



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201306866 A1

(43) 公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 16 日

(21) 申請案號：101123655

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 29 日

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

C07K16/18 (2006.01)

(30) 優先權：2011/06/30 美國

61/503,513

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

美國

(72) 發明人：德米勒 巴什米 DEMEULE, BARTHELEMY (CH) ; 卡巴寇夫 布魯斯

KABAKOFF, BRUCE (US) ; 劉俊 LIU, JUN (US) ; 皮洛斯 尼可 PIROS, NICOLE

(US) ; 陸錢 ZHU, QING (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：9 共 146 頁

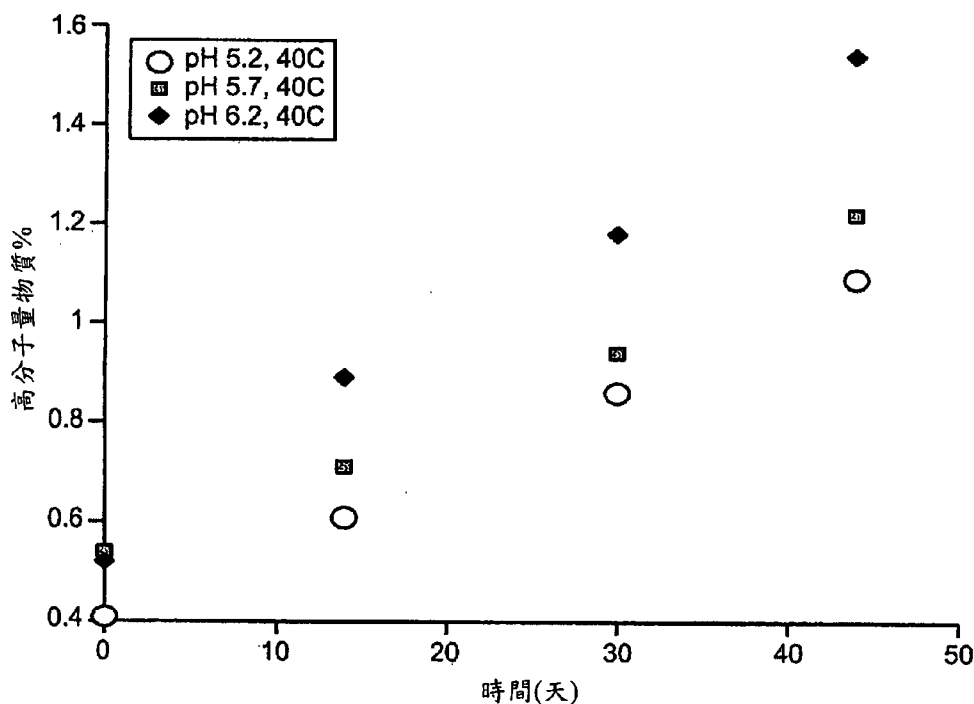
(54) 名稱

抗-C-MET 抗體調配物

ANTI-C-MET ANTIBODY FORMULATIONS

(57) 摘要

本文提供包含單臂抗-c-met 抗體之醫藥調配物及其用途。





(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201306866 A1

(43) 公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 16 日

(21) 申請案號：101123655

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 29 日

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

C07K16/18 (2006.01)

(30) 優先權：2011/06/30 美國

61/503,513

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

美國

(72) 發明人：德米勒 巴什米 DEMEULE, BARTHELEMY (CH) ; 卡巴寇夫 布魯斯

KABAKOFF, BRUCE (US) ; 劉俊 LIU, JUN (US) ; 皮洛斯 尼可 PIROS, NICOLE

(US) ; 陸錢 ZHU, QING (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：9 共 146 頁

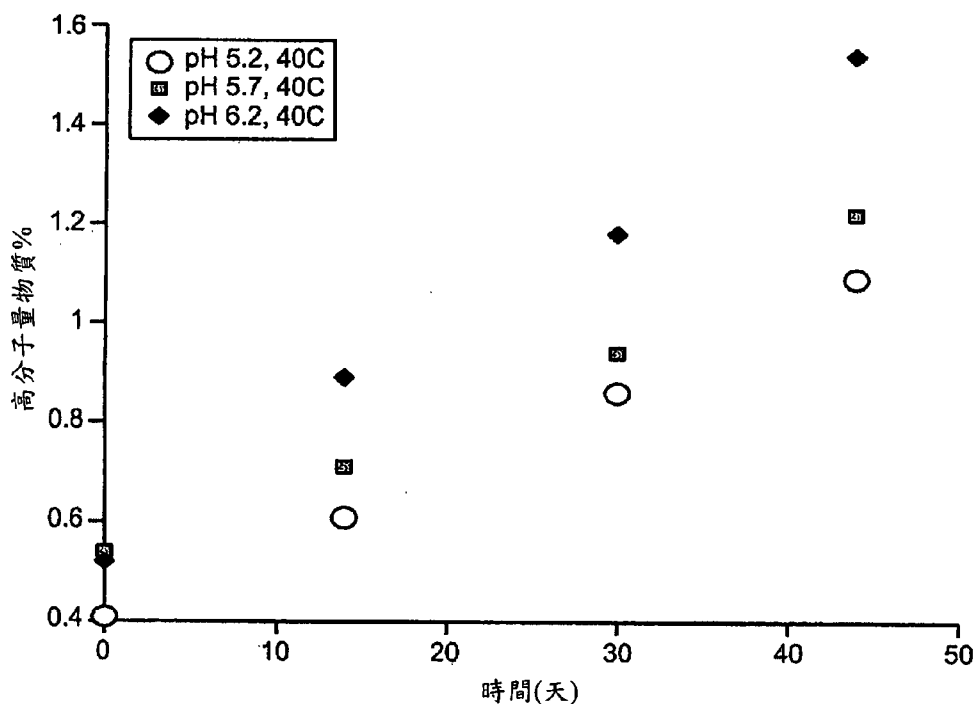
(54) 名稱

抗-C-MET 抗體調配物

ANTI-C-MET ANTIBODY FORMULATIONS

(57) 摘要

本文提供包含單臂抗-c-met 抗體之醫藥調配物及其用途。



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101123655

※申請日：101.6.29

※IPC 分類：A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

抗-C-MET抗體調配物

ANTI-C-MET ANTIBODY FORMULATIONS

二、中文發明摘要：

本文提供包含單臂抗-c-met抗體之醫藥調配物及其用途。

三、英文發明摘要：

Provided herein are pharmaceutical formulations comprising a one-armed, anti-c-met antibody and uses of the same.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(4)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本文提供包含抗-c-met抗體之醫藥調配物及其用途。

[相關申請案之交互參照]

本申請案主張對2011年6月30日提出申請之美國專利申請案61/503,513之優先權益，其全部內容以整體引用方式併入本文中。

### 序列表

本申請案含有序列表，其以ASCII格式經由EFS-Web呈送且其全部內容以引用方式併入本文中。該於2012年2月16日創建之ASCII拷貝命名為PR4690US.txt且大小為21,878位元組。

### 【先前技術】

將賦形劑添加至醫藥調配物中以輔助活性化合物之穩定。賦形劑與活性化合物之相容性對於醫藥調配物之品質及穩定性至關重要。儘管賦形劑對於活性化合物之穩定較為重要，但賦形劑可引起以下問題：賦形劑可降解且因此損失其穩定機制或其可產生與活性化合物相互作用之降解物。

活性化合物為多肽(例如抗體)之醫藥調配物可構成特別問題，此乃因多肽通常比傳統有機及無機分子更大且更複雜(例如，除複雜三維結構外，多肽亦具有多個官能基)。另外，對於欲保持生物學活性之多肽而言，醫藥多肽調配物必須至少保持多肽胺基酸之核心序列之構形完整性未受損，而同時維持醫藥多肽調配物之物理及化學穩定性。賦

形劑通常在水溶液中穩定；然而，醫藥多肽調配物中之賦形劑可與多肽相互作用，從而經受調配物之降解，且可阻止蛋白質穩定或降解物可與多肽相互作用，從而構成挑戰(例如活性損失)。因此，評估醫藥調配物之非活性組份與多肽活性劑之相互作用對於確保化學及物理穩定性至關重要。

聚山梨醇酯係用於針對界面誘導之聚集及表面吸附穩定活性化合物之非離子表面活性劑。聚山梨醇酯可有效抵抗各種應力，例如攪動(例如，振盪或攪拌)、冷凍/解凍及凍乾。在醫藥多肽調配物中，聚山梨醇酯使至表面之吸附最小化並降低氣-液界面表面張力及因此蛋白質變性速率。損失醫藥調配物中之聚山梨醇酯可導致調配物不穩定。此外，聚山梨醇酯可因氧化及水解而降解，此可降低在長存架壽命內醫藥調配物中聚山梨醇酯之表觀濃度。聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20)可經裂解而產生降解物(例如，游離月桂酸及去水山梨醇聚氧乙烯側鏈)。該等聚山梨醇酯降解物之表面活性低於非降解聚山梨醇酯且因此可損害醫藥調配物之化學及物理穩定性。此外，一些聚山梨醇酯降解物不可溶解，且若其不被完整聚山梨醇酯溶解，即，若降解聚山梨醇酯20:完整聚山梨醇酯20之比率過高，則可形成粒子。

聚山梨醇酯之降解速率及程度受活性化合物之化學及物理性質影響，且聚山梨醇酯之穩定能力可在包含不同活性化合物之不同醫藥調配物之間變化。尤其由於蛋白質調配

物中包括聚山梨醇酯以穩定蛋白質，因此醫藥多肽調配物中聚山梨醇酯濃度之降低及降解物分子之累積係蛋白質穩定性之潛在擔憂。

已報導靶向HGF/c-met途徑之諸多分子。該等分子包括c-met及抗-c-met抗體之一部分細胞外結構域，例如彼等闡述於以下文獻中者：US 5,686,292；Martens, T.等人，*Clin. Cancer Res.* 12 (20 Pt. 1):6144 (2006)；US 6,468,529；WO2006/015371；WO2007/063816及WO2010/045345。已顯示抗-c-met抗體之二價形式促進二聚化並導致c-met活化(激動功能)，而相反已顯示單價抗體抑制c-met活性(拮抗功能)。對於需要拮抗功能之病理學病況之治療而言，抗-c-met抗體之二價性可導致不合意之激動效應，且因此，需要單價特性以確保在抗-c-met抗體結合至用於治療病理學病況之靶後之拮抗活性。Fab片段及單臂抗體係單價抗體之實例。單臂抗體之半衰期通常比Fab長。然而，由於單臂抗體包含單一輕鏈及單一重鏈(以及額外Fc區)，因此若單臂抗體結構不穩定，則多肽可潛在地與兩條重鏈及兩條輕鏈形成二價抗體。單價抗體之聚集(多聚物及寡聚物之形成)及/或不能維持包含抗-c-met抗體之醫藥調配物中之單價結構可導致不合意之激動效應。因此，使醫藥調配物中之抗-c-met抗體聚集最小化尤其重要。因此，儘管靶向HGF/c-met途徑之分子已有顯著進展，但仍需要使c-met抗體之聚集最小化之穩定醫藥調配物。

本文引用之所有參考文獻(包含專利申請案及公開案)之

全部內容皆以引用方式併入本文中。

### 【發明內容】

本文提供包含抗-c-met抗體之醫藥調配物。在一些實施例中，醫藥調配物係液體醫藥調配物。在一些實施例中，醫藥調配物係穩定醫藥調配物。在一些實施例中，醫藥調配物係穩定液體醫藥調配物。在一些實施例中，抗-c-met抗體係拮抗性抗-c-met抗體。

例如，本文提供包含以下之醫藥調配物：(a)抗-c-met抗體；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸緩衝液；(c)醣類；及(d)聚山梨醇酯，其中該聚山梨醇酯係以大於0.02% w/v存在。

在該等調配物中任一者之一些實施例中，抗-c-met抗體包含含有序列KSSQSLLYTSSQKNYLA (SEQ ID NO:1)之HVR-L1、含有序列WASTRES (SEQ ID NO:2)之HVR-L2、含有序列QQYYAYPWT (SEQ ID NO:3)之HVR-L3、含有序列GYTFTSYWLH (SEQ ID NO:4)之HVR-H1、含有序列GMIDPSNSDTRFNPNFKD (SEQ ID NO:5)之HVR-H2及含有序列ATYRSYVTPLDY (SEQ ID NO:6)之HVR-H3。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含(a)包含以下序列之重鏈可變結構域：  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQ  
APGKGLEWVGMIDPSNSDTRFNPNFKDRFTISADTSKNTA  
YLQMNSLRAEDTAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGTLVTVSS  
(SEQ ID NO:19)及(b)包含以下序列之輕鏈可變結構域：  
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAW  
YQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTI



SSLQPEDFATYYCQQYYAYPWTFGQGKVEIKR (SEQ ID NO:20)。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含單一抗原結合臂且包含Fc區，其中該Fc區包含第一及第二Fc多肽，且其中該等第一及第二Fc多肽係存在於複合物中。在一些實施例中，該等第一及第二Fc多肽形成與包含該抗原結合臂之Fab分子相比增加該抗體片段之穩定性之Fc區。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:19、CH1序列及第一Fc多肽之第一多肽，以及(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:20及CL1序列之第二多肽。在一些實施例中，抗-c-met抗體進一步包含(c)包含第二Fc多肽之第三多肽。在一些實施例中，第一Fc多肽包含繪示於圖2中之Fc序列(SEQ ID NO: 17)且第二Fc多肽包含繪示於圖3中之Fc序列(SEQ ID NO: 18)。在一些實施例中，抗-c-met抗體係昂拉妥珠單抗(onartuzumab)。在一些實施例中，抗-c-met抗體與昂拉妥珠單抗結合相同表位。

在任一調配物之一些實施例中，抗-c-met抗體係以介於約10 mg/mL與約100 mg/mL(例如約15 mg/mL與約75 mg/mL)之間之濃度存在。在一些實施例中，抗-c-met抗體係以約60 mg/mL之濃度存在。

在任一調配物之一些實施例中，醣類係以約75 mM至約200 mM(例如，約100 mM至約150 mM)之濃度存在。在一些實施例中，醣類係以約120 mM之濃度存在。在一些實施例中，醣類係二糖。在一些實施例中，二糖係海藻糖。在一些實施例中，二糖係蔗糖。

在任一調配物之一些實施例中，組胺酸緩衝液之濃度係約1 mM至約50 mM (例如約1 mM至約25 mM)。在一些實施例中，組胺酸緩衝液之濃度係約10 mM。在一些實施例中，組胺酸緩衝液係組胺酸乙酸鹽。

在任一調配物之一些實施例中，聚山梨醇酯係以大於0.02%且小於約0.1%之濃度存在。在一些實施例中，聚山梨醇酯係以約0.04%之濃度存在。在一些實施例中，聚山梨醇酯係聚山梨醇酯20。

在任一調配物之一些實施例中，調配物經稀釋劑(例如，0.9% NaCl)稀釋。在一些實施例中，抗-c-met抗體係以約1 mg/mL之濃度存在。

本文提供抑制c-met活化之細胞增殖之方法，該方法包含使細胞或組織與有效量之本文所述醫藥調配物(例如，在稀釋後)接觸。

本文亦提供調節與HGF/c-met信號傳導軸失調相關之疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量之本文所述醫藥調配物(例如，在稀釋後)。

本文進一步提供治療患有增殖性病症之個體之方法，該方法包含向該個體投與有效量之本文所述醫藥調配物(例如，在稀釋後)。在一些實施例中，增殖性病症係癌症。在一些實施例中，癌症係肺癌(非小細胞肺癌(NSCLC))、神經膠母細胞瘤、胰腺癌、肉瘤、腎細胞癌、肝細胞癌、胃癌、結腸直腸癌及/或乳癌。在一些實施例中，該方法進一步包含第二治療劑。

本文提供製備本文所述醫藥調配物之方法。

另外，本文提供包含容器之製造物件，其中含有本文所述醫藥調配物(例如，在稀釋後)。本文亦提供製備包含本文所述醫藥調配物(例如，在稀釋後)之製造物件之方法。

### 【實施方式】

本文提供包含抗-c-met抗體之穩定醫藥調配物。在一些實施例中，抗-c-met抗體係拮抗性抗-c-met抗體。在一些實施例中，抗-c-met抗體係單價抗-c-met抗體。另外，提供包含抗-c-met抗體醫藥調配物之套組及製造物件以及抗-c-met抗體醫藥調配物之用途。

#### I. 定義

術語「醫藥調配物」係指呈使得活性化合物之生物學活性有效之此形式且不含有對投與該調配物之個體有毒之其他組份的製劑。「醫藥上可接受之」賦形劑(媒劑、添加劑)係彼等可合理地投與個體以提供有效劑量之活性化合物者。

「穩定」調配物係在儲存後及/或在投與期間(例如，在於IV袋中稀釋後)其中之多肽基本上保持其物理穩定性及/或化學穩定性及/或生物學活性者。量測蛋白質穩定性之各種分析技術可於業內獲得且綜述於(例如) *Peptide and Protein Drug Delivery*, 247-301, Vincent Lee編輯，Marcel Dekker公司，New York, N.Y., Pubs. (1991)及 Jones, A. *Adv. Drug Delivery Rev.* 10: 29-90 (1993)中。可於所選時間段之所選溫度下量測穩定性。

若於給定時間下之化學穩定性使得認為多肽仍保持其生物學活性及可接受之安全特性，例如，如藉由 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Guidelines 所測定(例如，商業上可接受程度之聚集、沈澱及/或變性，例如，根據對色彩及/或透明度之目測檢查或如藉由UV光散射或藉由尺寸排除層析所量測)，則該蛋白質於醫藥調配物中「保持其物理穩定性」。

若於給定時間下之化學穩定性使得認為多肽仍保持其生物學活性，則該蛋白質於醫藥調配物中「保持其化學穩定性」。可藉由檢測並量化蛋白質之化學改變形式來評價化學穩定性。化學改變可涉及大小修飾(例如，剪切)，其可使用(例如)尺寸排除層析、SDS-PAGE及/或基質輔助雷射脫附離子化/飛行時間質譜術(MALDI/TOF MS)評估。其他類型之化學改變包括可藉由(例如)離子交換層析評估之電荷改變。

「醫藥上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成份外對個體無毒之成份。醫藥上可接受之載劑包括(但不限於)緩衝液、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

「組胺酸緩衝液」係包含組胺酸離子之緩衝液。

「糖」在本文中包含一般組成 $(\text{CH}_2\text{O})_n$ 及其衍生物。

「抗-c-met抗體」及「結合c-met之抗體」係指能夠以足夠親和力結合c-met從而使得該抗體可用作靶向c-met中之診斷劑及/或治療劑的抗體。在一些實施例中，抗-c-met抗

體與不相關非-c-met蛋白質之結合程度小於該抗體與c-met之結合的約10%，如藉由(例如)放射免疫分析(RIA)所量測。在一些實施例中，結合至c-met之抗體之解離常數(Kd)係 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.001 \text{ nM}$  (例如， $10^{-8} \text{ M}$ 或更小，例如 $10^{-8} \text{ M}$ 至 $10^{-13} \text{ M}$ ，例如， $10^{-9} \text{ M}$ 至 $10^{-13} \text{ M}$ )。在一些實施例中，抗-c-met抗體結合至在來自不同物種之c-met間保守的c-met表位。

術語「抗體」係在最廣泛意義上使用且明確涵蓋單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)、單價抗體、多價抗體及抗體片段(只要其展現期望生物學活性)(例如，Fab及/或單臂抗體)。

抗體之「類別」係指其重鏈所具有之恆定結構域或恆定區之類型。存在5大類抗體：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且該等類別中之若干可進一步分成子類(同種型)，例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及IgA2。對應於不同類別之免疫球蛋白之重鏈恆定結構域分別稱為 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 及 $\mu$ 。

「抗體片段」係指除完整抗體外之分子，其包含完整抗體中結合完整抗體所結合之抗原的一部分。抗體片段之實例包括(但不限於) Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、雙鏈抗體、直鏈抗體、單鏈抗體分子(例如scFv)及自抗體片段形成之多特異性抗體。

術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中

可互換使用，其係指具有實質上與天然抗體結構相似之結構或具有含有如本文所定義Fc區之重鏈的抗體。

「阻斷」抗體或「拮抗性」抗體係顯著抑制(部分或完全)其所結合抗原之生物學活性者。

「結合至相同表位之抗體」(作為參考抗體)係指在競爭分析中將參考抗體與其抗原之結合阻斷50%或更高的抗體，且反之，參考抗體在競爭分析中將該抗體與其抗原之結合阻斷50%或更高。實例性競爭分析提供於本文中。

出於本文目的，「受體人類框架」係包含源自人類免疫球蛋白框架或人類共有框架之輕鏈可變結構域(VL)框架或重鏈可變結構域(VH)框架之胺基酸序列的框架，如下文所定義。「源自」人類免疫球蛋白框架或人類共有框架之受體人類框架可包含其相同胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸變化之數目為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或更小或2或更小。在一些實施例中，VL受體人類框架之序列與VL人類免疫球蛋白框架序列或人類共有框架序列一致。

術語「可變區」或「可變結構域」係指抗體重鏈或輕鏈中參與使抗體與抗原結合之結構域。天然抗體之重鏈及輕鏈之可變結構域(分別為VH及VL)通常具有相似結構，其中每一結構域皆包含4個保守框架區(FR)及三個超變區(HVR)。(例如，參見，Kindt等人Kuby Immunology，第6版，W.H. Freeman and Co.，第91頁(2007)。)單一VH或VL

結構域可足以賦予抗原結合特異性。此外，結合特定抗原之抗體可使用來自結合該抗原之抗體之VH或VL結構域分離以分別篩選互補VL或VH結構域文庫。例如，參見Portolano等人，*J. Immunol.* 150:880-887 (1993)；Clarkson等人，*Nature* 352:624-628 (1991)。

本文所用術語「超變區」或「HVR」係指抗體可變結構域區中序列具有超變性及/或形成結構上經界定之環(「超變環」)中的每一者。通常，天然四鏈抗體包含六個HVR；三個位於VH中(H1、H2、H3)，且三個位於VL中(L1、L2、L3)。HVR通常包含來自超變環及/或來自「互補決定區」(CDR)之胺基酸殘基，後者具有最高序列可變性及/或參與抗原識別。實例性超變環出現於胺基酸殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)處。(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)。)實例性CDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)出現於L1之胺基酸殘基24-34、L2之50-56、L3之89-97、H1之31-35B、H2之50-65及H3之95-102處。(Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)。)除VH中之CDR1外，CDR通常包含形成超變環之胺基酸殘基。CDR亦包含「特異性決定殘基」或「SDR」，其係接觸抗原之殘基。SDR含於CDR中稱為縮短-CDR (abbreviated-CDR)或a-CDR之區域內。實例性a-

CDR (a-CDR-L1、a-CDR-L2、a-CDR-L3、a-CDR-H1、a-CDR-H2及a-CDR-H3)出現於L1之胺基酸殘基31-34、L2之50-55、L3之89-96、H1之31-35B、H2之50-58及H3之95-102處(參見Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))。除非另有指示,否則可變結構域中之HVR殘基及其他殘基(例如,FR殘基)在本文中係根據Kabat等人所述編號(見上文)。

「框架」或「FR」係指除超變區(HVR)殘基外之可變結構域殘基。可變結構域之FR通常由4個FR結構域FR1、FR2、FR3及FR4組成。因此,HVR及FR序列通常出現於VH(或VL)中之下列序列中:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

本文所用片語「N端截短重鏈」係指包含全長免疫球蛋白重鏈之部分而非全部之多肽,其中缺失部分係彼等通常位於重鏈之N端區上者。缺失部分可包括(但不限於)可變結構域、CH1及鉸鏈序列之部分或全部。通常,若不存在野生型鉸鏈序列,則N端截短重鏈中之其餘恆定結構域將包含能連接至另一Fc序列(即,本文所述「第一」Fc多肽)之組份。例如,該組份可係能形成二硫連接之經修飾殘基或經添加半胱胺酸殘基。

本文所用術語「Fc區」通常係指包含免疫球蛋白重鏈之C端多肽序列之二聚物複合物,其中C端多肽序列係可藉由木瓜蛋白酶消化完整抗體獲得者。Fc區可包含天然或變體Fc序列。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc序列之界限可有所不



同，但人類IgG重鏈Fc序列通常界定為自約位置Cys226處之胺基酸殘基，或自約位置Pro230處伸延至Fc序列之羧基端。然而，可存在或可不存在Fc區之C端離胺酸(Lys447)。免疫球蛋白之Fc序列通常包含兩個恆定結構域、CH2結構域及CH3結構域且視情況包含CH4結構域。「Fc多肽」在本文中意指構成Fc區之多肽中之一者。可自任何適宜免疫球蛋白(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞型、IgA、IgE、IgD或IgM)獲得Fc多肽。在一些實施例中，Fc多肽包含野生型鉸鏈序列之一部分或全部(通常於其N端)。在一些實施例中，Fc多肽不包含功能或野生型鉸鏈序列。

「Fc受體」或「FcR」描述結合至抗體之Fc區之受體。在一些實施例中，FcR係天然人類FcR。在一些實施例中，FcR係結合IgG抗體者( $\gamma$ 受體)且包括Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RII及Fc $\gamma$ RIII亞類之受體，包括彼等受體之等位基因變體及選擇性剪接形式。Fc $\gamma$ RII受體包括具有相似胺基酸序列之Fc $\gamma$ RIIA(「活化受體」)及Fc $\gamma$ RIIB(「抑制受體」)，該等胺基酸序列主要在其細胞質結構域方面不同。活化受體Fc $\gamma$ RIIA在其胞質結構域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基序(ITAM)。抑制受體Fc $\gamma$ RIIB在其胞質結構域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制基序(ITIM)。(例如，參見Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。FcR綜述於(例如)以下文獻中：Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)；Capel等人，*Immunomethods* 4:25-34

(1994)；及 de Haas 等人，*J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)。在本文中，術語「FcR」涵蓋其他FcR，包括彼等欲在將來鑑別者。

術語「Fc受體」或「FcR」亦包括負責將母體IgG轉移至胎中FcRn (Guyer等人，*J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人，*J. Immunol.* 24:249 (1994))及調節免疫球蛋白穩態之新生受體。量測與FcRn之結合之方法為業內已知(例如，參見Ghetie and Ward., *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997)；Ghetie等人，*Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997)；Hinton等人，*J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004)；WO 2004/92219 (Hinton等人)。

可(例如)在表現人類FcRn之轉基因小鼠或經轉染人類細胞系中或在投與具有變體Fc區之多肽之靈長類動物中分析活體內與人類FcRn之結合及人類FcRn高親和力結合多肽之血清半衰期。WO 2000/42072 (Presta)闡述具有經改良或減少之與FcR之結合之抗體變體。例如，亦參見Shields等人*J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001)。

本文所用「鉸鏈區」、「鉸鏈序列」及其變化形式包括業內已知之含義，其闡釋於(例如)以下文獻中：Janeway等人，*Immuno Biology: the immune system in health and disease*, (Elsevier Science有限公司，NY)(第4版，1999)；Bloom等人，*Protein Science* (1997), 6:407-415；Humphreys等人，*J. Immunol. Methods* (1997), 209:193-202。

除非另有說明，否則表達「多價抗體」在本說明書中用

於表示包含3個或更多個抗原結合位點之抗體。多價抗體較佳經改造以具有3個或更多個抗原結合位點且通常不為天然序列IgM或IgA抗體。

「Fv」片段係含有完整抗原識別及結合位點之抗體片段。此區係由一個重鏈可變結構域與一個輕鏈可變結構域緊密締合之二聚物組成，其在自然界中(例如在scFv中)可係共價締合。在此構型中，每一可變結構域之3個HVR相互作用以界定 $V_H$ - $V_L$ 二聚物之表面上之抗原結合位點。6個HVR或其亞群共同賦予抗體以抗原結合特異性。然而，即使單一可變結構域(或Fv之一半，其僅包含3個對抗原具有特異性之HVR)亦具有識別並結合抗原之能力，但其親和力通常低於完整結合位點。

「Fab」片段含有輕鏈之可變及恆定結構域以及重鏈之可變結構域及第一恆定結構域(CH1)。F(ab')<sub>2</sub>抗體片段包含Fab片段對，其通常在其羧基端附近藉由介於其間之鉸鏈半胱氨酸共價連接。抗體片段之其他化學偶合亦為已知。

本文所用片語「抗原結合臂」係指抗體片段之具有特異性結合所關注靶分子之能力的組成部分。通常且較佳地，抗原結合臂係免疫球蛋白多肽序列(例如，免疫球蛋白輕鏈及重鏈之HVR及/或可變結構域序列)之複合物。

「單鏈Fv」或「scFv」抗體片段包含抗體之 $V_H$ 及 $V_L$ 結構域，其中該等結構域係以單一多肽鏈存在。通常，Fv多肽進一步在 $V_H$ 結構域與 $V_L$ 結構域之間包含多肽連接體，其使

scFv能形成用於抗原結合之期望結構。關於scFv之綜述，參見Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第113卷，Rosenburg及Moore編輯Springer-Verlag, New York，第269-315頁(1994)。

術語「雙鏈抗體」係指具有兩個抗原結合位點之小抗體片段，該等片段包含連接至相同多肽鏈( $V_H$ 及 $V_L$ )中之輕鏈可變結構域( $V_L$ )之重鏈可變結構域( $V_H$ )。藉由使用過短而不會允許在相同鏈上兩個結構域之間配對之連接體，迫使該等結構域與另一鏈之互補結構域配對並形成兩個抗原結合位點。雙鏈抗體更全面地闡述於(例如) EP 404,097；WO 93/11161；及Hollinger等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)中。

表達「線性抗體」係指闡述於Zapata等人，*Protein Eng.*, 8(10):1057-1062 (1995)中之抗體。簡言之，該等抗體包含隨機Fd區段對( $V_H-C_{H1}-V_H-C_{H1}$ )，其與互補輕鏈多肽一起形成抗原結合區對。線性抗體可具有雙特異性或單特異性。

本文所用術語「單株抗體」係指自實質上同源抗體群體獲得的抗體，亦即，包含該群體之個別抗體相同及/或結合相同表位，可能之變體抗體除外，例如，含有天然突變或在產生單株抗體製劑期間產生之變體，此等變體通常以少量存在。與通常包括針對不同決定簇(表位)之不同抗體的多株抗體製劑相比，單株抗體製劑之每一單株抗體針對抗原上之單個決定簇。因此，修飾語「單株」指示自抗體

之實質上同源群體獲得之抗體之特徵，且不應理解為需要藉由任一特定方法產生該抗體。例如，欲使用單株抗體可藉由各種技術製得，包括(但不限於)雜交瘤法、重組DNA法、噬菌體展示法及利用含有全部或部分之人類免疫球蛋白基因座之轉基因動物之方法，本文中闡述該等方法及製備單株抗體之其他實例性方法。

術語「嵌合」抗體係指重鏈及/或輕鏈之一部分源自特定源或物種、而重鏈及/或輕鏈之其餘部分源自不同源或物種的抗體。

「人類共有框架」係代表在選擇人類免疫球蛋白VL或VH框架序列中最普遍存在之胺基酸殘基之框架。通常，人類免疫球蛋白VL或VH序列之選擇係來自可變結構域序列亞組。通常，序列亞組係如Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，NIH公開案91-3242, Bethesda MD (1991)，第1-3卷中之亞組。在一個實施例中，對於VL而言，亞組係如Kabat等人所述之亞組κI (見上文)。在一個實施例中，對於VH而言，該亞組係如Kabat等人所述之III亞組(見上文)。

「人類化」抗體係指包含來自非人類HVR之胺基酸殘基及來自人類FR之胺基酸殘基的嵌合抗體。在某些實施例中，人類化抗體將包含實質上全部之至少一個且通常兩個可變結構域，其中全部或實質上全部之HVR (例如，CDR) 對應於非人類之彼等HVR，且全部或實質上全部之FR對應於人類抗體之彼等FR。人類化抗體視情況可包含源自人類

抗體之抗體恆定區域的至少一部分。抗體之「人類化形式」(例如，非人類抗體)係指已經受人類化之抗體。

「人類抗體」係具有對應於如下抗體之胺基酸序列的胺基酸序列者：其由人類或人類細胞產生或源自利用人類抗體譜或其他編碼人類抗體之序列之非人類源。此人類抗體之定義明確排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。

「裸抗體」係指不與異源部分(例如，細胞毒性部分)或放射性標記偶聯之抗體。裸抗體可存在於醫藥調配物中。

「天然抗體」係指具有不同結構之天然免疫球蛋白分子。例如，天然IgG抗體係約150,000道爾頓(Dalton)之異源四聚體糖蛋白，其係由二硫鍵鍵結之兩條相同輕鏈及兩條相同重鏈構成。自N-至C端，每一重鏈具有可變區(VH)，亦稱為可變重鏈結構域或重鏈可變結構域，隨後為三個恆定結構域(CH1、CH2及CH3)。類似地，自N-至C端，每一輕鏈依次具有可變區(VL)(亦稱為可變輕鏈結構域或輕鏈可變結構域)及恆定輕鏈(CL)結構域。基於抗體恆定結構域之胺基酸序列，可將該抗體之輕鏈分配為兩種類型中之一者，稱為卡帕型( $\kappa$ )及拉姆達( $\lambda$ )。

「親和力」係指分子(例如，抗體)之單一結合位點與其結合配偶體(例如，抗原)間之非共價相互作用之總和強度。除非另有說明，否則本文所用「結合親和力」係指反映結合對之成員(例如，抗體及抗原)間之1:1相互作用的固有結合親和力。分子X對於其配偶體Y之親和力通常可由解離常數(Kd)表示。可藉由業內已知之常用方法(包括彼

等本文所述者)來量測親和力。用於量測結合親和力之具體闡釋性及實例性實施例闡述於下文中。

「親和力成熟」抗體係指與不具有變化之親代抗體相比在一或多個HVR中具有一或多個變化的抗體，此等變化使得可改良抗體對於抗原之親和力。

具有指定抗體之「生物學特性」之抗體係具有該抗體中使其可與結合相同抗原之其他抗體相區別之一或多種生物學特性之抗體。

抗體之「功能抗原結合位點」係能結合靶抗原者。抗原結合位點之抗原結合親和力不必與獲得抗原結合位點之親代抗體一樣強，但結合抗原之能力必須可使用已知用於評估抗體與抗原之結合之多種方法中之任一者量測。此外，本文中之多價抗體之每一抗原結合位點之抗原結合親和力無需定量相同。對於本文中之多聚抗體而言，功能抗原結合位點之數目可使用超速離心分析來評估，如美國專利申請公開案第20050186208號之實例2中所述。根據此分析方法，組合不同比率之靶抗原與多聚抗體並假設功能結合位點之不同數目來計算複合物之平均分子量。比較該等理論值與所得實際實驗值來評估功能結合位點之數目。

「物種依賴性抗體」係與第一哺乳動物物種之抗原之結合親和力比其與第二哺乳動物物種之該抗原之同源物之結合親和力強者。通常，物種依賴性抗體「特異性結合」至人類抗原(即結合親和力( $K_d$ )值不超過約 $1 \times 10^{-7}$  M、較佳不超過約 $1 \times 10^{-8}$  M且最佳不超過約 $1 \times 10^{-9}$  M)，但與第二非人

類哺乳動物物種之抗原之同源物的結合親和力係其與該人類抗原之結合親和力的至少約1/50或至少約1/500或至少約1/1000。物種依賴性抗體可係如上文所定義各種類型抗體中之任一者。在一些實施例中，物種依賴性抗體係人類化或人類抗體。

「經分離」抗體係自其天然環境組份分離者。在一些實施例中，將抗體純化至具有大於95%或99%之純度，如藉由(例如)電泳(例如，SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如，離子交換或反相HPLC)所測定。關於評價抗體純度之方法之綜述，例如，參見Flatman等人，*J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

本文所用術語「實質上相似」或「實質上相同」係指兩個數值(例如，一個值與抗體相關且另一者與參考/比較抗體相關)之間之足夠高相似度使得熟習此項技術者會認為該兩個值間之差異在藉由該等值(例如，Kd值)所量測生物學特性之背景下具有較少或不具有生物學及/或統計學顯著性。

本文所用片語「實質上減少」或「實質上不同」係指兩個數值(通常一個值與分子相關且另一值與參考/比較分子相關)之間之足夠高差異度使得熟習此項技術者會認為該兩個值間之差異在藉由該等值(例如，Kd值)所量測生物學特性之背景下具有統計學顯著性。

「效應子功能」係指彼等可歸因於抗體之Fc區之生物學活性，其可隨抗體同種型而有所變化。抗體效應子功能之



實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；及B細胞活化。

「免疫偶聯物」係偶聯至一或多個異源分子(包括但不限於細胞毒性劑)之抗體。

本文所用術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素(例如， $\text{At}^{211}$ 、 $\text{I}^{131}$ 、 $\text{I}^{125}$ 、 $\text{Y}^{90}$ 、 $\text{Re}^{186}$ 、 $\text{Re}^{188}$ 、 $\text{Sm}^{153}$ 、 $\text{Bi}^{212}$ 、 $\text{P}^{32}$ 、 $\text{Pb}^{212}$ 及Lu之放射性同位素)；化學治療劑或藥物(例如胺甲蝶呤、阿黴素(adriamicin)、長春花生物鹼(vinca alkaloid)(長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、依託泊苷(etoposide))、多柔比星(doxorubicin)、美法倫(melphalan)、絲裂黴素C(mitomycin C)、瘤克寧錠(chlorambucil)、唐黴素(daunorubicin)或其他嵌入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，例如溶核酶；抗生素；毒素，例如來自細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶促活性毒素，包括其片段及/或變體；及下文所揭示之各種抗腫瘤劑或抗癌劑。

「病症」係自用本文所述物質/分子或方法治療受益之任何病況。此包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所討論病症之彼等病理學病況。本文欲治療病症之非限制性實例包括惡性及良性腫瘤；非白血病及惡性腫瘤；神經元病症、神經膠質病症、星狀細胞病症、下丘腦

及其他腺體病症、巨噬細胞病症、上皮病症、間質病症及囊胚腔病症；及發炎病症、免疫學病症及其他血管生成相關病症。

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

本文所用「腫瘤」係指所有贅瘤性細胞生長及增殖(無論惡性抑或良性)以及所有癌前期及癌性細胞及組織。本文所提及之術語「癌症」、「癌性」、「細胞增殖性病症」、「增殖性病症」及「腫瘤」並不相互排斥。

術語「癌症」及「癌性」係指或闡述哺乳動物之通常特徵在於細胞生長/增殖失調之生理學病況。癌症之實例包括(但不限於)癌、淋巴瘤(例如，何傑金氏(Hodgkin's)及非何傑金氏淋巴瘤)、胚細胞瘤、肉瘤及白血病。此等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃腸癌、胰腺癌、神經膠質瘤、宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝細胞瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌、唾液腺癌、腎癌、肝癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌、白血病及其他淋巴組織增殖性病症及各種類型之頭頸癌。在一些實施例中，癌症係三陰性(ER-、PR-、HER2-)癌症。在一些實施例中，癌症係三陰性轉移性乳癌，包括任何經組織學確認之患有局部復發性或轉移性疾病之乳房三陰性(ER-、PR-、HER2-)腺癌，例如，其中局

部復發性疾病不適於具有治療性目的之切除。

「轉移」意指癌症自其原發位點擴散至機體中之其他位置。癌細胞可脫離原發性腫瘤，滲透至淋巴管及血管中，經過血流循環，且在機體別處之正常組織中之遠端病灶(轉移)中生長。轉移可係局部或遠端轉移。轉移係依序過程，其視腫瘤細胞而定，該等細胞自原發性腫瘤脫離，在血流中行進，且停在遠端位點處。在新位點，細胞建立血液供應且可生長而形成危及生命之團塊。腫瘤細胞內之刺激性與抑制性分子途徑二者調節此性質，且腫瘤細胞與遠端位點中宿主細胞間之相互作用亦顯著。

本文所用「治療(treatment)」(及其語法變化形式，例如「treat」或「treating」)係指試圖改變所治療個體之自然病程的臨床幹預，且可出於預防性目的或在臨床病理學過程期間實施。治療之合意效應包括(但不限於)預防疾病發生或復發、減輕症狀、減弱疾病之任何直接或間接病理結果、預防轉移、降低疾病進展速率、改善或緩和疾病狀態及緩解或改良預後。在一些實施例中，使用抗體來延遲疾病發生或減緩疾病進展。

藥劑(例如，醫藥調配物)之「有效量」係指在所需時間段內以所需劑量有效達成期望治療或預防結果之量。

「治療有效量」係指治療劑治療或預防哺乳動物之疾病或病症之量。在癌症之情形下，治療劑之治療有效量可達成以下目的：減少癌細胞數目；減小原發性腫瘤大小；抑制(即，在一定程度上減緩且較佳終止)癌細胞浸潤至周邊

器官中；抑制(即，在一定程度上減緩且較佳終止)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一或多種與病症相關之症狀。在藥物可預防生長及/或殺傷現有癌細胞之程度上，其可具有細胞生長抑制性及/或細胞毒性。對於癌症療法而言，可(例如)藉由評價存活持續時間、疾病進展時間(TTP)、反應速率(RR)、反應持續時間及/或生命品質來量測活體內功效。

「個體(individual或subject)」係哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)馴養動物(例如，牛、綿羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如，人類及非人類靈長類動物，例如猴)、兔及齧齒類動物(例如，小鼠及大鼠)。在某些實施例中，個體係人類。

術語「抗癌療法」係指用於治療癌症之療法。抗癌治療劑之實例包括(但不限於)(例如)化學治療劑、生長抑制劑、細胞毒性劑、用於輻射療法中之藥劑、抗血管生成劑、細胞凋亡劑、抗微管蛋白劑及用於治療癌症之其他藥劑、抗-CD20抗體、血小板源生長因子抑制劑(例如，格列衛™(Gleevec™)(甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))、COX-2抑制劑(例如，塞來考昔(celecoxib))、干擾素、細胞介素、結合至以下靶PDGFR- $\beta$ 、BlyS、APRIL、BCMA受體中一或多者之拮抗劑(例如，中和抗體)、TRAIL/Apo2以及其他生物活性及有機化學劑等。亦包括其組合。

本文所用術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞破壞之物質。該術語意欲包括放射性同位

素(例如,  $\text{At}^{211}$ 、 $\text{I}^{131}$ 、 $\text{I}^{125}$ 、 $\text{Y}^{90}$ 、 $\text{Re}^{186}$ 、 $\text{Re}^{188}$ 、 $\text{Sm}^{153}$ 、 $\text{Bi}^{212}$ 、 $\text{P}^{32}$ 及Lu之放射性同位素); 化學治療劑(例如胺甲蝶呤、阿黴素、長春花生物鹼(長春新鹼、長春鹼、依託泊苷)、多柔比星、美法侖、絲裂黴素C、瘤克寧錠、唐黴素或其他嵌入劑); 酶及其片段, 例如溶核酶; 抗生素; 及毒素, 例如來自細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶促活性毒素, 包括其片段及/或變體; 及下文所揭示之各種抗腫瘤劑或抗癌劑。其他細胞毒性劑闡述於下文中。殺腫瘤劑引起腫瘤細胞破壞。

「化學治療劑」係指用於治療癌症之化合物。化學治療劑之實例包括烷基化劑, 例如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXAN®); 磺酸烷基酯, 例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及派泊舒凡(piposulfan); 氮丙啶, 例如苯佐替派(benzodopa)、卡波醯(carboquone)、美妥替派(meturedopa)及烏瑞替派(uredopa); 伸乙基亞胺及甲基密胺, 包括六甲密胺(altretamine)、三伸乙基密胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基密胺; 多聚乙醯(尤其係布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone));  $\delta$ -9-四氫大麻酚(屈大麻酚(dronabinol), MARINOL®);  $\beta$ -拉帕醯( $\beta$ -lapachone); 拉帕醇(lapachol); 秋水仙鹼(colchicine); 白樺脂酸(betulinic acid); 喜樹鹼(camptothecin)(包含合成類似物托泊替康(topotecan)(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康(irinotecan), CAMPTOSAR®)、乙醯基喜樹鹼(acetylcampothecin)、莨

荂素(scopolectin)及9-氨基喜樹鹼(9-aminocamptothecin)；  
苔蘚蟲素(bryostatin)；海綿聚烯酮(callystatin)；CC-1065  
(包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比  
折來新(bizelesin)合成類似物)；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；  
鬼臼酸(podophyllinic acid)；替尼泊苷(teniposide)；念珠  
藻素(cryptophycin)(尤其係念珠藻素1及念珠藻素8)；多拉  
司他汀(dolastatin)；多卡米星(duocarmycin)(包括合成類似  
物：KW-2189及CB1-TM1)；艾榴素(eleutherobin)；水鬼蕉  
鹼(pancratistatin)；葡枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制  
素(spongistatin)；氮芥(nitrogen mustard)，例如瘤克寧  
錠、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(chlorophosphamide)、  
雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、雙氯乙  
基甲胺(mechlorethamine)、鹽酸氧氮芥、美法侖、新恩比  
興(novembichin)、苯乙酸氮芥膽甾醇酯(phenesterine)、潑  
尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶  
氮芥；亞硝基脲，例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素  
(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、  
尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，  
例如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其  
係卡奇黴素 $\gamma$ 1I及卡奇黴素 $\omega$ 1I(例如，參見，Nicolaou等  
人，*Angew. Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994))；  
CDP323，其係口服 $\alpha$ -4整合素抑制劑；達內黴素  
(dynemicin)，包括達內黴素A；埃斯波黴素(esperamicin)；以  
及新製癌菌素發色團(neocarzinostatin chromophore)及相關

色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、安麩黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C(cactinomycin)、卡拉黴素(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素D(dactinomycin)、唐黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸；多柔比星(包括ADRIAMYCIN®、嗎啉基-多柔比星、氬嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星、鹽酸多柔比星脂質體注射物(DOXIL®)、多柔比星脂質體TLC D-99 (MYOCET®)、聚乙二醇化多柔比星脂質體(CAELYX®)及脫氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(例如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，例如胺甲蝶呤、吉西他濱(gemcitabine)(GEMZAR®)、替加氟(tegafur)(UFTORAL®)、卡培他濱(capecitabine)(XELODA®)、埃坡黴素(epothilone)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)(5-FU)；葉酸類似物，例如二甲葉酸

(denopterin)、胺甲蝶呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘧啶類似物，例如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘧啶、硫咪嘧啶(thiamiprine)、硫鳥嘧啶(thioguanine)；嘧啶類似物，例如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脫氧尿苷(dideoxyuridine)、脫氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，例如卡普甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺素，例如胺魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，例如亞葉酸；乙醯葡醛酸內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；雌二醇-瘤克寧錠複合物(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfornithine)；依利乙銨(elliptinium acetate)；埃坡徽素；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；蘑菇多糖；氯尼達明(lonidainine)；類美登素(maytansinoid)，例如美登素(maytansine)及柄型菌素(ansamitocins)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；尼群克林(nitraerine)；噴托他丁



(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蔥醌(losoxantrone)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多糖複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細格孢氮雜酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2'-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene)(尤其係T-2毒素、疣孢菌素A(verracurin A)、桿孢菌素(roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；烏拉坦(urethane)；長春地辛(vindesine)(ELDISINE®、FILDESIN®)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；噶薩托辛(gacytosine)；阿糖胞苷(arabinoside)(「Ara-C」)；噻替哌；紫杉烷類，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)(TAXOL®)、太平洋紫杉醇之經白蛋白改造之奈米粒子調配物(ABRAXANE™)及多西他賽(docetaxel)(TAXOTERE®)；瘤克寧錠；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺甲蝶呤；鉑藥劑，例如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)(例如，ELOXATIN®)及卡鉑(carboplatin)；長春花胺(vincas)，其可防止微管蛋白聚合形成微管，包括長春鹼(VELBAN®)、長春新鹼(ONCOVIN®)、長春地辛(ELDISINE®、FILDESIN®)及長春瑞濱(vinorelbine)(NAVELBINE®)；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蔥醌；菊白葉酸(leucovorin)；諾肖林(novantrone)；依達曲沙(edatrexate)；

道諾黴素 (daunomycin)；胺基蝶呤 (aminopterin)；伊班膦酸鹽 (ibandronate)；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)；類視色素，例如視黃酸，包括貝沙羅汀 (bexarotene)(TARGRETIN®)；雙膦酸鹽，例如氯膦酸 (clodronate)(例如，BONAFOS®或 OSTAC®)、依替膦酸鹽 (etidronate)(DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸 (zoledronic acid)/(唑來膦酸鹽)(ZOMETA®)、阿倫膦酸鹽 (alendronate)(FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽 (pamidronate) (AREDIA®)、替魯膦酸鹽 (tiludronate)(SKELID®) 或 利塞膦酸鹽 (risedronate)(ACTONEL®)；曲沙他濱 (troxacitabine)(1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，尤其係彼等抑制信號傳導路徑中與異常細胞增殖有關之基因表現者；例如，PKC- $\alpha$ 、Raf、H-Ras 及表皮生長因子受體 (EGF-R)；疫苗，例如 THERATOPE® 疫苗及基因療法疫苗，例如，ALLOVECTIN® 疫苗、LEUVECTIN® 疫苗及 VAXID® 疫苗；拓撲異構酶 1 抑制劑 (例如，LURTOTECAN®)；rmRH (例如，ABARELIX®)；BAY439006(索拉非尼 (sorafenib)；Bayer)；SU-11248 (舒尼替尼 (sunitinib)，SUTENT®，Pfizer)；哌立福辛 (perifosine)、COX-2 抑制劑 (例如塞來考昔或艾托考昔 (etoricoxib))、蛋白體抑制劑 (例如 PS341)；硼替佐米 (bortezomib)(VELCADE®)；CCI-779；替吡法尼 (tipifarnib)(R11577)；索拉非尼 (orafenib)、ABT510；Bcl-2 抑制劑，例如奧利默森納 (oblimersen sodium)(GENASENSE®)；匹善重 (pixantrone)；EGFR 抑制

劑(參見下文定義)；酪胺酸激酶抑制劑(參見下文定義)；絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑，例如雷帕黴素(rapamycin)(西羅莫司(sirolimus)，RAPAMUNE®)；法呢醯基轉移酶抑制劑，例如洛那法尼(lonafarnib)(SCH 6636, SARASAR™)；及上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物；以及兩種或兩種以上上述藥劑之組合，例如CHOP，其係環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松龍(prednisolone)之組合療法的縮寫；及FOLFOX，其係奧沙利鉬(ELOXATIN™)與5-FU及菊白葉酸之組合治療方案的縮寫。

本文所定義化學治療劑包括用於調節、減小、阻斷或抑制可促進癌症生長之激素之效應的「抗激素藥劑」或「內分泌治療劑」。其可為激素本身，包括(但不限於)：具有混合之激動劑/拮抗劑特性之抗雌激素，包括他莫昔芬(tamoxifen)(NOLVADEX®)、4-羥基他莫昔芬、托瑞米芬(toremifene)(FARESTON®)、艾多昔芬(idoxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、雷洛昔芬(raloxifene)(EVISTA®)、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)；及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，例如SERM3；無激動劑性質之純抗雌激素，例如氟維司群(fulvestrant)(FASLODEX®)及EM800(此等藥劑可阻斷雌激素受體(ER)之二聚作用，抑制DNA結合，增加ER更新，及/或阻抑ER含量)；芳香酶抑制劑，包括類固醇芳香酶抑制劑(例如福美坦(formestane)及依西美坦(exemestane)(AROMASIN®))及非類固醇芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)(ARIMIDEX®)、來曲唑

(letrozole)(FEMARA®)及胺魯米特)及其他芳香酶抑制劑(包括伏氣唑(vorozole)(RIVISOR®)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)(MEGASE®)、法偈唑(fadrozole)及4(5)-咪唑);黃體化激素-釋放激素激動劑,包括亮丙瑞林(leuprolide)(LUPRON®及ELIGARD®)、戈舍瑞林(goserelin)、布舍瑞林(buserelin)及曲普瑞林(tripterelin);性類固醇,包括妊娠素(例如乙酸甲地孕酮及乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如己烯雌酚(diethylstilbestrol)及普雷馬林(premarin))及雄激素/類視色素(例如氟甲孕酮(flouxymesterone)、全反式視黃酸及芬維a胺(fenretinide));奧那司酮(onapristone);抗孕酮;雌激素受體下調劑(ERD);抗雄激素,例如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及比卡魯胺(bicalutamide);及上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物;以及兩種或兩種以上上述藥劑之組合。

本申請案中所用術語「前藥」係指醫藥活性物質之前體或衍生物形式,其與原型藥物相比對腫瘤細胞之細胞毒性更低且能酶促活化或轉化成活性更強之原型。例如,參見Wilman,「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」*Biochemical Society Transactions*, 14, 第375-382頁,第615次會議;Belfast (1986)及Stella等人,「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery,」*Directed Drug Delivery*, Borchardt等人,(編輯),第247-267頁,Humana Press (1985)。前藥包括(但不限於)含磷酸鹽前

藥、含硫代硫酸鹽前藥、含硫酸鹽前藥、含肽前藥、D-胺基酸修飾前藥、糖基化前藥、含 $\beta$ -內醯胺前藥、含視情況經取代之苯氧乙醯胺前藥或含視情況經取代之苯乙醯胺前藥、5-氟胞嘧啶及其他5-氟尿嘧啶前藥，其可轉化成活性更強之無細胞毒性之藥物。可衍生化成所用前藥形式之細胞毒性藥物之實例包括(但不限於)彼等上述化學治療劑。

本文所用「生長抑制劑」係指抑制細胞(例如，生長依賴於HGF/c-met之活體外或活體內活化之細胞)生長之化合物或組合物。因此，生長抑制劑可係顯著降低S期中之HGF/c-met依賴性細胞之百分比者。生長抑制劑之實例包括阻斷細胞週期進展(在除S期以外之位置處)之藥劑，例如誘導G1阻滯及M-期阻滯之藥劑。典型M期阻斷劑包括長春花提取物(長春新鹼及長春鹼)、紫杉烷及拓撲異構酶II抑制劑，例如多柔比星、表柔比星、唐黴素、依託泊苷及博來黴素。彼等阻滯G1之藥劑亦滲透至S-期阻滯，例如，DNA烷基化劑，例如他莫昔芬、普賴松(prednisone)、達卡巴嗪、雙氯乙基甲胺、順鉑、胺甲蝶呤、5-氟尿嘧啶及ara-C。其他資訊可參見**The Molecular Basis of Cancer**, Mendelsohn及Israel編輯，第1章，標題為「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」, Murakami等人(WB Saunders: Philadelphia, 1995)，尤其第13頁。紫杉烷(太平洋紫杉醇及多西他賽)係皆源自紫杉樹之抗癌藥物。源自歐洲紫杉之多西他賽(TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer)係太平洋紫杉醇(TAXOL®, Bristol-Myers

Squibb)之半合成類似物。太平洋紫杉醇及多西他賽促進微管自微管蛋白二聚體之組裝並藉由防止解聚而使微管穩定，此可抑制細胞有絲分裂。

「輻射療法」意指使用經定向 $\gamma$ 射線或 $\beta$ 射線誘導對細胞之足夠損害以限制其正常發揮作用之能力或完全破壞該細胞。應瞭解，存在許多業內已知方式來測定治療劑量及持續時間。典型治療係作為一次性投與給予且典型劑量在每天10單位至200單位(Grays)範圍內。

本文所用術語「同時」係指兩種或更多種治療劑之投與，其中至少一部分投與適時重疊。因此，同時投與包括在中斷一或多種其他藥劑之投與後持續投與一或多種藥劑之給藥方案。

「降低或抑制」意指引起總體降低20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更大之能力。降低或抑制可指所治療病症之症狀、轉移之存在或大小或原發性腫瘤之大小。

術語「包裝插頁」用於指通常包括於治療產品之商業包裝內之說明書，其含有有關適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌及/或關於治療產品之使用之警告的資訊。

應理解，本文所述本發明之態樣及實施例包括「由態樣及實施例組成」及/或「基本上由態樣及實施例組成」。

除非另有說明，否則本文所用單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數個提及物。

如熟習此項技術者所理解，在提及「約」時，本文中之值或參數包括(及闡述)指該值或參數本身之實施例。例如，關於「約X」之說明包括對「X」之說明。

## II. 醫藥調配物

本文提供包含抗-c-met抗體之醫藥調配物。在一些實施例中，醫藥調配物係液體醫藥調配物。在一些實施例中，醫藥調配物係穩定醫藥調配物。在一些實施例中，醫藥組合物係穩定液體醫藥組合物。在一些實施例中，抗-c-met抗體係拮抗性抗-c-met抗體。在一些實施例中，抗-c-met抗體係單價抗-c-met抗體。使醫藥調配物中之抗-c-met抗體聚集最小化尤其重要。已顯示，抗-c-met抗體之二價形式促進二聚化並導致c-met活化(激動功能)，而相反，單價抗體抑制c-met活性(拮抗功能)。單價抗體之聚集(多聚物及寡聚物之形成)及/或不能維持包含抗-c-met抗體之醫藥組合物中之單價結構可導致不合意之激動效應。

特定而言，本文提供包含以下之醫藥調配物：(a)抗-c-met抗體及(b)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係大於0.02% w/v。在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體；(b)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係大於0.02% w/v；及(c)組胺酸緩衝液(例如，pH在5.0與5.4之間之組胺酸緩衝液)。在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸緩衝液；(c)醣類；及(d)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係大於0.02% w/v。在一些實施例中，醫藥調配物係液體醫藥調配物。在一些實施例

中，醫藥調配物係穩定醫藥調配物。在一些實施例中，醫藥組合物係穩定液體醫藥組合物。

用於醫藥調配物中之抗-c-met抗體闡述於第III部分中。在一些實施例中，抗-c-met抗體係拮抗性抗-c-met抗體。在一些實施例中，抗-c-met抗體係單價抗-c-met抗體。例如，在一些實施例中，抗-c-met抗體包含單一抗原結合臂。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含單一抗原結合臂且包含Fc區，其中Fc區包含第一及第二Fc多肽，其中第一及第二Fc多肽係存在於複合物中。在一些實施例中，第一及第二Fc多肽形成與包含該抗原結合臂之Fab分子相比增加該抗體片段之穩定性的Fc區。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:1之HVR-L1、含有胺基酸序列SEQ ID NO:2之HVR-L2、含有胺基酸序列SEQ ID NO:3之HVR-L3、含有胺基酸序列SEQ ID NO:4之HVR-H1、含有胺基酸序列SEQ ID NO:5之HVR-H2及含有胺基酸序列SEQ ID NO:6之HVR-H3。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:19之重鏈可變結構域及(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:20之輕鏈可變結構域。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:19、CH1序列及第一Fc多肽之第一多肽，(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:20及CL1序列之第二多肽，以及(c)包含第二Fc多肽之第三多肽。在一些實施例中，第一Fc多肽包含繪示於圖2中之Fc序列(SEQ ID NO:17)且第二Fc多肽包含繪示於圖3中之Fc序列(SEQ ID NO:



18)。在一些實施例中，抗-c-met抗體係昂拉妥珠單抗。

在本文所述任何醫藥調配物之一些實施例中，醫藥調配物之抗-c-met抗體係以介於約10 mg/mL與約100 mg/mL間之濃度存在。在一些實施例中，抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)之濃度係介於以下中之任一者之間：約10 mg/mL至約50 mg/mL、約10 mg/mL至約75 mg/mL、約25 mg/mL至約75 mg/mL、約50 mg/mL至約100 mg/mL、約50 mg/mL至約75 mg/mL及/或約75 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)之濃度係大於以下中之任一者：約20 mg/mL、約30 mg/mL、約40 mg/mL、約50 mg/mL、約60 mg/mL、約70 mg/mL或約100 mg/mL。例如，在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸緩衝液；(c)醣類；及(d)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係大於0.02% w/v。在一些實施例中，抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)之濃度係小於以下中之任一者：約150 mg/mL、約125 mg/mL、約100 mg/mL或約75 mg/mL。在一些實施例中，抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)之濃度係以下中之任一者：約20 mg/mL、約30 mg/mL、約40 mg/mL、約50 mg/mL、約60 mg/mL、約70 mg/mL或約80 mg/mL。在一些實施例中，抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)之濃度係約60 mg/mL。

醫藥調配物較佳包含聚山梨醇酯。通常以減少聚集體形成(例如在振盪或運輸時發生者)之量包括聚山梨醇酯。聚山梨醇酯之實例包括(但不限於)聚山梨醇酯 20(聚氧乙烯(20)去水山梨醇單月桂酸酯)、聚山梨醇酯 40(聚氧乙烯(20)去水山梨醇單棕櫚酸酯)、聚山梨醇酯 60(聚氧乙烯(20)去水山梨醇單硬脂酸酯)及/或聚山梨醇酯 80(聚氧乙烯(20)去水山梨醇單油酸酯)。在一些實施例中，聚山梨醇酯係聚山梨醇酯 20 (聚氧乙烯(20)去水山梨醇單月桂酸酯)。在本文所述任何醫藥調配物之一些實施例中，聚山梨醇酯濃度足以在長期儲存後及/或在投與期間(例如，在IV袋中稀釋後)使聚集最小化及/或維持穩定性。在一些實施例中，聚山梨醇酯濃度係大於 0.02% w/v、大於或等於約 0.03% w/v、或大於或等於約 0.04% w/v。在一些實施例中，聚山梨醇酯濃度係大於 0.02% w/v 且小於約 0.1% w/v。在一些實施例中，聚山梨醇酯濃度係大於 0.03% w/v 且小於約 0.1% w/v。在一些實施例中，聚山梨醇酯濃度係以下中之任一者：約 0.03% w/v、約 0.04% w/v 或約 0.05% w/v。在一些實施例中，聚山梨醇酯係以約 0.04% w/v 之濃度存在。例如，在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸緩衝液；(c)醣類；及(d)聚山梨醇酯 20，其中聚山梨醇酯 20濃度係約 0.04% w/v。

醫藥調配物較佳包含醣類。醣類包括單糖、二糖、三糖、多糖、糖醇、還原糖、非還原糖等。糖之其他實例包

括(但不限於)葡萄糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、果糖、麥芽糖、葡聚糖、丙三醇、葡聚糖、赤蘚醇、甘油、阿糖醇(arabitol)、木糖醇、山梨醇、甘露醇、蜜二糖、松三糖、棉子糖、甘露三糖、水蘇糖、麥芽糖、乳果糖、麥芽酮糖、葡糖醇、麥芽糖醇、拉克替醇(lactitol)、異麥芽酮糖等。在一些實施例中，醣類係二糖。在一些實施例中，醣類係非還原二糖。在一些實施例中，醣類係海藻糖。在一些實施例中，醣類係蔗糖。例如，在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸緩衝液；(c)蔗糖；及(d)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係大於0.02% w/v。

醣類之含量通常為可減少聚集體形成之量。在本文所述任何醫藥調配物之一些實施例中，醣類係以介於以下任一範圍間之濃度存在：約50 mM至約250 mM、約75 mM至約200 mM、約75 mM至約150 mM、約100 mM至約150 mM或約110 mM至約130 mM。在一些實施例中，醣類係以大於以下任一濃度存在：約50 mM、約75 mM、約100 mM、約110 mM或約115 mM。在一些實施例中，醣類係以以下任一濃度存在：約100 mM、約110 mM、約120 mM、約130 mM或約140 mM。在一些實施例中，醣類係以約120 mM之濃度存在。例如，在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸緩衝液；(c)蔗糖，其中蔗糖係以約120 mM之濃度存在；及(d)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係大於0.02% w/v。

醫藥調配物較佳包含組胺酸緩衝液。組胺酸緩衝液之實例包括(但不限於)組胺酸氯化物、組胺酸琥珀酸鹽、組胺酸乙酸鹽、組胺酸磷酸鹽、組胺酸硫酸鹽。在一些實施例中，組胺酸緩衝液係組胺酸乙酸鹽。在本文所述任何醫藥調配物之一些實施例中，組胺酸緩衝液濃度係介於以下中之任一者之間：約1 mM至約50 mM、約1 mM至約35 mM、約1 mM至約25 mM、約1 mM至約20 mM、約7.5 mM至約12.5 mM或約5 mM至約15 mM。在一些實施例中，組胺酸緩衝液濃度係大於或等於約5 mM、約7.5 mM或約10 mM中之任一者。在一些實施例中，組胺酸緩衝液濃度係約5 mM、約7.5 mM、約10 mM、約12.5 mM或約15 mM中之任一者。在一些實施例中，組胺酸緩衝液濃度係約10 mM。在本文所述任何醫藥調配物之一些實施例中，組胺酸緩衝液之pH係介於pH 5.0與pH 5.4之間，例如，約pH 5.0、約pH 5.1、約pH 5.2、約pH 5.3或約pH 5.4中之任一者。在一些實施例中，pH係介於pH 5.1與pH 5.4之間。例如，在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)；(b)pH 5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係約10 mM；(c)糖類；及(d)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係大於0.02% w/v。

在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於

約 1 mM與約 20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約 100 mM至約 150 mM之間；及(d)聚山梨醇酯 20，其中聚山梨醇酯 20濃度係大於 0.02% w/v。在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以約 60 mg/mL之濃度存在；(b)pH 5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係約 10 mM；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係約 120 mM；及(d)聚山梨醇酯 20，其中聚山梨醇酯 20濃度係約 0.04% w/v。

本文醫藥調配物亦可視需要含有一種以上用於所治療特定適應症之活性成份，較佳為彼等具有相互間不會產生不利影響之互補活性者。此等分子適宜以對預定目的有效之量以組合形式存在。

此外，本文提供小瓶及將包含本文所述醫藥調配物之小瓶歸檔之方法。在一些實施例中，在具有可藉由注射器刺穿之塞子之小瓶內提供醫藥調配物，其較佳呈水性形式。合意地，將小瓶在約 2-8°C 以及最高 30°C 下儲存 24 小時直至將其投與有需要之個體。小瓶可係(例如) 15 cc小瓶(例如用於 600 mg劑量)或 20 cc小瓶(例如用於 900 mg劑量)。

用於投與之醫藥調配物較佳係液體調配物(未凍乾)且未經受預先凍乾。儘管醫藥調配物可經凍乾，但較佳其未經凍乾。在任一醫藥調配物之一些實施例中，醫藥調配物係凍乾醫藥調配物。在一些實施例中，醫藥調配物係液體調配物。在一些實施例中，醫藥調配物不含有等滲量之諸如

氯化鈉等鹽。在任一醫藥調配物之一些實施例中，醫藥調配物經稀釋。

在任一醫藥調配物之一些實施例中，包含抗-c-met抗體之醫藥調配物係穩定的。在一些實施例中，包含抗-c-met抗體之醫藥調配物係物理穩定的。在一些實施例中，包含抗-c-met抗體之醫藥調配物係化學穩定的。在一些實施例中，包含抗-c-met抗體之醫藥調配物係物理穩定及化學穩定的。在一些實施例中，醫藥調配物包含拮抗性抗-c-met抗體且醫藥調配物之激動活性實質上不可檢測。檢測激動性及/或激動活性之方法為業內已知，例如，美國專利第6,207,152號，其全部內容以引用方式併入本文中。在一些實施例中，醫藥調配物實質上無免疫原性。

在任一醫藥調配物之一些實施例中，在約40°C下儲存約2週或約4週後，在約25°C下儲存約1個月或約3個月後；在約5°C下儲存約6個月、約1年或約2年後及/或在約-20°C下儲存約3個月、約6個月或約1年後，醫藥調配物中之聚集體形成不會顯著增加。在一些實施例中，在約40°C下儲存約2週或約4週後，在約25°C下儲存約1個月或約3個月後；在約5°C下儲存約6個月、約1年或約2年後及/或在約-20°C下儲存約3個月、約6個月或約1年後，醫藥調配物具有減少或降低程度之聚集體形成(例如，與pH 5.7下之相似調配物相比)。

高分子量物質(HMWS)通常大於參考分子。例如，昂拉妥珠單抗係約100 kDa (99,161道爾頓)，因此，HMWS係大

於約100 kDa。二價抗體之大小係約150 kDa且昂拉妥珠單抗二聚物係約200 kDa。在任一醫藥調配物之一些實施例中，醫藥調配物包含小於以下中之任一者之HMWS(例如，在儲存後)：約1.5%、約1.25%、約1%、約0.75%、約0.5%、約0.25%、約0.20%或約0.15%。在任一醫藥調配物之一些實施例中，在約40°C下儲存約2週或約4週後，在約25°C下儲存約1個月或約3個月後；在約5°C下儲存約6個月、約1年或約2年後及/或在約-20°C下儲存約3個月、約6個月或約1年後，醫藥調配物中之HMWS之百分比不會顯著增加。在一些實施例中，在約40°C下儲存約2週或約4週後，在約25°C下儲存約1個月或約3個月後；在約5°C下儲存約6個月、約1年或約2年後及/或在約-20°C下儲存約3個月、約6個月或約1年後，醫藥調配物具有減少或降低程度之HMWS(例如，與pH 5.7下之相似調配物相比)。在任一醫藥調配物之一些實施例中，在約40°C下儲存約15天、約30天、約45天或約60天中之任一者後或在約25°C下儲存約30天或約60天後，醫藥調配物中之HMWS之百分比不會顯著增加。在一些實施例中，在約40°C下儲存約15天、約30天、約45天或約60天中之任一者後或在約25°C下儲存約30天或約60天後，醫藥調配物具有減少或降低程度之HMWS(例如，與pH 5.7之相似調配物相比)。

低分子量物質(LMWS)通常小於參考分子。例如，昂拉妥珠單抗係約100 kDa (99,161道爾頓)，因此，LMWS係小於約100 kDa。在任一醫藥調配物之一些實施例中，在約

40°C 下儲存約 2 週或約 4 週後，在約 25°C 下儲存約 1 個月或約 3 個月後；在約 5°C 下儲存約 6 個月、約 1 年或約 2 年後，及/或在約 -20°C 下儲存約 3 個月、約 6 個月或約 1 年後，醫藥調配物中之降解及/或 LMWS 之百分比不會顯著增加(例如，與 pH 5.7 之相似調配物相比)。在任一醫藥調配物之一些實施例中，在約 40°C 下儲存約 15 天、約 30 天、約 45 天或約 60 天中之任一者後，在約 25°C 下儲存約 30 天或約 60 天後，醫藥調配物中之降解及/或 LMWS 之百分比不會顯著增加(例如，與 pH 5.7 之相似調配物相比)。

在任一醫藥調配物之一些實施例中，在約 40°C 下儲存約 2 週或約 4 週後，在約 25°C 下儲存約 1 個月或約 3 個月後；在約 5°C 下儲存約 6 個月、約 1 年或約 2 年後，及/或在約 -20°C 下儲存約 3 個月、約 6 個月或約 1 年後，醫藥調配物中完整聚山梨醇酯之百分比大於約 75%、約 80%、約 85% 或約 90% 中之任一者。在一些實施例中，在約 40°C 下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週或約 8 週中之任一者後，醫藥調配物中完整聚山梨醇酯之百分比係大於約 75%、約 80%、約 85% 或約 90% 中之任一者。

在任一醫藥調配物之一些實施例中，在約 40°C 下儲存約 2 週或約 4 週後，在約 25°C 下儲存約 1 個月或約 3 個月後；在約 5°C 下儲存約 6 個月、約 1 年或約 2 年後，及/或在約 -20°C 下儲存約 3 個月、約 6 個月或約 1 年後，醫藥調配物中降解聚山梨醇酯之百分比係小於約 25%、約 20%、約 15% 或約 10% 中之任一者。在一些實施例中，在約 40°C 下儲存 1



週、2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週後，醫藥調配物中降解聚山梨醇酯之百分比係小於約25%、約20%、約15%或約10%中之任一者。

在一些實施例中，在約40°C下儲存約2週或約4週後，在約25°C儲存約1個月或約3個月後；在約5°C下儲存約6個月、約1年或約2年後，及/或在約-20°C儲存約3個月、約6個月或約1年後，醫藥調配物中降解聚山梨醇酯與完整聚山梨醇酯之比率係小於約0.25、約0.20、約0.15或約0.10中之任一者。在一些實施例中，在約40°C下儲存約1週、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週或約8週中之任一者後，醫藥調配物中降解聚山梨醇酯與完整聚山梨醇酯之比率係小於約0.25、約0.20、約0.15或約0.10中之任一者。在一些實施例中，包含抗-c-met抗體之醫藥調配物比pH 5.7及/或聚山梨醇酯濃度為0.02%或更小之相似調配物更穩定。

此外，合意地，醫藥調配物係已顯示在儲存後及/或在投與期間(例如，在IV袋中稀釋後)穩定者。熟練從業者可使用各種穩定性分析來確認調配物之穩定性。例如，調配物可係發現在以下條件下儲存後穩定者：在約25°C持續至少約1個月或至少約3個月，在約5°C下持續至少約6個月或至少約1年；及/或在約-20°C下持續至少約6個月或至少約1年。此外，醫藥調配物較佳在醫藥調配物之冷凍(至例如-70°C)及解凍後穩定。本文明確涵蓋水性醫藥調配物之冷凍，而不進行在冷凍-乾燥期間發生之同時乾燥，以促

進其在(例如)不銹鋼槽中之較長期儲存。本文明確涵蓋醫藥調配物之冷凍。因此，可測試醫藥調配物在冷凍及解凍後之穩定性。在另一實施例中，在不銹鋼槽內提供調配物。不銹鋼槽中之調配物視情況經冷凍且不經冷凍-乾燥。

欲用於活體內投與之調配物應無菌。此可在製備調配物之前或之後根據熟習此項技術者已知用於產生適於投與人類個體之無菌醫藥調配物之程序達成，該等程序包括經過無菌過濾膜過濾。

在任一醫藥調配物之一些實施例中，包含抗-c-met抗體之醫藥調配物在用稀釋劑(例如，鹽水)稀釋後穩定。例如，本文提供包含本文所述經稀釋醫藥調配物之IV袋。在一些實施例中，稀釋劑係鹽水(例如，0.9%氯化鈉)。在一些實施例中，將抗-c-met抗體之濃度稀釋至以下之任一者：約0.5 mg/mL、約1 mg/mL、約1.5 mg/mL、約2 mg/mL、約3 mg/mL、約4 mg/mL或約5 mg/mL。在一些實施例中，將抗-c-met抗體之濃度稀釋至介於約0.5-5 mg/mL、約0.5-2.5 mg/mL或約0.5-1.5 mg/mL中之任一者之間。因此，例如，本文提供醫藥調配物包含a)抗-c-met抗體，其中抗體濃度係約1 mg/mL，及(b)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係大於0.00033% w/v。在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體，其中抗體濃度係約1 mg/mL；(b)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係大於0.00033% w/v；(c)組胺酸緩衝液(例如，pH介於5.0與5.4間之胺酸緩衝液)。在

任一醫藥調配物之一些實施例中，醫藥調配物在IV袋及/或IV投與裝置中穩定(例如，物理穩定)。

在任一醫藥調配物之一些實施例中，在以約75 rpm、100 rpm、125 rpm或150 rpm中之任一者攪動約30分鐘、1小時、1.5小時或2小時中之任一者後，醫藥調配物(例如，在稀釋後)係穩定的。在任一醫藥調配物之一些實施例中，醫藥調配物(例如，在稀釋後)包含小於以下中任一者之HMWS(例如，在攪動後)：約1.5%、約1.25%、約1%、約0.75%、約0.5%、約0.25%、約0.20%或約0.15%。

本文亦提供製備醫藥調配物(包含製備如本文所述調配物)之方法。在一些實施例中，該方法進一步包含評估抗-c-met抗體在調配物中之物理穩定性、化學穩定性或生物學活性。

可藉由大約在調配時以及在儲存後，在投與期間及/或在所示溫度下攪動後評估抗體在調配物中之物理穩定性、化學穩定性及/或生物學活性來測試穩定性。物理及/或穩定性可以多種不同方式定性及/或定量評估，包括評估聚集體形成(例如使用尺寸排除層析、藉由量測濁度及/或藉由目視檢測)；藉由使用陽離子交換層析或毛細管區帶電泳評價電荷不均一性；胺基端或羧基端序列分析；質譜分析；SDS-PAGE分析，用以比較還原抗體與完整抗體；肽圖譜(例如胰蛋白酶或LYS-C)分析；評估抗體之生物學活性或抗原結合功能；等。不穩定性可導致聚集、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、糖基化差異等。可使用熟練從業者可獲取之各種技術來評估生物學活性或抗原結合功能。

調配物中可包括一或多種其他醫藥上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑，例如彼等闡述於 Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Gennaro, A.編輯(1990)中者，前提為其不會不良地影響調配物之期望特性。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒且包括：額外緩衝劑；共溶劑；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；螯合劑，例如EDTA；金屬錯合物(例如，Zn-蛋白質錯合物)；生物可降解聚合物，例如聚酯；防腐劑；及/或成鹽性抗衡離子，例如鈉。

### **III. 抗-C-Met抗體**

本文提供用於本文所述醫藥調配物中之抗-c-met抗體。有用抗-c-met抗體包括以足夠親和力及特異性與c-met結合且可降低或抑制一或多種c-met活性之抗體。可使用醫藥調配物中之抗-c-met抗體來調節HGF/c-met相關效應之一或多個態樣，包括(但不限於)c-met活化、下游分子信號傳導(例如，有絲分裂促進劑活化之蛋白質激酶(MAPK)磷酸化)、細胞增殖、細胞遷移、細胞存活、細胞形態發生及血管生成。該等效應可藉由任何生物相關機制調節，包括破壞配體(例如，HGF)與c-met之結合、c-met磷酸化及/或c-met多聚化。在一些實施例中，抗-c-met抗體係拮抗性

抗-c-met抗體。在一些實施例中，抗-c-met抗體干擾涉及c-met/HGF活性之疾病或病況。

在本文所述抗-c-met抗體調配物中任一者之一些實施例中，抗-c-met抗體係抗-c-met抗體片段。在一些實施例中，抗-c-met抗體係拮抗性抗-c-met抗體。在一些實施例中，抗-c-met抗體係單價。在一些實施例中，抗-c-met抗體片段可包含單一抗原結合臂及Fc區。抗-c-met抗體片段闡述於本文中且為業內已知，其呈單臂形式。因此，在一些實施例中，抗-c-met抗體片段係包含Fc區之單臂抗體(即，重鏈可變結構域與輕鏈可變結構域形成單一抗原結合臂)，其中Fc區包含第一及第二Fc多肽，其中第一及第二Fc多肽係存在於複合物中。在一些實施例中，第一及第二Fc多肽形成與包含該抗原結合臂之Fab分子相比增加抗-c-met抗體之穩定性的Fc區。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:19、CH1序列及第一Fc多肽之第一多肽，以及(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:20及CL1序列之第二多肽。在一些實施例中，抗-c-met抗體進一步包含(c)包含第二Fc多肽之第三多肽。

在一些實施例中，本文所述醫藥調配物之抗-c-met抗體片段包含二價抗體之抗原結合位點且因此保持結合抗原之能力。在一些實施例中，抗-c-met抗體片段當存在於二價抗體中時包含Fc區且保持通常與Fc區相關之生物學功能中之至少一者，例如FcRn結合、抗體半衰期調節、ADCC功能及補體結合。在一些實施例中，抗-c-met抗體片段不具

有ADCC功能及/或補體結合活性。在一些實施例中，抗-c-met抗體片段係活體內半衰期與二價抗體實質上相似之單價抗體。例如，此一抗體片段可包含連接至能賦予片段活體內穩定性之Fc序列的抗原結合臂。在一些實施例中，Fc多肽包含野生型鉸鏈序列之一部分或全部(通常於其N端)。在一些實施例中，Fc多肽不包含功能或野生型鉸鏈序列。在一些實施例中，抗-c-met抗體片段係如WO2005/063816中所述之單臂抗體。在一些實施例中，單臂抗體包含構成「隆凸」及「孔洞」之Fc突變，如以下文獻中所述：WO2005/063816；Ridgeway, J等人，*Prot Eng* (1996) 9:617-21；及Zhu Z等人*Prot Sci* (1997) 6:781-8。在一些實施例中，Fc區包含至少一個凸起(隆凸)及至少一個空腔(孔洞)，其中凸起及空腔之存在會增強在包含凸起之Fc多肽與包含空腔之Fc多肽之間形成複合物，例如如WO2005/063816中所述。在一些實施例中，抗-c-met抗體之Fc區包含第一及第二Fc多肽，其中第一及第二多肽各自相對於野生型人類Fc包含一或多個突變。在一些實施例中，空腔突變係T366S、L368A及/或Y407V。在一些實施例中，凸起突變係T366W。在一些實施例中，第一多肽包含圖2中繪示之Fc序列且第二多肽包含圖3中繪示之Fc序列。在一些實施例中，抗-c-met抗體可包含至少一個促進抗體片段內Fc序列之異源二聚化，同時使同源二聚化最小化之特性。

在本文所述抗-c-met抗體中任一者之一些實施例中，抗-

c-met抗體係拮抗性抗-c-met抗體。在一些實施例中，阻斷抗-c-met抗體或拮抗性抗-c-met抗體完全抑制抗原之生物學活性。對於需要拮抗功能之病理學病況之治療而言且其中抗-c-met抗體之二價性在結合至靶抗原後會導致不合意之激動效應(即使其係呈Fab片段之拮抗性抗-c-met抗體)，單臂抗體之單價特性(即，包含單一抗原結合臂之抗體)可產生及/或確保在抗-c-met抗體結合至靶分子後之拮抗功能。此外，包含Fc區之單臂抗體之特徵在於，與具有相似/實質上相同之抗原結合特性之Fab形式相比之極佳藥物代謝動力學屬性(例如活體內延長之半衰期及/或降低之清除率)，由此克服使用習用單價Fab抗體之主要缺點。

用於本文所述醫藥調配物中之抗-c-met抗體(其可以單臂抗體形式提供)包括彼等業內已知者(例如，參見Martens, T.等人，*Clin. Cancer Res.* 12 (20 Pt. 1):6144 (2006)；US 6,468,529 ； WO2006/015371 ； WO2007/063816 及 WO2010/045345，該等文獻之全部內容以引用方式併入本文中)。在一些實施例中，用於本文所述醫藥調配物中之抗-c-met抗體包含由雜交瘤細胞系產生之單株抗體之HVR序列中的一或多者，該雜交瘤細胞系係以美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection) (ATCC)登錄號ATCC HB-11894 (雜交瘤1A3.3.13)或HB-11895 (雜交瘤5D5.11.6)寄存。在一些實施例中，抗-c-met抗體係單臂抗體，其包含ATCC登錄號ATCC HB-11894 (雜交瘤1A3.3.13)或HB-11895 (雜交瘤5D5.11.6)之輕鏈可變結構域之HVR中

之一或多者及/或重鏈可變結構域之HVR中之一或多者及Fc多肽。

在抗-c-met抗體醫藥調配物之一些實施例中，抗-c-met抗體包含含有圖2中繪示之HVR1-LC、HVR2-LC及HVR3-LC序列(SEQ ID NO:1-3)中一或多者的輕鏈可變結構域。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含含有圖2中繪示之HVR1-HC、HVR2-HC及HVR3-HC序列(SEQ ID NO:4-6)中一或多者的重鏈可變結構域。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含含有圖2中繪示之HVR1-LC、HVR2-LC及HVR3-LC序列(SEQ ID NO:1-3)中一或多者的輕鏈可變結構域及圖2中繪示之HVR1-HC、HVR2-HC及HVR3-HC序列(SEQ ID NO:4-6)中之一或多者。在一些實施例中，重鏈可變結構域包含圖2中繪示之HVR1-HC、HVR2-HC及HVR3-HC序列(SEQ ID NO:4-6)中之一或多者及圖2中繪示之FR1-HC、FR2-HC、FR3-HC及FR4-HC序列(SEQ ID NO:11-14)中之一或多者。在一些實施例中，輕鏈可變結構域包含圖2中繪示之HVR1-LC、HVR2-LC及HVR3-LC序列(SEQ ID NO:1-3)中之一或多者及圖2中繪示之FR1-LC、FR2-LC、FR3-LC及FR4-LC序列(SEQ ID NO:7-10)中之一或多者。在一些實施例中，抗-c-met抗體係單臂抗體，其包含輕鏈可變結構域之HVR (SEQ ID NO:1-3)中之一或多者及/或重鏈可變結構域之HVR (SEQ ID NO:4-6)中之一或多者及Fc多肽。

在抗-c-met抗體醫藥調配物之一些實施例中，抗-c-met



抗體包含：(a)至少1個、2個、3個、4個或5個選自由以下組成之群之HVR序列：(i)包含序列A1-A17之HVR-L1，其中A1-A17係KSSQSLLYTSSQKNYLA (SEQ ID NO:23)；(ii)包含序列B1-B7之HVR-L2，其中B1-B7係WASTRES (SEQ ID NO:24)；(iii)包含序列C1-C9之HVR-L3，其中C1-C9係QQYYAYPWT(SEQ ID NO:25)；(iv)包含序列D1-D10之HVR-H1，其中D1-D10係GYTFTSYWLH(SEQ ID NO:26)；(v)包含序列E1-E18之HVR-H2，其中E1-E18係GMIDPSNSDTRFNPNFKD(SEQ ID NO:27)；及(vi)包含序列F1-F11之HVR-H3，其中F1-F11係XYGSYVSPLDY(SEQ ID NO:28)且X不為R；及(b)至少一種變體HVR，其中該變體HVR序列包含至少一個SEQ ID NO:23、24、25、26、27或28中繪示之序列之殘基的修飾。在一些實施例中，抗-c-met抗體之HVR-L1包含序列SEQ ID NO:23。在一些實施例中，HVR-L2包含序列SEQ ID NO:24。在一些實施例中，HVR-L3包含序列SEQ ID NO:25。在一些實施例中，HVR-H1包含序列SEQ ID NO:26。在一些實施例中，HVR-H2包含序列SEQ ID NO:27。在一些實施例中，HVR-H3包含序列SEQ ID NO:28。在一些實施例中，HVR-H3包含TYGSYVSPLDY (SEQ ID NO: 29)。在一些實施例中，HVR-H3包含SYGSYVSPLDY (SEQ ID NO:30)。在一些實施例中，包含該等序列(如本文所述之組合中)之抗-c-met抗體經人類化或為人類。在一些實施例中，抗-c-met抗體係單臂抗體，其包含輕鏈可變結構域之HVR(SEQ ID

NO:23-25)中之一或多者及/或重鏈可變結構域之HVR (SEQ ID NO:26-30)中之一或多者及Fc多肽。

本文亦提供用於醫藥調配物中之抗-c-met抗體，其包含1個、2個、3個、4個、5個或6個HVR，其中每一HVR包含選自由SEQ ID NO:23、24、25、26、27、28及29組成之群之序列、由其組成或基本上由其組成，且其中SEQ ID NO:23對應於HVR-L1，SEQ ID NO:24對應於HVR-L2，SEQ ID NO:25對應於HVR-L3，SEQ ID NO:26對應於HVR-H1，SEQ ID NO:27對應於HVR-H2，且SEQ ID NO:26、27或28對應於HVR-H3。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含HVR-L1、HVR-L2、HVR-L3、HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3，其中每一者按順序包含SEQ ID NO:23、24、25、26、27及29。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含HVR-L1、HVR-L2、HVR-L3、HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3，其中每一者按順序包含SEQ ID NO:23、24、25、26、27及30。

變體HVR可在HVR內具有一或多個殘基之修飾。在一些實施例中，HVR-L2變體在以下位置之任一組合中包含1-5個(1個、2個、3個、4個或5個)取代：B1 (M或L)、B2 (P、T、G或S)、B3 (N、G、R或T)、B4 (I、N或F)、B5 (P、I、L或G)、B6 (A、D、T或V)及B7 (R、I、M或G)。在一些實施例中，HVR-H1變體在以下位置之任一組合中包含1-5個(1個、2個、3個、4個或5個)取代：D3 (N、P、L、S、A、I)、D5 (I、S或Y)、D6 (G、D、T、K、R)、D7

(F、H、R、S、T或V)及D9 (M或V)。在一些實施例中，HVR-H2變體在以下位置之任一組合中包含1-4個(1個、2個、3個或4個)取代：E7 (Y)、E9 (I)、E10 (I)、E14 (T或Q)、E15 (D、K、S、T或V)、E16 (L)、E17 (E、H、N或D)及E18 (Y、E或H)。在一些實施例中，HVR-H3變體在以下位置之任一組合中包含1-5個(1個、2個、3個、4個或5個)取代：F1 (T、S)、F3 (R、S、H、T、A、K)、F4 (G)、F6 (R、F、M、T、E、K、A、L、W)、F7 (L、I、T、R、K、V)、F8 (S、A)、F10 (Y、N)及F11 (Q、S、H、F)。每一位置後圓括號中之字母指示闡釋性取代(即，替代)胺基酸；如熟習此項技術者會明瞭，其他胺基酸作為取代胺基酸之適宜性在本文所述之背景下可使用業內已知及/或本文所述技術來常規地評價。在一些實施例中，HVR-L1包含序列SEQ ID NO:23。在一些實施例中，變體HVR-H3中之F1係T。在一些實施例中，變體HVR-H3中之F1係S。在一些實施例中，變體HVR-H3中之F3係R。在一些實施例中，變體HVR-H3中之F3係S。在一些實施例中，變體HVR-H3中之F7係T。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含變體HVR-H3，其中F1係T或S，F3係R或S，且F7係T。

在一些實施例中，醫藥調配物之抗-c-met抗體包含變體HVR-H3，其中F1係T，F3係R且F7係T。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含變體HVR-H3，其中F1係S。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含變體HVR-H3，其中F1係T，且F3係R。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含變體HVR-

H3，其中F1係S，F3係R且F7係T。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含變體HVR-H3，其中F1係T，F3係S，F7係T且F8係S。在一些實施例中，抗-c-met抗體包含變體HVR-H3，其中F1係T，F3係S，F7係T且F8係A。在一些實施例中，該變體HVR-H3抗體進一步包含HVR-L1、HVR-L2、HVR-L3、HVR-H1、HVR-H2，其中每一者按順序包含SEQ ID NO:1、2、3、4及5繪示之序列。在一些實施例中，該等抗體進一步包含人類亞組III重鏈框架共有序列。在該等抗體之一些實施例中，框架共有序列在71位、73位及/或78位處包含取代。在該等抗體之一些實施例中，71位係A，73位係T及/或78位係A。在該等抗體之一些實施例中，該等抗體進一步包含人類κI輕鏈框架共有序列。

在一些實施例中，醫藥調配物之抗-c-met抗體包含變體HVR-L2，其中B6係V。在一些實施例中，該變體HVR-L2抗-c-met抗體進一步包含HVR-L1、HVR-L3、HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3，其中每一者按順序包含SEQ ID NO:23、25、26、27及28中繪示之序列。在一些實施例中，該變體HVR-L2抗-c-met抗體進一步包含HVR-L1、HVR-L3、HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3，其中每一者按順序包含SEQ ID NO:23、25、26、27及29中繪示之序列。在一些實施例中，該變體HVR-L2抗-c-met抗體進一步包含HVR-L1、HVR-L3、HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3，其中每一者按順序包含SEQ ID NO:23、25、26、27及30中繪示之序列。在一些實施例中，該等抗-c-met抗體進一步包含

人類亞組 III 重鏈框架共有序列。在該等抗-c-met 抗體之一些實施例中，框架共有序列在 71 位、73 位及 / 或 78 位處包含取代。在該等抗-c-met 抗體之一些實施例中，71 位係 A，73 位係 T 及 / 或 78 位係 A。在該等抗-c-met 抗體之一些實施例中，該等抗體進一步包含人類  $\kappa$ I 輕鏈框架共有序列。

在一些實施例中，醫藥調配物之抗-c-met 抗體包含變體 HVR-H2，其中 E14 係 T，E15 係 K 且 E17 係 E。在一些實施例中，抗-c-met 抗體包含變體 HVR-H2，其中 E17 係 E。在一些實施例中，該變體 HVR-H3 抗-c-met 抗體進一步包含 HVR-L1、HVR-L2、HVR-L3、HVR-H1 及 HVR-H3，其中每一者按順序包含 SEQ ID NO:23、24、25、26 及 28 中繪示之序列。在一些實施例中，該變體 HVR-H2 抗-c-met 抗體進一步包含 HVR-L1、HVR-L2、HVR-L3、HVR-H1 及 HVR-H3，其中每一者按順序包含 SEQ ID NO:23、24、25、26 及 29 中繪示之序列。在一些實施例中，該變體 HVR-H2 抗-c-met 抗體進一步包含 HVR-L1、HVR-L2、HVR-L3、HVR-H1 及 HVR-H3，其中每一者按順序包含 SEQ ID NO:23、24、25、26 及 30 中繪示之序列。在該等抗-c-met 抗體之一些實施例中，框架共有序列在 71 位、73 位及 / 或 78 位處包含取代。在該等抗-c-met 抗體之一些實施例中，71 位係 A，73 位係 T 及 / 或 78 位係 A。在該等抗-c-met 抗體之一些實施例中，該等抗體進一步包含人類  $\kappa$ I 輕鏈框架共有序列。

在一些實施例中，醫藥調配物之抗-c-met抗體包含(a)包含以下序列之重鏈可變結構域：  
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQ  
 APGKGLEWVGMIDPSNSDTRFNP NFKDRFTISADTSKNTA  
 YLQMNSLRAEDTAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGTLVTVSS  
 (SEQ ID NO:19)及/或(b)包含以下序列之輕鏈可變結構域：  
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAW  
 YQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
 SLQPEDFATYYCQQYYAYPWTFGQGTKVEIKR (SEQ ID  
 NO:20)。在一些實施例中，抗-c-met抗體係單臂抗體，其  
 包含(a)輕鏈可變結構域(SEQ ID NO:20)及/或(b)重鏈可變  
 結構域(SEQ ID NO:19)及(c)Fc多肽。

在一些實施例中，醫藥調配物之抗-c-met抗體包含(a)包含以下  
 序列之重鏈可變結構域之HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3：  
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQ  
 APGKGLEWVGMIDPSNSDTRFNP NFKDRFTISADTSKNTA  
 YLQMNSLRAEDTAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGTLVTVS  
 S (SEQ ID NO:19)及/或(b)包含以下序列之輕鏈可變結構  
 域之HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3：DIQMTQSPSSLSASVG  
 DRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW  
 ASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQY  
 YAYPWTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:20)。在一些實施例  
 中，抗-c-met抗體係單臂抗體，其包含(a)輕鏈可變結構域  
 (SEQ ID NO:20)及/或(b)重鏈可變結構域(SEQ ID NO:19)

及(c) Fc多肽。

在一些實施例中，醫藥調配物之抗-c-met抗體係抗-c-met抗體片段，其中抗體片段包含(a)第一多肽，其包含含有SEQ ID NO:19之重鏈可變結構域、CH1序列(例如，SEQ ID NO:16)及第一Fc多肽；及(b)第二多肽，其包含含有SEQ ID NO:20之輕鏈可變結構域及CL1序列(例如，SEQ ID NO:15)。

在一些實施例中，醫藥調配物之抗-c-met抗體係抗-c-met抗體片段，其中抗體片段包含(a)第一多肽，其包含含有SEQ ID NO:19之重鏈可變結構域、CH1序列(例如，SEQ ID NO:16)及第一Fc多肽；(b)第二多肽，其包含含有SEQ ID NO:20之輕鏈可變結構域及CL1序列(例如，SEQ ID NO:15)；及(c)第三多肽，其包含第二Fc多肽，其中重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域係以複合物形式存在且形成單一抗原結合臂且其中第一及第二Fc多肽係存在於複合物中。在一些實施例中，第一及第二Fc多肽形成與包含該抗原結合臂之Fab分子相比增加該抗體片段之穩定性的Fc區。在一些實施例中，Fc區係人類IgG(例如，IgG1、2、3或4)之Fc區。在一些實施例中，第一Fc多肽包含繪示於圖2中之Fc序列(SEQ ID NO: 17)且第二Fc多肽包含繪示於圖3中之Fc序列(SEQ ID NO: 18)。在一些實施例中，第一Fc多肽包含繪示於圖3中之Fc序列(SEQ ID NO: 18)且第二Fc多肽包含繪示於圖2中之Fc序列(SEQ ID NO: 17)。

在一些實施例中，抗-c-met抗體係抗-c-met抗體或其抗

體片段，其中該抗體包含(a)第一多肽，其包含含有SEQ ID NO:19之重鏈可變結構域、CH1序列及第一Fc多肽；(b)第二多肽，其包含含有SEQ ID NO:20之輕鏈可變結構域及CL1序列；及(c)第三多肽，其包含第二Fc多肽，其中該重鏈可變結構域及該輕鏈可變結構域係以複合物形式存在且形成單一抗原結合臂，其中第一及第二Fc多肽係存在於複合物中且形成與包含該抗原結合臂之Fab分子相比增加該抗體片段之穩定性之Fc區。

在一些實施例中，抗-c-met抗體包含(a)包含重鏈可變結構域之第一多肽，該多肽包含以下序列：  
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQ  
 APGKGLEWVGMIDPSNSDTRFNPNFKDRFTISADTSKNTA  
 YLQMNSLRAEDTAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGTLVTVS  
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS  
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY  
 ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP  
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
 VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK  
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM  
 TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL  
 DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:21)；(b)包含輕鏈可變結構域  
 之第二多肽，該多肽包含以下序列：  
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAW



YQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
 SLQPEDFATYYCQQYYAYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS  
 GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYKHKVYACEV  
 THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:22)；及包含Fc序  
 列之第三多肽，該多肽包含以下序列：  
 DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST  
 YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV  
 EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:18)，  
 其中該重鏈可變結構域及該輕鏈可變結構域係以複合物形  
 式存在且形成單一抗原結合臂且其中第一及第二Fc多肽係  
 存在於複合物中。在一些實施例中，第一及第二Fc多肽形  
 成與包含該抗原結合臂之Fab分子相比增加該抗體片段之  
 穩定性的Fc區。

在一些實施例中，編碼本文所述抗-c-met抗體中任一者  
 之多核苷酸之表現使得可產生抗-c-met抗體。在一些實施  
 例中，編碼抗-c-met抗體中任一者之多核苷酸係在活性外  
 或活體內(例如，在CHO細胞或大腸桿菌(*E. coli*)細胞中)表  
 現。

在一些實施例中，用於本文所述醫藥調配物中之抗-c-  
 met抗體係昂拉妥珠單抗(可互換稱為MetMAb)，即包含Fc

區之單臂抗體。MetMAb之序列顯示於圖2及3中。MetMAb (亦稱為 OA5D5v2 及 昂拉妥珠單抗) 亦闡述於 (例如) WO2006/015371; WO2010/04345; 及 Jin 等人, Cancer Res (2008) 68:4360 中。本文亦預期且涵蓋 MetMAb 之生物相似形式用於調配物中。

在一些實施例中, 醫藥調配物之抗-c-met抗體特異性地結合c-met Sema結構域或其變體之至少一部分。在一些實施例中, 抗-c-met抗體係拮抗劑。在一些實施例中, 抗-c-met拮抗性抗體特異性地結合選自由以下組成之群之序列中之至少一者: LDAQT (SEQ ID NO:31)(例如, c-met之殘基269-273)、LTEKRKKRS (SEQ ID NO:32)(例如, c-met之殘基300-308)、KPDSAEPM (SEQ ID NO: 33)(例如, c-met之殘基350-357)及NVRCLQHF (SEQ ID NO:34)(例如, c-met之殘基381-388)。在一些實施例中, 抗-c-met拮抗性抗體特異性地結合藉由選自由以下組成之群之序列中至少一者之部分或全部形成的構形表位: LDAQT (SEQ ID NO:31)(例如, c-met之殘基269-273)、LTEKRKKRS (SEQ ID NO:32)(例如, c-met之殘基300-308)、KPDSAEPM (SEQ ID NO: 33)(例如, c-met之殘基350-357)及NVRCLQHF (SEQ ID NO:34)(例如, c-met之殘基381-388)。在一些實施例中, 拮抗性抗體特異性地結合與序列LDAQT (SEQ ID NO:31)、LTEKRKKRS (SEQ ID NO:32)、KPDSAEPM (SEQ ID NO:33)及/或NVRCLQHF (SEQ ID NO:34)具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、

98%序列一致性或相似性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗-c-met抗體係拮抗性抗-c-met抗體。在一些實施例中，抗-c-met抗體係單臂抗體。為篩選結合至所關注抗體所結合抗原上之表位的抗體，可實施常規交叉阻斷分析，例如 *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 編輯 Harlow 及 David Lane (1988) 中所述者。

在本文所述抗-c-met抗體中任一者之一些實施例中，抗-c-met抗體可干擾 HGF/c-met 活化，包括(但不限於)干擾 HGF 與 c-met 之細胞外部分之結合及受體多聚化。在一些實施例中，抗-c-met抗體可用於治療或診斷與 HGF/c-met 途徑之異常或不期望之信號傳導相關之病理學病況。在一些實施例中，抗-c-met抗體可調節 HGF/c-met 途徑，包括調節 c-met 配體結合、c-met 二聚化、活化及與 HGF/c-met 信號傳導相關之其他生物學/生理學活性。在一些實施例中，抗-c-met抗體可破壞 HGF/c-met 信號傳導途徑。在本文所述抗-c-met抗體中任一者之一些實施例中，抗-c-met抗體與 c-met 之結合抑制 HGF 對 c-met 之活化。在本文所述抗-c-met抗體中任一者之一些實施例中，抗-c-met抗體與細胞中 c-met 之結合抑制細胞之增殖、存活、散射、形態發生及/或運動性。

在一些情形下，可有利地具有不干擾配體(例如 HGF)與 c-met 結合之抗-c-met抗體。因此，在一些實施例中，抗-c-met抗體不結合 c-met 上之 HGF 結合位點。在一些實施例中，抗-c-met抗體不會實質上抑制 HGF 與 c-met 之結合。在

一些實施例中，抗-c-met抗體不會實質上與HGF競爭與c-met之結合。在一個實例中，抗-c-met抗體可與一或多種其他拮抗性聯合使用，其中拮抗劑係靶向HGF/c-met軸內之不同過程及/或功能。因此，在一些實施例中，抗-c-met抗體結合至c-met上與另一c-met拮抗劑(例如藉由以美國典型培養物保藏中心登錄號ATCC HB-11894寄存之雜交瘤細胞系(雜交瘤1A3.3.13)產生之單株抗體之Fab片段)所結合表位不同之表位。在另一實施例中，抗-c-met抗體不同於(即，其並非)藉由以美國典型培養物保藏中心登錄號ATCC HB-11894寄存之雜交瘤細胞系(雜交瘤1A3.3.13)產生之單株抗體之Fab片段。

在一些實施例中，抗-c-met抗體結合至第一動物物種之c-met，且不會特異性地結合至第二動物物種之c-met。在一些實施例中，第一動物物種係人類及/或靈長類動物(例如，食蟹猴(*cynomolgus monkey*))，且第二動物物種係鼠類(例如，小鼠)及/或犬類。在一些實施例中，第一動物物種係人類。在一些實施例中，第一動物物種係靈長類動物，例如食蟹猴。在一些實施例中，第二動物物種係鼠類，例如小鼠。在一些實施例中，第二動物物種係犬類。

在一些實施例中，抗-c-met抗體在該個體中很少誘發至不誘發免疫原性反應。在一些實施例中，抗-c-met抗體誘發臨床上可接受程度或小於臨床上可接受程度之免疫原性反應。

在本文所述抗-c-met抗體中任一者之一些實施例中，經

改變抗體具有一些但非全部效應子功能。在一些實施例中，抗-c-met抗體不具有補體消耗及/或ADCC活性。在一些實施例中，量測所產生免疫球蛋白之Fc活性以確保僅維持期望性質(例如，半衰期，而非補體消耗及/或ADCC活性)。可實施活體外及/或活體內細胞毒性分析來確認CDC及/或ADCC活性之降低/消耗。例如，可實施Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏Fc $\gamma$ R結合能力(可能因此缺乏ADCC活性)，但保持FcRn結合能力。介導ADCC之原代細胞(NK細胞)僅表現Fc $\gamma$ RIII，而單核球表現Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RII及Fc $\gamma$ RIII。FcR於造血細胞上之表現匯總於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)之第464頁表3中。用以評價所關注分子之ADCC活性之活體外分析之實例闡述於US專利第5,500,362號或第5,821,337號中。用於此等分析之有用效應子細胞包括周邊血單核細胞(PBMC)及天然殺傷(NK)細胞。或者或另外，可在活體內(例如在諸如揭示於Clynes等人*PNAS (USA)* 95:652-656 (1998)中之動物模型等動物模型中)評價所關注分子之ADCC活性。亦可實施C1q結合分析來確認抗體不能與C1q結合且因此缺乏CDC活性。為評估補體活化，可實施CDC分析，例如如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)中所述。亦可使用業內已知方法實施FcRn結合及活體內清除率/半衰期測定。在一些實施例中，抗-c-met抗體經糖基化。在一些實施例中，抗-c-met抗體實質上無糖基化。

本文所述調配物之抗-c-met抗體可藉由各種業內已知分析來表徵其物理/化學性質及生物學功能。經純化抗-c-met抗體可藉由一系列分析來進一步表徵，包括(但不限於)N端定序、胺基酸分析、非變性尺寸排除高壓液相層析(HPLC)、質譜、離子交換層析及木瓜蛋白酶消化。

在本文所述抗-c-met抗體中任一者之一些實施例中，可將抗-c-met抗體純化(1)至大於95重量%之抗體，如藉由Lowry方法所測定，且最佳大於99重量%之抗體，(2)至藉由使用旋杯式序列分析儀足以獲得至少15個N端或內部胺基酸序列殘基之程度，或(3)至同質性，如藉由SDS-PAGE在還原或非還原條件下使用考馬斯藍(Coomassie blue)或銀染色所量測。

此外，在一些實施例中，上述實施例中任一者之抗-c-met抗體可單獨或組合納入任一特徵，如下文在部分1-8中所述：

#### 1. 抗體親和力

在一些實施例中，本文所提供抗-c-met抗體之解離常數(Kd)為 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.001 \text{ nM}$  (例如 $10^{-8} \text{ M}$ 或更小，例如 $10^{-8} \text{ M}$ 至 $10^{-13} \text{ M}$ ，例如 $10^{-9} \text{ M}$ 至 $10^{-13} \text{ M}$ )。

配體與其受體之結合親和力可使用多種分析中之任一者測定，且以多種定量值來表示。抗原結合分析為業內已知且可用於本文中，包括(但不限於)使用諸如以下等技術之任何直接或競爭性結合分析：西方墨點(western blot)、放

射免疫分析、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、「三明治(sandwich)」免疫分析、基於表面電漿共振之分析(例如BIAcore分析，如PCT申請公開案第WO2005/012359號中所述)、免疫沈澱分析、螢光免疫分析及蛋白質A免疫分析。

因此，在一些實施例中，結合親和力係以Kd值表示且反映結合親和力(例如，具有最小化親合力效應)。所選抗-c-met抗體通常將對c-met具有足夠強之結合親和力，例如，抗體可以介於100 nM與1 pM間之Kd值結合人類c-met。

## 2. 抗體片段

在一些實施例中，本文所述醫藥調配物之抗-c-met抗體係抗體片段。抗體片段包括(但不限於) Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、單臂抗體及scFv片段以及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見Hudson等人*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之綜述，例如，參見Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第113卷，Rosenburg及Moore編輯(Springer-Verlag, New York), 第269-315頁(1994)；亦參見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表位殘基且具有延長之活體內半衰期之Fab及F(ab')<sub>2</sub>片段的論述，參見美國專利第5,869,046號。其他單價抗體形式闡述於(例如) WO2007048037、WO2008145137、WO2008145138及WO2007059782中。單臂抗體闡述於(例如) WO2005/063816中。雙鏈抗體係具有兩個抗原結合位點之抗體片段，其可為二價或具有雙特異性。例如，參見

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) 。三鏈抗體及四鏈抗體亦闡述於 Hudson 等人 , *Nat. Med.* 9:129-134 (2003) 中 。

單一結構域抗體係包含抗體中重鏈可變結構域之全部或一部分或輕鏈可變結構域之全部或一部分的抗體片段。在一些實施例中，單一結構域抗體係人類單一結構域抗體 (Domantis 有限公司，Waltham, MA；例如，參見美國專利第 6,248,516 B1 號)。

可藉由各種技術來製備抗體片段，包括(但不限於)蛋白水解消化完整抗體以及藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)來產生，如本文所述。

### 3. 嵌合及人類化抗體

在一些實施例中，本文所述醫藥調配物之抗-c-met 抗體係嵌合抗體。某些嵌合抗體闡述於(例如)美國專利第 4,816,567 號及 Morrison 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)) 中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如，源自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(例如猴)之可變區)及人類恆定區。在又一實例中，嵌合抗體係類別或亞類已自親代抗體發生變化之「類別轉換」抗體。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

在一些實施例中，嵌合抗體係人類化抗體。通常，將非人類抗體人類化以降低對人類之免疫原性，而保持親代非人類抗體之特異性及親和力。通常，人類化抗體包含一或



多個可變結構域，其中HVR（例如，CDR）(或其部分)係源自非人類抗體，且FR(或其部分)係源自人類抗體序列。人類化抗體視情況亦可包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如，獲得CDR殘基之抗體)之對應殘基取代以(例如)恢復或改良抗體特異性或親和力。

人類化抗體及其製備方法綜述於(例如) Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)中，且進一步闡述於(例如)以下文獻中：Riechmann等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen等人*Pro. Nat'l 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)(闡述SDR (a-HVR)接枝)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991)(闡述「表面重塑」)；Dall'Acqua等人，*Methods* 36:43-60 (2005)(闡述「FR改組」)；及Osbourn等人，*Methods* 36:61-68 (2005)及Klimka等人，*Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000)(闡述FR改組之「引導選擇」方法)。

可用於人類化之人類框架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合」方法選擇之框架區(例如，參見，Sims等人*J. Immunol.* 151:2296 (1993))；源自輕鏈或重鏈可變區之特定亞組之人類抗體之共有序列的框架區(例如，參見，Carter等人*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及Presta等人*J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(經體

突變)框架區或人類種系框架區(例如,參見,Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008));及自篩選FR文庫獲得之框架區(例如,參見,Baca等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

#### 4. 人類抗體

在一些實施例中,本文所述醫藥調配物之抗-c-met抗體係人類抗體。可使用業內已知之各種技術來產生人類抗體。人類抗體概述於van Dijk及van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)及Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)中。

可藉由向轉基因動物投與免疫原來製備人類抗體,該轉基因動物已經改良以產生完整人類抗體或具有響應抗原性激發之人類可變區的完整抗體。此等動物通常含有人類免疫球蛋白基因座之全部或一部分,該等基因座代替內源免疫球蛋白基因座,或存在於染色體外或隨機整合至動物染色體中。在此等轉基因小鼠中,內源免疫球蛋白基因座通常已不活化。關於自轉基因動物獲得人類抗體之方法的綜述,參見Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。例如,亦參見美國專利第6,075,181號及第6,150,584號,其闡述XENOMOUSE™技術;美國專利第5,770,429號,其闡述HUMAB®技術;美國專利第7,041,870號,其闡述K-MOUSE®技術;及美國專利申請公開案第US 2007/0061900號,其闡述VELOCIMOUSE®技術。可進一

步(例如)藉由與不同人類恆定區組合來修飾由此等動物產生之完整抗體的人類可變區。

人類抗體亦可藉由基於雜交瘤之方法製得。已闡述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類雜交骨髓瘤細胞系。(例如, 參見 Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur 等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第 51-63 頁 (Marcel Dekker 公司, New York, 1987); 及 Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)。)經由人類 B 細胞雜交瘤技術產生之人類抗體亦闡述於 Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 中。額外方法包括彼等闡述於(例如)美國專利第 7,189,826 號(闡述來自雜交瘤細胞系之單株人類 IgM 抗體之產生)及 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006)(闡述人類-人類雜交瘤)中者。人類雜交瘤技術(三源雜交瘤 (Trioma) 技術)亦闡述於 Vollmers 及 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 以及 Vollmers 及 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005) 中。

亦可藉由分離選自人類源噬菌體展示文庫之 Fv 純系可變結構域序列來產生人類抗體。然後, 此等可變結構域序列可與期望之人類恆定結構域組合。自抗體文庫選擇人類抗體之技術闡述於下文中。

##### 5. 源自文庫之抗體

可藉由針對具有一或多種期望活性之抗體篩選組合文庫

來分離本文所述醫藥調配物之抗-c-met抗體。例如，業內已知用於產生噬菌體展示文庫及自該等文庫篩選具有期望結合特性之抗體的各種方法。此等方法可參見(例如) Hoogenboom等人，*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人，編輯，Human Press, Totowa, NJ, 2001)，且進一步闡述於(例如)以下中：McCafferty等人，*Nature* 348:552-554；Clackson等人，*Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks等人，*J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks及Bradbury，*Methods in Molecular Biology* 248:161-175(Lo編輯，Human Press, Totowa, NJ, 2003)；Sidhu等人，*J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee等人，*J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及Lee等人，*J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)。

在一些噬菌體展示方法中，藉由聚合酶鏈反應(PCR)來單獨選殖 $V_H$ 及 $V_L$ 基因譜且將其隨機重組於噬菌體文庫中，然後可篩選抗原結合噬菌體，如Winter等人，*Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)中所述。噬菌體通常展示呈單鏈Fv (scFv)片段或呈Fab片段之抗體片段。來自免疫化源之文庫可向免疫原提供高親和力抗體而無需構築雜交瘤。或者，可選殖天然譜(例如，自人類)以向各種無任何免疫之非自體抗原亦及自體抗原提供單一抗體源，如由Griffiths等人，*EMBO J*, 12: 725-734 (1993)所述。最後，亦可藉由以下方式以合成方式製得天然文庫：選殖來自幹

細胞之未重排 V-基因片段，且使用含有隨機序列之 PCR 引物編碼高度可變 CDR3 區並在活體外達成重排，如由 Hoogenboom 及 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992) 所述。闡述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括(例如)：美國專利第 5,750,373 號及美國專利公開案第 2005/0079574 號、第 2005/0119455 號、第 2005/0266000 號、第 2007/0117126 號、第 2007/0160598 號、第 2007/0237764 號、第 2007/0292936 號及第 2009/0002360 號。

自人類抗體文庫分離之抗體或抗體片段可視為本文中之人類抗體或人類抗體片段。

#### 6. 多特異性抗體

在一些實施例中，本文所述醫藥調配物之抗-c-met 抗體係多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體係對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在一些實施例中，結合特異性中之一者係針對抗原且另一者系針對任另一抗原。在一些實施例中，雙特異性抗體可結合至抗原之兩個不同表位。亦可使用雙特異性抗體將細胞毒性劑局域化至表現抗原之細胞。雙特異性抗體可以全長抗體或抗體片段形式製得。

製備多特異性抗體之技術包括(但不限於)重組共表現兩個具有不同特異性之免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(參見 Milstein 及 Cuello, *Nature* 305: 537 (1983))、WO 93/08829 及 Traunecker 等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991)) 及「隆凸於孔洞中(knob-in-hole)」改造(例如，參見美國專利第 5,731,168 號)。亦可藉

由以下方式來製備多特異性抗體：改造用於製備抗體Fc-異源二聚體分子之靜電牽引效應(WO 2009/089004A1)；使兩個或更多個抗體或片段交聯(例如，參見美國專利第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(例如，參見Kostelny等人，*J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用用於製備雙特異性抗體片段之「雙鏈抗體」技術(例如，參見Hollinger等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈Fv (scFv)二聚體(例如，參見Gruber等人，*J. Immunol.* 152:5368 (1994))；及製備三特異性抗體，如(例如) Tutt等人，*J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所述。

本文亦包括經改造以具有三個或更多個功能抗原結合位點之抗體(包括「章魚抗體」)(例如，參見US 2006/0025576A1)。

本文之抗體或片段亦包括含有結合c-met以及另一不同抗原之抗原結合位點的「雙重作用之FAb」或「DAF」(例如，參見US 2008/0069820)。

## 7. 抗體變體

在一些實施例中，涵蓋用於本文所述醫藥調配物中之抗-c-met抗體之胺基酸序列變體。例如，可能期望改良抗體之結合親和力及/或其他生物學性質。抗體之胺基酸序列變體係藉由向編碼抗體之核苷酸序列中引入適宜修飾或藉由肽合成來製備。此等修飾包括(例如)抗體胺基酸序列內殘基之缺失及/或插入及/或取代。可實施缺失、插入及

取代之任一組合以達成最終構築體，前提為最終構築體具有期望特性，例如抗原結合性。

a. 取代、插入及缺失變體

在一些實施例中，提供用於本文所述醫藥調配物中之具有一或多個胺基酸取代之抗-c-met抗體變體。用於取代誘變之所關注位點包括HVR及FR。保守取代顯示於表1之「保守取代」標題下。更多實質性變化提供於表1之「實例性取代」標題下，且如下文參照胺基酸側鏈類別進一步所述。可將胺基酸取代引入所關注抗體及經篩選具有期望活性之產物中，該期望活性係(例如)經保持/改良抗原結合、經降低免疫原性或經改良ADCC或CDC。

表 1

原始殘基	實例性取代	較佳取代
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

可根據常見側鏈性質對胺基酸進行分組：

- (1) 疏水性殘基：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性殘基：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性殘基：Asp、Glu；
- (4) 鹼性殘基：His、Lys、Arg；
- (5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；
- (6) 芳香族殘基：Trp、Tyr、Phe。

非保守取代需要將該等類別之一的成員交換為另一類別。

一種取代變體類型涉及取代親代抗體(例如人類化或人類抗體)之一或多個超變區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變體相對於親代抗體在某些生物學性質(例如，增加之親和力、降低之免疫原性)中具有修飾(例如，改良)及/或實質上保持親代抗體之某些生物學性質。實例性取代變體係親和力成熟抗體，其可便利地(例如)使用基於噬菌體展示之親和力成熟技術(例如彼等本文所述者)產生。簡言之，使一或多個HVR殘基突變且將變體抗體展示於噬菌體上並篩選特定生物學活性(例如結合親和力)。

可對HVR作出變化(例如，取代)以(例如)改良抗體親和力。此等改變可在HVR「熱點」(亦即，由在體細胞成熟過程期間經受高頻率突變之密碼子編碼的殘基)(例如，參見Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))及/或SDR(a-CDR)中進行，其中測試所得變體V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>之結合親和力。藉由自二級文庫構築及重新選擇來達成親和力成



熟已闡述於(例如) Hoogenboom 等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37(O'Brien 等人編輯, Human Press, Totowa, NJ, (2001))中。在親和力成熟之一些實施例中, 藉由各種方法(例如, 易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸引導之誘變)中之任一者將多樣性引入所選用於成熟之可變基因中。然後建立二級文庫。然後篩選文庫以鑑別具有期望親和力之任一抗體變體。引入多樣性之另一方法涉及HVR引導方法, 其中將若干HVR殘基(例如, 一次4-6個殘基)隨機化。可特異性地鑑別(例如, 使用丙胺酸掃描誘變或建模)參與抗原結合之HVR殘基。特定而言, 通常靶向CDR-H3及CDR-L3。

在一些實施例中, 取代、插入或缺失可發生在一或多個HVR內, 只要此等改變不會實質上降低抗體結合抗原之能力即可。例如, 可對HVR作出不實質上降低結合親和力之保守改變(例如, 本文所提供之保守取代)。此等改變可在HVR「熱點」或SDR外部。在上文所提供變體 $V_H$ 及 $V_L$ 序列之一些實施例中, 每一HVR未經改變, 或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

用於鑑別抗體上可靶向用於誘變之殘基或區域的有用方法稱為「丙胺酸掃描誘變」, 如Cunningham及Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085中所述。在此方法中, 已鑑別殘基或目標殘基組(例如, 帶電殘基, 例如 arg、asp、his、lys 及 glu), 並由中性或帶負電之胺基酸(例如, 丙胺酸或聚丙胺酸)代替, 以確定是否影響抗體與抗原之相互作用。可

在對初始取代已顯示功能敏感性之胺基酸位置處引入其他取代。或者或另外，以抗原-抗體複合體之晶體結構來鑑別抗體與抗原間之接觸點。可靶向或排除此等接觸殘基及相鄰殘基作為取代候選物。可篩選變體以確定其是否含有期望性質。

胺基酸序列插入包括胺基-及/或羧基端融合物(長度在一個殘基至含有上百或更多殘基之多肽範圍內)、以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入變體包括酶(例如用於ADEPT)或延長抗體血清半衰期之多肽與抗體N端或C端之融合物。

#### b. 糖基化變體

在一些實施例中，改變本文所述醫藥調配物之抗-c-met抗體，以增加或降低抗體糖基化之程度。可藉由改變胺基酸序列從而產生或去除一或多個糖基化位點，有利於達成添加或缺失抗體糖基化位點。

倘若抗體包含Fc區，則其所附接之碳水化合物可以改變。由哺乳動物細胞產生之天然抗體通常包含具支鏈、二分枝寡糖，其通常藉由N-連接附接至Fc區之CH2結構域的Asn297。例如，參見Wright等人*TIBTECH* 15:26-32 (1997)。該寡糖可包含各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附接至二分枝寡糖結構之「主幹」中之GlcNAc的岩藻糖。在一些實施例中，可修飾抗體中之寡糖，以產生具有某些改良性質之抗

體變體。

在一些實施例中，提供具有缺乏附接(直接或間接)至Fc區之岩藻糖之碳水化合物結構的抗體變體。例如，此抗體中岩藻糖之量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。岩藻糖之量係藉由計算糖鏈內Asn297處之岩藻糖相對於附接至Asn297之所有糖結構(例如複雜、雜合及高甘露糖結構)之總和的平均量來測定，如藉由MALDI-TOF質譜法所量測，如(例如)WO 2008/077546中所闡述。Asn297係指位於Fc區中大約297位處之天冬醯胺殘基(Fc區殘基之Eu編號)；然而，因抗體中具有微小序列變化，故Asn297亦可位於297位上游或下游之大約±3個胺基酸處，亦即，介於294位與300位之間。此等岩藻糖基化變體可具有經改良ADCC功能。例如，參見美國專利公開案第US 2003/0157108號(Presta, L.)；US 2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo有限公司)。與「去岩藻糖基化」或「岩藻糖-缺乏」抗體變體有關之公開案之實例包括：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)。能產生去岩藻糖基化抗體之細胞系之實例包括缺

乏蛋白質岩藻糖基化之Lec13 CHO細胞(Ripka等人, *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); 美國專利申請案第 US 2003/0157108 A1號, Presta, L; 及 WO 2004/056312 A1, Adams等人, 尤其在實例11中)及基因剔除細胞系, 例如 $\alpha$ -1,6-岩藻糖基轉移酶基因 *FUT8* 剔除 CHO 細胞(例如, 參見 Yamane-Ohnuki 等人, *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y.等人 *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 及 WO 2003/085107)。

進一步提供二等分寡糖之抗體變體, 例如, 其中附接至抗體 Fc 區之二分枝寡糖由 GlcNAc 二等分。此等抗體變體可具有降低之岩藻糖基化及/或改良之 ADCC 功能。此等抗體變體之實例闡述於(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)中。亦提供在附接至 Fc 區之寡糖中具有至少一個半乳糖殘基的抗體變體。此等抗體變體可具有經改良 CDC 功能。此等抗體變體闡述於(例如) WO 1997/30087 (Patel 等人)、WO 1998/58964 (Raju, S.)及 WO 1999/22764 (Raju, S.)中。

### c. Fc 區變體

在一些實施例中, 可將一或多個胺基酸修飾引入本文所述醫藥調配物之抗-c-met 抗體之 Fc 區中, 藉此產生 Fc 區變體。Fc 區變體可包含在一或多個胺基酸位置處包含胺基酸修飾(例如取代)之人類 Fc 區序列(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)。

在一些實施例中，涵蓋具有一些(但非全部)效應子功能之抗體變體，此使其成為應用之合意候選物，在該等應用中抗體之活體內半衰期較為重要，但某些效應子功能(例如補體及ADCC)係不必要或有害的。可實施活體外及/或活體內細胞毒性分析來確認CDC及/或ADCC活性之降低/消耗。例如，可實施Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏FcγR結合能力(因此可能缺乏ADCC活性)，但保持FcRn結合能力。介導ADCC之原代細胞(NK細胞)僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。FcR於造血細胞中之表現匯總於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)之第464頁表3中。評估所關注分子之ADCC活性之活體外分析的非限制性實例闡述於美國專利第5,500,362號(例如，參見Hellstrom, I.等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見Bruggemann, M.等人，*J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))中。或者，可使用非放射性分析方法(例如，參見用於流式細胞術之ACTI™非放射性細胞毒性分析(CellTechnology公司，Mountain View, CA)及CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, WI))。用於此等分析之有效應子細胞包含周邊血單核球(PBMC)及天然殺傷(NK)細胞。或者或另外，可在活體內(例如，在諸如揭示於Clynes等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中之動物模型等動物模型中)評價所關注分子之ADCC活性。亦可

實施C1q結合分析來確認抗體不能與C1q結合且因此缺少CDC活性。例如，參見WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為評價補體活化，可實施CDC分析(例如，參見Gazzano-Santoro等人，*J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M.S.等人，*Blood* 101:1045-1052 (2003)；及Cragg, M.S.及M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。亦可使用業內已知方法來實施FcRn結合及活體內清除/半衰期測定(例如，參見Petkova, S.B.等人，*Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

具有降低之效應子功能之抗體包括彼等具有Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者的取代者(美國專利第6,737,056號)。此等Fc突變體包括在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或更多者處具有取代之Fc突變體，包括殘基265及297經丙胺酸取代之所謂「DANA」Fc突變體(美國專利第7,332,581號)。

闡述具有改良或降低之與FcR之結合的某些抗體變體。(例如，參見美國專利第6,737,056號、WO 2004/056312及Shields等人，*J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001))。

在一些實施例中，抗體變體包含具有一或多個改良ADCC之胺基酸取代之Fc區，例如，在Fc區之298位、333位及/或334位處(殘基之EU編號)之取代。

在一些實施例中，Fc區有所改變，從而改變(亦即，改良或減小)C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)，例

如，如美國專利第6,194,551號、WO 99/51642及Idusogie等人，*J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中所述。

具有延長之半衰期及改良之與新生Fc受體(FcRn)之結合的抗體(其負責將母體IgG轉移至胎中)(Guyer等人，*J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人，*J. Immunol.* 24:249 (1994))闡述於US2005/0014934A1 (Hinton等人)中。彼等抗體包含具有一或多個改良Fc區與FcRn之結合之取代的Fc區。此等Fc變體包括彼等在以下Fc區殘基之一或多者處具有取代者：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，取代Fc區殘基434(美國專利第7,371,826號)。

亦參見Duncan及Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及與Fc區變體有關之其他實例之WO 94/29351。

#### d. 半胱胺酸改造之抗體變體

在一些實施例中，可能期望產生半胱胺酸改造之抗體，例如，「硫代MAb」，其中本文所述醫藥調配物之抗-c-met抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，經取代殘基於抗體之可及位點處出現。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，反應性硫醇基團由此位於抗體之可及位點處且可用於使抗體偶聯至其他部分(例如藥物部分或連接體-藥物部分)以產生免疫偶聯物，如本文進一步所述。在一些實施例中，以下殘基中之任一或多者可經半胱胺酸

取代：輕鏈之V205 (Kabat編號)、重鏈之A118 (EU編號)；及重鏈Fc區之S400 (EU編號)。半胱胺酸改造之抗體可如(例如)美國專利第7,521,541號中所述來產生。

*e. 抗體衍生物*

在一些實施例中，本文所述醫藥調配物之抗-c-met抗體可經進一步修飾以含有業內已知且易於獲得之額外非蛋白質性部分。適於衍生抗體之部分包括(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/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、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(均聚物或無規共聚物)及葡聚糖或聚(n-乙基基吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯化之多元醇(例如，甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛可因其在水中具有穩定性而在製造方面具有優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為具支鏈或不具支鏈。附接至抗體之聚合物的數目可有所變化，且若附接一個以上之聚合物，則其可為相同或不同分子。通常，用於衍生化之聚合物之數目及/或類型可根據包括(但不限於)以下在內之考慮因素來確定：欲改良抗體之特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於界定條件下之療法等。

在另一實施例中，提供抗-c-met抗體與非蛋白質性部分之偶聯物，其可藉由暴露於輻射來選擇性加熱。在一些實施例中，非蛋白質性部分係碳奈米管(Kam等人，*Proc.*



*Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任一波長，且包括(但不限於)如下波長之輻射：其不會危害正常細胞，但將非蛋白質性部分加熱至可將毗鄰抗體-非蛋白質性部分之細胞殺滅的溫度。

#### 8. 免疫偶聯物

本發明亦涵蓋包含偶聯至一或多種細胞毒性劑之抗-c-met抗體的免疫偶聯物用於本文所述醫藥調配物中，該等細胞毒性劑係(例如)化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如，細菌、真菌、植物或動物來源之蛋白質毒素、酶促活性毒素或其片段)或放射性同位素。

在一些實施例中，免疫偶聯物係抗體-藥物偶聯物(ADC)，其中抗體係偶聯至一或多種藥物，該等藥物包括(但不限於)類美登素(參見美國專利第5,208,020號、第5,416,064號及歐洲專利EP 0 425 235 B1)；奧裏斯他汀(auristatin)，例如單甲基奧裏斯他汀藥物部分DE及DF(MMAE及MMAF)(參見美國專利第5,635,483號及第5,780,588號及第7,498,298號)；多拉司他汀；卡奇黴素或其衍生物(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))；蔥環抗生素，例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 , 例如多西他賽、太平洋紫杉醇、拉羅他塞(larotaxel)、特西他塞(tesetaxel)及歐他紫杉烷(ortataxel) ; 單端孢徽烯 ; 及CC1065。

在一些實施例中 , 免疫偶聯物包含偶聯至酶促活性毒素或其片段之本文所述抗-c-met抗體 , 該酶促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(來自綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒素(ricin) A鏈、相思豆毒素(abrin) A鏈、葫蘆根毒素(modeccin) A鏈、 $\alpha$ -八疊球素(alpha-sarcin)、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白、石竹素(dianthin)蛋白、美洲商路(*Phytolaca americana*)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制劑、麻瘋樹毒素(curcin)、巴豆毒素(crotonin)、皂質草(*Saponaire officinalis*)抑制劑、白樹毒素(gelonin)、米托潔林毒素(mitogellin)、侷限麴菌素、酚徽素、伊諾徽素(enomycin)及單端孢徽烯。

在一些實施例中 , 免疫偶聯物包含偶聯至放射性原子以形成放射性偶聯物的本文所述抗-c-met抗體。多種放射性同位素可用於產生放射性偶聯物。實例包括At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>及Lu之

放射性同位素。當偶聯物用於檢測時，其可包含用於閃爍研究之放射性原子，例如 Tc99m 或 I123；或用於核磁共振 (NMR) 成像 (亦稱為磁共振成像，MRI) 之自旋標記，例如 碘-123 (再次)、碘-131、銻-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵。

抗-c-met 抗體與細胞毒性劑之偶聯物可使用各種雙官能蛋白質偶合劑製得，例如 3-(2-吡啶基二硫代)丙酸 N-琥珀醯亞胺酯 (SPDP)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯 (SMCC)、亞胺基噻啉 (IT)、亞胺酸酯之雙官能衍生物 (例如 二亞胺代己二酸二甲酯 HCl)、活性酯 (例如 辛二酸二琥珀醯亞胺酯)、醛 (例如 戊二醛)、雙-疊氮基化合物 (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)。例如，蓖麻毒素免疫毒素可如 Vitetta 等人，*Science*, 238:1098 (1987) 中所述來製備。經碳-14 標記之 1-異硫氰酸苯甲醯基-3-甲基二伸乙基三胺五乙酸 (MX-DTPA) 係用於放射性核苷酸與抗體偶聯的實例性螯合劑。參見 WO94/11026。連接體可係促進細胞毒性藥物在細胞內釋放之「可裂解連接體」。例如，可使用酸不穩定性連接體、肽酶敏感性連接體、光不穩定性連接體、二甲基連接體或含有二硫化物之連接體 (Chari 等人，*Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第 5,208,020 號)。

本文之免疫偶聯物或 ADC 明確地涵蓋 (但不限於) 此等使

用以下交聯劑試劑製備之偶聯物：BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、硫代-EMCS、硫代-GMBS、硫代-KMUS、硫代-MBS、硫代-SIAB、硫代-SMCC及硫代-SMPB、以及SVSB((4-乙烯基磺)苯甲酸琥珀醯亞胺酯)，以上試劑可自市面購得(例如，購自Pierce Biotechnology公司，Rockford, IL., U.S.A)。

#### IV. 重組方法及組合物

用於本文所述任何醫藥調配物中之抗-c-met抗體可藉由(例如)如美國專利第4,816,567號中所述之重組方法及組合物產生。在一個實施例中，提供編碼抗體之經分離核酸。此核酸可編碼抗體中包含VL之胺基酸序列及/或包含VH之胺基酸序列(例如，抗體之輕鏈及/或重鏈)。在又一實施例中，提供一或多個包含此核酸之載體(例如，表現載體)。在又一實施例中，提供包含此核酸之宿主細胞。在一個此類實施例中，宿主細胞包含以下物質(例如，已經該等物質轉化)：(1)包含如下核酸之載體：其編碼包含抗體之VL之胺基酸序列及包含抗體之VH之胺基酸序列，或(2)包含編碼包含抗體之VL之胺基酸序列之核酸的第一載體，及包含編碼包含抗體之VH之胺基酸序列之核酸的第二載體。單臂抗體之產生闡述於(例如)WO2005/063816中。

在一個實施例中，宿主細胞係真核細胞，如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴樣細胞(例如，Y0、NS0、Sp20細胞)。在一個實施例中，提供製備抗體之方法，其中該方

法包含在適於表現抗體之條件下培養包含編碼如上文所提供抗體之核酸的宿主細胞，及視情況自該宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該抗體。

為重組產生抗體，分離編碼抗體(例如，如上文所述)之核酸並將其插入一或多個載體中以進一步在宿主細胞中選殖及/或表現。此核酸可使用習用程序容易地分離出來並定序(例如，藉由使用能與編碼抗體之重鏈及輕鏈之基因特異性結合的寡核苷酸探針)。

用於選殖或表現編碼抗體之載體之適宜宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。例如，抗體可在細菌中產生，特定而言在無需糖基化及Fc效應子功能時。關於抗體片段及多肽在細菌中之表現，例如，參見美國專利第5,648,237號、第5,789,199號及第5,840,523號、WO/05/063816 (亦參見 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷 (B.K.C. Lo編輯, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第245-254頁，其闡述抗體片段在大腸桿菌中之表現)。表現後，可以可溶部分自細菌細胞膏糊分離抗體且可將其進一步純化。

除原核生物外，真核微生物(例如絲狀真菌或酵母)亦係編碼抗體之載體之適宜選殖或表現宿主，包括糖基化途徑已「經人類化」從而產生部分或完全人類糖基化模式之抗體的真菌及酵母菌株。參見 Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)及 Li等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

用於表現糖基化抗體之適宜宿主細胞亦源自多細胞有機體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出可與昆蟲細胞聯合使用之諸多桿狀病毒菌株，尤其用於轉染草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞。

亦可使用植物細胞培養物作為宿主。例如，參見美國專利第 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(闡述在轉基因植物中產生抗體之 PLANTIBODIESTM 技術)。

亦可使用脊椎動物細胞作為宿主。例如，可使用適於懸浮液生長之哺乳動物細胞系。有用哺乳動物宿主細胞系之其他實例係由 SV40 轉化之猴腎 CV1 系(COS-7)；人類胚腎系(293 或 293 細胞，如(例如) Graham 等人，*J. Gen Virol.* 36:59 (1977)中所述)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠支持細胞(TM4 細胞，如(例如) Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)中所述)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；布法羅大鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；TRI 細胞，如(例如)Mather 等人，*Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)中所述；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他有用哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR- CHO 細胞(Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞系，例如 Y0、NS0 及

Sp2/0。關於適於抗體產生之某些哺乳動物宿主細胞系之綜述，例如，參見Yazaki及Wu，Methods in Molecular Biology，第248卷(B.K.C. Lo編輯，Humana Press, Totowa, NJ)，第255-268頁(2003)。

#### V. 用途及治療方法

包含抗-c-met抗體之本文所提供醫藥調配物可用於調節與HGF/c-met信號傳導軸失調相關之疾病狀態。HGF/c-met信號傳導途徑參與多種生物學及生理學功能，包括(例如)細胞增殖及血管生成。

本文提供抑制c-met活化之細胞增殖之方法，該方法包含使細胞或組織與包含有效量之抗-c-met抗體之本文所述醫藥調配物(例如，在稀釋後(例如，本文所述經稀釋醫藥調配物))接觸，藉此抑制與c-met活化相關之細胞增殖。在一些實施例中，細胞增殖性病徵與增加之c-met之表現或活性或肝細胞生長或二者相關。在一些實施例中，癌症係c-met陽性(表現高程度之c-met，例如，藉由免疫組織化學)。在一些實施例中，細胞增殖係癌症。在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)、神經膠母細胞瘤、胰腺癌、肉瘤、腎細胞癌、肝細胞癌、胃癌、結腸直腸癌或乳癌。在一些實施例中，癌症係IIIb期及/或IV期。在一些實施例中，癌症係局部晚期或轉移性癌症。在一些實施例中，療法係二線或三線療法(例如，二線或三線NSCLC療法)。在一些實施例中，癌症係EGFR突變型。在一些實施例中，癌症係EGFR野生型。在一些實施例中，癌症係c-

met陽性(表現高程度之c-met，例如，藉由免疫組織化學(IHC))。在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於約1 mM與約20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約100 mM至約150 mM之間；及(d)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係大於0.02% w/v。

本文提供治療個體之與c-met活化失調相關之病理學病況的方法，該方法包含向該個體投與包含有效量之c-met抗體之本文所述醫藥調配物(例如，在稀釋後(例如，本文所述經稀釋醫藥調配物))，藉此治療該病況。在一些實施例中，病理學病況係癌症。在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)、神經膠母細胞瘤、胰腺癌、肉瘤、腎細胞癌、肝細胞癌、胃癌、結腸直腸癌或乳癌。在一些實施例中，癌症係IIIb期及/或IV期癌症。在一些實施例中，癌症係局部晚期或轉移性癌症。在一些實施例中，療法係二線或三線療法(例如，二線或三線NSCLC療法)。c-met活化(且因此信號傳導)失調可因許多細胞變化所致，包括(例如) HGF (c-met之同源配體)及/或c-met本身之過表現。在一些實施例中，癌症係EGFR突變型。在一些實施例中，癌症係EGFR野生型。在一些實施例中，癌症係c-met陽性(表現高程度之c-met，例如，藉由IHC)。在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單



抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於約1 mM與約20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約100 mM至約150 mM之間；及(d)聚山梨醇酯20，其中聚山梨醇酯20濃度係大於0.02% w/v。

本文亦提供抑制表現c-met或肝細胞生長因子或二者之細胞之生長的方法，該方法包含使該細胞與包含抗-c-met抗體之本文所述醫藥調配物(例如，在稀釋後(例如，本文所述經稀釋醫藥調配物))接觸，藉此抑制該細胞之生長。在一些實施例中，該細胞之生長至少部分地取決於c-met或肝細胞生長因子或二者之生長增強效應。在一些實施例中，使該細胞與由不同細胞表現之HGF接觸(例如，經由旁分泌效應)。在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於約1 mM與約20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約100 mM至約150 mM之間；及(d)聚山梨醇酯20，其中聚山梨醇酯20濃度係大於0.02% w/v。

本文亦提供治療或預防癌症之方法，其包含投與包含以下之醫藥調配物：(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝

液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於約1 mM與約20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約100 mM至約150 mM之間；及(d)聚山梨醇酯20，其中聚山梨醇酯20濃度係大於0.02% w/v (例如，在稀釋至約0.75 mg/mL、約1 mg/mL或約1.25 mg/mL中之任一者後(例如，本文所述經稀釋醫藥調配物))。在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以約60 mg/mL之濃度存在；(b)pH 5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係約10 mM；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係約120 mM；及(d)聚山梨醇酯20，其中聚山梨醇酯20濃度係約0.04% w/v。在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)、神經膠母細胞瘤、胰腺癌、肉瘤、腎細胞癌、肝細胞癌、胃癌、結腸直腸癌或乳癌。在一些實施例中，癌症係IIIb期及/或IV期癌症。在一些實施例中，癌症係局部晚期或轉移性癌症。在一些實施例中，療法係二線或三線療法(例如，二線或三線NSCLC療法)。在一些實施例中，癌症係EGFR突變型。在一些實施例中，癌症係EGFR野生型。在一些實施例中，癌症係c-met陽性(表現高程度之c-met，例如，藉由IHC)。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係約15 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係21天週期之第1天投與之約15 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係約10 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係於28天週期之第1天及第15天投與之約10 mg/kg。

可使用本文所述方法來影響任何適宜病理學狀態，例如，與HGF/c-met信號傳導途徑失調相關之細胞及/或組織。在本文所述方法中任一者之一些實施例中，本文所述方法中所靶向之細胞係癌細胞。例如，癌細胞可係選自由以下組成之群者：乳癌細胞、結腸直腸癌細胞、肺癌細胞、乳頭狀癌細胞(例如，甲狀腺之乳頭狀癌細胞)、結腸癌細胞、胰腺癌細胞、卵巢癌細胞、宮頸癌細胞、中樞神經系統癌細胞、成骨性肉瘤細胞、腎癌細胞、肝細胞癌細胞、膀胱癌細胞、胃癌細胞、頭頸鱗狀癌細胞、黑素瘤細胞及白血病細胞。在一些實施例中，本文所述方法中所靶向之細胞係過度增殖性及/或增生性細胞。在一些實施例中，本文所述方法中所靶向之細胞係發育不良性細胞。在再一實施例中，本文所述方法中所靶向之細胞係轉移性細胞。

在本文所述方法中任一者之一些實施例中，該方法進一步包含額外治療步驟。例如，在一些實施例中，該方法進一步包含使靶向細胞及/或組織(例如，癌細胞)暴露至輻射治療或第二治療劑(例如，化學治療劑)之步驟。例如，提供治療或預防癌症之方法，其包含投與(i)包含以下之醫藥調配物：(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於約1 mM與約20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約100 mM至約150 mM之間；

及(d)聚山梨醇酯20，其中聚山梨醇酯20濃度係大於0.02% w/v (例如，在稀釋至約0.75 mg/mL、約1 mg/mL或約1.25 mg/mL中之任一者後(例如，本文所述經稀釋醫藥調配物))；及(ii)第二治療劑。在一些實施例中，第二治療劑係EGFR抑制劑(例如，埃羅替尼(erlotinib))、VEGF抑制劑(例如，貝伐單抗(bevacizumab))、紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)。

在本文所述方法中任一者之一些實施例中，該方法進一步包含投與有效量之第二治療劑。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係約15 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係約10 mg/kg。

在一些實施例中，第二治療劑係EGFR抑制劑。在一些實施例中，EGFR抑制劑係埃羅替尼(N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺)。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係21天週期之第1天投與之約15 mg/kg。例如，提供治療癌症(例如，NSCLC)之方法，其包含投與(i)包含以下之醫藥調配物：(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於約1 mM與約20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約100 mM至約150 mM之間；及(d)聚山梨醇酯20，其中聚山梨醇酯20濃度係大於0.02% w/v (例如，在稀釋至約0.75 mg/mL、約1 mg/mL或約1.25 mg/mL中之任一者後(例如，

本文所述經稀釋醫藥調配物))，其中每隔3週以15 mg/kg之劑量投與抗-c-met抗體；及(ii)埃羅替尼(N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺)，其中在3週週期內每天以150 mg之劑量投與埃羅替尼。

在一些實施例中，第二治療劑係紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)。在一些實施例中，癌症係乳癌。在一些實施例中，乳癌係ER-陰性、PR-陰性及HER2-陰性(ER-、PR-及HER2-；或三陰性)轉移性乳癌。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量在28天週期之第1天及第15天為約10 mg/kg。例如，提供治療癌症(例如，乳癌)之方法，其包含投與(i)包含以下之醫藥調配物：(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於約1 mM與約20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約100 mM至約150 mM之間；及(d)聚山梨醇酯20，其中聚山梨醇酯20濃度係大於0.02% w/v (例如，在稀釋至約0.75 mg/mL、約1 mg/mL或約1.25 mg/mL中之任一者後(例如，本文所述經稀釋醫藥調配物))，其中在28天週期之第1天及第15天以10 mg/kg之劑量投與抗-c-met抗體；及(ii)太平洋紫杉醇，其中在28天週期之第1天、第8天及第15天藉由IV輸注以90 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與太平洋紫杉醇。在一些實施例中，該方法會增加患者存活，降低患者癌症復發風險及/或增加患者存活可能性。在一些實施例中，該方法進

一步包含投與抗-VEGF抗體(例如，貝伐單抗)。例如，提供治療癌症(例如，乳癌)之方法，其包含投與(i)包含以下之醫藥調配物：(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於約1 mM與約20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約100 mM至約150 mM之間；及(d)聚山梨醇酯20，其中聚山梨醇酯20濃度係大於0.02% w/v(例如，在稀釋至約0.75 mg/mL、約1 mg/mL或約1.25 mg/mL中之任一者後(例如，本文所述經稀釋醫藥調配物))，其中在28天週期之第1天及第15天以10 mg/kg之劑量投與抗-c-met抗體；(ii)抗-VEGF抗體(例如，貝伐單抗)，其中在28天週期之第1天及第15天以10 mg/kg之劑量投與抗-VEGF抗體；及(iii)太平洋紫杉醇，其中在28天週期之第1天、第8天及第15天藉由IV輸注以90 mg/m<sup>2</sup>之劑量投與太平洋紫杉醇。

包含抗-c-met抗體之醫藥調配物可單獨或與其他藥劑組合用於療法中。例如，包含抗-c-met抗體之醫藥調配物可與第二治療劑(例如，另一抗體、化學治療劑(包括化學治療劑之混合劑)、其他細胞毒性劑、抗血管生成劑、細胞介素及/或生長抑制劑)共投與。在一些實施例中，同時或依序投與第二治療劑。第二治療劑可與包含抗-c-met抗體之醫藥調配物分開投與，但作為相同治療方案之一部分。倘若醫藥調配物之抗-c-met抗體抑制腫瘤生長，則可尤其

合意地將其與一或多種亦抑制腫瘤生長之治療劑組合。例如，可在治療方案中(例如在本文所述疾病(包括結腸直腸癌、轉移性乳癌及腎癌)中之任一者之治療中)將包含抗-c-met抗體之醫藥調配物與EGFR抑制劑、抗-VEGF抗體及/或抗-ErbB抗體組合。

此等上文所述組合療法同時涵蓋組合投與(其中兩種或更多種治療劑包括於相同或單獨調配物中)及單獨投與(在此情形下，可在投與額外治療劑及/或佐劑之前及/或之後投與醫藥調配物)。

因此，在本文所述方法中任一者之一些實施例中，該方法包含靶向以下細胞，其中該細胞(例如，癌細胞)與相同組織來源之正常細胞相比更豐富地表現c-met或肝細胞生長因子或二者。c-met-表現細胞可藉由來自多種源之HGF調節，即以自分泌或旁分泌方式調節。c-met活化及/或信號傳導亦可獨立於配體進行。因此，在該等方法中任一者之一些實施例中，靶向細胞中之c-met活化獨立於配體進行。

可出於治療目的向人類個體投與包含抗-c-met抗體之醫藥調配物。此外，可出於獸醫目的或作為人類疾病之動物模型向表現與免疫球蛋白交叉反應之抗原之非人類哺乳動物(例如，靈長類動物、豬或小鼠)投與包含抗-c-met抗體之醫藥調配物。

可使用包含抗-c-met抗體之醫藥調配物來治療、抑制與一或多種抗原分子之異常表現及/或活性相關之疾病、病

症或病況、延遲其進展、預防/延遲其復發、改善或預防該等疾病、病症或病況，該等疾病、病症或病況包括(但不限於)惡性及良性腫瘤；非白血病及淋巴樣惡性腫瘤；神經元病症、神經膠質病症、星狀細胞病症、下丘腦及其他腺體病症、巨噬細胞病症、上皮病症、間質病症及囊胚腔病症；及發炎病症、血管生成及免疫學病症。

在該等方法中任一者之一些實施例中，向患者投與包含含有與細胞毒性劑偶聯之抗-c-met抗體之免疫偶聯物之醫藥調配物。在一些實施例中，免疫偶聯物及/或其所結合抗原由細胞內在化，從而增加免疫偶聯物在殺傷其所結合靶細胞方面之治療功效。在一些實施例中，細胞毒性劑靶向或干擾靶細胞之核酸。

包含抗-c-met抗體(及任一額外治療劑)之醫藥調配物可藉由任何適宜手段投與，包括非經腸、肺內及鼻內、以及(若期望用於局部治療)病灶內投與。非經腸輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹腔內或皮下投與。在一些實施例中，經靜脈內投與醫藥調配物。可藉由任一適宜途徑給藥，例如藉由注射，例如靜脈內或皮下注射，此部分地端視投與時間長短而定。本文涵蓋各種給藥方案，包括(但不限於)在不同時間點單次或多次投與、濃注投與及脈衝輸注。

以與良好醫療實踐一致之方式給予並投與包含抗-c-met抗體之醫藥調配物。在此背景下，考慮因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病



況、病症起因、藥劑遞送位點、投與方法、投與時間安排及醫療從業者已知之其他因素。包含抗-c-met抗體之醫藥調配物不必(但視情況)與一或多種當前用於預防或治療所討論病症之藥劑一起調配。此等其他藥劑之有效量視調配物中所存在抗體之量、病症或治療之類型以及上文所論述之其他因素而定。該等藥劑通常以相同劑量且以上文所用之投與途徑或本文所述約1%至99%之迄今所用劑量或以經驗/臨床確定為合適之任一劑量及任一途徑使用。

對疾病之預防或治療而言，醫藥調配物中抗-c-met抗體之合適劑量(當單獨使用或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)應端視欲治療疾病之類型、抗體類型、疾病之嚴重程度及病程、投與醫藥調配物中抗-c-met抗體係用於預防目的抑或治療目的、先前療法、患者之臨床病史及對抗-c-met抗體之反應以及主治醫師之判斷而定。包含抗-c-met抗體之醫藥調配物適宜一次性或經一系列治療投與患者。端視疾病之類型及嚴重程度而定，藉由(例如)一或多次單獨投與或藉由連續輸注將約10 mg/kg、約15 mg/kg或更大(例如，15-20 mg/kg)劑量之抗-c-met抗體投與患者。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係約15 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係21天週期之第1天投與之約15 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係約10 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係於28天週期之第1天及第15天投與之約10 mg/kg。

可間歇地(例如約每週、約每2週、約每3週或約每4週中

之任一者)投與劑量。

在經若干天或更長時間重複投與時，端視病況而定，治療通常持續至對疾病症狀之期望阻抑出現為止。然而，可使用其他劑量方案。此療法之進展可容易地藉由習用技術及分析來監測。

## VI. 製造物件

提供包含含有本文所述抗-c-met抗體之醫藥調配物之製造物件用於治療、預防及/或診斷上述病症。該製造物件包含容器及位於該容器上或與該容器相連之標記或包裝插頁。適宜容器包括(例如)瓶、小瓶、注射器、IV溶液袋等。該等容器可自諸如玻璃或塑膠等各種材料形成。容器容納自身或在與另一組合物組合時有效用於治療、預防及/或診斷病況之包含抗-c-met抗體之醫藥調配物，且可具有無菌存取埠(例如，該容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子之小瓶)。例如，本文提供包含容器之製造物件及套組，其中含有醫藥調配物，該醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於約1 mM與約20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約100 mM至約150 mM之間；及(d)聚山梨醇酯20，其中聚山梨醇酯20濃度係大於0.02% w/v。在一些實施例中，醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以約60

mg/mL之濃度存在；(b)pH 5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係約10 mM；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係約120 mM；及(d)聚山梨醇酯，其中聚山梨醇酯濃度係約0.04% w/v。標記或包裝插頁指示組合物用於治療諸如癌症等所選病況。在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)、神經膠母細胞瘤、胰腺癌、肉瘤、腎細胞癌、胃癌、結腸直腸癌或乳癌。在一些實施例中，癌症係IIIb期及/或IV期癌症。在一些實施例中，癌症係局部晚期或轉移性癌症。在一些實施例中，療法係二線或三線療法(例如，二線或三線NSCLC療法)。在一些實施例中，癌症係EGFR突變型。在一些實施例中，癌症係EGFR野生型。在一些實施例中，癌症係c-met陽性(表現高程度之c-met，例如，藉由免疫組織化學)。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係約15 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係21天週期之第1天投與之約15 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係約10 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係於28天週期之第1天及第15天投與之約10 mg/kg。

此實施例中之製造物件可進一步包含指示第一及第二抗體組合物可用於治療特定病況(例如癌症)之包裝插頁。在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)、神經膠母細胞瘤、胰腺癌、肉瘤、腎細胞癌、胃癌、結腸直腸癌或乳癌。在一些實施例中，癌症係IIIb期及/或IV期。在一些實施例中，癌症係局部晚期或轉移性癌症。在一些實施例

中，療法係二線或三線療法(例如，二線或三線NSCLC療法)。在一些實施例中，癌症係EGFR突變型。在一些實施例中，癌症係EGFR野生型。在一些實施例中，癌症係c-met陽性(表現高程度之c-met，例如，藉由免疫組織化學)。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係約15 mg/kg。在一些實施例中，抗-c-met抗體之劑量係21天週期之第1天投與之約15 mg/kg。

或者或另外，在該等製造物件中任一者之一些實施例中，製造物件可進一步包含第二(或第三)容器，該容器包含醫藥上可接受之緩衝液，例如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及用戶角度考慮所期望之其他材料，包括其他緩衝液、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

此外，製造物件可包含(a)第一容器，其中含有本文所述醫藥調配物，該醫藥調配物包含抗-c-met抗體；及(b)第二容器，其中含有組合物，其中該組合物包含又一細胞毒性劑。例如，製造物件可包含(i)具有醫藥調配物之第一容器，該醫藥調配物包含(a)抗-c-met抗體(例如，昂拉妥珠單抗)，其中抗-c-met抗體係以介於約50 mg/mL與約75 mg/mL間之濃度存在；(b)pH 5.0-5.4之組胺酸乙酸鹽緩衝液，其中組胺酸乙酸鹽緩衝液之濃度係介於約1 mM與約20 mM之間；(c)蔗糖，其中蔗糖之濃度係介於約100 mM至約150 mM之間；及(d)聚山梨醇酯20，其中聚山梨醇酯20濃度係大於0.02% w/v；及(ii)第二容器，其中含有組合

物，其中該組合物包含第二治療劑。

在一些實施例中，第二治療劑係EGFR抑制劑。在一些實施例中，EGFR抑制劑係埃羅替尼(N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)-4-噻唑啉胺)。在一些實施例中，製造物件包含用於投與約15 mg/kg抗-c-met抗體調配物(於21天週期之第1天投與)及150 mg埃羅替尼(在3週週期內每天投與)之說明書。在一些實施例中，製造物件包含用於治療癌症(例如，NSCLC)之說明書。

在一些實施例中，第二治療劑係紫杉烷(例如，太平洋紫杉醇)。在一些實施例中，製造物件包含用於投與約10 mg/kg抗-c-met抗體調配物(在28天週期之第1天及第15天投與)及90 mg/m<sup>2</sup>太平洋紫杉醇(在28天週期之第1天、第8天及第15天藉由IV輸注投與)之說明書。在一些實施例中，製造物件包含第三容器，其中含有組合物，其中該組合物包含第三治療劑，其中該第三治療劑係抗-VEGF抗體(例如，貝伐單抗)。在一些實施例中，製造物件包含用於投與約10 mg/kg抗-c-met抗體調配物(在28天週期之第1天及第15天投與)、90 mg/m<sup>2</sup>太平洋紫杉醇(在28天週期之第1天、第8天及第15天藉由IV輸注投與)及10 mg/kg抗-VEGF抗體(例如，貝伐單抗)(在28天週期之第1天及第15天投與)之說明書。在一些實施例中，製造物件包含用於治療癌症之說明書。在一些實施例中，癌症係乳癌(例如，ER-陰性、PR-陰性及HER2-陰性(ER-、PR-及HER2-；或三陰性)轉移性乳癌)。在一些實施例中，該方法會增加患者存

活，降低患者癌症復發風險及/或增加患者存活可能性。

應理解，作為抗-c-met抗體之替代或除抗-c-met抗體外，上述製造物件中之任一者可包括本文所揭示抗-c-met抗體之免疫偶聯物。

本文進一步提供製備本文所述製造物件中任一者之方法。

以下係醫藥調配物之實例。應理解，根據上文所提供之一般說明，可實踐各種其他實施例。

### 實例

*實例1-pH及緩衝液對液體昂拉妥珠單抗調配物中之聚集及化學穩定性之效應*

當在5°C下儲存時，如藉由尺寸排除層析(SEC)所檢測，初始抗-c-met抗體昂拉妥珠單抗調配物顯示隨時間增加之低分子量物質(LMWS)。由於LMWS增加，因此起初並未關注液體調配物，且研發具有20 mg/mL昂拉妥珠單抗、10 mM組胺酸琥珀酸鹽、4%海藻糖二水合物、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 5.7)之凍乾調配物。

為研發並測定液體調配物之可行性並增加抗體濃度，實施pH及賦形劑篩選。

在不同緩衝液中評估不同濃度(20-100 mg/mL)之昂拉妥珠單抗之黏度及穩定性：a)10 mM組胺酸-乙酸鹽、0.02%聚山梨醇酯20及120 mM海藻糖，b)10 mM組胺酸-琥珀酸鹽、0.02%聚山梨醇酯20及120 mM海藻糖，及c)200 mM精胺酸-琥珀酸鹽及0.02%聚山梨醇酯20。包括精胺酸琥珀酸

鹽之調配物在加速溫度下形成聚集體較快(數據未顯示)。所有所評估調配物之黏度皆可接受。

利用以下液體調配物評估pH對昂拉妥珠單抗聚集及化學穩定性之效應：a)存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM海藻糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 5.2)中之20 mg/mL昂拉妥珠單抗，b)存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM海藻糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 5.7)中之20 mg/mL昂拉妥珠單抗，及c)存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM海藻糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 6.2)中之20 mg/mL昂拉妥珠單抗。使試樣在25°C或40°C下隨時間保持，且大約每15天評估聚集體調配物及化學穩定性。使用尺寸排除層析量測聚集體形成，該尺寸排除層析使用TSK G3000 SWXL尺寸排除管柱表徵大小不均一性變化。

如圖4中所示，與pH 5.2或5.7相比，6.2之較高pH使聚集體形成增加，如藉由在40°C下高分子量物質(HMWS)之%所指示。具有pH 5.2之調配物展示最低聚集體形成，如藉由HMWS %所指示。

使用較高抗體濃度及以下液體調配物進一步評估pH對昂拉妥珠單抗聚集及化學穩定性之效應：a)存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM海藻糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 5.1)中之40 mg/mL昂拉妥珠單抗，b)存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM海藻糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 5.4)中之40 mg/mL昂拉妥珠單抗，及c)存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM海藻糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 5.7)中之40 mg/mL昂

拉妥珠單抗。使試樣在 25°C 或 40°C 下隨時間保持，且大約每 4 週評估聚集體調配物及化學穩定性。如上文所詳述量測聚集體形成。如圖 5 及 6 中所示，與 pH 5.7 相比，較低 pH (例如，pH 5.4 及 5.1) 使聚集體形成減少，如藉由在加速溫度 (25°C 及 40°C) 下 HMWS % 所指示。

使用陽離子交換層析量測化學穩定性，該陽離子交換層析使用 Dionex WCX-10 離子交換管柱 (IEC) 並用鹽梯度溶析來表徵電荷不均一性變化。

如圖 7 中所示，儘管較低 pH 使聚集體形成減少，但化學穩定性相似，如藉由在加速溫度 (25°C 及 40°C) 下在介於 pH 5.1 與 5.7 之間 IEC 所量測。基於該等發現，利用包括組胺酸緩衝液 (例如，組胺酸乙酸鹽) 且 pH 為 5.4 之調配物進行進一步實驗。

#### *實例 2- 聚山梨醇酯濃度對聚山梨醇酯降解速率及程度之效應*

在多肽調配物中利用聚山梨醇酯來使至表面之吸附最小化並降低氣-液界面表面張力及因此蛋白質變性速率。醫藥調配物中損失聚山梨醇酯可導致調配物不穩定。此外，聚山梨醇酯可因氧化及水解而降解，此可降低在長存架壽命內醫藥組合物中聚山梨醇酯之表觀濃度。該等聚山梨醇酯降解物之表面活性低於非降解聚山梨醇酯且因此可損害醫藥組合物之化學及物理穩定性。此外，一些聚山梨醇酯降解物不可溶解，且若其不被完整聚山梨醇酯溶解，即，若降解聚山梨醇酯 20: 完整聚山梨醇酯 20 之比率過高，則可形成粒子。



評估在40°C下包括存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM蔗糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 5.4)中之60 mg/mL昂拉妥珠單抗之昂拉妥珠單抗調配物中聚山梨醇酯隨時間之降解速率及程度。藉由混合模式離子交換管柱並用分級梯度進行後續溶析利用基於聚山梨醇酯之保持之分析來評價聚山梨醇酯20之濃度。使用蒸發光散射檢測器(ELSD)實施檢測。在40°C下，昂拉妥珠單抗調配物中隨時間之降解速率及降解聚山梨醇酯20:完整聚山梨醇酯20之比率高於預期。高於預期降解速率及降解聚山梨醇酯20:完整聚山梨醇酯20之比率可導致昂拉妥珠單抗調配物在延長儲存後不穩定並形成微粒。

增加昂拉妥珠單抗調配物中聚山梨醇酯20之百分比且評估在40°C下以下昂拉妥珠單抗調配物中聚山梨醇酯隨時間之降解速率及程度：a)存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM蔗糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 5.4)中之60 mg/mL昂拉妥珠單抗及b)存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM蔗糖、0.04%聚山梨醇酯20 (pH 5.4)中之60 mg/mL昂拉妥珠單抗，如上文所述。令人驚奇地，如圖8中所示，在40°C下，增加聚山梨醇酯20濃度不僅增加可用於穩定昂拉妥珠單抗調配物之聚山梨醇酯20之總體含量，而且進一步降低隨時間降解聚山梨醇酯20:完整聚山梨醇酯20之比率，藉此進一步增加昂拉妥珠單抗調配物在延長儲存後之穩定性。

實例3-在稀釋及攪動後聚山梨醇酯濃度對高分子量物質%

### 之效應

在投與前，用稀釋劑(例如，鹽水溶液)稀釋昂拉妥珠單抗調配物以用於靜脈內輸注。在稀釋後，聚山梨醇酯20濃度顯著降低，且當攪動(例如，在送輸期間)經稀釋昂拉妥珠單抗調配物(例如，IV袋及/或IV投與裝置)時，調配物中昂拉妥珠單抗之穩定性可因(例如)如藉由HMWS %所證明多肽聚集而受到損害。如上文所論述，單價昂拉妥珠單抗聚集(形成多聚物及寡聚物)及/或不能維持單價結構可導致不合意之激動效應。

為評估多肽在稀釋後之穩定性及聚集程度，用0.9% NaCl將以下昂拉妥珠單抗調配物於IV袋(PVC)中稀釋至1 mg/mL：a)存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM海藻糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 5.4)中之60 mg/mL昂拉妥珠單抗及b)存於10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM蔗糖、0.04%聚山梨醇酯20 (pH 5.4)中之60 mg/mL昂拉妥珠單抗。在室溫(對於調配物(a)而言)及30°C(對於調配物(b)而言)下攪動(定軌振盪器，100 rpm)袋。

如圖9中所示，與包含0.02%聚山梨醇酯之調配物(a)相比，包含0.04%聚山梨醇酯20之調配物(b)中之HMWS %在攪動後顯著降低。

### 部分參考文獻列表

Angeloni, D.等人(2003). The soluble sema domain of the Ron receptor inhibits MSP-induced receptor activation. *J Biol Chem*。

Antipenko, A.等人(2003). Structure of the semaphorin-3A

receptor binding module. *Neuron* 39, 589-598 .

Bardelli, A. 等人 (1997). Gab1 coupling to the HGF/Met receptor multifunctional docking site requires binding of Grb2 and correlates with the transforming potential. *Oncogene* 15, 3103-3111 .

Bertotti, A.及 Comoglio, P. M. (2003). Tyrosine kinase signal specificity: lessons from the HGF receptor. *Trends Biochem Sci* 28, 527-533 .

Bladt, F. 等人 (1995). Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. *Nature* 376, 768-771 .

Blechman, J. M. 等人 (1995) . The fourth immunoglobulin domain of the stem cell factor receptor couples ligand binding to signal transduction. *Cell* 80, 103-113 .

Boix, L. 等人 (1994). c-met mRNA overexpression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 19, 88-91 .

Bottaro, D. P. 等人 (1991). Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science* 251, 802-804 .

Bussolino, F. 等人 (1992). Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J Cell Biol* 119, 629-641 .

Coltella, N. 等人 (2003). Role of the MET/HGF receptor in proliferation and invasive behavior of osteosarcoma. *Faseb J* 17,

1162-1164。

Cooper, C. S. 等人 (1984). Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature* 311, 29-33。

Di Renzo, M. F. 等人 (1995). Overexpression and amplification of the met/HGF receptor gene during the progression of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1, 147-154。

Ferguson, K. M. 等人 (2003). EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization. *Mol Cell* 11, 507-517。

Furge, K. A. 等人 (2000). Met receptor tyrosine kinase: enhanced signaling through adapter proteins. *Oncogene* 19, 5582-5589。

Garrett, T. P. 等人 (2002). Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor alpha. *Cell* 110, 763-773。

Gherardi, E. 等人 (2003). Functional map and domain structure of MET, the product of the c-met protooncogene and receptor for hepatocyte growth factor/scatter factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*。

Giancotti, F. G. 及 Ruoslahti, E. (1999). Integrin signaling. *Science* 285, 1028-1032。

Giordano, S. 等人 (2002). The semaphorin 4D receptor controls invasive growth by coupling with Met. *Nat Cell Biol* 4, 720-724。

Giordano, S. 等人 (1989). Biosynthesis of the protein encoded

by the c-met proto-oncogene. *Oncogene* 4, 1383-1388 .

Giordano, S.等人(2000). Different point mutations in the met oncogene elicit distinct biological properties. *Faseb J* 14, 399-406 .

Hamanoue, M.等人(1996). Neurotrophic effect of hepatocyte growth factor on central nervous system neurons in vitro. *J Neurosci Res* 43, 554-564 .

Hartmann, G.等人(1994). The motility signal of scatter factor/hepatocyte growth factor mediated through the receptor tyrosine kinase met requires intracellular action of Ras. *J Biol Chem* 269, 21936-21939 .

Jeffers, M.等人(1996). Enhanced tumorigenicity and invasion-metastasis by hepatocyte growth factor/scatter factor-met signaling in human cells concomitant with induction of the urokinase proteolysis network. *Mol Cell Biol* 16, 1115-1125 .

Jeffers, M., Schmidt等人(1997). Activating mutations for the met tyrosine kinase receptor in human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 11445-11450 .

Jin, L.等人(1997). Expression of scatter factor and c-met receptor in benign and malignant breast tissue. *Cancer* 79, 749-760 .

Kuniyasu, H.等人(1993). Aberrant expression of c-met mRNA in human gastric carcinomas. *Int J Cancer* 55, 72-75 .

Lev, S.等人(1992). A recombinant ectodomain of the receptor

for the stem cell factor (SCF) retains ligand-induced receptor dimerization and antagonizes SCF-stimulated cellular responses. *J Biol Chem* 267, 10866-10873 ◦

Liu, C. 等人(1992). Overexpression of c-met proto-oncogene but not epidermal growth factor receptor or c-erbB-2 in primary human colorectal carcinomas. *Oncogene* 7, 181-185 ◦

Lokker, N. A. 等人(1992). Structure-function analysis of hepatocyte growth factor: identification of variants that lack mitogenic activity yet retain high affinity receptor binding. *Embo J* 11, 2503-2510 ◦

Lorenzato, A. 等人(2002). Novel somatic mutations of the MET oncogene in human carcinoma metastases activating cell motility and invasion. *Cancer Res* 62, 7025-7030 ◦

Love, C. A. 等人(2003). The ligand-binding face of the semaphorins revealed by the high-resolution crystal structure of SEMA4D. *Nat Struct Biol* 10, 843-848 ◦

Maina, F. 等人(1996). Uncoupling of Grb2 from the Met receptor in vivo reveals complex roles in muscle development. *Cell* 87, 531-542 ◦

Matsumoto, K. 及 Nakamura, T. (1993). Roles of HGF as a pleiotropic factor in organ regeneration. *Exs* 65, 225-249 ◦

Maulik, G. 等人(2002). Role of the hepatocyte growth factor receptor, c-Met, in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition. *Cytokine Growth Factor Rev* 13, 41-59 ◦

Meiners, S. 等人(1998). Role of morphogenetic factors in metastasis of mammary carcinoma cells. *Oncogene* 16, 9-20。

Morello, S. 等人(2001). MET receptor is overexpressed but not mutated in oral squamous cell carcinomas. *J Cell Physiol* 189, 285-290。

Naka, D. 等人(1992). Activation of hepatocyte growth factor by proteolytic conversion of a single chain form to a heterodimer. *J Biol Chem* 267, 20114-20119。

Naldini, L. 等人(1991). Scatter factor and hepatocyte growth factor are indistinguishable ligands for the MET receptor. *Embo J* 10, 2867-2878。

Natali, P. G. 等人(1996). Overexpression of the met/HGF receptor in renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 69, 212-217。

Nguyen, L. 等人(1997). Association of the multisubstrate docking protein Gab1 with the hepatocyte growth factor receptor requires a functional Grb2 binding site involving tyrosine 1356. *J Biol Chem* 272, 20811-20819。

Nusrat, A. 等人(1994). Hepatocyte growth factor/scatter factor effects on epithelia. Regulation of intercellular junctions in transformed and nontransformed cell lines, basolateral polarization of c-met receptor in transformed and natural intestinal epithelia, and induction of rapid wound repair in a transformed model epithelium. *J Clin Invest* 93, 2056-2065。

Ogiso, H. 等人(2002). Crystal structure of the complex of

human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. *Cell* 110, 775-787 .

Olivero, M. 等人 (1996). Overexpression and activation of hepatocyte growth factor/scatter factor in human non-small-cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 74, 1862-1868 .

Olivero, M. 等人 (1999). Novel mutation in the ATP-binding site of the MET oncogene tyrosine kinase in a HPRCC family. *Int J Cancer* 82, 640-643 .

Orian-Rousseau, V. 等人 (2002). CD44 is required for two consecutive steps in HGF/c-Met signaling. *Genes Dev* 16, 3074-3086 .

Park, M. 等人 (1986). Mechanism of met oncogene activation. *Cell* 45, 895-904 .

Peek, M. 等人 (2002). Unusual proteolytic activation of pro-hepatocyte growth factor by plasma kallikrein and coagulation factor XIa. *J Biol Chem* 277, 47804-47809 .

Pelicci, G. 等人 (1995). The motogenic and mitogenic responses to HGF are amplified by the Shc adaptor protein. *Oncogene* 10, 1631-1638 .

Plotnikov, A. N. 等人 (1999). Structural basis for FGF receptor dimerization and activation. *Cell* 98, 641-650 .

Ponzetto, C. 等人 (1994). A multifunctional docking site mediates signaling and transformation by the hepatocyte growth factor/scatter factor receptor family. *Cell* 77, 261-271 .



Ponzetto, C. 等人(1996). Specific uncoupling of GRB2 from the Met receptor. Differential effects on transformation and motility. *J Biol Chem* 271, 14119-14123 .

Robertson, S. C. 等人 (2000). RTK mutations and human syndromes when good receptors turn bad. *Trends Genet* 16, 265-271 .

Royal, I.及Park, M. (1995). Hepatocyte growth factor-induced scatter of Madin-Darby canine kidney cells requires phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 270, 27780-27787 .

Schmidt, C. 等人(1995). Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development. *Nature* 373, 699-702 .

Schmidt, L. 等人(1997). Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 16, 68-73 .

Schmidt, L. 等人(1999). Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 18, 2343-2350 .

Suzuki, K. 等人(1994). Expression of the c-met protooncogene in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 20, 1231-1236 .

Tamagnone, L. 等人 (1999). Plexins are a large family of receptors for transmembrane, secreted, and GPI-anchored semaphorins in vertebrates. *Cell* 99, 71-80 .

Tempest, P. R. 等人(1988). Structure of the met protein and variation of met protein kinase activity among human tumour cell

lines. *Br J Cancer* 58, 3-7。

Trusolino, L. 等人(2001). A signaling adapter function for alpha6beta4 integrin in the control of HGF-dependent invasive growth. *Cell* 107, 643-654。

Uehara, Y. 等人(1995). Placental defect and embryonic lethality in mice lacking hepatocyte growth factor/scatter factor. *Nature* 373, 702-705。

Van Vactor, D. V.及Lorenz, L. J. (1999). Neural development: The semantics of axon guidance. *Curr Biol* 9, R201-204。

Weidner, K. M. 等人(1996). Interaction between Gab1 and the c-Met receptor tyrosine kinase is responsible for epithelial morphogenesis. *Nature* 384, 173-176。

Wiesmann, C. 等人(1997). Crystal structure at 1.7 Å resolution of VEGF in complex with domain 2 of the Flt-1 receptor. *Cell* 91, 695-704。

Wiesmann, C. 等人(1999). Crystal structure of nerve growth factor in complex with the ligand-binding domain of the TrkA receptor. *Nature* 401, 184-188。

儘管出於清晰理解之目的藉助闡釋及實例在某些細節上闡述了上述發明，但該等說明及實例不應解釋為限制本發明範圍。本文所引用所有專利及科學文獻之揭示內容的全部內容皆以引用方式明確地併入本文中。

### 【圖式簡單說明】

圖1繪示c-Met之短半衰期及長半衰期激動劑及拮抗劑之

一般結構。

圖 2 繪示 MetMAb (昂拉妥珠單抗或 OA5D5.v2) 之框架 (FR)、超變區 (HVR)、第一恆定結構域 (CL 或 CH1) 及 Fc 區 (Fc) 之胺基酸序列。所繪示 Fc 序列包含「孔洞」(空腔) 突變 T366S、L368A 及 Y407V，如 WO 2005/063816 中所述。

圖 3 繪示包含「隆凸」(凸起) 突變 T366W 之 Fc 多肽之序列，如 WO 2005/063816 中所述。在一些實施例中，包含此序列之 Fc 多肽與包含圖 1 之 Fc 序列之 Fc 多肽形成複合物以產生 Fc 區。圖 3 中揭示之序列代表 SEQ ID NO: 18 之殘基 6-227。

圖 4 繪示聚集體形成速率，如藉由在 40°C 下 20 mg/mL 昂拉妥珠單抗、10 mM 組胺酸乙酸鹽、120 mM 海藻糖及 0.02% 聚山梨醇酯 20 之調配物 (pH 為 5.2、5.7 及 6.2) 中隨時間(天)之高分子量物質 (HMWS) 之百分比所指示。

圖 5 繪示聚集體形成速率，如藉由在 25°C 下 40 mg/mL 昂拉妥珠單抗、10 mM 組胺酸乙酸鹽、120 mM 海藻糖及 0.02% 聚山梨醇酯 20 之調配物 (pH 為 5.1、5.4 及 5.7) 中隨時間(天)之高分子量物質 (HMWS) 之百分比所指示。

圖 6 繪示聚集體形成速率，如藉由在 40°C 下 40 mg/mL 昂拉妥珠單抗、10 mM 組胺酸乙酸鹽、120 mM 海藻糖及 0.02% 聚山梨醇酯 20 之調配物 (pH 為 5.1、5.4 及 5.7) 中隨時間(天)之高分子量物質 (HMWS) 之百分比所指示。

圖 7 繪示化學穩定性，如藉由離子交換層析 (IEC) 所量測，如藉由在 25°C 及 40°C 下 40 mg/mL 昂拉妥珠單抗、10

mM組胺酸乙酸鹽、120 mM海藻糖及0.02%聚山梨醇酯20之調配物(pH為5.1、5.4及5.7)之隨時間(天)之主峰%所指示。

圖8繪示在40°C下60 mg/mL昂拉妥珠單抗、10 mM組胺酸乙酸鹽(pH 5.4)及120 mM蔗糖與0.02%聚山梨醇酯20或0.04%聚山梨醇酯20之調配物中隨時間(週)之完整聚山梨醇酯之百分比。

圖9繪示於含有0.9% NaCl之IV袋中稀釋至1 mg/mL之昂拉妥珠單抗之聚集體形成速率。聚集速率係藉由以下經稀釋調配物隨攪動時間(小時)之高分子量物質(HMWS)百分比所指示：(a)60 mg/mL昂拉妥珠單抗、10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM海藻糖及0.02%聚山梨醇酯20 (pH 5.4)，其保持在室溫下，顯示為正方形；及(b)60 mg/mL昂拉妥珠單抗、10 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM蔗糖及0.04%聚山梨醇酯20 (pH 5.4)，其保持在30°C下，顯示為圓形。

## 序 列 表

<110> 美商建南德克公司

<120> 抗-C-MET 抗體調配物

<130> PR4690 WO

<140> 101123655

<141> 2012/06/29

<150> 61/503,513

<151> 2011-06-30

<160> 34

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 1

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu  
1                   5                   10                   15

Ala

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 2

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1                   5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 3

Gln Gln Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr  
1                   5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 4  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Leu His  
 1 5 10

<210> 5  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 5  
 Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

Lys Asp

<210> 6  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 6  
 Ala Thr Tyr Arg Ser Tyr Val Thr Pro Leu Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 7  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 7  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
 20

<210> 8  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 8  
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
 1 5 10 15

<210> 9  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 9  
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys  
 20 25 30

<210> 10  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 10  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 1 5 10

<210> 11  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 11  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser  
 20 25

<210> 12  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 12  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 1 5 10

<210> 13  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 13

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln  
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
20 25 30

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 14

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
1 5 10

<210> 15

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 15

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
100 105

<210> 16

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」



&lt;400&gt; 16

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

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 222

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /註=「人工序列之說明：合成多肽」

&lt;400&gt; 17

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
1 5 10 15Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
20 25 30Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
35 40 45Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
50 55 60Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
65 70 75 80Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
85 90 95Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
100 105 110Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
115 120 125Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val  
130 135 140

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 145 150 155 160

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

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 180 185 190

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 195 200 205

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215 220

<210> 18  
 <211> 227  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 18  
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
210 215 220

Pro Gly Lys  
225

<210> 19  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 19  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

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

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

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe  
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Arg Ser Tyr Val Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 20  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 20  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

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

Lys Arg

<210> 21  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 21  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

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

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

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe  
 50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Arg Ser Tyr Val Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 22  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 22  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr  
 20 25 30

Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220

<210> 23  
 <211> 17

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 23  
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

Ala

<210> 24  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 24  
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

<210> 25  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 25  
Gln Gln Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr  
1 5

<210> 26  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 26  
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Leu His  
1 5 10

<210> 27  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 27  
Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe  
1 5 10 15

Lys Asp

<210> 28  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> 除 Arg 外之任何胺基酸

<400> 28  
 Xaa Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 29  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 29  
 Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 30  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 30  
 Ser Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 31  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 31  
 Leu Asp Ala Gln Thr  
 1 5

<210> 32  
 <211> 9  
 <212> PRT



<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 32

Leu Thr Glu Lys Arg Lys Lys Arg Ser  
1 5

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 33

Lys Pro Asp Ser Ala Glu Pro Met  
1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 34

Asn Val Arg Cys Leu Gln His Phe  
1 5

## 七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥調配物，其包含：
  - (a) 抗-c-met抗體；
  - (b) pH 5.0至5.4之組胺酸緩衝液；
  - (c) 醣類；及
  - (d) 聚山梨醇酯，其中該聚山梨醇酯係以大於0.02% w/v存在。
  
2. 如請求項1之醫藥調配物，其中該抗-c-met抗體包含含有序列 KSSQSLLYTSSQKNYLA (SEQ ID NO:1) 之 HVR-L1、含有序列 WASTRES (SEQ ID NO:2) 之 HVR-L2、含有序列 QQYYAYPWT (SEQ ID NO:3) 之 HVR-L3、含有序列 GYTFTSYWLH (SEQ ID NO:4) 之 HVR-H1、含有序列 GMIDPSNSDTRFNPNFKD (SEQ ID NO:5) 之 HVR-H2 及含有序列 ATYRSYVTPLDY (SEQ ID NO:6) 之 HVR-H3。
  
3. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該抗-c-met抗體包含 (a) 包含以下序列之重鏈可變結構域：
 

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVR  
 QAPGKGLEWVGMIDPSNSDTRFNPNFKDRFTISADTSKN  
 TAYLQMNSLRAEDTAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGTLVTVS  
 S (SEQ ID NO:19) 及 (b) 包含以下序列之輕鏈可變結構域：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLA  
 WYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFL  
 TISSLQPEDFATYYCQQYYAYPWTFGQGTKVEIKR (SEQ ID  
 NO:20)。

4. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該抗-c-met抗體包含單一抗原結合臂且包含Fc區，其中該Fc區包含第一及第二Fc多肽，且其中該等第一及第二Fc多肽係存在於複合物中。
5. 如請求項4之醫藥調配物，其中該等第一及第二Fc多肽形成Fc區，其可使該抗體片段之穩定性比包含該抗原結合臂之Fab分子提高。
6. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該抗-c-met抗體包含(a)包含該胺基酸序列SEQ ID NO:19、CH1序列及第一Fc多肽之第一多肽及(b)包含該胺基酸序列SEQ ID NO:20及CL1序列之第二多肽。
7. 如請求項6之醫藥調配物，其中該抗-c-met抗體進一步包含(c)包含第二Fc多肽之第三多肽。
8. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該第一Fc多肽包含圖2中繪示之Fc序列(SEQ ID NO: 17)，且該第二Fc多肽包含圖3中繪示之Fc序列(SEQ ID NO: 18)。
9. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該抗-c-met抗體係昂拉妥珠單抗(onartuzumab)。
10. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該抗-c-met抗體與昂拉妥珠單抗結合相同表位。
11. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該抗-c-met抗體係以介於約10 mg/mL與約100 mg/mL之間(例如約15 mg/mL與約75 mg/mL之間)之濃度存在。
12. 如請求項11之醫藥調配物，其中該抗-c-met抗體係以約

60 mg/mL之濃度存在。

13. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該醣類係以約75 mM至約200 mM (例如，約100 mM至約150 mM)之濃度存在。
14. 如請求項13之醫藥調配物，其中該醣類係以約120 mM之濃度存在。
15. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該醣類係二糖。
16. 如請求項15之醫藥調配物，其中該二糖係海藻糖。
17. 如請求項15之醫藥調配物，其中該二糖係蔗糖。
18. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該組胺酸緩衝液之濃度係約1 mM至約50 mM (例如約1 mM至約25 mM)。
19. 如請求項18之醫藥調配物，其中該組胺酸緩衝液之濃度係約10 mM。
20. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該組胺酸緩衝液係組胺酸乙酸鹽。
21. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該聚山梨醇酯係以大於0.02%且小於約0.1%之濃度存在。
22. 如請求項21之醫藥調配物，其中該聚山梨醇酯係以約0.04%之濃度存在。
23. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該聚山梨醇酯係聚山梨醇酯20。
24. 如請求項1或2之醫藥調配物，其中該調配物經稀釋劑(例如，0.9% NaCl)稀釋。
25. 如請求項24之醫藥調配物，其中該抗-c-met抗體係以

約 1 mg/mL 之濃度存在。

26. 一種抑制 c-met 活化之細胞增殖之活體外方法，該方法包含使細胞或組織與有效量之如請求項 1 至 25 中任一項之醫藥調配物接觸。
27. 一種如請求項 1 至 25 中任一項之醫藥調配物之用途，其用於製造用以調節與 HGF/c-met 信號傳導軸失調相關之疾病之藥劑。
28. 一種如請求項 1 至 25 中任一項之醫藥調配物之用途，其用於製造用以治療患有增殖性病症之個體之藥劑。
29. 如請求項 28 之用途，其中該增殖性病症係癌症。
30. 如請求項 29 之用途，其中該癌症係肺癌(非小細胞肺癌 NSCLC)、神經膠母細胞瘤、胰腺癌、肉瘤、腎細胞癌、肝細胞癌、胃癌、結腸直腸癌及/或乳癌。
31. 如請求項 27 至 30 中任一項之用途，其中該藥劑係用於與第二治療劑一起投與。
32. 一種製備如請求項 1 至 25 中任一項之醫藥調配物之方法。
33. 一種製造物件，其包含容器，其中含有如請求項 1 至 25 中任一項之醫藥調配物。
34. 一種製備如請求項 33 之製造物件之方法。

八、圖式：

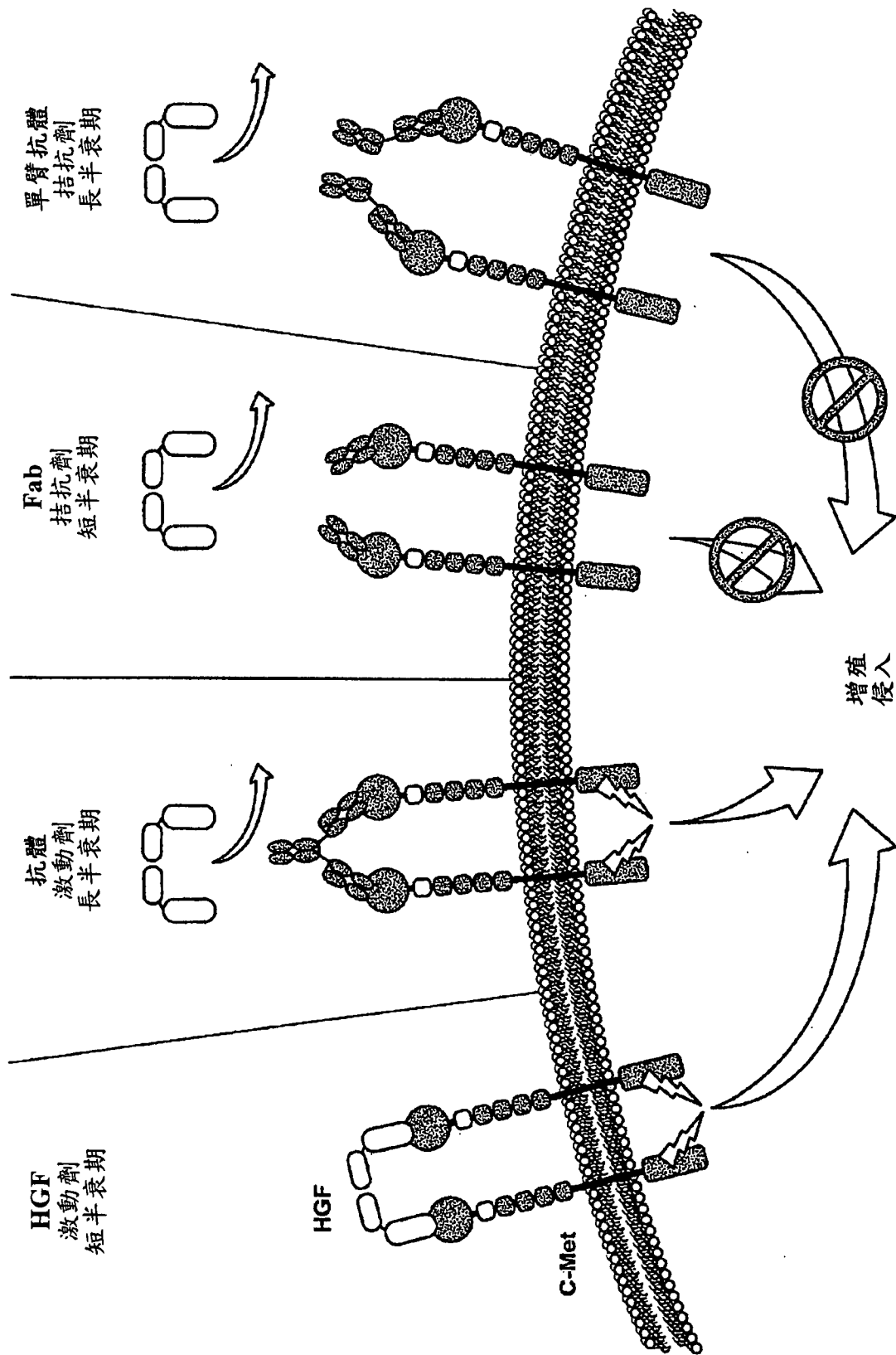


圖 1

5D5.v2 輕鍵

FR1-LC: DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITC (SEQ ID NO:7)  
 FR2-LC: WYQQKPKGAPKLLIY (SEQ ID NO:8)  
 FR3-LC: GVPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:9)  
 FR4-LC: FGQGTKEIKR (SEQ ID NO:10)  
 HVR1-LC: KSSQSLLYTSSQKNYLA (SEQ ID NO:1)  
 HVR2-LC: WASTRES (SEQ ID NO:2)  
 HVR3-LC: QQYYAYPWT (SEQ ID NO:3)  
 CL1: TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLISKADYEK  
 HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:15)

5D5.v2 重鍵

FR1-HC: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:11)  
 FR2-HC: WVRQAPGKGLEWY (SEQ ID NO:12)  
 FR3-HC: RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:13)  
 FR4-HC: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:14)  
 HVR1-HC: GYTFTSYWLH (SEQ ID NO:4)  
 HVR2-HC: GMIDPSNSDTRFNPFD (SEQ ID NO:5)  
 HVR3-HC: ATYRSYVTPLDY (SEQ ID NO:6)  
 CH1: ASTKGPSVFFPLAPSSKSTGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ  
 TYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHT (SEQ ID NO:16)  
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVDVSHPEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYKTTTPVLDSDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:17)

## 圖 2

CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVDVSHPEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN  
 NYKTTTPVLDSDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO:18)

## 圖 3

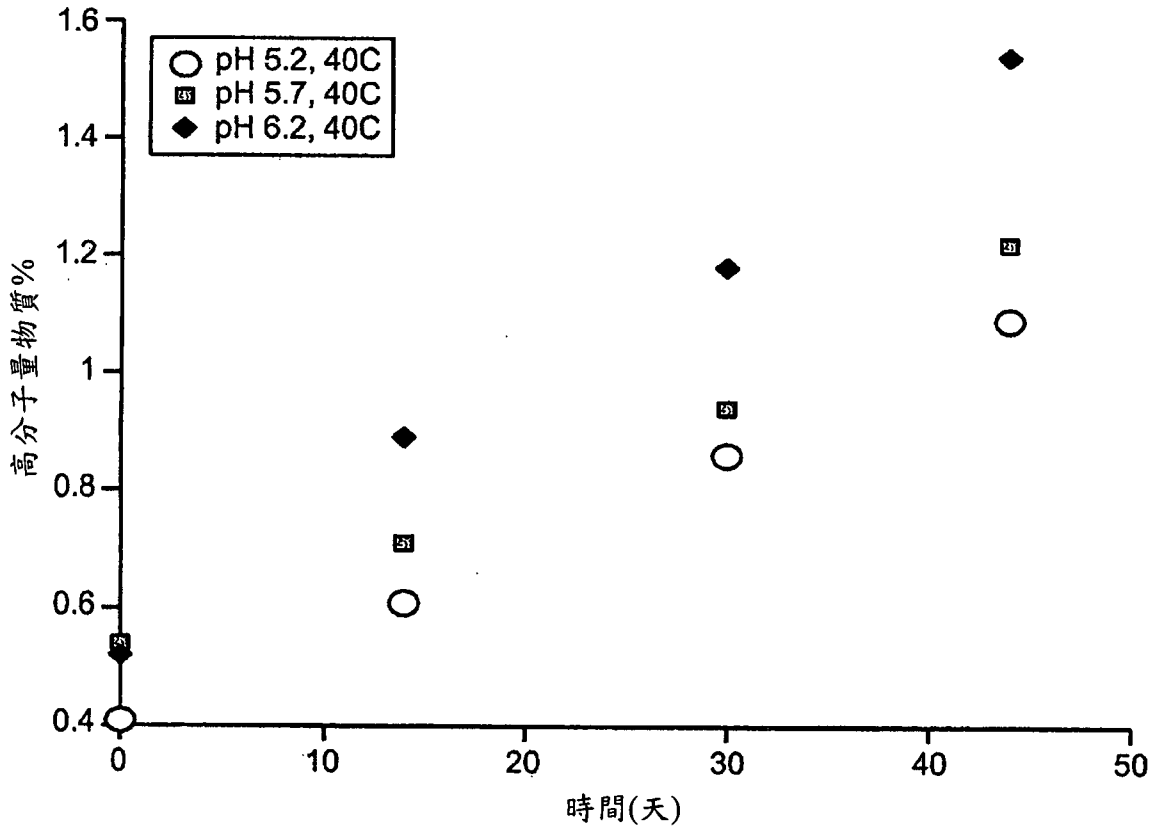


圖 4

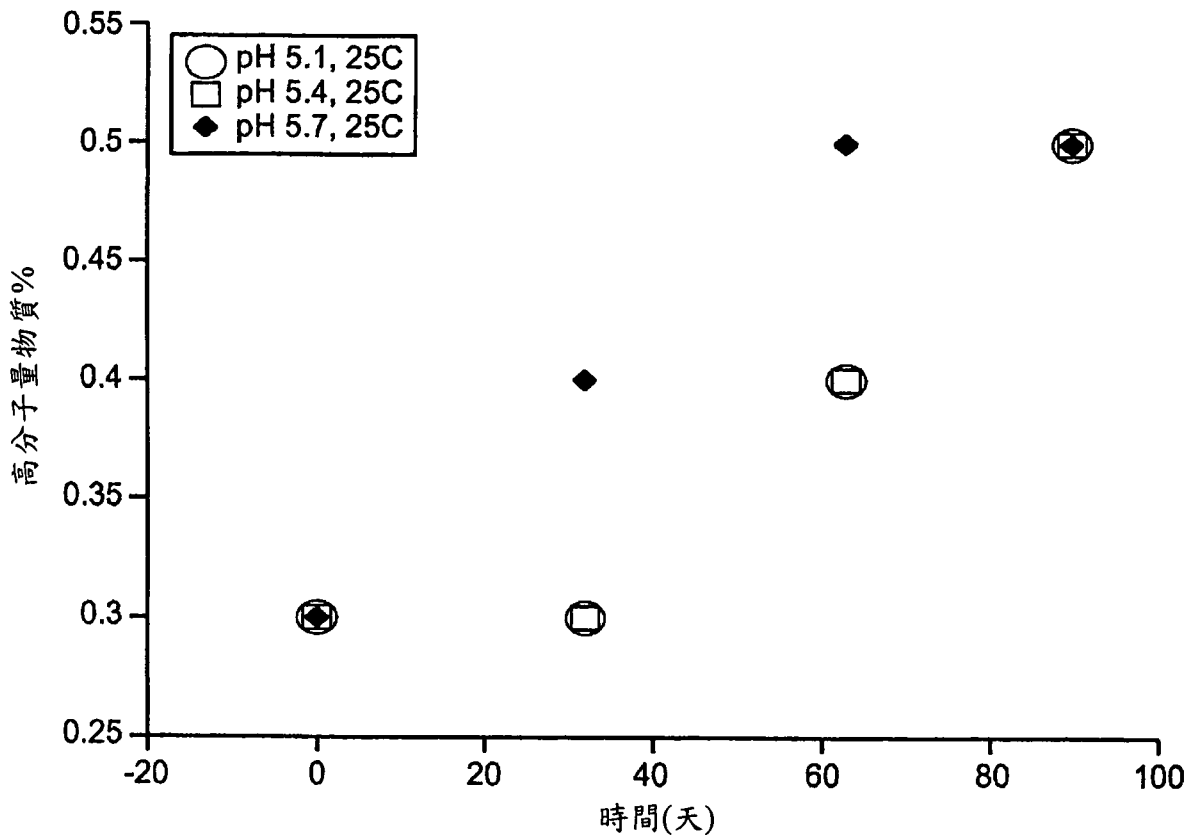


圖 5



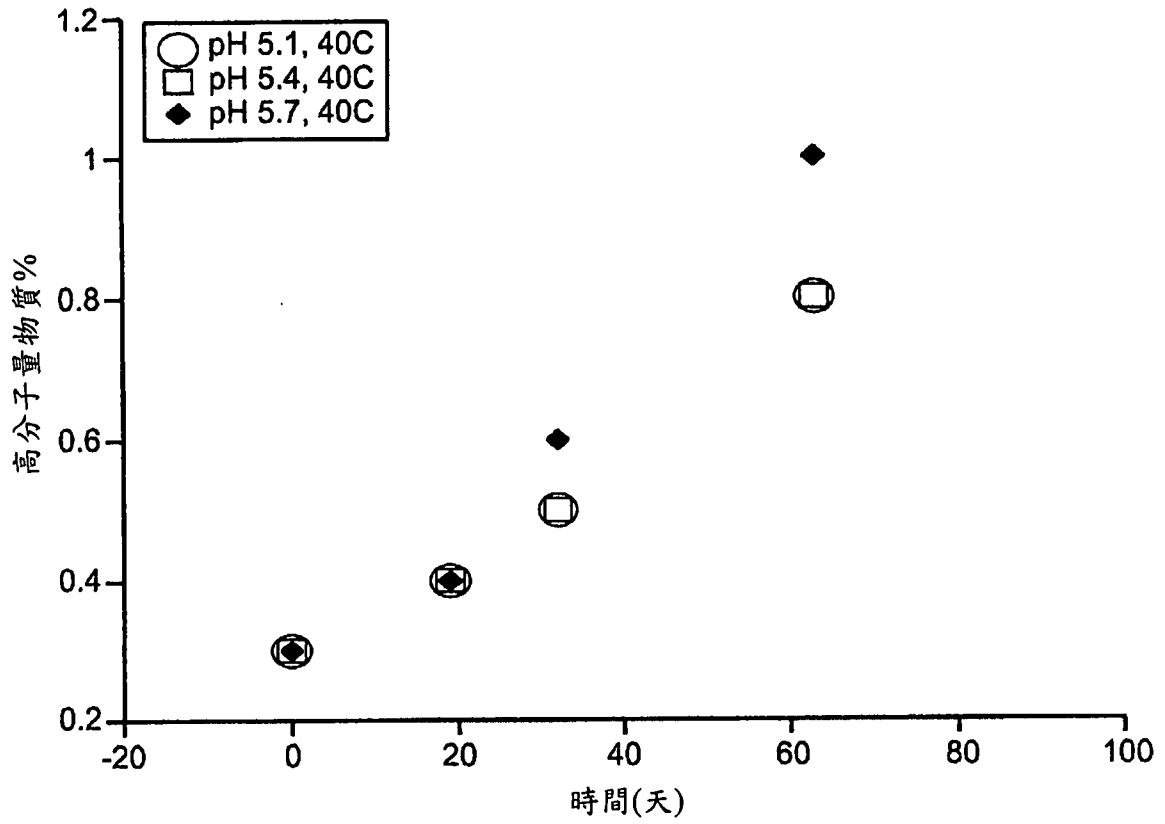


圖 6

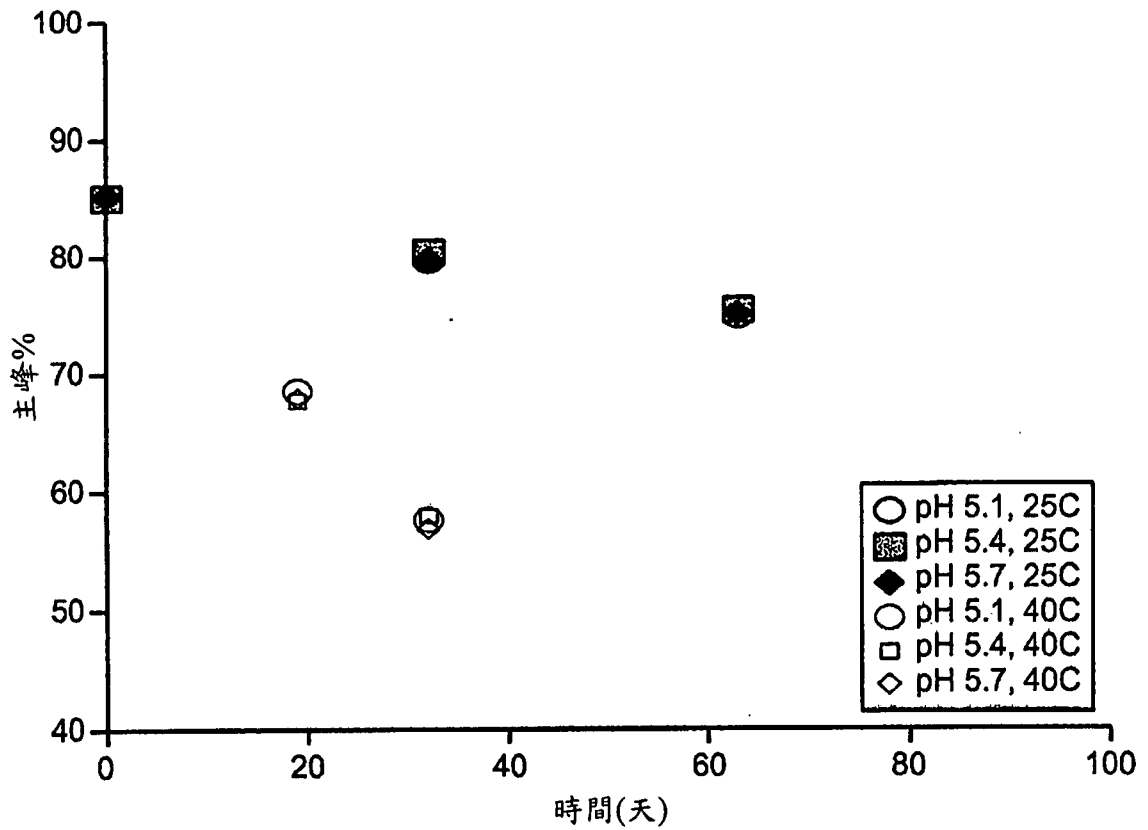


圖 7

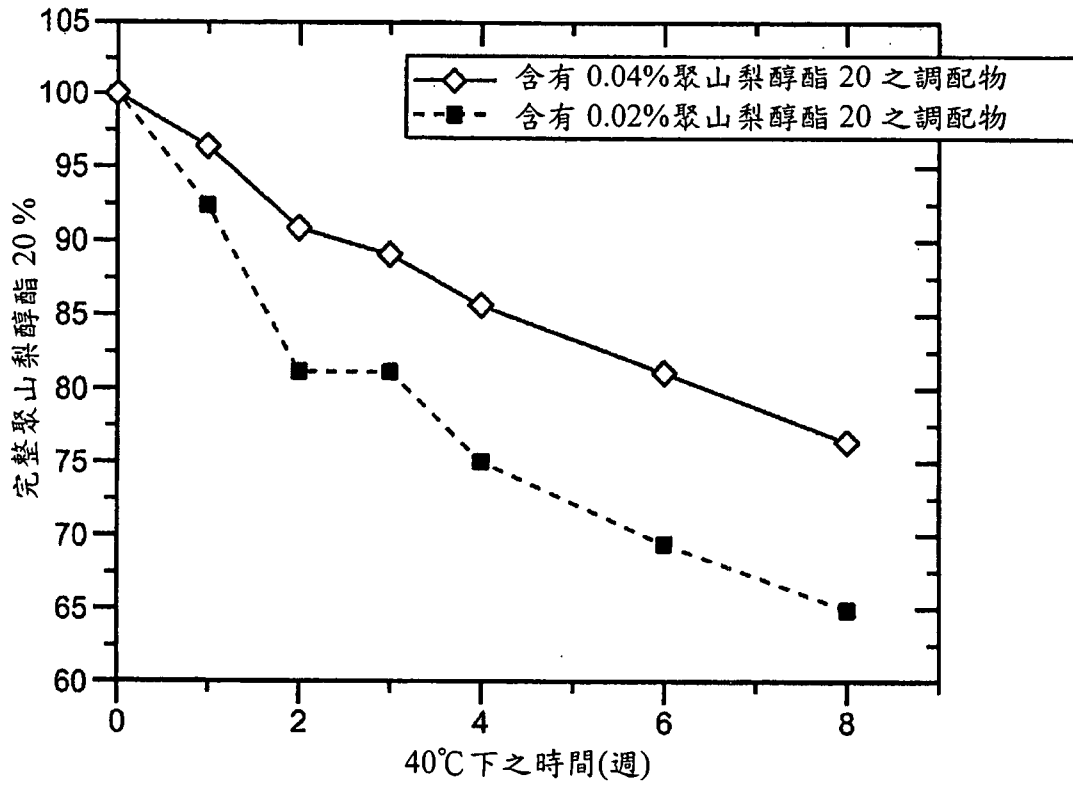


圖 8

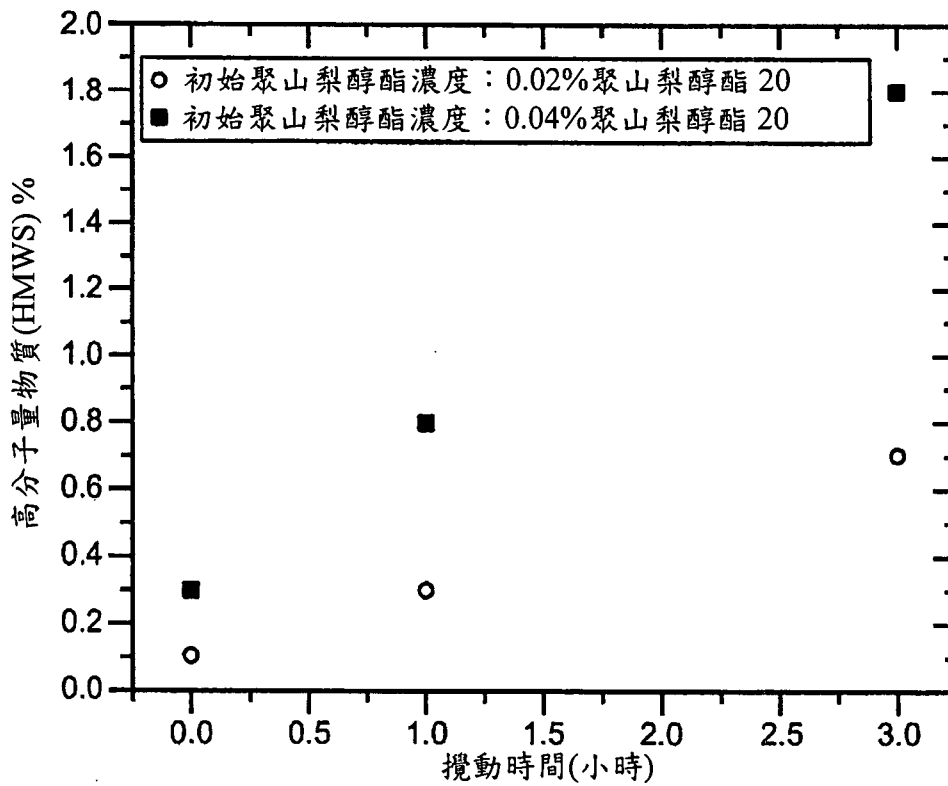


圖 9