



(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 I867020 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：109126290

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/06 美國

62/883,451

2019/12/16 美國

62/948,432

2020/03/02 美國

62/984,110

(71)申請人：英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產發展有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE
INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：克蘭茲 詹姆士 K KRANZ, JAMES K. (US)；莫洛依 麥可 喬瑟夫 MOLLOY,
MICHAEL JOSEPH (IE)；里奈拉 喬瑟夫 V 二世 RINELLA, JOSEPH V. JR.
(US)；史奇米德特 伊麗莎貝絲 雷 SCHMIDT, ELIZABETH RAE (US)；史屈斯
勒 希拉蕊 安柏 SCHUESSLER, HILLARY AMBER (US)；夏 泰賈許 SHAH,
TEJASH (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2019053612A1

期刊 王穗華等人 蛋白質藥品轉譯後修飾之重要性與考量 當代醫藥法規月刊 94 2018
16-32期刊 Sau, Samaresh, et al. "Advances in antibody-drug conjugates: A
new era of targeted cancer therapy." Drug Discovery Today 22.10
(2017): 1547-1556.

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：4 共 160 頁

(54)名稱

抗BCMA抗體變體組合物及其用途

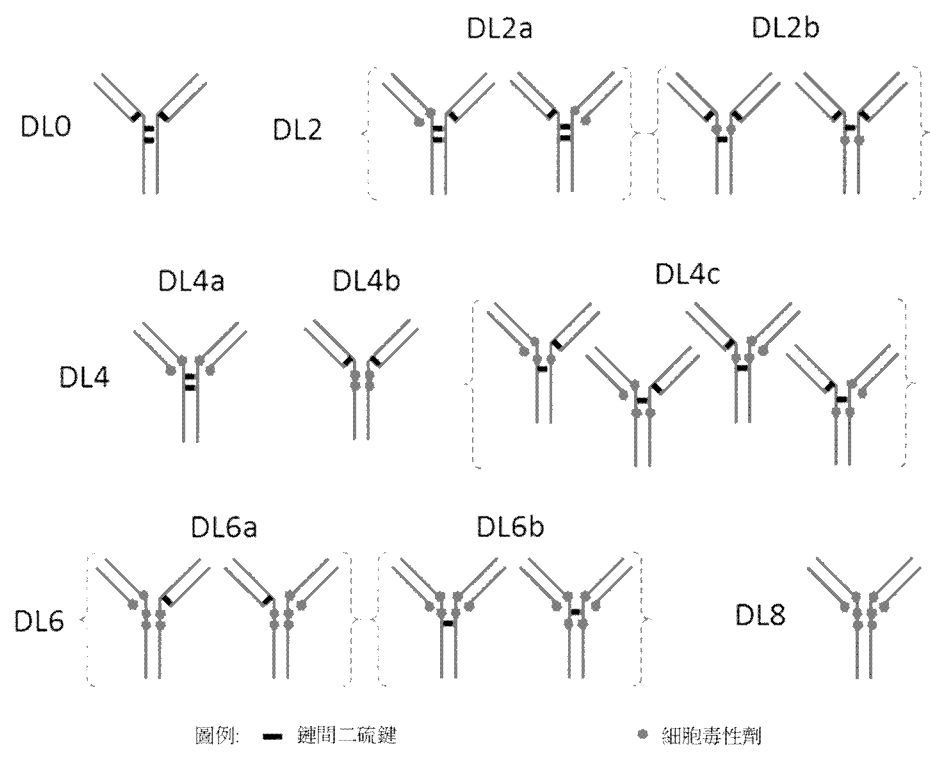
(57)摘要

本文所述之本發明提供包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物及用於治療BCMA介導之疾病或病症之相關方法。

The invention described herein provides compositions comprising anti-BCMA antigen binding proteins and related methods for treating BCMA mediated diseases or disorders.

指定代表圖：

ADC組合物中DL物質之異質混合物



【圖1】



公告本

I867020

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗BCMA抗體變體組合物及其用途

【英文發明名稱】

ANTI-BCMA ANTIBODY VARIANT COMPOSITIONS AND USES
THEREOF

【中文】

本文所述之本發明提供包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物及用於治療BCMA介導之疾病或病症之相關方法。

【英文】

The invention described herein provides compositions comprising anti-BCMA antigen binding proteins and related methods for treating BCMA mediated diseases or disorders.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗BCMA抗體變體組合物及其用途

【英文發明名稱】

ANTI-BCMA ANTIBODY VARIANT COMPOSITIONS AND USES
THEREOF

【技術領域】

【0001】 本文所述之本發明提供包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物及用於治療BCMA介導之疾病或病症之相關方法。

【先前技術】

【0002】 BCMA (CD269或TNFRSF17)係TNF受體超家族之成員。其係配體BAFF及APRIL之非醣基化整合膜受體。BCMA之配體亦可結合額外受體：TACI (跨膜活化劑及鈣調節劑及親環素配體相互作用因子)，其結合APRIL及BAFF；以及BAFF-R (BAFF受體或BR3)，其對BAFF顯示限制性但高的親和性。該等受體及其相應之配體一起調控體液免疫、B細胞發育及體內穩態之不同態樣。

【0003】 BCMA之表現通常限於B細胞譜系，且據報導在終末B細胞分化中增加。BCMA由人類漿母細胞、來自扁桃體、脾及骨髓之漿細胞表現，但亦由扁桃體記憶B細胞及生發中心B細胞表現，其具有TACI-BAFFR低表型(Darce等人，2007)。BCMA在原初及記憶B-25細胞上幾乎不存在(Novak等人，2004a及b)。BCMA抗原在細胞表面上表現，因此可及抗體，但亦在高爾基體(golgi)中表現。如其表現譜所表明，通常與B細胞存活及增殖相關聯之BCMA信號傳導在B細胞分化之晚期階段以及長壽

骨髓漿細胞(O'Connor等人，2004)及漿母細胞(Avery等人，2003)之存活中係重要的。此外，由於BCMA以高親和性結合APRIL，表明BCMA-APRIL信號傳導軸在B細胞分化之晚期階段佔優勢，此可能係生理學上最相關之相互作用。

【0004】 據報導，BCMA表現(轉錄本及蛋白質二者)與各種B細胞病症(包括B細胞癌症，例如多發性骨髓瘤(MM))中之疾病進展相關。MM係一種純系B細胞惡性病，其在擴散至循環之前在骨髓內之多個位點發生；或者從頭開始，或者作為來自意義未確定之單株丙種球蛋白病(MGUS)之進展。其特徵通常在於副蛋白及破骨細胞活性之增加，以及高鈣血病、血球減少症、腎功能障礙、高黏滯性及外周神經病變。正常抗體含量及嗜中性球數目之減少亦係常見的，從而導致威脅生命之感染易感性。BCMA已參與骨髓瘤細胞系在活體外之生長及存活(Novak等人，2004及Moreaux等人，2004)。

【發明內容】

【0005】 一種包含抗BCMA抗體之異構化變體之組合物，其中異構化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含 $\leq 25\%$ 異構化變體。

【0006】 一種包含抗BCMA抗體之氧化變體之組合物，其中氧化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之

CDRL3；其中組合物包含 $\leq 40\%$ 氧化變體。

【0007】一種包含抗BCMA抗體之組合物，該抗BCMA抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中組合物包含0.1-25%之CDRH3之D103處之異構化。

【0008】一種包含抗BCMA抗體之組合物，該抗BCMA抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中組合物包含0.1-40%之CDRH1之M34處之氧化。

【0009】一種包含抗BCMA抗體之組合物，該抗BCMA抗體與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列至少約90%一致，其中組合物包含0.1-25%之CDRH3之D103處之異構化。

【0010】一種包含抗BCMA抗體之組合物，該抗BCMA抗體與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列至少約90%一致，其中組合物包含0.1-40%之CDRH1之M34處之氧化。

【0011】一種包含抗BCMA抗體-藥物偶聯物(ADC)之組合物，其中DL2%係至少約30%、約15%至約27%或約15%至約32%；DL4a%係至少約30%、約35%至約38%或約30%至約40%；DL4b%係至少約5%、約7%至約9%或約5%至約10%；DL6%係至少約10%、約14%至約20%或約10%

至約20%；及/或DL8係至少約1%、約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0012】 一種包含抗BCMA抗體-藥物偶聯物(ADC)之組合物，其中DL0%小於或等於約10%或約5%。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖1繪示ADC組合物中DL物質之異質混合物的示意圖。

圖2繪示用於確定ADC組合物中DAR分佈之代表性HIC峰表徵。

圖3展現異種移植物模型中ADC組合物之平均DAR對腫瘤體積之影響。

圖4繪示貝蘭他單抗(belantamab)之代表性cIEF電泳圖。

【實施方式】

【0014】

序列表

本申請案含有序列表，其已用ASCII格式電子提交，且其全文以引用方式併入本文中。

【0015】 本文所述之本發明提供包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物及用於治療BCMA介導之疾病或病症之相關方法。應理解，包含如本文所述之抗BCMA抗體之組合物亦可稱為如本文所述之抗BCMA抗體之群體：片語係可互換的。

【0016】

抗BCMA抗原結合蛋白

本文所述組合物中之抗BCMA抗原結合蛋白可用於治療或預防各種BCMA介導之疾病，包括例如B細胞介導之癌症，例如淋巴瘤及多發性骨

髓瘤。本文所述之抗BCMA抗原結合蛋白可結合至人類BCMA，例如，含有GenBank登錄號Q02223.2之胺基酸序列之人類BCMA、或編碼與其具有至少90%同源性或至少90%一致性之人類BCMA之基因。

【0017】 如本文所用之術語「抗原結合蛋白」係指能夠結合至BCMA (例如人類BCMA)之抗體、抗體片段及其他蛋白質構築體。本發明之抗原結合蛋白可包含本發明之重鏈可變區及輕鏈可變區，其可格式化成天然抗體或其功能片段或等效物之結構。因此，本發明之抗原結合蛋白可包含本發明之V_H區，當與適當輕鏈配對時，其格式化成全長抗體、(Fab')₂片段、Fab片段或其等效物(例如scFV、雙、三或四抗體、Tandab等)。抗體可為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4；或IgM；IgA、IgE或IgD或其修飾變體。可相應地選擇抗體重鏈之恆定結構域。輕鏈恆定結構域可為κ或λ恆定結構域。此外，抗原結合蛋白可包含所有種類之修飾，例如IgG二聚體、不再結合Fc受體或介導C1q結合之Fc突變體。抗原結合蛋白亦可為WO86/01533中所述之類型之嵌合抗體，其包含抗原結合區及非免疫球蛋白區。

【0018】 在本發明之另一態樣中，抗原結合蛋白可為dAb、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、雙價抗體、三價抗體、四價抗體、微抗體或微小抗體。在本發明之一個態樣中，抗原結合蛋白可為完全人類、人類化或嵌合抗體。在另一態樣中，抗原結合蛋白係人類化抗體。在本發明之一個態樣中，抗原結合蛋白係單株抗體。

【0019】 嵌合抗原受體(CAR)已開發為人工T細胞受體，以在T細胞中產生新穎特異性，而無需結合至MHC-抗原肽複合物。該等合成受體可含有靶結合結構域，其經由單一融合分子中之撓性連接體與一或多個信號

傳導結構域相連。靶結合結構域可用於將T細胞靶向病理性細胞表面上之特定靶，且信號傳導結構域含有T細胞活化及增殖之分子機制。穿過T細胞膜(即形成跨膜結構域)之撓性連接體可容許CAR之靶結合結構域之細胞膜展示。CAR可成功地使T細胞針對在來自各種惡性病(包括淋巴瘤及實體腫瘤)之腫瘤細胞之表面表現的抗原重定向(Jena等人，2010, *Blood*, 116(7):1035-44)。在本發明之一個態樣中，抗BCMA抗原結合蛋白可包含嵌合抗原受體。在另一態樣中，CAR可包含結合結構域、跨膜結構域及細胞內效應物結構域。

【0020】 實例性抗BCMA抗原結合蛋白及其製備方法揭示於國際公開案第WO2012/163805號中，其以全文引用之方式併入本文中。額外實例性抗BCMA抗原結合蛋白包括WO2016/014789、WO2016/090320、WO2016/090327、WO2016/020332、WO2016/079177、WO2014/122143、WO2014/122144、WO2017/021450、WO2016/014565、WO2014/068079、WO2015/166649、WO2015/158671、WO2015/052536、WO2014/140248、WO2013/072415、WO2013/072406、WO2014/089335、US2017/165373、WO2013/154760及WO2017/051068中所述之彼等，各申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0021】 在另一實施例中，本文所述之抗BCMA抗原結合蛋白可抑制BAFF及/或APRIL與BCMA受體之結合。在另一實施例中，本文所述之抗BCMA抗原結合蛋白可能夠結合至FcγRIIIA或能夠具有FcγRIIIA介導之效應物功能。

【0022】 在一個實施例中，抗BCMA抗原結合蛋白包括抗體(「抗

BCMA 抗體」)。在另一實施例中，抗BCMA抗原結合蛋白包含單株抗體。如本文所用之術語「抗體」係指具有免疫球蛋白樣結構域(例如IgG、IgM、IgA、IgD或IgE)之分子，且可包括此類型之單株、重組、多株、嵌合、人類及人類化分子。單株抗體可由表現抗體之真核細胞純系或原核細胞純系產生。單株抗體亦可由真核細胞系產生，該真核細胞系可藉助使編碼抗體之重鏈及輕鏈之核酸序列引入細胞中以重組方式表現抗體之重鏈及輕鏈。自不同真核細胞系(例如中國倉鼠卵巢細胞、雜交瘤或源自動物(例如人類)之永生化抗體細胞)產生抗體之實例性方法為熟習此項技術者熟知。

【0023】 抗體可源自(例如)大鼠、小鼠、靈長類動物(例如食蟹猴、舊大陸猴或大猿)、人類或其他來源，例如使用熟習此項技術者已知之分子生物學技術產生之編碼抗體分子之核酸。

【0024】 抗體可包含恆定區，其可為任何同型或亞類。恆定區可為IgG同型，例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄或其變體。

【0025】 抗原結合蛋白可包含一或多個修飾，包括(例如)突變之恆定結構域，使得當抗原結合蛋白係抗體時，抗體具有增強之效應物功能/ADCC及/或補體活化。

【0026】 在一個實施例中，抗BCMA抗體具有增強之抗體依賴性細胞介導之細胞毒活性(ADCC)效應物功能。如本文所用之術語「效應物功能」欲指抗體依賴性細胞介導之細胞毒活性(ADCC)、補體依賴性細胞毒活性(CDC)介導之反應、Fc介導之吞噬作用及/或經由FcRn受體之抗體再循環中之一或多者。對於IgG抗體，效應物功能性可包括ADCC，且ADCP可由重鏈恆定區與免疫細胞表面上存在之Fcγ受體家族之相互作用

介導。在人類中，該等Fc γ 受體可包括Fc γ RI (CD64)、Fc γ RII (CD32)及Fc γ RIII (CD16)。與抗原結合之抗原結合蛋白及Fc/Fc γ 複合物之形成之間之相互作用可誘導一系列效應，包括細胞毒性、免疫細胞活化、吞噬作用及/或發炎性細胞介素之釋放。

【0027】 在另一實施例中，抗BCMA抗體可抑制BAFF及/或APRIL與BCMA受體之結合。在另一實施例中，抗BCMA抗體可能夠結合至Fc γ RIIIA，或可能夠具有Fc γ RIIIA介導之效應物功能。

【0028】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA抗體，該抗體包含兩條免疫球蛋白(Ig)重鏈(「HC」)及兩條Ig輕鏈(「LC」)。基本抗體結構單元可包含(例如)亞基之四聚體。每一四聚體可包括兩對多肽鏈，每對具有一條「輕」鏈(約25 kDa)及一條「重」鏈(約50-70 kDa)。每條鏈之胺基末端部分可包括約100至110或更多個主要負責抗原識別之胺基酸之可變區。此可變區最初可與可裂解信號肽連接表現。無信號肽之可變區可稱為成熟可變區。因此，在一個實例中，輕鏈成熟可變區可包含無輕鏈信號肽之輕鏈可變區。每條鏈之羧基末端部分可界定恆定區。重鏈恆定區可主要負責效應物功能。

【0029】 每個輕鏈/重鏈對之成熟可變區可形成抗體結合位點(亦稱為抗原結合位點)。「抗原結合位點」係指抗體上能夠特異性結合至抗原之位點，其可為單一可變結構域，或其可為如在標準抗體上可發現之成對V_H/V_L結構域。因此，完整抗體可具有(例如)兩個結合位點。除了在雙功能或雙特異性抗體中外，兩個結合位點可相同。鏈皆可呈現由三個超變區(亦稱為互補決定區或「CDR」)接合之相對保守之框架區(FR)的相同一般結構。依照框架區比對來自每對中兩條鏈之CDR，使其能夠結合至特異性

表位。因此，在一個實例中，自N末端至C末端，輕鏈及重鏈二者皆包含結構域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。

【0030】 「CDR」定義為抗體之互補決定區胺基酸序列。該等序列係免疫球蛋白重鏈及輕鏈之超變區。在免疫球蛋白之可變部分中存在三個重鏈CDR及三個輕鏈CDR (或CDR區)。因此，如本文所用之「CDR」係指所有三個重鏈CDR、所有三個輕鏈CDR、所有重鏈及輕鏈CDR或至少兩個CDR。在一個實施例中，組合物包含抗BCMA抗體，其包含一或多個根據本文所述之本發明之CDR、或一個或兩個根據本文所述之本發明之重鏈或輕鏈可變結構域。

【0031】 術語「變體」、「抗體變體」、「CDR變體」及「轉譯後修飾變體」係指抗體序列中之至少一個胺基酸變化。變體可為轉譯後修飾、化學變化或經由至少一個缺失、取代或添加之序列變化之結果。一些轉譯後修飾導致不改變序列之化學變化(例如Met及氧化Met；或Asp及異構化/異Asp；或聚集)，而其他導致序列變化，例如一個胺基酸殘基轉化為另一胺基酸殘基(例如Asn經由去醯胺轉化為Asp；或離胺酸缺失)。下文闡述其他轉譯後修飾變體。包含序列變化之變體抗體序列可為經設計之序列變化或轉譯後修飾之結果。胺基酸序列變化可為缺失、取代或添加。

【0032】 在一個該實施例中，取代係保守取代。在替代實施例中，抗體變體包含至少一個取代，同時保留抗原結合蛋白之規範。在一個實施例中，抗體變體係與抗體一級序列至少約80%、約85%、約90%或約95%一致(即具有序列一致性)的抗體。在另一實施例中，抗體變體包含抗體，其包含與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少約80%、約85%、約90%或約95%一致的重鏈胺基酸序列及/或與SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少約

80%、約85%、約90%或約95%一致的重鏈胺基酸序列。

【0033】本發明之抗原結合蛋白可具有增加恆定結構域或其片段對FcRn之親和性之胺基酸修飾。增加治療性及診斷性IgG抗體及其他生物活性分子之半衰期(即血清半衰期)具有許多益處，包括減少該等分子之投用之量及/或頻率。在一個實施例中，本發明之抗原結合蛋白包含具有一或多個以下胺基酸修飾之IgG恆定區之全部或一部分(FcRn結合部分)。

【0034】舉例而言，參照IgG1，M252Y/S254T/T256E (通常稱為「YTE」突變)及M428L/N434S (通常稱為「LS」突變)於pH 6.0下增加FcRn結合(Wang等人 2018)。

【0035】半衰期亦可藉由T250Q/M428L、V259I/V308F/M428L、N434A及T307A/E380A/N434A突變(參照IgG1及Kabat編號)而增強(Monnet等人)。

【0036】半衰期及FcRn結合亦可藉由引入H433K及N434F突變(通常稱為「HN」或「NHance」突變)(參照IgG1)來延長(WO2006/130834)。

【0037】WO00/42072揭示包含具有改變之FcRn結合親和性之變體Fc區之多肽，該多肽在Fc區之胺基酸位置238、252、253、254、255、256、265、272、286、288、303、305、307、309、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、386、388、400、413、415、424、433、434、435、436、439及447 (EU索引編號)中之任一或多個位置處包含胺基酸修飾。

【0038】WO02/060919揭示經修飾IgG，其包含相對於野生型IgG恆定結構域包含一或多個胺基酸修飾之IgG恆定結構域，其中與具有野生

型IgG恆定結構域之IgG之半衰期相比，經修飾IgG具有增加之半衰期，且其中一或多個胺基酸修飾係在位置251、253、255、285-290、308-314、385-389及428-435中之一或多者處。

【0039】 Shields等人(2001, J Biol Chem ; 276:6591-604)使用丙胺酸掃描誘變以改變人類IgG1抗體之Fc區中之殘基且隨後評定與人類FcRn之結合。在變為丙胺酸時有效消除與FcRn之結合之位置包括I253、S254、H435及Y436。其他位置顯示較不結合降低，如下：E233-G236、R255、K288、L309、S415及H433。若干胺基酸位置在變為丙胺酸時呈現FcRn結合改良；其中引人注意的是P238、T256、E272、V305、T307、Q311、D312、K317、D376、E380、E382、S424及N434。許多其他胺基酸位置在FcRn結合中呈現稍微改良(D265、N286、V303、K360、Q362及A378)或無變化(S239、K246、K248、D249、M252、E258、T260、S267、H268、S269、D270、K274、N276、Y278、D280、V282、E283、H285、T289、K290、R292、E293、E294、Q295、Y296、N297、S298、R301、N315、E318、K320、K322、S324、K326、A327、P329、P331、E333、K334、T335、S337、K338、K340、Q342、R344、E345、Q345、Q347、R356、M358、T359、K360、N361、Y373、S375、S383、N384、Q386、E388、N389、N390、K392、L398、S400、D401、K414、R416、Q418、Q419、N421、V422、E430、T437、K439、S440、S442、S444及K447)。

【0040】 對於重組變體，發現關於改良之FcRn結合之最顯著效應。於pH 6.0下，E380A/N434A變體顯示相對於天然IgG1 8倍以上之與FcRn

之更好結合，與之相比，對於E380A為2倍且對於N434A為3.5倍。向此中
添加T307A導致相對於天然IgG1 12倍結合改良。在一個實施例中，本發
明之抗原結合蛋白包含E380A/N434A突變且具有增加之與FcRn之結合。

【0041】 Dall'Acqua等人(2002, J Immunol. ; 169:5171-80)闡述針
對小鼠FcRn之人類IgG1鉸鏈-Fc片段噬菌體展示文庫的隨機誘變及篩選。
其揭示位置251、252、254-256、308、309、311、312、314、385-
387、389、428、433、434及436之隨機誘變。IgG1-人類FcRn複合物穩
定性之主要改良出現在位於橫跨Fc-FcRn界面之帶中的取代殘基中
(M252、S254、T256、H433、N434及Y436)及在較小程度上周邊處之殘
基之取代，例如V308、L309、Q311、G385、Q386、P387及N389。藉由
組合M252Y/S254T/T256E (「YTE」)及H433K/N434F/Y436H突變獲得
與人類FcRn具有最高親和性之變體且其相對於野生型IgG1呈現57倍親和
性增加。與野生型IgG1相比，該突變人類IgG1之活體內行為在食蟹猴中
呈現幾乎4倍血清半衰期增加。

【0042】 因此，本發明提供與FcRn最佳結合之抗原結合蛋白。在較
佳實施例中，抗原結合蛋白包含該抗原結合蛋白之Fc區中之至少一個胺基
酸修飾，其中該修飾係在選自由以下組成之群之胺基酸位置：Fc區之
226、227、228、230、231、233、234、239、241、243、246、250、
252、256、259、264、265、267、269、270、276、284、285、288、
289、290、291、292、294、297、298、299、301、302、303、305、
307、308、309、311、315、317、320、322、325、327、330、332、
334、335、338、340、342、343、345、347、350、352、354、355、
356、359、360、361、362、369、370、371、375、378、380、382、

384、385、386、387、389、390、392、393、394、395、396、397、
398、399、400、401、403、404、408、411、412、414、415、416、
418、419、420、421、422、424、426、428、433、434、438、439、
440、443、444、445、446及447。

【0043】另外，各種出版物闡述獲得具有經修飾半衰期之生理活性分子之方法，其係藉由將FcRn結合多肽引入分子中(WO97/43316、US5869046、US5747035、WO96/32478及WO91/14438)或藉由將分子與保存FcRn結合親和性但對其他Fc受體之親和性已大大降低之抗體融合(WO99/43713)、或與抗體之FcRn結合結構域融合(WO00/09560、US4703039)來達成。

【0044】在pH 6.0之篩選中鑑別FcRn親和性增強之Fc變體以改良抗體細胞毒性及半衰期。選擇之IgG變體可以低岩藻糖基化分子之形式產生。所得變體在hFcRn小鼠中顯示增加之血清持久性以及保守增強之ADCC (Monnet等人)。實例性變體包括(參照IgG1及Kabat編號)：

P230T/V303A/K322R/N389T/F404L/N434S；

P228R/N434S；

Q311R/K334R/Q342E/N434Y；

C226G/Q386R/N434Y；

T307P/N389T/N434Y；

P230S/N434S；

P230T/V305A/T307A/A378V/L398P/N434S；

P230T/P387S/N434S；

P230Q/E269D/N434S；

N276S/A378V/N434S ;
T307A/N315D/A330V/382V/N389T/N434Y ;
T256N/A378V/S383N/N434Y ;
N315D/A330V/N361D/A387V/N434Y ;
V259I/N315D/M428L/N434Y ;
P230S/N315D/M428L/N434Y ;
F241L/V264E/T307P/A378V/H433R ;
T250A/N389K/N434Y ;
V305A/N315D/A330V/P395A/N434Y ;
V264E/Q386R/P396L/N434S/K439R ;
E294del/T307P/N434Y (其中「del」指示缺失)。

【0045】本發明亦提供用於產生根據本發明之抗原結合蛋白之方法，其包含以下步驟：a)培養包含表現載體之重組宿主細胞，該表現載體包含如本文所述之分離之核酸，其中編碼 α -1,6-岩藻糖基轉移酶之FUT8基因已在重組宿主細胞中失活；及b)回收抗原結合蛋白。可使用(例如)購自BioWa, Inc. (Princeton, NJ)之POTELLIGENT技術系統實施此等產生抗原結合蛋白之方法，其中缺乏FUT8基因功能拷貝之CHOK1SV細胞產生具有增強之抗體依賴性細胞調介之細胞毒性(ADCC)活性之單株抗體，該活性相對於具有功能FUT8基因之細胞中產生之相同單株抗體有所增加。POTELLIGENT技術系統之態樣闡述於US7214775、US6946292、WO0061739及WO0231240中，所有該等專利皆以引用方式併入本文中。熟習此項技術者亦將認識到用於產生抗原結合蛋白(例如抗體)之其他適當系統及方法。

【0046】 抗體可藉由習用蛋白質純化程序回收及純化。舉例而言，可直接自培養基中收穫抗體。細胞培養基之收穫可經由澄清進行，例如藉由離心及/或深層過濾。回收抗體後進行純化以確保足夠純度。因此，在一個態樣，提供包含本文所述抗體之細胞培養基。在一個實施例中，細胞培養基包含CHO細胞。

【0047】 隨後可自細胞培養基中純化抗體。此可包括收穫細胞培養上清液、將細胞培養上清液與純化介質(例如結合抗體分子之蛋白A樹脂或蛋白G樹脂)接觸及自純化介質溶析抗體分子以產生溶析物。因此，在一個態樣，提供包含本文所述之抗體之溶析物。

【0048】 在純化中可使用一或多個層析步驟，例如一或多個層析樹脂；及/或一或多個過濾步驟。舉例而言，使用樹脂(例如蛋白A、G或L)之親和層析可用於純化組合物。或者，或除此之外，可使用離子交換樹脂(例如陽離子交換樹脂)來純化組合物。

【0049】 或者，純化步驟包含：親和層析樹脂步驟，隨後係陽離子交換樹脂步驟。

【0050】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含重鏈可變區CDR1(「CDRH1」)，其包含與SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，重鏈可變區CDR1(「CDRH1」)包含與SEQ ID NO: 1中所示胺基酸序列具有一個胺基酸變化(「變體」)之胺基酸序列。

【0051】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含重鏈可變區CDR2(「CDRH2」)，其包含與SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列具有至少約

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，重鏈可變區CDR2(「CDRH2」)包含與SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列具有一個胺基酸變化(「變體」)之胺基酸序列。

【0052】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含重鏈可變區CDR3(「CDRH3」)，其包含與SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，重鏈可變區CDR3(「CDRH3」)包含與SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列具有一個胺基酸變化(「變體」)之胺基酸序列。

【0053】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含輕鏈可變區CDR1(「CDRL1」)，其包含與SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，輕鏈可變區CDL1(「CDR1」)包含與SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列具有一個胺基酸變化(「變體」)之胺基酸序列。

【0054】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含輕鏈可變區CDR2(「CDRL2」)，其包含與SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，輕鏈可變區CDL2(「CDR2」)包含與SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列具有一個胺基酸變化(「變體」)之胺基酸序列。

【0055】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含輕鏈可變區CDR3

(「CDRL3」)，其包含與SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，輕鏈可變區CDL3(「CDR3」)包含與SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列具有一個胺基酸變化(「變體」)之胺基酸序列。

【0056】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含CDRH1，其包含與SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；CDRH2，其包含與SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；CDRH3，其包含與SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；CDRL1，其包含與SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；CDRL2，其包含與SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；及/或CDRL3，其包含與SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。

【0057】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含重鏈可變區(「V_H」)，其包含與SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一

致性之胺基酸序列。

【0058】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含輕鏈可變區(「V_L」)，其包含與SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。

【0059】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含V_H，其包含與SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；及V_L，其包含與SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。

【0060】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含重鏈區(「HC」)，其包含與SEQ ID NO:9中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。

【0061】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含輕鏈區(「LC」)，其包含與SEQ ID NO:10中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。

【0062】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含HC，其包含與SEQ ID NO:9中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；及LC，其包含與SEQ ID NO:10中所述之胺基酸序列具有至少約90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。

【0063】 查詢胺基酸序列與標的胺基酸序列之間之「一致性百分比」係表示為百分比之「一致性」值，其係在實施配對BLASTP比對後標的胺基酸序列與查詢胺基酸序列具有100%查詢覆蓋率時藉由BLASTP算法計算。查詢胺基酸序列與標的胺基酸序列之間之此成對BLASTP比對係藉由使用在National Center for Biotechnology Institute網站上可獲得之BLASTP演算法之預設設置實施，其中關閉低複雜度區之過濾器。重要的是，查詢序列可由本文之一或多個技術方案中識別之胺基酸序列闡述。

【0064】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1；具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2；具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3；具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1；具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2；及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3。

【0065】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H；及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L。

【0066】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含貝蘭他單抗，其包含具有SEQ ID NO:9中所述之胺基酸序列之HC及具有SEQ ID NO:10中所述之胺基酸序列之LC。

【0067】 抗體之序列可藉由Kabat編號系統(Kabat等人 Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987)來確定。或者，其可使用Chothia編號系統(Al-Lazikani等人，(1997) JMB 273,927-948)、

contact 定義方法 (MacCallum R.M. 及 Martin A.C.R. 及 Thornton J.M, (1996), *Journal of Molecular Biology*, 262 (5), 732-745) 或熟習此項技術者已知之用於對抗體中之殘基進行編號及測定 CDR 之任何其他確立方法來確定。熟習此項技術者可用之抗體序列之其他編號慣例包括「AbM」(University of Bath) 及「contact」(University College London) 方法。最後，可依序對抗體序列進行編號。

【0068】 當對本文所述之胺基酸進行數值引用時，可根據 Kabat 方法或依序編號方法對序列進行編號。除非另有明確說明，否則本文中用依序編號系統闡述對特定胺基酸編號之數值引用。在整個說明書中，術語「CDR」、「CDRL1」、「CDRL2」、「CDRL3」、「CDRH1」、「CDRH2」、「CDRH3」遵循 Kabat 編號。可變區序列及全長抗體序列中之胺基酸殘基依序經編號以表示任何抗體序列變體位置或轉譯後修飾變體位置，例如異構化變體(例如 D103)、去醯胺變體(例如 N388) 或氧化變體(例如 M34)。

【0069】 CDR 中之位置(例如 M34 或 D103) 之提及提供相對於整個抗體序列之位置編號(依序編號)。因此，應理解，CDRH1 之 M34 係指 SEQ ID NO: 1 之第四個殘基，即如下劃線所示：NYWMH (SEQ ID NO: 1)。同樣，CDRH3 之 D103 係指 SEQ ID NO: 3 之第五個殘基，即如下劃線所示：GAIYDGYDVLDN (SEQ ID NO: 3)。

【0070】 在一態樣，組合物包括包含一級序列中之一或多個胺基酸之變化的抗體變體。在一個實施例中，組合物包含與 SEQ ID NO: 9 之重鏈胺基酸序列及/或 SEQ ID NO: 10 之輕鏈序列至少約 90% 一致之抗體，其中胺基酸改變為天冬胺酸(D) 至天冬醯胺(N)，例如 CDRH3 處之 D103N (即 Kabat 編號中之 D99N)。

【0071】 在另一實施例中，組合物包含抗體，其包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，且包含天冬胺酸(D)至天冬醯胺(N)之胺基酸變化，例如CDRH3處之D103N。

【0072】 在另一實施例中，抗BCMA抗體包含貝蘭他單抗且包含天冬胺酸(D)至天冬醯胺(N)之胺基酸變化，例如CDRH3處之D103N。

【0073】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體的混合物，其中混合物中約 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 或 $\geq 90\%$ 之抗體包含CDRH3處之D103N。

【0074】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，該等抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，其中混合物中約 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 或 $\geq 90\%$ 之抗體包含CDRH3處之D103N。

【0075】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，其中約 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 或 $\geq 90\%$ 之貝蘭他單抗包含CDRH3處之D103N。

【0076】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，包含使用 Kabat 編號系統之選自由 G27Y、S30T、A93T、A24G、K73T、M48I、V67A、F71Y、D99N、M4L 及 K45E 組成之群之至少一個抗體變體。

【0077】

轉譯後修飾產物

本文所述抗體之「轉譯後修飾產物」係抗體組合物，其中組合物之全部或一部分包含「轉譯後修飾」。轉譯後修飾係對抗體之化學變化，其可能係由於在宿主細胞中產生抗體、上游及下游製造及/或儲存(例如，暴露於光、溫度、pH、水之效應，或藉由與賦形劑及/或直接容器封閉系統反應)而引起。因此，本發明之組合物可由抗體之製造或儲存形成。實例性轉譯後修飾包括抗體序列變化(如上所述之「抗體變體」)、某些前導序列之裂解、以各種醣基化模式添加各種糖部分、非酶促醣化、去醯胺化、氧化、二硫鍵混雜及其他半胱胺酸變體，例如游離巰基、外消旋化之二硫鍵、硫醚及三硫鍵、異構化、C-末端離胺酸裂解及/或N-末端麩醯胺酸環化。

【0078】 在一實例中，轉譯後修飾產物包含「產物相關雜質」，其包含導致功能及/或活性降低之化學變化。在另一實例中，轉譯後修飾產物包含「產物相關物質」，其包含不會導致功能及/或活性降低之化學變化。本文所述抗體之產物相關雜質包括異構化變體及氧化變體。本文所述抗體之產物相關物質包括去醯胺變體、醣基化變體、C-末端裂解之變體及N-末端焦麩胺酸鹽變體。

【0079】 在一個實施例中，組合物包含 SEQ ID NO:9 之重鏈序列及 SEQ ID NO:10 之輕鏈序列，其包含其一或多個功能性轉譯後修飾。在另

一實施例中，組合物包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14之重鏈序列及包含其一或多個功能性轉譯後修飾之SEQ ID NO:10之輕鏈。

【0080】 本文提供之變體百分比表示為組合物中抗體總量(例如抗體之「群體」)之百分比。舉例而言，40%或更少之氧化變體係指在組合物中100%抗體之總量，其中40%或更少之抗體經氧化。舉例而言，25%或更少之異構化變體係指在組合物中100%抗體之總量，其中25%或更少之抗體經異構化。

【0081】 醮化係包含還原糖(例如葡萄糖)與蛋白質中之游離胺基之間之非酶促化學反應的轉譯後修飾，且通常在離胺酸側鏈之 ϵ 胺或蛋白質之N-末端觀察到。醮化可在還原糖存在下在產生及/或儲存期間發生。

【0082】 可例如在產生及/或儲存期間發生之去醮胺可為酶促反應或化學反應。去醮胺可經由分子內環化經由簡單化學反應發生，其中鏈中下一胺基酸之醮胺氮親核地攻擊醮胺(N+1攻擊N)；形成琥珀醮亞胺中間體。去醮胺可主要將天冬醮胺(N)以約3:1之比率轉化為異天冬胺酸(異天冬胺酸鹽)及天冬胺酸(天冬胺酸鹽)(D)。因此，此去醮胺反應可與天冬胺酸鹽(D)至異-天冬胺酸鹽之異構化有關。天冬醮胺之去醮胺及天冬胺酸之異構化二者皆可包括中間體琥珀醮亞胺。麩醮胺酸殘基可以類似方式發生去醮胺，但程度低得多。去醮胺可發生在CDR、Fab(非CDR區)或Fc區中。異構化係天冬胺酸鹽(D)向異天冬胺酸鹽之轉化，其包括中間體琥珀醮亞胺。

【0083】 氧化可發生在產生及儲存期間(即在氧化條件存在下)並導致蛋白質共價修飾，該修飾係直接藉由反應性氧物質誘導或間接藉由與氧化壓力次級副產物反應誘導。氧化主要發生於甲硫胺酸殘基，但亦可發生

於色胺酸及游離半胱胺酸殘基。氧化可發生在CDR、Fab (非CDR)區或Fc區中。

【0084】 二硫鍵混雜可在產生及/或儲存條件期間發生。在某些情況下，二硫鍵可斷裂或不正確地形成，導致未配對之半胱胺酸殘基(-SH)。該等游離(未配對)巰基(-SH)可促進改組。

【0085】 硫醚之形成及二硫鍵之外消旋可在鹼性條件下、在產生或儲存中經由去氫丙胺酸及過硫酸鹽中間體 β 消除二硫鍵返回半胱胺酸殘基而發生。隨後之去氫丙胺酸及半胱胺酸之交聯可導致形成硫醚鍵，或游離之半胱胺酸殘基可與D-及L-半胱胺酸之混合物重新形成二硫鍵。

【0086】 三硫化物可能係由於硫原子插入二硫鍵(Cys-S-S-S-Cys)而產生，且可能係由於產生細胞培養物中存在硫化氫而形成。

【0087】 重鏈及/或輕鏈中之麩醯胺酸(Q)及麩胺酸鹽(麩胺酸) (E)可經由環化形成焦麩胺酸鹽(pGlu)。pGlu形成可在產生生物反應器中形成，但其亦可例如根據pH及處理溫度以及儲存條件非酶促形成。N-末端Q或E之環化通常在天然人類抗體中觀察到。

【0088】 C-末端離胺酸裂解係由羧基胺酶催化之酶促反應，且通常在重組及天然人類抗體中觀察到。該方法之變體包括由於來自重組宿主細胞之細胞酶而自一條或兩條重鏈去除離胺酸。向人類個體/患者之投與可能導致任何剩餘之C-末端離胺酸之去除。

【0089】 本發明涵蓋可能已經受或已經歷本文所述轉譯後修飾中之一或多者之抗體。實例性組合物可包含抗體之混合物或摻合物：1)具有及無轉譯後修飾(1個或多個)，或2)具有一種以上類型之本文所述轉譯後修飾。

【0090】組合物可包含抗體變體及轉譯後修飾變體之混合物。舉例而言，抗體組合物可包含氧化變體、去醯胺變體、異構化變體、N-末端焦麩胺酸鹽變體及C-末端離胺酸裂解變體中之一或多者、例如兩者或更多者。

【0091】舉例而言，在一個實施例中，組合物可包含抗體之混合物，其中混合物中10%之抗體包含SEQ ID NO 9及10之胺基酸序列，且混合物中90%之抗體包含具有C-末端離胺酸裂解之SEQ ID NO 9及10之胺基酸序列。

【0092】在另一實例性實施例中，組合物可包含抗體之混合物，其中混合物中10%之抗體包含SEQ ID NO 9及10之胺基酸序列，混合物中90%之抗體包含具有C-末端離胺酸裂解之SEQ ID NO 9及10之胺基酸序列，且在100%之總抗體混合物中，高達100%之N-末端麩醯胺酸環化為焦麩胺酸鹽。

【0093】在另一實例性實施例中，組合物可包含抗體之混合物，其中混合物中10%之抗體包含SEQ ID NO 9及10之胺基酸序列，混合物中90%之抗體包含具有C-末端離胺酸裂解之SEQ ID NO 9及10之胺基酸序列，且在100%之總抗體混合物中，高達100%係N-末端焦麩胺酸鹽，且高達23%在CDRH3之D103處異構化。

【0094】在另一實例性實施例中，組合物包含抗體之混合物，其中，混合物中20%之抗體包含SEQ ID NO 9及10之胺基酸序列，混合物中80%之抗體包含在CDRH3處具有變體N103之SEQ ID NO 9及10之胺基酸序列，且在100%之總抗體混合物中，高達37%之抗體在胺基酸M34 CDRH1處經氧化。

【0095】 在一個實施例中，本文所述之轉譯後修飾不導致抗原結合親和力、生物活性、藥物動力學(PK)/藥效學(PD)、聚集、免疫原性及/或與Fc受體之結合之顯著變化，除非作為產物相關雜質指定及闡述。

【0096】 如本文所述之「功能」或「活性」定義為以下中之一或多者：1)結合至BCMA，2)結合至FcγRIIIa，及/或3)結合至FcRn。在一個實施例中，「功能降低」或「活性降低」意指與參照標準相比，與BCMA之結合、與FcγRIIIa之結合或與FcRn之結合以百分比形式降低，且相對於分析可變性係顯著的。舉例而言，功能或活性降低可闡述為 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 35\%$ 、 $\geq 40\%$ 、 $\geq 45\%$ 或 $\geq 50\%$ 之降低。

【0097】 在一個實施例中，抗BCMA抗體包含與SEQ ID NO:9及SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少約90%一致之抗體，且包括該抗體之所有轉譯後修飾(若有的話)。

【0098】 在另一實施例中，抗BCMA抗體包含貝蘭他單抗及所有轉譯後修飾(若有的話)。

【0099】 當藉由基於電荷之分離技術(例如等電聚焦(IEF)凝膠電泳、毛細管等電聚焦(cIEF)凝膠電泳、陽離子交換層析(CEX)及陰離子交換層析(AEX))分析抗體之組成時，通常觀察到抗體變體。

【0100】 轉譯後修飾可導致抗體淨電荷之增加或減少，並導致pI值之減少或增加，從而導致相對於主同種型之酸性變體及鹼性變體(統稱為「帶電變體」)。主同種型係溶析為層析圖上主峰之抗體群體。當使用基於IEF之方法分析抗體時，酸性物質係具有較低表觀pI之變體，且鹼性物質係具有較高表觀pI之變體。當藉由基於層析之方法分析時，酸性物質及

鹼性物質係基於其相對於主峰之滯留時間來定義。酸性物質係早於來自 CEX 之主峰或晚於來自 AEX 之主峰溶析之變體，而鹼性物質係晚於來自 CEX 之主峰或早於來自 AEX 之主峰溶析之變體。該等方法將抗體之主同種型與酸性同種型(酸性變體)及鹼性同種型(鹼性變體)分開。帶電變體可藉由各種方法(例如離子交換層析，例如 WCX-10 HPLC (弱陽離子交換層析)或 IEF (等電點聚焦))檢測。可使用毛細管等電聚焦(cIEF)測定帶電變體百分比。毛細管等電聚焦(cIEF)用於量測多斯塔利單抗(dostarlimab)之 pI 及分離電荷變體(參見圖 1)。該方法可用於將酸性及鹼性物質定量為總面積峰之百分比。術語「物質」、「同種型」、「形式」及「峰」可互換使用，指主同種型及帶電變體(酸性變體及鹼性變體)。

【0101】 在一個實施例中，組合物包含抗體之酸性變體，其中酸性變體包含 SEQ ID NO: 1 之 CDRH1、SEQ ID NO: 2 之 CDRH2 及 SEQ ID NO: 3 之 CDRH3，以及包含 SEQ ID NO: 4 之 CDRL1、SEQ ID NO: 5 之 CDRL2 及 SEQ ID NO: 6 之 CDRL3 之輕鏈胺基酸序列；其中組合物包含 1-70% 酸性變體。

【0102】 在一態樣中，組合物包含 $\leq 70\%$ 酸性變體。在一個實施例中，組合物包含 $\leq 60\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 或 $\leq 30\%$ 酸性變體。或者，組合物包含 10-70%、10-60%、10-50%、10-40%、10-35% 或 10-30% 酸性變體。或者，組合物包含 20-70%、20-60%、20-50%、20-40%、20-35% 或 20-30% 酸性變體。或者，組合物包含約 60%、約 50%、約 40%、約 35%、約 30%、約 25% 或約 20% 酸性變體。

【0103】 在一態樣中，組合物包含抗體之鹼性變體，其中鹼性變體包含重鏈胺基酸序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之 CDRH1、SEQ ID NO: 2 之

CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含1-30%鹼性變體。

【0104】 在一態樣中，組合物包含 $\leq 30\%$ 鹼性變體。在一個實施例中，組合物包含 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 或 $\leq 5\%$ 鹼性變體。在一個實施例中，組合物包含1-30%、1-25%、1-20%、1-15%、1-10%或1-5%鹼性變體。或者，組合物包含約15%、約10%或約5%鹼性變體。

【0105】 在一態樣中，組合物包含抗體之主同種型，其中主同種型包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含1-90%主同種型。

【0106】 在一態樣中，組合物包含 $\geq 1\%$ 主同種型。在一個實施例中，組合物包含 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 40\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 55\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 65\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 或 $\geq 90\%$ 主同種型。在一個實施例中，組合物包含10-90%、20-90%、30-90%、40-90%、50-90%或60-90%主同種型。在一個實施例中，組合物包含10-80%、20-80%、30-80%、40-80%、50-80%或60-80%主同種型。或者，組合物包含約80%、約75%、約70%、約65%、約60%、約50%或約55%主同種型。

【0107】 酸性變體百分比、鹼性變體百分比及主同種型百分比可使用毛細管等電聚焦(cIEF)測定。應理解，該等同種型/帶電變體實施例可

與本文所述之抗體變體中之任一者或組合來組合。

【0108】 在一態樣中，組合物包含抗體之帶電變體，該抗體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含： $\leq 70\%$ 酸性變體；及/或 $\leq 30\%$ 鹼性變體；及/或 $\geq 1\%$ 主同種型。

【0109】 在一態樣中，組合物包括包含異構化轉譯後修飾(「異構化」或「異構化之」)或「異構化變體」之抗體。變體可包含重鏈序列及/或輕鏈序列中之異構化胺基酸殘基，例如重鏈序列之CDR及/或輕鏈序列之CDR。異構化變體可存在於重鏈或輕鏈之一條或兩條鏈中。異構化轉譯後修飾產生異天冬胺酸鹽及/或琥珀醯亞胺-天冬胺酸鹽。在一實例中，天冬胺酸(Asp)異構化可使用本文所述之胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)測定。應理解，該等異構化變體實施例可與本文所述之抗體特徵組合。

【0110】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA抗體之異構化變體，其中異構化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1，SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1，SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含 $\leq 25\%$ 異構化變體。

【0111】 在一態樣中，組合物包含抗BCMA抗體之群體，其包括：

【0112】 抗體，其包括包含SEQ ID NO: 1 (CDRH1)、SEQ ID NO: 2 (CDRH2)及SEQ ID NO: 3 (CDRH3)之重鏈胺基酸序列及包含SEQ ID

NO: 4 (CDRL1)、SEQ ID NO: 5 (CDRL2)及SEQ ID NO: 6 (CDRL3)之輕鏈胺基酸序列，及

【0113】 其異構化變體，其中 $\leq 25\%$ 之抗體群體包括異構化變體。

【0114】 在另一實施例中，組合物包含抗BCMA抗體之異構化變體，其中異構化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1, SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1, SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含在CDRH3中之胺基酸D103處 $\leq 25\%$ 之異構化變體。

【0115】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA抗體之異構化變體，其中異構化變體包含SEQ ID NO: 9之重鏈序列及SEQ ID NO: 10之輕鏈序列；其中組合物包含 $\leq 25\%$ 異構化變體。

【0116】 或者，異構化變體包含SEQ ID NO: 11、12、13或14之重鏈序列。

【0117】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致的抗體，且包含重鏈序列或輕鏈序列中之異構化，例如CDRH3之胺基酸D103處之異構化。

【0118】 在另一實施例中，組合物包含抗體，其包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，及六個CDR區中之至少一者中之異構化，例如CDRH3之胺基酸

D103處之異構化。

【0119】 在另一實施例中，抗BCMA抗體包含貝蘭他單抗且包含重鏈序列或輕鏈序列中之異構化，例如CDRH3之胺基酸D103處之異構化。

【0120】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體的混合物，其中混合物中約 $\leq 25\%$ 、 $\leq 23\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 8\%$ 、 $\leq 7\%$ 、0.1-25%、0.1-20%、0.1-15%、0.1-10%、0.1-8%、0.1-7%、1-6%、2-6%、3-6%、約4%、約5%或約6%之抗體在CDRH3之胺基酸D103處經異構化。在一個實施例中，在CDRH3之D103處包含 $\leq 25\%$ 或 $\leq 23\%$ 之異構化之組合物保留 $\geq 70\%$ BCMA特異性抗原結合。

【0121】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，該等抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，其中混合物中約 $\leq 25\%$ 、 $\leq 23\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 8\%$ 、 $\leq 7\%$ 、0.1-25%、0.1-20%、0.1-15%、0.1-10%、0.1-8%、0.1-7%、1-6%、2-6%、3-6%、約4%、約5%或約6%之抗體在CDRH3之胺基酸D103處經異構化。在一個實施例中，在CDRH3之D103處包含 $\leq 25\%$ 或 $\leq 23\%$ 之異構化之組合物保留 $\geq 70\%$ BCMA特異性抗原結合。

【0122】 在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，其中約 $\leq 25\%$ 、 $\leq 23\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 8\%$ 、 $\leq 7\%$ 、0.1-25%、0.1-

20%、0.1-15%、0.1-10%、0.1-8%、0.1-7%、1-6%、2-6%、3-6%、約4%、約5%或約6%之貝蘭他單抗在CDRH3之胺基酸D103處經異構化。在一個實施例中，在CDRH3之D103處包含 $\leq 25\%$ 或 $\leq 23\%$ 之異構化之貝蘭他單抗保留 $\geq 70\%$ BCMA特異性抗原結合。

【0123】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA抗體之異構化變體，其中異構化變體包含SEQ ID NO: 9之重鏈序列及SEQ ID NO: 10之輕鏈序列；其中組合物包含 $\leq 25\%$ 異構化變體。

【0124】 在一實施例中，天冬胺酸(Asp)異構化可使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)測定。在一實施例中，可(例如)在6M鹽酸胍中使包含本文所述組合物之樣品變性至例如4.2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 之濃度。然後，可於室溫下用(例如) 50 mM DTT還原二硫鍵20分鐘。然後可添加(例如) 100 mM之碘乙酸鹽，並例如於室溫下與游離半胱胺酸殘基避光反應30分鐘。然後可(例如)使用BioRad旋轉管柱(第7326221部分)更換樣品之緩衝液，之後(例如)於37°C下用0.5%胰蛋白酶消解15分鐘。然後可將所得肽加載至反相超高效液相層析(UPLC)管柱上，且可使用UPLC用(例如) 0.1%三氟乙酸中之水及乙腈梯度溶析。然後可用UV檢測器及質譜儀(例如 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL)檢測肽。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖可用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算異構化程度。

【0125】 在一態樣中，組合物包括包含氧化轉譯後修飾(「氧化」或「氧化之」)或「氧化變體」之抗體。變體可在重鏈序列及/或輕鏈序列中包含氧化胺基酸殘基，例如重鏈序列之CDR及/或輕鏈序列之CDR。氧化變體可存在於重鏈或輕鏈之一條或兩條鏈中。應理解，該等氧化變體實施

例可與本文所述之抗體特徵組合。

【0126】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA抗體之氧化變體，其中氧化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含 $\leq 40\%$ 氧化變體。

【0127】 在一態樣中，組合物包含抗BCMA抗體之群體，其包括：抗體，其包括包含SEQ ID NO: 1 (CDRH1)、SEQ ID NO: 2 (CDRH2)及SEQ ID NO: 3 (CDRH3)之重鏈胺基酸序列及包含SEQ ID NO: 4 (CDRL1)、SEQ ID NO: 5 (CDRL2)及SEQ ID NO: 6 (CDRL3)之輕鏈胺基酸序列，及

其氧化變體，其中 $\leq 40\%$ 之抗體群體包括氧化變體。

【0128】 在一個實施例中，氧化變體包含一個或多個CDR中之氧化。在另一實施例中，氧化變體包含SEQ ID NO: 1-6中之任一者中之甲硫胺酸及/或色胺酸殘基之氧化。

【0129】 在另一實施例中，組合物包含抗BCMA抗體之氧化變體，其中氧化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含 $\leq 40\%$ 之CDRH1中胺基酸M34處之氧化變體。

【0130】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗之氧化變體，其中氧化變體包含SEQ ID NO: 9之重鏈序列及SEQ ID NO: 10之輕鏈序

列；其中組合物包含 $\leq 40\%$ 氧化變體。

【0131】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體，且包含重鏈序列中之氧化，例如胺基酸M34 (CDRH1)、M256及/或M432之氧化。

【0132】 在另一實施例中，組合物包含抗體，其包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，且包含重鏈序列中之氧化，例如胺基酸M34 (CDRH1)、M256及/或M432之氧化。

【0133】 在另一實施例中，抗BCMA抗體包含貝蘭他單抗且包含重鏈序列中之氧化，例如胺基酸M34 (CDRH1)、M256及/或M432之氧化。

【0134】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體的混合物，其中混合物中約 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 30% 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2.5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、 $0.1-40\%$ 、 $0.1-35\%$ 、 $0.1-30\%$ 、 $0.1-25\%$ 、 $0.1-20\%$ 、 $0.1-15\%$ 、 $0.1-10\%$ 、 $0.1-7.5\%$ 、 $0.1-5\%$ 、 $0.1-2.5\%$ 、 $0.1-2\%$ 、約 0.5% 、約 1% 、約 2% 或約 5% 之抗體在胺基酸M34處經氧化。在一個實施例中，在重鏈M34處包含 $\leq 40\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ BCMA特異性抗原結合。在另一實施例中，在重鏈M34處包含 $\leq 37\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ BCMA特異性抗原結合。

【0135】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，該等抗體包

含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，其中混合物中約 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 30% 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2.5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、 $0.1-40\%$ 、 $0.1-35\%$ 、 $0.1-30\%$ 、 $0.1-25\%$ 、 $0.1-20\%$ 、 $0.1-15\%$ 、 $0.1-10\%$ 、 $0.1-7.5\%$ 、 $0.1-5\%$ 、 $0.1-2.5\%$ 、 $0.1-2\%$ 、約 0.5% 、約 1% 、約 2% 或約 5% 之抗體在胺基酸M34處經氧化。在一個實施例中，在重鏈M34處包含 $\leq 40\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ BCMA特異性抗原結合。在另一實施例中，在重鏈M34處包含 $\leq 37\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ BCMA特異性抗原結合。

【0136】 在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，其中約 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 30% 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2.5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、 $0.1-40\%$ 、 $0.1-35\%$ 、 $0.1-30\%$ 、 $0.1-25\%$ 、 $0.1-20\%$ 、 $0.1-15\%$ 、 $0.1-10\%$ 、 $0.1-7.5\%$ 、 $0.1-5\%$ 、 $0.1-2.5\%$ 、 $0.1-2\%$ 、約 0.5% 、約 1% 、約 2% 或約 5% 之貝蘭他單抗在胺基酸M34處經氧化。在一個實施例中，在重鏈M34處包含 $\leq 40\%$ 之氧化之貝蘭他單抗保留 $\geq 70\%$ BCMA特異性抗原結合。在另一實施例中，在重鏈M34處包含 $\leq 37\%$ 之氧化之貝蘭他單抗保留 $\geq 70\%$ BCMA特異性抗原結合。

【0137】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA抗體之氧化變體，其中氧化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1，SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序

列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1, SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含 $\leq 90\%$ 之Fc區中之氧化變體。

【0138】 在一個實施例中，抗體包含重鏈序列之Fc區及/或輕鏈序列之Fc區中之甲硫胺酸及/或色胺酸殘基處之氧化。在一些實施例中，氧化變體包含以下處之氧化中之一者或組合：重鏈序列之Fc區之M256及/或M432。

【0139】 在另一實施例中，組合物包含抗BCMA抗體之氧化變體，其中氧化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1, SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含 $\leq 90\%$ 氧化M256及/或M432變體。

【0140】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗之氧化變體，其中氧化變體包含SEQ ID NO: 9之重鏈序列及SEQ ID NO: 10之輕鏈序列；其中組合物包含 $\leq 90\%$ 之Fc區中之氧化變體。

【0141】 或者，氧化變體包含SEQ ID NO: 11、12、13或14之重鏈序列。

【0142】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體的混合物，其中混合物中約 $\leq 90\%$ 、 $\leq 80\%$ 、 $\leq 70\%$ 、 $\leq 65\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 5\%$ 、0.1-90%、0.1-80%、0.1-70%、0.1-65%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、0.1-10%、1-10%、1-5%、2-10%、2-4%、約2%、約3%或約4%之抗體在胺基酸M256處經氧化。在一個實施例中，在重鏈M256處包含 $\leq 90\%$ 或 $\leq 89\%$ 之氧化

之組合物保留 $\geq 70\%$ Fc γ RIIIA結合。在另一實施例中，在重鏈M256處包含 $\leq 65\%$ 或 $\leq 64\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ FcRn結合。

【0143】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，該等抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，其中混合物中約 $\leq 90\%$ 、 $\leq 80\%$ 、 $\leq 70\%$ 、 $\leq 65\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 5\%$ 、0.1-90%、0.1-80%、0.1-70%、0.1-65%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、0.1-10%、1-10%、1-5%、2-10%、2-4%、約2%、約3%或約4%之抗體在胺基酸M256處經氧化。在一個實施例中，在重鏈M256處包含 $\leq 90\%$ 或 $\leq 89\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ Fc γ RIIIA結合。在另一實施例中，在重鏈M256處包含 $\leq 65\%$ 或 $\leq 64\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ FcRn結合。

【0144】 在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，其中約 $\leq 90\%$ 、 $\leq 80\%$ 、 $\leq 70\%$ 、 $\leq 65\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 5\%$ 、0.1-90%、0.1-80%、0.1-70%、0.1-65%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、0.1-10%、1-10%、1-5%、2-10%、2-4%、約2%、約3%或約4%之貝蘭他單抗在胺基酸M256處經氧化。在一個實施例中，在重鏈M256處包含 $\leq 90\%$ 或 $\leq 89\%$ 之氧化之貝蘭他單抗保留 $\geq 70\%$ Fc γ RIIIA結合。在另一實施例中，在重鏈M256處包含 $\leq 65\%$ 或 $\leq 64\%$ 之氧化之貝蘭他單抗保留 $\geq 70\%$ FcRn結合。

【0145】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體之混合物，其中混合物中約 $\leq 86\%$ 、 $\leq 70\%$ 、 $\leq 60\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2.5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、0.1-86%、0.1-70%、0.1-60%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、0.1-10%、0.1-5%、0.1-3%、約0.5%、約1%、約2%或約3%之抗體在胺基酸M432處經氧化。在一個實施例中，在重鏈M432處包含 $\leq 86\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ Fc γ RIIA結合。在另一實施例中，在重鏈M432處包含 $\leq 60\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ FcRn結合。

【0146】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，該等抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，其中混合物中約 $\leq 86\%$ 、 $\leq 70\%$ 、 $\leq 60\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2.5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、0.1-86%、0.1-70%、0.1-60%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、0.1-10%、0.1-5%、0.1-3%、約0.5%、約1%、約2%或約3%之抗體在胺基酸M432處經氧化。在重鏈M432處包含 $\leq 86\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ Fc γ RIIIA結合。在另一實施例中，在重鏈M432處包含 $\leq 60\%$ 之氧化之組合物保留 $\geq 70\%$ FcRn結合。

【0147】 在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，其中約 $\leq 86\%$ 、 $\leq 70\%$ 、 $\leq 60\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 \leq

7.5%、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2.5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、0.1-86%、0.1-70%、0.1-60%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、0.1-10%、0.1-5%、0.1-3%、約0.5%、約1%、約2%或約3%之貝蘭他單抗在胺基酸M432處經氧化。在一個實施例中，在重鏈M432處包含 $\leq 86\%$ 之氧化之貝蘭他單抗保留 $\geq 70\%$ Fc γ RIIIa結合。在另一實施例中，在重鏈M432處包含 $\leq 60\%$ 之氧化之貝蘭他單抗保留 $\geq 70\%$ FcRn結合。

【0148】 在一實施例中，氧化可使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)測定。在一實施例中，可(例如)在6M鹽酸胍中使包含本文所述組合物之樣品變性至例如4.2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 之濃度。然後，可於室溫下用(例如) 50 mM DTT還原二硫鍵20分鐘。然後可添加(例如) 100 mM之碘乙酸鹽，並例如於室溫下與游離半胱胺酸殘基避光反應30分鐘。然後可(例如)使用BioRad旋轉管柱(第7326221部分)更換樣品之緩衝液，之後(例如)於37°C下用0.5%胰蛋白酶消解15分鐘。然後可將所得肽加載至反相超高效液相層析(UPLC)管柱上，且可使用UPLC用(例如) 0.1%三氟乙酸中之水及乙腈梯度溶析。然後可用UV檢測器及質譜儀(例如 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL)檢測肽。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算氧化程度。

【0149】 在一態樣中，組合物包括包含去醯胺轉譯後修飾(「去醯胺」或「去醯胺之」)或「去醯胺變體」之抗體。在一個實施例中，抗體包含重鏈序列之CDR及/或輕鏈序列之CDR中之天冬醯胺殘基的去醯胺。在另一實施例中，抗體包含重鏈序列之CDR中之天冬醯胺殘基的去醯胺。在一個實施例中，抗體包含重鏈序列之Fc區及/或輕鏈序列之Fc區中之天

冬醯胺殘基的去醯胺。去醯胺變體可存在於重鏈或輕鏈之一條或兩條鏈中。應理解，該等去醯胺變體實施例可與本文所述之抗體特徵組合。在一些實施例中，去醯胺變體包含以下處之去醯胺中之一者或組合：重鏈序列之Fc區之N388及/或N393。

【0150】 在一個實施例中，去醯胺變體包含選自以下之去醯胺殘基：天冬胺酸殘基、琥珀醯亞胺-天冬胺酸殘基或異-天冬胺酸殘基。

【0151】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體，且包含重鏈序列中之去醯胺，例如胺基酸N388及/或N393處之去醯胺。

【0152】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA抗體之去醯胺變體，其中去醯胺變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1, SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含高達100%去醯胺變體。

【0153】 在另一實施例中，組合物包含抗BCMA抗體之去醯胺變體，其中氧化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1, SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含高達100% N388及/或N393去醯胺變體。

【0154】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗之去醯胺變體，其中去醯胺變體包含SEQ ID NO: 9之重鏈序列及SEQ ID NO: 10之輕鏈序列；其中組合物包含高達100%去醯胺變體。在另一實施例中，組合物

包括包含SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14之重鏈序列及SEQ ID NO:10之輕鏈的去醯胺變體。

【0155】 在另一實施例中，組合物包含抗體，其包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，且包含重鏈序列中之去醯胺，例如胺基酸N388及/或N393處之去醯胺。

【0156】 在另一實施例中，抗BCMA抗體包含貝蘭他單抗且包含重鏈序列中之去醯胺，例如胺基酸N388及/或N393處之去醯胺。

【0157】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體的混合物，其中混合物中約 $\leq 100\%$ 、 $\leq 75\%$ 、 $\leq 60\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、0.1-100%、0.1-75%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、或0.1-10%、0.1-5%、0.1-3%、約0.5%、約1%、約2%、約5%或約10%之抗體在胺基酸N388處去醯胺。

【0158】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，該等抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基

酸序列之CDRL3，其中混合物中約 $\leq 100\%$ 、 $\leq 75\%$ 、 $\leq 60\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、0.1-100%、0.1-75%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、或0.1-10%、0.1-5%、0.1-3%、約0.5%、約1%、約2%、約5%或約10%之抗體在胺基酸N388處去醯胺。

【0159】 在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，其中約 $\leq 100\%$ 、 $\leq 75\%$ 、 $\leq 60\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、0.1-100%、0.1-75%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、或0.1-10%、0.1-5%、0.1-3%、約0.5%、約1%、約2%、約5%或約10%之貝蘭他單抗在胺基酸N388處去醯胺。

【0160】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體的混合物，其中混合物中約 $\leq 100\%$ 、 $\leq 85\%$ 、 $\leq 70\%$ 、 $\leq 60\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 2\%$ 、0.1-100%、0.1-75%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、或0.1-10%、0.1-5%、0.1-3%、約0.5%、約1%、約2%、約5%或約10%之抗體在胺基酸N393處去醯胺。

【0161】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，該等抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，其中混合物中約 $\leq 100\%$ 、 $\leq 85\%$ 、 $\leq 70\%$ 、 $\leq 60\%$ 、

≤50%、≤40%、≤30%、≤20%、≤15%、≤10%、≤5%、≤2%、0.1-100%、0.1-75%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、或0.1-10%、0.1-5%、0.1-3%、約0.5%、約1%、約2%、約5%或約10%之抗體在胺基酸N393處去醯胺。

【0162】 在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，其中約≤100%、≤85%、≤70%、≤60%、≤50%、≤40%、≤30%、≤20%、≤15%、≤10%、≤5%、≤2%、0.1-100%、0.1-75%、0.1-50%、0.1-40%、0.1-30%、0.1-20%、或0.1-10%、0.1-5%、0.1-3%、約0.5%、約1%、約2%、約5%或約10%之貝蘭他單抗在胺基酸N393處去醯胺。

【0163】 在一實施例中，去醯胺可使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)測定。在一實施例中，可(例如)在6M鹽酸胍中使包含本文所述組合物之樣品變性至例如4.2 μg/μL之濃度。然後，可於室溫下用(例如) 50 mM DTT還原二硫鍵20分鐘。然後可添加(例如) 100 mM之碘乙酸鹽，並例如於室溫下與游離半胱胺酸殘基避光反應30分鐘。然後可(例如)使用BioRad旋轉管柱(第7326221部分)更換樣品之緩衝液，之後(例如)於37°C下用0.5%胰蛋白酶消解15分鐘。然後可將所得肽加載至反相超高效液相層析(UPLC)管柱上，且可使用UPLC用(例如) 0.1%三氟乙酸中之水及乙腈梯度溶析。然後可用UV檢測器及質譜儀(例如Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL)檢測肽。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算去醯胺程度。

【0164】 在一個實施例中，轉譯後修飾係抗體序列變體。實例性轉譯後修飾抗體序列變體包含天冬醯胺(N)至天冬胺酸(D)轉換、N-末端焦麩

胺酸鹽及/或C-末端離胺酸裂解。

【0165】 在一實例中，抗體變體(例如CDRH3之N103D)可使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)測定。在一實例中，可(例如)在6M鹽酸胍中使包含本文所述組合物之樣品變性至例如4.2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 之濃度。然後，可於室溫下用(例如) 50 mM DTT還原二硫鍵20分鐘。然後可添加(例如) 100 mM之碘乙酸鹽，並例如於室溫下與游離半胱胺酸殘基避光反應30分鐘。然後可(例如)使用BioRad旋轉管柱(第7326221部分)更換樣品之緩衝液，之後(例如)於37°C下用0.5%胰蛋白酶消解15分鐘。然後可將所得肽加載至反相超高效液相層析(UPLC)管柱上，且可使用UPLC用(例如) 0.1%三氟乙酸中之水及乙腈梯度溶析。然後可用UV檢測器及質譜儀(例如Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL)檢測肽。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未經修飾肽二者之曲線下總面積來計算抗體變體(例如CDRH3之N103D)之含量。

【0166】 在一態樣中，組合物包含在重鏈胺基酸序列中包含N-末端焦麩胺酸(「焦麩胺酸」)轉譯後修飾之抗體。在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體，且包含重鏈之N-末端之焦麩胺酸。

【0167】 在另一實施例中，組合物包含抗體，其包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之

CDRL3，且包含重鏈之N-末端之焦麩胺酸。

【0168】 在另一實施例中，抗BCMA抗體包含貝蘭他單抗且包含重鏈之N-末端之焦麩胺酸。

【0169】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體的混合物，其中混合物中約 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、100%或更少、95%或更少、90%或更少、85%或更少、80%或更少、75%或更少、或50%或更少之抗體在重鏈胺基酸序列中包含N-末端焦麩胺酸。

【0170】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，該等抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，其中混合物中約 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、100%或更少、95%或更少、90%或更少、85%或更少、80%或更少、75%或更少、或50%或更少之抗體在重鏈胺基酸序列中包含N-末端焦麩胺酸。

【0171】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，其中約 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、100%或更少、95%或更少、90%或更少、85%或更少、80%或更少、75%或更少、或50%或更少之貝蘭他單抗在重鏈胺基酸序列中包含N-末端焦麩胺酸。

【0172】 在一實施例中，N-末端焦麩胺酸可使用胰蛋白酶肽圖譜分析

串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)測定。在一實例中，可(例如)在6M鹽酸胍中使包含本文所述組合物之樣品變性至例如4.2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 之濃度。然後，可於室溫下用(例如) 50 mM DTT還原二硫鍵20分鐘。然後可添加(例如) 100 mM之碘乙酸鹽，並例如於室溫下與游離半胱胺酸殘基避光反應30分鐘。然後可(例如)使用BioRad旋轉管柱(第7326221部分)更換樣品之緩衝液，之後(例如)於37°C下用0.5%胰蛋白酶消解15分鐘。然後可將所得肽加載至反相超高效液相層析(UPLC)管柱上，且可使用UPLC用(例如) 0.1%三氟乙酸中之水及乙腈梯度溶析。然後可用UV檢測器及質譜儀(例如Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL)檢測肽。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算焦麩胺酸之含量。

【0173】 在一態樣中，組合物包含在重鏈胺基酸序列中包含C-末端離胺酸裂解轉譯後修飾之抗體。在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體，且包含重鏈之C-末端離胺酸裂解。

【0174】 在另一實施例中，組合物包含抗體，其包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，且包含重鏈之C-末端離胺酸裂解。

【0175】 在另一實施例中，抗BCMA抗體包含貝蘭他單抗且包含重鏈之C-末端離胺酸裂解。

【0176】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體的混合物，其中混合物中約 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、100%或更少、95%或更少、90%或更少、85%或更少、80%或更少、75%或更少、或50%或更少之抗體包含C-末端離胺酸裂解。

【0177】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，該等抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，其中混合物中約 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、100%或更少、95%或更少、90%或更少、85%或更少、80%或更少、75%或更少、或50%或更少之抗體包含重鏈之C-末端離胺酸裂解。

【0178】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，其中約 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、100%或更少、95%或更少、90%或更少、85%或更少、80%或更少、75%或更少、或50%或更少之貝蘭他單抗包含重鏈之C-末端離胺酸裂解。

【0179】 在一實例中，C-末端離胺酸裂解可使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)測定。在一實例中，可(例如)在6M鹽酸胍中使包含本文所述組合物之樣品變性至例如4.2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 之濃度。然後，可於室溫下用(例如) 50 mM DTT還原二硫鍵20分鐘。然後可添加(例如) 100 mM之碘乙酸鹽，並例如於室溫下與游離半胱胺酸殘基避光反應

30分鐘。然後可(例如)使用BioRad旋轉管柱(第7326221部分)更換樣品之緩衝液，之後(例如)於37°C下用0.5%胰蛋白酶消解15分鐘。然後可將所得肽加載至反相超高效液相層析(UPLC)管柱上，且可使用UPLC用(例如)0.1%三氟乙酸中之水及乙腈梯度溶析。然後可用UV檢測器及質譜儀(例如Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL)檢測肽。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算C-末端離胺酸裂解程度。

【0180】 在一態樣中，組合物包括包含醣基化轉譯後修飾(「醣基化修飾」)或醣基化變體之抗體。實例性醣基化修飾包括G0、G1、G0-GlcNac、G2之表現變化及抗體上之唾液酸化。在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致的抗體，且包含醣基化修飾。

【0181】 在另一實施例中，組合物包含抗體，其包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，且包含醣基化變體。

【0182】 在另一實施例中，抗BCMA抗體包含貝蘭他單抗且包含醣基化變體。

【0183】 在一個實施例中，組合物包含與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及/或SEQ ID NO:10之輕鏈序列至少約90%一致之抗體的混合物，其中組合物包含含量為約 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 35\%$ 、 $\geq 40\%$ 、 $\geq 45\%$ 、 \geq

50%、 $\geq 55\%$ 、 $\geq 60\%$ 、0-100%、1-100%、30-100%、40-90%、50-80%或55-80%之G0；含量為約 $\geq 2.5\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 50\%$ 、0-100%、1-100%、0-50%、1-50%、1-40%、1-35%或8-31%之G1；含量為約 $\leq 5\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 75\%$ 、0-100%、0.5-100%、0-50%、0.5-50%、0.5-25%、0.5-10%、0.5-7.5%或0.9-5.3%之G0-GlcNac；含量為0-100%、1-100%或39-92%之G2；及/或含量為0-100%、1-100%或38-88%之G0-2GlcNac。

【0184】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，該等抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2、具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3，其中組合物包含含量為約 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 35\%$ 、 $\geq 40\%$ 、 $\geq 45\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 55\%$ 、 $\geq 60\%$ 、0-100%、1-100%、30-100%、40-90%、50-80%或55-80%之G0；含量為約 $\geq 2.5\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 50\%$ 、0-100%、1-100%、0-50%、1-50%、1-40%、1-35%或8-31%之G1；含量為約 $\leq 5\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 75\%$ 、0-100%、0.5-100%、0-50%、0.5-50%、0.5-25%、0.5-10%、0.5-7.5%或0.9-5.3%之G0-GlcNac；含量為0-100%、1-100%或39-92%之G2；及/或含量為0-100%、1-100%或38-88%之G0-2GlcNac。

【0185】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗，其中組合物包

含含量為約 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 35\%$ 、 $\geq 40\%$ 、 $\geq 45\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 55\%$ 、 $\geq 60\%$ 、0-100%、1-100%、30-100%、40-90%、50-80% 或 55-80% 之 G0；含量為約 $\geq 2.5\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 50\%$ 、0-100%、1-100%、0-50%、1-50%、1-40%、1-35% 或 8-31% 之 G1；含量為約 $\leq 5\%$ 、 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 40\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 75\%$ 、0-100%、0.5-100%、0-50%、0.5-50%、0.5-25%、0.5-10%、0.5-7.5% 或 0.9-5.3% 之 G0-GlcNac；含量為 0-100%、1-100% 或 39-92% 之 G2；及 / 或含量為 0-100%、1-100% 或 38-88% 之 G0-2GlcNac。

【0186】 在一個實施例中，組合物包含抗體之混合物，其中100%係無岩藻糖基化。在另一實施例中，組合物包含抗體之混合物，其中0%經岩藻糖基化。

【0187】 在一實施例中，醣基化修飾及所得特性可使用超高效液相層析(UPLC)與親水相互作用液相層析(HILIC)分離及螢光檢測來測定。在一實施例中，(例如)包含貝蘭他單抗之本文所述組合物可用水稀釋至10 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 之濃度，且然後可藉由使用來自New England BioLabs之PNGase F套組(目錄號P0705L)用PNGaseF之酶促消解自(例如)包含貝蘭他單抗之組合物釋放聚醣。聚醣可由PNGase F釋放且經鄰胺基苯甲醯胺(Sigma-Aldrich, 目錄號A89804)標記。然後可使用HILIC管柱步驟純化標記之聚醣以去除過量標記溶液；可加載聚醣且用水洗滌，並用乙腈溶析。然後可使用Waters Glycan BEH Amide管柱(目錄號186004742)在Waters Acquity UPLC上利用甲酸銨/甲酸及乙腈梯度分離標記之聚醣。然後可以(例如)藉由使用螢光檢測法檢測聚醣，激發光為365 nm及發射光為438 nm。可以

(例如)藉由用聚醣之曲線下面積除以所有檢測之聚醣之曲線下總面積來定量聚糖。

【0188】 在一態樣中，組合物包含呈聚集抗體(高分子量(HMW)物質)之抗體，在本文中亦稱為「聚集變體」。聚集抗體可包含由抗體單體及其亞單位形成之二聚體或更高級結構。聚集變體可為(例如)本文揭示之抗體之共價或非共價、可還原或不可還原及可見或不可見之聚集體。聚集或片段化變體可根據其大小來分析特徵，及與抗體區分。舉例而言，抗體組合物之大小分佈可使用粒徑篩析層析(SEC) (例如SE-HPLC)來檢測。

【0189】 在一態樣中，組合物包含抗體之聚集變體，其中聚集變體包含重鏈序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含 $\leq 10\%$ 聚集變體。

【0190】 抗體組合物可包含 $\leq 10\%$ 聚集變體，諸如 $\leq 7.5\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 聚集變體。在另一實施例中，組合物可包含1-10%、1-5%、1-4%、1-3%或1-2%聚集變體。或者，組合物包含超過1%且小於10%聚集變體。或者，組合物可包含約7.5%、約5%、約4%、約3%、約2%或約1%聚集變體。

【0191】 片段化變體(「片段變體」)係包含全長抗體之一部分之變體。舉例而言，該等片段包括Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段、雙價抗體、線性抗體、單鏈抗體分子及免疫球蛋白單一可變結構域。

【0192】 在一態樣中，組合物包含抗體之片段變體，其中片段變體包含重鏈序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之

CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中組合物包含 $\leq 10\%$ 片段變體。

【0193】 抗體組合物可包含 $\leq 10\%$ 片段化抗體，諸如 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 片段化抗體。在另一實施例中，組合物可包含0.5-10%、0.5-5%、0.5-4%、0.5-3%、0.5-2%、0.5-1.5%或0.5-1%片段化抗體。或者，組合物可包含約5%、約4%、約3%、約2%、約1%或約0.5%片段化抗體。

【0194】 組合物可包含如本文所述之酸性、鹼性、異構化、氧化、去醯胺化、N-末端焦麩胺酸、C-末端離胺酸裂解變體、及/或任何百分比之醯基化修飾變體、及/或聚集及/或片段化變體中的任一者或組合。

【0195】 在一個實施例中，組合物具有 $\geq 70\%$ BCMA特異性抗原結合、 $\geq 70\%$ Fc γ RIIIa結合及/或 $\geq 70\%$ FcRn結合。

【0196】 在另一實施例中，組合物具有約 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 或 $\geq 95\%$ BCMA特異性抗原結合。在另一實施例中，組合物具有約 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ Fc γ RIIIa結合。在另一實施例中，組合物具有約 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ FcRn結合。

【0197】 在另一實施例中，組合物具有約70%至130%範圍內之特異性抗原結合、約70%至130%範圍內之Fc γ RIIIa結合及/或約70%至130%範圍內之FcRn結合。

【0198】 在一些實施例中，組合物具有約75%至約125%、約80%至約120%、約90%至約110%、約70%、約80%、約90%、或100%、約

110%、約120%或約130%範圍內之特異性抗原結合。在一些實施例中，組合物具有約75%至約125%、約80%至約120%、約90%至約110%、約90%、約95%、約100%、約105%或約110%範圍內之FcγRIIIa結合。在一些實施例中，組合物具有約75%至約125%、約80%至約120%、約90%至約110%、約90%、約95%、約100%、約105%、約110%範圍內之FcRn結合。

【0199】 在另一實施例中，包含變體之組合物具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%之貝蘭他單抗之活性，該貝蘭他單抗具有100%活性。在一態樣中，組合物包含變體，該變體包括包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3的重鏈胺基酸序列、及包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3的輕鏈胺基酸序列；其中該組合物具有包含SEQ ID NO: 9、11、12、13或14之重鏈序列及SEQ ID NO: 10之輕鏈序列之組合物的至少70%之功效；及以下中之任一者或組合：(i) 在D103處高達23%之異構化，及/或(ii) 在M34處高達37%之氧化。

【0200】 在另一態樣中，組合物包含變體，該變體包括包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3的重鏈胺基酸序列、及包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3的輕鏈胺基酸序列；其中該組合物具有包含SEQ ID NO: 9、11、12、13或14之重鏈序列及SEQ ID NO: 10之輕鏈序列之組合物的至少70%之功效；及以下中之任一者或組合：(i) 在D103處高達23%之異構化，(ii) 在M34處高達37%之氧化，(iii) 在M256處高達64%之氧化，(iv) 在M432處高達61%之氧化，(v) 在N388處高達

100%之去醯胺，及/或(vi) 在N393處高達100%之去醯胺。在另一態樣中，組合物包含變體，該變體包括包含SEQ ID NO: 1之CDRH1, SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3的重鏈胺基酸序列、及包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3的輕鏈胺基酸序列；其中該組合物具有包含SEQ ID NO: 9、11、12、13或14之重鏈序列及SEQ ID NO: 10之輕鏈序列之組合物的至少70%之功效；及以下中之任一者或組合：(i) 在D103處高達23%之異構化，(ii) 在M34處高達37%之氧化，(iii) 在M256處高達64%之氧化，(iv) 在M432處高達61%之氧化，(v) 在N388處高達100%之去醯胺，(vi) 在N393處高達100%之去醯胺，(vii) 高達100% HC C-末端離胺酸裂解，及/或(viii) 高達100% HC N-末端焦麩胺酸。

【0201】 在一實例中，使用表面電漿共振 (SPR) 量測 BCMA 及 FcγRIIIa 由貝蘭他單抗莫福汀 (belantamab mafodotin) 之結合。貝蘭他單抗莫福汀可用 PBST 稀釋至 10 μg/mL，注射且由固定於 CM5 感測器晶片上之蛋白 A 捕獲。然後可注射 BCMA 並與捕獲之貝蘭他單抗莫福汀結合。接下來，可注射 FcγRIIIa 並與捕獲之貝蘭他單抗莫福汀結合。與 BCMA 及 FcγRIIIa 結合之貝蘭他單抗莫福汀之功能濃度可根據參照標準曲線計算且分別報告為 BCMA 或 FcγRIIIa 結合濃度。藉由 280 nm 處之吸光度預先確定樣品之總貝蘭他單抗莫福汀濃度。可藉由用 BCMA 或 FcγRIIIa 結合濃度除以 280 nm 下之吸光度來計算比結合活性 (%)。

【0202】 可使用表面電漿共振 (SPR) 量測新生 Fc 受體 (FcRn) 與抗 BCMA 抗原結合蛋白 (例如貝蘭他單抗) 之結合。貝蘭他單抗可由固定於氨基三乙酸 (NTA) 感測器晶片上之 FcRn 捕獲。可藉由在校正曲線上內插結合

反應測定樣品之FcRn結合濃度。藉由用FcRn結合濃度除以總蛋白濃度計算比結合活性(%)。

【0203】 在熟習此項技術者已知之其他方法中，可使用表面電漿共振(SPR)量測BCMA及FcγRIIIa由抗BCMA抗原結合蛋白(例如貝蘭他單抗莫福汀)之結合。在一實例中，注射貝蘭他單抗莫福汀且由固定於CM5感測器晶片上之蛋白A捕獲。然後注射BCMA並與捕獲之貝蘭他單抗莫福汀結合。接下來，注射FcγRIIIa且與捕獲之貝蘭他單抗莫福汀結合。與BCMA及FcγRIIIa結合之貝蘭他單抗莫福汀之功能濃度可根據參照標準曲線計算且分別報告為BCMA或FcγRIIIa結合濃度。可藉由280 nm處之吸光度預先確定樣品之總貝蘭他單抗莫福汀濃度。可藉由用BCMA或FcγRIIIa結合濃度除以(例如) 280 nm下之吸光度來計算比結合活性(%)。

【0204】 在某些實施例中，平均DAR或DL%影響與FcRn之結合。在另一實施例中，平均DAR或DL%不影響與FcRn之結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且平均DAR或DL%影響與FcRn之結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且平均DAR或DL%不影響與FcRn之結合。在一個實施例中，平均DAR或DL%可弱化與FcRn之結合。

【0205】 可使用表面電漿共振(SPR)量測新生Fc受體(FcRn)與抗BCMA抗原結合蛋白(例如貝蘭他單抗莫福汀)之結合。貝蘭他單抗莫福汀可由固定於氨基三乙酸(NTA)感測器晶片上之FcRn捕獲。可藉由在校正曲線上內插結合反應測定樣品之FcRn結合濃度。藉由用FcRn結合濃度除以總蛋白濃度計算比結合活性(%)。

【0206】 當抗BCMA抗原結合蛋白包含貝蘭他單抗莫福汀時，特異

性抗原結合、FcγRIIIa及FcRn結合之本文所述SPR方法可使用貝蘭他單抗或貝蘭他單抗莫福汀之參照標準。貝蘭他單抗或貝蘭他單抗莫福汀參照標準可用於分析中以獲得系統適合性及樣品可比性數據，以確保方法適當地實施。參照標準可容許確立校正曲線且自曲線插入樣品之濃度。舉例而言，參照標準可為包含SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列的組合物。

【0207】 包含上述抗體及抗體變體之抗體組合物保留特異性抗原結合及/或FcRn結合及/或FcγRIIIa結合及/或功效。舉例而言，包含上述抗體及抗體變體及轉譯後修飾變體之抗體組合物具有>0.70 BCMA特異性抗原結合；及/或>70% FcRn結合及/或70% FcγRIIIa結合及/或>70%功效。因此，抗體組合物中可耐受該等含量(%)之變體而不顯著影響功能(即不導致活性降低)。在一個實施例中，「功能降低」或「活性降低」係指與參考標準相比，與BCMA之結合、或與FcRn之結合、或與FcγRIIIa之結合或功效以百分比形式降低，且相對於分析可變性係顯著的。舉例而言，功能或活性或功效降低可闡述為降低 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 35\%$ 、 $\geq 40\%$ 、 $\geq 45\%$ 或 $\geq 50\%$ 。

【0208】 在另一實施例中，參照樣品標準係包含SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列的組合物，其中組合物包含80%或更多重鏈C-末端離胺酸裂解及100%或更少重鏈N-末端焦麩胺酸。在另一實施例中，參照樣品標準係包含SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列的組合物，其中組合物包含80%或更多重鏈C-末端離胺酸裂解及100%或更少重鏈N-末端焦麩胺酸、及在CDRH3之胺基酸D103處7%或更少之異構化。在另一實施例中，參照樣品

標準係包含SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列的組合物，其中組合物包含80%或更多重鏈C-末端離胺酸裂解及100%或更少重鏈N-末端焦麩胺酸、在CDRH3之胺基酸D103處7%或更少之異構化及在胺基酸M34、M256及/或M432處5%或更少之氧化。在另一實施例中，參照樣品標準係包含SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列的組合物，其中組合物包含80%或更多重鏈C-末端離胺酸裂解及100%或更少重鏈N-末端焦麩胺酸、在CDRH3之胺基酸D103處7%或更少之異構化、在胺基酸M34、M256及/或M432處5%或更少之氧化及在胺基酸N388及/或N393處2%或更少之去醯胺。在另一實施例中，參照樣品標準係包含SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列的組合物，其中組合物包含80%或更多重鏈C-末端離胺酸裂解及100%重鏈N-末端焦麩胺酸、在CDRH3之胺基酸D103處7%或更少之異構化、在M256處5%或更少之氧化、在M34及M432處2%或更少之氧化及在胺基酸N388及N393處2%或更少之去醯胺。

【0209】

抗體-藥物偶聯物(ADC)

抗體藥物偶聯物(ADC)係一類新興強效抗癌劑，最近已證明其具有顯著臨床益處。ADC包括經由連接體化學結合至抗體之細胞毒性劑。據推定，藉由一系列事件，包括於細胞表面之抗原結合、胞吞作用、運輸至溶酶體、ADC降解、有效負載之釋放、細胞加工(例如有絲分裂)之中斷及細胞凋亡，ADC可破壞具有細胞表面蛋白過表現之癌細胞。ADC組合抗原驅動之單株抗體之靶向性質與細胞毒性劑之強效抗腫瘤效應。舉例而言，在2011年，ADCETRIS® (一種抗CD30抗體-MMAE ADC)獲得監管

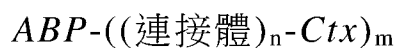
部門批准用於治療難治性霍奇金(Hodgkin)淋巴瘤及全身性退行性變化性淋巴瘤。

【0210】 ADC已用於局部遞送細胞毒性劑(即殺死或抑制細胞生長或增殖之藥物)，用於治療癌症(Lambert, J. (2005) *Curr. Opinion in Pharmacology* 5:543-549 ; Wu 等人 (2005) *Nature Biotechnology* 23(9):1137-1146 ; Payne, G. (2003) *i* 3:207-212 ; Syrigos 及 Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614 ; Niculescu-Duvaz 及 Springer (1997) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 26:151-172 ; 美國專利第4,975,278號)。
ADC容許將藥物部分靶向遞送至腫瘤及其中之細胞內累積，其中未偶聯藥物之全身投與可對正常細胞以及尋求消除之腫瘤細胞產生不可接受程度之毒性(Baldwin等人，*Lancet* (1986年3月15日)，第603-05頁；Thorpe (1985) 「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」，於以下中：*Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications* (A. Pinchera等人編輯)，第475-506頁。多株抗體及單株抗體二者皆已報導為可用於該等策略(Rowland等人，(1986) *Cancer Immunol. Immunother.* 21:183-87)。抗體-毒素偶聯物中所用之毒素包括細菌毒素(例如白喉毒素)、植物毒素(例如蓖麻毒蛋白)、小分子毒素(例如格爾德黴素(geldanamycin)) (Mandler等人(2000) *J. Nat. Cancer Inst.* 92(19):1573-1581 ; Mandler等人 (2000) *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 10:1025-1028 ; Mandler等人(2002) *Bioconjugate Chem.* 13:786-791)、類美登素(maytansinoid) (EP 1391213 ; Liu等人 (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:8618-8623)及卡奇黴素(calicheamicin) (Lode等人(1998) *Cancer Res.* 58:2928 ; Hinman等人(1993)*Cancer Res* 53:3336-

3342)。

【0211】 在一個實施例中，抗BCMA抗原結合蛋白係包含偶聯至一或多種細胞毒性劑(例如化學治療劑、藥物、生長抑制劑、毒素(例如蛋白質毒素、細菌、真菌、植物或動物來源之酶促活性毒素、或其片段)或放射性同位素(即，放射性偶聯物)之抗體或抗體片段的抗體-藥物偶聯物(「抗BCMA ADC」)。

【0212】 在一個實施例中，抗BCMA ADC具有以下一般結構：



其中：

ABP係抗原結合蛋白、抗體或抗體片段；

連接體不存在或係任何可裂解或不可裂解之連接體；

Ctx係本文所述之任何細胞毒性劑；

n係0、1、2或3；且

m係1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

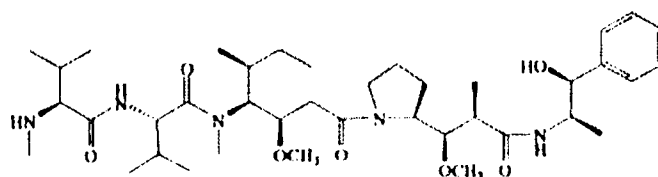
【0213】 在實例性實施例中，可使用之酶促活性毒素及其片段包括白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈(來自綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒蛋白(ricin) A鏈、相思豆毒素(abrin) A鏈、葫蘆根毒蛋白(modeccin) A鏈、 α -帚麴菌素(alpha-sarcin)、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白、石竹素(dianthin)蛋白、美洲商陸(*Phytolaca americana*)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制劑、麻風樹毒蛋白(curcin)、巴豆毒素(crotonin)、石鹼草(*Saponaria officinalis*)抑制劑、白樹毒素(gelonin)、線菌毒素(mitogellin)、侷限麴菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、依諾黴素(enomycin)或新月毒

素(tricothecenes)。參見(例如) 1993年10月28日公開之WO 93/21232。多種放射性核種可用於產生放射性偶聯抗體，包括(例如) ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{131}I 、 ^{131}In 、 ^{90}Y 或 ^{186}Re 。

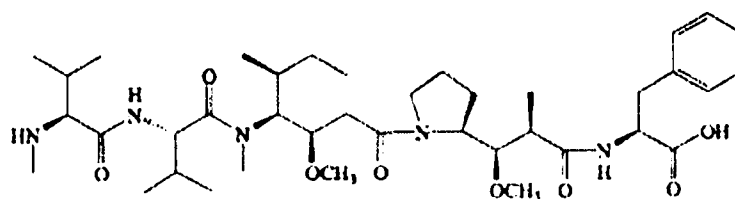
【0214】 本發明之抗BCMA抗體或其片段亦可偶聯至一或多種細胞毒性劑，包括但不限於卡奇黴素、類美登素、尾海兔素(dolastatin)、奧裡斯他汀(auristatin)、單端孢黴烯(trichothecene)及CC1065、或具有毒素活性之該等毒素之衍生物。適宜細胞毒性劑包括(例如)奧裡斯他汀(包括朵纈胺酸(dovaline)-纈胺酸-朵拉異白胺酸(dolaisoleunine)-朵拉脯胺酸(dolaproine) 苯丙胺酸(MMAF)及單甲基奧裡斯他汀E (MMAE)以及MMAE之酯形式)、DNA小溝結合劑、DNA小溝烷基化劑、烯二炔、來西托辛(lexitropsin)、倍癌黴素(duocarmycin)、紫杉烷(taxane)(包括太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel))、嘌呤黴素、尾海兔素、類美登素及長春花生物鹼。特定細胞毒性劑包括托泊替康(topotecan)、嗎啉基-多柔比星(morpholino-doxorubicin)、利索新(rhizoxin)、氰基嗎啉基-多柔比星、尾海兔素-10、棘黴素(echinomycin)、考布他汀(combretastatin)、卡裡奇黴素(chalicheamicin)、美登素、DM-1、DM-4、紡錘菌素(netropsin)。其他適宜細胞毒性劑包括抗微管蛋白劑，例如奧裡斯他汀、長春花生物鹼、鬼臼毒素、紫杉烷、漿果赤黴素(baccatin)衍生物、念珠藻素(cryptophysin)、類美登素、考布他汀或尾海兔素。抗微管蛋白劑包括二甲基纈胺酸-纈胺酸朵拉異白胺酸-朵拉脯胺酸-苯丙胺酸-對-伸苯基二胺(AFP)、MMAF、MMAE、奧裡斯他汀E、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、VP-16、喜樹鹼(camptothecin)、太平洋紫杉醇、多西他

賽、埃博黴素A (epothilone A)、埃博黴素B、諾考達唑(nocodazole)、秋水仙鹼(colchicine)、秋水仙胺(colcimid)、雌氦芥、西馬多丁(cemadotin)、迪莫利德(discodermolide)、美登素、DM-1、DM-4或艾榴塞洛素(eleutherobin)。

【0215】 在一個實施例中，抗BCMA ADC包含連接至MMAE或MMAF之抗BCMA抗體。



MMAE



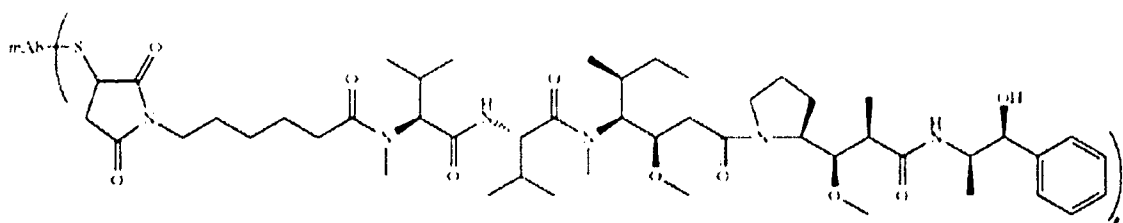
MMAF

【0216】 實例性連接體包括可裂解及不可裂解連接體。可裂解連接體可在細胞內條件下易於裂解。適宜可裂解連接體包括(例如)可藉由細胞內蛋白酶(例如溶酶體蛋白酶或胞內體蛋白酶)裂解之肽連接體。在實例性實施例中，連接體可為二肽連接體，例如纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)或苯丙胺酸-離胺酸(phe-lys)連接體。其他適宜連接體包括例如可在小於5.5之pH下水解之連接體，例如脘連接體。額外適宜可裂解連接體包括(例如)二硫鍵連接體。實例性連接體包括6-馬來醯亞胺基己醯基(MC)、馬來醯亞胺基丙醯基(MP)、纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)、丙胺酸-苯丙胺酸(ala-phe)、對-胺基苄基氧基羰基(PAB)、4-(2-吡啶基硫基)戊酸N-琥珀醯亞胺基酯(SPP)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1甲酸N-琥珀醯亞胺基酯(SMCC)及(4-碘-

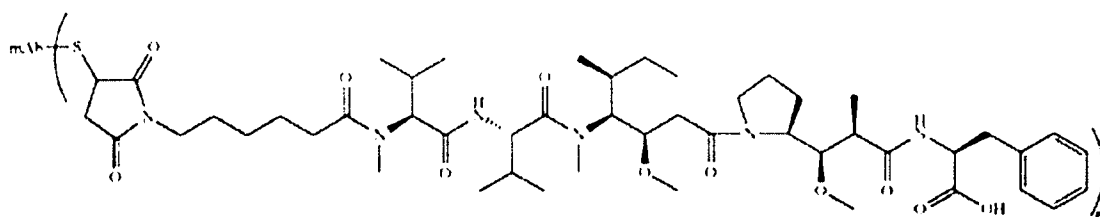
乙醯基)胺基苯甲酸N-琥珀醯亞胺基酯(SIAB)。

【0217】 在一個實施例中，連接體可包含硫醇反應性馬來醯亞胺、己醯基間隔體、二肽纈胺酸-5 瓜胺酸、對-胺基苄基氧基羰基、自消性片段化基團或蛋白酶抗性馬來醯亞胺基己醯基。

【0218】 在另一實施例中，抗BCMA ADC包含藉由如以下結構中繪示之MC連接體結合至MMAE或MMAF之抗BCMA抗體：



L-MC-MMAE



L-MC-MMAF

【0219】 本文所述抗BCMA ADC可含有本文所述之任何抗BCMA抗體與本文所述之任何細胞毒性劑。

【0220】 在一個實施例中，抗BCMA ADC包含抗BCMA抗體，其包括包含與SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列的CDRH1；包含與SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列的CDRH2；包含與SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列的CDRH3；包含與SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列的CDRL1；包含與SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列的CDRL2；及/或包含與SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列的CDRL3；且偶聯至MMAE或MMAF。

【0221】 在另一實施例中，抗BCMA ADC包含抗BCMA抗體，其包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1；具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2；具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3；具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1；具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2；及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；且偶聯至MMAF或MMAE。

【0222】 在一個實施例中，抗BCMA ADC包含抗BCMA抗體，其包含V_H，該V_H包含與SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；及/或V_L，該V_L包含與SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；且偶聯至MMAE或MMAF。

【0223】 在另一實施例中，抗BCMA ADC包含抗BCMA抗體，其包

含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H；及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；且偶聯至MMAF或MMAE。

【0224】 在一個實施例中，抗BCMA ADC包含抗BCMA抗體，其包含HC，該HC包含與SEQ ID NO:9中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；及/或LC，該LC包含與SEQ ID NO:10中所述之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；且偶聯至MMAF或MMAE。

【0225】 在另一實施例中，抗BCMA ADC係包含抗BCMA抗體之貝蘭他單抗莫福汀，該抗BCMA抗體包含具有SEQ ID NO:9中所述之胺基酸序列之HC及具有SEQ ID NO:10中所述之胺基酸序列之LC；且偶聯至MMAF。

【0226】

ADC之製備及表徵

在某些中性IgG1分子中包含16個二硫鍵(32個半胱胺酸或硫氫基)。在某些態樣中，抗體可以僅四個鏈間二硫鍵經還原且偶聯至細胞毒性劑之方式經還原，從而容許細胞毒性劑有高達八個附接位點。換言之，載藥量(「DL」)、即每抗體分子之細胞毒性劑之數量可在0至8之範圍內且在本文中闡述為DL0、DL2 (包括DL2a及DL2b)、DL4 (包括DL4a、DL4b及DL4c)、DL6 (包括DL6a及DL6b)及DL8。

【0227】 偶聯過程可導致對於給定ADC組合物之藥物-藥物連接中之異質性，變化在於以下二者：1) 結合至每一抗體分子之藥物之數量，

及2)細胞毒性劑之位置。此可導致具有如圖1中所例示之各種DL物質之ADC組合物。如本文所用之術語「ADC組合物」係指含有含各種載藥量(「DL」)之抗體物質之異質混合物的組合物。(例如，參見圖2)。整個異質ADC組合物之平均藥物-抗體比在本文中稱作「平均DAR」或「DAR」。舉例而言，ADC組合物可包含抗體物質之混合物，各抗體物質具有其自身DL(混合物中之一些物質係DL2，混合物中之一些物質係DL4，混合物中之一些物質係DL6，且混合物中之一些物質係DL8)且整個組合物之平均DAR可為約4。

【0228】 在另一實施例中，術語「DL%」可用於闡述異質ADC組合物內特定DL物質之百分比(例如DL2%係總異質ADC組合物之約10%至約30%)。

【0229】 在本發明之某些態樣中，藥物可經由抗體上之硫氫基偶聯至抗體。硫氫基可為半胱胺酸側鏈上之硫氫基。半胱胺酸殘基可天然存在於抗體中(例如鏈間二硫鍵)或藉由其他方式(例如誘變)引入。將藥物偶聯至抗體上之硫氫基之方法為業內所熟知(例如，參見美國專利第7,659,241號、第7,498,298號及國際公開案第WO 2011/130613號、第WO 2014/152199號、第WO 2015/077605號及Bioconjugate Chem. 2005, 16, 1282-1290)。抗體通常在偶聯之前經還原以使硫氫基可用於偶聯。抗體可使用業內已知之條件還原。還原條件係通常不引起抗體之任何顯著變性且通常不影響抗體之抗原結合親和性的彼等。

【0230】 在本發明之一個態樣中，還原步驟中所用之還原劑係TCEP(參(2-羧基乙基)膦)且添加TCEP，例如，以過量，於室溫下持續30分鐘。舉例而言，250 μ L 10 mM pH 7.4之TCEP溶液於室溫下在30分鐘

內將容易地還原1至100 ug抗體之鏈間二硫鍵。然而，可使用其他還原劑及條件。反應條件之實例包括在5至8之pH範圍內5°C至37°C之溫度。

【0231】 存在各種方法且為熟習此項技術者已知用於計算ADC組合物中之DL物質%及/或平均DAR。舉例而言，通常藉由疏水相互作用層析(HIC)量測半胱胺酸連接之ADC之異質性，該疏水相互作用層析基於加載之藥物之數量分離DL物質。亦已開發LC-MS分析以評定DL分佈。用於計算ADC組合物中之載藥量分佈之實例性方法可參見(例如) *Journal of Chromatography B* 1060 (2017) 182-189。

【0232】 舉例而言，DL0在抗體上無載藥量。舉例而言，DL2之載藥量為2。在一個實施例中，DL2之偶聯位點係LC C214及HC 224。舉例而言，DL4之載藥量為4。在一個實施例中，DL4a之偶聯位點係LC C214、HC 224、LC C214及HC 224。在一個實施例中、DL4b之偶聯位點係LC C230、HC 233、LC C230及HC 233。舉例而言、DL6之載藥量為6。在一個實施例中，DL6之偶聯位點係LC C214、HC 224、LC C230、HC 233、LC C230及HC 233。舉例而言、DL8之載藥量為8。在一個實施例中，DL8之偶聯位點係LC C214、HC 224、LC C214、HC 224、LC C230、HC 233、LC C230及HC 233。

【0233】 在一個實施例中，特定DL物質% (例如DL0%、DL2%、DL4a%、DL4b%、DL6%、DL8%)可藉由使用疏水相互作用層析(HIC)分離個別DL物質、計算每一DL峰之曲線下面積、及用每一DL峰除以組合之所有DL物質之總曲線下面積來測定。在一個實施例中，平均DAR可自每一DL物質之曲線下面積根據以下公式來計算：

$$\%DL_{\text{組分}_x} = \frac{A_x}{A_0 + A_1 + A_2 + A_3 + A_{4a} + A_{4b} + A_5 + A_6 + A_8 + A_{10}} \times 100$$

$$DAR = \frac{(A_1 \times 2) + (A_2 \times 2) + (A_3 \times 2) + (A_{4a} \times 4) + (A_{4b} \times 4) + (A_5 \times 6) + (A_6 \times 6) + (A_8 \times 8) + (A_{10} \times 8)}{A_0 + A_1 + A_2 + A_3 + A_{4a} + A_{4b} + A_5 + A_6 + A_8 + A_{10}}$$

其中:

$A_x =$

$X =$

$A_0, A_1, A_2, A_3, A_{4a}, A_{4b}, A_5, A_6, A_8$ 及 $A_{10} =$ 係DL0、DL1、DL2、DL3、DL4a、DL4b、DL5、DL6、DL8及DL10峰之峰面積(僅包括 \geq DL (0.08%)之峰)

加載X峰之峰面積

$A_0, A_1, A_2, A_3, A_{4a}, A_{4b}, A_5, A_6, A_8$ 及 A_{10}

【0234】 在一個實施例中，特定DAR亞物質% (例如總DL2中之DL2a%)係藉由使用分析技術之組合收集特定DL物質來測定，該等分析技術包括HIC、非還原分離方法及質譜技術。

【0235】 在一個實施例中，抗BCMA ADC組合物之平均DAR為約2至約7、約2至約6、約2.1至約5.7、約2.1至約5.0、約2.1至約4.6、約2.1至約4.1、約2.1至約3.5、約2.1至約3.0、約3.0至約5.7、約3.0至約5.0、約3.0至約4.6、約3.0至約4.1、約3.0至約3.5、約3.5至約5.7、約3.5至約5.0、約3.5至約4.6、約3.5至約4.1、約3.8至約4.5、約4.1至約5.7、約4.1至約5.0、約4.1至約4.6、約4.6至約5.7、約4.6至約5.0、約5.0至約5.7、約2.1、約3.0、約3.5、約4.1、約4.6、約5.0或約5.7。

【0236】 在另一實施例中，組合物包含抗BCMA ADC，其中平均DAR係約2.1至約5.7、約3.4至約4.6、約3.8至約4.5或約4。

【0237】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA ADC，其中抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中平均DAR

係約2至約6、約2.1至約5.7、約3.4至約4.6或約3.8至約4.5。

【0238】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA ADC，其中抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中平均DAR係約2至約6、約2.1至約5.7、約3.4至約4.6或約3.8至約4.5。

【0239】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，其中平均DAR係約2至約6、約2.1至約5.7、約3.4至約4.6或約3.8至約4.5。

【0240】 在一個實施例中，抗BCMA ADC組合物中之DL0物質%係約10%或更少、約5%或更少、約1%至約10%、約1%至約5%或約2.8%至約4.7%。

【0241】 在一個實施例中，抗BCMA ADC組合物中之DL2物質%係至少約10%、至少約15%、約15.8%至約26.3%、約15%至約27%、約15%至約32%或約10%至約40%。

【0242】 在一個實施例中，抗BCMA ADC組合物中之DL4a物質%係至少約30%、至少約35%、約35.5%至約37.9%、約35%至約38%、約30%至約40%或約20%至約50%。在另一實施例中，DL4a物質%係抗BCMA ADC組合物中之主要物質且佔組合之所有物質之約 $\geq 30\%$ 、 $\geq 40\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 或 $\geq 90\%$ 。

【0243】 在一個實施例中，抗BCMA ADC組合物中之DL4b物質%係至少約5%、至少約7%、約7.1%至約8.5%、約7%至約9%、約5%至約10%或約1%至約15%。

【0244】 在一個實施例中，抗BCMA ADC組合物中之DL6物質%係至少約10%、至少約14%、約14.0%至約19.1%、約14%至約20%、約10%

至約20%或約5%至約30%。

【0245】 在一個實施例中，抗BCMA ADC組合物中之DL8物質%係至少約1%、至少約6%、約6.0%至約12.0%、約4%至約15%或約1%至約20%。

【0246】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA ADC、其中DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%、DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%、DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%、DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%、及/或DL8%係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0247】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA ADC，其中抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0248】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA ADC，其中抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或

約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0249】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，其中DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0250】 如本文所用之術語「不期望DAR物質」係指在最終組合物中不期望且可對最終治療產品之某些性質(例如靶結合、效能、安全性等)具有負面影響的任何DAR物質。在一個實施例中，不期望DAR物質係DL0，即在偶聯過程後不與細胞毒性劑結合之抗體。在一個實施例中，ADC組合物中之DL0%小於或等於約15%、為約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%、約1%或約0.5%。在另一實施例中，ADC組合物中之DL0%係約1%至約10%、約2%至約5%或約2.0%至約4.8%。

【0251】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA ADC，其中抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中DL0%小於或等於約10%或約5%。

【0252】 在一個實施例中，組合物包含抗BCMA ADC，其中抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中DL0%小於或等於約10%或約5%。

【0253】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且其中DL0%小於或等於約10%或約5%。

【0254】 在一個實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0255】 在某些實施例中，平均DAR或DL%影響細胞生長抑制及/或腫瘤體積。在某些實施例中，平均DAR不影響細胞生長抑制及/或腫瘤體積。在另一實施例中，隨著平均DAR或DL%增加，細胞生長抑制增加及/或腫瘤體積減小。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且隨著組合物之平均DAR或DL%增加，癌細胞生長抑制增加及/或腫瘤體積減小。

【0256】 可藉由量測與本文所述組合物(例如貝蘭他單抗莫福汀)一起培育後之細胞系(例如多發性骨髓瘤細胞系)之細胞存活率來測定細胞生長抑制相對功效。可使用熟習此項技術者已知之細胞存活率分析量測細胞存活率。可使用非線性回歸對數模型生成劑量反應(半最大有效濃度或EC50)。可計算參照標準之EC50對含有組合物之樣品之EC50的比率以測定相對功效。

【0257】 在一個實施例中，組合物具有約0.5至約1.3或約0.8至約1.1之細胞生長抑制相對功效。在另一實施例中，組合物包含約2.1至約5.7之平均DAR，且具有約0.5至約1.3之細胞生長抑制相對功效。在另一實施例中，組合物包含約3.0至約5.0或約3.5至約4.6之平均DAR，且具有約0.8至約1.1之細胞生長抑制相對功效。在另一實施例中，組合物包含平均DAR為約3.0至約5.0或約3.5至約4.6之貝蘭他單抗莫福汀，且具有約0.8至約1.1之細胞生長抑制相對功效。

【0258】 在某些實施例中，平均DAR或DL%影響ADCC活性。在另一實施例中，平均DAR或DL%不影響ADCC活性。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且平均DAR或DL%影響ADCC活性。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且平均DAR或DL%不影響ADCC活性。

【0259】 ADCC活性相對功效可(例如)藉由培育貝蘭他單抗莫福汀、細胞(例如多發性骨髓瘤細胞)及NK細胞(效應細胞)來量測。不受限於理論，貝蘭他單抗莫福汀結合至在細胞表面上表現之BCMA，且抗體之Fc區經由其FcγRIIIa受體結合效應細胞上之至FcγRIIIa。效應細胞表面上該等受體之嚙合導致合成及分泌細胞介素(IFN γ)及釋放進入靶細胞之細胞質中之顆粒(穿孔蛋白及顆粒酶)。顆粒酶起始靶細胞內之信號傳導事件，其引起該等細胞藉由細胞凋亡而死亡。NK細胞之來源可為外周血單核細胞(PBMC)，其可自人類全血分離。可添加BATDA (2,2':6',2''-三聯吡啶-6,6''-二甲酸雙-(乙醯氧基甲基)酯)以穿透靶細胞膜以標記細胞。細胞溶解後，可將此配體與DELFLIA鎔溶液合併以形成高度螢光且穩定之螯合物(EuTDA)。量測之信號與溶解之細胞之量直接相關。然後ADCC活性可報

告為樣品EC50值對參照標準之EC50值之比。

【0260】 在一個實施例中，組合物具有約0.70至約1.30或約0.8至約1.1之ADCC活性相對功效。在另一實施例中，組合物包含約2.1至約5.7之平均DAR，且具有約0.5至約1.3之ADCC活性相對功效。在另一實施例中，組合物包含約3.0至約5.0或約3.5至約4.6之平均DAR，且具有約0.8至約1.1之ADCC活性相對功效。在另一實施例中，組合物包含平均DAR為約3.0至約5.0或約3.5至約4.6之貝蘭他單抗莫福汀，且具有約0.8至約1.1之ADCC活性相對功效。

【0261】 在某些實施例中，平均DAR或DL%影響與BCMA之結合。在另一實施例中，平均DAR或DL%不影響與BCMA之結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且平均DAR或DL%影響與BCMA之結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且平均DAR或DL%不影響與BCMA之結合。在一個實施例中，平均DAR或DL%可弱化與BCMA之結合。

【0262】 在一個實施例中，組合物具有 $\geq 70\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 之相對BCMA特異性抗原結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且具有大於85%或大於90%之相對BCMA特異性抗原結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，具有約2.1至約5.7或約3.0至約5.0或約3.5至約4.6之平均DAR，且具有大於85%或大於90%之相對BCMA特異性抗原結合。

【0263】 在某些實施例中，平均DAR或DL%影響與Fc γ RIIIa之結合。在另一實施例中，平均DAR或DL%不影響與Fc γ RIIIa之結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且平均DAR或DL%影響與

Fc γ RIIIa之結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且平均DAR或DL%不影響與Fc γ RIIIa之結合。在一個實施例中，平均DAR或DL%可弱化與Fc γ RIIIa之結合。

【0264】 在一個實施例中，組合物具有 $\geq 70\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 85\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 之相對Fc γ RIIIa結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且具有大於85%或大於90%之相對Fc γ RIIIa結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，具有約2.1至約5.7或約3.0至約5.0或約3.5至約4.6之平均DAR，且具有大於85%或大於90%之相對Fc γ RIIIa結合。

【0265】 在熟習此項技術者已知之其他方法中，可使用表面電漿共振(SPR)量測BCMA及Fc γ RIIIa由抗BCMA抗原結合蛋白(例如貝蘭他單抗莫福汀)之結合。在一實施例中，注射貝蘭他單抗莫福汀且由固定於CM5感測器晶片上之蛋白A捕獲。然後注射BCMA並與捕獲之貝蘭他單抗莫福汀結合。接下來，注射Fc γ RIIIa且與捕獲之貝蘭他單抗莫福汀結合。與BCMA及Fc γ RIIIa結合之貝蘭他單抗莫福汀之功能濃度可根據參考標準曲線計算且分別報告為BCMA或Fc γ RIIIa結合濃度。可藉由280 nm處之吸光度預先確定樣品之總貝蘭他單抗莫福汀濃度。可藉由用BCMA或Fc γ RIIIa結合濃度除以(例如) 280 nm下之吸光度來計算比結合活性(%)。

【0266】 在某些實施例中，平均DAR或DL%影響與FcRn之結合。在另一實施例中，平均DAR或DL%不影響與FcRn之結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且平均DAR或DL%影響與FcRn之結合。在另一實施例中，組合物包含貝蘭他單抗莫福汀，且平均DAR或DL%不影響與FcRn之結合。在一個實施例中，平均DAR或DL%可弱化與

FcRn之結合。

【0267】 可使用表面電漿共振(SPR)量測新生Fc受體(FcRn)與抗BCMA抗原結合蛋白(例如貝蘭他單抗莫福汀)之結合。貝蘭他單抗莫福汀可由固定於氨基三乙酸(NTA)感測器晶片上之FcRn捕獲。可藉由在校正曲線上內插結合反應測定樣品之FcRn結合濃度。藉由用FcRn結合濃度除以總蛋白濃度計算比結合活性(%)。

【0268】 當抗BCMA抗原結合蛋白包含貝蘭他單抗莫福汀時，特異性抗原結合、FcγRIIIa及FcRn結合之本文所述SPR方法可使用貝蘭他單抗或貝蘭他單抗莫福汀之參照標準。貝蘭他單抗或貝蘭他單抗莫福汀參照標準可用於分析中以獲得系統適合性及樣品可比性數據，以確保方法適當地實施。參照標準可容許確立校正曲線且自曲線插入樣品之濃度。舉例而言，參照標準可為包含SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列的組合物且包含已知DL及/或平均DAR含量。

【0269】 實例性參照標準可包括具有已知分量/量之DL物質及/或平均DAR之貝蘭他單抗莫福汀的樣品。

【0270】

醫藥組合物

本文所述組合物可呈醫藥組合物形式。「醫藥組合物」可包含本文所述組合物(即活性成分)及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。在與調配物之其他成分相容、能夠醫藥調配、對其接受者無害及/或不干擾活性成分之效能的意義上，賦形劑必須可接受。

【0271】 如本文所用，「醫藥上可接受之賦形劑」可包括任何及所有溶劑、稀釋劑、載劑、分散介質、塗料、抗細菌及抗真菌劑、等滲及/

或吸收延遲劑。醫藥上可接受之賦形劑之實例包括緩衝劑、水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及諸如此類以及其組合中之一或多者。在許多情形下，較佳在組合物中包括等滲劑，例如多元醇(polyol)、糖、多元醇(polyalcohol)(例如甘露醇、山梨醇)或氯化鈉；防腐劑；共溶劑；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；螯合劑，例如EDTA；金屬複合物(例如Zn²⁺-蛋白複合物)；生物可降解聚合物；及/或成鹽相對離子，例如鈉或鉀。

【0272】 賦形劑或其他材料之精確性質可取決於投與途徑，其可為(例如)經口、直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、陰道、非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)及腫瘤內。應瞭解，較佳賦形劑可隨著(例如)接受者之狀況及欲治療之疾病而變。

【0273】 賦形劑之混合物及其各自之濃度形成「醫藥調配物」(或「調配物」)。調配物可呈液體形式或凍乾形式。可將液體調配物中之組合物填充至容器中且冷凍。在某些實施例中，可凍乾包含組合物之冷凍調配物之等份試樣。可藉由添加水或其他水溶液重構凍乾物以產生包含組合物之重構調配物。

【0274】 在一些實施例中，抗BMCA抗原結合蛋白係以至少約10 mg/mL或至少約20 mg/mL之濃度存在於調配物中。在一些實施例中，抗BMCA抗原結合蛋白係以介於約20 mg/mL至約100 mg/mL或約20 mg/mL至約60 mg/mL之間之濃度存在於調配物中。在某些實施例中，調配物中抗BCMA抗原結合蛋白之濃度係約20 mg/mL、約25 mg/mL、約50 mg/mL、約60 mg/mL或約100 mg/mL。在一個實施例中，抗BMCA抗原結合蛋白係以約20 mg/mL或約25 mg/mL之濃度存在於液體調配物中。在

另一實施例中，抗BMCA抗原結合蛋白係以約50 mg/mL或約60 mg/mL之濃度存在於凍乾調配物中。在另一實施例中，抗BMCA抗原結合蛋白係以約50 mg/mL之濃度存在於重構調配物中。

【0275】 在某些實施例中，緩衝劑係檸檬酸鹽緩衝液。檸檬酸鹽緩衝液可(例如)藉由使用共軛酸/共軛鹼系統(檸檬酸鈉/檸檬酸)或藉由HCl滴定檸檬酸鈉溶液來達成。在某些實施例中，檸檬酸鹽緩衝液之濃度係約10 mM至約30 mM。在較佳實施例中，檸檬酸鹽緩衝液之濃度係25 mM。在一些實施例中，緩衝劑係濃度為約5 mM至約35 mM之組胺酸緩衝液。

【0276】 緩衝劑可用於幫助維持較佳pH範圍。在某些實施例中，調配物之pH係約5.5至約7或約5.9至約6.5、較佳pH 6.2。

【0277】 在一些實施例中，調配物包含多元醇。在一些實施例中，多元醇係糖，且較佳為非還原糖。在一些實施例中，非還原糖係海藻糖。在一些實施例中，調配物包含約120 mM至約240 mM範圍內之海藻糖。在另一實施例中，調配物包含約200 mM之海藻糖。

【0278】 在一個實施例中，調配物包含螯合劑。在另一實施例中，螯合劑係EDTA。在某些實施例中，調配物包含0.01 mM至約0.1 mM之濃度之EDTA。在另一實施例中，調配物包含0.05 mM之濃度之EDTA。

【0279】 在一些實施例中，調配物包含表面活性劑。「表面活性劑」係由於其含有親水及疏水基團之化學組合物可在固體-固體、固體-液體、液體-液體及液體-空氣界面之表面發揮其效應之表面活性劑。表面活性劑可降低空氣-水及/或水-固體界面處稀釋溶液中蛋白質之濃度，在該等界面處，可吸附且潛在地聚集蛋白質。表面活性劑可結合至蛋白調配物中之疏水界面。一些親代可接受之非離子表面活性劑包含聚山梨醇酯或聚醚

基團。聚山梨醇酯20及80係本發明調配物中之適宜表面活性劑穩定劑。在一些實施例中，調配物包含約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。在另一實施例中，調配物包含約0.02%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。在較佳實施例中，調配物包含約0.02%之聚山梨醇酯80。

【0280】 本發明之一個態樣係關於包含約20 mg/mL至約100 mg/mL抗BCMA抗原結合蛋白、約10 mM至約25 mM緩衝劑、約120 mM至約240 mM多元醇且pH在5.5至6.5範圍內之調配物。

【0281】 在一個實施例中，調配物包含約20 mg/mL至約60 mg/mL之抗BCMA抗原結合蛋白、約10 mM至約30 mM之檸檬酸鹽緩衝液、約120 mM至約240 mM之海藻糖、約0.01 mM至約0.1 mM之EDTA、約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

【0282】 在一個實施例中，組合物包含調配物中之抗體，其中抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；且其中調配物包含約20 mg/mL至約60 mg/mL之抗體、約10 mM至約30 mM之檸檬酸鹽緩衝液、約120 mM至約240 mM之海藻糖、約0.01 mM至約0.1 mM之EDTA、約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

【0283】 在一個實施例中，組合物包含調配物中之抗體，其中抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；且其中調配物包含約20 mg/mL至約60 mg/mL之

抗體、約10 mM至約30 mM之檸檬酸鹽緩衝液、約120 mM至約240 mM之海藻糖、約0.01 mM至約0.1 mM之EDTA、約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

【0284】 在一個實施例中，組合物包含調配物中之抗體，其中抗體係貝蘭他單抗；且其中調配物包含約20 mg/mL至約60 mg/mL之貝蘭他單抗、約10 mM至約30 mM之檸檬酸鹽緩衝液、約120 mM至約240 mM之海藻糖、約0.01 mM至約0.1 mM之EDTA、約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

【0285】 在一個實施例中，組合物包含調配物中之ADC，其中抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中細胞毒素係MMAE或MMAF；且其中調配物包含約20 mg/mL至約60 mg/mL之ADC、約10 mM至約30 mM之檸檬酸鹽緩衝液、約120 mM至約240 mM之海藻糖、約0.01 mM至約0.1 mM之EDTA、約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

【0286】 在一個實施例中，組合物包含調配物中之ADC，其中抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；其中細胞毒素係MMAF或MMAE；且其中調配物包含約20 mg/mL至約60 mg/mL之ADC、約10 mM至約30 mM之檸檬酸鹽緩衝液、約120 mM至約240 mM之海藻糖、約0.01 mM至約0.1 mM

之EDTA、約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

【0287】 在一個實施例中，組合物包含調配物中之ADC，其中ADC係貝蘭他單抗莫福汀；且其中調配物包含貝約20 mg/mL至約60 mg/mL之蘭他單抗莫福汀、約10 mM至約30 mM之檸檬酸鹽緩衝液、約120 mM至約240 mM之海藻糖、約0.01 mM至約0.1 mM之EDTA、約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

【0288】 在一個實施例中，組合物包含調配物中之貝蘭他單抗莫福汀，該調配物包含約20 mg/mL、約25 mg/mL、約50 mg/mL或60 mg/mL貝蘭他單抗莫福汀、25 mM檸檬酸鹽緩衝液、200 mM海藻糖、0.05 mM EDTA二鈉、0.02%聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

【0289】 「穩定」調配物係在製造、運輸、儲存及投與期間其中之蛋白質基本上保留其物理及/或化學穩定性者。穩定性可在所選溫度下量測達所選時間段。舉例而言，對於在2°C至8°C之推薦溫度下儲存之產物，調配物於室溫、約30°C或40°C下穩定至少1個月，及/或於約2至8°C下穩定至少1年且較佳穩定至少2年。舉例而言，可使用儲存期間之聚集程度作為蛋白質穩定性之指標。因此，「穩定」調配物可為以下調配物：其中小於約10%且較佳小於約5%之蛋白質作為聚集物存在於調配物中。用於量測蛋白質穩定性之各種分析技術於業內可獲得且綜述於(例如) Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee編輯, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)及Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)中。

【0290】 在本發明之某些態樣中，調配物容許組合物保持對於冷

凍、解凍及/或混合穩定。

【0291】 在又一態樣中，本發明係關於製品，例如套組，其包含容納本文所述調配物中之組合物的容器。在一抬眼中，提供包含調配物之注射裝置。注射裝置可包含筆型注射器裝置或自動注射器裝置。在一個實施例中，調配物包含於預填充注射器中。

【0292】

使用之治療方法及組合物

本發明之目標係提供治療B細胞相關病症或疾病(例如抗體介導或漿細胞介導之疾病)、或漿細胞惡性病(例如癌症，例如多發性骨髓瘤)或可由抗BCMA抗原結合蛋白治療之其他疾病的治療方法。具體而言，本發明之目標係提供包含抗BCMA抗原結合蛋白(例如抗BCMA抗體)之組合物，該等抗BCMA抗原結合蛋白特異性結合至BCMA (例如人類BCMA)並調節(即抑制或阻斷) BCMA與其配體(例如BAFF及/或APRIL)之間之相互作用，以治療對該相互作用之調節有反應之疾病及病症。

【0293】 在本發明之另一態樣中，提供治療罹患B細胞相關病症或疾病(例如抗體介導或漿細胞介導之疾病)、或漿細胞惡性病(例如癌症，例如多發性骨髓瘤)之個體(例如人類患者)的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文所述抗BCMA抗原結合蛋白組合物的步驟。

【0294】 在另一實施例中，本發明提供治療癌症患者之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之本文所述抗BCMA抗原結合蛋白組合物的步驟。

【0295】 如本文所用術語「癌症」及「腫瘤」可互換使用，且以單數或複數形式指已經歷使得其對宿主生物體有病理學之轉變(例如惡性轉

變)的細胞。原發性癌細胞可藉由充分確立之技術(具體而言組織學檢查)容易地與非癌細胞區分。如本文所用癌細胞之定義不僅包括原發性癌細胞，且亦包括任何源自癌細胞祖先之細胞。此包括轉移癌細胞及活體外培養物及源自癌細胞之細胞系。當提及通常表現為實體腫瘤之一類癌症時，「臨床可檢測」腫瘤係如下者：可基於腫瘤質量、例如藉由諸如電腦斷層攝影(CT)掃描、磁共振成像(MRI)、X射線、超音波或體檢時觸診等程序檢測，及/或由於可自患者獲得之樣品中一或多種癌症特異性抗原之表現可檢測。腫瘤可為造血(或血液(hematologic或hematological或blood)相關之)癌症，例如源自血球或免疫細胞之癌症，其可稱為「液體腫瘤」。基於血液腫瘤之臨床病況之具體實例包括白血病，例如慢性骨髓細胞性白血病、急性骨髓細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病及急性淋巴球性白血病；漿細胞惡性病，例如多發性骨髓瘤、MGUS及瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；淋巴瘤，例如非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤；及諸如此類。

【0296】 癌症可為其中存在異常數量之母細胞或不需要之細胞增殖或診斷為血液癌症(包括淋巴樣及骨髓樣惡性病)之任一者。骨髓樣惡性病包括(但不限於)急性骨髓樣(或骨髓細胞性或骨髓性或骨髓母細胞性)白血病(未分化或分化)、急性前骨髓樣(或前髓細胞性或前骨髓性或前骨髓母細胞性)白血病、急性骨髓單核球性(或骨髓單核母細胞性)白血病、急性單核球性(或單核母細胞性)白血病、紅血球性白血病及巨核細胞性(或巨核母細胞性)白血病。該等白血病可一起稱為急性骨髓樣(或骨髓細胞性或骨髓性)白血病(AML)。骨髓樣惡性病亦包括骨髓增生性病(MPD)，其包括(但不限於)慢性骨髓性(或骨髓樣)白血病(CML)、慢性骨髓單核球性

白血病(CMML)、原發性血小板過多症(或血小板增多症)及真性紅血球增多症(PCV)。骨髓樣惡性病亦尤其包括骨髓發育不良(或骨髓發育不良症候群或MDS)，其可稱為頑固性貧血(RA)、頑固性貧血併有過量芽細胞(RAEB)及轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞(RAEBT)；以及具有或無原因不明之骨髓樣化生之骨髓纖維化(MFS)。

【0297】造血癌症亦包括淋巴惡性病，其可影響淋巴結、脾、骨髓、外周血及/或結節外位點。淋巴癌包括B細胞惡性病，其包括(但不限於) B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL可為無痛(或低級)、中間等級(或侵襲性)或高級(極具侵襲性)的。無痛B細胞淋巴瘤包括濾泡性淋巴瘤(FL)；小淋巴球性淋巴瘤(SLL)；邊緣區淋巴瘤(MZL)，包括結節MZL、結節外MZL、脾MZL及具有伴絨毛淋巴球之脾MZL；淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)；及黏膜相關之淋巴組織(MALT或結節外邊緣區)淋巴瘤。中間等級B-NHL包括具有或無白血病累及之外套細胞淋巴瘤(MCL)、瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性大細胞(或3級或3B級)淋巴瘤及原發性縱膈淋巴瘤(PML)。高級B-NHL包括柏基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)、柏基特樣淋巴瘤、小非裂解細胞淋巴瘤(SNCCL)及淋巴母細胞性淋巴瘤。其他B-NHL包括免疫母細胞淋巴瘤(或免疫細胞瘤)、原發性滲出液淋巴瘤、HIV相關之(或AIDS相關之)淋巴瘤及移植後淋巴增殖性病(PTLD)或淋巴瘤。B細胞惡性病亦包括(但不限於)慢性淋巴球性白血病(CLL)、幼淋巴球性白血病(PLL)、瓦登斯特隆巨球蛋白血症(WM)、毛細胞白血病(HCL)、大顆粒淋巴球(LGL)白血病、急性淋巴(或淋巴球或淋巴母細胞性)白血病及Castleman氏病。NHL亦可包括T細胞非霍奇金氏淋巴瘤(T-NHL)，其尤其包括(但不限於)未列名(NOS)之T細胞非

霍奇金氏淋巴瘤、外周T細胞淋巴瘤(PTCL)、退行性變化性大細胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母細胞性淋巴病(AILD)、鼻天然殺手(NK)細胞/T細胞淋巴瘤、 γ/δ 淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、蕈狀肉芽腫及塞紮裡症候群(Sezary syndrome)。

【0298】 造血癌症亦包括霍奇金氏淋巴瘤(或疾病)，包括古典霍奇金氏淋巴瘤、結節硬化霍奇金氏淋巴瘤、混合細胞性霍奇金氏淋巴瘤、淋巴球佔主導地位之(LP)霍奇金氏淋巴瘤、結節LP霍奇金氏淋巴瘤及淋巴球耗盡霍奇金氏淋巴瘤。造血癌症亦包括漿細胞疾病或癌症，例如多發性骨髓瘤(MM)，包括燜燃型MM、意義不明(或未知或不清楚)之單株免疫球蛋白增高症(MGUS)、漿細胞瘤(骨，髓外)、淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)、瓦登斯特隆巨球蛋白血症、漿細胞白血病及原發性類澱粉變性(AL)。造血癌症亦可包括額外造血細胞(包括多型核白血球(或嗜中性球)、嗜鹼性球、嗜酸性球、樹突細胞、血小板、紅血球及天然殺手細胞)之其他癌症。包括本文中稱作「造血細胞組織」之造血細胞的組織包括骨髓；外周血；胸腺；及外周淋巴組織，例如脾、淋巴結、與黏膜相關之淋巴組織(例如腸相關之淋巴組織)、扁桃腺、培氏斑(Peyer's patches)及闌尾及與其他黏膜相關之淋巴組織，例如支氣管襯裡。

【0299】 在一個實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸直腸癌(CRC)、胃癌、食管癌、子宮頸癌、膀胱癌、乳癌、頭頸癌、卵巢癌、黑色素瘤、腎細胞癌(RCC)、EC鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、間皮瘤癌、胰臟癌及前列腺癌。

【0300】 如本文所用之術語「治療」及其衍生物意欲包括治療性療法。在提及特定病況時，治療意指：(1)改善病況或病況之一或多種生物

表現；(2)干擾(a) 導致病況或對該病況負責之生物級聯中之一或多個點或(b) 病況之一或多種生物表現；(3)緩和一或多種與病況相關之症狀、效應或副作用或一或多種與病況或其治療相關之症狀、效應或副作用；(4) 減緩病況或病況之一或多種生物表現之進展，及/或(5) 藉由消除病況之一或多種生物表現或使其降低至不可檢測程度達認為該表現處於緩解狀態之時間段且在緩解時段內無額外治療，治癒該病況或該病況之一或多種生物表現。熟習此項技術者應瞭解認為特定疾病或病況緩解之持續時間。

【0301】 B細胞病症可分成B細胞發育/免疫球蛋白產生之缺陷(例如免疫缺乏)及過量/不受控之增殖(例如淋巴瘤、白血病)。如本文所用，B細胞病症係指兩種類型之疾病，且提供用本文所述組合物治療B細胞病症之方法。

【0302】 在特定態樣中，疾病或病症係多發性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、孤立性漿細胞瘤(骨、髓外)、類澱粉變性(AL)、燜燃型多發性骨髓瘤(SMM)、孤立性漿細胞瘤(骨、髓外)或瓦登斯特隆巨球蛋白血症。

【0303】 亦請考慮預防療法。熟習此項技術者應瞭解，「預防」並非絕對術語。在醫學中，「預防」應理解為指預防性投與藥物以實質上減少病況或其生物表現之可能性或嚴重程度、或延遲該病況或其生物表現之發作。例如，當個別被視為處於發生癌症之高風險下時，例如當個體具有強烈癌症家族史時或當個體已暴露於致癌物時，預防性療法係適當的。

【0304】 「個體」或「患者」在本文中可互換使用且廣泛地定義為包括任何需要治療之人，例如需要癌症治療之人。個體可包括哺乳動物。在一個實施例中，個體係人類患者。需要癌症治療之個體可包括來自多個

階段之患者，包括新近診斷、復發、難治性、進行性疾病、恢復及其他。需要癌症治療之個體亦可包括已經歷幹細胞移植或被視為移植不合格之患者。

【0305】 可預篩選個體以針對本文所述組合物之治療進行選擇。在一個實施例中，在用本文所述組合物治療之前，測試來自個體之樣品的BCMA表現。

【0306】 個體在用本發明組合物治療之前已具有至少一個先前癌症療法。在一個實施例中，個體在用本發明組合物治療之前已具有至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6或至少7個先前癌症療法。

【0307】 在另一實施例中，個體具有新近診斷之癌症且在用本發明組合物治療之前已具有0個先前療法。

【0308】 本發明組合物可藉由任何適當途徑投與。對於一些組合物，適宜途徑包括經口、經直腸、經鼻、經局部(包含經頰及舌下)、陰道、非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外)及腫瘤內。應瞭解，較佳途徑可隨(例如)接受者之狀況及欲治療之癌症而變。

【0309】 在某些實施例中，本發明組合物作為醫藥組合物投與。

【0310】 如本文所用術語「投與」欲指遞送本文所述組合物以達成治療目標。組合物可以投與間隔投與達足以達成臨床益處之時段。組合物可以將療法靶向特定位點之方式投與個體。

【0311】 在一些實施例中，組合物係藉由注射投與。因此，在一個態樣中，提供包含本發明之組合物、醫藥組合物或調配物之注射裝置。注射裝置可包含筆型注射器裝置或自動注射器裝置。

【0312】 如本文所用術語組合物之「治療有效量」或「治療有效劑

量」係指有效預防或治療或緩和B細胞介導之疾病或病症之症狀的量。治療有效量及治療方案通常根據經驗確定且可取決於如下因素：例如患者之年齡、體重及健康狀態及欲治療之疾病或病症。該等因素在主治醫師之範圍內。

【0313】 包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物之適當治療有效劑量將容易地由熟習此項技術者確定。可根據患者之體重計算用於其之本文所述組合物之適宜劑量，例如，適宜劑量可在約0.1 mg/kg至約20 mg/kg、例如約1 mg/kg至約20 mg/kg、例如約10 mg/kg至約20 mg/kg或例如約1 mg/kg至約15 mg/kg、例如約10 mg/kg至約15 mg/kg之範圍內。

【0314】 在一個實施例中，包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物之治療有效劑量在約0.03 mg/kg至約4.6 mg/kg之範圍內。在另一實施例中，包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物之治療有效劑量係0.03 mg/kg、0.06 mg/kg、0.12 mg/kg、0.24 mg/kg、0.48 mg/kg、0.96 mg/kg、1.92 mg/kg、3.4 mg/kg或4.6 mg/kg。在另一實施例中，包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物之治療有效劑量係1.9 mg/kg、2.5 mg/kg或3.4 mg/kg。

【0315】 在某些實施例中，組合物可與一或多種額外治療劑共投與個體。在另一實施例中，組合物可與一或多種額外癌症治療劑共投與個體。額外癌症治療劑可包括(但不限於)其他免疫調節藥物、治療性抗體(例如抗CD38抗體，例如達雷木單抗(daratumumab))、CAR-T治療劑、BiTE、HDAC抑制劑、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib))、抗發炎化合物及免疫調節醯亞胺藥物(IMiD) (例如沙利竇邁(thalidomide)及其類似物)。

【0316】 「共投與」意指投與兩種或更多種不同醫藥組合物或治療

(例如放射治療)，其在相同醫藥組合物或單獨醫藥組合物中藉由組合投與給個體。因此，共投與涉及同時投與包含兩種或更多種醫藥劑之單一醫藥組合物或同時或不同時向同一個體投與兩種或更多種不同的組合物。

【0317】 在本發明之一個態樣中，本發明提供治療有需要之個體之B細胞疾病或病症的方法藉由投與治療有效劑量之如本文所述之包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物中的任一者。

【0318】 在一個實施例中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效劑量之包含抗BCMA ADC之組合物，其中平均DAR係約3.4至約4.6。

【0319】 在另一實施例中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效劑量之包含抗BCMA ADC之組合物，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中平均DAR係約3.4至約4.6。

【0320】 在另一實施例中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效劑量之包含抗BCMA ADC之組合物，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中平均DAR係約3.4至約4.6。

【0321】 在另一實施例中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的

方法，其包含投與治療有效劑量之包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物，其中平均DAR is 3.4至約4.6。

【0322】 在另一實施例中，本發明提供治療有需要之個體之多發性骨髓瘤的方法，其包含投與治療有效劑量之包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物，其中平均DAR係3.4至約4.6。

【0323】 在一個實施例中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效劑量之包含抗BCMA ADC之組合物；其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0324】 在另一實施例中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效劑量之包含抗BCMA ADC之組合物，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0325】 在另一實施例中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的

方法，其包含投與治療有效劑量之包含抗BCMA ADC之組合物，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0326】 在另一實施例中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效劑量之包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物，其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0327】 在另一實施例中，本發明提供治療有需要之個體之多發性骨髓瘤的方法，其包含投與治療有效劑量之包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物，其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0328】 在一態樣中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效劑量之包含抗體之組合物，該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、

具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中該組合物包含 $\leq 25\%$ 之CDRH3處之重鏈D103之異構化。

【0329】 在一個實施例中，本發明提供治療有需要之個體之多發性骨髓瘤的方法，其包含投與治療有效劑量之包含抗體之組合物，該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中該組合物包含 $\leq 25\%$ 之CDRH3處之重鏈D103之異構化。

【0330】 在一個實施例中，本發明提供治療有需要之個體之多發性骨髓瘤的方法，其包含投與治療有效劑量之包含貝蘭他單抗之組合物；其中該組合物包含 $\leq 25\%$ 之CDRH3處之重鏈D103之異構化。

【0331】 在一態樣中，本發明提供治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效劑量之包含抗體之組合物，該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中該組合物包含 $\leq 40\%$ 之重鏈M34 (CDRH1)處之氧化。

【0332】 在實施例中，本發明提供治療有需要之個體之多發性骨髓瘤的方法，其包含投與治療有效劑量之包含抗體之組合物，該抗體包含具

有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中該組合物包含 $\leq 40\%$ 之重鏈M34 (CDRH1)處之氧化。

【0333】 在實施例中，本發明提供治療有需要之個體之多發性骨髓瘤的方法，其包含投與治療有效劑量之包含貝蘭他單抗之組合物；其中該組合物包含 $\leq 40\%$ 之重鏈M34 (CDRH1)處之氧化。

【0334】 在本發明之一個態樣中，本發明提供如本文所述之包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物，其用於治療B細胞疾病或病症。

【0335】 在一個實施例中，本發明提供如本文所述之包含抗BCMA ADC之組合物，其用於治療癌症，其中平均DAR係約3.4至約4.6。

【0336】 在另一實施例中，本發明提供如本文所述之包含抗BCMA ADC之組合物，其用於治療癌症，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中平均DAR係約3.4至約4.6。

【0337】 在另一實施例中，本發明提供如本文所述之包含抗BCMA ADC之組合物，其用於治療癌症，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；

其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中平均DAR係約3.4至約4.6。

【0338】 在另一實施例中，本發明提供包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物，其用於治療癌症，其中平均DAR係3.4至約4.6。

【0339】 在另一實施例中，本發明提供包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物，其用於治療多發性骨髓瘤，其中平均DAR係3.4至約4.6。

【0340】 在一個實施例中，本發明提供如本文所述之包含抗BCMA ADC之組合物，其用於治療癌症；其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0341】 在另一實施例中，本發明提供組合物如本文所述之包含抗BCMA ADC，其用於治療癌症，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0342】 在另一實施例中，本發明提供如本文所述之包含抗BCMA

ADC之組合物，其用於治療癌症，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0343】 在另一實施例中，本發明提供包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物，其用於治療癌症，其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約26%，DL4a%係約35%至約38%，DL4b係約7%至約10%，DL6%係約14%至約20%，及/或DL8%係約6%至約12%。

【0344】 在另一實施例中，本發明提供包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物，其用於治療多發性骨髓瘤，其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0345】 在一態樣中，本發明提供包含抗體之組合物，其用於治療癌症，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；且其中該組合物包含

≤25% CDRH3處之重鏈D103之異構化。

【0346】 在一態樣中，本發明提供包含抗體之組合物，其用於治療多發性骨髓瘤，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；且其中該組合物包含≤25%之CDRH3處之重鏈D103之異構化。

【0347】 在另一實施例中，本發明提供包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物，其用於治療多發性骨髓瘤，其中該組合物包含≤25%之CDRH3處之重鏈D103之異構化。

【0348】 在一態樣中，本發明提供包含抗體之組合物，其用於治療癌症，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；且其中該組合物包含≤40%之重鏈M34 (CDRH1)處之氧化。

【0349】 在一態樣中，本發明提供包含抗體之組合物，其用於治療多發性骨髓瘤，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及

具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；且其中該組合物包含 $\leq 40\%$ 之重鏈M34 (CDRH1)處之氧化。

【0350】 在另一實施例中，本發明提供包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物，其用於治療多發性骨髓瘤，其中該組合物包含 $\leq 40\%$ 之重鏈M34 (CDRH1)處之氧化。

【0351】 在本發明之一個態樣中，提供組合物用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療B細胞疾病或病症。

【0352】 在一個實施例中，提供包含抗BCMA ADC之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症，其中平均DAR係約3.4至約4.6。

【0353】 在另一實施例中，提供包含抗BCMA ADC之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中平均DAR係約3.4至約4.6。

【0354】 在另一實施例中，提供包含抗BCMA ADC之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中平均DAR係約3.4至約4.6。

【0355】 在另一實施例中，提供包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症，其中平均DAR係3.4至約4.6。

【0356】 在另一實施例中，提供包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療多發性骨髓瘤，其中平均DAR係3.4至約4.6。

【0357】 在一個實施例中，提供包含抗BCMA ADC之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症；其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0358】 在另一實施例中，提供包含抗BCMA ADC之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0359】 在另一實施例中，提供包含抗BCMA ADC之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之

V_L ；其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF；且其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0360】在另一實施例中，提供包含抗BCMA ADC之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症，其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0361】在另一實施例中，提供包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症，其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0362】在另一實施例中，提供包含貝蘭他單抗莫福汀之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療多發性骨髓瘤，其中DL0%小於或等於約10%或約5%，DL2%係約15%至約27%或約15%至約32%，DL4a%係約35%至約38%或約30%至約40%，DL4b%係約7%至約9%或約5%至約10%，DL6%係約14%至約20%或約10%至約20%，及/或DL8係約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

【0363】 在一態樣中，提供包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症，其中該組合物包含抗體，該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；且其中該組合物包含 $\leq 25\%$ 之CDRH3處之重鏈D103之異構化。

【0364】 在一個實施例中，提供包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物用於製造用於多發性骨髓瘤之藥劑的用途，其中該組合物包含抗體，該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；且其中該組合物包含 $\leq 25\%$ 之CDRH3處之重鏈D103之異構化。

【0365】 在另一實施例中，提供包含貝蘭他單抗之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療多發性骨髓瘤，其中該組合物包含 $\leq 25\%$ 之CDRH3處之重鏈D103之異構化。

【0366】 在一態樣中，提供包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療癌症，其中該組合物包含抗體，該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸

序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；且其中該組合物包含 $\leq 40\%$ 之重鏈M34(CDRH1)處之氧化。

【0367】 在一個實施例中，提供包含抗BCMA抗原結合蛋白之組合物用於製造用於多發性骨髓瘤之藥劑的用途，其中該組合物包含抗體，該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；且其中該組合物包含 $\leq 40\%$ 之重鏈M34(CDRH1)處之氧化。

【0368】 在另一實施例中，提供包含貝蘭他單抗之組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療多發性骨髓瘤，其中該組合物包含 $\leq 40\%$ 之重鏈M34(CDRH1)處之氧化。

【0369】 本文揭示之所有專利及參考文獻係以明確且全文引用之方式併入本文中。

【0370】 本文所述之本發明包含：

1. 一種包含抗BCMA抗體之異構化變體之組合物，其中該異構化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中該組合物包含 $\leq 25\%$ 異構化變體。

2. 一種包含抗BCMA抗體之氧化變體之組合物，其中該氧化變體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中該組合物包含 $\leq 40\%$ 氧化變體。

3. 一種包含抗BCMA抗體之組合物，該抗BCMA抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中該組合物包含0.1-25%之CDRH3處之D103之異構化。

4. 一種包含抗BCMA抗體之組合物，該抗BCMA抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3；其中該組合物包含0.1-40%之CDRH1處之M34之氧化。

5. 一種包含抗BCMA抗體之組合物，該抗BCMA抗體與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列至少約90%一致，其中該組合物包含0.1-25%之CDRH3處之D103之異構化。

6. 一種包含抗BCMA抗體之組合物，該抗BCMA抗體與SEQ ID NO:9之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:10之輕鏈胺基酸序列至少約90%一致，其中該組合物包含0.1-40%之CDRH1之M34處之氧化。

7. 如前述請求項中任一項之組合物，其中該組合物包含 $\leq 65\%$ 之重鏈M256處之氧化及/或 $\leq 60\%$ 重鏈M432處之氧化。

8. 如前述請求項中任一項之組合物，其中該組合物包含抗體變體，其包含選自由以下組成之群之至少一者：N388及/或N393處之重鏈去醯胺化、CDRH3處之D103轉成N103、C-末端離胺酸裂解及N-末端麩醯胺酸轉化成焦麩胺酸。

9. 如前述請求項中任一項之組合物，其中該組合物包含選自由以下組成之群之至少一者：在N388及/或N393處高達100%之去醯胺化、在CDRH3處高達100%之N103、高達100%之C-末端離胺酸裂解及高達100%之N-末端麩醯胺酸轉化成焦麩胺酸。

10. 如前述請求項中任一項之組合物，其中該組合物包含任何百分比之糖型G0、G1、G2、G0-GlcNac或G0-2GlcNac。

11. 如前述請求項中任一項之組合物，其中該抗BCMA抗體係貝蘭他單抗。

12. 如前述請求項中任一項之組合物，其中該抗BCMA抗體偶聯至細胞毒性劑以形成抗體-藥物偶聯物。

13. 如前述請求項中任一項之組合物，其中該抗BCMA抗體係貝蘭他單抗莫福汀。

14. 如請求項12至13之組合物，其中DL2%係至少約30%、約15%至約27%或約15%至約32%；DL4a%係至少約30%、約35%至約38%或約30%至約40%；DL4b%係至少約5%、約7%至約9%或約5%至約10%；DL6%係至少約10%、約14%至約20%或約10%至約20%；及/或DL8係至少約1%、約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

15. 如請求項12至14之組合物，其中平均DAR係約3.4至約4.6。
16. 如請求項12至15之組合物，其中DL0%小於或等於約10%或約5%。
17. 一種醫藥組合物，其包含如任一前述請求項之組合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。
18. 一種調配物，其包含如請求項17之醫藥組合物，其包含約20 mg/mL至約60 mg/mL之抗BCMA抗原結合蛋白、約10 mM至約30 mM之檸檬酸鹽緩衝液、約120 mM至約240 mM之海藻糖、約0.01 mM至約0.1 mM之EDTA、約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。
19. 如請求項18之調配物，其包含約20 mg/mL、約25 mg/mL、約50 mg/mL或約60 mg/mL貝蘭他單抗莫福汀、25 mM檸檬酸鹽緩衝液、200 mM海藻糖、0.05 mM EDTA二鈉、0.02%聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。
20. 一種治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至16之組合物。
21. 如請求項1至14之組合物，其用於治療癌症。
22. 一種如請求項1至16之組合物之用途，其用於製造用於治療癌症之藥劑。
23. 一種包含抗BCMA抗體-藥物偶聯物(ADC)之組合物，其中DL2%係至少約30%、約15%至約27%或約15%至約32%；DL4a%係至少約30%、約35%至約38%或約30%至約40%；DL4b%係至少約5%、約7%至約9%或約5%至約10%；DL6%係至少約10%、約14%至約20%或約10%

至約20%；及/或DL8係至少約1%、約6.0%至約12.0%或約4%至約15%。

24. 如請求項23之組合物，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3。

25. 如請求項23或24之組合物，其中DL2%係約15%至約32%，DL4a%係約30%至約40%，DL4b%係約5%至約10%，DL6%係約10%至約20%，且DL8係約4%至約15%。

26. 如請求項23或24之組合物，其中DL2%係約15%至約27%，DL4a%係約35%至約38%，DL4b%係約7%至約9%，DL6%係約14%至約20%，且DL8係約6.0%至約12.0%。

27. 如請求項23至26之組合物，其中平均藥物-抗體比(DAR)係約2.1至約5.7。

28. 如請求項23至26之組合物，其中該平均DAR係約3.4至約4.6。

29. 如請求項23至26之組合物，其中該平均DAR係約3.8至約4.5。

30. 一種包含抗BCMA抗體-藥物偶聯物(ADC)之組合物，其中DL0%小於或等於約10%或約5%。

31. 如請求項30之組合物，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:1中所述之胺基酸序列之CDRH1、具有SEQ ID NO:2中所述之胺基酸序列之CDRH2、具有SEQ ID NO:3中所述之胺基酸序列之CDRH3、具有SEQ ID NO:4中所述之胺基酸序列之CDRL1、具有SEQ ID NO:5中所述之胺基酸序列之CDRL2及具有SEQ ID NO:6中所述之胺基酸序列之CDRL3。

32. 如請求項30或31之組合物，其中該DL0%小於或等於約5%。
33. 如請求項30至32之組合物，其中DL2%係約15%至約32%，DL4a%係約30%至約40%，DL4b%係約5%至約10%，DL6%係約10%至約20%，且DL8係約4%至約15%。
34. 如請求項30至32之組合物，其中DL2%係約15%至約27%，DL4a%係約35%至約38%，DL4b%係約7%至約9%，DL6%係約14%至約20%，且DL8係約6.0%至約12.0%。
35. 如請求項30至34之組合物，其中平均藥物-抗體比(DAR)係約2.1至約5.7。
36. 如請求項30至34之組合物，其中該平均DAR係約3.4至約4.6。
37. 如請求項30至34之組合物，其中該平均DAR係約3.8至約4.5。
38. 如請求項23至37之組合物，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO:8中所述之胺基酸序列之V_L。
39. 如請求項23至38之組合物，其中該抗體係貝蘭他單抗。
40. 如請求項23至37之組合物，其中細胞毒性劑係MMAE或MMAF。
41. 如請求項21至40之組合物，其中該抗BCMA ADC係貝蘭他單抗莫福汀。
42. 如請求項23至41之組合物，其中該DL%係藉由使用疏水相互作用層析(HIC)分離個別DL物質、計算每一DL峰之曲線下面積及用每一DL峰除以組合之所有DL物質之總曲線下面積來測定。
43. 如請求項42之組合物，其中該平均DAR係自每一DL物質之曲

線下面積根據以下公式來計算：

$$\%DL組分_x = \frac{A_x}{A_0 + A_1 + A_2 + A_3 + A_{4a} + A_{4b} + A_5 + A_6 + A_8 + A_{10}} \times 100$$

$$DAR = \frac{(A_1 \times 2) + (A_2 \times 2) + (A_3 \times 2) + (A_{4a} \times 4) + (A_{4b} \times 4) + (A_5 \times 6) + (A_6 \times 6) + (A_8 \times 8) + (A_{10} \times 8)}{A_0 + A_1 + A_2 + A_3 + A_{4a} + A_{4b} + A_5 + A_6 + A_8 + A_{10}}$$

其中：

$A_x =$

加載X峰之峰面積

$X =$

$A_0, A_1, A_2, A_3, A_{4a}, A_{4b}, A_5, A_6, A_8$ 及 A_{10}

$A_0, A_1, A_2, A_3, A_{4a}, A_{4b}, A_5, A_6, A_8$ 及 $A_{10} =$ 係DL0、DL1、DL2、DL3、DL4a、DL4b、DL5、DL6、DL8及DL10峰之峰面積(僅包括 \geq DL (0.08%)之峰)

。

44. 一種醫藥組合物，其包含如請求項23至43之組合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

45. 一種調配物，其包含如請求項44之醫藥組合物，其包含約20 mg/mL至約60 mg/mL之抗BCMA抗原結合蛋白、約10 mM至約30 mM之檸檬酸鹽緩衝液、約120 mM至約240 mM之海藻糖、約0.01 mM至約0.1 mM之EDTA、約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

46. 如請求項45之調配物，其包含約20 mg/mL、約25 mg/mL、約50 mg/mL或約60 mg/mL貝蘭他單抗莫福汀、25 mM檸檬酸鹽緩衝液、200 mM海藻糖、0.05 mM EDTA二鈉、0.02%聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

47. 一種治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項23至43之組合物。

48. 如請求項23至43之組合物，其用於治療癌症。

49. 一種如請求項23至43之組合物之用途，其用於製造用於治療癌症之藥劑。

50. 一種包含抗體之酸性變體的組合物，其中該酸性變體包含SEQ

ID NO: 1 之 CDRH1、SEQ ID NO: 2 之 CDRH2 及 SEQ ID NO: 3 之 CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之 CDRL1、SEQ ID NO: 5 之 CDRL2 及 SEQ ID NO: 6 之 CDRL3；其中該組合物包含 1-70% 之酸性變體。

51. 一種包含抗體之酸性變體的組合物，其中該酸性變體包含 SEQ ID NO: 1 之 CDRH1、SEQ ID NO: 2 之 CDRH2 及 SEQ ID NO: 3 之 CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之 CDRL1、SEQ ID NO: 5 之 CDRL2 及 SEQ ID NO: 6 之 CDRL3；其中該組合物包含 $\leq 70\%$ 之酸性變體。

52. 一種包含抗體之鹼性變體的組合物，其中該鹼性變體包含重鏈胺基酸序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之 CDRH1、SEQ ID NO: 2 之 CDRH2 及 SEQ ID NO: 3 之 CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之 CDRL1、SEQ ID NO: 5 之 CDRL2 及 SEQ ID NO: 6 之 CDRL3；其中該組合物包含 1-30% 之鹼性變體。

53. 一種包含抗體之鹼性變體的組合物，其中該鹼性變體包含重鏈胺基酸序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之 CDRH1、SEQ ID NO: 2 之 CDRH2 及 SEQ ID NO: 3 之 CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之 CDRL1、SEQ ID NO: 5 之 CDRL2 及 SEQ ID NO: 6 之 CDRL3；其中該組合物包含 $\leq 30\%$ 之鹼性變體。

54. 一種包含抗體之主同種型的組合物，其中該主同種型包含重鏈胺基酸序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之 CDRH1、SEQ ID NO: 2 之 CDRH2 及 SEQ ID NO: 3 之 CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之 CDRL1、SEQ ID NO: 5 之 CDRL2 及 SEQ ID NO: 6 之 CDRL3；其中該組

合物包含1-90%之主同種型。

55. 一種包含抗體之主同種型的組合物，其中該主同種型包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中該組合物包含 $\geq 1\%$ 之主同種型。

56. 一種包含抗體之帶電變體的組合物，該抗體包含重鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之CDRH1、SEQ ID NO: 2之CDRH2及SEQ ID NO: 3之CDRH3；及輕鏈胺基酸序列，其包含SEQ ID NO: 4之CDRL1、SEQ ID NO: 5之CDRL2及SEQ ID NO: 6之CDRL3；其中該組合物包含： $\leq 70\%$ 酸性變體；及/或 $\leq 30\%$ 鹼性變體；及/或 $\geq 1\%$ 主同種型。

【0371】

實例

實例1：測定ADC組合物中DL物質%及平均DAR.

對於實例2-9，DL%及平均DAR計算如下：

特定DL物質%(例如DL0%、DL2%、DL4a%、DL4b%、DL6%及DL8%)係藉由使用疏水相互作用層析(HIC)分離個別DL物質(如圖2中所例示)、計算每一DL峰之曲線下面積及用每一DL峰除以組合之所有DL物質之總曲線下面積來測定。

【0372】 每一樣品之平均DAR係由每一DL物質之曲線下面積藉由使用以下公式來計算：

$$\%DL_{\text{組分}_x} = \frac{A_x}{A_0 + A_1 + A_2 + A_3 + A_{4a} + A_{4b} + A_5 + A_6 + A_8 + A_{10}} \times 100$$

$$DAR = \frac{(A_1 \times 2) + (A_2 \times 2) + (A_3 \times 2) + (A_{4a} \times 4) + (A_{4b} \times 4) + (A_5 \times 6) + (A_6 \times 6) + (A_8 \times 8) + (A_{10} \times 8)}{A_0 + A_1 + A_2 + A_3 + A_{4a} + A_{4b} + A_5 + A_6 + A_8 + A_{10}}$$

其中：
 A_x = 加載X峰之峰面積
 X = A_0 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_{4a} 、 A_{4b} 、 A_5 、 A_6 、 A_8 及 A_{10}
 A_0 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_{4a} 、 A_{4b} 、 A_5 、 A_6 、 A_8 及 A_{10} = 係DL0、DL1、DL2、DL3、DL4a、DL4b、DL5、DL6、DL8及DL10峰之峰面積(僅包括 \geq DL (0.08%)之峰)

實例2-8中使用且亦可用於其他實驗之參照標準包括表1中之樣品。

表1：

批次	132371424	162397940	182407660	108M4203
載藥量變體	% DL0 : 2.9 %	% DL0 : 2.8 %	% DL0 : 4.7 %	% DL0 : 3.8 %
	% DL1 : 0.7 %	% DL1 : 0.7 %	% DL1 : 0.4 %	% DL1 : 0.4 %
	% DL2 : 19.6 %	% DL2 : 19.1 %	% DL2 : 26.0 %	% DL2 : 23.2 %
	% DL3 : 1.7 %	% DL3 : 2.4 %	% DL3 : 1.7 %	% DL3 : 1.3 %
	% DL4a : 38.0 % %DL4b : 9.4 %	% DL4 : 37.7 % %DL4b : 8.7 %	% DL4a : 36.3 % %DL4b : 7.5 %	% DL4a : 37.9 % %DL4b : 7.5 %
	% DL5 : 3.0 %	% DL5 : 2.6 %	% DL5 : 2.9 %	% DL5 : 3.6 %
	% DL6 : 16.6 %	% DL6 : 17.9 %	% DL6 : 14.2 %	% DL6 : 15.2 %
	% DL8 : 7.9 %	% DL8 : 8.0 %	% DL8 : 6.2 %	% DL8 : 6.9 %
DAR	4.1	4.2	3.8	4.0

【0373】

實例2：平均DAR對細胞生長抑制之影響。

藉由量測NCI-H929細胞(一種人類多發性骨髓瘤細胞系)在與貝蘭他單抗莫福汀一起培育48小時後之細胞存活率來確定貝蘭他單抗莫福汀之細胞生長抑制。使用Promega之CellTiter Glo技術量測細胞存活率。增加貝

蘭他單抗莫福汀之濃度成比例地對應於CellTiter Glo發光信號之減少。由SoftMax Pro使用4參數非線性回歸對數模型產生劑量反應(EC50)。計算參照標準#132371424 EC50對樣品EC50之比率，以測定相對功效。結果概述於表2中。

表2：

平均DAR值	相對功效
2.1	0.5
3.0	0.7
3.5	0.8
4.1	1.0
4.6	1.1
5.0	1.1
5.7	1.3

【0374】

實例3：平均DAR對ADCC活性之影響。

培育貝蘭他單抗莫福汀、多發性骨髓瘤細胞及NK細胞(效應細胞)。不受限於理論，貝蘭他單抗莫福汀結合至在多發性骨髓瘤細胞表面上表現之BCMA，且抗體之Fc區經由其FcγRIIIa受體結合至效應細胞上之FcγRIIIa。效應細胞表面上該等受體之嚙合導致合成及分泌細胞介素(IFNγ)及釋放進入靶細胞之細胞質中之顆粒(穿孔蛋白及顆粒酶)。顆粒酶起始靶細胞內之信號傳導事件，其引起該等細胞藉由細胞凋亡而死亡。NK細胞之來源係外周血單核細胞(PBMC)，其係自人類全血分離。然後向1 mL NCI-H929細胞(一種人類多發性骨髓瘤細胞系)加載10 μL螢光增強配體BATDA (2,2':6',2''-三聯吡啶- 6,6''-二甲酸雙-(乙醯氧基甲基)酯)之乙醯氧基甲基酯(Perkin-Elmer目錄號C136-100)，其穿透細胞膜。BATDA中之酯鍵水解形成親水性配體(TDA)，其不能再穿過細胞膜。將標記之細

胞添加至不同量之貝蘭他單抗莫福汀及效應細胞(PBMC)中。細胞溶解並釋放TDA。細胞溶解後，可將此配體與200 μ L DELFIA 鎔溶液(Perkin-Elmer登錄號C135-100)合併以形成高度螢光且穩定之螯合物(EuTDA)。當用螢光讀板儀量測時，量測之螢光與溶解細胞之量直接相關。貝蘭他單抗莫福汀之ADCC活性報告為樣品EC50值對參照標準#132371424之值的比率。結果概述於表3中。

表3：

平均DAR值	相對功效
2.1	1.1
3.0	0.8
3.5	1.0
4.6	0.8
5.0	1.1
5.7	0.8

【0375】

實例4：平均DAR對BCMA結合及Fc γ RIIIa結合之影響。

使用表面電漿共振(SPR)量測BCMA及Fc γ RIIIa由貝蘭他單抗莫福汀之結合。用PBST將貝蘭他單抗莫福汀稀釋至10 μ g/mL，注射且由固定於CM5感測器晶片上之蛋白A捕獲。然後注射BCMA並與捕獲之貝蘭他單抗莫福汀結合。接下來，注射Fc γ RIIIa且與捕獲之貝蘭他單抗莫福汀結合。與BCMA及Fc γ RIIIa結合之貝蘭他單抗莫福汀之功能濃度係根據參考標準曲線(參考標準#132371424)計算且分別報告為BCMA或Fc γ RIIIa結合濃度。藉由280 nm處之吸光度預先確定樣品之總貝蘭他單抗莫福汀濃度。藉由用BCMA或Fc γ RIIIa結合濃度除以280 nm下之吸光度來計算比結合活性(%)。結果概述於表4中。

表4：

平均DAR值	BCMA結合(%)	FcγRIIIa (%)
2.1	101	106
3.0	95	98
3.5	100	103
4.6	89	89
5.0	94	94
5.7	94	92

【0376】

實例5：平均DAR對腫瘤體積之影響。

將多發性骨髓瘤細胞系皮下植入嚴重合併性免疫缺失病(SCID)小鼠之脅腹。自大約第15天以後，使用測徑器系統每週量測所有腫瘤三次，且記錄每一小鼠腫瘤之長度及寬度以計算腫瘤體積(體積=長度 x (寬度²) x 0.5)。當平均腫瘤體積達到約200 mm³時，將小鼠隨機分組，並投用貝蘭他單抗莫福汀與平均DAR樣品之一，每週兩次，持續2週。以此方式量測所有腫瘤，且一旦其腫瘤達到2.0 mm³之平均腫瘤量測值或在第60天(以先發生者為準)，將個體小鼠安樂死。研究設計之概述概述於表5中，且結果繪示於圖3中

表5：

平均DAR值	劑量
2.1	2 mg/kg
3.0	2 mg/kg
3.5	2 mg/kg
4.1	2 mg/kg
4.6	2 mg/kg
4.9	2 mg/kg
5.7	2 mg/kg
3.5	4 mg/kg
4.1	4 mg/kg
4.6	4 mg/kg

【0377】

實例6：DL物質對BCMA結合、FcγRIIIa結合及FcRn結合之影響。

藉由HIC層析圖之收集之個別峰製備包含特定DL物質之貝蘭他單抗莫福汀的樣品。如實例4所述，使用表面電漿共振(SPR)量測貝蘭他單抗莫福汀之BCMA及FcγRIIIa之結合。

使用表面電漿共振(SPR)量測新生Fc受體(FcRn)與貝蘭他單抗莫福汀之結合。稀釋樣品，且由固定於氨基三乙酸(NTA)感測器晶片上之FcRn捕獲貝蘭他單抗莫福汀。藉由在校正曲線上內插結合反應測定樣品之FcRn結合濃度。藉由用FcRn結合濃度除以總蛋白濃度計算比結合活性(%)。結果概述於表6中。

使用參照標準#162397940。

表6：

DAR物質	BCMA (%)	FcγRIIIa (%)	FcRn (%)
對照	96	97	101
DL0	103	110	108
DL2	99	104	109
DL4a	95	103	102
DL4b	90	91	99
DL6	89	84	97
DL8	86	82	93

【0378】

實例7：DL物質對細胞生長抑制之影響。

如實例7製備貝蘭他單抗莫福汀之特異性DL物質樣品。如實例2測定細胞生長抑制。使用參照標準#162397940。結果概述於表7中。

表7：

DAR物質	相對功效
DL0	0.0
DL2	0.5
DL4a	0.9
DL4b	1.0
DL6	1.6
DL8	1.8

【0379】

實例8： DL物質對ADCC活性之影響。

貝蘭他單抗莫福汀結合至在多發性骨髓瘤細胞表面上表現之BCMA。貝蘭他單抗莫福汀之Fc區結合至Jurkat T效應細胞(Promega, 目錄號G7102, Bio目錄號140011)上之FcγRIIIa (CD16a)，該等Jurkat T效應細胞經工程化以穩定表現1) 人類FcγRIIIa受體V158高親和性變體，及2) 融合至NFAT活化序列之下游之啟動子的螢光素酶報導基因。當抗體同時結合至H929及效應細胞時，NFAT路徑之活化導致螢光素酶報導基因之基因轉錄及效應細胞內螢火蟲螢光素酶之表現。在添加發光受質 (Bio-Glo™ 螢光素酶分析系統，Promega，目錄號G7940) 並發生細胞溶解後，使用讀板儀將由於NFAT活化產生之螢光素酶量測為相對發光單位 (RLU)。在此分析中，以劑量依賴性方式添加貝蘭他單抗莫福汀；因此，使用非線性回歸對數模型產生劑量反應(半最大有效濃度或EC50)。計算參照標準EC50對樣品EC50之比率以測定相對功效。使用參照標準#162397940。結果概述於表8中。

表8：

DL物質	ADCC相對功效
DL0	1.1
DL2	1.3
DL4a	1.3
DL4b	1.0
DL6	0.9
DL8	0.7

【0380】

實例9：貝蘭他單抗莫福汀之若干批次之平均DAR及DL物質%

製造若干(19)批次之貝蘭他單抗莫福汀。如實例1所述計算每一批次之平均DAR及DL物質%。結果概述於表9-12中。

表9：

	批次1	批次2	批次3	批次4	批次5
DL0	2.0	3.5	4.0	3.9	3.9
DL2	15.8	21.2	24.5	24.7	24.6
DL4a	37.1	36.1	36.4	35.8	35.7
DL4b	7.1	8.2	7.4	8.3	8.5
DL6	19.1	16.3	15.1	15.2	15.2
DL8	12.0	8.1	7.1	7.1	7.0
Ave DAR	4.5	4.1	3.9	3.9	3.9

表10：

	批次6	批次7	批次8	批次9	批次10
DL0	4.0	4.3	3.8	3.7	3.9
DL2	24.7	25.4	24.4	24.1	23.9
DL4a	35.7	36.5	36.9	37.9	36.4
DL4b	8.4	7.6	7.7	7.1	7.6
DL6	15.1	14.2	15.5	15.6	15.1
DL8	7.0	6.1	6.9	6.9	7.5
Ave DAR	3.9	3.9	4.0	4.0	4.0

表11：

	批次11	批次12	批次13	批次14	批次15
DL0	4.8	4.0	4.2	4.2	4.5
DL2	26.3	24.1	24.8	24.8	25.8
DL4a	35.9	36.2	36.2	35.9	36.6
DL4b	7.6	7.8	7.7	8.0	7.5
DL6	14.0	15.0	14.6	14.6	14.3
DL8	6.1	7.3	6.8	6.9	6.0
Ave DAR	3.8	4.0	3.9	3.9	3.8

表12：

	批次16	批次17	批次18	批次19
DL0	4.1	4.1	4.2	4.0
DL2	24.6	24.5	24.7	24.2
DL4a	36.3	35.5	35.6	35.8
DL4b	7.5	8.1	8.0	8.1
DL6	14.7	14.5	14.3	15.0
DL8	7.1	7.2	7.1	7.3
Ave DAR	3.9	3.9	3.9	4.0

【0381】

實例10：貝蘭他單抗莫福汀強迫降解研究設計。

實例11-18之研究設計之概述繪示於表13中。

表13：貝蘭他單抗莫福汀強迫降解研究設計

壓力源	主要品質屬性	條件	時間點
1. 氧化條件	氧化	於25°C /50% RH下 500:1 莫耳比 (H ₂ O ₂ :ADC)培育 ¹	1、3、16及24小時
2. 化學：高pH (鹼處理)	去醯胺	於25°C /50% RH下 pH 9.0	3、7、14及21天
3. 化學：低pH (酸處理)	異構化	於25°C /50% RH下 pH 5.0	7、14及21天
4. 熱：高溫	異構化	40°C /75% RH	7、14、21及28天

壓力源	主要品質屬性	條件	時間點
5. 光暴露	氧化	Caron 光穩定性測試箱 溫度：25 ± 5°C	300 kLux-小時, 50 瓦特/m ² ; (0.25x ICH) 600 kLux-小時、100 瓦特/m ² ; (0.5x ICH) 1200 kLux- 小時、200 瓦特 /m ² ; (1x ICH) 1800 kLux- 小時、300 瓦特 /m ² ; (1.5x ICH)

1. RH：相對濕度

【0382】

實例11：氧化條件

為了產生氧化壓力樣品，將貝蘭他單抗莫福汀樣品稀釋至 10 mg/mL，並添加過氧化氫，使得過氧化氫對貝蘭他單抗莫福汀之莫耳比為 500:1。用甲硫胺酸淬滅樣品，並使用 3kDa 分子量截止過濾器 (MWCO) 更換緩衝液。

去醯胺及氧化係使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜 (肽圖譜分析 LC-MS/MS) 測定。將樣品在 6M 鹽酸胍中變性至 4.2 μg/μL 之濃度。於室溫下用 50mM DTT 還原二硫鍵 20 分鐘。添加 100mM 之碘乙酸鹽，並於室溫下與游離半胱胺酸殘基避光反應 30 分鐘。在 37°C 下用 Worthington 胰蛋白酶 (部件編號 TRTPCK) 以 0.5% 胰蛋白酶消解 15 分鐘之前，使用 BioRad 旋轉管柱 (部件編號 7326221) 更換樣品之緩衝液。將所得肽加載至 Waters 反相高效液相層析 (UPLC) 管柱 (部件編號 186003687) 上，並使用 Waters Acquity UPLC 用 0.1% 三氟乙酸中之水及乙腈梯度溶析。用 UV 檢測器及質譜儀 (例如 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL) 檢測肽。未經修飾及經修

飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算去醯胺或氧化之程度。

如實例4中所述使用表面電漿共振(SPR)量測BCMA及FcγRIIIa由貝蘭他單抗莫福汀之結合。如實例6中所述使用表面電漿共振(SPR)量測新生Fc受體(FcRn)與貝蘭他單抗莫福汀之結合。

使用參照標準#182407660A。結果之概述繪示於表14及表15中。

表14：H₂O₂處理之貝蘭他單抗莫福汀中之PTM豐度

轉譯後修飾	批次	小時	
		0	24
HC N388 去醯胺%	SLBZ4036	0.8	3.5
	SLBW3623	0.9	3.5
	SLBZ7108	0.7	3.0
HC M34 (CDRH1) 氧化%	SLBZ4036	0.2	45.1
	SLBW3623	0.4	45.4
	SLBZ7108	0.2	45.5
HC M256 氧化%	SLBZ4036	2.9	98.6
	SLBW3623	2.9	98.7
	SLBZ7108	3.5	98.3
HC M432 氧化%	SLBZ4036	0.4	94.8
	SLBW3623	0.6	95.2
	SLBZ7108	0.6	94.9

表15：H₂O₂處理之貝蘭他單抗莫福汀之結合活性

性質	批次	小時				
		0	1	3	16	24
抗原特異性結合%	SLBZ4036	92	99	94	67	62
	SLBW3623	88	99	97	74	68
	SLBZ7108	99	99	98	68	64
FcγRIIIa特異性結合%	SLBZ4036	91	93	87	70	66
	SLBW3623	89	96	92	74	70
	SLBZ7108	99	95	92	70	67
FcRn特異性結合%	SLBZ4036	93	85	73	55	52
	SLBW3623	97	86	79	58	57
	SLBZ7108	95	85	76	57	56

自HC Met 34處之氧化數據推斷，高達37%之氧化可產生至少70%之

抗原比結合活性。此係使用時間0 (0.2-0.4%)及24小時(45.1-45.5%) M34氧化樣品之線性斜率計算，該等M34氧化樣品分別具有88-99%及62-68%之抗原比結合活性。

自HC Met 256處之氧化數據推斷，高達89%之氧化可產生至少70%之FcγRIIIa比結合活性。此係使用時間0 (2.9-3.5%)及24小時(98.3-98.7%) M256氧化樣品之線性斜率計算，該等M256氧化樣品分別具有89-99%及66-70%之FcγRIIIa比結合活性。自HC Met 256處之氧化數據推斷，高達64%之氧化可產生至少70%之FcRn比結合活性。此係使用時間0 (2.9-3.5%)及24小時(98.3-98.7%) M256氧化樣品之線性斜率計算，該等M256氧化樣品分別具有93-97%及52-57%之FcRn比結合活性。

自HC Met 432處之氧化數據推斷，高達86%之氧化可產生至少70%之FcγRIIIa比結合活性。此係使用時間0 (0.4-0.6%)及24小時(94.8-95.2%) M432氧化樣品之線性斜率計算，該等M432氧化樣品分別具有88-99%及66-70%之FcγRIIIa比結合活性。自HC Met 432處之氧化數據推斷，高達61%之氧化可產生至少70%之FcRn比結合活性。此係使用時間0 (0.4-0.6%)及24小時(94.8-95.2%) M432氧化樣品之線性斜率計算，該等M432氧化樣品分別具有93-97%及52-57%之FcRn比結合活性。

【0383】

實例12：化學：高pH (鹼處理)

為了產生高pH樣品，用4mM Tris緩衝液稀釋貝蘭他單抗莫福汀樣品以調節pH至9。將樣品進一步稀釋至10 mg/mL，並於25°C/50% RH下培育高達21天。

如實例11中所述使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-

MS/MS)測定去醯胺化、異構化及氧化。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算去醯胺化、異構化或氧化之程度。

如實例4中所述使用表面電漿共振(SPR)量測BCMA及FcγRIIIa由貝蘭他單抗莫福汀之結合。如實例6中使用表面電漿共振(SPR)量測新生Fc受體(FcRn)與貝蘭他單抗莫福汀之結合。

使用參照標準#182407660A。結果概述於表16及表17中。

表16：鹼處理之貝蘭他單抗莫福汀中之PTM豐度

轉譯後修飾	批次	天	
		0	21
HC N31 去醯胺%	SLBZ4036	0.1	0.9
	SLBW3623	0.1	1.0
	SLBZ7108	0.0	1.0
HC N388 去醯胺%	SLBZ4036	0.8	10.3
	SLBW3623	0.9	10.2
	SLBZ7108	0.7	10.0
HC N393 去醯胺%	SLBZ4036	0.9	13.9
	SLBW3623	1.2	14.5
	SLBZ7108	0.9	14.5
HC D103 天冬胺酸異構化%	SLBZ4036	4.4	5.5
	SLBW3623	4.5	5.6
	SLBZ7108	4.1	5.4
HC M256 氧化%	SLBZ4036	2.9	4.6
	SLBW3623	2.9	5.1
	SLBZ7108	3.5	5.3
HC M432 氧化%	SLBZ4036	0.4	1.2
	SLBW3623	0.6	2.0
	SLBZ7108	0.6	2.1

表17：鹼處理之貝蘭他單抗莫福汀之結合活性

性質	批次	天				
		0	3	7	14	21
抗原特異性結合%	SLBZ4036	92	94	91	89	87
	SLBW3623	88	93	90	87	85
	SLBZ7108	99	96	94	92	89
FcγRIIIa特異性結合%	SLBZ4036	91	91	90	88	87
	SLBW3623	89	93	89	87	86
	SLBZ7108	99	94	92	90	89
FcRn特異性結合%	SLBZ4036	93	-	-	-	91
	SLBW3623	97	-	-	-	90
	SLBZ7108	95	-	-	-	91

預期HC Asn 388及HC Asn 393處之去醯胺可分別比報導之程度高10.3%及14.5%，而對抗原特異性結合、FcγRIIIa特異性結合及FcRn特異性結合無任何影響。

【0384】

實例13：化學：低pH (酸處理)

為了產生低pH樣品，用檸檬酸鹽緩衝液稀釋貝蘭他單抗莫福汀樣品以調節pH至5。將樣品進一步稀釋至10 mg/mL，並於25°C /50% RH下培育高達21天。

如實例11中所述使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)測定異構化、去醯胺及氧化。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算異構化、去醯胺或氧化之程度。

如實例4中所述使用表面電漿共振(SPR)量測BCMA及FcγRIIIa由貝蘭他單抗莫福汀之結合。如實例6中使用表面電漿共振(SPR)量測新生Fc受體(FcRn)與貝蘭他單抗莫福汀之結合。

使用參照標準#182407660A。結果概述於表18及表19中。

表18：酸處理之貝蘭他單抗莫福汀中之PTM豐度

轉譯後修飾	批次	天	
		0	21
HC N388 去醯胺%	SLBZ4036	0.8	2.0
	SLBW3623	0.9	2.1
	SLBZ7108	0.7	1.7
HC N393 去醯胺%	SLBZ4036	0.9	1.7
	SLBW3623	1.2	1.9
	SLBZ7108	0.9	1.6
HC D103 琥珀醯亞胺%	SLBZ4036	0.3	7.8
	SLBW3623	0.4	7.5
	SLBZ7108	0.3	7.5
HC M256 氧化%	SLBZ4036	2.9	9.7
	SLBW3623	2.9	9.3
	SLBZ7108	3.5	9.2
HC M432 氧化%	SLBZ4036	0.4	2.2
	SLBW3623	0.6	2.4
	SLBZ7108	0.6	2.2

表19：酸處理之貝蘭他單抗莫福汀之結合活性

性質	批次	天			
		0	7	14	21
抗原特異性結合%	SLBZ4036	92	86	86	81
	SLBW3623	88	86	84	79
	SLBZ7108	99	91	86	83
FcγRIIIa特異性結合%	SLBZ4036	91	93	95	94
	SLBW3623	89	90	93	91
	SLBZ7108	99	96	95	96
FcRn特異性結合%	SLBZ4036	93	-	-	95
	SLBW3623	97	-	-	94
	SLBZ7108	95	-	-	97

【0385】

實例14. 熱：高溫

為了產生熱應力樣品，將貝蘭他單抗莫福汀樣品在調配物緩衝液中稀釋至10 mg/mL，並於40°C /75% RH下培育高達28天。

如實例11中所述使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)測定異構化、去醯胺及氧化。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算異構化、去醯胺或氧化之程度。

如實例4中所述使用表面電漿共振(SPR)量測BCMA及FcγRIIIa由貝蘭他單抗莫福汀之結合。如實例6中使用表面電漿共振(SPR)量測新生Fc受體(FcRn)與貝蘭他單抗莫福汀之結合。

使用參照標準#182407660A。結果概述於表20及表21中。

表20：熱處理之貝蘭他單抗莫福汀中之PTM豐度

轉譯後修飾	批次	天	
		0	28
HC N329 去醯胺%	SLBZ4036	0.1	5.7
	SLBW3623	0.0	5.7
	SLBZ7108	0.1	5.2
HC N388 去醯胺%	SLBZ4036	0.8	3.7
	SLBW3623	0.9	3.9
	SLBZ7108	0.7	3.6
HC N393 去醯胺%	SLBZ4036	0.9	3.5
	SLBW3623	1.2	3.4
	SLBZ7108	0.9	3.2
HC D103 琥珀醯亞胺%	SLBZ4036	0.3	3.0
	SLBW3623	0.4	2.9
	SLBZ7108	0.3	3.0
HC D103 天冬胺酸異構化%	SLBZ4036	4.4	29.0
	SLBW3623	4.5	29.3
	SLBZ7108	4.1	28.7
HC M256 氧化%	SLBZ4036	2.9	5.5
	SLBW3623	2.9	5.6
	SLBZ7108	3.5	6.0

表21：熱處理之貝蘭他單抗莫福汀之結合活性

性質	批次	天				
		0	7	14	21	28
抗原特異性結合%	SLBZ4036	92	78	71	61	55
	SLBW3623	88	86	77	67	62
	SLBZ7108	99	85	76	67	61
FcγRIIIa特異性結合%	SLBZ4036	91	87	87	83	83
	SLBW3623	89	97	96	93	94
	SLBZ7108	99	94	93	91	91
FcRn特異性結合%	SLBZ4036	93	-	-	-	89
	SLBW3623	97	-	-	-	91
	SLBZ7108	95	-	-	-	93

自HC Asp 130處之異構化數據推斷，高達23%之異構化可產生至少70%之抗原比結合活性。此係使用時間0 (4.1-4.4%)及28天(28.7-29.3%) D103異構化樣品之線性斜率計算，該等D103異構化樣品分別具有88-99%及55-62%之抗原比結合活性。

【0386】

實例15 光暴露

為了產生光暴露之樣品，將貝蘭他單抗莫福汀樣品稀釋至10 mg/mL，且填充至玻璃小瓶中，並轉移至25°C下之Caron光穩定性測試箱中進行表10所示之不同程度之光暴露。

如實例11中所述使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)測定氧化、去醯胺及異構化。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算氧化、去醯胺或異構化之程度。

如實例4中所述使用表面電漿共振(SPR)量測BCMA及FcγRIIIa由貝蘭他單抗莫福汀之結合。如實例6中使用表面電漿共振(SPR)量測新生Fc

受體(FcRn)與貝蘭他單抗莫福汀之結合。

使用參照標準#182407660A。結果概述於表22及表23中。

表22：光處理之貝蘭他單抗莫福汀中之PTM豐度

轉譯後修飾	批次	對照	1.5X ICH
HC N388 去醯胺%	SLBZ4036	0.8	3.4
	SLBW3623	0.9	3.6
	SLBZ7108	0.7	3.0
HC N393 去醯胺%	SLBZ4036	0.9	2.4
	SLBW3623	1.2	2.4
	SLBZ7108	0.9	2.0
HC D103 琥珀醯亞胺%	SLBZ4036	0.3	1.3
	SLBW3623	0.4	1.3
	SLBZ7108	0.3	1.2
HC M34 (CDRH1) 氧化%	SLBZ4036	0.2	3.1
	SLBW3623	0.4	3.5
	SLBZ7108	0.2	3.7
HC M256 氧化%	SLBZ4036	2.9	27.7
	SLBW3623	2.9	29.1
	SLBZ7108	3.5	30.9
HC M432 氧化%	SLBZ4036	0.4	18.4
	SLBW3623	0.6	20.6
	SLBZ7108	0.6	22.7

表23：光處理之貝蘭他單抗莫福汀之結合活性

性質	批次	對照	0.25X ICH	0.5X ICH	1X ICH	1.5X ICH
抗原特異性結合%	SLBZ4036	92	89	80	69	60
	SLBW3623	88	88	81	68	63
	SLBZ7108	99	90	83	72	62
FcγRIIIa特異性結合%	SLBZ4036	91	93	85	79	73
	SLBW3623	89	91	87	81	77
	SLBZ7108	99	93	90	84	78
FcRn特異性結合%	SLBZ4036	93	-	-	-	78
	SLBW3623	97	-	-	-	81
	SLBZ7108	95	-	-	-	77

【0387】

實例16 C-末端裂解及N-末端焦麩胺酸

如實例11中所述使用胰蛋白酶肽圖譜分析串聯質譜(肽圖譜分析LC-MS/MS)分析若干批貝蘭他單抗的N-末端焦麩胺酸及C-末端裂解程度。未經修飾及經修飾肽之提取離子層析圖用於藉由用經修飾肽之曲線下面積除以經修飾及未修飾肽二者之曲線下總面積來計算C-末端裂解及N-末端焦麩胺酸程度。

如實例4中所述使用表面電漿共振(SPR)量測BCMA及FcγRIIIa由貝蘭他單抗之結合。如實例6中使用表面電漿共振(SPR)量測新生Fc受體(FcRn)與貝蘭他單抗莫福汀之結合。

所用參照標準係#122368059及#172405900。結果概述於表24-25中。

表24：貝蘭他單抗中之焦麩胺酸鹽及離胺酸裂解之豐度及相應活性

批次	172405773	182407670	182408599	182408314	182408902	182409958
HC Q1 - 焦麩 胺酸	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
HC K451 - 離胺酸 裂解	88.1	90.2	90.3	88.5	89.2	89.3
抗原比 結合活 性(%)：	100	104	104	106	106	105
FcγRIIIa 比結合 活性(%)	101	104	103	105	105	104

表25：貝蘭他單抗中之焦麩胺酸鹽及離胺酸裂解之豐度及相應活性

批次	122368059	122370432	152390946	162399241	172405900
HC Q1 – 焦麩胺酸	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9
HC K451 – 離胺酸裂解	93.0	96.7	94.9	95.9	90.4
抗原比結合活性(%)：	92	91	91	90	96
FcyRIIIa比結合活性(%)	93	93	94	94	100

【0388】

實例17：醣基化

分析若干批貝蘭他單抗之醣基化模式。使用超高效液相層析(UPLC)與親水相互作用液相層析(HILIC)分離及螢光檢測來測定特性。用水將樣品稀釋至10 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 之濃度，且使用New England BioLabs之PNGase F套組(目錄號P0705L)藉由PNGaseF之酶消解自貝蘭他單抗釋放聚醣。用鄰胺基苯甲醯胺(Sigma-Aldrich, 目錄號A89804)標記由PNGase F釋放之聚醣。然後使用HILIC管柱步驟純化標記之聚醣以去除過量標記溶液；加載聚醣且用水洗滌，並用乙腈溶析。然後使用Waters Glycan BEH Amide管柱(目錄號186004742)在Waters Acquity UPLC上利用甲酸銨/甲酸及乙腈梯度分離標記之聚醣。使用螢光檢測來檢測聚醣，在365 nm激發及438 nm發射。藉由用聚醣之曲線下面積除以所有檢測之聚醣之曲線下總面積來實現聚糖之定量。

所用參照標準係#122368059。結果概述於表26-27中。

表26：貝蘭他單抗之醣基化模式

批次	172405773	182407670	182408599	182408314	182408902	182409958
% G0	62.3	63.6	62.7	55.5	57.8	56.5
% G1	26.0	25.2	25.5	30.8	29.3	29.8
G0-GlcNAc	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9	1.0

表27：貝蘭他單抗之醣基化模式

批次	122368059	122370432	152390946	162399241	172405900
% G0	69.3	77.5	76.0	78.0	60.2
% G1	13.7	8.9	11.7	11.2	26.2
G0-GlcNAc	4.1	5.3	3.2	3.2	1.1

【0389】

實例18：糖工程化

測定貝蘭他單抗之富含糖之樣品對ADCC活性及結合之影響。如實例3中量測ADCC活性。如實例4中測定BCMA及FcγRIIIa結合。

對於半乳糖基化實驗，用還原之LC-MS量測醣基化。將樣品稀釋至1 mg/mL，且添加50uL 1M DTT，且於25°C或37°C下反應30分鐘，之後在可包括Micromass Q-tof之質譜儀上進行分析。使用具有水、乙腈及三氟乙酸之等度流動之粒徑篩析層析分離重鏈及輕鏈。將每條一重鏈及輕鏈之光譜相加，並使用來自Waters之MaxEnt軟體去卷積。檢測主要糖形，且自信號計數或曲線下面積估計相對量。結果概述於表28-29中。

表28：貝蘭他單抗之富含糖之樣品及相應活性

	藉由 ADCC報 導基因之 生物活性	特異性BCMA 結合活性	特異性FcγRIIIa 結合活性
對照	0.9	94	96
富含G0	1.0	98	100
富含β-N-乙醯基胺基葡萄糖苷酶 G0-GlcNAc	1.6	96	97
經PNGaseF去醯基化	0.1	95	8
對照	1.1	100	103
富含G0	0.9	97	98
富含G0-GlcNAc	0.9	100	99
富含G0-2GlcNAc	0.8	101	97
對照	1.0	98	102
富含半乳糖基化G1	1.0	97	97
富含半乳糖基化G1、G2	1.1	95	94
半乳糖基化1 hr		98	99
半乳糖基化2hr		94	95
半乳糖基化4hr		93	94

表29：貝蘭他單抗之富含糖之樣品的豐度(%)

	G0	G1	G2	G0- GlcNAc	G0- 2GlcNAc
對照	79.7	11.5	ND	ND	ND
富含G0	92.0	0.9	ND	ND	ND
富含β-N-乙醯基胺基葡萄 糖苷酶 G0-GlcNAc	42.0	6.9	ND	29.1	ND
經PNGaseF去醯基化	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
對照	76.0	23.2	ND	0	ND
富含G0	99.2	0	ND	0.8	ND
富含G0-GlcNAc	8.9	3.2	ND	43	38.5
富含G0-2GlcNAc	0	0	ND	3.2	88.1
對照	63	26.1	3	ND	ND

富含半乳糖基化G1	16	58	24	ND	ND
富含半乳糖基化G1、G2	5	54	39	ND	ND
半乳糖基化1 hr	0	31	67	ND	ND
半乳糖基化2hr	0	14	83	ND	ND
半乳糖基化4hr	0	5	92	ND	ND

【0390】

實例19： 可耐受範圍

藉由使用表11至表18之數據針對第一及最後時間點(第21天或第28天，與條件相關)測定可耐受範圍(70-130%活性)。結合數據針對相關轉譯後修飾之相對百分比作圖以確定關係之斜率。使用此資訊，計算每一轉譯後修飾之預測程度，以獲得至少70%之結合量測值。此外推之結果概述於表30中。報導之趨勢廣泛反映利用貝蘭他單抗或貝蘭他單抗莫福汀觀察到之觀察結果。

表30：貝蘭他單抗及貝蘭他單抗莫福汀之功能變體之數據的外推

轉譯後修飾	產物相關物質		產物相關雜質			
	參照標準% (測試之強迫 降解最大%)	產生70- 130%活 性(抗原 / FcγRIIIa / FcRn 結合)之 可耐受 範圍	參照標準 % (測試 之強迫降 解最大%)	產生70- 130%活 性(抗原 結合)之 可耐受 範圍	產生70- 130%活 性 (FcγRIIIa 結合)之 可耐受 範圍	產生70- 130%活 性(FcRn 結合)之 可耐受 範圍
異構化			HC D103 ≤7% (29.3%)	≤23%		
氧化			HC M34 ≤2% (45.5%)	≤37%		
			HC M256 ≤5% (98.7%)		≤89%	≤64%

			HC M432 ≤2% (95.2%)		≤86%	≤61%
去醯胺	HC N388 ≤ 2% (10.3%)	0-100%				
	HC N393 ≤ 2% (14.5%)	0-100%				
裁剪	HC C-末端離 胺酸88.1- 96.7%裂解	0-100%				
Cyclization	HC N-末端焦 麩胺酸鹽 100%	0-100%				
醣基化	G0 55.5- 80.0% (99.2%)	0-100%				
	G1 8.9-30.8% (58%)	0-100%				
	難以檢測/拆 分之G2 (39-92%)	0-100%				
	G0-GlcNac 0.9-5.5% (43%)	0-100%				
	難以檢測/解 析之G0- 2GlcNac(38.5- 88.1%)	0-100%				

【0391】

實例20： 降解產物概述

在對貝蘭他單抗莫福汀活性沒有影響之不同強迫降解條件下觀察到之降解產物之盛行率概述如下(表31)。

表31：不影響貝蘭他單抗莫福汀之功效的降解產物

條件	對抗原結合沒有影響之觀察到之降解程度			
	異構化	去醯胺	氧化	抗原特異性結合
	無應激	HC Asp-iso 103 4.1-4.4% HC Asp-suc 103 0.3-0.4%	HC Asn 388 = 0.7-0.9% HC Asn 393 = 0.9-1.2%	HC Met 34 = 0.2-0.4% HC Met 256 = 2.9-3.5% HC Met 432 = 0.4-0.6%
氧化 (過氧化物 氧化)		HC Asn 388 = 0.7-0.9% HC Asn 393 = 0.9-1.2%	HC Met 34 = 0.2-0.4% HC Met 256 = 2.9-3.5% HC Met 432 = 0.4-0.6%	88-99% (T0)
化學：高 pH (鹼處 理)	HC Asp-iso 103 5.4-5.6%	HC Asn 388 = 10.0-10.3% HC Asn 393 = 13.9-14.5% HC Asn 31 = 1%	HC Met 256 = 4.6-5.3% HC Met 432 = 1.2-2.1%	85-89% (pH 9.0, 21天)
化學：低 pH (酸處 理)	HC Asp-suc 103 7.5-7.8%	HC Asn 388 = 1.7-2.1% HC Asn 393 < 1.6-1.9%	HC Met 256 = 9.2-9.7% HC Met 432 = 2.2-2.4%	79-83% (pH 5.0, 21天)
熱：高溫	HC Asp-iso 103 4.1-4.4% HC Asp-suc 103 0.3-0.4%	HC Asn 388 = 0.7-0.9% HC Asn 393 = 0.9-1.2% HC Asn 329 = 0.1%	HC Met 256 = 2.9-3.5%	88-99% (T0)
光暴露	HC Asp-suc 103 0.3-0.4%	HC Asn 388 = 0.7-0.9% HC Asn 393 = 0.9-1.2%	HC Met 34 = 0.2-0.4% HC Met 256 = 2.9-3.5% HC Met 432 = 0.4-0.6%	88-99% (T0)

【0392】

實例21

實例21至26中之貝蘭他單抗強迫降解之研究設計的概述繪示於表32中。方法與上述實例11-18中針對貝蘭他單抗莫福汀所述之方法大致相似(除非另有說明)。

表32：貝蘭他單抗強迫降解研究設計

壓力源	主要品質屬性	條件	時間點
1. 氧化條件	氧化	於25°C /60% RH下 500:1 莫耳比 (H ₂ O ₂ :mAb) 培育 ¹	1、3、16及24小時
2. 化學：高pH (鹼處理)	去醯胺	於25°C /50% RH下 pH 9.0	3、7、14、21及28天
3. 化學：低pH (酸處理)	片段化及異構化	於25°C /50% RH下 pH 3.5	3、7、14、21及28天
4. 熱：高溫	片段化、聚集及 異構化	40°C /75% RH	3、7、14、21及28天
5. 光暴露	聚集及氧化	具有氙光之Suntest XLS光室。 溫度：25 ± 5°C	300 kLux-hours, 50瓦 特/m ² ；(0.25x ICH) 600 kLux-小時、100 瓦特/m ² ；(0.5x ICH) 1200 kLux-小時、200 瓦特/m ² ；(1x ICH) 1800 kLux-小時、300 瓦特/m ² ；(1.5x ICH)

1. RH：相對濕度

【0393】

實例22：貝蘭他單抗氧化條件

24小時後，HC M256之氧化自約2%增加至約98%，且M432之氧化自約1%增加至約96%。SPR對FcγRIIIa之特異性結合降低21-25%且FcRn結合降低10-18%。Fc中之氧化可能改變貝蘭他單抗對FcγRIIIa及FcRn之

結合活性。24小時後，CDR1中HC M34之氧化自約0.3%增加至47.7-48.5%，在分析可變性內不導致抗原結合之變化。在整個此研究中，半胱胺酸及色胺酸氧化程度低，且未檢測到其他顯著轉譯後修飾。

【0394】

實例23：鹼處理之貝蘭他單抗

28天後觀察到HC D103異構化自約3.5%增加至約6.5%。28天後，HC N31去醯胺自0.1%增加至約2.5%；HC N388去醯胺自約2.0%增加至約10%，且HC N393去醯胺自約1.7%增加至約18.5%。另外，在pH 9應激之28天貝蘭他單抗中亦觀察到HC M256氧化自約2.2%增加至約3.7%。cIEF分析顯示酸性變體自約25%增加至約62%；及鹼性變體自約9%降低至約4.5%（參見下表33）。針對抗原、FcγRIIIa及FcRn特異性結合觀察到之所有變化皆在分析可變性內；因此，對於pH 9.0應激之貝蘭他單抗，在第28天時，SPR之結合相當。

表33：鹼處理之貝蘭他單抗之cIEF結果

變體	批次	天					
		0	3	7	14	21	28
總酸性%	172402762	24.8	30.1	37.5	46.9	55.4	61.4
	182411532	25.2	31.1	37.1	45.8	56.2	63.9
	182411322	25.9	26.6	37.7	45.9	55.2	63.4
主要%	172402762	67.4	62.5	56.1	48.3	39.9	33.9
	182411532	65.1	60.9	55.1	46.7	38.7	31.2
	182411322	64.7	62.9	54.7	47.1	39.4	32.5
總鹼性%	172402762	7.9	7.4	6.4	4.8	4.7	4.7
	182411532	9.6	8.0	7.8	7.5	5.0	4.9
	182411322	9.4	10.5	7.5	6.9	5.3	4.1

【0395】

實例24：酸處理之貝蘭他單抗

28天後片段自0.8%增加至2.3-2.7%。28天後觀察到HC D103處琥珀醯亞胺形成自0.2%增加至4.0%，且HC D103異構化自約3.5%增加至約5.8%。除了天冬胺酸異構化外，在pH 3.5應激之28天貝蘭他單抗中亦觀察到HC M256氧化自約2.2%增加至約3.7%。cIEF分析顯示酸性變體自約25%增加至約28%；以及鹼性變體自約9%增加至約13%（參見下表34）。觀察到之抗原、FcγRIIIa及FcRn特異性結合之所有變化皆在分析可變性內；因此，對於pH 3.5應激之貝蘭他單抗，第28天後，SPR之結合相當。

表34：酸處理之貝蘭他單抗之cIEF結果

變體	批次	天					
		0	3	7	14	21	28
總酸性%	172402762	24.8	26.3	26.8	27.5	27.5	27.5
	182411532	25.2	26.3	27.4	27.7	28.8	30.0
	182411322	25.9	31.2	25.7	26.6	27.5	27.9
主要%	172402762	67.4	64.8	63.4	61.5	61.5	58.5
	182411532	65.1	63.8	60.5	58.8	59.3	57.5
	182411322	64.7	60.4	62.2	60.8	59.8	59.2
總鹼性%	172402762	7.9	8.9	9.8	11.0	11.1	14.0
	182411532	9.6	9.9	12.2	13.5	11.9	12.5
	182411322	9.4	8.4	12.1	12.6	12.7	13.0

【0396】

實例25：熱處理之貝蘭他單抗

28天後片段自0.8%增加至2.2-2.3%。聚集體%沒有變化。28天後觀察到HC D103處琥珀醯亞胺形成自0.2%增加至2.2%，且HC D103異構化自約3.5%增加至約29%。除了天冬胺酸異構化外，在熱應激之28天貝蘭他單抗中亦觀察到HC M256氧化自約2.2%增加至約5.3%，及HC M432氧

化自約1%增加至2%。28天後，HC N329去醯胺自約0%增加至約7%，HC N388去醯胺自約2.0%增加至約2.5%，HC N393去醯胺自約1.7%增加至約2.6%。28天時抗原特異性結合降低至63-67%，此與HC D103異構化之增加一致，此已顯示影響抗原結合。FcγRIIIa及FcRn特異性結合中觀察到之變化在分析可變性內。

【0397】

實例26：光處理之貝蘭他單抗

片段在1.5X ICH下自0.8%增加至1.5%，且聚集體自約1%增加至6.5-7.5%。在1.5X ICH下，HC M34氧化自約0.3%增加至1.6-2.1%，HC M256氧化自約2.2%增加至18.4-25.1%，且HC M432氧化自約1%增加至13.7-19.5%。cIEF分析顯示酸性變體自約25%增加至約34%；以及鹼性變體中沒有變化(參見下表35)。觀察到之抗原、FcγRIIIa及FcRn特異性結合之所有變化皆在分析可變性內；因此，對於pH 3.5應激之貝蘭他單抗，第28天後，SPR之結合相當。

表35：光處理之貝蘭他單抗之cIEF結果

變體	批次	處理				
		對照	0.25X ICH	0.5X ICH	1X ICH	1.5X ICH
總酸性%	172402762	24.8	24.9	25.0	30.9	33.9
	182411532	25.2	28.2	30.0	31.2	34.9
	182411322	25.9	27.8	29.2	32.2	34.4
主要%	172402762	67.4	66.9	66.6	60.8	58.9
	182411532	65.1	61.8	60.9	59.2	56.6
	182411322	64.7	62.2	61.1	57.8	56.3
總鹼性%	172402762	7.9	8.2	8.4	8.3	7.2
	182411532	9.6	10.0	9.1	9.6	8.6
	182411322	9.4	10.0	9.7	10.0	9.3

貝蘭他單抗強迫降解研究顯示與上述貝蘭他單抗莫福汀強迫降解研究一致之結果，唯一例外係在分析可變性內，HC M34處高達48.5%之氧化不導致抗原結合之變化。

注意到，對於貝蘭他單抗莫福汀未提供cIEF數據，此乃因載藥量有助於電荷分佈，而對於貝蘭他單抗，cIEF有效地將酸性及鹼性變體與主要物質分離(參見圖4)。

【0398】

序列表

SEQ. ID. NO. 1 – CDRH1

NYWMH

SEQ. ID. NO. 2 : CDRH2

ATYRGHSPTYYNQKFKG

SEQ. ID. NO. 3 : CDRH3

GAIYDGYDVLDN

SEQ. ID. NO. 4 : CDRL1

SASQDISNYLN

SEQ. ID. NO. 5 : CDRL2

YTSNLHS

SEQ. ID. NO. 6 : CDRL3

QQYRKLPWT

SEQ. ID. NO. 7 : 重鏈可變區(CDR加下劃線)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAP

GQGLEWMGATYRGH

SDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
GAIYDGYDVLDNWGQGLVTVSS

SED. ID. NO. 8 : 輕鏈可變區(CDR加下劃線)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSASQDISNYLNWYQQKPGKAP
 KLLIYYTSNLHSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYR
KLPWTFGQGTKLEIKR

SEQ. ID. NO. 9 : 重鏈區(CDR加下劃線)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAP
 GQGLEWMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLR
 SEDTAVYYCARGGAIYDGYDVLDNWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLA
 PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT

FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
 KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK

TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSGDSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ. ID. NO. 10 : 輕鏈區(CDR加下劃線)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSASQDISNYLNWYQQKPGKAP
 KLLIYYTSNLHSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYR
KLPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP

SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYLSST

LTLISKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ. ID. NO. 11 : 具有D103N之重鏈區(CDR加下劃線)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAP
GQGLEWMGATYRGH

SDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
GAIYNGYDVLDNWGQG

TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHT

FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPC

PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAK

TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSGDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ. ID. NO. 12 : 具有N388D之重鏈區(CDR加下劃線)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAP
GQGLEWMGATYRGH

SDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR

GAIYDGYDVLDNWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT

FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK

TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNY
KTTTPVLDS DGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ. ID. NO. 13 : 具有N393D之重鏈區(CDR加下劃線)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSNYWMHWVRQAP
GQGLEWMGATYRGH

SDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR

GAIYDGYDVLDNWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT

FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK

TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEDNY
KTTTPVLDS DGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ. ID. NO. 14 : 具有N388D及N393D之重鏈區(CDR加下劃線)

VQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPG

QGLEWMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS

EDTAVYYCARGAIYDGVDVLDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP

SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

TCPPCP

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK

FNWYVDGVEVHNAKT

KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI

EKTISKAKGQPREPQV

YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGGQPEDNYK

TTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【序列表】

<110> 英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產發展有限公司(GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED)

<120> 生物醫藥組合物及相關方法

<150> US 62/883,451

<151> 2019-08-06

<150> US 62/948,432

<151> 2019-12-16

<150> US 62/984,110

<151> 2020-03-02

<160> 14

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 1

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 2

Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 3

I867020

Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 4

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 5

Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser
1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 6

Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe

I867020

50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 8
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 9
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 9
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35	40	45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
145	150	155
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		

<223> 人工合成序列

<400> 11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

I867020

370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 12

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 12

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 13

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 13

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

<210> 14

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 14

```

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
 1           5           10           15
Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Trp
           20           25           30
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
           35           40           45
Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 50           55           60
Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 65           70           75           80
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
           85           90           95
Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly Gln
           100           105           110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
           115           120           125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
           130           135           140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
           145           150           155           160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
           165           170           175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
           180           185           190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
           195           200           205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
           210           215           220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
           225           230           235           240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
           245           250           255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
           260           265           270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
           275           280           285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
           290           295           300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
           305           310           315           320

```

I867020

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種包含抗BCMA抗體變體之組合物，其中該抗體變體包含SEQ ID NO: 9或11之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 10之輕鏈胺基酸序列，其中基於該組合物中100%抗體之總量，該組合物包含0.1-25%之在重鏈CDRH3之103處為異天冬胺酸鹽(iso-D)之異構化變體、0.1-40%之在重鏈CDRH1之34處為氧化甲硫胺酸(oxi-M)之氧化變體，以及 $\leq 65\%$ 之在重鏈M256處之氧化及/或 $\leq 60\%$ 之在重鏈M432處之氧化。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中該組合物包含含有選自由以下組成之群之至少一者之抗體變體：N388及/或N393處之重鏈去醯胺化、CDRH3處之D103轉成N103、C-末端離胺酸裂解及N-末端麩醯胺酸轉化成焦麩胺酸。

【請求項3】

如請求項1之組合物，其中基於該組合物中100%抗體之總量，該組合物包含含有選自由以下組成之群之至少一者之抗體變體：在N388及/或N393處最多100%之去醯胺化、在CDRH3處最多100%之N103、最多100%之C-末端離胺酸裂解及最多100%之N-末端麩醯胺酸轉化成焦麩胺酸。

【請求項4】

如請求項1之組合物，其中該組合物包含任何百分比之糖型G0、G1、G2、G0-GlcNac或G0-2GlcNac。

【請求項5】

如請求項1之組合物，其中該抗BCMA抗體係貝蘭他單抗

(belantamab)。

【請求項6】

如請求項1之組合物，其中該抗BCMA抗體係結合至細胞毒性劑以形成抗體-藥物結合物。

【請求項7】

如請求項6之組合物，其中該抗體-藥物結合物係貝蘭他單抗莫福汀(belantamab mafodotin)。

【請求項8】

如請求項6之組合物，其中DL2之百分比係至少約30%或15%至27%；DL4a之百分比係至少約30%；DL4b之百分比係至少約5%；DL6之百分比係至少約10%；及/或DL8之百分比係至少約1%。

【請求項9】

如請求項6之組合物，其中DL2之百分比係15%至32%；DL4a之百分比係30%至40%；DL4b之百分比係5%至10%；DL6之百分比係10%至20%；及/或DL8之百分比係4%至15%。

【請求項10】

如請求項9之組合物，其中DL4a之百分比係35%至38%；DL4b之百分比係7%至9%；DL6之百分比係14%至20%；及/或DL8之百分比係6.0%至12.0%。

【請求項11】

如請求項6之組合物，其中平均DAR係2.1至5.7。

【請求項12】

如請求項6之組合物，其中DL0之百分比小於或等於約5%。

【請求項13】

如請求項6之組合物，其中DL0之百分比小於或等於約10%。

【請求項14】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之組合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項15】

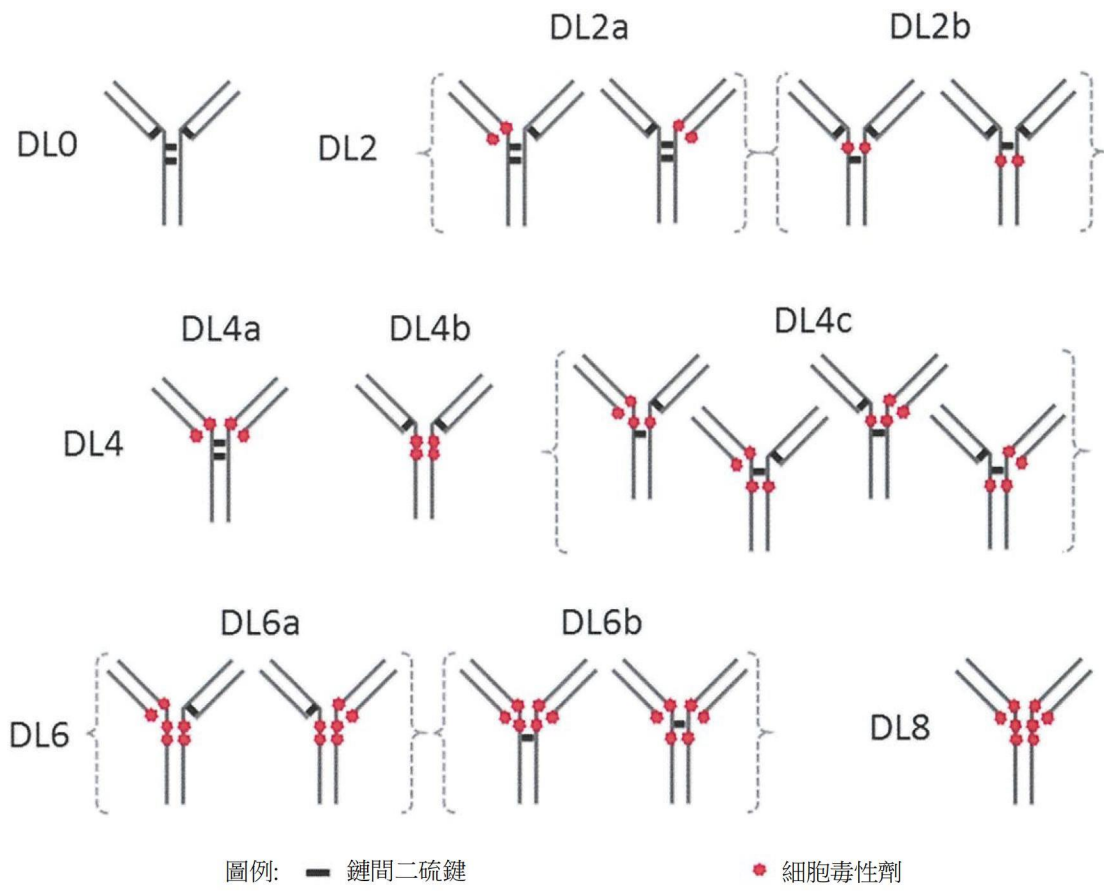
一種調配物，其包含如請求項14之醫藥組合物，其包含約20 mg/mL至約60 mg/mL之抗BCMA抗原結合蛋白、約10 mM至約30 mM之檸檬酸鹽緩衝液、約120 mM至約240 mM之海藻糖、約0.01 mM至約0.1 mM之EDTA、約0.01%至約0.05%之聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，pH為約5.9至約6.5。

【請求項16】

一種如請求項1至13中任一項之組合物、如請求項14之醫藥組合物或如請求項15之調配物之用途，其係用於製造治療癌症之醫藥品。

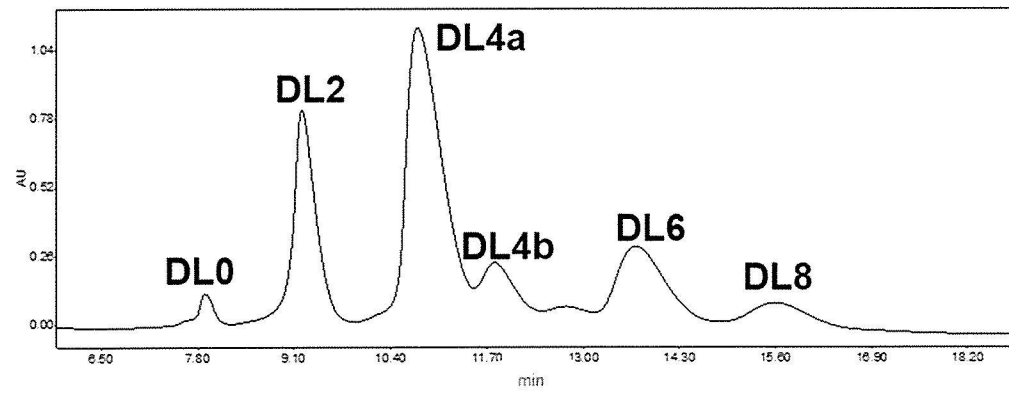
【發明圖式】

ADC組合物中DL物質之異質混合物



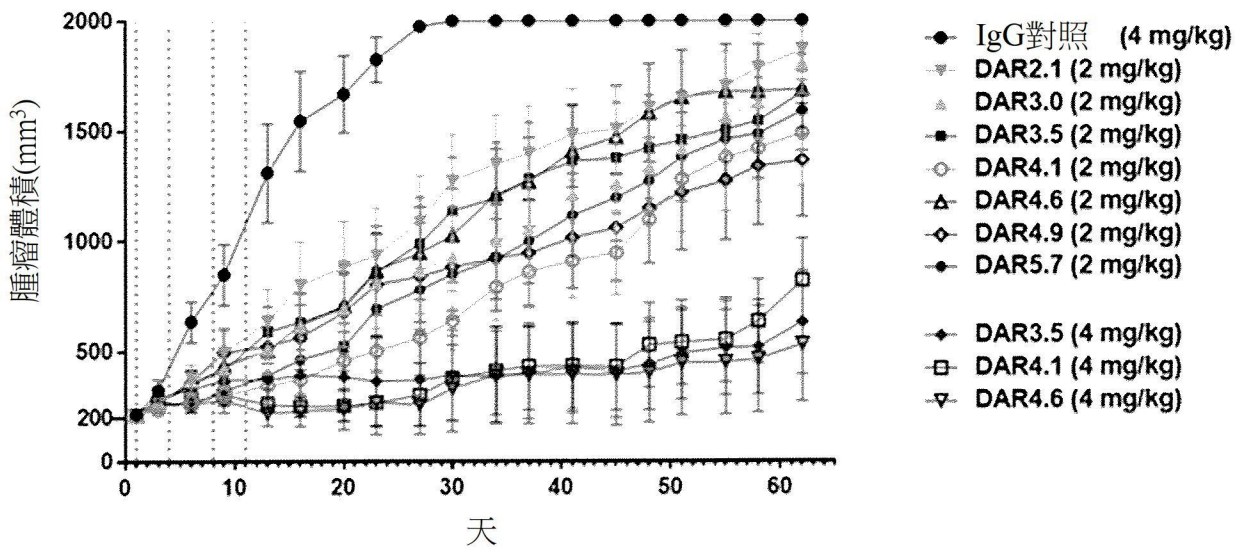
【圖1】

ADC組合物中DL分佈之HIC峰表徵

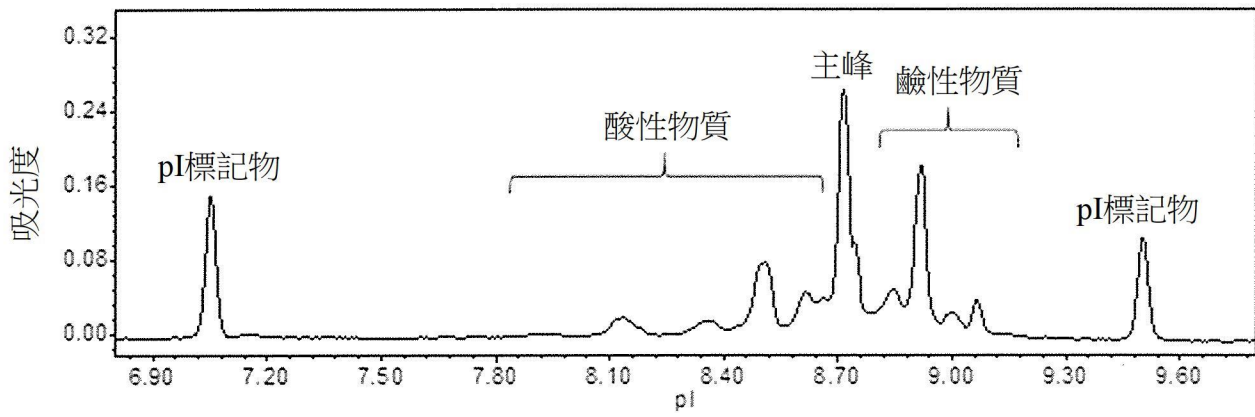


【圖2】

異種移植模型中平均DAR對腫瘤體積之影響



【圖3】



【圖4】