



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I780988 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：110143679

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 22 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *A61K47/12 (2006.01)*
A61K47/18 (2006.01) *A61K47/26 (2006.01)*
A61K47/02 (2006.01) *C07K16/24 (2006.01)*
A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/08/24 美國 62/209,000
 2015/10/12 美國 62/240,131
 2015/10/29 美國 62/247,906
 2015/11/02 美國 62/249,497

(71)申請人：英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產權有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE
 INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED (GB)
 英國

(72)發明人：孟克 米爾納 MONCK, MYRNA A. (CA)；班 納蘭卓 BAM, NARENDRA B.
 (IN)；達利 珍妮佛 DALLY, JENNIFER (US)；史巴塔拉 米雪兒 SPATARA,
 MICHELLE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200944231A

期刊 Manali Mukherjee et al., "Anti-IL5 therapy for asthma and
 beyond", World Allergy Organ J. 7(1): 32. 2014 Dec 4. 1-14

審查人員：王顥棣

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：4 共 144 頁

(54)名稱

生藥組成物

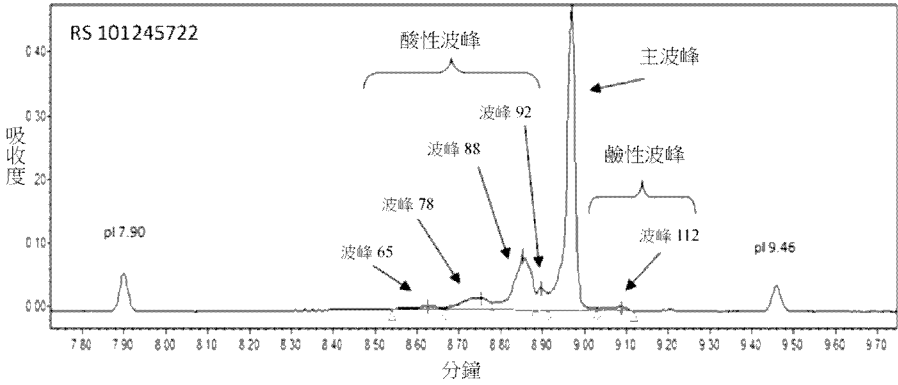
(57)摘要

本發明係關於用於治療介白素 5(IL-5)媒介的疾病之組合物及相關的方法。

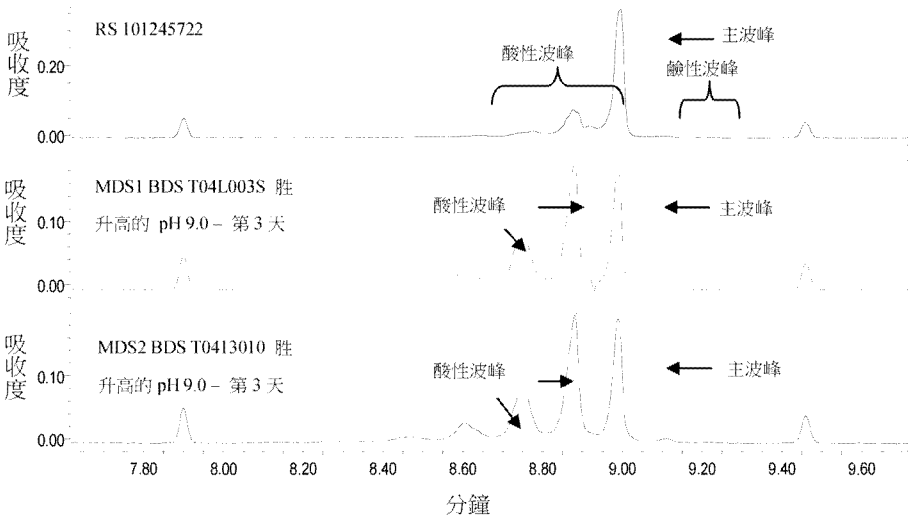
The present disclosure relates to compositions, for treating interleukin 5 (IL-5) mediated diseases, and related methods.

指定代表圖：

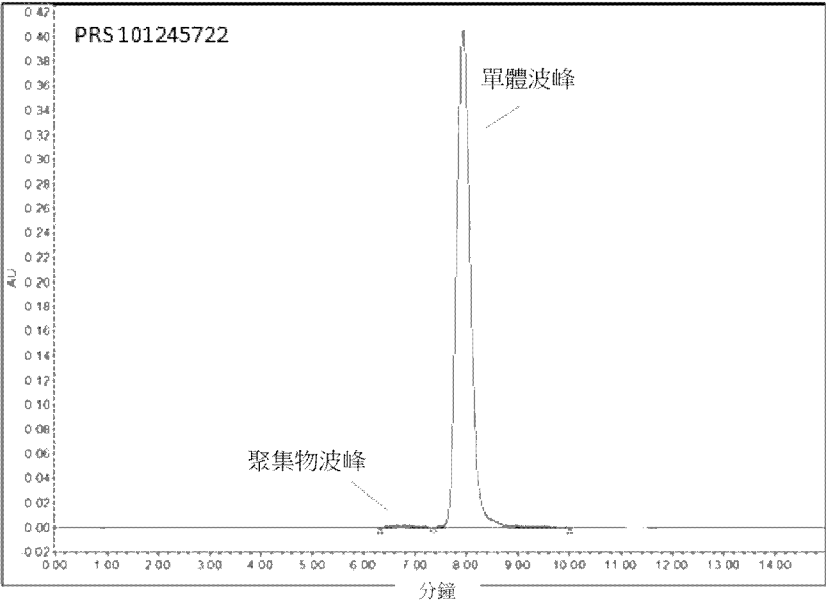
符號簡單說明：
無



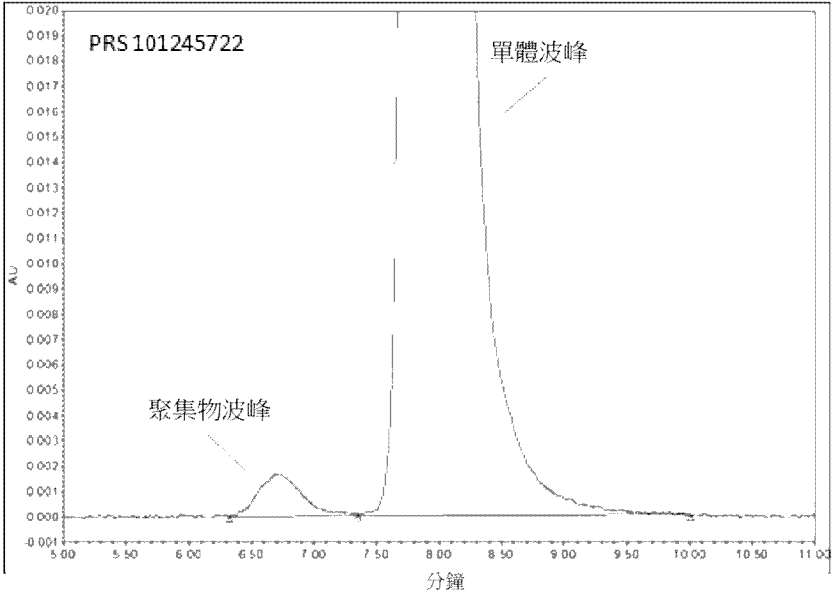
【圖 1】



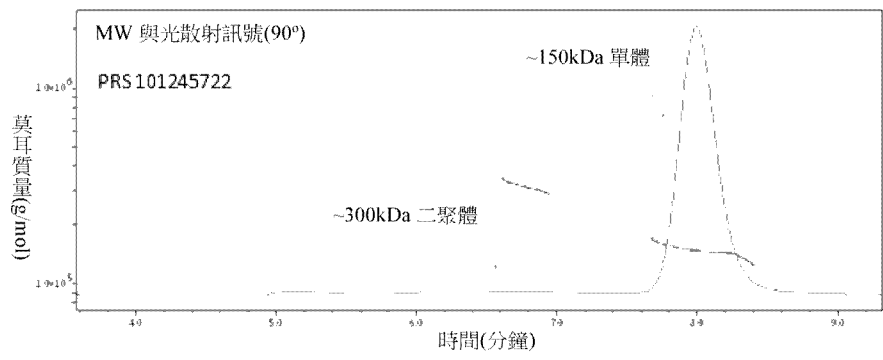
【圖 2】



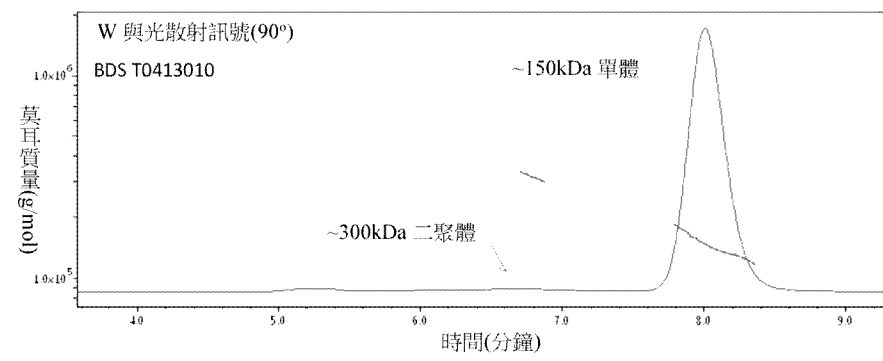
【圖 3】



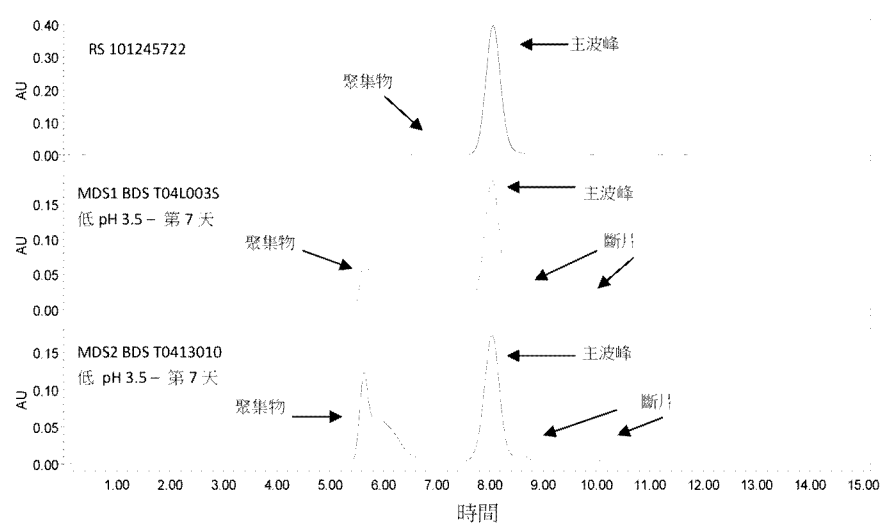
【圖 4】



【圖 5】



【圖 6】



【圖 7】



I780988

【發明摘要】

【中文發明名稱】

生藥組成物

【英文發明名稱】

BIOPHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【中文】

本發明係關於用於治療介白素5(IL-5)媒介的疾病之組合物及相關的方法。

【英文】

The present disclosure relates to compositions, for treating interleukin 5 (IL-5) mediated diseases, and related methods.

【指定代表圖】

圖1至7

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

生藥組成物

【英文發明名稱】

BIOPHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於治療介白素5(IL-5)媒介的疾病之組合物及相關的方法。

【先前技術】

【0002】 IL-5在許多不同的疾病上扮演要角，例如氣喘、嚴重嗜伊紅性白血球氣喘、嚴重氣喘、控制不良嗜伊紅性白血球氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘、亞-嗜伊紅性白血球氣喘、慢性阻塞性肺疾病、嗜伊紅性白血球肉芽腫多血管炎、嗜伊紅性白血球增多症候群、大疱性類天疱瘡、嗜伊紅性食道炎。這些嚴重的疾病影響全世界數百萬人。

【0003】 美泊利單抗(Mepolizumab)為一種與可溶性IL-5結合並阻斷該可溶性IL-5與其受體結合之單株抗體。IL-5之結構為分泌性蛋白之指標以及在任何細胞類型上並無IL-5之任何膜結合形式的證據。因此，Fc效應子功能並非美泊利單抗作用機制的部份。以美泊利單抗的作用機制和藥物動力學性質為基礎，有二個功能區涉及此單株抗體的生物活性。a)在互補決定區(CDR)與IL-5結合，其係提供作用機制；及b)在Fc區與新生兒Fc受體(FcRn)結合，其係決定半衰期。雖然在整個產品的開發中進行密集的定性研究，其已測定出去醯胺化、氧化和聚集作用為美泊利單抗的重要質地屬性。重要地，已發現必須將這些變體維持特定量以確保適當的生物功

能。

【0004】 因此，對於適合維持美泊利單抗之生物功能及用於治療IL-5媒介疾病之組成物存有需求。本揭示文係提供此等組成物和相關的方法。

【發明內容】

【0005】 本揭示文一方面為包括一抗體或抗體變體之組成物，該抗體係具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，該抗體變體係具有至少90%與重鏈胺基酸序列相同之重鏈胺基酸序列及/或至少90%與輕鏈胺基酸序列相同之輕鏈胺基酸序列，其中該組成物係包括： $\leq 80\%$ 酸性抗體變體。

【0006】 本揭示文另一方面為包括一抗體或抗體變體之組成物，該抗體係具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，該抗體變體係具有至少90%與重鏈胺基酸序列相同之重鏈胺基酸序列及/或至少90%與輕鏈胺基酸序列相同之輕鏈胺基酸序，其中該組成物係包括： $\leq 80\%$ 酸性抗體變體及 $\leq 20\%$ 聚集抗體變體。

【0007】 本揭示文另一方面為包括一抗體或抗體變體之組成物，該抗體係具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，該抗體變體係具有至少90%與重鏈胺基酸序列相同之重鏈胺基酸序列及/或至少90%與輕鏈胺基酸序列相同之輕鏈胺基酸序，其中該組成物係包括： $\leq 25\%$ 在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體；及 $\leq 20\%$ 聚集的抗體變體。

【0008】 本揭示文另一方面為包括一抗體或抗體變體之組成物，該抗體係具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及如SEQ ID NO：2

所示之輕鏈胺基酸序列，該抗體變體係具有至少90%與重鏈胺基酸序列相同之重鏈胺基酸序列及/或至少90%與輕鏈胺基酸序列相同之輕鏈胺基酸序，其中該組成物係包括：≤25%在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體；≤55%在重鏈胺基酸序列之M64氧化的抗體變體；≤3%在重鏈胺基酸序列之W52氧化的抗體變體；及≤20%聚集的抗體變體。

【0009】 本揭示文另一方面為包括一抗體或抗體變體之組成物，該抗體係具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，該抗體變體係具有至少90%與重鏈胺基酸序列相同之重鏈胺基酸序列及/或至少90%與輕鏈胺基酸序列相同之輕鏈胺基酸序，其中該組成物係包括：≤25%在輕鏈胺基酸序列的之N31去醯胺化的抗體變體；≤35%在重鏈胺基酸序列之N386去醯胺化的抗體變體；及≤20%聚集的抗體變體。

【0010】 本揭示文另一方面為包括一抗體或抗體變體之組成物，該抗體係具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，該抗體變體係具有至少90%與重鏈胺基酸序列相同之重鏈胺基酸序列及/或至少90%與輕鏈胺基酸序列相同之輕鏈胺基酸序，其中該組成物係包括：≤25%在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體；≤35%在重鏈胺基酸序列之N386去醯胺化的抗體變體；≤55%在重鏈胺基酸序列之M64、重鏈胺基酸序列之M254、重鏈胺基酸序列之M430氧化的抗體變體；≤3%在重鏈胺基酸序列的之W52氧化的抗體變體；及≤20%聚集的抗體變體。

【0011】 本揭示文另一方面為包括一純化的單株抗體製備物及一緩衝劑之組成物，其中該組成物的pH為6.8至7.2，其中該緩衝劑為組胺酸、

磷酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽或其鹽，其中該純化的製備物係包括如圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波峰92、主波峰及波峰112所代表的同功型，其中該抗體係包括與SEQ ID NO：1胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈胺基酸序列及與SEQ ID NO：2胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈胺基酸序列，且其中該抗體係由中國倉鼠卵巢細胞所產生。

【0012】 本揭示文另一方面為包括一純化的單株抗體製備物及一緩衝劑之組成物，其中該組成物的pH為6.8至7.2，其中該緩衝劑為磷酸或其鹽，其中該純化的製備物係包括如圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波峰92、主波峰及波峰112所代表的同功型，其中該抗體係包括與SEQ ID NO：1胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈胺基酸序列及與SEQ ID NO：2胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈胺基酸序列，且其中該抗體係由中國倉鼠卵巢細胞所產生。

【0013】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體。

【0014】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主抗體型；及c)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括約20%至約45%蛋白的酸性型抗體。

【0015】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體；及c)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括約1%至約15%蛋白的鹼性型抗體。

【0016】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主抗體型；c)如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括約20%至約45%蛋白的酸性型抗體；及d)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括約1%至約15%蛋白的鹼性型抗體。

【0017】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及b)包括至少一項由下列組成之群中選出的去醯胺化型抗體：在天門冬醯胺酸299去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸317去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸386去醯胺化之重鏈胺基酸殘基及在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基。

【0018】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如

SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及b)包括至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。

【0019】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；b)包括至少一項由下列組成之群中選出的去醯胺化型抗體：在天門冬醯胺酸299去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸317去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸386去醯胺化之重鏈胺基酸殘基及在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基；及c)包括至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。

【0020】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有如SEQ ID NO：5所示之CDRH1胺基酸序列、如SEQ

ID NO：6所示之CDRH2胺基酸序列及如SEQ ID NO：7所示之CDRH3胺基酸序列的重鏈可變區；及一具有如SEQ ID NO：8所示之CDRL1胺基酸序列、如SEQ ID NO：9所示之CDRL2胺基酸序列和如SEQ ID NO：10所示之CDRL3胺基酸序列的輕鏈可變區；及b)包括在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體。

【0021】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有如SEQ ID NO：5所示之CDRH1胺基酸序列、如SEQ ID NO：6所示之CDRH2胺基酸序列及如SEQ ID NO：7所示之CDRH3胺基酸序列的重鏈可變區；及一具有如SEQ ID NO：8所示之CDRL1胺基酸序列、如SEQ ID NO：9所示之CDRL2胺基酸序列和如SEQ ID NO：10所示之CDRL3胺基酸序列的輕鏈可變區；及b)包括在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基的氧化型抗體。

【0022】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有如SEQ ID NO：5所示之CDRH1胺基酸序列、如SEQ ID NO：6所示之CDRH2胺基酸序列及如SEQ ID NO：7所示之CDRH3胺基酸序列的重鏈可變區；及一具有如SEQ ID NO：8所示之CDRL1胺基酸序列、如SEQ ID NO：9所示之CDRL2胺基酸序列和如SEQ ID NO：10所示之CDRL3胺基酸序列的輕鏈可變區；b)包括在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基的氧化型抗體；及c)包括在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體。

【0023】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有如SEQ ID NO：3所示之胺基酸序列的重鏈可變區序列及一具有如SEQ ID NO：4所示之胺基酸序列的輕鏈可變區序列；及b)包

括在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體。

【0024】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有如SEQ ID NO：3所示之胺基酸序列的重鏈可變區序列及一具有如SEQ ID NO：4所示之胺基酸序列的輕鏈可變區序列；及b)包括至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基及在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基。

【0025】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有如SEQ ID NO：3所示之胺基酸序列的重鏈可變區序列及一具有如SEQ ID NO：4所示之胺基酸序列的輕鏈可變區序列；b)包括在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體；及c)包括至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基及在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基。

【0026】 本揭示文另一方面為一包括抗-IL-5抗體群之組成物，該抗體群係具有a)如SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：胺基酸殘基1之胺基端焦麩胺酸殘基，胺基酸殘基448之羧基端甘胺酸胺基酸殘基，位置299之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置317之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置386之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置52之氧化色胺酸殘基，位置64之氧化甲硫胺酸殘基，位置82之氧化甲硫胺酸殘基，位置85

之氧化甲硫胺酸殘基，位置222之氧化半胱胺酸殘基，位置254之氧化甲硫胺酸殘基，位置360之氧化甲硫胺酸殘基及位置430之氧化甲硫胺酸殘基；及b)如SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：胺基酸殘基31之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置4之氧化甲硫胺酸殘基及位置220之氧化半胱胺酸。

【0027】 本揭示文另一方面為一包括抗-IL-5抗體群之組成物，該抗體群係具有a)如SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置299之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置317之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置386之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置52之氧化色胺酸殘基，位置64之氧化甲硫胺酸殘基，位置82之氧化甲硫胺酸殘基，位置85之氧化甲硫胺酸殘基，位置222之氧化半胱胺酸殘基，位置254之氧化甲硫胺酸殘基，位置360之氧化甲硫胺酸殘基及位置430之氧化甲硫胺酸殘基；及b)如SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：胺基酸殘基31之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置4之氧化甲硫胺酸殘基及位置220之氧化半胱胺酸。

【0028】 本揭示文另一方面為一包括抗-IL-5抗體群之組成物，該抗體群係具有a)如SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置299之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置317之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基及位置386之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；及b)如SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，其係包括一胺基酸殘基31之去醯胺化天門冬醯胺

酸殘基。

【0029】 本揭示文另一方面為一包括抗-IL-5抗體群之組成物，該抗體群係具有a)如SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置52之氧化色胺酸殘基，位置64之氧化甲硫胺酸殘基，位置82之氧化甲硫胺酸殘基，位置85之氧化甲硫胺酸殘基，位置222之氧化半胱胺酸殘基，位置254之氧化甲硫胺酸殘基，位置360之氧化甲硫胺酸殘基及位置430之氧化甲硫胺酸殘基；及b)如SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，其係包括至少一項由下列組成之群中選出者：位置4之氧化甲硫胺酸殘基及位置220之氧化半胱胺酸。

【0030】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於20%蛋白的主型抗體。

【0031】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於20%蛋白的主型抗體；及c)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括至高約80%蛋白的酸性型抗體。

【圖式簡單說明】

【0032】 圖1.包括美泊利單抗之參照標準(RS)組成物的代表毛細管

等電聚焦(cIEF)電泳圖。

【0033】 圖2.包括美泊利單抗(對照組)之參照標準組成物的代表cIEF電泳圖及包括進行三天pH 9.0強制降解之美泊利單抗的不同批次組成物。

【0034】 圖3.包括美泊利單抗之RS組成物的代表性粒徑排阻層析法(SEC)全視層析圖。

【0035】 圖4.包括美泊利單抗之RS組成物的代表性SEC展開層析圖。

【0036】 圖5.包括美泊利單抗之RS組成物的代表性SEC-多角度光散射(MALS)層析圖。

【0037】 圖6.一批包括美泊利單抗之RS組成物的代表性SEC-MALS層析圖。

【0038】 圖7.包括美泊利單抗之RS組成物，及在第7天就不同批次包括美泊利單抗之pH 3.5應變組成物的代表性SEC層析圖。

【實施方式】

【0039】 本揭示文係提供治療介白素5 (IL-5)媒介疾病之組成物及相關題材。

【0040】 術語「氣喘」如文中所用係指一氣管發炎疾病，其特徵為可逆性氣管阻塞和支氣管痙攣。常見的徵狀包括喘鳴、咳嗽、胸悶和呼吸短促。

【0041】 在揭示文的方法中，「氣喘」可為嚴重的嗜伊紅性白血球氣喘。患有嚴重嗜伊紅性白血球氣喘的患者在過去的12個月中可能具有氣喘和每 μL 血液大於或等於300個嗜伊紅性白血球。患有嚴重嗜伊紅性白血

球氣喘的患者可能符合表1中所述的一或多項標準。

表1

若患者符合下列標準則其係具有嚴重嗜伊紅性白血球氣喘：
1) 此患者係具有類似美國胸腔協會難治性氣喘研討會(162 Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2341 (2000)中所指的嚴重難治性氣喘之臨床特徵歷時≥12個月。
2) 此患者在過去的12個月，在有或無維持性OCS(口服皮質類固醇)下，對高劑量ICS(吸入性皮質類固醇)的定期治療具有充分文件證明之需求(亦即每天≥880 µg/天之氟替卡松丙酸酯或同等物)。
3) 此患者在過去的12個月對控制藥物，例如長效性β-2-促效劑、白三烯受體拮抗劑或茶鹼具有充分文件證明之需求。
4) 此患者如記錄的預測氣管擴張劑前FEV ₁ <80%或3天或大於3天之>20%最高流量晝夜變化所示，具有持續性氣管阻塞。
5) 此患者具有氣管發炎，如目前或在前面12個月中所登載下列特徵之一所示，其本質上可能為嗜伊紅性： -與氣喘相關之≥300/µL升高的週圍血液嗜伊紅性白血球之量，或 -痰液嗜伊紅性白血球≥3%或 -呼出一氧化氮≥50 ppb或 -在之前的12個月例行的吸入維持劑量或口服皮質類固醇劑量減少≤25%之後，氣喘控制急速惡化(以記載的臨床病史或客觀測量為基準)
8) 之前的12個月中，儘管使用高劑量ICS和額外的控制藥物，此患者具有先前確認的二或多項氣喘急速發作之病史需要以口服或全身性皮質類固醇治療。就接受高劑量ICS加控制劑之維持性OCS的患者，對於急速發作的OCS治療必須增加2倍或更多的OCS劑量。
9) 此患者如下列文件證明具有氣喘或： -目前或之前12個月有文件證明之氣管可逆性(FEV ₁ ≥12%及200 mL)或 -之前12個月有文件證明氣管高反應性(刺激物濃度造成乙醯甲膽鹼(methacholine) <8 mg/mL之FEV ₁ 下降20%或刺激物劑量造成組織胺<7.8 µmol之FEV ₁ 下降20%)或 -在之前12個月中於二次檢測之間臨床FEV ₁ 之氣管變化≥20%(急性發作期間所記錄的FEV ₁ 為無效的)或 -氣管變化性，如3天或更多天的觀察>20%最高流量之晝夜變化所示。

【0042】 重要地，根據這些標準，患有嚴重的嗜伊紅性白血球氣喘

之患者在治療開始時可能每 μL 血液具有低於150個嗜伊紅性白血球。美泊利單抗為一種包括如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的單株抗體。美泊利單抗，及包括美泊利單抗之重鏈CDR和輕鏈CDR的抗原結合蛋白，特別是抗體分子，根據本揭示文之方法可用於治療嚴重的嗜伊紅性白血球氣喘。例如，在病患中，如過去12個月中血液嗜伊紅性白血球大於或等於300個細胞/ μL 或在治療開始時血液嗜伊紅性白血球大於或等於150個細胞/ μL 及/或在治療開始時血液嗜伊紅性白血球低於150個細胞/ μL 所鑑定，美泊利單抗或相關的抗原結合蛋白可適用於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘之附加維持治療。另一種選擇，在病患中，如過去12個月中血液嗜伊紅性白血球大於或等於300個細胞/ μL 及/或在治療開始時血液嗜伊紅性白血球大於或等於150個細胞/ μL 所鑑定，美泊利單抗或相關的抗原結合蛋白可適用於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘之附加維持治療。在病患中，如過去12個月中血液嗜伊紅性白血球大於或等於300個細胞/ μL 或在治療開始時血液嗜伊紅性白血球低於150個細胞/ μL 所鑑定，美泊利單抗或相關的抗原結合蛋白可適用於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘之附加維持治療。此等病患年齡可能為12歲或更大。美泊利單抗可降低病患中(例如具有急性發作病史的病患)氣喘之急性發作。當美泊利單抗適用時可使用本揭示文之方法(亦即此等美泊利單抗之治療可與本揭示文之方法組合)。美泊利單抗之治療可：

a)降低急性發作的頻率。相較於安慰劑，美泊利單抗之治療，例如皮下投予每位患者100 mg或靜脈內投予每位患者75 mg，可降低1)臨床上明顯的急性發作，2)需要住院或ED訪診之急性發作，及3)需要住院的急性發作之比率。此利益可能潛在地使得氣喘之罹病率和致命事件降低。

b)降低每日OCS劑量。美泊利單抗之治療，例如皮下投予每位患者100 mg或靜脈內投予每位患者75 mg，可讓患者在無須經歷氣喘失控下，降低其併用的皮質類固醇之每日劑量。以美泊利單抗治療之患者，在每日口服皮質類固醇劑量(OCS)中與基線相比可能達到50%的中位數百分比下降，而以安慰劑治療者為0%。此外，相較於32%以安慰劑治療的患者，有54%以美泊利單抗治療之患者可達到降低OCS劑量至5.0 mg($p=0.025$)。

c)改善肺功能：相較於安慰劑，支氣管擴張劑前後FEV₁之臨床相關變化可用美泊利單抗治療來驗證，例如皮下投予每位患者100 mg或靜脈內投予每位患者75 mg。任何肺功能的改善在此族群的患者中特別重要，因為大部份係進行最大量的氣喘治療，包括高劑量ICS(吸入性皮質類固醇)及/或OCS加上控制藥物。

d)改善氣喘控制。可用美泊利單抗，例如皮下投予每位患者100 mg或靜脈內投予每位患者75 mg，與安慰劑相較，在ACQ-5中觀察到統計上顯著的及臨床上相關的改善，其顯示添加美泊利單抗至患者現有的氣喘治療中，患者可能達到氣喘控制。

e)改善生活品質。統計上顯著的及臨床上相關的SGRQ得分變化，可用美泊利單抗，如皮下投予每位患者100 mg或靜脈內投予每位患者75 mg，與安慰劑相較，來驗證。患者可能經歷顯著的氣喘癥狀和每日生活能力表現之改善。

f)產生持續的效力和藥物動力學效應：在32-及/或52-週的持續治療期間，可觀察到在無發生耐受性下，氣喘急性發作及嗜伊紅性白血球持續降低以及肺功能、氣喘控制和生活品質改善。

及

g)血液嗜伊紅性白血球下降。以包括美泊利單抗之組成物治療，例如皮下投予每位患者100 mg或靜脈內投予每位患者75 mg，可使得血液嗜伊紅性白血球快速下降(在最初治療後第4週第一次評估大約80%；例如由250-290個細胞/ μ L降至40-60個細胞/ μ L等)。

【0043】 在本揭示文的方法中，「氣喘」可為「嚴重氣喘」。患有嚴重氣喘之患者係符合歐洲呼吸學會/美國胸腔學會(ERS/ATS)之嚴重氣喘指南中所述的嚴重氣喘定義。因此，嚴重氣喘為前一年需要以全球氣喘創議組織(GINA)步驟4-5氣喘之指南建議用藥治療(高劑量吸入性皮質類固醇[ICS]加上長效的 β 2-促效劑[LABA]或白三烯修飾劑/茶鹼)，或前一年 $\geq 50\%$ 全身性皮質類固醇(CS)用以持續控制該患者氣喘。根據本揭示文的方法，以包括美泊利單抗之組成物治療可用於治療嚴重氣喘。

【0044】 在本揭示文的方法中，「氣喘」可為「無法控制的嗜伊紅性白血球氣喘」。患有無法控制的嗜伊紅性白血球氣喘之患者係符合表2所述的標準。

表2

若患者符合下列標準，則其係具有無法控制的嗜伊紅性白血球氣喘：
1) 在至少先前12個月中，此患者具有氣喘診斷之病史。
2) 在至少先前12個月中，此患者經開立處方每日使用中劑量或高劑量ICS(吸入性皮質類固醇)加上LABA(長效性 β 促效劑)。
3) 在至少先前30天中，此患者的其他氣喘控制藥物之劑量必須為穩定的。
4) 在先前12個月中，此患者具有至少2次文件證明的氣喘急性發作，其需要使用全身性皮質類固醇暴。

【0045】 根據本揭示文的方法，以包括美泊利單抗之組成物治療可用於治療無法控制的嗜伊紅性白血球氣喘。

【0046】 在本揭示文的方法中，「氣喘」可為「嗜伊紅性白血球氣喘」。患有嗜伊紅性白血球氣喘之患者係符合表3所述的標準。

表3.

若患者符合下列標準，則其係具有嗜伊紅性白血球氣喘：
1) 此病患具有先前的氣喘診斷。
2) 在先前12個月中，此病患具有至少一次氣喘急性發作需要使用口服、肌肉內(im)或靜脈內(iv)皮質類固醇至少3天。
3) 此病患目前具有至少400/ μ l之血液嗜伊紅性白血球量。
4) 此病患對 β -促效劑給藥具有至少12%之氣管可逆性。
5) 此病患具有至少1.5分之ACQ得分。
6) 此病患正服用至少每日440 μ g劑量之吸入性氟替卡松(fluticasone)或同等物。使用長期口服類固醇(不超過10 mg/天強體松(prednisone)或同等物)為允許的。此病患的基線氣喘治療療法(包括但不限於吸入性皮質類固醇、口服皮質類固醇至高10 mg強體松的最大每日劑量或同等物、白三烯拮抗劑、5-脂氧合酶抑制劑或色甘酸(cromolyn))在之前的30天必須為穩定的。

【0047】 在本揭示文的方法中，「氣喘」可為「亞-嗜伊紅性白血球氣喘」。患有亞-嗜伊紅性白血球氣喘之患者係符合表4所述的標準。

表4

若患者符合下列標準，則其係具有亞-嗜伊紅性白血球氣喘：
1) 此病患具有先前的氣喘診斷。
2) 在先前12個月中，此病患具有至少一次氣喘急性發作需要使用口服、肌肉內(im)或靜脈內(iv)皮質類固醇至少3天。
3) 此病患目前具有至少400/ μ l之血液嗜伊紅性白血球量。
4) 此病患對 β -促效劑給藥具有至少12%之氣管可逆性。
5) 此病患具有至少1.5分之ACQ得分。
6) 此病患正服用至少每日440 μ g劑量之吸入性氟替卡松或同等物。使用長期口服類固醇(不超過10 mg/天強體松或同等物)為允許的。此病患的基線氣喘治療療法(包括但不限於吸入性皮質類固醇、口服皮質類固醇至高10 mg強體松的最大每日劑量或同等物、白三烯拮抗劑、5-脂氧合酶抑制劑或色甘酸(cromolyn))在之前的30天必須為穩定的。

【0048】 根據本揭示文的方法，以包括美泊利單抗之組成物治療可用於治療嗜伊紅性白血球氣喘且亦可用於治療亞-嗜伊紅性白血球氣喘。

【0049】 術語「大疱性類天疱瘡」(BP)如文中所用係指一種急性或慢性自體免疫皮膚疾病，其係涉及在表皮和真皮皮膚層間的空間形成水泡，更適當地係稱為大疱。BP為最常見的自體免疫水泡皮膚疾病。其典型地影響年長者(>70歲)每年每百萬人5至35個發生率。BP每年平均戲劇性地增加17%。BP在小泡和水泡發生之前，通常開始為皮膚病灶極度搔癢結合濕疹或蕁麻疹。在10-30%的病患中，BP亦涉及黏液。疾病嚴重度可藉由自體免疫大疱性皮膚病症強度得分(ABSIS)來測定，其係評估涉及的區域以及疾病的活動性。此疾病係由於對連結黏附複合物之結構組份的自體免疫反應，導致帶有表皮下水泡型成之真皮-表皮連接損傷。特言之，自體反應性B和T細胞對抗半橋粒抗原BP180和BP230之反應已鑑定出。抗BP180之自身抗體的血清量係反映疾病的嚴重度和活性。T細胞為記憶CD4+細胞，其製造Th1和Th2二種細胞激素，大部份為IL-4、IL-5和IL-13之。在水泡液中發現富含IL-5以及嗜伊紅性白血球趨化因子(eotaxin)。IL-5的製造實際上係與血液中嗜伊紅性白血球和BP病患皮膚中顯著的嗜伊紅性白血球浸潤有關。嗜伊紅性白血球被認為係藉由釋放毒性顆粒蛋白(ESP, MBP)及蛋白水解酵素密切地涉入水泡的形成。

【0050】 術語「嗜伊紅性食道炎」(EoE)如文中所用係指涉及嗜伊紅性白血球之食道的過敏性發炎症狀。癥狀為吞嚥困難、食物嵌塞和胃灼熱。EoE其特徵為嗜伊紅型的白血球稠密浸潤進入食道的上皮層。EoE咸信為一種對抗消化的食物之過敏反應，係以嗜伊紅性白血球在過敏反應中扮演重要角色為基礎。EoE診斷試劑盤可用來診斷EoE。若胃食道逆流對

於6週一天二次的高劑量質子幫浦阻斷劑(PPI)試驗無反應或若陰性動態pH研究排除胃食道逆流疾病(GERD)的可能性，則亦可診斷為EoE。內視鏡可能在食道壁上看到突起、皺褶或圈環。有時候，在食道上可能會發生多圈環，導致術語「皺褶樣食道」或與貓食道的環類似之「貓食道」。在食道中出現白色滲出液亦為診斷之建議。在內視鏡採取切片時，典型地可在外表皮看到許多的嗜伊紅性白血球。每個高倍數視野需要最少15個嗜伊紅性白血球來做出診斷。嗜伊紅性發炎並非僅限於食道，其亦可延伸至整特胃腸道。因可能小膿瘍及基底層之延伸，極度脫顆粒的嗜伊紅性白血球亦可能存在。放射學上，術語「環狀食道」在吞食鋇劑的研究上已用於顯露嗜伊紅性食道炎，係與有時候在胃食道逆流所看的過渡性橫向褶紋外觀成對比(稱為「貓食道」)。

【0051】 根據本揭示文之方法，以包括美泊利單抗之組成物治療可用於治療COPD。

【0052】 患有「慢性阻塞性肺疾病」(COPD)的患者可能符合一或多項下列標準：a)之前的COPD診斷：根據美國胸腔學會/歐洲呼吸學會之定義，具有臨床上文件證明的COPD病史至少1年；b)COPD的嚴重度：患者可能存有下列項目：<0.70之測量的沙丁胺醇前後用力呼氣一秒量/用力肺活量(FEV_1/FVC)比率，以確定COPD之診斷；測量的沙丁胺醇後 $FEV_1 > 20$ 百分比，及使用國家健康和營養檢查調查(NHANES)III參照方程式所計算 ≤ 80 百分比之預測正常值；c)急性發作之病史：12個月內充份文件證明的病史(如醫療記錄證明)：至少2次中度COPD急性發作。中度係定義為使用全身性皮質類固醇(IM、靜脈內或口服)及/或以抗生素治療，或至少一次重度COPD急性發作。重度係定義為具有住院之需要。注意：

當該患者服用吸入性皮質類固醇(ICS)加上長效性 β 2-促效劑(LABA)加上長效性蕁毒鹼拮抗劑(LAMA)時，必須發生至少1次急性發作。注意：在單獨使用抗生素之前並不具有中度急性發作之資格，除非該次使用係特別用於COPD惡化之治療；及d)併用的COPD治療：需要充份的文件證明之前12個月進行最適化的照護(SoC)背景治療標準，其包括ICS加上2種額外的COPD用藥(亦即三重治療)並符合下列標準：就在健康照護提供者訪診前，使用最少3個月的吸入性皮質類固醇(劑量 ≥ 500 微克(mcg)/天加上氟替卡松丙酸酯劑量同等物)；或LABA和LAMA。

【0053】 根據本揭示文之方法，以包括美泊利單抗之組成物治療可用於治療COPD。

【0054】 術語「嗜伊紅性白血球肉芽腫多血管炎」(EGPA)如文中所用係指在具有氣管過敏性高敏感(特異反應)病史的患者中造成小型和中型血管發炎(血管炎)之自體免疫症狀。EGPA亦可指查格-施特勞斯症候群(CSS)或過敏性肉芽腫。EGPA通常係以三階段表現。早期(前驅)階段的特點為氣管發炎；幾乎所有的病患皆經歷過氣喘及/或過敏性鼻炎。第二階段的特徵為異常高量的嗜伊紅性白血球(嗜伊紅性白血球增高症)，其係造成組織損傷，最常見的為肺和消化道。第三階段係由血管炎所組成，其最終可能導致細胞死亡及可能威脅生命。

【0055】 患有EGPA的患者可能符合一或多項下列標準：a)氣喘；b)血液嗜伊紅性白血球量大於10%分化的白血球數；c)出現單神經病變或多發性神經病變；d)非固定性肺浸潤；e)出現副鼻竇異常；及e)血管外嗜伊紅性白血球之組織學證據。就分類的目的，若6項前述標準中有至少四項為陽性，則該病患被認為具有EGPA。

【0056】 根據本揭示文之方法，以包括美泊利單抗之組成物治療可用於治療EGPA。本揭示文之組成物可以300 mg之量每四週投予EGPA病患一次。

【0057】 術語「嗜伊紅性白血球增高症」(HES)如文中所用係指一種特徵為在無任何可識別的因子下，血液中持續升高的嗜伊紅性白血球數達至少6個月(≥ 1500 個嗜伊紅性白血球/ mm^3)，其中涉及心臟、神經系統或骨髓之疾病。

【0058】 患有嗜伊紅性白血球增高症的患者可能符合一或多項下列標準：a)有文件證明的嗜伊紅性白血球增高症病史；b)血液嗜伊紅性白血球計數大於1500個細胞達6個月；c)涉及器官和系統的徵象及症候群；及d)綜合評估後，無寄生蟲、過敏或其他原因之嗜伊紅性白血球增高症的證據。

【0059】 根據本揭示文之方法，以包括美泊利單抗之組成物治療可用於治療嗜伊紅性白血球增高症候群。本揭示文之組成物可以300 mg之量每四週投予嗜伊紅性白血球增高症候群之病患一次。

【0060】 術語「鼻瘻肉」如文中所用係指特徵為出現鼻腔瘻肉之疾病。此瘻肉可能在鼻腔上方及/或可能源自竇口鼻道复合體之內。

【0061】 患有鼻瘻肉的患者可能符合一或多項下列標準：a)文件證明的鼻瘻肉病史；或b)檢查時明顯的鼻瘻肉(例如內視鏡檢查)。

【0062】 根據本揭示文之方法，以包括美泊利單抗之組成物治療可用於治療鼻瘻肉。本揭示文之組成物可以750 mg之量每四週投予鼻瘻肉病患一次。

【0063】 術語「抗體」如文中所用係指帶有類免疫球蛋白區之分子

(例如IgG、gM、IgA、IgD或IgE)並包括此類型之單株、重組、多株、嵌合、人類和人源化分子。單株抗體可由表現一抗體之真核細胞株來產生。單株抗體亦可由可重組表現此抗體之重鏈和輕鏈的真核細胞株，憑藉導入此細胞具有編碼此等的核酸序列來產生。由不同的真核細胞株，例如中國倉鼠卵巢細胞、雜交瘤或衍生自動物(例如人類)的不死抗體細胞株來製造抗體的方法已為大家所熟知的。

【0064】 此抗體可衍生自大鼠、小鼠、靈長類(例如獼猴、舊大陸猴或大型類人猿)、人類或其他來源，例如使用分子生物技術產生之編碼抗體分子的核酸。

【0065】 此抗體可包括可包括一恆定區，其可為任何的同型或亞類。恆定區可為IgG同型，例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄或其變體。抗原結合蛋白恆定區可為IgG₁。

【0066】 此抗原結合蛋白可包括一或多項選自突變恆定區的修飾，使得該抗體具有增強的效應子功能/ADCC及/或補體活化。

【0067】 抗體可能與目標抗原結合。此等目標抗原之實例包括含有如SEQ ID NO：11所示之胺基酸序列的人類IL-5。

【0068】 包括如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的美泊利單抗為一抗體之實例。美泊利單抗係與人類IL-5結合並拮抗其活性。

【0069】 美泊利單抗為一種重組的單株抗體(IgG₁,κ)。美泊利單抗具有二條輕鏈和二條重鏈。

【0070】 美泊利單抗重鏈係由SEQ ID NO：13所示之核酸序列所編碼。美泊利單抗重鏈含有449個胺基酸，預估分子量大約49 kDa。預測的

美泊利單抗之成熟重鏈胺基酸序列為：

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSLTSYSVHWVRQPPGKGLEWLGVIV
ASGGTDYNSALMSRLSISKDTSRNQVVLTMNMDPVDATYYCARDPPSSLL
RLDYWGRGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN*STYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO : 1)

【0071】 在上述重鏈胺基酸序列中，重鏈框架和根據Kabat定義的CDR，以所示序列之胺基近側部份至羧基端部份的順序，係確認為曲折線底線的框架1，實線底線的CDR1，曲折線底線的框架2，實線底線的CDR2，曲折線底線的框架3，實線底線的CDR3和曲折線底線的框架4。在上述重鏈胺基酸序列中，就單一字母胺基酸碼，字元右邊的星號係代表左側胺基酸殘基可作為N-糖基化位置。

【0072】 美泊利單抗輕鏈係由SEQ ID NO : 14所示之核酸序列所編碼。美泊利單抗輕鏈含有220個胺基酸殘基，預估分子量大約為24 kDa。成熟的輕鏈胺基酸序列為：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLA WYQQKPGQP
PKLLIYGASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNVHSFP
FTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS

PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO : 2)

【0073】 在上述輕鏈胺基酸序列中，輕鏈框架和根據Kabat定義的CDR，以所示序列之胺基近側部份至羧基端部份的順序，係確認為曲折線底線的框架1，實線底線的CDR1，曲折線底線的框架2，實線底線的CDR2，曲折線底線的框架3，實線底線的CDR3和曲折線底線的框架4。

【0074】 美泊利單抗重鏈和輕鏈係藉由單一雙硫鍵共價連結且重鏈係藉由二個雙硫鍵彼此相連產生一典型的IgG分子。二條重連可在天門冬醯胺酸299處以複合雙觸角的寡糖加以糖基化。預測的多肽分子量為約146 kDa及預測的碳水化合物分子量為約3 kDa，使得美泊利單抗之總預估分子量為149.2 kDa。所編碼的美泊利單抗係具有1338個胺基酸殘基(每條輕鏈220個胺基酸殘基，每條重鏈449個胺基酸殘基)。美泊利單抗的主pI為約8.7–9.1。美泊利單抗和人類IL-5之分子相互作用的平衡解離常數(K_D)，如使用標準表面電漿子共振分析所測，係低於 2.29×10^{-11} M。

【0075】 美泊利單抗可以含有抗體和賦形劑的凍乾粉末來提供，其可以醫藥上可接受的載劑(例如無菌水)重建。此重建的醫藥組成物然後可以皮下或靜脈內(例如進一步稀釋)來給藥。美泊利單抗亦可以含有抗體、賦形劑和醫藥上可接受載劑之液體調配物來提供。此液體醫藥調配物然後可以皮下或靜脈內(例如進一步稀釋)來給藥。

【0076】 術語「抗體變體」如文中所用係指憑藉在至少一重鏈、輕鏈或此等之組合上至少一個胺基酸修飾(例如藉由具有不同的胺基酸側鏈)、後轉譯修飾或其他修飾而與母抗體不同之抗體，其相對於母抗體係造成結構變化(例如，不同的胺基酸側鏈、不同的後轉譯修飾或其他修飾)。美泊利單抗為此一母抗體之實例。結構變化可直接藉由各種本項技

術中熟知的方法來測定，例如LC-MS、直接定序或間接經由例如等電聚焦等方法。此等方法已為本項技術之一般技術者所熟知。

【0077】 術語「IL-5」如文中所用係指包括SEQ ID NO：11所示之胺基酸序列的人類IL-5。

【0078】 術語「專一結合」如文中所用關於抗原結合蛋白係指此抗原結合蛋白與一目標抗原以及離散區，或離散胺基酸序列結合，在目標抗原內不會或不顯著與其他(例如不相關的)蛋白結合。此術語，然而並不排除此抗原結合蛋白亦可能與密切相關的分子(例如該等具有高度序列相同性或來自另外的屬或種之分子)交叉反應。文中所述之抗原結合蛋白可以至少2、5、10、50、100或1000-倍大於其與密切相關分子結合之親和力，與人類IL-5或人類IL-5受體結合。

【0079】 抗原結合蛋白-目標抗原相互作用之結合親和力(K_D)可為1 mM或更低，100 nM或更低，10 nM或更低，2 nM或更低，或1 nM或更低。另一種選擇， K_D 可介於5至10 nM之間；或介於1至2 nM之間。 K_D 可介於1 pM至500 pM之間；或介於500 pM至1 nM之間。抗原結合蛋白之結合親和力係藉由結合常數(K_a)和解離常數(K_d)來測定($K_D = K_d/K_a$)。結合親和力可藉由BIACORE™來測量，例如，藉由將試驗抗體捕捉至塗覆蛋白-A的感應器表面上並讓目標抗原溢流過此表面。另一種選擇，結合親和力可藉由FORTEBIO來測量，例如，將試驗抗體捕捉至塗覆蛋白-A的探針上並讓目標抗原溢流過此表面。

【0080】 K_d 可為 $1 \times 10^{-3} \text{ Ms}^{-1}$ 或更低， $1 \times 10^{-4} \text{ Ms}^{-1}$ 或更低，或 $1 \times 10^{-5} \text{ Ms}^{-1}$ 或更低。 K_d 可介於 $1 \times 10^{-5} \text{ Ms}^{-1}$ 至 $1 \times 10^{-4} \text{ Ms}^{-1}$ 之間；或介於 $1 \times 10^{-4} \text{ Ms}^{-1}$ 至 $1 \times 10^{-3} \text{ Ms}^{-1}$ 之間。慢的 K_d 可能產生慢的抗原結合蛋白-目標抗原複合物

解離及增進目標抗原的中和作用。

【0081】術語「專一抗原結合活性」如文中所用係指藉由表面電漿子共振(SPR)所測量的抗原結合活性。IL-5專一結合活性可藉由SPR使BIACORE™儀器來測定，例如以結合模式來進行。在一樣本中係以結合活性除以總蛋白(例如美泊利單抗)含量。

【0082】術語「FcRn結合活性」如文中所用係指如表面電漿子共振(SPR)所測量之新生兒Fc(FcRn)受體結合活性。FcRn結合可使用BIACORE™儀器來測定。係將FcRn受體之結合活性除以樣本的總蛋白濃度。

【0083】就專一抗原結合和FcRn結合之SPR法係使用一美泊利單抗參照標準。美泊利單抗參照標準可用於分析中得到系統適合性及樣本可比較性的數據，以確保此方法係進行適當。參照標準亦能建立一校正曲線並從此曲線內插樣本的濃度。

【0084】例如，此參照標準為包括SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2之組成物。在另外的實施例中，此參照標準為包括下列之組成物：SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2，及98%或更高HC C-端離胺酸刪除的變體，及95%或更高HC N-端焦麩胺酸變體。在另一實施例中，此參照標準為包括下列之組成物：SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2，及98%或更高HC C-端離胺酸刪除的變體，95%或更高HC N-端焦麩胺酸變體及6%或更低去醯胺化變體。在另外的實施例中，此參照標準為包括下列之組成物：SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2，及98%或更高HC C-端離胺酸刪除的變體，及95%或更高HC N-端焦麩胺酸變體，6%或更低去醯胺化變，4%或更低甲硫胺酸或半胱胺酸氧化變體，及0.1%色胺酸氧化變體。在另一實施例中，此參照

標準為包括下列之組成物：SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2，及98%或更高HC C-端離胺酸刪除的變體，及95%或更高HC N-端焦麩胺酸變體，6%或更低去醯胺化變，4%或更低甲硫胺酸或半胱胺酸氧化變體，0.1%色胺酸氧化變體，及0.4%或更低聚集變體。在另外的實施例中，此參照標準為包括下列之組成物：如圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波峰92、主波峰和波峰112所代表之同功型。在一實施例中，此參照標準為包括下列之組合物：SEQ ID NO：1和SEQ ID NO:2，約62.9%主波峰，約35.9%酸性波峰，約1.2%鹼性波峰，約99.6%單體，約0.4%聚集物，約0%片段，約0.8% HC去醯胺化的N317，約5.5% HC去醯胺化的N386，約5.2% HC去醯胺化的N31，約0.2% HC去醯胺化的N299，約0.9% HC氧化的M64，約3.5% HC氧化的M254，約0.5% HC 氧化的M360，約0.5% HC氧化的M430，約0.3% HC氧化的M82及M85，約0.2% LC氧化的 M4，約0.0% LC氧化的C220，約0.1% HC氧化的W52，98%或更高HC C-端離胺酸刪除的變體，及95%更高HC N-端焦麩胺酸變體。

【0085】 在一實施例中，此組成物係具有 ≥ 0.70 之專一IL-5結合活性；及 $\geq 70\%$ 之FcRn結合活性。例如，當與參照標準相比較時，專一抗原結合係在0.70至1.30之範圍內；及/或FcRn結合係在70%至130%之範圍內，參照標準係設定為1.0專一IL-5結合活性，及100% FcRn結合活性。

【0086】 IL-5中和ED₅₀比率為參照抗體標準之ED₅₀(例如，包括SEQ ID NO：1和SEQ ID NO：2胺基酸序列之美泊利單抗抗體標準)除以抗體樣本之ED₅₀(例如，美泊利單抗變體樣本，或一製造批次的組合物其係包括SEQ ID NO：1和SEQ ID NO：2胺基酸序列之美泊利單抗抗體)。

【0087】 就「分離的」，係希望此分子，例如一抗原結合蛋白或核

酸分子係從其可在自然界發現的環境中所移出。例如，此分子可從其一般可天然存在的實體中純化出。例如，樣本中此分子的質量可為總質量的95%。

【0088】術語「V_H」和「V_L」如文中所用分別係指抗原結合蛋白之重鏈可變區和輕鏈可變區。

【0089】「CDR」係定義為抗原結合蛋白之互補決定區胺基酸序列。這些為免疫球蛋白重鏈和輕鏈之高變區。在免疫球蛋白之可變部分有三種重鏈和輕鏈CDR(或CDR區)。因此「CDR」如文中所用係指全部三種重鏈CDR、全部三種輕鏈CDR，全部重鏈和輕鏈CDR或至少一種CDR且其中至少一種CDR為CDRH3。在單一可變區之情況係有三種CDR。框架區係接續各個CDR區。可接受的重鏈可變區和輕鏈可變區框架1、框架2和框架3區已為本項技術之一般技術者所了解。可接受的重鏈恆定區(包括絞鏈區)和輕鏈恆定區同樣已為本項技術之一般技術者所了解。可接受的抗體同型同樣地已為本項技術之一般技術者所了解。

【0090】在整個說明書中，可變區序列和全長抗體序列中的胺基酸殘基係根據Kabat編號規定來編號。同樣地，用於說明書中的術語「CDR」、「CDRL1」、「CDRL2」、「CDRL3」、「CDRH1」、「CDRH2」、「CDRH3」係遵循Kabat編號規定。

【0091】就可變區序列和全長抗體序列之胺基酸殘基有替代的編號規定，對熟習本項技術者為顯而易見的。就CDR序列亦有替代的編號規定，例如該等根據Chothia編號規定所陳述者。抗體的結構和蛋白摺疊可指其他殘基係視為CDR序列的部份且應為熟習技術者所了解。

【0092】熟習技術者可取得的CDR序列之其他編號規定，包括

「AbM」(University of Bath)和「contact」(University College London)法。使用至少其中二種Kabat、Chothia、AbM和contact法可測定最小的重疊區，用以提供「最小結合單位」。最小結合單位可為CDR之子部份。

【0093】 下表5係代表使用各CDR或結合單位之各編號規定的定義。Kabat編號流程係用於表5中用以編號可變區胺基酸序列。應注意，依照所使用的個別刊物，某些CDR之定義可能不同。

表5

	Kabat CDR	Chothia CDR	AbM CDR	Contact CDR	最小結合單位
H1	31-35/35A/35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

【0094】 查詢核酸序列和主體核酸序列間的「相同性百分比」為以百分比表示之「相同性」值，其係在進行逐對BLASTN比對後，當主體核酸序列與查詢核酸序列具有100%覆蓋時，藉由BLASTN演算法所計算。此查詢核酸序列與主體核酸序列間的逐對BLASTN比對係藉由使用可於國家生物技術中心機構的網站取得的BLASTN演算法之內建設定在關閉低重複區域過濾器下所進行。重要地，查詢核酸序列可藉由文中之一或多個申請專利範圍中所鑑定的核酸序列來描述。

【0095】 可能有用的及包括在組成物中和本揭示文相關方法中之核酸序列可與本揭示文中所鑑定的核酸序列(例如，編碼抗體重鏈或抗體輕鏈之核酸)具有介於約85%至約100%，約90%至約100%，約95%至約

100%，約91%，約92%，約93%，約94%，約95%，約96%，約97%，約98%，約99%及約100%相同性。在本揭示文中，所述的核酸序列間的相同性百分比可包括上述相同性百分比範圍之任何不連續的子範圍(例如，在特定範圍內之任何範圍的整數值或特定範圍內之不連續子數值)。

【0096】 查詢胺基酸序列和主體胺基酸序列間的「相同性百分比」為以百分比表示之「相同性」值，其係在進行逐對BLASTN比對後，當主體胺基酸序列與查詢胺基酸序列具有100%覆蓋時，藉由BLASTN演算法所計算。此查詢胺基酸序列與主體胺基酸序列間的逐對BLASTN比對係藉由使用可於國家生物技術中心機構的網站取得的BLASTN演算法之內建設定在關閉低重複區域過濾器下所進行。重要地，查詢序列可藉由文中之一或多個申請專利範圍中所鑑定的胺基酸序列來描述。

【0097】 可能有用的及包括在組成物中和本揭示文相關方法中之胺基酸序列可與本揭示文中所鑑定的胺基酸序列(例如，抗體重鏈或抗體輕鏈)具有介於約85%至約100%，約90%至約100%，約95%至約100%，約91%，約92%，約93%，約94%，約95%，約96%，約97%，約98%，約99%及約100%相同性。在本揭示文中，所述的胺基酸序列間的相同性百分比可包括上述相同性百分比範圍之任何不連續的子範圍(例如，在特定範圍內之任何範圍的整數值或特定範圍內之不連續子數值)。

【0098】 術語「胜肽」、「多肽」、「蛋白」和「胜肽鏈」各自係指包括二或多個胺基酸殘基之分子。胜肽可為單體或多聚物。

【0099】 本項技術中已充分了解某些胺基酸取代被認為是「保守的」。將胺基酸以一般側鏈性質為基準分組，以及維持所有或實質上所有抗原結合蛋白之結合親和力的基團內取代作用係被視為保守性取代。參見

表6。文中所揭示的抗原結合蛋白可包括此等「保守性」胺基酸取代。

表6

側鏈	成員
疏水性	met, ala, val, leu, ile
中性親水性	cys, ser, thr
酸性	asp, glu
鹼性	asn, gln, his, lys, arg
影響鏈取向之殘基	gly, pro
芳香系	trp, tyr, phe

【0100】 術語「醫藥組成物」如文中所用係指適合投予病患之組成物。

【0101】 文中所述的醫藥組成物可包括如文中所述之抗體的純化製備物。

【0102】 例如，醫藥製備物可包括如文中所述之抗體的純化製備物與醫藥上可接受載劑組合。

【0103】 典型地，此等醫藥組成物係包括可接受的醫藥施行上已知及待用的醫藥上可接受載劑。此等載劑的實例包括無菌載劑，例如食鹽水，林格氏溶液或右旋糖溶液，視需要以適合的緩衝劑緩衝至pH 5到8的範圍內。

【0104】 醫藥組成物可藉由注射或輸注來給藥(例如，靜脈內、腹膜內、皮內、皮下、肌肉內或門靜脈內)。此等組成物適合地係無可見顆粒物質。醫藥組成物可包括介於1 mg至10 g的抗原結合蛋白，例如，介於5 mg至1 g的抗原結合蛋白。另一種選擇，此組成物係包括介於5 mg至500 mg的抗原結合蛋白，例如介於5 mg至50 mg。

【0105】 製備此等組成物的方法已為熟習本項技術者所熟知。醫藥

組成物在一單位劑型中可包括介於1 mg至10 g的抗原結合蛋白，視需要與使用說明一起。醫藥組成物可為凍乾的(冷凍乾燥)，供在給藥前根據熟習本項技術者所熟知或顯見的方法重建。當抗體具有一IgG₁同型時，銅螯合劑，例如檸檬酸鹽(例如，檸檬酸鈉)或EDTA或組胺酸，可加到一要組成物中用以降低此同型抗體之銅媒介的降解程度。醫藥組成物亦可包括一增溶劑，例如精胺酸，一界面活性劑/抗聚集劑，例如聚山梨醇酯80，及一惰性氣體，例如氮，用以置換瓶子頂部空間的氧。

【0106】 術語「治療上有效量」如文中所用係指試劑的量(例如抗體或醫藥組成物)，其在處理或管理一或多項所欲處理之症狀的癥狀中係提供一治療利益(例如，氣喘、嚴重的嗜伊紅性白血球氣喘、控制不良的嗜伊紅性白血球氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘、亞-嗜伊紅性白血球氣喘、慢性阻塞性肺疾病、嗜伊紅性白血球肉芽腫多血管炎(EGPA)、嗜伊紅性白血球增多症候群及鼻息肉)。此一或多項氣喘癥狀之處理或管理的實例-包括嚴重的嗜伊紅性白血球氣喘、控制不良的嗜伊紅性白血球氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘或亞-嗜伊紅性白血球氣喘-包括1)減少氣喘急性發作的頻率；2)減少需要口服或全身性皮質類固醇、住院及/或急診(ED)之第一次臨床上顯著急性發作的時間；3)減少需要住院(包括插管和進入加護病房)或ED就診之急性發作的頻率；4)減少需要住院或ED就診之第一次急性發作的時間；5)改變與基線相比之臨床支氣管擴張劑前FEV₁；6)改變與基線相比之臨床支氣管擴張劑後FEV₁；7)改變與基線相比之氣喘控制問卷(ACQ)得分；8)增進如肺計量所評估之肺功能(例如，肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)、0.5、1.0(FEV₁)、2.0和3.0秒時間間隔之用力呼氣量(FEV)、用力呼氣流量25–75% (FEF_{25–75})和最大通氣量(MVV)總肺活

量、潮氣量、餘氣量、呼氣儲備量、吸氣儲備量、吸氣量、吸氣肺活量、肺活量、功能儲備量、以總肺活量百分比表示之餘氣量、肺泡氣體容量、實際肺容量包括導氣管之容量、用力肺活量等)；及9)減少需要類固醇控制(例如口服類固醇或類固醇-如強體松、強體松龍(prednisolone)等--以任何路徑給藥)之氣喘急性發作。減少需要類固醇控制之氣喘急性發作可為大約降低50%需要類固醇(例如口服類固醇)的急性發作。

【0107】 治療上有效量及治療療法一般係以經驗決定並可依照下列因素，例如病患的年齡、體重和健康狀況及所欲治療的疾病或病症而定。此等因素係在主治醫師的權限內。

【0108】 投予患者的抗原結合蛋白之劑量一般係介於1 $\mu\text{g/kg}$ 至150 mg/kg之間，介於0.1 mg/kg至100 mg/kg之間，介於0.5 mg/kg至50 mg/kg之間，介於1至25 mg/kg之間，介於約0.3 mg/kg至約3 mg/kg之間，或介於1至10 mg/kg病患體重之間。例如劑量可為10 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg。劑量亦可從10 mg/kg至110 mg/mg，15 mg/kg至25 mg/kg或15 mg/kg至100 mg/kg。抗原結合蛋白可例如以非經腸、皮下、靜脈內或肌肉內給藥。劑量亦可以每位病患為基準來給藥，例如每位病患約20 mg至每位病患約750 mg，每位病患約75 mg至每位病患約750 mg，每位病患約20 mg至每位病患約200 mg。劑量可為這些劑量範圍之不連續的子範圍。例如，劑量(例如一劑量的美泊利單抗或包括美泊利單抗之醫藥組成物)亦可以每位病患為基準以皮下給藥，例如每位病患約100 mg(例如，每4週一次)，或每位病患300 mg(或提供大約相同，或相當的其他劑量可以皮下給藥，以靜脈給藥達到生物可利用性—例如，每位患者三個100 mg之劑量以達到每位患者300 mg之總皮下給藥劑量)。

【0109】文中所提供的任何類型之範圍，係包括在所述特定範圍內的所有值及大約特定範圍之端點的數值。

【0110】若需要，治療組成物的有效每日劑量可以二、三、四、五、六或更多劑量以適當的間隔於一天中分開給藥，視需要用單位劑型。

【0111】劑量之給藥可在2至24小時的期間內，例如2至12小時，或2至6小時，藉由緩慢的連續輸注。此給藥可能降低副作用。

【0112】若需要，劑量之給藥可重複一或多次，例如每天三次，每天一次，每2天一次，1週一次，每14天一次，每月一次，每3個月一次，每4個月一次，每6個月一次或每12個月一次。抗原結合蛋白可藉由維持治療來給藥，例如每週一次進行6個月或更久的時間。抗原結合蛋白可藉由間歇療法來給藥，例如，進行3至6個月的時間及然後3至6個月不給劑，接著再次投予抗原結合蛋白進行3至6個月的時間等等，為一個循環。

【0113】例如，此劑量可以14或28天一次，在給藥的各天用多劑量形式皮下給藥。在一實施例中，此組成物的劑量為100 mg每4週(28天)一次。

【0114】抗原結合蛋白可用以特定位置為目標治療的方式投予患者。

【0115】在本揭示文方法中之抗原結合蛋白可與一或多種其他治療活性劑，例如抗體或小分子抑制劑組合使用。

【0116】術語「治療(treating)」或其語法上的變異，如文中所用係指治療性治療。就有關特定的症狀，治療係指：(1)改善此症狀的一或多項生物顯現，(2)干擾a)導致或造成此症狀的生物聯集之一或多個點或b)此症狀的一或多項生物顯現，(3)減輕一或多項與此症狀有關或其治療有關

之癥狀、效應或副作用，(4)減緩此症狀之進程或此症狀之一或多項生物顯現，或(5)防止此症狀之一或多項生物顯現發生。因此亦涵蓋預防性治療。熟習技術者應了解，「防止」並非絕對性術語。在醫藥中，「防止」請了解係指預防性投予一藥物以實質上減低一症狀或其生物顯現之可能性和嚴重度，或延緩此症狀或其生物顯現的發生。

【0117】 術語「個體」、「患者」和「病患」在文中可交換使用。此患者典型地為人類。此患者亦可為一哺乳動物，例如小鼠、大鼠或靈長類(例如狢猿或猴子)。此患者可為非人類動物。本揭示文之抗原結合蛋白、組成物和亦具有獸醫用途。所欲治療的患者可為農用動物，例如乳牛或公牛、綿羊、豬、牛、山羊或馬，或可為家庭動物例如狗或貓。此動物可為任何年齡或成熟的成年動物。

【0118】 治療可為治療性、預防性或防止性。該患者將為有此需要之患者。需要此治療之者可包括已患有特定醫學疾病之個體，以及可能在未來發生此疾病者。

【0119】 因此，若指定，文中所述之本揭示之方法、抗原結合蛋白和組成物可用於預防性治療或防止性治療。在此案例中，本揭示之方法、抗原結合蛋白和組成物可用於防止或延遲一或多項疾病之態樣或癥狀發生。該患者可為無癥狀的。該患者可能具有此疾病之遺傳傾向。將一預防上有效量之抗原結合蛋白投予此一個體。預防上有效量為防止或延遲文中所述疾病之態樣或癥狀發生之量。

【0120】 本揭示之方法、抗原結合蛋白和組成物不需要完全治癒，或根除疾病的每項癥狀或顯現來構成可行的治療性治療。如本項技術中所了解，在治療方法中用作治療劑之藥物可降低特定疾病狀態之嚴重度，但

不需要消除每項疾病顯現以被認為是有用的治療劑。同樣地，預防性給藥治療不需要完全有效地防止疾病的發生而構成可行的預防劑。僅降低疾病衝擊(例如，藉由降低其癥狀的數目或嚴重度，藉由增加另外治療之效用，或藉由產生另外的有利效應)，或降低疾病發生(例如藉由延遲此疾病發生)或惡化的可能性便已足夠。

【0121】 本揭示文一方面為包括一抗體之組成物，該抗體係具有一如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和一如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，或具有與此重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與此輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序列的抗體變體，其中該組成物係包括： $\leq 80\%$ 酸性抗體變體。

【0122】 在一實施例中，此組成物具有：a) ≥ 0.70 IL-專一抗原結合；及/或b) $\geq 70\%$ FcRn結合。IL-5專一抗原結合，例如與包括SEQ ID NO：11胺基酸序列之人類IL-5結合，可使用標準分析，例如表面電漿子共振(例如BIACORE™)來測量，其已為本項技術所熟知。FcRn結合同樣地可使用標準分析，例如表面電漿子共振(例如BIACORE™)來測量，其已為本項技術所熟知。

【0123】 在另外的實施例中，a)此專一抗原結合係在0.70至1.30之範圍內；及/或b)此FcRn結合係在70%至130%之範圍內。在某些實施例中，此專一抗原結合可在約0.9至1.1，0.75至約1，約0.7至約0.8，約0.7，約0.91至約0.95，約.994至約.997或約0.7至約0.9之範圍內。在某些實施例中，此FcRn結合係在約70%至約100%，約100%至約130%，約70%，約80%，約90%，約100%，約110%，約120%，約80%至約90%，約80%至約100%，約100%至約110%，約110%至約120%，約120%至約130%，

約80%至約120%及約90%至約110%之範圍內。

【0124】 在一實施例中，此組成物係包括： $\leq 80\%$ 酸性抗體變體。例如，此組成物可包括 $\leq 75\%$ 、 $\leq 70\%$ 、 $\leq 65\%$ 、 $\leq 60\%$ 、 $\leq 55\%$ 、 $\leq 50\%$ 或 $\leq 45\%$ 酸性抗體變體。

【0125】 在另外的實施例中，此組成物係包括： $\leq 35\%$ 去醯胺化抗體變體。

【0126】 在另外的實施例中，此組成物係包括： $\leq 25\%$ 在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體。例如，此組成物可包括 22.5% 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 17.5\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 12.5\%$ 、 $\leq 10\%$ 或 $\leq 7.5\%$ 在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體。

【0127】 在另外的實施例中，此組成物係包括： $\leq 35\%$ 在重鏈胺基酸序列之N386去醯胺化的抗體變體。例如，此組成物可包括 $\leq 32.5\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25.5\%$ ，或 $\leq 20\%$ 、 $\leq 17.5\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 12.5\%$ 、 $\leq 10\%$ 或 $\leq 7.5\%$ 在重鏈胺基酸序列之N386去醯胺化的抗體變體。

【0128】 在另外的實施例中，此組成物係包括： $\leq 55\%$ 氧化抗體變體。

【0129】 在另外的實施例中，此組成物係包括： $\leq 55\%$ 在下列任一或其組合氧化的抗體變體：a)重鏈胺基酸序列之M64；b)重鏈胺基酸序列之M254；及/或c)重鏈胺基酸序列之M430。例如，此組成物可包括 $\leq 50\%$ 、 $\leq 45\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ ，或 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 或 $\leq 5\%$ 在重鏈胺基酸序列之M64、M254及/或M430氧化的抗體變體。

【0130】 在另外的實施例中，此組成物係包括： $\leq 3\%$ 在重鏈胺基酸序列之W52氧化的抗體變體。例如，此組成物可包括 $\leq 2.5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、

≤1.5%、≤1%、≤0.5%、≤0.4%、≤0.3%、≤0.25%、≤0.2%、≤0.15%或≤0.1%在重鏈胺基酸序列之W52氧化的抗體變體。

【0131】 在另外的實施例中，去醯胺化抗體變體量及/或氧化的變體量，係藉由胜肽圖譜LC-MS/MS來測定。

【0132】 在另外的實施例中，此組成物係包括：≤20%聚集的抗體變體。例如，此組成物可包括≤17.5%、≤15%、≤12.5%、≤10%、≤7.5%、≤5%或≤4%聚集變體。此組成物可包括低於或等於3%、2%、1%或0.5%聚集抗體。此組成物可包括大於或等於98%單體抗體。

【0133】 在另外的實施例中，聚集的抗體變體係包括二聚體。此聚集的抗體可包括二個抗體分子(例如，二個IgG1抗體分子)。

【0134】 在另外的實施例中，此聚集的抗體變體量係藉由粒徑篩析層析(SEC)來測定。進行粒徑篩析層析及測量蛋白分子之方法其已為本項技術所熟知。

【0135】 在另外的實施例中，此組成物係包括：≥50%重鏈胺基酸序列C-端離胺酸K449刪除的抗體變體。例如，此組成物可包括≥60%、≥70%、≥75%、≥80%、≥85%、≥90%或≥95%重鏈胺基酸序列C-端離胺酸K449刪除的抗體變體。

【0136】 在另外的實施例中，此組成物係包括：≥50%重鏈胺基酸序列焦麩胺酸N-端抗體變體。例如，此組成物可包括≥60%、≥70%、≥75%、≥80%、≥85%、≥90%或≥95%重鏈胺基酸序列焦麩胺酸N-端抗體變體。

【0137】 在另外的實施例中，此組成物係包括宿主細胞蛋白(HCP)。此HCP可為CHO細胞衍生的。與美泊利單抗產物-相關物質相比(亦即美泊利單抗加上美泊利單抗變體)，HCP為程序相關的雜質。工業標

準可接受的HCP極限至高可為100 ppm (等於100ng/mg)。在文中所述的組成物中HCP含量可 ≤ 50 ng/mg , ≤ 40 ng/mg , ≤ 30 ng/mg 或 ≤ 20 ng/mg。例如，組成物的HCP含量可 ≤ 10 ng/mg。在一特別的實施例中，組成物的HCP含量可 ≤ 5 ng/mg或 ≤ 2 ng/mg。

【0138】 本揭示文另一方面為包括一抗體之組成物，該抗體係具有SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，或具有與此重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與此輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序列的抗體變體，其中此組成物係包括： $\leq 80\%$ 酸性抗體變體及 $\leq 20\%$ 聚集的抗體變體。

【0139】 本揭示文另一方面為包括一抗體之組成物，該抗體係具有SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，或具有與此重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與此輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序列的抗體變體，其中此組成物係包括： $\leq 25\%$ 在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體；及 $\leq 20\%$ 聚集的抗體變體。

【0140】 本揭示文另一方面為包括一抗體之組成物，該抗體係具有SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，或具有與此重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與此輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序列的抗體變體，其中此組成物係包括： $\leq 25\%$ 在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體； $\leq 55\%$ 在重鏈胺基酸序列之M64氧化的抗體變體； $\leq 3\%$ 在重鏈胺基酸序列之W52氧化的抗體變體；及 $\leq 20\%$ 聚集的抗體變體。

【0141】 本揭示文另一方面為包括一抗體之組成物，該抗體係具有

SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，或具有與此重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與此輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序列的抗體變體，其中此組成物係包括：≤25%在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體；≤35%在重鏈胺基酸序列之N386去醯胺化的抗體變體；及≤20%聚集的抗體變體。

【0142】 本揭示文另一方面為包括一抗體之組成物，該抗體係具有SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列，或具有與此重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與此輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序列的抗體變體，其中此組成物係包括：≤25%在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體；≤35%在重鏈胺基酸序列之N386去醯胺化的抗體變體；≤55%在重鏈胺基酸序列之M64、重鏈胺基酸序列之M254、在重鏈胺基酸序列之M430氧化的抗體變體；≤3%在重鏈胺基酸序列之W52氧化的抗體變體；及≤20%聚集的抗體變體。

【0143】 本揭示文之組成物可進一步包括由下列組成之群中選出的緩衝劑：磷酸氫二鈉七水合物，磷酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽、磷酸鈉、磷酸鉀、檸檬酸鈉和組胺酸，提供介於6.8至7.2之pH，或pH 6.2至pH 6.6之pH，其中以6.3之pH值為較佳。本揭示文之組成物中的緩衝劑可以約10-30 mM，約10-20 mM，約20 mM或約15.5 mM之範圍存在。例如，本揭示文之組成物中的緩衝劑係以約20 mM，或約15.5 mM磷酸氫二鈉七水合物存在。

【0144】 本揭示文之組成物可包括磷酸氫二鈉七水合物和檸檬酸緩

衝劑，提供包括6.2至6.6之pH，其中6.3之pH值為較佳的。磷酸氫二鈉七水合物緩衝劑可以約15-16.4 mM之範圍存在，而檸檬酸緩衝劑可以約3.8-4.9 mM之範圍存在。例如，本揭示文之組成物可包括約15.5 mM磷酸氫二鈉七水合物和約4.5 mM檸檬酸單水合物。

【0145】 本揭示文之組成物可進一步包括糖。本揭示文之組成物可進一步包括蔗糖。蔗糖可以約5-20%；約10-15%，約11-13%或約12%容重比之範圍存在本揭示文之組成物中。

【0146】 本揭示文之組成物可進一步包括聚山梨醇酯80。聚山梨醇酯80可以約0.01-0.1%容重比存在。例如，聚山梨醇酯80可以約0.02%容重比，或約0.05%容重比存在本揭示文之組成物中。

【0147】 本揭示文之組成物可進一步包括EDTA。EDTA可以約0.01-0.1 mM之範圍存在。例如，EDTA可以約0.05 mM存在。

【0148】 在一實施例中，，本揭示文之組成物進一步係包括20 mM磷酸氫二鈉七水合物，12%容重比的蔗糖及0.05%容重比之聚山梨醇酯80。

【0149】 在另外的實施例中，本揭示文之組成物進一步係包括15.5 mM磷酸氫二鈉、3.9 mM檸檬酸單水合物、12%容重比的蔗糖、0.02%容重比的聚山梨醇酯80及0.05 mM EDTA。

【0150】 本揭示文之組成物可包括一含有16.1 mM磷酸氫二鈉七水合物、3.9 mM檸檬酸單水合物、12%容重比的蔗糖、0.02%容重比的聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA之pH 6.2的水性液體調配物。

【0151】 本揭示文之組成物可包括一含有15.2 mM磷酸氫二鈉七水合物、4.8 mM檸檬酸單水合物、12%容重比的蔗糖、0.02%容重比的聚山

梨醇酯80和0.05 mM EDTA之pH 6.2的水性液體調配物。

【0152】 本揭示文之組成物可包括一含有15.8 mM磷酸氫二鈉七水合物、4.2 mM檸檬酸單水合物、12%容重比的蔗糖、0.02%容重比的聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA之pH 6.4的水性液體調配物。

【0153】 本揭示文之組成物可包括一含有16.3 mM磷酸氫二鈉七水合物、3.7 mM檸檬酸單水合物、12%容重比的蔗糖、0.02%容重比的聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA之pH 6.6的水性液體調配物。

【0154】 本揭示文之組成物可包括一含有15.5 mM磷酸氫二鈉七水合物、4.5 mM檸檬酸單水合物、12%容重比的蔗糖、0.02%容重比的聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA之pH 6.3的水性液體調配物。重要地，可調整下列實例1之正切過濾和超過率交換步驟以產生本揭示文之組成物，例如包括15.5 mM磷酸氫二鈉七水合物、4.5 mM檸檬酸單水合物、12%容重比的蔗糖、0.02%容重比的聚山梨醇酯80、0.05 mM EDTA之pH 6.3的本揭示文組成物一或其他此等液體調配物。

【0155】 本揭示文另一方面為包括一純化的單株抗體製備物和一緩衝劑之組成物，其中該組成物pH為6.8至7.2，其中該緩衝劑為組胺酸、磷酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽或其鹽，其中該純化的製備物係包括圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波峰92、主波峰和波峰112所代表的同功型，其中該抗體係包括與SEQ ID NO：1之胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈胺基酸序列和與SEQ ID NO：2之胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈胺基酸序列，且其中該抗體係由中國倉鼠卵巢細胞所產生。在該組成物中，此重鏈可包括與SEQ ID NO：1之胺基酸序列具有至少95%、96%、96.88%、97%、98%或99%相同性之胺基酸序。在該組成物中，此

輕鏈可包括與SEQ ID NO：2之胺基酸序列具有至少98%、98.63%或99%相同性之胺基酸序。

【0156】 在一實施例中，此緩衝劑為至少一種由磷酸氫二鈉七水合物、磷酸鹽、檸檬酸和檸檬酸鹽組成之群中選出之緩衝劑。

【0157】 在另外的實施例中，此緩衝劑為磷酸鈉、磷酸鉀或檸檬酸鈉。

【0158】 在另外的實施例中，此組成物進一步係包括糖、碳水化合物及/或鹽。

【0159】 在另外的實施例中，此組成物係包括蔗糖。

【0160】 本揭示文另一方面為包括一純化的單株抗體製備物和一緩衝劑之組成物，其中該組成物pH為6.8至7.2，其中該緩衝劑為磷酸鹽或其鹽，其中該純化的製備物係包括圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波峰92、主波峰和波峰112所代表的同功型，其中該抗體係包括與SEQ ID NO：1之胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈胺基酸序列和與SEQ ID NO：2之胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈胺基酸序列，且其中該抗體係由中國倉鼠卵巢細胞所產生。

【0161】 在另外的實施例中，此緩衝劑為至少一種由磷酸氫二鈉七水合物、磷酸鹽、檸檬酸和檸檬酸鹽組成之群中選出之緩衝劑。

【0162】 在另外的實施例中，此組成物進一步係包括糖。

【0163】 在另外的實施例中，此糖為蔗糖。

【0164】 在另外的實施例中，此組成物係包括聚山梨醇酯80。

【0165】 在另外的實施例中，此組成物係包括一選自20 mM磷酸氫二鈉七水合物、12%容重比之蔗糖和0.05%容重比之聚山梨醇酯80的第一

調配物；及15.5 mM磷酸氫二鈉七水合物、3.9 mM檸檬酸單水合物、12%容重比之蔗糖、0.02%容重比之聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA的第二調配物；及26 mM磷酸氫二鈉七水合物、15%容重比之蔗糖和0.065%容重比之聚山梨醇酯的第三調配物。此組成物pH可介於約6.8至約7.2，約6.1至約6.5，或約6至約6.6之間。

【0166】 在另外的實施例中，此抗體對於包括SEQ ID NO：11所表示之胺基酸序列的人類介白素-5，具有等於或低於約 3.5×10^{-11} M之解離常數。

【0167】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括a)包含與SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列和與SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體。如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，此主型抗體亦可在組成物中包括大於或等於57.9%、59.4%和60%的蛋白。

【0168】 在另外的實施例中，此主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基。

【0169】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括a)包含與SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列和與SEQ ID

NO：2所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體；及c)如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括約20%至約45%蛋白的酸性型抗體。如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，此酸性型抗體在組成物中亦可包括大於或等於37.6%、37.8%、38.4%和39.8%的蛋白。由cIEF所測定的總酸性波峰面積可高達72%並仍保留0.74 IL-5專一結合和80% FcRn結合。

【0170】 在另外的實施例中，此酸性型抗體係包括至少一項由波峰65酸性型、波峰78酸性型、波峰88酸性型及波峰92酸性型組成之群中選出。

【0171】 在另外的實施例中，此酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的去醯胺化胺基酸殘基：在天門冬醯胺酸299去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸317去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸386去醯胺化之重鏈胺基酸殘基及在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基。在LC N31去醯胺化的可接受量，如胜肽圖譜LC MS/MS)所測為大於或等於17%，或大於或等於17.4%。在HC 386去醯胺化的可接受量，如胜肽圖譜LC MS/MS)所測為大於或等於30%。可接受的上限之量，如SPR所測可為讓組成物中的抗體分子保留約0.70至約1.30之抗原結合活性，及如SPR所測約70%至約130%之FcRn結合活性，或如文中所揭示之其他抗原結合活性或FcRn結合活性值或範圍的特定變體量。

【0172】 在另外的實施例中，此酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，

在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基。在抗體重鏈殘基上的可接受氧化量，如胜肽圖譜LC MS/MS所測，就HC M64、M254和M430可為約50%，就HC W52為約3%。可接受的上限之量，如SPR所測可為讓組成物中的抗體分子保留約0.70至約1.30之抗原結合活性，及如SPR所測約70%至約130%之FcRn結合活性，或如文中所揭示之其他抗原結合活性或FcRn結合活性值或範圍的特定變體量。

【0173】 在另外的實施例中，此主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基；及此酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在

半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基。

【0174】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括a)包含與SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列和與SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體；及c)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括約1%至約15%蛋白的鹼性型抗體。如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，此鹼性型抗體在組成物中亦可包括大於或等於2.2%和2.3%的蛋白。

【0175】 在另外的實施例中，此鹼性型抗體係包括一波峰112鹼性型。

【0176】 在另外的實施例中，此鹼性型抗體係包括一具有羧基端殘基為甘胺酸448之重鏈。

【0177】 在另外的實施例中，此鹼性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基。

【0178】 在另外的實施例中，此主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘

基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基；及此鹼性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基。

【0179】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括a)包含與SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列和與SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體；c)如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括約20%至約45%蛋白的酸性型抗體；及d)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括約1%至約15%蛋白的鹼性型抗體。

【0180】 在另外的實施例中，此酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧

化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基；及此鹼性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基。

【0181】 在另外的實施例中，此主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基；此酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基；及其中此鹼性型抗體係包括至少一

個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化的重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化的重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化的輕鏈胺基酸殘基，及在半胱胺酸220氧化的輕鏈胺基酸殘基。

【0182】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括a)包含與SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列和與SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及b)包括至少一項由下列組成之群中選出的去醯胺化型抗體：在天門冬醯胺酸299去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸317去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸386去醯胺化之重鏈胺基酸殘基及在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基。

【0183】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括a)包含與SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列和與SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及b)包括至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧

化之輕鏈胺基酸殘基。

【0184】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括a)包含與SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列和與SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；b)包括至少一項由下列組成之群中選出的去醯胺化型抗體：在天門冬醯胺酸299去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸317去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸386去醯胺化之重鏈胺基酸殘基及在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基；及c)包括至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。

【0185】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有SEQ ID NO：5所示之CDRH1胺基酸序列、SEQ ID NO：6所示之CDRH2胺基酸序列及SEQ ID NO：7所示之CDRH3胺基酸序列的重鏈可變區；及一具有SEQ ID NO：8所示之CDRL1胺基酸序列、SEQ ID NO：9所示之CDRL2胺基酸序列和SEQ ID NO：10所示之CDRL3胺基酸序列的輕鏈可變區；及b)包括在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體。在組成物中，CDRH2可包括與SEQ ID NO：6之胺基酸序列具有至少85%或87.5%相同性的胺基酸序列。在組成物中，CDRL1可包括與SEQ ID NO：8之胺基酸序列具有至少

93%、94%或94.11%相同性的胺基酸序列。

【0186】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有SEQ ID NO：5所示之CDRH1胺基酸序列、SEQ ID NO：6所示之CDRH2胺基酸序列及SEQ ID NO：7所示之CDRH3胺基酸序列的重鏈可變區；及一具有SEQ ID NO：8所示之CDRL1胺基酸序列、SEQ ID NO：9所示之CDRL2胺基酸序列和SEQ ID NO：10所示之CDRL3胺基酸序列的輕鏈可變區；及b)包括在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基的氧化型抗體。

【0187】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有SEQ ID NO：5所示之CDRH1胺基酸序列、SEQ ID NO：6所示之CDRH2胺基酸序列及SEQ ID NO：7所示之CDRH3胺基酸序列的重鏈可變區；及一具有SEQ ID NO：8所示之CDRL1胺基酸序列、SEQ ID NO：9所示之CDRL2胺基酸序列和SEQ ID NO：10所示之CDRL3胺基酸序列的輕鏈可變區；及b)包括在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基的氧化型抗體；及c)包括在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體。

【0188】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有SEQ ID NO：3所示之胺基酸序列的重鏈可變區序列及一具有如SEQ ID NO：4所示之胺基酸序列的輕鏈可變區序列；及b)包括在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體。在組成物中，重鏈可變區可包括與SEQ ID NO：3之胺基酸序列具有至少90%、95%或95.57%相同性的胺基酸序列。在組成物中，輕鏈可變區可包括與SEQ ID NO：4之胺基酸序列具有至少90%、98%或98.31%相同性的胺基

酸序列。

【0189】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有SEQ ID NO：3所示之胺基酸序列的重鏈可變區序列及一具有SEQ ID NO：4所示之胺基酸序列的輕鏈可變區序列；b)一包括至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基及在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基。

【0190】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括：a)一抗-IL-5抗體，係包括一具有SEQ ID NO：3所示之胺基酸序列的重鏈可變區序列及一具有SEQ ID NO：4所示之胺基酸序列的輕鏈可變區序列；b)一包括在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體；及c)一包括至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基及在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基。

【0191】 在另外的實施例中，總蛋白濃度為約75 mg/mL。總蛋白濃度可為約任何成對的數值或在約75 mg/mL至約150 mg/mL範圍內的單一數值，例如約75 mg/mL至約100 mg/mL，約67.3至約87.5 mg/mL，約76 g蛋白/L至約82 g蛋白/L，約46 g蛋白/L至約66 g蛋白/L，或約100 mg/mL。在組成物中，抗人類-IL-5抗體在樣本中的純度係大於或等於97.0%、96%、95%或80%、85%。

【0192】 在另外的實施例中，此組成物進一步係包括a)如使用組成

物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體。

【0193】 在另外的實施例中，此組成物進一步係包括a) 如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體；及b)如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括約20%至約45%蛋白的酸性型抗體。

【0194】 在另外的實施例中，此組成物進一步係包括a)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體；及b)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括約1%至約15%蛋白的鹼性型抗體。

【0195】 在另外的實施例中，此組成物進一步係包括a)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體；b)如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括約20%至約45%蛋白的酸性型抗體；及c)如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括約1%至約15%蛋白的鹼性型抗體。

【0196】 本揭示文另一方面為一包括抗-IL-5抗體群之組成物，該抗體群係具有a)SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：胺基酸殘基1之胺基端焦麩胺酸殘基，胺基酸殘基448之羧基端甘胺酸胺基酸殘基，位置299之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置317之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置386之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置52之氧化色胺酸殘基，位置64之氧化甲硫胺酸殘基，位置82之氧化甲硫胺酸殘基，位置85之氧化甲硫胺酸殘基，位置222之氧化半胱胺酸殘基，位置254之氧化甲硫胺

酸殘基，位置360之氧化甲硫胺酸殘基及位置430之氧化甲硫胺酸殘基；及b)SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：胺基酸殘基31之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置4之氧化甲硫胺酸殘基及位置220之氧化半胱胺酸殘基。

【0197】 在另外的實施例中，此組成物係包括 a)約大於或等於92%的群族係在抗體重鏈的胺基酸殘基1包括一胺基端焦麩胺酸殘基，b)約大於或等於90%的群族係在抗體重鏈的胺基酸殘基448包括一羧基端甘胺酸胺基酸殘基，c)少於或等於6.0%的群族係在抗體重鏈的386位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；d)約少於或等於1.5%的群族係在抗體重鏈的64位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，e)約少於或等於4.5%的群族係在抗體重鏈的254位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基f)約少於或等於0.8%的群族係在抗體重鏈的430位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，及g)約少於或等於6.6%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基。

【0198】 在另外的實施例中，此組成物係包括 a)約92%至約99%的群族係在抗體重鏈的胺基酸殘基1包括一胺基端焦麩胺酸殘基，b)約95%至約99.5%的群族係在抗體重鏈的胺基酸殘基448包括一羧基端甘胺酸胺基酸殘基，c)約0.3%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的317位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，d)約1.5%至約4.5%的群族係在抗體重鏈的386位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；e)約0.5%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的64位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，f)約0.2%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的82位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，或在抗體重鏈的85

位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，g)約2.5%至約3.5%的群族係在抗體重鏈的254位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，h)約0.4%至約0.8%的群族係在抗體重鏈的430位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，i)約3.3%至約6.6%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，及j)約0.1%至約1%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基。

【0199】 在另外的實施例中，此組成物係包括：a)約93.7%至約98.6%的群族係在抗體重鏈的胺基酸殘基1包括一胺基端焦麩胺酸殘基，b)約97.6%至約99.2%的群族係在抗體重鏈的胺基酸殘基448包括一羧基端甘胺酸胺基酸殘基，c)約0.4%至約1.2%的群族係在抗體重鏈的317位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，d)約1.6%至約4.2%的群族係在抗體重鏈的386位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；e)約0.7%至約0.9%的群族係在抗體重鏈的64位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，f)約0.3%至約1.1%的群族係在抗體重鏈的82位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基或在抗體重鏈的85位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，g)約2.6%至約3.3%的群族係在抗體重鏈的254位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，h)約0.5%至約0.7%的群族係在抗體重鏈的430位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，i)約3.4%至約6.5%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，及j)約0.2%至約0.8%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基。

【0200】 本揭示文另一方面為一包括抗-IL-5抗體群之組成物，該抗體群係具有a)一SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置299之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置317之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基及位置

386之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置52之氧化色胺酸殘基，位置64之氧化甲硫胺酸殘基，位置82之氧化甲硫胺酸殘基，位置85之氧化甲硫胺酸殘基，位置222之氧化半胱胺酸殘基，位置254之氧化甲硫胺酸殘基，位置360之氧化甲硫胺酸殘基及位置430之氧化甲硫胺酸殘基； 及b)一SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：胺基酸殘基31之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置4之氧化甲硫胺酸殘基及位置220之氧化半胱胺酸殘基。

【0201】 在另外的實施例中，此組成物係包括：a)約0.3%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的317位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，b)約1.5%至約4.5%的群族係在抗體重鏈的386位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；c)約0.5%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的64位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，d)約0.2%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的82位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基或在抗體重鏈的85位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，e)約2.5%至約3.5%的群族係在抗體重鏈的254位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，f)約0.4%至約0.8%的群族係在抗體重鏈的430位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，g)約3.3%至約6.6%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，及h)約0.1%至約1%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基。

【0202】 在另外的實施例中，此組成物係包括：a)約0.4%至約1.2%的群族係在抗體重鏈的317位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，b)約1.6%至約4.2%的群族係在抗體重鏈的386位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；c)約0.7%至約0.9%的群族係在抗體重鏈的64位置包括一氧化的

甲硫胺酸殘基，d)約0.3%至約1.1%的群族係在抗體重鏈的82位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基或在抗體重鏈的85位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，e)約2.6%至約3.3%的群族係在抗體重鏈的254位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，f)約0.5%至約0.7%的群族係在抗體重鏈的430位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，g)約3.4%至約6.5%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，及h)約0.2%至約0.8%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基。

【0203】 本揭示文另一方面為一包括抗-IL-5抗體群之組成物，該抗體群係具有a) SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置299之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置317之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基及位置386之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；及b) SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，其係在胺基酸殘基31包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基。

【0204】 在另外的實施例中，此組成物係包括：a)約0.3%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的317位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，b)約1.5%至約4.5%的群族係在抗體重鏈的386位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；及c)約3.3%至約6.6%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基。

【0205】 在另外的實施例中，此組成物係包括：a)約0.4%至約1.2%的群族係在抗體重鏈的317位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，b)約1.6%至約4.2%的群族係在抗體重鏈的386位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；及c)約3.4%至約6.5%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括

一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基。

【0206】 本揭示文另一方面為一包括抗-IL-5抗體群之組成物，該抗體群係具有a)SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置52之氧化色胺酸殘基，位置64之氧化甲硫胺酸殘基，位置82之氧化甲硫胺酸殘基，位置85之氧化甲硫胺酸殘基，位置222之氧化半胱胺酸殘基，位置254之氧化甲硫胺酸殘基，位置360之氧化甲硫胺酸殘基及位置430之氧化甲硫胺酸殘基；及b)SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，其係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置4之氧化甲硫胺酸殘基及位置220之氧化半胱胺酸殘基。

【0207】 在另外的實施例中，此組成物係包括：a)約0.5%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的64位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，b)約0.2%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的82位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基或在抗體重鏈的85位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，c)約2.5%至約3.5%的群族係在抗體重鏈的254位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，d)約0.4%至約0.8%的群族係在抗體重鏈的430位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，及e)約0.1%至約1%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基。

【0208】 在另外的實施例中，此組成物係包括：a)約0.7%至約0.9%的群族係在抗體重鏈的64位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，b)約0.3%至約1.1%的群族係在抗體重鏈的82位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基或在抗體重鏈的85位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，c)約2.6%至約3.3%的群族係在抗體重鏈的254位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，d)約0.5%至約0.7%的群族係在抗體重鏈的430位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，及e)約0.2%

至約0.8%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基。

【0209】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括a)包含與SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及b)如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括大於或等於20%蛋白的主型抗體。

【0210】 本揭示文另一方面為一組成物，其係包括a)包含與SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；b)如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括大於或等於20%蛋白的主型抗體；及c)如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括至高80%蛋白的酸性型抗體。

【0211】 在另外的實施例中，此組成物係用於治療由下列組成之群中選出的疾病：氣喘、嚴重嗜伊紅性白血球氣喘、嚴重氣喘、控制不良嗜伊紅性白血球氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘、亞-嗜伊紅性白血球氣喘、慢性阻塞性肺疾病、嗜伊紅性白血球肉芽腫多血管炎、嗜伊紅性白血球增多症候群、鼻瘻肉、大疱性類天疱瘡和嗜伊紅性食道炎。

【0212】 另外的實施例為於一患者中治療疾病之方法，其係包括係下列步驟：a)鑑定一患者係患有由下列組成之群中選出的疾病：氣喘、嚴重嗜伊紅性白血球氣喘、嚴重氣喘、控制不良嗜伊紅性白血球氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘、亞-嗜伊紅性白血球氣喘、慢性阻塞性肺疾病、嗜伊紅性白血球肉芽腫多血管炎、嗜伊紅性白血球增多症候群、鼻瘻肉、大疱性類天疱瘡和嗜伊紅性食道炎；及b)將一治療上有效量之本揭示組成物投予

該患者；藉此治療該患者之疾病。

【0213】 另外的實施例為製造本揭示文組成物之方法，其係包括下列步驟：a)於一宿主細胞中表現一具有SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體，或具有與此重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與此輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序列的抗體變體；b)讓細胞於約6.75至約7.00之pH下生長；c)收取細胞培養上清液；d)讓細胞培養上清液與蛋白A樹脂或蛋白G樹脂接觸以便與抗體分子結合；e)讓抗體分子從樹脂中溶離出，產生第一溶離液；f)將第一溶離液以約3.3至約3.7之pH處理約15至約240分鐘，產生一處理過的第一溶離液；g)讓此處理過的第一溶離液於約8.3至約8.7之承載pH與陰離子交換樹脂接觸；h)從陰離子交換樹脂收集第二溶離液(流經溶離液)及保持此狀約96小時或更短；i)以胍和磷酸銨處理此第二溶離液，產生一溶液；j)讓溶液與疏水交互作用層析樹脂床以約12克蛋白/公升樹脂的承載率至約27克蛋白/公升樹脂的承載率接觸；k)以約9個樹脂床容積至約11個樹脂床容積之溶離梯度容積，及約17%的最大波峰高度至約23%的最大波峰高度的溶離峰截停，從疏水交互作用層析樹脂溶離包括抗體分子的第三溶離液；及l)調配第三溶離液，藉此產生本揭示文之組成物。在本揭示文之方法中，任何適合表現具有SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體，或具有與該重鏈胺基酸序列至少90%相同的重鏈胺基酸序列及與該胺基酸序列至少90%相同的輕鏈胺基酸序列的抗體變體之核酸序列，例如，SEQ ID NO：13或SEQ ID NO：14之核酸序列可用於真核細胞中表現一抗體。另一種選擇，可使用帶有編碼(例如使用替代的密碼子)如SEQ ID NO：1所

示之抗體重鏈胺基酸序列或如SEQ ID NO：2所示之抗體輕鏈胺基酸序列之不同序列的其他核酸序列。在本揭示文之方法中，去醯胺化可藉由在約6.75至約7.00之pH培養細胞來控制。在本揭示文之方法中，就低於或等於166天之活體外細胞年齡，去醯胺化可藉由讓細胞生長約12至約18天來控制。在本揭示文之方法中，去醯胺化可藉由讓經處理的第一溶離液在約8.3至約8.7之承載pH與陰離子交換樹脂接觸並從陰離子交換樹脂收集第二溶離液並保持此狀約96小時或更短來控制。在本揭示文之方法中，去醯胺化可藉由具和作用可在苯基SEPHAROSE™快流層析期間藉由讓此溶液與疏水交互作用層析樹脂床以約12克蛋白/公升樹脂的承載率至約27克蛋白/公升樹脂的承載率接觸來控制；以約9個樹脂床容積至約11個樹脂床容積之溶離梯度容積，及約17%的最大波峰高度至約23%的最大波峰高度的溶離峰截停，從疏水交互作用層析樹脂溶離包括抗體分子的第三溶離液。在少於或等於6小時之本揭示文醫藥組成物的最終過濾、填充和冷凍後，聚集作用亦可能受限。重要地，該所揭示方法之任何步驟可省略或組合，用以製造本揭示文之組成物。

【0214】 在抗體產生後，可發生後轉譯修飾。此項包括特定前導序列之裂解、以各種糖基化模式加入各種糖基團、去醯胺化(例如在天門冬醯胺酸或麩醯胺酸殘基)、C-端離胺酸剪切(例如從一或二條重鏈)及N-單麩醯胺酸環化(例如在重鏈及/或或輕鏈中)。

【0215】 此抗體組成物可包括(i)具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體；及(ii)包括一或多個或下列組合之抗體變體：電荷變體(例如，酸性和鹼性變體)、胺基酸序列變體和抗體結構變體(例如，聚集和斷片變體)。

【0216】 酸性或鹼性抗體變體可以其整體的酸性或鹼性電荷為基準來定性及與抗體區別。例如，抗體組成物的電荷分布可使用毛細管等電聚焦(cIEF)或離子交換層析來偵測。酸性變體可包括去醯胺化抗體變體、醯化抗體變體、唾液酸化抗體變體和氧化抗體變體。抗體中半胱胺酸和色胺酸氧化造成pI移動(亦即電荷差異)及經偵測帶有其他酸性抗體變體。抗體中甲硫胺酸氧化可藉由抗原結合之改變，或藉由胜肽圖譜，例如藉由LC-MS/MS來監測。

【0217】 去醯胺化為一種酵素性反應，主要係將天門冬醯胺酸(N)以大約3:1比率轉變為異天門冬胺酸(iso-D)和天門冬胺酸(D)。此去醯胺化反應因此係與天門冬胺酸(D)異構化為異天門冬胺酸有關。天門冬醯胺酸之去醯胺化和天門冬胺酸之異構化二者係涉及中間物琥珀醯亞胺。在較小程度上，去醯胺化可以類似的方式發生在麩醯胺酸殘基。去醯胺化可發生在CDR、Fab (非-CDR區)或Fc區中。

【0218】 去醯胺化造成抗體電荷改變，相較於抗體，使得去醯胺化抗體變體為酸性。抗體組成物可包括≤35%去醯胺化抗體變體。例如，輕鏈的N31可經去醯胺化成Iso-D、D或琥珀醯亞胺。抗體組成物可包括≤25%在輕鏈31位置去醯胺化的抗體變體。此項可造成抗體輕鏈序列中一胺基酸改變，例如≤25%的抗體組成物。

【0219】 例如，重鏈的N386可去醯胺化成Iso-D、D或琥珀醯亞胺。抗體組成物可包括≤35%在重鏈386位置去醯胺化的抗體變體。此項可造成抗體重鏈序列中一胺基酸改變，例如≤35%的抗體組成物。此組成物可包括抗體變體的混合物。去醯胺化事件可為累計的，使得二或多個天門冬醯胺酸殘基去醯胺化。因此，抗體組成物可包括在抗體的重鏈序列中至

少一胺基酸改變及/或抗體的重鏈序列中至少一胺基酸改變。例如，此抗體組成物可包括在輕鏈31位置去醯胺化的抗體變體和重鏈386位置去醯胺化的抗體變體。

【0220】 氧化可能發生在製造和儲存期間(亦即在氧化條件的存在下)並直接藉由活性含氧物引發或間接與氧化壓力的第二副產物反應，造成蛋白的共價修飾。氧化作用主要係發生在甲硫胺酸殘基，但可能發生在色胺酸或游離的半胱胺酸殘基。氧化可發生在CDR、Fab (非-CDR區)或Fc區中。

【0221】 氧化可能造成抗體電荷改變，相較於抗體，使得氧化抗體變體為酸性。某些氧化抗體變體與抗體具有相同的電荷。此抗體組成物可包括≤55%氧化抗體變體。例如，任一重鏈之M64、M254及/或M430或其組合可被氧化。此抗體組成物可包≤55%在重鏈之任一M64、M254及/或M430或其組合氧化的抗體變體。例如，重鏈之W52可被氧化。此抗體組成物可包括≤3%在重鏈W52氧化的抗體變體。

【0222】 此組成物可包括抗體變體之混合物。因此，抗體組成物可包括在抗體的重鏈序列中至少一胺基酸改變及/或在抗體的重鏈序列中至少一胺基酸改變。例如，此抗體組成物可包括在輕鏈31位置去醯胺化的抗體變體；及/或重鏈386位置去醯胺化的抗體變體；及/或在重鏈之任一M64、M254及/或M430及/或W52或其組合氧化的抗體變體。

【0223】 在製造期間和鹼性儲存條件下可能發生雙硫鍵錯配。在特定的情況下，雙硫鍵可能斷裂或不正確形成，造成不成對的半胱胺酸殘基(-SH)。這些游離的(不成對的)硫氫基(-SH)可能加速推移。

【0224】 重鏈及/或輕鏈中N-端麩醯胺酸(Q)和麩胺酸(E)可能經由環

化作用形成焦麩胺酸(pGlu)。一般認為大部份的pGlu形成係發生在製造生物反應器中，但依照處理的pH和溫度以及儲存條件，亦可能非酵素性形成。N-端Q或E之環化通常係在天然的人類抗體中觀察到。文中所述之抗體組成物可包括 $\geq 50\%$ 抗體N端之pGlu。pGlu可存在重鏈中。此項可造成抗體重鏈或輕鏈序列中一胺基酸改變，例如 $\geq 50\%$ 的抗體組成物。

【0225】 此組成物可包括抗體變體之混合物。序列改變可為累計的，使得此組成物在重鏈及/或輕鏈中包括二或多個序列改變。因此，抗體組成物可包括在抗體的重鏈序列中至少一胺基酸改變及/或抗體的輕鏈序列中至少一胺基酸改變。例如，此抗體組成物可包括在輕鏈31位置去醯胺化的抗體變體；及/或在重鏈386位置去醯胺化的抗體變體；及/或在重鏈之任一M64、M254及/或M430及/或W52或其組合氧化；及/或在重鏈及/或輕鏈之N-端pGlu。

【0226】 C-端離胺酸剪切為一種藉由羧肽酶催化的酵素性反應，且通常係在重組和天然的人類抗體中觀察到。此程序的變體包括由於來自重組宿主細胞的細胞酵素，而從一或二條重鏈移除離胺酸。在投予人類患者/病患後可能造成任何剩餘的C-端離胺酸移出。文中所述之抗體組成物可包括 $\geq 50\%$ 在抗體C-端刪除C-端離胺酸。在抗體的一或二條重鏈中K449可被刪除。因此有二種抗體變體：重鏈中單一離胺酸刪除，和重鏈中雙重離胺酸刪除。此抗體(亦即具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體)具二個完整/存在的離胺酸。此項可造成抗體的重鏈序列中一胺基酸改變，例如 $\geq 50\%$ 的抗體組成物。

【0227】 此組成物可包括抗體變體之混合物。例如，此抗體組成物

可包括在輕鏈31位置去醯胺化的抗體變體；及/或在重鏈386位置去醯胺化的抗體變體；及/或在任一重鏈之M64、M254及/或M430及/或W52或其組合氧化；及/或在重鏈及/或輕鏈之N-端pGlu；及/或在C-端刪除C-端離胺酸。

【0228】 聚集或斷片抗體變體可以其大小為基準來定性及與抗體區別。例如，抗體組成物的大小分布可使用粒徑篩析層析(SEC)來偵測。

【0229】 此抗體組成物可包括 $\leq 20\%$ 聚集的抗體變體。此聚集的抗體變體可包括二聚體。此組成物可包括抗體變體之混合物。例如，此抗體組成物可包括在輕鏈31位置去醯胺化的抗體變體；及/或在重鏈386位置去醯胺化的抗體變體；及/或在任一重鏈之M64、M254及/或M430及/或W52或其組合氧化；及/或在重鏈及/或輕鏈之N-端pGlu；及/或在C-端刪除C-端離胺酸；及/或聚集的抗體變體。

【0230】 所述的組成物可能已進行或已經歷一或多個後轉譯修飾作用。此修飾可發生在CDR、可變框架區或恆定區。此修飾可能造成分子電荷的改變。在上述主要胺基酸序列中之後轉譯修飾及改變不會造成組成物之抗原結合親和力、生物活性、PK/PD、聚集作用、致免疫性或與Fc受體結合的顯著變化。此組成物實質上係無汙染物質。

【0231】 包括上述抗體及抗體變體的抗體組成物係保留專一抗原結合及/或FcRn結合。例如，包括上述抗體及抗體變體的抗體組成物係具有 ≥ 0.70 IL-5專一抗原結合；及/或 $\geq 70\%$ FcRn結合。因此這些變體量(%)在不影響功能下，在抗體組成物中為可耐受的。

【0232】 文中所述的組成物可藉由許多習用技術來製造。例如，此等組成物可表現在重組表現系統中及從其中純化。在一實施例中，此組成

物係藉由於一適合表現包括SEQ ID NO：1和SEQ ID NO:2之多肽的條件下，培養宿主細胞的方法來製造，其中該組成物係經表現，及視需要純化，及視需要調配於一醫藥組成物中。

【0233】 許多的不同表現系統和純化法可用於製造此等組成物。一般而言，宿主細胞係以編碼此抗體的重組表現載體轉化。可使用廣泛範圍的宿主細胞，包括哺乳動物來源的真核細胞株(例如，CHO、Perc6、HEK293、HeLa、NS0)。適合的宿主細胞包括哺乳動物細胞，例如CHO(例如CHOK1和CHO-DG44)。

【0234】 宿主細胞可為分離的宿主細胞。此宿主細胞通常並非多細胞生物體(例如植物或動物)之部份。此宿主細胞可為非人類宿主細胞。

【0235】 用於真核或哺乳動物細胞宿主之適當的選殖和表現載體及選殖方法已為本項技術所知。

【0236】 此細胞可於提升抗體表現的條件下培養。例如，使用製造生物反應器來培養細胞。製造生物反應器的容量可為：(i)約20,000公升，約10,000公升；約5,000公升；約2,000公升；約1,000公升；或約500公升；或(ii)介於500至20,000公升；介於500至10,000公升；介於500至5,000公升；介於1,000至10,000公升，或介於2,000至10,000公升。例如，此等細胞可在約6.75之pH至pH 7.00下於製造生物反應器中培養。另一種選擇，此等細胞可在製造生物反應器中培養約12至約18天。另一種選擇，此等細胞可在約6.75之pH至pH 7.00下於製造生物反應器中培養約12至約18天。此培養步驟可幫助控制去醯胺化抗體變體的量，例如，降低去醯胺化抗體變體的量。

【0237】 此組成物可藉由習用的蛋白純化製程加以回收和純化。例

如，此組成物可直接從培養基中收取。可經由澄清來收取細胞培養基，例如藉由離心及/或深度過濾。回收組成物後接著純化，以確保足夠的純度。

【0238】 在純化中可使用一或多個層析步驟，例如一或多種層析樹脂；及/或一或多個過濾步驟。例如使用樹脂之親和層析，例如蛋白A、G或L可用來純化組成物。另一種選擇或另外的，離子交換樹脂，例如陰離子交換，可用來純化組成物。另一種選擇，或另外的，疏水交互作用層析樹脂可用來純化組成物。另外，純化步驟係包括：一親和層析樹脂步驟，接著陰離子交換樹脂步驟，接著疏水交互作用層析樹脂步驟。

【0239】 例如，讓收取物與蛋白A樹脂接觸。包括此組成物的溶液可從蛋白A樹脂溶離出並於pH 3.3至3.7處理15至240分鐘。此蛋白A樹脂步驟可幫助控制聚集的抗體變體之量，例如，降低聚集的抗體變體之量。

【0240】 包括此組成物的溶液然後可進一步藉由深度過濾及/或雙層過濾淨化。

【0241】 另一種選擇或另外的，可使用陰離子交換樹脂。包括此組成物的溶液可於8.3至8.7之承載pH與陰離子交換樹脂接觸(例如Q-SEPHAROSE™快流陰離子交換樹脂)。包括此組成物的溶液可從陰離子交換樹脂溶離出並保持96小時或更短。此陰離子交換樹脂步驟可幫助控制去醯胺化抗體變體的量，例如，降低去醯胺化抗體變體的量。

【0242】 視需要，可將胍及/或磷酸銨加到包括此組成物的溶液中，並保持15至240分鐘。

【0243】 另一種選擇或另外的，可使用疏水交互作用層析樹脂。包括此組成物的溶液可以約12至27克蛋白/公升樹脂的承載率與疏水交互作

用層析樹脂接觸(例如，苯基SEPHAROSE™ 快流層析)。例如，包括此組成物的溶液可使用約9至約11個溶離梯度容積(床容積；BV)來溶離。在從疏水交互作用層析樹脂溶離期間，可使用約17%至約23%的溶離峰截停(最大波峰高度的%)。此疏水交互作用層析樹脂步驟可幫助控制聚集的抗體變體之量，例如，降低聚集的抗體變體之量。

【0244】 包括此組成物的溶液然後可過濾以移除病毒。包括此組成物的溶液然後可以約76克蛋白/公升至約82克蛋白/公升，或至約100克蛋白/公升之抗體濃度來調配。包括此組成物的溶液可填入容器中並冷凍。等分之包括此組成物的溶液可凍乾。凍乾物可藉由加入水重建，產生包括75 mg/L蛋白、單株抗-IL-5美泊利單抗抗體和20 mM磷酸氫二鈉七水合物、12%容重比之蔗糖及0.05%容重比之聚山梨醇酯80，pH約6.8至約7.2之組成物。

【0245】 在另外的實施例中，本揭示文之組成物係使用製造本揭示文組成物之方法所產生。

【0246】 本揭示文另一方面為包括一純化的單株抗體製備物及一緩衝劑之組成物，其中該組成物的pH為6.2至6.6，其中該緩衝劑為組胺酸、磷酸鹽、檸檬酸、檸檬酸單水合物、檸檬酸鹽或其鹽，其中該純化的製備物係包括圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波峰92、主波峰及波峰112所代表的同功型，其中該抗體係包括與SEQ ID NO：1胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈胺基酸序列及與SEQ ID NO：2胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈胺基酸序列，且其中該抗體係由中國倉鼠卵巢細胞所產生。

【0247】 本揭示文另一方面為包括一純化的單株抗體製備物及一緩

衝劑之組成物，其中該組成物的pH為6.2至6.6，其中該緩衝劑為磷酸或其鹽，其中該純化的製備物係包括圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波峰92、主波峰及波峰112所代表的同功型，其中該抗體係包括與SEQ ID NO：1胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈胺基酸序列及與SEQ ID NO：2胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈胺基酸序列，且其中該抗體係由中國倉鼠卵巢細胞所產生。

【0248】 在本揭示文組成物之另外的實施例中，緩衝劑為至少一種由下列組成之群中選出者：磷酸氫二鈉七水合物、磷酸鹽和檸檬酸。

【0249】 在本揭示文組成物之另外的實施例中，包括一選自16.1 mM磷酸氫二鈉七水合物、3.9 mM檸檬酸單、12%容重比之蔗糖、0.02%容重比之聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA的第一調配物；15.2 mM磷酸氫二鈉七水合物、4.8 mM檸檬酸、12%容重比之蔗糖、0.02%容重比之聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA的第二調配物；15.8 mM磷酸氫二鈉七水合物、4.2 mM檸檬酸、12%容重比之蔗糖、0.02%容重比之聚山梨醇酯80的和0.05 mM EDTA的第三調配物；16.3 mM磷酸氫二鈉七水合物、3.7 mM檸檬酸、12%容重比之蔗糖、0.02%容重比之聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA的第四調配物；及15.5 mM磷酸氫二鈉七水合物、4.5 mM檸檬酸、12%容重比之蔗糖、0.02%容重比之聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA的第五調配物。

【0250】 總言之，本揭示文係包括：

1. 一種組成物，其係包括具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體，或具有與該重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與該輕鏈胺基酸序

列至少90%相同之輕鏈胺基酸序的抗體變體，其中該組成物係包括： $\leq 80\%$ 酸性抗體變體。

2. 根據第1項之組成物，其中該組成物係具有：
 - a) ≥ 0.70 IL-5專一抗原結合；及/或
 - b) $\geq 70\%$ FcRn結合。
3. 根據第2項之組成物，其中a)該專一抗原結合係在0.70至1.30之範圍內；及/或b)該FcRn結合係在70%至130%之範圍內。
4. 根據前述任一項之組成物，其中該組成物係包括： $\leq 35\%$ 去醯胺化抗體變體。
5. 根據前述任一項之組成物，其中該組成物係包括： $\leq 25\%$ 在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體。
6. 根據前述任一項之組成物，其中該組成物係包括： $\leq 35\%$ 在重鏈胺基酸序列之N386去醯胺化的抗體變體。
7. 根據前述任一項之組成物，其中該組成物係包括： $\leq 55\%$ 在下列任一或其組合氧化的抗體變體：
 - a)重鏈胺基酸序列之M64；
 - b)重鏈胺基酸序列之M254；及/或
 - c)重鏈胺基酸序列之M430。
8. 根據前述任一項之組成物，其中該組成物係包括： $\leq 3\%$ 在重鏈胺基酸序列之W52氧化的抗體變體。
9. 根據4至8項中任一項之組成物，其中去醯胺化抗體變體的量及/或氧化變體的量係藉由胜肽圖譜LC-MS/MS來測定。
10. 根據前述任一項之組成物，其中該組成物係包括： $\leq 20\%$ 聚集的抗體

變體。

11. 根據第10項之組成物，其中該聚集的抗體變體係包括二聚體。
12. 根據第10或11項之組成物，其中該聚集的抗體變體之量係藉由SEC來測定。
13. 根據前述任一項之組成物，其中該組成物係包括： $\geq 50\%$ 重鏈胺基酸序列C-端離胺酸K449刪除的抗體變體。
14. 根據前述任一項之組成物，其中該組成物係包括： $\geq 50\%$ 重鏈胺基酸序列焦麩胺酸N-端抗體變體。
15. 一種組成物，其係包括具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體，或具有與該重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與該輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序的抗體變體，其中該組成物係包括： $\leq 80\%$ 酸性抗體變體和 $\leq 20\%$ 聚集的抗體變體。
16. 一種組成物，其係包括具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體，或具有與該重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與該輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序的抗體變體，其中該組成物係包括： $\leq 25\%$ 在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體；及 $\leq 20\%$ 聚集的抗體變體。
17. 一種組成物，其係包括具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體，或具有與該重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與該輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序的抗體變體，其中該組成物係包

括：≤25%在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體；≤55%在重鏈胺基酸序列之M64氧化的抗體變體；≤3%在重鏈胺基酸序列之W52氧化的抗體變體；及≤20%聚集的抗體變體。

18. 一種組成物，其係包括具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體，或具有與該重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與該輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序的抗體變體，其中該組成物係包括：≤25%在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體；≤35%在重鏈胺基酸序列之N386去醯胺化的抗體變體；及≤20%聚集的抗體變體。
19. 一種組成物，其係包括具有如SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和如SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體，或具有與該重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與該輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序的抗體變體，其中該組成物係包括：≤25%在輕鏈胺基酸序列之N31去醯胺化的抗體變體；≤35%在重鏈胺基酸序列之N386去醯胺化的抗體變體；≤55%在重鏈胺基酸序列之M64、重鏈胺基酸序列之M254、重鏈胺基酸序列之M430氧化的抗體變體；≤3%在重鏈胺基酸序列之W52氧化的抗體變體；及≤20%聚集的抗體變體。
20. 一種包括純化的單株抗體製備物及緩衝劑之組成物
其中該組成物的pH為6.8至7.2，
其中該緩衝劑為組胺酸、磷酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽或其鹽，
其中該純化的製備物係包括圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波

峰92、主波峰及波峰112所代表的同功型，

其中該抗體係包括與SEQ ID NO：1胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈胺基酸序列及與SEQ ID NO：2胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈胺基酸序列，及

其中該抗體係由中國倉鼠卵巢細胞所產生。

21. 如第20項之組成物，其中該緩衝劑為至少一種由下列組成之群中選出之緩衝劑：磷酸氫二鈉七水合物，磷酸鹽、檸檬酸和檸檬酸鹽。
22. 如第20項之組成物，其中該緩衝劑為磷酸鈉、磷酸鉀或檸檬酸鈉。
23. 如第20項之組成物，其中該組成物進一步係包括糖、碳水化合物及/或鹽。
24. 如第23項之組成物，其中該組成物係包括蔗糖。
25. 一種包括純化的單株抗體製備物及緩衝劑之組成物，
其中該組成物的pH為6.8至7.2，
其中該緩衝劑為磷酸或其鹽，
其中該純化的製備物係包括圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波峰92、主波峰及波峰112所代表的同功型，
其中該抗體係包括與SEQ ID NO：1胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈胺基酸序列及與SEQ ID NO：2胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈胺基酸序列，及
其中該抗體係由中國倉鼠卵巢細胞所產生。
26. 如第25項之組成物，其中該緩衝劑為至少一種由下列組成之群中選出之緩衝劑：磷酸氫二鈉七水合物，磷酸鹽、檸檬酸和檸檬酸鹽。
27. 如第26項之組成物，其中該組成物進一步係包括糖。

28. 如第27項之組成物，其中該糖為蔗糖。
29. 如第28項之組成物，係包括聚山梨醇酯80。
30. 如第29項之組成物，係包括一選自20 mM磷酸氫二鈉七水合物、12%容重比之蔗糖和0.05%容重比之聚山梨醇酯80的第一調配物；及15.5 mM磷酸氫二鈉七水合物、3.9 mM檸檬酸單水合物、12%容重比之蔗糖、0.02%容重比之聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA的第二調配物；及26 mM磷酸氫二鈉七水合物、15%容重比之蔗糖和0.065%容重比之聚山梨醇酯的第三調配物。
31. 如第29項之組成物，其中該抗體對於包括SEQ ID NO：11所示之胺基酸序列的人類介白素-5，係具有等於或低於約 3.5×10^{-11} M之解離常數。
32. 如第31項之組成物，其中該單株抗體濃度為約75 mg/mL或約100 mg/mL。
33. 如第30項之組成物，其中該抗體對於包括SEQ ID NO：11所示之胺基酸序列的人類介白素-5，係具有等於或低於約 3.5×10^{-11} M之解離常數。
34. 如第33項之組成物，其中該單株抗體濃度為約75 mg/mL或約100 mg/mL。
35. 一種組成物，其係包括：
 - a) 包含與SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及
 - b) 如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或

等於50%蛋白的主型抗體。

36. 如第35項之組成物，其中該主型抗體係包括至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。
37. 一種組成物，其係包括：
- a) 包含與SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；
 - b) 如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體；及
 - c) 如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括約20%至約45%蛋白的酸性型抗體。
38. 如第37項之組成物，其中該酸性型抗體係包括至少一項由波峰65酸性型、波峰78酸性型、波峰88酸性型及波峰92酸性型組成之群中選出者。
39. 如第38項之組成物，其中該酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的去醯胺化胺基酸殘基：在天門冬醯胺酸299去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸317去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，

在天門冬醯胺酸386去醯胺化之重鏈胺基酸殘基及在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基。

40. 如第39項之組成物，其中該主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。
41. 如第39項之組成物，其中該酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。
42. 如第39項之組成物，其中該主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲

硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基；及

其中該酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。

43. 一種組成物，其係包括：

- a) 包含與SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；
- b) 如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體；及
- c) 如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括約1%至約15%蛋白的鹼性型抗體。

44. 如第43項之組成物，其中該鹼性型抗體係包括波峰112鹼性型。

45. 如第44項之組成物，其中該鹼性型抗體係包括一具有甘胺酸448之羧基端殘基的重鏈。

46. 如第45項之組成物，其中該主型抗體係包括至少一個由下列組成之

群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。.

47. 如第45項之組成物，其中該鹼性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。
48. 如第45項之組成物，其中該主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基；及

其中該鹼性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺氨基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺氨基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺氨基酸殘基。

49. 一種組成物，其係包括：

- a) 包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；
- b) 如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於50%蛋白的主型抗體；
- c) 如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括約20%至約45%蛋白的酸性型抗體；及
- d) 如使用組成物的毛細管等電點聚焦所測，在組成物中包括約1%至約15%蛋白的鹼性型抗體。

50. 如第49項之組成物，其中該該酸性型抗體係包括至少一項由波峰65酸性型、波峰78酸性型、波峰88酸性型及波峰92酸性型組成之群中選出者。

51. 如第50項之組成物，其中該酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的去醯胺化胺基酸殘基：在天門冬醯胺酸299去醯胺化之

重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸317去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸386去醯胺化之重鏈胺基酸殘基及在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基。

52. 如第49項之組成物，其中該鹼性型抗體係包括波峰112鹼性型。
53. 如第52項之組成物，其中該鹼性型抗體係包括一具有甘胺酸448之羧基端殘基的重鏈。
54. 如第49項之組成物，其中該主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。
55. 如第49項之組成物，其中該酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。
56. 如第49項之組成物，其中該鹼性型抗體係包括至少一個由下列組成

之群中選出的氧化胺氨基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺氨基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺氨基酸殘基。

57. 如第49項之組成物，其中該主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺氨基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺氨基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺氨基酸殘基；及

其中該酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺氨基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺氨基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺氨基酸殘基。

58. 如第49項之組成物，其中該酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺氨基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺氨基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺氨基酸殘基；及

其中該鹼性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺氨基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺氨基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺氨基酸殘基。

59. 如第49項之組成物，其中該主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺氨基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺氨基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺氨基酸殘基及在半胱胺酸220氧化

之輕鏈胺基酸殘基；及

其中該鹼性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。

60. 如第49項之組成物，其中該主型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基；

其中該酸性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺

酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基；及

其中該鹼性型抗體係包括至少一個由下列組成之群中選出的氧化胺基酸殘基：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。

61. 一種組成物，其係包括：

- a) 包含與SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及
- b) 包含至少一項由下列組成之群中選出的去醯胺化型抗體：在天門冬醯胺酸299去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸317去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸386去醯胺化之重鏈胺基酸殘基及在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基。

62. 一種組成物，其係包括：

- a) 包含與SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及

- b) 包含至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基。

63. 一種組成物，其係包括：

- a) 包含與SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；
- b) 包含至少一項由下列組成之群中選出的去醯胺化型抗體：在天門冬醯胺酸299去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸317去醯胺化之重鏈胺基酸殘基，在天門冬醯胺酸386去醯胺化之重鏈胺基酸殘基及在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基；及
- c) 包含至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基，在半胱胺酸222氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸254氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸360氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸430氧化之重鏈胺基酸殘基，在

甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基及在半胱胺酸220氧化之輕鏈胺基酸殘基

64. 一種組成物，其係包括：

- a) 一抗-IL-5抗體，該抗體係包括具有SEQ ID NO：5所示之CDRH1胺基酸序列、SEQ ID NO：6所示之CDRH2胺基酸序列及SEQ ID NO：7所示之CDRH3胺基酸序列的重鏈可變區；及具有SEQ ID NO：8所示之CDRL1胺基酸序列、SEQ ID NO：9所示之CDRL2胺基酸序列和SEQ ID NO：10所示之CDRL3胺基酸序列的輕鏈可變區；及
- b) 包含在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體。

65. 一種組成物，其係包括：

- a) 一抗-IL-5抗體，該抗體係包括具有SEQ ID NO：5所示之CDRH1胺基酸序列、SEQ ID NO：6所示之CDRH2胺基酸序列及SEQ ID NO：7所示之CDRH3胺基酸序列的重鏈可變區；及具有SEQ ID NO：8所示之CDRL1胺基酸序列、SEQ ID NO：9所示之CDRL2胺基酸序列和SEQ ID NO：10所示之CDRL3胺基酸序列的輕鏈可變區；及
- b) 包含至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基和在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基。

66. 一種組成物，其係包括：

- a) 一抗-IL-5抗體，該抗體係包括具有SEQ ID NO：5所示之

CDRH1胺基酸序列、SEQ ID NO：6所示之CDRH2胺基酸序列及SEQ ID NO：7所示之CDRH3胺基酸序列的重鏈可變區；及具有SEQ ID NO：8所示之CDRL1胺基酸序列、SEQ ID NO：9所示之CDRL2胺基酸序列和SEQ ID NO：10所示之CDRL3胺基酸序列的輕鏈可變區；

- b) 包含至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基和在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基；及
- c) 包含在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體。

67. 一種組成物，其係包括：

- a) 一抗-IL-5抗體，該抗體係包括具有SEQ ID NO：3所示之胺基酸序列的重鏈可變區序列；及具有SEQ ID NO：4所示之胺基酸序列的輕鏈可變區序列；及
- b) 包含在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體。

68. 一種組成物，其係包括：

- a) 一抗-IL-5抗體，該抗體係包括具有SEQ ID NO：3所示之胺基酸序列的重鏈可變區序列；及具有SEQ ID NO：4所示之胺基酸序列的輕鏈可變區序列；及
- b) 包含至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化

之重鏈胺基酸殘基及在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基。

69. 一種組成物，其係包括：

- a) 一抗-IL-5抗體，該抗體係包括具有SEQ ID NO：3所示之胺基酸序列的重鏈可變區序列；及具有SEQ ID NO：4所示之胺基酸序列的輕鏈可變區序列；
- b) 包含在天門冬醯胺酸31去醯胺化之輕鏈胺基酸殘基的去醯胺化型抗體；及
- c) 包含至少一項由下列組成之群中選出的氧化型抗體：在色胺酸52氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸64氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸82氧化之重鏈胺基酸殘基，在甲硫胺酸85氧化之重鏈胺基酸殘基及在甲硫胺酸4氧化之輕鏈胺基酸殘基。

70. 一種包括抗-IL-5抗體群之組成物，該抗體群係具有

- a) SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，該序列係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：胺基酸殘基1之胺基端焦麩胺酸殘基，胺基酸殘基448之羧基端甘胺酸胺基酸殘基，位置299之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置317之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置386之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置52之氧化色胺酸殘基，位置64之氧化甲硫胺酸殘基，位置82之氧化甲硫胺酸殘基，位置85之氧化甲硫胺酸殘基，位置222之氧化半胱胺酸殘基，位置254之氧化甲硫胺酸殘基，位置360之氧化甲硫胺酸殘基及位置430之氧化甲硫胺酸殘基；及
- b) SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，該序列

係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：胺基酸殘基31之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置4之氧化甲硫胺酸殘基及位置220之氧化半胱胺酸。

71. 如第70項之組成物，其中：

- a) 約大於或等於92%的群族係在抗體重鏈的胺基酸殘基1包括一胺基端焦麩胺酸殘基，
- b) 約大於或等於90%的群族係在抗體重鏈的胺基酸殘基448包括一羧基端甘胺酸胺基酸殘基，
- c) 少於或等於6.0%的群族係在抗體重鏈的386位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；
- d) 約少於或等於1.5%的群族係在抗體重鏈的64位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，
- e) 約少於或等於4.5%的群族係在抗體重鏈的254位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，
- f) 約少於或等於0.8%的群族係在抗體重鏈的430位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，及
- g) 約少於或等於6.6%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基。

72. 如第71項之組成物，其中：

- a) 約93.7%至約98.6%的群族係在抗體重鏈的胺基酸殘基1包括一胺基端焦麩胺酸殘基，
- b) 約97.6%至約99.2%的群族係在抗體重鏈的胺基酸殘基448包括一羧基端甘胺酸胺基酸殘基，

- c) 約0.4%至約1.2%的群族係在抗體重鏈的317位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；
- d) 約1.6%至約4.2%的群族係在抗體重鏈的386位置包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；
- e) 約0.7%至約0.9%的群族係在抗體重鏈的64位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，
- f) 約0.3%至約1.1%的群族係在抗體重鏈的82位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基或在抗體重鏈的85位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，
- g) 約2.6%至約3.3%的群族係在抗體重鏈的254位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，
- h) 約0.5%至約0.7%的群族係在抗體重鏈的430位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，及
- i) 約3.4%至約6.5%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括一去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，及
- j) 約0.2%至約0.8%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基。

73. 一種包括抗-IL-5抗體群之組成物，而該抗體群係具有

- a) SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，該序列係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置299之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置317之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基及位置386之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置52之氧化色胺酸殘基，位置64之氧化甲硫胺酸殘基，位置82之

氧化甲硫胺酸殘基，位置85之氧化甲硫胺酸殘基，位置222之氧化半胱胺酸殘基，位置254之氧化甲硫胺酸殘基，位置360之氧化甲硫胺酸殘基及位置430之氧化甲硫胺酸殘基；及

- b) SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，該序列係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：胺基酸殘基31之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置4之氧化甲硫胺酸殘基及位置220之氧化半胱胺酸。

74. 如第73項之組成物，其中：

- a) 約0.3%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的317位置包括去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，
- b) 約1.5%至約4.5%的群族係在抗體重鏈的386位置包括去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；
- c) 約0.5%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的64位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- d) 約0.2%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的82位置包括氧化的甲硫胺酸殘基或在抗體重鏈的85位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，
- e) 約2.5%至約3.5%的群族係在抗體重鏈的254位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- f) 約0.4%至約0.8%的群族係在抗體重鏈的430位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，及
- g) 約3.3%至約6.6%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括去醯胺化的天門冬醯胺酸殘基，及
- h) 約0.1%至約1%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括氧化的甲硫胺

酸殘基。

75. 如第74項之組成物，其中：

- a) 約0.4%至約1.2%的群族係在抗體重鏈的317位置包括去醯胺化的天門冬醯胺酸殘基；
- b) 約1.6%至約4.2%的群族係在抗體重鏈的386位置包括去醯胺化的天門冬醯胺酸殘基；
- c) 約0.7%至約0.9%的群族係在抗體重鏈的64位置包括一氧化的甲硫胺酸殘基，
- d) 約0.3%至約1.1%的群族係在抗體重鏈的82位置包括氧化的甲硫胺酸殘基或在抗體重鏈的85位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- e) 約2.6%至約3.3%的群族係在抗體重鏈的254位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- f) 約0.5%至約0.7%的群族係在抗體重鏈的430位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- g) 約3.4%至約6.5%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括去醯胺化的天門冬醯胺酸殘基，及
- h) 約0.2%至約0.8%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括氧化的甲硫胺酸殘基。

76. 一種包括抗-IL-5抗體群之組成物，而該抗體群係具有

- a) SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，該序列係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置299之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，位置317之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基和位置386之去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；及

- b) SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，該序列係包括一個在胺基酸殘基31去醯胺化的天門冬醯胺酸殘基。

77. 如第76項之組成物，其中：

- a) 約0.3%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的317位置包括去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，
- b) 約1.5%至約4.5%的群族係在抗體重鏈的386位置包括去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；及
- c) 約3.3%至約6.6%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括去醯胺化天門冬醯胺酸殘基。

78. 如第77項之組成物，其中：

- a) 約0.4%至約1.2%的群族係在抗體重鏈的317位置包括去醯胺化天門冬醯胺酸殘基，
- b) 約1.6%至約4.2%的群族係在抗體重鏈的386位置包括去醯胺化天門冬醯胺酸殘基；及
- c) 約3.4%至約6.5%的群族係在抗體輕鏈的31胺基酸殘基包括去醯胺化天門冬醯胺酸殘基。

79. 一種包括抗-IL-5抗體群之組成物，而該抗體群係具有

- a) SEQ ID NO：1所示之修飾型的抗體重鏈胺基酸序列，該序列係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置52之氧化色胺酸殘基，位置64之氧化甲硫胺酸殘基，位置82之氧化甲硫胺酸殘基，位置85之氧化甲硫胺酸殘基，位置222之氧化半胱胺酸殘基，位置254之氧化甲硫胺酸殘基，位置360之氧化甲硫胺酸殘基及位置430之氧化甲硫胺酸殘基；及

- b) SEQ ID NO：2所示之修飾型的抗體輕鏈胺基酸序列，該序列係包括至少一種由下列組成之群中選出的胺基酸殘基修飾：位置4之氧化甲硫胺酸殘基及位置220之氧化半胱胺酸。

80. 如第79項之組成物，其中：

- a) 約0.5%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的64位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- b) 約0.2%至約1.5%的群族係在抗體重鏈的82位置包括氧化的甲硫胺酸殘基或在抗體重鏈的85位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- c) 約2.5%至約3.5%的群族係在抗體重鏈的254位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- d) 約0.4%至約0.8%的群族係在抗體重鏈的430位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，及
- e) 約0.1%至約1%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括氧化的甲硫胺酸殘基。

81. 如第80項之組成物，其中：

- a) 約0.7%至約0.9%的群族係在抗體重鏈的64位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- b) 約0.3%至約1.1%的群族係在抗體重鏈的82位置包括氧化的甲硫胺酸殘基或在抗體重鏈的85位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- c) 約2.6%至約3.3%的群族係在抗體重鏈的254位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，
- d) 約0.5%至約0.7%的群族係在抗體重鏈的430位置包括氧化的甲硫胺酸殘基，及

- e) 約0.2%至約0.8%的群族係在抗體輕鏈的4位置包括氧化的甲硫胺酸殘基。

82. 一種組成物，其係包括

- a) 包含與SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；及
- b) 如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於20%蛋白的主型抗體。

83. 一種組成物，其係包括

- a) 包含與如SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈序列及與如SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈序列的抗-IL-5抗體；
- b) 如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括大於或等於20%蛋白的主型抗體；及
- c) 如使用組成物的毛細管等電聚焦所測，在組成物中包括至高約80%蛋白的酸性型抗體。

84. 根據前述任一項之組成物，係用於治療由下列組成之群中選出的疾病：氣喘、嚴重嗜伊紅性白血球氣喘、嚴重氣喘、控制不良嗜伊紅性白血球氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘、亞-嗜伊紅性白血球氣喘、慢性阻塞性肺疾病、嗜伊紅性白血球肉芽腫多血管炎、嗜伊紅性白血球增多症候群、鼻瘻肉、大疱性類天疱瘡和嗜伊紅性食道炎。

85. 一種於一患者中治療疾病之方法，其係包括係下列步驟：

- a) 鑑定一患者患有由下列組成之群中選出的疾病：氣喘、嚴重嗜

伊紅性白血球氣喘、嚴重氣喘、控制不良嗜伊紅性白血球氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘、亞-嗜伊紅性白血球氣喘、慢性阻塞性肺疾病、嗜伊紅性白血球肉芽腫多血管炎、嗜伊紅性白血球增多症候群、鼻瘻肉、大疱性類天疱瘡和嗜伊紅性食道炎；及

b) 將一治療上有效量之任何前述組成物投予該患者；

藉此治療該患者之疾病。

86. 如第20至83項之組成物，其中該組成物係具有：

a) ≥ 0.70 IL-5專一抗原結合；及/或

b) $\geq 70\%$ FcRn結合。

87. 如第20至83項之組成物，其中a)該專一抗原結合係在0.70至1.30之範圍內；及/或b)該FcRn結合係在70%至130%之範圍內。

88. 如第20至83項之組成物，其中該組成物係包括： $\leq 20\%$ 聚集的抗體變體。

89. 如第20至83項之組成物，其中該聚集的抗體變體係包括二聚體。

90. 一種製造如第1-83項之組成物的方法，其係包括下列步驟：

a) 於一宿主細胞中表現具有SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列的抗體，或具有與此重鏈胺基酸序列至少90%相同之重鏈胺基酸序列及/或與此輕鏈胺基酸序列至少90%相同之輕鏈胺基酸序列的抗體變體；

b) 就活體外細胞年齡少於或等於166天者，讓細胞於約6.75至約7.00之pH下生長約12至約18天，或；

c) 收取細胞培養上清液；

d) 讓細胞培養上清液與蛋白A樹脂或蛋白G樹脂接觸以便與抗體分

子結合；

- e) 讓抗體分子從樹脂中溶離出，產生第一溶離液；
- f) 將第一溶離液於約3.3至約3.7之pH處理約15至約240分鐘，產生一處理過的第一溶離液；
- g) 讓此處理過的第一溶離液於約8.3至約8.7之承載pH與陰離子交換樹脂接觸；
- h) 從陰離子交換樹脂收集第二溶離液(流經溶離液)及保持此狀約96小時或更短；
- i) 以胍和磷酸銨處理此第二溶離液，產生一溶液；
- j) 讓此溶液與疏水交互作用層析樹脂床以約12克蛋白/公升樹脂的承載率至約27克蛋白/公升樹脂的承載率接觸；
- k) 以約9個樹脂床容積至約11個樹脂床容積之溶離梯度容積，及約17%的最大波峰高度至約23%的最大波峰高度的溶離峰截停，從疏水交互作用層析樹脂溶離包括抗體分子的第三溶離液；及
- l) 調配第三溶離液，

藉此產生本揭示文之組成物。

91. 如第1-83項之組成物，其係由第90項之方法所製造。

92. 一種包括純化的單株抗體製備物及緩衝劑之組成物，

其中該組成物的pH為6.8至7.2，

其中該緩衝劑為組胺酸、磷酸鹽、檸檬酸、檸檬酸單水合物、檸檬酸鹽或其鹽，

其中該純化的製備物係包括圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波

峰92、主波峰及波峰112所代表的同功型，

其中該抗體係包括與SEQ ID NO：1胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈胺基酸序列及與SEQ ID NO：2胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈胺基酸序列，及

其中該抗體係由中國倉鼠卵巢細胞所產生。

93. 如第92項之組成物，其中該緩衝劑為至少一種由下列組成之群中選出的緩衝劑：磷酸氫二鈉七水合物，磷酸鹽、檸檬酸和檸檬酸單水合物。

94. 如第92項之組成物，其中該緩衝劑為磷酸鈉、磷酸鉀、檸檬酸、檸檬酸單水合物或檸檬酸鈉。

95. 如第92項之組成物，其中該組成物進一步係包括糖、碳水化合物及/或鹽。

96. 如第95項之組成物，其中該組成物係包括蔗糖。

97. 一種包括純化的單株抗體製備物及緩衝劑之組成物，

其中該組成物的pH為6.2至6.6，

其中該緩衝劑為磷酸或其鹽，

其中該純化的製備物係包括圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波峰92、主波峰及波峰112所代表的同功型，

其中該抗體係包括與SEQ ID NO：1胺基酸序列具有至少90%相同性之重鏈胺基酸序列及與SEQ ID NO：2胺基酸序列具有至少90%相同性之輕鏈胺基酸序列，及

其中該抗體係由中國倉鼠卵巢細胞所產生。

98. 如第97項之組成物，其中該緩衝劑為至少一種由下列組成之群中選

出的緩衝劑：磷酸氫二鈉七水合物，磷酸鹽、檸檬酸、檸檬酸單水合物和檸檬酸鹽。

99. 如第98項之組成物，其中該組成物進一步係包括糖。
100. 如第99項之組成物，其中該糖為蔗糖。
101. 如第100項之組成物，係包括聚山梨醇酯80。
102. 如第101項之組成物，其係包括一選自16.1 mM磷酸氫二鈉七水合物、3.9 mM檸檬酸單水合物、12%容重比之蔗糖、0.02%容重比之聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA的第一調配物；及15.2 mM磷酸氫二鈉七水合物、4.8 mM檸檬酸單水合物、12%容重比之蔗糖、0.02%容重比之聚山梨醇酯80和0.05 mM EDTA的第二調配物；15.8 mM磷酸氫二鈉七水合物、4.2 mM檸檬酸單水合物、12%容重比之蔗糖和0.02%容重比之聚山梨醇酯和0.05 mM EDTA的第三調配物；16.3 mM磷酸氫二鈉七水合物、3.7 mM檸檬酸單水合物、12%容重比之蔗糖和0.02%容重比之聚山梨醇酯和0.05 mM EDTA的第四調配物；15.5 mM磷酸氫二鈉七水合物、4.5 mM檸檬酸單水合物、12%容重比之蔗糖和0.02%容重比之聚山梨醇酯和0.05 mM EDTA的第五調配物。
103. 如第101項之組成物，其中該抗體對於包括SEQ ID NO：11所示之胺基酸序列的人類介白素-5，係具有等於或低於約 3.5×10^{-11} M之解離常數。
104. 如第101項之組成物，其中該單株抗體濃度為約75 mg/mL或約100 mg/mL。
105. 如第102項之組成物，其中該抗體對於包括SEQ ID NO：11所示之胺

基酸序列的人類介白素-5，係具有等於或低於約 3.5×10^{-11} M之解離常數。

106. 根據前述任一項之組成物，其中該抗體濃度係介於約75 mg/ml至約100 mg/ml之間。

107. 根據前述任一項之組成物，其中該組成物進一步係包括下列一項或其組合：

- a) 由下列組成之群中選出的緩衝劑：磷酸氫二鈉七水合物，磷酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鈉、磷酸鉀、檸檬酸鈉和組胺酸，提供介於6.8至7.2之pH；及/或
- b) 糖；及/或
- c) 聚山梨醇酯80；及/或d) EDTA。

108. 根據前述任一項之組成物，其中該組成物進一步係包括下列一項或其組合：

- a) 由下列組成之群中選出的緩衝劑：磷酸氫二鈉七水合物，磷酸鹽、檸檬酸鹽、檸檬酸單水合物、磷酸鈉、磷酸鉀、檸檬酸鈉和組胺酸，提供介於6.2至6.6之pH；及/或
- b) 糖；及/或
- c) 聚山梨醇酯80；及/或d) EDTA。

109. 根據第1- 108項中任一項之組成物，係供治療用。

110. 根據第1- 108項中任一項之組成物，係用於治療氣喘、嚴重嗜伊紅性白血球氣喘、嚴重氣喘、控制不良嗜伊紅性白血球氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘、亞-嗜伊紅性白血球氣喘、慢性阻塞性肺疾病、嗜伊紅性白血球肉芽腫多血管炎、嗜伊紅性白血球增多症候群、鼻息肉、

大疱性類天疱瘡和嗜伊紅性食道炎。

實例

實例1

製備組成物

【0251】 製造多批次包括單株抗-IL-5抗體美泊利單抗之組成物。

【0252】 將以包括SEQ ID NO：13和SEQ ID NO：14所示之核酸序列的表現載體結構穩定轉染的中國倉鼠卵巢細胞接種體置於5000 L含有液體細胞培養基之生物反應器中培養。由這些核酸所編碼的成熟抗體為美泊利單抗並包括SEQ ID NO：1所示之重鏈胺基酸序列和SEQ ID NO：2所示之輕鏈胺基酸序列。

【0253】 生物反應器係於約34.5°C至約35.5°C的溫度下操作。將空氣和氧通入培養基中並維持約6.75至7.00之pH。培養的持續時間為約12至18天。活體外細胞年齡(從最初種源細胞庫溶解至收取的培養天數)為166天或更短。之後，以離心並將細胞培養基深度過濾來收取澄清的細胞培養上清液。然後將此澄清的上清液進行蛋白A層析並讓雜質流出此層析管柱。然後將包括抗體分子之結合的蛋白從蛋白A管柱溶離出，以約3.3至3.7之pH處理約15至240分鐘。然後將處理過的製備物調整到約pH 4.3至4.7並保持約20至1110分鐘。然後將處理過的製備物經由深度過濾器和0.5/0.2 μm 雙層過濾器之過濾鏈淨化。然後將已過濾的製備物以約8.3至8.7之承載pH進行Q- SEPHAROSE™快流陰離子交換層析並由層析管柱溶離。然後將此溶離液保持約96小時或更短。然後加入胍和硫酸銨。胍係以約1.8 M至2.2 M的濃度加入並保持約15至240分鐘。然後將此溶液以約12克蛋白/公升樹脂至約27克/公升樹脂的承載率，約9至約11個溶離梯度容

積(床容積；BV)及約17至約23(最大波峰高度%)之溶離峰截停進行苯基SEPHAROSE™快流層析。然後使用Planova 20N病毒移除過濾器進行病毒過濾。然後將此濾液調整至約46克蛋白/公升至約66克蛋白/公升的目標濃度並藉由切向過濾及以包括約20 mM磷酸氫二鈉七水合物和12%溶重比之蔗糖的溶液超過濾交換，來調配原料藥物質(BDS)。然後將此溶液調整至76克蛋白/公升至約82克蛋白/公升的目標濃度並加入約0.05%容重比的聚山梨醇酯80。然後將此溶液經由0.5/0.2 µm PES過濾器過濾並填入溶液容器及冷凍。藥物產品係使用無菌製造程序所製造，其係涉及藉由本項技術所熟知的製造製程解凍及組合散裝容器，接著將散裝物過濾至小瓶中，凍乾，加塞和捲邊。最終的藥物產品呈現為一置於單次使用小瓶中的凍乾藥物產品。

【0254】來自各製造批次的凍乾物係藉由加入水重建，產生包括100 mg/mL蛋白，單株抗-IL-5美泊利單抗抗體和26 mM磷酸氫二鈉七水合物、15%溶重比之蔗糖和0.065%容重比之聚山梨醇酯80之pH約6.8至約7.2的組成物。

實例2

組成物之定性

【0255】將來自如上述所製造之包括單株抗-IL-5美泊利單抗抗體的各批組成物的樣本進行定性。

【0256】毛細管等電聚焦(cIEF)一致地顯示在組成物中存有六種抗體同功型(例如組成物參照標準(RS)101245722)。參見圖1。這些同功型為圖1所示之波峰65、波峰78、波峰88、波峰92、主波峰和波峰112同功型。將組成物的樣本使用標準方法進行cIEF。pI 7.9和pI 9.46標準係包括

在以cIEF分析的樣本中。圖1所示的cIEF電泳圖為該等來自多批組成物的代表。

【0257】 此電泳圖顯示此組成物係包括一主型、酸性型和鹼性型抗體。主型可在圖1中看出且在某些情況下亦經鑑定為波峰100。酸性型抗體係相當圖1之波峰65、波峰78、波峰88和波峰92型。鹼性型抗體係相當圖1之波峰112型。

【0258】 用於波峰指派的公式係如下：

波峰名稱=int{(pIPeak-8)/(pIMain-8)*100} 其中：int = 整數而 pIPeak =所命名的波峰之pI。表7係顯示包括抗-IL-5抗體組成物之cIEF電泳圖的波峰命名約定。以觀察到的電泳圖/層析圖模式為基準，應已證實如本處描述所決定的波峰名稱。未落在本處所述範圍內的波峰應根據上述公式處理。

表7.鑑定cIEF波峰

	波峰	波峰	波峰	波峰	波峰	波峰	波峰	波峰
波峰帶有								
駐留時間大於	62	75	85	89	100	103	109	120
駐留時間低於	68	81	91	95	100	109	115	126
波峰稱為	波峰 65	波峰 78	波峰 88	波峰 92	波峰 100	波峰 106	波峰 112	波峰 123

【0259】 進行電泳圖波峰之整合分析。參見表8。

表8.在選出的不同組成物批次之cIEF電泳圖中的總波峰面積

MDS批次			MDS2批次		
T04L009	T04M001	T04N002	T0414001 (PPQ ¹ 1)	T0414002 (PPQ ¹ 2)	T0414003 (PPQ ¹ 3)
cIEF之電荷同功型					
波峰面積 主型 61.2%；	波峰面積 主型 63.9%；	波峰面積 主型 60.6%；	波峰面積 主型 58.1%；	波峰面積 主型 61.8%；	波峰面積 主型 62.3%；
總酸性型 37.5%；	總酸性型 34.4%；	總酸性型 38.0%；	總酸性型 37.1%；	總酸性型 34.1%；	總酸性型 33.0%；
總鹼性型 1.2%	總鹼性型 1.6%	總鹼性型 1.3%	總鹼性型 4.9%	總鹼性型 4.0%	總鹼性型 4.7%

【0260】 此項顯示主型代表樣本中大於或等於50.0%的總波峰面積 (亦觀察到其值係介於約58.1%至62.3%之間)。此項亦顯示酸性型代表樣本中少於或等於45.0%的總波峰面積(其值係介於約20%至約45%之間，例如亦觀察到32.2%和40.7%)。鹼性型代表樣本中約1%至約15%的總波峰面積(亦觀察到其值係介於約1.2%至約4.9%之間)。

【0261】 然後將cIEF所產生的主型、酸性型和鹼性型波峰分量以弱陰離子交換(WCX)、胰蛋白酶胜肽圖譜和液體層析-質譜/質譜(LC-MS/MS)分析進一步分析。係使用標準法進行這些析分析。

【0262】 這些WCX、胰蛋白酶胜肽圖譜和LC-MS/MS結果顯示，主型波峰分量含有二種IgG₁ mAb修飾。因此，在SEQ ID NO：1之抗體重鏈胺基酸序列中，99.6%的N-端麩醯胺酸(Gln, Q)係環化成焦麩胺酸(pGlu)及99.9%的重鏈(HC) C-端離胺酸(Lys, K) 449係被裂解。典型地，在檢測的批件中pGlu量為>95.0%，而無C-端K449量之HC量為> 98.0%。

【0263】 就酸性型波峰，這些WCX、胰蛋白酶胜肽圖譜和LC-

MS/MS結果亦顯示觀察到1-道爾頓質量位移的去醯胺化特徵。勝肽圖譜LC-MS/MS驗證此酸性型波峰係含有去醯胺化抗體類的混合物。去醯胺化主要係在SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列之HC N386和SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列之LC N31觀察到。亦在SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列之HC N317觀察到較低量的去醯胺化。

【0264】從整體上，此實驗的數據顯示SEQ ID NO：1所示的胺基酸序列之天門冬醯胺酸殘基HC N317、HC N386、HC N299和SEQ ID NO：2所示的胺基酸序列之LC N31容易被去醯胺化。

【0265】就鹼性型波峰，這些WCX、胰蛋白酶勝肽圖譜和LC-MS/MS結果顯示，此波峰之抗體型具有至少一重鏈，完整的羧基端離胺酸胺酸殘基。帶有完整離胺酸之抗體類，相對於缺乏完整羧基端離胺酸的其他型，由於來自這些殘基的額外正電荷，其將在鹼性區遷移。因此，鹼性型，例如波峰112，係相當於其中一或二條重鏈胺基酸序列具有完整SEQ ID NO：1所示之羧基端離胺酸胺基酸序列的抗體型。

【0266】包括單株抗-IL-5抗體之組成物的主要定序亦藉由標準的LC-MS/MS技術來進行。這些分析係檢驗組成物中抗體分子的主要結構和胺基酸序列。特言之，這些分析顯示，哪些胺基酸殘基在抗-IL-5抗體中為去醯胺化、氧化、環化或缺少的以及存在組成物中這些胺基酸在抗-IL-5抗體群中的百分比(例如來自SEQ ID NO：13之核酸序列和SEQ ID NO：14之核酸序列表現)。參見表9。

表9.胜肽圖譜LC-MS/MS之主要抗體序列

MDS1批次			MDS2批次		
T04L009	T04M001	T04N002	T0414001 (PPQ ¹ 1)	T0414002 (PPQ ¹ 2)	T0414003 (PPQ ¹ 3)
胜肽圖譜LC-MS/MS之主要抗體序列					
去醯胺化 1.0% 的 重 鏈(HC或H) 天門冬醯 胺 酸 (N) 317 ；	去 醯 胺 化 1.1% 的 HC N317 ；	去 醯 胺 化 1.1% 的 HC N317 ；	去 醯 胺 化 1.1% 的 HC N317 ；	去 醯 胺 化 1.2% 的 HC N317 ；	去 醯 胺 化 1.1% 的 HC N317 ；
1.9% 的 HC N386 ；	2.2% 的 HC N386 ；	1.6% 的 HC N386 ；	1.7% 的 HC N386 ；	1.6% 的 HC N386 ；	1.9% 的 HC N386 ；
5.8% 的 輕 鏈(LC或L) N31	6.5% 的 LC N31	6.2% 的 LC N31	5.6% 的 C N31	6.5% 的 LC N31	6.2% 的 LC N31
HC 1-5 pGlu 93.7% ；	HC 1-5 pGlu 94.6% ；	HC 1-5 pGlu 94.0% ；	HC 1-5 pGlu 93.7% ；	HC 1-5 pGlu 94.6% ；	HC 1-5 pGlu 95.3% ；
HC 449 Lys 剪切 99.2%	HC 449 Lys 剪切 98.4%	HC 449 Lys 剪切 97.6%	HC 449 Lys 剪切 99.2%	HC 449 Lys 剪切98.9%	HC 449 Lys 剪切98.5%
氧 化 0.9% 的 HC 甲 硫 胺 酸 (M) 64 ；	氧 化 = 1.0% 的 HC M64 ；	氧 化 = 0.8% 的 HC M64 ；	氧 化 = 0.7% 的 HC M64 ；	氧 化 = 0.8% 的 HC M64 ；	氧 化 = 0.7% 的 HC M64 ；
1.1% 的 HC M82/85 ；	0.7% 的 HC M82/85 ；	0.8% 的 HC M82/85 ；	0.7% 的 HC M82/85 ；	0.7% 的 HC M82/85 ；	0.7% 的 HC M82/85 ；

MDS1批次			MDS2批次		
T04L009	T04M001	T04N002	T0414001 (PPQ ¹ 1)	T0414002 (PPQ ¹ 2)	T0414003 (PPQ ¹ 3)
3.0% 的 HC M254；	2.9% 的 HC M254；	3.1% 的 HC M254；	2.6% 的 HC M254；	2.7% 的 HC M254；	2.7% 的 HC M254；
0.7% 的 HC M360；	0.5% 的 HC M360；	0.5% 的 HC M360；	0.4% 的 HC M360；	0.4% 的 HC M360；	0.5% 的 HC M360；
0.6% 的 HC M430；	0.6% 的 HC M430；	0.6% 的 HC M430；	0.5% 的 HC M430；	0.5% 的 HC M430；	0.6% 的 HC M430；
0.8% 的 LC M4	0.4% 的 LC M4	0.5% 的 LC M4	0.3% 的 LC M4	0.4% 的 LC M4	0.5% 的 LC M4

抗體變體

【0267】 美泊利單抗係與可溶性IL-5結合並阻斷可溶性IL-5與其受體結合。IL-5的結構為分泌蛋白之指標且在任何細胞類型上並無任何膜結合型的IL-5之證據。因此，Fc校應子功能並非美泊利單抗作用機制(MOA)的部份。基於美泊利單抗的MOA和PK性質，有二種功能涉及此抗體的生物活性：經由CDR與IL-5結合，及經由Fc區與FcRn受體結合。

【0268】 透過上述所進行的密集定性研究，已確定至少去醯胺化、氧化和聚集作用可能在美泊利單抗組成物中導致抗體變體，且這些變體可能影響美泊利單抗的功能。應維持這些變體特定的量以確保適當的生物功能。本處所述之功能係在0.70-1.30專一抗原結合活性(IL5-結合)和70%-130% FcRn結合之可接受的範圍內。因此，鑑定影響功能之抗體變體的步驟包括：(i)是否形成抗體變體，(ii)這些抗體是否對功能有影響，及(iii)多少變體量可能產生功能性組成物。

功能

【0269】 IL-5結合：使用目前所產生的所有的原料藥(DS)和藥物產品(DP)發布和安定性數據，進行一統計分析用以計算可接受的抗原結合功能活性範圍。將計算的統計範圍與臨床實驗相比較並以已知的產品相關變體對效力的影響為基礎加以評估。基於此分析，可接受的抗原結合功能活性範圍在發布的時間及在保存期限終止時為0.70 - 1.30之專一抗原結合。

【0270】 IL-5 專一結合係藉由表面電漿子共振 (SPR) 使用 BIACORE™儀器於結合模式進行下所測定。此SPR分析能偵測由美泊利單抗和美泊利單抗變體連結效力之變化所導致的抗原結合下降。

【0271】 SPR係用於測定美泊利單抗之專一抗原結合活性。首先，將美泊利單抗參照標準注射在含有固定蛋白A的CM5感測晶片之表面上，及然後注射固定濃度之稀釋的IL-5蛋白，使IL-5與捕捉的美泊利單抗樣本結合。與IL-5結合的美泊利單抗濃度，為美泊利單抗與IL-5之功能性結合，係從對應的美泊利單抗參照標準校正曲線來測定。SPR結果報告為美泊利單抗與IL-5的功能性結合濃度除以總蛋白濃度。

【0272】 FcRn結合：美泊利單抗之新生兒Fc (FcRn)受體結合活性亦藉由表面電漿子共振 (SPR) 使用 BIACORE™儀器來測定。以美泊利單抗產品開發期間至目前所產生結果、已知的分析可變因素和類似產物所產生的結果為基準，可接受的FcRn結合功能活性範圍經測定為70-130%。

【0273】 美泊利單抗的Fc區係與FcRn結合，且此交互作用係反映美泊利單抗長的血清半衰期(平均終末半衰期=20天)。在SPR分析中，係使用含有固定FcRn受體之三乙酸基氨(NTA)感測晶片來捕捉固定濃度的美泊利單抗。首先，將 Ni^{2+} 以固定濃度注射並藉由 Ni^{2+} 的螯合作用經由NTA捕捉至NTA感測晶片上。第二，注射固定濃度的FcRn受體並讓FcRn受體

之 α 鏈C端的6x組胺酸標籤與先前捕捉的 Ni^{2+} 結合。然後將經稀釋成標準曲線濃度範圍內的美泊利單抗注射在含有捕捉的FcRn受體之NTA感測晶片的表面。從對應的美泊利單抗參照標準校正曲線外推與FcRn受體結合的美泊利單抗濃度。SPR結果報告為美泊利單抗與FcRn受體的功能性結合濃度除以總蛋白濃度。

【0274】 用於專一抗原結合和FcRn結合之SPR法係使用一美泊利單抗參照標準。美泊利單抗參照標準僅用在分析中得到系統適性和樣本可比較性數據，以確保此方法係適當進行。參照標準能建立一校正曲線並從此曲線外推樣本的濃度。

酸性變體

【0275】 然後進行強制降解研究以測定增加的酸性變體量，例如去醯胺化，對抗體功能/效用，亦即抗原結合和FcRn結合活性之影響。

【0276】 在pH 9.0強制降解研究中，係將組成物以6N氫氧化鈉調整至pH 9.0並於40°C培養30天。在第0、3、7、14和30天收集樣本並與無應變的組成物(其係用作為對照)作比較。然後將pH 9.0應變的樣本以cIEF分析。結果係如表10和圖1中所示(第0天和第3天)。在第14天pH 9.0應變的組成物降解至cIEF分析能力以外；因此，在表10中僅顯示至高第7天時間點的結果。在pH 9.0的應變條件下歷時3天，就二批不同的組成物係觀察到總酸性區為74.4%和71.9%。

表10. pH 9.0強制降解研究之cIEF數據彙總

條件	主要製造方法/ 批次	天數	面積(%)		
			主峰	總酸性	總鹼性
對照			62.9	35.9	1.2
升高的 pH 9.0	MDS1 T004L003S	0	62.5	36.1	1.4
		3	24.8	74.4	0.8
		7	8.3	91.7	0.0
	MDS2 T0413010	0	63.7	33.3	3.0
		3	26.9	71.9	1.2
		7	11.4	88.3	0.3

【0277】 然後使用標準表面電漿子共振(SPR)法，將來自不同批次的組成物之pH 9.0強制降解研究樣本進行專一抗原結合活性(表11)和FcRn結合活性(表12)檢測。

表11.以SPR於來自不同批次之組成物的pH 9.0強制降解研究樣本中所測量之專一抗原結合活性(例如人類IL-5結合活性)的數據彙整

條件	主要製造方法/ 批次	天數	專一抗原結合活性
升高的pH 9.0	MDS1 T04L003S	0	0.96
		3	0.74
		7	0.60
	MDS2 T0413010	0	0.94
		3	0.74
		7	0.62

表12：以SPR於來自不同批次之組成物的pH 9.0強制降解研究樣本中所測量之FcRn結合

條件	主要製造方法 /批次	天數	FcRn結合 (%)
升高的pH 9.0	MDS1 T04L003S	0	91
		3	84
		7	82
	MDS2 T0413010	0	86
		3	82
		7	80

【0278】 就進行pH 9.0強制降解的二批組成物，在第3天IL5專一結合活性(亦即，約72-74%酸性變體)為0.74。就進行pH 9.0強制降解的二批組成物，FcRn結合活性分別為82%和80%。這些數值係在各分析之接受準則之內。專一抗原結合活性之接受準則為0.70-1.30而FcRn結合之接受準則為70%-130%。因此，酸性變體可高達約74%以維持美泊利單抗組成物之功能。

去醯胺化

【0279】 強制降解研究可測定哪些似乎容易去醯胺化的殘基實際上去醯胺化，去醯胺化變體對於功能是否有影響，以及多少量的去醯化在組成物中為可接受的以便維持功能。實驗上測定出容易醯胺化的天門冬醯胺酸殘基為HC N317、HC N386、HC N299和LC N31。進行強制降解研究用以測定在SEQ ID NO：2所示之抗體輕鏈胺基酸序列中增加量的醯胺化LC N31對抗原結合活性的影響。在這些研究中，係將來自不同批次的組成物以6N氫氧化鈉調整至pH 9.0並於40°C培養30天。在第0、3、7、14和30天收集樣本並與用作為對照組之無應變組成物(例如參照標準)作比較。以胜肽圖譜LC-MS/MS檢測pH 9.0應變的樣本。結果係如表13中所

示。當美泊利單抗保持pH 9.0歷經3天後，就不同批的組成物，在SEQ ID NO：2所示之抗體輕鏈胺基酸序列中醯胺化的LC N31量為17.4%和16.8%。參見表13。保持pH 9.0歷經3天之美泊利單抗的抗原和FcRn結合數據係如表11和12所示。

表13.於來自不同批次的組成物之強制降解研究樣本中在第3天胜肽圖譜LC-MS/MS所測之去醯胺化百分比

條件	主要製造方法 /批次	去醯胺化(%)			
		HC N317	HC N386	LC N31	HC N299
對照組		0.8	5.5	5.2	0.2
升高的pH 9.0	MDS1 T04L003S	0.9	28.2	17.4	1.3
	MDS2 T04I3010	1.0	27.8	16.8	1.3

【0280】 因此在第3天，0.74之專一抗原結合活性(表11)和84%及82%之FcRn結合活性(表12)，顯示高達約17%的N31去醯胺化，及高達約28%的N386去醯胺化(表13)，可將功能性組成物維持在0.70-1.30專一抗原結合活性以及70%-130% FcRn結合之可接受的範圍內。

氧化

【0281】 進行強制降解研究以實驗檢驗組成物之抗體重鏈和輕鏈中甲硫胺酸和其他胺基酸殘基對氧化的易感性。強制降解研究可測定哪些似乎容易氧化的殘基實際上氧化了，和氧化變體對於功能是否有影響，以及多少量的氧化在組成物中為可接受的以便維持功能/效力(抗原結合及/或FcRn結合)。

【0282】 將組成物的樣本以0.1%過氧化氫(H₂O₂)於室溫(RT)下培養48小時以引發氧化。於0、6、12、24和48小時收集樣本。將這些樣本與

用作為對照組之無應變組成物(例如參照標準)作比較。從這些研究中測定出最容易氧化的甲硫胺酸(M)殘基包括SEQ ID NO：1所示之抗體重鏈胺基酸序列的HC M64、HC M82、HC M85、HC M254、HC M360、HC M430以及SEQ ID NO：2所示之抗體輕鏈胺基酸序列的LC M4。最容易氧化的甲硫胺酸(M)殘基包括M64，其係位於HC CDR2；M254和M430，其係位於FcRn和Fc區的蛋白A結合口袋；以及SEQ ID NO：1所示之抗體重鏈胺基酸序列的M360。較低程度氧化傾向的甲硫胺酸包括SEQ ID NO：1所示之抗體重鏈胺基酸序列的HC M4、HC M82和HC M85。此外，SEQ ID NO：2所示之抗體輕鏈胺基酸序列的LC C220經測定在化學上誘發的條件下有氧化傾向。重要地，LC C220和HC C222形成鏈內雙硫鍵，連接了重鏈和輕鏈。

【0283】 由甲硫胺酸氧化所產生的亞砷和由半胱胺酸氧化所產生的磺酸之量係使用胜肽圖譜LC-MS/MS所測並彙整於表14中。在以0.1%過氧化氫(H₂O₂)培養後48小時，HC M64、M254、M360和M430有超過70%氧化。

表14.以H₂O₂處理48小時後，於來自不同組成物批次的研究樣本中由胜肽圖譜LC-MS/MS所測之氧化百分比

主要製造方法		BDS批次	氧化(%)						
			HC M64	HC M254	HC M360	HC M430	HC M82和85	LC M4	LC C220
對照組			0.9	3.5	0.5	0.5	0.3	0.2	0.0
MDS1	T04L003S		72.9	99.9	98.5	95.6	3.2	0.8	7.6
MDS2	T0413010		85.6	99.8	98.1	98.7	3.5	1.0	7.2

【0284】 以SPR來測量組成物中抗體之專一抗原結合。此項係驗證於不同H₂O₂應變的批次中在48小時專一抗原結合有較大下降，如彙整於

表15中。此抗原結合的下降係與胜肽圖譜LC-MS/MS所觀察到相對較高量的M64氧化有關。來自不同組合物批次之檢測樣本中專一抗原結合活性係分別下降約15%和32%。當美泊利單抗有85.6%氧化時，專一抗原結合活性仍保持在0.57。使用美泊利單抗中累積的氧化量和專一抗原結合活性之間的線性關係，並測定出，在最壞的情況下，HC M64可能有約50%氧化而在組成物中抗體仍能將抗原結合活性保持在0.70-1.30的範圍內。

表15.以H₂O₂處理48小時後，在不同批次的組成物中由SPR所測量之專一抗原結合活性

主要製造方法/ 批次	條件	時間 (小時)	專一抗原結合活性
MDS1 T04L003S	氧化 對照組	0	0.92
		48	0.92
	0.1% H ₂ O ₂	0	0.91
		48	0.76
MDS2 T0413010	氧化 對照組	0	0.96
		48	0.96
	0.1% H ₂ O ₂	0	0.89
		48	0.57

【0285】 來自不同組成物批次的H₂O₂應變樣本之FcRn結合活性樣貌，在48小時FcRn結合活性上，相較於對照組(未處理的參照標準)係具有高類似性實質的下降，如表16所示。HC M254和HC M430係位於Fc區，且當氧化時則顯現導致FcRn結合下降。以強制降解研究期間所產生的胜肽圖譜結果為基準，當組成物以H₂O₂在化學上氧化48小時，在不同批次中所觀察到的氧化HC M254和HC M430之量為≥ 95%。FcRn結合結果顯示，在來自不同組成物批次的H₂O₂應變樣本中，抗原FcRn結合約下降80%。當美泊利單抗有≥90%氧化時，FcRn結合活性仍保持在22%。使用

美泊利單抗中累積的氧化量和FcRn結合活性之間的線性關係，並測定出，在最壞的情況下，HC M254和HC M430可能有約50%氧化而組成物中的抗體仍能將FcRn結合活性保持在70%-130%的範圍內。

表16.以H₂O₂處理48小時後，在不同批次的組成物中由SPR所測量之FcRn結合活性

主要製造方法/批次	條件	時間 (小時)	FcRn結合活性
MDS1 T04L003S	氧化 對照組	0	97
		48	94
	0.1% H ₂ O ₂	0	79
		48	22
MDS2 T0413010	氧化 對照組	0	97
		48	98
	0.1% H ₂ O ₂	0	77
		48	17

【0286】 進行一光應變研究用以測定光引發的色胺酸氧化對不同組成物批次中抗體之抗原結合活性的影響。此項顯示抗體重鏈中色胺酸W52有氧化的傾向。就這些研究，係將來自不同批次的組成物在25°C暴露於180萬lux-hr的可見光約60小時引發光應變。於0、3、7、14和30小時收集樣本，與作為對照組之組成物的無應變參照標準相比較。

【0287】 由色胺酸氧化所產生的雙氧化/犬尿胺酸之量在不同批次的光暴露應變組成物中具有高類似性，如表17所彙整。在光暴露60小時後，偵測到HC W52氧化增加。

表17.在光暴露60小時後，於不同批次的組成物中以胜肽圖譜LC-MS/MS所測量的氧化百分比

主要製造方法/批次	氧化量(%)	
	W52 (+32 Da)	W52 (+4 Da)
對照組	0.1	0.0
MDS1 T04L003S	3.3	3.4
MDS2 T0413010	3.5	4.6

【0288】 在不同批次的光暴露應變組成物中，抗體的專一抗原結合活性樣貌顯示專一抗原結合活性係隨時間下降。此項係彙整於表18中。當美泊利單抗有大約7%氧化時，專一抗原結合活性仍保持在0.53。使用美泊利單抗中累積的色胺酸氧化量和專一抗原結合活性之間的線性關係，並測定出，在最壞的情況下，W52可能有約3%氧化而在組成物中抗體仍能將抗原結合活性保持在0.70-1.30的範圍內。

表18.在光暴露應變60小時後，於不同批次的組成物中以SPR所測量的專一抗原結合活性

主要製造方法/批次	條件	天數	專一抗原結合活性
MDS1 T04L003S	光暴露對照組	0	0.89
		60	0.89
	光暴露	0	0.89
		60	0.53
MDS2 T0413010	光暴露對照組	0	0.93
		60	0.93
	光暴露	0	0.93
		60	0.55

【0289】 因此，就維持功能(IL-5結合，及/或FcRn結合)，HC M64可至高有50%氧化，HC M254和HC M430可至高有50%氧化，及W52可至高有3%氧化。

【0290】 聚集作用

【0291】 抗體的大小分布係藉由使用標準的非變性粒徑篩析層析 (SEC)法來監測。如圖3和圖4中所示，在RS組成物SEC剖析中偵測到三個波峰。在7.9分鐘具有99.4%相對面積百分比之主波峰經鑑定為單體；在6.7分鐘具有0.5%相對面積百分比之次波峰經鑑定聚集物。在某些批件中，於主峰之後觀察到第二的次波峰溶離出，其係表示有斷片存在。典型地此波峰係低於0.1的SEC分析QL。

【0292】 使用SEC以多角度光散射(MALS)偵測和分析式超速離心 (AUC)將聚集的波峰進一步定性。結果顯示，SEC-MALS剖析圖含有一早期溶離波峰(二聚體)和一晚期溶離波峰(單體)，如組成物之圖5和不同組成物批次的圖6中所示。橫斷各波峰的線係代表所偵測類別之莫耳質量和二聚體波峰的位置，其在層析圖中由於樣本中二聚體的豐度低而不容易看出。

【0293】 使用SEC-MALS數據來計算抗體單體和二聚體之莫耳質量。如表19中所示，RS組成物 and 不同批次組成物中所產生的單體莫耳質量係與美泊利單抗單體理論質量148,760 kDa相當。由於樣本中此類別的存在量低，所以在觀察的二聚體分子量中偵測到變異。

圖19.在RS組成物 and 不同批次的組成物中，單體之SEC-MALS分析

美泊利單抗樣本	莫耳質量(kDa)	
	單體	二聚體
參照標準RS 101245722	147	304
批件T0413010	147	340

【0294】 使用沉降速度曲線下面積(AUC)整體分析作為分數基準法之互補技術，包括SEC以確認並無自締合平衡之擾動或從層析分離排除較

高階聚集物。AUC分析結果驗證c(s)分布含有一優勢類(主波峰)，經鑑定為單體，其中組成物的二個RS批件之沉降係數2.81 S；及一聚集波峰，經件定為二聚體，其中就RS批次的組成物沉降係數4.87 S及就另一批組成物為5.10 S，如表20中所示。PRS和BDS之間沉降係數值的差異並不視為真實的且係歸因於樣本中低豐度的二聚體。所偵測到僅有的高分子量類為二聚體，其係與SEC-UV和SEC-MALS結果相符。

表20.不同批次組成物之AUC分析

美泊利單抗樣本 (n=3)	沉降係數		分子量kDa		豐度	
	單體	二聚體	單體	二聚體	單體	二聚體
PRS 101245722	2.81	4.87	137	336	99.1%	0.9%
BDS T0413003	2.81	5.10	136	353	99.3%	0.7%

【0295】 就單體和二聚體所測定的沉降係數係低於IgG1單株抗體之習知觀察值。美泊利單抗調配物含有12%(w/v)蔗糖，產生高黏度樣本，其造成在這些組成物之抗體分子中觀察到較低的沉降係數。此SEC-UV、SEC-MALS和AUC分析顯示，組成物中聚集物的種類為抗體二聚體。

【0296】 為了調查聚集物對抗原結合活性的影響，係在不同批次的組成物中進行一低pH研究。將來自不同批次的組成物以5N鹽酸調整至pH 3.5。然後將此pH 3.5調整過的樣本於40°C培養30天，以引發化學修飾。將0、3、7、14和30天所收集的樣本與作為對照組之無應變組成物的RS樣本作比較。此項係顯示，當組成物在低pH 3.5以化學進行應變時，聚集作用為主要的降解路徑之一。

【0297】 pH 3.5之組成物應變樣本的SEC降解剖析圖係如圖7中所示並彙整於表21中。在低pH 3.5應變條件下，在不同組成物批次間觀察到不同速率的聚集作用。然而，在第30之前，組成物的批次達到平衡並展現類

似的聚集量。不同批次間的聚集速率差異係歸因於較高的共價二聚體之量與批件中的非共價二聚體。相對於MDS2批件，在組成物的MDS1批件中所觀察到較慢的聚集速率係歸因於較高的非共價二聚體比例；非共價二聚體結合和解離直到達到平衡，其可能減緩整體聚集物形成的速率。

表21.未經處理的組成物RS和組成物pH應變批件之SEC數據彙整

條件	主要製造方法 /批次	天數	面積(%)		
			單體	聚集物	斷片
對照組			99.6	0.4	0.0
低pH 3.5	MDS1 T004L003S	0	99.0	1.0	0.0
		3	81.4	14.3	4.2
		7	59.3	35.4	5.2
		14	47.9	44.4	7.7
		30	36.8	51.2	12.0
	MDS2 T0413010	0	98.4	1.6	0.1
		3	56.5	40.5	3.1
		7	48.3	46.9	4.8
		14	41.9	50.7	7.4
		30	34.0	54.4	11.5

【0298】 組成物pH 3.5應變批件之樣本的專一抗原結合活性之剖析顯示專一抗原結合活性係隨時間下降，如彙整於表22中。

表22.組成物之pH應變批件樣本中以SPR測量的專一抗原結合活性之數據彙整

條件	主要製造方法/批次	天數	專一結合活性(mg/mL)
低pH 3.5	MDS1 T04L003S	0	0.92
		3	0.56
		7	0.43
	MDS2 T0413010	0	0.95
		3	0.57
		7	0.43

【0299】 組成物pH 3.5應變批件之樣本的FcRn結合活性剖析顯示FcRn結合活性係隨時間下降，如彙整於表23中。

表23.組成物之pH應變批件中以SPR測量的FcRn結合活性之數據彙整

條件	主要製造方法/批次	天數	FcRn結合(%)
低pH 3.5	MDS1 T04L003S	0	90
		3	54
		7	46
	MDS2 T0413010	0	86
		3	51
		7	43

【0300】 總之，表21-23顯示，當樣本中有大約40%聚集物存在時，則抗原結合和FcRn結合下降大約50%。當美泊利單抗大約有40%聚集時，則專一抗原結合活性仍保持在0.57及FcRn結合活性仍保持在51%(表22 MDS2第3天)。因為不同的共價與非共價二聚體比率，在第3天MDS1和MDS2之間就聚集物含量有些微不同的降解樣貌(表21)。

【0301】 從MDS2使用美泊利單抗中的聚集作用和專一抗原結合活性及FcRn結合活性之間的線性關係，並測定出，在最壞的情況下，美泊利單抗可能有約20%聚集而在組成物中抗體仍能將抗原結合活性保持在0.70-1.30的範圍內及FcRn結合活性保持在70-130%的範圍內。

【0302】 因此，在包括美泊利單抗之組成物中有20%抗體聚集且仍能將IL-5結合活性保持在0.70-1.30範圍內及FcRn結合活性保持在70%-130%範圍內為可能的。

HCP

【0303】 美泊利單抗組成物中殘餘的CHO宿主細胞蛋白量係使用酵素連接的免疫吸附分析(ELISA)來測量。此方法係使用於模擬美泊利單抗

之生產過程條件下對抗生長的CHO細胞株之天然抗原所產生的抗體。

【0304】 其測定出，就美泊利單抗可接受的HCP含量範圍為 ≤ 10 ng/mg。此範圍係衍生自目前所產生的釋出數據並代表真實的分析和過程變異性。37批不同的原料藥係具有下列HCP含量：1.1 ng/mg (2批)，1.0 ng/mg (5批)，0.9 ng/mg (1批)，0.8 ng/mg (3批)，0.7 ng/mg (1批)，0.6 (1批)，0.5 ng/mg (1批)， <0.5 ng/mg (4批)， <1 ng/mg (19批)。

【0305】 總之，有二種優勢功能係涉及美泊利單抗的生物活性：經由CDR與IL-5結合，及經由Fc區與FcRn受體結合。經由上述進行的密集定性研究，測定出特定的去醯胺化抗體變體、特定的氧化抗體變體和聚集的抗體變體可能影響美泊利單抗組成物的功能。因此，應維持特定量的這些變體以確保適當的功能/效力。

實例3

非正式序列表

【0306】 下面加底線係鑑定為CDR序列，根據Kabat之CDR定義，在抗體的可變重鏈和可變輕鏈部分或編碼這些CDR序列的核酸序列。例如，在SEQ ID NO：1中，框架和CDR以所示序列之胺基端部分至羧基端部分的順序，係表示為明文框架1，加底線的CDR1，明文框架2，加底線的CDR2，明文框架3，加底線的CDR3和明文框架4。就單一字母胺基酸碼，字元右邊的星號係代表左側胺基酸殘基為N-糖基化位置。例如，此編程係用於SEQ ID NO:1-4、11和12等。在這些序列中所顯示的胺基端甲硫胺酸殘基可被裂解。因此，本處顯示胺基端甲硫胺酸殘基之序列亦應視為揭示這些缺乏此一胺基端甲硫胺酸殘基之蛋白的裂解版。核酸序列表示DNA核酸序列並包括「t」核酸殘基，對應的RNA序列亦應視為揭示「t」

核酸殘基亦可被認為揭示一「u」核酸殘基。此外，5'近測的「atg」起始密碼子和3'近測的「taa」、「tag」與「tga」終止密碼子已從下列cDNA核酸序列中刪除。

美泊利單抗全長重鏈

SEQ ID NO : 1

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSLTSYSVHWVRQPPGKGLEWLGV
IASGGTDYNSALMSRLSISKDTSRNQVVLTM
TNMDPVDTATYYCARDPPSSLL
RLDYWGRGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN*STYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

美泊利單抗全長輕鏈

SEQ ID NO : 2

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLAWYQQKPGQP
PKLLIYGASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNVHSF
PFTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC

美泊利單抗VH

SEQ ID NO : 3

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSLTSYSVHWVRQPPGKGLEWLGVIW
ASGGTDYNSALMSRLSISKDTSRNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDPDPSSLL
RLDYWGRGTPVTVSS

美泊利單抗VL

SEQ ID NO : 4

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSQSLLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKL
LIYGASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNVHSFPFTFG
GGTKLEIK

美泊利單抗CDRH1

SEQ ID NO : 5

SYSVH

美泊利單抗CDRH2

SEQ ID NO : 6

VIWASGGTDYNSALMS

美泊利單抗CDRH3

SEQ ID NO : 7

DPPSSLLRLDY

美泊利單抗CDRL1

SEQ ID NO : 8

KSSQSLLNSGNQKNYLA

美泊利單抗CDRL2

SEQ ID NO : 9

GASTRES

美泊利單抗CDRL3

SEQ ID NO : 10

QNVHSFPFT

人類IL-5 (成熟蛋白)

SEQ ID NO : 11

IPTEIPTSALVKETLALLSTHRTL LIANETLRIPVPVHKNHQLCTEEIFQGIGTLE
SQT VQGGTVERLFKNLSLIK KYIDGQKKKCGEERRRVNQFLDY LQEFLGVM
NTEWIIES

人類IL-5受體亞單元 α 同功型1 (成熟蛋白)

SEQ ID NO : 12

DLLPDEKISLLPPVNFTIKVTGLAQVLLQWKPNPDQEQRNVNLEYQVKINAP
KEDDYETRITESKCVTILHKGFSASVRTILQNDHSL LASSWASAELHAPPGSP
GTSIVNLTCTTNTTEDNYSRLRSYQVSLHCTWLVGTDAPEDTQYFLYYRYGS
WTEECQEYSKDTLGRNIACWFPRTFILSKGRDWLAVLVNGSSKHS AIRPFDQ
LFALHAIDQINPPLNVTAIEGTRLSIQWEKPVSAFPIHCFDYE VKIHNTRNGY
LQIEKLMTNAFISIIDDLSKYDVQVRAAVSSMCREAGLWSEWSQPIYVG NDE
HKPLREWFVIVIMATICFILLILSLICKICHLWIKLFPPIPA PKSNIKDLFVTTNYE
KAGSSETEIEVICYIEKPGVETLED SVF

編碼美泊利單抗全長重鏈之DNA

SEQ ID NO : 13

caggttacctgcgtgaatccgggccgtagttaaaccgaccagaccctgacgttaacctgcaccgtctccggttct
ccctgacgagctatagtgtacactgggtccgtcagccgccgggttaaaggctctagaatggctgggtgtaatatgggctagt
gaggcacagattataattcggctctcatgtcccgtctgtcgatatccaaagacacctcccgaaccaggtgttctgaccatg

actaatggacccggttgacaccgctactactgcgctcgagatcccccttcttcttactacggcttgactactgggg
tcgtggtacccagttaccgtgagctcagctagtagcaaggcccatcggttctccccctggcaccctctccaagagcac
ctctggggggcacagcggccctgggctgcttggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggc
gccctgaccageggcgtgcacaccttcccggtgtcttacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgt
gccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag
agttgagcccaaattcttgtaaaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttt
ccttctccccccaaaaccaagacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcc
acgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggagg
agcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaa
gtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaacc
acaggtgtacacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc
tatccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgctgtg
gactccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgttctcatgc
tccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaag

編碼美泊利單抗全長輕鏈之DNA

SEQ ID NO : 14

gatatcgtgatgaccagttctccagactcgttagctgtgtcttgggcgagagggccaccatcaactgcaagagctctcag
agtctgttaaacagtggaaatcaaaagaactacttggcctggtatcagcagaaaccgggcagcctcctaagttgctcattt
acggggcgctcactaggggaatctggggtacctgaccgattcagtggcagcgggtctgggacagatttactctcaccatc
agcagcctgcaggctgaagatgtggcagtatactactgtcagaatgttcatagtttccattcacgttcggcggagggaacca
agttggagatcaaacgtactgtggcggcgccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcc
tctgttgtgtgctgtgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggta
actcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaa

gcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttca
acaggggagagtgt

本發明目前已完整描述，在不悖離所附的申請專利範圍之精神和範圍下，對此可做許多的變化和修飾其對於本項技術之一般技術者為顯而易見的。

【序列表】

<110> 英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產權有限公司 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED)

<120> 生藥組成物

<130> 105126697

<140> TW 110143679

<141> 2016-08-22

<150> US 62/249,497

<151> 2015-11-02

<150> US 62/247,906

<151> 2015-10-29

<150> US 62/240,131

<151> 2015-10-12

<150> US 62/209,000

<151> 2015-08-24

<160> 14

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 1

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

Arg Asp Pro Pro Ser Ser Leu Leu Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Pro 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 Arg 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 Thr
355 360 365
Cys Leu 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 Tyr 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> 2
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 2
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Val His Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 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> 3
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 3
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

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

<210> 4
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 4
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Val His Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 5
Ser Tyr Ser Val His
1 5

<210> 6
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 6
Val Ile Trp Ala Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
1 5 10 15

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 7
Asp Pro Pro Ser Ser Leu Leu Arg Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 8
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 9
Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 10
Gln Asn Val His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 11
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 11
Ile Pro Thr Glu Ile Pro Thr Ser Ala Leu Val Lys Glu Thr Leu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Ser Thr His Arg Thr Leu Leu Ile Ala Asn Glu Thr Leu Arg
20 25 30
Ile Pro Val Pro Val His Lys Asn His Gln Leu Cys Thr Glu Glu Ile
35 40 45
Phe Gln Gly Ile Gly Thr Leu Glu Ser Gln Thr Val Gln Gly Gly Thr
50 55 60
Val Glu Arg Leu Phe Lys Asn Leu Ser Leu Ile Lys Lys Tyr Ile Asp
65 70 75 80

Gly Gln Lys Lys Lys Cys Gly Glu Glu Arg Arg Arg Val Asn Gln Phe
85 90 95
Leu Asp Tyr Leu Gln Glu Phe Leu Gly Val Met Asn Thr Glu Trp Ile
100 105 110
Ile Glu Ser
115

<210> 12
<211> 400
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的胺基酸序列

<400> 12
Asp Leu Leu Pro Asp Glu Lys Ile Ser Leu Leu Pro Pro Val Asn Phe
1 5 10 15
Thr Ile Lys Val Thr Gly Leu Ala Gln Val Leu Leu Gln Trp Lys Pro
20 25 30
Asn Pro Asp Gln Glu Gln Arg Asn Val Asn Leu Glu Tyr Gln Val Lys
35 40 45
Ile Asn Ala Pro Lys Glu Asp Asp Tyr Glu Thr Arg Ile Thr Glu Ser
50 55 60
Lys Cys Val Thr Ile Leu His Lys Gly Phe Ser Ala Ser Val Arg Thr
65 70 75 80
Ile Leu Gln Asn Asp His Ser Leu Leu Ala Ser Ser Trp Ala Ser Ala
85 90 95
Glu Leu His Ala Pro Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser Ile Val Asn Leu
100 105 110
Thr Cys Thr Thr Asn Thr Thr Glu Asp Asn Tyr Ser Arg Leu Arg Ser
115 120 125
Tyr Gln Val Ser Leu His Cys Thr Trp Leu Val Gly Thr Asp Ala Pro
130 135 140
Glu Asp Thr Gln Tyr Phe Leu Tyr Tyr Arg Tyr Gly Ser Trp Thr Glu
145 150 155 160
Glu Cys Gln Glu Tyr Ser Lys Asp Thr Leu Gly Arg Asn Ile Ala Cys
165 170 175
Trp Phe Pro Arg Thr Phe Ile Leu Ser Lys Gly Arg Asp Trp Leu Ala
180 185 190
Val Leu Val Asn Gly Ser Ser Lys His Ser Ala Ile Arg Pro Phe Asp
195 200 205
Gln Leu Phe Ala Leu His Ala Ile Asp Gln Ile Asn Pro Pro Leu Asn
210 215 220
Val Thr Ala Glu Ile Glu Gly Thr Arg Leu Ser Ile Gln Trp Glu Lys
225 230 235 240
Pro Val Ser Ala Phe Pro Ile His Cys Phe Asp Tyr Glu Val Lys Ile
245 250 255

His Asn Thr Arg Asn Gly Tyr Leu Gln Ile Glu Lys Leu Met Thr Asn
260 265 270
Ala Phe Ile Ser Ile Ile Asp Asp Leu Ser Lys Tyr Asp Val Gln Val
275 280 285
Arg Ala Ala Val Ser Ser Met Cys Arg Glu Ala Gly Leu Trp Ser Glu
290 295 300
Trp Ser Gln Pro Ile Tyr Val Gly Asn Asp Glu His Lys Pro Leu Arg
305 310 315 320
Glu Trp Phe Val Ile Val Ile Met Ala Thr Ile Cys Phe Ile Leu Leu
325 330 335
Ile Leu Ser Leu Ile Cys Lys Ile Cys His Leu Trp Ile Lys Leu Phe
340 345 350
Pro Pro Ile Pro Ala Pro Lys Ser Asn Ile Lys Asp Leu Phe Val Thr
355 360 365
Thr Asn Tyr Glu Lys Ala Gly Ser Ser Glu Thr Glu Ile Glu Val Ile
370 375 380
Cys Tyr Ile Glu Lys Pro Gly Val Glu Thr Leu Glu Asp Ser Val Phe
385 390 395 400

<210> 13
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的核酸序列

<400> 13
caggttaccc tgcgtgaatc cggctccggca ctagttaaac cgacccagac cctgacgtta 60
acctgcaccg tctccggttt ctccctgacg agctatagtg tacactgggt ccgtcagccg 120
ccgggtaaag gtctagaatg gctgggtgta atatgggcta gtggaggcac agattataat 180
tcggctctca tgtcccgctc gtcgatatcc aaagacacct cccgtaacca ggttgttctg 240
accatgacta acatggaccc ggttgacacc gctacctact actgcgctcg agatccccct 300
tcttccttac tacggcttga ctactggggc cgtgggtacc cagttaccgt gagctcagct 360
agtaccaagg gcccacgggt ctccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg 480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtccctcagga 540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccttcagca gcttgggcac ccagacctac 600
atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa 660
tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgaatctccc gacctctgag 780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
gccaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgctctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg ttttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaag 1347

<210> 14
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 使用分子生物技術鑑定的核酸序列

<400> 14
gatatcgtga tgaccagtc tccagactcg ctagctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agagctctca gagtctgtta aacagtggaa atcaaaagaa ctacttgcc 120
tgglatcagc agaaaccgg gcagcctcct aagtgtctca ttacggggc gtcgactagg 180
gaatctgggg tacctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtatactact gtcagaatgt tcatagtttt 300
ccattcacgt tcggcggagg gaccaagttg gagatcaaac gtactgtggc ggcgccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種調配物，其包括：

a) 抗IL-5抗體組成物，其包括：含有SEQ ID NO：1之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO：2之輕鏈胺基酸序列的第一抗體；及含有SEQ ID NO：1之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO：2之輕鏈胺基酸序列的第二抗體，但SEQ ID NO: 2的殘基31係被天門冬胺酸或異天門冬胺酸所置換，其中該組成物包含3.3%至25%之該第二抗體；以及

b) 以下之一者或其組合：

i) 選自由以下組成之群之緩衝劑：磷酸氫二鈉七水合物、磷酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鈉、磷酸鉀、檸檬酸鈉及組胺酸，提供介於6.8至7.2之pH或，介於pH 6.2至pH 6.6之pH；

ii) 糖；

iii) 聚山梨醇酯80；或

iv) EDTA。

【請求項2】

如請求項1之調配物，其中該組成物包含3.3%至20%、3.3%至15%、3.3%至12.5%或3.3%至10%之該第二抗體。

【請求項3】

如請求項1之調配物，其中該組成物中之抗體之濃度係介於75 mg/mL至100 mg/mL。

【請求項4】

如請求項1之調配物，其中該組成物之SEQ ID NO：1的重鏈C-端離

胺酸K449大於50%經刪除。

【請求項5】

如請求項1之調配物，其中該組成物之SEQ ID NO：1的重鏈N-端麩胺酸大於50%經轉變為焦麩胺酸。

【請求項6】

如請求項1之調配物，其中0%至55%之該組成物之SEQ ID NO：1的殘基M64經氧化，且0%至3%之該組成物之SEQ ID NO：1的殘基W52經氧化。

【請求項7】

如請求項1之調配物，其中0%至55%之該組成物之SEQ ID NO：1的殘基M64經氧化，0%至55%之該組成物之SEQ ID NO：1的殘基M254經氧化，0%至55%之該組成物之SEQ ID NO：1的殘基M360經氧化，0%至55%之該組成物之SEQ ID NO：1的殘基M430經氧化，且0%至3%之該組成物之SEQ ID NO：1的殘基W52經氧化。

【請求項8】

如請求項1之調配物，其中0%至35%之該組成物之SEQ ID NO：1的殘基386經置換為天門冬胺酸或異天門冬胺酸。

【請求項9】

如請求項1之調配物，其中該組成物包含至高80%酸性型抗體。

【請求項10】

如請求項1之調配物，其中該組成物包含至高20%聚集抗體。

【請求項11】

如請求項1之調配物，其中相較於參照標準組成物，該組成物具有至

少0.70 IL-5專一抗原結合活性，該參照標準組成物包括：

- a) 具有SEQ ID NO：1之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO：2之輕鏈胺基酸序列的抗體；
- b) 該抗體98%或更多重鏈C-端離胺酸經刪除之變體；
- c) 該抗體95%或更多重鏈N-端焦麩胺酸之變體；
- d) 該抗體6%或更少之SEQ ID NO: 2的殘基31經天門冬胺酸或異天門冬胺酸置換；
- e) 4%或更少之甲硫胺酸或半胱胺酸經氧化之變體；
- f) 0.1%或更少之色胺酸經氧化之變體；及
- g) 0.4%或更少之聚集抗體變體。

【請求項12】

如請求項1之調配物，其中該緩衝劑係以10-30 mM之範圍存在。

【請求項13】

如請求項1之調配物，其中該糖為蔗糖，且係以5-20%容重比之濃度存在。

【請求項14】

如請求項1之調配物，其中該聚山梨醇酯80係以0.01%至0.1%容重比之濃度存在。

【請求項15】

如請求項1之調配物，其中該調配物包括：

- a) 100 mg/ml抗體；
- b) pH 6.3之15.5 mM磷酸氫二鈉七水合物及4.5 mM檸檬酸單水合物；

- c) 12%容重比的蔗糖；
- d) 0.02%容重比的聚山梨醇酯80；及
- e) 0.05 mM EDTA。

【請求項16】

如請求項1之調配物，其中該調配物為凍乾的，且包括：

- a) 100 mg/ml抗體；
- b) pH約6.8至約7.2之20 mM磷酸氫二鈉七水合物；
- c) 12%容重比的蔗糖；及
- d) 0.05%容重比的聚山梨醇酯80。

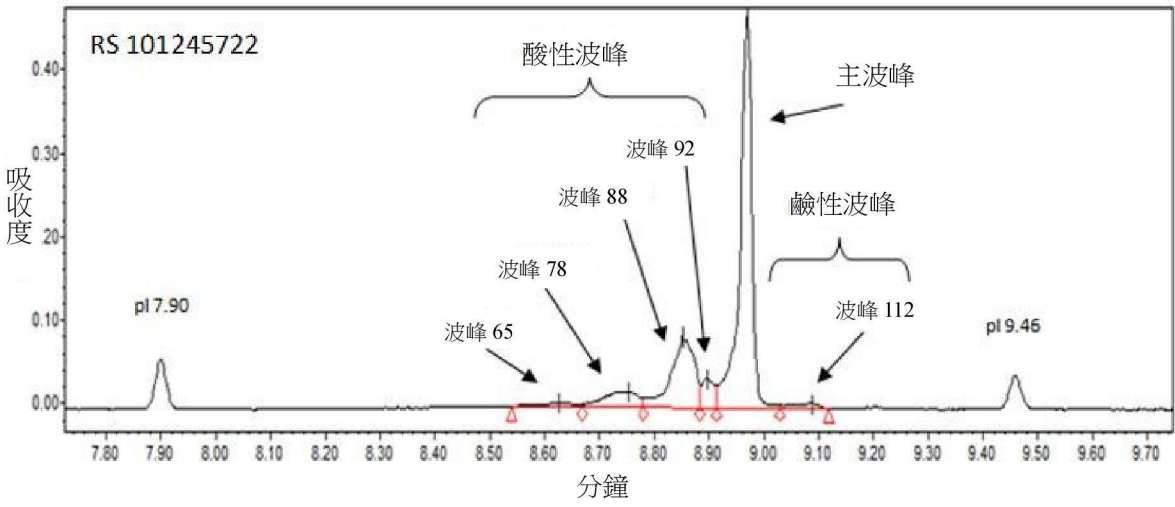
【請求項17】

如請求項1之調配物，其中該EDTA係以0.01 mM至0.1 mM之濃度存在。

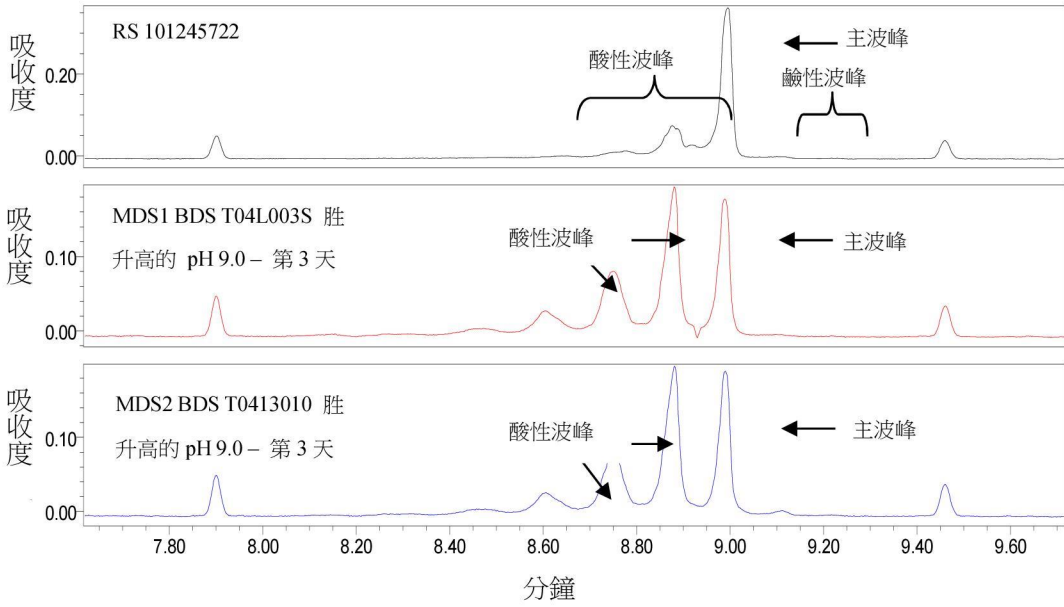
【請求項18】

一種如請求項1至17中任一項之調配物之用途，其係用於製備治療選自由以下組成之群之疾病的醫藥品：氣喘、嚴重嗜伊紅性白血球氣喘、嚴重氣喘、控制不良嗜伊紅性白血球氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘、亞-嗜伊紅性白血球氣喘、慢性阻塞性肺疾病、嗜伊紅性白血球肉芽腫多血管炎、嗜伊紅性白血球增多症候群、鼻瘻肉、大疱性類天疱瘡及嗜伊紅性食道炎。

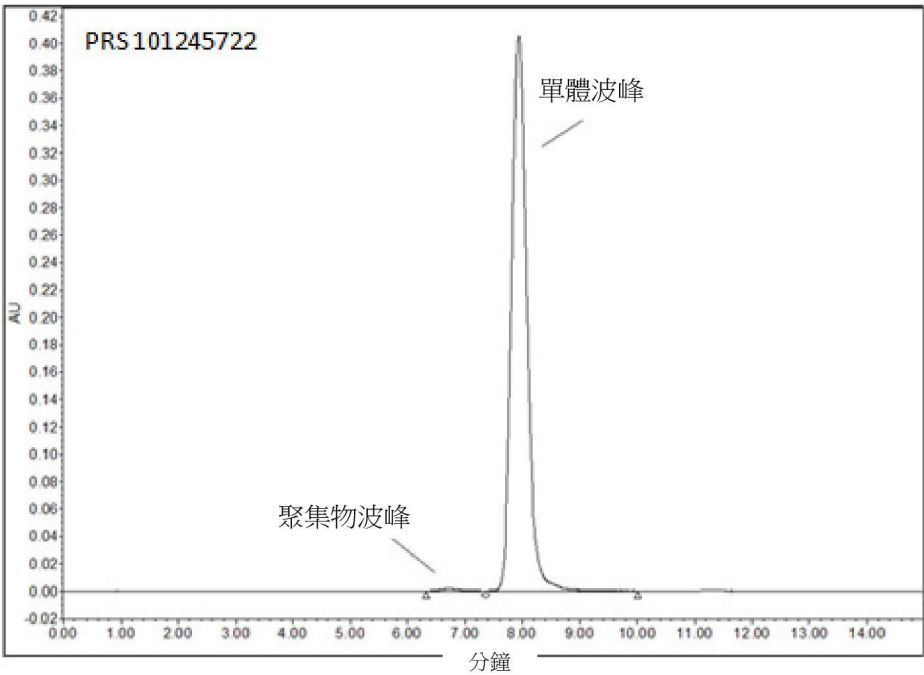
【發明圖式】



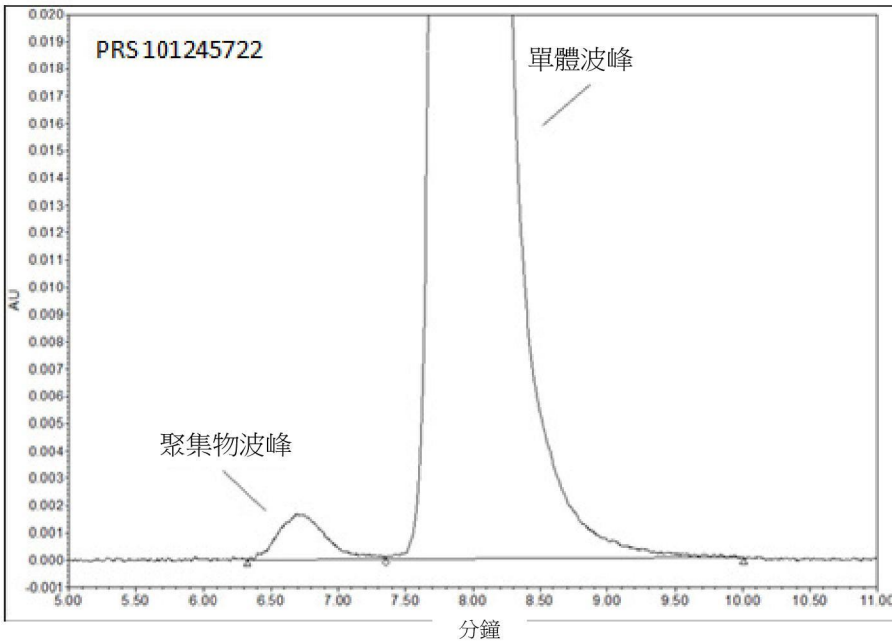
【圖 1】



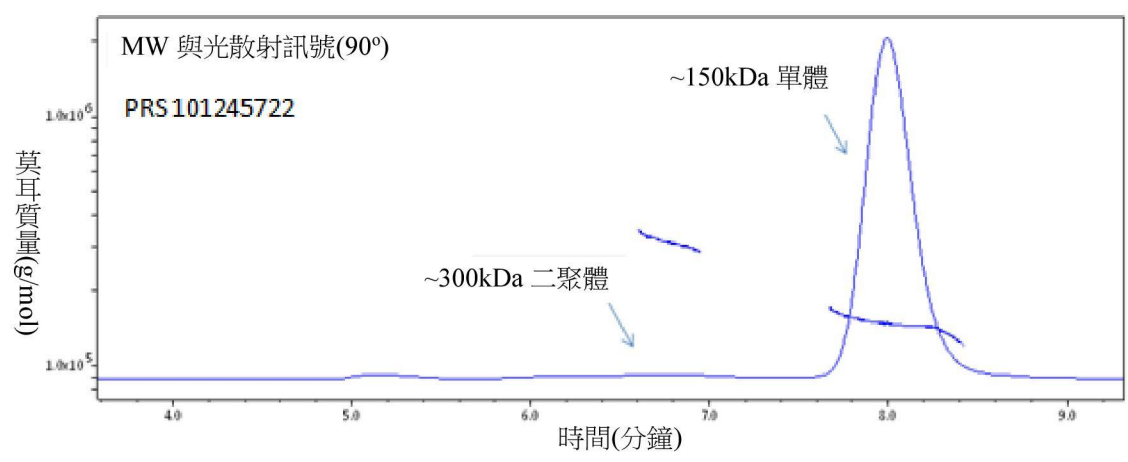
【圖 2】



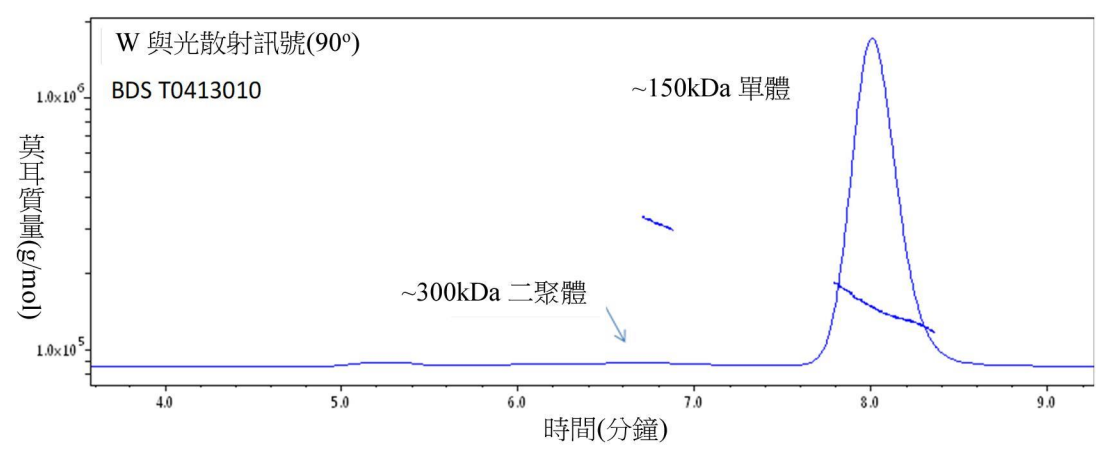
【圖 3】



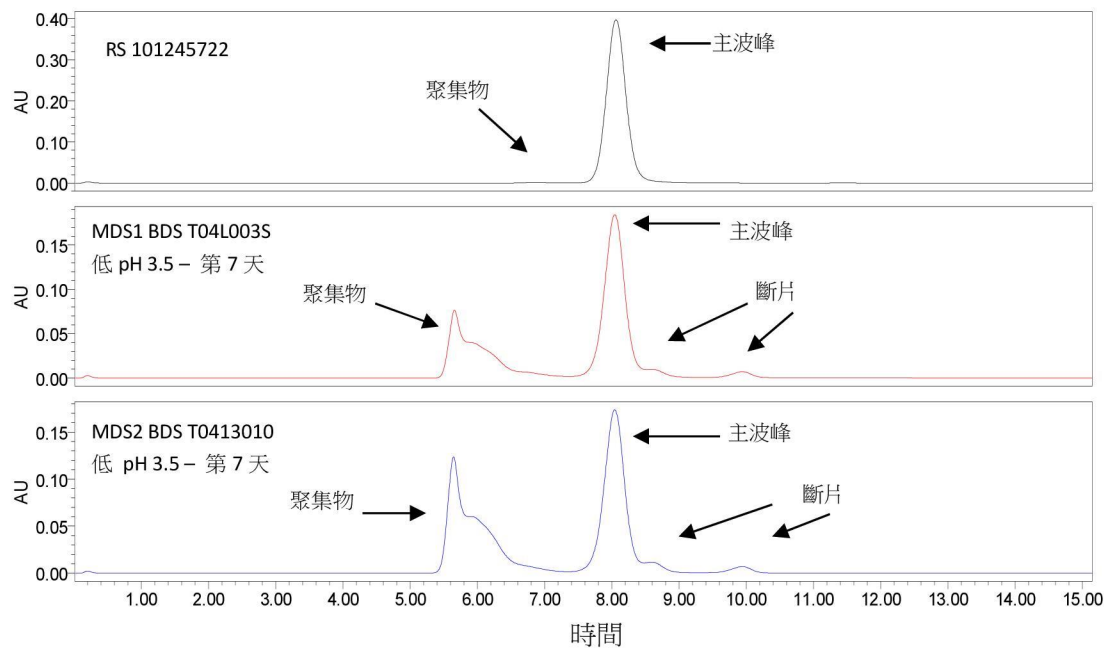
【圖 4】



【圖 5】



【圖 6】



【圖 7】