/ml 之間、約 0.5 mg/ml 至約 1.3 mg/ml 之間、約 0.5 mg/ml 至約 1.2 mg/ml 之間、約 0.5 mg/ml 至約 1.1 mg/ml 之間、約 0.5 mg/ml 至約 1.5 mg/ml 之間、約 0.8 mg/ml 至約 1.2 mg/ml、1 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 2 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 3 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 4 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 5 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 6 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 7 mg/ml 至約 30 mg/ml

之間、約 8 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 9 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 10 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 11 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 12 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 13 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 14 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 15 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 20 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 25 mg/ml 至約 30 mg/ml 之間、約 1 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 2 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 3 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 4 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 5 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 6 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 7 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 8 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 9 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 10 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 11 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 12 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 13 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 14 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 15 mg/ml 至約 20 mg/ml 之間、約 1 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 2 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 3 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 4 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 5 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 6 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 7 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 8 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 9 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 10 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 11 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 12 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 12 mg/ml 至約 14 mg/ml 之間、約 13 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 13 mg/ml 至約 14 mg/ml 之間、約 14 mg/ml 至約 15 mg/ml 之間、約 1 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 2 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 3 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 4 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 5 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 6 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 7 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 8 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 9 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間、約 1 mg/ml 至約 5 mg/ml 之間、約 1

mg/ml 至約 3 mg/ml 之間、約 1.5 mg/ml 至約 2.5 mg/ml 之間、約 1.8 mg/ml 至約 2.2 mg/ml 之間、約 2 mg/ml 至約 5 mg/ml 之間、約 3 mg/ml 至約 5 mg/ml 之間、或約 4 mg/ml 至約 5 mg/ml 之間。在一個特定實施例中，雙特異性抗體之濃度為約 1 mg/ml。在一些實施例中，雙特異性抗體之濃度為約 3 mg/ml。在一些實施例中，醫藥組成物經調配為 DP。

【0020】 在一些實施例中，界面活性劑為 P188 且 P188 之濃度為約 0.08% (w/v)。在其他實施例中，界面活性劑 (例如，P188) 對雙特異性抗體之莫耳比率為 5 至 50、5 至 25、10 至 15、或 15 至 20，例如約 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20。在一個特定實施例中，界面活性劑 (例如，P188) 對雙特異性抗體之莫耳比率為約 14。在另一特定實施例中，界面活性劑 (例如，P188) 對雙特異性抗體之莫耳比率為約 11.5。

【0021】 在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含濃度為約 10 mM 或20 mM 的組胺酸乙酸鹽或組胺酸 HCl 及/或濃度為約 240 mM 的蔗糖。

【0022】 在一些實施例中，雙特異性抗體 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體) 包含抗標靶臂及抗 CD3 臂。在一些實施例中，雙特異性抗體 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體) 之抗標靶臂為抗 CD20 臂、抗 FcRH5 臂或抗 HER2 臂。

【0023】 在一些實施例中，抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：高度可變區 (HVR)-H1，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺

基酸序列。在一些實施例中，CD3 結合域包含：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。例如，在其中 CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列的一些實施例中，雙特異性抗體為莫蘇妥珠單抗。

【0024】 在一些實施例中，抗標靶臂為包含 CD20 結合域的抗 CD20 臂，該 CD20 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在一些實施例中，CD20 結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如

(a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD20 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列且 CD20 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。例如，在其中 CD20 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列且 CD20 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的一些實施例中，雙特異性抗體為莫蘇妥珠單抗。

【0025】 在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含雙特異性抗體、PS20 及載劑的醫藥組成物，其中 PS20 對雙特異性抗體之莫耳比率為 100 或更小，PS20 係在 0.01% 至 0.12% 重量/體積 (weight-by-volume, w/v) 之濃度，且雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 CD20 臂，其中抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；且抗 CD20 臂包含 CD20 結合域，該 CD20 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0026】 在一些實施例中，CD3 結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基

酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。另外地或替代性地，在一些實施例中，CD20 結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD20 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列且 CD20 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。例如，在醫藥組成物的一些實施例中，雙特異性抗體為莫蘇妥珠單抗。

【0027】 在一些實施例中，抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：高度可變區 (HVR)-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。在一些實施例中，CD3 結合域包含：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一

性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列。例如，在其中 CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的一些實施例中，雙特異性抗體為頭孢他單抗。

【0028】 在一些實施例中，抗標靶臂為包含 FcRH5 結合域的抗 FcRH5 臂，該 FcRH5 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列。在一些實施例中，FcRH5 結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，FcRH5 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列且 FcRH5 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列。例如，在其中 FcRH5 結合域之 VH 域包含 SEQ

ID NO: 63 之胺基酸序列且 FcRH5 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的一些實施例中，雙特異性抗體為頭孢他單抗。

【0029】 在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含雙特異性抗體、PS20 及載劑的醫藥組成物，其中 PS20 對雙特異性抗體之莫耳比率為 100 或更小，PS20 係在 0.01% 至 0.12% 重量/體積 (weight-by-volume, w/v) 之濃度，且雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 FcRH5 臂，其中抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列；且抗 FcRH5 臂包含 FcRH5 結合域，該 FcRH5 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列。

【0030】 在一些實施例中，CD3 結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD3 結合

域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列。另外地或替代性地，在一些實施例中，FcRH5 結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，FcRH5 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列且 FcRH5 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列。例如，在醫藥組成物的一些實施例中，雙特異性抗體為頭孢他單抗。

【0031】 在一些實施例中，抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：高度可變區 (HVR)-H1，其包含 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列。在一些實施例中，CD3 結合域包含：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序

列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列。例如，在其中 CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的一些實施例中，雙特異性抗體為魯尼莫單抗。

【0032】 在一些實施例中，抗標靶臂為包含 HER2 結合域的抗 HER2 臂，該 HER2 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列。在一些實施例中，HER2 結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，HER2 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列且 HER2 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列。例如，在其中 HER2 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列且 HER2 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列的一些實施例中，雙特異性抗體為魯尼莫單抗。

【0033】在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含雙特異性抗體、PS20 及載劑的醫藥組成物，其中 PS20 對雙特異性抗體之莫耳比率為 100 或更小，PS20 係在 0.01% 至 0.12% 重量/體積 (weight-by-volume, w/v) 之濃度，且雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 HER2 臂，其中抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列；且抗 HER2 臂包含 HER2 結合域，該 FcRH5 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列。

【0034】在一些實施例中，CD3 結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列。另外地或替代性地，在一些實施例中，HER2

結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，HER2 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列且 HER2 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列。例如，在醫藥組成物的一些實施例中，雙特異性抗體為魯尼莫單抗。

【0035】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含去醣基化位點突變，例如，取代突變。在一些實施例中，抗體 (例如，雙特異性抗體，例如，TDB 或 TCB) 包含 Fc 區中的一個或多個取代突變。在某些實施例中，該一個或多個取代突變可降低雙特異性抗體之效應功能。

【0036】 在其中治療性蛋白質為抗體 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB) 的實施例中，抗體可為 IgG 抗體 (例如，$IgG_1$ 抗體或 $IgG_4$ 抗體)。在特定情況下，抗體為雙特異性抗體，該雙特異性抗體為 $IgG_1$ 抗體。在一些實施例中，該一個或多個取代突變係在選自由以下所組成之群組的一個或多個胺基酸殘基處：N297、L234、L235、D265 及/或 P329 (EU 編號)。在一些實施例中，Fc 區中的該一個或多個取代突變包含一個或多個杵臼 (knob-in-hole) 突變。在一些實施例中，抗標靶臂 (例如抗 CD20 臂、抗 FcRH5 臂或抗 HER2 臂) 包含 T366W 及 N297G 取代突變，且抗 CD3 臂包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變。

【0037】雙特異性抗體之至少一個臂可為單株的 (例如，抗 CD3 臂可為單株的，抗標靶臂可為單株的，或抗 CD3 臂及抗標靶臂皆可為單株的)。在一些實施例中，雙特異性抗體之至少一個臂為人的、人源化的、或嵌合的 (例如，抗 CD3 臂為人的、人源化的、或嵌合的；抗標靶臂為人的、人源化的、或嵌合的；或抗 CD3 臂及抗標靶臂皆為人的、人源化的、或嵌合的)。

【0038】在一些實施例中，雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞接合雙特異性抗體) 包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高度可變區 (HVR)：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 (SEQ ID NO: 39) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列。在一些實施例中，雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) 重鏈可變 VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列具有至少 95%（例如，至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99%；例如 95%、96%、97%、98%、99% 或 100%）之序列同一性的胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列具有至少 95%（例如，至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99%；例如、95%、96%、97%、98%、99% 或 100%）之序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些實施例中，與 CD20 特異性結合之 Fab 分子包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列。

【0039】在一些實施例中，雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列。在一些實施例中，雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) 重鏈可變 VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 95%（例如，至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99%；例如 95%、96%、97%、98%、99% 或 100%）之序列同一性的胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 95%（例如，至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99%；例如、95%、96%、97%、98%、99% 或 100%）之序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些實施例中，與 CD3 特異性結合之 Fab 分子包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列。

【0040】在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種包含雙特異性抗體、PS20 及載劑的醫藥組成物，其中 PS20 對雙特異性抗體之莫耳比率為 100 或更小，PS20 係在 0.01% 至 0.12% 重量/體積 (weight-by-volume, w/v) 之濃度，且雙特異性抗體包含一個特異性結合 CD3 的 Fab 分子及兩個各自特異性結合 CD20 的 Fab 分子，其中與 CD3 特異性結合的 Fab 分子包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含

SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列；且兩個與 CD20 特異性結合的 Fab 各自包含 CD20 結合域，該 CD20 結合域包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列。

【0041】 在一些實施例中，CD3 結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列。另外地或替代性地，在一些實施例中，各 CD20 結合域包含：(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少

99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，各 CD20 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列且各 CD20 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列。例如，在醫藥組成物的一些實施例中，雙特異性抗體為格菲妥單抗。

【0042】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，其中 (a) Fab 重鏈及輕鏈的可變域被交換或 (b) Fab 重鏈和輕鏈的恆定域被交換。在一些實施例中，雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，其中在 Fab 分子之恆定域 CL 中，處於位置 124 處之胺基酸被離胺酸 (K) 取代（根據 Kabat 編號），且處於位置 123 處之胺基酸被精胺酸 (R) 或離胺酸 (K) 取代（根據 Kabat 編號），以及，其中在 Fab 分子之恆定域 CH1 中，處於位置 147 處之胺基酸被麩胺酸 (E) 取代（EU 編號），且處於位置 213 處之胺基酸被麩胺酸 (E) 取代（EU 編號）。在一些實施例中，雙特異性抗體對於 CD20 為雙價且對於 CD3 為單價。在一些實施例中，雙特異性抗體包含兩個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子及一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子。

【0043】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含 (a) 與 CD20 特異性結合之第一 Fab 分子；(b) 與 CD3 特異性結合之第二 Fab 分子；(c) 與 CD20 特異性結合之第三 Fab 分子；以及 (d) 由能夠安定締合之第一及第二次單元組成的 Fc 域；其中 (c) 中之第三 Fab 分子與 (a) 中之第一 Fab 分子相同；其中在 (a) 中之第一 Fab 分子及 (c) 中之第三 Fab 分子的恆定域 CL 中，處於位置 124 處之胺基酸被離胺酸 (K) 取代（根據 Kabat 編號），且處於位置 123 處之胺基酸被精胺酸 (R) 或離胺酸 (K) 取代（根據 Kabat 編號）；以及，其中在 (a) 中之第一 Fab 分子及 (c) 中之第三 Fab 分子的恆定域 CH1 中，處於位置 147 處之胺基酸被麩

胺酸 (E) 取代（EU 編號），且處於位置 213 處之胺基酸被麩胺酸 (E) 取代（EU 編號）；以及，其中 (a) 中之第一 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端與 (b) 中之第二 Fab 之 Fab 重鏈的 N 端融合，且 (b) 中之第二 Fab 分子和 (c) 中之第三 Fab 分子各自在 Fab 重鏈之 C 端與 (d) 中的 Fc 域之次單元中之一者的 N 端融合。

【0044】 在一些實施例中，雙特異性抗體為人源化抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體為嵌合抗體。

【0045】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含 Fc 域，其中 Fc 域為 IgG Fc 域。在一些實施例中，IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域。在一些實施例中，IgG Fc 域包含處於胺基酸殘基 N297（EU 編號）處之導致醣基化缺失的突變。在一些實施例中，胺基酸殘基 N297 處之突變為取代突變。在一些實施例中，胺基酸殘基 N297 處之突變降低 Fc 區之效應功能。在一些實施例中，突變為 N297G 或 N297A 突變。在一些實施例中，雙特異性抗體在 Fc 區中包含降低效應功能之突變。在一些實施例中，該突變為取代突變。在一些實施例中，取代突變位於胺基酸殘基 L234、L235、D265 及/或 P329 (EU 編號) 處。在一些實施例中，突變係選自由以下所組成之群組：L234A、L235A、D265A 及 P329G。

【0046】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 ($CH1_1$) 域、第一 CH2 ($CH2_1$) 域、第一 CH3 ($CH3_1$) 域、第二 CH1 ($CH1_2$) 域、第二 CH2 ($CH2_2$) 域及第二 CH3 ($CH3_2$) 域。在一些實施例中，該一個或多個重鏈恆定域中之至少一個與另一個重鏈恆定域配對。在一些實施例中，$CH3_1$ 及 $CH3_2$ 域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中 $CH3_1$ 域中的隆凸或腔窩分別位於 $CH3_2$ 域的腔窩或隆凸中。在一些實施例中，該 $CH3_1$ 域及該 $CH3_2$ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。在一

些實施例中，$CH2_1$ 及 $CH2_2$ 域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中 $CH2_1$ 域中的隆凸或腔窩分別位於 $CH2_2$ 域的腔窩或隆凸中。在一些實施例中，$CH2_1$ 域與 $CH2_2$ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

【0047】 在任何前述實施例的一些實施例中，CD3 結合域與人 CD3 多肽或食蟹獼猴 (cyno) CD3 多肽結合。人 CD3 多肽或食蟹獼猴 CD3 多肽可分別為例如人 CD3ε 多肽或 cyno CD3ε多肽。替代性地，人 CD3 多肽或食蟹獼猴 CD3 多肽可分別為人 CD3γ 多肽或 cyno CD3γ 多肽。

【0048】 在一些實施例中，醫藥組成物係以單位劑型 (例如，輸注用液體調配物、注射用液體調配物或稀釋用液體調配物)。在一個特定實施例中，醫藥組成物為稀釋用液體調配物。在一個特定實施例中，稀釋用液體調配物經供應在具有約 50 ml (例如，約 40 ml、約 45 ml、約 46 ml、約 47 ml、約 48 ml、約 49 ml、約 50 ml、約 51 ml、約 52 ml、約 53 ml、約 54 ml、約 55 ml 或約 60 ml) 之體積的容器中。在一些實施例中，稀釋用液體調配物之體積係在 20 ml 至 40 ml 之間 (例如，在 20 ml 至 30 ml 之間、在 30 ml 至 40 ml 之間、在 20 ml 至 35 ml 之間、在 25 ml 至 40 ml 之間、在 25 ml 至 35 ml 之間、或在 28 ml 至 32 ml 之間；例如，約 20 ml、約 25 ml、約 26 ml、約 27 ml、約 28 ml、約 29 ml、約 30 ml、約 31 ml、約 32 ml、約 33 ml、約 34 ml、約 35 ml 或約 40 ml)。在一個特定實施例中，稀釋用液體調配物之體積為約 30 ml。在一些實施例中，稀釋用液體調配物之體積係在 10 ml 至 20 ml 之間 (例如，在 10 ml 至 15 ml 之間、在 15 ml 至 20 ml 之間、在 13 ml 至 20 ml 之間、在 10 ml 至 17 ml 之間、在 13 ml 至 17 ml 之間、或在 14 ml 至 16 ml 之間；例如，約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、

約 19 ml 或約 20 ml)。在一個特定實施例中，稀釋用液體調配物之體積為約 15 ml。

【0049】 在另一個具體實施例中，稀釋用液體調配物經供應在具有約 1 ml 或約 2 ml (例如，約 0.5 ml、約 0.6 ml、約 0.7 ml、約 0.8 ml、約 0.9 ml、約 1 ml、約 1.5 ml、約 1.6 ml、約 1.7 ml、約 1.8 ml、約 1.9 ml、約 2 ml、約 2.1 ml、約 2.2 ml、約 2.3 ml、約 2.4 ml、約 2.5 ml 或約 3 ml) 之體積的容器中。在一些實施例中，稀釋用液體調配物經供應在具有約 2.5 ml 之體積的容器中。在一些實施例中，稀釋用液體調配物之體積係在 0.2 ml 至 2 ml 之間 (例如，在 0.2 ml 至 1.5 ml 之間、在 0.5 ml 至 2 ml 之間、在 0.5 ml 至 1 ml 之間、或在 0.8 ml 至 1.2 ml 之間；例如，約 0.2 ml、約 0.5 ml、約 0.6 ml、約 0.7 ml、約 0.8 ml、約 0.9 ml、約 1 ml、約 1.1 ml、約 1.2 ml、約 1.3 ml、約 1.4 ml、約 1.5 ml 或約 2 ml)。在一個特定實施例中，稀釋用液體調配物之體積為約 0.5 ml、約 0.9 ml 或約 1 ml。

【0050】 在又一特定實施例中，稀釋用液體調配物經供應在具有約 15 ml (例如，約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml 或約 20 ml) 之體積的容器中。在一些實施例中，稀釋用液體調配物經供應在具有約 10 ml 之體積的容器中。在一些實施例中，稀釋用液體調配物之體積係在 4 ml 至 12 ml 之間 (例如，在 4 ml 至 8 ml 之間、在 8 ml 至 12 ml 之間、在 4 ml 至 10 ml 之間、在 6 ml 至 12 ml 之間、在 6 ml 至 10 ml 之間、或在 7 ml 至 9 ml 之間；例如，約 4 ml、約 5 ml、約 6 ml、約 7 ml、約 8 ml、約 9 ml、約 10 ml、約 11 ml 或約 12 ml)。在一個特定實施例中，稀釋用液體調配物之體積為約 8 ml。

【0051】在一些實施例中，液體調配物係用於用稀釋劑稀釋。在一些實施例中，液體調配物係用於用食鹽水溶液稀釋。在一些實施例中，液體調配物係用於用生理食鹽水溶液稀釋。在一些實施例中，生理食鹽水溶液包含氯化鈉(NaCl)。在一些實施例中，生理食鹽水溶液包含在 0.1% 至 1.5% 之間 (例如，在 0.1% 至 1.2% 之間、在 0.3% 至 1.5% 之間、在 0.4% 至 0.5% 之間、在 0.3% 至 1% 之間、在 0.8% 至 1% 之間、在 0.85% 至 0.95% 之間；例如，約 0.1%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.45%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.85%、約 0.9%、約 0.95%、約 1% 或約 1.2%) (w/v) 的 NaCl。在一些實施例中，液體調配物 (例如，包含抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體；例如，抗 FcRH5/抗 CD3 TDB；例如，頭孢他單抗) 未經稀釋。

【0052】在一些實施例中，醫藥組成物在容器 (例如，不銹鋼容器或鎳鋼合金容器 (例如，赫史特合金®) 諸如桶 (例如，微型桶) 或罐 (例如，微型罐) 或玻璃容器 (例如，玻璃小瓶或玻璃安瓿) 中。

【0053】在一些實施例中，醫藥組成物包含每 ml 不超過 1,000 個具有 ≥ 2 μm 之直徑的顆粒 (例如，每 ml 900 個或更少、800 個或更少、700 個或更少、600 個或更少、500 個或更少、400 個或更少、300 個或更少、200 個或更少、或 100 個或更少具有 ≥ 2 μm 之直徑的顆粒，例如 0 至 100 個、100 至 200 個、200 至 300 個、300 至 400 個、400 至 500 個、500 至 600 個、600 至 700 個、700 至 800 個、800 至 900 個、或 900 至 1,000 個具有 ≥ 2 μm 之直徑的顆粒)。在一些實施例中，載劑為水。

【0054】在一些實施例中，醫藥組成物當儲存於 5°C ± 3°C 且避光時具有至少 36 個月 (例如，至少 38 個月、至少 40 個月、至少 42 個月、至少 44 個

月、至少 46 個月、至少 48 個月、至少 60 個月、至少 72 個月或至少 96 個月)之保存期限。在一些實施例中，醫藥組成物通過一個或多個凍融循環 (例如，兩個或更多個凍融循環、三個或更多個凍融循環、四個或更多個凍融循環、五個或更多個凍融循環、六個或更多個凍融循環、八個或更多個凍融循環、或更多) 為穩定的。在一個特定實施例中，醫藥組成物通過三個或更多個凍融循環為穩定的。在一些實施例中，醫藥組成物於約 25℃ 穩定達約兩週或更久 (例如，約 25℃ 穩定達約三週、約四週、約六週、約八週、約 10 週、約 12 週、約 24 週或更久)。在一個特定實施例中，該醫藥組成物於約 25℃ 穩定達約四週或更久。在一些實施例中，醫藥組成物於 -20℃ 穩定達約 48 個月或更久 (例如，於 -20℃ 穩定達約 48 個月、約 60 個月、約 72 個月、約 84 個月、約 96 個月或更久)。

【0055】 在上文或本文所述之任何態樣及實施例中的一些實施例中，醫藥組成物具有約 85% 或更高之純度，例如，如藉由粒徑排阻高效液相層析法 (SE-HPLC) 所評定。在一些實施例中，純度為約 86% 或更高、87% 或更高、88% 或更高、89% 或更高、90% 或更高、91% 或更高、92% 或更高、93% 或更高、94% 或更高、95% 或更高、96% 或更高、97% 或更高、98% 或更高、99% 或更高，例如，85% 至 90%、90% 至 95%、或 95% 至 100%，例如，如藉由 SE-HPLC 所評定。在一個特定實施例中，醫藥組成物具有如藉由 SE-HPLC 所評定之約 90% 或更高之純度或如藉由 SE-HPLC 所評定之約 95% 或更高之純度。在一些實施例中，醫藥組成物具有如藉由 SE-HPLC 所評定之於約 5℃ 持續約 36 個月或更久的約 95% 或更高之純度 (例如，如藉由 SE-HPLC 所評定之於約 5℃ 持續約 36 個月或更久的 86% 或更高、87% 或更高、88% 或更高、

89% 或更高、90% 或更高、91% 或更高、92% 或更高、93% 或更高、94% 或更高、95% 或更高、96% 或更高、97% 或更高、98% 或更高、99% 或更高之純度，例如，如藉由 SE-HPLC 所評定之於約 5°C 持續約 36 個月或更久的 85% 至 90%、90% 至 95%、或 95% 至 100% 之純度)。在一個特定實施例中，醫藥組成物具有如藉由 SE-HPLC 所評定之於約 5°C 持續約 42 個月或更久 (例如，於約 5°C 持續約 42 個月、約 60 個月、約 72 個月、約 84 個月、約 96 個月或更久) 的約 95% 或更高之純度。

【0056】 在任何前述態樣及實施例中，醫藥組成物具有如藉由非還原毛細管電泳十二烷基硫酸鈉 (CE-SDS) 測定法所評定之約 75% 或更高之純度 (例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之約 76% 或更高、約 77% 或更高、約 78% 或更高、約 79% 或更高、約 80% 或更高、約 81% 或更高、約 82% 或更高、約 83% 或更高、約 84% 或更高、85% 或更高、約 86% 或更高、約 87% 或更高、約 88% 或更高、約 89% 或更高、約 90% 或更高、約 91% 或更高、約 92% 或更高、約 93% 或更高、約 94% 或更高、約 95% 或更高、約 96% 或更高、約 97% 或更高、約 98% 或更高、約 99% 或更高之純度，例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之 75% 至 80%、80% 至 85%、85% 至 90%、90% 至 95%、或 95% 至 100% 之純度)。在一個特定實施例中，醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之約 80% 或更高之純度。例如，在一些實施例中，醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之約 85% 或更高之純度。在一些實施例中，醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之於約 5°C 持續約 36 個月或更久的約 85% 或更高之純度 (例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之於約 5°C 持續約 36 個月或更久的 85% 或更高、約

86% 或更高、約 87% 或更高、約 88% 或更高、約 89% 或更高、約 90% 或更高、約 91% 或更高、約 92% 或更高、約 93% 或更高、約 94% 或更高、約 95% 或更高、約 96% 或更高、約 97% 或更高、約 98% 或更高、約 99% 或更高之純度，例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之 85% 至 90%、90% 至 95%、或 95% 至 100% 之純度)。在一些實施例中，醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之於約 5℃ 持續約 42 個月或更久的約 85% 或更高之純度 (例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之於約 5℃ 持續約 42 個月或更久的 85% 或更高、約 86% 或更高、約 87% 或更高、約 88% 或更高、約 89% 或更高、約 90% 或更高、約 91% 或更高、約 92% 或更高、約 93% 或更高、約 94% 或更高、約 95% 或更高、約 96% 或更高、約 97% 或更高、約 98% 或更高、約 99% 或更高之純度，例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之 85% 至 90%、90% 至 95%、或 95% 至 100% 之純度)。在一些實施例中，非還原 CE-SDS 測定法為微晶片 CE-SDS (mCE-SDS) 測定法。

【0057】 在一些實施例中，具有上文所述之以上任何保存期限、純度或穩定性特性的醫藥組成物為 DS。在其他實施例中，具有上文所述之任何保存期限、純度或穩定性特性的醫藥組成物為 DP。在一些實施例中，具有上文所述之任何保存期限或穩定性特性的醫藥組成物係冷凍的 (例如，儲存於在 -80℃ 與 2℃ 之間的溫度 (例如，約 -40℃ 或 -20℃)。

【0058】 在任何前述態樣及實施例的一些實施例中，醫藥組成物係經調配用於靜脈內、皮下、肌內、局部、口服、透皮、腹膜內、眶內、鼻內、鞘內或心室內投予。例如，在一個特定實施例中，醫藥組成物係經調配用於靜脈內投予。在其他實施例中，醫藥組成物係經調配用於皮下投予。在一些實施例

中，醫藥組成物不含防腐劑。在一些實施例中，醫藥組成物 (例如，包含抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體；例如，抗 FcRH5/抗 CD3 TDB；例如，頭孢他單抗) 係經調配用於在不稀釋的情況下藉由輸注投予。在一些實施例中，醫藥組成物係經調配用於在用食鹽水或稀釋劑 (例如，食鹽水溶液；例如，生理食鹽水溶液；例如，包含 0.45% 或 0.9% (w/v) NaCl 的生理食鹽水溶液) 稀釋後藉由輸注投予。在一些實施例中，液體調配物係用於用水溶液稀釋。在一些實施例中，液體調配物係用於用食鹽水溶液稀釋。在一些實施例中，液體調配物係用於用生理食鹽水溶液稀釋。在一些實施例中，生理食鹽水溶液包含氯化鈉 (NaCl)。在一些實施例中，生理食鹽水溶液包含在 0.1% 至 1.5% 之間 (例如，在 0.1% 至 1.2% 之間、在 0.3% 至 1.5% 之間、在 0.4% 至 0.5% 之間、在 0.3% 至 1% 之間、在 0.8% 至 1% 之間、在 0.85% 至 0.95% 之間；例如，約 0.1%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.45%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.85%、約 0.9%、約 0.95%、約 1% 或約 1.2%) (w/v) 的 NaCl。

【0059】 在另一態樣中，如任何前述態樣及實施例之醫藥組成物係用為藥物。

【0060】 在另一態樣中，如任何前述態樣及實施例之醫藥組成物係用於治療有需要之個體 (例如，有需要之人類個體) 的細胞增生性病症或延緩其進展。

【0061】 在另一態樣中，如任何前述態樣及實施例之醫藥組成物係用於增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能。

【0062】 在一個實施例中，細胞增生性病症為癌症。在一些實施例中，治療性蛋白質為經調配以與位於免疫效應細胞上的 CD3 分子及位於除了免疫效

應細胞外的標靶細胞上的標靶分子 (例如，位於標靶細胞諸如 B 細胞上 (例如，由其表現) 的 CD20 分子) 結合的雙特異性抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體在與 CD3 分子及與標靶分子結合後活化免疫效應細胞。在一些實施例中，活化的免疫效應細胞能夠對標靶細胞施加細胞毒性效應及/或細胞凋亡效應。

【0063】 在一些實施例中，例如，其中治療性蛋白質為具有抗 CD20 臂的雙特異性抗體，細胞增生性病症為癌症，該癌症為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)。在一些實施例中，NHL 係選自由以下所組成之群組：慢性淋巴球性白血病 (CLL)、B 細胞淋巴瘤、脾臟瀰漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與伯基特 (Burkitt) 淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、具有 11q 畸變的伯基特樣淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與典型何杰金氏淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、生發中心 B 細胞樣 (GCB) 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、中樞神經系統之原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL (腿型)、老年人之艾司坦-巴爾病毒 (EBV) 陽性 DLBCL、與慢性發炎相關之 DLBCL、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、在 HHV8 相關多中心卡斯爾曼氏病 (Castleman disease) 中引起的大 B 細胞淋巴瘤、B 細胞白血病、濾泡性淋巴瘤 (FL)、原位濾泡性腫瘤、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、原位被套細胞瘤、急性骨髓性白血病 (AML)、緣帶淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom macroglobulinemia, WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma, BL)、B 細胞前淋巴球白血病、脾臟緣帶淋巴

瘤、毛細胞白血病、脾臟淋巴瘤/白血病、毛細胞白血病變異型、α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織之結外緣帶淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)、結節性緣帶淋巴瘤、小兒結節性緣帶淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、漿母細胞淋巴瘤及原發性滲出液淋巴瘤。在一個特定實施例中，癌症為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、生發中心 B 細胞樣 (GCB) DLBCL、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、緣帶淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL) 或伯基特氏淋巴瘤 (BL)。

【0064】 在一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：乳癌、大腸直腸癌、胃癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、多發性骨髓瘤、腎癌、前列腺癌、肝癌、頭頸癌、黑色素瘤、卵巢癌、間皮瘤及神經膠質母細胞瘤。在一些實施例中，癌症為 HER2 陽性癌症。

【0065】 在一些實施例中，治療性蛋白質為經調配用於以約 10 μg 至約 100 mg (例如，100 μg 至 80 mg、500 μg 至 50 mg、或 1 mg 至 20 mg，例如，約 10 μg 至 50 μg、50 μg 至 100 μg、100 μg 至 200 μg、200 μg 至 500 μg、500 μg 至 1 mg、1 mg 至 5 mg、5 mg 至 10 mg、10 mg 至 20 mg、20 mg 至 30 mg、30 mg 至 40 mg、40 mg 至 50 mg、50 mg 至 60 mg、60 mg 至 70 mg、70 mg 至 80 mg、80 mg 至 90 mg、或 90 至 100 mg，例如約 10 μg、約 20 μg、約 25 μg、約 30 μg、約 40 μg、約 50 μg、約 60 μg、約 70 μg、約 75 μg、約 80 μg、約 90 μg、約 100 μg、約 200 μg、約 250 μg、約 300 μg、約 400 μg、約 500

μg、約 600 μg、約 700 μg、約 750 μg、約 800 μg、約 900 μg、約 1 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 19 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg 或約 100 mg) 的劑量投予個體的雙特異性抗體 (例如，TDB 或 TCB)。在一個特定實施例中，治療性蛋白質為經調配用於以約 1 mg 至約 60 mg 的劑量投予個體的雙特異性抗體。

【0066】 在一些實施例中，醫藥組成物 (例如，包含抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體；例如，抗 FcRH5/抗 CD3 TDB；例如，頭孢他單抗) 係在不經稀釋的情況下投予個體 (例如，以約 1 mg/ml 或約 3 ml/ml 之濃度)。在一些實施例中，醫藥組成物係在用食鹽水溶液稀釋後投予個體。在一些實施例中，食鹽水溶液為生理食鹽水溶液。在一些實施例中，生理食鹽水溶液包含氯化鈉 (NaCl)。在一些實施例中，生理食鹽水溶液包含在 0.1% 至 1.5% 之間 (例如，在 0.1% 至 1.2% 之間、在 0.3% 至 1.5% 之間、在 0.4% 至 0.5% 之間、在 0.3% 至 1% 之間、在 0.8% 至 1% 之間、在 0.85% 至 0.95% 之間；例如，約 0.1%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.45%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.85%、約 0.9%、約 0.95%、約 1% 或約 1.2%) (w/v) 的 NaCl。在一個特定實施例中，生理食鹽水溶液包含 0.45% 或 0.9% (w/v) NaCl。

【0067】 在一些實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 之濃度為約 0.001 mg/ml 至約 0.6

mg/ml (例如，約 0.001 mg/ml、約 0.002 mg/ml、約 0.003 mg/ml、約 0.004 mg/ml、約 0.005 mg/ml、約 0.01 mg/ml、約 0.02 mg/ml、約 0.03 mg/ml、約 0.04 mg/ml、約 0.05 mg/ml、約 0.75 mg/ml、約 0.1 mg/ml、約 0.11 mg/ml、約 0.12 mg/ml、約 0.13 mg/ml、約 0.14 mg/ml、約 0.15 mg/ml、約 0.16 mg/ml、約 0.17 mg/ml、約 0.18 mg/ml、約 0.19 mg/ml、約 0.2 mg/ml、約 0.21 mg/ml、約 0.22 mg/ml、約 0.23 mg/ml、約 0.24 mg/ml、約 0.25 mg/ml、約 0.26 mg/ml、約 0.27 mg/ml、約 0.28 mg/ml、約 0.29 mg/ml、約 0.3 mg/ml、約 0.35 mg/ml、約 0.4 mg/ml、約 0.45 mg/ml、約 0.5 mg/ml、約 0.55 mg/ml 或約 0.6 mg/ml)。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 之濃度為約 0.003 mg/ml、約 0.01 mg/ml、約 0.02 mg/ml、約 0.03 mg/ml、約 0.04 mg/ml、約 0.12 mg/ml、約 0.24 mg/ml 或約 0.3 mg/ml。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性抗體 (例如，抗體；雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 TDB；例如，莫蘇妥珠單抗) 之濃度為約 0.01 mg/ml、約 0.02 mg/ml、約 0.04 mg/ml、約 0.12 mg/ml、約 0.24 mg/ml 或約 0.3 mg/ml。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性抗體 (例如，抗體；雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 TCB；例如，格菲妥單抗) 之濃度為約 0.1 mg/ml 或約 0.6 mg/ml。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性抗體 (例如，抗體；雙特異性抗體；抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體；抗 FcRH5/抗 CD3 TDB；例如，頭孢他單抗) 之濃度為約 0.003 mg/ml、0.03 mg/ml 或 0.3 mg/ml。

【0068】在一些實施例中，個體待經共同投予至少一種額外治療劑 (例如，一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑)。在一些實施例中，該至少一種額外治療劑包括 PD-1 軸結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑係選自由以下所組成之群組：PD-L1 結合拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑 (例如，阿替利珠單抗 (MPDL3280A)、MDX-1105 (BMS-936559；描述於 WO 2016/201425 中) 及 MEDI4736 (度伐魯單抗 (durvalumab)))。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑 (例如，MDX-1106 (納武利尤單抗 (nivolumab))、MK-3475 (派姆單抗 (lambrolizumab))、AMG 404、REGN2810 (西米普利單抗 (cemiplimab)；LIBTAYO®) 及 AMP-224 (描述於 WO 2017/058780 中))。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L2 結合拮抗劑 (例如，抗體 (例如，抗 PD-L2 抗體) 或免疫黏附素)。在一些實施例中，該至少一種額外治療劑包括奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、抗體-藥物結合物 (ADC)、皮質類固醇或托珠單抗。在一些實施例中，治療性蛋白質為包含抗 CD3 臂及抗 CD20 臂的雙特異性抗體，且該至少一種額外治療劑包含 ADC (例如，抗 CD79b ADC，例如，帕羅托珠單抗維多汀 (polatuzumab vedotin))。在一些實施例中，該個體為人。

【0069】在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種治療有需要之個體的細胞增生性病症或延緩其進展之方法。在一些實施例中，該方法包括向個體投予有效量之如任何前述態樣之醫藥組成物。

【0070】在另一態樣中，本揭露之特徵在於一種增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能之方法，例如，藉由向個體投予有效量之如任何前述態樣之醫藥組成物。

【0071】在一個實施例中，細胞增生性病症為癌症。在一些實施例中，向個體投予的醫藥組成物的治療性蛋白質為經調配以與位於免疫效應細胞上的CD3 分子及位於除了免疫效應細胞外的標靶細胞上的標靶分子 (例如，位於標靶細胞諸如 B 細胞上 (例如，由其表現) 的 CD20 分子) 結合的雙特異性抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體在與 CD3 分子及與標靶分子結合後活化免疫效應細胞。在一些實施例中，活化的免疫效應細胞能夠對標靶細胞施加細胞毒性效應及/或細胞凋亡效應。

【0072】在一些實施例中，例如，其中治療性蛋白質為具有抗 CD20 臂的雙特異性抗體，細胞增生性病症為癌症，該癌症為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)。在一些實施例中，NHL 係選自由以下所組成之群組：慢性淋巴球性白血病 (CLL)、B 細胞淋巴瘤、脾臟瀰漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與伯基特 (Burkitt) 淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、具有 11q 畸變的伯基特樣淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與典型何杰金氏淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、生發中心 B 細胞樣 (GCB) 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、中樞神經系統之原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL (腿型)、老年人之艾司坦-巴爾病毒 (EBV) 陽性 DLBCL、與慢性發炎相關之 DLBCL、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴

瘤、在 HHV8 相關多中心卡斯爾曼氏病 (Castleman disease) 中引起的大 B 細胞淋巴瘤、B 細胞白血病、濾泡性淋巴瘤 (FL)、原位濾泡性腫瘤、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、原位被套細胞瘤、急性骨髓性白血病 (AML)、緣帶淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom macroglobulinemia, WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma, BL)、B 細胞前淋巴球白血病、脾臟緣帶淋巴瘤、毛細胞白血病、脾臟淋巴瘤/白血病、毛細胞白血病變異型、α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織之結外緣帶淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)、結節性緣帶淋巴瘤、小兒結節性緣帶淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、漿母細胞淋巴瘤及原發性滲出液淋巴瘤。在一個特定實施例中，癌症為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、生發中心 B 細胞樣 (GCB) DLBCL、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、緣帶淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL) 或伯基特氏淋巴瘤 (BL)。

【0073】 在一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：乳癌、大腸直腸癌、胃癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、多發性骨髓瘤、腎癌、前列腺癌、肝癌、頭頸癌、黑色素瘤、卵巢癌、間皮瘤及神經膠質母細胞瘤。在一些實施例中，癌症為 HER2 陽性癌症。

【0074】 在一些實施例中，治療性蛋白質 (例如，雙特異性抗體) 係以約 10 μg 至約 100 mg (例如，100 μg 至 80 mg、500 μg 至 50 mg、或 1 mg 至 20

mg，例如，10 μg 至 50 μg、50 μg 至 100 μg、100 μg 至 200 μg、200 μg 至 500 μg、500 μg 至 1 mg、1 mg 至 5 mg、5 mg 至 10 mg、10 mg 至 20 mg、20 mg 至 30 mg、30 mg 至 40 mg、40 mg 至 50 mg、50 mg 至 60 mg、60 mg 至 70 mg、70 mg 至 80 mg、80 mg 至 90 mg、或 90 至 100 mg，例如約 10 μg、約 20 μg、約 25 μg、約 30 μg、約 40 μg、約 50 μg、約 60 μg、約 70 μg、約 75 μg、約 80 μg、約 90 μg、約 100 μg、約 200 μg、約 250 μg、約 300 μg、約 400 μg、約 500 μg、約 600 μg、約 700 μg、約 750 μg、約 800 μg、約 900 μg、約 1 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 19 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg 或約 100 mg) 的劑量投予該個體。在一個特定實施例中，方法包括以約 1 mg 至約 60 mg 之劑量向個體投予治療性蛋白質 (例如，雙特異性抗體)。

【0075】 在一些實施例中，向個體聯合投予至少一種額外治療劑 (例如，一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑)。在一些實施例中，該至少一種額外治療劑包括 PD-1 軸結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑係選自由以下所組成之群組：PD-L1 結合拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑 (例如，阿替利珠單抗 (MPDL3280A)、MDX-1105 (BMS-936559) 及 MEDI4736 (度伐魯單抗))。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑 (例如，MDX-1106 (納武利尤單抗)、MK-3475 (派姆單抗)、AMG 404、REGN2810 (西米普利單抗；LIBTAYO®) 及 AMP-224 (描述於 WO 2017/058780 中))。在一些

實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L2 結合拮抗劑 (例如，抗體 (例如，抗 PD-L2 抗體) 或免疫黏附素)。在一些實施例中，該至少一種額外治療劑包括奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、抗體-藥物結合物 (ADC)、皮質類固醇或托珠單抗。在一些實施例中，治療性蛋白質為包含抗 CD3 臂及抗 CD20 臂的雙特異性抗體，且該至少一種額外治療劑包含 ADC (例如，抗 CD79b ADC，例如，帕羅托珠單抗維多汀 (polatuzumab vedotin))。在一些實施例中，醫藥組成物係經靜脈內、皮下、肌內、局部、口服、透皮、腹膜內、眶內、鼻內、鞘內或經心室內投予。在一些實施例中，該個體為人。

【0076】 除非上下文另外明確指出，否則可以合併各實施例。除非上下文另外明確指出，否則各實施例可以應用於本揭露的各個態樣。

【0077】 藉由以下針對某些較佳實施例和申請專利範圍的更詳細描述，本揭露的特定實施例將變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0078】

**圖 1** 為彙總各種 III 期藥品 (DP) 調配物之遞送及使用考量的表格。

**圖 2** 為示出作為劑量及 DP 蛋白質濃度函數的最小 PS20 濃度 (%w/v) 的圖，如藉由 100 ml PO 袋中之 IV 袋振搖研究所確定。*x* 軸示出以 mg/ml 為單位的 DP 蛋白質濃度，而 *y* 軸示出以 mg 為單位的劑量

**圖 3** 為示出各種 IV 袋尺寸及抗 CD20/抗 CD3 TDB 的量對防止在 1 mg/ml DP 發生聚集及顆粒形成所需之最小界面活性劑 (PS20 或 P188) 濃度之影響的圖。*x*

軸 (從左到右) 上各組條件的第一個條表示 > 5 mg 之 TDB，第二個條表示 2 mg TDB，且第三個條表示 1 mg TDB。

**圖 4A** 為示出於 40°C 用 PS20 以 1 mg/ml (三角形)、10 mg/ml (正方形) 或 60 mg/ml (菱形) 調配的莫蘇妥珠單抗在甲硫胺酸 257 (Met257) 處的蛋白質氧化動力學的圖。

**圖 4B** 為示出於 40°C 用 P188 以 1 mg/ml (三角形)、10 mg/ml (正方形) 或 60 mg/ml (菱形) 調配的莫蘇妥珠單抗在甲硫胺酸 257 處的蛋白質氧化動力學的圖。

**圖 4C** 為示出於 40°C 用 srPS20 以 1 mg/ml (三角形)、10 mg/ml (正方形) 或 60 mg/ml (菱形) 調配的莫蘇妥珠單抗在甲硫胺酸 257 處的蛋白質氧化動力學的圖。

**圖 5** 為示出於 40°C 用 30 mM 組胺酸 (菱形) 或 10 mM 組胺酸 (正方形) 調配的莫蘇妥珠單抗在甲硫胺酸 257 處的蛋白質氧化動力學的圖。

**圖 6** 為示出在高達 300,000 勒克司-小時的環境光暴露後 (在 5500 勒克司光強度下) 各種調配物中的莫蘇妥珠單抗在甲硫胺酸 257 處的氧化百分比的圖。*x* 軸 (從左到右) 上各調配物的第一個條表示時間 = 0；第二條表示 24 小時；第三個條表示 54 小時；且最後一個 (第四) 條表示暗處對照。

**圖 7A** 為示出於 5°C 儲存長達 12 個月的各種莫蘇妥珠單抗組成物中過氧化氫 ($H_2O_2$) 濃度的動力學的圖。測試的 BTCT4465A 組成物包括單獨組成物 (1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗、15 mM 組胺酸乙酸鹽、0.08% (w/v) PS20、160 mM 蔗糖，pH 5.8；對照，菱形)、組成物 +$H_2O_2$ (正方形)、組成物 +$H_2O_2$ +2.5 mM 甲硫胺酸 (三角形)、組成物 +5 mM 甲硫胺酸 (深色 X 軸)、組成物 +$H_2O_2$ +5 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸) 及組成物 +$H_2O_2$ +10 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸)。$H_2O_2$ 濃度係藉由 AMPLEX® Red 測定法測量。

**圖 7B** 為示出於 5°C 儲存長達 12 個月的各種莫蘇妥珠單抗組成物中甲硫胺酸 257 處的氧化動力學的圖。測試的莫蘇妥珠單抗組成物包括單獨組成物 (1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗、15 mM 組胺酸乙酸鹽、0.08% (w/v) PS20、160 mM 蔗糖，pH 5.8；對照，菱形)、組成物 +$H_2O_2$ (正方形)、組成物 +$H_2O_2$ +2.5 mM 甲硫胺酸 (三角形)、組成物 +5 mM 甲硫胺酸 (深色 X 軸)、組成物 +$H_2O_2$ +5 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸) 及組成物 +$H_2O_2$ +10 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸)。氧化係藉由肽圖分析來測量。

**圖 8A** 為示出於 25°C 儲存長達六個月的各種莫蘇妥珠單抗組成物中過氧化氫 ($H_2O_2$) 濃度的動力學的圖。測試的莫蘇妥珠單抗組成物包括單獨組成物 (1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗、15 mM 組胺酸乙酸鹽、0.08% (w/v) PS20、160 mM 蔗糖，pH 5.8；對照，菱形)、組成物 +$H_2O_2$ (正方形)、組成物 +$H_2O_2$ +2.5 mM 甲硫胺酸 (三角形)、組成物 +5 mM 甲硫胺酸 (深色 X 軸)、組成物 +$H_2O_2$ +5 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸) 及組成物 +$H_2O_2$ +10 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸)。$H_2O_2$ 濃度係藉由 AMPLEX® Red 測定法測量。

**圖 8B** 為示出於 25°C 儲存長達六個月的各種莫蘇妥珠單抗組成物的 CD20 臂中色胺酸 107 處的氧化動力學的圖。測試的莫蘇妥珠單抗組成物包括單獨組成物 (1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗、15 mM 組胺酸乙酸鹽、0.08% (w/v) PS20、160 mM 蔗糖，pH 5.8；對照，菱形)、組成物 +$H_2O_2$ (正方形)、組成物 +$H_2O_2$ +2.5 mM 甲硫胺酸 (三角形)、組成物 +5 mM 甲硫胺酸 (深色 X 軸)、組成物 +$H_2O_2$ +5 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸) 及組成物 +$H_2O_2$ +10 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸)。氧化係藉由肽圖分析來測量。

**圖 8C** 為示出於 25°C 儲存長達六個月的各種莫蘇妥珠單抗組成物的甲硫胺酸 257 處的氧化動力學的圖。測試的莫蘇妥珠單抗組成物包括單獨組成物 (1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗、15 mM 組胺酸乙酸鹽、0.08% (w/v) PS20、160 mM 蔗

糖，pH 5.8；對照，菱形)、組成物 +$H_2O_2$ (正方形)、組成物 +$H_2O_2$ +2.5 mM 甲硫胺酸 (三角形)、組成物 +5 mM 甲硫胺酸 (深色 X 軸)、組成物 +$H_2O_2$ +5 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸) 及組成物 +$H_2O_2$ +10 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸)。氧化係藉由肽圖分析來測量。

**圖 8D** 為示出於 25℃ 儲存長達六個月的各種莫蘇妥珠單抗組成物中如藉由 SEC 所測量之高分子量物質 (HMWS) 含量的動力學的圖。測試的莫蘇妥珠單抗組成物包括單獨組成物 (1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗、15 mM 組胺酸乙酸鹽、0.08% (w/v) PS20、160 mM 蔗糖，pH 5.8；對照，菱形)、組成物 +$H_2O_2$ (正方形)、組成物 +$H_2O_2$ +2.5 mM 甲硫胺酸 (三角形)、組成物 +5 mM 甲硫胺酸 (深色 X 軸)、組成物 +$H_2O_2$ +5 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸) 及組成物 +$H_2O_2$ +10 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸)。

**圖 8E** 為示出於 25℃ 儲存長達六個月的各種莫蘇妥珠單抗組成物中如藉由 mCE-SDS 所測量之低分子量物質含量的動力學的圖。測試的莫蘇妥珠單抗組成物包括單獨組成物 (1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗、15 mM 組胺酸乙酸鹽、0.08% (w/v) PS20、160 mM 蔗糖，pH 5.8；對照，菱形)、組成物 +$H_2O_2$ (正方形)、組成物 +$H_2O_2$ +2.5 mM 甲硫胺酸 (三角形)、組成物 +5 mM 甲硫胺酸 (深色 X 軸)、組成物 +$H_2O_2$ +5 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸) 及組成物 +$H_2O_2$ +10 mM 甲硫胺酸 (淺色 X 軸)。

**圖 9A** 為示出於 40℃ 及 75% 相對濕度 (RH) 下儲存長達一個月的各種莫蘇妥珠單抗調配物中如藉由 SE-HPLC 所測量之 HMWS 含量隨時間變化的圖。調配物 F1 至 F5 係表徵於表 5 中。

**圖 9B** 為示出於 40℃ 及 75% RH 下儲存長達一個月的各種莫蘇妥珠單抗調配物中如藉由 SE-HPLC 所測量之單體含量隨時間變化的圖。調配物 F1 至 F5 係表徵於表 5 中。

**圖 9C** 為示出於 40°C 及 75% RH 下儲存長達一個月的各種莫蘇妥珠單抗調配物中如藉由 SE-HPLC 所測量之 LMWS 含量隨時間變化的圖。調配物 F1 至 F5 係表徵於表 5 中。

**圖 10A** 為示出於 40°C 及 75% RH 下儲存長達一個月的各種莫蘇妥珠單抗調配物中如藉由 icIEF 所測量之酸性變異體隨時間變化的圖。調配物 F1 至 F5 係表徵於表 5 中。

**圖 10B** 為示出於 40°C 及 75% RH 下儲存長達一個月的各種莫蘇妥珠單抗調配物中如藉由 icIEF 所測量之主峰隨時間變化的圖。調配物 F1 至 F5 係表徵於表 5 中。

**圖 10C** 為示出於 40°C 及 75% RH 下儲存長達一個月的各種莫蘇妥珠單抗調配物中如藉由 icIEF 所測量之鹼性變異體隨時間變化的圖。調配物 F1 至 F5 係表徵於表 5 中。

**圖 11A** 為示出於 40°C 及 75% RH 下儲存長達一個月的各種莫蘇妥珠單抗調配物中如藉由 mCE-SDS 所測量之前峰之總和隨時間變化的圖。調配物 F1 至 F5 係表徵於表 5 中。

**圖 11B** 為示出於 40°C 及 75% RH 下儲存長達一個月的各種莫蘇妥珠單抗調配物中如藉由 mCE-SDS 所測量之主峰之總和隨時間變化之總和圖。調配物 F1 至 F5 係表徵於表 5 中。

**圖 12** 為示出對莫蘇妥珠單抗組成物之 pH 值的杜南效應的圖。

**圖 13：**示出格菲妥單抗之結構的示意圖。

**圖 14：**調配物開發 GLP Tox 及進入人體研究。調配物 F1 至 F5 之界面活性劑含量，初始與於 5°C、25°C 或 40°C 儲存 6 週後。

**圖 15A 至 圖 15C**：調配物開發 GLP Tox 及進入人體研究，調配物 F1 至 F5 之粒徑排阻層析 (SEC)，初始與於 5℃、25℃ 或 40℃ 儲存 6 週後。圖 15A：主峰，圖 15B：高分子量 (HMW)；圖 15C：低分子量 (LMW)。

**圖 16A 至 圖 16C**：調配物開發 GLP Tox 及進入人體研究，調配物 F1 至 F5 之離子交換層析 (IEC)，初始與於 5℃、25℃ 或 40℃ 儲存 6 週後。圖 16A：主峰，圖 16B：HMW；圖 16C：LMW

**圖 17**：調配物開發：調配物 F1 長達 84 週的分析結果。F1 = 5 mg/ml RO7022859 (亦即，格菲妥單抗)、20 mM 組胺酸 HCl pH 5.5、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.05% (w/v) 聚山梨醇酯 20。

**圖 18A**：調配物開發 GLP Tox 及進入人體研究，調配物 F1 至 F5 之 huCD20 結合，初始與於 5℃、25℃ 或 40℃ 儲存 3 週及 6 週後。

**圖 18B**：調配物開發 GLP Tox 及進入人體研究，調配物 F1 至 F5 之 huCD3 結合，初始與於 5℃、25℃ 或 40℃ 儲存 3 週及 6 週後。

**圖 19A 至圖 19B**：針對 III 期及商業調配物的開發研究。於 5℃ 儲存 104 週後，格菲妥單抗粒徑排阻 (SE)-HPLC % HMWS (圖 19A) 及離子交換 (IE) - HPLC % 酸性區 (圖 19B) 作為蛋白質濃度的函數。

**圖 20A 至圖 20B**：針對 III 期及商業調配物的開發研究。於 40℃ 儲存 6 週後，格菲妥單抗 SE-HPLC % HMWS (圖 20A) 及 IE-HPLC % 酸性區 (圖 20B) 作為 pH 及穩定劑 (甲硫胺酸) 添加的函數。

**圖 21**：針對 III 期及商業調配物的開發研究。於 25℃ 儲存 26 週後，格菲妥單抗 SE-HPLC % HMWS (包括可見顆粒形成) 及 IE-HPLC % 酸性區作為張力劑的函數。

**圖 22**：針對 III 期及商業調配物的開發研究。於 25°C 振搖 7 天後，格菲妥單抗 SE-HPLC % HMWS (包括可見顆粒形成) 及 IE-HPLC % 酸性區作為界面活性劑的函數。

**圖 23**：針對 III 期及商業調配物的開發研究。格菲妥單抗 PS20 含量 [mg/ml] 及可見顆粒形成作為蛋白質濃度的函數，初始與於 5°C 儲存 104 週後。

**圖 24**：長期穩定性資料：穩定性研究 (儲存於 2°C 至 8°C) 中的示例性格菲妥單抗 DP 批次之 PS20 含量。

【實施方式】

## 序列表

【0079】本申請包含序列表，該序列表已經以 XML 格式以電子方式提交，並以引用方式以其全部內容併入本文。該 XML 複本創建於 2023 年 3 月 22 日，命名為 50474-276TW2_Sequence_Listing_3_22_23，且大小為 119,559 位元組。

## I. 定義

【0080】除非另有定義，否則本文中使用的所有技術術語、符號和其他科學術語旨在具有本揭露所屬領域的技術人員通常理解的含義。在某些情況下，為了清楚和/或易於參考，本文定義了具有通常理解的含義的術語，並且在本文中包括此類定義不應解釋為表示與本領域通常理解的定義具有實質性區別。

【0081】如本文所用，術語「約」係指本技術領域技術人員易於知曉的各個值的通常誤差範圍。本文提及「約」值或參數包括 (和描述) 針對該值或參數本身的實施例。

【0082】 如本文所用，單數形式的「一種 (a)」、「一個 (an)」及「該 (the)」包括複數指示內容，除非上下文另明確指出。例如，提及「分離的肽」係指一種或多種分離的肽。

【0083】 在整個說明書和申請專利範圍中，單詞「包含 (comprise)」或諸如「包含 (comprises)」或「包含 (comprising)」的變形將被理解為表示包括陳述的整數或整數組，但不排除任何其他整數或整數組。

【0084】 術語「醫藥組成物」及「醫藥調配物」在本文可以互換使用，係指以下調配物，其形式為允許其中所含之活性成分的生物活性有效，並且不含對調配物將投予之個體具有不可接受之毒性的其他組分。

【0085】 術語「治療性蛋白質」係指可投予個體以引發與疾病或病理狀況之治療或改善相關聯之生物反應的蛋白質。治療性蛋白質包括生物藥物，諸如肽、抗體 (例如，雙特異性抗體，例如 T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB)，例如抗 CD20/抗 CD3 TDB，例如莫蘇妥珠單抗，例如 T 細胞接合雙特異性抗體 (TCB)，例如抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗)、免疫結合物

【0086】 「醫藥上可接受之載劑」或「載劑」係指醫藥調配物中除對受試者無毒之活性成分以外的成分。醫藥上可接受之載劑或載劑包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0087】 術語「保存期限」係指產品 (例如，治療性蛋白質 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB，例如抗 CD20/抗 CD3 TDB，例如莫蘇妥珠單抗，例如 TCB，例如抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗)) 可以儲存而不會變得不適於使用 (例如，藉由投予個體來使用) 或銷售的時間長度。在一些實施例中，保存期限為其中組成物 (例如，醫藥組成物) 保持穩定的時間長度。例如，在一些

實施例中，本文之組成物當儲存於 5°C ± 3°C 且避光時具有至少 36 個月之保存期限。

【0088】「穩定」醫藥調配物係其中蛋白質 (例如，治療性蛋白質) 在儲存時基本上保留其物理穩定性及/或化學穩定性及/或生物活性者。較佳的是，調配物在儲存 (例如，冷凍儲存) 時基本上保留其物理及化學穩定性以及其生物活性。通常基於調配物之預期儲放壽命來選擇儲存期。用於測量蛋白質穩定性之各種分析技術可在業內獲得且綜述於例如 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 Delivery Rev. 10: 29-90 (1993) 中。可在所選所選光照量及/或溫度下於選定時間段內測量穩定性。可以多種不同方式定性及/或定量地評估穩定性，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/或藉由目視檢測)；評估 ROS 形成 (例如，藉由使用光緊迫測定 (light stress assay) 或 2,2'-偶氮雙(2-甲脒基丙烷) 二鹽酸鹽 (AAPH) 緊迫測定)；使蛋白質之特定胺基酸殘基 (例如，抗體之 Met 殘基) 氧化；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定電荷異質性；胺基末端或羧基末端序列分析；質譜分析；SDS-PAGE 分析以比較還原及完整多肽 (例如，治療性蛋白質)；肽圖 (例如，胰蛋白酶或 LYS-C) 分析；評估蛋白質之生物活性或靶標結合功能 (例如，抗體與其抗原之結合，例如 TDB 與 T 細胞及/或標靶細胞之結合)；及類似者。不穩定性可涉及以下中之任意一者或多者：聚集、去醯胺 (例如，Asn 去醯胺)、氧化 (例如，Met 氧化及/或 Trp 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 端延伸、C 端處理、醣基化差異、及類似者。

【0089】若醫藥調配物中之蛋白質 (例如，治療性蛋白質，諸如雙特異性抗體) 在目測檢驗色彩及/或清晰度時或在藉由 UV 光散射或藉由粒徑篩析層析測量時不展示或展示極少聚集、沉澱、碎裂及/或變性的徵象，則該蛋白質「保留其物理穩定性」。

【0090】若醫藥調配物中之蛋白質 (例如，治療性蛋白質，諸如雙特異性抗體) 在給定時間之化學穩定性使得該蛋白質 (例如，治療性蛋白質 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB)) 被認為仍保留其如下所定義之生物活性，則該蛋白質「保留其化學穩定性」。化學穩定性可藉由檢測並量化蛋白質 (例如，治療性蛋白質 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB，例如抗 CD20/抗 CD3 TDB 或 TCB) 之化學改變形式來評定。化學改變可涉及蛋白質氧化，其可使用例如胰蛋白酶肽圖、逆相高效液相層析 (HPLC) 及液相層析-質譜 (LC/MS) 進行評估。其他類型的化學改變包括蛋白質 (例如，治療性蛋白質 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB，例如抗 CD20/抗 CD3 TDB 或 TCB) 之電荷改變，其可藉由例如離子交換層析或 icIEF 進行評估。

【0091】若蛋白質 (例如，治療性蛋白質 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB)) 在給定之間之生物活性處於在製備醫藥調配物時所表現出的生物活性的約 20% 以內 (諸如在約 10% 以內) (在測定誤差內)，如例如在受體結合測定中所確定，則該蛋白質 (例如，治療性蛋白質)「保留其生物活性」。

【0092】如本文所用，蛋白質 (例如，治療性蛋白質 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB)) 之「生物活性」係指蛋白質 (例如，治療性蛋白質 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB)) 結合其靶標的能力，例如，抗體結合其抗原的能力的能力 (例如，TDB 或 TCB 結合 T 細胞及/或標靶細胞的能力)。

其可進一步包括可在活體外或活體內測量的生物反應。此等活性可以是拮抗性的或激動性的。

【0093】「對氧化敏感」的蛋白質 (例如，治療性蛋白質，諸如雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB) 為包含一個或多個已被發現易於氧化之殘基 (例如，但不限於甲硫胺酸 (Met)、半胱胺酸 (Cys)、組胺酸 (His)、色胺酸 (Trp) 及酪胺酸 (Tyr)) 的蛋白質。例如，治療性蛋白質 (諸如 TDB 或 TCB) 中的一個或多個甲硫胺酸殘基可能對氧化敏感。

【0094】術語「氧化百分比」係指調配物 (例如，醫藥組成物) 中蛋白質 (例如，治療性蛋白質) 在特定胺基酸殘基 (例如，Met殘基) 處被氧化的百分比。氧化百分比可藉由例如一種或多種胰蛋白酶肽 (其中存在一個或多個特定的易氧化胺基酸殘基) 的質譜 (MS) 分析來確定。例如，可以自蛋白質 (例如，治療性蛋白質) 或其醫藥組成物的初始生產起 9 個月、12 個月、18 個月或兩年內，在 AAPH 緊迫測試之後確定氧化百分比。

【0095】如本文所用，術語「如藉由 AAPH 緊迫測試所評定」意指藉由於約 40°C 用 AAPH (例如，約 0 mM AAPH、約 1 mM AAPH、約 3 mM AAPH、約 3.5 mM AAPH 或約 5 mM AAPH) 配製蛋白質 (例如，治療性蛋白質，例如，TDB 或 TCB) 後約 24 小時 (例如，在約 10 mg/ml 治療性蛋白質、約 10 mM 組胺酸乙酸鹽、約 240 mM 蔗糖、約 0.06 (w/v) 聚山梨醇酯 20 的調配物 (pH 約 5.8) 中) 之胰蛋白酶肽之質譜分析所確定之特定胺基酸殘基 (例如，Met 殘基) 處的氧化百分比。用胰蛋白酶消化緊迫蛋白 (例如，治療性蛋白質，例如 TDB 或 TCB)，並且消化的肽經歷 LC-MS-MS 以確定氧化百分比。

【0096】如本文中所用，「緩衝液」係指藉由酸-鹼結合物組分之作用來抵抗 pH 變化的緩衝溶液 (在本文中亦稱為「緩衝劑」)。在一些實施例中，本揭露之緩衝液具有約 4.5 至約 8 範圍內的 pH。在一些實施例中，緩衝液具有在約 5.1 至 6.1 範圍內 (例如，約 5.5、約 5.6、約 5.7、約 5.8、約 5.9、約 6.0 或約 6.1) 的 pH，例如約 pH 5.5 或 5.8。在一個特定實施例中，緩衝液之 pH 為約 5.5。在另一特定實施例中，緩衝液之 pH 為約 5.8。在本揭露中使用的示例性緩衝劑包括但不限於組胺酸 (例如，組胺酸乙酸鹽或組胺酸鹽酸鹽 (HCl))、乙酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽或其組合。在一些實施例中，組胺酸為組胺酸乙酸鹽或組胺酸 HCl、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀或其混合物。在特定實施例中，緩衝劑為組胺酸 HCl 或組胺酸乙酸鹽。

【0097】如本文所用，「張力劑」係指可添加至液體 (例如，水溶液) 中以調節該液體之張力的試劑。張力係指兩種溶液之間的滲透壓梯度的量度。在一些實施例中，張力劑不能穿過半透膜 (例如，半透細胞膜)，該半透膜允許液體 (例如，水溶液) 或液體的其他組分 (例如，其他溶質) 穿過。在一些實施例中，張度劑用於藉由防止應用部位處的滲透壓衝擊來減少局部刺激 (例如，在皮下投予時)。示例性張力劑包括碳水化合物 (例如，蔗糖、葡萄糖、右旋糖、甘油、丙三醇、甘露醇及海藻糖)、胺基酸及鹽 (例如，氯化鈉及氯化鉀)。

【0098】如本文所用之「界面活性劑」指表面活性劑，較佳非離子界面活性劑。本文之界面活性劑的實例包括聚山梨醇酯 (例如，聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 85)；泊洛沙姆 (例如，泊洛沙姆 188)；TRITON®；十二烷基硫酸鈉 (SDS)；月

桂基硫酸鈉；辛基醣苷鈉；月桂基-磺基甜菜鹼、肉豆蔻基-磺基甜菜鹼、亞油基-磺基甜菜鹼或硬脂基-磺基甜菜鹼；月桂基-肌胺酸、肉豆蔻基-肌胺酸、亞油基-肌胺酸或硬脂基-肌胺酸；亞油基-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、亞油醯胺基丙基-甜菜鹼、肉豆蔻醯胺基丙基-甜菜鹼、棕櫚醯胺基丙基-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® 嵌段共聚物，例如 PLURONIC® F-68)；及類似者。在一個實施例中，本文之界面活性劑為聚山梨醇酯 20 (PS20)。在又一實施例中，本文之界面活性劑為泊洛沙姆 188 (P188)。

【0099】「防腐劑」為以下化合物，其能夠視情況包含在調配物中以在本質上減少其中的細菌作用，從而例如促進多用途調配物之生產。潛在防腐劑的實例包括十八烷基二甲基苄基氯化銨、氯化六甲銨、苯扎氯銨 (烷基苄基二甲基氯化銨的混合物，其中烷基為長鏈化合物) 及苄索氯銨。其他類型的防腐劑包括芳香醇，諸如苯酚、丁醇及苯甲醇，對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇及間甲酚。在一個實施例中，本文的防腐劑為苯甲醇。在一些實施例中，調配物不包含防腐劑。

【0100】「界面活性劑對治療性蛋白質之莫耳比率」(界面活性劑:蛋白質) 為界面活性劑對治療性蛋白質之比率，其中各組分係以克分子濃度 (亦稱為莫耳濃度) 表示。方程式 (1) 描繪了該比率：

$$莫耳比率(界面活性劑:蛋白質) = \frac{界面活性劑\,M}{治療性蛋白質\,M} \quad (1)$$

【0101】如本文所用，「原料藥」或「DS」係指經調配用於在投予給個體之前儲存 (例如，冷凍儲存) 的醫藥組成物。DS 具有的治療性蛋白質之濃度可大於將投予個體的治療性蛋白質之濃度。因此，在一些情況下，DS 在投予個體之前經稀釋。

【0102】如本文所用，「藥品」或「DP」係指呈其最終組態以使其準備好投予個體 (例如，呈最終小瓶組態) 的醫藥組成物。DP 中治療性蛋白質之濃度可以為將投予個體之濃度。替代性地，若 DP 與稀釋劑一起投予，或者若其意欲與其他治療劑組合投予，則 DP 之濃度可能高於其將投予個體之濃度

【0103】在本申請中，除非另有說明，否則所使用的技術可以參見以下幾個熟知的參考文獻，諸如：*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook 等人，1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press) 及 *PCR Protocols*: *A Guide to Methods and Applications* (Innis 等人 1990.Academic Press, San Diego, CA), and Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

【0104】適當地，除非另有說明，通常根據生產商定義的方案和/或參數進行涉及使用市售套組和試劑的步驟。因此，在描述本發明的方法及用途之前，應當理解的是，本揭露不限於所描述的具體方法、方案、細胞株、動物物

種或屬、構建體及試劑，當然彼等均可以改變。還應理解的是，本文所用的術語僅出於描述具體實施例的目的，而不旨在限制本發明的範圍，本揭露的範圍僅由所附申請專利範圍來限制。

【0105】 如本文所用，術語「多肽」是指由透過醯胺鍵 (也稱為胜肽鍵) 線性連接的單體 (胺基酸) 所組成的分子。該術語「多肽」是指兩個或多個胺基酸的任何鏈，並不表示產物的特定長度。因此，在「多肽」的定義中包括肽、二肽、三肽、寡肽、「蛋白質」、「胺基酸鏈」或用於指代兩個或多個胺基酸之鏈的任意其他術語，並且可以使用「多肽」代替此等術語中的任意術語或與其互換。該術語「多肽」亦指多肽的表現後修飾的產物，包括但不限於醣基化、乙醯化、磷酸化、醯胺化、透過已知保護/阻斷基團衍生化、蛋白水解或非天然出現的胺基酸修飾。多肽可以源自天然生物來源或透過重組技術產生，但不一定是從指定的核酸序列翻譯而來的。它可以以任何方式產生，包括透過化學合成。本揭露之多肽之大小可為約 3 個或更多個、5 個或更多個、10 個或更多個、20 個或更多個、25 個或更多個、50 個或更多個、75 個或更多個、100 個或更多個、200 個或更多個、500 個或更多個、1,000 個或更多個或 2,000 個或更多個胺基酸。多肽可以具有確定的三維結構，儘管它們不一定具有此類結構。具有確定的三維結構的多肽稱為折疊的，而不具有確定的三維結構但可以採用大量不同構形的多肽稱為未折疊的。

【0106】 「分離的」多肽或其變異體或衍生物是指非天然環境中的多肽。不需要特定純化水平。例如，一個分離的多肽可自其天然或自然環境中移除。出於本揭露之目的,在宿主細胞中表現的重組產生之抗體和蛋白質被視作經

分離的，視為已透過任何適宜技術分離、分級、或部分或實質上純化之天然或重組多肽。

【0107】本文中的術語「抗體」以最廣義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB) 及抗體片段，只要其等展示出預期抗原結合活性即可 (例如，抗體之抗原結合片段)。

【0108】如本文中所使用的術語「抗原結合分子」，在其最寬廣意義上係指特異性結合抗原決定位之分子。抗原結合分子之示例為免疫球蛋白及其衍生物（例如片段）。

【0109】「抗體片段」係指除完整抗體以外的分子，其包含結合完整抗體所結合抗原之完整抗體的一部分。抗體片段之實例包括（但不限於） Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、$F(ab')_2$、二價抗體、線性抗體、單鏈抗體分子（例如 scFv）及自抗原片段形成的多特異性抗體。

【0110】「結合域」意指與標靶表位、抗原、配體或受體特異性結合之化合物或分子的一部分。結合域可為以下分子之部分，諸如：抗體 (例如，單株、多株、重組、人源化及嵌合抗體)、抗體片段或其一部分 (例如，Fab 片段，$Fab'_2$、scFv 抗體、SMIP、域抗體、雙抗體、微抗體、scFv-Fc、親合體 (affibody)、奈米抗體及抗體之 VH 域及/或 VL 域)、受體、配體、適體及具有確定結合配偶體的其他分子。

【0111】如本文中所使用的術語「抗原結合部分 (antigen binding moiety)」，係指特異性結合抗原決定位之多肽分子。在一個實施例中，抗原結合部分能夠將其所附接之實體（例如，細胞激素或第二抗原結合部分）引導至

標靶位點，例如引導至載有抗原決定位的特定類型之腫瘤細胞或腫瘤基質。抗原結合部分包括如本文進一步定義的抗體及其片段。較佳抗原結合部分包括抗體之抗原結合域，其包含抗體重鏈可變區及抗體輕鏈可變區。在某些實施例中，抗原結合部分可包括如本文進一步所定義及本技術領域已知之抗體恆定區。可用之重鏈恆定區包括五種同型 (isotype) 中之任一者：α、δ、ε、γ 或 μ。可用之輕鏈恆定區包括二種同型中之任一者：κ 及 λ。

【0112】「交換型」Fab 分子 (亦稱為「Crossfab」) 意指 Fab 分子，其中 Fab 重鏈及 Fab 輕鏈之可變域或恆定域被交換（亦即彼此替換），亦即，交換型 Fab 分子包含由輕鏈可變域 VL 及重鏈恆定域 1 CH1 組成之肽鏈（VL-CH1，在 N 端至 C 端方向）、及由重鏈可變域 VH 及輕鏈恆定域 CL 組成之肽鏈（VH-CL，在 N 端至 C 端方向）。為清楚起見，在 Fab 輕鏈及 Fab 重鏈之可變域被交換之交換型 Fab 分子中，包含重鏈恆定域 1 CH1 之肽鏈在本文中稱為 (交換型) Fab 分子之「重鏈」。相反地，在 Fab 輕鏈及 Fab 重鏈之恆定域被交換之交換型 Fab 分子中，包含重鏈可變域 VH 之肽鏈在本文中稱為 (交換型) Fab 分子之「重鏈」。

【0113】與此相反，「習用」 Fab 分子意指其自然形式（亦即包含由重鏈可變域及恆定域組成之重鏈（VH-CH1，在 N 端至 C 端方向）及由輕鏈可變域及恆定域組成之輕鏈（VL-CL，在 N 端至 C 端方向））之 Fab 分子。

【0114】如本申請所用，術語「高度可變區」或「HVR」是指抗體可變域的每個區域，該區域在序列中是個高度變異的（「互補性決定區」或「CDR」）和/或形成結構上定義的環（「高度可變環」）和/或包含抗原接觸

殘基（「抗原接觸處」）。通常，抗體包含六個 HVR；三個在 VH 中（H1、H2、H3），且三個在 VL 中（L1、L2、L3）。在本文中，例示性 HVR 包括：

(a) 存在於胺基酸殘基 26 至 32 (L1)、50 至 52 (L2)、91 至 96 (L3)、26 至 32 (H1)、53 至 55 (H2) 及 96 至 101 (H3) 處之高度變異環 (Chothia 及 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))；

(b) 發生於胺基酸殘基 24 至 34 (L1)、50 至 56 (L2)、89 至 97 (L3)、31 至 35b (H1)、50 至 65 (H2) 及 95 至 102 (H3) 處之 CDR (Kabat 等人，同前述)；

(c) 抗原接觸存在於胺基酸殘基 27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)、及 93-101 (H3) 處 (MacCallum 等人 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))；及

(d) (a)、(b) 及/或 (c) 之組合，包括 HVR 胺基酸殘基 46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)、及 94-102 (H3)。

【0115】 除非另有說明，否則可變域中之 HVR 殘基及其他殘基 (例如 FR 殘基) 在本文中係根據 Kabat 等人 (同前述) 編號。

【0116】 術語「可變區 (variable region)」或「可變域 (variable domain)」係指參與抗體與抗原結合的抗體重鏈或輕鏈之域。天然抗體之重鏈及輕鏈 (分別為 VH 及 VL) 之可變域通常具有類似的結構，且每個域均包含四個保守性骨架區 (FR) 及三個高度可變區 (HVR)。(參見，例如，Kindt 等人 *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)。)單個 VH 或 VL 域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，可以使用 VH 或 VL 域從結合抗原的抗體中分離結合特定抗原的抗體，以分別篩選互補 VL 或 VH 域的文庫。參見例

如：Portolano 等人, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993)；Clarkson 等人, *Nature* 352:624-628 (1991)。

【0117】 本文中的術語「Fc 區域」，用於定義包含至少一部分恆定區域的免疫球蛋白重鏈的 C 端區域。該術語包括天然序列 Fc 區域和變異體 Fc 區域。在一個實施例中，人 IgG 重鏈 Fc 區域從 Cys226 或 Pro230 延伸至重鏈之羧基端。然而，Fc 區域的 C 端離胺酸 (Lys447) 可以存在或可以不存在。除非本文另有說明，否則 Fc 區或恆定區中胺基酸殘基之編號係根據 EU 編號系統，亦稱為 EU 索引，如 Kabat 等人 (同前述) 所述。

【0118】 「骨架 (framework)」或「FR」係指除高度可變區 (hypervariable region) (HVR) 殘基之外的可變域殘基。可變域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3、及 FR4。因此，HVR 及 FR 序列通常以如下順序出現在 VH (或 VL) 中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0119】 相對於參考多肽序列之「百分比 (%) 胺基酸序列同一性」或「百分比 (%) 序列同一性」，係指候選序列中胺基酸殘基與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同之百分比，在比對序列並引入差異後 (如有必要)，可實現最大的序列同一性百分比，並且不考慮將任何保留取代作為序列同一性之一部分。為確定百分比胺基酸序列同一性之目的而進行的比對可以本領域中技術範圍內之各種方式實現，例如，使用公眾可取得的電腦軟體諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 MEGALIGN® (DNASTAR) 軟體。本領域之技術人員可確定用於比對序列之合適參數，包括在所比較之序列全長上實現最大比對所需之任何算法。然而，出於本文的目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 產生 % 胺基酸序列同一性值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由建南德克公司編寫，原始程式碼

已與用戶文檔一起存檔於美國版權局，華盛頓特區，20559，並以美國版權註冊號 TXU510087 進行註冊。ALIGN-2 程式可從加利福尼亞南三藩市的建南德克公司公眾可取得，亦可以從原始程式碼進行編譯。ALIGN-2 程式應編譯為在 UNIX® 作業系統 (包括數位 UNIX® V4.0D) 上使用。所有序列比較參數均由 ALIGN-2 程式設置，並且沒有變化。

【0120】 在使用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較的情況下，既定胺基酸序列 A 對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 的 % 胺基酸序列同一性（其可替代性地表述為既定胺基酸序列 A，其對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 具有或包含一定 % 的胺基酸序列同一性）計算如下：

100 乘以分數 X/Y

其中 X 是序列比對程式 ALIGN-2 在 A 與 B 程式比對中評分為同一匹配的胺基酸殘基數，Y 是 B 中胺基酸殘基的總數。應當理解的是，在胺基酸序列 A 的長度不等於胺基酸序列 B 的長度的情況下，A 與 B 的 % 胺基酸序列同一性將不等於 B 與 A 的 % 胺基酸序列同一性。除非另有特別說明，否則如前一段所述，使用 ALIGN-2 電腦程式獲得本文使用的所有 % 胺基酸序列同一值。

【0121】 術語「嵌合」抗體是指其中重鏈及/或輕鏈的一部分源自特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈的其餘部分源自不同來源或物種的抗體。

【0122】 「人共通骨架」是代表一系列人免疫球蛋白 VL 或 VH 骨架序列中最常見的胺基酸殘基的骨架。通常，人免疫球蛋白 VL 或 VH 序列的選擇來自可變域序列的次群組。通常，序列之亞群為如 Kabat 等人 (同前述) 之亞群。在一個實施例中，對於 VL，亞組為如 Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組

κI。在一個實施例中，對於 VH，亞組為如 Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組 III。

【0123】「人源化 (humanized)」抗體係指包含來自非人 HVR 之胺基酸殘基及來自人 FR 之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人源化抗體將包括實質上所有至少一個 (且通常兩個) 變異域，其中所有或實質上所有 HVR (例如 CDR) 對應於非人抗體之其等，及所有或實質上所有 FR 對應對於人抗體之其等。人源化抗體視情況可包含衍生自人抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗體 (例如非人抗體) 之「人源化形式 (humanized form)」係指已經歷人源化之抗體。

【0124】術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，係指具有與天然抗體結構實質上類似的結構或具有含有如本文中所定義的 Fc 區的重鏈之抗體。

【0125】「人抗體 (human antibody)」為具有胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人或人體細胞產生或自利用人抗體譜系 (antibody repertoire) 或其他人抗體編碼序列之非人來源衍生之抗體之胺基酸序列。人抗體的該定義特定地排除包含非人抗原結合殘基之人源化抗體。人抗體可使用本領域中已知的各種技術（包括噬菌體顯示庫）來生產。Hoogenboom 和 Winter，*J. Mol. Biol.*，227: 381 (1991)；Marks 等人，*J. Mol. Biol.*，222: 581 (1991)。可用於製備人單株抗體之方法也描述於：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)。另見 van Dijk 及 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)。可藉由將抗原投予轉基因動物來製備人抗體，該轉基因動物已被改造

以反應予抗原攻擊而產生此等抗體，但其內源基因座已失去功能，例如，異源小鼠 (參見例如關於 XENOMOUSE™ 技術之美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號)。關於藉由人 B 細胞融合瘤技術產生之人抗體，另見例如，Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。

【0126】 如本文所用的術語「單株抗體」係指獲自實質上同源抗體群體之抗體，即包含群體的個別抗體是相同的和/或結合相同的抗原決定位，除了例如含有天然生成之突變或於單株抗體製劑生產過程中產生的可能的變異體抗體之外，此等變異體通常係以少量存在。與通常包括針對不同決定位 (抗原決定基) 之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之每個單株抗體係針對於抗原上的單一決定位。因此，修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同質之抗體群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，意欲根據本揭露使用的單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於雜交瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體展示方法、及利用包含全部或部分人免疫球蛋白基因座之基因轉殖動物之方法，本文描述此等方法及用於製備單株抗體之其他示例性方法。

【0127】 「裸抗體」係指未與異源部分 (例如，細胞毒性部分) 或放射性標記結合之抗體。裸抗體可存在於醫藥組成物中。

【0128】 「天然抗體」係指具有不同結構的天然生成之免疫球蛋白分子。例如，Ig 天然 IgG 抗體為約 146,000 道耳頓、由二條相同的輕鏈及二條相同的重鏈經二硫鍵鍵合所構成之異四聚體糖蛋白。從 N 端至 C 端，每條重鏈具有可變區 (VH)，亦稱為變異重鏈域或重鏈可變域，接著係三個恆定域（CH1、CH2 及 CH3）。類似地，從 N 端至 C 端，每條輕鏈具有可變區 (VL)，亦稱為

變異輕鏈域或輕鏈可變域，接著係輕鏈恆定 (CL) 域。基於其恆定域之胺基酸序列，抗體之輕鏈可被歸類為兩種類型中的一種，稱為卡帕 (κ) 及蘭姆達 (λ)。

【0129】 如本文所用，術語「半抗體」係指與一條免疫球蛋白輕鏈締合的一條免疫球蛋白重鏈。

【0130】 「分離的」抗體是從其自然環境的組分中分離出來之抗體。在一些實施例中，將抗體純化至大於 95% 或 99% 純度，藉由 (例如) 電泳 (例如 SDS-PAGE、等電位聚焦 (IEF)、毛細管電泳) 或層析 (例如，離子交換或反相 HPLC) 來測定。關於評估抗體純度之方法的綜述，參見例如 Flatman 等人，*J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

【0131】 抗體之「類別 (class)」係指為其重鏈所具有的恆定域或恆定區之類型。有五大類抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且該等種類中之若干種可進一步分為亞類 (同型)，例如 $IgG_1$、$IgG_2$、$IgG_3$、$IgG_4$、$IgA_1$ 及 $IgA_2$。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。

【0132】 如本文所用，術語「分化簇 3」或「CD3」涉及來自任何脊椎動物來源的任何天然 CD3，包括哺乳動物，例如靈長類動物 (例如，人類及食蟹獼猴 (cyno)) 和嚙齒動物 (例如，小鼠及大鼠)，除非另有說明，包括例如 CD3ε、CD3γ、CD3α 及 CD3β 鏈。該術語涵蓋「全長」、未處理之 CD3 (例如未處理或未修飾之 CD3ε 或 CD3γ) 以及在細胞處理中得到的任何形式的 CD3。該術語亦涵蓋天然生成之 CD3 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。CD3 包括例如：人類 CD3ε 蛋白 (NCBI RefSeq No.NP_000724)，其長度為 207 個胺基酸；人 CD3γ 蛋白 (NCBI RefSeq No.NP_000064)，其長度為 182 個胺基酸，食蟹獼猴 CD3ε 蛋白 (NCBI RefSeq No. NP_001270544.1)，其長度為 198 個

胺基酸；食蟹獼猴 CD3γ 蛋白 (NCBI RefSeq No. NP_001270839.1)，其長度為 181 個胺基酸。

【0133】 除非另有說明，否則如本文所使用之術語「分化簇 20」或「CD20」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 CD20，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如，人類) 和嚙齒類動物 (例如，小鼠及大鼠)。術語涵蓋「全長」未經加工的 CD20 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 CD20。該術語亦涵蓋天然生成之 CD20 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。CD20 包括例如人 CD20 蛋白 (參見例如 NCBI RefSeq 編號 NP_068769.2 及 NP_690605.1)，其長度為 297 個胺基酸且可例如從缺少 5' UTR 之一部分的變異 mRNA 轉錄本 (參見例如 NCBI RefSeq 編號 NM_021950.3) 或更長的變異 mRNA 轉錄本 (參見例如 NCBI RefSeq 編號 NM_152866.2) 產生。

【0134】 如本文所用，術語「FcRH5」或「片段可結晶受體樣 5」係指來自任何脊椎動物來源的任何天然 FcRH5，包括哺乳動物，例如靈長類動物 (例如，人類) 及嚙齒動物 (例如，小鼠及大鼠)，除非除另有說明外，其包括「全長」未處理的 FcRH5，以及因在細胞中處理所產生之任何形式的 FcRH5。該術語亦涵蓋天然生成之 FcRH5 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。FcRH5 包括例如人類 FcRH5 蛋白 (UniProtKB/Swiss-Prot ID：Q96RD9.3)，其長度為 977 個胺基酸。

【0135】 除非另有說明，否則如本文所使用之術語「HER2」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 HER2，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如，人類) 以及嚙齒動物 (例如，小鼠及大鼠)。術語涵蓋「全長」未經加工的 HER2 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 HER2。該術語亦涵蓋天然

生成之 HER2 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。HER2 包括例如人類 HER2 蛋白 (參見例如 NCBI RefSeq No. NP_001276865)，其長度為 1240 個胺基酸。HER2 之域 IV 為最靠近細胞膜的細胞外蛋白質區域。域 IV 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

【0136】 術語「抗 CD20/抗 CD3 抗體」、「抗 CD20/抗 CD3 抗體」、「抗 CD20/抗 CD3 TDB」及「抗 CD20/抗 CD3 TCB」或其變異體係指能夠以足夠親和力與 CD20 及 CD3 結合，從而使得該抗體可用為靶向 CD20 及/或 CD3 之診斷劑及/或治療劑之多特異性抗體 (例如，雙特異性抗體)。在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 抗體與無關、非 CD3 蛋白質及/或非 CD20 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD3 及/或 CD20 結合約 10%，其藉由例如放射免疫檢定 (RIA) 所測量。在某些實施例中，與 CD20 及/或 CD3 中之各者結合的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體具有 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或 ≤ 0.001 nM (例如，$10^{-8}$ M 或更小，例如，$10^{-8}$ M 至 $10^{-13}$ M，例如，$10^{-9}$ M 至 $10^{-13}$ M) 之解離常數 ($K_D$)。在某些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 抗體與在來自不同物種的 CD3 之間保守的 CD3 表位及/或在來自不同物種的 CD20 之間保守的 CD20 表位結合。可用於本揭露之方法中的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包括 PCT 公開號 WO 2015/095392 中所述之任何抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，該 PCT 公開全文以引用方式併入本文中。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為抗 CD20/抗 CD3 T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB)。在一個特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為莫蘇妥珠單抗 (亦稱為 BTCT4465A 或 RG 7828)，如國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 117 (WHO 藥物資訊，第 31 卷，第 2 號，2017 年，第 304-305 頁) 所定義的。在其他實施例

中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為美國專利第 9,914,776 號中所述之 T 細胞活化雙特異性抗原結合分子 (例如，2+1 TCB)，該專利全文以引用方式併入本文中。在一個特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為格菲妥單抗 (亦稱為 RO 7082859 或 RG6026)，如國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 121 所定義 (WHO 藥物資訊 (國際非專利藥品名稱)，推薦 INN：清單 83，2020 年，第 34 卷，第 1 期，第 39 頁)，且 CAS 註冊編號為 2229047-91-8。

【0137】 術語「抗 FcRH5/抗 CD3 抗體」、「抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體」、「抗 FcRH5/抗 CD3 TDB」或其變異體係指能夠以足夠親和力與 FcRH5 及 CD3 結合，從而使得該抗體可用為靶向 FcRH5 及/或 CD3 之診斷劑及/或治療劑之多特異性抗體 (例如，雙特異性抗體)。在一個實施例中，抗 FcRH5/抗CD3 雙特異性抗體與無關、非 CD3 蛋白質及/或非 FcRH5 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD3 及/或 FcRH5 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定法 (RIA) 所測量。在某些實施例中，與 FcRH5 及/或 CD3 中之各者結合的抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體具有 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或 ≤ 0.001 nM (例如，$10^{-8}$ M 或更小，例如，$10^{-8}$ M 至 $10^{-13}$ M，例如，$10^{-9}$ M 至 $10^{-13}$ M) 之解離常數 ($K_D$)。在某些實施例中，抗 FcRH5/抗 CD3 抗體與在來自不同物種的 CD3 之間保守的 CD3 表位及/或在來自不同物種的 FcRH5 之間保守的 FcRH5 表位結合。可用於本揭露之方法中的抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包括 PCT 公開號 WO 2016/205520、WO 2015/095392 及 WO 2014/210064 以及美國專利第 10,323,094 號中所述之任何抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體，該等專利全文以引用方式併入本文中。在一些情況下，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體為抗 FcRH5/抗 CD3 T 細胞依賴性雙特異性抗體。在一個特

定實施例中，抗 FcRH5 抗體為頭孢他單抗 (亦稱為 BFCR4350A 或 RO7187797)，描述於 WHO 藥物資訊 (國際非專利藥品名稱)，推薦 INN：清單 84，第 34 卷，第 3 期，2020 年出版 (參見第 701 頁) 中，並具有 2249888-53-5 之 CAS 註冊編號。頭孢他單抗為結合 FcRH5 及 CD3 的 Fc 工程化、人源化、全長非醣基化 IgG1 κ T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB)。

【0138】 術語「抗 HER2/抗 CD3 抗體」、「抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體」、「抗 HER2/抗 CD3 TDB」或其變異體係指能夠以足夠親和力與 HER2 及 CD3 結合，從而使得該抗體可用為靶向 HER2 及/或 CD3 之診斷劑及/或治療劑之多特異性抗體 (例如，雙特異性抗體)。在一個實施例中，抗 HER2/抗CD3 雙特異性抗體與無關、非 CD3 蛋白質及/或非 HER2 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD3 及/或 HER2 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定法 (RIA) 所測量。在某些實施例中，與 HER2 及/或 CD3 中之各者結合的抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體具有 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或 ≤ 0.001 nM (例如，$10^{-8}$ M 或更小，例如，$10^{-8}$ M 至 $10^{-13}$ M，例如，$10^{-9}$ M 至 $10^{-13}$ M) 之解離常數 ($K_D$)。在某些實施例中，抗 HER2/抗 CD3 抗體與在來自不同物種的 CD3 之間保守的 CD3 表位及/或在來自不同物種的 HER2 之間保守的 HER2 表位結合。可用於本揭露之方法中的抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體包括 PCT 公開號 WO 2015/095392 中所述之任何抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體，該 PCT 公開全文以引用方式併入本文中。在一些情況下，抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體為抗 HER2/抗 CD3 T 細胞依賴性雙特異性抗體。在一個特定實施例中，抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體 (抗 HER2/抗 CD3 TDB) 為魯尼莫單抗，如

國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 124 (WHO 藥物資訊，第 34 卷，第 4 期，2020 年，第 1031 頁) 中所定義，且 CAS 註冊編號為 2361325-98-4。

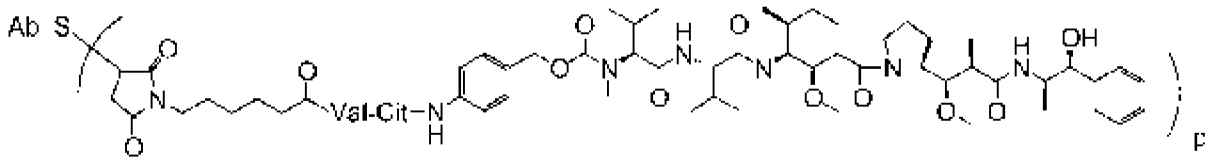
【0139】 除非另有說明，否則如本文所使用之術語「分化簇 79b」或「CD79b」是指來自任何脊椎動物來源之任何天然 CD79b，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如，人類) 及嚙齒類動物 (例如，小鼠和大鼠)。術語涵蓋「全長」未經加工的 CD79b 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 CD79b。該術語亦涵蓋天然生成之 CD79b 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。CD79b 包括例如人類 CD79b 蛋白 (NCBI RefSeq No.NP_000617)，其長度為 229 個胺基酸。

【0140】 術語「抗 CD79b 抗體」及「結合至 CD79b 之抗體」係指能夠以足夠親和力結合 CD79b，從而使得該抗體可用作靶向 CD79b 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，抗 CD79b 拮抗劑抗體與無關、非 CD79b 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD79b 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，結合至 CD79b 之抗體具有 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或≤ 0.001 nM (例如 $10^{-8}$ M 或更低，例如 $10^{-8}$ M 至 $10^{-13}$ M，例如 $10^{-9}$ 至 $10^{-13}$ M) 之解離常數 ($K_D$)。在某些實施例中，抗 CD79b 抗體結合至 CD79b 之表位，其在不同物種之 CD79b 為保守的。

【0141】 如本文所用，術語「帕羅托珠單抗維多汀」係指具有 IUPHAR/BPS 編號 8404、KEGG 編號 D10761 或 CAS 註冊編號 1313206-42-6 之抗 CD79b 抗體藥物結合物。帕羅托珠單抗維多汀-piiq 亦可互換地稱為「帕

羅托珠單抗維多汀」、「huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE」、「DCDS4501A」或「RG7596」。

【0142】在一些實施例中，使用包含下式的抗體藥物結合物：




【0143】其中 Ab 為帕羅托珠單抗，且其中 p 係在 1 與 8 之間。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物為 huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE。在一些實施例中，抗體藥物結合物為帕羅托珠單抗維多汀-piiq (CAS 註冊編號 1313206-42-6)。

【0144】在一些實施例中，抗體藥物結合物為帕羅托珠單抗維多汀-piiq，如 WHO 藥物資訊，第 26 卷，第 4 期，2012 年中所述 (擬定 INN：清單 108），其全部內容藉由引用明確地併入本文。如 WHO 藥物資訊，第 26 卷，第 4 期，2012 年中所示，帕羅托珠單抗維多汀-piiq 具有以下結構：免疫球蛋白 G1-κ 奧瑞他汀 (auristatin) E 結合物，抗[智人 CD79B (免疫球蛋白相關之 CD79β)]，與奧瑞他汀 E 結合之人源化單株抗體；γ1 重鏈 (1-447) [人源化 VH (智人 IGHV3-66*01 (79.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) – 智人 IGHG1*03 (CH1 R120>K (214) (121-218)，鉸鏈 (219-233)、CH2 (234-343)、CH3 (344-448)、CHS (449-450)) (121-450)]，(220-218')-二硫鍵 (若未結合)，具有 κ 輕鏈 (1'-218') [人源化 V-κ (智人 IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -智人 IGKC*01 (113'-218')]；二聚體 (226-226":229-229")-雙二硫鍵；經由可裂解之馬來醯亞胺己醯基-戊醯基-瓜胺酸基-對胺基苄基胺基甲酸酯 (mc-

val-cit-PABC) 連接子，以平均 3 與 4 個半胱胺醯基與單甲基奧瑞他汀 E (MMAE) 結合。

【0145】「個體」或「受試者」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴養的動物 (例如牛、綿羊、貓、狗和馬)、靈長類動物 (例如人及非人類靈長類動物諸如猴)、兔以及嚙齒動物 (例如小鼠及大鼠)。在某些實施例中，個體或受試者為人類。

【0146】如本文所用，「投予」意指向個體給予一定劑量的治療性蛋白質 (例如，TDB 或 TCB) 或組成物 (例如，醫藥組成物，例如包含本揭露之治療性蛋白質 (例如，TDB 或 TCB) 的醫藥組成物) 之方法。例如，本文所述之方法中所用的醫藥組成物可例如經靜脈內、皮下、皮內、肌內、動脈內、腹膜內、病灶內、顱內、關節內、前列腺內、胸膜內、氣管內、鼻內、玻璃體內、陰道內、直腸內、外用、腫瘤內、腹膜、結膜下、囊內、黏膜、心包內、臍內、眼內、口服、外用、局部、經吸入、經注射、經輸注、經連續輸注、經局部直接灌注浴靶細胞、經導管、經灌洗、經乳脂或脂質組成物進行投予。投予方法可以根據多種因素而變化 (例如，投予之醫藥組成物以及待治療之病況、疾病或疾患的嚴重程度)。

【0147】如本文所用，「一周」是 7 天 ± 2 天。

【0148】如本文中所使用的「治療 (treatment)」(及其語法變異體，諸如「治療 (treat)」或「治療 (treating)」)，係指試圖改變受治療個體之疾病自然病程的臨床干預，並且可進行預防或在臨床病理過程中執行。期望之治療效果包括但不限於預防疾病之發生或複發、減輕症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理後果、預防轉移、降低疾病進展之速度、改善或減輕疾病狀態、緩解或改善

預後。在一些實施例中，本揭露之醫藥組成物係用於延遲疾病發展或減慢疾病之進程。

【0149】如本文所用，「增強個體的免疫功能」意指誘導、引起、刺激、維持或放大先天或後天免疫反應。在一些實施例中，增強免疫功能包括增強 T 細胞功能。在一個實施例中，增強之位準為至少 50%，替代性地為 60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%。測量這種增強的方式是本技術領域中具有通常知識者已知的。

【0150】如本文所用，「增強 T 細胞功能」意指誘導、引起或刺激 T 細胞以具有持續或放大的生物學功能，或更新或重新活化耗盡的或不活化的 T 細胞。增強 T 細胞功能的實例包括：相對於干預之前的此類位準，自 CD8+ T 細胞的 γ-干擾素分泌增加、增殖增加、抗原反應性 (例如病毒、病原體或腫瘤清除率) 增加。在一些實施例中，增強之位準為至少 50%，替代性地為 60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%、300%、400%、500%。測量這種增強的方式是本技術領域中具有通常知識者已知的。

【0151】如本文所使用，病症或疾病的「延遲進展」意旨延緩、阻礙、減緩、延遲、穩定及/或推遲疾病或病症 (例如細胞增殖性病症，例如癌症) 的發展。此延緩可具有不同時間長度，視所治療之疾病及/或受試者之病史而定。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，使得該受試者不發展該疾病。舉例而言，可延緩晚期癌症，諸如癌轉移發展。

【0152】「降低或抑制」意指引起總體減少的能力，較佳為 20% 或更大、更佳為 50% 或更大、最佳為 75%、85%、90%、95% 或更大。在某些實施例中，減少或抑制可涉及經抗體 Fc 區媒介的抗體效用功能，此類效用功能

具體包括補體依賴性細胞毒性 (CDC)、抗體依賴性細胞毒性 (ADCC) 及抗體-依賴性細胞吞噬作用 (ADCP)。

【0153】「病症」為將受益於治療之任何病況，其包括但不限於包括使哺乳動物易患相關病症的病理性病況之慢性及急性病症或疾病。

【0154】術語「細胞增殖性病症」及「增殖性病症」係指與某種程度的異常細胞增殖相關之病症。在一個實施例中，細胞增殖性病症為癌症。在一個具體實例中，細胞增殖性病症為腫瘤。

【0155】術語「癌症」和「癌性」係指或描述哺乳動物中通常以不受調控的細胞生長為特徵的生理狀況。癌症的實例包括但不限於癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴樣惡性腫瘤。此類癌症之更特定的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、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃或胃臟癌 (包括胃腸道癌及胃腸間質瘤癌)、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝臟癌 (liver cancer)、膀胱癌、尿道癌、肝癌、乳癌、大腸癌、直腸癌、大腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌、唾液腺癌、腎臟或腎癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌 (hepatic carcinoma)、肛門癌、陰莖癌、黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、肢端雀斑樣痣黑色素瘤、結節性黑色素瘤、多發性骨髓瘤及 B 細胞淋巴瘤 (包括低惡性度/濾泡性非何杰金氏淋巴癌 (NHL)；小淋巴球性 (SL) NHL；中級/濾泡性 NHL；中級瀰漫性 NHL；高惡性度免疫母細胞性 NHL；高惡性度淋巴母細胞性 NHL；高惡性度小非裂解細胞 NHL；巨大腫塊 (bulky disease) NHL；被套細胞淋巴瘤；AIDS 相關淋巴瘤；及華氏巨球蛋白血症)；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；及移植後淋巴增生性疾病 (PTLD)，以及與母斑症有關的異常血管增生、水腫 (諸如與腦腫瘤相關的)、Meigs 氏症候群、腦癌以及頭頸癌，以及相關轉移。在某些實施例中，適合用本揭露之抗體治療之癌症包括乳癌、大腸直腸癌、胃癌、直腸癌、非小細胞肺癌、膠質母細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)、腎細胞癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、軟組織肉瘤、卡波西肉瘤、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、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑色素瘤、乳癌、胃癌、大腸直腸癌 (CRC) 及肝細胞癌。又，在一些實施例中，癌症係選自：非小細胞肺癌、大腸直腸癌、胃癌、神經膠質母細胞瘤及乳癌，包括彼等癌症之轉移形式。在其他實施例中，癌症選自排除何杰金氏淋巴瘤但包括以下之一類成熟 B 細胞癌症：瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、生發中心 B 細胞樣 (GCB) DLBCL、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、緣帶淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom macroglobulinemia, WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma, BL)、B 細胞前淋巴球白血病、脾臟緣帶淋巴瘤、毛細胞白血病、無法分類的脾臟淋巴瘤/白血病、脾臟瀰漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、毛細胞白血病變異體、重鏈病、α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織之結外緣帶淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)、結節性緣帶淋巴瘤、小兒結節性緣帶淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、CNS 之原發性 DLBCL、原發性皮膚

DLBCL，腿型、老年人之 EBV 陽性 DLBCL、與慢性發炎相關的 DLBCL、淋巴瘤樣肉芽腫病、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、在 HHV8 相關多中心卡斯爾曼氏病中引起的大 B 細胞淋巴瘤、原發性滲出液淋巴瘤：具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與伯基特淋巴瘤之間的特徵之無法分類的 B 細胞淋巴瘤、及具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與典型何杰金氏淋巴瘤之間的特徵之無法分類的 B 細胞淋巴瘤。

【0156】 術語「HER2 陽性」癌症包含 HER2 含量高於正常含量之癌細胞。HER2 陽性癌症的實例包括 HER2 陽性乳癌及 HER2 陽性胃癌。視情況，HER2 陽性癌症具有 2+ 或 3+ 的免疫組織化學 (IHC) 評分及/或原位雜交 (ISH) 擴增比 ≥2.0。在一些情況下，HER2 陽性癌症為 HER2 陽性實性瘤。另外地或替代性地，HER2 陽性癌症可以為局部晚期或轉移性 HER2 陽性癌症。在一些情況下，HER2 陽性癌症為 HER2 陽性乳癌或 HER2 陽性胃癌。在一些實施例中，HER2 陽性癌症係選自由以下所組成之群組：HER2 陽性胃食管連接部癌、HER2 陽性大腸直腸癌、HER2 陽性肺癌 (例如，HER2 陽性非小細胞肺癌)、HER2 陽性胰腺癌、HER2 陽性膀胱癌、HER2 陽性唾腺管癌、HER2 陽性卵巢癌 (例如，HER2 陽性上皮性卵巢癌) 或 HER2 陽性子宮內膜癌。

【0157】 術語「FcRH5 陽性癌症」指代包含在其表面表現 FcRH5 的細胞的癌症。出於確定細胞是否在表面上表現 FcRH5 之目的，認為 FcRH5 mRNA 表現與細胞表面上之 FcRH5 表現相關。在一些實施例中，FcRH5 mRNA 之表現係藉由選自原位雜交及 RT-PCR (包括定量 RT-PCR) 的方法確定。替代性地，FcRH5 在細胞表面上之表現可例如在諸如免疫組織化學、FACS 等方法中使用對 FcRH5 的抗體來確定。在一些實施例中，FcRH5 為 FcRH5a、

FcRH5b、FcRH5c、UniProt 標識符 Q96RD9-2 及/或 FcRH5d 中之一者或多者。在一些實施例中，FcRH5 為 FcRH5c。FcRH5 陽性癌症的特定實例包括 FcRH5 陽性多發性骨髓瘤 (MM)、FcRH5 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL)、FcRH5 陽性被套細胞淋巴瘤 (MCL)、FcRH5 陽性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、FcRH5 陽性濾泡性淋巴瘤 (FL)、FcRH5 陽性急性骨髓性白血病 (AML)、FcRH5 陽性骨髓化生不良症候群 (MDS)、FcRH5 陽性慢性骨髓性白血病 (CML)、FcRH5 陽性慢性骨髓單核球性白血病、FcRH5 陽性急性前骨髓細胞性白血病 (APL)、FcRH5 陽性慢性骨髓增生性失調、FcRH5 陽性血小板白血病、FcRH5 陽性前驅 B 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-B-ALL)、FcRH5 陽性前驅 T 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-T- ALL)、FcRH5 陽性肥胖細胞病、FcRH5 陽性肥胖細胞白血病、FcRH5 陽性肥胖細胞肉瘤、FcRH5 陽性骨髓性肉瘤、FcRH5 陽性淋巴球性白血病及 FcRH5 陽性未分化白血病。

【0158】 如本文所用，術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增生，無論惡性或良性，及所有癌前及癌性細胞及組織。如本文中所提及，術語「癌症」、「癌性」、「細胞增生性病症」、「增生性病症」及「腫瘤」不相互排斥。

【0159】 如本文所用，術語「腫瘤抗原」可理解為那些在腫瘤細胞上呈遞的抗原。這些抗原可在細胞表面上用細胞外部分呈遞，其通常與分子之跨膜及細胞質部分合併。這些抗原有時只能由腫瘤細胞呈遞，而不能由正常細胞呈遞。腫瘤抗原可僅僅在腫瘤細胞上表現，或者與正常細胞相比可以表示腫瘤特異性突變。在此情況下，它們被稱為腫瘤特異性抗原。更常見的是由腫瘤細胞及正常細胞呈遞的腫瘤抗原，並且它們被稱為腫瘤相關抗原。與正常細胞相

比，這些腫瘤相關抗原可過表現，或者由於與正常組織相比腫瘤組織的結構較不緊湊，因此能夠用於腫瘤細胞中的抗體結合。

【0160】「效用功能 (effector function)」，係指歸因於抗體的 Fc 區域的那些生物活性，其隨抗體同型而變化。抗體效用功能的實例包括：C1q 結合和補體依賴性細胞毒性 (CDC)；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性 (ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體 (例如 B 細胞受體) 的下調；以及 B 細胞活化。

【0161】如本文所用，術語「效應細胞」指代在其表面展示效應部分受體（例如，細胞激素受體）及/或 Fc 受體的淋巴球群體，它們透過此等受體來結合效應部分（例如，細胞激素）及/或抗體的 Fc 區並有助於破壞標靶細胞，例如腫瘤細胞。效應子細胞可例如介導細胞毒性或吞噬反應。效應細胞包括但不限於效應 T 細胞，諸如 $CD8^+$ 細胞毒性 T 細胞、$CD4^+$ 輔助 T 細胞、γδ T 細胞、NK 細胞、淋巴激素活化的殺手細胞 (LAK) 細胞和巨噬細胞/單核細胞。

【0162】「促進 Fc 域之第一次單元及第二次單元之締合之修飾」係對胜肽主鏈的操作或對 Fc 域次單元之轉譯後修飾，其減少或阻止包含 Fc 域次單元之多肽與相同多肽之締合形成同源二聚體。本文所用之促進締合之修飾，特別包括對期望締合之兩個 Fc 域次單元（亦即 Fc 域之第一次單元及第二次單元）中的各所進行之單獨修飾，其中，該修飾彼此互補，以便促進兩個 Fc 域次單元之締合。例如，促進締合之修飾可改變一個或兩個 Fc 域次單元之結構或電荷，以分別使其在空間或靜電上有利。因此，（雜）二聚化發生在包含第一 Fc 域次單元之多肽與包含第二 Fc 域次單元之多肽之間，其就進一步融合到每個次單元（例如，抗原結合部分）的組分而言可能有所不同。在一些實施例中，

促進締合之修飾包括 Fc 域中之胺基酸突變，特別是胺基酸取代。在一個特定實施例中，促進締合之修飾包括 Fc 域之兩個次單元的每一個中之單獨的胺基酸突變，特別是胺基酸取代。

【0163】「活化 Fc 受體」為在與抗體之 Fc 區接合之後引發刺激攜帶受體之細胞執行效應子功能之信號傳導事件的 Fc 受體。活化 Fc 受體包括 FcγRIIIa (CD16a)、FcγRI (CD64)、FcγRIIa (CD32) 及 FcαRI (CD89)。

【0164】如本文所用，術語「工程改造 (engineer)、經工程改造的 (engineered)、工程改造 (engineering)」係視為包括對肽主鏈的任何操作或天然存在的或重組的多肽或其片段的轉譯後修飾。工程改造包括修改胺基酸序列、醣基化模式、或單個胺基酸的側鏈基團，以及這些方法的組合。「工程改造」（特別是帶有前綴「醣基」）以及術語「醣基化工程改造」，包括細胞醣基化機制的代謝工程改造，包括寡糖合成途徑的遺傳操作，以達成在細胞內表現之醣蛋白的改變醣基化。另外，醣基化改造包括突變及細胞環境對醣基化之反應。在一實施例中，醣基化改造係改變醣基轉移酶活性。在一特定實施例中，該改造會改變葡萄糖胺基轉移酶活性及/或岩藻糖基轉移酶活性。醣基化工程改造可用於獲得「具有增加之 GnTIII 活性的宿主細胞」（例如，已被操縱以表現增加水平之一種或多種具有 β(1,4)-N-乙醯葡糖胺基轉移酶 III (GnTIII) 活性的多肽的宿主細胞）、「具有增加之 ManII 活性的宿主細胞」（例如，已被操縱以表現增加水平之一種或多種具有 α-甘露糖苷酶 II (ManII) 活性的多肽的宿主細胞）、或「具有降低之 α(1,6)-岩藻糖基轉移酶活性的宿主細胞」（例如，已被操縱以表現降低水平之 α(1,6) 糖岩藻基轉移酶的宿主細胞）。

【0165】術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已向其中引入外源核酸的細胞，包括該等細胞的子代細胞。宿主細胞包括「轉化子」和「轉化細胞」，其包括原代轉化細胞及由其衍生的子代細胞，而與傳代次數無關。子代細胞之核酸含量可能與親代細胞不完全相同，但可能含有突變。本文中包括具有與原始轉化細胞中篩選或選擇的功能或生物活性相同的功能或生物活性的突變子代細胞。宿主細胞為可用於產生用於本揭露之蛋白質的任何類型之細胞系統。在一實施例中，改造宿主細胞以容許產生具有經修飾寡醣之抗體。在某些實施例中，宿主細胞已經操作以表現增加含量之一種或多種具有 β(1,4)-N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶 III (GnTIII) 活性的多肽。在某些實施例中，宿主細胞已進一步經操作以表現增加含量之一種或多種具有 α-甘露糖苷酶 II (ManII) 活性的多肽。宿主細胞包括培養細胞，例如，哺乳動物培養細胞，諸如 CHO 細胞、BHK 細胞、NS0 細胞、SP2/0 細胞、YO 骨髓瘤細胞、P3X63 小鼠骨髓瘤細胞、PER 細胞、PER.C6 細胞或融合瘤細胞、酵母細胞、昆蟲細胞及植物細胞，僅舉數例，但亦包含基因轉殖動物、基因轉殖植物或培養植物或動物組織內所含的細胞。

【0166】如本文所用，術語「具有 GnTIII 活性的多肽」指代能夠催化將 β-1,4 鍵聯中之 N-乙醯葡糖胺 (GlcNAc) 殘基加成至 N-聯鎖寡醣之三甘露糖核的 β-聯鎖甘露糖苷。此術語包括表現出類似於但未必相同於 β(1,4)-N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶 III (亦稱為 β-1,4-甘露糖基-醣蛋白 4-β-N-乙醯基葡萄糖胺基-轉移酶 (EC 2.4.1.144)，根據 Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB)) 之活性之酶促活性 (如在特定生物分析中所測量且具有或不具有劑量依賴性) 的融合多肽。在確實存在劑量

依賴性的情況下，它不需要與 GnTIII 的相同，而是與 GnTIII 相比與給定活性的劑量依賴性基本相似（亦即，相對於 GnTIII，候選多肽將展現出更大的活性或少了不超過約 25 倍、較佳少了不超過約十倍、最佳少了不超過約三倍的活性）。在某些實施例中，具有 GnTIII 活性之多肽為包含 GnTIII 之催化域及異源性高爾基 (Golgi) 駐留多肽之高爾基定位域的融合多肽。特定而言，高爾基定位域為甘露糖苷酶 II 或 GnTI 之定位域，最特定地為甘露糖苷酶 II 之定位域。或者，高爾基定位域係選自由以下所組成之群組：甘露糖苷酶 I 之定位域、GnTII 之定位域及 α1,6 核心岩藻糖基轉移酶之定位域。生成該等融合多肽及使用其產生具有增加之反應功能之抗體的方法揭示於 WO2004/065540、美國臨時專利申請案第 60/495,142 號及美國專利申請公開案第 2004/0241817 號中，該等案件之全部內容以引用方式明確併入本文中。

【0167】 如本文所用，術語「高基氏體定位域」指代高基氏體駐留多肽的胺基酸序列，其負責將多肽錨定到高基氏體複合物中的位置處。通常，定位域包含酶之胺基末端「尾部」。

【0168】 如本文所用，術語「具有 ManII 活性的多肽」指代能夠催化 N-聯鎖寡醣的分支鏈 $GlcNAcMan_5GlcNAc_2$ 甘露糖中間產物中的末端 1,3- 及 1,6-聯鎖 α-D-甘露糖殘基之水解的多肽。此術語包括表現出類似於但未必相同於高爾基 α-甘露糖苷酶 II (亦稱為甘露糖基寡醣 1,3-1,6-α-甘露糖苷酶 II (EC 3.2.1.114)，根據 Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB)) 之活性之酶促活性的多肽。

【0169】 醫藥組成物 (例如，包含治療性蛋白質的醫藥組成物) 的「有效量」為至少達到預期的治療或預防結果 (諸如，特定疾患 (例如，細胞增生性病

症，例如癌症) 之可測量之改善) 所需之最小量。本文中之有效量可根據諸如以下因素而變化：患者之疾病病況、年齡、性別及體重，以及抗體引發個體發生所需反應之能力。有效量亦為該治療之任意毒性或有害效應被治療有益效應超過的量。對於預防性用途，有益或所期望的結果包括諸如以下之結果：降低疾病之風險、減輕未來疾病之嚴重程度或延緩疾病發作 (例如，延遲疾病、其併發症及在疾病未來發展期間所呈現之中間病理學表型的生物化學、組織學及/或行為症狀)。對於治療用途而言，有益或所需結果包括諸如以下之臨床結果：減少由疾病引起之一種或多種症狀、提高患病者之生活品質、降低治療疾病所需之其他藥物的劑量、增強另一藥劑之作用（諸如經由靶向）、延緩疾病進展及/或延長存活期。就癌症或腫瘤而言，有效量之藥物可具有以下效果：減少癌細胞數；減小腫瘤尺寸；抑制 (亦即，在一定程度上減緩或在理想情況下終止) 癌細胞浸潤入週邊器官中；抑制 (亦即，在一定程度上減緩或在理想情況下終止) 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該疾患相關之症狀中的一者或多者。有效量可於一次或多次投予中投予。出於本揭露的目的，藥物、化合物或醫藥組成物的有效量為足以直接或間接完成預防性或治療性治療的量。如在臨床背景中理解，藥物、化合物或藥物組成物之有效量可與或不與另一藥物、化合物或醫藥組成物聯合而達成。因此，在投予一種或多種治療劑之上下文中可慮及「有效量」，且若單個藥劑與一種或多種其他藥劑聯合而可實現或已實現所需結果，則該單個藥劑可視為以有效量給出。

【0170】 術語「藥品仿單」用於指涉通常包含在治療性產品的商業包裝中的說明，該說明包含有關使用此等治療性產品的適應症、用法、劑量、投予途徑、聯合療法、禁忌症及/或警告等資訊。

【0171】術語「PD-1 軸結合拮抗劑」係指如下分子：抑制 PD-1 軸結合搭配物與其結合搭配物中之一者或多者之相互作用，以便移除由 PD-1 傳信軸上之傳信產生的T細胞功能障礙，其結果為恢復或增強 T細胞功能（例如增殖、細胞介素產生、靶細胞殺死）。如本文所使用，PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。

【0172】術語「PD-1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-L1、PD-L2) 之交互作用引起的訊息轉導。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。在具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之結合。例如，PD-1 結合拮抗劑包括抗 PD-1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-1 媒介的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。於一個具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所揭示之 MDX-1106 (納武利尤單抗)。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所述之 MK-3475 (派姆單抗)。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所述之 AMG 404。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所述之 REGN2810 (西米普利單抗；LIBTAYO®)。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文及 PCT 公開號 WO 2017/058780 中所述之 AMP-224。

【0173】術語「PD-L1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1、B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合配偶體之結合的分子。在具體態樣中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及/或 B7-1 之結合。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑包括抗 PD-L1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1、B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L1 媒介的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。在一個具體態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所述之阿替利珠單抗 (MPDL3280A)。在另一具體態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文和 PCT 公開號 WO 2016/201425 中所述之 MDX-1105 (BMS-936559)。在另一具體態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所述之 MEDI4736 (度伐魯單抗)。

【0174】術語「PD-L2 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其任一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1) 之交互作用引起的信號轉導。在一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為抑制 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。在具體方面，PD-L2 結合拮抗劑抑制 PD-L2 與 PD-1 之結合。於一些實施例中，PD-L2 拮抗劑包括抗 PD-L2 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1) 之交互作用引起的訊息轉

導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L2 媒介的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。在一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

**II. 醫藥組成物**

【0175】 本揭露提供了包含治療性蛋白質諸如雙特異性抗體 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，抗 CD20/抗 CD3、抗 FcRH5/抗 CD3 或抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB) 或 T 細胞接合雙特異性抗體 (TCB)；例如，抗 CD20/抗 CD3、抗 FcRH5/抗 CD3 或抗 HER2/抗 CD3 TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 的醫藥組成物，及其用途，例如用於治療細胞增生性失調 (例如，癌症，例如血液癌症)。本揭露之醫藥組成物可調配為支持相對低濃度之治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體或 T 細胞接合雙特異性抗體；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗)。

【0176】 本文所述之任何治療性蛋白質 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 皆可用於醫藥組成物中，但應理解，亦可使用其他治療性蛋白質。

【0177】 在一個態樣中，本揭露提供一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療性蛋白質、界面活性劑 (例如，聚山梨醇酯 20 (PS20))、穩定劑 (例如，甲硫胺酸)、緩衝劑及載劑。在一些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20 或 P188) 對治療性蛋白質之莫耳比率為 100 或更小，例如，90 或更小、80 或更

小、70 或更小、60 或更小、50 或更小、40 或更小、30 或更小、20 或更小、10 或更小、9 或更小、8 或更小、7 或更小、6 或更小、5 或更小、4 或更小、3 或更小、2 或更小、或 1 或更小，例如，0.5 至 100、0.5 至 50、0.5 至 10、0.5 至 5、0.5 至 1、1 至 5、2 至 4、5 至 100、10 至 70、10 至 50、10 至 30、50 至 100、60 至 80、70 至 80、或 40 至 50。在某些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20 或 P188) 對治療性蛋白質之莫耳比率為 1 至 100。在一些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20) 對治療性蛋白質之莫耳比率為 45 至 100、45 至 55、50 至 100、60 至 90、70 至 90、60 至 80、70 至 80、65 至 75、或 75 至 85，例如約 45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、65、66、67、68、69 、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79 或 80。在一個特定實施例中，界面活性劑 (例如，PS20) 對治療性蛋白質 (例如，莫蘇妥珠單抗或魯尼莫單抗) 之莫耳比率為約 71。在另一特定實施例中，界面活性劑 (例如，PS20) 對治療性蛋白質 (例如，格菲妥單抗) 之莫耳比率為約 79。在又一特定實施例中，界面活性劑 (例如，PS20) 對治療性蛋白質 (例如，頭孢他單抗) 之莫耳比率為約 48。在其他實施例中，界面活性劑 (例如 P188) 對治療性蛋白質之莫耳比率為 5 至 50、5 至 25、10 至 15、或 15 至 20，例如約 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20。在一個特定實施例中，界面活性劑 (例如，P188) 對治療性蛋白質之莫耳比率為約 14。在另一特定實施例中，界面活性劑 (例如，P188) 對治療性蛋白質之莫耳比率為約 11.5。

【0178】 醫藥組成物可具有任何合適濃度之治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，T 細胞依賴性雙特異性抗體或 T 細胞接合雙特異性抗體；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭

孢他單抗或魯尼莫單抗)。例如，在任何前述醫藥組成物中，治療性蛋白質之濃度可為約 0.01 mg/ml 至約 30 mg/ml，例如約 0.01 mg/ml、約 0.05 mg/ml、約 0.1 mg/ml、約 0.2 mg/ml、約 0.3 mg/ml、約 0.4 mg/ml、約 0.5 mg/ml、約 0.6 mg/ml、約 0.7 mg/ml、約 0.8 mg/ml、約 0.9 mg/ml、約 1 mg/ml、約 2 mg/ml、約 3 mg/ml、約 4 mg/ml、約 5 mg/ml、約 6 mg/ml、約 7 mg/ml、約 8 mg/ml、約 9 mg/ml、約 10 mg/ml、約 11 mg/ml、約 12 mg/ml、約 13 mg/ml、約 13.5 mg/ml、約 14 mg/ml、約 15 mg/ml、約 16 mg/ml、約 17 mg/ml、約 18 mg/ml、約 19 mg/ml、約 20 mg/ml、約 21 mg/ml、約 22 mg/ml、約 23 mg/ml、約 24 mg/ml、約 25 mg/ml、約 26 mg/ml、約 27 mg/ml、約 28 mg/ml、約 29 mg/ml 或約 30 mg/ml。

【0179】 例如，在一些實施例中，治療性蛋白質為抗 CD20/抗 CD3 TDB，且抗 CD20/抗 CD3 TDB 之濃度為約 0.1 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 3 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 1.5 mg/ml、約 0.3 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.6 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.7 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.8 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.9 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.4 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.3 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.1 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.5 mg/ml、約 0.8 mg/ml 至約 1.2 mg/ml、約 1 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 2 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 3 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 4 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 5 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 6 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 7 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 8 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 9 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 1

mg/ml 至約 5 mg/ml、約 1 mg/ml 至約 3 mg/ml、約 1.5 mg/ml 至約 2.5 mg/ml、約 1.8 mg/ml 至約 2.2 mg/ml、約 2 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 3 mg/ml 至約 5 mg/ml、或約 4 mg/ml 至約 5 mg/ml。在一個特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 TDB 之濃度為約 1 mg/ml。在一個特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 TDB 之濃度為約 2 mg/ml。

【0180】在一些實施例中，治療性蛋白質為抗 HER2/抗 CD3 TDB，且抗 HER2/抗 CD3 TDB 之濃度為約 0.1 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 3 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 1.5 mg/ml、約 0.3 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.6 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.7 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.8 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.9 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.4 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.3 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.1 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.5 mg/ml、約 0.8 mg/ml 至約 1.2 mg/ml、約 1 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 1 mg/ml 至約 3 mg/ml、約 1.5 mg/ml 至約 2.5 mg/ml、約 1.8 mg/ml 至約 2.2 mg/ml、約 2 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 3 mg/ml 至約 5 mg/ml、或約 4 mg/ml 至約 5 mg/ml。在一些實施例中，抗 HER2/抗 CD3 TDB 之濃度為約 0.5 mg/ml 至約 1.5 mg/ml。在一個特定實施例中，抗 HER2/抗 CD3 TDB 之濃度為約 1 mg/ml。在另一特定實施例中，抗 HER2/抗 CD3 TDB 之濃度為約 2 mg/ml。

【0181】在一些實施例中，治療性蛋白質為抗 FcRH5/抗 CD3 TDB，且抗 FcRH5/抗 CD3 TDB 之濃度為約 0.1 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 3 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.1 mg/ml

至約 1.5 mg/ml、約 0.3 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.6 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.7 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.8 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.9 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.4 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.3 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.1 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.5 mg/ml、約 0.8 mg/ml 至約 1.2 mg/ml、約 1 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 1 mg/ml 至約 3 mg/ml、約 1.5 mg/ml 至約 2.5 mg/ml、約 1.8 mg/ml 至約 2.2 mg/ml、約 2 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 3 mg/ml 至約 5 mg/ml、或約 4 mg/ml 至約 5 mg/ml。在一些實施例中，抗 FcRH5/抗 CD3 TDB 之濃度為約 0.5 mg/ml 至約 3 mg/ml。在一個特定實施例中，抗 FcRH5/抗 CD3 TDB 之濃度為約 1 mg/ml。在一個特定實施例中，抗 FcRH5/抗 CD3 TDB 之濃度為約 1.5 mg/ml。在一個特定實施例中，抗 FcRH5/抗 CD3 TDB 之濃度為約 3 mg/ml。

【0182】在一些實施例中，治療性蛋白質為抗 CD20/抗 CD3 TCB，且抗 CD20/抗 CD3 TCB 之濃度為約 0.1 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 3 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.1 mg/ml 至約 1.5 mg/ml、約 0.3 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.6 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.7 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.8 mg/ml 至約 2 mg/ml、約 0.9 mg/ml 至約 10 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.4 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.3 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.2 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.1 mg/ml、約 0.5 mg/ml 至約 1.5 mg/ml、約 0.8 mg/ml 至約 1.2 mg/ml、約 1 mg/ml 至約 5 mg/ml、約 1 mg/ml 至約 3 mg/ml、約 1.5 mg/ml 至約 2.5 mg/ml、約 1.8 mg/ml 至約 2.2 mg/ml、約 2

mg/ml 至約 5 mg/ml、約 3 mg/ml 至約 5 mg/ml、或約 4 mg/ml 至約 5 mg/ml。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 TCB 之濃度為約 0.5 mg/ml 至約 1.5 mg/ml。在一個特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 TCB 之濃度為約 1 mg/ml。

【0183】 所揭示之醫藥組成物包含界面活性劑。可使用任何適當的界面活性劑。在一些實施例中，界面活性劑為非離子界面活性劑 (例如，聚山梨醇酯 (聚氧乙烯 (n) 山梨糖醇單月桂酸酯)、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、烷基苯基聚氧乙烯醚或其組合)。在一些實施例中，非離子界面活性劑為聚山梨醇酯 (例如，聚山梨醇酯 20(PS20；例如，聚氧乙烯 (20) 山梨糖醇單月桂酸酯，例如 TWEEN 20®；例如，Super Refined™ PS20 (已經歷專有快速層析法以獲得更高純度的 PS20，並且可得自 Avantor Performance Materials, LLC (Center Valley, PA, U.S.)) 或聚山梨醇酯 80 (PS80；例如，聚氧乙烯 (20) 山梨糖醇單油酸酯，例如 TWEEN 80®；例如，Super Refined™ PS80 (Avantor))。在一個特定實施例中，聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20 (PS20)。在其他實施例中，非離子界面活性劑為泊洛沙姆 (例如，泊洛沙姆 188，聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇))。

【0184】 可使用任何適當濃度的界面活性劑。醫藥組成物中的界面活性劑之濃度可基於界面活性劑對治療性蛋白質之預期比率及治療性蛋白質之濃度來選擇。在本文所述之任何醫藥組成物的一些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20 或 P188) 之濃度為約 0.001% (w/v) 至約 2% (w/v)，例如約 0.001%、約 0.005%、約 0.01%、約 0.02%、約 0.03%、約 0.04%、約 0.05%、約 0.06%、約 0.07%、約 0.08%、約 0.09%、約 0.1%、約 0.15%、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 1.1%、約

1.2%、約 1.3%、約 1.4%、約 1.5%、約 1.6%、約 1.7%、約 1.8%、約 1.9% 或約 2% (w/v)。在一些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20 或 P188) 之濃度為約 0.01% (w/v) 至約 0.12% (w/v)。在一些實施例中，界面活性劑 (例如，PS20 或 P188) 之濃度為約 0.05% (w/v) 至約 0.12% (w/v)。在一個特定實施例中，界面活性劑為 PS20 且 PS20 之濃度為約 0.06% (w/v)。在另一特定實施例中，界面活性劑為 PS20 且 PS20 之濃度為約 0.05% (w/v)。在又一特定實施例中，界面活性劑為 PS20 且 PS20 之濃度為約 0.12% (w/v)。在某些實施例中，界面活性劑為 P188 且 P188 之濃度為約 0.08% (w/v)。

【0185】 本文所述之任何醫藥組成物可包含穩定劑。可使用任何適當的穩定劑。例如，在一些實施例中，穩定劑為硫代山梨糖醇、抗壞血酸、單硫代甘油、環糊精、Trolox ((±)-6-羥基-2,5,7,8-四甲基二氫苯并哌喃-2-甲酸)、吡哆醇、甘露醇、金屬螯合劑、胺基酸或其組合。在一些實施例中，穩定劑為胺基酸。在一些實施例中，胺基酸為甲硫胺酸、半胱胺酸、色胺酸或其組合。在一個特定實施例中，胺基酸為甲硫胺酸。

【0186】 可使用任何適當濃度的穩定劑 (例如，甲硫胺酸)。例如，在任何前述醫藥組成物的一些實施例中，穩定劑 (例如，甲硫胺酸) 之濃度為約 0.01 mM 至約 50 mM，例如約 0.01 mM、約 0.05 mM、約 0.1 mM、約 0.2 mM、約 0.3 mM、約 0.4 mM、約 0.5 mM、約 0.6 mM、約 0.7 mM、約 0.8 mM、約 0.9 mM、約 1 mM、約 2 mM、約 3 mM、約 4 mM、約 5 mM、約 6 mM、約 7 mM、約 8 mM、約 9 mM、約 10 mM、約 11 mM、約 12 mM、約 13 mM、約 14 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM、約 20 mM、約 21 mM、約 22 mM、約 23 mM、約 24 mM、約 25 mM、約 26 mM、

約 27 mM、約 28 mM、約 29 mM、約 30 mM、約 31 mM、約 32 mM、約 33 mM、約 34 mM、約 35 mM、約 36 mM、約 37 mM、約 38 mM、約 39 mM、約 40 mM、約 41 mM、約 42 mM、約 43 mM、約 44 mM、約 45 mM、約 46 mM、約 47 mM、約 48 mM、約 49 mM 或約 50 mM。在一些實施例中，穩定劑 (例如，甲硫胺酸) 之濃度為約 1 mM 至約 50 mM、約 2 mM 至約 50 mM、約 3 mM 至約 50 mM、約 4 mM 至約 50 mM、約 5 mM 至約 50 mM、約 6 mM 至約 50 mM、約 7 mM 至約 50 mM、約 8 mM 至約 50 mM、約 9 mM 至約 50 mM、約 10 mM 至約 50 mM、約 15 mM 至約 50 mM、約 20 mM 至約 50 mM、約 25 mM 至約 50 mM、約 30 mM 至約 50 mM、約 1 mM 至約 40 mM、約 2 mM 至約 40 mM、約 3 mM 至約 40 mM、約 4 mM 至約 40 mM、約 5 mM 至約 40 mM、約 5 mM 至約 40 mM、約 6 mM 至約 40 mM、約 7 mM 至約 40 mM、約 8 mM 至約 40 mM、約 9 mM 至約 40 mM、約 10 mM 至約 40 mM、約 15 mM 至約 40 mM、約 20 mM 至約 40 mM、約 25 mM 至約 40 mM、約 30 mM 至約 40 mM、約 1 mM 至約 30 mM、約 2 mM 至約 30 mM、約 3 mM 至約 30 mM、約 4 mM 至約 30 mM、約 5 mM 至約 30 mM、約 6 mM 至約 30 mM、約 7 mM 至約 30 mM、約 8 mM 至約 30 mM、約 9 mM 至約 30 mM、約 10 mM 至約 30 mM、約 11 mM 至約 30 mM、約 12 mM 至約 30 mM、約 13 mM 至約 30 mM、約 14 mM 至約 30 mM、約 15 mM 至約 30 mM、約 20 mM 至約 30 mM、約 25 mM 至約 30 mM、約 1 mM 至約 20 mM、約 2 mM 至約 20 mM、約 3 mM 至約 20 mM、約 4 mM 至約 20 mM、約 5 mM 至約 20 mM、約 6 mM 至約 20 mM、約 7 mM 至約 20 mM、約 8 mM 至約 20 mM、約 9 mM 至約 20 mM、約 10 mM 至約 20 mM、約 11 mM 至約 20 mM、約 12 mM 至約 20 mM、約 13

mM 至約 20 mM、約 14 mM 至約 20 mM、約 15 mM 至約 20 mM、約 1 mM 至約 15 mM、約 2 mM 至約 15 mM、約 3 mM 至約 15 mM、約 4 mM 至約 15 mM、約 5 mM 至約 15 mM、約 6 mM 至約 15 mM、約 7 mM 至約 15 mM、約 8 mM 至約 15 mM、約 9 mM 至約 15 mM、約 10 mM 至約 15 mM、約 11 mM 至約 15 mM、約 12 mM 至約 15 mM、約 13 mM 至約 15 mM、約 14 mM 至約 15 mM、約 1 mM 至約 10 mM、約 2 mM 至約 10 mM、約 3 mM 至約 10 mM、約 4 mM 至約 10 mM、約 5 mM 至約 10 mM、約 6 mM 至約 10 mM、約 7 mM 至約 10 mM、約 8 mM 至約 10 mM、約 9 mM 至約 10 mM、約 1 mM 至約 5 mM、約 2 mM 至約 5 mM、約 3 mM 至約 5 mM、或約 4 mM 至約 5 mM。

【0187】在一些實施例中，甲硫胺酸之濃度為 2.5 mM 至 20 mM (例如，2.5 mM 至 5 mM、5 mM 至 7.5 mM、7.5 mM 至 10 mM、10 mM 至 12.5 mM、12.5 mM 至 15 mM、15 mM 至 17.5 mM、或 17.5 mM 至 20 mM，例如，3 mM 至 18 mM、4 mM 至 16 mM、5 mM 至 14 mM、或 8 mM 至 12 mM，例如約 3 mM、約 4 mM、約 5 mM、約 6 mM、約 7 mM、約 8 mM、約 9 mM、約 10 mM、約 11 mM、約 12 mM、約 13 mM、約 14 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM、或約 20 mM)。在一個特定實施例中，甲硫胺酸之濃度為約 10 mM。

【0188】在其中治療性蛋白質含有 Fc 區 (例如，抗體，例如雙特異性抗體，例如 TDB，例如抗 CD20/抗 CD3 抗體，例如莫蘇妥珠單抗) 的醫藥組成物中，Fc 區之位置 257 處的甲硫胺酸之氧化在 40°C 歷經兩週而小於約 10% (例如，在 40°C 歷經兩週而小於 9%、小於 8%、小於 7%、小於 6%、小於 5%、

小於 4%、小於 3%、小於 2% 或小於 1%)。在一個特定實施例中，Fc 區之位置 257 處的甲硫胺酸之氧化在 40°C 歷經兩週而不大於約 6%。

【0189】 任何前述組成物 (例如，醫藥組成物) 皆可進一步包含緩衝劑。可使用任何適當的緩衝劑。在一些實施例中，緩衝劑為組胺酸、乙酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽或其組合。在一些實施例中，組胺酸為組胺酸乙酸鹽。替代緩衝劑包括磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀或其混合物。

【0190】 在某些情況下，緩衝劑 (例如，組胺酸，例如組胺酸乙酸鹽) 之濃度為 5 mM 至 20 mM。例如，緩衝劑可為 5 mM 至 10 mM、10 mM 至 15 mM、或 15 mM 至 20 mM，例如，6 mM 至 18 mM、7 mM 至 16 mM、8 mM 至 15 mM、或 9 mM 至 12 mM，例如約 5 mM、約 6 mM、約 7 mM、約 8 mM、約 9 mM、約 10 mM、約 11 mM、約 12 mM、約 13 mM、約 14 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM 或約 20 mM。在特定情況下，緩衝劑 (例如，組胺酸，例如組胺酸乙酸鹽) 之濃度可為例如 8 mM 至 12 mM，例如約 8 mM、約 9 mM、約 10 mM、約 11 mM 或約 12 mM。在一些實施例中，緩衝劑 (例如，組胺酸，例如組胺酸乙酸鹽或組胺酸 HCl，例如 L-組胺酸乙酸鹽或 L-組胺酸 HCl) 之濃度為約 10 mM 或 20 mM。在一個特定實施例中，緩衝劑係濃度為約 20 mM 的組胺酸 HCl。在另一特定實施例中，緩衝劑係濃度為約 20 mM 的組胺酸乙酸鹽。在又一特定實施例中，緩衝劑係濃度為約 10 mM 的組胺酸乙酸鹽。

【0191】 在一些實施例中，醫藥組成物包含張力劑，諸如碳水化合物 (例如，蔗糖、葡萄糖、右旋糖、甘油、丙三醇、甘露醇及海藻糖)、胺基酸或鹽

(例如，氯化鈉及氯化鉀)。在其中張力劑為糖的實施例中，該糖可為例如蔗糖、葡萄糖、甘油或海藻糖。在一個特定實施例中，糖為蔗糖。張度劑 (例如，糖，例如蔗糖) 可係在約 100 mM 至約 500 mM 之濃度。例如，張力劑 (例如，糖，例如蔗糖) 可係在諸如 100 mM 至 120 mM、120 mM 至 140 mM、140 mM 至 160 mM、160 mM 至 180 mM、180 mM 至 200 mM、200 mM 至 220 mM、220 mM 至 240 mM、240 mM 至 260 mM、260 mM 至 280 mM、280 mM 至 300 mM、300 mM 至 320 mM、320 mM 至 340 mM、340 mM 至 360 mM、360 mM 至 380 mM、380 mM 至 400 mM、400 mM 至 420 mM、420 mM 至 440 mM、440 mM 至 460 mM、460 mM 至 480 mM、或 480 mM 至 500 mM，例如 100 mM 至 400 mM、150 mM 至 350 mM、或 200 mM 至 300 mM，例如約 100 mM、約 150 mM、約 200 mM、約 210 mM、約 220 mM、約 230 mM、約 240 mM、約 250 mM、約 260 mM、約 270 mM、約 280 mM、約 290 mM、約 300 mM、約 350 mM、約 400 mM、約 450 mM 或約 500 mM) 之濃度。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 240 mM。在一個特定實施例中，張力劑為蔗糖且以約 240 mM 之濃度存在。

【0192】 在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含抗氧化劑。在一些實施例中，抗氧化劑為 N-乙醯基-DL-色胺酸。在一些實施例中，N-乙醯基-DL-色胺酸之濃度為 0.1 mM 至 0.5 mM (例如，約 0.1 mM、約 0.15 mM、約 0.2 mM、約 0.25 mM、約 0.3 mM、約 0.35 mM、約 0.4 mM，約 0.45 mM 或約 0.5 mM)。在一些實施例中，N-乙醯基-DL-色胺酸之濃度為約 0.3 mM。

【0193】 醫藥組成物之 pH 可為任何適當的 pH。在一些實施例中，醫藥組成物具有在 4.5 至約 8 範圍內 (例如，4.5 至 5.0、5.0 至 5.5、5.5 至 6.0、6.0

至 6.5、6.5 至 7.0、7.0 至 7.5、或 7.5 至 8.0，例如約 4.5、約 4.6、約 4.7、約 4.8、約 4.9、約 5.0、約 5.1、約 5.2、約 5.3、約 5.4、約 5.5、約 5.6、約 5.7、約 5.8、約 5.9，約 6.0、約 6.1、約 6.2、約 6.3、約 6.4、約 6.5、約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 7.6、約 7.7、約 7.8、約 7.9 或約 8.0) 之 pH。在一些實施例中，醫藥組成物之 pH 為 5.1 至 6.1。在一個特定實施例中，醫藥組成物之 pH 為約 5.8。在另一特定實施例中，醫藥組成物之 pH 為約 5.5。

【0194】 除上述具體組分以外，亦可視情況藉由混合具有期望純度的治療性蛋白質與一種或多種視情況選用的醫藥上可接受之載劑 (*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 16 版，Osol, A. 主編 (1980)) 來製備本揭露之呈凍乾調配物或水溶液形式的醫藥組成物。醫藥上可接受之載劑在所用劑量及採用的濃度下通常對受體無毒，其包括但不限於：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；防腐劑，諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨、氯化六甲雙銨、氯化苯銨、氯化本索寧、苯酚、丁醇或苄醇、對羥基苯甲酸烷基酯諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇、間甲酚；低分子量 (小於約 10 個殘基) 多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯烷酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；碳水化合物，諸如單醣 (例如，葡萄糖、甘露糖)、雙醣 (例如，蔗糖、海藻糖) 或多糖 (例如，糊精) 或糖醇諸如甘露醇或山梨糖醇；螯合劑諸如乙二胺四乙酸 (EDTA)；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物 (例如，鋅蛋白錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如聚乙二醇 (PEG)。示例性醫藥上可接受之

載劑進一步包括間質藥物分散劑，諸如可溶性中性活性透明質酸酶醣蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性 PH-20 透明質酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.)。某些示例性 sHASEGP 及使用方法 (包括 rHuPH20) 描述於美國專利公開號 2005/0260186 及 2006/0104968 中。在一個態樣中，sHASEGP 與一種或多種另外的糖胺聚醣酶諸如軟骨素酶結合在一起。

【0195】 例示性凍乾抗體調配物如美國專利號 6,267,958 所述。水性抗體調配物包括美國專利號 6,171,586 及 WO 2006/044908 中所描述者，後一種調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

【0196】 在一些實施例中，醫藥組成物係以單位劑型 (例如，輸注用液體調配物、注射用液體調配物或稀釋用液體調配物)。在一個特定實施例中，醫藥組成物為稀釋用液體調配物。在一個特定實施例中，稀釋用液體調配物經供應在具有約 50 ml (例如，約 40 ml、約 45 ml、約 46 ml、約 47 ml、約 48 ml、約 49 ml、約 50 ml、約 51 ml、約 52 ml、約 53 ml、約 54 ml、約 55 ml 或約 60 ml) 之體積的容器中。在一些實施例中，稀釋用液體調配物之體積係在 20 ml 至 40 ml 之間 (例如，在 20 ml 至 30 ml 之間、在 30 ml 至 40 ml 之間、在 20 ml 至 35 ml 之間、在 25 ml 至 40 ml 之間、在 25 ml 至 35 ml 之間、或在 28 ml 至 32 ml 之間；例如，約 20 ml、約 25 ml、約 26 ml、約 27 ml、約 28 ml、約 29 ml、約 30 ml、約 31 ml、約 32 ml、約 33 ml、約 34 ml、約 35 ml 或約 40 ml)。在一個特定實施例中，稀釋用液體調配物之體積為約 30 ml。在一些實施例中，稀釋用液體調配物之體積係在 10 ml 至 20 ml 之間 (例如，在 10 ml 至 15 ml 之間、在 15 ml 至 20 ml 之間、在 13 ml 至 20 ml 之間、在 10 ml 至 17 ml 之

間、在 13 ml 至 17 ml 之間、或在 14 ml 至 16 ml 之間；例如，約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml 或約 20 ml)。在一個特定實施例中，稀釋用液體調配物之體積為約 15 ml。

【0197】 在另一個具體實施例中，稀釋用液體調配物經供應在具有約 1 ml 或約 2 ml (例如，約 0.5 ml、約 0.6 ml、約 0.7 ml、約 0.8 ml、約 0.9 ml、約 1 ml、約 1.5 ml、約 1.6 ml、約 1.7 ml、約 1.8 ml、約 1.9 ml、約 2 ml、約 2.1 ml、約 2.2 ml、約 2.3 ml、約 2.4 ml、約 2.5 ml 或約 3 ml) 之體積的容器中。在一些實施例中，稀釋用液體調配物經供應在具有約 2.5 ml 之體積的容器中。在一些實施例中，稀釋用液體調配物之體積係在 0.2 ml 至 2 ml 之間 (例如，在 0.2 ml 至 1.5 ml 之間、在 0.5 ml 至 2 ml 之間、在 0.5 ml 至 1 ml 之間、或在 0.8 ml 至 1.2 ml 之間；例如，約 0.2 ml、約 0.5 ml、約 0.6 ml、約 0.7 ml、約 0.8 ml、約 0.9 ml、約 1 ml、約 1.1 ml、約 1.2 ml、約 1.3 ml、約 1.4 ml、約 1.5 ml 或約 2 ml). 在一個特定實施例中，稀釋用液體調配物之體積為約 0.5 ml、約 0.9 ml 或約 1 ml。

【0198】 在又一特定實施例中，稀釋用液體調配物經供應在具有約 15 ml (例如，約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml 或約 20 ml) 之體積的容器中。在一些實施例中，稀釋用液體調配物經供應在具有約 10 ml 之體積的容器中。在一些實施例中，稀釋用液體調配物之體積係在 4 ml 至 12 ml 之間 (例如，在 4 ml 至 8 ml 之間、在 8 ml 至 12 ml 之間、在 4 ml 至 10 ml 之間、在 6 ml 至 12 ml 之間、在 6 ml 至 10 ml 之間、或在 7 ml 至 9 ml 之間；例如，約 4 ml、約 5 ml、約 6 ml、

約 7 ml、約 8 ml、約 9 ml、約 10 ml、約 11 ml 或約 12 ml)。在一個特定實施例中，稀釋用液體調配物之體積為約 8 ml。

【0199】 在一些實施例中，液體調配物係用於用稀釋劑稀釋。在一些實施例中，液體調配物係用於用食鹽水溶液稀釋。在一些實施例中，液體調配物係用於用生理食鹽水溶液稀釋。在一些實施例中，生理食鹽水溶液包含氯化鈉 (NaCl)。在一些實施例中，生理食鹽水溶液包含在 0.1% 至 1.5% 之間 (例如，在 0.1% 至 1.2% 之間、在 0.3% 至 1.5% 之間、在 0.4% 至 0.5% 之間、在 0.3% 至 1% 之間、在 0.8% 至 1% 之間、在 0.85% 至 0.95% 之間；例如，約 0.1%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.45%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.85%、約 0.9%、約 0.95%、約 1% 或約 1.2%) (w/v) 的 NaCl。

【0200】 在一些實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 之濃度為約 0.001 mg/ml 至約 0.6 mg/ml (例如，約 0.001 mg/ml、約 0.002 mg/ml、約 0.003 mg/ml、約 0.004 mg/ml、約 0.005 mg/ml、約 0.01 mg/ml、約 0.02 mg/ml、約 0.03 mg/ml、約 0.04 mg/ml、約 0.05 mg/ml、約 0.75 mg/ml、約 0.1 mg/ml、約 0.11 mg/ml、約 0.12 mg/ml、約 0.13 mg/ml、約 0.14 mg/ml、約 0.15 mg/ml、約 0.16 mg/ml、約 0.17 mg/ml、約 0.18 mg/ml、約 0.19 mg/ml、約 0.2 mg/ml、約 0.21 mg/ml、約 0.22 mg/ml、約 0.23 mg/ml、約 0.24 mg/ml、約 0.25 mg/ml、約 0.26 mg/ml、約 0.27 mg/ml、約 0.28 mg/ml、約 0.29 mg/ml、約 0.3 mg/ml、約 0.35 mg/ml、約 0.4 mg/ml、約 0.45 mg/ml、約 0.5 mg/ml、約 0.55 mg/ml 或約 0.6 mg/ml)。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性蛋白質 (例如，抗體；例

如，雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 之濃度為約 0.003 mg/ml、約 0.01 mg/ml、約 0.02 mg/ml、約 0.03 mg/ml、約 0.04 mg/ml、約 0.12 mg/ml、約 0.24 mg/ml 或約 0.3 mg/ml。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性抗體 (例如，抗體；雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 TDB；例如，莫蘇妥珠單抗) 之濃度為約 0.01 mg/ml、約 0.02 mg/ml、約 0.04 mg/ml、約 0.12 mg/ml、約 0.24 mg/ml 或約 0.3 mg/ml。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性抗體 (例如，抗體；雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 TCB；例如，格菲妥單抗) 之濃度為約 0.1 mg/ml 或約 0.6 mg/ml。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性抗體 (例如，抗體；雙特異性抗體；抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體；抗 FcRH5/抗 CD3 TDB；例如，頭孢他單抗) 之濃度為約 0.003 mg/ml、0.03 mg/ml 或 0.3 mg/ml。

【0201】 本文所述之調配物亦可包含適合於所治療的特定適應症的多於一種活性成分，較佳地，為彼等相互無不利影響的具有互補活性成分。例如，可能期望進一步提供附加治療劑 (例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，諸如本文上文所述的那些)。此等活性成分適宜地以對預期目的有效的量組合存在。

【0202】 活性成分可以包載在例如透過凝聚技術或透過介面聚合製備的微囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微囊或明膠微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊) 中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒和奈米囊

(nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。此等技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第 16 版，Osol, A. 主編，1980)。

【0203】 可以製備緩釋製劑。持續釋放製劑的適宜的實例包括含有抗體的固體疏水聚合物的半透性基質，該基質是成形物品的形式，例如，膜或微囊。

【0204】 欲用於*體內*投予之調配物通常係無菌的。無菌性可易於例如藉由無菌濾膜過濾來實現。

【0205】 本文所述之任何醫藥組成物當儲存於 5°C ± 3°C 且避光時可具有至少約 12 個月 (例如，至少約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月、約 60 個月、約 66 個月或約 72 個月) 之保存期限。在一些實施例中，醫藥組成物當儲存於 5°C ± 3°C 且避光時具有至少 36 個月之保存期限。在一些實施例中，組成物當儲存於 5°C ± 3°C 且避光時具有至少 42 個月之保存期限。在一些實施例中，組成物當儲存於 5°C ± 3°C 且避光時具有至少 48 個月之保存期限。

【0206】 在一些實施例中，當儲存於 5°C ± 3°C 且避光時的保存期限為約 1 個月至約 72 個月 (例如，約 1 個月、約 5 個月、約 10 個月、約 15 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 25 個月、約 30 個月、約 35 個月、約 40 個月、約 45 個月、約 48 個月、約 50 個月、約 55 個月、約 60 個月、約 65 個月、約 70 個月或約 72 個月)。在一些實施例中，當儲存於 5°C ± 3°C 且避光時的保存期限係在約 1 個月與約 72 個月之間、約 1 個月與約 70 個月之間、約 1 個月與約 65 個月之間、約 1 個月與約 60 個月之間、約 1 個月與約 55 個月之間、約 1 個月與約 50 個月之間、約 1 個月與約 48 個月之間、約 1 個月與約 45 個月之間、

約 1 個月與約 40 個月之間、約 1 個月與約 35 個月之間、約 1 個月與約 30 個月之間、約 1 個月與約 25 個月之間、約 1 個月與約 24 個月之間、約 1 個月與約 20 個月之間、約 1 個月與約 18 個月之間、約 1 個月與約 15 個月之間、約 1 個月與約 12 個月之間、約 1 個月與約 9 個月之間、約 1 個月與約 6 個月之間、約 1 個月與約 3 個月之間、約 5 個月與約 72 個月之間、約 5 個月與約 70 個月之間、約 5 個月與約 65 個月之間、約 5 個月與約 60 個月之間、約 5 個月與約 55 個月之間、約 5 個月與約 50 個月之間、約 5 個月與約 48 個月之間、約 5 個月與約 45 個月之間、約 5 個月與約 40 個月之間、約 5 個月與約 35 個月之間、約 5 個月與約 30 個月之間、約 5 個月與約 25 個月之間、約 5 個月與約 24 個月之間、約 5 個月與約 20 個月之間、約 5 個月與約 18 個月之間、約 5 個月與約 15 個月之間、約 5 個月與約 12 個月之間、約 5 個月與約 9 個月之間、約 5 個月與約 6 個月之間、約 10 個月與約 72 個月之間、約 10 個月與約 70 個月之間、約 10 個月與約 65 個月之間、約 10 個月與約 60 個月之間、約 10 個月與約 55 個月之間、約 10 個月與約 50 個月之間、約 10 個月與約 48 個月之間、約 10 個月與約 45 個月之間、約 10 個月與約 40 個月之間、約 10 個月與約 35 個月之間、約 10 個月與約 30 個月之間、約 10 個月與約 25 個月之間、約 10 個月與約 24 個月之間、約 10 個月與約 20 個月之間、約 10 個月與約 18 個月之間、約 10 個月與約 15 個月之間、約 10 個月與約 12 個月之間、約 12 個月與約 72 個月之間、約 12 個月與約 70 個月之間、約 12 個月與約 65 個月之間、約 12 個月與約 60 個月之間、約 12 個月與約 55 個月之間、約 12 個月與約 50 個月之間、約 12 個月與約 48 個月之間、約 12 個月與約 45 個月之間、約 12 個月與約 40 個月之間、約 12 個月與約 35 個月之間、約 12 個月

與約 30 個月之間、約 12 個月與約 25 個月之間、約 12 個月與約 24 個月之間、約 12 個月與約 20 個月之間、約 12 個月與約 18 個月之間、約 12 個月與約 15 個月之間、約 18 個月與約 72 個月之間、約 18 個月與約 70 個月之間、約 18 個月與約 65 個月之間、約 18 個月與約 60 個月之間、約 18 個月與約 55 個月之間、約 18 個月與約 50 個月之間、約 18 個月與約 48 個月之間、約 18 個月與約 45 個月之間、約 18 個月與約 40 個月之間、約 18 個月與約 35 個月之間、約 18 個月與約 30 個月之間、約 18 個月與約 25 個月之間、約 18 個月與約 24 個月之間、約 18 個月與約 20 個月之間、約 24 個月與約 72 個月之間、約 24 個月與約 70 個月之間、約 24 個月與約 65 個月之間、約 24 個月與約 60 個月之間、約 24 個月與約 55 個月之間、約 24 個月與約 50 個月之間、約 24 個月與約 48 個月之間、約 24 個月與約 45 個月之間、約 24 個月與約 40 個月之間、約 24 個月與約 35 個月之間、約 24 個月與約 30 個月之間、約 24 個月與約 25 個月之間、約 30 個月與約 72 個月之間、約 30 個月與約 70 個月之間、約 30 個月與約 65 個月之間、約 30 個月與約 60 個月之間、約 30 個月與約 55 個月之間、約 30 個月與約 50 個月之間、約 30 個月與約 48 個月之間、約 30 個月與約 45 個月之間、約 30 個月與約 40 個月之間、約 30 個月與約 35 個月之間、約 30 個月與約 36 個月之間、約 36 個月與約 72 個月之間、約 36 個月與約 70 個月之間、約 36 個月與約 65 個月之間、約 36 個月與約 60 個月之間、約 36 個月與約 55 個月之間、約 36 個月與約 50 個月之間、約 36 個月與約 48 個月之間、約 36 個月與約 45 個月之間、約 36 個月與約 40 個月之間、約 40 個月與約 72 個月之間、約 40 個月與約 70 個月之間、約 40 個月與約 65 個月之間、約 40 個月與約 60 個月之間、約 40 個月與約 55 個月之

間、約 40 個月與約 50 個月之間、約 40 個月與約 48 個月之間、約 40 個月與約 45 個月之間、約 42 個月與約 72 個月之間、約 42 個月與約 70 個月之間、約 42 個月與約 65 個月之間、約 42 個月與約 60 個月之間、約 42 個月與約 55 個月之間、約 42 個月與約 50 個月之間、約 42 個月與約 48 個月之間、約 42 個月與約 45 個月之間、約 46 個月與約 72 個月之間、約 46 個月與約 70 個月之間、約 46 個月與約 65 個月之間、約 46 個月與約 60 個月之間、約 46 個月與約 55 個月之間、約 46 個月與約 50 個月之間、約 46 個月與約 48 個月之間、約 48 個月與約 72 個月之間、約 48 個月與約 70 個月之間、約 48 個月與約 65 個月之間、約 48 個月與約 60 個月之間、約 48 個月與約 55 個月之間、約 48 個月與約 50 個月之間、約 50 個月與約 72 個月之間、約 50 個月與約 70 個月之間、約 50 個月與約 65 個月之間、約 50 個月與約 60 個月之間、約 50 個月與約 55 個月之間、約 55 個月與約 72 個月之間、約 55 個月與約 70 個月之間、約 55 個月與約 65 個月之間、約 55 個月與約 60 個月之間、約 60 個月與約 72 個月之間、約 60 個月與約 70 個月之間、或約 60 個月與約 65 個月之間。

【0207】 穩定之醫藥組成物可包含每 ml 不多於 1,000 個具有 ≥ 2 μm 之直徑的顆粒。例如，醫藥組成物可包含每 ml 900 個或更少、800 個或更少、700 個或更少、600 個或更少、500 個或更少、400 個或更少、300 個或更少、200 個或更少、或 100 個或更少具有 ≥ 2 μm 之直徑的顆粒 (例如，0 至 100 個、100 至 200 個、200 至 300 個、300 至 400 個、400 至 500 個、500 至 600 個、600 至 700 個、700 至 800 個、800 至 900 個、或 900 至 1,000 個具有 ≥ 2 μm 之直徑的顆粒)。在一些實施例中，載劑為水。

【0208】另外地或替代性地，穩定之醫藥組成物可具有約 85% 或更高之純度。在一些實施例中，純度為約 86% 或更高、87% 或更高、88% 或更高、89% 或更高、90% 或更高、91% 或更高、92% 或更高、93% 或更高、94% 或更高、95% 或更高、96% 或更高、97% 或更高、98% 或更高、99% 或更高，例如，85% 至 90%、90% 至 95%、或 95% 至 100%，例如，如藉由 SE-HPLC 所評定。在一個特定實施例中，醫藥組成物具有如藉由 SE-HPLC 所評定之約 90% 或更高之純度或如藉由 SE-HPLC 所評定之約 95% 或更高之純度。在一些實施例中，醫藥組成物具有如藉由 SE-HPLC 所評定之於約 5°C 持續約 36 個月或更久的約 95% 或更高之純度 (例如，如藉由 SE-HPLC 所評定之於約 5°C 持續約 36 個月或更久的 86% 或更高、87% 或更高、88% 或更高、89% 或更高、90% 或更高、91% 或更高、92% 或更高、93% 或更高、94% 或更高、95% 或更高、96% 或更高、97% 或更高、98% 或更高、99% 或更高之純度，例如，如藉由 SE-HPLC 所評定之於約 5°C 持續約 36 個月或更久的 85% 至 90%、90% 至 95%、或 95% 至 100% 之純度)。在特定情況下，醫藥組成物具有如藉由 SE-HPLC 所評定之於約 5°C 持續約 42 個月或更久 (例如，於約 5°C 持續約 42 個月、約 60 個月、約 72 個月、約 84 個月、約 96 個月或更久) 的約 95% 或更高之純度。

【0209】在一些情況下，本揭露提供一種醫藥組成物，該醫藥組成物具有如藉由非還原毛細管電泳十二烷基硫酸鈉 (CE-SDS) 測定法所評定之約 75% 或更高之純度 (例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之約 76% 或更高、約 77% 或更高、約 78% 或更高、約 79% 或更高、約 80% 或更高、約 81% 或更高、約 82% 或更高、約 83% 或更高、約 84% 或更高、85% 或更高、約 86%

或更高、約 87% 或更高、約 88% 或更高、約 89% 或更高、約 90% 或更高、約 91% 或更高、約 92% 或更高、約 93% 或更高、約 94% 或更高、約 95% 或更高、約 96% 或更高、約 97% 或更高、約 98% 或更高、約 99% 或更高之純度，例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之 75% 至 80%、80% 至 85%、85% 至 90%、90% 至 95%、或 95% 至 100% 之純度)。在一個特定實施例中，醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之約 80% 或更高之純度。例如，在一些實施例中，醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之約 85% 或更高之純度。在一些實施例中，醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之於約 5°C 持續約 36 個月或更久的約 85% 或更高之純度 (例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之於約 5°C 持續約 36 個月或更久的 85% 或更高、約 86% 或更高、約 87% 或更高、約 88% 或更高、約 89% 或更高、約 90% 或更高、約 91% 或更高、約 92% 或更高、約 93% 或更高、約 94% 或更高、約 95% 或更高、約 96% 或更高、約 97% 或更高、約 98% 或更高、約 99% 或更高之純度，例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之 85% 至 90%、90% 至 95%、或 95% 至 100% 之純度)。在一些實施例中，醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之於約 5°C 持續約 42 個月或更久的約 85% 或更高之純度 (例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之於約 5°C 持續約 42 個月或更久的 85% 或更高、約 86% 或更高、約 87% 或更高、約 88% 或更高、約 89% 或更高、約 90% 或更高、約 91% 或更高、約 92% 或更高、約 93% 或更高、約 94% 或更高、約 95% 或更高、約 96% 或更高、約 97% 或更高、約 98% 或更高、約 99% 或更高之純度，例如，如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之 85% 至 90%、90% 至 95%、或 95% 至 100% 之純度)。

## III. 示例性治療性蛋白質

【0210】 本揭露之醫藥組成物中的治療性蛋白質包括抗體，諸如雙特異性抗體，例如 T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB) 或 T 細胞接合雙特異性抗體 (TCB)。抗體或雙特異性抗體可與 CD3 (例如，抗 CD3 抗體或抗 CD3 雙特異性抗體) 結合。TDB 可具有抗 CD3 臂及抗標靶臂，該抗 CD3 臂具有與 CD3 結合的結合域，且該抗標靶臂與標靶抗原結合。此類 TDB 的抗標靶臂可為例如抗 CD20 臂、抗 FcRH5 臂或抗 HER2 臂。TCB 可具有至少一個 CD3 結合部分及至少一個標靶抗原結合部分。在一些實施例中，TCB 具有一個 CD3 結合部分及兩個標靶抗原結合部分。TCB 之標靶抗原結合部分可為例如 CD20。

*抗 CD3 雙特異性抗體*

【0211】 可用於本揭露之方法中的抗 CD3 雙特異性抗體包括 PCT 公開號 WO 2015/095392 中所述之任何抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，TDB)，該 PCT 公開全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，TDB 具有抗 CD3 臂。在一些實施例中，抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域具有 40G5c 的一個或多個 (例如，一個、兩個、三個、四個、五個或所有六個) 高度可變區 (HVR) 胺基酸序列。例如，在一些實施例中，CD3 結合域具有：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:11 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:12 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列。

【0212】 在一些實施例中，抗 CD3 抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 25 至 SEQ ID NO: 28 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至

少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 29 至 SEQ ID NO: 32 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些實施例中，CD3 結合域包含：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在特定情況下，CD3 結合域可具有 40G5c 或其衍生物或選殖親本的胺基酸序列。40G5c 的結構及功能特徵描述於例如 PCT 公開號 WO 2015/095392 中，該 PCT 公開全文以引用方式併入本文中。

【0213】 在其他實施例中，抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域具有 38E4v1 的一個或多個 (例如，一個、兩個、三個、四個、五個或所有六個) 高度可變區 (HVR) 胺基酸序列。例如，在一些實施例中，CD3 結合域具有：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:65 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:66 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:67 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:68 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:69 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:70 之胺基酸序列。

【0214】在一些實施例中，抗 CD3 抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 81 至 SEQ ID NO: 84 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 85 至 SEQ ID NO: 88 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些實施例中，CD3 結合域包含：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列。在特定情況下，CD3 結合域可具有 38E4v1 或其衍生物或選殖親本的胺基酸序列。38E4v1 的結構及功能特徵描述於例如 PCT 公開號 WO 2015/095392 中，該 PCT 公開全文以引用方式併入本文中。

【0215】可用於本揭露之方法中的抗 CD3 雙特異性抗體包括美國專利第 9,914,776 號中所述之任何抗 CD3 T 細胞活化雙特異性抗原結合分子 (例如，TCB，例如 2+1 TCB)，該專利全文以引用方式併入本文中。在一些實施例中，抗 CD3 抗體包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域具有以下高度可變區 (HVR) 中的一個或多個 (例如，一個、兩個、三個、四個、五個或所有六個)：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 46

之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列。例如，在一些實施例中，CD3 結合域具有：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:45 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:46 之胺基酸序列；HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列；HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:48 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:49 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:50 之胺基酸序列。在一些實施例中，CD3 結合域包含：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性) 之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 96% 序列同一性、至少 97% 序列同一性、至少 98% 序列同一性、至少 99% 序列同一性或 100% 序列同一性)；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在某些實施例中，CD3 結合域之 VH 域包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列且 CD3 結合域之 VL 域包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列。

【0216】 在某些實施例中，CD3 結合域與由人類 CD3ε 的胺基酸 1 至 26 或 1 至 27 組成的 CD3 (例如,人類 CD3ε) 之片段內的表位結合。

【0217】 上述任何抗體 (例如，TDB 或 TCB) 之 CD3 結合域可結合特定 CD3 表位。例如，CD3 結合域可以約 3.5 埃、約 3.25 埃、約 3.0 埃、約 2.75 埃或更小之距離與人類 CD3ε 的胺基酸接觸。在某些實施例中，抗體以約 3.5 埃、約 3.25 埃、約 3.0 埃、約 2.75 埃或更小之距離與由人類 CD3ε 的一個、兩

個、三個、四個或五個胺基酸組成的表位結合。在一個實施例中，抗體以約 3.5 埃或更小的距離與人類 CD3ε 的胺基酸接觸。在某些實施例中，抗體以約 3.5 埃或更小之距離與由人類 CD3ε 的一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸組成的表位結合。例如，在某些實施例中，抗體與由人類 CD3ε 的胺基酸組成的表位 (選自 Gln1、Asp2、Asn4、Glu6 及 Met7) 結合。在一個特定實施例中，CD3 結合域與特異性包括 Glu6 的表位結合。在某些其他實施例中，抗體不與包括人類 CD3ε 胺基酸 Glu5 的表位結合。在某些其他實施例中，抗體不與包括人類 CD3ε 胺基酸 Gly3 及 Glu5 的表位結合。

【0218】 抗 CD3 表位可藉由與表位的肽片段結合的抗 CD3 抗體來確定。替代性地，抗 CD3 表位可藉由丙胺酸掃描誘變來確定。在特定情況下，抗 CD3 抗體與突變的 CD3 的結合減少約 20%、約 30%、約 50%、約 80% 或更多指示在丙胺酸掃描誘變測定中突變的 CD3 的胺基酸殘基是對於該抗 CD3 抗體的表位殘基。替代性地，抗 CD3 表位可藉由質譜法來確定。在一些實施例中，表位係藉由晶體學來確定。

【0219】 在一些實施例中，藉由晶體學確定的表位係使用 CD3 的胺基酸 Q1 至 M7 來確定。

【0220】 在一些實施例中，藉由晶體學確定的表位可藉由將以 10 mg/ml 溶解於 0.15 M NaCl、25 mM tris (pH 7.5) 中的抗 CD3 抗體 Fab 與 2 倍莫耳過量 (1 mg) 之 CD3ε 肽合併，並最初以坐滴蒸氣擴散形式篩選沉澱物的稀疏矩陣來進行。優化的晶體可從含 70% v/v 甲基-戊二醇之儲備溶液與 pH 7.5 之 0.1 M HEPES 緩衝液的 1:1 混合物中生長出來。儲備溶液可用作防凍劑。藉由突然浸入液氮中可將晶體轉移至低溫。可在使用 MAR300 CCD 偵測器的 Advanced

Photon Source 光束 22ID (Argonne National Laboratory; Lemont, IL) 上採集晶體的繞射資料。所記錄的繞射可使用程式 HKL2000 進行積分及縮放 (Z. Otwinowski 及 W. Minor,「Processing of X-ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode」, *Methods in Enzymology*, 第 276 卷: Macromolecular Crystallography, part A, 第 307-326 頁, 1997, C.W.Carter, Jr. 及 R. M. Sweet 主編, Academic Press (New York))。

【0221】 可使用程式 Phaser 藉由分子置換 (MR) 方法對結構定相 (McCoy, A. 等人 Phaser crystallographic software. *J Appl Crystallogr*. 2007 Aug 1;40(Pt 4):658-674)。例如，MR 搜索模型為衍生自 HGFA/Fab 複合體之晶體結構的 Fab 次單元 (蛋白質資料庫 (PDB；Berman H. M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T. N., Weissig H., Shindyalov I. N., Bourne P. E. (2,000) The Protein Data Bank.*Nucleic Acids Res*. 28, 235-242) 編碼：2R0L (Wu Y., Eigenbrot C., Liang W.-C., Stawicki S., Shia S., Fan B., Ganesan R., Lipari M. T., Kirchhofer D. (2007) Structural insight into distinct mechanisms of protease inhibition by antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*104, 19784-19789)。基於 Fo-Fc 圖，將 CD3ε 肽構建到結構中。隨後可以用程式 REFMAC5 (Murshudov GN, Vagin AA, Dodson EJ (1997) *Acta Crystallogr* D53:240-255) 及 PHENIX (D. Liebschner, P. V. Afonine, M. L. Baker, G. Bunkóczi, V. B. Chen, T. I. Croll, B. Hintze, L.-W. Hung, S. Jain, A. J. McCoy, N. W. Moriarty, R. D. Oeffner, B. K. Poon, M. G. Prisant, R. J. Read, J. S. Richardson, D. C. Richardson, M. D. Sammito, O. V. Sobolev, D. H. Stockwell, T. C. Terwilliger, A. G. Urzhumtsev, L. L. Videau, C. J. Williams 及 P. D. Adams. Macromolecular structure determination using X-rays, neutrons and electrons: recent

developments in Phenix. *Acta Cryst.*(2019)。D75, 861-877)，使用最大似然目標函數、各向異性單個 B 因子細化方法及 TLS (平移-振動-螺旋-旋轉) 細化方法，對結構進行細化，以達到收斂。

【0222】 在某些其他實施例中，醫藥組成物包含抗體，該抗體包含與上述抗 CD3 抗體結合至相同表位的互補位。

*抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體*

【0223】 在本揭露的其中治療性蛋白質為抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可單獨地或組合地併入如本文所述之任何特徵。

【0224】 *莫蘇妥珠單抗*

【0225】 在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TDB；例如，莫蘇妥珠單抗) 包含抗 CD20 臂及抗 CD3 臂。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含：(1) 具有第一結合域的抗 CD20 臂，該第一結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，該等 HVR 選自 (a) HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；以及 (2) 具有第二結合域的抗 CD3 臂，該第二結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，該等 HVR 選自 (a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 9)

之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。在一些情況下，莫蘇妥珠單抗包含：(1) 抗 CD20 臂，其分別包含 SEQ ID NO: 17 至 SEQ ID NO: 20 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 21 至 SEQ ID NO: 24 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)；及 (2) 抗 CD3 臂，其分別包含 SEQ ID NO: 25 至 SEQ ID NO: 28 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 29 至 SEQ ID NO: 32 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些情況下，莫蘇妥珠單抗包含 (1) 抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之VH 域及如 (b) 中之 VL 域；及 (2) 抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列具有

至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些情況下，莫蘇妥珠單抗包含 (1) 抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列，及 (2) 抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列，及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

【0226】 在一些情況下，莫蘇妥珠單抗具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 117 (WHO 藥品資訊，第 31 卷，第 2 期，2017，第 303 頁) 或 CAS 登記號 1905409-39-3，並且具有 (1) 抗 CD20 臂，其包含分別為 SEQ ID NO:33 及 SEQ ID NO:34 之重鏈序列和輕鏈序列；以及 (2) 抗 CD3 臂，其包含分別為 SEQ ID NO:35 及 SEQ ID NO:36 之重鏈和輕鏈序列。

【0227】 在一些情況下，莫蘇妥珠單抗包含 (1) 抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO:51 之胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO:52 之胺基酸序列；或 (c) 如

(a) 中之重鏈及如 (b) 中之輕鏈；及 (2) 抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO:53 之胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO:36 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO:54 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之重鏈及如 (b) 中之輕鏈。在一些情況下，莫蘇妥珠單抗包含 (1) 抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含重鏈，其包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列，及輕鏈，其包含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列，及 (2) 抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含重鏈，其包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列，及輕鏈，其包含 SEQ ID NO:36 之胺基酸序列。

【0228】 莫蘇妥珠單抗之胺基酸序列總結於下表 1 中。

**表 1. 莫蘇妥珠單抗之序列 ID**

| CD3 臂 | | CD20 臂 | |
|---|---|---|---|
| SEQ ID NO: | 說明 | SEQ ID NO: | 說明 |
| 9 | CD3 HVR-H1 | 1 | CD20 HVR-H1 |
| 10 | CD3 HVR-H2 | 2 | CD20 HVR-H2 |
| 11 | CD3 HVR-H3 | 3 | CD20 HVR-H3 |
| 12 | CD3 HVR-L1 | 4 | CD20 HVR-L1 |
| 13 | CD3 HVR-L2 | 5 | CD20 HVR-L2 |
| 14 | CD3 HVR-L3 | 6 | CD20 HVR-L3 |
| 15 | CD3 VH | 7 | CD20 VH |
| 16 | CD3 VL | 8 | CD20 VL |
| 35 | CD3 重鏈 | 33 | CD20 重鏈 |
| 36 | CD3 輕鏈 | 34 | CD20 輕鏈 |

【0229】 可使用重組方法和組成物來生產莫蘇妥珠單抗，例如美國專利第 4,816,567 號中所述。

【0230】*格菲妥單抗*

【0231】在一些其他實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 包含：至少一個與 CD20 特異性結合之抗原結合域，該抗原結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO：37) 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 38) 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO: 39) 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO:40) 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 41) 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 42) 之胺基酸序列；以及至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域，該抗原結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 TYAMN (SEQ ID NO: 45) 之胺基酸序列；HVR-H2，包含 RIRSKYNNYATYYADSVKG 之胺基酸序列 (SEQ ID NO：46)；及 HVR-H3，其包含 HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 47) 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 48) 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 49) 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 50) 之胺基酸序列。

【0232】在一些實例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 包含：至少一個與 CD20 特異性結合之抗原結合域，該抗原結合域包含 VH 域，該 VH 域包含與 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 43 之胺基

酸序列；及 VL 域，該 VL 域包含與 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列；以及至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域，該抗原結合域包含 VH 域，該 VH 域包含與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列；及 VL 域，該 VL 域包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列。

【0233】 在一個實施例中，與抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 之 CD3 特異性結合之抗原結合域為抗體片段，特定而言為 Fab 分子或 scFv 分子，更特定而言為 Fab 分子。在一個特定實施例中，與抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 之 CD3 特異性結合之抗原結合域為交換 Fab 分子，其中 Fab 重鏈及 Fab 輕鏈的可變域或恆定域經交換 (亦即彼此替換)。

【0234】 在一個實施例中，與抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 之 CD20 特異性結合之抗原結合域為抗體片段，特定而言為 Fab 分子或 scFv 分子，更特定而言為 Fab 分子。在一個特定實施例中，與抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 之 CD20 特異性結合之抗原結合域為習用 Fab 分子。

【0235】在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 包含至少一個與 CD20 特異性結合之抗原結合域和一個與 CD3 特異性結合之抗原結合域。在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 包含與 CD3 特異性結合之第一抗原結合域以及與 CD20 特異性結合之第二及第三抗原結合域。在一個實施例中，第一抗原結合域為交換型 Fab 分子，而第二及第三抗原結合域各自為習用 Fab 分子。在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 進一步包含 Fc 域。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可在Fc 區及/或如本文所闡述之抗原結合域中包含修飾。在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 包含 IgG1 Fc 域，該域包含降低與 Fc 受體之結合及/或效應功能的一種或多種胺基酸取代。在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 包含 IgG1 Fc 域，該域包含胺基酸取代 L234A、L235A 及 P329G (EU 編號)。

【0236】在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 包含：與 CD3 特異性地結合之抗原結合域，其在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域之第一次單元的 N 端；與 CD20 特異性地結合之第一抗原結合域，其在 Fab 重鏈之 C 端融合至與 CD3 特異性地結合之抗原結合域的 Fc 重鏈之 N 端；以及與 CD20 特異性地結合之第二抗原結合域，其在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域之第二次單元的 N 端。

【0237】在一個特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 包含：(a) 第一 Fab 分子，其與 CD3、特

定而言與 CD3 ε 特異性結合；並且其中 Fab 輕鏈及 Fab 重鏈的可變域 VL 及 VH 彼此替換；(b) 第二 Fab 及第三 Fab 分子，其與 CD20 特異性地結合，其中在第二 Fab 及第三 Fab 分子之恆定域 CL 中，處於位置 124 處之胺基酸被離胺酸 (K) 取代 (根據 Kabat 編號)，且處於位置 123 處之胺基酸被離胺酸 (K) 或精胺酸 (R) (特定而言精胺酸 (R)) 取代 (根據 Kabat 編號)，且其中在第二 Fab 及第三 Fab 分子之恆定域 CH1 中，處於位置 147 處之胺基酸被麩胺酸 (E) 取代 (EU 編號)，且處於位置 213 處之胺基酸被麩胺酸 (E) 取代 (EU 編號)；以及 (c) 由能夠穩定締合之第一次單元及第二次單元構成的 Fc 域。

【0238】 在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如格菲妥單抗) 包含兩個與 CD20 特異性結合之抗原結合域以及一個與 CD3 特異性結合之抗原結合域。

【0239】 在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB，例如，格菲妥單抗) 對 CD20 為雙價且對 CD3 為單價。

【0240】 在一個實施例中，第一 Fab 分子 (亦即，其結合 CD3) 在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的次單元中之一者的 N 端，第二 Fab 分子 (亦即，其結合 CD20) 在 Fab 重鏈之 C 端融合至第一 Fab 分子之重鏈的 N 端，且第三 Fab 分子 (亦即，其結合 CD20) 在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域之另一次單元的 N 端。在一個實施例中，第一 Fab 分子包含：VH 域，其與 SEQ ID NO: 51 之序列至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同；及 VL 域，其與 SEQ ID NO: 52 之序列至少約 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同。在一些實施例中，第一 Fab 分子包含：重鏈可變區序列，其包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列。

【0241】在一個實施例中，第二 Fab 分子及第三 Fab 分子各自包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區與 SEQ ID NO: 43 之序列為至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同，且該輕鏈可變區與 SEQ ID NO: 44 之序列為至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同。

【0242】在一個實施例中，第二 Fab 分子及第三 Fab 分子各自包含 SEQ ID NO: 43 之重鏈可變區序列及 SEQ ID NO: 44 之輕鏈可變區序列。

【0243】在一個特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TCB；例如，格菲妥單抗) 包含：與 SEQ ID NO: 53 之序列為至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的多肽；與 SEQ ID NO: 54 之序列為至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的多肽；與 SEQ ID NO: 55 之序列為至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的多肽；及與 SEQ ID NO: 56 之序列為至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的多肽。於一個進一步之實施例中，雙特異性抗體包含 SEQ ID NO:53 之多肽序列、SEQ ID NO:54 之多肽序列、SEQ ID NO:55 之多肽序列及 SEQ ID NO:56 之多肽序列。在一進一步特定實施例中，雙特異性抗體包含：一條多肽鏈，該多肽鏈包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列；一條多肽鏈，該多肽鏈包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列；一條多肽鏈，該多肽鏈包含 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列；及兩條多肽鏈，該等多肽鏈包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列。

【0244】特定之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體描述於 PCT 公開號 WO 2016/020309 及歐洲專利申請號 EP15188093 及 EP16169160（各自藉由引用整體併入本文）。

【0245】格菲妥單抗之序列匯總於表 2 中。

**表 2. 格菲妥單抗之序列 ID**

| 格菲妥單抗之序列 ID | | | |
|---|---|---|---|
| CD3 重鏈 | | CD3 輕鏈 | |
| SEQ ID NO: | 說明 | SEQ ID NO: | 說明 |
| 45 | HVR-H1 (Kabat) | 48 | HVR-L1 (Kabat) |
| 46 | HVR-H2 (Kabat) | 49 | HVR-L2 (Kabat) |
| 47 | HVR-H3 (Kabat) | 50 | HVR-L3 (Kabat) |
| 51 | VH | 52 | VL |
| CD20 重鏈 | | CD20 輕鏈 | |
| 37 | HVR-H1 (Kabat) | 40 | HVR-L1 (Kabat) |
| 38 | HVR-H2 (Kabat) | 41 | HVR-L2 (Kabat) |
| 39 | HVR-H3 (Kabat) | 42 | HVR-L3 (Kabat) |
| 43 | VH | 44 | VH |
| 全長抗體 | | | |
| 53 | HC-杵 | 54 | HC-臼 |
| 56 | LC-CD3 | 55 | LC-CD20 |

【0246】在一個實施例中，本揭露之醫藥組成物的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為格菲妥單抗。

*抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體*

【0247】在本揭露的其中治療性蛋白質為抗 FcRH5/抗 CD30 雙特異性抗體的實施例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體可單獨地或組合地併入如本文所述之任何特徵。

【0248】*頭孢他單抗*

【0249】在一些實施例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 FcRH5/抗 CD3 TDB；例如，頭孢他單抗) 包含抗 FcRH5 臂及抗 CD3 臂。在一些實施例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包括：(1) 具有第一結合域的抗 FcRH5 臂，該第一結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，該等 HVR 選自 (a) HVR-H1，其包含 RFGVH (SEQ ID NO: 57) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 58) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO: 59) 之胺基酸序

列；(d) HVR-L1，其包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 60) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 61) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 62) 之胺基酸序列；以及 (2) 具有第二結合域的抗 CD3 臂，該第二結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，該等 HVR 選自 (a) HVR-H1，其包含 SYYIH (SEQ ID NO: 65) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 66) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 67) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 68) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 69) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 70) 之胺基酸序列。在一些情況下，頭孢他單抗包含：(1) 抗 FcRH5 臂，其分別包含 SEQ ID NO: 73 至 SEQ ID NO: 76 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 77 至 SEQ ID NO: 80 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)；及 (2) 抗 CD3 臂，其分別包含 SEQ ID NO: 81 至 SEQ ID NO: 84 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 85 至 SEQ ID NO: 88 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些情況下，頭孢他單抗包含：(1) 抗 FcRH5 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列；(b) VL 域，

其包含與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域；及 (2) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些情況下，頭孢他單抗包含：(1) 抗 FcRH5 臂，該抗 FcRH5 臂包含第一結合域，該第一結合域包含含有 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列的 VL 域，及 (2) 抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含含有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列的 VL 域。

【0250】 在一些情況下，頭孢他單抗描述於 WHO 藥物資訊 (國際非專利藥品名稱)，推薦 INN：清單 84，第 34 卷，第 3 期，2020 年發表 (見第 701 頁)，具有 CAS 注冊編號 1905409-39-3，並且具有 (1) 抗 FcRH5 臂，其包含分別為 SEQ ID NO: 89 及 SEQ ID NO: 90 之重鏈序列及輕鏈序列；以及 (2) 抗 CD3 臂，其包含分別為 SEQ ID NO: 91 及 SEQ ID NO: 92 之重鏈及輕鏈序列。

【0251】 在一些情況下，頭孢他單抗包含：(1) 抗 FcRH5 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列

具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之重鏈及如 (b) 中之輕鏈；及 (2) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之重鏈及如 (b) 中之輕鏈。在一些情況下，頭孢他單抗包含：(1) 抗 FcRH5 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含含有 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 90 之胺基酸序列的輕鏈，及 (2) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的輕鏈。

【0252】 頭孢他單抗之胺基酸序列彙總於下表 3 中。

**表 3. 頭孢他單抗之序列 ID**

| CD3 臂 | | FcRH5 臂 | |
|---|---|---|---|
| SEQ ID NO: | 說明 | SEQ ID NO: | 說明 |
| 65 | CD3 HVR-H1 | 57 | FcRH5 HVR-H1 |
| 66 | CD3 HVR-H2 | 58 | FcRH5 HVR-H2 |
| 67 | CD3 HVR-H3 | 59 | FcRH5 HVR-H3 |
| 68 | CD3 HVR-L1 | 60 | FcRH5 HVR-L1 |
| 69 | CD3 HVR-L2 | 61 | FcRH5 HVR-L2 |
| 70 | CD3 HVR-L3 | 62 | FcRH5 HVR-L3 |
| 71 | CD3 VH | 63 | FcRH5 VH |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 72 | CD3 VL | 64 | FcRH5 VL |
| 91 | CD3 重鏈 | 89 | FcRH5 重鏈 |
| 92 | CD3 輕鏈 | 90 | FcRH5 輕鏈 |

【0253】 可使用重組方法及組成物來生產頭孢他單抗，例如美國專利第4,816,567 號中所述。

*抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體*

【0254】 在本揭露的其中治療性蛋白質為抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體的實施例中，抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體可單獨地或組合地併入如本文所述之任何特徵。

【0255】 *魯尼莫單抗*

【0256】 在一些實施例中，抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 HER2/抗 CD3 TDB；例如，魯尼莫單抗) 包含抗 HER2 臂及抗 CD3 臂。在一些實施例中，抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體包括：(1) 具有第一結合域的抗 HER2 臂，該第一結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，該等 HVR 選自 (a) HVR-H1，其包含 DTYIH (SEQ ID NO: 93) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 RIYPTNGYTRYADSVKG (SEQ ID NO: 94) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 WGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 95) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASQDVNTAVA (SEQ ID NO: 96) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SASFLYS (SEQ ID NO: 97) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQHYTTPPT (SEQ ID NO: 98) 之胺基酸序列；以及 (2) 具有第二結合域的抗 CD3 臂，該第二結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，該等 HVR 選自 (a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 109) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO:

110) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 111) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 112) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 113) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 114) 之胺基酸序列。在一些情況下，魯尼莫單抗包含：(1) 抗 HER2 臂，其分別包含 SEQ ID NO: 101 至 SEQ ID NO: 104 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 105 至 SEQ ID NO: 108 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)；及 (2) 抗 CD3 臂，其分別包含 SEQ ID NO: 117 至 SEQ ID NO: 120 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 121 至 SEQ ID NO: 124 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些情況下，魯尼莫單抗包含：(1) 抗 HER2 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域；及 (2) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%

序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些情況下，魯尼莫單抗包含 (1) 抗 HER2 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含含有 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列的 VL 域，及 (2) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含含有 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列的 VL 域。

【0257】 在一些情況下，莫蘇妥珠單抗具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 124 (WHO 藥物資訊，第 34 卷，第 4 期，2020 年，第 1031 頁) 或 CAS 注冊編號 2361325-98-4，並且具有 (1) 抗 HER2 臂，其包含分別為 SEQ ID NO: 125 及 SEQ ID NO: 126 之重鏈及輕鏈序列；以及 (2) 抗 CD3 臂，其包含分別為 SEQ ID NO: 128 及 SEQ ID NO: 127 之重鏈及輕鏈序列。

【0258】 在一些情況下，魯尼莫單抗包含：(1) 抗 HER2 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之重鏈及如 (b) 中之輕鏈；及 (2) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含

(a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之重鏈及如 (b) 中之輕鏈。在一些情況下，魯尼莫單抗包含：(1) 抗 HER2 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含含有 SEQ ID NO: 125 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 126 之胺基酸序列的輕鏈，及 (2) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含含有 SEQ ID NO: 127 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 128 之胺基酸序列的輕鏈。

【0259】 魯尼莫單抗之胺基酸序列彙總於下表 4 中。

**表 4. 魯尼莫單抗之序列 ID**

| CD3 臂 | | HER2 臂 | |
|---|---|---|---|
| SEQ ID NO: | 說明 | SEQ ID NO: | 說明 |
| 109 | CD3 HVR-H1 | 93 | HER2 HVR-H1 |
| 110 | CD3 HVR-H2 | 94 | HER2 HVR-H2 |
| 111 | CD3 HVR-H3 | 95 | HER2 HVR-H3 |
| 112 | CD3 HVR-L1 | 96 | HER2 HVR-L1 |
| 113 | CD3 HVR-L2 | 97 | HER2 HVR-L2 |
| 114 | CD3 HVR-L3 | 98 | HER2 HVR-L3 |
| 115 | CD3 VH | 99 | HER2 VH |
| 116 | CD3 VL | 100 | HER2 VL |
| 127 | CD3 重鏈 | 125 | HER2 重鏈 |
| 128 | CD3 輕鏈 | 126 | HER2 輕鏈 |

【0260】 可使用重組方法及組成物來生產魯尼莫單抗，例如美國專利第 4,816,567 號中所述。

## IV. 抗體特性、修飾及表徵方法

【0261】本文所提供之醫藥組成物可進一步包含本文所述之任何抗體，其中該抗體包含如上文所提供之任何實施例中的 VH 以及如上文所提供之任何實施例中的 VL，其中恆定域序列中的一者或兩者皆包括轉譯後修飾。另外地或替代性地，根據任何上述實施例的抗體 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB) 可單獨地或組合地併入如下所述之任何特徵。

*1. 抗體親和力*

【0262】在某些實施例中，本文提供的醫藥組成物及方法的抗體具有例如相對於抗 CD3 臂或抗標靶臂 (例如，抗 CD20 臂、抗 FcRH5 臂或抗 HER2 臂) 的 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或 ≤ 0.001 nM (例如，$10^{-8}$ M 或更小，例如 $10^{-8}$ M 至 $10^{-13}$ M，例如 $10^{-9}$ M 至 $10^{-13}$ M) 之解離常數 ($K_D$)。

【0263】在一個實施例中，$K_D$是藉由放射性標記的抗原結合測定 (radiolabeled antigen binding assay，RIA) 來測量。在一個實施例中，RIA 是用所關注的抗體的 Fab 形式及其抗原來進行。例如，藉由在連續系列未標記的抗原存在下用最小濃度的 ($^{125}$I) 標記的抗原平衡 Fab，然後用抗 Fab 抗體塗覆的板捕獲結合的抗原，來測量 Fab 對抗原的溶液結合親和力 (參見例如 Chen 等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為了建立測定條件，將 MICROTITER® 多孔板 (Thermo Scientific) 以含 5 μg/ml 捕捉抗 Fab 抗體 (Cappel Labs) 的 50 mM 碳酸鈉 (pH 9.6) 塗覆隔夜，然後在室溫 (約 23 °C)，以含 2% (w/v) 的牛血清白蛋白的 PBS 阻斷二至五小時。在非吸附板 (Nunc #269620) 中，將 100 pM 或 26 pM [$^{125}$I]-抗原與所關注 Fab 的系列稀釋液混合 (例如，與 Presta 等人在 *Cancer Res.* 57: 4593-4599 (1997) 中所述之抗 VEGF 抗體 Fab-12 的評估結果一致)。然後將

所關注 Fab 過夜孵育；但是，可繼續孵育更長時間 (例如約 65 小時)，以確保達到平衡。此後，將混合物轉移至捕獲板上，在室溫下進行孵育 (例如，孵育 1 小時)。然後除去溶液，並用在 PBS 中的 0.1% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN® 20) 將板洗滌八次。當平盤乾燥後，添加 150 μL/孔的閃爍劑 (MICROSCINT-20™; Packard)，並將平盤在 TOPCOUNT™ 伽瑪計數器 (Packard) 上計數十分鐘。選擇提供小於或等於最大結合濃度的 20% 的各種 Fab 的濃度以用於競爭性結合測定中。

【0264】 根據另一實施例，使用 BIACORE® 表面電漿共振測定測量 $K_D$。例如，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE®-3000 (BIACORE®, Inc., Piscataway, NJ) 的測定，是以固定的抗原 CM5 晶片在約 10 個反應單位 (RU) 於 25°C 下進行。在一個實施例中，根據供應商的說明，用 *N*-乙基-*N'*-(3-二甲基胺基丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽 (EDC) 和 *N*-羥基琥珀醯亞胺 (NHS) 活化羧甲基化葡聚醣生物感測器晶片 (CM5, BIACORE®, Inc.)。用 10 mM 乙酸鈉 (pH 4.8) 將抗原稀釋至 5 μg/ml (~0.2 μM)，然後以 5 μL/分鐘的流速注入，以獲得約 10 反應單位 (RU) 的偶合蛋白。注入抗原後，注入 1 M 乙醇胺以封閉未反應的基團。在動力學測量中，將 Fab 之兩倍連續稀釋液 (0.78 nM 至 500 nM) 於 25°C 以約 25 μl/min 之流速注入含 0.05% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN® 20) 界面活性劑 (PBST) 的 PBS 中。透過同時擬合結合和解離感測圖，使用簡單的一對一 Langmuir 結合模型 (BIACORE® 評估軟體版本 3.2) 計算結合速率 ($k_{on}$) 和解離速率 ($k_{off}$)。平衡解離常數 ($K_D$) 藉由 $k_{off}/k_{on}$ 比率計算得出。參見例如 Chen 等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若藉由上述表面電漿子共振測定法測得的結合率 (on-rate) 超過 $10^6$ $M^{-1}s^{-1}$，則可以使用螢光淬滅技術測定結合率，該技術可測量

25°C PBS (pH 7.2) 中的 20 nM 抗原抗體 (Fab 形式) 在存在濃度升高的抗原的情況下螢光發射強度的增加或減少 (激發波長 = 295 nm；發射波長 = 340 nm，帶通 16 nm)，該抗原濃度可藉由分光光度計諸如停流分光光度計 (Aviv Instruments) 或帶有攪拌比色皿的 8000 系列 SLM-AMINCO™ 分光光度計 (ThermoSpectronic) 測得。

*2. 抗體片段*

【0265】 在某些實施例中，治療性蛋白質為抗體片段，例如與 CD3 及 CD20 結合的抗體片段。抗體片段包括 Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 及 scFv 片段以及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段的綜述，參見 Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於 scFv 片段的綜述，參見例如 Pluckthün，*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第 113卷，Rosenburg 及 Moore 編，Springer-Verlag，New York，第 269-315 頁 (1994)；亦可參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。關於包含補救受體結合抗原決定位殘基且具有增加的體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段的論述，參見美國專利號 5,869,046。

【0266】 雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點 (其可係二價或雙特異性的) 之抗體片段。參見例如，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)。Hudson 等人 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003) 中亦描述三抗體及四抗體。

【0267】 單域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或部分或抗體之輕鏈可變域之全部或部分之抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體 (Domantis, Inc., Waltham, MA；參見例如美國專利第 6,248,516 號)。

【0268】抗體片段可藉由各種技術製造，包括但不限於如本文公開的完整抗體之蛋白水解消化以及重組宿主細胞（例如，*大腸桿菌*或噬菌體）之產生。

*3. 嵌合和人源化抗體*

【0269】在某些實施例中，治療性蛋白質為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)。在一個實例中，嵌合抗體包含非人可變區 (例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物如猴的可變區) 及人恆定區。在又一個實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類或子類相比於其親代抗體已發生變更。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0270】在某些實施例中，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人抗體為人源化抗體以降低對人的免疫原性，同時保留親代非人抗體之特異性及親和力。通常，人源化抗體包含一個或多個可變域，其中 HVR 如 CDR (或其部分) 來源於非人抗體，並且 FR (或其部分) 來源於人抗體序列。人源化抗體視情況將包含人恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人源化抗體中的一些 FR 殘基經來自非人抗體 (例如衍生 HVR 殘基之抗體) 之對應殘基取代，以例如恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0271】人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 中，並且進一步描述於例如：Riechmann 等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第 5,821,337 號、第 7,527,791 號、第 6,982,321 號及第 7,087,409 號；Kashmiri 等人, *Methods* 36:25-34 (2005) (具體描述了決定區 (SDR)

接枝)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了「表面重塑」)；Dall'Acqua 等人, *Methods* 36:43-60 (2005) (描述了「FR 改組」)；Osbourn 等人, *Methods* 36:61-68 (2005)；及 Klimka 等人, *Br. J. Cancer*，83:252-260 (2000) (描述了 FR 改組的「導向選擇」法)。

【0272】 可以用於人源化的人骨架區域包括但不限於：使用「最佳匹配」方法選擇的骨架區域 (參見例如 Sims 等人, *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈或重鏈可變區的特定亞組的人抗體的共有序列的骨架區域 (參見例如：Carter 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，89:4285 (1992)；及 Presta 等人, *J. Immunol.*，151:2623 (1993))；人成熟之 (體細胞突變) 骨架區域或人種系骨架區域 (參見例如 Almagro 及 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；以及來源於篩選 FR 文庫的骨架區域 (參見例如 Baca 等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)；及 Rosok 等人, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

*4. 杵臼 (knob-in-hole) 抗體工程改造*

【0273】 抗體 (例如雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB) 可以製備為全長抗體或抗體片段。製備雙特異性抗體的技術包括但不限於具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對的重組共表現 (參見：Milstein 等人, *Nature* 305: 537 (1983))；WO 93/08829；及 Traunecker 等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991)) 及「杵臼」工程改造 (參見例如美國專利第 5,731,168 號)。雙特異性抗體之「杵臼」工程改造可用於生成含有杵的 Fc 域之第一次單元 (例如，第一臂的 Fc 域之次單元) 及含有第一臂之杵可以結合到其中的臼的 Fc 域之第二次單元 (例如，第二臂的 Fc 域之次單元)。在一個實施例中，雙特異性抗體的杵可以在 Fc 域的一個次單元 (例如，抗 CD3 臂之 Fc 次單元) 上。替代性地，本揭露之雙特異性抗體

的杵可以在 Fc 域的另一次單元 (例如，抗標靶臂之 Fc 次單元；例如，抗 CD20、抗 FcRH5 或抗 HER2 臂之 Fc 次單元) 上。在一個實施例中，本揭露之雙特異性抗體的臼可以在抗 CD3 臂上。替代性地，本揭露之雙特異性抗體的臼可以在抗標靶臂 (例如，抗 CD20、抗 FcRH5 或抗 HER2 臂) 上。在一些情況下，使用杵臼技術產生的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 ($CH1_1$) 域、第一 CH2 ($CH2_1$) 域、第一 CH3 ($CH3_1$) 域、第二 CH1 ($CH1_2$) 域、第二 CH2 ($CH2_2$) 域及第二 CH3 ($CH3_2$) 域。在一些實例中，所述一個或多個重鏈恆定域中的至少一個與另一個重鏈恆定域配對。在一些實例中，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，$CH3_1$ 結構域中的突起或空腔分別位於 $CH3_2$ 結構域的空腔或突起中。在一些情況下，$CH3_1$ 域與 $CH3_2$ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。在一些實例中，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，$CH2_1$ 結構域中的突起或空腔分別位於 $CH2_2$ 結構域的空腔或突起中。在一些實例中，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。

【0274】 雙特異性抗體亦可使用免疫球蛋白交叉 (immunoglobulin crossover) (亦稱為 Fab 域交換或 CrossMab 型式) 技術進行工程化 (參見例如 WO 2009/080253；Schaefer 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108:11187-11192 (2011))。雙特異性抗體亦可藉由以下方法進行製備：用於製備抗體 Fc-異二聚體分子之工程靜電轉向效應 (WO 2009/089004)；交聯兩個或更多個抗體或片段 (參見例如美國專利第 4,676,980 號；及 Brennan 等人, *Science*, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈產生雙特異性抗體 (參見例如 Kostelny 等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用「雙抗體」技術以用於製備雙特異性抗體片段

(參見例如 Hollinger 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；以及使用單鏈 Fv (scFv) 二聚體 (參見例如 Gruber 等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；以及按照例如 Tutt 等人 *J. Immunol.* 147: 60 (1991) 所述之方法製備三特異性抗體。

【0275】 雙特異性抗體或其抗體片段亦可包括「雙重作用 Fab」或「DAF」(參見例如：美國公開號 2008/0069820；Bostrom 等人, 2009, Science 323:1610-14)，其包含與 CD3 以及標靶抗原 (諸如 CD20、FcRH5 或 HER2) 結合的抗原結合位點。

*5. 抗體變異體*

【0276】 在一些情況下，考慮到上述抗體之胺基酸序列變異體。例如，可能希望改善抗體的結合親和力及/或其他生物學特性。可藉由將適當的修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中，或藉由肽合成來製備抗體之胺基酸序列變異體。此等修飾包括例如抗體之胺基酸序列中的殘基的缺失及/或插入及/或取代。可實施缺失、插入和取代之任意組合以得到最終構建體，前提條件是最終構建體具有所需之特徵，例如，抗原結合特徵。

*(i) 取代、插入和刪除變異體*

【0277】 在某些實施例中，提供了具有一個或多個胺基酸取代之抗體變異體。用於取代性誘變之目的位點包括 HVR 及骨架區 (FR)。保留取代列於表 5 之「優選取代」標題下。表 5 中之「例示性取代」標題下提供了更多實質性變更，並且下文將參考胺基酸側鏈類別進行進一步描述。可將胺基酸取代引入所關注抗體中，並篩選具有所需活性之產物，例如，保留/改善的抗原結合特徵、降低的免疫原性或改善的 ADCC 或 CDC。

表 5. 示例性及較佳之胺基酸取代

| 原始<br>殘基 | 例示性<br>取代 | 較佳<br>取代 |
|---|---|---|
| Ala (A) | Val；Leu；Ile | Val |
| Arg (R) | Lys；Gln；Asn | Lys |
| Asn (N) | Gln；His；Asp；Lys；Arg | Gln |
| Asp (D) | Glu；Asn | Glu |
| Cys (C) | Ser；Ala | Ser |
| Gln (Q) | Asn；Glu | Asn |
| Glu (E) | Asp；Gln | Asp |
| Gly (G) | Ala | Ala |
| His (H) | Asn；Gln；Lys；Arg | Arg |
| Ile (I) | Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸 | Leu |
| Leu (L) | 正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe | Ile |
| Lys (K) | Arg；Gln；Asn | Arg |
| Met (M) | Leu；Phe；Ile | Leu |
| Phe (F) | Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr | Tyr |
| Pro (P) | Ala | Ala |
| Ser (S) | Thr | Thr |
| Thr (T) | Val；Ser | Ser |
| Trp (W) | Tyr；Phe | Tyr |
| Tyr (Y) | Trp；Phe；Thr；Ser | Phe |
| Val (V) | Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸 | Leu |

胺基酸可根據常見的側鏈特性進行分組：

(1) 疏水性：正白胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；

(2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3) 酸性：Asp，Glu；

(4) 鹼性：His，Lys，Arg;

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly，Pro；

(6) 芳香族：Trp，Tyr，Phe。

【0278】非保守取代需要將這些類別中之一類的成員交換為另一類的成員。

【0279】一種類型的取代變異體涉及取代一個或多個親代抗體 (例如，人源化或人類抗體) 之高度可變區 (HVR) 殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變異體將相對於親代抗體在某些生物學特性 (例如提高親和性、降低免疫原性) 上具有修飾 (例如，改善) 及/或基本上保留親代抗體之某些生物學特性。例示性取代變異體是親和性成熟的抗體，其可以方便地產生，例如，使用基於噬菌體展示的親和性成熟技術，例如本文所述的那些。簡言之，一個或多個 HVR 殘基發生突變，並且變異體抗體在噬菌體上展示並篩選出特定的生物學活性（例如，結合親和性）。

【0280】可以在 HVR 中進行更改（例如，取代），以改善抗體親和力。此等修改可以在 HVR「熱點」中進行，即由密碼子編碼的殘基在體細胞成熟過程中經歷高頻率突變 (參見例如 Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)) 及/或與抗原接觸的殘基，並測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構建並從二級文庫中重新選擇以實現親和力成熟，例如，Hoogenboom 等人在 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ，(2001)) 中所述。在親和力成熟的一些實施例中，透過多種方法（例如，易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定向誘變）中的任一種將多樣性引入選擇用於成熟的變異基因中。然後創建第二文庫。然後篩選該文庫，以識別具有所需之親和性的任何抗體變異體。引入多樣性的另一種方法是 HVR 定向方法，其中將若干 HVR 殘基 (例如，每次 4-6 個殘基) 隨機化。可通過例如丙胺

酸掃描誘變或建模以特異性識別參與抗原結合的 HVR 殘基。特別地，CDR-H3 和 CDR-L3 經常成為靶點。

【0281】 在某些實施例中，取代、插入或缺失可在一個或多個 HVR 內發生，只要這樣的改變實質上不降低抗體結合抗原的能力。例如，可在 HVR 中實施基本上不降低結合親和力的保守修改（例如，本文所提供之保守性替換）。例如，此等修改可能在 HVR 中之抗原接觸殘基之外。在上文提供的變異體 VH 和 VL 序列的某些實施例中，每個 HVR 保持不變抑或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0282】 如 Cunningham 和 Wells (1989) (*Science*，244:1081-1085) 所述，用於識別可能誘變的抗體殘基或區域的一種有用的方法稱為「丙胺酸掃描誘變」。在該方法中，識別殘基或目標殘基組 (例如，帶電荷的殘基，如 Arg、Asp、His、Lys 及 Glu)，並用中性或帶負電荷的胺基酸 (例如，丙胺酸或聚丙胺酸) 取代以確定抗體與抗原之交互作用是否受到影響。可在胺基酸位置引入更多取代，表明對初始取代具有良好的功能敏感性。可替代地或另外地，可使用抗原-抗體複合物之晶體結構來識別抗體與抗原之間的接觸點。此等接觸殘基和鄰近殘基可靶向或消除為取代的候選物。可篩選變異體以確定它們是否含有所需之特性。

【0283】 胺基酸序列插入包括胺基及/或羧基末端融合體之長度，從一個殘基到包含一百個或更多殘基之多肽，以及單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。末端插入的實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子之其他插入變異體包括抗體之 N 或 C 端與增加抗體的血清半衰期的酶 (例如，對於 ADEPT) 或多肽的融合。

*(ii) 醣基化變異體*

【0284】在一些情況下，本文提供的醫藥組成物的抗體已經過修飾以增加或減弱該抗體發生醣基化之程度。抗體中添加或缺失醣基化位點可透過改變胺基酸序列以使得產生或去除一個或多個醣基化位點而方便地實現。

【0285】當抗體包含 Fc 區域時，可改變與其相連的碳水化合物。由哺乳動物細胞產生的天然抗體通常包含分支的雙觸角寡醣，該寡醣通常藉由 N-鍵聯附接至 Fc 區之 CH2 域的 Asn297。例如參見 Wright 等人，*TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露醣、N-乙醯基葡醣胺 (GlcNAc)、半乳醣及唾液酸以及在雙觸角寡醣結構之「莖」中附接至 GlcNAc 的岩藻醣。在一些實施例中，可對本揭露之抗體中的寡糖進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變體。

【0286】在一些情況下，醫藥組成物的抗體具有碳水化合物結構，該碳水化合物結構缺少接附 (直接或間接地) 至 Fc 區之岩藻醣。例如，此等抗體中的岩藻醣含量可為 1% 至 80%、1% 至 65%、5% 至 65% 或 20% 至 40%。藉由計算 Asn297 醣鏈中岩藻糖的平均含量來測定岩藻糖相對於藉由 MALDI-TOF 質譜術測得的連接至 Asn297 的所有醣結構 (例如，複合物、雜合和高甘露醣結構) 的總和之含量，例如，WO 2008/077546 中所揭示。Asn297 係指位於 Fc 區域位置 297 附近之天冬醯胺酸殘基 (Fc 區域殘基的 EU 編號)；但是，Asn297 也可以位於位置 297 上游或下游大約 ±3 個胺基酸處，即由於抗體之微小序列變化而介於位置 294 和 300 之間。此類岩藻醣基化變異體可具有改善的 ADCC 功能。參見例如美國專利公開號 US 2003/0157108 (Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去岩藻醣基化」或「岩藻醣缺乏」抗體變

異體相關的出版物示例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO 2005/053742；WO 2002/031140；Okazaki 等人 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻醣基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質岩藻醣基化之 Lec13 CHO 細胞 (Ripka 等人 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利公開號 US 2003/0157108，Presta, L；及 PCT 公開號 WO 2004/056312，Adams 等人，尤其是在實例 11 中)；及剔除細胞株，諸如剔除 α-1,6-岩藻醣基轉移酶基因 *FUT8* 的 CHO 細胞 (參見例如 Yamane-Ohnuki 等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y. 等人 *Biotechnol. Bioeng*，94(4):680-688 (2006)；及 WO 2003/085107)。

【0287】 鑑於上述，在一些情況下，可用於本揭露的抗體包含去醣基化位點突變。在一些情況下，去醣基化位點突變降低雙特異性抗體之效應功能。在一些實例中，配醣基化位點突變為取代突變。在一些情況下，雙特異性抗體在 Fc 區中包含降低效應功能之取代突變。在一些情況下，取代突變位於胺基酸殘基 N297、L234、L235、D265 及/或 P329 (EU 編號) 處。在一些實例中，取代突變選自由以下所組成之群組：N297G、N297A、L234A、L235A、D265A 和 P329G。在一些實例中，取代突變位於胺基酸殘基 N297 處。在一較佳的實施例中，取代突變為 N297A。

【0288】在其他情況下，根據本揭露之方法使用具有二分支寡醣的抗體變異體，例如，其中接附至抗體之 Fc 區的雙觸角寡醣被 GlcNAc 一分為二。此類抗體變異體可具有減少的岩藻醣基化及/或改善的 ADCC 功能。此類抗體變異體的實例描述於例如 WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國專利第 6,602,684 號 (Umana 等人)；及 US 2005/0123546 (Umana 等人)。亦提供了在寡醣上具有至少一個連接至 Fc 區域之半乳糖殘基的抗體變異體。此等抗體變異體可具有改善的 CDC 功能。此等抗體變體描述於例如 WO 1997/30087 (Patel 等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及 WO 1999/22764 (Raju, S.) 中。

*(iii) Fc 區域變異體*

【0289】在一些情況下，具有一個或多個引入抗體 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB) 之 Fc 區的胺基酸修飾的抗體變異體 (亦即，Fc 區變異體 (參見例如 U.S. 2012/0251531)) 可根據本揭露之方法投予患有癌症 (例如，B 細胞增生性失調) 的個體。Fc 區域變異體可包含人 Fc 區域序列 (例如，人 $IgG_1$、$IgG_2$、$IgG_3$ 或 $IgG_4$ Fc 區域)，其在一個或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾 (例如，取代)。

【0290】在一些情況下，雙特異性 Fc 區抗體變異體具有一些但不是全部效應功能，這使其成為應用 (其中抗體的活體內半衰期很重要而某些效應功能 (諸如補體和 ADCC) 是不必要或有害的) 的理想候選藥物。可實施活體外及/或活體內細胞毒性檢定以證實 CDC 及/或 ADCC 活性之下降/耗乏。例如，可實施 Fc 受體 (FcR) 結合測定，以確保抗體缺乏 FcγR 結合 (因此可能缺乏 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。介導 ADCC 的主要細胞 NK 細胞僅表現 FcγRIII，而單核細胞表現 FcγRI、FcγRII 和 FcγRIII。FcR 在造血細胞上之表現

彙總於 Ravetch 及 Kinet 的論文 (*Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)) 之第 464 頁的表 3 中。用於評定目的分子之 ADCC 活性的活體外測定之非限制性實例描述於美國專利第 5,500,362 號中 (參見例如 Hellstrom, I. 等人 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 及 Hellstrom, I 等人 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見 Bruggemann, M. 等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。替代性地，可採用非放射性分析方法 (參見例如用於流式細胞分析技術的 ACTI™ 非放射性細胞毒性測定 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA)；及 CytoTox 96® 非放射性細胞毒性測定 (PROMEGA®, Madison, WI))。用於此等測定的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。替代性地或另外地，可在例如 Clynes 等人在 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998) 中揭示的動物模型中在活體內評定目的分子之 ADCC 活性。還可實施 C1q 結合測定以確認該抗體無法結合 C1q 並因此缺乏 CDC 活性。例如參見 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 C1q 及 C3c 結合 ELISA。為評估補體活化，可執行 CDC 測定 (參見例如，Gazzano-Santoro 等人 *J. Immunol. Methods* 202: 163 (1996)；Cragg, M.S. 等人 *Blood.*101:1045-1052 (2003)；及 Cragg, M.S. 和 M.J. Glennie *Blood.*103:2738-2743 (2004))。FcRn 結合及活體內清除率/半衰期測定也可使用本領域中已知的方法進行 (參見例如，Petkova, S.B. 等人 *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0291】 效用功能下降的抗體包括一個或多個 Fc 區域殘基 238、265、269、270、297、327 和 329 被取代之抗體 (美國專利號 6,737,056 和 8,219,149)。此等 Fc 突變體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中的兩個或更多個位置具有取代的 Fc 突變體，包括所謂的「DANA」 Fc 突變體，

其中殘基 265 和 297 被丙胺酸取代（美國專利第 7,332,581 號及第 8,219,149 號）。

【0292】 在某些情況下，抗體中野生型人 Fc 區的位置 329 處之脯胺酸被甘胺酸或精胺酸或胺基酸殘基取代，足以破壞脯胺酸在 Fc/Fcγ 受體界面內的脯胺酸夾心結構，該界面形成於 Fc 的脯胺酸 329 及 FcγRIII 的色胺酸殘基 Trp 87 和 Trp 110 之間 (Sondermann 等人 *Nature*.406, 267-273 (2000))。在某些實施例中，雙特異性抗體包含至少一個進一步之胺基酸取代。在一個實例中，更多胺基酸取代為 S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S，並且在另一個實例中，至少一個更多胺基酸取代為 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 或人 IgG4 Fc 區域的 S228P 和 L235E (參見如 US 2012/0251531)；並且在另一個實例中，至少一個更多胺基酸取代為人 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 及 P329G。

【0293】 描述了某些與 FcR 之結合得到改善或減弱的抗體變異體。(參見例如，美國專利第 6,737,056 號；WO 2004/056312；及 Shields 等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0294】 在某些情況下，治療性蛋白質為具有包含一個或多個胺基酸取代之 Fc 區的抗體，該等取代改善了 ADCC，例如 Fc 區的位置 298、333 及/或 334 (殘基的 EU 編號) 處之取代。

【0295】 在一些情況下，在 Fc 區中進行修改，得到修改 (亦即，改善或減少) 之 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性 (CDC)，例如，美國專利第 6,194,551 號、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000) 所述。

【0296】具有更長半衰期並改善了與新生兒 Fc 受體 (FcRn) (其負責將母體 IgG 轉移給胎兒，見 Guyer 等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976) 及 Kim 等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994)) 之結合的抗體描述於 US 2005/0014934 (Hinton 等人) 中。那些抗體包含其中具有一個或多個取代之 Fc 區域，其改善了 Fc 區域與 FcRn 之結合。此類 Fc 變異體包括在一個或多個 Fc 區域殘基上發生取代之 Fc 變異體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434，例如 Fc 區域殘基 434 之取代 (美國第 7,371,826 號專利)。

【0297】另參見 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利號 5,648,260；美國專利號 5,624,821；及 WO 94/29351 涉及 Fc 區變異體的其他實例。

*(iv) 半胱胺酸工程化抗體變異體*

【0298】在某些實施例中，可能希望創建半胱胺酸工程化抗體，例如「thioMAbs」，其中雙特異性抗體之一個或多個殘基被胱胺酸殘基取代。在一個特定實施例中，取代殘基出現在抗體之可進入的位點。藉由用半胱胺酸取代此等殘基，藉此將反應性硫醇基置於雙特異性抗體可達的位點，並可用於使該抗體與其他部分 (諸如藥物部分或連接子-藥物部分) 結合以產生免疫結合物。在某些實施例中，以下任何一個或多個殘基可被半胱胺酸取代：輕鏈的 V205 (Kabat 編號)；重鏈的 A118 (EU 編號)；及重鏈 Fc 區的 S400 (EU 編號)。半胱胺酸工程化抗體可按照例如，美國專利號 7,521,541 所述之方法產生。

【0299】因此，明確考慮結合至一種或多種毒性劑的抗體的免疫結合物，該一種或多種毒性劑為諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素 (例

如，來源於細菌、真菌、植物或動物之蛋白毒素、酶活性毒素或其片段) 或放射性同位素。

【0300】 在一些情況下，免疫結合物是一種抗體-藥物結合物 (ADC)，其中雙特異性抗體與一種或多種藥物結合，該藥物包括但不限於美登木素生物鹼 (參見美國專利第 5,208,020 號及第 5,416,064 號及歐洲專利 EP 0 425 235 B1)；澳瑞他汀諸如單甲基澳瑞他汀藥物部分 DE 及 DF (MMAE 及 MMAF) (參見美國專利第 5,635,483 號、第 5,780,588 號及第 7,498,298 號)；尾海兔素；加利車黴素 (calicheamicin) 或其衍生物 (參見美國專利第 5,712,374 號、第 5,714,586 號、第 5,739,116 號、第 5,767,285 號、第 5,770,701 號、第 5,770,710 號、第 5,773,001 號及第 5,877,296 號；Hinman 等人, *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及 Lode 等人, *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998))；蒽環類藥物，諸如道諾黴素或多柔比星 (參見 Kratz 等人, *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006)；Jeffrey 等人, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006)；Torgov 等人, *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005)；Nagy 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000)；Dubowchik 等人, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002)；King 等人, *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002)；及美國專利第 6,630,579 號)；胺甲蝶呤；長春地辛；紫杉烷類，諸如多西他賽、紫杉醇、拉洛紫杉醇、特賽紫杉醇及奧他紫杉醇；單端孢黴烯；及 CC1065。

【0301】 在一些情況下，免疫結合物包含與酶活性毒素或其片段結合之抗體 (例如，雙特異性抗體)，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈 (來源於*銅綠假單胞菌*)、蓖麻毒蛋白 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈 (modeccin A chain)、α-八疊球菌、油桐

蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陸蛋白 (PAPI、PAPII 及 PAP-S)、苦瓜抑制劑、瀉果素 (curcin)、巴豆毒素 (crotin)、肥皂草抑制劑 (*Sapaonaria officinalis* inhibitor)、白樹毒素 (gelonin)、米托菌素 (mitogellin)、局限曲菌素 (restrictocin)、酚黴素 (phenomycin)、伊諾黴素 (enomycin) 及新月毒素。

【0302】 在另一實施例中，免疫結合物包含與放射性原子結合以形成放射性結合物的抗體 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB)。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括 $^{211}$AT、$^{131}$I、$^{125}$I、$^{90}$Y、$^{186}$Re、$^{188}$Re、$^{153}$Sm、$^{212}$Bi、$^{32}$P、$^{212}$Pb 及 Lu 之放射性同位素。當放射性結合物用於偵測時，它可能包含用於閃爍顯像研究之放射性原子，例如 $^{99m}$Tc 或 $^{123}$I，或用於核磁共振 (NMR) 成像 (亦稱為磁共振成像，MRI) 之自旋標記物，諸如 $^{123}$I、$^{131}$I、$^{111}$In、$^{19}$F、$^{13}$C、$^{15}$N、$^{17}$O、釓、錳或鐵。

【0303】 抗體 (例如，雙特異性抗體，例如 TDB 或 TCB) 與細胞毒性劑之結合物可使用多種雙功能蛋白偶合劑進行製備，該雙功能蛋白偶合劑為諸如 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP)、琥珀醯亞胺基-4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯 (SMCC)、亞胺基硫烷 (IT)、亞胺基酸酯的雙功能衍生物 (例如己二酸二甲酯鹽酸鹽 (HCl))、活性酯 (例如雙琥珀醯亞胺辛二酸)、醛 (例如戊二醛)、雙疊氮化合物 (例如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物 (例如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯 (例如甲苯 2,6-二異氰酸酯) 及雙活性氟化合物 (例如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，蓖麻毒蛋白免疫毒素可如 Vitetta 等人，*Science* 238:1098 (1987) 中所闡述進行製備。用於將放射性核苷酸結合至抗體的一種示例性螯合劑為 $^{14}$C 標記的 1-異硫氰酸苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸 (MX-DTPA)。參見 WO 94/11026。連接子可以為促

進細胞中細胞毒性藥物釋放的「可切割連接子」。例如，可使用酸不穩定之連接子、對肽酶敏感之連接子、光不穩定之連接子、二甲基連接子或含雙硫鍵之連接子 (Chari 等人, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第 5,208,020 號)。

【0304】 本文之免疫結合物或 ADC 明確考慮但不限於此等用交聯劑製得之複合體，該交聯劑包括但不限於可商購獲得 (例如自 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL., U.S.A) 商購獲得) 之 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB 以及 SVSB (琥珀醯亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯)。

*(v) 其他抗體衍生物*

【0305】 在一些情況下，治療性蛋白質可為以下抗體，其已經過修飾以含有本領域中已知且易於獲得並根據本文所述之方法投予個體的額外非蛋白質部分。適用於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸 (均聚物或隨機共聚物) 以及葡聚醣或聚(n-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇 (例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其水中之穩定性而可能在製造中具有優勢。該聚合物可具有任何分子量，且可聚支鏈或無支鏈。連接至抗體的聚合物之數量可以變化，並且如果連接的聚合物超過一種，則它們可以為相同或不同之分子。通常，用於衍生化的聚合物之

數量及/或類型可基於以下考慮因素來確定，此等考慮因素包括但不限於待改善之抗體的特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下的治療中等。

【0306】 在一些情況下，提供可藉由暴露於輻射而選擇性加熱之抗體和非蛋白質部分的結合物。在一個實例中，非蛋白質部分是碳奈米管 (Kam 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，並且包括但不限於不損害普通細胞但是將非蛋白質部分加熱至接近抗體-非蛋白質部分的細胞被殺死之溫度的波長。

## V. 重組方法及組成物

【0307】 可用於本文提供的醫藥組成物及方法中的治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 可使用重組方法及組成物 (例如，如美國專利第 4,816,567 號中所述) 進行生產。在一個實施例中，提供編碼本文所述之治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 的經分離之核酸。在其中治療性蛋白質為抗體的實施例中，此類核酸可編碼包含抗體之 VL 之胺基酸序列及/或包含抗體之 VH 之胺基酸序列 (例如，抗體之輕鏈及/或重鏈)。在一進一步實施例中，提供一個或多個包含此核酸之載體 (例如，表現載體)。在一進一步實施例中，提供包含此核酸之宿主細胞。在此實施例中，宿主細胞包含 (例如，已轉化)：(1) 載體，該載體包含編碼包含抗體之 VL 之胺基酸序列及包含抗體之 VH 之胺基酸序列的核酸，或 (2) 第一載體，該第一載體包含編碼包含抗體之 VL 之胺基酸序列的核酸，及第二載體，該第二載體包含編碼包含抗體之

VH 之胺基酸序列的核酸。在一個實施例中，宿主細胞為真核細胞，例如，中華倉鼠卵巢 (CHO) 細胞或淋巴樣細胞 (例如，Y0、NS0 或 Sp2/0 細胞)。抗體可藉由以下方法來製備：在適用於抗體表現的條件下培養包含如上所述之編碼抗體的核酸的宿主細胞，並視情況從宿主細胞 (或宿主細胞培養基) 中回收該抗體。

【0308】 對於治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 之重組生產，將編碼治療性蛋白質的核酸 (例如，如上所述) 分離並插入一個或多個載體中以在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。此類核酸可藉由習用方法 (例如，藉由使用能夠與編碼抗體之重鏈及輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針) 輕易地分離並定序。

【0309】 適用於選殖或表現編碼治療性蛋白質之載體的宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。例如，抗體可能在細菌中產生，特別是在無需醣基化和 Fc 效應子功能的情況下。有關抗體片段和多肽在細菌中之表現，參見例如美國第 5,648,237、5,789,199 和 5,840,523 號專利。亦參見 Charlton, *Methods in Molecular Biology, 第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第 245-254 頁，其中描述了抗體片段在大腸桿菌中之表現。在表現後，抗體可與細菌細胞糊中的可溶性部分分離，並可經過進一步純化。

【0310】 除原核生物以外，真核微生物（諸如絲狀真菌或酵母菌）也為合適的抗體編碼載體的選殖或表現宿主，包括其醣基化途徑已被「人源化」的真菌和酵母菌株，從而導致具有部分或完全人醣基化模式的抗體的產生。參見

Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004) 及 Li 等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0311】 用於表現醣基化抗體的合適的宿主細胞也來源於多細胞生物 (無脊椎動物和脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出許多桿狀病毒毒株，其可與昆蟲細胞聯合使用，尤其用於轉染草地貪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 細胞。

【0312】 植物細胞培養物亦可以用作宿主。參見例如美國專利第 5,959,177 號、第 6,040,498 號、第 6,420,548 號、第 7,125,978 號及第 6,417,429 號 (描述了在基因轉殖植物中生產抗體的 PLANTIBODIES™ 技術)。

【0313】 脊椎動物細胞也可用為宿主。例如，可使用適於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞株。有用哺乳動物宿主細胞株之其他實例為由 SV40 (COS-7) 轉變之猴腎 CV1 細胞株；人類胚胎腎細胞株 (如 Graham 等人, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977) 中所述之 293 或 293T 細胞)；幼地鼠腎細胞 (BHK)；小鼠睾丸支持細胞 (如 Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980) 中所述之 TM4 細胞)；猴腎細胞 (CV1)；非洲綠猴腎細胞 (VERO-76)；人類子宮頸癌細胞 (HELA)；犬腎細胞 (MDCK)；Buffalo 大鼠肝細胞 (BRL 3A)；人類肺細胞 (W138)；人類肝細胞 (Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤 (MMT 060562)；TRI 細胞，如 Mather 等人, *Annals N.Y.Acad. Sci.* 383:44-68 (1982) 所述；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用的哺乳動物宿主細胞株包括中華倉鼠卵巢 (CHO) 細胞，包括 $DHFR^-$ CHO 細胞 (Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，例如 Y0、NS0 和 Sp2/0。有關某些適用於抗體生產的哺乳動物宿主細胞株的綜

述，參見例如：Yazaki 和 Wu，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa, NJ)，第 255-268 頁 (2003)。

## VI. 測定

【0314】 可以藉由本領域中已知及本文所述之各種測定法來鑑定、篩選或表徵本揭露之醫藥組成物的治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 的物理/化學特性及/或生物活性。

(i) *結合分析*

【0315】 在一個態樣中，測試本揭露之治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 的抗原結合活性，例如，藉由已知方法諸如 ELISA、西方墨點法等來進行。

【0316】 例如，競爭測定法可用於鑑定與本揭露之抗體競爭結合其抗原的抗體。在一種經組態用於表徵與 CD3 之結合的示例性競爭測定法中，將固定化 CD3 置於包含與 CD3 結合之第一標記抗體及第二標記抗體 (正在測試其與第一抗體競爭與 CD3 結合的能力) 的溶液中進行孵育。第二抗體可存在於融合瘤上清液中。作為對照，將固定化 CD3 置於包含第一標記抗體但不包含第二未標記抗體的溶液中進行孵育。在允許第一抗體與 CD3 結合的條件下孵化後，去除多餘的未結合抗體，並測量與固定化 CD3 相關聯之標記物的量。如果試驗樣品中與固定化 CD3 相關的標記物的數量相對於對照樣品而言明顯減少，則表明第二抗體正在與第一抗體競爭與 CD3 的結合。參見例如 Harlow 和 Lane (1988)

*Antibodies: A Laboratory Manual.*Ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

(ii)*活性測定*

【0317】 在一個態樣中，提供用於鑑定抑制抗體之生物活性的測定法。生物活性可包括例如在活體內、活體外或離體與抗原諸如 CD3 (例如，T 細胞表面上的 CD3) 或其肽片段結合。在雙特異性抗體 (例如，具有一個抗 CD3 臂及一個可識別第二生物分子 (例如，細胞表面抗原，例如腫瘤抗原) 的臂的 TDB 抗體) 的情況下，生物活性亦可包括例如效應細胞活化 (例如 T 細胞 (例如 CD8+ 及/或 CD4+ T 細胞) 活化)、效應子細胞群體擴展 (亦即，T 細胞數增加)、目標細胞群體減少 (即，在其細胞表面上表現第二生物分子的細胞群體減少) 及/或標靶細胞殺傷。還提供在活體內及/或活體外具有此類生物活性之抗體。

*殺傷 B 細胞的活性測定*

【0318】 在一些實施例中，抗體活性包括支持 B 細胞殺傷及/或活化細胞毒性 T 細胞的能力。在某些實施例中，藉由本文所述之任何方法測試本揭露之抗 B 細胞靶向抗 CD3 抗體 (例如，抗 CD20/CD3 雙特異性抗體或抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體；例如，抗 CD20/抗 CD3 TDB 或 TCB 或抗 FcRH5 TDB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗或頭孢他單抗) 的此類 B 細胞殺傷及/或活化 T 細胞之細胞毒性效應的生物活性。在任何這些活性測定的一些實施例中，PBMC 可藉由 FICOLL® 分離從健康供體之全血中分離。特定而言，可以將人血收集到肝素化注射器中，並使用 Leucosep 及 FICOLL-PAQUE® Plus 分離

PBMC。若需要，可以根據製造商之說明使用 MILTENYI® 套組分離 CD4+ T 及 CD8+ T 細胞。

【0319】 可在含有 10% FBS 並補充有 GLUTAMAX®、青黴素及鏈黴素的 RPMI 培養基中洗滌細胞，並將約 20 萬個懸浮細胞添加至 96 孔 U 型底平盤中。可在潮濕的標準細胞培養箱中，在 37°C 於補充有 10% FBS 的 RPMI1640 中培養細胞。對於 BJAB 細胞殺傷測定，可在不同濃度的 TDB 抗體存在下，將 20,000 個 BJAB 細胞與 huPBMC 或純化的 T 細胞 (如每一測定所示之比率) 一起與效應子細胞一起孵育 24 小時。對於內源性 B 細胞殺傷測定，可以將 200,000 個 huPBMC 與各種濃度之 TDB 抗體一起孵育 24 小時。

【0320】 培養後，可將細胞用 FACS 緩衝液 (0.5% BSA、0.05% 疊氮化鈉的 PBS 溶液) 洗滌。然後可以將細胞在 FACS 緩衝液中染色，用 FACS 緩衝液洗滌，並懸浮於 100 µl 含有 1 µg/ml 碘化丙啶的 FACS 緩衝液中。可以在 FACSCalibur 流式細胞儀上收集資料並使用 FLOWJO® 進行分析。活 B 細胞可藉由 FACS 作為 PI-CD19+ 或 PI-CD20+ B 細胞閘控輸出，且絕對細胞計數可以用添加至反應混合物中的作為內部計數對照的 FITC 珠來獲得。細胞殺傷百分比 (%) 可基於未經 TDB 處理的對照來計算。可使用抗 CD69-FITC 及抗 CD25-PE 藉由 CD69 及 CD25 表面表現來偵測活化的 T 細胞。

*殺傷 FcRH5 表現細胞的活性測定*

【0321】 在一些實施例中，抗體活性包括支持殺傷表現 FcRH5 的 MOLP-2 標靶細胞和活化 T 細胞的細胞毒性效應的能力。在一些實施例中，活體外細胞毒性可藉由流式細胞術來監測 。標靶細胞可根據製造商之方案 (Invitrogen, #C34554) 用 CFSE 進行標記。可以在具有或不具有雙特異性抗體 (例如，抗

FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體；例如，抗 FcRH5/抗 CD-3 TDB；例如，頭孢他單抗) 的情況下，將羧基螢光素琥珀醯亞胺酯 (CFSE) 標記的標靶細胞與來自人類 PBMC 的純化 CD8+ T 細胞以 3:1 比率混合 48 小時。可以將細胞重懸於等體積的 PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA + 碘化丙啶 (PI) 中。流式細胞術分析可以在 FACSCalibur 上以自動化形式進行。可藉由對 CFSE+/PI 陰性細胞進行閘控來計算活標靶細胞之數量。細胞毒性之百分比可計算如下：% 細胞毒性 (不具有雙特異性抗體時的活標靶細胞數 – 具有雙特異性抗體時的活標靶細胞數)/(不具有雙特異性抗體時的活標靶細胞數) × 100。

【0322】 活化的 T 細胞可藉由用 CD8-FITC (BD Bioscience, 555634)、CD69-PE (BD Bioscience, 555531) 及 CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079) 染色來偵測。視情況，活化的 T 細胞可藉由用 CD8-FITC 及 CD69-PE 染色來偵測。染色後，可將細胞用 CYTOFIX/CYTOPERM® 溶液 (BD Bioscience, 554722) 固定並透化，並使用抗顆粒酶 B-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience, 560212) 進行細胞內染色。T 細胞活化可藉由 CD8+CD69+、CD8+CD107a+ 及 CD8+CD69+GranzymeB+ 細胞的百分比來評估。

【0323】 殺傷 HER2 表現細胞的活性測定

【0324】 在一些實施例中，抗體活性包括支持殺傷表現 HER2 的 SKBR3 標靶細胞和活化 T 細胞的細胞毒性效應的能力。活體外細胞毒性係藉由流式細胞術來監測 。標靶細胞可根據製造商之方案 (Invitrogen, #C34554) 用羧基螢光素琥珀醯亞胺酯 (CFSE) 進行標記。在具有或不具有 TDB 的情況下，將 CFSE 標記的標靶細胞與來自人類 PBMC 的純化 CD8+ T 細胞以特定的 E:T 比率 (如圖例所示) 混合 24 小時。在孵育結束時，將細胞用胰蛋白酶提升並從平盤上收

集。將細胞重懸於等體積的 PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA + 碘化丙啶 (PI) 中。流式細胞術分析係在 FACSCalibur 上以自動化形式進行。藉由對 CFSE+/PI 陰性細胞進行閘控來計算活標靶細胞之數量。細胞毒性之百分比計算如下：% 細胞毒性 (不具有 TDB 時的活標靶細胞數 – 具有雙特異性抗體時的活標靶細胞數)/(不具有 TDB 時的活標靶細胞數) × 100。

【0325】 活化的 T 細胞可藉由用 CD8-FITC (BD Bioscience, 555634)、CD69-PE (BD Bioscience, 555531) 及 CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079) 染色來偵測。視情況，活化的 T 細胞可藉由用 CD8-FITC 及 CD69-PE 染色來偵測。染色後，可將細胞用 CYTOFIX/CYTOPERM® 溶液 (BD Bioscience, 554722) 固定並透化，並使用抗顆粒酶 B-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience, 560212) 進行細胞內染色。T 細胞活化可藉由 CD8+CD107a+ 細胞之百分比來評估。

*3. 穩定性分析*

【0326】 用於確定醫藥組成物 (例如，治療性蛋白質，諸如抗體，例如雙特異性抗體；例如抗 CD3 雙特異性抗體；例如 TDB 或 TCB) 之穩定性的適當測定法係本領域中已知的並且如本文所述。例如，可以多種不同方式定性及/或定量地評估醫藥組成物，這些方式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/或藉由目視檢測)；評估活性含氧物 (ROS) 形成 (例如，藉由使用光緊迫分析 (light stress assay) 或 2,2'-偶氮雙(2-甲脒基丙烷) 二鹽酸鹽 (AAPH) 緊迫分析)；使蛋白質之特定胺基酸殘基 (例如，抗體之 Met 殘基) 氧化；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定電荷異質性；胺基末端或羧基末端序列分析；質譜分析；SDS-PAGE 分析

以比較還原及完整多肽 (例如，抗體)；肽圖 (例如，胰蛋白酶或 LYS-C) 分析；評估蛋白質之生物活性或靶標結合功能 (例如，抗體與其抗原之結合)；及類似者。不穩定性可涉及以下中之任意一者或多者：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 端延伸、C 端處理、醣基化差異、及類似者。示例性測定如以下實例所述。

## VII. 治療方法及用途

【0327】 本文所述之醫藥組成物可經調配用為治療各種疾病及疾患的藥物。因此，本揭露之特徵在於涉及將醫藥組成物投予於有需要之個體 (例如，患有疾病或疾患諸如癌症的個體) 之方法。本揭露之醫藥組成物可用於治療有需要之個體 (例如，有需要之人類個體) 的細胞增生性病症或延緩其進展，或增強患有細胞增生性病症 (例如，癌症) 的個體的免疫功能。

【0328】 在一個態樣中，本揭露提供如本文所述之醫藥組成物，該醫藥組成物用於治療細胞增生性病症或延緩其進展。在一個態樣中，本揭露提供如本文所述之醫藥組成物在製造用於治療細胞增生性病症或延緩其進展之藥物中的用途。在一個態樣中，本揭露提供了一種治療有需要之個體的細胞增生性病症或延緩其進展之方法，該方法包括向個體投予如本文所述之醫藥組成物。

【0329】 在一些實施例中，治療性蛋白質為經調配以與位於免疫效應細胞上的 CD3 分子及位於除了免疫效應細胞外的標靶細胞上的標靶分子 (例如，位於標靶細胞諸如 B 細胞或腫瘤細胞 (例如，表現 HER2 的腫瘤細胞) 上 (例如，由其表現) 的 CD20 分子、FcRH5 分子或 HER2) 結合的雙特異性抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體在與 CD3 分子及與標靶分子結合後活化免疫效應

細胞。活化後，免疫效應細胞可對標靶細胞施加細胞毒性效應及/或細胞凋亡效應。

【0330】在一些實施例中，例如，其中治療性蛋白質為抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗或格菲妥單抗)，細胞增生性病症為癌症，該癌症為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)。在一些實施例中，NHL 係選自由以下所組成之群組：慢性淋巴球性白血病 (CLL)、B 細胞淋巴瘤、脾臟瀰漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與伯基特 (Burkitt) 淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、具有 11q 畸變的伯基特樣淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與典型何杰金氏淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、生發中心 B 細胞樣 (GCB) 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、中樞神經系統之原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL (腿型)、老年人之艾司坦-巴爾病毒 (EBV) 陽性 DLBCL、與慢性發炎相關之 DLBCL、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、在 HHV8 相關多中心卡斯爾曼氏病 (Castleman disease) 中引起的大 B 細胞淋巴瘤、B 細胞白血病、濾泡性淋巴瘤 (FL)、原位濾泡性腫瘤、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、原位被套細胞瘤、急性骨髓性白血病 (AML)、緣帶淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom macroglobulinemia, WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma, BL)、B 細胞前淋巴球白血病、脾臟緣帶淋巴瘤、毛細胞白血病、脾臟淋巴瘤/白血病、毛細胞白血病變異型、α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細

胞瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織之結外緣帶淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)、結節性緣帶淋巴瘤、小兒結節性緣帶淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、漿母細胞淋巴瘤及原發性滲出液淋巴瘤。在一個特定實施例中，癌症為生發中心 B 細胞樣 (GCB) DLBCL、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、緣帶淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL) 或伯基特氏淋巴瘤 (BL)。

【0331】 在一個實施例中，NHL 為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤 (HGBCL)、源自濾泡性淋巴瘤 (FL) 的 DLBCL [轉化 FL；trFL]、原發性縱隔大 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL) 或緣帶淋巴瘤 (MZL)。MZL 可分類為脾 MZL、結節 MZL 及結節外 MZL。在一實施例中，NHL 為被套細胞淋巴瘤 (MCL)。在一個實施例中，NHL 為 1-3a 級濾泡性淋巴瘤 (FL)。在一個實施例中，CD20 陽性 B 細胞增生性病症為復發性或難治性 B 細胞增生性病症。在一個實施例中，復發性或難治性 B 細胞增生性病症為復發性或難治性 NHL（例如，復發性或難治性 DLBCL、復發性或難治性 FL、或復發性或難治性 MCL）。

【0332】 在一些實施例中，例如，當治療劑為抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 FcRH5/抗 CD3 TDB；例如，頭孢他單抗) 時，細胞增生性病症為癌症，該癌症為多發性骨髓瘤 (MM)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓化生不良症候群 (MDS)、慢性骨髓性白血病

(CML)、慢性骨髓單核球性白血病、急性前骨髓細胞性白血病 (APL)、慢性骨髓增生性病症、血小板性白血病、前驅 B 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-B-ALL)、前驅 T 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-T-ALL)、肥胖細胞病、肥胖細胞白血病、肥胖細胞肉瘤、骨髓性肉瘤、淋巴球性白血病及未分化白血病。在一個特定實施例中，癌症為多發性骨髓瘤 (MM)，其可以為復發性或難治性 (R/R) MM。在一些實施例中，癌症為 FcRH5 陽性癌症。

【0333】 在一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：乳癌、大腸直腸癌、胃癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、多發性骨髓瘤、腎癌、前列腺癌、肝癌、頭頸癌、黑色素瘤、卵巢癌、間皮瘤及神經膠質母細胞瘤。在一些實施例中，癌症為 HER2 陽性癌症。

【0334】 在一些實施例中，例如，當治療性蛋白質為抗 HER2/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，抗 HER2/抗 CD3 TDB；例如，魯尼莫單抗) 時，癌症為 HER2 陽性癌症 (例如，HER2 陽性乳癌或 HER2 陽性胃癌)。在一個特定實施例中，HER2 陽性癌症為 HER2 陽性乳癌或 HER2 陽性胃癌。HER2 陽性癌症 (例如，HER2 陽性乳癌或 HER2 陽性胃癌) 的特徵可以在於以每個細胞至少 200,000 個之拷貝數 (例如，平均拷貝數) (例如，每個細胞至少 250,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 300,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 400,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 500,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 600,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 700,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 750,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 800,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 900,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 1,000,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 1,200,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 1,500,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少

2,000,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 2,500,000 個 HER2 拷貝、每個細胞至少 3,000,000 個 HER2 拷貝或更多，例如，每個細胞 200,000 至 2,000,000 個 HER2 拷貝、每個細胞 300,000 至 1,500,000 個 HER2 拷貝、每個細胞 400,000 至 1,200,000 個 HER2 拷貝、或每個細胞 500,000 至 1,000,000 個 HER2 拷貝，例如，每個細胞 200,000 至 1,000,000 個 HER2 拷貝 (例如，每個細胞 200,000 至 250,000 個 HER2 拷貝、每個細胞 250,000 至 300,000 個 HER2 拷貝、每個細胞 300,000 至 400,000 個 HER2 拷貝、每個細胞 400,000 至 500,000 個 HER2 拷貝、每個細胞 500,000 至 750,000 個 HER2 拷貝、或每個細胞 750,000 至 1,000,000 個 HER2 拷貝)、或每個細胞 1,000,000 至 3,000,000 個 HER2 拷貝 (例如，每個細胞 1,000,000 至 1,500,000 個 HER2 拷貝、每個細胞 1,500,000 至 2,000,000 個 HER2 拷貝、每個細胞 2,000,000 至 2,500,000 個 HER2 拷貝、或每個細胞 2,500,000 至 3,000,000 個 HER2 拷貝) 表現 HER2 的腫瘤細胞。

【0335】 治療性蛋白質 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 可經調配用於以約 10 μg 至約 100 mg (例如，約 100 mg 至 80 mg、500 μg 至 50 mg、或 1 mg 至 20 mg，例如，10 μg 至 50 μg、50 μg 至 100 μg、100 μg 至 200 μg、200 μg 至 500 μg、500 μg 至 1 mg、1 mg 至 5 mg、5 mg 至 10 mg、10 mg 至 20 mg、20 mg 至 30 mg、30 mg 至 40 mg、40 mg 至 50 mg、50 mg 至 60 mg、60 mg 至 70 mg、70 mg 至 80 mg、80 mg 至 90 mg、或 90 至 100 mg，例如約 10 μg、約 20 μg about 25 μg、約 30 μg、約 40 μg、約 50 μg、約 60 μg、約 70 μg、約 75 μg、約 80 μg、約 90 μg、約 100 μg、約 200 μg、約 250 μg、約 300 μg、約 400 μg、約 500 μg、約 600 μg、約 700 μg、約 750 μg、約 800 μg、約

900 μg、約 1 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 19 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg 或約 100 mg) 的劑量投予個體。

【0336】在一些實施例中，治療性蛋白質為經調配用於以約 10 μg 至約 100 mg (例如，100 μg 至 80 mg、500 μg 至 50 mg、或 1 mg 至 20 mg，例如，約 10 μg 至 50 μg、50 μg 至 100 μg、100 μg 至 200 μg、200 μg 至 500 μg、500 μg 至 1 mg、1 mg 至 5 mg、5 mg 至 10 mg、10 mg 至 20 mg、20 mg 至 30 mg、30 mg 至 40 mg、40 mg 至 50 mg、50 mg 至 60 mg、60 mg 至 70 mg、70 mg 至 80 mg、80 mg 至 90 mg、或 90 至 100 mg，例如約 10 μg、約 20 μg、約 25 μg、約 30 μg、約 40 μg、約 50 μg、約 60 μg、約 70 μg、約 75 μg、約 80 μg、約 90 μg、約 100 μg、約 200 μg、約 250 μg、約 300 μg、約 400 μg、約 500 μg、約 600 μg、約 700 μg、約 750 μg、約 800 μg、約 900 μg、約 1 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 19 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg 或約 100 mg) 的劑量投予個體的雙特異性抗體 (例如，TDB 或 TCB)。在一個特定實施例中，治療性蛋白質為經調配用於以約 1 mg 至約 60 mg 的劑量投予個體的雙特異性抗體。

【0337】在一些實施例中，醫藥組成物 (例如，包含抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體；例如，抗 FcRH5/抗 CD3 TDB；例如，頭孢他單抗) 係在不經稀釋的情況下投予個體 (例如，以約 1 mg/ml 或約 3 ml/ml 之濃度)。在一些實施例中，醫藥組成物係在用食鹽水溶液稀釋後投予個體。在一些實施例中，食鹽水溶液為生理食鹽水溶液。在一些實施例中，生理食鹽水溶液包含氯化鈉 (NaCl)。在一些實施例中，生理食鹽水溶液包含在 0.1% 至 1.5% 之間 (例如，在 0.1% 至 1.2% 之間、在 0.3% 至 1.5% 之間、在 0.4% 至 0.5% 之間、在 0.3% 至 1% 之間、在 0.8% 至 1% 之間、在 0.85% 至 0.95% 之間；例如，約 0.1%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.45%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.85%、約 0.9%、約 0.95%、約 1% 或約 1.2%) (w/v) 的 NaCl。在一個特定實施例中，生理食鹽水溶液包含 0.45% 或 0.9% (w/v) NaCl。

【0338】在一些實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 之濃度為約 0.001 mg/ml 至約 0.6 mg/ml (例如，約 0.001 mg/ml、約 0.002 mg/ml、約 0.003 mg/ml、約 0.004 mg/ml、約 0.005 mg/ml、約 0.01 mg/ml、約 0.02 mg/ml、約 0.03 mg/ml、約 0.04 mg/ml、約 0.05 mg/ml、約 0.75 mg/ml、約 0.1 mg/ml、約 0.11 mg/ml、約 0.12 mg/ml、約 0.13 mg/ml、約 0.14 mg/ml、約 0.15 mg/ml、約 0.16 mg/ml、約 0.17 mg/ml、約 0.18 mg/ml、約 0.19 mg/ml、約 0.2 mg/ml、約 0.21 mg/ml、約 0.22 mg/ml、約 0.23 mg/ml、約 0.24 mg/ml、約 0.25 mg/ml、約 0.26 mg/ml、約 0.27 mg/ml、約 0.28 mg/ml、約 0.29 mg/ml、約 0.3 mg/ml、約 0.35 mg/ml、約 0.4 mg/ml、約 0.45 mg/ml、約 0.5 mg/ml、約 0.55 mg/ml 或約 0.6 mg/ml)。在一

個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性蛋白質 (例如，抗體；例如，雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 之濃度為約 0.003 mg/ml、約 0.01 mg/ml、約 0.02 mg/ml、約 0.03 mg/ml、約 0.04 mg/ml、約 0.12 mg/ml、約 0.24 mg/ml 或約 0.3 mg/ml。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性抗體 (例如，抗體；雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 TDB；例如，莫蘇妥珠單抗) 之濃度為約 0.01 mg/ml、約 0.02 mg/ml、約 0.04 mg/ml、約 0.12 mg/ml、約 0.24 mg/ml 或約 0.3 mg/ml。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性抗體 (例如，抗體；雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體；抗 CD20/抗 CD3 TCB；例如，格菲妥單抗) 之濃度為約 0.1 mg/ml 或約 0.6 mg/ml。在一個特定實施例中，在用生理食鹽水稀釋後，治療性抗體 (例如，抗體；雙特異性抗體；抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體；抗 FcRH5/抗 CD3 TDB；例如，頭孢他單抗) 之濃度為約 0.003 mg/ml、0.03 mg/ml 或 0.3 mg/ml。

【0339】 本揭露進一步提供將治療性蛋白質 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 與至少一種額外治療劑 (例如，一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑) 聯合投予之方法，亦揭示了該等方法。例如，額外治療劑包括 PD-1 軸結合拮抗劑，諸如 PD-L1 結合拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。用於方法及醫藥組成物中的 PD-L1 結合拮抗劑包括例如阿替利珠單抗 (MPDL3280A)、MDX-1105 (BMS-936559) 及 MEDI4736 (度伐魯單抗)。例如，在一些特定情況下，抗 PD-L1 抗體為阿替利珠單抗 (CAS 注冊編號：1422185-

06-5)。MDX-1105 (亦稱為 BMS-936559) 為 PCT 公開號 WO 2007/005874 及 PCT 公開號 WO 2016/201425 中所述之抗 PD-L1 抗體。MEDI4736 (度伐魯單抗) 為 PCT 公開號 WO 2011/066389 和美國專利公開號 2013/034559 中所述之抗 PD-L1 單株抗體。用於本揭露之方法的抗 PD-L1 抗體及其製備方法描述於：PCT 公開號 WO 2010/077634、WO 2007/005874 及 WO 2011/066389 以及美國專利第 8,217,149 號和美國專利公開號 2013/034559，這些文獻以引用方式併入本文。

【0340】 PD-1 結合拮抗劑包括抗 PD-1 抗體，諸如選自由以下所組成之群組的抗 PD-1 抗體：MDX-1106 (納武利尤單抗)、MK-3475 (帕博利珠單抗)、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、AMG 404、REGN2810 (西米普利單抗；LIBTAYO®) 及 BGB-108。MDX-1106 亦稱為 MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558 或納武利尤單抗，為 PCT 公開號 WO 2006/121168 中所述之抗 PD-1 抗體。MK-3475 亦稱為帕博利珠單抗或派姆單抗，為 PCT 公開號 WO 2009/114335 中所述之抗 PD-1 抗體。在其他實例中，PD-1 結合拮抗劑為一種免疫黏附素 (例如，包含與恆定區 (例如，免疫球蛋白序列的 Fc 區) 融合的 PD-L1 或 PD-L2 的胞外或 PD-1 結合部分的免疫黏附素)。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑為 REGN2810 (LIBTAYO®) (亦稱為西米普利單抗)。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑為 PCT 公開號 WO 2017/058780 中所述之 AMP-224、B7-DC Fc 或 PD-L2 Fc 融合蛋白。

【0341】 PD-L2 結合拮抗劑包括例如抗體 (例如，抗 PD-L2 抗體) 及免疫黏附素。在一些實施例中，額外治療劑包括奧比妥珠單抗 (抗 CD20 抗體)、利

妥昔單抗 (抗 CD20 抗體)、抗體-藥物結合物 (ADC)、皮質類固醇或托珠單抗 (抗 IL-6R 抗體)。

【0342】 例如，在涉及具有抗 CD3 臂及抗 CD20 臂的雙特異性抗體的情況下，可用於聯合投予的額外治療劑可為 ADC，諸如 抗CD79b ADC (例如，帕羅托珠單抗維多汀)。

【0343】 在本文所述之方法涉及組合療法諸如上述特定組合療法的情況下，組合療法涵蓋治療性蛋白質與一種或多種額外治療劑之聯合投予，並且此類聯合投予可以為組合投予或單獨投予。此外，兩種或更多種治療劑可以調配在一起或分開調配。在其中兩種或更多種治療劑單獨投予的情況下，治療性蛋白質之投予可發生在一種或多種額外治療劑投予之前、同時及/或之後。

【0344】 治療劑可例如經靜脈內、皮下、皮內、肌內、動脈內、腹膜內、病灶內、顱內、關節內、前列腺內、胸膜內、氣管內、鼻內、玻璃體內、陰道內、直腸內、外用、腫瘤內、腹膜、結膜下、囊內、黏膜、心包內、臍內、眼內、口服、外用、局部、經吸入、經注射、經輸注、經連續輸注、經局部直接灌注浴靶細胞、經導管、經灌洗、經乳脂或脂質組成物進行投予。

【0345】 在一個實施例中，治療性蛋白質之投予及額外治療劑之投予彼此發生在約一個月內，或發生在約一週、兩週或三週內，或發生在約一天、兩天、三天、四天、五天、或六天內。

【0346】 本文所述之方法可導致正在用治療性蛋白質 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗) 治療的癌症患者的獲益-風險型態得以改善。在一些情況下，使用本文所述之導致在分次、劑量遞增給藥方案之背景下投予治療性蛋白

質之方法的治療可使得在使用本揭露之分次、劑量遞增給藥方案用治療性蛋白質治療後，相對於使用非分次給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療，不良事件減少 (例如，減少 20% 或更多、25% 或更多、30% 或更多、35% 或更多、40% 或更多、45% 或更多、50% 或更多、55% 或更多、60% 或更多、65% 或更多、70% 或更高，75% 或更多、80% 或更多、85% 或更多、90% 或更多、95% 或更多、96% 或更多、97% 或更多、98% 或更多、或 99% 或更多) 或完全抑制 (100% 減少)，該等不良事件諸如細胞介素驅動之毒性 (例如細胞介素釋放症候群 (CRS))、輸注相關反應 (IRR)、巨噬細胞活化症候群 (MAS)、神經系統毒性、重度腫瘤溶解症候群 (TLS)、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、肝酵素升高及/或中樞神經系統 (CNS) 毒性。

【0347】 對於本文所述之所有方法及醫藥調配物，治療性蛋白質將以符合良好醫學實踐之方式調配、給藥及投予。在這種情況下，考慮的因素包括待治療的具體障礙、待治療的具體哺乳動物、個別患者的臨床病症、障礙的原因、遞送藥物的部位、投予方法、投予日程及醫療從業者已知的其他因素。治療性蛋白質並非必須、但可以視情況與一種或多種目前用於預防或治療所述疾患之藥劑一起調配。此類其他治療劑的有效量取決於存在於調配物中的治療性蛋白質的量、病患或治療的類型以及上文討論的其他因素。治療性蛋白質可在一系列治療中適當地向患者投予。

## VIII. 製成品

【0348】 本揭露之另一態樣提供包含能夠有效治療、預防及/或診斷上述疾患的材料的製成品。製成品包括容器及容器上或與容器相關的標籤或包裝說明書。合適的容器包括例如，瓶、小瓶、注射器、IV 溶液袋等。該等容器可以

由多種材料例如，玻璃或塑膠形成。容器可容納醫藥組成物，該醫藥組成物本身或與有效治療、預防及/或診斷病況的另一組成物結合使用，並可能具有無菌入口 (例如，容器可為具有可透過皮下注射針頭穿孔的塞子的靜脈內溶液袋或小管)。組成物中的至少一種活性劑為如本文所述之治療性蛋白質 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗)。標籤或藥品仿單指示該組成物係用於治療所選擇的病況 (例如，癌症)，且進一步包括關於本文所述之給藥方案中之至少一者的資訊。

【0349】 醫藥組成物可供應在具有 1 ml 至 100 ml (例如，1 ml 至 5 ml、5 ml 至 10 ml、10 ml 至 15 ml、15 ml 至 20 ml、20 ml 至 25 ml、25 ml 至 30 ml、30 ml 至 40 ml、40 ml 至 50 ml、50 ml 至 60 ml、60 ml 至 70 ml、70 ml 至 80 ml、80 ml 至 90 ml、或 90 ml 至 100 ml，例如約 1 ml、約 1.5 ml、約 2 ml、約 2.5 ml、約 3 ml、約 3.5 ml、約 4 ml、約 4.5 ml、約 5 ml、約 10 ml、約 15 ml、約 20 ml、約 25 ml、約 30 ml、約 40 ml、約 50 ml、約 60 ml、約 70 ml、約 80 ml、約 90 ml 或約 100 ml) 之體積的容器中。在一個特定實施例中，容器具有約 50 ml (例如，約 40 ml、約 45 ml、約 46 ml、約 47 ml、約 48 ml、約 49 ml、約 50 ml、約 51 ml、約 52 ml、約 53 ml、約 54 ml、約 55 ml 或約 60 ml) 之體積。在另一特定實施例中，容器具有約 2 ml (例如，約 1 ml、約 1.5 ml、約 1.6 ml、約 1.7 ml、約 1.8 ml、約 1.9 ml、約 2 ml、約 2.1 ml、約 2.2 ml、約 2.3 ml、約 2.4 ml、約 2.5 ml 或約 3 ml) 之體積。在又一特定實施例中，容器具有約 15 ml (例如，約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15

ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml 或約 20 ml) 之體積。在又一實施例中，容器具有約 2.5 ml 或約 10 ml 之體積。

【0350】 在一些實施例中，容器為不銹鋼容器或鎳鋼合金容器 (例如 赫史特合金®)，諸如桶、微型桶、小罐、罐等。在一些情況下，此類容器中的醫藥組成物為 DS，其可在使用前進一步稀釋，例如，稀釋為 DP (例如，在最終的小瓶組態中)。替代性地，容器中的醫藥組成物為 DP。在一些實施例中，若 DP 與稀釋劑一起投予，或者若其意欲與其他治療劑組合投予，則 DP 之濃度可能高於其將投予個體之濃度。在一些實施例中，DP 係在容器諸如 IV 袋或注射器中 (例如，用於經由注射泵遞送)。

【0351】 在一些實施例中，製成品包括具有約 1 ml 或更大 (例如，約 1 ml、約 2 ml、約 3 ml、約 4 ml、約 5 ml、約 6 ml、約 7 ml、約 8 ml、約 9 ml、約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml、約 20 ml、約 25 ml、約 30 ml、約 35 ml、約 40 ml、約 50 ml 或更大) 之體積的小瓶。在一個特定實施例中，小瓶具有約 50 ml (例如，約 40 ml、約 45 ml、約 46 ml、約 47 ml、約 48 ml、約 49 ml、約 50 ml、約 51 ml、約 52 ml、約 53 ml、約 54 ml、約 55 ml 或約 60 ml) 之體積。在另一特定實施例中，小瓶具有約 2 ml (例如，約 1 ml、約 1.5 ml、約 1.6 ml、約 1.7 ml、約 1.8 ml、約 1.9 ml、約 2 ml、約 2.1 ml、約 2.2 ml、約 2.3 ml、約 2.4 ml、約 2.5 ml 或約 3 ml) 之體積。在又一特定實施例中，小瓶具有約 15 ml (例如，約 10 ml、約 11 ml、約 12 ml、約 13 ml、約 14 ml、約 15 ml、約 16 ml、約 17 ml、約 18 ml、約 19 ml 或約 20 ml) 之體積。在一個特定實施例中，小瓶具有 2.5 ml 或 10 ml 之體積。在一些實施例中，小瓶為一次性小瓶。在一些實

施例中，小瓶含有約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 19 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg 或更多治療性蛋白質。在一些實施例中，小瓶包含醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療性蛋白質 (例如，抗 CD3 雙特異性抗體；例如，TDB 或 TCB；例如，莫蘇妥珠單抗、格菲妥單抗、頭孢他單抗或魯尼莫單抗)、聚山梨醇酯 20 (PS20)、甲硫胺酸、緩衝劑及載劑，其中該 PS20 對該治療性蛋白質之莫耳比率為 100 或更低，該 PS20 係在 0.01% 至 0.12% 重量/體積 (weight-by-volume, w/v) 之濃度，該甲硫胺酸係在 1 mM 至 50 mM 之濃度，且該緩衝劑係在 5 mM 至 20 mM 之濃度。在一些實施例中，容器封塞系統包括玻璃小瓶、塞子及帽蓋中的一者或多者或全部。

【0352】 再者，製成品可包含：(a) 其中含有組成物之第一容器，其中該醫藥組成物包含本文所述之治療性蛋白質；及 (b) 其中含有醫藥組成物之第二容器，其中該醫藥組成物包含另一細胞毒性劑或其他治療劑。可替代地或另外地，製成品可以進一步包含第二 (或第三) 容器，該容器包含醫藥上可接受之緩衝劑，例如抑菌注射用水 (BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、Ringer 溶液和葡萄糖溶液。從商業和使用者的角度來看，它可以進一步包含其他材料，其中包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭和注射器。

**實例**

【0353】以下為本揭露之方法及組成物的實例。應理解，可鑒於上文所提供之一般說明來實踐各種其他實施例，且該等實例不意欲限制申請專利範圍之範圍。

**實例 1. 莫蘇妥珠單抗之醫藥開發**

【0354】本實例示出配製及使用莫蘇妥珠單抗 (BTCT4465A) 之方法。對於莫蘇妥珠單抗，研究人員觀察到，在調配物中，相對較低之蛋白質濃度和相對較高之界面活性劑濃度被視為對於確保准確遞送低劑量莫蘇妥珠單抗更可取。

【0355】莫蘇妥珠單抗係基於人類 IgG1 同型，且旨在藉由 T 細胞募集及活化來治療 B 細胞惡性腫瘤。莫蘇妥珠單抗之 CD20 臂係針對 B 淋巴細胞抗原 CD20 (一種在 B 細胞之表面上表現的醣基化磷蛋白)。CD3 臂結合並募集 T 細胞，這些細胞在與 CD20 靶標接合後活化，導致穩健的 T 細胞增生及細胞殺傷。

【0356】包含莫蘇妥珠單抗 (BTCT4465A) 之胺基酸序列彙總於上表 1 中。

【0357】重組莫蘇妥珠單抗係在兩種單獨 CHO 細胞株中使用杵臼技術生產，包含醣基化突變 N297G 以降低或消除 ADCC 功能。莫蘇妥珠單抗由一個帶杵的抗 CD20 半抗體 (抗 CD20 臂) 及一個帶臼的抗 CD3 半抗體 (抗 CD3 臂) 構成，該等半抗體係使用麩胱甘肽還原來組裝。莫蘇妥珠單抗對惰性 (例如，非分裂) 及化療抗性細胞具有活性，且對腫瘤的在先免疫反應並非活性的先決條件。

【0358】 莫蘇妥珠單抗原料藥 (DS) 及藥品 (DP) 經調配為於 20 mM 組胺酸乙酸鹽 (HisOAc)、240 mM 蔗糖及 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20 (PS20) (pH 5.8) 中之 60 mg/ml 莫蘇妥珠單抗。為生產莫蘇妥珠單抗 DP，將 1.0 ml 標稱灌裝量的 DS 灌裝到 2.0 ml 小瓶中。在本實例中，莫蘇妥珠單抗 DS 具有的界面活性劑對治療性蛋白質之莫耳比率為約 0.4。

【0359】 60 mg/ml 蛋白質濃度先前支持在臨床上使用注射泵遞送各種劑量 (50 µg 至 30 mg)，最低劑量之組成物濃度係使用調配物緩衝液及食鹽水兩者作為稀釋劑分兩步稀釋。由於使用分步給藥方案，後續及正在進行的臨床試驗中的劑量範圍有所不同，在第 1 週期中，患者於第 1 天接受低劑量 (例如 1 mg)，於第 8 天接受中等劑量 (例如 2 mg)，並於第 15 天接受全劑量 (例如 20 mg)。當將蛋白質濃度與低或高界面活性劑含量配對時，考慮到若干調配物選擇 (**圖 1**)。特定而言，相對較低之蛋白質濃度及相對較高之界面活性劑濃度被認為對於確保使用靜脈內輸液 (IV) 袋準確遞送低劑量、減少或避免使用稀釋劑、允許靈活給藥並減少或消除廢液更可取。

**實例 2. 莫蘇妥珠單抗調配物開發的知識建構研究**

【0360】 在早期開發後進行知識建構研究，以評估調配物參數對調配物穩定性的影響，並鑑定調配物的主要風險。重要的是，此研究的結果表明，氧化降解 (例如，與其他形式的降解 (諸如聚集、碎裂及界面活性劑降解) 相關的氧化降解) 為臨床 III 期 DP 調配物 (亦即，低濃度莫蘇妥珠單抗 DP 調配物) 的主要風險因素。此外，此研究的結果表明，低蛋白質濃度的莫蘇妥珠單抗調配物可能對氧化降解敏感，特別是那些具有高組胺酸濃度、低蔗糖濃度及高 PS20 濃度的調配物。進一步，此研究的結果表明，添加甲硫胺酸 (L-甲硫胺酸；L-

Met) 抑制氧化降解，從而降低其他形式降解 (例如，聚集、碎裂及/或界面活性劑降解) 的風險。

**實例 3. 莫蘇妥珠單抗調配物開發**

【0361】 本實例中研究的目的為表徵與具有莫蘇妥珠單抗的醫藥組成物相關聯之風險，並鑑定降低這些風險的調配物參數。對該等研究進行彙總，並表徵了 DS 及 DP 調配物的各種組分及其可能儲存的容器的影響。研究亦發現，此類調配物的一個重要特徵是莫蘇妥珠單抗對界面活性劑之莫耳比率，其中蛋白質係以低莫耳濃度存在，且界面活性劑以較高莫耳濃度存在。

*3.1. IV 袋攪拌研究*

【0362】 為確定用於使用 IV 袋遞送且不使用支持寬劑量範圍的稀釋劑的調配物中界面活性劑的適當的量及組成，進行 IV 袋攪拌研究。對若干因素進行表徵，包括蛋白質濃度、劑量、IV 袋尺寸、界面活性劑組成及界面活性劑濃度。

【0363】 莫蘇妥珠單抗係於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖 (pH 5.8) 中以不同蛋白質濃度 (1 mg/ml、5 mg/ml 及 10 mg/ml) 進行調配。測試一系列劑量 (1 mg、2 mg、5 mg、20 mg 及 30 mg)，並對 50 ml 及 100 ml 聚氧乙烯 (PO) 袋進行評定。50 ml 及 100 ml PO IV 袋先前已被確定為高風險 IV 袋，因為其相對於相應尺寸的聚氯乙烯 (PVC) IV 袋具有相對較大的頂部空間及相對較高的壁剛度，導致蛋白質聚集。對三種界面活性劑進行評估：聚山梨醇酯 20 (PS20)、泊洛沙姆 188 (P188) 及超精製聚山梨醇酯 20 (srPS20)。對 PS20 及 P188 在整個劑量範圍內進行測試，鑑於 srPS20 在攪拌研究中與 PS20 的可比性，對 srPS20 進行有限測試。接著中止 SrPS20 以簡化研究。

【0364】在這些實驗中，改變 DP 界面活性劑濃度以確定在 IV 袋攪拌緊迫期間防止聚集及顆粒形成所需之 IV 袋中的最小界面活性劑濃度。在各測試條件下，將莫蘇妥珠單抗 DP 注射到 IV 袋中，並於 2℃ 至 8℃ 在軌道振盪器上以 100 rpm 振搖長達 24 小時。在 0 小時、1 小時、6 小時及 24 小時取樣，並藉由高準確度液體顆粒計數 (HIAC) 評定顯微鏡下可見之顆粒，並藉由粒徑排阻高效液相層析法 (SE-HPLC) 評定可溶性聚集體。若可溶性聚集體或顆粒計數無顯著增加，則認為條件符合要求。與時間 0 相比，藉由在 SE-HPLC 層析圖中觀察到的定性變化來評定可溶性聚集體之增加。與時間 0 相比，觀察到顆粒形成作為顯微鏡下可見之顆粒計數顯著增加 (每 ml ≥ 2 μm 的累積顆粒計數增加 > 1,000)。

【0365】對來自此研究的資料進行分析，以確定在不使用稀釋劑的情況下支持 III 期和商業劑量投予所需之 IV 袋中界面活性劑的最小量。**圖 2** 示出 DP 蛋白質濃度及劑量如何共同影響 100 ml PO IV 袋中所需之最小 PS20 濃度。對於 50 ml PO IV 袋，觀察到類似的結果。相對較高的 PS20 濃度對蛋白質濃度之比率 (例如，對於低劑量，諸如 1 mg/ml) 確保在 IV 袋中的最終給藥溶液中具有足夠的界面活性劑含量。這些結果表明，PS20 對蛋白質濃度之高比率可以更好地確保低 DP 劑量 (例如，1 mg/ml) 下的蛋白質穩定性，例如，在 IV 袋中。

【0366】為 1 mg/ml DP (經確定為支持低劑量投予的有效蛋白質濃度) 確定各界面活性劑組成的最小適當的界面活性劑含量，如**圖 3** 所示。確定最小 0.05% (w/v) PS20 (界面活性劑對莫蘇妥珠單抗之莫耳比率為約 59) 及超精製 PS20 (srPS20) 以及最小 0.08% (w/v) P188 (界面活性劑對莫蘇妥珠單抗之莫耳比率為約 14) 對於在上述振搖緊迫條件下防止聚集及顆粒形成為必需的。為支持

製造範圍，將 PS20 目標含量設定為 0.06% (w/v) (界面活性劑對 莫蘇妥珠單抗之莫耳比率為約 71)，並將 P188 目標含量設定為 0.10% (w/v) (界面活性劑對莫蘇妥珠單抗之莫耳比率為約 17)，用於接下來的 DP 調配物開發。

*3.2. 界面活性劑的產品質量影響*

【0367】 在穩定性研究中評估不同界面活性劑類型的產品質量影響 (PQI)。由於在知識建構研究 (實例 2) 中觀察到的氧化效應，莫蘇妥珠單抗的氧化風險受到特別關注。此外，已知 PS20 對氧化敏感，且高含量的 PS20 (例如 0.06%，由 IV 袋攪拌研究選擇) 可能增加蛋白質氧化的風險。在此研究中，在全因子研究中評估蛋白質濃度 (60 mg/ml、10 mg/ml 及 1 mg/ml) 及界面活性劑組成 (PS20、srPS20 及 P188)。所有材料皆用 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖及 0.1% (w/v) 界面活性劑 (pH 5.8) 以相應蛋白質濃度調配。對於用為界面活性劑的 PS20 或 srPS20，蛋白質濃度為 60 mg/ml、10 mg/ml 及 1 mg/ml 時，界面活性劑對莫蘇妥珠單抗之莫耳比率分別為約 2、12 及 119。對於用為界面活性劑的 P188，蛋白質濃度為 60 mg/ml、10 mg/ml 及 1 mg/ml 時，界面活性劑對莫蘇妥珠單抗之莫耳比率分別為約 0.3、1.7 及 17。將樣品以 3 ml 的灌裝體積手工灌裝至 6 ml 玻璃小瓶中，使用標準組件蓋上塞子並蓋上蓋子，並於 40°C 儲存長達一個月，於 30°C 儲存長達三個月。測定包括用於量化氧化的肽圖分析、用於量化聚集及顆粒形成的 HIAC、用於量化界面活性劑降解的蒸發光散射偵測器 (ELSD) 以及用於量化尺寸異質性的 SE-HPLC。

【0368】 在包含 PS20 或 P188 的組成物中，Met 257 (M257) 氧化僅隨蛋白質濃度從 60 mg/ml 降低至 1 mg/ml 而略微增加 (**圖 4A** 及**圖 4B**)。然而，對於 srPS20，在 1 mg/ml 蛋白質濃度下，氧化顯著增加 (**圖 4C**)。在 1 mg/ml srPS20

樣品中，亦觀察到碎裂及聚集的增加以及界面活性劑的損失。基於這些結果，將 srPS20 排除在用於莫蘇妥珠單抗調配物的界面活性劑選擇之外。

*3.3. 組胺酸濃度、環境光暴露及抗氧化劑篩選*

【0369】 組胺酸對氧化敏感，并且它在調配物緩衝液中的存在可能誘導蛋白質氧化。在本實例中，進一步表徵了組胺酸濃度的影響。實例 2 中所述的知識建構研究及上述界面活性劑類型研究表明，莫蘇妥珠單抗對熱緊迫引起的氧化敏感。然而，光緊迫對莫蘇妥珠單抗的影響尚未得到表徵。此處量化莫蘇妥珠單抗之色胺酸殘基對氧化的敏感性。

【0370】 評估了兩種調配物受到的熱緊迫的影響，並評估了四種調配物受到的光緊迫的影響 (表 6)。除指定的組成以外，所有調配物皆包含 1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗、160 mM 蔗糖、0.04% (w/v) PS20 (pH 5.5)。在本實例中，界面活性劑對莫蘇妥珠單抗之莫耳比率為約 48。在知識建構研究中，將調配物 7 (F7) 鑑定為存在因熱緊迫而導致高度氧化的風險。本研究中包括低濃度組胺酸 F7 調配物 (F7-低濃度 His) 以評估降低濃度組胺酸濃度的影響。在光緊迫研究中，F7 補充有抗氧化劑甲硫胺酸 (單獨使用或與 N-乙酰色胺酸 (NAT) 組合使用)，以評估抗氧化劑對光緊迫媒介的降解的影響。將調配物灌裝到 6 ml 小瓶中，灌裝體積為 3 ml，蓋上塞子、蓋上蓋子，並置於熱緊迫 (於 40°C 持續長達一個月，於 25°C 持續長達三個月) 及環境光緊迫 (於 25°C 之 300,000 勒克司-小時)。藉由將樣品在螢光燈箱中於室溫及 5500 勒克司光強度下孵育 54 小時來進行環境光暴露。測定包括用於量化氧化的肽圖分析、用於量化聚集及顆粒形成的 HIAC、用於量化界面活性劑降解的 ELSD 以及用於量化尺寸異質性 (例如，作為碎裂及/或聚集的結果) 的 SE-HPLC。

表 6

用於氧化研究的調配物總結

| 調配物 | His (mM) | Met (mM) | NAT (mM) | 熱應力 | 光緊迫 |
|---|---|---|---|---|---|
| F7 | 30 | 0 | 0 | X | X |
| F7 + Met | 30 | 5 | 0 | | X |
| F7 + Met + NAT | 30 | 5 | 5 | | X |
| F7-低濃度 His | 10 | 0 | 0 | X | X |

【0371】 對 40°C 熱緊迫條件下含有不同含量之組胺酸 (F7 及 F7-低濃度 His) 的組成物進行了比較。兩個樣品皆不含抗氧化劑。如**圖 5** 所示，30 mM 組胺酸組成物於 40°C 保持兩週後表現出大約 6% 的 M257 氧化，而 10 mM 組胺酸組成物表現出小於 1% 的 M257 氧化。此外，二聚體及高分子量物質 (HMWS) 兩者的聚集位準亦在 30 mM 組胺酸樣品中更高。結果表明，較高之界面活性劑含量及較低之 HisOAc 濃度可以更好地防止熱緊迫條件下的氧化緊迫。

【0372】 在環境光暴露 (一種可誘導氧化的敏感緊迫類型) 下評估組胺酸濃度及抗氧化劑的影響。如**圖 6** 所示，在任何測試的樣品中皆未觀察到任何位點 (Met 或 Trp) 處之氧化發生實質性變化，表明 F7 在相關環境光脅迫下是穩定的，儘管其氧化風險較高。NAT 未提供額外益處，因此不包括在後續的調配物開發中。

*3.4. 甲硫胺酸濃度優化*

【0373】 進行過氧化氫外加研究以鑑定甲硫胺酸 (鑑定被鑑定為一種重要的賦形劑) 之較佳濃度。在使用或不適用過氧化氫 ($H_2O_2$) 及不同含量 Met 的情況下製備含有 1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗、15 mM 組胺酸乙酸鹽、0.08% (w/v) PS20、160 mM 蔗糖 (pH 為 5.8) 的樣品 (對照調配物) (表 7)。在這些樣品中，

界面活性劑對莫蘇妥珠單抗之莫耳比率為約 95。對照調配物具有高氧化風險，因為它含有相對高濃度的組胺酸、相對高濃度的 PS20 及相對低濃度的蔗糖。

【0374】 將過氧化氫 (2,000 ng/ml) 用為抗氧化劑保護的氧化緊迫挑戰。將樣品灌裝到 20 cc 小瓶中，灌裝體積為 3 ml，以表示由於頂部空間大而具有高氧化風險的容器條件。將小瓶蓋上塞子、蓋上蓋子，並於 40°C 放置一個月或於 25°C 放置六個月以考察熱穩定性，或考察實時穩定性 (亦即，於 2°C 至 8°C)。在環境光研究中，樣品於室溫經受高達 300,000 勒克司-小時 (在 5,500 勒克司下暴露 54 小時) 的環境光暴露。在 0 小時、24 小時、48 小時及 54 小時之時間點從環境光研究中獲得樣品，並包括用鋁箔包裹的暗處對照。使用 AMPLEX® 過氧化氫/過氧化物酶測定法 (ThermoFisher Scientific; Waltham, MA) 測量過氧化氫濃度。用於監測產品質量 (例如，穩定性) 的測定包括顏色、pH、濁度 (藉由紫外光譜法 (UV-spec))、強度 (藉由 UV-spec)、電荷變異體 (藉由成像毛細管等電聚焦 (icIEF) 及微晶片篩分電泳 (MCE-SDS))、尺寸異質性 (藉由 SE-HPLC)、可見顆粒及顯微鏡下可見之顆粒 (藉由 HIAC)、效力、氧化 (藉由肽圖分析)、甲硫胺酸濃度 (藉由質譜) 及聚山梨醇酯濃度 (藉由 ELSD)。

表 7

用於甲硫胺酸研究的調配物總結

| **樣品[a]** | **Met (mM)** | **$H_2O_2$ (ng/ml)** |
|---|---|---|
| 對照 | 0 | 0 |
| + $H_2O_2$ | 0 | 2000 |
| + $H_2O_2$ + Met 2.5 | 2.5 | 2000 |
| + Met 5 | 5 | 0 |
| + $H_2O_2$ + Met 5 | 5 | 2000 |
| + $H_2O_2$ + Met 10 | 10 | 2000 |

[a]除表中指定的組成以外，所有樣品均含有 1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗、15 mM 組胺酸乙酸鹽、0.08% (w/v) PS20、160 mM 蔗糖且 pH 為 5.8。

【0375】 於 2°C 至 8°C (例如，5°C) 儲存 12 個月後，不含 Met 的調配物中存在的 $H_2O_2$ 被完全耗盡 (**圖 7A**)。在 12 個月時，觀察到 41.5% 的 M257 氧

化，而對照樣品中則有 3.7% 的 M257 氧化 (**圖 7B**)。在向調配物中添加最少 2.5 mM Met 的情況下，$H_2O_2$ 在一個月後被完全消耗 (**圖 7A**)，並且在整個研究期間 M257 氧化與對照樣品保持等效 (**圖 7B**)。在含有 2.5 mM、5 mM 及 10 mM Met 的調配物之間，未觀察到差異。未觀察到其他屬性的變化。

【0376】 在加速熱條件下 (亦即，25°C)，不含 Met 的樣品中的 $H_2O_2$ 含量在兩個月內降至 130 ng/ml，且隨後在六個月內累積回含量 1,000 ng/ml (**圖 8A**)。對照樣品在兩個月後亦表現出 $H_2O_2$ 的增加 (**圖 8A**)。該觀察結果與不含 Met 的加標樣品在前兩個月中由 M257 所代表的 Met 氧化緩慢階段以及不含 Met 的加標樣品及對照在後半部分長達 6 個月的 Met 氧化快速階段 (**圖 8C**) 一致。該觀察結果亦與不含 Met 的加標樣品及對照樣品兩者在兩個月與六個月之間的 CD20 臂中的色胺酸 107 (亦即，Trp107 或 W107) 氧化的增加 (**圖 8B**)、蛋白質聚集 (**圖 8D**) 及碎裂 (**圖 8E**) 一致。所觀察到的該 $H_2O_2$ 之產生可能與對照及不含 Met 的加標樣品兩者中的 PS20 氧化降解有關，該氧化降解可觸發進一步的蛋白質降解。相比之下，在添加 2.5 mM 至 10 mM Met 後，$H_2O_2$ 在一週後被完全消耗並且在六個月孵育過程中未重新累積 (**圖 8A**)。在六個月孵育中，M257 氧化、W107 氧化、聚集、碎裂及 PS20 降解藉由 2.5 mM Met 得以大大減少且藉由 5 mM 及 10 mM Met 得以完全抑制 (**圖 8B 至圖 8E**)，表明在這些條件下，5 mM Met 係用為該調配物中的抗氧化劑的最低要求。在 40°C 較短時間尺度的緊迫穩定性結果中觀察到類似的趨勢。

【0377】 表 8 中的所有樣品皆亦經歷於 25°C 之環境光緊迫 (高達 300,000 勒克司-小時)。與組胺酸濃度研究一致，環境光不引起廣泛氧化，並且在不含 Met 的樣品中產生的輕微 M257 氧化藉由 2.5 mM Met 添加得以完全抑制。

表 8

DP 調配物總結

| 調配物[a] | 組胺酸乙酸鹽 (mM) | pH | PS20 (%w/v) | 蔗糖 (mM) | Met (mM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 (目標) | 10 | 5.8 | 0.06 | 240 | 5 |
| 2 | 15 | 5.5 | 0.08 | 160 | 2.5 |
| 3 | 15 | 5.8 | 0.08 | 160 | 2.5 |
| 4 | 15 | 6.1 | 0.08 | 160 | 2.5 |
| 5 | 15 | 5.8 | 0.08 | 160 | 5 |

[a]所有調配物皆含有 1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗。

*3.5 DP 調配物篩選*

【0378】 基於從上述研究中獲得的資訊，進行 DP 調配物篩選研究。在不同 pH 及 Met 濃度下對目標調配物和高風險氧化 (高濃度 His、高濃度 PS20、低濃度蔗糖) 進行評估。各調配物皆經過無菌過濾，並灌裝到 15 ml 玻璃小瓶中，灌裝體積為 5 ml。將小瓶用 20-mm Daikyo D777-1 液體塞子 (Daikyo; Tochigi, Japan) 塞住，用鋁製可翻轉瓶蓋蓋上蓋子，並根據表 9 中指定的程序穩定地直立儲存。測定經組態以觀察顏色、pH、濁度 (藉由 UV-spec)、強度 (藉由 UV-spec)、電荷變異體 (藉由 icIEF 及 mCE-SDS)、尺寸異質性 (藉由 SE-HPLC)、可見顆粒及顯微鏡下可見之顆粒 (藉由 HIAC)、效力、氧化 (藉由肽圖分析)、甲硫胺酸濃度 (藉由質譜) 及聚山梨醇酯濃度 (藉由 ELSD)。

表 9

DP 調配物採樣時間點

| 儲存溫度/時間點 | $T_0$ | 3D | 1W | 2W | 3W | 1M | 2M | 3M | 6M | 9M | 12M | 18M | 24M |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 °C | X* | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 25°C, 65% RH | | | | X | | X | X | X | X | | | | |
| 40 °C, 75% RH | | X | X | X | X | X | | | | | | | |

X = 3 個小瓶；X* = 5 個小瓶；D = 天，W = 週，M = 月

【0379】 調配物的零時 ($T_0$) 表徵彙總於表 10 中。於 5°C 儲存 12 個月後，未觀察到任何調配物有變化 (表 11)。於 5°C 儲存 24 個月後，藉由 iCIEF

及 CE-SDS 觀察到所有五種調配物具有一致的變化。於 5°C 儲存 24 個月後，藉由 icIEF 確定的酸性變異體百分比有小幅增加，且前峰的 CE-SDS 結果似乎顯示略微增加，但觀察到所有調配物的情況皆相同。藉由任何其他測定皆未觀察到變化。

【0380】 於 25°C、60% 相對濕度 (RH；加速條件) 下儲存六個月後 (表 12)，在所有五種調配物中觀察到類似的變化：SE-HPLC 主峰降低 (0.3% 至 0.4%)、icIEF 酸性峰增加且主峰降低 (12.6% 至 17%) 以及 mCE-SDS 主峰降低及前峰增加 (1.0%)。藉由所進行的任何其他測定皆未觀察到變化。

【0381】 於 40°C、75% RH (緊迫條件) 下儲存一個月後 (表 13)，在所有五種調配物中觀察到類似的變化：SE-HPLC 主峰降低 (0.4% 至 0.6%，**圖 9A 至圖 9C**)、icIEF 酸性物質增加及主峰降低 (17.1% 至 19.8%，**圖 10A 至圖 10C**)，以及 mCE-SDS 主峰降低及前峰增加 (1.4% 至 1.9%，**圖 11A 及圖 11B**)。在進行的其他測定中未觀察到變化。

【0382】 此研究的結果表明，莫蘇妥珠單抗 DP 於 pH 5.5 至 6.1 內保持穩定，即使在高氧化風險條件下 (高 L-組胺酸、低蔗糖、低 L-甲硫胺酸、高聚山梨醇酯) 亦如此。

表 10

調配物篩選 – $T_0$

| 調配物 | 時間 (月) | CAC (顏色/外觀) | 濁度 | 重量滲透濃度 (mOsm/kg) | pH | 強度 (mg/ml) | icIEF (% 酸性峰) | icIEF (% 主峰) | icIEF (% 鹼性峰) | SE-HPLC (% HMWS) | SE-HPLC (% 主峰) | SE-HPLC (% LMWS) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 (目標) | T = 0 | ≤ BY7 | 0.03 | 286 | 5.8 | 1.01 | 45.3 | 47.5 | 7.2 | 0.9 | 98.9 | 0.3 |
| 2 | T = 0 | ≤ BY7 | 0.02 | 203 | 5.5 | 1.02 | 44.3 | 48.2 | 7.5 | 0.8 | 98.9 | 0.3 |
| 3 | T = 0 | ≤ BY7 | 0.02 | 201 | 5.8 | 0.99 | 43.7 | 49.2 | 7.1 | 0.8 | 98.9 | 0.3 |
| 4 | T = 0 | ≤ BY7 | 0.03 | 195 | 6.2 | 0.98 | 46.4 | 46.5 | 7.1 | 0.8 | 98.9 | 0.3 |
| 5 | T = 0 | ≤ BY7 | 0.01 | 203 | 5.8 | 1.02 | 46.2 | 46.9 | 6.9 | 0.8 | 98.9 | 0.3 |

表 6 (續)

| 調配物 | 時間 (月) | 非還原 CE-SDS 前峰之總和 (%) | 非還原 CE-SDS (% 主峰) | 可見顆粒 | 顯微鏡下可見之顆粒 (累積計數/ml) ≥ 2 μm | ≥ 5 μm | ≥ 10 μm | ≥ 25 μm | 效力 | L-Met (mM) | Met 257 氧化 (%) | PS20 (% w/v) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 (目標) | T = 0 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 16 | 7 | 1 | 0 | 103 | 4.6 | 2.8 | 0.06 |
| 2 | T = 0 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 73 | 26 | 13 | 4 | 106 | 2.3 | 2.6 | 0.08 |
| 3 | T = 0 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 8 | 3 | 0 | 0 | 113 | 2.3 | 2.6 | 0.08 |
| 4 | T = 0 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 28 | 3 | 1 | 0 | 102 | 2.4 | 2.5 | 0.08 |
| 5 | T = 0 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 137 | 25 | 7 | 1 | 109 | 4.8 | 2.7 | 0.08 |

表 11

2℃ 至 8℃ 的 DP 調配物篩選結果

| 調配物 | 時間 (月) | 色彩 | 濁度 | pH | 強度 (mg/ml) | icIEF (% 酸性峰) | icIEF (% 主峰) | icIEF (% 鹼性峰) | SE-HPLC (% HMWS) | SE-HPLC (% 主峰) | SE-HPLC (% LMWS) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 (目標) | 1 | NT | 0.01 | 5.8 | NT | 45.0 | 47.8 | 7.2 | 0.8 | 98.9 | 0.3 |
| | 2 | ≤ BY7 | 0.02 | 5.8 | NT | 47.1 | 45.4 | 7.5 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 3 | ≤ BY7 | NT | 5.8 | NT | 45.2 | 47.9 | 6.9 | 0.8 | 98.9 | 0.4 |
| | 6 | ≤ B9* | 0.01 | 5.8 | 1.02 | 44.6 | 47.0 | 8.4 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 9 | NT | 0.00 | 5.9 | NT | NT | NT | NT | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 12 | ≤ B9* | 0.01 | 5.8 | NT | 45.3 | 46.7 | 8.0 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| 2 | 1 | NT | 0.00 | 5.5 | NT | 43.1 | 49.3 | 7.6 | 0.8 | 99.0 | 0.2 |
| | 2 | ≤ BY7 | 0.02 | 5.5 | NT | 45.0 | 46.6 | 8.4 | 0.8 | 99.0 | 0.3 |
| | 3 | ≤ BY7 | NT | 5.5 | NT | 45.2 | 47.5 | 7.3 | 0.6 | 99.1 | 0.3 |
| | 6 | ≤ B9* | 0.01 | 5.5 | 1.01 | 45.7 | 46.2 | 8.1 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 9 | NT | 0.01 | 5.5 | NT | NT | NT | NT | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 12 | ≤ B9* | 0.01 | 5.5 | NT | 43.7 | 46.7 | 9.7 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| 3 | 1 | NT | 0.01 | 5.8 | NT | 44.4 | 48.2 | 7.4 | 0.8 | 99.0 | 0.3 |
| | 2 | ≤ BY7 | 0.01 | 5.8 | NT | 45.7 | 46.7 | 7.6 | 0.8 | 98.9 | 0.3 |
| | 3 | ≤ BY7 | NT | 5.8 | NT | 45.9 | 47.5 | 6.6 | 0.8 | 99.0 | 0.3 |
| | 6 | ≤ B9* | 0.01 | 5.8 | 1.04 | 45.4 | 47.3 | 7.3 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 9 | NT | 0.01 | 5.8 | NT | NT | NT | NT | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 12 | ≤ B9* | 0.01 | 5.8 | NT | 45.7 | 46.3 | 8.1 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |

表 11 (續)

| 調配物 | 時間 (月) | 色彩 | 濁度 | pH | 強度 (mg/ml) | icIEF (% 酸性峰) | icIEF (% 主峰) | icIEF (% 鹼性峰) | SE-HPLC (% HMWS) | SE-HPLC (% 主峰) | SE-HPLC (% LMWS) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 1 | NT | 0.01 | 6.2 | NT | 45.1 | 48.0 | 6.9 | 0.8 | 98.9 | 0.3 |
| | 2 | ≤ BY7 | 0.02 | 6.2 | NT | 46.8 | 46.0 | 7.3 | 0.8 | 98.9 | 0.3 |
| | 3 | ≤ BY7 | NT | 6.2 | NT | 46.7 | 46.4 | 6.9 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 6 | ≤ B9* | 0.01 | 6.2 | 1.04 | 45.7 | 46.8 | 7.5 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 9 | NT | 0.01 | 6.2 | NT | NT | NT | NT | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 12 | ≤ B9* | 0.01 | 6.2 | NT | 47.1 | 45.1 | 7.8 | 0.8 | 99.0 | 0.3 |
| 5 | 1 | NT | -0.01 | 5.7 | NT | 44.8 | 48.2 | 7.0 | 0.8 | 98.9 | 0.3 |
| | 2 | ≤ BY7 | 0.00 | 5.8 | NT | 46.0 | 46.3 | 7.7 | 0.8 | 99.0 | 0.2 |
| | 3 | ≤ BY7 | NT | 5.8 | NT | 45.5 | 47.4 | 7.0 | 0.8 | 98.9 | 0.4 |
| | 6 | ≤ B9* | 0.00 | 5.8 | 1.02 | 45.9 | 46.0 | 8.1 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 9 | NT | 0.01 | 5.8 | NT | NT | NT | NT | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 12 | ≤ B9* | 0.01 | 5.8 | NT | 46.5 | 45.3 | 8.2 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |

表 11 (續)：

| 調配物 | 時間 (月) | 非還原 CE-SDS 前峰之總和 (%) | 非還原 CE-SDS (% 主峰) | 可見顆粒 | 顯微鏡下可見之顆粒 (累積計數/ml) ≥ 2 μm | ≥ 5 μm | ≥ 10 μm | ≥ 25 μm | 效力 (%) | L-Met (mM) | Met 257 氧化 (%) | PS20 (% w/v) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 5.1 | 94.6 | PFVP | 356 | 73 | 9 | 2 | NT | 4.9 | 2.6 | 0.06 |
| | 2 | 5.0 | 94.7 | PFVP | 301 | 79 | 8 | 2 | NT | 4.5 | 2.6 | 0.06 |
| | 3 | 5.0 | 94.8 | PFVP | 493 | 38 | 7 | 1 | NT | 3.9 | 2.5 | 0.06 |
| | 6 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 333 | 33 | 3 | 0 | NT | 4.8 | 2.6 | 0.06 |
| | 9 | NT | NT | PFVP | 479 | 62 | 8 | 2 | NT | NT | NT | 0.06 |
| | 12 | 5.0 | 94.7 | PFVP | 447 | 58 | 4 | 0 | 102 | 5.2 | 2.2 | 0.06 |
| 2 | 1 | 5.1 | 94.6 | PFVP | 42 | 13 | 6 | 2 | NT | 2.4 | 2.8 | 0.08 |
| | 2 | 4.9 | 94.9 | PFVP | 351 | 68 | 9 | 2 | NT | 2.3 | 2.6 | 0.08 |
| | 3 | 5.0 | 94.7 | PFVP | 738 | 163 | 23 | 0 | NT | 1.9 | 2.5 | 0.08 |
| | 6 | 4.8 | 94.8 | PFVP | 271 | 73 | 6 | 0 | NT | 2.4 | 2.6 | 0.08 |
| | 9 | NT | NT | PFVP | 34 | 9 | 3 | 1 | NT | NT | NT | 0.08 |
| | 12 | 5.0 | 94.8 | PFVP | 787 | 107 | 2 | 0 | 107 | 2.6 | 2.3 | 0.08 |
| 3 | 1 | 5.2 | 94.4 | PFVP | 202 | 19 | 2 | 0 | NT | 2.5 | 2.7 | 0.08 |
| | 2 | 5.0 | 94.7 | PFVP | 435 | 127 | 23 | 4 | NT | 2.3 | 2.5 | 0.08 |
| | 3 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 593 | 72 | 3 | 1 | NT | 2.1 | 2.5 | 0.08 |
| | 6 | 4.8 | 94.9 | PFVP | 427 | 52 | 0 | 0 | NT | 2.4 | 2.7 | 0.08 |
| | 9 | NT | NT | PFVP | 15 | 4 | 1 | 0 | NT | NT | NT | 0.08 |
| | 12 | 5.0 | 94.7 | PFVP | 25 | 4 | 1 | 0 | 100 | 2.6 | 2.3 | 0.08 |

表 11 (續)

| 調配物 | 時間 (月) | 非還原 CE-SDS 前峰之總和 (%) | (% 主峰) | 可見顆粒 | 顯微鏡下可見之顆粒 (累積計數/ml) ≥ 2 μm | ≥ 5 μm | ≥ 10 μm | ≥ 25 μm | 效力 (%) | L-Met (mM) | Met 257 氧化 (%) | PS20 (% w/v) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 1 | 5.1 | 94.5 | PFVP | 395 | 67 | 13 | 2 | NT | 2.6 | 2.6 | 0.08 |
| | 2 | 5.0 | 94.8 | PFVP | 242 | 38 | 3 | 0 | NT | 2.3 | 2.8 | 0.08 |
| | 3 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 242 | 27 | 4 | 1 | NT | 2.2 | 2.5 | 0.08 |
| | 6 | 4.8 | 94.8 | PFVP | 755 | 135 | 15 | 0 | NT | 2.4 | 2.6 | 0.08 |
| | 9 | NT | NT | PFVP | 143 | 12 | 2 | 0 | NT | NT | NT | 0.08 |
| | 12 | 5.1 | 94.4 | PFVP | 733 | 60 | 3 | 0 | 93 | 2.6 | 2.3 | 0.08 |
| 5 | 1 | 5.2 | 94.4 | PFVP | 377 | 88 | 12 | 0 | NT | 4.8 | 2.6 | 0.08 |
| | 2 | 5.0 | 94.8 | PFVP | 370 | 112 | 25 | 1 | NT | 4.5 | 2.6 | 0.08 |
| | 3 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 199 | 58 | 11 | 1 | NT | 4.0 | 2.5 | 0.08 |
| | 6 | 4.8 | 94.9 | PFVP | 351 | 48 | 5 | 0 | NT | 4.9 | 2.7 | 0.08 |
| | 9 | NT | NT | PFVP | 1047 | 148 | 2 | 0 | NT | NT | NT | 0.08 |
| | 12 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 229 | 20 | 0 | 0 | 2.2 | 0.08 | 4.9 | 94.8 |

表 12

25℃/60% RH 下的 DP 調配物篩選結果

| 調配物 | 時間 (月) | 色彩 | 濁度 | pH | 強度 (mg/ml) | icIEF (% 酸性峰) | icIEF (% 主峰) | icIEF (% 鹼性峰) | SE-HPLC (% HMWS) | SE-HPLC (% 主峰) | SE-HPLC (% LMWS) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.5 | NT | NT | 5.8 | NT | 45.7 | 47.4 | 6.9 | 0.8 | 99.0 | 0.3 |
| | 1 | NT | 0.02 | 5.8 | NT | 46.3 | 47.1 | 6.6 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 2 | NT | -0.01 | 5.8 | NT | 50.1 | 42.1 | 7.8 | 0.7 | 98.9 | 0.4 |
| | 3 | NT | 0.01 | 5.8 | NT | 51.9 | 41.6 | 6.5 | 0.7 | 98.9 | 0.5 |
| | 6 | ≤ B9* | 0.00 | 5.8 | 1.04 | 57.9 | 35.3 | 6.8 | 0.8 | 98.6 | 0.7 |
| 2 | 0.5 | NT | NT | 5.5 | NT | 44.7 | 47.9 | 7.4 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 1 | NT | 0.03 | 5.5 | NT | 45.8 | 47.5 | 6.8 | 0.7 | 98.9 | 0.4 |
| | 2 | NT | 0.02 | 5.5 | NT | 50.3 | 41.9 | 7.7 | 0.8 | 98.9 | 0.4 |
| | 3 | NT | 0.00 | 5.5 | NT | 51.6 | 41.9 | 6.6 | 0.7 | 98.8 | 0.5 |
| | 6 | ≤ B9* | 0.01 | 5.5 | 1.04 | 57.3 | 35.1 | 7.6 | 0.8 | 98.5 | 0.7 |
| 3 | 0.5 | NT | NT | 5.8 | NT | 45.2 | 47.9 | 6.9 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 1 | NT | 0.07 | 5.7 | NT | 46.6 | 47.0 | 6.5 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 2 | NT | 0.00 | 5.8 | NT | 50.3 | 42.2 | 7.5 | 0.8 | 98.9 | 0.4 |
| | 3 | NT | 0.00 | 5.8 | NT | 53.4 | 39.9 | 6.7 | 0.6 | 98.9 | 0.5 |
| | 6 | ≤ B9* | 0.00 | 5.8 | 1.04 | 60.3 | 33.3 | 6.4 | 0.8 | 98.5 | 0.7 |

表 12 (續)

| 調配物 | 時間 (月) | 色彩 | 濁度 | pH | 強度 (mg/ml) | icIEF (% 酸性峰) | icIEF (% 主峰) | icIEF (% 鹼性峰) | SE-HPLC (% HMWS) | SE-HPLC (% 主峰) | SE-HPLC (% LMWS) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 0.5 | NT | NT | 6.2 | NT | 46.8 | 46.6 | 6.6 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 1 | NT | 0.05 | 6.2 | NT | 47.3 | 46.3 | 6.4 | 0.7 | 98.9 | 0.3 |
| | 2 | NT | 0.01 | 6.2 | NT | 52.5 | 40.3 | 7.2 | 0.7 | 98.9 | 0.4 |
| | 3 | NT | 0.01 | 6.2 | NT | 56.0 | 38.0 | 6.0 | 0.7 | 98.8 | 0.5 |
| | 6 | ≤ B9* | 0.00 | 6.2 | 1.04 | 63.4 | 30.4 | 6.2 | 0.8 | 98.5 | 0.7 |
| 5 | 0.5 | NT | NT | 5.8 | NT | 45.1 | 47.8 | 7.2 | 0.8 | 99.0 | 0.3 |
| | 1 | NT | 0.04 | 5.8 | NT | 47.6 | 45.7 | 6.8 | 0.7 | 98.9 | 0.3 |
| | 2 | NT | -0.01 | 5.8 | NT | 50.2 | 42.6 | 7.2 | 0.8 | 98.9 | 0.4 |
| | 3 | NT | 0.01 | 5.8 | NT | 52.7 | 41.8 | 5.6 | 0.7 | 98.8 | 0.6 |
| | 6 | ≤ B9* | 0.01 | 5.8 | 1.04 | 59.1 | 35.0 | 5.9 | 0.8 | 98.5 | 0.7 |

表 12 (續)

| 調配物 | 時間(月) | 非還原 CE-SDS | | 可見顆粒 | 顯微鏡下可見之顆粒(累積計數/ml) | | | | 效力(%) | L-Met(mM) | 氧化 Met257(%) | PS20(% w/v) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 前峰之總和 (%) | (% 主峰) | | ≥ 2 μm | ≥ 5 μm | ≥ 10 μm | ≥ 25 μm | | | | |
| 1 | 0.5 | 5.0 | 94.7 | PFVP | 133 | 30 | 5 | 0 | NT | 4.8 | 2.7 | 0.06 |
| | 1 | 5.1 | 94.6 | PFVP | 286 | 48 | 8 | 0 | NT | 4.8 | 2.6 | 0.06 |
| | 2 | 5.1 | 94.7 | PFVP | 675 | 150 | 26 | 0 | NT | 4.5 | 2.7 | 0.06 |
| | 3 | 5.3 | 94.5 | PFVP | 230 | 43 | 7 | 0 | NT | 3.8 | 2.5 | 0.06 |
| | 6 | 5.8 | 94.0 | PFVP | 39 | 6 | 2 | 0 | 88 | 4.6 | 2.7 | 0.06 |
| 2 | 0.5 | 5.0 | 94.7 | PFVP | 42 | 13 | 6 | 2 | NT | 2.4 | 2.8 | 0.08 |
| | 1 | 5.2 | 94.5 | PFVP | 351 | 68 | 9 | 2 | NT | 2.4 | 2.8 | 0.08 |
| | 2 | 5.3 | 94.5 | PFVP | 738 | 163 | 23 | 0 | NT | 2.3 | 2.6 | 0.08 |
| | 3 | 5.4 | 94.3 | PFVP | 366 | 64 | 18 | 0 | NT | 2.0 | 2.6 | 0.08 |
| | 6 | 5.8 | 94.0 | PFVP | 217 | 73 | 8 | 0 | 86 | 2.4 | 2.7 | 0.08 |
| 3 | 0.5 | 4.9 | 94.8 | PFVP | 268 | 89 | 22 | 0 | NT | 2.5 | 2.8 | 0.08 |
| | 1 | 5.1 | 94.6 | PFVP | 45 | 14 | 3 | 0 | NT | 2.4 | 3.0 | 0.08 |
| | 2 | 5.2 | 94.6 | PFVP | 395 | 101 | 23 | 2 | NT | 2.4 | 2.8 | 0.08 |
| | 3 | 5.4 | 94.4 | PFVP | 355 | 80 | 8 | 0 | NT | 1.7 | 2.7 | 0.08 |
| | 6 | 5.8 | 94.0 | PFVP | 409 | 78 | 11 | 0 | 93 | 2.4 | 2.9 | 0.08 |

表 12 (續)

| 調配物 | 時間(月) | 非還原 CE-SDS 前峰之總和 (%) | 非還原 CE-SDS (% 主峰) | 可見顆粒 | 顯微鏡下可見之顆粒 (累積計數/ml) ≥ 2 μm | ≥ 5 μm | ≥ 10 μm | ≥ 25 μm | 效力 (%) | L-Met (mM) | 氧化 Met257 (%) | PS20 (% w/v) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 0.5 | 5.0 | 94.8 | PFVP | 98 | 40 | 6 | 0 | NT | 2.5 | 2.9 | 0.08 |
| | 1 | 5.0 | 94.7 | PFVP | 36 | 8 | 2 | 0 | NT | 2.5 | 2.7 | 0.08 |
| | 2 | 5.1 | 94.7 | PFVP | 653 | 148 | 20 | 0 | NT | 2.3 | 2.6 | 0.08 |
| | 3 | 5.3 | 94.5 | PFVP | 578 | 128 | 23 | 0 | NT | 1.9 | 2.6 | 0.08 |
| | 6 | 5.8 | 94.0 | PFVP | 77 | 18 | 3 | 0 | 79 | 2.4 | 2.9 | 0.08 |
| 5 | 0.5 | 5.0 | 94.7 | PFVP | 243 | 78 | 21 | 1 | NT | 5.2 | 2.7 | 0.08 |
| | 1 | 5.1 | 94.7 | PFVP | 194 | 37 | 3 | 0 | NT | 4.9 | 2.7 | 0.08 |
| | 2 | 5.2 | 94.6 | PFVP | 448 | 118 | 28 | 0 | NT | 4.5 | 2.6 | 0.08 |
| | 3 | 5.4 | 94.4 | PFVP | 333 | 104 | 14 | 0 | NT | 4.1 | 2.6 | 0.08 |
| | 6 | 4.8 | 94.8 | PFVP | 335 | 79 | 12 | 0 | 82 | 4.8 | 2.7 | 0.08 |

表 13

40 °C/75% RH 下的 DP 調配物篩選結果

| 調配物 | 時間 (月) | 色彩 | 濁度 | pH | icIEF | | | SE-HPLC | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | (% 酸性峰) | (% 主峰) | (% 鹼性峰) | (% HMWS) | (% 主峰) | (% LMWS) |
| 1 | 0.1 | NT | NT | 5.8 | NT | NT | NT | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 0.25 | NT | NT | 5.8 | 47.7 | 45.5 | 6.8 | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 0.5 | NT | NT | 5.8 | 52.2 | 41.5 | 6.4 | 0.7 | 98.8 | 0.5 |
| | 0.75 | NT | NT | 5.8 | 56.2 | 37.8 | 6.0 | 0.7 | 98.7 | 0.6 |
| | 1 | ≤ BY7 | 0.01 | 5.8 | 62.3 | 32.7 | 5.0 | 0.8 | 98.5 | 0.7 |
| 2 | 0.1 | NT | NT | 5.5 | NT | NT | NT | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 0.25 | NT | NT | 5.5 | 48.3 | 44.2 | 7.4 | 0.8 | 98.9 | 0.3 |
| | 0.5 | NT | NT | 5.5 | 52.1 | 41.1 | 6.8 | 0.8 | 98.8 | 0.5 |
| | 0.75 | NT | NT | 5.5 | 56.5 | 37.2 | 6.4 | 0.8 | 98.6 | 0.6 |
| | 1 | ≤ BY7 | 0.01 | 5.5 | 61.9 | 32.8 | 5.4 | 0.8 | 98.4 | 0.8 |
| 3 | 0.1 | NT | NT | 5.8 | NT | NT | NT | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 0.25 | NT | NT | 5.8 | 48.8 | 44.5 | 6.7 | 0.8 | 98.9 | 0.4 |
| | 0.5 | NT | NT | 5.8 | 52.3 | 40.8 | 6.9 | 0.7 | 98.8 | 0.4 |
| | 0.75 | NT | NT | 5.7 | 57.8 | 36.4 | 5.8 | 0.8 | 98.6 | 0.6 |
| | 1 | ≤ BY7 | 0.00 | 5.7 | 63.5 | 31.5 | 4.9 | 0.9 | 98.3 | 0.8 |

表 13 (續)

| 調配物 | 時間 (月) | 色彩 | 濁度 | pH | icIEF (% 酸性峰) | icIEF (% 主峰) | icIEF (% 鹼性峰) | SE-HPLC (% HMWS) | SE-HPLC (% 主峰) | SE-HPLC (% LMWS) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 0.1 | NT | NT | 6.2 | NT | NT | NT | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 0.25 | NT | NT | 6.2 | 50.0 | 43.5 | 6.5 | 0.7 | 98.9 | 0.3 |
| | 0.5 | NT | NT | 6.2 | 54.6 | 39.3 | 6.1 | 0.8 | 98.8 | 0.5 |
| | 0.75 | NT | NT | 6.2 | 59.8 | 34.7 | 5.5 | 0.7 | 98.7 | 0.6 |
| | 1 | ≤ BY7 | 0.01 | 6.2 | 66.0 | 29.3 | 4.6 | 0.7 | 98.5 | 0.8 |
| 5 | 0.1 | NT | NT | 5.8 | NT | NT | NT | 0.7 | 99.0 | 0.3 |
| | 0.25 | NT | NT | 5.8 | 48.9 | 44.3 | 6.8 | 0.8 | 98.9 | 0.4 |
| | 0.5 | NT | NT | 5.8 | 53.1 | 40.4 | 6.6 | 0.8 | 98.8 | 0.5 |
| | 0.75 | NT | NT | 5.8 | 57.4 | 36.9 | 5.7 | 0.8 | 98.7 | 0.6 |
| | 1 | ≤ BY7 | 0.00 | 5.8 | 63.4 | 31.6 | 5.0 | 0.8 | 98.5 | 0.7 |

表 13 (續)

| 調配物 | 時間 (月) | 非還原 CE-SDS 前峰之總和 (%) | 非還原 CE-SDS (% 主峰) | 可見顆粒 | 顯微鏡下可見之顆粒 (累積計數/ml) ≥ 2 μm | ≥ 5 μm | ≥ 10 μm | ≥ 25 μm | 效力 (%) | L-Met (mM) | 氧化 Met257 (%) | PS20 (% w/v) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.1 | NT | NT | PFVP | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | 0.06 |
| | 0.25 | 5.1 | 94.7 | PFVP | 38 | 6 | 0 | 0 | NT | 4.8 | 2.6 | 0.06 |
| | 0.5 | 5.4 | 94.3 | PFVP | 344 | 83 | 23 | 0 | NT | 4.9 | 2.7 | 0.06 |
| | 0.75 | 5.8 | 93.9 | PFVP | 26 | 3 | 0 | 0 | NT | 5.0 | 2.7 | 0.06 |
| | 1 | 6.5 | 93.3 | PFVP | 16 | 3 | 1 | 0 | 82 | 5.1 | 2.7 | 0.06 |
| 2 | 0.1 | NT | NT | PFVP | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | 0.08 |
| | 0.25 | 5.2 | 94.6 | PFVP | 296 | 80 | 12 | 0 | NT | 2.4 | 2.7 | 0.08 |
| | 0.5 | 5.6 | 94.2 | PFVP | 411 | 99 | 25 | 0 | NT | 2.5 | 2.9 | 0.08 |
| | 0.75 | 6.1 | 93.6 | PFVP | 928 | 273 | 38 | 0 | NT | 2.5 | 2.8 | 0.08 |
| | 1 | 6.8 | 92.9 | PFVP | 133 | 55 | 11 | 0 | 90 | 2.4 | 2.8 | 0.08 |
| 3 | 0.1 | NT | NT | PFVP | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | 0.08 |
| | 0.25 | 5.1 | 94.9 | PFVP | 31 | 8 | 1 | 0 | NT | 2.4 | NR | 0.08 |
| | 0.5 | 5.5 | 94.5 | PFVP | 172 | 46 | 18 | 0 | NT | 2.5 | 2.8 | 0.08 |
| | 0.75 | 6.0 | 94.0 | PFVP | 403 | 93 | 9 | 0 | NT | 2.6 | 2.8 | 0.08 |
| | 1 | 6.7 | 93.4 | PFVP | 167 | 59 | 8 | 0 | 101 | 2.4 | 2.9 | 0.08 |

| 調配物 | 時間 (月) | 非還原 CE-SDS 前峰之總和 (%) | 非還原 CE-SDS (% 主峰) | 可見顆粒 | 顯微鏡下可見之顆粒 (累積計數/ml) ≥ 2 μm | ≥ 5 μm | ≥ 10 μm | ≥ 25 μm | 效力 (%) | L-Met (mM) | 氧化 Met257 (%) | PS20 (% w/v) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 0.1 | NT | NT | PFVP | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | 0.08 |
| | 0.25 | 4.9 | 94.9 | PFVP | 123 | 44 | 4 | 0 | NT | 2.5 | 2.8 | 0.08 |
| | 0.5 | 5.3 | 94.5 | PFVP | 246 | 60 | 12 | 2 | NT | 2.5 | 2.9 | 0.08 |
| | 0.75 | 5.8 | 94.0 | PFVP | 489 | 114 | 9 | 0 | NT | 2.5 | 2.7 | 0.08 |
| | 1 | 6.3 | 93.4 | PFVP | 61 | 18 | 1 | 0 | 79 | 2.4 | 2.9 | 0.08 |
| 5 | 0.1 | NT | NT | PFVP | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | 0.08 |
| | 0.25 | 5.1 | 94.6 | PFVP | 237 | 60 | 8 | 0 | NT | 4.9 | 2.7 | 0.09 |
| | 0.5 | 5.4 | 94.3 | PFVP | 312 | 68 | 20 | 0 | NT | 5.0 | 2.8 | 0.08 |
| | 0.75 | 6.0 | 93.8 | PFVP | 322 | 124 | 27 | 0 | NT | 4.9 | 2.9 | 0.08 |
| | 1 | 6.6 | 93.1 | PFVP | 105 | 36 | 8 | 0 | 99 | 4.8 | 2.8 | 0.08 |

*3.6 DS 調配物篩選*

【0383】 在不銹鋼微型罐中評定 DS 穩定性。樣品包括目標調配物 (調配物 1)、調配物 2 及調配物 3，其具有表 14 所示之組成。所有調配物皆含有 10 mg/ml 莫蘇妥珠單抗及 0.06% (w/v) PS20。在這些實例中，界面活性劑對莫蘇妥珠單抗之莫耳比率為約 7。調配物 2 及 3 分別為相對低 pH 及高 pH 下氧化的高風險調配物。金屬可浸出物加速蛋白質氧化的風險係藉由在具有各種灌裝體積的表面磨損的微型罐中孵育 DS 來評定，以量化頂部空間之影響。

表 14

DS 調配物總結

| 調配物 | 組胺酸乙酸鹽 (mM) | pH | 蔗糖 (mM) | 甲硫胺酸 (mM) |
|---|---|---|---|---|
| 1 (目標) | 10 | 5.8 | 240 | 5 |
| 2 | 15 | 5.5 | 160 | 2.5 |
| 3 | 15 | 6.1 | 160 | 2.5 |

【0384】 各調配物皆經過無菌過濾並灌裝到 316L 25 ml 不銹鋼微型罐中，灌裝體積為 15 ml。將微型罐在實時 (-20°C)、加速 (2°C 至 8°C)、緊迫 (25°C，60% 相對濕度；RH) 條件下並選擇性地於 -40°C 穩定地直立儲存。將微型罐在冷凍條件下儲存，經歷不超過三個凍融循環。為了控制微型罐可變性，在大多數溫度條件下穩定地放置兩個罐。

【0385】 為測試金屬可浸出物所誘導之蛋白質氧化，總共選擇四個表現出表面磨損 (凹痕、刮痕等) 的 45 ml 微型罐，並用低 pH 調配物 (pH 5.5) (認為其蛋白質氧化風險高) 灌裝。將這些微型罐在 2°C 至 8°C 及 25°C、60% RH 下穩定地放置 (於各溫度下放置兩個微型罐)。DS 灌裝體積隨微型罐中的

高灌裝體積 (40 ml) 及低灌裝體積 (15 ml) 而變化，以產生頂部空間的可變性。

【0386】 進行測定以觀察 pH、氧化 (藉由肽圖分析)、尺寸變化 (藉由 SE-HPLC)、電荷變異體 (藉由 mCE-SDS 及 iCIEF)、顏色及外觀、顯微鏡下可見之顆粒 (藉由 HIAC)、可見顆粒、濃度 (藉由 UV-Spec 掃描)、濁度、效力及 PS20 濃度 (藉由 ELSD)。未觀察到於 -40°C 或 -20°C 儲存 12 個月後測試的任何調配物有任何變化，且未觀察到於 5°C 儲存六個月後測試的任何調配物有任何變化。表面磨損的 45 ml 微型罐中的高灌裝體積及低灌裝體積樣品與 5°C 儲存於 25 ml 微型罐中的樣品相比未見差異。

【0387】 總之，莫蘇妥珠單抗 DS 在 pH 5.5 至 6.1 內保持穩定，即使在高氧化風險調配物的氧化配製條件下 (用於氧化評估的高濃度 His 及低濃度 Met，用於冷凍穩定性評估的低濃度蔗糖) 及挑戰金屬可浸出物所誘導之氧化時 (表面磨損的微型罐中的低灌裝體積) 亦如此。因此，這些資料表明，此類組成物 (例如，具有高濃度 His、低濃度 Met 及低濃度蔗糖的組成物) 亦可與高達約 10 mg/ml 的蛋白質含量 (在一些 DS 調配物中為必需的) 一起使用。

*3.7 DS 調配物穩定性確認研究 (額外調配物)*

【0388】 測試額外 DS 調配物以評定低組胺酸濃度及高 Met 濃度是否影響 DS 穩定性。先前尚未針對低於 10 mM 目標值的乙酸組胺酸濃度或高於 10 mM 的甲硫胺酸濃度測試穩定性。調配物顯示於下表 15 中。所有調配物皆含有 10 mg/ml 莫蘇妥珠單抗及 0.06% (w/v) PS20。在這些調配物中，界面活性劑對莫蘇妥珠單抗之莫耳比率為約 7。

| 表 15 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| DS 調配物穩定性確認研究 (額外調配物) | | | | |
| **調配物** | **組胺酸乙酸鹽 (mM)** | **pH** | **蔗糖 (mM)** | **甲硫胺酸 (mM)** |
| 1 (目標) | 10 | 5.8 | 240 | 10 |
| 2 | 5 | 5.8 | 240 | 15 |

【0389】 各調配物皆經過無菌過濾並灌裝到 316L 25 ml 不銹鋼微型罐中，灌裝體積為 16 ml。將微型罐在加速 (2℃ 至 8℃) 及緊迫 (25℃/60%RH) 下穩定地直立儲存。為了控制微型罐可變性，穩定地放置兩個罐。

【0390】 進行測定以測試 pH、氧化 (藉由肽圖分析)、甲硫胺酸濃度、效力、尺寸變異體 (藉由 SE-HPLC)、電荷變異體 (藉由 mCE-SDS 及 iCIEF)、顏色及外觀、可見顆粒、濃度 (藉由 UV-Spec 掃描)、濁度及 PS20 濃度 (ELSD)。

【0391】 於 5℃ 儲存一個月後，在任何測試的調配物中皆未觀察到變化。高濃度甲硫胺酸及低濃度組胺酸調配物與目標樣品相比未表現出差異。於 25℃ 儲存一個月後，觀察到兩種 DS 調配物出現一致的變化，亦即，藉由 SE-HPLC (0.2%) 及 CE-SDS 確定的 LMWS 略有增加，以及藉由 icIEF 確定的主峰降低及酸性峰增加。在其他測定中未觀察到變化。此研究表明，莫蘇妥珠單抗 DS 在 10 mM 至 15 mM 的甲硫胺酸濃度範圍及 5 mM 至 10 mM 的組胺酸乙酸鹽濃度範圍內保持穩定。

*3.8 DS 凍融穩定性*

【0392】 DS 之凍融穩定性係藉由在微型罐中用七個凍融循環對表 10 中指定的各調配物進行緊迫處理來評估。向 25 ml 316L 不銹鋼微型罐中灌裝 16 ml 無菌過濾材料。為各調配物分別准備一個微型罐。凍融循環由以下條

件組成：於 -40°C 保持兩小時，然後於 -20°C 保持至少 8 小時，然後儲存於室溫，直至樣品完全解凍 (大約 2 至 3 小時)。取樣前，藉由將罐輕輕倒置大約十次來混合材料。在第三、第四、第五和第七循環後，對各微型罐無菌取樣 2.5 ml。

【0393】 對顯微鏡下可見之顆粒 (HIAC)、可見顆粒、濁度 (UV spec)、氧化 (肽圖) 及粒度分級 (SE-HPLC) 進行測定。如表 16 所示，未觀察到變化。這些資料確認，DS 在七個凍融循環中保持穩定。

表 16

DS 調配物篩選樣品之凍融穩定性

| | 凍融循環 | 色彩 | 濁度 | 氧化 (%Met257) | SE-HPLC (% HMWS) | SE-HPLC (% 主峰) | SE-HPLC (% LMWS) | 可見顆粒 | 顯微鏡下可見之顆粒 (累積計數/ml) ≥ 2 μm | ≥ 5 μm | ≥ 10 μm | ≥ 25 μm |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 (目標) | 0 | ≤ BY7 | 0.05 | 2.8 | 1.0 | 98.7 | 0.3 | PFVP | 33 | 8 | 3 | 0 |
| | 3 | ≤ BY7 | 0.07 | NT | 1.0 | 98.7 | 0.3 | PFVP | 19 | 9 | 8 | 2 |
| | 4 | ≤ BY7 | 0.05 | NT | 1.0 | 98.8 | 0.3 | PFVP | 240 | 83 | 40 | 1 |
| | 5 | ≤ BY7 | 0.05 | NT | 1.0 | 98.8 | 0.3 | PFVP | 317 | 90 | 37 | 2 |
| | 7 | ≤ BY7 | 0.03 | 2.8 | 1.0 | 98.8 | 0.3 | PFVP | 543 | 150 | 49 | 2 |
| 2 | 0 | ≤ BY7 | 0.05 | 2.8 | 0.9 | 98.8 | 0.3 | PFVP | 14 | 8 | 8 | 3 |
| | 3 | ≤ BY7 | 0.04 | NT | 1.0 | 98.8 | 0.3 | PFVP | 165 | 50 | 22 | 4 |
| | 4 | ≤ BY7 | 0.07 | NT | 1.0 | 98.7 | 0.3 | PFVP | 353 | 117 | 44 | 2 |
| | 5 | ≤ BY7 | 0.05 | NT | 0.9 | 98.8 | 0.3 | PFVP | 532 | 162 | 73 | 3 |
| | 7 | ≤ BY7 | 0.03 | 2.8 | 1.0 | 98.8 | 0.3 | PFVP | 806 | 252 | 73 | 4 |
| 3 | 0 | ≤ BY7 | 0.05 | 2.8 | 1.0 | 98.7 | 0.3 | PFVP | 23 | 3 | 1 | 0 |
| | 3 | ≤ BY7 | 0.04 | NT | 1.0 | 98.7 | 0.3 | PFVP | 132 | 20 | 3 | 0 |
| | 4 | ≤ BY7 | 0.04 | NT | 1.0 | 98.7 | 0.3 | PFVP | 181 | 55 | 15 | 0 |
| | 5 | ≤ BY7 | 0.02 | NT | 1.0 | 98.7 | 0.3 | PFVP | 403 | 123 | 33 | 1 |
| | 7 | ≤ BY7 | 0.04 | 2.8 | 1.0 | 98.8 | 0.2 | PFVP | 643 | 210 | 67 | 2 |

*3.9 杜南效應*

【0394】 藉由測量在滲濾 (DF) 期間從各體積倍數 (diavolume) 中取出的過程中樣品的 pH 來評定杜南效應 (半透膜兩側的滲透帶電離子之不均勻分佈，其在存在不透性帶電離子的情況下發生)。亦測量 DF 緩衝液、調節緩衝液、經回收之池、經稀釋之池及經調節之材料之 pH。使用 UPLC 分析測量選定樣品的 LSPD 中之 L-組胺酸濃度，進行遊離組胺酸測定。

【0395】 實驗結果彙總於**圖 12** 中。在約 50 g/L 的蛋白質濃度下，在經回收之池中觀察到 pH 增加約 0.2 (相對於 DF 緩衝液 pH 5.8) 的杜南效應。使用 5 倍稀釋係數，在稀釋並調節至 10 g/L 的蛋白質濃度後，pH 返回至 pH 5.8 的目標值。經稀釋之池及經調節之池中的組胺酸濃度為大約 10 mM。

**實例 4：基於莫蘇妥珠單抗調配物開發的組分選擇**

【0396】 以上實例 3 中描述的調配物開發研究為如下所述之各種組分 (例如，蛋白質、界面活性劑、抗氧化劑、緩衝液、pH、蔗糖及容器) 之選擇提供了資訊。

*4.1. 蛋白質*

【0397】 選擇蛋白質濃度以在不使用稀釋劑的情況下經由 IV 袋準確地遞送 III 期劑量。第一天分次劑量預計低至 0.8 mg 至 1.0 mg。實例 3.1 的 IV 袋振搖研究表明，為遞送此類低劑量，需要使用低 DP 蛋白質濃度，以確保稀釋劑量溶液中有足夠的界面活性劑以保護蛋白質免受機械攪拌之影響。進一步，較低之蛋白質濃度允許使用更大的給藥體積，並因此實現更準確的劑量遞送。出於此等原因，選擇 DP 蛋白質濃度為 1 mg/ml。選擇 DS 濃度為 10 mg/ml，以平衡從 DS 到 DP 的合理稀釋係數及適合 DS 儲存的設施。

*4.2. 界面活性劑*

【0398】 對三種界面活性劑類型進行評估：PS20、超精製 PS20 (srPS20) 及 P188。將 SrPS20 排除在外，因為其增加了在低蛋白質濃度調配物中誘導蛋白質氧化、碎裂和聚集之風險 (實例 3.2)。由 IV 袋攪拌研究 (實例 3.1) 確定 PS20 及 P188 所需之最低含量分別為 0.05% (w/v) 及 0.08% (w/v)。PS20 及 P188 兩者皆顯示在熱緊迫下對蛋白質質量無影響 (實例 3.2)。鑑於所需之濃度相對較低，由於蛋白質濃度低 (因此，任何脂肪酶雜質豐度較低) 導致酯鍵水解風險低，且由於包含抗氧化劑而導致界面活性劑氧化風險低，選擇 PS20 作為界面活性劑類型。基於由 IV 袋振搖研究 (實例 3.1) 確定的最低所需含量，選擇 0.06% (w/v) 作為 PS20 目標濃度 (對於含有 1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗的調配物，界面活性劑對莫蘇妥珠單抗之莫耳比率為約 71，並將 0.05% 至 0.07% (w/v) 確定為 PS20 的 DS 放行規格。

*4.3. 抗氧化劑*

【0399】 在知識建構研究中，將氧化確定為莫蘇妥珠單抗的低蛋白質濃度調配物的主要風險，且 L-Met 保護調配物免受氧化之影響。在調配物開發期間，認為氧化是評估的主要風險，並在熱緊迫及環境光緊迫條件下挑戰最差情況調配物之氧化 (實例 3.3)。這些研究表明 Met 是必需的，而 NAT 未對光緊迫所誘導之氧化增加額外的益處。

【0400】 在使用熱緊迫的過氧化氫外加研究中對 Met 濃度進行優化 (實例 3.4)。在該緊迫模型中，需要 5 mM Met 才能完全保護調配物免受蛋白質氧化之影響。添加過氧化氫後立即進行 Met 所媒介之氧化淬滅有益於調配物穩定性，因為鑑於汽化過氧化氫是設備 (諸如隔離器) 的常用滅菌試劑，DS 及 DP 在製

造過程中可能發生殘留過氧化氫挑戰。為確保 DS 及 DP 調配物對於來自多種來源的氧化緊迫的穩定性，並考慮到 Met 濃度的製造可變性，選擇 10 mM 作為 DS 及 DP 調配物中的 Met 濃度。

*4.4. 緩衝劑*

【0401】 將組胺酸乙酸鹽 (His) 用為調配物 1 中的緩衝物質，並證明其在 pH 5.5 至 6.1 下緩衝 DS 及 DP 調配物的能力。因此，選擇 His 作為調配物的緩衝物質。知識建構研究表明，在 10 mM 至 30 mM 範圍內，His 濃度對酸性峰形成有積極影響。進一步的研究表明，在不存在抗氧化劑的情況下，與含有 30 mM His 的調配物相比，含有 10 mM His 的調配物不易氧化 (實例 3.3)。His 濃度為 10 mM 及更低 (例如，5 mM) 時，足以在 pH 5.5 至 6.1 下緩衝 DS 及 DP 溶液。確認 pH 在含有 10 mM His 的調配物中的長期實時、加速及緊迫穩定性方面保持穩定 (實例 3.5 及 3.6)。從製造角度來看，鑑於在杜南效應評估中觀察到 pH 偏移 (實例 3.8)，His 濃度可能在 50 g/L 的經回收之池中偏移。然而，鑑於從經回收之池到經稀釋之池 (12.5 g/L) 及 DS (10 g/L) 的高稀釋係數，將 His 濃度恢復至接近 10 mM。因此，杜南效應對最終 DS 和 DP His 濃度之影響極小。考慮到所有這些因素，選擇 10 mM 組胺酸乙酸鹽作為目標緩衝液濃度。

*4.5. pH*

【0402】 早期調配物的長期穩定性研究表明目標 pH 5.8 足以保證穩定性。知識建構研究表明，pH 對酸性峰形成具有較小的積極影響，對聚集或碎裂無影響。針對目標調配物和高風險氧化調配物的 DP 及 DS 篩選研究表明，pH (5.5 至 6.1) 對實時、加速及緊迫穩定性的影響極小 (實例 3.5 及 3.6)。基於這些結果，將調配物 pH 選擇為 pH 5.8。

*4.6. 蔗糖*

【0403】 早期調配物包含 240 mM 蔗糖用於調節張力以適應皮下投予。當將高風險氧化調配物排除在統計分析之外時，知識建構研究未顯示蔗糖濃度對產品質量屬性有任何顯著影響。在 DP 及 DS 篩選研究以及 DS 的多個凍融研究中評估相對低濃度的蔗糖 (160 mM)，並且與目標調配物進行比較時，顯示對穩定性無影響 (實例 3.5、3.6 及 3.7)。

*4.7. 容器*

【0404】 在 DS 調配物篩選中使用 316L 不銹鋼微型罐。多個凍融研究表明其具有足夠穩定性 (實例 3.6 及 3.7)。將不銹鋼視為金屬可浸出物誘導之蛋白質降解風險高的容器 (例如，與赫史特合金® 相比)。這些結果表明，DS 調配物在不銹鋼及赫史特合金® 中保持穩定。316L 不銹鋼及赫史特合金® 微型罐將在 DS 代表性研究中進行評估，以為允許使用任一類型的容器進行 DS 儲存提供額外的支持資料。

【0405】 根據雙步分次給藥方案，DP 小瓶組態必須支持在臨床試驗中遞各種劑量，該方案需要兩個低分次劑量 (例如，1 mg 及 2 mg) 及一個全劑量 (例如，5 mg 至 20 mg)。為最好地支持該劑量範圍，選擇標稱灌裝量為 13.5 ml 的 20 ml 小瓶。

**實例 5：格菲妥單抗電腦模擬分析**

【0406】 RO7082859/ 格菲妥單抗係一種 T 細胞雙特異性人源化單株抗體 (TCB)，其與腫瘤細胞上的人類 CD20 及 T 細胞上的 T 細胞受體複合體 (TCR) 之人類 CD3 ε 次單元 (CD3 ε) 結合。它包含兩條不同的重鏈及兩條不同的輕鏈。CH3 域中的點突變 (「杵-臼」) 促進兩條不同的重鏈之組裝。CD3 結合

Fab 中 VH 及 VL 域之交換 (「CrossMab 方法」) 及 CD20 結合 Fab 中 CH 及 CL 域中之點突變 (「帶電變異體」) 促進兩條不同的輕鏈與相應的重鏈正確組裝。「杵-臼」突變包括重鏈 HC1 中的胺基交換 Y349C、T366S、L368A 及 Y407V 以及重鏈 HC2 中的胺基交換 S354C 及 T366W (Kabat EU 索引編號)。「帶電變異體」突變由輕鏈 LC2 中的胺基酸交換 E123R 及 Q124K (Kabat 編號) 以及重鏈 HC1 及 HC2 中的 K147E 及 K213E (Kabat EU 索引編號) 組成。

【0407】 與人類 CD20 之結合以高親和力及二價結合模式發生，而與 CD3 ε 之結合為單價及低親和力結合。RO7082859 係一種人類 IgG1，其 Fc 區帶有修飾 (「PG LALA」突變)，該修飾在活體外消除其與 Fcγ 受體 (FcγR) 之結合，並阻止 FcγR 所媒介之先天免疫效應細胞 (包括自然殺傷細胞 (NK) 細胞、單核球/巨噬細胞和嗜中性球) 之共活化，而與 FcRn (新生兒 Fc 受體) 的功能結合則無變化。「PG LALA」突變由重鏈 HC1 及重鏈 HC2 中的胺基酸交換 P329G、L234A 及 L235A 組成 (「PG LALA」，Kabat EU 索引編號)。

【0408】 重組抗體係產生於 CHO 細胞中，並由兩條重鏈 (分別包含 449 及 674 個胺基酸殘基) 及三條輕鏈 (分別包含 232 及 219 (兩個拷貝) 胺基酸殘基) 組成，以非對稱組態排列，如**圖 13** 所示。

【0409】 活性熱點總結

【0410】 對於分子的 CD3 結合部分，電腦模擬預測指示重鏈的 CDR3 中有 2 個易於降解的 Asn 殘基及 1 個暴露的 Trp 殘基。在 14 天的緊迫實驗中，在 pH 6.0 孵育後未觀察到標靶結合活性的顯著變化，但在生理 pH (PBS pH 7.4，資料未示出) 孵育後觀察到標靶結合活性之大幅損失。

**實例 6：格菲妥單抗調配物開發 GLP Tox 及進入人體研究**

【0411】根據表 17 中顯示的方案進行篩選。在篩選期間，使調配物暴露於以下條件：儲存 3 週及 6 週 (於 5°C、25°C 及 40°C)，於 5°C 及 25°C 振搖 1 週及 F/T (5 個循環)。然後對提名的調配物隨訪長達 52 週。

**表 17：適應平台篩選研究設計與調配物編碼**

| 調配物 | 蛋白質濃度 (mg/ml) | 緩衝劑 | pH | 賦形劑 1 | 賦形劑 2 | 界面活性劑 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **F1** | 5 | 20 mM His/His-Cl | 5.5 | 240 mM 蔗糖 | 10 mM 甲硫胺酸 | 0.05 (w/v)% PS20 |
| **F2** | 5 | 20 mM His/His-Cl | 5.5 | 240 mM 蔗糖 | - | 0.05 (w/v)% PS20 |
| **F3** | 5 | 20 mM His/His-Cl | 5.5 | 240 mM 蔗糖 | 10 mM 甲硫胺酸 | 0.05 (w/v)% Px188 |
| **F4** | 5 | 20 mM His/His-Cl | 5.5 | 240 mM 蔗糖 | - | 0.05 (w/v)% Px188 |
| **F5** | 5 | 20 mM His/His-Cl | 6.0 | 240 mM 蔗糖 | 10 mM 甲硫胺酸 | 0.05 (w/v)% PS20 |

【0412】於 5°C、25°C 及 40°C 儲存 6 週後，所有調配物在大多數測試的物理性質 (即可見顆粒及顯微鏡下可見之顆粒、顏色、濁度、pH 及蛋白質含量) 方面皆無顯著變化.CE-SDS 資料未示出，因為它對提名並不重要。

【0413】藉由 Seidenader 方法進行的可見顆粒分析表明，在所有儲存條件下，任何一種調配物皆未形成可見顆粒。顯微鏡下可見之顆粒計數低 (未示出)。在機械緊迫條件下，F2 至 F5 於 5°C 及 25°C 皆顯示出許多顆粒。F1 在兩種條件下皆不含顆粒。使用 EP 及 Optima，除 F3 及 F4 (皆具有 P188) 顯示出顆粒但低於限值 (未示出) 外，所有組成物皆幾乎不含顆粒 (0 個顆粒)。在 5°C 振搖下，F3 (P188 + Met) 中的顯微鏡下可見之顆粒明顯差於 F4 (P188)，所有其他調配物在各條件下皆具有相似的計數 (未示出)。

【0414】6 週後，所有調配物在所有條件下的濁度及顏色皆無顯著變化。界面活性劑含量於 5°C 及 25°C 保持穩定，並且對於兩種含有 P188 的調配物

(F3、F4)，界面活性劑含量於 40°C 亦保持穩定。對於所有含有 PS20 的活性調配物 (F1、F2 及 F5)，於 40°C 觀察到界面活性劑含量的損失，與調配物是否含有甲硫胺酸無關。

【0415】 甲硫胺酸之有益效果僅見於含有 PS20 的安慰劑調配物中，其中僅 P2 的 PS 含量於 40°C 時有所下降 (**圖 14**)。生化表徵顯示調配物僅於 40°C 儲存後存在差異。

【0416】 在粒徑排阻層析 (SEC) 中，F2 及 F5 之單體損失更明顯，與 HMW 面積之增加相關。可觀察到出現一種新的 HMW (高分子量) 物質，其在 F3 及 F4 中僅為次要物質，在 F1 中較強，並在 F2 及 F5 中佔主導地位。發現 LMW (低分子量) 物質在所有調配物中以大致相同的速率增加 (**圖 15**)。在離子交換層析法 (IEC) 中可觀察到類似的趨勢，鹼性峰面積總體增加，且酸性峰面積之增加在 F2 及 F5 中更明顯 (**圖 16**)。

【0417】 綜上，資料明確排除 F2 及 F5，並示出 F1、F3 及 F4 同樣穩定，未明顯偏向三者中的任何一者。提名 F1 (20 mM His/His-Cl，pH 5.5，240 mM 蔗糖，10 mM 甲硫胺酸，0.05 (w/v) % PS20)。F1 之所有分析結果的總結可見於**圖 17** 中。

**實例 7：格菲妥單抗 GLP Tox/進入人體研究**

【0418】 藉由 Biacore 結合

【0419】 上述純度結果亦反映在 F2 及 F5 於 40°C 時的 CD20 結合損失，以及這些調配物中高達 50% 的 CD3 結合的顯著損失，相比之下，剩餘調配物的損失在 10% 至 20% 之間 (**圖 18A** 及**圖 18B**)。

**實例 8：針對格菲妥單抗的 III 期及商業調配物的開發研究**

【0420】此實例提供格菲妥單抗調配物之醫藥開發之概述。作為這一開發的結果，格菲妥單抗藥品作為 IV 輸注用溶液的無菌液體濃縮物提供。該藥品由含 1 mg/ml 格菲妥單抗之 20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽 (HCl) 緩衝液、240 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸、0.5 mg/ml 聚山梨醇酯 20 (pH 5.5) 構成。格菲妥單抗為原料藥及藥品中的唯一活性成分。調配物開發研究確定該劑型及調配物適用於預期用途。該調配物足夠穩健以確保藥品在製造、儲存、運輸及投予期間保持穩定。

【0421】測試具有更高蛋白質濃度 (例如 5 mg/ml、25 mg/ml 或 50 mg/ml 格菲妥單抗) 的調配物，但由於 PS20 降解導致可見顆粒及顯微鏡下可見之顆粒形成，因此未進行研究。遊離脂肪酸 (月桂酸及肉荳蔻酸) 的釋放含量隨蛋白質濃度的增加而增加，確認可見顆粒及顯微鏡下可見之顆粒形成的根本原因為水解 PS20 降解。

【0422】選擇液體劑型，其能夠減少處置步驟，同時確保在製造期間及藥品保存期限結束時的產品質量。

【0423】格菲妥單抗藥品將以兩種強度在兩種小瓶組態中商購獲得：以 2.5 mg/瓶灌裝到 6 ml 一次性玻璃瓶中，以 10 mg/瓶灌裝到 15 ml 一次性玻璃瓶中，以匹配所需的 2.5 mg、10 mg 及 30 mg 臨床劑量，同時最大限度減少產品耗損。對於商業藥品調配物，將格菲妥單抗之濃度降低至 1 mg/ml，同時保持賦形劑組成不變。

【0424】調配物開發研究為選擇用於藥品的適當劑型、蛋白質濃度、界面活性劑濃度、緩衝劑種類、溶液 pH、穩定劑、張力劑及小瓶組態提供了依據。原料藥調配物經優化，以考慮設施適合、稀釋及儲存考量因素。

【0425】劑型之選擇

【0426】選擇液體劑型以提供輸注用溶液的濃縮物，需要較少的處置步驟，同時確保在製造期間及藥品保存期限結束時的產品質量。

【0427】蛋白質濃度之選擇

【0428】為 I 期選擇 5 mg/ml 之蛋白質濃度，並保留直至 III 期。基於調配物開發研究及更新的臨床劑量要求，隨後選擇 1 mg/ml 之蛋白質濃度作為商業調配物。

【0429】在 1 mg/ml、5 mg/ml 及 25 mg/ml 之格菲妥單抗濃度下，對含有 20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽、10 mM L-甲硫胺酸、240 mM D-蔗糖及 0.5 mg/ml 聚山梨醇酯 20 (PS20) (於 pH 5.5) 的調配物的穩定性進行測試，以便準備使蛋白質濃度適應臨床需要。在初始時間點 (T0)、若干中間時間點及研究結束時於 2°C 至 8°C 儲存 104 週後，藉由 SE-HPLC 及 IE-HPLC 評定格菲妥單抗之純度，對這些調配物的 PS20 含量及可見/顯微鏡下可見之顆粒形成進行評估。

【0430】在整個研究中，藉由 SE-HPLC 及 IE-HPLC 所評定之純度在 1 mg/ml 與 5 mg/ml 調配物之間相當 (**圖 19A** 及**圖 19B**)。顯微鏡下可見之顆粒計數亦相當。此外，與 5 mg/ml 及 25 mg/ml 調配物相比，1 mg/ml 調配物未表現出超出方法可變性的 PS20 降解 (**圖 23**，亦見下文，聚山梨醇酯 20 降解之評定)。基於這些結果及 2.5 mg、10 mg 及 30 mg 的更新臨床劑量方案，選擇 1 mg/ml 調配物作為商業調配物。

【0431】在隨後的多變量調配物穩健性研究中進一步評定 0.9 mg/ml 至 1.1 mg/ml 蛋白質之濃度範圍 (參見實例 9，調配物穩健性研究)。該研究確認在此濃度範圍內具有可接受的穩定性行為。

pH、緩衝液、穩定劑及張力劑之選擇

【0432】 基於調配物開發研究，選擇 pH 5.5 的 20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽溶液作為緩衝液，結合 10 mM L-甲硫胺酸作為穩定劑並以 240 mM D-蔗糖作為張力劑，用於 I 期調配物並保留用於 III 期及商業調配物。

【0433】 設定 5 mg/ml 格菲妥單抗的研究以測試 20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽緩衝液的 pH 範圍 5.5 至 6.0 以及 L-甲硫胺酸含量 0 mM 及 10 mM。此外，對 240 mM D-蔗糖與 130 mM 氯化鈉進行比較。

【0434】 在初始時間點 (T0) 及於 40°C 儲存 6 週後，藉由 SE-HPLC 及 IE-HPLC 評定格菲妥單抗的純度以及可見/顯微鏡下可見之顆粒形成，來評估 pH 及穩定劑的影響。在初始時間點 (T0) 及於 25°C 儲存 26 週後，藉由 SE-HPLC、IE-HPLC 測量並確定可見顆粒/顯微鏡下可見之顆粒形成，來評定張度劑之選擇。與 pH 6 的不添加穩定劑或 20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽緩衝液/10 mM L-甲硫胺酸組合的相應調配物相比，pH 5.5 的 20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽緩衝液與 10 mM L-甲硫胺酸的組合顯示最低的高分子量物質 (HMWS) 形成 (**圖 20A**) 及電荷變異體之變化 (**圖 20B**)。顯示 20 mM 之 L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽一水合物濃度足以在藥品之製造期間以及原料藥及藥品之儲存期間維持調配物 pH。

【0435】 基於 240 mM D-蔗糖與 130 mM 氯化鈉之間的比較，選擇 240 mM D-蔗糖。顯微鏡下可見之顆粒計數在調配物之間相當。對於含有 D-蔗糖的調配物，於 25°C 儲存 26 週後未觀察到可見顆粒形成，而對於含有 NaCl 的調配物，觀察到可見顆粒 (**圖 21**)。

界面活性劑之選擇

【0436】基於穩定性研究的結果，選擇濃度為 0.5 mg/ml 的 PS20 用於 I 期調配物，並保留直至商業調配物。設置使用於包含 10 mM L-甲硫胺酸及 240 mM D-蔗糖的 20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽 (pH 5.5) 中的 50 mg/ml 格菲妥單抗的研究，以考察泊洛沙姆 188 (P188) 與 PS20 相比的穩定效應。測試的 P188 含量為 0.5 mg/ml、0.7 mg/ml 及 1.0 mg/ml；PS20 含量為 0.1 mg/ml、0.3 mg/ml 及 0.5 mg/ml。

【0437】在初始時間點 (T0) 及於 25°C 振搖 7 天後，藉由 SE-HPLC 及 IE-HPLC 評定格菲妥單抗的純度以及可見/顯微鏡下可見之顆粒形成，來評估所添加的界面活性劑的影響。

【0438】對於所有 P188 濃度，皆觀察到可見顆粒形成。因此，將其從用於格菲妥單抗的適當界面活性劑中排除 (**圖 22**)。於 25°C 振搖 7 天後，在含有 PS20 的調配物中未偵測到可見顆粒 (**圖 22**)。於 25°C 振搖 7 天後，對於含有 0.1 mg/ml PS20 的調配物，觀察到 HMWS 及電荷變異體顯著增加，而對於含有 0.3 mg/ml PS20 的調配物，與含有 0.5 mg/ml PS20 的調配物相比，觀察到 HMWS 及電荷變異體含量略有增加 (**圖 22**)。在不同 PS20 濃度下，顯微鏡下可見之顆粒計數相當。於 25°C 振搖 7 天後，對於含有 0.1 mg/mL PS20 的調配物，觀察到 HMWS 及電荷變異體顯著增加，而對於含有 0.3 mg/mL PS20 的調配物，與含有 0.5 mg/mL PS20 的調配物相比，觀察到 HMWS 及電荷變異體含量略有增加 (**圖 22**)。因此，選擇含有 0.5 mg/ml PS20 的調配物。顯示 0.5 mg/ml 的聚山梨醇酯 20 含量足以保護格菲妥單抗免受加工 (例如，攪拌、冷凍及解凍或剪切緊迫)、處置、儲存及運輸期間可能發生的緊迫之影響。在隨後的多變量調配物穩健性研究中進一步評定 0.2 mg/ml 至 0.8 mg/ml PS20 之濃度範

圍 (參見實例 9，調配物穩健性研究)。該研究確認在此濃度範圍內具有可接受的穩定性行為。

**實例 9：格菲妥單抗的調配物穩健性研究**

【0439】 原料藥及藥品的組成可基於製造因素 (諸如緩衝液組分的稱重公差) 在一定範圍內變化。進行多變量調配物穩健性研究，并且該研究表明，格菲妥單抗的相關質量屬性 (QA) 在這些組分範圍的邊緣為可接受的。對三種因素進行兩個位準的多變量穩定性研究，這些因素已被鑑定為在藥品儲存期間對關鍵質量屬性 (CQA) 具有潛在影響。對以下三個調配物參數進行評定：

1.蛋白質濃度

2.pH

3.PS20 濃度

此外，在單變量穩定性研究中分別評定三個調配物參數：

4.緩衝液強度

5.L-甲硫胺酸濃度

6.D-蔗糖濃度

【0440】 多變量調配物穩健性研究表明，格菲妥單抗的相關 CQA 在整個主張的調配物組成物範圍內皆為可接受的。

研究設計

【0441】 進行風險評定以鑑定原料藥及藥品中的調配物參數，該等參數對於在保存期限內維持產品質量很重要。相應地設置多變量研究及單變量研究。

【0442】 多變量研究 (F6 至 F12)

【0443】使用三個已確定的調配物參數 (蛋白質濃度、pH 及 PS20 濃度) 作為輸入因子，在兩個位準上進行部分因子設計 (分辨率 III) 穩定性研究。

【0444】單變量研究 (F13 至 F20)

【0445】測試 L-甲硫胺酸及 D-蔗糖濃度 (低位準及高位準) 以及緩衝液強度 (低位準及高位準)。

【0446】藉由與高 pH、高蛋白質濃度及高 PS20 濃度下的相應調配物進行直接比較，對一種具有低蛋白質濃度、低 pH 及低 PS20 濃度的調配物進行評定。

【0447】包括一種 PS20 濃度為 0.3 mg/ml 的調配物以支持驗收標準設定。

【0448】將測試的調配物參數範圍定義為涵蓋藥品規格驗收標準及/或製造可接受範圍，如表 18 中所述。表 19 示出包含 3 個中心點的 15 個實驗之設計計劃，其中 3 個中心點對應於目標商業調配物組成物。

**表 18：調配物穩健性研究：目標調配物以及多變量及單變量研究範圍**

| | | 標靶 | 低位準 | 高位準 |
|---|---|---|---|---|
| 格菲妥單抗濃度 (mg/ml) | Mab | 1 | 0.9 | 1.1 |
| L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽 (mM) | His | 20 | 15 | 25 |
| pH | pH | 5.5 | 5.0 | 6.0 |
| PS20 濃度 (mg/ml) | PS20 | 0.5 | 0.2 (0.3) | 0.8 |
| D-蔗糖濃度 (mM) | Suc | 240 | 200 | 280 |
| L-甲硫胺酸濃度 (mM) | Met | 10 | 5 | 15 |

**表 19：調配物穩健性研究設計計劃：評估的格菲妥單抗調配物**

| 多變量研究 | | | | 在單變量研究中測試 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 調配物 | 蛋白質濃度 (mg/ml) | pH | PS20 濃度 (mg/ml) | 緩衝液強度 (mM) | D-蔗糖濃度 (mM) | L-甲硫胺酸濃度 (mM) |
| F6 | 0.90 | 5.0 | 0.80 | | | |
| F7 | 1.10 | 5.0 | 0.20 | | | |
| F8 | 0.90 | 6.0 | 0.20 | | | |
| F9 | 1.10 | 6.0 | 0.80 | 20 | 240 | 10 |
| F10 (目標值) | 1.00 | 5.5 | 0.50 | | | |
| F11 (目標值) | 1.00 | 5.5 | 0.50 | | | |
| F12 (目標值) | 1.00 | 5.5 | 0.50 | | | |
| 單變量研究 | | | | | | |
| F13 | 0.90 | 5.0 | 0.20 | 20 | 240 | 10 |
| F14 | 1.00 | 5.5 | 0.50 | 20 | 200 | 10 |
| F15 | 1.00 | 5.5 | 0.50 | 20 | 280 | 10 |
| F16 | 1.00 | 5.5 | 0.50 | 20 | 240 | 5 |
| F17 | 1.00 | 5.5 | 0.50 | 20 | 240 | 15 |
| F18 | 1.00 | 5.5 | 0.50 | 15 | 240 | 10 |
| F19 | 1.00 | 5.5 | 0.50 | 25 | 240 | 10 |
| F20 | 1.00 | 5.5 | 0.30 | 20 | 240 | 10 |

表 19 中所述之調配物組成物中格菲妥單抗的穩定性評估如下：

- 穩定性研究：
  - 儲存條件：實時 (2℃ 至 8℃) 及加速 (25℃)
  - 測試頻率：在上述儲存條件下儲存 0 週、4 週、13 週、26 週 (25℃ 儲存結束)、39 週、52 週、78 週及 104 週
- 緊迫測試：
  - 5 個凍融循環，
  - 於 2℃ 至 8℃ 振搖一週，於 25℃ 振搖一週
- 支持 DS 的穩定性：於 -40℃ 儲存 0 週、26 週、52 週及 104 週

評定的 QA：

- 藉由 SE-HPLC 確定的 HMWS 及主峰
- 藉由非還原 CE-SDS 確定的 LMWS 及主峰，
- 藉由 IE-HPLC 確定的酸性峰 2 及 3、酸性區、鹼性區及主峰

- 藉由紫外可見光譜法確定的蛋白質含量
- 藉由 HPLC-ELSD 確定的聚山梨醇酯 20 含量
- 藉由 RP-HPLC 確定的 L-甲硫胺酸及 L-組胺酸濃度
- 藉由肽圖分析 (LC-MS) 確定的氧化及異構化
- 藉由生物檢定確定的效力
- 可見顆粒
- 次可見顆粒
- 顏色、澄清度/乳光
- pH
- 重量滲透濃度
- 密度

總體資料分析程序

【0449】收集各調配物隨時間推移的所有質量屬性資料。評估各 QA 隨時間的相對變化。

*多變量研究：*

【0450】對各質量屬性及各調配物隨時間的推移擬合簡單的線性回歸。因此，計算各質量屬性及各調配物的降解率。若未明確提及，則將降解率報告為每週降解。這些降解率係作為實驗設計 (DoE) 研究中的反應進行評估，並考察了三個參數 (蛋白質濃度、pH 及 PS20 濃度) 對這些降解的影響。若與目標調配物相比，質量屬性未隨時間的推移而顯示出有意義的變化，則不進行回歸分析及效應估計。對於隨時間的推移而顯示出有意義變化的質量屬性，使用線性回歸來估計三個因素對降解率的主效應。此外，示出主效應圖，以圖形方式說明這些效應。

*單變量研究：*

【0451】對於在單變量研究中測試的參數，將於 2°C 至 8°C 儲存 39 週後的結果與 T0 進行比較，以鑑定潛在的變化。若鑑定出變化，則計算降解率並將其與目標調配物的降解進行比較，以便估計所研究的調配物參數在邊緣處的影響。在一些情況下，將每週降解率乘以 104 倍，換算為在 104 週內觀察到的降解率。使用 JMP 軟體 (SAS Institute，Cary，NC，版本 10.0 或更高版本) 進行回歸分析。

*推薦儲存條件 (2°C 至 8°C) 下穩健性調配物的穩定性：*

【0452】表 20 提供了於 2°C 至 8°C 儲存 39 週後與目標調配物相比的相對變化的評估概述。對於在 pH 6 調配的所有調配物 (F8、F9 及 F20)，觀察到增加的酸性變異體含量 (藉由 IE-HPLC 確定的酸性區及酸性峰 2)。觀察到的酸性變異體的增加反映在受影響的調配物中 IE-HPLC 主峰的相應降低。於 2°C 至 8°C 儲存 39 週後，在所有其他調配物的所有其他 CQA 中皆未觀察到變化。總之，將 pH 鑑定為關鍵調配物參數。所有其他調配物參數 (蛋白質含量、PS20、L-甲硫胺酸及 D-蔗糖濃度以及緩衝液強度) 在考察的範圍內皆未顯示出對所測試的 CQA 的影響。

*加速儲存條件下 (25°C) 穩健性調配物的穩定性：*

【0453】與 2°C 至 8°C 資料相比，對於在 pH 6 調配的所有調配物 (F8、F9 及 F20)，皆均觀察到由於脫醯胺引起的增加的酸性變異體含量 (藉由 IE-HPLC 確定的酸性區及酸性峰 2)，其反映在受影響的調配物中 IE-HPLC 主峰之降低上。此外，對於在 pH 5 調配的 F1 及 F2，藉由 CE-SDS 所確定的 LMWS

之增加觀察到碎裂位準增加。此增加反映在 CE-SDS 主峰之降低上。於 25°C 儲存 26 週後，在所有其他調配物的任何其他 CQA 中皆未觀察到變化。

【0454】 總之，25°C 資料確認 pH 為一關鍵調配物參數。所有其他調配物參數皆未顯示出對 CQA 的影響。

**表 20：於 2°C 至 8°C 儲存 39 週後相關 CQA 的相對變化**

| | 與目標調配物相比的相對變化 | 與目標調配物相比的描述 |
|---|---|---|
| 藉由 SE-HPLC 確定的純度 | | |
| HMWs 之總和 | 無變化 | |
| 主峰 | 無變化 | |
| 藉由 NR-CE-SDS 確定的純度 | | |
| LMWS 之總和 | 無變化 | |
| 主峰 | 無變化 | |
| 藉由 IE-HPLC 確定的純度 | | |
| 峰 2 | 增加 | 在 pH 6 下的所有調配物 (F8、F9 及 F20) 增加 |
| 峰 3 | 無變化 | |
| 酸性區 | 增加 | 在 pH 6 下的所有調配物 (F8、F9 及 F20) 增加 |
| 主峰 | 降低 | 在 pH 6 下的所有調配物 (F8、F9 及 F20) 降低 |
| 蛋白質濃度 | 無變化 | |
| 聚山梨醇酯 20 濃度 | 無變化 | |
| 藉由 RP-HPLC 確定的 L-甲硫胺酸及 L-組胺酸濃度[a] | NA | |
| 色胺酸及甲硫胺酸氧化 | 無變化 | |
| 天冬胺酸異構化[b] | 無變化 | |
| 藉由生物檢定確定的效力 | 無變化 | |
| 可見顆粒 | 無變化 | |
| 次可見顆粒 | 無變化 | |
| 顏色、澄清度/乳光 | 無變化 | |
| 溶液 pH | 無變化 | |
| 重量滲透濃度[a] | NA | |

[a] 於 t = 0 及 104 週後研究結束時的測量結果。

[b] 於 t = 0 及僅於 2°C 至 8°C 儲存 52週及 104 週後的測量結果。

*推薦原料藥儲存條件 (-40°C) 下穩健性調配物的穩定性：*

【0455】 為支持原料藥在整個主張的調配物組成物範圍內的穩定性，對儲存於 -40°C 的藥品穩健性調配物進行穩定性研究。研究結果確認，當調配物

在推薦的原料藥儲存條件 (-40°C) 下儲存 26 週時，未觀察到所測試的質量屬性發生顯著變化。

*振搖及凍/融凍緊迫後穩健性調配物的穩定性：*

【0456】 調配物於 2°C 至 8°C 或 25°C 經歷一週之振搖。此外，在 -40°C 與 5°C 之間進行五個凍/融循環後，對調配物進行評估。所有樣品在振搖或凍/融緊迫下幾乎不含可見顆粒。

【0457】 對於所有調配物，在振搖或凍/融緊迫後，顯微鏡下可見之顆粒皆無變化。與含有 0.3 mg/ml 至 0.8 mg/ml PS20 的所有其他調配物相比，具有低 PS20 含量的調配物 (0.2 mg/ml，F7、F8 及 F13) 在振搖及凍/融緊迫後未顯示出任何產品質量影響。

【0458】 此結果確認，≥0.2 mg/ml 的聚山梨醇酯 20 含量足以保護蛋白質免受振搖及凍/融緊迫之影響。可比較地，與含有 240 mM 至 280 mM D-蔗糖的所有其他調配物相比，具有低 D-蔗糖含量 (200 mM, F19) 的調配物在振搖及凍/融緊迫後未顯示出任何產品質量影響。此結果確認，≥200 mM 的 D-蔗糖含量足以保護蛋白質免受凍/融緊迫之影響。當與對照樣品相比時，在振搖或凍/融緊迫下，未觀察到任何其他質量屬性有實質變化。

*基於推薦儲存條件下 (2°C 至 8°C) 的資料的已鑑定 CQA 的線性回歸分析*

【0459】 對受影響之 CQA (溶液 pH、蛋白質濃度及 PS20 濃度) 進行簡單線性回歸分析。將 pH 鑑定為具有主要影響。將計算出的每週降解率藉由乘以 104 週 (= 24 個月) 以外推至為保存期限結束 (EoS)。外推之結果彙總於表 21 中。

【0460】線性回歸分析表明，所測試的 pH 範圍對鑑定的 CQA 無顯著影響，因為所有 CQA 皆在穩定性驗收標準內。然而，為了控制酸性區之增加，將藥品放行時的 pH 驗收標準收緊至 5.2-5.8。

**表 21：基於 2°C 至 8°C 資料的線性回歸分析結果**

| CQA | pH 5[a] 外推的 104 週後之降解率 | pH 5[a] EoS 時的計算值[b] | pH 6[a] 外推的 104 週後之降解率 | pH 6[a] EoS 時的計算值[b] | 目標 (pH 5.5) 外推的 104 週後之降解率 | 目標 (pH 5.5) EoS 時的計算值[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 酸性峰 2 (面積 %) | 0.298 | 5.9 | 1.829 | 7.4 | 1.064 | 6.7 |
| 酸性峰 3 (面積 %) | 0.147 | 2.8 | 0.481 | 3.1 | 0.314 | 2.9 |
| 酸性區 (面積 %) | 1.509 | 15.7 | 3.996 | 18.2 | 2.753 | 16.9 |
| LMWS (面積 %) | 0.574 | 2.4 | 0.134 | 2.0 | 0.354 | 2.2 |

[a] 所有其他參數皆設置為線性回歸分析的目標。

[b] 藉由 104 週後的 t = 0 +降解率計算 (使用所有調配物的平均 t = 0)。

結論

【0461】外推資料表明 6.0 的高 pH 影響 24 個月 (主張的藥品保存期限) 後對酸性變異體之含量。因此，將藥品放行時的 pH 驗收標準收緊至 5.2 至 5.8，以限制藥品穩定性期間酸性形式之形成。

該調配物在保存期限結束之前被視為保持穩健，因為：

- 對於處於調配物範圍邊緣的所有調配物，CQA 在 t = 0 時以及於 2°C 至 8°C 儲存 9 個月後符合放行驗收標準
- 對於處於調配物範圍邊緣的所有調配物，當使用降解率外推至 EoS 時，CQA 符合穩定性驗收標準。

**實例 10：格菲妥單抗調配物的聚山梨醇酯 20 降解之評定**

【0462】聚山梨醇酯 20 可經由氧化或水解機制而降解。聚山梨醇酯 20 之水解降解導致遊離脂肪酸 (FFA) 諸如月桂酸之形成。在某些高濃度下，FFA

可能形成可見顆粒或顯微鏡下可見之顆粒。再者，若聚山梨醇酯 20 降解導致調配物中的聚山梨醇酯少於保護蛋白質免受攪拌緊迫之影響所需的量，則聚山梨醇酯 20 降解亦令人擔憂。

【0463】 由於這些擔憂，在調配物開發期間對聚山梨醇酯 20 降解進行監測。在調配物開發期間觀察到格菲妥單抗調配物中的 PS20 降解依賴於蛋白質濃度。對於 25 mg/ml 調配物 (**圖 23**)，觀察到顯著的 PS20 降解，其於 2°C 至 8°C 觀察到可見顆粒。對於 5 mg/ml 調配物，PS20 降解不太明顯，於 20 個月後觀察到可見顆粒。顯微鏡下可見之顆粒計數不受影響。將可見顆粒分離並藉由傅立葉變換紅外 (FTIR) 分析進行表徵，發現它們為 FFA。在整個 24 個月研究時間內，1 mg/ml 調配物未顯示出 PS20 降解 (超出方法精度範圍) 且無可見顆粒形成。顯微鏡下可見之顆粒計數始終較低。衍生自 4 個不同原料藥 (DS) 批次的 9 個藥品 (DP) 批次的長期穩定性資料確認不存在可見顆粒。**圖 24** 提供示例性 DP 批次的長期穩定性資料之可視化。

**實例 11：針對格菲妥單抗的物化使用穩定性研究**

【0464】 格菲妥單抗藥品係作為 IV 輸注用溶液的無菌液體濃縮物提供。該藥品由含 1 mg/ml 格菲妥單抗之 20 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽緩衝液、240 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸、0.5 mg/ml 聚山梨醇酯 20 (pH 5.5) 構成。格菲妥單抗係一種不含防腐劑的 藥品，以單劑量 2.5 ml 及 10 ml 玻璃小瓶供應。格菲妥單抗意欲用於在 0.9% 或 0.45% 氯化鈉中稀釋後經由 IV 袋輸注進行 IV 投予。基於遞升給藥方案的擬定註冊劑量及方案為 2.5/10/30 mg。該等劑量藉由兩種劑量溶液濃度 (0.1 mg/ml 及 0.6 mg/ml) 在 IV 袋中啓用。在概括法中，測試了兩種劑量溶液的相容性以涵蓋整個劑量範圍 (表 22)。

【0465】進行穩定性及相容性研究以確認輸注用溶液在推薦的使用中條件下的物化穩定性。研究表明，輸注用格菲妥單抗溶液在典型的製備及投予程序期間保持穩定，並可以於 2°C 至 8°C 保持 72 小時，並且在環境室內光照條件下於 30°C 額外保持 24 小時，然後於 ≤ 25°C 以不超過 16 小時進行輸注。表明輸注用溶液在其中保持穩定的標稱蛋白質濃度範圍為 0.1-0.6 mg/ml。

研究材料及設置：

【0466】格菲妥單抗之物化穩定性係於稀釋到含有 0.9% 氯化鈉溶液及 0.45% 氯化鈉溶液的 100 ml IV 袋中後進行評估，模擬商業設定中使用的處置程序。對於各稀釋劑，在大約 0.1 mg/ml (低劑量) 及 0.6 mg/ml (高劑量) 的稀釋濃度下評估格菲妥單抗的產品質量，該等劑量包括如表 22 中所概述之產品的預期濃度範圍，

【0467】對於 0.9% 氯化鈉，測試兩種不同的袋子類型，這兩種袋子的藥品接觸表面由聚氯乙烯 (PVC) 或聚烯烴-聚乙烯-聚丙烯 (PO-PE-PP) 製成。對於 0.45% 氯化鈉，測試袋的藥品接觸表面由 PVC 製成的袋子進行測試。對於各稀釋劑，以矩陣法設置三個藥品批次用於穩定性評定。藥品批次已於 2°C 至 8°C 儲存 20 個月或 7 個月。

**表 22：模擬使用中研究設置 (PVC 或 PO-PE-PP IV 袋中的 0.9% 氯化鈉溶液及 PVC IV 袋中的 0.45% 氯化鈉溶液)**

| | 劑量 | 稀釋後袋中的標稱蛋白質濃度 | 從袋子中取出的 0.9% NaCl/0.45% NaCl | 注入袋中的藥品 | 保持時間 | 輸注體積 | 輸注速度 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 低劑量 | 2.5 mg | 0.1 mg/ml | 10 ml | 10 ml | 2°C 至 8°C：72 h<br>30°C：24 h | 100 ml | 0.3 mg/h<br>3 ml/h |
| 高劑量 | 30 mg | 0.6 mg/ml | 60 ml | 60 ml | 2°C 至 8°C：72 h<br>30°C：24 h | 100 ml | 0.72 mg/h<br>1.2 ml/h |

藉由使稀釋的格菲妥單抗溶液穿過以下裝置來模擬給藥溶液之輸注：

1. 包含 PVC、聚乙烯 (PE)、聚丁二烯 (PBD)、聚氨酯 (PUR)、聚矽氧及丙烯腈丁二烯苯乙烯 (ABS) 產品接觸表面的輸注裝置，具有/不具有由聚砜或聚醚砜 (PES) 製成的 0.2 μm 在線過濾器。
2. 由聚碳酸酯 (PC) 製成的三路活栓輸注輔助器。
3. 由聚醚聚氨酯 (PEU) 或聚四氟乙烯 (PTFE) 製成的導管

【0468】 模擬輸注係在 16 小時的時段內進行，該時段長於預期的 4 至 8 小時輸注持續時間長，以確保給藥溶液在與輸液器和輔助器的構造材料長時間接觸期間的相容性。

【0469】 在稀釋後和累積保持時間後以及模擬輸注結束時，從每個 IV 袋中收集樣品用於分析。

【0470】 使用適當的穩定性指示方法測試樣品，該等方法包括藉由 SE-HPLC、IE-HPLC 及 CE-SDS 確定純度、藉由 UV 確定蛋白質含量、藉由光遮蔽確定顯微鏡下可見之顆粒、顏色、澄清度/乳光、pH 及藉由生物檢定確定效力。藉由 CE-SDS 確定 LMW 僅針對高劑量 (0.6 mg/ml) 進行測量，因為在 ≤ 0.1 mg/ml 的樣品濃度下，訊號強度過低而無法對資料進行有意義的解釋。然而，所呈現的效力資料確保了產品質量。

結果：

【0471】 使用中研究表明，格菲妥單抗在稀釋到 0.9% 或 0.45% 氯化鈉溶液中並於 2°C 至 8°C 保持 72 小時並在環境室內光照條件下於 30°C 額外保持 24 小時，然後於 ≤ 25°C 以不超過 16 小時進行輸注時保持物化穩定。

【0472】在這些相容性研究中使用的藥品批次先前已於推薦的儲存溫度(2°C 至 8°C) 儲存 7-20 個月，表明藥品老化不影響使用中處置及投予期間的穩定性。

**實例 12：格菲妥單抗調配物的微生物穩定性**

【0473】藥品在投予前必須使用無菌技術進行稀釋。藉由將藥品稀釋到含有 0.9% 氯化鈉或 0.45% 氯化鈉的輸注袋中來製備用於 IV 投予的格菲妥單抗溶液。製備的輸注溶液應立即使用。該藥品不含有任何抗菌防腐劑；因此，在使用中處置期間必須藉由保持適當的無菌條件來確保溶液的無菌性。

【0474】進行微生物挑戰研究以評估溶液在萬一發生意外污染的情況下支持微生物增殖之傾向。評定七種不同的測試微生物 (列於 USP <51> 中) 於 2°C 至 8°C 長達 96 小時及於 20°C 至 25°C 長達 48 小時的增殖。當測量出高於初始值的差異不超過 0.5 $\log_{10}$ 單位時，結果符合「無增長」之驗收標準。

**實例 13. 頭孢他單抗調配物**

*i. 概述*

【0475】在臨床開發過程中，使用了額外的 Cevostamab 調配物及小瓶組態，如表 23 及 24 中所述。表 23 中提供了各 Cevostamab 小瓶組態之調配物組分的標稱含量。

**表 23. Cevostamab 藥品調配物開發概述**

| 濃度 | 20 mg/ml | 3 mg/ml |
|---|---|---|
| 說明 | 40 mg/小瓶 | 90 mg/小瓶 |
| Cevostamab (mg) | 40 | 90.0 |
| L-組胺酸 (mg) | 6.21 | 93.0 |
| 冰乙酸 (mg) | 1.56 | 24.0 |
| 蔗糖 (mg) | 164 | 2466 |
| 聚山梨醇酯 20 (mg) | 0.40 | 9.00 |
| L-甲硫胺酸 (mg) | 1.49 | 44.7 |

| | | |
|---|---|---|
| N-乙醯-DL-色胺酸 (mg)<br>注射用水 (ml) | 0.148<br>QS 至 2.00 | 2.22<br>QS 至 30.0 |
| 主要包裝組態 | 6 ml 小瓶 | 50 ml 小瓶 |

**表 24. Cevostamab 藥品組態概述**

| 組分 | **20 mg/ml 毒理學** | **20 mg/ml 臨床** | **3 mg/ml 臨床** | **3 mg/ml 臨床** |
|---|---|---|---|---|
| 小瓶 | 6 ml I 型玻璃 | 6 ml I 型玻璃 | 2 ml I 型玻璃 | 50 ml I 型玻璃 |
| 塞子 | 20 mm 丁基橡膠氟樹脂層壓，血清型，USP/Ph.Eur. | 20 mm 丁基橡膠氟樹脂層壓，血清型，USP/Ph.Eur. | 13 mm 丁基橡膠氟樹脂層壓，血清型，USP/Ph.Eur. | 20 mm 丁基橡膠氟樹脂層壓，血清型，USP/Ph.Eur. |
| Cap | 20 mm 鋁製密封件，帶塑膠翻蓋 | 20 mm 鋁製密封件，帶塑膠翻蓋 | 13 mm 鋁製密封件，帶塑膠翻蓋 | 20 mm 鋁製密封件，帶塑膠翻蓋 |
| 填充體積 | 2 ml | 2 ml | 0.4ml | 20 ml |

*ii. 藥品組分*

【0476】 **藥物物質**

【0477】 Cevostamab 為藥品中之唯一活性成分。藥物物質製造製程、測試程序及發佈標準 (用於控制藥物物質) 在對應藥物物質章節中給出。在藥品製造過程中，經由稀釋步驟改變藥物物質中之藥品 Cevostamab、聚山梨醇酯 20 及甲硫胺酸的濃度。如藥物物質及藥品穩定性資料所證明，調配物中之賦形劑與活性藥物之間不存在不相容性。

【0478】 **賦形劑**

【0479】 3 mg/ml 及 20 mg/ml 藥品使用相同的緩衝液及賦形劑調配，目標 pH 為 5.8。如下所述，與 20 mg/ml 藥品相比，3 mg/ml 藥品用更大量的聚山梨醇酯 20 及甲硫胺酸調配。所有調配物賦形劑之基本原理如下所列，且對於 3 mg/ml 及 20 mg/ml 調配物皆相同。

***L-組胺酸/冰乙酸 [5.8]***

【0480】 功能：將溶液 pH 維持在 5.8 之緩衝液。

【0481】 濃度：在藥物物質及藥品中為 20 mM。

【0482】 L-組胺酸在目標 pH 5.8 下提供緩衝能力。顯示 20 mM 之 L-組胺酸濃度足以在藥品之製造過程中以及藥物物質及藥品之儲存過程中維持調配物 pH。

【0483】 緩衝系統 (組胺酸乙酸鹽) 之總濃度為 20 mM。

***蔗糖***

功能：張力劑。

濃度：在藥物物質及藥品中為 240 mM。

【0484】 240 mM 之蔗糖濃度足以達成等張性且為藥物物質及藥品提供穩定性。

***聚山梨醇酯 20***

功能：界面活性劑，用於防止由表面吸附所致之損失，以及最大限度地減少可溶性聚集體及/或不溶性蛋白質顆粒的潛在形成。

濃度：在原料藥中為 0.2 mg/ml 且在藥品中為 1.2 mg/ml。

【0485】 已顯示原料藥中 0.2 mg/ml 及調配物中 1.2 mg/ml 之聚山梨醇酯 20 含量足以保護頭孢他單抗免受加工 (例如冷凍及解凍)、處理以及儲存及在用投予期間可能出現的緊迫。

***L-甲硫胺酸***

功能：穩定劑。

濃度：在藥物物質中為 5 mM L-甲硫胺酸，且在藥品中為 10 mM L-甲硫胺酸。

【0486】 5mM 之 L-甲硫胺酸藥物物質濃度及 10mM 之藥品濃度足以為 Cevostamab 藥物物質及藥品提供穩定性。

***N-乙醯-DL-色胺酸***

功能：抗氧化劑。

濃度：在藥物物質及藥品中為 0.3 mM N-乙醯-DL-色胺酸。

【0487】 濃度為 0.3 mM 之 N-乙醯-DL-色胺酸足以為 Cevostamab 藥物物質及藥品提供穩定性。

*iii. 藥品*

**【0488】 調配物開發**

【0489】 開發了一種設計為靜脈內 (IV) 輸注或皮下 (SC) 注射溶液之單一劑量調配物，用於起始 1 期 Cevostamab 臨床試驗。原料藥及藥品分別由含 50 mg/ml 及 20 mg/ml 頭孢他單抗之 20 mM L-組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、5 mM L-甲硫胺酸、0.3 mM N-乙醯-DL-色胺酸、0.2 mg/ml 聚山梨醇酯 20 (pH 5.8) 構成。由於藥品製造過程中之稀釋步驟，藥品中之蛋白質濃度與藥物物質中之蛋白質濃度不同。

【0490】 開發出 3 mg/ml 藥品調配物，以使得能夠以 IV 輸注的形式遞送後續臨床試驗中預期的更廣泛劑量範圍。此藥品調配物由含 3 mg/ml 頭孢他單抗之 20 mM L-組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸、0.3 mM N-乙醯-DL-色胺酸及 1.2 mg/ml 聚山梨醇酯 20 (pH 5.8) 構成。由於稀釋步驟，調配物與藥物物質不同，該稀釋步驟改變蛋白質、L-甲硫胺酸及聚山梨醇酯 20 在稀釋為藥品之過程中的濃度。在 3 mg/ml 藥品之開發期間，原料藥組成不改變。

【0491】 除了聚山梨醇酯 20 及 L-甲硫胺酸外，20 mg/ml 及 3 mg/ml 調配物之所有賦形劑及賦形劑濃度皆相同。界面活性劑濃度係基於經設計以確定稀

釋藥品在含鹽水 IV 袋中之穩定性的研究來確定的。根據此研究之結果，發現 1.2 mg/ml 聚山梨醇酯 20 足以確保藥品穩定性，且因此選擇用於 3 mg/ml 藥品調配物。L-甲硫胺酸作為穩定劑添加至藥品調配物中。調配物開發研究表明，10 mM L-甲硫胺酸足以確保 3 mg/ml 藥品調配物之穩定性。進行調配物研究以證明 3 mg/ml 頭孢他單抗藥品具有可接受的穩定性。

【0492】 基於來自此等調配物開發研究之結果，選擇由以下各者組成之液體調配物作為藥品調配物：含 3 mg/ml 頭孢他單抗之 20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸、0.3 mM N-乙醯-DL-色胺酸、1.2 mg/ml 聚山梨醇酯 20，目標 pH 為 5.8。

【0493】 為起始臨床研究，使用頭孢他單抗 40 mg/小瓶 (20 mg/ml)。當前患者過渡到使用且新患者開始使用新開發的 1.2 mg/小瓶及 60 mg/小瓶藥品。

【0494】 **物理化學及生物學特性**

【0495】 所有表徵測試均在藥物物質上進行。藥品批次之擴展表徵在下表 25 中提供。

**表 25. Cevostamab 藥品批次之擴展表徵**

| 分析程序 | 第 1 批 | 第 2 批 |
|---|---|---|
| 基於質譜之抗 CD3 同二聚體 (%) | < 0.5 | < 0.5 |
| T 細胞活化測定 (%) | < 0.5 | < 0.5 |

【0496】 當避光時，調配物在推薦的 2℃ - 8℃ 儲存條件下保持穩定。

【0497】 如 3 mg/ml 藥品代表性穩定性研究所示，在推薦的儲存溫度 (2℃ 至 8℃) 下，可見顆粒或顯微鏡下可見之顆粒 (≥10 μm 及 ≥25 μm) 未增加可見或亞可見顆粒 (≥10 μm 和 ≥25 μm) 未增加。

【0498】 尺寸為 ≥ 2 μm 及 ≥ 5 μm (外加 ≥ 10 μm 及 ≥ 25 μm，其為控制系統之一部分) 之顯微鏡下可見之顆粒經由顯影使用遮光法進行監測。此等評估係作為在藥品發布時及穩定性期間進行之擴展表徵的一部分進行。

【0499】 **靜脈內 (IV)**

【0500】 作為預防措施，在此開發階段使用在線過濾器 (0.2 μm) 投予臨床材料。

*iv.　製造製程開發*

【0501】 表 26 突出顯示了藥品製造製程中之變化。藥物物質之製造製程無改變。頭孢他單抗之藥品製造製程為標準的無菌製造程序。對於 40 mg/小瓶藥品 (DP)，將解凍的原料藥用調配物緩衝液稀釋至 20 mg/ml，然後經由生物負載減少及無菌過濾步驟進行處理。接下來，將 2 ml 稀釋溶液灌裝到 6 ml 玻璃小瓶中、蓋上塞子、蓋上蓋子、貼上標籤且包裝。對於 1.2 mg/小瓶及 60 mg/小瓶 DP，將解凍的原料藥用稀釋緩衝液稀釋至 3 mg/ml，然後經由生物負載減少及無菌過濾步驟進行處理。接下來，將 0.4 ml 稀釋溶液灌裝到 2 ml 玻璃小瓶中或將 20 ml 稀釋溶液灌裝到 50 ml 小瓶中。然後將小瓶塞上塞子、蓋上蓋子、貼上標籤且包裝。

**表 26. 頭孢他單抗 20 mg/ml DP 及 3 mg/ml DP 之製造製程比較**

| 製程步驟 | 小瓶注射用 Cevostamab 溶液 | 小瓶注射用 Cevostamab 溶液 |
|---|---|---|
| 1 | 解凍藥物物質溶液 | 解凍藥物物質溶液 |
| 2 | 製備緩衝溶液 | 製備緩衝溶液 |
| 3 | 將藥物物質溶液與緩衝溶液混合，得到濃度為 20 mg/ml 頭孢他單抗 | 將原料藥溶液與緩衝液混合，得到濃度為 3 mg/ml 頭孢他單抗之藥品原液 |
| 4 | 生物負載減少過濾及無菌過濾(在線過濾) | 生物負載減少過濾及無菌過濾(在線過濾) |
| 5 | 無菌灌裝到 6 ml 小瓶中 | 無菌灌裝到 2 ml 或 50 ml 小瓶中 |
| 6 | 用塞子封閉小瓶 | 用塞子封閉小瓶 |
| 7 | 蓋上鋁制密封蓋 | 蓋上鋁制密封蓋 |

**實例 14：莫蘇妥珠單抗的使用中調配物**

【0502】 莫蘇妥珠單抗藥品係作為 IV 輸注用溶液的無菌液體濃縮物提供。該藥品由含 1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗的 10 mM 組胺酸乙酸鹽緩衝液、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.6% (w/v) 聚山梨醇酯 20 (pH 5.8) 構成。莫蘇妥珠單抗係一種不含防腐劑的藥品，以單劑量 2 ml 及 50 ml 玻璃小瓶供應。莫蘇妥珠單抗意欲用於在 0.9% 或 0.45% 氯化鈉 (生理食鹽水溶液) 中稀釋後經由 IV 袋輸注進行 IV 投予。擬定的分步負荷基礎方案為 1/2/60/60/30 mg。例如，使用 1 mg/ml 莫蘇妥珠單抗的藥品，可使用以下稀釋度來遞送指示的劑量 (表 27)：

**表 27.莫蘇妥珠單抗調配物 (1 mg/ml 藥品) 之稀釋**

| 莫蘇妥珠單抗之劑量 | 0.9% 或 0.45% 氯化鈉溶液中莫蘇妥珠單抗之體積 | 輸液袋尺寸 | 莫蘇妥珠單抗之最終濃度 |
|---|---|---|---|
| 1 mg | 1 ml | 50 ml 或 100 ml | 0.02 mg/ml 或 0.01 mg/ml |
| 2 mg | 2 ml | 50 ml 或 100 ml | 0.04 mg/ml 或 0.02 mg/ml |
| 30 mg | 30 ml | 100 ml 或 250 ml | 0.3 mg/ml 或 0.12 mg/ml |
| 60 mg | 60 ml | 250 ml | 0.24 mg/ml |

**實施例**

【0503】 可根據以下任何編號之實施例來定義本文所述之技術的一些實施例：

1. 一種醫藥組成物，其包含治療性蛋白質、聚山梨醇酯 20 (PS20)、甲硫胺酸、緩衝劑及載劑，其中該 PS20 對該治療性蛋白質之莫耳比率為 100 或更低，該 PS20 係在 0.01% 至 0.12% 重量/體積 (weight-by-volume, w/v) 之濃度，該甲硫胺酸係在 1 mM 至 50 mM 之濃度，且該緩衝劑係在 5 mM 至 20 mM 之濃度。

2. 如實施例 1 之醫藥組成物，其中該治療性蛋白質係在約 10 mg/ml 或更低的濃度。

3. 如實施例 1 或 2 之醫藥組成物，其中該治療性蛋白質之濃度係在約 0.1 mg/ml 至約 10 mg/ml 之間。

4. 如實施例 3 之醫藥組成物，其中該治療性之濃度為約 3 mg/ml 或約 1 mg/ml。

5. 如實施例 1 至 4 中任一者之醫藥組成物，其中該 PS20 對該治療性蛋白質之該莫耳比率為 45 至 100。

6. 如實施例 5 之醫藥組成物，其中該 PS20 對該治療性蛋白質之該莫耳比率為約 48、約 71 或約 79。

7. 如實施例 1 至 6 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物經調配為藥品 (DP)。

8. 如實施例 1 至 7 中任一者之醫藥組成物，其中該甲硫胺酸之濃度為約 2.5 mM 至約 20 mM。

9. 如實施例 7 之醫藥組成物，其中該甲硫胺酸之濃度為約 10 mM。

10. 如實施例 1 至 9 中任一者之醫藥組成物，其中該緩衝劑之濃度為約 5 mM 至約 25 mM。

11. 如實施例 10 之醫藥組成物，其中該緩衝劑之濃度為約 10 mM 或約 20 mM。

12. 如實施例 1 至 11 中任一者之醫藥組成物，其中該緩衝劑為組胺酸、磷酸鹽、琥珀酸鹽、乙酸鹽或其組合。

13. 如實施例 12 之醫藥組成物，其中該緩衝劑為組胺酸。

14. 如實施例 13 之醫藥組成物，其中該組胺酸為組胺酸乙酸鹽或組胺酸 HCl。

15. 如實施例 10 至 14 中任一者之醫藥組成物，其中該緩衝劑為在約 10 mM 或約 20 mM 之濃度的組胺酸乙酸鹽。

16. 如實施例 10 至 14 中任一者之醫藥組成物，其中該緩衝劑為在約 20 mM 之濃度的組胺酸 HCl。

17. 如實施例 1 至 16 中任一者之醫藥組成物，其進一步包含張力劑。

18. 如實施例 17 之醫藥組成物，其中該張力劑為糖、胺基酸或鹽。

19. 如實施例 18 之醫藥組成物，其中該張力劑為糖。

20. 如實施例 19 之醫藥組成物，其中該糖為蔗糖、葡萄糖、甘油或海藻糖。

21. 如實施例 20 之醫藥組成物，其中該糖為蔗糖。

22. 如實施例 17 至 21 中任一者之醫藥組成物，其中該張力劑係在約 100 mM 至約 500 mM 的濃度。

23. 如實施例 22 之醫藥組成物，其中該張力劑之濃度為約 200 mM 至約 300 mM。

24. 如實施例 23 之醫藥組成物，其中該張力劑之濃度為約 240 mM。

25. 如實施例 1 至 24 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物具有約 4.5 至約 8 的 pH。

26. 如實施例 25 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物之 pH 為約 5.1 至約 6.1。

27. 如實施例 26 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物之 pH 為約 5.5 或約 5.8。

28. 如實施例 1 至 27 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物進一步包含抗氧化劑。

29. 如實施例 28 之醫藥組成物，其中該抗氧化劑為 N-乙醯基-DL-色胺酸。

30. 如實施例 29 之醫藥組成物，其中 N-乙醯基-DL-色胺酸之濃度係在 0.1 與 0.5 mM 之間。

31. 如實施例 30 之醫藥組成物，其中 N-乙醯基-DL-色胺酸之濃度為約 0.3 mM。

32. 如實施例 1 至 31 中任一者之醫藥組成物，其中該治療性蛋白質為抗體。

33. 如實施例 32 之醫藥組成物，其中該抗體為雙特異性抗體。

34. 如實施例 33 之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域及至少一個與標靶抗原特異性結合的抗原結合域。

35. 如實施例 34 之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體在 Fc 區之位置 257 (EU 編號) 處具有甲硫胺酸，且其中在該 Fc 區之位置 257 處的甲硫胺酸之氧化在 40°C 歷經兩週而小於約 10%。

36. 如實施例 35 之醫藥組成物，其中在該 Fc 區之位置 257 處的甲硫胺酸之氧化在 40°C 歷經兩週而不大於約 6%。

37. 一種醫藥組成物，其包含雙特異性抗體、界面活性劑、甲硫胺酸及載劑，其中該醫藥組成物具有約 5.5 或 5.8 之 pH，且其中：

(i) 該雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域及至少一個與標靶抗原特異性結合的抗原結合域，且其中該雙特異性抗體係在約 10 mg/ml 或更低之濃度，

(ii) 該界面活性劑係在約 0.05% 至約 0.12% w/v 之濃度，且

(iii) 甲硫胺酸係在約 10 mM 之濃度。

38. 如實施例 37 之醫藥組成物，其中該界面活性劑對該雙特異性抗體之莫耳比率為 100 或更低。

39. 如實施例 37 或 38 之醫藥組成物，其中該界面活性劑為 PS20 或泊洛沙姆 188 (P188)。

40. 如實施例 39 之醫藥組成物，其中該界面活性劑為 PS20 且該 PS20 之濃度為約 0.05%、0.06% 或約 0.12% w/v。

41. 如實施例 40 之醫藥組成物，其中該 PS20 對該雙特異性抗體之莫耳比率為約 45 至約 100。

42. 如實施例 41 之醫藥組成物，其中該 PS20 對該雙特異性抗體之該莫耳比率為約 48、約 71 或約 79。

43. 如實施例 39 之醫藥組成物，其中該界面活性劑為 P188 且該 P188 之濃度為約 0.1% w/v。

44. 如實施例 43 之醫藥組成物，其中該 P188 對該雙特異性抗體之莫耳比率為約 5 至約 25。

45. 如實施例 44 之醫藥組成物，其中該 P188 對該雙特異性抗體之該莫耳比率為約 17。

46. 如實施例 37 至 45 中任一者之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體係在約 0.1 mg/ml 至約 5 mg/ml 之間之濃度。

47. 如實施例 46 之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體係在約 1 mg/ml 或約 3 mg/ml 之濃度。

48. 如實施例 37 至 47 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物經調配為 DP。

49. 如實施例 37 至 48 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物進一步包含在約 10 mM 或約 20 mM 之濃度的組胺酸。

50. 如實施例 49 之醫藥組成物，其中該組胺酸為組胺酸乙酸鹽或組胺酸 HCl。

51. 如實施例 37 至 50 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物進一步包含在約 240 mM 之濃度的蔗糖。

52. 如實施例 37 至 51 中任一者之醫藥組成物，其中該載劑為水。

53. 如實施例 32 至 52 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物進一步包含抗氧化劑。

54. 如實施例 53 之醫藥組成物，其中該抗氧化劑為 N-乙醯基-DL-色胺酸。

55. 如實施例 54 之醫藥組成物，其中 N-乙醯基-DL-色胺酸之濃度係在 0.1 與 0.5 mM 之間。

56. 如實施例 55 之醫藥組成物，其中 N-乙醯基-DL-色胺酸之濃度為約 0.3 mM。

57. 如實施例 32 至 56 中任一者之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗標靶臂。

58. 如實施例 57 之醫藥組成物，其中該抗標靶臂為抗 CD20 臂。

59. 如實施例 58 之醫藥組成物，其中該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

(i) 高度可變區 (HVR)-H1，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；以及

(vi) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

60. 如實施例 59 之醫藥組成物，其中該 CD3 結合域包含：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

61. 如實施例 60 之醫藥組成物，其中該 CD3 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列且該 CD3 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

62. 如實施例 58 至 61 中任一者之醫藥組成物，其中該抗 CD20 臂包含 CD20 結合域，該 CD20 結合域包含：

(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；以及

(vi) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

63. 如實施例 62 之醫藥組成物，其中該 CD20 結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

64. 如實施例 63 之醫藥組成物，其中該 CD20 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列且該 CD20 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

65. 一種醫藥組成物，其包含雙特異性抗體、PS20、甲硫胺酸、緩衝劑及載劑，其中該 PS20 對該雙特異性抗體之莫耳比率為約 100 或更低，該 PS20 係在約 0.01% 至約 0.12% w/v 之濃度，該甲硫胺酸係在 1 mM 至 50 mM 之濃度，且該緩衝劑係在 5 mM 至 20 mM 之濃度，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 CD20 臂，且其中：

(a) 該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；以及

(b) 該抗 CD20 臂包含 CD20 結合域，該 CD20 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

66. 如實施例 65 之醫藥組成物，其中

該 CD3 結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有

至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域；

且該 CD20 結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

67. 如實施例 66 之醫藥組成物，其中：

(a) 該 CD3 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列且該 CD3 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且

(b) 該 CD20 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列且該 CD20 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

68. 如實施例 57 之醫藥組成物，其中該抗標靶臂為抗 FcRH5 臂。

69. 如實施例 68 之醫藥組成物，其中該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；以及

(vi) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。

70. 如實施例 69 之醫藥組成物，其中該 CD3 結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b)

VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

71. 如實施例 70 之醫藥組成物，其中該 CD3 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列且該 CD3 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列。

72. 如實施例 68 至 71 中任一者之醫藥組成物，其中該抗 FcRH5 臂包含 FcRH5 結合域，該 FcRH5 結合域包含：

(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；以及

(vi) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列。

73. 如實施例 72 之醫藥組成物，其中該 FcRH5 結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

74. 如實施例 73 之醫藥組成物，其中該 FcRH5 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列且該 FcRH5 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列。

75. 一種醫藥組成物，其包含雙特異性抗體、PS20、甲硫胺酸、緩衝劑及載劑，其中該 PS20 對該雙特異性抗體之莫耳比率為約 100 或更低，該 PS20 係在約 0.01% 至約 0.12% w/v 之濃度，該甲硫胺酸係在 1 mM 至 50 mM 之濃度，

且該緩衝劑係在 5 mM 至 20 mM 之濃度，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 FcRH5 臂，且其中：

(a) 該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列；且

(b) 該抗 FcRH5 臂包含 FcRH5 結合域，該 FcRH5 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列。

76. 如實施例 75 之醫藥組成物，其中該 CD3 結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域；

且該 FcRH5 結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有

至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

77. 如實施例 76 之醫藥組成物，其中：

(a) 該 CD3 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列且該 CD3 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列，且

(b) 該 FcRH5 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列且該 FcRH5 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列。

78. 如實施例 57 之醫藥組成物，其中該抗標靶臂為抗 HER2 臂。

79. 如實施例 78 之醫藥組成物，其中該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列；以及

(vi) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列。

80. 如實施例 79 之醫藥組成物，其中該 CD3 結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

81. 如實施例 80 之醫藥組成物，其中該 CD3 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列且該 CD3 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列。

82. 如實施例 78 至 81 中任一者之醫藥組成物，其中該抗 HER2 臂包含 HER2 結合域，該 HER2 結合域包含：

(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列；以及

(vi) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列。

83. 如實施例 82 之醫藥組成物，其中該 HER2 結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

84. 如實施例 83 之醫藥組成物，其中該 HER2 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列且該 HER2 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列。

85. 一種醫藥組成物，其包含雙特異性抗體、PS20、甲硫胺酸、緩衝劑及載劑，其中該 PS20 對該雙特異性抗體之莫耳比率為約 100 或更低，該 PS20 係在約 0.01% 至約 0.12% w/v 之濃度，該甲硫胺酸係在 1 mM 至 50 mM 之濃度，且該緩衝劑係在 5 mM 至 20 mM 之濃度，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 HER2 臂，且其中：

(a) 該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列；且

(b) 該抗 HER2 臂包含 HER2 結合域，該 HER2 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列。

86. 如實施例 85 之醫藥組成物，其中該 CD3 結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域；

且該 HER2 結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

87. 如實施例 86 之醫藥組成物，其中：

(a) 該 CD3 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列且該 CD3 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列，且

(b) 該 HER2 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列且該 HER2 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列。

88. 如實施例 32 之醫藥組成物，其中該抗體為 IgG 抗體，或如實施例 33、34 及實施例 57 至 87 中任一者之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體為 IgG 抗體。

89. 如實施例 88 之醫藥組成物，其中該 IgG 抗體為 $IgG_1$ 抗體。

90. 如實施例 88 或 89 之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體在該 Fc 區中包含一個或多個取代突變。

91. 如實施例 88 至 90 中任一者之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體包含去醣基化 (aglycosylation) 位點突變。

92. 如實施例 91 之醫藥組成物，其中該去醣基化位點突變為取代突變。

93. 如實施例 90 之醫藥組成物，其中該一個或多個取代突變降低該雙特異性抗體之效應功能。

94. 如實施例 80 之醫藥組成物，其中該一個或多個取代突變係在選自由以下所組成之群組的一個或多個胺基酸殘基處：N297、L234、L235、D265 及 P329 (EU 編號)。

95. 如實施例 94 之醫藥組成物，其中該取代突變為選自由以下所組成之群組的至少一者：N297A、N297G、L234A、L235A、D265A 及 P329G (EU 編號)。

96. 如實施例 80 之醫藥組成物，其中該 Fc 區中的該一個或多個取代突變包含一個或多個杵臼 (knob-in-hole) 突變。

97. 如實施例 88 至 86 中任一者之醫藥組成物，其中該抗標靶臂包含 T366W 及 N297G 取代突變，且該抗 CD3 臂包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變。

98. 如實施例 58 至 67 及實施例 88 至 97 中任一者之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體為莫蘇妥珠單抗 (mosunetuzumab)。

99. 如實施例 68 至 77 及實施例 88 至 97 中任一項之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體為頭孢他單抗 (cevostamab)。

100. 如實施例 78 至 97 中任一者之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體為魯尼莫單抗 (runimotamab)。

101. 如實施例 34 至 57 中任一者之醫藥組成物，其中該標靶抗原為 CD20。

102. 如實施例 101 之醫藥組成物，其中該至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域包含：

(a) 重鏈可變區，其包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列；以及

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列；以及

(b) 輕鏈可變區，其包含：

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列。

103. 如實施例 102 之醫藥組成物，其中該至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

104. 如實施例 103 之醫藥組成物，其中該至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列且該至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列。

105. 如實施例 102 至 104 中任一者之醫藥組成物，其中該至少一個與 CD20 特異性結合的抗原結合域包含：

(a) 重鏈可變區，其包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；以及

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；以及

(b) 輕鏈可變區，其包含：

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列。

106. 如實施例 105 之醫藥組成物，其中該至少一個與 CD20 特異性結合的抗原結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

107. 如實施例 106 之醫藥組成物，其中該至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列且該至少一個與 CD20 特異性結合的抗原結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列。

108. 一種醫藥組成物，其包含雙特異性抗體、PS20、甲硫胺酸、緩衝劑及載劑，其中該 PS20 對該雙特異性抗體之莫耳比率為約 100 或更低，該 PS20 係在約 0.01% 至約 0.12% w/v 之濃度，該甲硫胺酸係在 1 mM 至 50 mM 之濃度，

且該緩衝劑係在 5 mM 至 20 mM 之濃度，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域及至少一個與 CD20 特異性結合的抗原結合域，且其中：

(a) 該至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列；以及

(b) 該至少一個與 CD20 特異性結合的抗原結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列。

109. 如實施例 108 之醫藥組成物，其中：

該至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域；

且該至少一個與 CD20 特異性結合的抗原結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

110. 如實施例 109 之醫藥組成物，其中：

(a) 該至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列且至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列，且

(b) 該至少一個與 CD20 特異性結合的抗原結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列且該至少一個與 CD20 特異性結合的抗原結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列。

111. 如實施例 101 至 110 中任一者之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體對 CD20 為雙價且對 CD3 為單價。

112. 如實施例 101 至 110 中任一者之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體包含兩個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子及一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子。

113. 如實施例 112 之醫藥組成物，其中與 CD3 特異性地結合之 Fab 分子為交叉型 Fab 分子，其中 Fab 輕鏈與 Fab 輕鏈重鏈之可變域 VL 及 VH 彼此替換。

114. 如實施例 112 或 113 之醫藥組成物，其中在第二 Fab 及第三 Fab 分子之恆定域 CL 中，位置 124 處之胺基酸被離胺酸 (K) 取代 (根據 Kabat 編號)，且位置 123 處之胺基酸被離胺酸 (K) 或精胺酸 (R)、特定而言被精胺酸 (R) 取代 (根據 Kabat 編號)，並且其中在第二 Fab 及第三 Fab 分子之恆定域 CH1 中，位置 147 處之胺基酸被麩胺酸 (E) 取代 (EU 編號)，且位置 213 處之胺基酸被麩胺酸 (E) 取代 (EU 編號)。

115. 如實施例 101 至 114 中任一者之醫藥組成物，其中雙特異性抗體包含由能夠穩定締合之第一次單元及第二次單元構成之 Fc 域。

116. 如實施例 34 至 115 中任一者之醫藥組成物，其中該至少一個與 CD3 特異性結合的抗原結合域係與人 CD3 多肽或 cyno CD3 多肽結合。

117. 如實施例 116 之醫藥組成物，其中該人 CD3 多肽或該食蟹獼猴 CD3 多肽分別為人 CD3ε 多肽或 cyno CD3ε 多肽。

118. 如實施例 116 之醫藥組成物，其中該人 CD3 多肽或該食蟹獼猴 CD3 多肽分別為人 CD3γ 多肽或 cyno CD3γ 多肽。

119. 如實施例 33 至 118 中任一者之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體為單株抗體。

120. 如實施例 33 至 119 中任一者之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體為人的、人源化的、或嵌合的。

121. 如實施例 1 至 120 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係以單位劑型。

122. 如實施例 121 之醫藥組成物，其中該單位劑型為稀釋用液體調配物。

123. 如實施例 122 之醫藥組成物，其中該稀釋用液體調配物經供應在具有約 50 ml 之體積的容器中。

124. 如實施例 122 之醫藥組成物，其中該稀釋用液體調配物經供應在具有約 15 ml 之體積的容器中。

125. 如實施例 122 之醫藥組成物，其中該稀釋用液體調配物經供應在具有約 2 ml 之體積的容器中。

126. 如實施例 122 之醫藥組成物，其中該稀釋用液體調配物經供應在具有約 1 ml 之體積的容器中。

127. 如實施例 122 或 123 之醫藥組成物，其中該稀釋用液體調配物之體積為約 15 ml 或約 30 ml。

128. 如實施例 122 或 124 之醫藥組成物，其中該稀釋用液體調配物之體積為約 8 ml 或約 15 ml。

129. 如實施例 122 或 125 之醫藥組成物，其中該稀釋用液體調配物之體積為約 0.5 ml 或約 0.9 ml。

130. 如實施例 122 或 126 之醫藥組成物，其中該稀釋用液體調配物之體積為約 0.5 ml 或約 0.9 ml。

131. 如實施例 122 至 130 中任一者之醫藥組成物，其中該液體調配物係以包含 0.45% 或 0.9% (w/v) NaCl 的生理食鹽水溶液用於稀釋。

132. 如實施例 1 至 131 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含如藉由高準確度液體顆粒計數 (HIAC) 所檢測之每 ml 不多於 1,000 個具有 ≥ 2 μm 之直徑的顆粒。

133. 如實施例 1 至 132 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物當儲存於 5°C ± 3°C 且避光時具有至少 36 個月之保存期限。

134. 如實施例 1 至 133 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物通過一個或多個凍融循環為穩定的。

135. 如實施例 134 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物通過三個或更多個凍融循環為穩定的。

136. 如實施例 1 至 135 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物於約 25°C 穩定達約兩週或更久。

137. 如實施例 136 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物於約 25°C 穩定達約四週或更久。

138. 如實施例 1 至 137 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物於 -20°C 穩定達約 48 個月或更久。

139. 如實施例 134 至 138 中任一者之醫藥組成物，其中穩定性係藉由粒徑排阻高效液相層析法 (SE-HPLC) 來評定。

140. 如實施例 139 之醫藥組成物，其中若該醫藥組成物維持如藉由 SE-HPLC 所測量之變化小於 5% 的純度，則判定該醫藥組成物為穩定的。

141. 如實施例 134 至 138 中任一者之醫藥組成物，其中穩定性係藉由非還原毛細管電泳十二烷基硫酸鈉 (CE-SDS) 測定法來評定。

142. 如實施例 141 之醫藥組成物，其中若該醫藥組成物維持如藉由非還原 CE-SDS 測定法所測量之變化小於 5% 的純度，則判定該醫藥組成物為穩定的。

143. 如實施例 141 或 142 之醫藥組成物，其中該非還原 CE-SDS 測定法為微晶片 CE-SDS (mCE-SDS) 測定法。

144. 如實施例 1 至 143 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物具有如藉由 SE-HPLC 所評定之約 85% 或更高之純度。

145. 如實施例 144 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物具有如藉由 SE-HPLC 所評定之約 90% 或更高之純度。

146. 如實施例 145 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物具有如藉由 SE-HPLC 所評定之約 95% 或更高之純度。

147. 如實施例 144 至 146 中任一者之醫藥組成物，其中如藉由 SE-HPLC 所評定之該醫藥組成物之該純度於約 5°C 維持大致相同達約 36 個月或更久。

148. 如實施例 147 之醫藥組成物，其中如藉由 SE-HPLC 所評定之該醫藥組成物之該純度於約 5°C 維持大致相同達約 42 個月或更久。

149. 如實施例 148 之醫藥組成物，其中如藉由 SE-HPLC 所評定之該醫藥組成物之該純度於約 5°C 維持大致相同達約 64 個月或更久。

150. 如實施例 1 至 143 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之約 75% 或更高之純度。

151. 如實施例 150 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之約 80% 或更高之純度。

152. 如實施例 151 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物具有如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之約 85% 或更高之純度。

153. 如實施例 150 至 152 中任一者之醫藥組成物，其中如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之該醫藥組成物之該純度於約 5°C 維持達約 36 個月或更久。

154. 如實施例 153 之醫藥組成物，其中如藉由非還原 CE-SDS 測定法所評定之該醫藥組成物之該純度於約 5°C 維持達約 42 個月或更久。

155. 如實施例 150 至 154 中任一者之醫藥組成物，其中該非還原 CE-SDS 測定法為微晶片 CE-SDS (mCE-SDS) 測定法。

156. 如實施例 1 至 155 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物經調配用於靜脈內投予。

157. 如實施例 1 至 156 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物不含防腐劑。

158. 如實施例 1 至 157 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物經調配用於在以包含 0.45% 或 0.9% NaCl 的生理食鹽水溶液稀釋後藉由輸注投予。

159. 如實施例 1 至 157 中任一者之醫藥組成物，其中該醫藥組成物經調配用於在不稀釋的情況下藉由輸注投予。

160. 如實施例 1 至 159 中任一者之醫藥組成物，其用為藥物。

161. 一種如實施例 1 至 159 中任一者之醫藥組成物在製造藥物中之用途，該藥物用於：

(i) 治療有需要之個體的細胞增生性病症或延緩其進展；或

(ii) 增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能。

162. 如實施例 1 至 159 中任一者之醫藥組成物，其用於：

(i) 治療有需要之個體的細胞增生性病症或延緩其進展；或

(ii) 增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能。

163. 如實施例 161 或 162 之用途或醫藥組成物，其中該細胞增生性病症為癌症。

164. 如實施例 160 至 163 中任一者之用途或醫藥組成物，其中該治療性蛋白質為經調配以與位於免疫效應細胞上的 CD3 分子及位於除了免疫效應細胞外的標靶細胞上的標靶分子結合的雙特異性抗體。

165. 如實施例 164 之用途或醫藥組成物，其中該雙特異性抗體在與該 CD3 分子及與該標靶分子結合後活化該免疫效應細胞。

166. 如實施例 165 之用途或醫藥組成物，其中活化的免疫效應細胞能夠對該標靶細胞施加細胞毒性效應及/或細胞凋亡效應。

167. 一種如實施例 1 至 67、實施例 88 至 98 及實施例 101 至 159 中任一者之醫藥組成物在製造用於治療細胞增生性病症或延緩其進展，或用於增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能之藥物中之用途，其中該細胞增生性病症為選自由以下所組成之群組的癌症：非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、B 細胞淋巴瘤、脾臟瀰漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與伯基特 (Burkitt) 淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與典型何杰金氏淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、生發中心 B 細胞樣 (GCB) DLBCL、活

化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、中樞神經系統之原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL (腿型)、老年人之艾司坦-巴爾病毒 (EBV) 陽性 DLBCL、與慢性發炎相關之 DLBCL、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、在 HHV8 相關多中心卡斯爾曼氏病 (Castleman disease) 中引起的大 B 細胞淋巴瘤、B 細胞白血病、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性骨髓性白血病 (AML)、緣帶淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom macroglobulinemia, WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma, BL)、B 細胞前淋巴球白血病、脾臟緣帶淋巴瘤、毛細胞白血病、脾臟淋巴瘤/白血病、毛細胞白血病變異型、α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織之結外緣帶淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)、結節性緣帶淋巴瘤、小兒結節性緣帶淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、漿母細胞淋巴瘤及原發性滲出液淋巴瘤。

168. 如實施例 1 至 67、實施例 88 至 98 及實施例 101 至 159 中任一者之醫藥組成物，其用於治療細胞增生性病症或延緩其進展，或用於增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能，其中該細胞增生性病症為選自由以下所組成之群組的癌症：非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、B 細胞淋巴瘤、脾臟瀰漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與伯基特 (Burkitt) 淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與典型何杰金氏淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、生發中心 B 細胞樣 (GCB) 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織

細胞的大 B 細胞淋巴瘤、中樞神經系統之原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL (腿型)、老年人之艾司坦-巴爾病毒 (EBV) 陽性 DLBCL、與慢性發炎相關之 DLBCL、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、在 HHV8 相關多中心卡斯爾曼氏病 (Castleman disease) 中引起的大 B 細胞淋巴瘤、B 細胞白血病、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性骨髓性白血病 (AML)、緣帶淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom macroglobulinemia, WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma, BL)、B 細胞前淋巴球白血病、脾臟緣帶淋巴瘤、毛細胞白血病、脾臟淋巴瘤/白血病、毛細胞白血病變異型、α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織之結外緣帶淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)、結節性緣帶淋巴瘤、小兒結節性緣帶淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、漿母細胞淋巴瘤及原發性滲出液淋巴瘤。

169. 如實施例 168 或 169 之用途或醫藥組成物，其中該癌症為 DLBCL、GCB DLBCL、ABC DLBCL、FL、MCL、AML、CLL、MZL、SLL、LL、WM、CNSL 或 BL。

170. 一種如實施例 1 至 57、實施例 78 至 97、實施例 100 及實施例 116 至 159 中任一者之醫藥組成物在製造用於治療細胞增生性病症或延緩其進展，或用於增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能之藥物中的用途，其中該細胞增生性病症為選自由以下所組成之群組的癌症：乳癌、大腸直腸癌、胃癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤 (MM)、腎癌、前列腺癌、肝癌、頭頸癌、黑色素瘤、卵巢癌、間皮瘤及神經膠質母細胞瘤。

171. 如實施例 1 至 57、實施例 78 至 97、實施例 100 及實施例 116 至 159 中任一者之醫藥組成物，其用於治療細胞增生性病症或延緩其進展，或用於增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能，其中該細胞增生性病症為選自由以下所組成之群組的癌症：乳癌、大腸直腸癌、胃癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤 (MM)、腎癌、前列腺癌、肝癌、頭頸癌、黑色素瘤、卵巢癌、間皮瘤及神經膠質母細胞瘤。

172. 如實施例 170 或 171 之用途或醫藥組成物，其中該癌症為 HER2 陽性癌症。

173. 如實施例 1 至 57、實施例 68 至 77、實施例 88 至 97、實施例 99 及實施例 116 至 159 中任一者之醫藥組成物在製造用於治療細胞增生性病症或延緩其進展，或用於增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能之藥物中的用途，其中該細胞增生性病症為選自以下之癌症：多發性骨髓瘤 (MM)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓化生不良症候群 (MDS)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性骨髓單核球性白血病、急性前骨髓細胞性白血病 (APL)、慢性骨髓增生性病症、血小板性白血病、前驅 B 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-B-ALL)、前驅 T 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-T-ALL)、肥胖細胞病、肥胖細胞白血病、肥胖細胞肉瘤、骨髓性肉瘤、淋巴球性白血病及未分化白血病。

174. 如實施例 1 至 57、實施例 68 至 77、實施例 88 至 97、實施例 99 及實施例 116 至 159 中任一者之醫藥組成物，其用於治療細胞增生性病症或延緩其進展，或用於增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能，其中該細胞增生性病症為選自由以下所組成之群組的癌症：多發性骨髓瘤 (MM)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、

濾泡性淋巴瘤 (FL)、急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓化生不良症候群 (MDS)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性骨髓單核球性白血病、急性前骨髓細胞性白血病 (APL)、慢性骨髓增生性病症、血小板性白血病、前驅 B 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-B-ALL)、前驅 T 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-T-ALL)、肥胖細胞病、肥胖細胞白血病、肥胖細胞肉瘤、骨髓性肉瘤、淋巴球性白血病及未分化白血病。

175. 如實施例 173 或 174 之用途或醫藥組成物，其中該癌症為 FcRH5 陽性癌症。

176. 如實施例 161 至 175 中任一者之用途或醫藥組成物，其中該治療性蛋白質為經調配用於以約 10 μg 至約 100 mg 的劑量投予該個體的雙特異性抗體。

177. 如實施例 176 之用途或醫藥組成物，其中該治療性蛋白質為經調配用於以約 1 mg 至約 60 mg 的劑量投予該個體的雙特異性抗體。

178. 如實施例 161 至 177 中任一項之用途或醫藥組成物，其中該個體待經共同投予至少一種額外治療劑。

179. 如實施例 178 之用途或醫藥組成物，其中該至少一種額外治療劑包含 PD-1 軸結合拮抗劑。

180. 如實施例 179 之用途或醫藥組成物，其中該 PD-1 軸結合拮抗劑係選自由以下所組成之群組：PD-L1 結合拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。

181. 如實施例 180 之用途或醫藥組成物，其中該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑。

182. 如實施例 181 之用途或醫藥組成物，其中該 PD-L1 結合拮抗劑係選自由以下所組成之群組：阿替利珠單抗 (MPDL3280A)、MDX-1105 (BMS-936559) 及 MEDI4736 (度伐魯單抗)。

183. 如實施例 180 之用途或醫藥組成物，其中該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑。

184. 如實施例 183 之用途或醫藥組成物，其中該 PD-1 結合拮抗劑係選自由以下所組成之群組：MDX-1106 (納武利尤單抗)、MK-3475 (派姆單抗)、AMG 404、REGN2810 (西米普利單抗) 及 AMP-224。

185. 如實施例 180 之用途或醫藥組成物，其中該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L2 結合拮抗劑。

186. 如實施例 185 之用途或醫藥組成物，其中該 PD-L2 結合拮抗劑為抗體或免疫黏附素。

187. 如實施例 178 之用途或醫藥組成物，其中該至少一種額外治療劑包含奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、皮質類固醇或托珠單抗。

188. 如實施例 178 之用途或醫藥組成物，其中該至少一種額外治療劑包含抗體-藥物結合物 (ADC)

189. 如實施例 188 之用途或醫藥組成物，其中該 ADC 為抗 CD79b ADC。

190. 如實施例 189 之用途或醫藥組成物，其中該抗 CD79b ADC 為帕羅托珠單抗維多汀。

191. 如實施例 161 至 190 中任一者之用途或醫藥組成物，其中該個體為人。

192. 一種治療有需要之個體的細胞增生性病症或延緩其進展之方法，該方法包含向該個體投予有效量之如實施例 1 至 159 中任一者之醫藥組成物。

193. 一種增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能之方法，該方法包含向該個體投予有效量之如實施例 1 至 159 中任一者之醫藥組成物。

194. 如實施例 192 或 193 之方法，其中該細胞增生性病症為癌症。

195. 如實施例 192 至 194 中任一者之方法，其中該治療性蛋白質為經調配以與位於免疫效應細胞上的 CD3 分子及位於除了免疫效應細胞外的標靶細胞上的標靶分子結合的雙特異性抗體。

196. 如實施例 195 之方法，其中該雙特異性抗體在與該 CD3 分子及與該標靶分子結合後活化該免疫效應細胞。

197. 如實施例 196 之方法，其中活化的免疫效應細胞能夠對該標靶細胞施加細胞毒性效應及/或細胞凋亡效應。

198. 一種治療有需要之個體的細胞增生性病症或延緩其進展或增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能之方法，該方法包含向該個體投予有效量之如實施例 1 至 67、實施例 88 至 98 及實施例 101 至 159 中任一者之醫藥組成物，其中該細胞增生性病症為選自由以下所組成之群組的癌症：NHL、CLL、B 細胞淋巴瘤、脾臟瀰漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與伯基特淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、具有介於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤與典型何杰金氏淋巴瘤之間的特徵之 B 細胞淋巴瘤、DLBCL、GCB DLBCL、ABC DLBCL、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、中樞神經系統之原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL (腿型)、老年人之 EBV 陽性 DLBCL、與慢性發炎相關之 DLBCL、原發性縱隔(胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、在 HHV8 相關多中心卡斯爾曼氏病中引起的大 B 細胞淋巴瘤、B 細胞白血病、FL、MCL、AML、MZL、SLL、LL、WM、CNSL、BL、B 細胞前淋巴球白血病、脾臟緣帶淋巴瘤、毛細胞白血病、脾臟淋巴瘤/白血病、毛細胞白血病變異型、α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、MALT 淋巴瘤、結節性緣帶淋巴瘤、小兒結節性緣帶淋巴瘤、

小兒濾泡性淋巴瘤、淋巴瘤樣的肉芽腫病、漿母細胞淋巴瘤及原發性滲出性淋巴瘤。

199. 如實施例 197 之方法，其中該癌症為 DLBCL、GCB DLBCL、ABC DLBCL、FL、MCL、AML、CLL、MZL、SLL、LL、WM、CNSL 或 BL。

200. 一種治療有需要之個體的細胞增生性病症或延緩其進展或增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能之方法，該方法包含向該個體投予有效量之如實施例 1 至 57、實施例 78 至 97、實施例 100 及實施例 116 至 159 中任一者之醫藥組成物，其中該細胞增生性病症為選自由以下所組成之群組的癌症：乳癌、大腸直腸癌、胃癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤 (MM)、腎癌、前列腺癌、肝癌、頭頸癌、黑色素瘤、卵巢癌、間皮瘤及神經膠質母細胞瘤。

201. 如實施例 200 之方法，其中該癌症為 HER2 陽性癌症。

202. 一種治療有需要之個體的細胞增生性病症或延緩其進展或增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能之方法，該方法包含向該個體投予有效量之如實施例 1 至 57、實施例 68 至 77、實施例 88 至 97、實施例 99 及實施例 116 至 159 中任一者之醫藥組成物，其中該細胞增生性病症為選自由以下所組成之群組的癌症：多發性骨髓瘤 (MM)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓化生不良症候群 (MDS)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性骨髓單核球性白血病、急性前骨髓細胞性白血病 (APL)、慢性骨髓增生性病症、血小板性白血病、前驅 B 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-B-ALL)、前驅 T 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-T-ALL)、肥胖細胞病、肥胖細胞白血病、肥胖細胞肉瘤、骨髓性肉瘤、淋巴球性白血病及未分化白血病。

203. 如實施例 202 之方法，其中該癌症為 FcRH5 陽性癌症。

204. 如實施例 192 至 203 中任一者之方法，其中該治療性蛋白質為雙特異性抗體且係以約 10 μg 至約 100 mg 的劑量投予該個體。

205. 如實施例 204 之方法，其中該治療性蛋白質係以約 1 mg 至約 60 mg 的劑量投予該個體。

206. 如實施例 192 至 205 中任一者之方法，其中向該個體聯合投予至少一種額外治療劑。

207. 如實施例 206 之方法，其中該至少一種額外治療劑包含 PD-1 軸結合拮抗劑。

208. 如實施例 207 之方法，其中該 PD-1 軸結合拮抗劑係選自由以下所組成之群組：PD-L1 結合拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。

209. 如實施例 208 所述之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑。

210. 如實施例 209 之方法，其中該 PD-L1 結合拮抗劑係選自由以下所組成之群組：阿替利珠單抗 (MPDL3280A)、MDX-1105 (BMS-936559) 及 MEDI4736 (度伐魯單抗)。

211. 如實施例 208 所述之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑。

212. 如實施例 211 之方法，其中該 PD-1 結合拮抗劑係選自由以下所組成之群組：MDX-1106 (納武利尤單抗)、MK-3475 (派姆單抗)、AMG 404、REGN2810 (西米普利單抗) 及 AMP-224。

213. 如實施例 208 所述之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L2 結合拮抗劑。

214. 如實施例 213 之方法，其中該 PD-L2 結合拮抗劑為抗體或免疫黏附素。

215. 如實施例 206 之方法，其中該至少一種額外治療劑包含奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、皮質類固醇或托珠單抗。

216. 如實施例 206 之方法，其中該至少一種額外治療劑包含 ADC。

217. 如實施例 216 之方法，其中該 ADC 為抗 CD79b ADC。

218. 如實施例 217 之方法，其中該抗 CD79b ADC 為帕羅托珠單抗維多汀。

219. 如實施例 192 至 218 中任一者之方法，其中該醫藥組成物係經靜脈內投予。

220. 如實施例 192-219 中任一項所述之方法，其中，該受試者為人。

**其他實施例**

【0504】 儘管為了清楚理解起見，藉由圖示及實例的方式對前述揭露進行了詳細描述，但此等描述及實例不應被解釋為限制本揭露之範圍。本文引用的所有專利及科學文獻的揭露內容皆以引用的方式明確納入其所有內容。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C255281SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-10-
05">
 <ApplicantFileReference>50474-276TW2</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/330,759</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-04-13</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">建南德克公司 (Genentech, Inc.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Genentech, Inc.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF THERAPEUTIC
PROTEINS AND METHODS OF USE</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">治療性蛋白質之醫藥組成物及使用方法
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>128</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GYTFTSYNMH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q2">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AIYPGNGDTSYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="3">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q3">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VVYYSNSYWYFDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>RASSSVSYMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>APSNLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQWSFNPPT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="7">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q7">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPGKGLEWVGAIYPGNGDTSYNQ
KFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVVYYSNSYWYFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKPLIYAPSNLASGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPPTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NYYIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIYPGDGNTKYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q11">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DSYSNYYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q12">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KSSQSLLNSRTRKNYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WASTRES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TQSFILRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWIGWIYPGDGNTKYNE
KFKGRATLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDSYSNYYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSFILRTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WVRQAPGKGLEWVG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q19">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="20">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q21">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q22">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WYQQKPGKAPKPLIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q23">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q24">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="25">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q25">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WVRQAPGQGLEWIG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q27">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RATLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCAR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q29">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WYQQKPGQPPKLLIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q31">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q32">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q33">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPGKGLEWVGAIYPGNGDTSYNQ
KFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVVYYSNSYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q34">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKPLIYAPSNLASGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="35">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q35">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWIGWIYPGDGNTKYNE
KFKGRATLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDSYSNYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q36">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSFILRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q37">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YSWIN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q38">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIFPGDGDTDYNGKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q39">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>NVFDGYWLVY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q40">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSKSLLHSNGITYLY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QMSNLVS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AQNLELPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="43">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q43">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEWMGRIFPGDGDTDYNG
KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNVFDGYWLVYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q44">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLVSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TYAMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="46">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q46">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIRSKYNNYATYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q47">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HGNFGNSYVSWFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q48">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GSSTGAVTTSNYAN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q49">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GTNKRAP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ALWYSNLWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>127</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..127</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q51">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYY
ADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSAS</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q52">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="53">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>672</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..672</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q53">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEWMGRIFPGDGDTDYNG
KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNVFDGYWLVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSC
DGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLL
GGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q54">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEWMGRIFPGDGDTDYNG
KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNVFDGYWLVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSC
```

DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>232</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..232</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q55">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYY
ADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q56">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLVSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDRKLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="57">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q57">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RFGVH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q58">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VIWRGGSTDYNAAFVS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q59">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HYYGSSDYALDN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q60">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASQDVRNLVV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="61">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q61">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SGSYRYS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q62">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQHYSPPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q63">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTRFGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAA
FVSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCSNHYYGSSDYALDNWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q64">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVRNLVVWFQQKPGKAPKLLIYSGSYRYSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSPPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q65">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SYYIH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="66">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q66">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WIYPENDNTKYNEKFKD</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q67">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DGYSRYYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q68">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KSSQSLLNSRTRKNYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q69">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WTSTRKS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q70">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KQSFILRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q71">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWIGWIYPENDNTKYNE
KFKDRVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDGYSRYYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q72">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWTSTRKS
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSFILRTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q73">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q74">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WVRQPPGKGLEWLG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q75">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCSN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q76">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q77">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="78">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q78">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WFQQKPGKAPKLLIY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="79">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q79">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q80">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>FGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="81">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q81">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q82">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WVRQAPGQGLEWIG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q83">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCAR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="84">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q84">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q85">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q86">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WYQQKPGQSPKLLIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q87">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q88">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="89">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q89">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTRFGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWRGGSTDYNAA
FVSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCSNHYYGSSDYALDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="90">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q90">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVRNLVVWFQQKPGKAPKLLIYSGSYRYSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSPPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q91">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWIGWIYPENDNTKYNE
KFKDRVTITADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDGYSRYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="92">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q92">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWTSTRKS
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSFILRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="93">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q93">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DTYIH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="94">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q94">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIYPTNGYTRYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q95">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WGGDGFYAMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQDVNTAVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q97">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASFLYS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="98">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q98">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>QQHYTTPPT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="99">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q99">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="100">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q100">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q101">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>49</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..49</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q102">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVA</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>58</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..58</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q103">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR</IN
SDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="104">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q104">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q105">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>49</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..49</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q106">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q107">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="108">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q109">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NYYIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q110">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIYPGDGNTKYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q111">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DSYSNYYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q112">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KSSQSLLNSRTRKNYLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q113">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WASTRES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q114">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TQSFILRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q115">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWIGWIYPGDGNTKYNE
KFKGRATLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDSYSNYYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q116">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSFILRTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q117">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q118">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>WVRQAPGQGLEWIG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q119">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RATLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCAR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q120">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q121">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="122">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q122">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WYQQKPGQPPKLLIY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q123">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="124">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q124">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q125">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q126">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="127">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q127">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWIGWIYPGDGNTKYNE
KFKGRATLTADTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDSYSNYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="128">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q128">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSFILRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組成物，其包含濃度為3 mg/ml之雙特異性抗體、0.03% 重量/體積 (w/v) 聚山梨醇酯 20 (PS20)、10 mM 甲硫胺酸、20 mM 組胺酸乙酸鹽、0.3 mM N-乙醯基-DL-色胺酸及240 mM 蔗糖，其中該醫藥組成物具有5.8之pH，其中該雙特異性抗體為全長抗體，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 FcRH5 臂，且其中：

(a) 該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列；且

(b) 該抗 FcRH5 臂包含 FcRH5 結合域，該 FcRH5 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列。

【請求項2】

一種醫藥組成物，其包含濃度為20 mg/ml之雙特異性抗體、0.06% w/v PS20、10 mM 甲硫胺酸、20 mM 組胺酸乙酸鹽、0.3 mM N-乙醯基-DL-色胺酸及240 mM 蔗糖，其中該醫藥組成物具有5.8之pH，其中該雙特異性抗體為全長抗體，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 FcRH5 臂，且其中：

(a) 該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列；且

(b) 該抗 FcRH5 臂包含 FcRH5 結合域，該 FcRH5 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列。

【請求項3】

一種醫藥組成物，其包含濃度為1 mg/ml之雙特異性抗體、0.12% w/v PS20、10 mM 甲硫胺酸、20 mM 組胺酸乙酸鹽、0.3 mM N-乙醯基-DL-色胺酸及240 mM 蔗糖，其中該醫藥組成物具有5.8之pH，其中該雙特異性

抗體為全長抗體，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 FcRH5 臂，且其中：

(a) 該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列；且

(b) 該抗 FcRH5 臂包含 FcRH5 結合域，該 FcRH5 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列。

【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組成物，其中該 CD3 結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域；

且該 FcRH5 結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項5】

如請求項 4 之醫藥組成物，其中：

(a) 該 CD3 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列且該 CD3 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列，且

(b) 該 FcRH5 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列且該 FcRH5 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列。

【請求項6】

一種醫藥組成物，其包含濃度為10 mg/ml之雙特異性抗體、0.06% w/v PS20、10 mM 甲硫胺酸、20 mM 組胺酸乙酸鹽及240 mM 蔗糖，其中該醫藥組成物具有5.5之pH，其中該雙特異性抗體為全長抗體，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 HER2 臂，且其中：

(a) 該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列；且

(b) 該抗 HER2 臂包含 HER2 結合域，該 HER2 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列。

【請求項7】

一種醫藥組成物，其包含濃度為10 mg/ml之雙特異性抗體、0.02% w/v PS20、20 mM 組胺酸乙酸鹽及240 mM 蔗糖，其中該醫藥組成物具有5.5之pH，其中該雙特異性抗體為全長抗體，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂及抗 HER2 臂，且其中：

(a) 該抗 CD3 臂包含 CD3 結合域，該 CD3 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列；且

(b) 該抗 HER2 臂包含 HER2 結合域，該 HER2 結合域包含：

HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列；

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列；

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列；

HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列；以及

HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列。

【請求項8】

如請求項 6 或 7 之醫藥組成物，其中該 CD3 結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域；

且該 HER2 結合域包含：

(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項9】

如請求項 8 之醫藥組成物，其中：

(a) 該 CD3 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列且該 CD3 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列，且

(b) 該 HER2 結合域之該 VH 域包含 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列且該 HER2 結合域之該 VL 域包含 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列。

【請求項10】

如請求項 1 至 3、6 及 7中任一項之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體在 Fc 區之位置 257 (EU 編號) 處包含甲硫胺酸，且其中在該 Fc 區之位置 257 處的甲硫胺酸之氧化在 40℃ 歷經兩週為小於約 10%。

【請求項11】

如請求項 10 之醫藥組成物，其中在該 Fc 區之位置 257 處的該甲硫胺酸之氧化在 40℃ 歷經兩週為不大於約 6%。

【請求項12】

如請求項 1 至 3、6 及 7中任一項之醫藥組成物，其中：

(a) 該醫藥組成物經調配用於靜脈內投予；且/或

(b) 該醫藥組成物不含防腐劑。

【請求項13】

如請求項 1 至 3、6 及 7 中任一項之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體為 IgG 抗體。

【請求項14】

如請求項 13 之醫藥組成物，其中該 IgG 抗體為 $IgG_1$ 抗體。

【請求項15】

如請求項 13 之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體在該 Fc 區中包含一個或多個取代突變。

【請求項16】

如請求項 15 之醫藥組成物，其中：

(a) 該雙特異性抗體包含無醣基化 (aglycosylation) 位點突變；

(b) 該一個或多個取代突變降低該雙特異性抗體之效應功能；

(c) 該一個或多個取代突變係在選自由以下所組成之群組的一個或多個胺基酸殘基處：N297、L234、L235、D265 及 P329 (EU 編號)；且/或

(d) 該 Fc 區中的該一個或多個取代突變包含一個或多個杵臼 (knob-in-hole) 突變。

【請求項17】

如請求項 16 之醫藥組成物，其中該無醣基化位點突變為取代突變。

【請求項18】

如請求項 17 之醫藥組成物，其中該取代突變為選自由以下所組成之群組的至少一者：N297A、N297G、L234A、L235A、D265A 及 P329G (EU 編號)。

【請求項19】

如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 FcRH5 臂包含 T366W 及 N297G 取代突變，且該抗 CD3 臂包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

【請求項20】

如請求項 6 或 7 之醫藥組成物，其中該抗 HER2 臂包含 T366W 及 N297G 取代突變，且該抗 CD3 臂包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

【請求項21】

如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體為頭孢他單抗 (cevostamab)。

【請求項22】

如請求項 6 或 7 之醫藥組成物，其中該雙特異性抗體為魯尼莫單抗 (runimotamab)。

【請求項23】

如請求項 1 至 3、6 及 7中任一項之醫藥組成物，其中該CD3 結合域與人 CD3 多肽或食蟹獼猴 (cyno) CD3 多肽結合。

【請求項24】

如請求項 23 之醫藥組成物，其中該人 CD3 多肽或該 cyno CD3 多肽分別為人 CD3ε 多肽或 cyno CD3ε 多肽；或該人 CD3 多肽或該 cyno CD3

多肽分別為人 CD3γ 多肽或 cyno CD3γ 多肽。

【請求項25】

如請求項 1 至 3、6 及 7 中任一項之醫藥組成物，其中：

(a) 該雙特異性抗體係單株的；且/或

(b) 該雙特異性抗體係人的、人源化的或嵌合的。

【請求項26】

如請求項 1 至 3、6 及 7 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係呈單位劑型。

【請求項27】

如請求項 26 之醫藥組成物，其中該單位劑型為稀釋用液體調配物。

【請求項28】

如請求項 27 之醫藥組成物，其中：

(a) 該稀釋用液體調配物係供應在具有 50 ml、 15 ml、 2 ml或 1 ml 之體積的容器中；

(b) 該稀釋用液體調配物之體積為 0.5 ml、 0.9 ml、 8 ml、 15 ml 或 30 ml；且/或

(c) 該液體調配物係以包含 0.45% 或 0.9% (w/v) NaCl 的生理食鹽水溶液用於稀釋。

【請求項29】

如請求項 1 至 3、6 及 7 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物：

(a) 包含藉由高準確度液體顆粒計數 (HIAC) 所檢測之每 ml 不多於 1,000 個具有直徑 ≥ 2 μm 的顆粒；

(b) 當儲存在 5℃ ± 3℃且避光時具有至少 36 個月之保存期限；

(c) 歷經一個或多個凍融循環係穩定的；

(d) 在 25℃ 穩定兩週或更久；

(e) 在 -20℃ 穩定 48 個月或更久；

(f) 具有藉由 SE-HPLC 所評定之 85% 或更高之純度；且/或

(g) 具有藉由非還原 CE-SDS 測定所評定之 75% 或更高之純度。

【請求項30】

如請求項 29 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物：

(a) 歷經三個或更多個凍融循環係穩定的；

(b) 在 25℃ 穩定四週或更久；

(c) 具有藉由尺寸排阻高效液相層析 (SE-HPLC) 所評定之 90% 或更高之純度；且/或

(d) 具有藉由非還原毛細管電泳十二烷基硫酸鈉 (CE-SDS) 測定所評定之 80% 或更高之純度。

【請求項31】

如請求項 29 之醫藥組成物，其中：

(a) 穩定性係藉由尺寸排阻高效液相層析 (SE-HPLC) 來評定；且/或

(b) 穩定性係藉由非還原毛細管電泳十二烷基硫酸鈉 (CE-SDS) 測定來評定。

【請求項32】

如請求項 31 之醫藥組成物，其中：

(a) 若該醫藥組成物維持藉由 SE-HPLC 所測量之變化小於 5% 的純度，則判定該醫藥組成物係穩定的；

(b) 若該醫藥組成物維持藉由非還原 CE-SDS 測定所測量之變化小於 5% 的純度，則判定該醫藥組成物係穩定的；且/或

(c) 該非還原 CE-SDS 測定為微晶片 CE-SDS (mCE-SDS) 測定。

【請求項33】

如請求項 30 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物具有藉由 SE-HPLC 所評定之 95% 或更高之純度。

【請求項34】

如請求項 31 之醫藥組成物，其中藉由 SE-HPLC 所評定之該醫藥組成物之該純度在 5℃ 維持相同持續 36 個月或更久且/或藉由非還原 CE-SDS 測定所評定之該醫藥組成物之純度在 5℃ 維持 36 個月或更久。

【請求項35】

如請求項 34 之醫藥組成物，其中藉由 SE-HPLC 所評定之該醫藥組成物之該純度在 5℃ 維持相同持續 42 個月或更久且/或藉由非還原 CE-SDS 測定所評定之該醫藥組成物之純度在 5℃ 維持 42 個月或更久。

【請求項36】

如請求項 35 之醫藥組成物，其中藉由 SE-HPLC 所評定之該醫藥組成物之該純度在 5℃ 維持相同持續 64 個月或更久。

【請求項37】

如請求項 1 至 3、6 及 7 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物經調配用於在以包含 0.45% 或 0.9% NaCl 的生理食鹽水溶液稀釋後藉由輸注投予。

【請求項38】

一種如請求項 6 或 7 之醫藥組成物在製造用於治療細胞增生性病症或延緩其進展，或用於增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能之藥物中之用途，其中該細胞增生性病症為選自由以下所組成之群組的癌症：乳癌、大腸直腸癌、胃癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤 (MM)、腎癌、前列腺癌、肝癌、頭頸癌、黑色素瘤、卵巢癌、間皮瘤及神經膠質母細胞瘤。

【請求項39】

如請求項 38 之用途，其中該癌症為 HER2 陽性癌症。

【請求項40】

一種如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組成物在製造用於治療細胞增生性病症或延緩其進展，或用於增強患有細胞增生性病症之個體的免疫功能之藥物中之用途，其中該細胞增生性病症為選自以下之癌症：MM、CLL、MCL、DLBCL、FL、AML、骨髓化生不良症候群 (MDS)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性骨髓單核球性白血病、急性前骨髓細胞性白血病 (APL)、慢性骨髓增生性病症、血小板性白血病、前驅 B 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-B-ALL)、前驅 T 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (pre-T-ALL)、肥胖細胞病、肥胖細胞白血病、肥胖細胞肉瘤、骨髓性肉瘤、淋巴球性白血病及未分化白血病。

【請求項41】

如請求項 40 之用途，其中該癌症為 FcRH5 陽性癌症。

【請求項42】

如請求項 38 至 41 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體經調配用於以 10 μg 至 100 mg 的劑量投予該個體。

【請求項43】

如請求項 42 之用途，其中該雙特異性抗體經調配用於以 1 mg 至 60 mg 的劑量投予該個體。

【請求項44】

如請求項 38 至 41 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體與至少一種額外治療劑組合以共同投予至該個體。

【請求項45】

如請求項 38 至 41 中任一項之用途，其中該個體為人。

# 【發明圖式】

| | | I 期調配物的所需變更 | | | 優點 | | | 缺點 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 蛋白質濃度 | 界面活性劑濃度 | 抗氧化劑 (L-甲硫胺酸) | 劑量之靈活性 | 一致性/易用性 | 可利用 I 期資料 | 所需之稀釋劑 | IV 袋尺寸 CD8 隔離方案：限制 | DP 廢液 |
| 調配物選項 | | | | | | | | | | |
| 1 | 1 mg/mL DP，具高界面活性劑濃度 | X | X | X | X | X | | | | |
| 2 | 1 mg/mL DP，具低界面活性劑濃度 | X | X | X | X | | | X | | |
| 3 | 60 mg/mL DP，具低界面活性劑濃度 | | | | | X | X | X | | X |
| 4 | 10 mg/mL DP，具高界面活性劑濃度 | X | X | | | | | X | X | X |
| 5 | 10 mg/mL DP，具低界面活性劑濃度 | X | X | | | X | | X | | X |
| 遞送選項 | | | | | | | | | | |
| 6 | 包含 60 mg/mL DP 的注射泵 | | | | | X | X | X | | X |
| 7 | 用 60 mg/mL DP 去除 IV 袋頂隙 | | | | | | | X | | X |
| 8 | 用 10 mg/mL DP 去除 IV 袋頂隙 | X | X | | | | | | | X |

圖 1

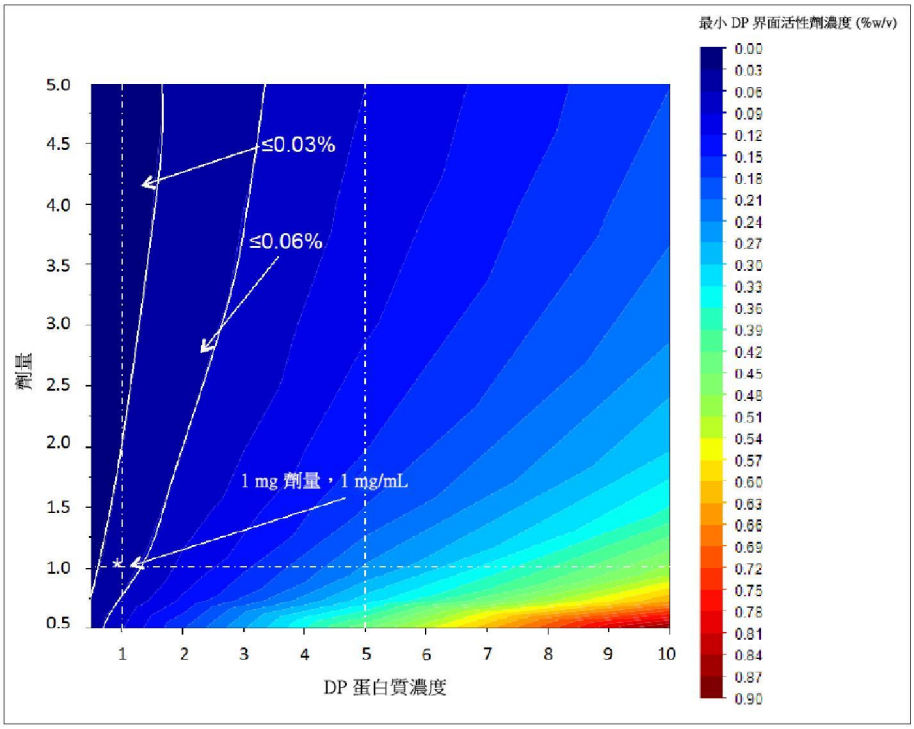

最小 DP 界面活性劑濃度 (%w/v)
0.00
0.03
0.06
0.09
0.12
0.15
0.18
0.21
0.24
0.27
0.30
0.33
0.36
0.39
0.42
0.45
0.48
0.51
0.54
0.57
0.60
0.63
0.66
0.69
0.72
0.75
0.78
0.81
0.84
0.87
0.90
劑量
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
≤0.03%
≤0.06%
1 mg 劑量，1 mg/mL
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
DP 蛋白質濃度

圖 2

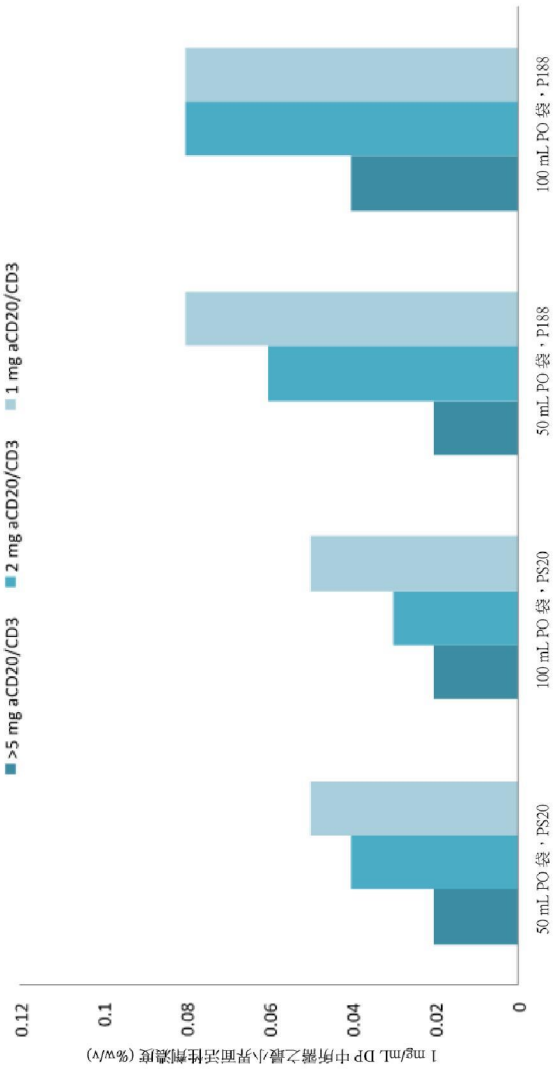

>5 mg aCD20/CD3
2 mg aCD20/CD3
1 mg aCD20/CD3
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
1 mg/mL DP 中所需之最小界面活性劑濃度 (%w/v)
50 mL PO 袋，PS20
100 mL PO 袋，PS20
50 mL PO 袋，P188
100 mL PO 袋，P188
界面活性劑及 IV 袋尺寸

圖 3

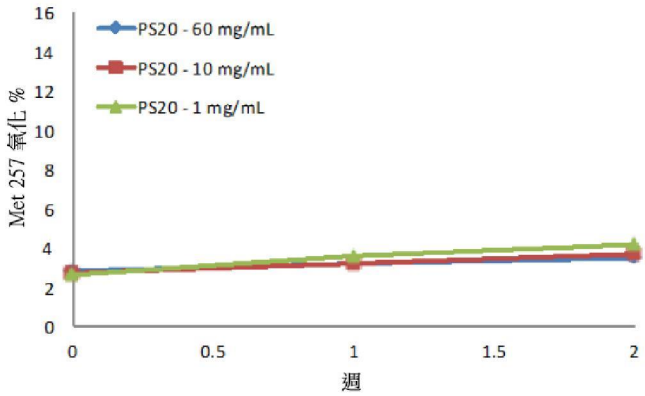

PS20 - 60 mg/mL
PS20 - 10 mg/mL
PS20 - 1 mg/mL
Met 257 氧化 %
0
2
4
6
8
10
12
14
16
0
0.5
1
1.5
2
週

圖 4A

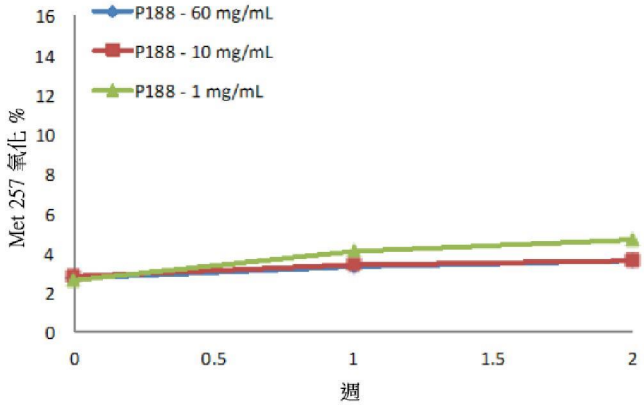

P188 - 60 mg/mL
P188 - 10 mg/mL
P188 - 1 mg/mL
Met 257 氧化 %
0
2
4
6
8
10
12
14
16
0
0.5
1
1.5
2
週

圖 4B

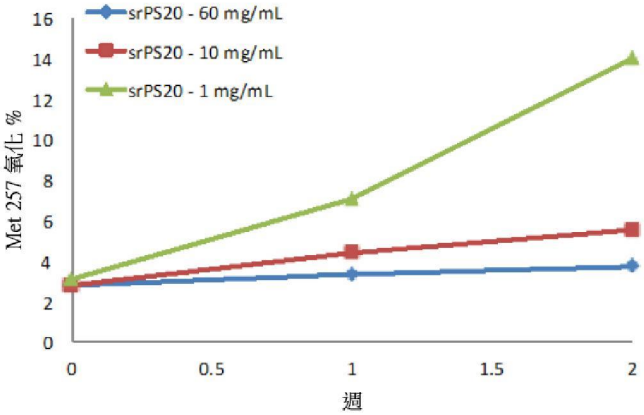

srPS20 - 60 mg/mL
srPS20 - 10 mg/mL
srPS20 - 1 mg/mL
Met 257 氧化 %
0
2
4
6
8
10
12
14
16
0
0.5
1
1.5
2
週

圖 4C

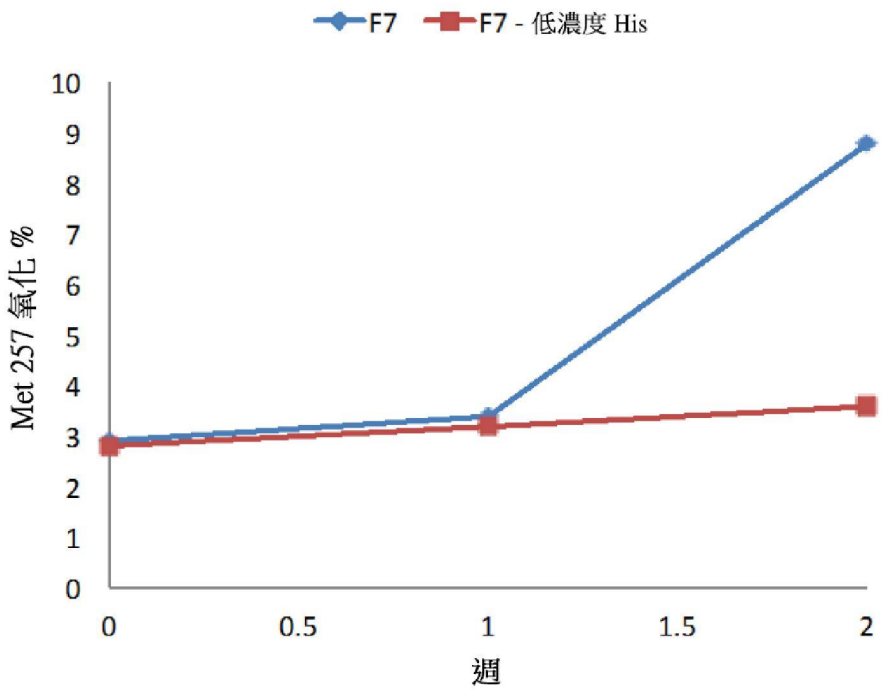



圖 5

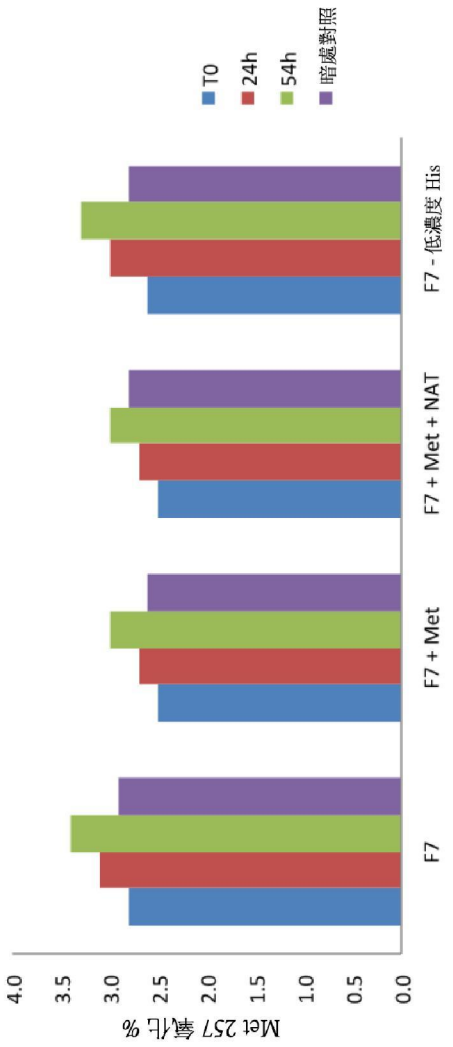

T0
24h
54h
暗處對照
F7 - 低濃度 His
F7 + Met + NAT
F7 + Met
F7
Met 257 氣化 %
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

圖 6

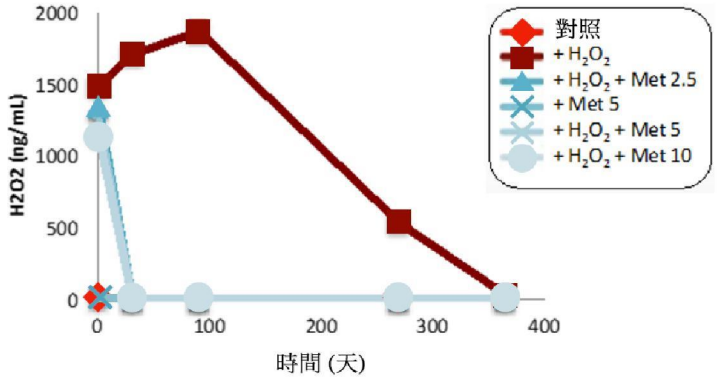

2000
1500
1000
500
0
H2O2 (ng/mL)
0
100
200
300
400
時間 (天)
對照
+ $H_2O_2$
+ $H_2O_2$ + Met 2.5
+ Met 5
+ $H_2O_2$ + Met 5
+ $H_2O_2$ + Met 10

圖 7A

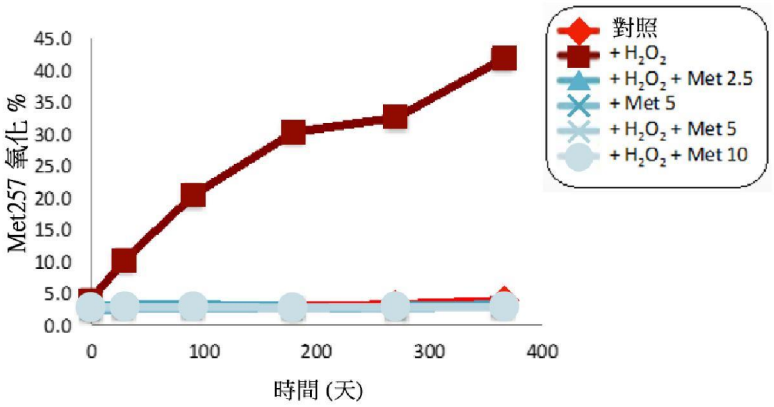

45.0
40.0
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
Met257 氧化 %
0
100
200
300
400
時間 (天)
對照
+ $H_2O_2$
+ $H_2O_2$ + Met 2.5
+ Met 5
+ $H_2O_2$ + Met 5
+ $H_2O_2$ + Met 10

圖 7B

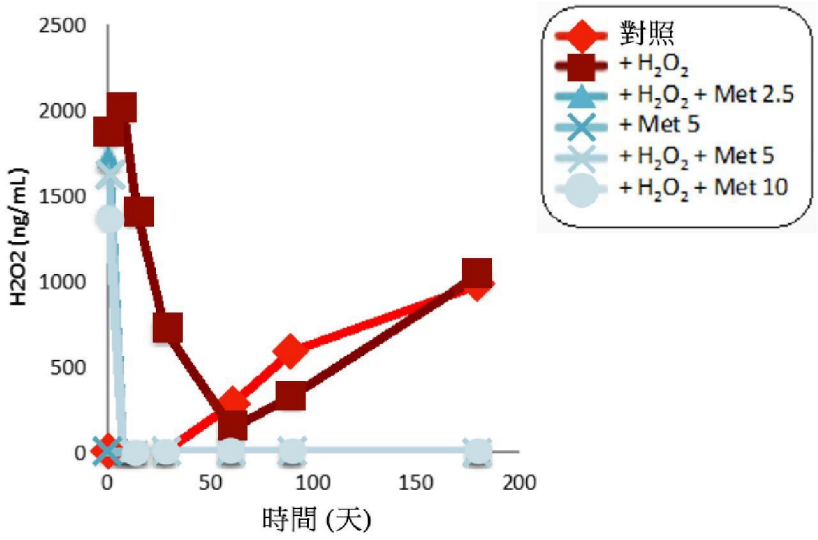

2500
2000
1500
1000
500
0
H2O2 (ng/mL)
0
50
100
150
200
時間 (天)
對照
+ H2O2
+ H2O2 + Met 2.5
+ Met 5
+ H2O2 + Met 5
+ H2O2 + Met 10

圖 8A

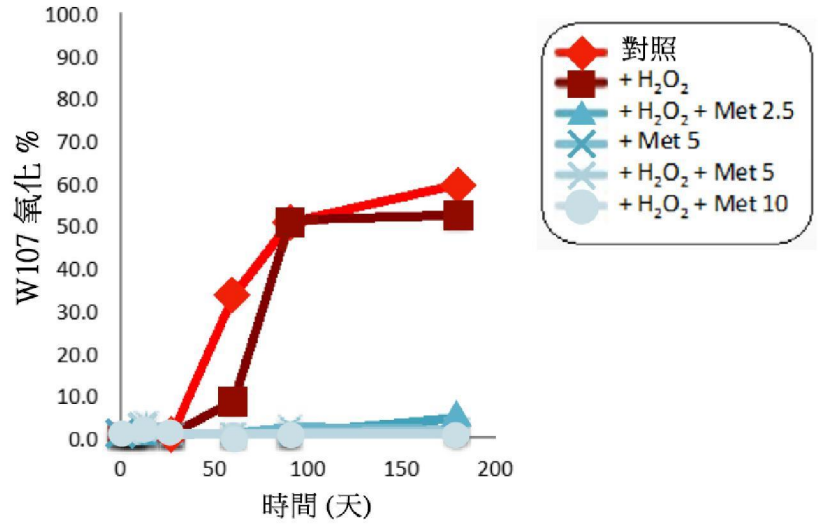

100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
W107 氧化 %
0
50
100
150
200
時間 (天)
對照
+ H2O2
+ H2O2 + Met 2.5
+ Met 5
+ H2O2 + Met 5
+ H2O2 + Met 10

圖 8B

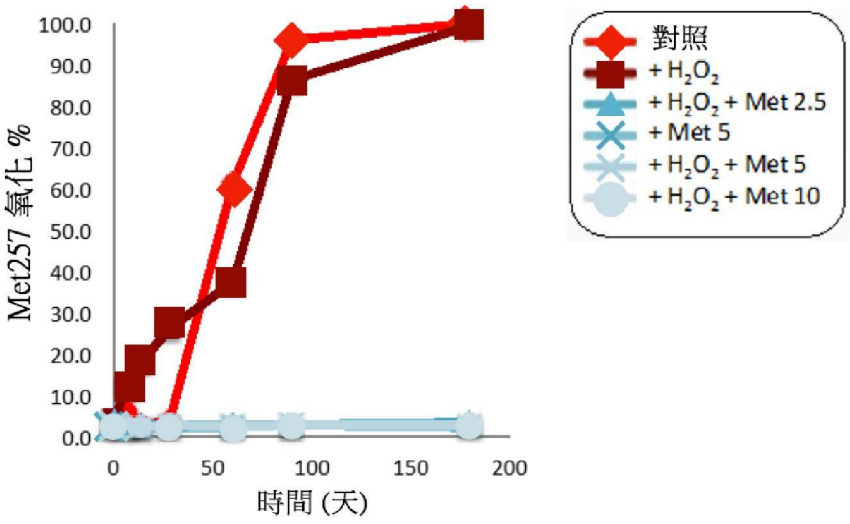

Met257 氧化 %
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0
50
100
150
200
時間 (天)
對照
+ $H_2O_2$
+ $H_2O_2$ + Met 2.5
+ Met 5
+ $H_2O_2$ + Met 5
+ $H_2O_2$ + Met 10

圖 8C

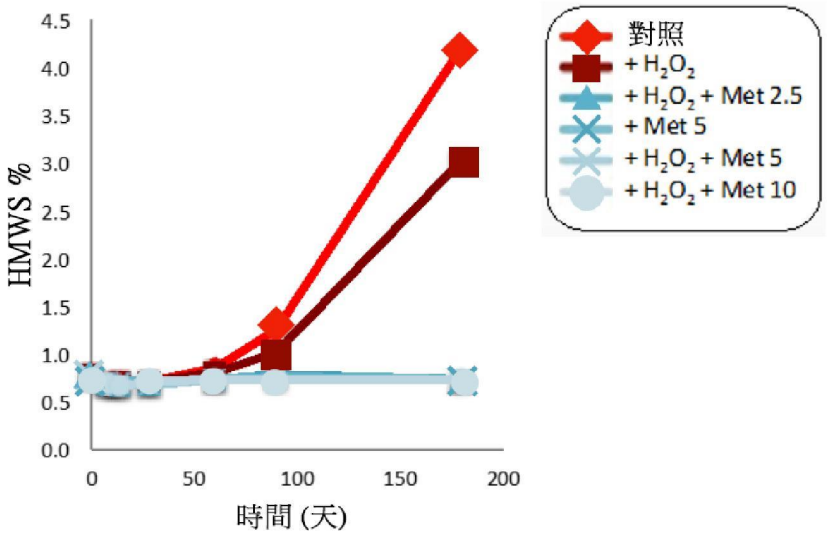

HMWS %
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
50
100
150
200
時間 (天)
對照
+ $H_2O_2$
+ $H_2O_2$ + Met 2.5
+ Met 5
+ $H_2O_2$ + Met 5
+ $H_2O_2$ + Met 10

圖 8D

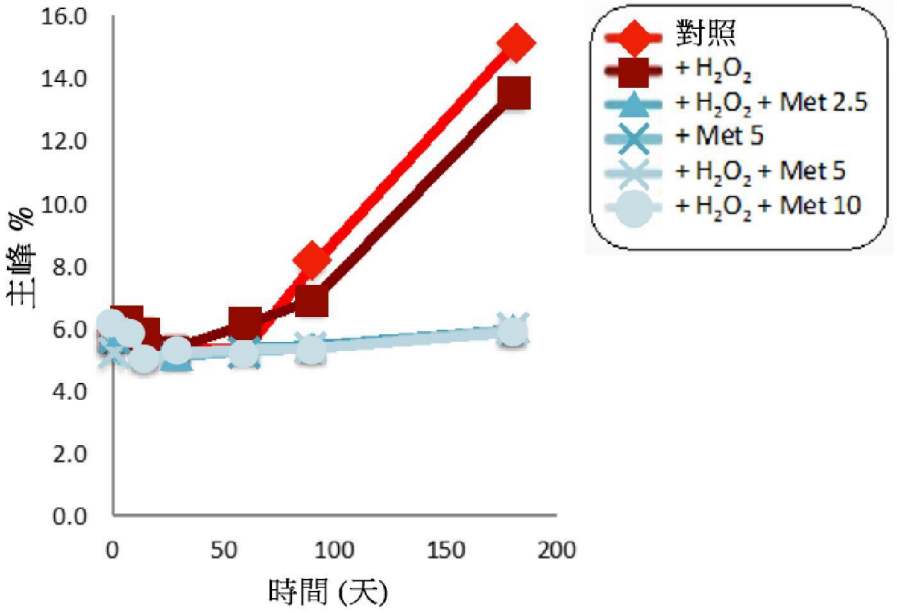

16.0
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
主峰 %
0
50
100
150
200
時間 (天)
對照
+ $H_2O_2$
+ $H_2O_2$ + Met 2.5
+ Met 5
+ $H_2O_2$ + Met 5
+ $H_2O_2$ + Met 10

圖 8E

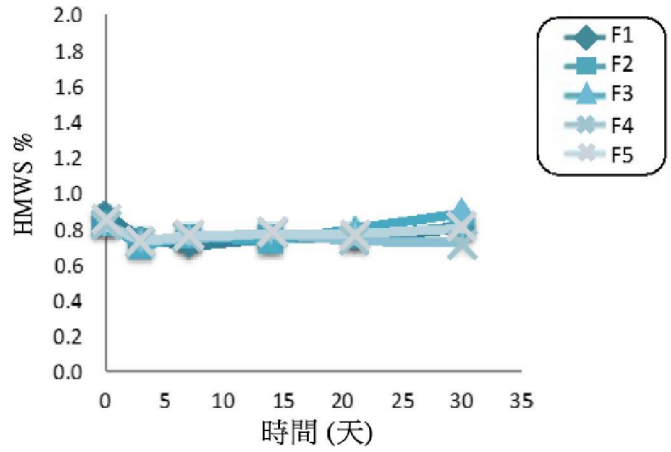

HMWS %
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
5
10
15
20
25
30
35
時間 (天)
F1
F2
F3
F4
F5

圖 9A

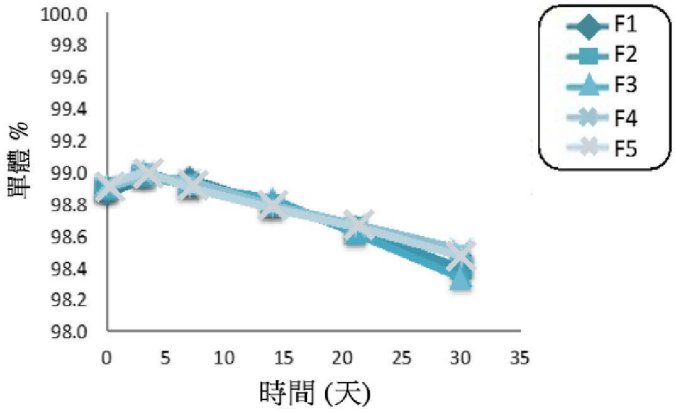

單體 %
100.0
99.8
99.6
99.4
99.2
99.0
98.8
98.6
98.4
98.2
98.0
0
5
10
15
20
25
30
35
時間 (天)
F1
F2
F3
F4
F5

圖 9B

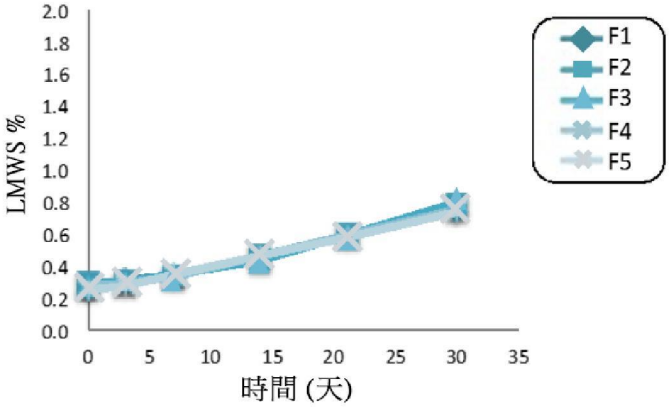

LMWS %
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
5
10
15
20
25
30
35
時間 (天)
F1
F2
F3
F4
F5

圖 9C

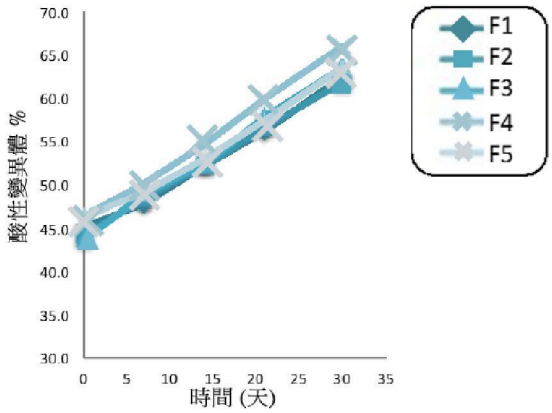



圖 10A

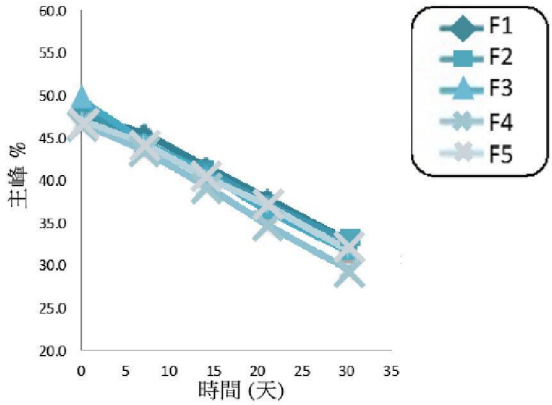



圖 10B

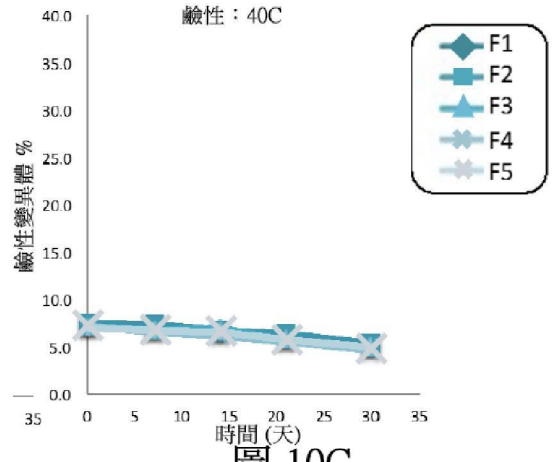



圖 10C

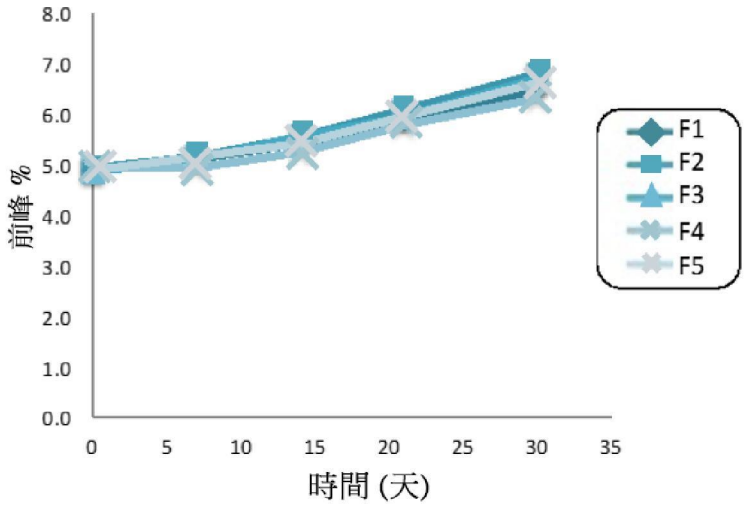



圖 11A

FIG. 11B

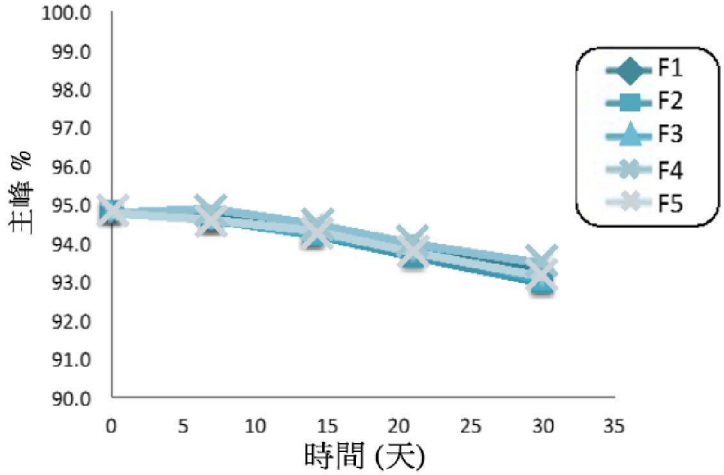



圖 11B

| 樣品 | 先導工廠運行 | 組胺酸濃度 (mM) | pH |
|---|---|---|---|
| DF 緩衝液 | 先導工廠運行 3 | 10.0 | 5.74 |
| | 先導工廠運行 4 | 10.2 | 5.81 |
| 經回收之池 (50 g/L) | 先導工廠運行 3 | 7.2 | 5.95 |
| | 先導工廠運行 4 | 7.3 | 6.00 |
| 經稀釋之池 (12.5 g/L) | 先導工廠運行 3 | 9.7 | 5.82 |
| | 先導工廠運行 4 | 9.2 | 5.87 |
| 調配的原液 (10 g/L) | 先導工廠運行 3 | 9.6 | 5.80 |
| | 先導工廠運行 4 | 9.4 | 5.84 |

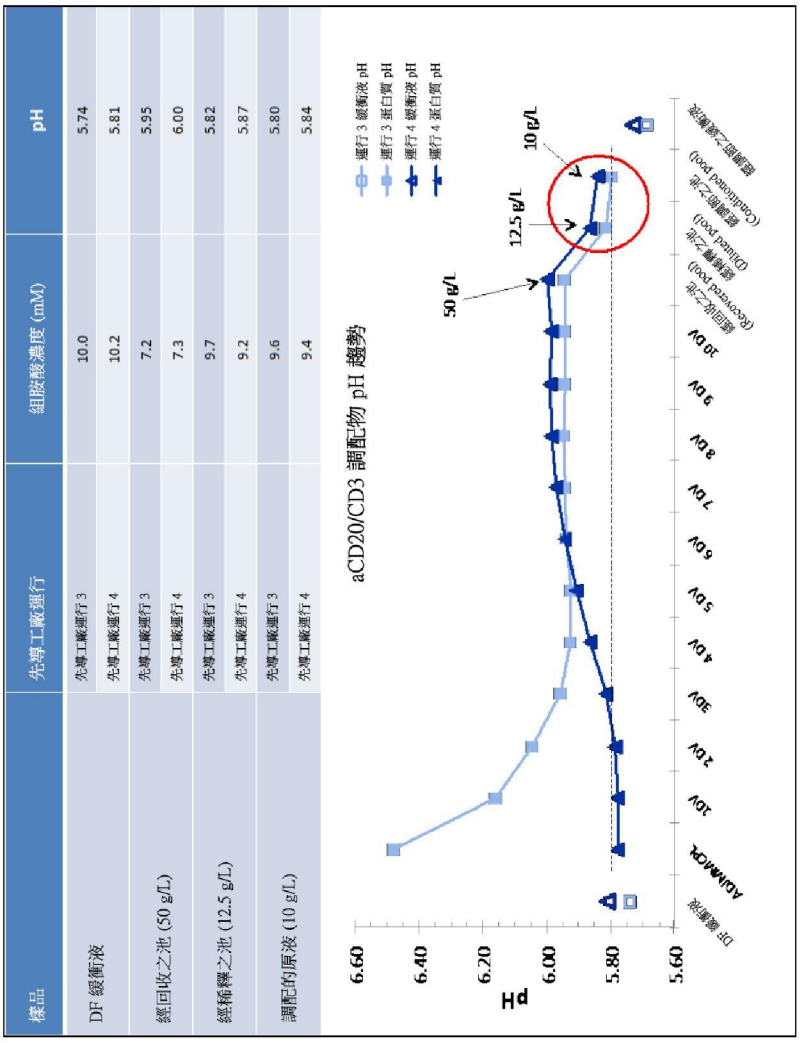



圖 12

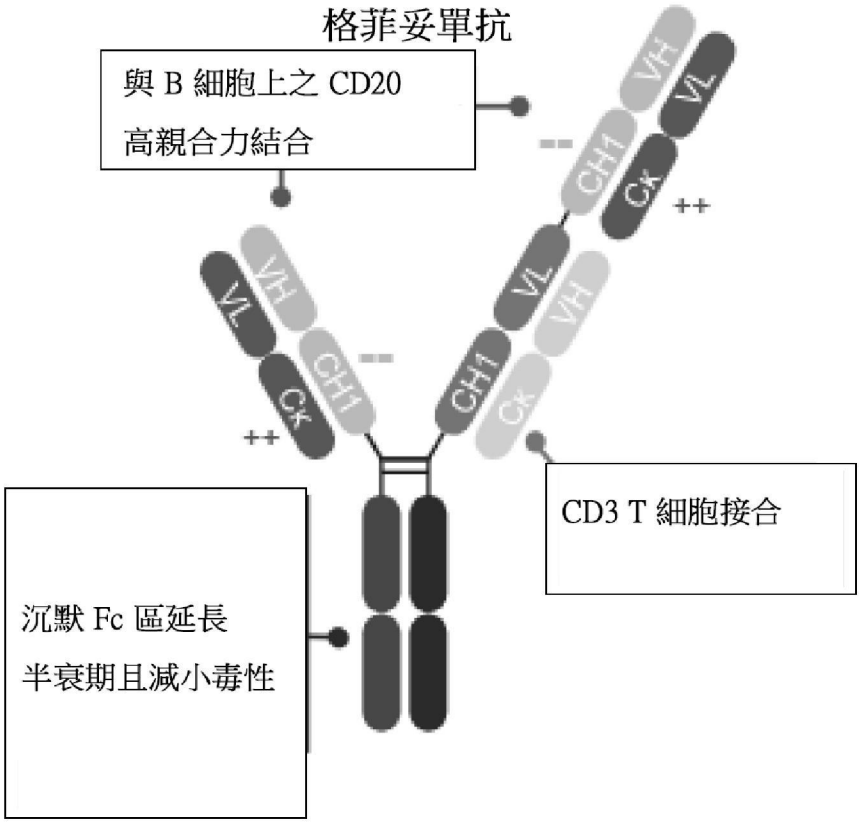

格菲妥單抗
與 B 細胞上之 CD20
高親合力結合
VH
VL
CH1
Ck
++
VH
VL
CH1
Ck
++
VL
VH
CH1
Ck
CD3 T 細胞接合
沉默 Fc 區延長
半衰期且減小毒性

圖 13

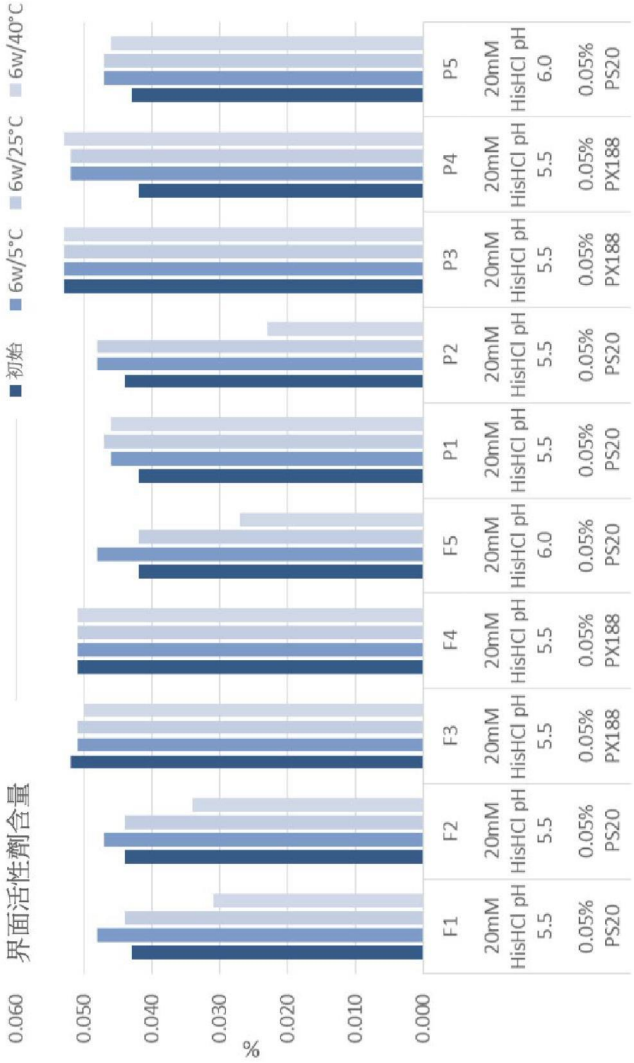

初始
6w/5°C
6w/25°C
6w/40°C
界面活性劑含量
%
0.060
0.050
0.040
0.030
0.020
0.010
0.000
F1 20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PS20
F2 20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PS20
F3 20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PX188
F4 20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PX188
F5 20mM HisHCl pH 6.0 0.05% PS20
P1 20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PS20
P2 20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PS20
P3 20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PX188
P4 20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PX188
P5 20mM HisHCl pH 6.0 0.05% PS20

圖 14

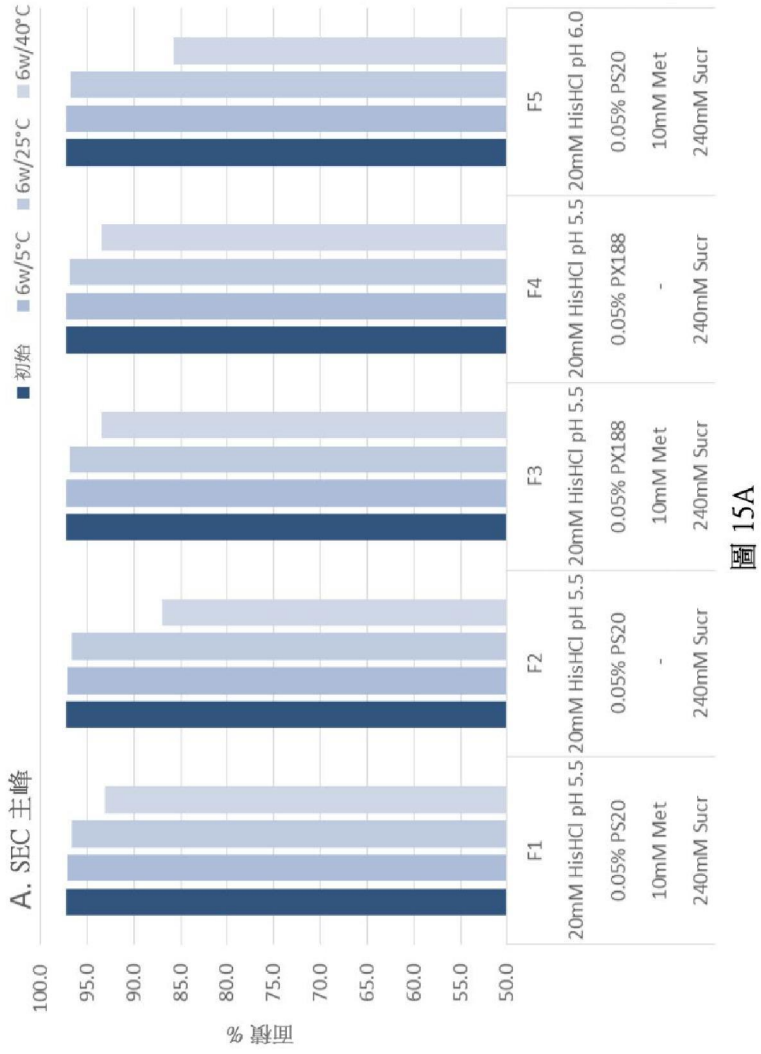

A. SEC 主峰
初始
6w/5°C
6w/25°C
6w/40°C
面積 %
100.0
95.0
90.0
85.0
80.0
75.0
70.0
65.0
60.0
55.0
50.0
F1
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PS20
10mM Met
240mM Sucr
F2
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PS20
-
240mM Sucr
F3
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PX188
10mM Met
240mM Sucr
F4
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PX188
-
240mM Sucr
F5
20mM HisHCl pH 6.0
0.05% PS20
10mM Met
240mM Sucr

圖 15A

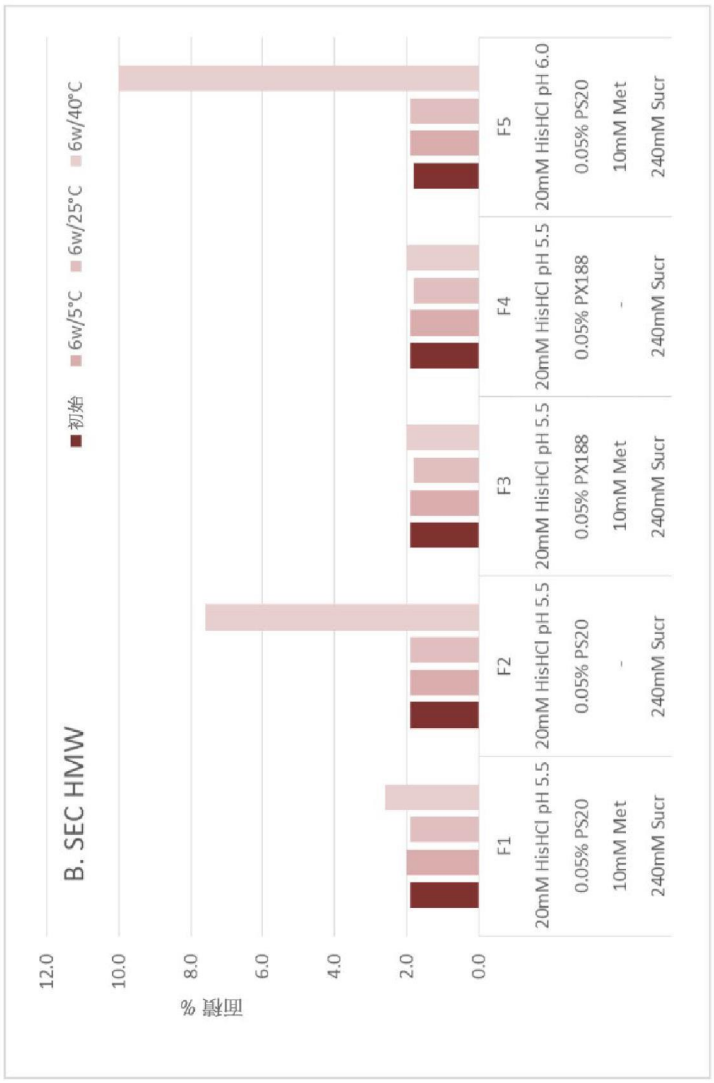

B. SEC HMW
初始
6w/5°C
6w/25°C
6w/40°C
面積 %
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
F1
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PS20
10mM Met
240mM Sucr
F2
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PS20
-
240mM Sucr
F3
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PX188
10mM Met
240mM Sucr
F4
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PX188
-
240mM Sucr
F5
20mM HisHCl pH 6.0
0.05% PS20
10mM Met
240mM Sucr

圖 15B

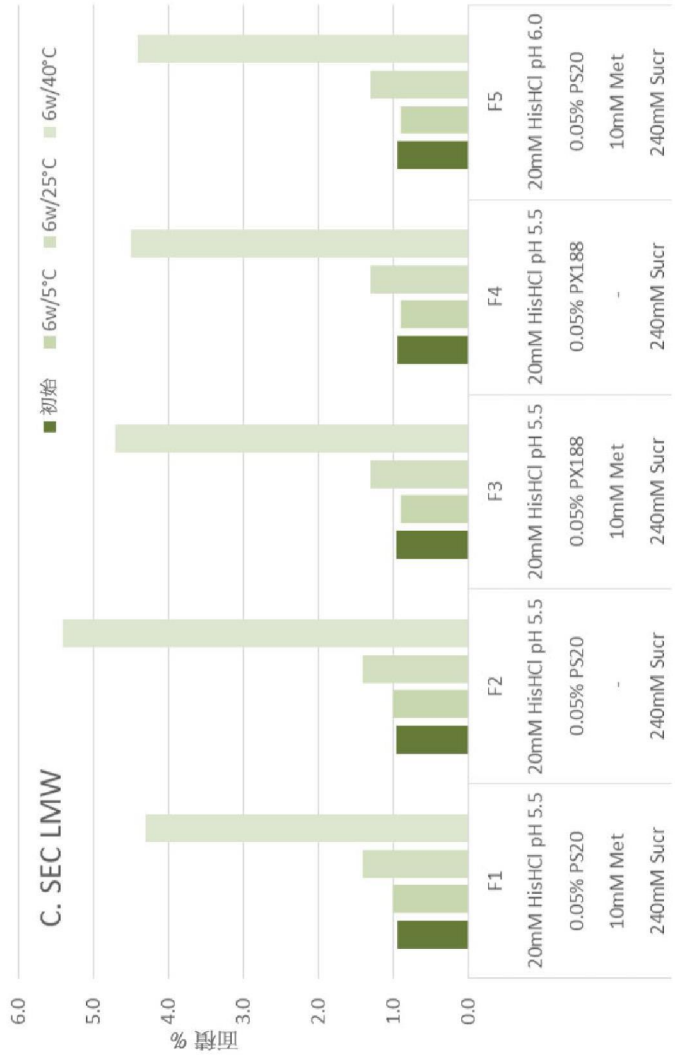

C. SEC LMW
初始
6w/5°C
6w/25°C
6w/40°C
面積 %
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
F1
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PS20
10mM Met
240mM Sucr
F2
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PS20
-
240mM Sucr
F3
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PX188
10mM Met
240mM Sucr
F4
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PX188
-
240mM Sucr
F5
20mM HisHCl pH 6.0
0.05% PS20
10mM Met
240mM Sucr

圖 15C

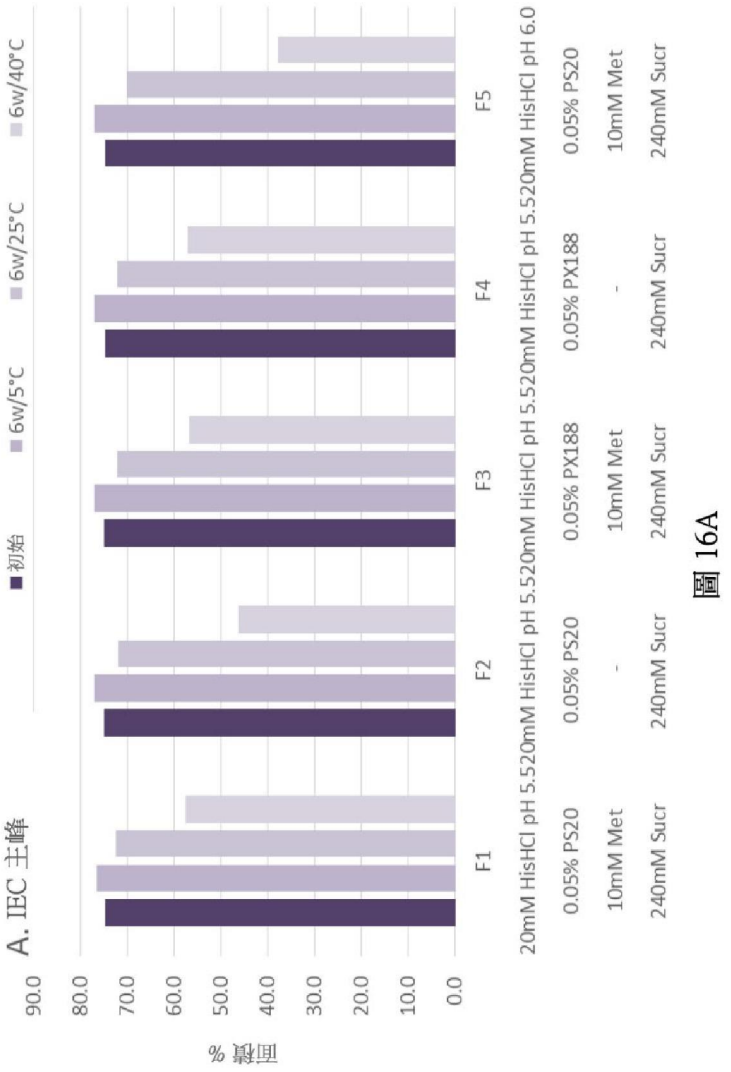

A. IEC 主峰
初始
6w/5°C
6w/25°C
6w/40°C
面積 %
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
F1
F2
F3
F4
F5
20mM HisHCl pH 5.5
20mM HisHCl pH 5.5
20mM HisHCl pH 5.5
20mM HisHCl pH 5.5
20mM HisHCl pH 6.0
0.05% PS20
0.05% PS20
0.05% PX188
0.05% PX188
0.05% PS20
10mM Met
-
10mM Met
-
10mM Met
240mM Sucr
240mM Sucr
240mM Sucr
240mM Sucr
240mM Sucr

圖 16A

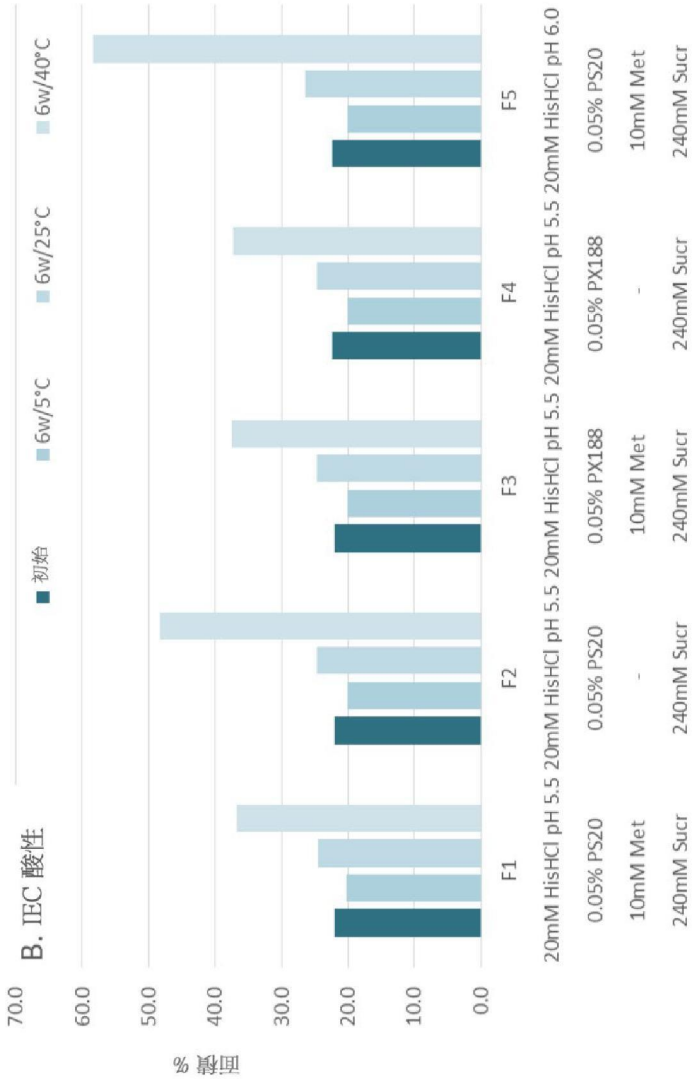

B. IEC 酸性
初始
6w/5°C
6w/25°C
6w/40°C
面積 %
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
F1
F2
F3
F4
F5
20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PS20 10mM Met 240mM Sucr
20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PS20
20mM HisHCl pH 5.5 -
20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PX188 10mM Met 240mM Sucr
20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PX188
20mM HisHCl pH 5.5 -
20mM HisHCl pH 6.0 0.05% PS20 10mM Met 240mM Sucr

圖 16B

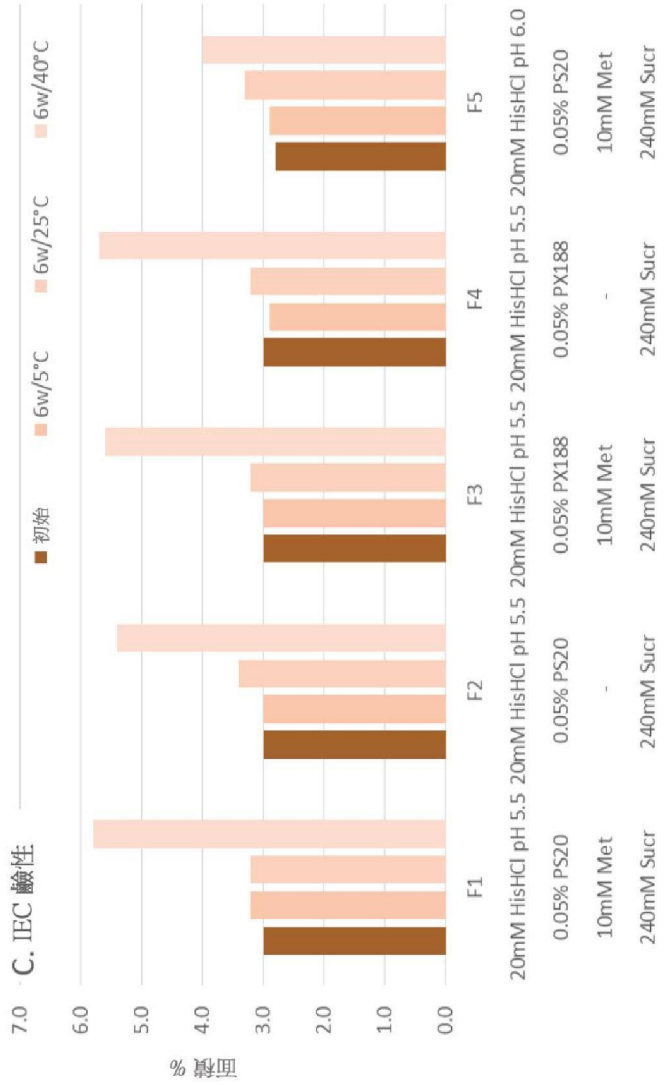
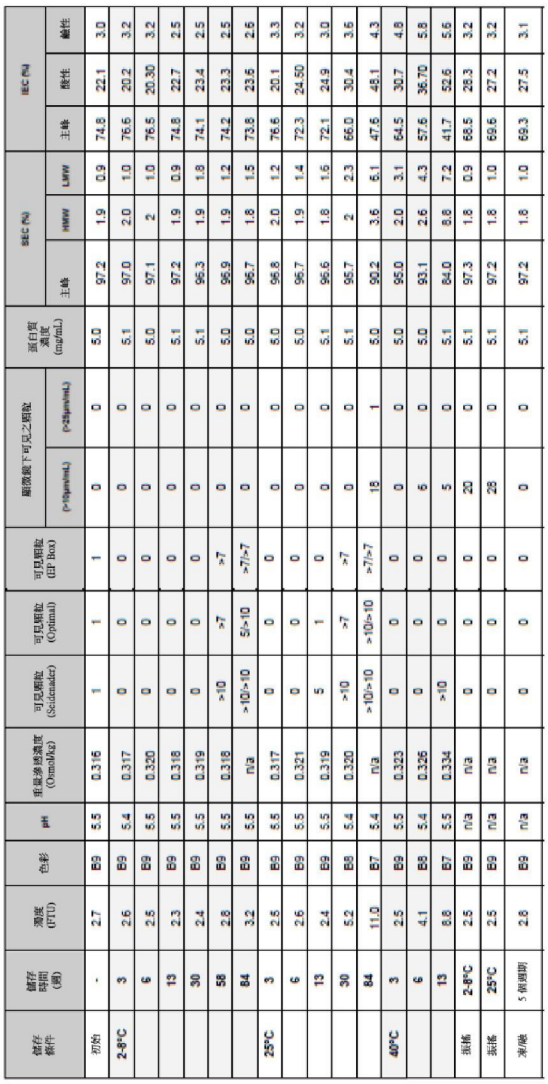

C. IEC 鹼性
初始
6w/5°C
6w/25°C
6w/40°C
面積 %
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
F1
F2
F3
F4
F5
20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PS20 10mM Met 240mM Sucr
20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PS20 - 240mM Sucr
20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PX188 10mM Met 240mM Sucr
20mM HisHCl pH 5.5 0.05% PX188 - 240mM Sucr
20mM HisHCl pH 6.0 0.05% PS20 10mM Met 240mM Sucr

圖 16C



| 儲存條件 | 儲存時間(週) | 濁度(FTU) | 色彩 | pH | 重量滲透濃度(Osmol/kg) | 可見顆粒(Seidenader) | 可見顆粒(Optimal) | 可見顆粒(EP Box) | 顯微鏡下可見之顆粒 | | 蛋白質濃度(mg/mL) | SEC (%) | | | IEC (%) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | (>10μm/mL) | (>25μm/mL) | | 主峰 | HMW | LMW | 主峰 | 酸性 | 鹼性 |
| 初始 | - | 2.7 | B9 | 5.5 | 0.316 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 5.0 | 97.2 | 1.9 | 0.9 | 74.8 | 22.1 | 3.0 |
| 2-8°C | 3 | 2.6 | B9 | 5.4 | 0.317 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5.1 | 97.0 | 2.0 | 1.0 | 76.6 | 20.2 | 3.2 |
| | 6 | 2.5 | B9 | 5.5 | 0.320 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5.0 | 97.1 | 2 | 1.0 | 76.5 | 20.30 | 3.2 |
| | 13 | 2.3 | B9 | 5.5 | 0.316 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5.1 | 97.2 | 1.9 | 0.9 | 74.8 | 22.7 | 2.5 |
| | 30 | 2.4 | B9 | 5.5 | 0.319 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5.1 | 96.3 | 1.9 | 1.8 | 74.1 | 23.4 | 2.5 |
| | 58 | 2.8 | B9 | 5.5 | 0.318 | >10 | >7 | >7 | 0 | 0 | 5.0 | 96.9 | 1.9 | 1.2 | 74.2 | 23.3 | 2.5 |
| | 84 | 3.2 | B9 | 5.5 | n/a | >10/>10 | 5/>10 | >7/>7 | 0 | 0 | 5.0 | 96.7 | 1.8 | 1.5 | 73.8 | 23.6 | 2.6 |
| 25°C | 3 | 2.5 | B9 | 5.5 | 0.317 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5.0 | 96.8 | 2.0 | 1.2 | 76.6 | 20.1 | 3.3 |
| | 6 | 2.6 | B9 | 5.5 | 0.321 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5.0 | 96.7 | 1.9 | 1.4 | 72.3 | 24.50 | 3.2 |
| | 13 | 2.4 | B9 | 5.5 | 0.319 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5.1 | 96.6 | 1.8 | 1.6 | 72.1 | 24.9 | 3.0 |
| | 30 | 5.2 | B8 | 5.4 | 0.320 | >10 | >7 | >7 | 0 | 0 | 5.1 | 95.7 | 2 | 2.3 | 66.0 | 30.4 | 3.6 |
| | 84 | 11.0 | B7 | 5.4 | n/a | >10/>10 | >10/>10 | >7/>7 | 18 | 1 | 5.0 | 90.2 | 3.6 | 6.1 | 47.6 | 48.1 | 4.3 |
| 40°C | 3 | 2.5 | B9 | 5.5 | 0.323 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5.0 | 95.0 | 2.0 | 3.1 | 64.5 | 30.7 | 4.8 |
| | 6 | 4.1 | B8 | 5.4 | 0.326 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 5.0 | 93.1 | 2.6 | 4.3 | 57.6 | 36.70 | 5.8 |
| | 13 | 8.8 | B7 | 5.5 | 0.334 | >10 | 0 | 0 | 5 | 0 | 5.1 | 84.0 | 8.8 | 7.2 | 41.7 | 52.6 | 5.6 |
| 振搖 | 2-8°C | 2.5 | B9 | n/a | n/a | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 5.1 | 97.3 | 1.8 | 0.9 | 68.5 | 28.3 | 3.2 |
| 振搖 | 25°C | 2.5 | B9 | n/a | n/a | 0 | 0 | 0 | 25 | 0 | 5.1 | 97.2 | 1.8 | 1.0 | 69.6 | 27.2 | 3.2 |
| 凍/融 | 5 個週期 | 2.8 | B9 | n/a | n/a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5.1 | 97.2 | 1.8 | 1.0 | 69.3 | 27.5 | 3.1 |

圖 17

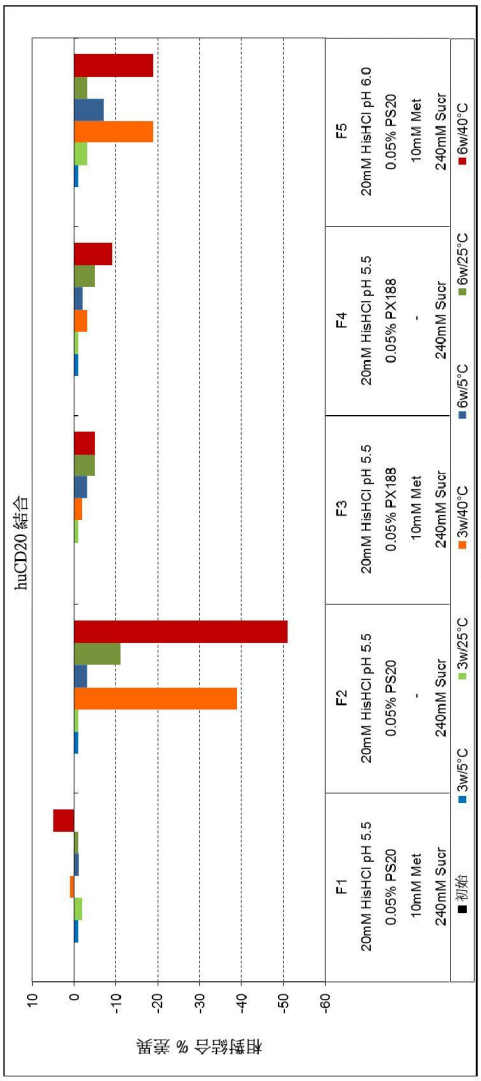

huCD20 結合
相對結合 % 差異
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
F1
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PS20
10mM Met
240mM Sucr
F2
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PS20
-
240mM Sucr
F3
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PX188
10mM Met
240mM Sucr
F4
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PX188
-
240mM Sucr
F5
20mM HisHCl pH 6.0
0.05% PS20
10mM Met
240mM Sucr
初始
3w/5°C
3w/25°C
3w/40°C
6w/5°C
6w/25°C
6w/40°C

圖 18A

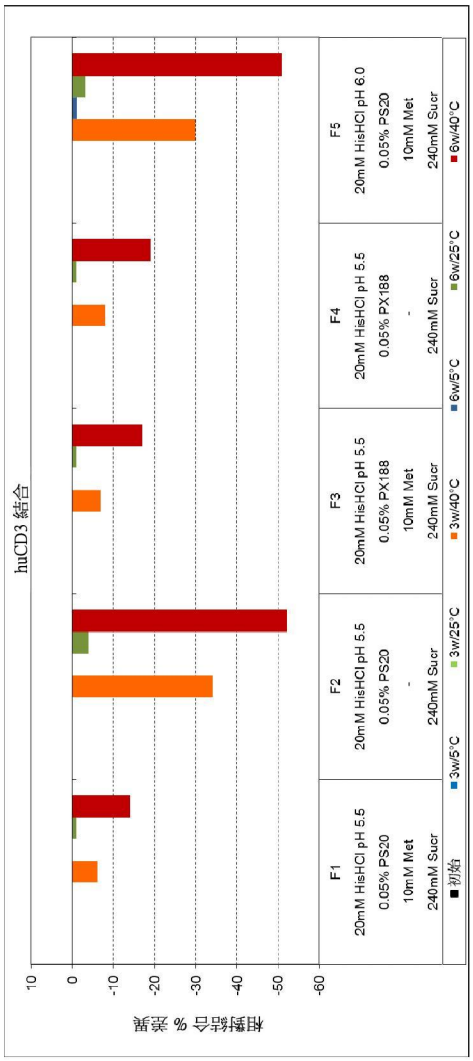

huCD3 結合
相對結合 % 差異
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
F1
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PS20
10mM Met
240mM Sucr
F2
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PS20
-
240mM Sucr
F3
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PX188
10mM Met
240mM Sucr
F4
20mM HisHCl pH 5.5
0.05% PX188
-
240mM Sucr
F5
20mM HisHCl pH 6.0
0.05% PS20
10mM Met
240mM Sucr
初始
3w/5°C
3w/25°C
3w/40°C
6w/5°C
6w/25°C
6w/40°C

圖 18B

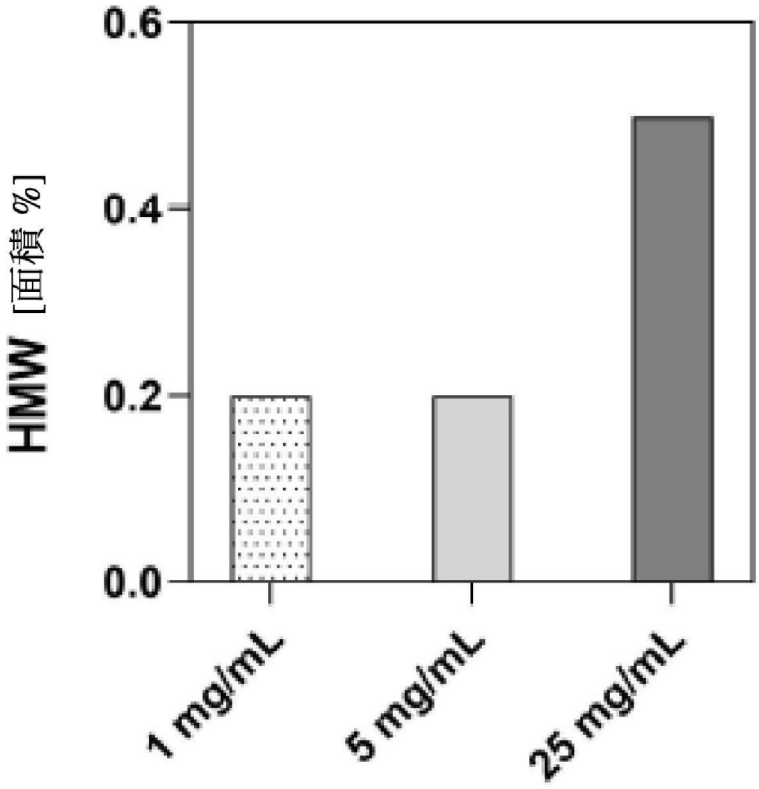



圖 19A

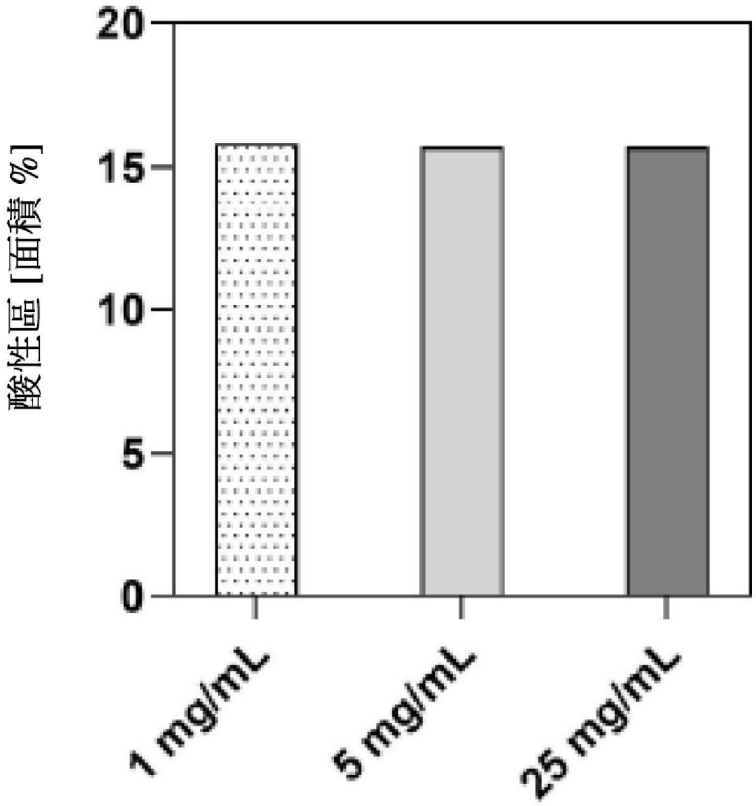



圖 19B

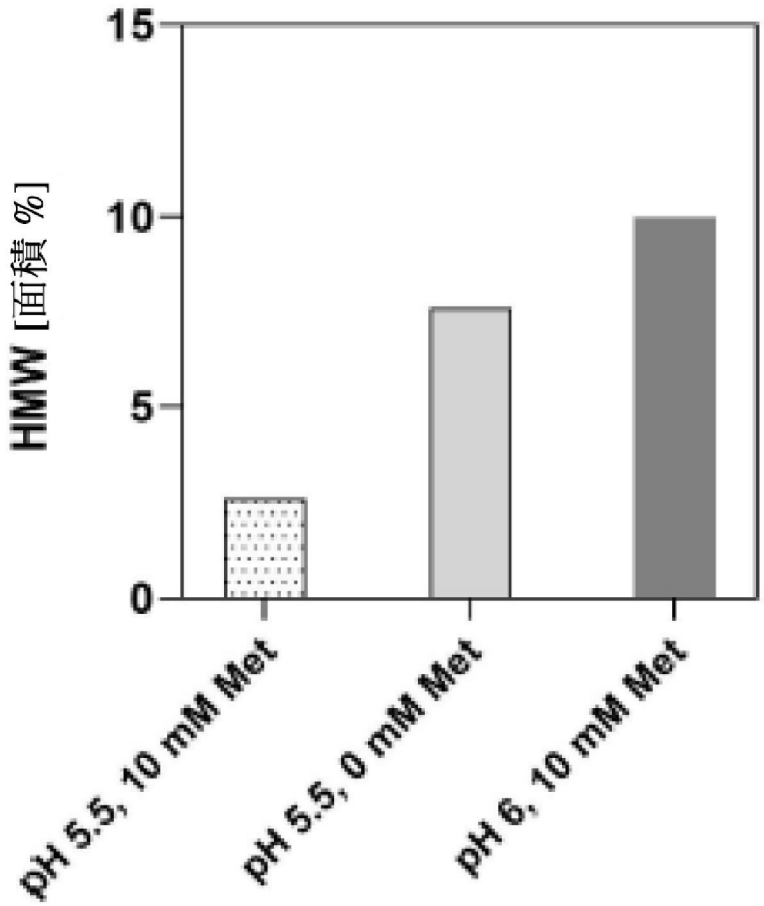



圖 20A

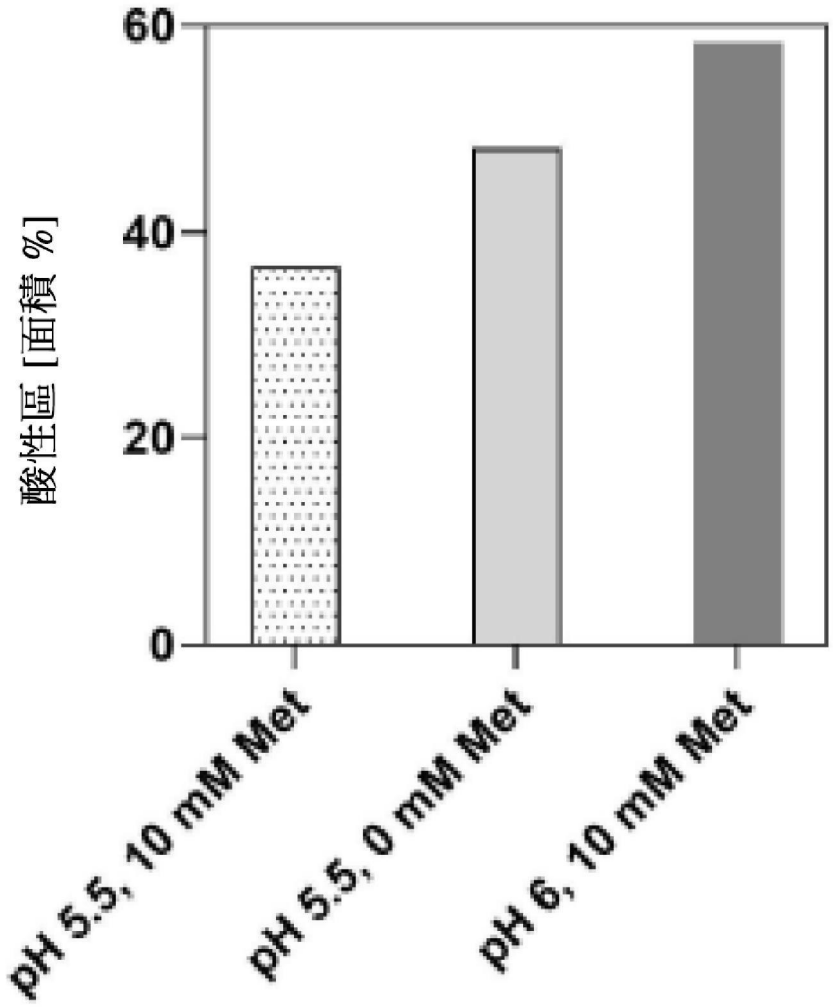
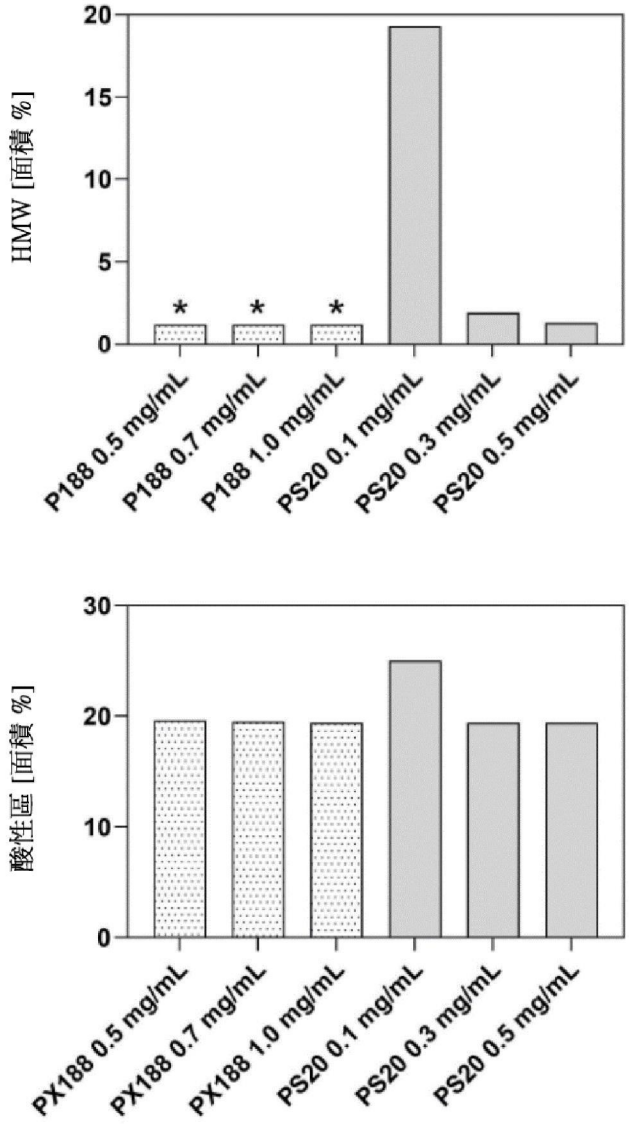



圖 20B

酸性區 [面積 %]
30
20
10
0
240 mM D-葡糖
130 mM NaCl
HMW [面積 %]
0.6
0.4
0.2
0.0
*
240 mM D-葡糖
130 mM NaCl

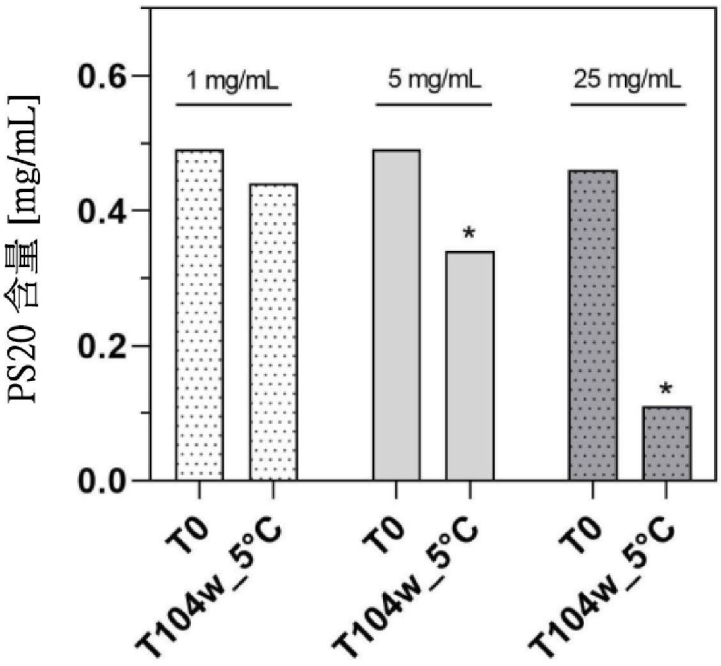
圖 21

*含有可見顆粒


HMW [面積 %]
20
15
10
5
0
*
*
*
P188 0.5 mg/mL
P188 0.7 mg/mL
P188 1.0 mg/mL
PS20 0.1 mg/mL
PS20 0.3 mg/mL
PS20 0.5 mg/mL
酸性區 [面積 %]
30
20
10
0
PX188 0.5 mg/mL
PX188 0.7 mg/mL
PX188 1.0 mg/mL
PS20 0.1 mg/mL
PS20 0.3 mg/mL
PS20 0.5 mg/mL

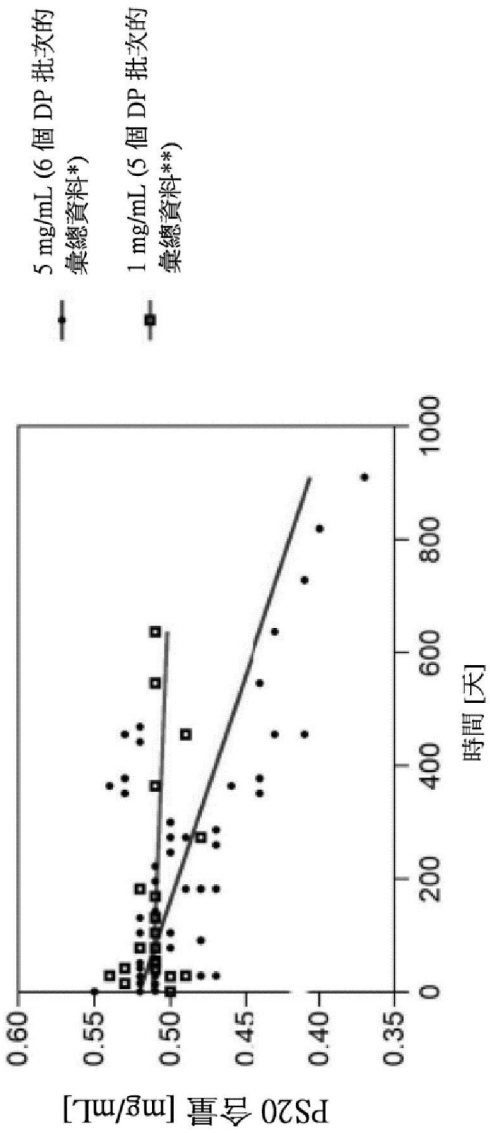
*含有可見顆粒

圖 22


PS20 含量 [mg/mL]
0.6
0.4
0.2
0.0
1 mg/mL
5 mg/mL
25 mg/mL
*
*
T0
T104w_5°C
T0
T104w_5°C
T0
T104w_5°C

*含有可見顆粒

圖 23




* DP 批次 3299491、3308715、3361840、3361842、3361848 及 3441754 彙總
** DP 批次 3441757_1、3441762、3441764、GEK003、GLO_ER1 彙總

圖 24