202313692

(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 202313692 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：111132100 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 25 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*

C07K14/54 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/08/26 中國大陸 202110988008.3

(71)申請人：大陸商正大天晴藥業集團股份有限公司 (中國大陸) CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：程豔菊 (CN) ；李盈淳 (CN) ；孔令婕 (CN) ；郭曉璐 (CN) ；趙偉 (CN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 101 頁

(54)名稱

抗ＩＬ４Ｒ抗體的藥物組成物及其用途

(57)摘要

提供了一種抗 IL4R 抗體的藥物組成物及其用途，所述藥物組成物包含抗 IL4R 抗體或其抗原結合片段和緩衝劑，所述藥物組成物還可以包含界面活性劑和穩定劑。本申請的藥物組成物展現出良好的穩定性。

【發明摘要】

【中文發明名稱】　抗IL4R抗體的藥物組成物及其用途

【中文】

提供了一種抗IL4R抗體的藥物組成物及其用途，所述藥物組成物包含抗IL4R抗體或其抗原結合片段和緩衝劑，所述藥物組成物還可以包含界面活性劑和穩定劑。本申請的藥物組成物展現出良好的穩定性。

【指定代表圖】　無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　抗IL4R抗體的藥物組成物及其用途

【技術領域】

【0001】　本發明屬於製劑領域，具體而言，本發明涉及包含抗IL4R抗體或其抗原結合片段的穩定的藥物組成物，以及該藥物組成物用於治療和/或預防過度的IL4和/或IL13信號傳導相關的疾病的用途。

【先前技術】

【0002】　2型發炎相關的過敏性疾病，例如異位性皮膚炎、過敏反應、過敏性鼻炎和過敏性哮喘，困擾著全世界超過30億人，並且發病率持續上升。根據衛生假說，高發病率的部分原因是隨著生活水平的提高，接觸傳染源的機會減少，使免疫系統對某些原本無害的過敏原更加敏感(Stephen J. Galli *et al.*, (2008) *Nature* 454(7203):445-454)。介白素4(IL4或IL-4)和IL-13是2型免疫中兩個關鍵因子，它們是驅動大多數2型發炎相關的關鍵標誌所必需的，例如，免疫球蛋白E的產生和先天性細胞在發炎部位的招募(Gruning G *et al.*, (1998) *Science* 282:2261-2263; Rankin JA *et al.*, (1996) *Proc Natl Acad Sci USA* 93:7821-7825; Wills-Karp M *et al.*, (1998) *Science* 282:2258-2261)。

【0003】 IL-4和IL-13透過結合細胞表面受體以調節細胞功能並活化轉錄機制，具體而言，IL-4首先以皮莫耳級親和力與IL-4Rα鏈結合，然後招募IL-2Rγ (γc) 形成I型受體複合物，或招募IL-13Rα1形成II型受體複合物。研究發現，非造血細胞不表達或低表達γc，但高表達IL-13Rα1，而淋巴細胞則反之。骨髓細胞則介於這兩類細胞之間。II型受體複合物也可以透過IL-13與IL-13Rα1鏈的結合(以奈米莫耳級親和力結合)並進一步招募IL-4Rα鏈而形成。此外，IL-13還能夠以皮莫耳級親和力結合IL-13Rα2從而啟動誘餌受體的形成(Irina G. Luzina *et al.*, (2012) J Leukoc Biol 92(4):753-764)。IL-4受體複合物一旦形成，細胞內的信號分子就會被活化，其中STAT6和IRS信號傳導會響應I型IL-4受體而活化，而II型IL-4受體則無法顯著活化IRS(Heller NM *et al.*, (2008) *Sci Signal* 1(51):ra17-ra17)。STAT6信號傳導對於T_H2細胞分化和IL-4的產生非常重要，而IRS能夠活化PI3K和mTOR信號途徑(Gadani SP *et al.*, (2012) *J Immunol* 189:4213-4219)。研究表明，過度的IL-4和/或IL-13信號傳導可能會引起過敏性疾病。還有研究發現STAT6抑制劑可以抑制前列腺癌細胞的生長(Nappo G et al., (2017) *Oncogenesis* 6(5):e342)。因此，一些調節IL-4和/或IL-13介導的信號傳導的治療性抗體被相繼開發，例如，針對IL4R的抗體Dupilumab。

【0004】 用於人類受試者的抗體藥物應在儲存和隨後的使用過程中保持生物學活性和穩定性，但抗體藥物的分子量大，結構複雜，容易降解、聚合或發生不希望發生的化學修飾等而變得不穩定。因此，本領域需要開發穩定的抗體藥物組成物(例如抗IL4R抗體藥物組成物)來克服上述問題，使抗體藥物具有較長的保存期限，並且適於生產和施用於患者。然而，當抗體以高濃度存在時，還需要克服高水準的聚集性、高於生理學的滲透壓、特別是由於黏度增加而導致的低注射性等問題。

【發明內容】

【0005】 本發明提供了藥物組成物，其包含高濃度的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，並且具有可接受的黏度，另外，本發明的藥物組成物不會導致高水準的聚集。

【0006】 本發明提供的藥物組成物，其包含：(a) 抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 緩衝劑，(c) 界面活性劑，以及 (d) 穩定劑。

【0007】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段的濃度為30 mg/mL至300 mg/mL，50 mg/mL至250 mg/mL，70 mg/mL至200 mg/mL，100 mg/mL至180 mg/mL，120 mg/mL至180 mg/mL，120 mg/mL至150 mg/mL，或150 mg/mL至180 mg/mL。在一些實施方案中，前述

藥物組成物中所述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段的濃度為約150 mg/mL。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段的濃度為約175 mg/mL。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段的濃度的實例包括但不限於：約70 mg/mL，約80 mg/mL，約90 mg/mL，約100 mg/mL，約110 mg/mL，約120 mg/mL，約125 mg/mL，約130 mg/mL，約135 mg/mL，約140 mg/mL，約145 mg/mL，約150 mg/mL，約155 mg/mL，約160 mg/mL，約165 mg/mL，約170 mg/mL，約175 mg/mL，約180 mg/mL，約190 mg/mL，或約200 mg/mL。

【0008】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述緩衝劑的實例包含磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑。優選地，前述藥物組成物中所述緩衝劑的實例包含組胺酸鹽緩衝劑。在一些具體實施方案中，所述磷酸鹽緩衝劑的實例包括磷酸鈉緩衝劑或磷酸鉀緩衝劑，所述醋酸鹽緩衝劑的實例包括醋酸鈉緩衝劑、醋酸鉀緩衝劑或醋酸鈉-醋酸緩衝劑，所述組胺酸鹽緩衝劑的實例包括組胺酸-鹽酸緩衝劑、組胺酸-醋酸緩衝劑、組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或鹽酸組胺酸緩衝劑。

【0009】 在一些具體的實施方案中，所述磷酸鈉緩衝劑包含磷酸氫二鈉和磷酸二氫鈉。在一些具體的實施方案中，所述醋酸鈉-

醋酸緩衝劑包含醋酸鈉和醋酸。在一些具體的實施方案中，所述組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑包含組胺酸和鹽酸組胺酸。

【0010】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述緩衝劑的濃度為1 mM至100 mM，2 mM至80 mM，4 mM至60 mM，8 mM至40 mM，10 mM至30 mM，10 mM至20 mM，或20 mM至30 mM。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述緩衝劑的濃度為約20 mM。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述緩衝劑的濃度的實例包括但不限於：約8 mM，約9 mM，約10 mM，約11 mM，約12 mM，約13 mM，約14 mM，約15 mM，約16 mM，約17 mM，約18 mM，約19 mM，約20 mM，約21 mM，約22 mM，約23 mM，約24 mM，約25 mM，約26 mM，約27 mM，約28 mM，約30 mM，約32 mM，約34 mM，約36 mM，約38 mM，或約40 mM。

【0011】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述緩衝劑的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述緩衝劑的pH為約5.8。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述緩衝劑的pH為約6。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述緩衝劑的pH為約5。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述緩衝劑的pH的實例包括但不限於：約5，約5.1，約5.2，約5.3，約5.4，約5.5，約

5.6，約5.7，約5.8，約5.9，約6，約6.1，約6.2，約6.3，約6.4，約6.5，約6.6，約6.7，約6.8，約6.9，或約7。

【0012】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述界面活性劑選自聚山梨酯(如聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60、聚山梨酯65、聚山梨酯80、聚山梨酯81或聚山梨酯85)，泊洛沙姆(如泊洛沙姆181、泊洛沙姆188或泊洛沙姆407)，聚乙二醇或聚羥體等。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述界面活性劑是聚山梨酯80。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述界面活性劑是聚山梨酯20。

【0013】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述界面活性劑的濃度為0.01 mg/mL至2 mg/mL，0.05 mg/mL至1 mg/mL，0.1 mg/mL至0.8 mg/mL，0.2 mg/mL至0.6 mg/mL，或0.2 mg/mL至0.4 mg/mL。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述界面活性劑的濃度為約0.4 mg/mL。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述界面活性劑的濃度的實例包括但不限於：約0.05 mg/mL，約0.06 mg/mL，約0.07 mg/mL，約0.08 mg/mL，約0.09 mg/mL，約0.1 mg/mL，約0.2 mg/mL，約0.3 mg/mL，約0.4 mg/mL，約0.5 mg/mL，約0.6 mg/mL，約0.7 mg/mL，約0.8 mg/mL，約0.9 mg/mL，或約1 mg/mL。

【0014】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述穩定劑選自海藻糖、甘露醇、蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受的鹽、脯胺酸或氯化鈉中的一種或幾種。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述穩定劑包含蔗糖。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述穩定劑包含精胺酸或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述穩定劑包含脯胺酸。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述穩定劑包含氯化鈉。所述精胺酸藥學上可接受的鹽的實例包括鹽酸精胺酸或醋酸精胺酸。在一些具體的實施方案中，前述藥物組成物中所述穩定劑包含蔗糖和鹽酸精胺酸。在一些具體的實施方案中，前述藥物組成物中所述穩定劑包含脯胺酸和氯化鈉。在一些具體的實施方案中，前述藥物組成物中所述穩定劑包含蔗糖、脯胺酸和氯化鈉。

【0015】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述蔗糖的濃度為10 mg/mL至100 mg/mL，20 mg/mL至80 mg/mL，30 mg/mL至60 mg/mL，40 mg/mL至50 mg/mL，或50 mg/mL至60 mg/mL。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述蔗糖的濃度為約50 mg/mL。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述蔗糖的濃度的實例包括但不限於：約20 mg/mL，約22 mg/mL，約24 mg/mL，約26 mg/mL，約28 mg/mL，約30 mg/mL，約32 mg/mL，約34 mg/mL，約36 mg/mL，約38 mg/mL，約40 mg/mL，約42 mg/mL，

約44 mg/mL，約46 mg/mL，約48 mg/mL，約50 mg/mL，約52 mg/mL，約54 mg/mL，約56 mg/mL，約58 mg/mL，約60 mg/mL，約62 mg/mL，約64 mg/mL，約66 mg/mL，約68 mg/mL，約70 mg/mL，約72 mg/mL，約74 mg/mL，約76 mg/mL，約78 mg/mL，或約80 mg/mL。

【0016】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述精胺酸或其藥學上可接受的鹽(例如，鹽酸精胺酸)的濃度為10 mM至100 mM，20 mM至80 mM，30 mM至60 mM，40 mM至50 mM，或50 mM至60 mM。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述精胺酸或其藥學上可接受的鹽(例如，鹽酸精胺酸)的濃度為約50 mM。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述精胺酸或其藥學上可接受的鹽(例如，鹽酸精胺酸)的濃度的實例包括但不限於：約20 mM，約22 mM，約24 mM，約26 mM，約28 mM，約30 mM，約32 mM，約34 mM，約36 mM，約38 mM，約40 mM，約42 mM，約44 mM，約46 mM，約48 mM，約50 mM，約52 mM，約54 mM，約56 mM，約58 mM，約60 mM，約62 mM，約64 mM，約66 mM，約68 mM，約70 mM，約72 mM，約74 mM，約76 mM，約78 mM，或約80 mM。

【0017】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述脯胺酸的濃度為60 mM至600 mM，80 mM至500 mM，100 mM至450 mM，

120 mM至400 mM，150 mM至350 mM，200 mM至350 mM，或250 mM至350 mM。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述脯胺酸的濃度為約250 mM。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述脯胺酸的濃度為約350 mM。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述脯胺酸的濃度的實例包括但不限於：約120 mM，約130 mM，約140 mM，約150 mM，約160 mM，約170 mM，約180 mM，約190 mM，約200 mM，約210 mM，約220 mM，約230 mM，約240 mM，約250 mM，約260 mM，約270 mM，約280 mM，約290 mM，約300 mM，約310 mM，約320 mM，約330 mM，約340 mM，約350 mM，約360 mM，約370 mM，約380 mM，約390 mM，或約400 mM。

【0018】 在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述氯化鈉的濃度為1 mM至80 mM，2 mM至60 mM，4 mM至50 mM，8 mM至40 mM，10 mM至30 mM，或10 mM至20 mM。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述氯化鈉的濃度為約20 mM。在一些實施方案中，前述藥物組成物中所述氯化鈉的濃度的實例包括但不限於：約8 mM，約9 mM，約10 mM，約11 mM，約12 mM，約13 mM，約14 mM，約15 mM，約16 mM，約17 mM，約18 mM，約19 mM，約20 mM，約21 mM，約22 mM，約23 mM，約24 mM，約25 mM，

約26 mM，約27 mM，約28 mM，約29 mM，約30 mM，約32 mM，約34 mM，約36 mM，約38 mM，或約40 mM。

【0019】 在一些實施方案中，前述藥物組成物的pH為pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。在一些實施方案中，前述藥物組成物的pH為約5.8。在一些實施方案中，前述藥物組成物的pH為約6。在一些實施方案中，前述藥物組成物的pH為約5。在一些實施方案中，前述藥物組成物的pH的實例包括但不限於：約5，約5.1，約5.2，約5.3，約5.4，約5.5，約5.6，約5.7，約5.8，約5.9，約6，約6.1，約6.2，約6.3，約6.4，約6.5，約6.6，約6.7，約6.8，約6.9，或約7。

【0020】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑和/或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 聚山梨酯80或聚山梨酯20，以及 (d) 海藻糖、甘露醇、蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受的鹽、脯胺酸和/或氯化鈉。

【0021】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 磷酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 聚山梨酯80，以及 (d) 蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受的鹽、脯胺酸和/或氯化鈉。

【0022】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 組胺酸鹽緩衝劑，(c) 聚山梨酯80，以及 (d) 蔗糖和精胺酸或其藥學上可接受的鹽。

【0023】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 組胺酸鹽緩衝劑，(c) 聚山梨酯80，以及 (d) 蔗糖、脯胺酸和氯化鈉。

【0024】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 組胺酸鹽緩衝劑，(c) 聚山梨酯80，以及 (d) 脯胺酸和氯化鈉。

【0025】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 組胺酸鹽緩衝劑，(c) 聚山梨酯80，以及 (d) 脯胺酸。

【0026】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 30 mg/mL至300 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 1 mM至100 mM的緩衝劑，(c) 0.01 mg/mL至2 mg/mL的界面活性劑，以及 (d) 穩定劑，所述穩定劑包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受的鹽、脯胺酸和/或氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0027】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 50 mg/mL至250 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 2 mM至80 mM的緩衝劑，(c) 0.05 mg/mL至1 mg/mL的界面活性劑，以及 (d) 穩定劑，所述穩定劑包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受的鹽、脯胺酸和/或氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0028】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 70 mg/mL至200 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 4 mM至60 mM的緩衝劑，(c) 0.1 mg/mL至0.8 mg/mL的界面活性劑，以及 (d)穩定劑，所述穩定劑包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受的鹽、脯胺酸和/或氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0029】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 100 mg/mL至180 mg/mL或120 mg/mL至180 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 8 mM至40 mM或10 mM至30 mM的緩衝劑，(c) 0.2 mg/mL至0.6 mg/mL的界面活性劑，以及 (d)穩定劑，所述穩定劑包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受

的鹽、脯胺酸和/或氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0030】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 120 mg/mL至150 mg/mL或150 mg/mL至180 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 10 mM至20 mM或20 mM至30 mM的緩衝劑，(c) 0.2 mg/mL至0.4 mg/mL的界面活性劑，以及 (d)穩定劑，所述穩定劑包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受的鹽、脯胺酸和/或氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0031】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 30 mg/mL至300 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 1 mM至100 mM的磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 0.01 mg/mL至2 mg/mL的聚山梨酯80或聚山梨酯20，以及 (d) 10 mg/mL至100 mg/mL的蔗糖、10 mM至100 mM的精胺酸或其藥學上可接受的鹽、60 mM至600 mM的脯胺酸、和/或1 mM至80 mM的氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0032】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 50 mg/mL至250 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 2 mM至80 mM的磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c)

0.05 mg/mL至1 mg/mL的聚山梨酯80或聚山梨酯20，以及 (d) 20 mg/mL至80 mg/mL的蔗糖、20 mM至80 mM的精胺酸或其藥學上可接受的鹽、80 mM至500 mM的脯胺酸、和/或2 mM至60 mM的氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0033】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 70 mg/mL至200 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 4 mM至60 mM的磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 0.1 mg/mL至0.8 mg/mL的聚山梨酯80或聚山梨酯20，以及 (d) 30 mg/mL至60 mg/mL的蔗糖、30 mM至60 mM的精胺酸或其藥學上可接受的鹽、100 mM至450 mM或120 mM至400 mM的脯胺酸、和/或4 mM至50 mM的氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0034】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 100 mg/mL至180 mg/mL或120 mg/mL至180 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 8 mM至40 mM或10 mM至30 mM的磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 0.2 mg/mL至0.6 mg/mL的聚山梨酯80或聚山梨酯20，以及 (d) 40 mg/mL至50 mg/mL的蔗糖、40 mM至50 mM的精胺酸或其藥學上可接受的鹽、150 mM至350 mM的脯胺酸、和/或8 mM至40 mM的氯化鈉；並

且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0035】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 120 mg/mL至150 mg/mL或150 mg/mL至180 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 10 mM至20 mM或20 mM至30 mM的磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 0.2 mg/mL至0.4 mg/mL的聚山梨酯80或聚山梨酯20，以及 (d) 50 mg/mL至60 mg/mL的蔗糖、50 mM至60 mM的精胺酸或其藥學上可接受的鹽、200 mM至350 mM或250 mM至350 mM的脯胺酸、和/或10 mM至30 mM或10 mM至20 mM的氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0036】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 30 mg/mL至300 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 1 mM至100 mM的磷酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 0.01 mg/mL至2 mg/mL的聚山梨酯80，以及 (d) 60 mM至600 mM的脯胺酸和1 mM至80 mM的氯化鈉，任選地，還包括10 mg/mL至100 mg/mL的蔗糖；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0037】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 50 mg/mL至250 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 2 mM至80 mM的磷酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 0.05 mg/mL至1 mg/mL的聚山梨酯80，以及 (d) 80 mM至500 mM的脯胺酸和2 mM至60 mM的氯化鈉，任選地，還包括20 mg/mL至80 mg/mL的蔗糖；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0038】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 70 mg/mL至200 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 4 mM至60 mM的磷酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 0.1 mg/mL至0.8 mg/mL的聚山梨酯80，以及 (d) 100 mM至450 mM或120 mM至400 mM的脯胺酸，和4 mM至50 mM的氯化鈉，任選地，還包括30 mg/mL至60 mg/mL的蔗糖；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0039】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 100 mg/mL至180 mg/mL或120 mg/mL至180 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 8 mM至40 mM或10 mM至30 mM的磷酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 0.2 mg/mL至0.6 mg/mL的聚山梨酯80，以及 (d) 150 mM至350 mM的脯胺酸和8 mM至40 mM的氯化鈉，任選地，還包括40 mg/mL至50 mg/mL的蔗糖；並且所

述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0040】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 120 mg/mL至150 mg/mL或150 mg/mL至180 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 10 mM至20 mM或20 mM至30 mM的磷酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，(c) 0.2 mg/mL至0.4 mg/mL的聚山梨酯80，以及 (d) 200 mM至350 mM或250 mM至350 mM的脯胺酸，和10 mM至30 mM或10 mM至20 mM的氯化鈉，任選地，還包括50 mg/mL至60 mg/mL的蔗糖；並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【0041】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 150 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 20 mM的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑，(c) 0.4 mg/mL的聚山梨酯80，和 (d) 50 mg/mL蔗糖和50 mM的鹽酸精胺酸；並且所述藥物組成物的pH為5.8。

【0042】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 150 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 20 mM的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑，(c) 0.4 mg/mL的聚山梨酯80，和 (d) 250 mM的脯胺酸和20 mM的氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為5.8。

【0043】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 150 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 20 mM的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑，(c) 0.4 mg/mL的聚山梨酯80，和 (d) 350 mM的脯胺酸；並且所述藥物組成物的pH為5.8。

【0044】 在一些實施方案中，前述藥物組成物包含：(a) 150 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 20 mM的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑，(c) 0.4 mg/mL的聚山梨酯80，和 (d) 50 mg/mL的蔗糖、250 mM的脯胺酸和20 mM的氯化鈉；並且所述藥物組成物的pH為5.8。

【0045】 在任選的實施方案中，前述藥物組成物中所述的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，所述重鏈可變區包含重鏈可變區CDR1、重鏈可變區CDR2和重鏈可變區CDR3，其中重鏈可變區CDR1、重鏈可變區CDR2和重鏈可變區CDR3分別包含與SEQ ID NOs: 1、2和3所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列。

【0046】 在任選的實施方案中，前述藥物組成物中所述的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，所述重鏈可變區包含與SEQ ID NOs: 7、8或9所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列。其中，SEQ ID NO: 8的胺基酸序列為：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX_1VX_2TINSNGGSTSYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS，其中，X_1=W和X_2=S，X_1=L和X_2=A，或X_1=W和X_2=A。

【0047】 在任選的實施方案中，前述藥物組成物中所述的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含輕鏈可變區，所述輕鏈可變區包含輕鏈可變區CDR1、輕鏈可變區CDR2和輕鏈可變區CDR3，其中輕鏈可變區CDR1、輕鏈可變區CDR2和輕鏈可變區CDR3分別包含與SEQ ID NOs: 4、5和6所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列。

【0048】 在任選的實施方案中，前述藥物組成物中所述的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含輕鏈可變區，所述輕鏈可變區包含與SEQ ID NOs: 10、11或12所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列。其中，SEQ ID NO: 11的胺基酸序列為：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGK APKX$_1$LX$_2$YNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK，其中，X$_1$=L和X$_2$=I，X$_1$=F和X$_2$=V，或X$_1$=F和X$_2$=I。

【0049】 在任選的實施方案中，前述藥物組成物中所述的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區，所述重鏈可變區和輕鏈可變區分別包含CDR1、CDR2和CDR3，其中重鏈可變區CDR1、重鏈可變區CDR2、重鏈可變區CDR3、輕鏈可變區CDR1、輕鏈可變區CDR2和輕鏈可變區CDR3分別包含與SEQ ID NOs: 1、2、3、4、5和6所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列。

【0050】 在任選的實施方案中，前述藥物組成物中所述的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區，所述重鏈可變區和輕鏈可變區包含：(1)分別與SEQ ID NOs: 7和10所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列；(2)分別與SEQ ID NOs: 8和11所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基

酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X_1=W和X_2=S；(3)分別與SEQ ID NOs: 8和12所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X_1=W和X_2=S；(4)分別與SEQ ID NOs: 9和11所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列；(5)分別與SEQ ID NOs: 9和12所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列；(6)分別與SEQ ID NOs: 8和11所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X_1=L和X_2=A；(7)分別與SEQ ID NOs: 8和12所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X_1=L和X_2=A；(8)分別與SEQ ID NOs: 8和11所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X_1=W和

X_2=A；或(9)分別與SEQ ID NOs: 8和12所示的胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X_1=W和X_2=A。

【0051】 其中，SEQ ID NO: 8的胺基酸序列為：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX_1VX_2TINSNGGSTSYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS；

其中，SEQ ID NO: 11的胺基酸序列為：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX_1LX_2YNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK，其中，X_1=L和X_2=I，X_1=F和X_2=V，或X_1=F和X_2=I。

【0052】 在任選的實施方案中，前述藥物組成物中所述的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含重鏈和輕鏈，所述重鏈包含重鏈可變區和重鏈恆定區，所述輕鏈包含輕鏈可變區和輕鏈恆定區，其中重鏈可變區的C末端連接至重鏈恆定區的N末端，輕鏈可變區的C末端連接至輕鏈恆定區的N末端，其中重鏈可變區和輕鏈可變區包含上述的胺基酸序列，重鏈恆定區具有如SEQ ID NO: 13所示胺基

酸序列的人IgG4恆定區，輕鏈恆定區具有如SEQ ID NO: 14所示胺基酸序列的人κ恆定區。

【0053】 在任選的實施方案中，前述藥物組成物中所述的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段可以是全長抗體，例如IgG1、IgG2或IgG4同種型全長抗體，優選為IgG4同種型全長抗體。在其他實施方案中，前述藥物組成物中所述的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段可以是單鏈可變區(scFv)抗體，或抗體片段，例如Fab或$F(ab')_2$片段。

【0054】 在任選的實施方案中，前述藥物組成物中所述的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段是申請號為PCT/CN2021077784的專利文件中記載的C2C1A1A1抗體。

【0055】 本發明還提供一種製備前述藥物組成物的方法，其包括使上述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段與緩衝劑接觸的步驟，例如將抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段置換到緩衝劑中，所述緩衝劑包含磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑等，進一步地還包括加入界面活性劑和穩定劑，不區分先後順序，其中所述穩定劑包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受的鹽、脯胺酸和/或氯化鈉，所述界面活性劑包含聚山梨酯、泊洛沙姆、聚乙二醇或聚羥體。

【0056】 本發明還提供一種製備包含抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段的凍乾製劑的方法，其包括將前述藥物組成物經冷凍乾燥的步驟。在一些實施方案中，所述冷凍乾燥按照本領域公知的方法進行，包括但不限於預凍、一次乾燥和二次乾燥的步驟。本領域技術人員理解，任何將水從本發明的藥物組成物中移除的方法均適用於本發明。

【0057】 本發明還提供一種包含抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段的凍乾製劑，其是經前述製備凍乾製劑的方法製備所得。

【0058】 本發明還提供一種包含抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段的凍乾製劑，所述凍乾製劑經復溶後可形成前述藥物組成物。

【0059】 本發明還提供一種製品，其包括容器，該容器中裝有前述藥物組成物或前述凍乾製劑。

【0060】 本發明的藥物組成物或凍乾製劑可根據已知的方法施用，例如以合適的方式在一段時間內注射或輸注，例如，透過皮下的、靜脈的、腹膜內的、肌肉內的、動脈內的、病灶內的或關節內的途徑，局部施用，吸入或透過持續釋放或延時釋放。本發明的藥物組成物或凍乾製劑在施用前可以用合適的稀釋液稀釋成合適的濃度，以提供最佳的所需反應(例如，治療反應)。

【0061】 本發明提供了一種減少受試者中IL4和/或IL13信號傳導的方法，所述方法包括向受試者施用治療有效量的本發明的藥物

組成物、凍乾製劑或製品。IL4透過包含IL-4Rα和γc的受體傳導信號，而IL13透過包含IL-4Rα和IL13 Rα1的受體傳導信號。IL4和/或IL13信號傳導表現為B細胞、嗜酸性粒細胞、巨噬細胞的活化和/或增殖、纖維母細胞的增殖，和平滑肌細胞的增殖(例如呼吸道平滑肌細胞的增殖等)。

【0062】 本發明提供了一種降低受試者中2型免疫反應的方法，所述方法包括向受試者施用治療有效量的本發明的藥物組成物、凍乾製劑或製品。

【0063】 本發明提供了一種治療受試者中與過度的IL4和/或IL13信號傳導相關的疾病的方法，所述方法包括向受試者施用治療有效量的本發明的藥物組成物、凍乾製劑或製品。所述與過度的IL4和/或IL13信號傳導相關的疾病是過敏性疾病，非限制性實例包括異位性皮膚炎、過敏反應、過敏性鼻炎或過敏性哮喘。

【0064】 本發明提供了一種治療受試者中與STAT6活化增加相關的腫瘤的方法，所述方法包括向受試者施用治療有效量的本發明的藥物組成物、凍乾製劑或製品。在一些實施方案中，所述腫瘤包括固態腫瘤或非固態腫瘤。在一些實施方案中，所述腫瘤的實例包括但不限於黑色素瘤、肺癌、腎癌、前列腺癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌和尿路上皮癌。

【0065】 基於以下的具體描述與實施例，本發明的其他特徵與優點將變得清晰，具體描述與實施例不應解讀為限制性的。本申請引用的所有文獻、Genbank記錄、專利、以及已公開的專利申請的內容透過引用的方式明確地併入本文中。

發明詳述

【0066】 為了更好地理解本發明，首先定義一些術語。其他定義則貫穿詳述部分而列出。除非在本文中另有明確定義，本文使用的所有其它技術和科學術語都具有本發明所屬領域的一般技術人員通常理解的含義。

【0067】 “緩衝劑”是指在藥學上可接受的、能夠維持藥物組成物的pH至期望的pH範圍的物質或物質混合物。適用於本發明的藥物組成物的緩衝劑的示例包括磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑。

【0068】 “磷酸鹽緩衝劑”是包含磷酸根離子的緩衝劑，例如包含磷酸和/或磷酸鹽的緩衝劑，其中磷酸包括磷酸和/或其水合物，磷酸鹽包括磷酸鹽和/或其水合物。磷酸鹽緩衝劑的示例包括但不限於磷酸鈉緩衝劑或磷酸鉀緩衝劑，優選的磷酸鹽緩衝劑是磷酸鈉緩衝劑。在一個具體的實例中，磷酸鈉緩衝劑包括磷酸二氫鈉一水合物($NaH_2PO_4 \cdot H_2O$)和磷酸氫二鈉十二水合物($Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$)。

【0069】 “醋酸鹽緩衝劑”是包括醋酸根離子的緩衝劑，例如包含醋酸和/或醋酸鹽的緩衝劑，其中醋酸包括醋酸和/或其水合物，醋酸鹽包括醋酸鹽和/或其水合物。醋酸鹽緩衝劑的示例包括但不限於醋酸鉀緩衝劑、醋酸銨緩衝劑或醋酸鈉緩衝劑、醋酸鈉-醋酸緩衝劑，優選的醋酸鹽緩衝劑是醋酸鈉-醋酸緩衝劑。醋酸鈉-醋酸緩衝劑包含醋酸和醋酸鈉，其中醋酸包括醋酸和/或其水合物，醋酸鈉包括醋酸鈉和/或其水合物，在一個具體的實例中，醋酸鈉-醋酸緩衝劑包括醋酸與醋酸鈉三水合物($CH_3COONa•3H_2O$)。

【0070】 “組胺酸鹽緩衝劑”是包括組胺酸根離子的緩衝劑，例如包含組胺酸和/或組胺酸鹽的緩衝劑，其中組胺酸包括組胺酸和/或其水合物，組胺酸鹽包括組胺酸鹽和/或其水合物。組胺酸鹽緩衝劑的示例包括組胺酸-鹽酸緩衝劑、組胺酸-醋酸緩衝劑、組胺酸-鹽酸組胺酸或鹽酸組胺酸緩衝劑，優選的組胺酸鹽緩衝劑是組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑。組胺酸-鹽酸組胺酸包括組胺酸和鹽酸組胺酸，其中組胺酸包括組胺酸和/或其水合物，鹽酸組胺酸包括鹽酸組胺酸和/或其水合物，在一個具體的實例中，組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑包括組胺酸與鹽酸組胺酸一水合物($C_6H_9N_3O_2•HCl•H_2O$)。

【0071】 “穩定劑”是指在藥學上可接受的、用於維持藥物組成物中活性成分穩定的物質或物質混合物。在本發明中，穩定劑亦可以作為降粘劑和/或等滲劑等。

【0072】 “藥物組成物”意在涵蓋以任選地特定的量包含特定活性成分(例如抗體)的產物，以及任何透過以任選地特定的量組合特定活性成分直接或間接產生的任何產物。藥物組成物的目的是使活性成分適於生產和施用於患者，並且在儲存和隨後的使用過程中保持生物學活性和/或穩定性。在一些方案中，所述藥物組成物為水溶性注射液，所述水溶性注射液包括但不限於未經凍乾的水溶性製劑或凍乾粉重構的水溶性製劑。在另一些方案中，所述藥物組成物為凍乾製劑。在本發明中，“藥物組成物”和“製劑”不相互排斥。

【0073】 “穩定的”或“穩定化的”藥物組成物是指活性成分(例如抗體)保存在其中時基本保持其物理穩定性和/或化學穩定性和/或生物學活性的藥物組成物。本領域已有多種用於測量活性成分穩定性的分析技術，例如在Peptide and Protein Drug Delivery,247-301,Vincent Lee Ed.,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,Pubs.(1991) Jones,A.Adv.Drug Delivery Rev.10:29-90(1993) 中進行了綜述。穩定性可以在所選溫度和其他保存條件下在所選時間段進行測量。舉例來說，如果在目檢顏色和/或澄清度後，或者透過UV光散射、粒徑篩析層析法 (SEC)、視差掃描量熱法(DSC)或視差掃描螢光法(DSF)測得，活性成分沒有顯示出顯著的聚集增加、沉澱和/或變性，那麼所述活性成分在藥物組成物中“保留它的物理穩定性”。優選地，當使用本發明的藥物組

成物時，如透過SEC或任何其他合適的用於測量聚集形成的方法時，10%或更少，5%或更少，4%或更少的活性成分形成聚集物(也稱為高分子雜質)。如果活性成分(例如抗體)沒有顯示出顯著的化學改變，那麼所述活性成分在藥物組成物中“保留它的化學穩定性”。透過檢測和定量化學上改變的形式的抗體，可以評估化學穩定性。經常改變蛋白化學結構的過程包括水解或截短(透過諸如粒徑篩析層析法和SDS-PAGE 等方法來評價)、氧化(透過諸如與質譜法或MALDI/TOF/MS結合的肽譜法等方法來評價)、脫醯胺作用(透過諸如離子交換層析法、毛細管等電聚焦電泳、肽譜法、異天冬胺酸測量等方法來評價)和異構化(透過測量異天冬胺酸含量、肽譜法等來評價)。如果活性成分(例如抗體)在給定時間內的生物學活性在製備藥物組成物時所表現出的生物活性的預定範圍內，則活性成分在藥物組成物中於給定時間內“保持其生物學活性”，例如透過抗原結合測定來確定。

【0074】 “高分子雜質”或“聚集物”是指分子量大於目標活性成分(例如抗體)的雜質的總稱。

【0075】 “電荷變異體”是指抗體經過糖基化、脫醯胺作用、氧化和/或異構化等直接或間接地引起抗體分子所帶電荷發生改變的變異體，這些電荷變異體可以透過毛細管等電聚焦電泳(CIEF)和陽離子交換層析(CEX-HPLC)等進行檢測。

【0076】 冠詞“一種”、“一個”和“所述”在此用於指代該冠詞的語法對象的一個/種或多於一個/種(即至少一個/種)。舉例來說，“一種/個藥物組成物”指一種/個藥物組成物或多於一種/個藥物組成物。

【0077】 “約”或“大約”是指數值在本領域一般技術人員所測定的具體值的可接受誤差範圍內，所述數值部分取決於怎樣測量或測定(即測量系統的限度)。例如，在本領域中“約”或“大約”可意味著在1內或超過1的標準差。或者“約”或“大約”表示所述值加上或減去15%、10%、5%或1%的範圍。此外，特別對於生物學系統或過程而言，該術語可意味著至多一個數量級或數值的至多5倍。除特別說明，否則“約XX”或“大約XX”或“基本上包含“XX”的含義是該具體值“XX”的可接受誤差範圍內的數值(包括數值“XX”本身，以及本領域一般技術人員測定該數值的可接受誤差範圍內的數值)。

【0078】 如本文中所述，任何百分比範圍、比率範圍或整數範圍應當理解為包括在列舉的範圍內的任意整數的值，且適當時，包括其分數(諸如整數的十分之一和百分之一)，除非另外指出。

【0079】 在本文中，除非上下文另有規定，詞語“包含”、“包括”和“含有”將被理解為表示包括所述的步驟或要素或一組步驟或要素，但不排除任何其他步驟或要素或一組步驟或要素。“由……組成”所表示的是包括並且限於短語“由……組成”之後的內容。因此，短語“由……組成”表示所列出的要素是需要的或必需的，並且沒有其

他要素可存在。“基本由……組成”所表示的是包括列於此短語之後的任意要素，並且限於不妨礙或有助於所列的要素的如在本發明詳述的活性或作用的其他要素。因此，短語“基本由……組成”表示所列出的要素是需要的或必需的，但其他要素是可選的並可取決於其是否影響所列出的要素的活性或作用而存在或不存在。

【0080】 術語“IL4Rα”是指介白素4受體α亞基。術語“IL4Rα”包括變體、亞型、同系物、直系同源物和旁系同源物。例如，在某些情況下，對人IL4Rα蛋白具有特異性的抗體可與人以外的物種(例如猴)的IL4Rα蛋白發生交叉反應。在其他實施方案中，對人IL4Rα蛋白具有特異性的抗體可以對人IL4Rα蛋白完全特異，並且不與其他物種或其他類型的蛋白發生交叉反應，或者可以與來源於某些其他物種但並非所有其他物種的IL4Rα發生交叉反應。

【0081】 術語“人IL4Rα”是指具有人胺基酸序列的IL4Rα蛋白，例如Genbank登錄號為NP_001244335.1的人IL4Rα的胺基酸序列。術語“食蟹猴IL4Rα”和“狨猴IL4Rα”是指IL4Rα序列，其分別具有例如Genbank登錄號為EHH60265.1和NP_001244161.1的胺基酸序列。

【0082】 本文中的術語“抗體”包括全長抗體及其任何抗原結合片段或其單鏈。全長抗體是包含兩條重(H)鏈和兩條輕(L)鏈的糖蛋白，重鏈和輕鏈由二硫鍵連接。每條重鏈由重鏈可變區(簡稱V_H)和

重鏈恆定區構成。重鏈恆定區由三個結構域構成，即C_{H1}、C_{H2}和C_{H3}。每條輕鏈由輕鏈可變區(簡稱V_L)和輕鏈恆定區構成。輕鏈恆定區由一個結構域C_L構成。V_H和V_L區還可以劃分為稱作互補決定區(CDR)的高變區，其由較為保守的框架區(FR)區分隔開。每個V_H和V_L由三個CDR以及四個FR構成，從胺基端到羧基端以FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4的順序排布。重鏈和輕鏈的可變區包含與抗原相互作用的結合結構域。抗體的恆定區可以介導免疫球蛋白與宿主組織或因子的結合，所述宿主組織或因子包括多種免疫系統細胞(例如，效應細胞)和經典補體系統的第一組分(C1q)。

【0083】 如本文所用，抗體的“抗原結合片段”(或簡稱為“抗體片段”)，是指抗體中保留特異性結合抗原(例如，IL4Rα蛋白)能力的一個或多個片段。已證實，抗體的抗原結合功能可以透過全長抗體的片段來實施。涵蓋在抗體的“抗原結合片段”中的結合片段的例子包括：(i)Fab片段，由V_L、V_H、C_L和C_{H1}結構域構成的單價片段；(ii)$F(ab')_2$片段，包含在鉸鏈區透過二硫鍵連接的兩個Fab片段的二價片段；(iii)由V_H和C_{H1}構成的Fd片段；(iv)由抗體單臂V_L和V_H構成的Fv片段；(v)由V_H構成的dAb片段(Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546)；(vi)分離的互補決定區(CDR)；以及(vii)奈米抗體，即一種包含單可變結構域和兩個恆定結構域的重鏈可變

區。此外，儘管Fv片段的兩個結構域V_L和V_H由不同的基因編碼，它們可以透過重組的方法，使兩者經合成連接子連接成為蛋白單鏈，其中V_L和V_H區配對形成單價分子(稱為單鏈Fv(scFv)；參見例如Bird *et al.*, (1988) *Science* 242:423-426；和Huston *et al.*, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。這樣的單鏈抗體也涵蓋在術語抗體的“抗原結合片段”中。這些抗體片段可透過本領域技術人員已知的常用技術獲得，且可以透過與全長抗體相同的方式進行功能篩選。

【0084】 如本文所用，術語“分離的抗體”是指基本不含具有不同抗原特異性的其他抗體的抗體(例如，與IL4Rα蛋白特異性結合的分離抗體基本不含特異性結合IL4Rα蛋白以外抗原的抗體)。但是，特異性結合人IL4Rα蛋白的分離抗體可能對其他抗原例如其他物種的IL4Rα蛋白具有交叉反應性。此外，分離的抗體基本不含其他細胞材料和/或化學物質。

【0085】 如本文所用，術語“小鼠抗體”是指可變區中框架區和CDR區均來自小鼠種系免疫球蛋白序列的抗體。此外，如果抗體包含恆定區，則恆定區也來自小鼠種系免疫球蛋白序列。本文的小鼠抗體可以包含不由小鼠種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基(例如，透過體外隨機突變或點突變、或透過體內體細胞突變而引入的

突變)。但本文所用的術語“小鼠抗體”不包括在小鼠框架區序列中插入來自其他哺乳動物物種的CDR序列的抗體。

【0086】 術語“嵌合抗體”是指透過組合非人來源的遺傳物質與人來源的遺傳物質而得來的抗體。或者更籠統地說，嵌合抗體是指組合某一物種的遺傳物質與另一物種遺傳物質的抗體。

【0087】 如本文所用，術語“人源化抗體”是指來源於非人物種但其蛋白序列已經被修改以增加其與人天然抗體的相似度的抗體。在一些具體的實例中，“人源化抗體”含有衍生自非人抗體的互補決定區(CDR)和衍生自人抗體的框架區(FR)以及恆定區。

【0088】 術語“同種型”是指由重鏈恆定區基因編碼的抗體類(例如IgM或IgG1)。

【0089】 短語“辨識抗原的抗體”以及“對抗原特異的抗體/對抗原具有特異性的抗體”在本文中與術語“特異性結合抗原的抗體”可互換使用。

【0090】 如本文所用，“特異性結合人IL4Rα”的抗體是指與人IL4Rα蛋白(還可能是一個或多個非人物種的IL4Rα蛋白)結合但基本不與非IL4Rα蛋白結合的抗體。優選地，抗體以“高親和力”結合人IL4Rα蛋白，即以$5.0\times^{-8}$ M或更小，優選為1.0×10^{-8} M或更小，更優選為7.0×10^{-9} M或更小的K_D結合人IL4Rα蛋白。

【0091】 如本文所用，術語“基本不結合”蛋白或細胞是指不與蛋白或細胞結合，或者不以高親和力與其結合，即以1.0×10^{-6} M或更大，優選為1.0×10^{-5} M或更大，更優選為1.0×10^{-4} M或更大，更優選為1.0×10^{-3} M或更大，更優選為1.0×10^{-2} M或更大的K_D結合蛋白或細胞。

【0092】 術語“高親和力”對於IgG抗體而言，是指對於抗原，抗體具有1.0×10^{-6} M或更小，優選為5.0×10^{-8} M或更小，更優選為1.0×10^{-8} M或更小，更優選為7.0×10^{-9} M或更小，更優選為1.0×10^{-9} M或更小的K_D。但是對於其他抗體同種型，“高親和力”結合可能有所不同。例如，對於IgM同種型，“高親和力”是指抗體具有1.0×10^{-6} M或更小，優選為1.0×10^{-7} M或更小，更優選為1.0×10^{-8} M或更小的K_D。

【0093】 本文所用的術語“K_{assoc}”或“K_a”是指特定抗體-抗原相互作用的締合速率，而本文所用的術語“K_{dis}”或“K_d”是指特定抗體-抗原相互作用的解離速率。本文所用的術語“K_D”是指解離常數，其為K_d與K_a之比(即K_d/K_a)並用莫耳濃度(M)表示。抗體的K_D值可以使用本領域熟知的方法測定。測定抗體K_D值的優選方法是使用表面等離子體共振，優選使用生物傳感器系統，例如Biacore™系統進行測定。

【0094】 術語“EC_{50}”，又叫半數最大效應濃度，是指在特定暴露時間後，誘導反應達到基線和最大值之間的一半的抗體濃度。術語“IC_{50}”，又叫半數最大抑制濃度，是指相對於不存在抗體時，將特異性生物學或生化功能抑制50%的抗體濃度。

【0095】 術語“受試者”包括任何人或非人動物。術語“非人動物”包括所有脊椎動物，例如哺乳動物和非哺乳動物，例如非人靈長類、羊、狗、貓、牛、馬、雞、兩棲類和爬行類；優選為哺乳動物，例如非人靈長類、羊、狗、貓、牛和馬。

【0096】 術語“治療有效量”是指足以防止或改善與疾病或病症(例如癌症)相關的症狀，和/或減輕疾病或病症的嚴重性的本發明的抗體的量。應當理解，治療有效量與被治療的疾病相關，其中本領域技術人員可以方便地判別出實際的有效量。

【0097】 術語“同一性”是指兩個多核苷酸序列之間或兩個多肽之間的序列相似性。兩個序列之間的序列比較和同一性百分比可以透過美國國家生物技術資訊中心網站上的BLASTN/BLASTP算法的默認設置進行測定。

【0098】 術語“Xn”和“Xaa”等同，是指未指定的胺基酸(Unspecified Amino Acid)，透過相關表述中的後續定義來指定其涵蓋的範圍。

【0099】 本發明的多個方面在以下更加具體地被描述。

抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段

【0100】 本發明中的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段與人IL4Rα特異性結合，與已報導的抗IL4Rα抗體(如Dupilumab)相比，具有相當的(如果不是更好的話)結合親和力/能力。

【0101】 本發明中的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段能夠阻斷IL4Rα與IL4或IL13-IL13Rα1的結合，從而阻斷對應的胞內信號轉導，與已報導的抗IL4Rα抗體(如Dupilumab)相比，具有相當的或更高的阻斷活性。

【0102】 優選地，本發明的抗IL4Rα抗體是人源化單株抗體。此外，或者，本發明的抗IL4Rα抗體可以是例如，小鼠、嵌合或人單株抗體。

【0103】 本發明中的抗IL4Rα抗體是結構和化學特性如下文和實施例中所述的單株抗體。抗體的重/輕鏈可變區的胺基酸序列ID匯總在下表1中，一些抗體具有相同的VH或VL。抗體的重鏈恆定區可以是具有如SEQ ID NO: 13所示胺基酸序列的人IgG4重鏈恆定區，且抗體的輕鏈恆定區可以是具有如SEQ ID NO: 14所示胺基酸序列的人κ恆定區。

表1. 重/輕鏈可變區的胺基酸序列ID

抗體	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VH	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3	VL
C2C1A1A1	1	2	3	7	4	5	6	10
huC2C1A1A1-V1				8, X_1=W, X_2=S				11, X_1=L, X_2=I
huC2C1A1A1-V2				8, X_1=W, X_2=S				12
huC2C1A1A1-V3				8, X_1=W, X_2=S				11, X_1=F, X_2=V
huC2C1A1A1-V4				8, X_1=W, X_2=S				11, X_1=F, X_2=I
huC2C1A1A1-V5				9				11, X_1=L, X_2=I
huC2C1A1A1-V6				9				12
huC2C1A1A1-V7				9				11, X_1=F, X_2=V
huC2C1A1A1-V8				9				11, X_1=F, X_2=I
huC2C1A1A1-V9				8, X_1=L, X_2=A				11, X_1=L, X_2=I
huC2C1A1A1-V10				8, X_1=L, X_2=A				12
huC2C1A1A1-V11				8, X_1=L, X_2=A				11, X_1=F, X_2=V
huC2C1A1A1-V12				8, X_1=L, X_2=A				11, X_1=F, X_2=I
huC2C1A1A1-V13				8, X_1=W, X_2=A				11, X_1=L, X_2=I
huC2C1A1A1-V14				8, X_1=W, X_2=A				12
huC2C1A1A1-V15				8, X_1=W, X_2=A				11, X_1=F, X_2=V
huC2C1A1A1-V16				8, X_1=W, X_2=A				11, X_1=F, X_2=I

【0104】 表1中的重鏈可變區CDRs和輕鏈可變區CDRs已由Kabat編號系統定義。然而，如本領域所熟知的，CDR區也可以基於重/輕鏈可變區序列由其他編號系統例如Chothia、IMGT、AbM或Contact編號系統/方法確定。在涉及用具體CDR序列限定抗體或

其抗原結合片段時，所述抗體的範圍涵蓋本領域任意編號系統(例如Chothia、IMGT、AbM或Contact編號系統)定義的CDR序列限定的抗體或其抗原結合片段。

【0105】 與人IL4Rα結合的其他抗IL4Rα抗體的V_H和V_L序列(或CDR序列)可以與本發明中的抗IL4Rα抗體的V_H和V_L序列(或CDR序列)“混合並配對”。優選地，當V_H和V_L鏈(或這些鏈中的CDR)混合並配對時，來自特定V_H/V_L對中的V_H序列被結構相似的V_H序列取代。同樣地，優選將來自特定V_H/V_L對中的V_L序列替換為結構相似的V_L序列。

【0106】 因此，在一個實施方案中，本發明中的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包括：

(a)重鏈可變區，其包含列於表1中胺基酸序列；和

(b)輕鏈可變區，其包含列於表1中胺基酸序列，或另一種抗IL4Rα抗體的V_L，其中所述抗體或其抗原結合片段特異性結合人IL4Rα。

【0107】 在另一個實施方案中，本發明中的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含：

(a)列於表1中的重鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3；和

(b)列於表1中的輕鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3，或另一種抗IL4Rα抗體的CDRs，其中所述抗體或其抗原結合片段特異性結合人IL4Rα。

【0108】 在另一個實施方案中，本發明中的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包括本發明的抗IL4Rα抗體的重鏈可變區的CDR2以及其他結合人IL4Rα的抗體的CDRs，例如來自另一抗IL4Rα抗體的重鏈可變區的CDR1和/或CDR3，和/或輕鏈可變區的CDR1、CDR2和/或CDR3。

【0109】 此外，本領域所熟知的是，不依賴於CDR1和/或CDR2結構域，單獨的CDR3結構域能夠確定抗體對同源抗原的結合特異性，並且基於共同CDR3序列可以預測性地產生具有相同結合特異性的多種抗體。

【0110】 因此，在另一個實施方案中，本發明中的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含本發明的抗IL4Rα抗體的重鏈可變區的CDR2以及至少本發明的抗IL4Rα抗體的重鏈可變區和/或輕鏈可變區的CDR3，或另一抗IL4Rα抗體的重鏈可變區和/或輕鏈可變區的CDR3，其中該抗體特異性結合人IL4Rα。這些抗體優選與本發明中的抗IL4Rα抗體(a)競爭結合IL4Rα；(b)保留功能特性；(c)結合相同表位；和/或(d)具有相似的結合親和力。在另一個實施方案中，本發明中的抗IL4Rα抗體還可以包含本發明的抗IL4Rα抗體的輕鏈

可變區的CDR2，或者另一抗IL4Rα抗體的輕鏈可變區的CDR2，其中該抗體特異性結合人IL4Rα。在另一個實施方案中，本發明中的抗IL4Rα抗體還可以包括本發明的抗IL4Rα抗體的重鏈可變區和/或輕鏈可變區的CDR1，或另一抗IL4Rα抗體的重鏈可變區和/或輕鏈可變區的CDR1，其中該抗體特異性結合人IL4Rα。

【0111】 在另一個實施方案中，本發明中的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和/或輕鏈可變區，所述重鏈可變區和輕鏈可變區分別包含CDR1、CDR2和CDR3，其中CDR1、CDR2和CDR3序列不同於本發明中的抗IL4Rα抗體的CDR1、CDR2和CDR3序列，所述不同是源於一個或多個保守修飾。本領域中應理解，某些保守的序列修飾不會使抗原結合性消失。參見，例如Brummell *et al.*, (1993) *Biochem* 32:1180-8；de Wildt *et al.*, (1997) *Prot. Eng.* 10:835-41；Komissarov *et al.*, (1997) *J. Biol. Chem.* 272:26864-26870；Hall *et al.*, (1992) *J. Immunol.* 149:1605-12；Kelley and O'Connell (1993) *Biochem.*32:6862-35；Adib-Conquy *et al.*, (1998) *Int. Immunol.*10:341-6 和 Beers *et al.*, (2000) *Clin. Can. Res.* 6:2835-43。

【0112】 因此，在一個實施方案中，本發明中的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和/或輕鏈可變區，所述重鏈可變區和輕鏈可變區分別包含CDR1、CDR2和CDR3，其中：

(a)重鏈可變區的CDR1包含表1列出的序列，和/或其保守修飾；和/或

(b)重鏈可變區的CDR2包含表1列出的序列，和/或其保守修飾；和/或

(c)重鏈可變區的CDR3包含表1列出的序列，和/或其保守修飾；和/或

(d)輕鏈可變區的CDR1、和/或CDR2、和/或CDR3包含表1列出的序列，和/或其保守修飾；和

(e)該抗體或其抗原結合片段特異性結合人IL4Rα。

【0113】 如本文所用，術語“保守序列修飾”是指不會顯著影響或改變抗體結合特性的胺基酸修飾。這樣的保守修飾包括胺基酸替換、添加和缺失。可以透過本領域已知的標準技術將修飾引入本發明中的抗體中，例如點突變和PCR介導的突變。保守胺基酸替換是指將胺基酸殘基替換為具有相似側鏈的胺基酸殘基。具有相似側鏈的胺基酸殘基組在本領域中已知。這些胺基酸殘基組包括具有鹼性側鏈(例如，離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如，天冬胺酸、谷胺酸)、不帶電極性側鏈(例如，甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、

絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、色胺酸)、非極性側鏈(例如，丙胺酸、纈胺酸、亮胺酸、異亮胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸)、β-支鏈側鏈(例如，蘇胺酸、纈胺酸、異亮胺酸)和芳香族側鏈(例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)的胺基酸。因此，本發明中的抗IL4Rα抗體的CDR區中的一個或多個胺基酸殘基可以用來自相同側鏈組的其他胺基酸殘基進行替換，且得到的抗體可以使用本發明中所述的功能檢測對其進行保留功能(即，上述的功能)測試。

【0114】 本發明的藥物組成物、凍乾製劑或製品具有多種體外和體內的用途，涉及例如，過度的IL4和/或IL13信號傳導相關的疾病的治療。

【0115】 一方面，由於抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段可以阻斷IL4Rα與IL4或IL13-IL13Rα1的結合以降低2型免疫。本發明提供了在受試者中治療2型免疫相關的過敏性疾病的方法，所述方法包括向受試者施用本發明的藥物組成物、凍乾製劑或製品。所述過敏性疾病可以是異位性皮膚炎、過敏反應、過敏性鼻炎或過敏性哮喘。

【0116】 在另一方面，由於IL4或IL13信號傳導能夠活化STAT6，並且已經發現STAT6抑制劑可以抑制癌細胞生長。本發明提供了一種在受試者中抑制腫瘤細胞生長的方法，所述方法包括向受試者施用本發明的藥物組成物、凍乾製劑或製品。所述腫瘤的非

限制性實例包括但不限於黑色素瘤、肺癌、腎癌、前列腺癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌和尿路上皮癌。

【0117】 在另一方面，本發明提供了一種在受試者中減少或抑制對IL-4或IL-13反應的細胞活化的方法。在一些實施方案中，抑制活化包括抑制細胞因子的產生或分泌。在一些實施方案中，抑制活化包括抑制增殖。透過活化雜合IL-4Rα/γc受體來反應IL-4的細胞包括但不限於B細胞、嗜酸性粒細胞和巨噬細胞。透過活化雜合IL-4Rα/IL-13Rα1受體來反應IL-13的細胞包括但不限於纖維母細胞和平滑肌細胞。因此，在一個實施方案中，本發明提供了抑制平滑肌細胞增殖的方法。在另一個實施方案中，本發明提供了抑制纖維母細胞增殖的方法。

【0118】 本發明透過以下實施例進行進一步描述，實施例不應當解讀為限制性的。本申請的所有附圖以及本申請中引用的所有參考文獻、Genebank序列、專利和已公開的專利申請都透過引用的方式明確併入本文。

【實施方式】

實施例

【0119】 本發明的抗IL4Rα抗體的製備、純化方法已在申請號為PCT/CN2021077784的專利文件中記載，PCT/CN2021077784申請文件的全部內容均引入本發明。

實施例1 使用BIACORE表面等離子共振測定抗IL4Rα抗體的親和力

【0120】 透過Biacore T200系統(GE Healthcare，Pittsburgh，PA，USA)對本發明中的抗IL4Rα抗體(mAb)的結合親和力和結合動力學進行特徵鑑定。

【0121】 簡而言之，使用Biacore(GE Healthcare，Pittsburgh，PA，USA)提供的標準胺偶聯試劑盒，透過一級胺基團將山羊抗人IgG(GE healthcare，產品目錄BR100839，Human Antibody Capture Kit)共價連接至CM5晶片(羧甲基化葡聚糖塗層晶片)上。用乙醇胺封阻生物傳感器表面上未反應的部分。然後，將濃度為66.67 nM的本發明中的抗IL4Rα抗體和濃度為10 μg/mL的抗IL4Rα抗體參照品(Dupilumab®，也稱為BM)以10 μL/分鐘的流速流過晶片。然後，將HBS EP緩衝液(由Biacore提供)梯度稀釋的重組人IL4Rα-his蛋白(內部製備，胺基酸序列如SEQ ID NO: 15所示)、食蟹猴IL4Rα-his蛋白(Sino biological inc.，產品目錄90897-C08H）、或狨猴IL4Rα-his蛋白(Sino biological inc.訂製產品，也稱為cal-IL4Rα-his，胺基酸序列如SEQ ID NO: 16所示)以30 μL/min的流速流過晶片。追蹤抗原-抗體結合動力學2分鐘，並追蹤解離動力學10分鐘。使用BIA evaluation軟體將結合和解離曲線擬合至1:1 Langmuir結合模型，測定K_D、K_a和K_d值。

實施例2 抗IL4Rα抗體與IL4Rα的結合活性

【0122】 透過捕捉ELISA、流式細胞術(FACS)和間接ELISA測定本發明中的抗IL4Rα抗體與IL4Rα的結合活性。

2.1 捕捉ELISA

【0123】 簡而言之，溶於PBS的濃度為2 μg/mL的親和純化的山羊抗人IgG(Fcγ片段特異性，Jackson Immunoresearch，產品目錄109-005-098)以100 μL/孔塗覆在96孔盤中，於4℃培育過夜。用洗滌緩衝液(PBS + 0.05% w/v Tween-20，PBST)洗滌孔盤1次，然後加入200 μL/孔的封阻緩衝液(含5% w/v脫脂牛奶的PBST)，於37℃封阻2小時。再次洗滌板，每孔加入100 μL梯度稀釋(以66.7 nM為起始濃度，在含2.5% w/v脫脂牛奶的PBST中5倍梯度稀釋)的本發明中的抗IL4Rα抗體、參照品或陰性對照品hIgG(用於靜脈注射的人免疫球蛋白(pH 4)，Hualan Biological Engineering Inc.)，於37℃共培育40分鐘，然後洗滌孔盤4次。在捕捉有抗IL4Rα抗體的96孔盤中加入100 μL/孔的生物素標記的人IL4Rα-his蛋白(內部製備，胺基酸序列如SEQ ID NO: 15所示，溶於含2.5% w/v脫脂牛奶的PBST中，濃度為0.14 nM)，於37℃共培育40分鐘，洗滌孔盤4次，然後加入100 μL/孔的HRP標記鏈黴親和素(在PBST中以1:10000的比例稀釋，Jackson Immuno Research，產品目錄016-030-084)，於37℃培育40分鐘。最後一

次洗滌後，加入100 μL/孔的ELISA受質TMB(Innoreagents，產品目錄TMB-S-002)進行培育。10分鐘後，於25℃加入50 μL/孔的1 M H_2SO_4以終止反應，並在450 nm處讀取吸光度值。使用Graphpad Prism軟體分析數據，並得到EC_{50}值。

2.2 基於細胞的結合FACS

【0124】 透過流式細胞術(FACS)檢測本發明中的抗IL4Rα抗體與表達於293F-IL4Rα細胞表面的IL4Rα的結合活性。簡而言之，用pCMV-T-P質體建構物轉染293F細胞(Thermofisher Inc.，產品目錄11625019)，該建構物在EcoRI和XbaI之間具有編碼人IL4Rα(uniprot＃P24394-1的第1-825位胺基酸殘基)的核苷酸，並選擇穩定細胞庫(命名為293F-IL4Rα)進行後續基於細胞的結合FACS和基於細胞的配體阻斷FACS分析。從細胞培養瓶中收穫293F-IL4Rα細胞，洗滌兩次，並重新懸浮於FACS緩衝液(含有2% v/v胎牛血清的磷酸鹽緩衝液(PBS))中。然後，在含有2×10^5個細胞/孔的96孔盤中加入100 μL/孔於FACS緩衝液中梯度稀釋(以80 nM為起始濃度，4倍梯度稀釋)的抗IL4Rα抗體或對照品，冰浴40分鐘。將細胞用FACS緩衝液洗滌兩次後，加入100 μL/孔的R-藻紅蛋白標記的親和純化山羊抗人IgG(Fcγ片段特異性，Jackson Immunoresearch，產品目錄109-115-098，在FACS緩衝液中以1:1000的比例稀釋)。於4℃避光培育40分鐘後，將細胞洗滌3次後

重新懸浮於FACS緩衝液中。使用Becton Dickinson FACS Canto II-HTS測量螢光值。使用Graphpad Prism軟體分析數據，並得到EC_{50}值。

2.3 間接ELISA

【0125】 檢測本發明中的抗IL4Rα抗體與食蟹猴IL4Rα蛋白或cal-IL4Rα-his蛋白的交叉反應。簡而言之，溶於碳酸鹽/碳酸氫鹽緩衝液(pH 9.6)的濃度為2 μg/mL的食蟹猴IL4Rα-his蛋白(Sino biological inc.，產品目錄90897-C08H)或溶於碳酸鹽/碳酸氫鹽緩衝液(pH 9.6)的濃度為0.2 μg/mL cal-IL4Rα-his蛋白(Sino biological inc.訂製產品，產品目錄BAX2)分別以100 μL/孔塗覆在96孔盤中，於37℃培育2小時。用洗滌緩衝液(PBS + 0.05% w/v Tween-20，PBST)洗滌孔盤1次，然後加入200 μL/孔的封阻緩衝液(含5% w/v脫脂牛奶的PBST)，於37℃封阻2小時。再次洗滌孔盤，每孔加入100 μL梯度稀釋的本發明中的抗IL4Rα抗體或對照品(0.004-66.7 nM，以66.7 nM為起始濃度，在含2.5% w/v脫脂牛奶的PBST中5倍梯度稀釋)，於37℃培育40分鐘。洗滌孔盤4次，然後加入100 μL/孔的過氧化物酶標記的親和純化$F(ab')_2$片段化山羊抗人IgG(Fcγ片段特異性，Jackson Immunoresearch，產品目錄109-036-098，在PBST緩衝液中以1:5000的比例稀釋)，於37℃培育40分鐘。最後一次洗滌後，加入100 μL/孔的TMB(Innoreagents)

進行培育。3-10分鐘後，於25℃加入50 μL/孔的1 M H_2SO_4以終止反應，並在450 nm處讀取吸光度值。使用Graphpad Prism軟體分析數據，並得到EC_{50}值。

實施例3 抗IL4Rα抗體對IL4Rα-參照品或IL4Rα-IL4相互作用的阻斷活性

3.1 配體阻斷ELISA

【0126】 透過競爭ELISA測定本發明中的抗IL4Rα抗體阻斷IL4-IL4Rα相互作用的能力。簡而言之，溶於PBS的濃度為2 μg/mL的人IL4Rα-his蛋白(內部製備，胺基酸序列如SEQ ID NO: 15所示)以100 μL/孔塗覆於96孔盤中，於4℃培育過夜。第二天，用洗滌緩衝液(PBS + 0.05% w/v Tween-20，PBST)洗滌板，並加入含5% w/v脫脂牛奶的PBST，在37℃中封阻2小時。然後，用洗滌緩衝液再次洗滌孔盤。

【0127】 用含2.5% w/v脫脂牛奶的PBST緩衝液梯度稀釋本發明中的抗IL4Rα抗體或對照品(以80 nM為起始濃度，4倍梯度稀釋)，並將梯度稀釋的抗IL4Rα抗體或對照品以100 μL/孔添加到塗覆有IL4Rα的孔盤中，在37℃下與人IL4Rα-his蛋白共培育40分鐘。用洗滌緩衝液洗滌孔盤4次，然後每孔加入100 μL濃度為0.56 nM的生物素標記的人IL4蛋白(Sino biological inc.，產品目錄11846-HNAE)，於37℃培育40分鐘。再次用洗滌緩衝液洗滌孔盤，

然後加入100 μL/孔的HRP標記鏈黴親和素(在PBST緩衝液中以1:10000的比例稀釋，Jackson Immunoresearch，產品目錄016-030-084)，於37℃共培育40分鐘。再次用洗滌緩衝液洗滌孔盤。最後，加入TMB，並用1 M H_2SO_4以終止反應，在450 nm處讀取吸光度值。使用Graphpad Prism軟體分析數據，並得到IC_{50}值。

3.2 參照品阻斷ELISA

【0128】 透過競爭ELISA測定本本發明中的抗IL4Rα抗體阻斷參照品-人IL4Rα結合的能力。簡而言之，溶於PBS的濃度為2 μg/mL的參照品以100 μL/孔塗覆於96孔盤中，於4℃培育過夜。第二天，用洗滌緩衝液(PBS + 0.05% w/v Tween-20，PBST)洗滌孔盤，並加入含5% w/v脫脂牛奶的PBST，於37℃封阻2小時。在封阻96孔盤期間，用生物素標記的人IL4Rα-his蛋白(內部製備，胺基酸序列如SEQ ID NO: 15所示，溶於含2.5% w/v脫脂牛奶的PBST中，濃度為0.55 nM)稀釋本發明中的抗IL4Rα抗體或對照品(以100 nM為起始濃度，4倍梯度稀釋)，於25℃培育40分鐘。洗滌孔盤之後，將100 μL/孔的抗體/IL4Rα-his混合物加到塗覆有參照品的孔盤中。於37℃培育40分鐘，再用洗滌緩衝液洗滌孔盤。然後向孔盤中加入100 μL/孔的HRP標記鏈黴親和素，於37℃培育40分鐘，以檢測結合到孔盤上的生物素標記的人IL4Rα-his。再次用洗

滌緩衝液洗滌孔盤。最後，加入TMB，並用1 M H_2SO_4以終止反應，在450 nm處讀取吸光度值。使用Graphpad Prism軟體分析數據，並得到IC_{50}值。

3.3 基於細胞的配體阻斷FACS

【0129】 使用上述製備的293F-IL4Rα細胞，利用流式細胞術(FACS)評估抗IL4Rα抗體阻斷IL4蛋白與細胞表面IL4Rα的結合活性。

【0130】 簡而言之，從細胞培養瓶中收穫293F-IL4Rα細胞，洗滌兩次，並重新懸浮於FACS緩衝液(含有2% v/v胎牛血清的PBS)中。然後，在含有1 × 10^5個細胞/孔的96孔盤中加入100 μL/孔於FACS緩衝液中梯度稀釋(以80 nM為起始濃度，4倍梯度稀釋)的抗IL4Rα抗體或對照品，冰浴40分鐘。將孔盤用FACS緩衝液洗滌兩次後，每孔加入100 μL濃度為1.67 nM的生物素標記的人IL4蛋白(Sino biological inc.，產品目錄11846-HNAE)，於4℃避光培育40分鐘。用FACS緩衝液洗滌孔盤兩次後，每孔加入100 μL R-藻紅蛋白標記鏈黴親和素(用FACS緩衝液以1:500的比例稀釋，Jackson Immunoresearch，產品目錄016-110-084)，於4℃避光培育40分鐘。將細胞洗滌兩次後，重新懸浮於FACS緩衝液中。使用Becton Dickinson FACS Canto II-HTS測定螢光值。使用Graphpad Prism軟體分析數據，並得到IC_{50}值。

實施例4 抗IL4Rα抗體基於細胞的功能測定

【0131】 IL4和IL13能夠與IL4Rα結合並誘導HEK293T-IL4Rα-STAT6-STAT6LUC-LB2細胞中的STAT6磷酸化。STAT6磷酸化在IL4/IL13信號途徑中至關重要。

【0132】 簡而言之，用pcDNA3.1-Puro(YouBio biological inc.，產品目錄VT9222)質體建構物(在BamHI和XhoI之間具有編碼人IL4Rα的核苷酸)、STAT6質體(Sino biological inc.，產品目錄HG13190-NH)(在KpnI和XbaI之間具有編碼人STAT6的核苷酸)、和STAT6螢光素酶報告基因質體STAT6-Luc(Yeasen biological inc.，產品目錄11588ES03)穩定轉染天然表達IL13Rα1的HEK293T細胞(ATCC CRL-11268)，在內部製備HEK293T-IL4Rα-STAT6-STAT6LUC-LB2細胞。然後選擇單細胞選殖株LB2進行所有後續的功能測定。

【0133】 檢測本發明中的抗IL4Rα抗體對IL4和IL13誘導的STAT6磷酸化的抑制作用。

【0134】 簡而言之，將對數期的HEK293T-IL4Rα-STAT6-STAT6LUC-LB2細胞重新懸浮於培養基(RPMI1640+10% FBS)中，以100 μL/孔接種到96孔盤中，每孔含5×10^5個細胞。然後，每孔加入50 μL梯度稀釋的本發明中的抗IL4Rα抗體或對照品(包括內部製備的抗CD22抗體)(以100 nM為

起始濃度，5倍梯度稀釋)，並於37℃培育30分鐘。然後每孔加入50 μL IL4蛋白(600 pg/mL，Sino biological inc.，產品目錄11846-HNAE)或IL13蛋白(50 ng/mL，Sino biological inc.，產品目錄10369-HNAC)，於37℃培育20分鐘。將孔盤離心並用染色緩衝液(內部製備，DPBS+0.5% w/v BSA+2 mM EDTA)洗滌孔盤兩次，然後每孔加入50 μL固定緩衝液(BD biosciences inc.，產品目錄5545655)，於4℃培育30分鐘。將細胞洗滌兩次，每孔加入200 μL透化緩衝液(BD biosciences inc.，目錄號558050)，冰浴30分鐘。用染色緩衝液將孔盤洗滌3次。然後加入抗pSTAT6抗體(pSTAT6儲備液稀釋20倍，BD biosciences inc.，產品目錄562079)，於冰上靜置60分鐘。最後將孔盤洗滌兩次，並重新懸浮於染色緩衝液中。使用Becton Dickinson FACS Canto II-HTS測量螢光值。使用Graphpad Prism軟體分析數據，並得到IC_{50}值。

實施例5 嵌合抗體的產生和特徵鑑定

【0135】 對小鼠抗IL4Rα單株抗體的重鏈可變區和輕鏈可變區進行了定序，序列ID匯總在表1中。

【0136】 將小鼠抗IL4Rα單株抗體C2C1A1A1的重鏈可變區和輕鏈可變區分別選殖至含人IgG4重鏈恆定區(SEQ ID NO: 13)的載體和含人κ輕鏈恆定區(SEQ ID NO: 14)的載體中，其中可變區的C末端與對應恆定區的N末端相連。

【0137】 包含編碼連接至人IgG4重鏈恆定區的重鏈可變區的核苷酸的載體，和包含編碼連接至人κ輕鏈恆定區的輕鏈可變區的核苷酸的載體，按60%:40%的輕鏈建構物:重鏈建構物的比例，用1 mg/mL PEI暫態轉染至50 mL 293F懸浮細胞中。

【0138】 在搖瓶中培養六天後收穫細胞上清液，透過離心沉澱上清液中的細胞，並透過0.22 μm濾器過濾以進行免疫球蛋白分離。嵌合抗體透過蛋白A親和層析進行純化。簡而言之，以5至10倍管柱體積的PBS緩衝液洗滌蛋白A瓊脂糖管柱(bestchrom (Shanghai) Biosciences，產品目錄AA0273)。使細胞上清液流過蛋白A瓊脂糖管柱，然後用PBS緩衝液洗滌管柱直到蛋白質的吸光度達到基線。用洗提緩衝液(0.1 M甘胺酸-HCl，pH 2.7)洗提管柱，並立即將洗提液收集到1.5 mL管中，用中和緩衝液(1 M Tris-HCl，pH 9.0)中和。合併含免疫球蛋白的部分，並在PBS中於4℃透析過夜。

【0139】 按照前述實施例中的方案，透過捕捉ELISA、競爭ELISA、BIAcore親和力測定、基於細胞的結合FACS測定和基於細胞的功能測定檢測純化的抗體；其中針對小鼠C2C1A1A1，檢測方法基於前述實施例進行了如下所述的小幅修改：

對於捕捉ELISA，用2 μg/mL的山羊抗鼠IgG(Fcγ片段特異性，Jackson Immunoresearch，產品目錄115-005-008)替代山羊抗人IgG，100 μL/孔；

對於BIAcore，用山羊抗鼠IgG(GE healthcare，產品目錄BR100838，Mouse Antibody Capture Kit)替代山羊抗人IgG，共價連接至CM5晶片；

對於基於細胞的結合FACS，用R-藻紅蛋白標記的親和純化F(ab')$_2$片段化山羊抗鼠IgG(Jackson Immunoresearch，產品目錄115-116-146)替代R-藻紅蛋白標記的親和純化山羊抗人IgG，100 μL/孔。

【0140】 結果如表2所示，數據表明，嵌合抗體與其親本小鼠抗體具有相似的結合親和力/能力和阻斷活性。

表2. 嵌合抗體的結合和功能活性

mAb ID#	對人 IL4R 的捕捉 ELISA (EC_{50}, nM)	對人 IL4R 的 BIAcore 親和力 (K_D, M)	基於細胞的結合 FACS (EC_{50}, nM)	IL4-IL4Rα 阻斷 ELISA (IC_{50}, nM)	基於細胞的功能測定	
					對 IL4 誘導的 STAT6 磷酸化的抑制 (IC_{50}, nM)	對 IL13 誘導的 STAT6 磷酸化的抑制 (IC_{50}, nM)
小鼠 C2C1A1A1	0.03	1.195E-10	0.31	1.89	0.19	0.27
嵌合 C2C1A1A1	0.05	5.219E-10	0.63	3.12	0.27	0.56
參照品	0.05	4.656E-10	0.46	2.06	0.37	0.48

實施例6 抗IL4Rα單株抗體的人源化

【0141】 對小鼠抗IL4Rα抗體C2C1A1A1進行人源化並進行進一步特徵鑑定。小鼠抗體的人源化是使用已建立的CDR移植方法進行的，如下所述。

【0142】 為了選擇用於小鼠抗體C2C1A1A1人源化的接收體框架，將各個小鼠抗體輕鏈可變區和重鏈可變區的序列與人免疫球蛋白基因數據庫進行BLAST。選擇具有最高同源性的人種系抗體作為用於人源化的接收體框架。將小鼠抗體重/輕鏈可變區CDRs插入到選出的框架中，並進一步回復突變框架中的殘基以獲得更多候選的重/輕鏈可變區。總共獲得16個示例性人源化C2C1A1A1抗體，即huC2C1A1A1-V1至huC2C1A1A1-V16，其重/輕鏈可變區序列ID如表1中所示。

【0143】 包含編碼連接至人IgG4重鏈恆定區(SEQ ID NO: 13)的人源化重鏈可變區的核苷酸的載體，和包含編碼連接至人κ輕鏈恆定區(SEQ ID NO: 14)的人源化輕鏈可變區的核苷酸的載體，按60%:40%的輕鏈建構物:重鏈建構物的比例，用1 mg/mL PEI暫態轉染至50 mL 293F懸浮細胞中。

【0144】 在搖瓶中培養六天後收穫細胞上清液，透過離心沉澱上清液中的細胞，並透過0.22 μm濾器過濾以進行免疫球蛋白分離。抗體透過蛋白A親和層析進行純化。簡而言之，以5至10倍管柱體積的PBS緩衝液洗滌蛋白A瓊脂糖管柱(bestchrom (Shanghai)

Biosciences，產品目錄AA0273)。使細胞上清液流過蛋白A瓊脂糖管柱，然後用PBS緩衝液洗滌管柱直到蛋白質的吸光度達到基線。用洗提緩衝液(0.1 M甘胺酸-HCl，pH 2.7)洗提管柱，並立即將洗提液收集到1.5 mL管中，用中和緩衝液(1 M Tris-HCl，pH 9.0)中和。合併含免疫球蛋白的部分，並在PBS中於4℃透析過夜。

實施例7 人源化抗體的特徵鑑定

【0145】 按照前述實施例中的方案，透過BIAcore技術評估了人源化抗體對人IL4Rα的結合親和力，測定K_a，K_d和K_D值，並將其匯總在表3中。

表3. 人源化C2C1A1A1單株抗體的結合親和力

mAb	BIAcore動力學					
	人IL4Rα					
	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	K_D (M)	Start (RU)	End (RU)	解離%
嵌合 C2C1A1A1	3.29E+05	<1.00E-05	<3.04E-11	67.1	65.8	-1.94%
含嵌合 C2C1A1A1 的上清液	3.64E+05	4.04E-05	1.11E-10	40	40.4	1.00%
huC2C1A1A1-V1	1.29E+05	<1.00E-05	<7.73E-11	43.9	44	0.23%
huC2C1A1A1-V2	2.26E+05	<1.00E-05	<4.42E-11	50.4	50.3	-0.20%
huC2C1A1A1-V3	2.57E+05	<1.00E-05	<3.89E-11	48.6	48.3	-0.62%
huC2C1A1A1-V4	4.55E+05	<1.00E-05	<2.20E-11	49.5	49.6	0.20%
huC2C1A1A1-V5	2.65E+06	7.50E-05	2.83E-11	65.8	64.3	-2.28%
huC2C1A1A1-V6	3.83E+05	<1.00E-05	<2.61E-11	50.9	50.6	-0.59%
huC2C1A1A1-V7	2.63E+05	<1.00E-05	<3.80E-11	60.5	60.1	-0.66%
huC2C1A1A1-V8	2.78E+05	<1.00E-05	<3.60E-11	65.2	64.4	-1.23%
huC2C1A1A1-V9	1.97E+05	<1.00E-05	<5.07E-11	41.2	41.1	-0.24%
huC2C1A1A1-V10	3.29E+05	<1.00E-05	<3.04E-11	64.9	63.9	-1.54%
huC2C1A1A1-V11	3.30E+05	<1.00E-05	<3.03E-11	54.2	53.7	-0.92%
huC2C1A1A1-V12	3.02E+05	1.42E-05	4.70E-11	53.1	52.1	-1.88%
huC2C1A1A1-V13	1.193E+05	<1.00E-05	<8.38E-11	36.4	36.7	0.82%
huC2C1A1A1-V14	1.53E+05	<1.00E-05	<6.54E-11	50.1	50.5	0.80%
huC2C1A1A1-V15	2.30E+05	<1.00E-05	<4.35E-11	69	69.2	0.29%
huC2C1A1A1-V16	2.96E+05	<1.00E-05	<3.38E-11	47.3	47.1	-0.42%
參照品	3.33E+05	6.25E-05	1.88E-10	71.9	70	-2.64%

解離%=(End (RU)- Start (RU))/ Start (RU)

【0146】 結果表明，人源化抗體與嵌合抗體具有相似的人IL4Rα結合親和力，並且與參照品相比，所有的人源化huC2C1A1A1抗體均顯示出更高的人IL4Rα結合親和力。

【0147】 按照前述實施例中的方案，透過Biacore、捕捉ELISA、間接ELISA、基於細胞的結合FACS、競爭ELISA、基於細胞的配體阻斷FACS和基於細胞的功能測定，對人源化抗體huC2C1A1A1-V14和huC2C1A1A1-V15進行了進一步檢測。

【0148】 還檢測了人源化抗體huC2C1A1A1-V15的熱穩定性。簡而言之，使用GloMelt™ Thermal Shift Protein Stability Kit(Biotium，產品目錄33022-T，批號181214)，透過蛋白質熱位移測定法測定Tm(熔解溫度)。簡而言之，將GloMelt™染料解凍至室溫。將含有染料的小瓶渦旋並離心。然後，將5 μL 200×染料添加至95 μL PBS中製備10×染料。反應系統中加入2 μL 10×染料和10 μg人源化抗體，並添加PBS至總反應體積為20 μL。將含有染料和抗體的離心管短暫離心，並置於實時PCR熱循環儀(Roche，LightCycler 480 II)中，該熱循環儀中Melt Curve程序使用表4中的參數進行設置。結果如表5-1、5-2和5-3所示，數據顯示，與參照品相比，人源化C2C1A1A1抗體顯示出相當的(如果不是更好的話)人IL4Rα結合親和力/活性和對IL4Rα-IL4/IL13的阻斷能力。

表4. Melt Curve程序的參數

Profile 步驟	溫度	升溫速率	持續時間
Initial hold	25℃	NA	30 s
Melt curve	25-99℃	0.1℃/s	NA

表5-1. 人源化單株抗體的結合活性和功能活性

mAb ID#	結合測定				
	人 IL4Rα-his			食蟹猴 IL4Rα-his	
	捕捉 ELISA (EC_{50}, nM)	Biacore (K_D, M)	基於細胞的結合 FACS (EC_{50}, nM)	Biacore (K_D, M)	間接 ELISA (EC_{50}, nM)
嵌合 C2C1A1A1	0.05	3.88E-10	0.33	弱結合	0.60
huC2C1A1A1-V15	0.05	4.47E-10	0.31	弱結合	0.52
huC2C1A1A1-V14	0.06	6.42E-10	0.39	弱結合	0.68
參照品	0.05	7.46E-10	0.40	未結合	0.67

表5-2. 人源化單株抗體的結合活性和功能活性

mAb ID#	結合測定		競爭 ELISA		基於細胞的配體阻斷 FACS (IC_{50}, nM)
	狨猴 IL4Rα-his		IL4-IL4Rα 阻斷 ELISA (IC_{50}, nM)	參照品阻斷 ELISA (IC_{50}, nM)	
	Biacore (K_D, M)	間接 ELISA (EC_{50}, nM)			
嵌合 C2C1A1A1	弱結合	0.62	2.46	0.17	0.48
huC2C1A1A1-V15	弱結合	0.41	2.03	0.16	0.50
huC2C1A1A1-V14	弱結合	0.55	2.17	0.17	0.58
參照品	未結合	1.72	1.74	0.19	0.42

表5-3. 人源化單株抗體的結合活性和功能活性

mAb ID#	基於細胞的功能測定 (IC_{50}, nM)		Tm(熔解溫度)℃	
	對IL4誘導的STAT6磷酸化的抑制	對IL13誘導的STAT6磷酸化的抑制	Tm1	Tm2
嵌合 C2C1A1A1	0.26	0.39	*	*
huC2C1A1A1-V15	0.61	0.60	NA	72.0
huC2C1A1A1-V14	0.64	0.73	65.5	74.0
參照品	0.70	0.84	*	*

“*”表示未檢測。

實施例8 藥物組成物的製備和篩選

檢測方法：

【0149】 (1)粒徑篩析層析法(SEC-UPLC)：用於測定樣品中抗體的純度，採用Thermo Vanquish F高效液相層析，Waters

ACQUITY UPLC Protein BEH SEC Column(200Å，1.7μm，4.6 mm × 300 mm)層析管柱，Waters ACQUITY UPLC Protein BEH SEC Guard Column(200Å，1.7μm，4.6 mm × 30 mm)為前置管柱，以50 mmol/L磷酸鹽緩衝液+200 mmol/L氯化鈉(pH 7.0)為流動相進行洗提，檢測波長為280nm。按面積標準化法計算高分子雜質和免疫球蛋白單體的百分含量。

【0150】 (2)視差掃描螢光法(DSF)：採用蛋白質穩定性分析儀(NanoTemper，Prometheus NT.48)分析樣品的解折疊溫度™，毛細管取10 μl樣品放入樣品室，程序如下：掃描開始溫度為25℃，掃描結束溫度為95℃，升溫速率為0.3℃/分鐘。

【0151】 (3)採用HVROC-S黏度計(Rheosense，μVISC)分析樣品的黏度，選擇Auto模式，記錄檢測結果。

【0152】 (4)全管柱成像毛細管等電聚焦(iCIEF)：用於測定樣品的電荷變異體，採用成像毛細管等電聚焦電泳儀(ProteinSimple iCE3)、快速全自動蛋白質特徵鑑定分析系統(Protein Simple，Maurice)，塗層石英毛細管(Protein Simple)，紫外光檢測器，在紫外光檢測波長280nm下進行檢測。設置進樣時間60秒、1500伏預聚焦1分鐘、300伏聚焦10分鐘。按峰面積標準化法計算個電荷變異體的峰面積百分比。

緩衝劑的配製：

【0153】 (1)組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑包含組胺酸和鹽酸組胺酸，在一個具體的實施例中，組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑包含組胺酸和鹽酸組胺酸一水合物，例如，20 mM組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑(pH 5.8)由約1.17 mg/mL組胺酸和約2.62 mg/mL鹽酸組胺酸一水合物組成；

【0154】 (2)磷酸鈉緩衝劑包含磷酸氫二鈉和磷酸二氫鈉，在一個具體的實施例中，磷酸鈉緩衝劑包含磷酸二氫鈉一水合物和磷酸氫二鈉十二水合物，例如，20 mM磷酸鈉緩衝劑(pH 6.0)是由約2.539 mg/mL磷酸二氫鈉一水合物和約0.573 mg/mL磷酸氫二鈉十二水合物配製而成；

【0155】 (3)醋酸鈉-醋酸緩衝劑包含醋酸鈉和醋酸，在一個具體的實施例中，醋酸鈉-醋酸緩衝劑包含醋酸鈉三水合物和醋酸，例如，20 mM醋酸鈉-醋酸緩衝劑(pH 6.0)是由約2.605 mg/mL醋酸鈉三水合物和約0.141 mg/mL的醋酸配而成。

【0156】 透過超過濾的方式，將抗IL4Rα抗體(huC2C1A1A1-V15)分別置換到表6的緩衝劑中，置換完成後進行濃縮，然後按照表6添加界面活性劑和穩定劑。混合均勻後，經0.22 μm濾膜過濾除菌，並分裝至西林瓶中，加塞並壓蓋。藥物組成物F1-F4的SEC-UPLC檢測結果見表7，其中F4在40℃儲存1月後高分子雜質的增長(由1.36%增加至5.66%)高於F1-F3。

表6. 藥物組成物的成分

編號	抗 IL4Rα 抗體	緩衝劑	界面活性劑	穩定劑
F1	175 mg/mL	20 mM 組胺酸-鹽酸組胺酸 pH 5.0	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖
F2	175 mg/mL	20 mM 組胺酸-鹽酸組胺酸 pH 6.0	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖
F3	175 mg/mL	20 mM 磷酸鈉 pH 6.0	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖
F4	175 mg/mL	20 mM 醋酸鈉-醋酸 pH 6.0	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖

表7. 藥物組成物的SEC-UPLC檢測結果

樣品	取樣點	SEC-UPLC（%）	
		高分子雜質	主峰
F1	0天	0.77	99.02
	40℃ 1周	1.29	97.37
	40℃ 2周	1.57	96.26
	40℃ 1月	2.46	93.68
F2	0天	0.95	98.84
	40℃ 1周	1.5	98.27
	40℃ 2周	1.9	97.44
	40℃ 1月	2.42	96.83
F3	0天	1.35	98.44
	40℃ 1周	2.16	96.93
	40℃ 2周	2.44	96.54
	40℃ 1月	3.37	95.46
F4	0天	1.36	98.44
	40℃ 1周	2.43	97.34
	40℃ 2周	2.10	96.35
	40℃ 1月	5.66	93.45

【0157】 示例性地，選擇20 mM 組胺酸-鹽酸組胺酸作為緩衝劑。透過超過濾的方式，將抗IL4Rα抗體(huC2C1A1A1-V15)置換到表8的緩衝劑中，置換完成後進行濃縮，然後按照表8添加界面活性劑和穩定劑。混合均勻後，經0.22 μm濾膜過濾除菌，並分裝至西林瓶中，加塞並壓蓋。藥物組成物F5-F7的Tm和SEC-UPLC檢測結果見表9，其中，F6在40℃儲存1月後高分子雜質的增長最少。

表8. 藥物組成物的成分

編號	抗IL4Rα抗體	緩衝劑	界面活性劑	穩定劑		
F5	150 mg/mL	20 mM 組胺酸-鹽酸組胺酸 pH 5.8	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖	50 mM 鹽酸精胺酸	/
F6	150 mg/mL	20 mM 組胺酸-鹽酸組胺酸 pH 5.8	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	/	250 mM 脯胺酸	20 mM 氯化鈉
F7	150 mg/mL	20 mM 組胺酸-鹽酸組胺酸 pH 5.8	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	50 mg/mL 蔗糖	250 mM 脯胺酸	20 mM 氯化鈉

“/”表示無。

表9. 藥物組成物的Tm和SEC-UPLC檢測結果

樣品	取樣點	Tm (℃)		SEC-UPLC (%)	
		Tm Onset	Tm1	高分子雜質	主峰
F5	0天	60.0	64.4	0.79	98.28
	40℃ 1周	*	*	1.12	98.04
	40℃ 2周	*	*	1.34	97.68
	40℃ 1月	*	*	1.59	97.27
	2~8℃ 1月	*	*	0.83	98.3
F6	0天	60.0	64.3	0.81	98.35
	40℃ 1周	*	*	1.25	97.82
	40℃ 2周	*	*	1.46	97.52
	40℃ 1月	*	*	1.42	97.44
	2~8℃ 1月	*	*	0.86	98.32
F7	0天	60.6	65.2	0.76	98.52
	40℃ 1周	*	*	1.19	97.88
	40℃ 2周	*	*	1.42	97.58
	40℃ 1月	*	*	1.74	97.2
	2~8℃ 1月	*	*	0.86	98.35

“*”表示未檢測。

【0158】 示例性地，選擇20 mM 組胺酸-鹽酸組胺酸作為緩衝劑。透過超過濾的方式，將抗IL4Rα抗體(huC2C1A1A1-V15)置換到表10的緩衝劑中，置換完成後進行濃縮，然後按照表10添加界面活性劑和穩定劑。混合均勻後，經0.22 μm濾膜過濾除菌，並分裝至西林瓶中，加塞並壓蓋。藥物組成物F8和F9的Tm、黏度、SEC-UPLC和iCIEF檢測結果見表11，其中，F8的黏度低於F9。

表10. 藥物組成物的成分

編號	抗 IL4Rα 抗體	緩衝劑	界面活性劑	穩定劑	
F8	150 mg/mL	20 mM 組胺酸-鹽酸組胺酸 pH 5.8	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	250 mM 脯胺酸	20 mM 氯化鈉
F9	150 mg/mL	20 mM 組胺酸-鹽酸組胺酸 pH 5.8	0.4 mg/mL 聚山梨酯 80	350 mM 脯胺酸	/

“/”表示無。

表11. 藥物組成物的Tm、黏度、SEC-UPLC和iCIEF檢測結果

樣品	取樣點	Tm（℃）		黏度 (mPa.s)	SEC-UPLC（%）		iCIEF（%）		
		Tm Onset	Tm1		高分子雜質	主峰	酸性峰	主峰	鹼性峰
F8	0天	59.4	63.8	12.46	0.89	98.76	16.0	74.6	9.4
	40℃ 1周	*	*	*	1.29	98.27	19.3	70.0	10.7
	40℃ 1月	*	*	*	1.67	97.17	31.6	59.9	8.6
	2~8℃ 1周	*	*	*	0.95	98.73	/	/	/
	2~8℃ 1月	*	*	*	0.98	98.67	18.8	71.0	10.2
	2~8℃ 3月	*	*	*	0.91	98.7	19.9	71.3	8.8
	2~8℃ 6月	*	*	*	1.07	98.58	20.7	69.1	10.2
F9	0天	60.4	64.7	15.98	0.77	98.99	15.7	74.9	9.4
	40℃ 1周	*	*	*	1.24	98.4	19.1	70.8	10.1
	40℃ 1月	*	*	*	1.47	97.78	33.4	59.0	7.6
	2~8℃ 1周	*	*	*	1.00	98.66	/	/	/
	2~8℃ 1月	*	*	*	0.96	98.72	20.4	70.6	8.9
	2~8℃ 3月	*	*	*	0.92	98.7	19.5	69.7	10.8
	2~8℃ 6月	*	*	*	1.08	98.44	20.1	70.7	9.2

“*”表示未檢測。

【0159】 儘管本發明已結合一個或多個實施方案進行了描述，應當理解的是，本發明不僅涵蓋這些實施方案，還意在涵蓋包括在所附申請專利範圍的精神和範圍內的所有可替代、修飾和等同物。本文引用的所有文獻均透過引用的方式全部併入本文。

【0160】 本發明的序列資訊總結於下表12中。

表12. 序列資訊

描述 序列/SEQ ID NO.
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VH-CDR1 TYGMS (SEQ ID NO: 1)
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VH-CDR2 TINSNGGSTSYPDSVKG (SEQ ID NO: 2)
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VH-CDR3 FFRFRNAMDY (SEQ ID NO: 3)
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VL-CDR1 RTSENIYSYLA (SEQ ID NO: 4)
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VL-CDR2 NAKTLAE (SEQ ID NO: 5)
小鼠、嵌合和人源化 C2C1A1A1 的 VL-CDR3 QHYYGPPTWT (SEQ ID NO: 6)
小鼠和嵌合 C2C1A1A1 的 VH EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYGMSWVRQTPDKRLELVATI NSNGGSTSYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMFYCARFFRF RNAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 7) 小鼠 C2C1A1A1 的 VH GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGG TCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTACTTATGG CATGTCTTGGGTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTTGGTCGCA ACCATTAATAGTAATGGTGGTAGTACCAGTTATCCAGACAGTGTGAAGG GCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTACCTGCA AATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTTTTACTGTGCAAGA TTTTTCCGCTTTAGGAATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAG TCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 17) 嵌合 C2C1A1A1 的 VH GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGAGGA TCCCTGAAGCTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCACATACGG CATGTCCTGGGTGAGACAGACCCCTGATAAGAGACTGGAGCTGGTGGC CACCATCAACAGCAACGGCGGCAGCACCAGCTACCCCGACAGCGTGAA GGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACCCTGTACCT

GCAGATGTCCAGCCTGAAGAGCGAGGATACAGCCATGTTCTACTGTGCC AGGTTCTTTAGGTTCAGAAATGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCT CCGTGACAGTGAGCAGC (SEQ ID NO: 18)
huC2C1A1A1-V1 至 huC2C1A1A1-V4 的 VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX$_1$VX$_2$ TINSNGGSTSYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFF RFRNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8) X$_1$=W, X$_2$=S EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVWVST INSNGGSTSYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFR FRNAMDYWGQGTLVTVSS
huC2C1A1A1-V5 至 huC2C1A1A1-V8 的 VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQSPDKRLEWVSTI NSNGGSTSYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMRSLRAEDTAVYYCARFFRF RNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 9)
huC2C1A1A1-V9 至 huC2C1A1A1-V12 的 VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX$_1$VX$_2$ TINSNGGSTSYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFF RFRNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8) X$_1$=L, X$_2$=A EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVLVAT INSNGGSTSYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFR FRNAMDYWGQGTLVTVSS
huC2C1A1A1-V13 至 huC2C1A1A1-V16 的 VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVX$_1$VX$_2$ TINSNGGSTSYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFF RFRNAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8) X$_1$=W, X$_2$=A EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVWVA TINSNGGSTSYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFF RFRNAMDYWGQGTLVTVSS GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCCGGCGGC TCTCTGAGACTGAGCTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTTAGCACCTACG GCATGAGCTGGGTGAGACAAGCCCCCGGCAAAGGACTGGTGTGGGTGG CTACCATCAACAGCAACGGCGGCTCCACAAGCTACCCCGACAGCGTGA AGGGAAGATTCACCATCTCTAGAGACAACGCCAAGAACACACTGTATC TGCAGATGAACTCTCTGAGAGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCGC TAGATTCTTTAGATTTAGAAACGCCATGGACTACTGGGGCCAAGGCACA CTGGTGACAGTGTCCTCC (SEQ ID NO: 19)
小鼠和嵌合 C2C1A1A1 的 VL DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQGKSPQFLVYNA

KTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLNINSLQSEDFGSYYCQHYYGPPTWTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO: 10) 小鼠 C2C1A1A1 的 VL GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAG AAACTGTCACCATCACATGTCGAACAAGTGAGAATATTTACAGTTATTT AGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGTTCCTGGTCTAT AATGCAAAAACCTTAGCAGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGT GGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAATATCAACAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATTATTATGGTCCTCCCACGTGGACG TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 20) 嵌合 C2C1A1A1 的 VL GACATCCAGATGACACAGAGCCCCGCCAGCCTGTCCGCCTCCGTTGGAG AGACCGTGACCATCACCTGTAGGACCTCCGAGAATATCTACAGCTACCT GGCCTGGTATCAACAGAAGCAGGGCAAGTCCCCTCAGTTTCTGGTGTAC AACGCCAAGACCCTGGCCGAGGGCGTGCCCTCTAGGTTCTCCGGCTCCG GCAGCGGCACCCAGTTCAGCCTGAATATCAACAGCCTGCAGAGCGAGG ACTTTGGCAGCTACTACTGTCAGCACTACTACGGCCCTCCCACCTGGAC ATTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 21)
huC2C1A1A1-V1、huC2C1A1A1-V5、huC2C1A1A1-V9 和 huC2C1A1A1-V13 的 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX$_1$LX$_2$YN AKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 11) X$_1$=L, X$_2$=I DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAK TLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTK VEIK
huC2C1A1A1-V2、huC2C1A1A1-V6、huC2C1A1A1-V10 和 huC2C1A1A1-V14 的 VL DIQMTQSPSSLSASVGQRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQGKPPRFLIYNAK TLAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTITSLQAEDFGVYYCQHYYGPPTWTFGPGTK LEIK (SEQ ID NO: 12)
huC2C1A1A1-V3、huC2C1A1A1-V7、huC2C1A1A1-V11 和 huC2C1A1A1-V15 的 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX$_1$LX$_2$YN AKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 11) X$_1$=F, X$_2$=V DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKFLVYNA

KTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGT KVEIK GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCTCTGAGCGCTTCCGTGGGAG ATAGAGTGACCATCACATGCAGAACCTCCGAGAACATCTACAGCTATCT GGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGTTCCTGGTGTAC AACGCCAAGACACTGGCTGAGGGCGTGCCTAGCAGATTCAGCGGCTCC GGCAGCGGCACAGACTTTACACTGACAATCAGCTCTCTGCAACCCGAGG ACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTACTATGGCCCCCCTACATGGAC CTTTGGCCAAGGCACCAAGGTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 22)
huC2C1A1A1-V4、huC2C1A1A1-V8、huC2C1A1A1-V12 和 huC2C1A1A1-V16 的 VL DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX$_1$LX$_2$YN AKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 11) X$_1$=F, X$_2$=I DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKFLIYNAK TLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTK VEIK
嵌合和人源化抗體的重鏈恆定區 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 13) GCCAGCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTTCCCCTGGCCCCCTGCAGCAGGA GCACCTCTGAGTCCACCGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTT TCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAATTCCGGCGCCCTGACATCCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACAGCCTGA GCTCCGTGGTGACAGTGCCTTCCTCCTCCCTGGGCACCAAGACCTACAC ATGTAATGTGGATCACAAGCCCAGCAACACAAAGGTGGATAAGAGAGT GGAGTCCAAGTACGGCCCTCCTTGCCCTCCCTGTCCTGCCCCAGAGTTC CTGGGCGGCCCCTCTGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGCCCAAGGACACAC TGATGATCTCCAGGACCCCTGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAGGACCCTGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTGGA GGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAATTCCAC ATACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC GGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGAGCAACAAGGGCCTGCCTTCCTCC

ATCGAGAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCCCAG GTGTACACACTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG AGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAATAACTACAAGACAACACCCC CCGTGCTGGATTCCGATGGCAGCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTG GATAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGCAATGTGTTCAGCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGTCCCTGAGCC TGGGCAAGTGA (SEQ ID NO: 23)
嵌合和人源化抗體的輕鏈恆定區 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC* (SEQ ID NO: 14) CGTACGGTGGCGGCGCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTGA (SEQ ID NO: 24)
人 IL4Rα-his MGWLCSGLLFPVSCLVLLQVASSGNMKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMN GPTNCSTELRLLYQLVFLLSEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMDDVVSADNY TLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRAPGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPP DNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKSGISYRARV RAWAQCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQHHHHHHHHHHH (SEQ ID NO: 15)
猓猴 IL4Rα-his MGWLCSGLLFPVSYLVLLQVAGSGSMKVLQEPTCVSDYISLSTCEWKMGG PTNCSAELRLVYQLVFLISETNMCVPENNGAAGCVCHLFMEDMVGADNYT LDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPKAPENLTVYTNVSETLLLTWSNPYPPD NYLYEKLTYAVNIWNENDPTDSRIYDVTYQEPTLRIAASTLKSGVSYRARV RAWAQSYNSTWSEWSPSTKWYNAYKEPFEKHHHHHHHHHH (SEQ ID NO: 16)

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="zh"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="NP1552-M-
Sequence.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2022-11-21">
 <ApplicantFileReference>P20211130TW1</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>202110988008.3</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-08-27</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">大陸商正大天晴藥業集團股份有限公司
</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co.,
Ltd.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗IL4R抗體的藥物組成物及其用途
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>24</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q80">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TYGMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q81">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TINSNGGSTSYPDSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q82">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FFRFRNAMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q83">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>RTSENIYSYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q84">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NAKTLAE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q85">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QHYYGPPTWT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="7">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q86">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYGMSWVRQTPDKRLELVATINSNGGSTSYPD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMFYCARFFRFRNAMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>UNSURE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>47</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q87">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>W or L</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>W 或L</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>UNSURE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>49</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q88">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S or A</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>S或A</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q89">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>VH for huC2C1A1A1-V1 - huC2C1A1A1-V4 and huC2C1A1A1-
V9 - huC2C1A1A1-V16</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>huC2C1A1A1-V1至huC2C1A1A1-V4以及huC2C1A1A1-V9
- huC2C1A1A1-V16的VH</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q90">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQAPGKGLVXVXTINSNGGSTSYPD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q91">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>VH for huC2C1A1A1-V5 - huC2C1A1A1-
V8</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>huC2C1A1A1-V5至huC2C1A1A1-V8的
VH</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q92">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMSWVRQSPDKRLEWVSTINSNGGSTSYPD
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMRSLRAEDTAVYYCARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q93">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQGKSPQFLVYNAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTQFSLNINSLQSEDFGSYYCQHYYGPPTWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>UNSURE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>46</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q94">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>L or F</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>L或F</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>UNSURE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>48</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q95">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>I or V</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>I或V</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q96">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>VL for huC2C1A1A1-V1, huC2C1A1A1-V3 - huC2C1A1A1-V5,
huC2C1A1A1-V7 - huC2C1A1A1-V9, huC2C1A1A1-V11 - huC2C1A1A1-V13, huC2C1A1A1-V15
and huC2C1A1A1-V16</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>huC2C1A1A1-V1、huC2C1A1A1-V3 - huC2C1A1A1-V5、huC2C1A1A1-V7 - huC2C1A1A1-V9、huC2C1A1A1-V11 - huC2C1A1A1-V13、huC2C1A1A1-V15和huC2C1A1A1-V16的VL</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q97">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKXLXYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q98">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>VL for huC2C1A1A1-V2, huC2C1A1A1-V6, huC2C1A1A1-V10 and huC2C1A1A1-V14</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>huC2C1A1A1-V2、huC2C1A1A1-V6、huC2C1A1A1-V10和huC2C1A1A1-V14的VL</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q99">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGQRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQGKPPRFLIYNAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTEFTLTITSLQAEDFGVYYCQHYYGPPTWTFGPGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q100">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain constant region for chimeric and
humanized antibodies</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>嵌合和人源化抗體的重鏈恆定區
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q101">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q102">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain constant region for chimeric and
humanized antibodies</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>嵌合和人源化抗體的輕鏈恆定區
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q103">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>242</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..242</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q104">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Human IL4Ra-his</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人IL4Rα-his</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q105">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWLCSGLLFPVSCLVLLQVASSGNMKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLY
QLVFLLSEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRAPGNLTVHTNVSDTLLLT
WSNPYPPDNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKSGISYRARVRAWAQCYNTTWSEWSPSTKWH
NSYREPFEQHHHHHHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>242</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..242</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q106">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Cal-IL4Ra-his</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>狨猴IL4Rα-his</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q107">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWLCSGLLFPVSYLVLLQVAGSGSMKVLQEPTCVSDYISLSTCEWKMGGPTNCSAELRLVY
QLVFLISETNMCVPENNGAAGCVCHLFMEDMVGADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPKAPENLTVYTNVSETLLLT
WSNPYPPDNYLYEKLTYAVNIWNENDPTDSRIYDVTYQEPTLRIAASTLKSGVSYRARVRAWAQSYNSTWSEWSPSTKWY
NAYKEPFEKHHHHHHHHHHH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q108">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VH for mouse C2C1A1A1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>小鼠C2C1A1A1的VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q109">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttagtgcagcctggagggtccctgaaactctc
ctgtgcagcctctggattcactttcagtacttatggcatgtcttgggttcgccagactccagacaagaggctggagttgg
tcgcaaccattaatagtaatggtggtagtaccagttatccagacagtgtgaagggccgattcaccatctccagagacaat
gccaagaacaccctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgttttactgtgcaagatttttccg
ctttaggaatgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q110">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>VH for chimeric C2C1A1A1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>嵌合C2C1A1A1的VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q111">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtggagagcggcggcggactggtgcagcctggaggatccctgaagctgtc
ctgcgccgcctccggcttcaccttctccacatacggcatgtcctgggtgagacagaccctgataagagactggagctgg
tggccaccatcaacagcaacggcggcagcaccagctaccccgacagcgtgaagggcagattcaccatctccagagacaac
gccaagaacaccctgtacctgcagatgtccagcctgaagagcgaggatacagccatgttctactgtgccaggttctttag
gttcagaaatgccatggactactggggccagggcacctccgtgacagtgagcagc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q112">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VH for huC2C1A1A1-V13 - huC2C1A1A1-
V16</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>huC2C1A1A1-V13至huC2C1A1A1-V16的
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q113">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtggagtccggaggaggactggtgcagcccggcggctctctgagactgag
ctgcgctgcctccggcttcacctttagcacctacggcatgagctgggtgagacaagcccccggcaaaggactggtgtggg
tggctaccatcaacagcaacggcggctccacaagctaccccgacagcgtgaagggaagattcaccatctctagagacaac
gccaagaacacactgtatctgcagatgaactctctgagagccgaagacaccgctgtgtactactgcgctagattctttag
atttagaaacgccatggactactggggccaaggcacactggtgacagtgtcctcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>324</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..324</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q114">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL for mouse C2C1A1A1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>小鼠C2C1A1A1的VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q115">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgactcagtctccagcctccctatctgcatctgtgggagaaactgtcaccat
cacatgtcgaacaagtgagaatatttacagttatttagcatggtatcagcagaaacagggaaaatctcctcagttcctgg
tctataatgcaaaaaccttagcagaaggtgtgccatcaaggttcagtggcagtggatcaggcacacagttttctctgaat
atcaacagcctgcagtctgaagattttgggagttattactgtcaacattattatggtcctcccacgtggacgttcggtgg
aggcaccaagctggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="21">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>324</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..324</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q116">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VL for chimeric C2C1A1A1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>嵌合C2C1A1A1的VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q117">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgacacagagccccgccagcctgtccgcctccgttggagagaccgtgaccat
cacctgtaggacctccgagaatatctacagctacctggcctggtatcaacagaagcagggcaagtcccctcagtttctgg
tgtacaacgccaagaccctggccgagggcgtgccctctaggttctccggctccggcagcggcacccagttcagcctgaat
```

atcaacagcctgcagagcgaggactttggcagctactactgtcagcactactacggccctcccacctggacatttggcgg
cggcacaaagctggagatcaag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>324</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..324</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q118">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>VL for huC2C1A1A1-V3, huC2C1A1A1-V7, huC2C1A1A1-V11
and huC2C1A1A1-V15</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>huC2C1A1A1-V3、huC2C1A1A1-V7、huC2C1A1A1-V11和
huC2C1A1A1-V15的VL</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q119">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgacccagagccctagctctctgagcgcttccgtgggagatagagtgaccat
cacatgcagaacctccgagaacatctacagctatctggcttggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagttcctgg
tgtacaacgccaagacactggctgagggcgtgcctagcagattcagcggctccggcagcggcacagactttacactgaca
atcagctctctgcaacccgaggacttcgccacctactactgccagcactactatggcccccctacatggacctttggcca
aggcaccaaggtggagatcaag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>984</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..984</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q120">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain constant region for chimeric and
humanized antibodies</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>嵌合和人源化抗體的重鏈恆定區
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q121">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gccagcacaaagggcccttccgtgtttcccctggccccctgcagcaggagcacctctgagtc
caccgccgccctgggctgtctggtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgagctggaattccggcgccctgacat
ccggcgtgcacaccttccccgccgtgctgcagtcctccggcctgtacagcctgagctccgtggtgacagtgccttcctcc
tccctgggcaccaagacctacacatgtaatgtggatcacaagcccagcaacacaaaggtggataagagagtggagtccaa
gtacggccctccttgccctccctgtcctgccccagagttcctgggcggcccctctgtgttcctgttcccccctaagccca
aggacacactgatgatctccaggacccctgaggtgacctgcgtggtggtggacgtgagccaggaggaccctgaggtgcag
ttcaattggtacgtggatggcgtggaggtgcacaatgccaagacaaagcccagagaggagcagtttaattccacatacag
ggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaggagtacaagtgtaaggtgagcaacaagggcc
tgccttcctccatcgagaagacaatcagcaaggccaagggccagcctagggagccccaggtgtacacactgcctcccagc
caggaggagatgaccaagaaccaggtgagcctgacctgcctggtgaagggcttctaccctagcgacatcgccgtggagtg
```

ggagtccaacggccagcccgagaataactacaagacaacacccccccgtgctggattccgatggcagcttctttctgtact
ccaggctgaccgtggataagagcaggtggcaggagggcaatgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaat
cactacacccagaagagcctgtccctgagcctgggcaagtga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>324</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..324</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q122">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Light chain constant region for chimeric and
humanized antibodies</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>嵌合和人源化抗體的輕鏈恆定區
</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q123">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成建構物</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgtacggtggcggcgccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg
aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcc
aatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctg
agcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagag
cttcaacaggggagagtgttga</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物組成物，其包含：(a) 抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，(b) 緩衝劑，(c) 界面活性劑，以及 (d)穩定劑。

【請求項2】 根據請求項1所述的藥物組成物，其中所述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區CDR1、重鏈可變區CDR2、重鏈可變區CDR3、輕鏈可變區CDR1、輕鏈可變區CDR2和輕鏈可變區CDR3，所述重鏈可變區CDR1、重鏈可變區CDR2、重鏈可變區CDR3、輕鏈可變區CDR1、輕鏈可變區CDR2和輕鏈可變區CDR3分別包含與SEQ ID NOs: 1、2、3、4、5和6所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列。

【請求項3】 根據請求項1或2所述的藥物組成物，其中所述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，所述重鏈可變區包含與SEQ ID NOs: 7、8或9所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列，其中，SEQ ID NO: 8的胺基酸序列為：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYG MSWVRQAPGKGLVX_1VX_2TINSNGGSTSYPDSV KGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS，其中SEQ ID NO: 8中的X_1=W和X_2=S，X_1=L和X_2=A，或X_1=W和X_2=A；和/或

所述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含輕鏈可變區，所述輕鏈可變區包含與SEQ ID NOs: 10、11或12所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列，其中，SEQ ID NO: 11的胺基酸序列為：DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKX$_1$LX$_2$YNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTFGQGTKVEIK，其中SEQ ID NO: 11中的X$_1$=L和X$_2$=I，X$_1$=F和X$_2$=V，或X$_1$=F和X$_2$=I。

【請求項4】 根據請求項1-3中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區，所述重鏈可變區和輕鏈可變區包含：(1)分別與SEQ ID NOs: 7和10所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列；(2)分別與SEQ ID NOs: 8和11所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X$_1$=W和X$_2$=S；(3)分別與SEQ ID NOs: 8和12所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X$_1$=W和X$_2$=S；(4)分別與SEQ ID NOs: 9和11所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列；(5)分別與SEQ ID NOs: 9和12所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列；(6)分別與SEQ ID NOs: 8和11所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X$_1$=L和X$_2$=A；(7)

分別與SEQ ID NOs: 8和12所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X_1=L和X_2=A；(8)分別與SEQ ID NOs: 8和11所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X_1=W和X_2=A；或(9)分別與SEQ ID NOs: 8和12所示的胺基酸序列具有至少85%同一性的胺基酸序列，其中SEQ ID NO: 8中的X_1=W和X_2=A；

其中SEQ ID NO: 8的胺基酸序列為：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYG MSWVRQAPGKGLVX_1VX_2TINSNGGSTSYPDSV KGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARFFRFRNAMDYWGQGTLVTVSS；

其中SEQ ID NO: 11的胺基酸序列為：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYSYLA WYQQKPGKAPKX_1LX_2YNAKTLAEGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYGPPTWTF GQGTKVEIK，其中，SEQ ID NO: 11中的X_1=L和X_2=I，X_1=F和X_2=V，或X_1=F和X_2=I。

【請求項5】 根據請求項1-4中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段還包含重鏈恆定區和輕鏈恆定區，所述重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 13所示的胺基酸序列，所述輕鏈恆定區包含SEQ ID NO: 14所示的胺基酸序列。

【請求項6】 根據請求項1-5中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段的濃度為30 mg/mL至300 mg/mL，50 mg/mL至250 mg/mL，70 mg/mL至200 mg/mL，100 mg/mL至180 mg/mL，120 mg/mL至180 mg/mL，120 mg/mL至150 mg/mL，或150 mg/mL至180 mg/mL。

【請求項7】 根據請求項1-6中任一項所述的藥物組成物，其中所述緩衝劑包括磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑；優選地，所述磷酸鹽緩衝劑是磷酸鈉緩衝劑，所述醋酸鹽緩衝劑是醋酸鈉-醋酸緩衝劑，和/或所述組胺酸鹽緩衝劑是組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；

可選地，其中所述緩衝劑的濃度為1 mM至100 mM，2 mM至80 mM，4 mM至60 mM，8 mM至40 mM，10 mM至30 mM，10 mM至20 mM，或20 mM至30 mM。

【請求項8】 根據請求項1-7中任一項所述的藥物組成物，其中所述界面活性劑包括聚山梨酯80或聚山梨酯20；

可選地，其中所述界面活性劑的濃度為0.01 mg/mL至2 mg/mL，0.05 mg/mL至1 mg/mL，0.1 mg/mL至0.8 mg/mL，0.2 mg/mL至0.6 mg/mL，或0.2 mg/mL至0.4 mg/mL。

【請求項9】 根據請求項1-8中任一項所述的藥物組成物，其中所述穩定劑選自海藻糖、甘露醇、蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受的鹽、脯胺酸或氯化鈉中的一種或幾種；

可選地，其中所述蔗糖的濃度為10 mg/mL至100 mg/mL，20 mg/mL至80 mg/mL，30 mg/mL至60 mg/mL，40 mg/mL至50 mg/mL，或50 mg/mL至60 mg/mL；所述精胺酸或其藥學上可接受的鹽的濃度為10 mM至100 mM，20 mM至80 mM，30 mM至60 mM，40 mM至50 mM，或50 mM至60 mM；所述脯胺酸的濃度為60 mM至600 mM，80 mM至500 mM，100 mM至450 mM，120 mM至400 mM，150 mM至350 mM，200 mM至350 mM，或250 mM至350 mM；和/或，所述氯化鈉的濃度為1 mM至80 mM，2 mM至60 mM，4 mM至50 mM，8 mM至40 mM，10 mM至30 mM，或10 mM至20 mM。

【請求項10】 根據請求項1-9中任一項所述的藥物組成物，其中所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【請求項11】 根據請求項1-10中任一項所述的藥物組成物，其中所述藥物組成物包含：

(a) 30 mg/mL至300 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，

(b) 1 mM至100 mM的緩衝劑，

(c) 0.01 mg/mL至2 mg/mL的界面活性劑，以及

(d) 穩定劑，所述穩定劑包含海藻糖、甘露醇、蔗糖、精胺酸或其藥學上可接受的鹽、脯胺酸和/或氯化鈉，

並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3；

可選地，其中所述藥物組成物包含：

(a) 30 mg/mL至300 mg/mL的抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段，

(b) 1 mM至100 mM的磷酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑或組胺酸鹽緩衝劑，

(c) 0.01 mg/mL至2 mg/mL的聚山梨酯80或聚山梨酯20，以及

(d) 10 mg/mL至100 mg/mL的蔗糖、10 mM至100 mM的精胺酸或其藥學上可接受的鹽、60 mM至600 mM的脯胺酸、和/或1 mM至80 mM的氯化鈉，

並且所述藥物組成物的pH為4至7，5至7，5至6.5，5.3至6.5，5.3至6.3，5.3至5.8，或5.8至6.3。

【請求項12】 一種含有抗IL4Rα抗體或其抗原結合片段的凍乾製劑，所述凍乾製劑透過將請求項1-11中任一項所述的藥物組成物經冷凍乾燥獲得；或者所述凍乾製劑經復溶後可形成請求項1-11中任一項所述的藥物組成物。

【請求項13】 一種治療受試者中與過度的IL4和/或IL13信號傳導相關的過敏性疾病的方法，所述方法包括向受試者施用請求項1-11中任一項所述的藥物組成物或請求項12所述的凍乾製劑；

優選地，所述過敏性疾病是異位性皮膚炎、過敏反應、過敏性鼻炎或過敏性哮喘。

【請求項14】 一種治療受試者中與STAT6活化增加相關的腫瘤的方法，所述方法包括向受試者施用請求項1-11中任一項所述的藥物組成物或請求項12所述的凍乾製劑；

優選地，所述腫瘤是固態腫瘤；更優選地，所述腫瘤為黑色素瘤、肺癌、腎癌、前列腺癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌和/或尿路上皮癌。

【請求項15】 一種減少受試者中IL4和/或IL13信號傳導或降低受試者中2型免疫反應的方法，所述方法包括向受試者施用請求項1-11中任一項所述的藥物組成物或請求項12所述的凍乾製劑；

優選地，所述IL4和/或IL13信號傳導表現為B細胞、嗜酸性粒細胞、巨噬細胞的活化和/或增殖、纖維母細胞的增殖，和平滑肌的增殖；優選地，所述平滑肌細胞的增殖為呼吸道平滑肌細胞的增殖。