202210504

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202210504 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：110119505 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 05 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/10 (2006.01)* *C12N15/50 (2006.01)*
C12N15/85 (2006.01) *A61K39/00 (2006.01)*
A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2020/05/29 歐洲專利局 20177354.6
2020/06/25 歐洲專利局 20182325.9
2020/12/11 歐洲專利局 20213562.0

(71)申請人：德國科隆大學 (德國) UNIVERSITAET ZU KOELN (DE)
德國
德國馬爾堡菲利普大學 (德國) PHILIPPS-UNIVERSITAET MARBURG (DE)
德國

(72)發明人：貝克 斯蒂芬 BECKER, STEPHAN (DE)；格魯爾 亨寧 GRUELL, HENNING (DE)；克萊因 弗洛里安 KLEIN, FLORIAN (DE)；克里爾 克里斯托夫 KREER, CHRISTOPH (DE)；策納 馬蒂亞斯 ZEHNER, MATTHIAS (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：13 共 179 頁

(54)名稱

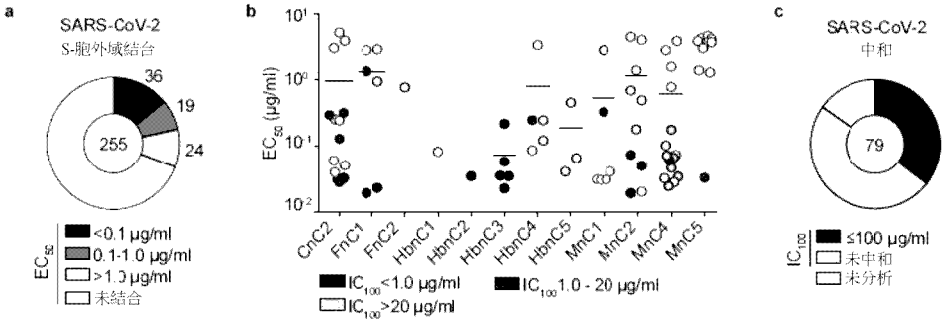
對抗 SARS 相關冠狀病毒之中和抗體

(57)摘要

本發明係關於對抗 SARS 相關冠狀病毒之抗體或其抗原結合片段、包含此類抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物、包含此類抗體或其抗原結合片段之套組，及該等單株抗體或其抗原結合片段與該醫藥組合物及該套組作為藥物，及用於治療或預防因 SARS 相關冠狀病毒引起之疾病。

The present invention relates to antibodies or antigen-binding fragments thereof against SARS-related coronavirus, a pharmaceutical composition comprising such antibodies or antigen-binding fragments thereof, a kit comprising such antibodies or antigen-binding fragments thereof, and the monoclonal antibodies or antigen-binding fragments thereof and the pharmaceutical composition and the kit for use as a medicament, and in the treatment or prevention of a disease caused by SARS-related coronavirus.

指定代表圖：


a
SARS-CoV-2
S-胞外域結合
36
19
24
255
EC50
<0.1 μg/ml
0.1-1.0 μg/ml
>1.0 μg/ml
未結合
b
EC50 (μg/ml)
CnC2
FnC1
FnC2
HbnC1
HbnC2
HbnC3
HbnC4
HbnC5
MnC1
MnC2
MnC4
MnC5
IC100<1.0 μg/ml
IC100 1.0 - 20 μg/ml
IC100>20 μg/ml
c
SARS-CoV-2
中和
79
IC100
≤100 μg/ml
未中和
未分析

【圖1】

202211504
專利案號：110119505
202210504

【發明摘要】

【中文發明名稱】

對抗SARS相關冠狀病毒之中和抗體

【英文發明名稱】

NEUTRALIZING ANTIBODIES AGAINST SARS-RELATED CORONAVIRUS

【中文】

本發明係關於對抗SARS相關冠狀病毒之抗體或其抗原結合片段、包含此類抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物、包含此類抗體或其抗原結合片段之套組，及該等單株抗體或其抗原結合片段與該醫藥組合物及該套組作為藥物，及用於治療或預防因SARS相關冠狀病毒引起之疾病。

【英文】

The present invention relates to antibodies or antigen-binding fragments thereof against SARS-related coronavirus, a pharmaceutical composition comprising such antibodies or antigen-binding fragments thereof, a kit comprising such antibodies or antigen-binding fragments thereof, and the monoclonal antibodies or antigen-binding fragments thereof and the pharmaceutical composition and the kit for use as a medicament, and in the treatment or prevention of a disease caused by SARS-related coronavirus.

【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】

對抗SARS相關冠狀病毒之中和抗體

【英文發明名稱】

NEUTRALIZING ANTIBODIES AGAINST SARS-RELATED CORONAVIRUS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於對抗SARS相關冠狀病毒之抗體或其抗原結合片段、包含此類抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物、包含此類抗體或其抗原結合片段之套組，及該等抗體或其抗原結合片段及該醫藥組合物及該套組作為藥物，及用於治療或預防由SARS相關冠狀病毒引起之疾病。

【先前技術】

【0002】 新穎且高致病性之冠狀病毒(嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2，SARS-CoV-2)之出現及其迅速國際傳播構成重度全球公共衛生緊急事件(global public health emergency)。類似於感染其他高致病性冠狀病毒株(諸如在2003年出現的嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒(SARS-CoV)或在2012年出現的中東呼吸道症候群冠狀病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus) (MERS-CoV))的個體，感染SARS-CoV-2的患者可表現為一系列症狀，包括乾咳、發熱、頭痛、呼吸困難及肺炎，估計死亡率在3至5%之範圍內。

【0003】 自2019年12月首次爆發以來，SARS-CoV-2已傳播至全球總共217個國家、地區及領土。截至2020年5月27日，全球已確認5,488,825例病毒感染，其中349,095例確認受感染的患者死亡

(https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019)。

【0004】 為因應在2020年演變為全球大流行且已被WHO宣佈為全球大流行之病毒之傳播，世界各地的各個城市及國家均在不同程度上處於封鎖(lockdown)以將繼續傳播最小化。2020年的SARS-CoV-2大流行已導致對公共衛生、社會生活及世界經濟產生前所未有的影響。

【0005】 由於未獲得經批准之藥物及疫苗應對此次爆發，故迫切需要對抗COVID-19治療及預防之新選項。因此，解碼SARS-CoV-2免疫性以開發疫苗及有效抗病毒藥物係迫切健康需求。

【0006】 單株抗體(mAb)已證實可有效靶向且中和病毒諸如伊波拉病毒(Ebola virus)、呼吸道融合病毒(RSV)或人類免疫缺陷病毒1 (HIV-1)。SARS-CoV-2病毒粒子之表面上抗體介導之反應之最突出標靶為同源三聚物刺突(S)蛋白。S蛋白透過受體結合域(RBD)與血管收縮素轉化酶2(ACE2)之相互作用來促進細胞進入。靶向S蛋白之單株人類抗體因此對於預防及治療COVID-19具有很高的價值。

【0007】 雖然最近已公開在不同實驗設置中顯示對抗SARS-CoV-2之中和活性之少數抗體之有前景的資料(主要是呈未經正式同行評審之預印本(pre-print)之形式)，但此等資料缺乏所測試抗體之胺基酸序列之公開可用性，缺乏該等抗體之對抗活病毒之中和活性、自體反應性或自反應性(self-reactivity)之實驗證據，或顯示對抗活SARS-CoV-2病毒之相對低中和效力。

【0008】 由於以上提及的缺點，因此仍需要對抗SARS相關冠狀病毒之人類抗體，其相較於足夠詳細地公開的公開可用抗體不顯示自體反應性且具有對抗活病毒之優異中和效力。

【0009】 因此，本發明之一個目標係提供對抗SARS相關冠狀病毒之新穎單株抗體，該等抗體未顯示出自體反應性且具有對抗活病毒之極佳中和效力。本發明之另一個目標係提供對抗SARS相關冠狀病毒之新穎單株抗體，該抗體可用於治療或預防人類或動物個體因SARS相關冠狀病毒引起之疾病以及用於預防人類或動物個體感染SARS相關冠狀病毒。

【發明內容】

【0010】 此等目標已藉由如下文所指明的本發明態樣來解決。

【0011】 根據本發明第一態樣，提供一種對抗SARS相關冠狀病毒之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自包括以下之群之一種抗體之重鏈CDR1至CDR3及輕鏈CDR1至CDR3胺基酸序列：HbnC3t1p1_C6 (具有SEQ ID No. 1之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 2之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_G4 (具有SEQ ID No. 3之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 4之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_B10 (具有SEQ ID No. 5之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 6之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t2p1_C11 (具有SEQ ID No. 7之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 8之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_D4 (具有SEQ ID No. 9之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 10之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_G5 (具有SEQ ID No. 11之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 12之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_C6 (具有SEQ ID No. 13之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 14之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_B3 (具有SEQ ID No. 15之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 16之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_A3 (具有SEQ ID No. 17之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID

No. 18之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B4 (具有SEQ ID No. 19之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 20之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_F4 (具有SEQ ID No. 21之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 22之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC2t1p2_D9 (具有SEQ ID No. 23之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 24之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC5t2p1_G1 (具有SEQ ID No. 25之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 26之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E12 (具有SEQ ID No. 27之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 28之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_D6 (具有SEQ ID No. 29之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 30之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_C5 (具有SEQ ID No. 31之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 32之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E8 (具有SEQ ID No. 33之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 34之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC1t3p1_G9 (具有SEQ ID No. 35之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 36之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC4t1p1_D5 (具有SEQ ID No. 37之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 38之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B10 (具有SEQ ID No. 39之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 40之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_G6 (具有SEQ ID No. 41之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 42之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t1p2_A5 (具有SEQ ID No. 43之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 44之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_D10 (具有SEQ ID No. 45之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 46之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p2_A4 (具有SEQ ID No. 47之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 48之可變區輕鏈胺基酸序列)、

MnC4t1p1_A10 (具有SEQ ID No. 49之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 50之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_E6 (具有SEQ ID No. 51之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 52之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A11 (具有SEQ ID No. 53之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 54之可變區輕鏈胺基酸序列)及MnC4t2p1_F5 (具有SEQ ID No. 55之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 56之可變區輕鏈胺基酸序列)，較佳地，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自包括以下之群之抗體中之一者之重鏈CDR1至CDR3及輕鏈CDR1至CDR3胺基酸序列：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11、FnC1t2p1_D4、FnC1t2p1_G5、HbnC3t1p2_C6、MnC4t2p1_B3、MnC2t1p1_A3、CnC2t1p1_B4、HbnC3t1p1_F4及HbnC2t1p2_D9，更佳係選自包括以下之群之一種抗體之重鏈CDR1至CDR3及輕鏈CDR1至CDR3胺基酸序列：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11及FnC1t2p1_D4。

【0012】在本發明第一態樣之一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含選自包括以下之群之一種抗體之可變區重鏈序列及可變區輕鏈序列之組合：HbnC3t1p1_C6 (具有SEQ ID No. 1之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 2之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_G4 (具有SEQ ID No. 3之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 4之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_B10 (具有SEQ ID No. 5之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 6之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t2p1_C11 (具有SEQ ID No. 7之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 8之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_D4 (具有SEQ ID No. 9之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No.

10之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_G5 (具有SEQ ID No. 11之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 12之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_C6 (具有SEQ ID No. 13之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 14之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_B3 (具有SEQ ID No. 15之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 16之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_A3 (具有SEQ ID No. 17之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 18之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B4 (具有SEQ ID No. 19之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 20之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_F4 (具有SEQ ID No. 21之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 22之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC2t1p2_D9 (具有SEQ ID No. 23之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 24之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC5t2p1_G1 (具有SEQ ID No. 25之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 26之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E12 (具有SEQ ID No. 27之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 28之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_D6 (具有SEQ ID No. 29之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 30之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_C5 (具有SEQ ID No. 31之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 32之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E8 (具有SEQ ID No. 33之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 34之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC1t3p1_G9 (具有SEQ ID No. 35之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 36之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC4t1p1_D5 (具有SEQ ID No. 37之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 38之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B10 (具有SEQ ID No. 39之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 40之可變區輕鏈胺基酸序列),

CnC2t1p1_G6 (具有SEQ ID No. 41之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 42之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t1p2_A5 (具有SEQ ID No. 43之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 44之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_D10 (具有SEQ ID No. 45之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 46之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p2_A4 (具有SEQ ID No. 47之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 48之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A10 (具有SEQ ID No. 49之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 50之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_E6 (具有SEQ ID No. 51之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 52之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A11 (具有SEQ ID No. 53之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 54之可變區輕鏈胺基酸序列)及MnC4t2p1_F5 (具有SEQ ID No. 55之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 56之可變區輕鏈胺基酸序列)，較佳係選自包括以下之群之一種抗體之可變區重鏈序列及可變區輕鏈序列之組合：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11、FnC1t2p1_D4、FnC1t2p1_G5、HbnC3t1p2_C6、MnC4t2p1_B3、MnC2t1p1_A3、CnC2t1p1_B4、HbnC3t1p1_F4及HbnC2t1p2_D9，更佳係選自包括以下之群之一種抗體之可變區重鏈序列及可變區輕鏈序列之組合：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11及FnC1t2p1_D4。

【0013】 根據本發明第一態樣之另一個實施例，該SARS相關冠狀病毒株為嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)。

【0014】 根據本發明第一態樣之又一個實施例，該抗體或抗原結合片段係對抗SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之胞外域，較佳係對抗病毒分離株

Wuhan-Hu-1之融合前穩定變體中SARS-CoV-2之刺突(S)同源三聚物之胞外域，如在Wrapp等人，Science (2020) 10.1126/science.abb2507 (SEQ ID NO. 57)中所述，更佳係對抗SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之受體結合域(RBD)，甚至更佳係對抗具有SEQ ID NO.58之序列之RBD。

【0015】 根據本發明第一態樣之關於中和效力之另一個實施例中，基於Koch等人，*Lancet Infect. Dis.* (2020) doi:10.1016/s1473-3099(20)30248-6中描述之檢定，在37℃下共培養病毒及抗體共培養1小時後，當在病毒中和測試中使用100 $TCID_{50}$的SARS-CoV-2施用至VeroE6細胞來測試時，該抗體或其抗原結合片段展現小於10 μg/ml之對抗VeroE6細胞上的真實SARS-CoV-2分離株BavPat1/2020之中和效力(IC_{100}；導致完全不存在細胞病變效應之最低抗體劑量)。

【0016】 根據關於中和效力之本發明第一態樣之另一實施例中，該抗體或其抗原結合片段展現小於1 μg/ml之中和效力。

【0017】 根據關於中和效力之本發明第一態樣之另一實施例中，該抗體或其抗原結合片段展現小於0.5 μg/ml之中和效力。

【0018】 根據關於中和效力之本發明第一態樣之其他實施例中，該抗體或其抗原結合片段展現0.25 μg/ml或更小之中和效力。

【0019】 在本發明之另一個實施例中，當使用濃度為100 μg/ml之抗體或其抗原結合片段之抗核抗體(ANA)測試套組(NOVA-Lite HEp-2 ANA套組；Inova Diagnostics)針對透化HEp-2細胞進行測試時，該抗體或其抗原結合片段沒有展現定義為可偵測之結合之自體反應性。

【0020】 本發明第一態樣之另一個實施例係對抗SARS相關冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)之刺突蛋白之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或

其抗原結合片段包含重鏈可變區且進一步包含輕鏈可變區，該重鏈可變區包含序列SEQ ID NO: 119之CDR1、序列SEQ ID NO: 120之CDR2及序列SEQ ID NO: 121之CDR3，該輕鏈可變區包含序列SEQ ID NO: 122之CDR1、序列SEQ ID NO: 123之CDR2及序列SEQ ID NO: 124之CDR3。

【0021】 在另一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含序列SEQ ID NO:21之重鏈可變區及序列SEQ ID NO: 22之輕鏈可變區。

【0022】 在另一個實施例中，該抗體包含序列SEQ ID NO:229之重鏈及序列SEQ ID NO: 230之輕鏈。

【0023】 在另一個實施例中，該抗體由序列SEQ ID NO: 229之重鏈及序列SEQ ID NO: 230之輕鏈組成。

【0024】 本發明之另一個實施例係關於編碼如前所述的抗體之核酸。

【0025】 本發明之另一個實施例係關於包含如前所述的核酸之表現載體。

【0026】 本發明之另一個實施例係關於包含如所描述的核酸與表現控制序列之功能性結合之宿主細胞。

【0027】 本發明之另一個實施例係關於如所描述的抗體之生產方法，該方法包括

(a) 在允許抗體表現之條件下培養如所描述的宿主細胞，及

(b) 回收該抗體。

【0028】 本發明之另一個實施例係關於如上所述之抗體，其用於藥物中。

【0029】 本發明之另一個實施例係關於如上所述的抗體，其與至少

一種對抗SARS相關冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)之其他抗體一起用於藥物中，其中該其他抗體具有不同結合特異性。

【0030】 根據本發明第二態樣，提供一種醫藥組合物，其包含根據本發明第一態樣之抗體或其抗原結合片段及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0031】 根據本發明第三態樣，提供一種套組，其包含根據本發明第一態樣之抗體或其抗原結合片段及容器。

【0032】 根據本發明第四態樣，提供根據本發明第一態樣之抗體或其抗原結合片段、根據本發明第二態樣之醫藥組合物或根據本發明第三態樣之套組，用作藥物。

【0033】 根據本發明第五態樣，提供根據本發明第一態樣之抗體或其抗原結合片段、根據本發明第二態樣之醫藥組合物或根據本發明第三態樣之套組，用於治療或預防人類或動物個體之由SARS相關冠狀病毒引起之疾病，較佳用於治療或預防人類或動物個體之由嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)引起之疾病。

【0034】 根據本發明第六態樣，提供根據本發明第一態樣之抗體或其抗原結合片段、根據本發明第二態樣之醫藥組合物或根據本發明第三態樣之套組，用於預防人類或動物個體感染SARS相關冠狀病毒，較佳預防人類或動物個體感染嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)。

【0035】 根據本發明之第四態樣、第五態樣或第六態樣之一個實施例，該抗體係藉由靜脈內輸注投與，其中該抗體係以1 mg/kg患者體重至100 mg/kg患者體重之劑量投與，更佳地，該抗體係以2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、40 mg/kg、50

mg/kg或100 mg/kg之劑量投與。

【0036】 根據本發明之第四態樣、第五態樣或第六態樣之另一個實施例，該抗體係藉由吸入施用投與，較佳地，該抗體係以在投與前藉由網孔型噴霧器或噴射型噴霧器霧化之液體醫藥組合物提供，及/或較佳地，該抗體係以50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg、750 mg或1000 mg之劑量投與。

【0037】 在另一個實施例中，本發明之抗體係以初始劑量經由吸入投與，接著進行全身投與，諸如但不限於經靜脈內及/或經腹膜內。

【0038】 根據另一個實施例，提供治療人類或動物個體之SARS相關冠狀病毒之方法，該等方法包括對該人類或動物個體投與治療有效量之至少一種抗體及/或其抗原結合片段或包含本發明之至少一種抗體及/或其抗原結合片段之醫藥組合物。

【0039】 根據另一個實施例，提供用於預防人類或動物個體感染SARS相關冠狀病毒之方法，該等方法包括對該人類或動物個體投與治療有效量之至少一種抗體及/或其抗原結合片段或包含本發明之至少一種抗體及/或其抗原結合片段之醫藥組合物。

【0040】 在又另一個實施例中，提供用於降低患有SARS相關冠狀病毒之人類或動物個體之疾病嚴重度之方法，該等方法包括對該人類或動物個體投與治療有效量之至少一種抗體及/或其抗原結合片段或包含本發明之至少一種抗體及/或其抗原結合片段之醫藥組合物。在一個態樣中，該SARS相關冠狀病毒係SARS-CoV-2。在另一個態樣中，該個體係人類個體。

【圖式簡單說明】

【0041】 圖1顯示(**a**)255種分離的人類單株抗體與SARS-CoV-2 S-胞外域之相互作用，如藉由ELISA識別；藉由定義EC_{50} <30 μg/ml且$OD_{415-695}$ >0.25 (未顯示)之截止值識別79種結合抗體(黑色至深灰色)；(**b**) 每個分離出抗體的個別患者的SARS-CoV-2 S-胞外域相互作用抗體之EC_{50}值(二重複之平均值)；中和抗體根據其IC_{100}值標記為不同灰色陰影；(**c**)顯示S胞外域特異性抗體之真實SARS-CoV-2中和活性(完全抑制VeroE6細胞感染，IC_{100}，一式四份)，其中28種抗體具有等於或高於100 μg/ml之IC_{100}截止值之中和活性。

【0042】 圖2顯示對抗真實SARS-CoV-2之中和效率(表示為IC_{100}，以μg/ml計)；條形描繪最低中和mAb濃度。

【0043】 圖3顯示如藉由ELISA測得的SARS-CoV-2 S胞外域結合(EC_{50})與真實SARS-CoV-2之中和效力(IC_{100})之間的相關性；相關係數r_S及近似p值係藉由Spearman秩順序相關性來計算。

【0044】 圖4顯示所選SARS-CoV-2結合及中和抗體之自體反應性，如藉由用SARS-CoV-2 S-胞外域抗體染色HEp-2細胞且藉由螢光顯微術(Leica DMI microscope 6000)分析進行測試；顯示評分系統之代表性圖片。

【0045】 圖5顯示匯總分離的SARS-CoV-2相互作用抗體之特性之擴展資料表。

【0046】 圖6A、6B及6C顯 示DZIF-10c在ACE2轉 導 之 經SARS-CoV-2攻毒之BALB/c小鼠中之治療功效。圖6A顯示實驗方案，其中數字指示實驗天數。圖6B顯示第4天肺組織中之SARS-CoV-2基因組複本/每奈克RNA。圖6C顯示藉由自Vero E6細胞上之25 mg肺組織均質物分離病毒

測定的$TCID_{50}$效價。i.n.，經鼻內。i.p.，經腹膜內。

【0047】 圖7A、7B、7C及7D顯示DZIF-10c在經SARS-CoV-2攻毒之金色敘利亞倉鼠(golden Syrian hamster)中之治療功效。圖7A為實驗方案，其中數字指示實驗天數。圖7B為鼻拭子中藉由qRT-PCR測定的SARS-CoV-2效價。圖7C顯示肺均質物中藉由qRT-PCR測定的SARS-CoV-2效價。圖7D顯示藉由自不同肺葉分離病毒測定的感染性SARS-CoV-2效價。

【0048】 圖8A顯示在與DZIF-10c或同型對照抗體共培養1小時後經SARS-CoV-2攻毒之$CD14^+$人類巨噬細胞或經MERS-CoV攻毒後之$CD14^+$人類巨噬細胞之培養物中$TCID_{50}$。圖8B顯示在與DZIF-10c或同型對照抗體共培養1小時後經SARS-CoV-2攻毒$CD14^+$人類巨噬細胞後之SARS-CoV-2基因組複本。在病毒攻毒後將細胞培養四天。LLOD，偵測下限。

【0049】 圖9顯示在氣管內投與1 mg/kg之劑量後ELF及血漿中之DZIF-10c濃度。

【0050】 圖10顯示在氣管內施用1 mg/kg後2小時或24小時，或在第二i.v.施用10 mg/kg之劑量後24小時，所有所研究的組織中之DZIF-10c濃度。Bro & Tra，支氣管及氣管。

【0051】 圖11顯示經由氫氘交換(HDX)質譜法(HDX-MS)針對抗體REGN10987、REGN10933及DZIF-10c之RBD保護。可看出，DZIF-10c保護區域1及2，而其他兩種抗體僅保護此兩個區域中之一者。

【0052】 圖12顯示DZIF-10c在調配物F5至F8 (HMW：高分子量物質)中在預期儲存條件(5℃)下之穩定性資料。

【0053】 圖13顯示在感染SARS-CoV-2前藉由吸入接受預防性霧化

DZIF-10c或媒劑之石蟹獼猴之鼻咽拭子及支氣管肺泡灌洗(BAL)中之SARS-CoV-2負載量。LOD = 偵測極限

【實施方式】

【0054】 為了可更輕易地明瞭本發明，首先定義某些術語。在整個詳細描述中闡述另外定義。

【0055】 應注意，術語「一」或「一個」實體係指一或多個該實體；例如，「一核苷酸序列」應理解為表示一或多個核苷酸序列。因此，術語「一」(或「一個」)、「一或多個」、及「至少一個」可在本文中互換使用。

【0056】 此外，「及/或」在本文中使用的地方將被視為特定揭示兩個特定特徵或組分中之各者，連同或不連同另一者。因此，如本文中片語諸如「A及/或B」中所用之術語「及/或」意欲包括「A及B」、「A或B」、(僅為)「A」及(僅為)「B」。同樣地，如片語諸如「A、B及/或C」中所用之術語「及/或」意欲涵蓋以下態樣中之各者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；(僅 為)A；(僅 為)B； 及(僅為)C。

【0057】 應瞭解本文中任何處以語言「包含」描述態樣時，亦提供以「由……組成」及/或「基本上由……組成」描述之其他類似態樣。

【0058】 除非另外規定，否則本文中使用的所有技術及科學術語具有與本發明相關領域之一般技術者通常所瞭解相同的含義。例如，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology，Juo, Pei-Show， 第2版 ，2002年 ，CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology， 第3版 ，1999年 ，Academic Press； 及Oxford

Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology，修訂版，2000年，Oxford University Press提供熟習此項技術者本發明中所使用許多術語之一般辭典。

【0059】單位、前綴、及符號係以其國際單位制(Systeme International de Unites；SI)接受之形式表示。數值範圍包含界定該範圍之數值。除非另作指明，否則核苷酸序列以5’至3’方向從左至右書寫。胺基酸序列以胺基至羧基方向從左至右書寫。本文所提供的標題不是本發明各種態樣之限制，其可以總體上引用本說明書之方式獲得。因此，緊接在下文中定義之術語係以其全文引用本說明書的方式更全面地定義。

【0060】術語「約(about)」在本文中用於意指近似(approximately)、大概(roughly)、大約(around)或在……之區域中。當術語「約」與數值範圍結合使用時，其藉由擴展規定數值之上及之下的邊界來修改該範圍。一般而言，術語「約」可修改數值高於或低於規定值例如向上或向下(更高或更低)10%之差異。

【0061】術語「抗體」在本文中最廣義而言用於指具有免疫球蛋白樣域(例如IgG、IgM、IgA、IgD或IgE)之分子且包括單株、重組、多株、嵌合、人類、人類化、多特異性抗體(包括雙特異性抗體)及異共軛抗體；單可變域(例如V_H、V_{HH}、V_L、域抗體)、抗原結合抗體片段、Fab、$F(ab')_2$、Fv、二硫鍵連接之Fv、單鏈Fv、二硫鍵連接之scFv、雙功能抗體等及前述中任一者之經修飾之形式。如本文所用，術語「抗體」係指源自生殖系免疫球蛋白序列的能夠特異性結合至抗原的蛋白質，或其抗原結合部分。該術語包括任何類別或同型(亦即IgA、IgE、IgG、IgM及/或IgY)之全長抗體及其任何單鏈或片段。特異性結合至抗原之抗體或其抗原

結合部分可僅結合至該抗原或其部分，或其可結合至有限數目之同源抗原或其部分。全長抗體通常包含經二硫鍵互連之至少四個多肽鏈：兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈。一種具有特殊醫藥價值之免疫球蛋白亞類係IgG家族。在人類中，IgG類別可基於其重鏈恆定區之序列細分為4個亞類：IgG_1、IgG_2、IgG_3及IgG_4。輕鏈可基於其序列組成之差異分為兩種類型κ及λ。IgG分子由經兩個或更多個二硫鍵互連之兩個重鏈及各經二硫鍵附接至重鏈之兩個輕鏈組成。重鏈可包含重鏈可變區(VH)及至多三個重鏈恆定(CH)區：CH1、CH2及CH3。輕鏈可包含輕鏈可變區(VL)及輕鏈恆定區(CL)。VH及VL區可進一步細分為稱為互補決定區(CDR)之超變區，其間散佈著稱為框架區(FR)之更保守區域。VH及VL區通常由三個CDR及四個FR組成，自胺基端至羧基端按以下順序配置：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈及輕鏈之超變區形成能夠與抗原相互作用之結合域，而抗體之恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子之結合，該等宿主組織或因子包括但不限於免疫系統之各種細胞(效應細胞)、Fc受體及經典補體系統之第一組分(C1q)。可分離本發明之抗體。

【0062】 術語「分離的抗體」係指已自產生其的環境中之(一種)其他組分分離及/或回收之抗體及/或已自存在於產生其的的環境中之組分之混合物純化之抗體。抗體之某些抗原結合片段可適用於本發明之內文中，因為已顯示抗體之抗原結合功能可藉由全長抗體之片段進行。

【0063】 術語抗體之「抗原結合部分」或「抗原結合片段」係指保留特異性結合至抗原(諸如SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白)之能力之抗體之一或多個片段，如本文中所述。抗原-抗原結合片段之實例包括Fab、Fab'、F(ab)2、F(ab')2、F(ab)S、Fv (通常係抗體之單臂之VL及VH域)、單鏈Fv

(scFv；參見，例如Bird等人，Science 242:42S-426 (1988)；Huston等人，PNAS 85: 5879-5883 (1988))、dsFv、Fd (通常係VH及CH1域)及dAb (通常係V_H域)片段；V_H、V_L、V_{HH}及V-NAR域；包含單個V_H及單個V_L鏈之單價分子；微型抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體及κ體(參見，例如Ill等人，Protein Eng 10:949-57 (1997))；駱駝IgG；IgNAR；以及一或多個分離的CDR或功能性互補位，其中該等分離的CDR或抗原結合殘基或多肽可經結合或連接在一起以便形成功能性抗體片段。各種類型之抗體片段已描述或評論於例如Holliger及Hudson，Nat Biotechnol 2S:1126-1136 (2005)；國際公開案號WO 2005/040219及美國公開案號2005/0238646及2002/0161201中。此等抗體片段可使用熟習此項技術者已知的習知技術來獲得，且可以與完整抗體相同之方式篩選該等片段之效用。

【0064】「人類」抗體 (HuMAb)係指可變區中之框架區及CDR區二者均源自人類生殖系免疫球蛋白序列之抗體。此外，若抗體含有恆定區，則該恆定區亦源自人類生殖系免疫球蛋白序列。本文描述的SARS-CoV-2抗體可包括非人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由體外隨機或定點誘變或藉由體內體細胞突變引入之突變)。然而，如本文所用，術語「人類抗體」無意包括其中源自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系之CDR序列已接枝至人類框架序列上之抗體。術語「人類」抗體及「完全人類」抗體係同義使用。

【0065】「人類化」抗體係指包含源自非人類免疫球蛋白之一或多個序列(CDR區或其部分)之人類/非人類嵌合抗體。因此，人類化抗體係一種人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中至少來自接受者之超變區之殘基

由來自非人類物種(諸如來自小鼠、大鼠、兔或非人類的靈長類動物)之抗體(供體抗體)之超變區之殘基(其具有所期特異性、親和力、序列組成及功能性)替換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之FR殘基由相應非人類殘基替換。此種修飾之一個實例係引入一或多個所謂的回復突變，其通常係源自供體抗體之胺基酸殘基。抗體之人類化可使用熟習此項技術者已知的重組技術來進行(參見，例如Antibody Engineering, Methods in Molecular Biology，第248卷，由Benny K. C. Lo編輯)。輕鏈及重鏈可變域之適宜人類接受者框架可藉由例如序列或結構同源性來識別。或者，可例如基於結構、生物物理及生物化學性質之知識使用固定接受者框架。接受者框架可為生殖系衍生或衍生自成熟抗體序列。來自供體抗體之CDR區可藉由CDR接枝進行轉移。可藉由識別其中來自供體抗體之胺基酸殘基之重新引入(回復突變)於人類化抗體之性質具有有益影響之關鍵框架位置進一步最佳化CDR接枝之人類化抗體之例如親和力、功能性及生物物理性質。除了供體抗體衍生之回復突變外，人類化抗體可藉由引入生殖系殘基於CDR或框架區中，消除免疫原性抗原決定基，定點誘變，親和力成熟等來改造。

【0066】 此外，人類化抗體可包含未在接受者抗體或供體抗體中發現的殘基。進行此等修飾以進一步改進抗體性能。一般而言，人類化抗體將包含至少一個(通常兩個)可變域，其中所有或實質上所有該等CDR區對應於非人類免疫球蛋白之彼等且其中所有或實質上所有FR殘基為人類免疫球蛋白序列之彼等。人類化抗體亦可視需要包含免疫球蛋白恆定區(Fc)(通常係人類免疫球蛋白之恆定區)之至少一部分。術語「人類化抗體衍生物」係指人類化抗體之任何經修飾之形式，諸如抗體及另一種試劑或抗體之共軛物。

【0067】 如本文所用，術語「重組人類抗體」包括藉由重組方式製備、表現、建立或分離的所有人類抗體，諸如(a)自對於人類免疫球蛋白基因或自其製備的融合瘤而言係轉基因或轉染色體之動物(例如小鼠)分離的抗體，(b)自經轉形以表現抗體之宿主細胞，例如自轉染瘤(transfectoma)分離的抗體，(c)自重組、組合人類抗體庫分離的抗體，及(d)藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列之任何其他方式製備、表現、建立或分離的抗體。此類重組人類抗體包含可變區及恆定區，其使用由生殖系基因編碼之特定人類生殖系免疫球蛋白序列，但包括例如在抗體成熟期間發生的後續重排及突變。如在技術(參見，例如Lonberg Nature Biotech. 23(9): 1117至1125 (2005))中已知，可變區包含抗原結合域，其由各種基因編碼，該等基因重排形成對外來抗原具有特異性之抗體。除了重排外，可變區可藉由多次單個胺基酸變化(稱為體細胞突變或超突變)進一步修飾以增加抗體對外來抗原之親和力。恆定區將對抗原進一步反應而改變(亦即同型轉換)。因此，編碼輕鏈及重鏈免疫球蛋白多肽之對抗原反應而重排及體細胞突變之核酸分子不能與原始核酸分子具有序列一致性，而是將大體上相同或相似(亦即具有至少80%一致性)。

【0068】 「嵌合抗體」係指其中可變區源自一個物種及恆定區源自另一物種之抗體，諸如其中可變區源自小鼠抗體及恆定區源自人類抗體之抗體。

【0069】 替代抗體形式包括替代支架，其中該抗原結合部分之一或多個CDR可經配置至適宜非免疫球蛋白蛋白質支架或骨架(諸如親和抗體(affibody)、SpA支架、LDL受體A類域、艾菲爾親和聚體(avimer)或EGF域)上。

【0070】 術語「域」係指折疊蛋白質結構，該結構保留其獨立於蛋白質其餘部分之三級結構。一般而言，域負責蛋白質之離散功能性質且在許多情況下可添加、移除或轉移至其他蛋白質而不會損失蛋白質之其餘部分及/或域之功能。

【0071】 術語「單可變域」係指包含抗體可變域之序列特性之折疊多肽域。其因此包含完全抗體可變域，諸如V_H、V_{HH}及V_L及經修飾之抗體可變域(例如，其中一或多個環已由不為抗體可變域之特性之序列替換)，或已經截短或包含N端或C端延伸之抗體可變域，以及保留全長域之至少結合活性及特異性之可變域折疊片段。單可變域能夠獨立於不同可變區或域而結合抗原或抗原決定基。「域抗體」或「dAb™」可視為與「單可變域」相同。單可變域可為人類單可變域，但亦包括來自其他物種之單可變域，諸如嚙齒動物護士鯊(nurse shark)及駱駝科V_{HH} dAbs™。駱駝科V_{HH}係免疫球蛋白單可變域多肽，其源自包括駱駝、美洲駝、羊駝、單峰駝及原駝之物種，其產生天然不含輕鏈之重鏈抗體。此類V_{HH}域可根據此項技術中可用的標準技術進行人類化，且此類域視為「單可變域」。如本文所用，V_H包括c駱駝科V_{HH}域。

【0072】 抗原結合片段可藉助於將一或多個CDR配置於非抗體蛋白質支架上來提供。如本文所用，「蛋白質支架」包括但不限於免疫球蛋白(Ig)支架，例如IgG支架，其可為四鏈或兩鏈抗體，或其可僅包含抗體之Fc區，或其可包含來自抗體之一或多個恆定區，該等恆定區可為人類或靈長類動物來源，或其可為人類及靈長類動物恆定區之人造嵌合體。

【0073】 如本文所用，「同型」係指由重鏈恆定區基因編碼之抗體類 別(例 如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE抗

體)。

【0074】「同種異型」係指特定同型組內天然存在的變體，該等變體在幾個胺基酸上不同(參見，例如Jefferis等人，mAbs 1:1 (2009))。

【0075】片語「識別抗原之抗體」及「對抗原具有特異性之抗體」在本文中可與術語「特異性結合至抗原之抗體」互換使用。

【0076】術語「治療(treat/treating/treatment)」(或語法上等效術語)意指個體的病症之嚴重度降低或至少部分改良或改善及/或達成至少一種臨床症狀之一些緩解、減輕或減少及/或病症之進展之延遲。

【0077】如本文所用，術語「預防(prevent/prevents/prevention)」及「抑制(inhibit/inhibits/inhibition)」(及其語法等效物)並不意指疾病完全消除且涵蓋降低病症之發生率，延遲病症之發作，及/或在發作後減輕與病症相關之症狀之任何類型之預防性治療。

【0078】如本文所用，「有效」、「預防有效」或「治療有效」量係足以為個體提供一些改良或益處之量。或者說，「有效」、「預防有效」或「治療有效」量係將提供個體之至少一種臨床症狀之一些延遲、緩解、減輕或減少之量。熟習此項技術者當明瞭，效應不需要是完全的或治癒性的，只要為個體提供一些益處即可。

【0079】如本文所用，「中和抗體」為結合至病原體且干擾病原體感染細胞及/或導致個體疾病之能力之任何抗體或其抗原結合片段。

【0080】如本文所用，「肽」包括本文具體舉例的彼等肽之保守變異之肽。如本文所用，「保守變異」及「保守胺基酸取代」表示胺基酸殘基被另一生物學相似殘基替換。保守變異之實例包括但不限於由一個疏水殘基(諸如異白胺酸、纈胺酸、白胺酸、丙胺酸、半胱胺酸、甘胺酸、苯

丙胺酸、脯胺酸、色胺酸、酪胺酸、正白胺酸或甲硫胺酸)替換另一者，或由一個極性殘基替換另一者，諸如由精胺酸替換離胺酸，由麩胺酸替換天冬胺酸，或由麩醯胺酸替換天冬醯胺酸，及類似者。可彼此取代的中性親水胺基酸包括天冬醯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸及蘇胺酸。「保守變異」亦包括使用經取代之胺基酸代替未經取代之親本胺基酸，其條件係針對經取代之多肽產生的抗體亦與未經取代之多肽免疫反應。此類保守取代在本發明肽類別之定義內。肽之生物活性可藉由熟習此項技術者已知且描述於本文中之標準方法來確定。

【0081】 對於核酸，術語「實質同源性」指示兩種核酸或其指定序列在最佳比對及比較時，就適宜核苷酸插入或刪除而言，至少約80%之核苷酸、至少約90%至95%、或至少約98%至99.5%之核苷酸相同。或者，當片段將在選擇性雜交條件下與股之互補體雜交時，存在實質同源性。

【0082】 對於多肽，術語「實質同源性」指示兩個多肽或其指定序列在最佳比對及比較時，就適宜胺基酸插入或刪除而言，至少約80%之胺基酸、至少約90%至95%、或至少約98%至99.5%之胺基酸相同。

【0083】 兩個序列之間的一致性百分比係該等序列共用的相同位置數之函數(亦即同源性%=相同位置數/總位置數乘以100)，考慮到缺口數及各缺口之長度，需要引入該缺口以達成兩個序列之最佳比對。序列之比較及兩個序列之間的一致性百分比之測定可使用數學算法來達成，如下文非限制性實例中所描述。

【0084】 兩個核苷酸序列之間的一致性百分比可使用GCG軟體包(可在worldwideweb.gcg.com獲得)中之GAP程式，使用NWSgapdna.CMP矩陣及40、50、60、70或80之缺口權重及1、2、3、4、5或6之長度權重

來測定。兩個核苷酸或胺基酸序列之間的一致性百分比亦可使用E. Meyers及W. Miller之算法(CABIOS, 4: 11-17 (1989))來測定，該算法已併入至ALIGN程式(2.0版)中，使用PAM120權重殘差表、12之缺口長度罰分及4之缺口罰分。此外，兩個胺基酸序列之間的一致性百分比可使用Needleman及Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970))算法來測定，該算法已併入至GCG軟體包(可在worldwideweb.gcg.com獲得)中之GAP程式，使用Blossum 62矩陣或PAM250矩陣及16、14、12、10、8、6或4之缺口權重及1、2、3、4、5或6之長度權重。

【0085】 本文描述的核酸及蛋白質序列可進一步用作「查詢序列」以針對公共資料庫進行搜索來例如識別相關序列。此類搜索可使用Altschul等人 (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10之NBLAST及XBLAST程式(2.0版)來進行。BLAST核苷酸搜索可利用NBLAST程式，分數=100，字長=12進行以獲得與本文描述的核酸分子同源之核苷酸序列。BLAST蛋白質搜索可利用XBLAST程式，分數=50，字長=3進行以獲得與本文描述的蛋白質分子同源之胺基酸序列。為了獲得用於比較目的之缺口比對，Gapped BLAST可如Altschul等人，(1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402中所描述進行使用。當使用BLAST及Gapped BLAST程式時，可使用各別程式(例如XBLAST及NBLAST)之預設參數。參見worldwideweb.ncbi.nlm.nih.gov。

【0086】 核酸可存在於完整細胞、細胞裂解物中或以部分純化或實質上純之形式存在。當藉由標準技術，包括鹼/SDS處理、CsCl條帶化(banding)、管柱層析、瓊脂糖凝膠電泳及此項技術中熟知的其他技術自其他細胞組分或其他污染物(例如其他細胞核酸(例如染色體之其他部分)

或蛋白質)純化出來時，核酸係「分離的」或「變得實質上純」。參見F. Ausubel等人編，Current Protocols in Molecular Biology，Greene Publishing and Wiley Interscience，New York (1987)。

【0087】 核酸(例如cDNA)可根據標準技術進行突變以提供基因序列。對於編碼序列，此等突變可根據需要影響胺基酸序列。特別地，經考慮與天然V、D、J、恆定序列、轉換序列及本文描述的其他此類序列實質上同源或衍生自其之DNA序列(其中「衍生之」指示序列相同或自另一序列修飾)。

【0088】 如本文所用，術語「載體」欲指一種核酸分子，其能夠轉運已與其連接的另一核酸。一種類型之載體為「質體」，其係指環狀雙股DNA環，其中可連接另外DNA片段。另一種類型之載體為病毒載體，其中可將另外DNA片段連接至病毒基因組中。某些載體能夠在引入其的宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離型哺乳動物載體)可在引入至宿主細胞中後整合至宿主細胞之基因組中，且藉此與宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠導引其以操作方式連接的基因之表現。此類載體在本文中稱為「重組表現載體」 (或簡稱為「表現載體」)。一般而言，在重組DNA技術中具有效用之表現載體通常係呈質體之形式。在本說明書中，「質體」及「載體」可互換使用，因為質體係最常用的載體形式。然而，亦包括表現載體之其他形式，諸如病毒載體(例如複製缺陷型逆轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)，其提供等效功能。

【0089】 如本文所用，術語「重組宿主細胞」 (或簡稱為「宿主細胞」)欲指包含非天然存在於細胞中的核酸之細胞，且可為其中已引入重

組表現載體的細胞。應瞭解，此類術語欲指不僅是指特定個體細胞而且是指此種細胞之子代。因為某些修飾可由於突變或環境影響而在繼代中發生，故此類子代事實上不能與親本細胞相同，但仍包括在如本文所用的術語「宿主細胞」之範疇內。

【0090】 如本文所用，術語「連接」係指兩個或更多個分子之結合。「鍵聯」可為共價的或非共價的。鍵聯亦可為遺傳的(亦即重組融合)。此種鍵聯可使用多種技術公認的技術(諸如化學共軛及重組蛋白質產生)來達成。

【0091】 「效應功能」係指抗體Fc區與Fc受體或配體之相互作用，或由其產生的生化學事件。示例性「效應功能」包括C1q結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc受體結合、FcγR介導之效應功能(諸如ADCC及抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP))及細胞表面受體(例如B細胞受體；BCR)之下調。此類效應功能一般需要將Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合。

【0092】 「Fc受體」或「FcR」係結合至免疫球蛋白之Fc區之受體。結合至IgG抗體之FcR包含Fc.γR家族之受體，包括此等受體之對偶基因變體及替代性剪接形式。FcγR家族由三種活化受體(小鼠中之FcγRI、FcγRIII及Fc.RIV；人類中之FcγRIA、FcγRIIA及FcγRIIIA)及一種抑制(FcγRIIB)受體組成。人類FcγR之各種性質係此項技術中已知的。大多數先天效應細胞類型共表現一或多種活化FcγR及抑制FcγRIIB，而自然殺手(NK)細胞選擇性表現一種活化Fc受體(小鼠中之FcγRIII及人類中之FcγRIIIA)而不是小鼠及人類中之抑制FcγRIIB。人類IgG1結合至大多數人類Fc受體且就其所結合的活化Fc受體之類型而言被視為等效於鼠類

IgG2a。

【0093】「Fc區」 (片段可結晶區)或「Fc域」或「Fc」係指抗體之重鏈之C端區域，其介導免疫球蛋白結合至宿主組織或因子，包括結合至位於免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)上的Fc受體或結合至經典補體系統之第一組分(C1q)。因此，Fc區包含抗體之除第一恆定區免疫球蛋白域(例如CH1或CL)之外的恆定區。

【0094】在IgG中，該Fc區包含免疫球蛋白域CH2及CH3及在CH1域與CH2域之間的鉸鏈。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc區之邊界之定義可如本文所定義改變，人類IgG重鏈Fc區定義為自胺基酸殘基D221 (對於IgG1)、V222 (對於IgG2)、L221 (對於IgG3)及P224 (對於IgG4)延伸至重鏈的羧基端，其中該編號係根據Kabat中之EU索引。人類IgG Fc區之CH2域自胺基酸237延伸至胺基酸340，及CH3域位於Fc區中CH2域的C端側上，亦即，其自胺基酸341延伸至IgG之胺基酸447或446 (若C端離胺酸殘基不存在)或445 (若C端甘胺酸及離胺酸殘基不存在)。如本文所用，Fc區可為天然序列Fc，包括任何同種異型變體或變體Fc (例如非天然存在的Fc)。Fc亦可指該區域處於分離中或在包含Fc之蛋白多肽，諸如「包含Fc區之結合蛋白」，亦稱為「Fc融合蛋白」 (例如抗體或免疫黏附)之情境中。

【0095】「天然序列Fc區」或「天然序列Fc」包含與在自然界中發現的Fc區之胺基酸序列相同之胺基酸序列。天然序列人類Fc區包括天然序列人類IgG1 Fc區；天然序列人類IgG2 Fc區；天然序列人類IgG3 Fc區；及天然序列人類IgG4 Fc區以及其天然存在的變體。天然序列Fc包含Fc之各種同種異型(參見，例如Jefferis等人，mAbs 1: 1 (2009))。

【0096】「變體序列Fc區」或「非天然存在的Fc」包含修飾，通常以改變或使缺乏其功能性質中之一者或多者，尤其諸如血清半衰期、補體結合、Fc受體結合、蛋白質穩定性及/或抗原依賴性細胞細胞毒性。在一些實施例中，本發明抗體可經化學修飾(例如可將一或多個化學部分附接至抗體)或經修飾以改變其糖基化，再次以改變抗體之一或多種功能性質。

【0097】術語「鉸鏈」、「鉸鏈域」、「鉸鏈區」及「抗體鉸鏈區」係指將CH1域接合至CH2域之重鏈恆定區之域且包含鉸鏈之上部、中部及下部(Roux等人，J Immunol 161:4083 (1998))。鉸鏈在抗體之結合區與效應區之間提供不同程度之可撓性且亦為兩個重鏈恆定區之間的分子間二硫鍵結合提供位點。如本文所用，鉸鏈在所有IgG同型中在Glu216處開始且在Gly237處結束(Roux等人，J Immunol 161:4083 (1998))。野生型IgG1、IgG2、IgG3及IgG4鉸鏈之序列係此項技術中已知的(例如國際PCT公開案號WO 2017/087678)。在一個實施例中，抗體之CH1之鉸鏈區經修飾使得鉸鏈區中半胱胺酸殘基數改變，例如增加或減少。此種方法進一步描述於例如美國專利第5,677,425號中。

【0098】恆定區可經修飾以穩定抗體，例如以降低二價抗體分離成兩個單價VH-VL片段之風險。例如，在IgG4恆定區中，殘基S228 (殘基編號根據EU索引)可經突變為脯胺酸(P)殘基以穩定鉸鏈處的重鏈間二硫橋形成(參見，例如Angal等人，Mol Immunol. 30: 105-8(1995))。抗體或其片段亦可根據其互補決定區(CDR)來定義。術語「互補決定區」或「超變區」在用於本文中時係指抗體之參與抗原結合之胺基酸殘基所在的區域。超變區或CDR可經識別為在抗體可變域之胺基酸比對中具有最高可變性之

區域。資料庫可用於CDR識別，諸如Kabat資料庫，CDR例如定義為包含輕鏈可變域之胺基酸殘基24至34 (CDR1)、50至59 (CDR2)及89至97 (CDR3)、及重鏈可變域中之31至35 (CDR1)、50至65 (CDR2)及95至102 (CDR3)；(Kabat等 人1991；Sequences of Proteins of Immunological Interest，第五版，U.S. Department of Health and Human Services，NIH公開案第91-3242號)。或者，CDR可定義為來自輕鏈可變域中之「超變環」之彼等殘基(殘基26至33 (L1)、50至52 (L2)及91至96 (L3)及重鏈可變域中之26至32 (H1)、53至55 (H2)及96至101 (H3) (Chothia及Lesk，J. Mol. Biol 196: 901-917 (1987))。通常，胺基酸殘基在此區域中之編號係藉由描述於Kabat等人(同前)中之方法來進行。片語諸如「Kabat位置」、「Kabat殘基」及「根據Kabat」在本文中係指此編號系統用於重鏈可變域或輕鏈可變域。使用Kabat編號系統，肽之實際線性胺基酸序列可包含更少或另外胺基酸，其對應於可變域之框架(FR)或CDR之縮短或插入。例如，重鏈可變域可包括在CDR H2之殘基52之後的胺基酸插入(殘基52a、52b及52c，根據Kabat)及在重鏈FR殘基82之後的插入的殘基(例如殘基82a、82b及82c等，根據Kabat)。給定抗體之殘基之Kabat編號可藉由在抗體之序列之同源區域處與「標準」Kabat編號序列比對來確定。

【0099】 術語「抗原決定基」或「抗原決定子」係指抗原上免疫球蛋白或抗體特異性結合的位點，例如，如用於識別其的特定方法所定義。抗原決定基可由連續胺基酸(通常是線性抗原決定基)或藉由蛋白質之三級折疊並列的非連續胺基酸(通常是構形抗原決定基)兩種形成。由連續胺基酸形成的抗原決定基通常但不始終在暴露於變性溶劑時保留，而藉由三級折疊形成的抗原決定基通常在用變性溶劑處理時丟失。抗原決定基通常在

獨特空間構形下包括至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸。用於測定給定抗體結合哪些抗原決定基(亦即抗原決定基定位(mapping))之方法係此項技術中熟知的且包括例如免疫轉漬及免疫沉澱檢定，其中測試(例如來自SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之)重疊或連續肽與給定抗體之反應性。測定抗原決定基之空間構形之方法包括此項技術中之技術及描述於本文中之彼等，例如x射線結晶學、抗原突變分析、2維核磁共振及HDX-MS (參見，例如Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology，第66卷，G. E. Morris編(1996))。

【0100】 關於兩個或更多種抗體之術語「結合至相同抗原決定基」意指該等抗體結合至胺基酸殘基之相同片段，如藉由給定方法所測定。用於測定抗體是否與本文所述的抗體一起結合至「相同抗原決定基」之技術包括例如抗原決定基定位方法，諸如抗原:抗體複合物晶體之x射線分析，此提供抗原決定基及氫/氘交換質譜法(HDX-MS)之原子解析度。其他方法監測抗體與抗原片段或抗原之突變變體之結合，其中由於抗原序列內的胺基酸殘基之修飾而喪失結合通常視為抗原決定基組分之指示。此外，亦可使用用於抗原決定基定位之計算組合方法。此等方法依賴於感興趣抗體自組合噬菌體展示肽庫親和分離特異性短肽之能力。預期具有相同V_H及V_L或相同CDR1、2及3序列之抗體結合至相同抗原決定基。

【0101】 「與另一抗體競爭結合至靶標」之抗體係指抑制其他抗體(部分或完全)結合至標靶之抗體。兩種抗體是否彼此競爭結合至標靶(亦即一種抗體是否抑制另一抗體結合至標靶且至哪種程度)可使用已知競爭實驗，例如BIACORE.RTM.表面電漿子共振(SPR)分析來測定。在某些實施例中，抗體與另一抗體競爭且抑制另一抗體結合至靶標至少50%、

60%、70%、80%、90%或100%。抑制或競爭之程度可取決於哪種抗體是「阻斷抗體」(亦即首先與靶標培養之冷抗體)而不同。競爭檢定可如例如Ed Harlow及David Lane，Cold Spring Harb Protoc；2006；doi: 10.1101/pdb.prot4277或Ed Harlow及David Lane的「Using Antibodies」，Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N.Y.，USA 1999的第11章中所述來進行。若抗體彼此以兩種方式阻斷至少50%，則兩種抗體「交叉競爭」，亦即無論競爭實驗中一種或另一種抗體是否首先與抗原接觸。

【0102】 如本文所用，術語「特異性結合(specific binding)」、「選擇性結合(selective binding)」、「選擇性結合(selectively binds)」及「特異性結合(specifically binds)」係指抗體結合至預定抗原上的抗原決定基。通常，抗體(i)以約小於10^{-7} M，諸如約小於10^{-8} M、10^{-9} M或10^{-10} M或甚至更小之平衡解離常數(K_D)結合，當使用預定抗原作為分析物及抗體作為配體在BIACORE.RTM.2000儀器中藉由例如表面電漿子共振(SPR)技術，或抗體結合至抗原陽性細胞之Scatchard分析來測定時，及(ii)以至少兩倍大於其結合至除預定抗原或密切相關抗原以外的非特異性抗原(例如BSA、酪蛋白)之親和力結合至預定抗原。

【0103】 術語「結合親和力」在本文中係指兩個分子(例如抗體或其片段及抗原)之間之非共價相互作用強度之量度。術語「結合親和力」用於描述單價相互作用(內在活性)。

【0104】 兩個分子(例如抗體或其片段及抗原)之間的透過單價相互作用之結合親和力可藉由測定平衡解離常數(K_D)來定量。反過來，K_D可藉由測定複合物形成及解離之動力學，例如藉由SPR方法來測定。對應於

單價複合物之締合及解離之速率常數分別稱為締合速率常數k_a (或k_{on})及解離速率常數k_d (或k_{off})。K_D透過方程式$K_D=k_d/k_a$與k_a及k_d相關。根據以上定義，可藉由個別抗體/抗原複合物之K_D值之比較來比較與不同分子相互作用相關之結合親和力，諸如不同抗體對給定抗原之結合親和力之比較。

【0105】 如本文所用，IgG抗體之術語「高親和力」係指抗體對靶抗原具有K_D 10^{-8} M、10^{-9} M或10^{-10} M或甚至更小。然而，其他抗體同型之「高親和力」結合可不同。例如，IgM同型之「高親和力」結合係指抗體具有10^{-8} M、10^{-9} M或10^{-10} M或甚至更小之K_D。

【0106】 術語「結合特異性」在本文中係指分子(諸如抗體或其片段)與單一排他性抗原或與有限數目之高度同源抗原(或抗原決定基)之相互作用。相比之下，能夠特異性結合至SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之抗體不能夠結合不同分子。

【0107】 相互作用之特異性及平衡結合常數之值可藉由熟知的方法來直接測定。評估配體(諸如抗體)結合其標靶之能力之標準檢定係此項技術中已知且包括例如ELISA、西方墨點轉漬法、RIA及流動式細胞測量術分析。抗體之結合動力學及結合親和力亦可藉由此項技術中已知的標準檢定(諸如SPR)來評估。

【0108】 如本文所用，術語「框組(bin)」係使用參考抗體定義。若第二抗體不能夠與參考抗體同時結合至抗原，則稱第二抗體與參考抗體屬於相同「框組」。在此種情況下，參考抗體及第二抗體競爭性結合抗原之相同部分且稱為「競爭性抗體」。若第二抗體能夠與參考抗體同時結合至抗原，則稱第二抗體屬於單獨「框組」。在此種情況下，參考抗體及第二抗體不競爭性結合抗原之相同部分且稱為「非競爭性抗體」。

【0109】 抗體「框組法(binning)」不提供有關抗原決定基之直接資訊。競爭性抗體，亦即屬於相同「框組」之抗體可具有相同抗原決定基、重疊抗原決定基、或甚至單獨抗原決定基。若結合至其抗原上的抗原決定基之參考抗體佔據第二抗體接觸其抗原上的抗原決定基所需的空間(「空間位阻」)，則屬於後者。非競爭性抗體一般具有單獨抗原決定基。

【0110】 術語「EC_{50}」在使用抗體或其抗原結合片段之體外或體內檢定之內文中係指誘導為最大反應的50%之反應之抗體或其抗原結合部分之濃度，亦即最大反應與基線之間的一半。

【0111】 如本文所用，術語「天然存在的」在應用於物體時係指物體可在自然界中發現之事實。例如，可自自然界的來源中分離且尚未在實驗室中經人類有意地修飾之存在於生物體(包括病毒)中之多肽或多核苷酸序列係天然存在的。

【0112】 「多肽」係指包含至少兩個連續連接之胺基酸殘基之鏈，該鏈之長度沒有上限。蛋白質中之一或多個胺基酸殘基可含有修飾，諸如但不限於糖基化、磷酸化或二硫鍵形成。「蛋白質」可包含一或多個多肽。

【0113】 如本文所用，術語「核酸分子」欲包括DNA分子及RNA分子。核酸分子可為單股或雙股且可為cDNA。

【0114】 術語「個體」包括接受預防性或治療性治療之人類及其他哺乳動物個體。如本文所用，術語「個體」包括任何人類或非人類動物。術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類的靈長類動物、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。

【0115】 如本文所用，術語「ug」及「uM」分別與「.mu.g」及

「.mu.M」可互換使用。

【0116】「Fc受體」或「FcR」係結合至免疫球蛋白之Fc區之受體。結合至IgG抗體之FcR包含FcγR家族之受體，包括此等受體之對偶基因變體及替代性剪接形式。FcγR家族由三種活化受體(小鼠中之FcγRI、FcγRIII及FcγRIIIA；人類中之FcγRIA、FcγRIIA及FcγRIIIA)及一種抑制(FcγRIIB)受體組成。人類FcγR之各種性質係此項技術中已知的。大多數先天效應細胞類型共表現一或多種活化FcγR及抑制FcγRIIB，而自然殺手(NK)細胞選擇性表現一種活化Fc受體(小鼠中之FcγRIII及人類中之FcγRIIIA)而不是小鼠及人類中之抑制FcγRIIB。人類IgG1結合至大多數人類Fc受體且就其所結合的活化Fc受體之類型而言被視為等效於鼠類IgG2a。

【0117】「Fc區」 (片段可結晶區)或「Fc域」或「Fc」係指抗體之重鏈之C端區域，其介導免疫球蛋白結合至宿主組織或因子，包括結合至位於免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)上的Fc受體或結合至經典補體系統之第一組分(C1q)。因此，Fc區包含抗體之除第一恆定區免疫球蛋白域(例如CH1或CL)之外的恆定區。

【0118】在IgG中，該Fc區包含免疫球蛋白域CH2及CH3及在CH1域與CH2域之間的鉸鏈。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc區之邊界之定義可如本文所定義改變，人類IgG重鏈Fc區定義為自胺基酸殘基D221 (對於IgG1)、V222 (對於IgG2)、L221 (對於IgG3)及P224 (對於IgG4)延伸至重鏈的羧基端，其中該編號係根據Kabat中之EU索引。人類IgG Fc區之CH2域自胺基酸237延伸至胺基酸340，及CH3域位於Fc區中CH2域的C端側上，亦即，其自胺基酸341延伸至IgG之胺基酸447或446 (若C端離胺酸殘

基不存在)或445 (若C端甘胺酸及離胺酸殘基不存在)。如本文所用，Fc區可為天然序列Fc，包括任何同種異型變體或變體Fc (例如非天然存在的Fc)。Fc亦可指該區域處於分離中或在包含Fc之蛋白多肽，諸如「包含Fc區之結合蛋白」，亦稱為「Fc融合蛋白」 (例如抗體或免疫黏附)之情境中。

【0119】 如本文所用，「投與」係指使用熟習此項技術者已知的各種方法及遞送系統中之任一者將包含治療劑之組合物物理引入至個體。本文描述的抗體之不同投與途徑包括靜脈內、腹膜內、肌肉內、皮下、脊柱或其他非經腸投與途徑(例如藉由注射或輸注)。如本文所用，片語「非經腸投與」意指除腸內及局部投與以外的投與模式(通常藉由注射)，且包括但不限於靜脈內、腹膜內、肌肉內、動脈內、鞘內、經淋巴內、病灶內、囊內、眶內、心臟內、皮內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、硬膜外及胸骨內注射及輸注以及體內電穿孔。或者，本文描述的抗體可經由非注射途徑，諸如局部、表皮或黏膜投與途徑，例如經鼻內、經口、經陰道、經直腸、經舌下或經局部來投與。投與亦可進行例如一次、複數次及/或經過一或多個延長的時期。

【0120】 術語「C_{max}」係指在藥劑投與之後在個體中所觀測到的該藥劑之最大或峰值血清或血漿濃度。

【0121】 如本文所用，「疫苗組合物」意指包含至少一種本發明抗體或其抗原結合部分之醫藥組合物，其能夠提供主動及/或被動免疫性。如本文所用，「主動免疫性」意指誘導或增強個體對抗原之免疫反應。如本文所用，「被動免疫性」意指藉由提供中和抗原的抗體及/或其抗原結合部分來補充個體對抗原或病原體之免疫反應。

【0122】 在一個實施例中，本發明抗體或其抗原結合部分係經靜脈內投與且展現介於約5與約235 μg/mL之間的最大血清濃度(C_{max})；介於約5與約8 μg/mL之間的峰值濃度(C_{max})；介於約5與約10 μg/mL之間的C_{max}；介於約55與約90 μg/mL之間的峰值濃度(C_{max})；介於約185與約250 μg/mL之間的峰值濃度(C_{max})；介於約190與約235 μg/mL之間的C_{max}。在另一個實施例中，C_{max}係介於約5與約50之間，介於約50與約75之間、介於約75與約100之間、介於約100與約125之間、介於約125與約150之間、介於約150與約175之間、介於約175與約200之間、或介於約200與約235 μg/mL之間。

【0123】 術語「T_{max}」係指C_{max}出現的時間。在一個實施例中，本發明抗體或其抗原結合部分係經靜脈內或經皮下投與且展現介於約1與約5天之間的T_{max}；介於約3與約5天之間的T_{max}；少於或等於約5天之T_{max}；約1天之T_{max}、約2天之T_{max}、約3天之T_{max}、約4天之T_{max}、約5天之T_{max}、約6天 之T_{max}、 約7天 之T_{max}、 約8天 之T_{max}、 約9天 之T_{max}或 約10天 之T_{max}。

【0124】 術語「生物利用度」或「F%」係指在投與給定劑型後被吸收且進入體循環之劑量之分數或百分比。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合部分展現至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約100%之生物利用度。

【0125】 術語「AUC」或「曲線下面積」與清除率相關。較高清除率與較小AUC相關，及較低清除率與較大AUC值相關。AUC較高值代表較慢清除率。

【0126】 發明人自己致力於解決本發明之問題且成功地找到對抗SARS相關冠狀病毒之新穎且有用之人類單株抗體，其克服已知抗體之缺點及不足。

【0127】 在此，發明人描述對抗SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之人類來源之新穎單株抗體，其不展現自體反應性且超過先前技術之類似抗體之中和效力。

【0128】 因此，本發明抗體包括用於有效治療及預防SARS相關冠狀病毒感染及由此種感染引起之疾病症狀之抗體介導之策略之極具前景的候選者。

【0129】 因此，本發明提供對抗SARS相關冠狀病毒之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自包括以下之群之一種抗體之重鏈CDR1至CDR3及輕鏈CDR1至CDR3胺基酸序列：HbnC3t1p1_C6 (具有SEQ ID No. 1之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 2之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_G4 (具有SEQ ID No. 3之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 4之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_B10 (具有SEQ ID No. 5之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 6之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t2p1_C11 (具有SEQ ID No. 7之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 8之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_D4 (具有SEQ ID No. 9之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 10之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_G5 (具有SEQ ID No. 11之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 12之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_C6 (具有SEQ ID No. 13之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 14之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_B3 (具有SEQ ID No. 15之

可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 16之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_A3 (具有SEQ ID No. 17之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 18之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B4 (具有SEQ ID No. 19之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 20之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_F4 (具有SEQ ID No. 21之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 22之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC2t1p2_D9 (具有SEQ ID No. 23之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 24之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC5t2p1_G1 (具有SEQ ID No. 25之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 26之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E12 (具有SEQ ID No. 27之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 28之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_D6 (具有SEQ ID No. 29之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 30之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_C5 (具有SEQ ID No. 31之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 32之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E8 (具有SEQ ID No. 33之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 34之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC1t3p1_G9 (具有SEQ ID No. 35之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 36之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC4t1p1_D5 (具有SEQ ID No. 37之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 38之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B10 (具有SEQ ID No. 39之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 40之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_G6 (具有SEQ ID No. 41之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 42之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t1p2_A5 (具有SEQ ID No. 43之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 44之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_D10 (具有SEQ ID No. 45之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID

No. 46之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p2_A4 (具有SEQ ID No. 47之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 48之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A10 (具有SEQ ID No. 49之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 50之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_E6 (具有SEQ ID No. 51之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 52之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A11 (具有SEQ ID No. 53之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 54之可變區輕鏈胺基酸序列)及MnC4t2p1_F5 (具有SEQ ID No. 55之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 56之可變區輕鏈胺基酸序列)，較佳地，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自包括以下之群之抗體中之一者之重鏈CDR1至CDR3及輕鏈CDR1至CDR3胺基酸序列：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11、FnC1t2p1_D4、FnC1t2p1_G5、HbnC3t1p2_C6、MnC4t2p1_B3、MnC2t1p1_A3、CnC2t1p1_B4、HbnC3t1p1_F4及HbnC2t1p2_D9，更佳係選自包括以下之群之一種抗體之重鏈CDR1至CDR3及輕鏈CDR1至CDR3胺基酸序列：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11及FnC1t2p1_D4。

【0130】在本發明之內文中，在本文中產生且描述之抗體可以完整單株人類抗體或其任何功能或抗原結合片段之形式加以使用並主張權利保護。較佳地，抗體或其任何種類之功能或抗原結合片段應至少包含抗體之重鏈之互補決定區(CDR) 1至3及輕鏈之CDR 1至3。

【0131】本文描述的抗體序列之CDR區較佳根據IMGT之編號方案定義，該編號方案係Chothia編號方案之改編版本(adaptation) (ImMunoGeneTics information system®；Lefranc等人，NAR 27: 209-

212 (1999)；http://imgt.cines.fr)。

【0132】 基於關於本發明抗體之可變區重鏈胺基酸序列及可變區輕鏈胺基酸序列之常用一般知識及本文給出的資訊，熟練技術者可容易且明確地確定CDR。

【0133】 根據本發明之一個較佳實施例，本文描述的抗體之輕鏈及重鏈序列之CDR序列如下：

包含於以下SEQ ID NO:	來源	CDR1	DR1之SEQ ID	CDR2	DR2之SEQ ID	CDR3	DR3之SEQ ID
1	HbnC3t1p1_C6之重鏈	GFTFTSSA	59	IVVGSGNT	60	AAPHCSSTICYDGFDI	61
2	HbnC3t1p1_C6之輕鏈	QSVSSSY	62	GAS	63	QQYGSSPWT	64
3	HbnC3t1p1_G4之重鏈	GFTVSSNY	65	IYSGGST	66	ARDFGDFFFDY	67
4	HbnC3t1p1_G4之輕鏈	QSVSSY	68	GVS	69	QQYGSSPRT	70
5	HbnC3t1p2_B10之重鏈	GFIVSSNY	71	IYSGGST	72	ARDYGDYFFDY	73
6	HbnC3t1p2_B10之輕鏈	QSVSSY	74	GAS	75	QQYGSSPRT	76
7	MnC2t2p1_C11之重鏈	GGTFSRYT	77	IIPILDIA	78	AREGGLDYFGSRNSGWTYTWFDP	79
8	MnC2t2p1_C11之輕鏈	QNISSY	80	AAS	81	QQSYSTLYS	82
9	FnC1t2p1_D4之重鏈	GYTFLRFA	83	IDTNTGTP	84	ARSLRGANLVP	85
10	FnC1t2p1_D4之輕鏈	QDVSNY	86	DAF	87	QQYDNLPLT	88
11	FnC1t2p1_G5之重鏈	GYTFLRFA	89	IDTNTGTP	90	ARSLRGANLVP	91
12	FnC1t2p1_G5之輕鏈	QDVSNY	92	DAF	93	QQYDNLPLT	94
13	HbnC3t1p2_C6之重鏈	GFTFSSSA	95	IVVGSGNT	96	AAPYCSSTRCYDAFDI	97
14	HbnC3t1p2_C6之輕鏈	QSVSSSY	98	GAS	99	QQYGRSPWT	100
15	MnC4t2p1_B3之重鏈	GFTFDDYA	101	ISWNGGIL	102	AKDLRRQDYYADWYFDL	103
16	MnC4t2p1_B3之輕鏈	QGISSW	104	AAS	105	QQGNSFPFT	106
17	MnC2t1p1_A3之重鏈	GFTVSSNY	107	IYSGGST	108	ATGARFGESPFDY	109

18	MnC2t1p1_A3之輕鏈	QGISSW	110	AAS	111	QQANSFPGT	112
19	CnC2t1p1_B4之重鏈	GYTFTSYG	113	ISAYNGNT	114	ARDGELLGWFDP	115
20	CnC2t1p1_B4之輕鏈	SSDVGSYNL	116	EGS	117	CSYAGSSTWV	118
21	HbnC3t1p1_F4之重鏈	GFTFRRYG	119	ILFDGSNK	120	AKGGDYEWELLES	121
22	HbnC3t1p1_F4之輕鏈	QSIDNW	122	KAS	123	QHYHSFPLT	124
23	HbnC2t1p2_D9之重鏈	GFTFSSYG	125	IWYDGRNK	126	ARAARRPVVTDTMAYYMDV	127
24	HbnC2t1p2_D9之輕鏈	LSLSSY	128	DAS	129	QQRSNWPPTWT	130
25	MnC5t2p1_G1之重鏈	GFTFTSSA	131	IVVGSGNT	132	AAPRCSGGSCYDGFDI	133
26	MnC5t2p1_G1之輕鏈	QSVSSSY	134	GAS	135	QQYGSSPWT	136
27	CnC2t1p1_E12之重鏈	GFTFGDYA	137	IRSKAYGGTT	138	TRVRRLWFGSYYYGMDV	139
28	CnC2t1p1_E12之輕鏈	QSLLHSNGYNY	140	LGS	141	MQALQTPGT	142
29	CnC2t1p1_D6之重鏈	GFTFGDYA	143	IRSKAYGGTT	144	TRVRRLWFGSYYYGMDV	145
30	CnC2t1p1_D6之輕鏈	QSLLHSNGYNY	146	LGS	147	MQALQTPGT	148
31	MnC2t1p1_C5之重鏈	GFTVSSNY	149	IYSGGST	150	ATGARFGESPFDY	151
32	MnC2t1p1_C5之輕鏈	QGISSW	152	AAS	153	QQANSFPGT	154
33	CnC2t1p1_E8之重鏈	GYIFTNYY	155	IHSLSGGT	156	ARASVSTITDFDY	157
34	CnC2t1p1_E8之輕鏈	SGDVGSYNL	158	EAT	159	CSYAGVRTVV	160
35	MnC1t3p1_G9之重鏈	GFTFRNYA	161	ISDSGDRT	162	ALASGSYFGGANY	163
36	MnC1t3p1_G9之輕鏈	TGPVTSDHY	164	DTN	165	LLSYTGARV	166
37	HbnC4t1p1_D5之重鏈	GFTFDDYA	167	ISWNSGSI	168	AKDINYDSGGYHKNYFDY	169
38	HbnC4t1p1_D5之輕鏈	QSISSY	170	AAS	171	QQSYSNPLT	172
39	CnC2t1p1_B10之重鏈	GGTFSSYA	173	IIPIFGTA	174	ARVSGYDSSGYWGDY	175
40	CnC2t1p1_B10之輕鏈	QSVSSY	176	DAS	177	QQRSNWPPALT	178
41	CnC2t1p1_G6之重鏈	GYIFTNYY	179	IHSLSGGT	180	ARASVATITDFDY	181
42	CnC2t1p1_G6之輕鏈	SGDIGSYNL	182	EAS	183	CSYAGVRTVV	184
43	FnC1t1p2_A5之重鏈	GYTFTSYD	185	MNPNSGNT	186	ARATTDCSSTSCWSLDFWSGYYTGGREKIFDY	187

44	FnC1t1p2_A5之輕鏈	QSVSSSY	188	GAS	189	QQYGSSPGT	190
45	MnC4t2p1_D10之重鏈	GASISSNHYF	191	MHYSGST	192	ARGVNYYDRNGYYRNDGFDI	193
46	MnC4t2p1_D10之輕鏈	QGIRND	194	AAS	195	LQHNTYPFT	196
47	MnC4t2p2_A4之重鏈	GYIFINYA	197	INTNTGNP	198	AKIGSRNSLGV	199
48	MnC4t2p2_A4之輕鏈	HSVDRSY	200	GAS	201	QHFGTSSVT	202
49	MnC4t1p1_A10之重鏈	GASISSNHYF	203	MHYSGST	204	ARGVNYYDRNGYYRNDGFDI	205
50	MnC4t1p1_A10之輕鏈	QGIRND	206	AAS	207	LQHNTYPFT	208
51	MnC4t2p1_E6之重鏈	GFTFDDYA	209	ISWNGGIL	210	AKDLRRQDYYADWYFDL	211
52	MnC4t2p1_E6之輕鏈	QGISSW	212	AAS	213	QQGNSFPFT	214
53	MnC4t1p1_A11之重鏈	GFTFSSYS	215	ISSSSNTR	216	ASSKGFCSGGSCSDY	217
54	MnC4t1p1_A11之輕鏈	QSVSSSY	218	GVS	219	HQYGSSPWT	220
55	MnC4t2p1_F5之重鏈	GASISSNHYF	221	MHYSGST	222	ARGVNYYDRNGYYRNDGFDI	223
56	MnC4t2p1_F5之輕鏈	QGIRND	224	AAS	225	LQHNTYPFT	226

【0134】較佳地，本發明進一步包含如本文所述的具有SEQ ID No. 19之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 20之可變區輕鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 113至118之CDR胺基酸序列之抗體CnC2t1p1_B4之衍生物，其中該衍生物具有SEQ ID No. 227之重鏈之CDR2之序列及/或該衍生物具有SEQ ID No. 228之輕鏈之CDR3之序列。

【0135】根據本發明之一個尤佳實施例，該抗體具有SEQ ID No. 229之重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 230之輕鏈胺基酸序列。該抗體係HbnC3t1p1_F4之變體，其中該重鏈恆定域的末端離胺酸已被移除(本文稱為DZIF-10c，或者稱為HbnC3t1p1_F4(-K))。

【0136】根據一個較佳實施例，本發明亦提供抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自包括以下之群之一種抗體之可變區重鏈序列及可變區輕鏈序列之組合：HbnC3t1p1_C6 (具有SEQ ID

No. 1之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 2之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_G4 (具有SEQ ID No. 3之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 4之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_B10 (具有SEQ ID No. 5之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 6之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t2p1_C11 (具有SEQ ID No. 7之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 8之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_D4 (具有SEQ ID No. 9之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 10之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_G5 (具有SEQ ID No. 11之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 12之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_C6 (具有SEQ ID No. 13之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 14之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_B3 (具有SEQ ID No. 15之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 16之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_A3 (具有SEQ ID No. 17之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 18之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B4 (具有SEQ ID No. 19之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 20之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_F4 (具有SEQ ID No. 21之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 22之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC2t1p2_D9 (具有SEQ ID No. 23之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 24之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC5t2p1_G1 (具有SEQ ID No. 25之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 26之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E12 (具有SEQ ID No. 27之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 28之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_D6 (具有SEQ ID No. 29之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 30之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_C5 (具有SEQ ID No. 31之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID

No. 32之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E8 (具有SEQ ID No. 33之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 34之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC1t3p1_G9 (具有SEQ ID No. 35之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 36之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC4t1p1_D5 (具有SEQ ID No. 37之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 38之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B10 (具有SEQ ID No. 39之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 40之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_G6 (具有SEQ ID No. 41之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 42之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t1p2_A5 (具有SEQ ID No. 43之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 44之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_D10 (具有SEQ ID No. 45之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 46之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p2_A4 (具有SEQ ID No. 47之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 48之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A10 (具有SEQ ID No. 49之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 50之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_E6 (具有SEQ ID No. 51之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 52之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A11 (具有SEQ ID No. 53之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 54之可變區輕鏈胺基酸序列)及MnC4t2p1_F5 (具有SEQ ID No. 55之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 56之可變區輕鏈胺基酸序列)，較佳係選自包括以下之群之一種抗體之可變區重鏈序列及可變區輕鏈序列之組合：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11、FnC1t2p1_D4、FnC1t2p1_G5、HbnC3t1p2_C6、MnC4t2p1_B3、MnC2t1p1_A3、CnC2t1p1_B4、HbnC3t1p1_F4及HbnC2t1p2_D9，更佳係選自包括以下

之群之一種抗體之可變區重鏈序列及可變區輕鏈序列之組合：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11及FnC1t2p1_D4。

【0137】 一般而言，如本文所述的抗體或其抗原結合片段進一步涵蓋與如以上所定義的序列具有至少80%一致性之抗體胺基酸序列，只要其仍對抗如以SEQ ID NO.57所示的SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白，較佳只要其仍對抗如以SEQ ID NO.58所示的SARS-CoV-2之抗刺突(S)蛋白之受體結合域(RBD)。

【0138】 此意指包括具有抗體胺基酸序列之保守變異之序列，該等保守變異不干擾結構折疊及抗體對刺突(S)蛋白之親和力。較佳地，導致與本文明確揭示的個別化序列具有至少80%、85%、90%或95%整體一致性之胺基酸序列之偏差僅存在於根據本發明之抗體之CDR區外部。

【0139】 根據本發明之抗體較佳係人類來源的。因此，至少CDR外部的序列(諸如抗體之框架區及恆定區)較佳係人類來源或可歸因於人類來源。此外，本發明之抗體較佳係單株的。

【0140】 在一個較佳實施例中，抗體係單株抗體或其片段，該片段保留結合特異性及中和感染性病原體之能力。在一個較佳實施例中，抗體為lgG1、lgG2、lgG3或lgG4抗體。例如，抗體可為包含任何人類IgG同型(例如lgG1、lgG2、lgG3或lgG4)之Fc域之抗體。

【0141】 視需要，抗原結合化合物由Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab)_2$、Fv、雙功能抗體、單鏈抗體片段或包含多個不同抗體片段之多特異性抗體組成或包含Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab)_2$、Fv、雙功能抗體、單鏈抗體片段或包含多個不同抗體片段之多特異性抗體。

【0142】 在本發明中，對抗SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之抗體或抗原結合片段意指以與不相關的抗原決定基、蛋白質或蛋白質區域相比增加至少10倍，更佳至少50倍，尤佳至少100倍之親和力結合至SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之抗體。

【0143】 熟習此項技術者可基於以上或常用一般知識來確定展現一定程度一致性之抗體是否對抗SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白。

【0144】 兩個序列之間的一致性百分比之測定係根據本發明藉由使用Karlin及Altschul之數學算法(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90: 5873-5877)來完成。此一算法係Altschul等人 (J. Mol. Biol. (1990) 215: 403-410)之BLASTN及BLASTP程式之基礎。BLAST核苷酸搜索係使用BLASTN程式來進行。為了獲得用於比較目的之缺口比對，Gapped BLAST係如Altschul等人 (Nucleic Acids Res. (1997) 25: 3389-3402)所描述進行使用。當使用BLAST及Gapped BLAST程式時，使用各別程式之預設參數。

【0145】 根據本發明之一個較佳實施例，抗體胺基酸序列構成本發明之一部分，其由與以上定義且揭示於本文中之序列具有至少85%一致性，更佳至少90%一致性，甚至更佳至少95%一致性之核酸序列組成或包含與以上定義且揭示於本文中之序列具有至少85%一致性，更佳至少90%一致性，甚至更佳至少95%一致性之核酸序列。

【0146】 根據本發明之一個較佳實施例，該SARS相關冠狀病毒菌株係嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)，其在此項技術中可另外稱為SARS相關冠狀病毒2。根據本發明之另一個較佳實施例，該SARS相關冠狀病毒菌株係嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒(SARS-CoV或

SARS-CoV-1)。

【0147】 根據本發明之另一個較佳實施例，抗體或其抗原結合片段係對抗SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之胞外域。

【0148】 根據本發明之一個更佳實施例，抗體或其抗原結合片段係對抗病毒分離株Wuhan-Hu-1之融合前穩定變體中SARS-CoV-2之刺突(S)同源三聚物之胞外域，如Wrapp等人，Science (2020) doi: 10.1126/science.abb2507 (SEQ ID NO. 57)中所述。此種病毒分離株在提交申請時已進行深入研究且被深入瞭解。

【0149】 然而，較佳地，抗體或其抗原結合片段亦應對抗其他病毒變體之等效序列。根據一個特定實施例，抗體或其抗原結合片段係對抗SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之受體結合域(RBD) (SEQ ID NO.58)。

【0150】 根據本發明之一個較佳實施例，抗體或其抗原結合片段係對抗SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之受體結合域(RBD) (SEQ ID NO. 58)58)外部的病毒分離株Wuhan-Hu-1之融合前穩定變體中SARS-CoV-2之刺突(S)同源三聚物之胞外域之序列，如Wrapp等人，Science (2020) doi: 10.1126/science.abb2507 (SEQ ID NO. 57)中所述。

【0151】 根據本發明之一個較佳實施例，根據Koch等人，Lancet Infect. Dis. (2020) doi:10.1016/s1473-3099(20)30248-6在37℃下共培養病毒及抗體共培養1小時後，當在病毒中和測試中使用100 TCID50的SARS-CoV-2施用至VeroE6細胞來測試時，該抗體或其抗原結合片段展現小於10 μg/ml之對抗VeroE6細胞上的真實SARS-CoV-2分離株BavPat1/2020之中和效力(IC100；導致完全不存在細胞病變效應之最低抗體劑量)。

【0152】 在一個態樣中，藉由遵循揭示於下文實例部分中之「病毒中和測試」協定來測試以上定義的中和效力。根據本發明之一個較佳實施例，抗體或其抗原結合片段展現小於1 μg/ml，更佳小於0.5 μg/ml甚至更佳為0.25 μg/ml或更小，尤佳為0.12 μg/ml或更小之中和效力。

【0153】 根據本發明之一個較佳實施例，抗體或其抗原結合片段展現如藉由表面電漿子共振測定為20 nM或更小，較佳為5 nM或更小，更較佳為1 nM或更小，甚至更佳為0.2 nM或更小，尤佳為0.1 nM或更小之對SEQ ID NO:58之RBD之結合常數(K_D)。

【0154】 根據本發明之一個較佳實施例，當使用濃度為100 μg/ml之抗體或其抗原結合片段之抗核抗體(ANA)測試套組(NOVA-Lite HEp-2 ANA套組；Inova Diagnostics)針對透化HEp-2細胞進行測試時，該抗體或其抗原結合片段沒有展現定義為可偵測之結合之對抗人類細胞之自體反應性。或者較佳地，此項技術中已知的其他檢定可用於確定或排除抗體或其抗原結合片段之自體反應性。

【0155】 在本申請案之描述中，可使用抗體名稱。指出抗體由重鏈及輕鏈組成，其亦構成本描述之一部分。若抗體以其名稱提及或提及SEQ ID No.時，則應明瞭此等提及方式係可互換的。

【0156】 本發明進一步關於包含如本文定義且進一步描述之根據本發明之抗體或其抗原結合片段及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。在一個態樣中，該醫藥組合物係用於人類及/或動物個體之疫苗接種組合物。本發明亦涵蓋包含如本文定義且進一步描述之根據本發明之抗體或其抗原結合片段及容器之套組。

【0157】 在一個態樣中，本發明亦關於如本文定義且進一步描述之

根據本發明之抗體或其抗原結合片段、如本文所述的醫藥組合物及套組，其用作藥物，較佳用作疫苗。

【0158】 在另一個態樣中，本發明亦關於如本文定義且進一步描述之根據本發明之抗體或其抗原結合片段、如本文所述的醫藥組合物及套組，其用於治療或預防人類或動物個體之由SARS相關冠狀病毒引起之疾病，較佳用於治療或預防人類或動物個體之由SARS相關冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)引起之疾病。

【0159】 在一個態樣中，本發明係關於如本文定義且進一步描述之根據本發明之抗體或其抗原結合片段、如本文所述的醫藥組合物及套組，其用於預防人類及/或動物個體感染SARS相關冠狀病毒，較佳預防人類及/或動物個體感染SARS相關冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)。

【0160】 在本發明之另一個態樣中，根據本發明之抗體係藉由靜脈內注射或輸注投與有需要患者。在一個較佳實施例中，抗體係藉由靜脈內輸注以1 mg/kg患者體重至100 mg/kg患者體重之劑量投與。在一個較佳實施例中，抗體係以2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、40 mg/kg、50 mg/kg或100 mg/kg之劑量投與。意欲投與個體的本發明抗體之劑量可進一步根據諸如所展現的症狀之嚴重度以及個體之年齡、性別及健康之此類因素而變化。

【0161】 在本發明之另一個態樣中，根據本發明之抗體係藉由吸入施用投與有需要患者。在一個較佳實施例中，抗體係藉由吸入施用投與，其中其以液體醫藥組合物提供，該液體醫藥組合物在投與之前藉由網孔型噴霧器或噴射型噴霧器霧化。在一個較佳實施例中，抗體係藉由吸入施用以50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg、750

mg或1000 mg之劑量投與。在另一個實施例中，抗體係藉由吸入施用投與，接著藉由靜脈內注射或輸注投與第二劑量。

【0162】 本發明之方法可包括經霧化劑調配之組合物之肺投與，例如藉由使用吸入器或噴霧器。參見，例如美國專利第6,019,968號、第5,985,320號、第5,985,309號、第5,934,272號、第5,874,064號、第5,855,913號、第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案號WO 92/19244、WO 97/32572、WO 97/44013、WO 98/31346及WO 99/66903，該等案之各者以全文引用之方式併入本文中。在一個特定實施例中，本發明抗體、組合療法及/或本發明組合物係使用Alkermes AIR ®肺藥物遞送技術(Alkermes，Inc.，Cambridge，Mass.，U.S.A.)投與。在另一個特定實施例中，本發明抗體、組合療法及/或本發明組合物係使用Aerogen Solo®肺藥物遞送技術(Aerogen GmbH，Ratingen，Germany)投與。

【0163】 根據本發明之醫藥調配物可包含緩衝劑。緩衝劑包括但不限於檸檬酸、HEPES、組胺酸、乙酸鉀、檸檬酸鉀、磷酸鉀(KH_2PO_4)、乙酸鈉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉、磷酸鈉(NaH_2PO_4)、Tris鹼及Tris-HCl。在一個實施例中，緩衝劑為組胺酸。在某些實施例中，組胺酸濃度為約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100 mM。在一個實施例中，組胺酸濃度為10.0+/-0.5 mM。在一個實施例中，組胺酸濃度為10-2 mM。在一個實施例中，組胺酸濃度為約10 mM。在一個實施例中，組胺酸濃度為約15 mM。

【0164】 如本文所用，術語「提供約5.0至約7.0之pH之緩衝劑」係指一種試劑，其提供包含其之溶液藉由其酸/鹼共軛物組分之作用抵抗pH

變化。用於根據本發明之調配物中之緩衝劑可具有在約5.5至約7.5、或約5.8至約7.0之範圍內之pH。在一個實施例中，pH為約6.0。在一個實施例中，pH為約7.0。將控制pH在此種範圍內的緩衝劑之實例包括乙酸鹽、琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽、甘胺醯甘胺酸及其他有機酸緩衝劑。

【0165】 根據本發明之醫藥調配物可包含張力劑。張力劑包括但不限於右旋糖、甘油、甘露醇、氯化鉀及氯化鈉。在一個實施例中，張力劑為氯化鈉。在一個實施例中，氯化鈉濃度為約70至170 mM；約90至150 mM；或約115+/-10 mM。在某些實施例中，氯化鈉濃度為約70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170或175 mM。在一個實施例中，氯化鈉濃度為約115 mM。在另一個實施例中，氯化鈉濃度為150+/-10 mM。在一個實施例中，氯化鈉濃度為約150 mM。

【0166】 「等滲」意指調配物具有與人類血液基本上相同之滲透壓。等滲調配物將一般具有約250至350 mOsm之滲透壓。等滲性可使用蒸氣壓或凝固點降低型滲透壓計來測量。

【0167】 在某些實施例中，根據本發明之醫藥調配物包含穩定劑。穩定劑包括但不限於人類血清白蛋白(hsa)、牛血清白蛋白(bsa)、α-酪蛋白、球蛋白、α-乳白蛋白、LDH、溶菌酶、肌紅蛋白、卵白蛋白及RNA酶A。穩定劑亦包括胺基酸及其代謝產物，諸如甘胺酸、丙胺酸(α-丙胺酸、β-丙胺酸)、精胺酸、甜菜鹼、白胺酸、離胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、脯胺酸、4-羥脯胺酸、肌胺酸、γ-胺基丁酸(GABA)、鴉片鹼(opines)(阿拉諾品(alanopine)、章魚鹼(octopine)、司龍濱(strombine))及三甲胺

N-氧化物(TMAO)。在一個實施例中，穩定劑為胺基酸。

【0168】 在某些實施例中，根據本發明之醫藥調配物包含非離子表面活性劑。非離子表面活性劑包括但不限於聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(諸如聚山梨醇酯20及聚山梨醇酯80)、聚乙烯-聚丙烯共聚物、聚乙烯-聚丙二醇、聚氧乙烯-硬脂酸酯、聚氧乙烯烷基醚，例如聚氧乙烯單月桂基醚、烷基苯基聚氧乙烯醚(Triton-X)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(泊洛沙姆(Poloxamer)、普洛尼克(Pluronic))、十二烷基硫酸鈉(SDS)。在一個實施例中，非離子表面活性劑為聚山梨醇酯80。在一個實施例中，聚山梨醇酯80濃度為約0.005至0.02% (w/v)。在一個實施例中，聚山梨醇酯80濃度為約0.01% (w/v)。在一個實施例中，聚山梨醇酯80濃度為約0.005至0.02% (w/v)。

【0169】 在某些實施例中，根據本發明之醫藥調配物包含金屬螯合劑。金屬螯合劑包括但不限於EDTA及EGTA。在一個實施例中，金屬螯合劑為EDTA。在一個實施例中，EDTA濃度為約0.01至約0.02 mM。在一個實施例中，EDTA濃度為約0.05 mM。

【0170】 在一個其他態樣中，本發明亦關於一種治療人類或動物個體中罹患由SARS相關冠狀病毒引起之疾病的患者，較佳用於治療或預防人類或動物個體之COVID-19之方法，其中對該患者投與有效量之根據本發明之抗體或其抗原結合片段或本發明醫藥組合物。

【0171】 在另一個態樣中，本發明亦關於根據本發明之抗體或其抗原結合片段或本發明醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療動物或人類個體之由SARS相關冠狀病毒引起之疾病，較佳用於治療或預防人類或動物個體之COVID-19的藥物。

【0172】 如本文所述的本發明之所有實施例被認為係可以任何組合方式組合，除非熟練技術者認為此一組合沒有任何技術意義。

【0173】

實例

感染SARS-CoV-2的個體及樣本收集

樣本係依科隆大學機構審查委員會(the Institutional Review Board of the University of Cologne)批准的研究協定獲得且所有參與者均提供書面知情同意書並在醫院或門診招募的。

【0174】

自全血分離周邊血液單核細胞(PBMC)、血漿及總IgG

使用EDTA管及/或經預先填充肝素之注射器進行血液抽取。根據製造商說明書，使用經預填充密度梯度分離介質(Histopaque；Sigma-Aldrich)之Leucosep離心管(Greiner Bio-one)在到達後立即進行PBMC分離。單獨收集並儲存血漿。

【0175】 對於IgG分離，將1 ml收集的血漿熱滅活(56℃，40分鐘)且與蛋白G瓊脂糖凝膠(GE Life Sciences)在4℃下培養過夜。將懸浮液轉移至層析管柱且用PBS洗。使用0.1 M甘胺酸(pH=3.0)自蛋白G洗脫出IgG且在1 M Tris (pH=8.0)中緩衝IgG。為了將緩衝劑更換為PBS，使用30 kDa Amicon旋轉膜(Millipore)。利用Nanodrop (A280)測量純化的IgG濃度且將樣本儲存在4℃。

【0176】

SARS-CoV-2 S蛋白表現及純化

編碼融合前穩定之SARS-CoV-2 S胞外域(SARS-CoV-2 S之胺基酸1

至1208；GenBank：MN908947)之構築體由Jason McLellan (Texas，USA)友情提供且在前面進行描述(Wrapp, D.等人 Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (80-.).* (2020) doi:10.1126/science.aax0902.)

【0177】詳述而言，在殘基986及987處引入兩個脯胺酸替換以進行融合前狀態穩定化，在殘基682至685處之「GSAS」替換係消除弗林蛋白酶切割位點及C端T4纖維蛋白(fibritin)三聚化結構組元。為了純化，蛋白質係C端融合至TwinStrepTag及8XHisTag。蛋白質產生係在HEK293-6E細胞中藉由用聚乙烯亞胺(PEI，Sigma-Aldrich)及1 μg DNA/1 mL細胞培養基以0.8 10^6個細胞/mL之細胞密度在FreeStyle 293培養基(Thermo Fisher Scientific)中以短暫轉染作用進行。在37℃及5% CO_2下培養7天後，收穫上清液且藉由0.45 μm聚醚碸(PES)過濾器(Thermo Fisher Scientific)過濾。

【0178】根據Strep-Tactin XT手冊，藉由Strep-Tactin親和層析(IBA lifescience，Göttingen Germany)純化重組蛋白。簡言之，藉由添加100 mL 10x緩衝劑W (1 M Tris/HCl (pH 8.0)、1.5 M NaCl、10 mM EDTA， IBA lifescience)將經過濾之培養基調整至pH8且利用低壓泵以1 mL/min裝載於5 mL床體積Strep-Tactin樹脂上。用15管柱體積(CV) 1x緩衝劑W (IBA lifescience)洗管柱且用6 x 2.5 mL 1x緩衝劑BXT (IBA lifescience)洗脫。將洗脫流份組併在一起，且將緩衝劑變更為PBS pH7.4 (Thermo Fisher Scientific)，藉由透過截斷值為100 kDa之纖維素離心過濾器(Merck)過濾4次。

【0179】

不同SARS-CoV-2 S蛋白次單元及伊波拉表面糖蛋白之選殖及表現

SARS-CoV-2刺突蛋白(MN908947；AA:319-541)之RBD係在293T細胞中自由Florian Krammer所友情提供的質體表現且使用Ni-NTA瓊脂糖(Macherey-Nagel)純化，如前面所公開(Stadlbauer, D.等人SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay，Antigen Production，及Test Setup. *Curr. Protoc. Microbiol.* **57**，(2020))。

【0180】不含刺突DNA之三聚化域(MN908947；AA:1-1207)及S1次單元(MN908947；AA:14-529)區之SARS-CoV-2 S胞外域「單體」係藉由PCR擴增自合成基因質體(弗林蛋白酶位點突變；Wrapp, D.等人，Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-.).(2020) doi:10.1126/science.aax0902)。將PCR產物選殖至含有C端凝血酶切割及雙Strep II純化標籤之經修飾之睡美人轉位子表現載體(sleeping beauty transposon expression vector)中。對於S1次單元，該標籤係加在5'端處且包括BM40訊息肽。

【0181】對於重組蛋白產生，採用睡美人轉位子系統(Kowarz, E.、Löscher，D.及Marschalek，R. Optimized Sleeping Beauty transposons rapidly generate stable transgenic cell lines. *Biotechnol. J.* **10**，647–653 (2015))產生穩定HEK293 EBNA細胞系。

【0182】簡言之，使用FuGENE HD轉染試劑(Promega)將表現構築體轉染至HEK293 EBNA細胞中。在利用嘌呤黴素選擇後，利用多西環素(doxycycline)誘導細胞。過濾上清液且經由Strep-Tactin®XT (IBA Lifescience)樹脂純化重組蛋白。然後藉由含有生物素之TBS緩衝劑(IBA

Lifescience)洗脫蛋白質，且用TBS緩衝劑透析蛋白質。如前所述產生及純化伊波拉表面糖蛋白(缺乏跨膜域(Δ651至676)之EBOV Makona (GenBank KJ660347))及亦缺乏跨膜域之HIV-gp140 (YU2株)(且兩者含有GCN4三聚化域)((Ehrhardt, S. A.等人 Polyclonal and convergent antibody response to Ebola virus vaccine rVSV-ZEBOV. *Nat. Med.* **25**，1589至1600 (2019).)。

【0183】

SARS-CoV-S胞外域特異性IgG$^+$ B細胞之分離

根據製造商說明書，使用CD19-微珠(Miltenyi Biotec)自PBMC分離B細胞。使用MACS LS管柱(Miltenyi Biotec)來分離CD19標記之細胞。在冰上用含有4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI；Thermo Fisher Scientific)、抗人類CD20-Alexa Fluor 700 (BD)、抗人類IgG-APC (BD)、抗人類CD27-PE (BD)及DyLight488標記之SARS-CoV-2刺突蛋白(10 μg/mL)之螢光染色混合物將分離的B細胞染色20分鐘。

【0184】 使用FACSAria Fusion (Becton Dickinson)以單細胞方式將Dapi$^-$、CD20$^+$、IgG$^+$、SARC-CoV-2刺突蛋白陽性細胞分選至96孔板中。所有孔均含有4 μl裂解緩衝劑(0.5x PBS、0.5 U/μl RNAsin (Promega)、0.5 U/μl RNaseOUT (Thermo Fisher Scientific)及10 mM DTT (Thermo Fisher Scientific)，分選後，將板立即儲存在-80℃直至進一步處理。

【0185】

抗體重鏈/輕鏈擴增及序列分析

抗體重鏈及輕鏈之單細胞擴增主要如前面所述進行(Schommers, P.等

人 Restriction of HIV-1 Escape by a Highly Broad and Potent Neutralizing Antibody. *Cell* **180**，471至489.e22 (2020).)。

【0186】 簡言之，利用無規六聚物(Invitrogen)及在RNA酶抑制劑RNaseOUT (Thermo Fisher Sicentific)及RNasin (Promega)存在下之Superscript IV (Thermo Fisher Scientific)進行逆轉錄。使用具有6% KB擴展劑之PlatinumTaq HotStart聚合酶(Thermo Fisher Scientific)及最佳化V基因特異性引物混合物(Schommers, P.等人 Restriction of HIV-1 Escape by a Highly Broad and Potent Neutralizing Antibody. *Cell* **180**，471至489.e22 (2020))以順序半嵌套方法(稍作修改以提高產量)，使用cDNA擴增重鏈及輕鏈。PCR產物藉由凝膠電泳分析正確大小且進行Sanger定序。

【0187】 對於序列分析，層析圖經過濾而得到28之平均Phred分數及240 nt之最小長度。序列利用IgBLAST進行註釋且經修剪以僅提取自FWR1至J基因的末端之可變區。掩蔽Phred分數低於16之可變區內的鹼基判定(Base call)且具有超過15個經掩蔽之核苷酸、終止密碼子或框移(frameshifts)之序列被排除在進一步分析之外。

【0188】 對每名患者各別進行純系分析。所有生產性重鏈序列藉由相同V_H/J_H基因對分組且確定其CDRH3之成對Levenshtein距離。自隨機序列開始，將純系組分配為具有(相對於最短CDRH3)至少75%之最小CDRH3胺基酸一致性之四個序列。進行100輪輸入序列隨機化及純系分配且選擇剩餘未分配之(非純系)序列數最少的結果以用於下游分析。

【0189】 所有純系均由研究者交叉驗證，亦考慮到共享突變。確定沒有進一步崩潰的所有輸入序列之V基因使用、CDRH3長度及V基因生殖系一致性分佈。基於艾森伯格標度(Eisenberg-scale) (Eisenberg, D.、

Schwarz, E.、Komaromy, M.及Wall, R. Analysis of membrane and surface protein sequences with the hydrophobic moment plot. *J. Mol. Biol.* **179**，125至142 (1984).)來計算CDRH3疏水性。自崩潰的純系序列計算中和劑及非中和劑之V基因統計。

【0190】 為了對重複純系之突變頻率進行縱向分析，利用Clustal Omega (1.2.3版；Sievers, F.等人，Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega. *Mol. Syst. Biol.* **7**，(2011).)使用標準參數計算B細胞序列之多重序列比對。

【0191】

單株抗體之選殖及產生。

如前所述(Schommers, P.等人 Restriction of HIV-1 Escape by a Highly Broad and Potent Neutralizing Antibody. *Cell* **180**，471至489.e22 (2020))藉由序列及連接獨立選殖(SLIC；Von Boehmer, L.等人，Sequencing and cloning of antigen-specific antibodies from mouse memory B cells. *Nat. Protoc.* **11**，1908至1923 (2016))且稍作修改進行自第1 PCR產物之抗體選殖。

【0192】 與已公開的協定相比，用於SLIC組裝之PCR擴增係基於涵蓋所有重鏈及輕鏈V基因之完整內源前導序列，利用經擴展之引物進行(Kreer, C.等人，openPrimeR for multiplex amplification of highly diverse templates. *J. Immunol. Methods* **480**, (2020).)。

【0193】 將具有內源性前導序列之可變區組裝至IgH、IgK及IgL之哺乳動物表現載體中且轉染至HEK293-6E細胞中以供單株抗體之表現及蛋白G純化，如前所述(Schommers, P.等人，Restriction of HIV-1 Escape

by a Highly Broad and Potent Neutralizing Antibody. *Cell* **180**，471至489.e22 (2020))。

【0194】

ELISA分析以測定對SARS-CoV-2 S及次單元結合之抗體結合活性

在4℃下對ELISA板(Corning #3369)塗佈在PBS (SARS-CoV-2刺突胞外域、RBD或n端截短型S1)中或在2 M尿素(缺乏三聚化域之SARS-CoV-2刺突胞外域「單體」)中之2 μg ml^{-1}蛋白質過夜。對於SARS-CoV-2刺突胞外域ELISA，在室溫下用在PBS中之5% BSA阻斷板60分鐘，該板用含於1% BSA之PBS溶液中之初級抗體培養90分鐘，接著在室溫下用1:2500稀釋於1% BSA之PBS溶液中之抗人類IgG-HRP (Southern Biotech 2040-05)培養60分鐘。

【0195】遵循已公開的協定(Stadlbauer, D.等人，SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup. *Curr. Protoc. Microbiol.* **57**，(2020).)進行SARS-CoV-2刺突次單元ELISA。

【0196】ELISA利用ABTS溶液(Thermo Fisher 002024)進行顯影且在415 nm至695 nm下測定吸光度。陽性結合定義為OD>0.25且EC_{50}<30μg/ml (參考圖1)。用於免疫球蛋白G類之商業抗SARS-CoV-2 ELISA套組由Euroimmun (Euroimmun Diagnostik，Lübeck，Germany)提供。根據製造商說明書進行抗體偵測且使用濃度為50 μg/ml之抗體。使用自動化平臺Euroimmun分析儀1測試樣本。

【0197】

表面電漿子共振(SPR)測量

對於SPR測量，SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之受體結合域(RBD) (如以SEQ ID NO.58所述)另外利用Superdex200 10/300管柱(GE Healthcare)藉由尺寸排除層析(SEC)純化進行純化。利用Biacore T200儀器(GE Healthcare)使用單循環動力學實驗測量RBD對各種mAb之結合。

【0198】 純化的mAb首先以800至1200反應單位(RU)之偶聯密度固定在含於PBS及0.02%疊氮化鈉緩衝劑中之一系列S個感測器晶片蛋白A (GE Healthcare)。感測器晶片上的四個流動池的一個為空的，用作空白。然後將可溶性RBD以在PBS中之一系列濃度(亦即0.8、4、20、100及500 nM)以60 μL/min之流速注射。感測器晶片使用10 mM甘胺酸-HCl pH 1.5緩衝劑再生。

【0199】 使用1:1結合模型描述實驗資料且推導動力學參數。對於一些mAb，1:1結合模型沒有提供對抗結合之充分描述。在此等情況下，吾人擬合一個二態結合模型，該模型假設由於構象變化而產生兩個結合常數。在此等情況下，吾人報告第一結合常數(K_D^1)。

【0200】 對於本發明之以下抗體，已測定作為K_D值之結合常數：

FnC1t2p1_D4　0.20 nM

FnC1t2p1_G5　0.10 nM

MnC2t1p1_A3　0.70 nM

MnC2t2p1_C11　0.02 nM

MnC4t2p1_B3　0.09 nM

MnC4t2p2_A4　14 nM

MnC5t2p1_G1　17 nM

【0201】

病毒中和測試

基於針對MERS-CoV之先前公開的協定(Koch, T.等人，Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial. *Lancet Infect. Dis.* (2020) doi:10.1016/s1473-3099(20)30248-6.)研究poly-IgG樣本或人類單株抗體之SARS-CoV-2中和活性。

【0202】 簡言之，對於單株抗體以100 μg/ml之濃度開始，將樣本在96孔板中進行連續稀釋。在37℃下將樣本連同100 50%組織培養感染劑量(TCID50) SARS-CoV-2 (BavPat1/2020分離株，European Virus Archive Global # 026V-03883)一起培養1小時。

【0203】 在感染後4天時分析於VeroE6細胞上之細胞病變效應(CPE)。中和定義為與病毒對照相比沒有CPE。對於每個測試，一式兩份地使用陽性對照(中和COVID-19患者血漿)作為檢定間中和標準。結果顯示於圖1至3中，及圖5的表中。

【0204】

HEp-2細胞檢定

根據製造商說明書，使用NOVA Lite HEp-2 ANA套組(Inova Diagnostics) (包括各基板載玻片上的陽性及陰性套組對照)，以在PBS中之100 μg/ml之濃度測試單株抗體。包括具有已知反應性概況之HIV-1-反應性抗體作為另外對照。使用DMI3000 B顯微鏡(Leica)及3.5秒之暴露時間、100%之強度及10之增益獲取影像。自體反應性檢定之結果顯示於圖4中。

【0205】

定量及統計

流動式細胞測量術分析及定量係藉由FlowJo10.GraphPad Prism (v7)及Mac之Microsoft Excel (v14.7.3)完成。在GraphPad Prism (v7)中計算Spearman相關係數r_S及近似的雙尾p值。

【0206】 利用本發明抗體獲得的結果之匯總顯示於圖5的表中。

【0207】

DZIF-10c於小鼠中之治療功效

在經基因改造以表現SARS-CoV-2受體人類血管收縮素轉化酶2(ACE2)之BALB/c小鼠中研究DZIF-10c之體內治療功效。DZIF-10c係HbnC3t1p1_F4之變體，其中已移除該重鏈恆定域之末端離胺酸(HbnC3t1p1_F4(-K)；SEQ ID No. 229之重鏈序列及SEQ ID No. 230之輕鏈序列)。對於本實驗，經氣管內滴注編碼hACE2之重組複製缺陷型腺病毒。在該模型中，hACE2之腺病毒介導之轉導接著在三天後進行SARS-CoV-2攻毒($1.5x10^4$ $TCID_{50}$ SARS-CoV-2 BavPat1/2020)導致肺病毒複製且間質肺炎之發展在SARS-CoV-2攻毒後4天達到峰值。

【0208】 為研究DZIF-10c療法在經SARS-CoV-2攻毒之ACE2轉導之小鼠中之體內效應，在SARS-CoV-2攻毒後的第1天及第3天以40 mg/kg之劑量經腹膜內或經鼻內投與DZIF-10c (參見**圖6A**)。

【0209】 雖然在與IgG1同型對照抗體相比時，DZIF-10c療法在第4天僅導致肺組織中總SARS-CoV-2 RNA濃度發生有限變化，如藉由qRT-PCR測定(**圖6B**)，但在藉由病毒分離測定時，藉由任一途徑進行的DZIF-10c治療導致不可偵測之病毒效價(**圖6C**)。

DZIF-10c於金色敘利亞倉鼠中之治療功效

在SARS-CoV-2感染之一個單獨小動物模型中，用1x10^5個噬斑形成單位之SARS-CoV-2鼻內攻毒金色敘利亞倉鼠。兩天後，用40 mg/kg劑量之DZIF-10c或同型對照經腹膜內，或用3.6 mg/kg劑量之DZIF-10c或同型對照經鼻內治療動物。在病毒攻毒後3或5天，在拭子樣本及/或肺組織中獲得病毒RNA及感染性病毒效價(**圖7A**)。

【0211】 類似於在hACE2轉導之小鼠中之觀測，在經SARS-CoV-2攻毒之倉鼠之呼吸道拭子及肺均質物中未偵測到SARS-CoV-2 RNA含量之變化(**圖7B至C**)。然而，與經同型對照治療之倉鼠相比，在經鼻內或經腹膜內接受DZIF-10c的倉鼠之肺組織中可偵測到感染性SARS-CoV-2之效價降低(**圖7D**)。

沒有抗體依賴性增強的指示抗體結合病毒顆粒之Fc介導之吸收導致感染及疾病增加係針對登革熱病毒(dengue virus)所觀測到的現象，特別是在非-或低程度中和抗體效價下。為了研究DZIF-10c是否可增強Fc受體表現細胞之感染，研究SARS-CoV-2-/ DZIF-10c共培養於來自一名供體之人類$CD14^+$周邊血液衍生之巨噬細胞之感染之效應。經病毒攻毒之細胞之qRT-PCR分析指示，類似於Vero E6細胞，此等巨噬細胞可被人類冠狀病毒有效地感染。

【0213】 在將病毒與在中和(1 μg/ml)或非中和(0.01 μg/ml)濃度時之IgG1同型對照抗體或DZIF-10c共培養後研究$CD14^+$人類巨噬細胞之SARS-CoV-2感染。雖然藉由分離感染性病毒可偵測到MERS-CoV感染，但在任一測試濃度下均無法分離SARS-CoV-2 (**圖8A**)。此外，在不同條件下測試的$CD14^+$巨噬細胞中測定的SARS-CoV-2基因組複本未指示DZIF-10c之不存在或存在下之實質性差異(圖8B)。

[0214] 雖然CD14+人類單核球細胞對SARS-CoV-2之易感性可能有限，但此等觀測未指示由DZIF-10c引起之SARS-CoV-2感染之相關Fc受體介導之增強。

大鼠中靜脈內或氣管內施用後之藥物動力學

為了確定DZIF-10c之藥物動力學概況，對大鼠(Rattus norvegicus Wistar)經靜脈內或經氣管內投與DZIF-10c。使用靶向人類IgG1之配體結合檢定來測定DZIF-10c在血漿及支氣管肺泡灌洗流體(BALF)中之濃度。藉由將所測定的BALF稀釋因子視為血清及BALF中尿素之比率(假設尿素均勻分佈於體內)，自BALF測量推導出上皮內襯流體濃度。

[0216] 在對四隻大鼠以10 mg/kg體重之劑量靜脈內注射DZIF-10c後，在0.083、0.5、2、8、24、48、72、168、240、312及336小時後收集血液樣本。所有動物的DZIF-10c血漿濃度非常一致，且抗體濃度曲線之線性部分顯示低抗體清除率、低分佈體積及長終末半衰期(平均$t_{1/2}$為190小時或7.9天) (參見下表)：

i.v.投與後DZIF-10c之藥物動力學概況(大鼠)。

參數	單位	平均值	CV	1	2	3	4
AUC(0-inf)	nmol-h/L	112600	5.4	107700	121300	111900	109500
AUC(0-312h)	nmol-h/L	81130	2.9	79950	83800	78470	82300
AUC(推斷部分，%inf)	%	27.8	10.8	25.8	30.9	29.8	24.8
C(max)	nmol/L	1470	4.0	1443	1472	1550	1413
CL	mL/(min*kg)	0.00996	5.2	0.01069	0.00923	0.01001	0.01023
V(ss)	L/kg	0.1446	5.9	0.1407	0.1475	0.1549	0.1353
MRT	h	242.6	9.5	225.6	266.5	257.9	220.5
t(1/2)	h	189.9	4.6	177.6	209.2	206.7	164.2

[0217] 此外，在第13天投與第二10 mg/kg i.v.劑量導致血漿濃度自115±6.4 nM增加至662±44 nM，表面沒有發展出抗藥物抗體(ADA)。

[0218] 為了測定靜脈內投與後上皮內襯流體中之DZIF-10c濃度，

在第14天(在第二10 mg/kg i.v.施用後一天)進行支氣管肺泡灌洗。BALF之分析測定33.2之血漿/ELF比，指示DZIF-10c之ELF濃度係在血漿中發現的濃度之3%。

【0219】 為了研究氣管內(i.t.)施用1 mg/kg之劑量後DZIF-10c之藥物動力學概況，在不同定群之大鼠中在2小時(n=4)或24小時(n=4)後進行支氣管肺泡灌洗。

【0220】 在i.t.投與後，分別在兩小時及24小時後，DZIF-10c之平均ELF濃度與血漿相比高~1000倍及高~250倍。ELF中DZIF-10c之平均半衰期測定為~21小時。四小時後達到血漿濃度之時間依賴性增加，該增加在2.5至5.0 nM之濃度下呈平線區(圖9)。

【0221】 在所有給藥組(10 mg/kg i.v.，1 mg/kg i.t.)中，在下及上氣道組織中測定相似抗體濃度(圖10)。

【0222】 總體而言，Wistar大鼠之不同投與途徑之DZIF-10c之血漿及ELF濃度之分析顯示分別在2小時及24小時後i.t.施用導致比i.v.施用高~1300倍及~650倍之DZIF-10c之ELF濃度(標準化的劑量)。

【0223】

DZIF-10c於huFcRn小鼠及NRG小鼠中之藥物動力學概況

人類新生兒Fc受體(huFcRn)減少人類IgG之溶酶體降解且在抗體半衰期中起著關鍵作用。經基因改造以表現人類新生兒Fc受體之小鼠可因此顯示更接近地類似於人類中之藥物動力學概況之人類抗體藥物動力學。

【0224】 在轉基因表現人類新生兒Fc受體之免疫缺陷scid小鼠(B6.Cg-*Fcgrt*^{tm1Dcr} *Prkdc*^{scid} Tg(FCGRT)32Dcr/DcrJ)中研究DZIF-10c。在此等小鼠中，DZIF-10c在單次靜脈內注射0.5 mg/小鼠後顯示類似於在

人類中具有2至3週之半衰期之兩種人類IgG1抗體之有利藥物動力學概況。

【0225】 此外，在不表現Il2受體共同γ鏈，在*Rag1*基因中攜帶敲除(knock-out)突變，且不發展出鼠類淋巴細胞或NK細胞之免疫缺陷NRG小鼠中研究DZIF-10c之藥物動力學概況。同樣地，在臨床研究中，DZIF-10c證實與IgG1抗體相比相似或延長之有利藥物動力學概況。

【0226】

DZIF-10c相對於兩種比較抗體之更高親和力及替代結合模式

將DZIF-10c之各種性質與自J. Hansen等人，*Science* 10.1126/science.abd0827 (2020)重新合成的兩種抗體(REGN10987、REGN10933)進行比較。DZIF-10c顯示比該等比較物明顯更高的結合親和力，且結合模式涵蓋抗原之更大區域，使其更適於用作單一化合物治療。結果呈現於下表及圖11中。

參數	**REGN10987***	**REGN10933***	**DZIF-10c**
結合親和力 刺突***RBD***	26nM	10 nM	2 nM
結合親和力 刺突***三聚物***	12nM	3nM	0,65 nM
MoA / 結合模式	直接阻斷ACE2 / RBD相互作用	直接阻斷ACE2 / RBD相互作用	無直接阻斷ACE2 /RBD
DZIF-10c 競爭	是	否	-

【0227】

調配物

在本發明之內文中，開發具有若干優點之調配物。重要地，其代表可用於多種目的，諸如用於靜脈內(i.v.)、經口腔及鼻之吸入(inh.)及皮下(s.c.)投與之溶液。此外，其可用於兒童用途。特別地，其可用於注射呈遞以及用於例如藉助於噴射型噴霧器之吸入呈遞。此外，如所描述的調配

物尤其適用於大流行情境或腫瘤學所需的高劑量投與(> 1 g/患者/天)，其中常用的賦形劑常常超過用於患者之最大每日暴露量，且因此達到臨界毒物學量。此外，糖及多元醇通常用於維持已知為例如i.v.及s.c.施用所必不可少的溶液等滲性。然而，對於高劑量投與，糖或多元醇常常超過用於患者之最大每日暴露量。用於該調配物中之賦形劑之特定組合滿足用於患者之最大每日暴露量以及考慮到100 kg患者群體針對於高達5 g/患者/天之高劑量投與所評估的溶液滲透性。

【0228】因此，提供一種醫藥組合物，其包含濃度為10至260 mg/mL之在水溶液中之抗體或其抗原結合片段、10至25 mM乙酸鹽、172.7至259.1 mM甘胺酸、17.3至25.9 mM海藻糖、0.2至0.6 g/L聚山梨醇酯20 (聚氧乙烯(20)-山梨糖醇酐-單月桂酸酯)，且滲透重量莫耳濃度為240至340 mOsmol/kg及pH為5.2至5.8。已顯示所提供的調配物適用於不同抗體。在一個實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含濃度為10至260 mg/mL之在水溶液中之包含序列SEQ ID NO:229之重鏈及序列SEQ ID NO: 230之輕鏈之抗體或其抗原結合片段、10至25 mM乙酸鹽、172.7至259.1 mM甘胺酸、17.3至25.9 mM海藻糖、0.2至0.6 g/L聚山梨醇酯20 (聚氧乙烯(20)-山梨糖醇酐-單月桂酸酯)，且滲透重量莫耳濃度為240至340 mOsmol/kg及pH為5.2至5.8。在另一個實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含抗體(較佳係包含序列SEQ ID NO: 229之重鏈及序列SEQ ID NO: 230之輕鏈之抗體)或其抗原結合片段以50 mg/ml溶於20 mM乙酸鹽、220 mM甘胺酸、20 mM海藻糖、0.4 g/L聚山梨醇酯20 (pH 5.5)中。

【0229】顯示該調配物可用作經高度濃縮之液體調配物(HLCF)，為了適應高劑量投與s.c.，經由注射器藉由注射相當低體積(最大1.5至2.0

mL)至患者中所必不可少。

【0230】 不含活性成分(抗體)之前述溶液可用作專用稀釋劑、稀釋用溶劑及安慰劑。已進一步顯示其與商業臨床稀釋介質相容。

【0231】 可證實如所描述的醫藥組合物有效穩定DZIF-10c及其他抗體以使用(i)不同噴霧器系統(例如網孔型噴霧器、噴射型噴霧器)，(ii)經稀釋及未稀釋之調配物(不同API濃度)，及(iii)不同遮罩(口腔及鼻)進行吸入投與。

【0232】 顯示該調配物在涵蓋寬廣範圍之技術參數(例如表面/體積比)之不同容器密閉系統(20 mL及6 mL I型玻璃小瓶)中係穩定的。

【0233】 因此，DZIF-10c可以濃度為50 mg/mL之單次使用無菌溶液提供。每小瓶DZIF-10c藥物產品可包含由乙酸、乙酸鈉、甘胺酸、海藻糖及聚山梨醇酯20組成之20 mL緩衝溶液。在一個較佳實施例中，DZIF-10c以50 mg/ml調配於20 mM乙酸鹽、220 mM甘胺酸、20 mM海藻糖、0.4 g/L聚山梨醇酯20 (pH 5.5)中。

組分	**濃度[mg/mL]**
DZIF-10c	50.00
冰乙酸	0.25
三水合乙酸鈉	2.15
甘胺酸	16.52
二水合海藻糖	7.57
聚山梨醇酯20	0.40
注射用水(WFI)	Ad 1 mL

表1：本發明之抗體之實例調配物

註解	緩衝劑	pH	賦形劑1	賦形劑2	PS20	API濃度
F1	20 mM組胺酸	6.0	-	240 mM海藻糖	0.4 g/L	50 mg/mL
F2	20 mM琥珀酸鹽	5.7	-	240 mM海藻糖	0.4 g/L	
F3	20 mM乙酸鹽	5.4	-	240 mM海藻糖	0.4 g/L	
F4	10 mM乙酸鹽	5.4	50 mM甲硫胺酸	190 mM海藻糖	0.4 g/L	
F5	20 mM乙酸鹽	5.5	220 mM甘胺酸	20 mM海藻糖	0.4 g/L	
F6	20 mM檸檬酸鹽	6.5	220 mM甘胺酸	20 mM海藻糖	0.4 g/L	
F7	20 mM組胺酸	6.0	220 mM甘胺酸	20 mM海藻糖	0.4 g/L	
F8	20 mM組胺酸	6.0	-	180 mM海藻糖	0.4 g/L	

[0234] 當在不同市售噴霧器系統(網孔型及噴射型噴霧器)中測試時，調配物F5顯示穩定效應，參見表2。

表2：使用不同噴霧器霧化調配物F5後之產物品質參數

		對照	Acrogen Solo®	cFlow - Rapid®	Phillips InnoSpire Go®	Pariboy®	Droh®
		未霧化	霧化	霧化	霧化	霧化	霧化
UV/Vis (mg/mL)		48.6	48.3	48.8	48.8	61.3	68.8
滲透壓莫耳濃度 (mOsmol/kg)		291	292	291	293	374	429
表面張力 (mN/m)		38.2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
UP SEC (%)	HMW	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	單體	98.8	98.9	98.9	98.9	98.9	98.9
	LMW	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
CGE (非還原) (%)	HMW	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	單體	96.5	96.6	96.4	96.5	96.5	96.4
	LMW	3.4	3.3	3.5	3.3	3.4	3.4
SPR 結合活性 (RLCA%)		100	100	100	100	100	100

將根據表1之不同調配物在Acrogen Solo®噴霧器中以未稀釋及經稀釋之調配物進行測試

表3：未稀釋之調配物(50 mg/mL DZIF-10c)之結果

		參考標準	F5		F6		F7		F8	
		初始	初始	壓力	初始	壓力	初始	壓力	初始	壓力
UV/Vis (mg/mL)		50.1	50.4		50.2		50.9		50.8	
pH (-)		5.5	5.5	5.5	6.4	6.4	6.0	6.0	6.0	6.0
滲透重量莫耳濃度 (mOsmol/kg)			292	N/A	322	N/A	284	N/A	241	N/A
表面張力 (mN/m)			38.98	N/A	39.93	N/A	39.00	N/A	38.56	N/A
黏度，20℃ (mPas)			1.76	N/A	1.85	N/A	1.82	N/A	1.97	N/A
密度，20℃ (g/mL)			1.023	N/A	1.026	N/A	1.024	N/A	1.038	N/A
UP SEC (%)	HMW	0.6	0.4	0.4	0.7	0.7	0.4	0.4	0.4	0.4
	單體	98.9	99.1	99.0	98.7	98.7	99.0	99.0	99.0	99.0
	LMW	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
CGE (非紅色) (%)	HMW	0.3	0.1	0.1	0.3	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2
	單體	96.4	96.6	96.6	96.4	96.5	96.5	96.5	96.5	96.5
	LMW	3.2	3.3	3.3	3.2	3.3	3.3	3.3	3.3	3.4
CGE (紅色) (%)	HMW	1.2	1.1	1.1	1.2	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0
	HC+LC	97.8	97.9	98.0	97.8	98.0	98.1	98.1	98.0	98.0
	LMW	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0
SPR 結合活性 (RLCA %)		100	96	96	95	96	96	96	96	96

表4：1:5稀釋之調配物(10 mg/mL DZIF-10c)之結果

	參考標準	F5		F6		F7		F8	
	初始	初始	壓力	初始	壓力	初始	壓力	初始	壓力
UV/Vis (mg/mL)	50.1	9.9		9.9		9.9		10.1	
pH (-)	5.5	5.5	5.5	6.5	6.5	6.0	6.0	6.0	6.0
滲透重量莫耳濃度 (mOsmol/kg)		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
表面張力 (mN/m)		39.29	N/A	40.20	N/A	40.08	N/A	38.56	N/A
黏度，20℃ (mPas)		1.21	N/A	1.23	N/A	1.23	N/A	1.40	N/A

密度，20℃ (g/mL)			1.012	N/A	1.015	N/A	1.012	N/A	1.027	N/A
UP-SEC (%)	HMW	0.6	0.4	0.4	0.7	0.7	0.4	0.5	0.4	0.5
	單體	98.9	99.1	99.0	98.7	98.6	99.0	99.0	99.0	99.0
	LMW	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
CGE (非紅色) (%)	HMW	0.3	0.1	0.1	0.3	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2
	單體	96.4	96.6	96.6	96.4	96.2	96.4	96.4	96.3	96.2
	LMW	3.2	3.3	3.3	3.2	3.4	3.4	3.5	3.5	3.5
CGE (紅色) (%)	HMW	1.2	1.1	1.1	1.2	1.3	0.9	1.0	1.0	1.0
	HC+LC	97.8	97.9	98.0	97.8	98.0	98.2	98.1	98.0	98.0
	LMW	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	0.9	1.0	1.0	1.0
SPR 結合活性 (RLCA %)		100	96	96	96	96	96	96	96	96

【0235】

評估抗體DZIF-10c在石蟹獼猴中之兩次預防性霧化之抗病毒功效

在6隻石蟹獼猴中在其感染SARS-CoV-2之前評估抗體DZIF-10c之兩次預防性霧化之抗病毒效力。對於本研究，將6隻石蟹獼猴(cynomolgus monkeys/*Macaca fascicularis*)分為兩個治療組：在感染前接受抗體之治療組中包括4隻動物，而兩隻動物僅在感染前接受媒劑。治療組之動物在感染前4 (D-4)及2 (D-2)天接受10 ml DZIF-10c抗體(50 mg/mL含在20 mM乙酸鹽、220 mM甘胺酸、20 mM海藻糖、0,04% (w/v)聚山梨醇酯20 (pH 5,5)中)之兩次施用。利用Aerogen Solo®噴霧器(Aerogen GmbH，Ratingen，Germany)及適宜面罩(Laerdal Medical GmbH，Puchheim，Germany，尺寸S)進行施用。在感染當天(D0)，對所有動物接種10^7 $TCID_{50}$ SARS-CoV-2株hCoV-19/France/OCC-NRC02765/2020 (寄存GISAID "EPI_ISL_640002，刺突替代D614G、K1073N)，接種方式為藉由以連接至具有魯爾鎖(Luer Lock)之1 mL安全注射器之微型噴霧器裝置(型號IA-1B，PennCentury®)鼻內(IN)施用500 µL/鼻孔，及藉由氣管內

(IT)感染，藉由使用連接至具有魯爾鎖之1 mL安全注射器之微型噴霧器裝置(型號IA-1B，PennCentury™)噴霧1 mL接種物於氣管中。

【0236】 收集每日血液及唾液樣本、鼻咽及口咽拭子以用於分析。在D2、D4及D6進行支氣管肺泡灌洗。臨床監測包括體溫、食物消耗及體重。在D6的屍檢包括肺之組織病理學及肺、鼻黏膜、口咽及腎臟之病毒負載量檢定。在鼻咽拭子及支氣管肺泡灌洗液(BAL)中，在感染後的兩隻對照動物中均可發現病毒複本。相比之下，經治療之動物顯示低於偵測極限(LOD)或比對照動物之LOD低幾個log之程度之結果。體溫：兩隻對照動物在感染SARS-CoV-2後均顯示明顯且長時間之體溫過高。利用DZIF-10c之預防性治療延遲體溫過高之發生，縮短其持續時間且降低其強度，或完全阻止其發作。肺之宏觀及微觀觀測：兩個對照動物肺均顯示硬化、深紅色區域，類似於主要公開案中描述作肺實變者。四隻經治療之動物之肺看起來很健康，沒有任何肺損傷之征兆。所有此等觀測均藉由顯微鏡觀測得到證實：在兩隻對照動物之大多數載玻片中有明顯、廣泛、亞急性之支氣管間質發炎，及組2動物之支氣管間質發炎非常有限或沒有。總而言之，此等結果指示，藉由吸入施用DZIF-10c之預防性治療降低關於病毒複本及感染性病毒之病毒負載量，減少或預防臨床症狀(體溫過高)且預防肺病變。

【0237】 圖13顯示感染前經DZIF-10c或媒劑預處理之動物的鼻咽拭子及支氣管肺泡灌洗(BAL)中之SARS-CoV-2負載量。

【0238】

治療方法

作為本發明抗體之一個實例，DZIF-10c可用於治療SARS-CoV-2-感

染，預防SARS-CoV-2-感染，或用作最近暴露於SARS-CoV-2之個體之暴露後預防。

【0239】 DZIF-10c可以濃度為50 mg/mL之單次使用無菌溶液提供，如上一部分中所描述。

【0240】 DZIF-10c可藉由靜脈內輸注或使用噴霧器霧化後進行吸入式投與來施用。

【0241】 DZIF-10c可以2.5、10或40 mg/kg之劑量使用0.2 μm尼龍在線過濾器在60分鐘(+/- 10分鐘)內藉由稀釋於調配物緩衝劑中靜脈內輸注來靜脈內投與。以上舉例的調配物可用調配物緩衝劑稀釋至適宜體積。

【0242】 對於吸入式投與，在使用網孔型噴霧器或噴射型噴霧器進行氣霧劑產生之後，個體可透過吹嘴以每次治療50 mg、100 mg或250 mg之劑量進行治療。以上舉例的調配物可用調配物緩衝劑稀釋至適宜體積。

【0243】 單次吸入後可進行單次靜脈內輸注。

【序列表】

<110> 德國科隆大學(UNIVERSITAET ZU KOELN)
德國馬爾堡菲利普大學(PHILIPPS-UNIVERSITAET MARBURG)

<120> 對抗SARS相關冠狀病毒之中和抗體

<130> UK0703P-EP2

<140> TW 110119505
<141> 2021-05-28

<160> 230

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC3t1p1_C6之重鏈

<400> 1

Gln	Met	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Thr
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Ser	Ser
			20					25					30		
Ala	Val	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Arg	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Val	Val	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Met	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	Ala	Pro	His	Cys	Ser	Ser	Thr	Ile	Cys	Tyr	Asp	Gly	Phe	Asp	Ile
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 2
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC3t1p1_C6之輕鏈

<400> 2
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 3
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC3t1p1_G4之重鏈

<400> 3
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Phe Gly Asp Phe Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC3t1p1_G4之輕鏈

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

<210> 5
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC3t1p2_B10之重鏈

<400> 5
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Val Ser Ser Asn
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6
<211> 107

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC3t1p2_B10之輕鏈

<400> 6
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 7
<211> 130
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC2t2p1_C11之重鏈

<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 Arg Tyr
20 25 30
Thr Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Asp Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln 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 Glu Gly Gly Leu Asp Tyr Phe Gly Ser Arg Asn Ser Gly Trp
100 105 110
Thr Tyr Thr Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125
Ser Ser

130

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC2t2p1_C11之輕鏈

<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 Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Pro 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 Ser Tyr Ser Thr Leu Tyr
85 90 95
Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 9
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體FnC1t2p1_D4之重鏈

<400> 9
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Arg Phe
20 25 30
Ala Met Asn Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asp Thr Asn Thr Gly Thr Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Arg Gly Ala Asn Leu Val Pro Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體FnC1t2p1_D4之輕鏈

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

<210> 11
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體FnC1t2p1_G5之重鏈

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

```
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Leu Arg Gly Ala Asn Leu Val Pro Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 12
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體FnC1t2p1_G5之輕鏈

<400> 12

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

<210> 13
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC3t1p2_C6之重鏈

<400> 13

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Pro Tyr Cys Ser Ser Thr Arg Cys Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC3t1p2_C6之輕鏈

<400> 14
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 15
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t2p1_B3之重鏈

<400> 15
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly His Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ile Leu Asp Tyr Ala Asp Ser Val

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

<210> 16
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t2p1_B3之輕鏈

<400> 16

```
Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Leu Ser Ala 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 Gly Asn Ser Phe Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Ile Val Asp Val
            100                 105
```

<210> 17
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC2t1p1_A3之重鏈

<400> 17

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
```

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

<210> 18
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC2t1p1_A3之輕鏈

<400> 18

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ala Asn Ser Phe Pro Gly
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 19
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_B4之重鏈

<400> 19

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
```

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

<210> 20
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_B4之輕鏈

<400> 20

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

<210> 21
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC3t1p1_F4之重鏈

<400> 21

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
```

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

<210> 22
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC3t1p1_F4之輕鏈

<400> 22
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Arg Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Gly Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr His Ser Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 23
<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC2t1p2_D9之重鏈

<400> 23
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Ala Arg Arg Pro Val Val Thr Asp Thr Met Ala Tyr Tyr
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 24
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC2t1p2_D9之輕鏈

<400> 24
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Leu Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Thr Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Ala Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 25
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> 抗體MnC5t2p1_G1之重鏈

<400> 25
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser
20 25 30
Ala Val Gln Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Trp Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Val 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 Ala Pro Arg Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Asp Gly Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC5t2p1_G1之輕鏈

<400> 26
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Cys Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 27
<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_E12之重鏈

<400> 27
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Arg Val Arg Arg Leu Trp Phe Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 28
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_E12之輕鏈

<400> 28
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Gly Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 29

<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_D6之重鏈

<400> 29
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Arg Val Arg Arg Leu Trp Phe Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 30
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_D6之輕鏈

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

<210> 31
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC2t1p1_C5之重鏈

<400> 31
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Gly Ala Arg Phe Gly Glu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC2t1p1_C5之輕鏈

<400> 32
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ala Asn Ser Phe Pro Gly
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 33
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_E8之重鏈

<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Trp Ile His Ser Leu Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Ala Ser Ile Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Gly Ser Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Ser Val Ser Thr Ile Thr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_E8之輕鏈

<400> 34
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Gly Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Val Ile Tyr Glu Ala Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Phe Ala Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Val
85 90 95
Arg Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 35
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC1t3p1_G9之重鏈

<400> 35
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Asp Ser Gly Asp Arg Thr Tyr Asn Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu His
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Leu Ala Ser Gly Ser Tyr Phe Gly Gly Ala Asn Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC1t3p1_G9之輕鏈

<400> 36
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Pro Val Thr Ser Asp
20 25 30
His Tyr Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Thr Thr
35 40 45

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

<210> 37
<211> 125
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC4t1p1_D5之重鏈

<400> 37
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ile Asn Tyr Asp Ser Gly Gly Tyr His Lys Asn Tyr Phe
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體HbnC4t1p1_D5之輕鏈

<400> 38
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Tyr Ser Asn Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 39
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_B10之重鏈

<400> 39
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 Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln 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 Val Ser Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Trp Gly Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_B10之輕鏈

<400> 40
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

<210> 41
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_G6之重鏈

<400> 41
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Trp Ile His Ser Leu Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Ala Pro Ile Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Gly Leu Gly Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Ser Val Ala Thr Ile Thr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Ser
115 120

<210> 42
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體CnC2t1p1_G6之輕鏈

<400> 42

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

<210> 43
<211> 139
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體FnC1t1p2_A5之重鏈

<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile 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 Ala Thr Thr Asp Cys Ser Ser Thr Ser Cys Trp Ser Leu Asp
100 105 110
Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr Gly Gly Arg Glu Lys Ile Phe Asp Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 44
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體FnC1t1p2_A5之輕鏈

<400> 44
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 45
<211> 128
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t2p1_D10之重鏈

<400> 45
Gln Leu Gln Val Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30
His Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Ala
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Met His Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Gly Val Asn Tyr Tyr Asp Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Asn
100 105 110
Asp Gly Phe Asp Ile Arg Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 46
<211> 107

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t2p1_D10之輕鏈

<400> 46
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 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Glu Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 47
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t2p2_A4之重鏈

<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ile Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Leu Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ser Arg Asn Ser Leu Gly Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 48
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t2p2_A4之輕鏈

<400> 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Asp Arg Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln His Phe Gly Thr Ser Ser
85 90 95
Val Thr Phe Gly Arg Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 128
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t1p1_A10之重鏈

<400> 49
Gln Leu Gln Val Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30
His Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Ala
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Met His Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Gly Val Asn Tyr Tyr Asp Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Asn
100 105 110
Asp Gly Phe Asp Ile Arg Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 50
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t1p1_A10之輕鏈

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

<210> 51
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t2p1_E6之重鏈

<400> 51
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly His Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ile Leu Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Arg Ser Leu Arg Thr Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

```
                85                  90                  95
Ala Lys Asp Leu Arg Arg Gln Asp Tyr Tyr Ala Asp Trp Tyr Phe Asp
            100                 105                 110
Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 52
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t2p1_E6之輕鏈

<400> 52

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Leu Ser Ala 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 Gly Asn Ser Phe Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Val
            100                 105
```

<210> 53
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t1p1_A11之重鏈

<400> 53

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

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

<210> 54
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t1p1_A11之輕鏈

<400> 54
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Val Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 55
<211> 128
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t2p1_F5之重鏈

<400> 55
Gln Leu Gln Val Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30
His Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Ala
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Met His Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

```
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Gly Val Asn Tyr Tyr Asp Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Asn
            100                 105                 110
Asp Gly Phe Asp Ile Arg Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗體MnC4t2p1_F5之輕鏈

<400> 56

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

<210> 57
<211> 1288
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 病毒分離株Wuhan-Hu-1之融合前穩定變體中SARS-CoV-2之刺突(S)同源三聚物之胞外域，如在Wrapp等人，Science (2022) doi: 10.1126/science.abb2507中所描述

<400> 57

```
Met Phe Val Phe Leu Val Leu Leu Pro Leu Val Ser Ser Gln Cys Val
1               5                   10                  15
```

Asn Leu Thr Thr Arg Thr Gln Leu Pro Pro Ala Tyr Thr Asn Ser Phe
20 25 30
Thr Arg Gly Val Tyr Tyr Pro Asp Lys Val Phe Arg Ser Ser Val Leu
35 40 45
His Ser Thr Gln Asp Leu Phe Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val Thr Trp
50 55 60
Phe His Ala Ile His Val Ser Gly Thr Asn Gly Thr Lys Arg Phe Asp
65 70 75 80
Asn Pro Val Leu Pro Phe Asn Asp Gly Val Tyr Phe Ala Ser Thr Glu
85 90 95
Lys Ser Asn Ile Ile Arg Gly Trp Ile Phe Gly Thr Thr Leu Asp Ser
100 105 110
Lys Thr Gln Ser Leu Leu Ile Val Asn Asn Ala Thr Asn Val Val Ile
115 120 125
Lys Val Cys Glu Phe Gln Phe Cys Asn Asp Pro Phe Leu Gly Val Tyr
130 135 140
Tyr His Lys Asn Asn Lys Ser Trp Met Glu Ser Glu Phe Arg Val Tyr
145 150 155 160
Ser Ser Ala Asn Asn Cys Thr Phe Glu Tyr Val Ser Gln Pro Phe Leu
165 170 175
Met Asp Leu Glu Gly Lys Gln Gly Asn Phe Lys Asn Leu Arg Glu Phe
180 185 190
Val Phe Lys Asn Ile Asp Gly Tyr Phe Lys Ile Tyr Ser Lys His Thr
195 200 205
Pro Ile Asn Leu Val Arg Asp Leu Pro Gln Gly Phe Ser Ala Leu Glu
210 215 220
Pro Leu Val Asp Leu Pro Ile Gly Ile Asn Ile Thr Arg Phe Gln Thr
225 230 235 240
Leu Leu Ala Leu His Arg Ser Tyr Leu Thr Pro Gly Asp Ser Ser Ser
245 250 255
Gly Trp Thr Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Tyr Val Gly Tyr Leu Gln Pro
260 265 270
Arg Thr Phe Leu Leu Lys Tyr Asn Glu Asn Gly Thr Ile Thr Asp Ala
275 280 285
Val Asp Cys Ala Leu Asp Pro Leu Ser Glu Thr Lys Cys Thr Leu Lys
290 295 300
Ser Phe Thr Val Glu Lys Gly Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val
305 310 315 320
Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys
325 330 335
Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala
340 345 350
Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu
355 360 365
Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro
370 375 380
Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe
385 390 395 400
Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly
405 410 415

Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys
420 425 430
Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn
435 440 445
Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe
450 455 460
Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys
465 470 475 480
Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly
485 490 495
Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr Gln Pro Tyr Arg Val Val Val
500 505 510
Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys
515 520 525
Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asn Phe Asn
530 535 540
Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Glu Ser Asn Lys Lys Phe Leu
545 550 555 560
Pro Phe Gln Gln Phe Gly Arg Asp Ile Ala Asp Thr Thr Asp Ala Val
565 570 575
Arg Asp Pro Gln Thr Leu Glu Ile Leu Asp Ile Thr Pro Cys Ser Phe
580 585 590
Gly Gly Val Ser Val Ile Thr Pro Gly Thr Asn Thr Ser Asn Gln Val
595 600 605
Ala Val Leu Tyr Gln Asp Val Asn Cys Thr Glu Val Pro Val Ala Ile
610 615 620
His Ala Asp Gln Leu Thr Pro Thr Trp Arg Val Tyr Ser Thr Gly Ser
625 630 635 640
Asn Val Phe Gln Thr Arg Ala Gly Cys Leu Ile Gly Ala Glu His Val
645 650 655
Asn Asn Ser Tyr Glu Cys Asp Ile Pro Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala
660 665 670
Ser Tyr Gln Thr Gln Thr Asn Ser Pro Gly Ser Ala Ser Ser Val Ala
675 680 685
Ser Gln Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Met Ser Leu Gly Ala Glu Asn Ser
690 695 700
Val Ala Tyr Ser Asn Asn Ser Ile Ala Ile Pro Thr Asn Phe Thr Ile
705 710 715 720
Ser Val Thr Thr Glu Ile Leu Pro Val Ser Met Thr Lys Thr Ser Val
725 730 735
Asp Cys Thr Met Tyr Ile Cys Gly Asp Ser Thr Glu Cys Ser Asn Leu
740 745 750
Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Phe Cys Thr Gln Leu Asn Arg Ala Leu Thr
755 760 765
Gly Ile Ala Val Glu Gln Asp Lys Asn Thr Gln Glu Val Phe Ala Gln
770 775 780
Val Lys Gln Ile Tyr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Asp Phe Gly Gly Phe
785 790 795 800
Asn Phe Ser Gln Ile Leu Pro Asp Pro Ser Lys Pro Ser Lys Arg Ser
805 810 815

Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Asn Lys Val Thr Leu Ala Asp Ala Gly
820 825 830
Phe Ile Lys Gln Tyr Gly Asp Cys Leu Gly Asp Ile Ala Ala Arg Asp
835 840 845
Leu Ile Cys Ala Gln Lys Phe Asn Gly Leu Thr Val Leu Pro Pro Leu
850 855 860
Leu Thr Asp Glu Met Ile Ala Gln Tyr Thr Ser Ala Leu Leu Ala Gly
865 870 875 880
Thr Ile Thr Ser Gly Trp Thr Phe Gly Ala Gly Ala Ala Leu Gln Ile
885 890 895
Pro Phe Ala Met Gln Met Ala Tyr Arg Phe Asn Gly Ile Gly Val Thr
900 905 910
Gln Asn Val Leu Tyr Glu Asn Gln Lys Leu Ile Ala Asn Gln Phe Asn
915 920 925
Ser Ala Ile Gly Lys Ile Gln Asp Ser Leu Ser Ser Thr Ala Ser Ala
930 935 940
Leu Gly Lys Leu Gln Asp Val Val Asn Gln Asn Ala Gln Ala Leu Asn
945 950 955 960
Thr Leu Val Lys Gln Leu Ser Ser Asn Phe Gly Ala Ile Ser Ser Val
965 970 975
Leu Asn Asp Ile Leu Ser Arg Leu Asp Pro Pro Glu Ala Glu Val Gln
980 985 990
Ile Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Gln Ser Leu Gln Thr Tyr Val
995 1000 1005
Thr Gln Gln Leu Ile Arg Ala Ala Glu Ile Arg Ala Ser Ala Asn Leu
1010 1015 1020
Ala Ala Thr Lys Met Ser Glu Cys Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val
1025 1030 1035 1040
Asp Phe Cys Gly Lys Gly Tyr His Leu Met Ser Phe Pro Gln Ser Ala
1045 1050 1055
Pro His Gly Val Val Phe Leu His Val Thr Tyr Val Pro Ala Gln Glu
1060 1065 1070
Lys Asn Phe Thr Thr Ala Pro Ala Ile Cys His Asp Gly Lys Ala His
1075 1080 1085
Phe Pro Arg Glu Gly Val Phe Val Ser Asn Gly Thr His Trp Phe Val
1090 1095 1100
Thr Gln Arg Asn Phe Tyr Glu Pro Gln Ile Ile Thr Thr Asp Asn Thr
1105 1110 1115 1120
Phe Val Ser Gly Asn Cys Asp Val Val Ile Gly Ile Val Asn Asn Thr
1125 1130 1135
Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp Ser Phe Lys Glu Glu Leu
1140 1145 1150
Asp Lys Tyr Phe Lys Asn His Thr Ser Pro Asp Val Asp Leu Gly Asp
1155 1160 1165
Ile Ser Gly Ile Asn Ala Ser Val Val Asn Ile Gln Lys Glu Ile Asp
1170 1175 1180
Arg Leu Asn Glu Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile Asp Leu
1185 1190 1195 1200
Gln Glu Leu Gly Lys Tyr Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala
1205 1210 1215

```
Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu
            1220                1225                1230
Leu Ser Thr Phe Leu Gly Arg Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro
        1235                1240                1245
Gly His His His His His His His His Ser Ala Trp Ser His Pro Gln
    1250                1255                1260
Phe Glu Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala
1265                1270                1275                1280
Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
                1285
```

<210> 58
<211> 223
<212> PRT
<213> 嚴重急性呼吸道症候群相關冠狀病毒2

<220>
<223> 病毒分離株Wuhan-Hu-1之SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之受體結合域(RBD)，如在Wrapp等人，Science (2022) doi: 10.1126/science.abb2507中所描述

<400> 58

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

<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_C6之CDR-H1

<400> 59
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser Ala
1 5

<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_C6之CDR-H2

<400> 60
Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 61
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_C6之CDR-H3

<400> 61
Ala Ala Pro His Cys Ser Ser Thr Ile Cys Tyr Asp Gly Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_C6之CDR-L1

<400> 62
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 63
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_C6之CDR-L2

<400> 63
Gly Ala Ser
1

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_C6之CDR-L3

<400> 64
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_G4之CDR-H1

<400> 65
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr
1 5

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_G4之CDR-H2

<400> 66
Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 67
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_G4之CDR-H3

<400> 67
Ala Arg Asp Phe Gly Asp Phe Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 68
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_G4之CDR-L1

<400> 68
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 69
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_G4之CDR-L2

<400> 69
Gly Val Ser
1

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_G4之CDR-L3

<400> 70
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr
1 5

<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_B10之CDR-H1

<400> 71
Gly Phe Ile Val Ser Ser Asn Tyr
1 5

<210> 72
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_B10之CDR-H2

<400> 72
Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_B10之CDR-H3

<400> 73
Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 74
<211> 6

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_B10之CDR-L1

<400> 74
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 75
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_B10之CDR-L2

<400> 75
Gly Ala Ser
1

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_B10之CDR-L3

<400> 76
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr
1 5

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t2p1_C11之CDR-H1

<400> 77
Gly Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Thr
1 5

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t2p1_C11之CDR-H2

<400> 78
Ile Ile Pro Ile Leu Asp Ile Ala
1 5

<210> 79
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t2p1_C11之CDR-H3

<400> 79
Ala Arg Glu Gly Gly Leu Asp Tyr Phe Gly Ser Arg Asn Ser Gly Trp
1 5 10 15
Thr Tyr Thr Trp Phe Asp Pro
20

<210> 80
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t2p1_C11之CDR-L1

<400> 80
Gln Asn Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 81
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t2p1_C11之CDR-L2

<400> 81
Ala Ala Ser
1

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t2p1_C11之CDR-L3

<400> 82
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Leu Tyr Ser
1 5

<210> 83
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_D4之CDR-H1

<400> 83
Gly Tyr Thr Phe Leu Arg Phe Ala
1 5

<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_D4之CDR-H2

<400> 84
Ile Asp Thr Asn Thr Gly Thr Pro
1 5

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> FnC1t2p1_D4之CDR-H3

<400> 85
Ala Arg Ser Leu Arg Gly Ala Asn Leu Val Pro
1 5 10

<210> 86
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_D4之CDR-L1

<400> 86
Gln Asp Val Ser Asn Tyr
1 5

<210> 87
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_D4之CDR-L2

<400> 87
Asp Ala Phe
1

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_D4之CDR-L3

<400> 88
Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 89
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_G5之CDR-H1

<400> 89
Gly Tyr Thr Phe Leu Arg Phe Ala
1 5

<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_G5之CDR-H2

<400> 90
Ile Asp Thr Asn Thr Gly Thr Pro
1 5

<210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_G5之CDR-H3

<400> 91
Ala Arg Ser Leu Arg Gly Ala Asn Leu Val Pro
1 5 10

<210> 92
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_G5之CDR-L1

<400> 92
Gln Asp Val Ser Asn Tyr
1 5

<210> 93
<211> 3
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_G5之CDR-L2

<400> 93
Asp Ala Phe
1

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t2p1_G5之CDR-L3

<400> 94
Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 95
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_C6之CDR-H1

<400> 95
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser Ala
1 5

<210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_C6之CDR-H2

<400> 96
Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 97

<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_C6之CDR-H3

<400> 97
Ala Ala Pro Tyr Cys Ser Ser Thr Arg Cys Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_C6之CDR-L1

<400> 98
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 99
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_C6之CDR-L2

<400> 99
Gly Ala Ser
1

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p2_C6之CDR-L3

<400> 100

Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_B3之CDR-H1

<400> 101
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_B3之CDR-H2

<400> 102
Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ile Leu
1 5

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_B3之CDR-H3

<400> 103
Ala Lys Asp Leu Arg Arg Gln Asp Tyr Tyr Ala Asp Trp Tyr Phe Asp
1 5 10 15
Leu

<210> 104
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_B3之CDR-L1

<400> 104
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 105
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_B3之CDR-L2

<400> 105
Ala Ala Ser
1

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_B3之CDR-L3

<400> 106
Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_A3之CDR-H1

<400> 107
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr
1 5

<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_A3之CDR-H2

<400> 108
Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 109
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_A3之CDR-H3

<400> 109
Ala Thr Gly Ala Arg Phe Gly Glu Ser Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 110
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_A3之CDR-L1

<400> 110
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 111
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_A3之CDR-L2

<400> 111
Ala Ala Ser
1

<210> 112
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_A3之CDR-L3

<400> 112
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Gly Thr
1 5

<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B4之CDR-H1

<400> 113
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 114
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B4之CDR-H2

<400> 114
Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 115
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B4之CDR-H3

<400> 115
Ala Arg Asp Gly Glu Leu Leu Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B4之CDR-L1

<400> 116
Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu
1 5

<210> 117
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B4之CDR-L2

<400> 117
Glu Gly Ser
1

<210> 118
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B4之CDR-L3

<400> 118
Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Thr Trp Val
1 5 10

<210> 119
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_F4之CDR-H1

<400> 119
Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr Gly

1 5

<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_F4之CDR-H2

<400> 120
Ile Leu Phe Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 121
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_F4之CDR-H3

<400> 121
Ala Lys Gly Gly Asp Tyr Glu Trp Glu Leu Leu Glu Ser
1 5 10

<210> 122
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_F4之CDR-L1

<400> 122
Gln Ser Ile Asp Asn Trp
1 5

<210> 123
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_F4之CDR-L2

<400> 123
Lys Ala Ser
1

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC3t1p1_F4之CDR-L3

<400> 124
Gln His Tyr His Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 125
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC2t1p2_D9之CDR-H1

<400> 125
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 126
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC2t1p2_D9之CDR-H2

<400> 126
Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys
1 5

<210> 127
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> HbnC2t1p2_D9之CDR-H3

<400> 127
Ala Arg Ala Ala Arg Arg Pro Val Val Thr Asp Thr Met Ala Tyr Tyr
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 128
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC2t1p2_D9之CDR-L1

<400> 128
Leu Ser Leu Ser Ser Tyr
1 5

<210> 129
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC2t1p2_D9之CDR-L2

<400> 129
Asp Ala Ser
1

<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC2t1p2_D9之CDR-L3

<400> 130
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Trp Thr
1 5 10

<210> 131
<211> 8
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<223> MnC5t2p1_G1之CDR-H1

<400> 131
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser Ala
1 5

<210> 132
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC5t2p1_G1之CDR-H2

<400> 132
Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 133
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC5t2p1_G1之CDR-H3

<400> 133
Ala Ala Pro Arg Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Asp Gly Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC5t2p1_G1之CDR-L1

<400> 134
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 135
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC5t2p1_G1之CDR-L2

<400> 135
Gly Ala Ser
1

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC5t2p1_G1之CDR-L3

<400> 136
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 137
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E12之CDR-H1

<400> 137
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala
1 5

<210> 138
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E12之CDR-H2

<400> 138

Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 139
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E12之CDR-H3

<400> 139
Thr Arg Val Arg Arg Leu Trp Phe Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E12之CDR-L1

<400> 140
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 141
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E12之CDR-L2

<400> 141
Leu Gly Ser
1

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E12之CDR-L3

<400> 142
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Gly Thr
1 5

<210> 143
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_D6之CDR-H1

<400> 143
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala
1 5

<210> 144
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_D6之CDR-H2

<400> 144
Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 145
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_D6之CDR-H3

<400> 145
Thr Arg Val Arg Arg Leu Trp Phe Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 146
<211> 11

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_D6之CDR-L1

<400> 146
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 147
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_D6之CDR-L2

<400> 147
Leu Gly Ser
1

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_D6之CDR-L3

<400> 148
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Gly Thr
1 5

<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_C5之CDR-H1

<400> 149
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr
1 5

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_C5之CDR-H2

<400> 150
Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 151
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_C5之CDR-H3

<400> 151
Ala Thr Gly Ala Arg Phe Gly Glu Ser Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 152
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_C5之CDR-L1

<400> 152
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 153
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_C5之CDR-L2

<400> 153
Ala Ala Ser

1

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC2t1p1_C5之CDR-L3

<400> 154
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Gly Thr
1 5

<210> 155
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E8之CDR-H1

<400> 155
Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr Tyr
1 5

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E8之CDR-H2

<400> 156
Ile His Ser Leu Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 157
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E8之CDR-H3

<400> 157
Ala Arg Ala Ser Val Ser Thr Ile Thr Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E8之CDR-L1

<400> 158
Ser Gly Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu
1 5

<210> 159
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E8之CDR-L2

<400> 159
Glu Ala Thr
1

<210> 160
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_E8之CDR-L3

<400> 160
Cys Ser Tyr Ala Gly Val Arg Thr Val Val
1 5 10

<210> 161
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> MnC1t3p1_G9之CDR-H1

<400> 161
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Ala
1 5

<210> 162
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC1t3p1_G9之CDR-H2

<400> 162
Ile Ser Asp Ser Gly Asp Arg Thr
1 5

<210> 163
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC1t3p1_G9之CDR-H3

<400> 163
Ala Leu Ala Ser Gly Ser Tyr Phe Gly Gly Ala Asn Tyr
1 5 10

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC1t3p1_G9之CDR-L1

<400> 164
Thr Gly Pro Val Thr Ser Asp His Tyr
1 5

<210> 165
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC1t3p1_G9之CDR-L2

<400> 165
Asp Thr Asn
1

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC1t3p1_G9之CDR-L3

<400> 166
Leu Leu Ser Tyr Thr Gly Ala Arg Val
1 5

<210> 167
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC4t1p1_D5之CDR-H1

<400> 167
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 168
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC4t1p1_D5之CDR-H2

<400> 168
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 169
<211> 18
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<223> HbnC4t1p1_D5之CDR-H3

<400> 169
Ala Lys Asp Ile Asn Tyr Asp Ser Gly Gly Tyr His Lys Asn Tyr Phe
1 5 10 15
Asp Tyr

<210> 170
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC4t1p1_D5之CDR-L1

<400> 170
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 171
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC4t1p1_D5之CDR-L2

<400> 171
Ala Ala Ser
1

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HbnC4t1p1_D5之CDR-L3

<400> 172
Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B10之CDR-H1

<400> 173
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B10之CDR-H2

<400> 174
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 175
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B10之CDR-H3

<400> 175
Ala Arg Val Ser Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Trp Gly Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 176
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B10之CDR-L1

<400> 176

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 177
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B10之CDR-L2

<400> 177
Asp Ala Ser
1

<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B10之CDR-L3

<400> 178
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Ala Leu Thr
1 5 10

<210> 179
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_G6之CDR-H1

<400> 179
Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr Tyr
1 5

<210> 180
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_G6之CDR-H2

<400> 180
Ile His Ser Leu Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 181
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_G6之CDR-H3

<400> 181
Ala Arg Ala Ser Val Ala Thr Ile Thr Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 182
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_G6之CDR-L1

<400> 182
Ser Gly Asp Ile Gly Ser Tyr Asn Leu
1 5

<210> 183
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_G6之CDR-L2

<400> 183
Glu Ala Ser
1

<210> 184
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_G6之CDR-L3

<400> 184
Cys Ser Tyr Ala Gly Val Arg Thr Val Val
1 5 10

<210> 185
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t1p2_A5之CDR-H1

<400> 185
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
1 5

<210> 186
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t1p2_A5之CDR-H2

<400> 186
Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 187
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t1p2_A5之CDR-H3

<400> 187
Ala Arg Ala Thr Thr Asp Cys Ser Ser Thr Ser Cys Trp Ser Leu Asp
1 5 10 15
Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr Gly Gly Arg Glu Lys Ile Phe Asp Tyr
20 25 30

<210> 188
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t1p2_A5之CDR-L1

<400> 188
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 189
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t1p2_A5之CDR-L2

<400> 189
Gly Ala Ser
1

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> FnC1t1p2_A5之CDR-L3

<400> 190
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Gly Thr
1 5

<210> 191
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_D10之CDR-H1

<400> 191
Gly Ala Ser Ile Ser Ser Asn His Tyr Phe

1 5 10

<210> 192
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_D10之CDR-H2

<400> 192
Met His Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 193
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_D10之CDR-H3

<400> 193
Ala Arg Gly Val Asn Tyr Tyr Asp Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Asn Asp
1 5 10 15
Gly Phe Asp Ile
20

<210> 194
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_D10之CDR-L1

<400> 194
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 195
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> MnC4t2p1_D10之CDR-L2

<400> 195
Ala Ala Ser
1

<210> 196
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_D10之CDR-L3

<400> 196
Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 197
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p2_A4之CDR-H1

<400> 197
Gly Tyr Ile Phe Ile Asn Tyr Ala
1 5

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p2_A4之CDR-H2

<400> 198
Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro
1 5

<210> 199
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p2_A4之CDR-H3

<400> 199
Ala Lys Ile Gly Ser Arg Asn Ser Leu Gly Val
1 5 10

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p2_A4之CDR-L1

<400> 200
His Ser Val Asp Arg Ser Tyr
1 5

<210> 201
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p2_A4之CDR-L2

<400> 201
Gly Ala Ser
1

<210> 202
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p2_A4之CDR-L3

<400> 202
Gln His Phe Gly Thr Ser Ser Val Thr
1 5

<210> 203
<211> 10
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A10之CDR-H1

<400> 203
Gly Ala Ser Ile Ser Ser Asn His Tyr Phe
1 5 10

<210> 204
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A10之CDR-H2

<400> 204
Met His Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 205
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A10之CDR-H3

<400> 205
Ala Arg Gly Val Asn Tyr Tyr Asp Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Asn Asp
1 5 10 15
Gly Phe Asp Ile
20

<210> 206
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A10之CDR-L1

<400> 206
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 207
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A10之CDR-L2

<400> 207
Ala Ala Ser
1

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A10之CDR-L3

<400> 208
Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 209
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_E6之CDR-H1

<400> 209
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 210
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_E6之CDR-H2

<400> 210

Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ile Leu
1 5

<210> 211
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_E6之CDR-H3

<400> 211
Ala Lys Asp Leu Arg Arg Gln Asp Tyr Tyr Ala Asp Trp Tyr Phe Asp
1 5 10 15
Leu

<210> 212
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_E6之CDR-L1

<400> 212
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 213
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_E6之CDR-L2

<400> 213
Ala Ala Ser
1

<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_E6之CDR-L3

<400> 214
Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 215
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A11之CDR-H1

<400> 215
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
1 5

<210> 216
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A11之CDR-H2

<400> 216
Ile Ser Ser Ser Ser Asn Thr Arg
1 5

<210> 217
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A11之CDR-H3

<400> 217
Ala Ser Ser Lys Gly Phe Cys Ser Gly Gly Ser Cys Ser Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A11之CDR-L1

<400> 218
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 219
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A11之CDR-L2

<400> 219
Gly Val Ser
1

<210> 220
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t1p1_A11之CDR-L3

<400> 220
His Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 221
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_F5之CDR-H1

<400> 221
Gly Ala Ser Ile Ser Ser Asn His Tyr Phe
1 5 10

<210> 222
<211> 7

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_F5之CDR-H2

<400> 222
Met His Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 223
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_F5之CDR-H3

<400> 223
Ala Arg Gly Val Asn Tyr Tyr Asp Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Asn Asp
1 5 10 15
Gly Phe Asp Ile
20

<210> 224
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_F5之CDR-L1

<400> 224
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 225
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_F5之CDR-L2

<400> 225
Ala Ala Ser

1

<210> 226
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MnC4t2p1_F5之CDR-L3

<400> 226
Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 227
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B4之CDR-H2之衍生物

<400> 227
Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 228
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CnC2t1p1_B4之CDR-L3之衍生物

<400> 228
Gln Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Thr Trp Val
1 5 10

<210> 229
<211> 449
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗體DZIF-10c (HbnC3t1p1_F4(-K))之完全重鏈

<400> 229

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

<210> 230
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 抗體DZIF-10c (HbnC3t1p1_F4(-K))之完全輕鏈

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種對抗SARS相關冠狀病毒之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自包括以下之群之一種抗體之重鏈CDR1至CDR3及輕鏈CDR1至CDR3胺基酸序列：HbnC3t1p1_C6 (具有SEQ ID No. 1之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 2之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_G4 (具有SEQ ID No. 3之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 4之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_B10 (具有SEQ ID No. 5之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 6之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t2p1_C11 (具有SEQ ID No. 7之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 8之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_D4 (具有SEQ ID No. 9之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 10之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_G5 (具有SEQ ID No. 11之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 12之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_C6 (具有SEQ ID No. 13之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 14之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_B3 (具有SEQ ID No. 15之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 16之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_A3 (具有SEQ ID No. 17之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 18之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B4 (具有SEQ ID No. 19之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 20之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_F4 (具有SEQ ID No. 21之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 22之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC2t1p2_D9 (具有SEQ ID No. 23之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 24之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC5t2p1_G1 (具有SEQ ID No. 25之

可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 26之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E12 (具有SEQ ID No. 27之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 28之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_D6 (具有SEQ ID No. 29之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 30之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_C5 (具有SEQ ID No. 31之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 32之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E8 (具有SEQ ID No. 33之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 34之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC1t3p1_G9 (具有SEQ ID No. 35之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 36之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC4t1p1_D5 (具有SEQ ID No. 37之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 38之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B10 (具有SEQ ID No. 39之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 40之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_G6 (具有SEQ ID No. 41之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 42之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t1p2_A5 (具有SEQ ID No. 43之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 44之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_D10 (具有SEQ ID No. 45之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 46之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p2_A4 (具有SEQ ID No. 47之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 48之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A10 (具有SEQ ID No. 49之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 50之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_E6 (具有SEQ ID No. 51之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 52之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A11 (具有SEQ ID No. 53之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 54之可變區輕鏈胺基酸序列)及MnC4t2p1_F5 (具有SEQ ID No. 55之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID

No. 56之可變區輕鏈胺基酸序列)，較佳地，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自包括以下之群之抗體中之一者之重鏈CDR1至CDR3及輕鏈CDR1至CDR3胺基酸序列：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11、FnC1t2p1_D4、FnC1t2p1_G5、HbnC3t1p2_C6、MnC4t2p1_B3、MnC2t1p1_A3、CnC2t1p1_B4、HbnC3t1p1_F4及HbnC2t1p2_D9，更佳係選自包括以下之群之一種抗體之重鏈CDR1至CDR3及輕鏈CDR1至CDR3胺基酸序列：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11及FnC1t2p1_D4。

【請求項2】

如請求項1之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自包括以下之群之一種抗體之可變區重鏈序列及可變區輕鏈序列之組合：HbnC3t1p1_C6 (具有SEQ ID No. 1之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 2之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_G4 (具有SEQ ID No. 3之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 4之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_B10 (具有SEQ ID No. 5之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 6之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t2p1_C11 (具有SEQ ID No. 7之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 8之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_D4 (具有SEQ ID No. 9之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 10之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t2p1_G5 (具有SEQ ID No. 11之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 12之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p2_C6 (具有SEQ ID No. 13之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 14之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_B3 (具有SEQ ID No. 15之

可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 16之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_A3 (具有SEQ ID No. 17之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 18之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B4 (具有SEQ ID No. 19之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 20之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC3t1p1_F4 (具有SEQ ID No. 21之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 22之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC2t1p2_D9 (具有SEQ ID No. 23之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 24之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC5t2p1_G1 (具有SEQ ID No. 25之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 26之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E12 (具有SEQ ID No. 27之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 28之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_D6 (具有SEQ ID No. 29之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 30之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC2t1p1_C5 (具有SEQ ID No. 31之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 32之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_E8 (具有SEQ ID No. 33之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 34之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC1t3p1_G9 (具有SEQ ID No. 35之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 36之可變區輕鏈胺基酸序列)、HbnC4t1p1_D5 (具有SEQ ID No. 37之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 38之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_B10 (具有SEQ ID No. 39之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 40之可變區輕鏈胺基酸序列)、CnC2t1p1_G6 (具有SEQ ID No. 41之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 42之可變區輕鏈胺基酸序列)、FnC1t1p2_A5 (具有SEQ ID No. 43之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 44之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_D10 (具有SEQ ID No. 45之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID

No. 46之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p2_A4 (具有SEQ ID No. 47之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 48之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A10 (具有SEQ ID No. 49之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 50之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t2p1_E6 (具有SEQ ID No. 51之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 52之可變區輕鏈胺基酸序列)、MnC4t1p1_A11 (具有SEQ ID No. 53之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 54之可變區輕鏈胺基酸序列)及MnC4t2p1_F5 (具有SEQ ID No. 55之可變區重鏈胺基酸序列及SEQ ID No. 56之可變區輕鏈胺基酸序列)，較佳係選自包括以下之群之一種抗體之可變區重鏈序列及可變區輕鏈序列之組合：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11、FnC1t2p1_D4、FnC1t2p1_G5、HbnC3t1p2_C6、MnC4t2p1_B3、MnC2t1p1_A3、CnC2t1p1_B4、HbnC3t1p1_F4、及HbnC2t1p2_D9，更佳係選自包括以下之群之一種抗體之可變區重鏈序列及可變區輕鏈序列之組合：HbnC3t1p1_C6、HbnC3t1p1_G4、HbnC3t1p2_B10、MnC2t2p1_C11及FnC1t2p1_D4。

【請求項3】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該SARS相關冠狀病毒株係嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2；SARS-CoV-2)。

【請求項4】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段係對抗SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之胞外域，及/或對抗病毒分離株Wuhan-Hu-1之融合前穩定化變體中SARS-CoV-2之刺突(S)三聚物之胞外域(SEQ

ID NO. 57)及/或對抗SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之受體結合域(receptor-binding domain；RBD) (SEQ ID NO. 58)。

【請求項5】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中當在病毒中和測試中使用100 $TCID_{50}$的SARS-CoV-2施用至VeroE6細胞進行測試時，該抗體或其抗原結合片段展現小於10 μg/ml之對抗VeroE6細胞上的真實SARS-CoV-2分離株BavPat1/2020之中和效力(IC_{100}；導致完全不存在細胞病變效應之最低抗體劑量)，該測試係在37℃下共培養病毒及抗體共培養1小時後進行。

【請求項6】

如請求項5之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段展現小於1 μg/ml之中和效力。

【請求項7】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至SARS-CoV-2之刺突(S)蛋白之胞外域之區域1及區域2。

【請求項8】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中當使用濃度為100 μg/ml之該抗體或其抗原結合片段之抗核抗體(antinuclear antibody；ANA)測試套組針對透化Hep-2細胞進行測試時，該抗體或其抗原結合片段未展現出定義為可偵測之結合的自體反應性。

【請求項9】

一種對抗SARS相關冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)之刺突蛋白之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區且進一步包含輕鏈可變區，該重鏈可變區包含序列SEQ ID NO: 119之CDR1、序列

SEQ ID NO: 120之CDR2及序列SEQ ID NO: 121之CDR3，該輕鏈可變區包含序列SEQ ID NO: 122之CDR1、序列SEQ ID NO: 123之CDR2及序列SEQ ID NO: 124之CDR3。

【請求項10】

如請求項9之抗體或其抗原結合片段，其包含序列SEQ ID NO: 21之重鏈可變區及序列SEQ ID NO: 22之輕鏈可變區。

【請求項11】

如請求項9或10之抗體或其抗原結合片段，其包含序列SEQ ID NO: 229之重鏈及序列SEQ ID NO: 230之輕鏈。

【請求項12】

一種核酸，其編碼如請求項1至11中任一項之抗體或其抗原結合片段。

【請求項13】

一種表現載體，其包含如請求項12之核酸。

【請求項14】

一種宿主細胞，其包含如請求項12之核酸，該核酸與表現控制序列以功能性結合。

【請求項15】

一種產生如請求項1至11中任一項之抗體或其抗原結合片段之方法，該方法包括

(a) 在允許該抗體或其抗原結合片段之表現之條件下培養如請求項14之宿主細胞，及

(b) 回收該抗體或其抗原結合片段。

【請求項16】

如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段，其用於藥物中。

【請求項17】

如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段，其與至少一種對抗SARS相關冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)之其他抗體組合用於藥物中，其中該其他抗體具有不同結合特異性。

【請求項18】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之抗體或其抗原結合片段及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項19】

一種如請求項1至11中任一項之至少一種抗體及/或其抗原結合片段之用途，其用於製造用於治療人類及/或動物個體之SARS相關冠狀病毒的藥物。

【請求項20】

一種如請求項1至11中任一項之至少一種抗體及/或其抗原結合片段之用途，其用於製造用於預防人類及/或動物個體感染SARS相關冠狀病毒的藥物。

【請求項21】

如請求項19或20之用途，其中該抗體及/或其抗原片段係以1 mg/kg個體體重至100 mg/kg個體體重之劑量投與。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該抗體及/或其抗原片段係以2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、40 mg/kg、50

mg/kg或100 mg/kg該個體體重之劑量投與。

【請求項23】

如請求項19或20之用途，其中該抗體及/或其抗原結合片段係藉由吸入施用來投與。

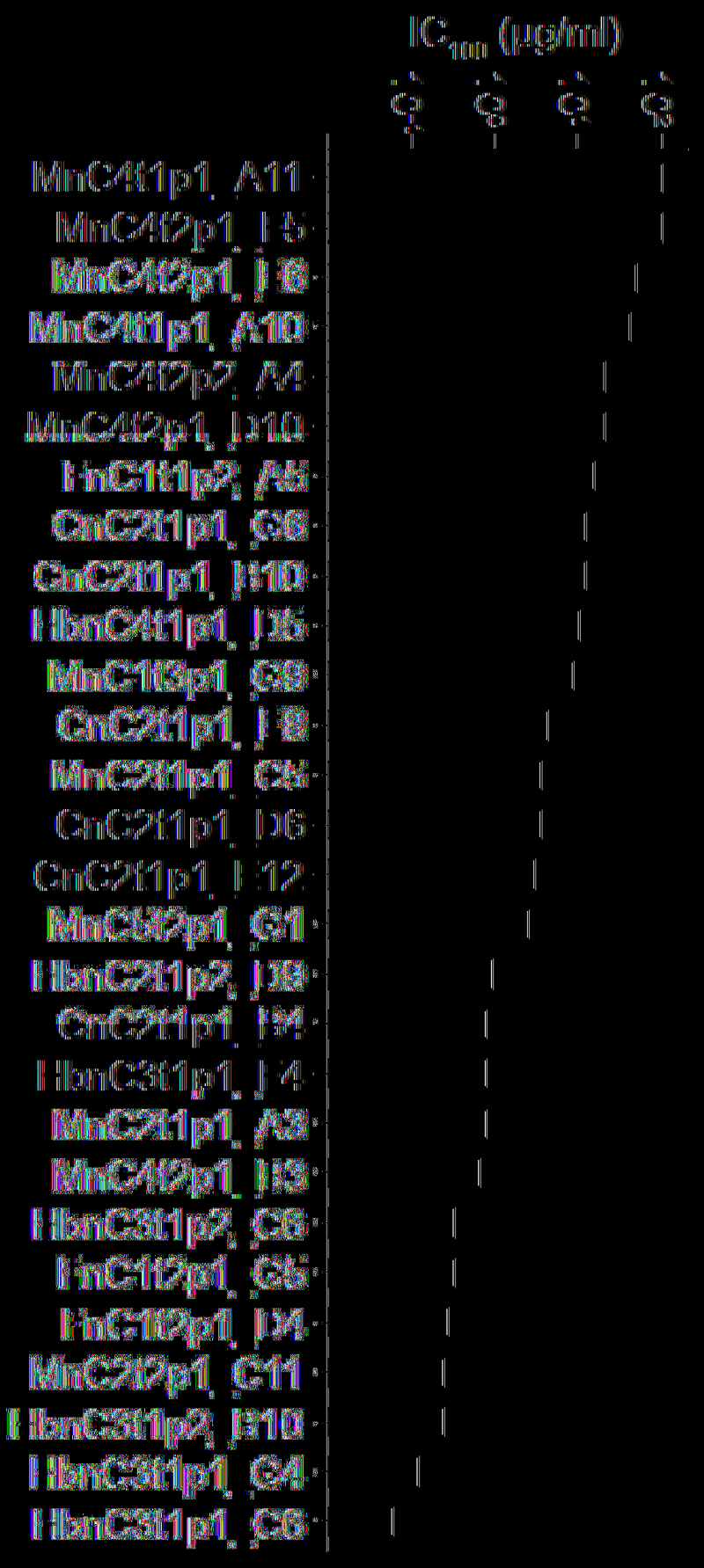
【請求項24】

如請求項23之用途，其中該抗體及/或其抗原結合片段係以液體醫藥組合物形式提供，該液體醫藥組合物係在投與前藉由網孔型噴霧器或噴射型噴霧器進行霧化。

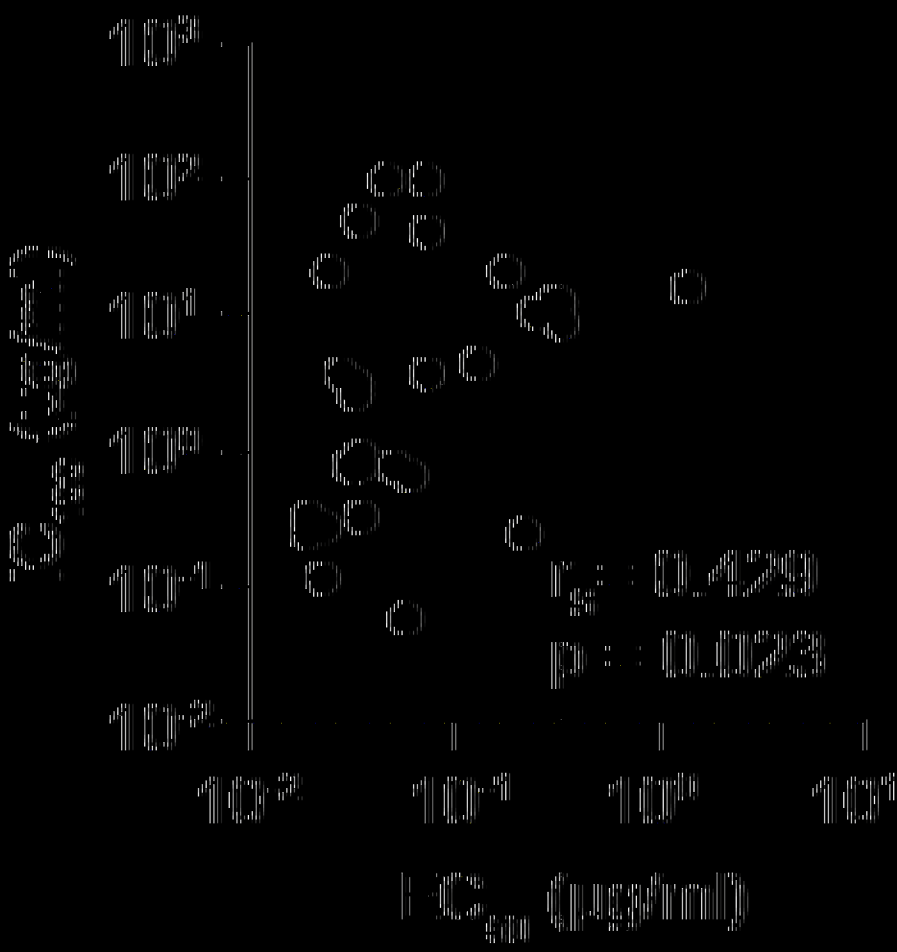
【請求項25】

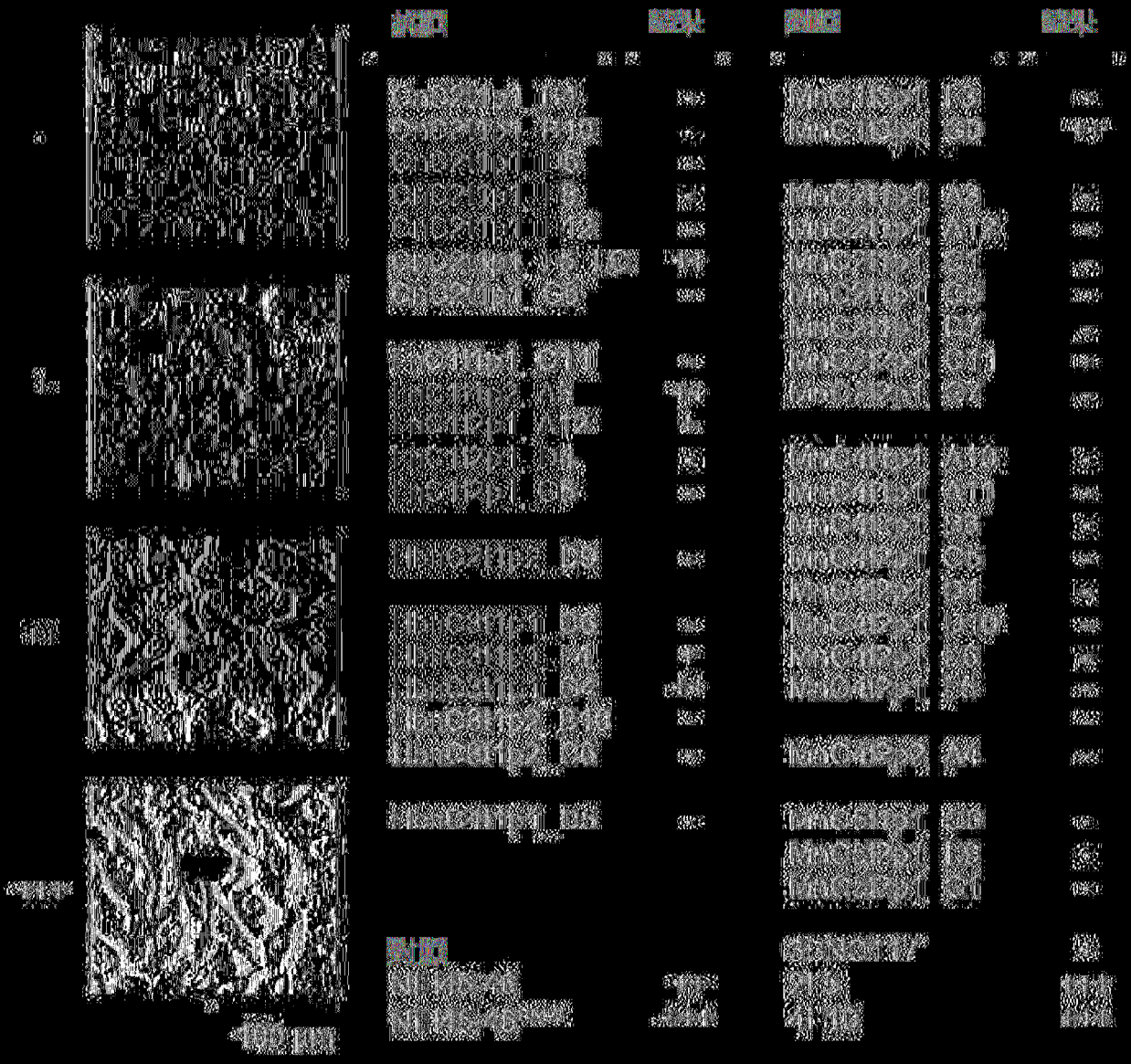
如請求項23之用途，其中該抗體及/或其抗原結合片段係以50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg、750 mg或1000 mg之劑量投與。

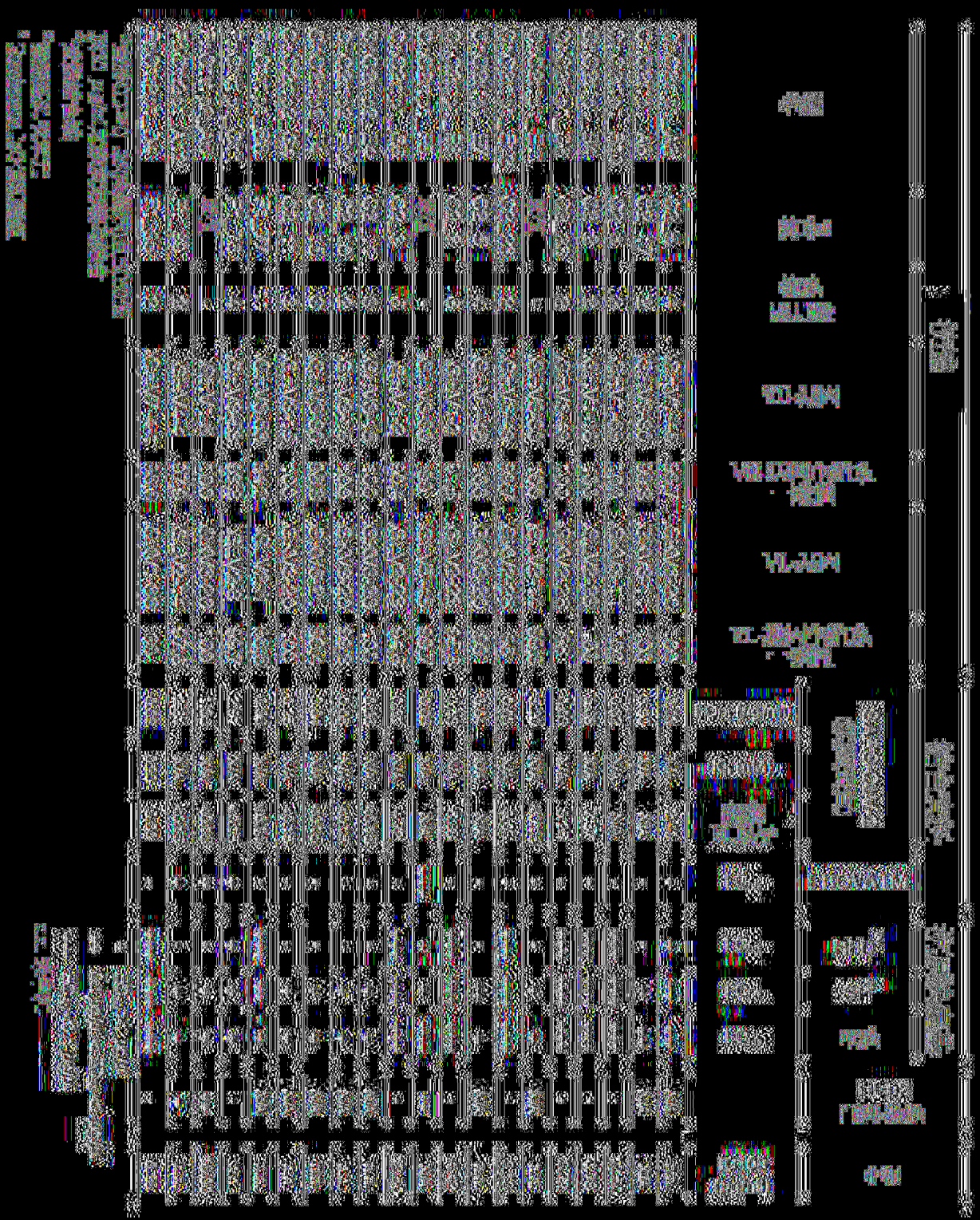



IC50 (μg/ml)
MnC4t1p1, A11
MnC4t2p1, I5
MnC4t2p1, I6
MnC4t1p1, A10
MnC4t7p2, A4
MnC4t2p1, I10
HnC1t1p2, A6
CnC2t1p1, C6
CnC2t1p1, H10
HbnC4t1p1, I15
MnC1t3p1, C9
CnC2t1p1, I8
MnC2t1p1, C5
CnC2t1p1, D6
CnC2t1p1, H12
MnC5t2p1, G1
HbnC2t1p2, I13
CnC2t1p1, H4
HbnC3t1p1, I4
MnC2t1p1, A3
MnC4t2p1, I3
HbnC3t1p2, C6
HnC1t2p1, C5
HnC1t2p1, I14
MnC2t2p1, C11
HbnC3t1p2, H10
HbnC3t1p1, C4
HbnC3t1p1, C6

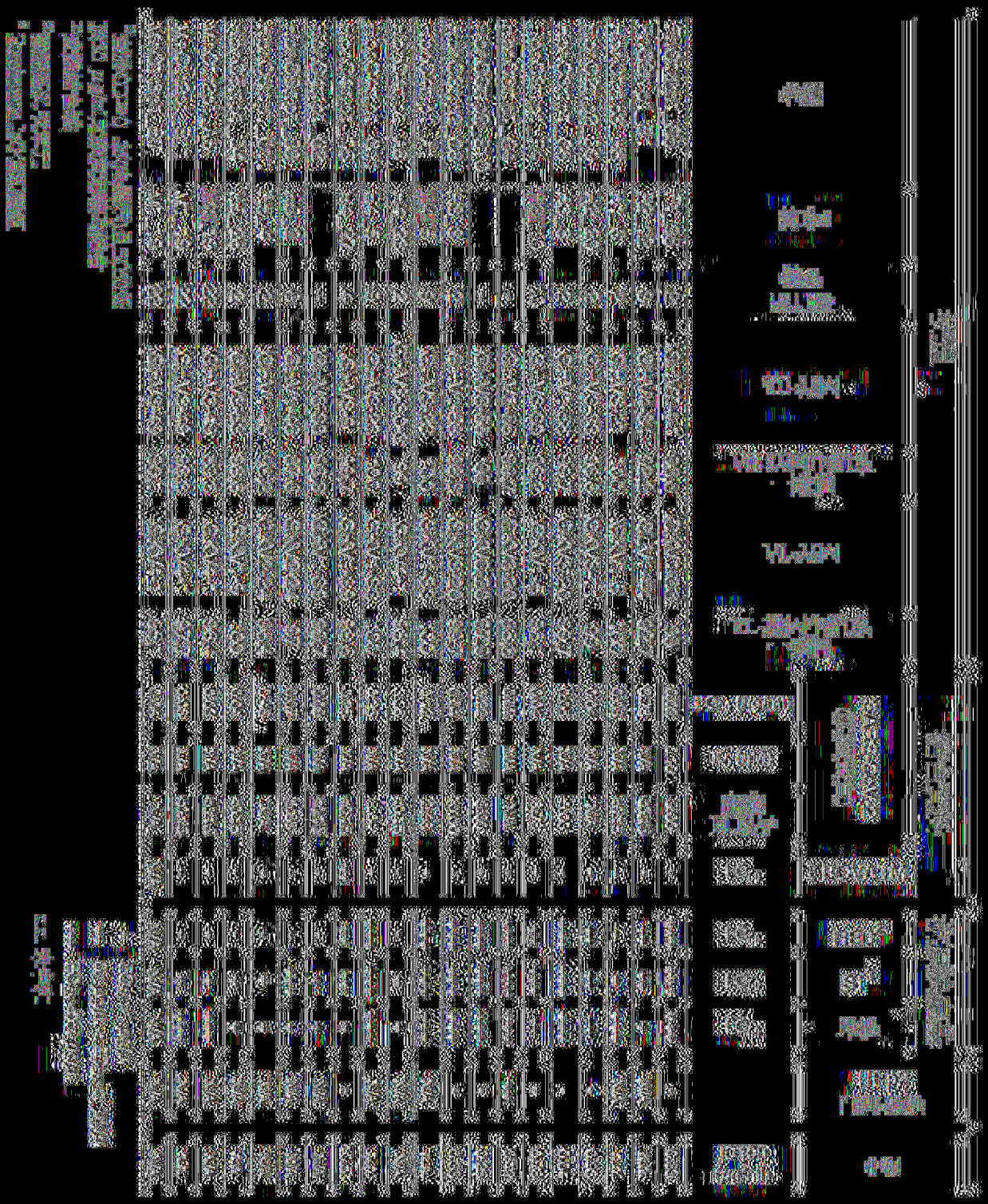
圖(四2.)


10^{0}
10^{-1}
10^{-2}
10^{-3}
10^{-4}
10^{-5}
10^{-6}
10^{-7}
10^{-8}
10^{-9}
10^{-10}
10^{-11}
10^{-12}
10^{-13}
10^{-14}
10^{-15}
10^{-16}
10^{-17}
10^{-18}
10^{-19}
10^{-20}
10^{-21}
10^{-22}
10^{-23}
10^{-24}
10^{-25}
10^{-26}
10^{-27}
10^{-28}
10^{-29}
10^{-30}
10^{-31}
10^{-32}
10^{-33}
10^{-34}
10^{-35}
10^{-36}
10^{-37}
10^{-38}
10^{-39}
10^{-40}

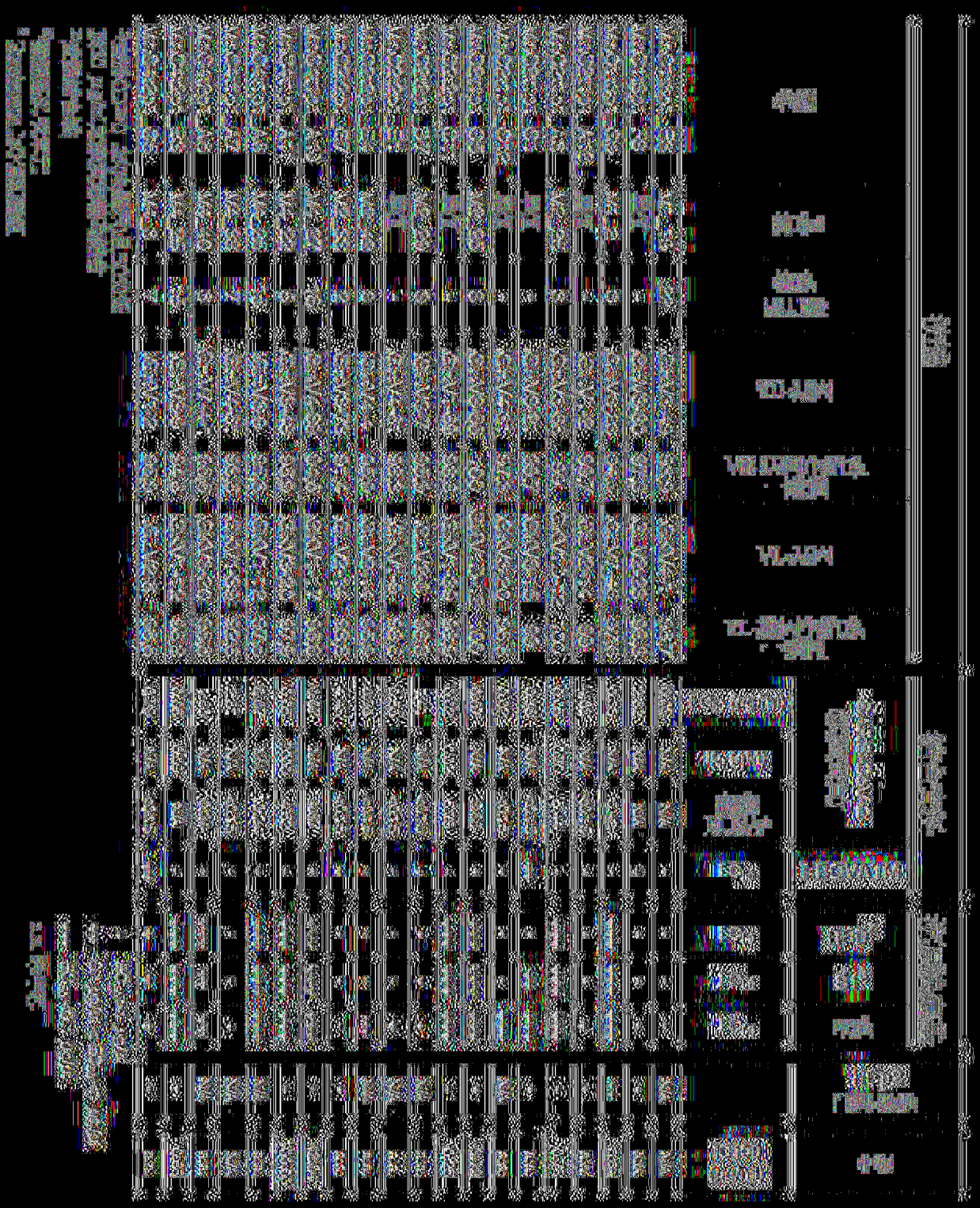




|(圖5)|



|(圖5(續))|



|(圖5(續))|

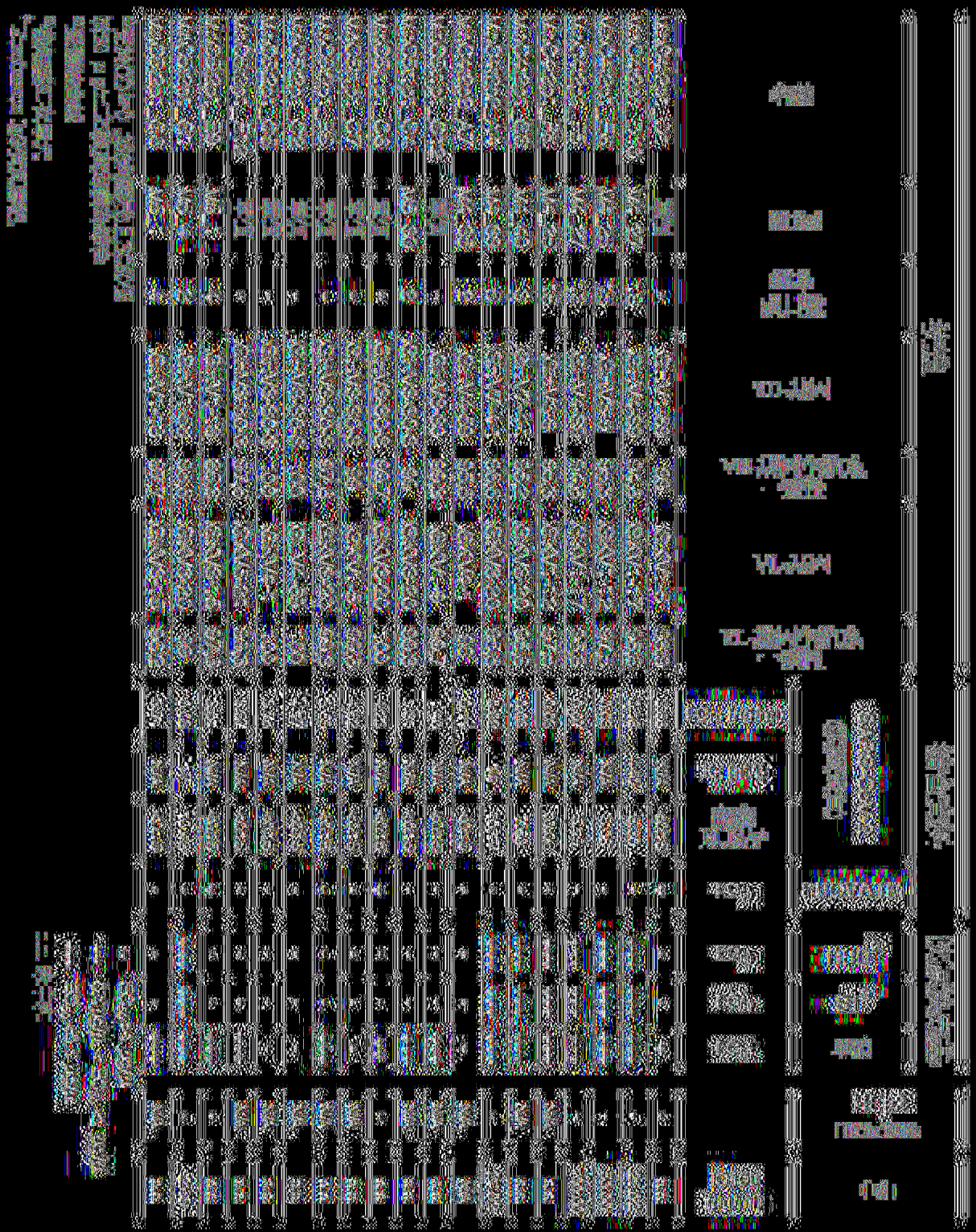


圖5(續)

20230934_大氣_ﾊﾝﾝ_二號
20230939_大氣_ﾊﾝﾝ_二號
物質-1
物質-2
物質-3
物質-4
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24

圖 16

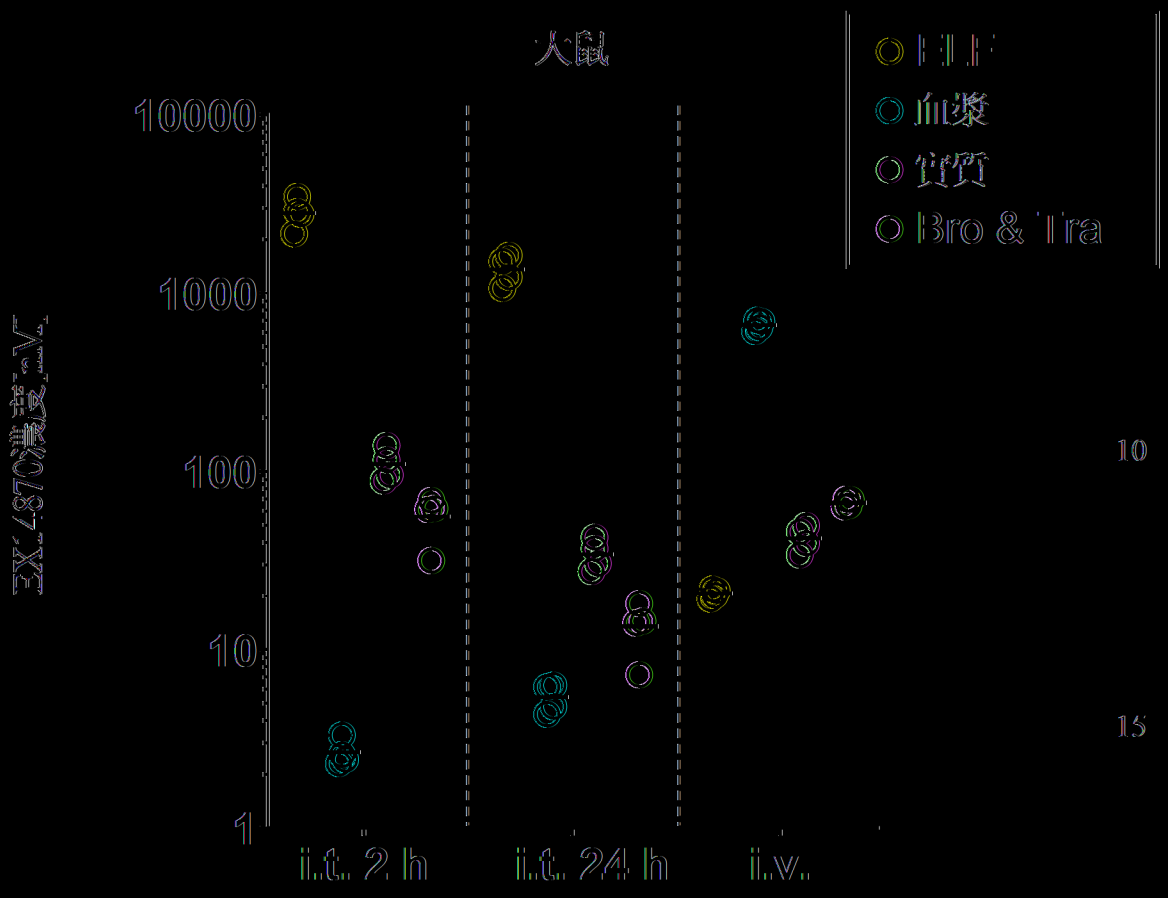
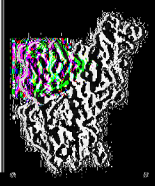
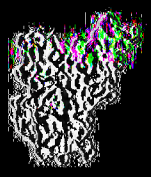
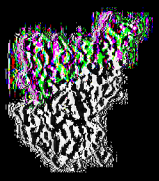
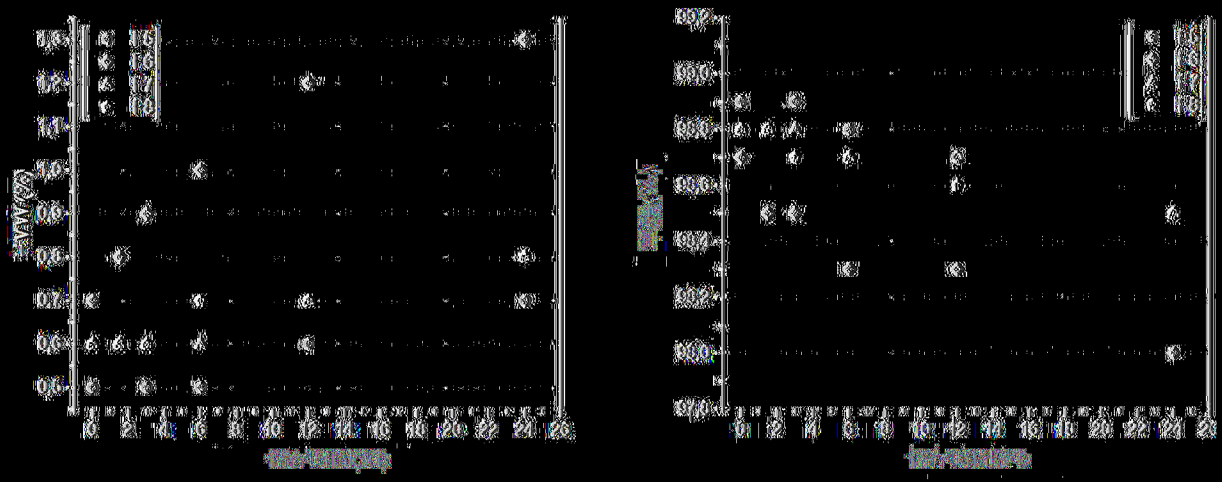


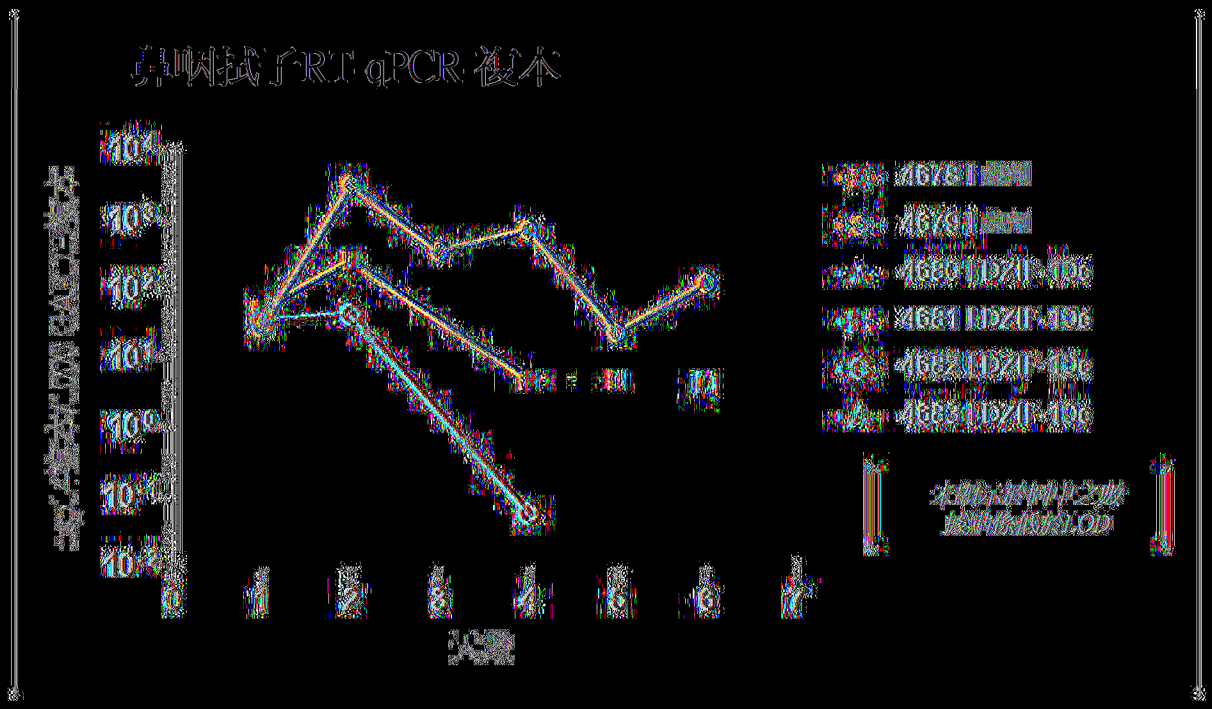
圖10

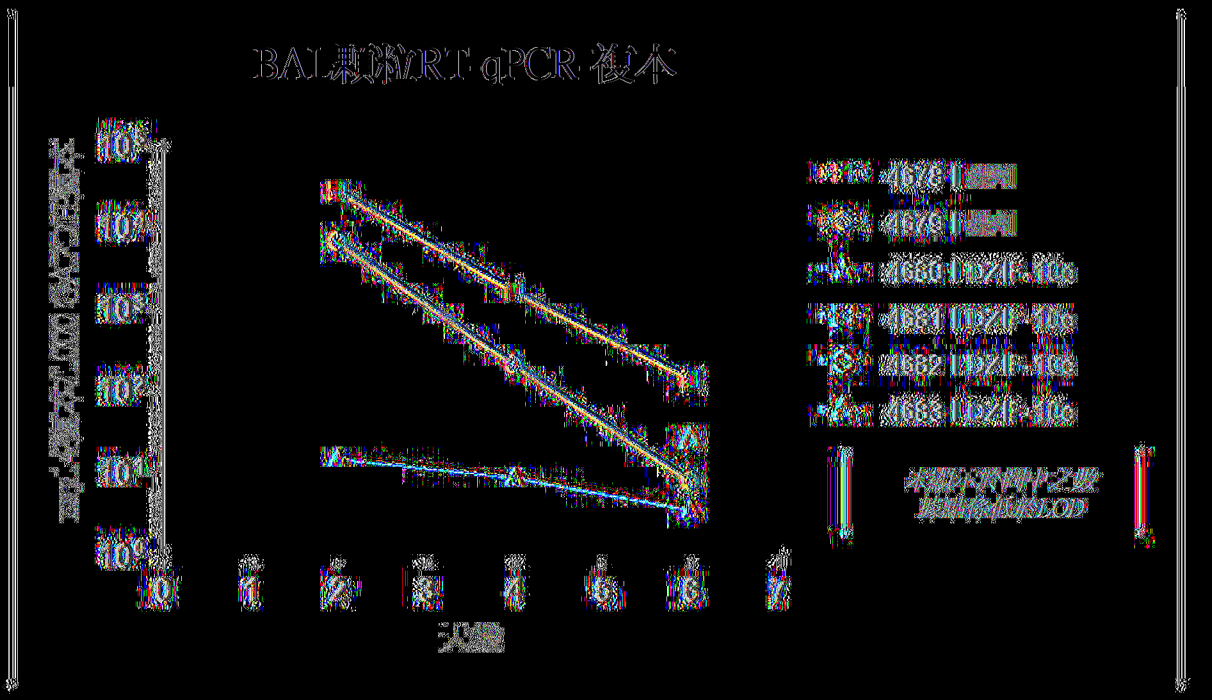
參數	RE GN10987	RE GN10933	DZIF-10c
經由DDX-MS*之	區域1	區域2	區域1+2
[illegible]			

|(圖11)|



|(圖12)|


鼻咽拭子RT-qPCR複本
病毒RNA複本數/毫升
天數
M6761
M6762
M6801 1D2T-1D6
M6811 1D2T-1D6
M6821 1D2T-1D6
M6831 1D2T-1D6
本組合物施用之後
偵測病毒RNA之LOD


BAL液體RT-qPCR複本
病毒RNA複本數/毫升
天數
M6761
M6762
M6801 1D2T-1D6
M6841 1D2T-1D6
M6821 1D2T-1D6
M6831 1D2T-1D6
本組合物施用之後
偵測病毒RNA之LOD

[圖13]