202246317

(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 202246317 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：111104605 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 02 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/10 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P11/00 (2006.01) *A61P31/12 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01)

(30)優先權：2021/02/09 美國 63/147,676

(71)申請人：瑞士商休曼生物醫藥股份公司 (瑞士) HUMABS BIOMED SA (CH)
瑞士

(72)發明人：寇提 戴維德 CORTI, DAVIDE (IT)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：3 共 70 頁

(54)名稱

針對呼吸道融合病毒及其他副黏液病毒的抗體以及使用其之方法

(57)摘要

本揭露內容提供可結合至副黏液病毒且中和該副黏液病毒感染之抗體。該副黏液病毒可為例如呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒或小鼠肺炎病毒。該等抗體包含在 Fc 區中改善該等抗體之活體內穩定性、該等抗體之一或多種效應功能或二者的修飾。亦提供抗體組成物、編碼該等抗體之多核苷酸、載體、宿主細胞及使用該等抗體預防及/或治療副黏液病毒感染之方法。

The instant disclosure provides antibodies that can bind to a paramyxovirus and neutralize an infection by the paramyxovirus. The paramyxovirus can be, for example, respiratory syncytial virus, metapneumovirus, or pneumonia virus of mice. The antibodies comprise modifications in the Fc region that improve in vivostability of the antibodies, one or more effector function of the antibodies, or both. Antibody compositions, polynucleotides that encode the antibodies, vectors, host cells, and methods of using the antibodies to prevent and/or treat a paramyxovirus infection are also provided.

20224651
專利案號：111104605
20224651

【發明摘要】

【中文發明名稱】

針對呼吸道融合病毒及其他副黏液病毒的抗體以及使用其之方法

【英文發明名稱】

ANTIBODIES AGAINST RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS AND OTHER PARAMYXOVIRUSES AND METHODS OF USING THE SAME

【中文】

本揭露內容提供可結合至副黏液病毒且中和該副黏液病毒感染之抗體。該副黏液病毒可為例如呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒或小鼠肺炎病毒。該等抗體包含在 Fc 區中改善該等抗體之活體內穩定性、該等抗體之一或多種效應功能或二者的修飾。亦提供抗體組成物、編碼該等抗體之多核苷酸、載體、宿主細胞及使用該等抗體預防及/或治療副黏液病毒感染之方法。

【英文】

The instant disclosure provides antibodies that can bind to a paramyxovirus and neutralize an infection by the paramyxovirus. The paramyxovirus can be, for example, respiratory syncytial virus, metapneumovirus, or pneumonia virus of mice. The antibodies comprise modifications in the Fc region that improve *in vivo* stability of the antibodies, one or more effector function of the antibodies, or both. Antibody compositions, polynucleotides that encode the antibodies, vectors, host cells, and methods of using the antibodies to prevent and/or treat a paramyxovirus infection are also provided.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

針對呼吸道融合病毒及其他副黏液病毒的抗體以及使用其之方法

【英文發明名稱】

ANTIBODIES AGAINST RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS AND OTHER PARAMYXOVIRUSES AND METHODS OF USING THE SAME

【技術領域】

【0001】 本發明係有關於針對呼吸道融合病毒及其他副黏液病毒的抗體以及使用其之方法。

【先前技術】

發明背景

【0002】 需要用於預防或治療副黏液病毒感染之治療模態，副黏液病毒諸如呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒或小鼠肺炎病毒。

【發明內容】

【0003】 依據本發明之一實施例，係特地提出一種抗體，其包含：

(i) 各自具有 SEQ ID NO.:1 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及

(ii) 各自具有 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【圖式簡單說明】

【0004】 **圖 1** 展示評估石蟹獼猴中人類 IgG1 抗體 RSV_Ab (HC：SEQ ID NO.:5；LC：SEQ ID NO.:4)及 RSV_Ab_MLNS (HC：SEQ ID NO.:1；LC：SEQ ID NO.:4)之活體內穩定性的臨床前研究之設計。藉由使血漿中之總人類 IgG1 濃度(使用對人類 IgG1 CH2 具有特異性之小鼠單株抗體(mAb))與中和活性相關聯來測定穩定性。

【0005】 **圖 2** 展示圖 1 中所描繪之臨床前研究之結果。如藉由 ELISA 所量

測，由經塗佈之 Ds-Cav1 F 抗原捕捉，藥物動力學(PK)計算為血漿中之抗體濃度。

【0006】 **圖 3** 展示圖 1 中所描繪之臨床前研究之其他結果。資料展示 RSV_Ab(頂部)及 RSV_Ab_MLNS(底部)之血液 PK。對於接受 RSV_Ab_MLNS 之三隻動物中的二隻，PK 持續至第 113 天。基於以 DsCav1 為主之抗原捕捉 ELISA 進行定量(動物經預篩選對 RSV 無免疫)：對所有樣品同時進行(再)分析。12 隻動物中之任一者(9 隻動物中之 3 隻接受經工程改造之抗 FluA 抗體)中不存在明顯抗藥物抗體(ADA)反應。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

【0007】 本文提供可結合至副黏液病毒且中和副黏液病毒感染之抗體。該副黏液病毒可為例如呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒或小鼠肺炎病毒。該等抗體包含在 Fc 中改善該等抗體之活體內穩定性、該等抗體之一或多種效應功能或二者的修飾。

【0008】 在一些實施例中，在向個體單次給藥抗體(例如藉由緩慢靜脈內輸注投與)之後，抗體以大於或等於抗體之中和 EC50 之濃度(半最大中和所需之抗體濃度)存在於個體血漿中持續至多 100、至多 200、至多 300、至多 400、至多 500、至多 600、至多 700、至多 800、至多 900、至多 1000、至多 1,100、至多 1,200 或至多 1,300 小時或更長時間。中和 EC50 可藉由來自活體外分析之結果及/或藉由來自活體內分析之結果告知。在一些實施例中，抗體任擇地在活體外中和分析中及/或在石蟹獼猴中針對 RSV 之中和 EC50 為每毫升約 20 微克(諸如(例如)20 微克)。

【0009】 舉例而言，在一些實施例中，在向石蟹獼猴單次給藥(例如藉由緩慢靜脈內輸注投與)15 mg/kg 之抗體之後，該抗體以大於或等於中和 EC50 之濃

度存在於個體血漿中持續至多 100、至多 200、至多 300、至多 400、至多 500、至多 600、至多 700、至多 800、至多 900、至多 1000、至多 1,100、至多 1,200 或至多 1,300 小時或更長時間。

【0010】 在一些實施例中，在向石蟹獼猴單次給藥(例如藉由緩慢靜脈內輸注投與)15 mg/kg 之抗體之後，該抗體以大於或等於每毫升 20 微克之濃度存在於血漿中持續超過 1,000 小時、超過 1,050 小時、超過 1,100 小時、超過 1,150 小時、超過 1,200 小時、超過 1,250 小時、超過 1300 小時或更長時間，或至多約 1,250 小時、或至多 1,300 小時、或至多 1,200 小時、或至多 1,100 小時或至多 1,000 小時。在某些實施例中，抗體任擇地在活體外中和分析中及/或在石蟹獼猴中針對 RSV 之中和 EC50 為每毫升約 20 微克(諸如(例如)20 微克)。

【0011】 在一些實施例中，在向石蟹獼猴單次給藥 15 mg/kg 之抗體(例如藉由緩慢靜脈內輸注投與)之後，該抗體以大於或等於每毫升 20 微克之濃度存在於血漿中持續超過 10 天、超過 20 天、超過 30 天、超過 40 天、超過 50 天，或持續至多 55 天、或持續至多 50 天或持續至多 60 天。在某些實施例中，抗體任擇地在活體外中和分析中及/或在石蟹獼猴中針對 RSV 之中和 EC50 為每毫升約 20 微克(諸如(例如)20 微克)。

【0012】 在一些實施例中，在向石蟹獼猴單次給藥 15 mg/kg 之抗體或抗體組成物(例如藉由緩慢靜脈內輸注投與)之後的 113 天，該抗體以每毫升 2 微克與每毫升 10 微克之間、或每毫升 2 微克與每毫升 7 微克之間、或每毫升約 2、約 3、約 4、約 5、約 6 或約 7 微克之濃度存在於血漿中。

【0013】 在一些實施例中，在向石蟹獼猴單次給藥 15 mg/kg 之抗體或抗體組成物(例如藉由緩慢靜脈內輸注投與)之後，抗體在根據表 A 之給定時間如任何一或多種濃度存在於血漿中。

表 A.在單次給藥 15 mg/kg 之抗體或抗體組成物之後，石蟹獼猴血漿中之抗

體濃度隨時間變化

抗體血漿濃度(微克/毫升)	單次給藥抗體之後的天數
大於或約 100、或在約 70 至約 150 範圍內、或在約 70 至約 200 範圍內、或在約 70 至約 120 範圍內、或在約 80 至約 150 範圍內、或約 70、約 80、約 90、約 100、約 110、約 120、約 130、約 140 或約 150、約 160、約 170、約 180、約 190 或約 200	10
約 100、或在約 50 至約 100 範圍內、或約 50、約 60、約 70、約 80 或約 90	20
在約 40 至約 80 範圍內、或在約 40 至約 70 範圍內、或約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70 或約 75 或約 80	30
在約 20 至約 50 範圍內、或在約 20 至約 60 範圍內、或在約 30 至約 50 範圍內、或在約 30 至約 60 範圍內、或約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55 或約 60	40
在約 20 至約 40 範圍內、或在約 25 至 40 範圍內、或約 20、約 25、約 30、約 35 或約 40	50
在約 15 至約 30 範圍內、或在約 20 至 30 範圍內、或約 15、約 20、約 25 或約 30	60
在約 15 至約 20 範圍內、或約 15、約 16、約 17、約 18、約 19 或約 20	70
在約 10 至約 19 範圍內、或在約 10 至約 18 範圍內、或在約 11 至約 18 範圍內、或在約 11 至約 19 範圍內、或約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18 或約 19	80
在約 8 至約 11 範圍內、或在 8 至 11 範圍內、或在約 8 至約 12 範圍內、或在 8 至 12 範圍內、或約 8、約 9、約 10、約 11 或約 12	90
在約 6 至約 9 範圍內、或在 6 至 9 範圍內、或約 6、約 7、約 8 或約 9	100
在約 4 至約 7 範圍內、或在 4 至 7 範圍內、或在約 5 至約 7 範圍內、或約 4、約 5、約 6 或約 7	110

【0014】 抗體之血漿濃度可使用例如以 DsCav1 為主之抗原捕捉 ELISA 定量。可使用已知技術及樣品(諸如例如鼻拭子)評估個體中病毒或病毒負荷(例如石蟹獼猴中之 RSV)之存在。

【0015】 在一些實施例中，抗體不在石蟹獼猴中誘發抗藥物抗體(ADA)反應；例如，如藉由緩慢靜脈內輸注投與單次劑量之 15 mg/kg 之抗體或抗體組成物之後的第 56 天時所量測。

【0016】 亦提供編碼抗體之多核苷酸、載體、宿主細胞及相關組成物，以及使用該等抗體、核酸、載體、宿主細胞及相關組成物來預防或治療(例如，降

低、延遲、消除或預防)個體之副黏液病毒感染的方法及/或用於製造供預防或治療個體之副黏液病毒感染用的藥劑。

【0017】 在更詳細地闡述本揭露內容之前，提供待用於本文中之某些術語之定義可有助於理解本揭露內容。額外定義闡述於整個本揭露內容中。

【0018】 在本說明書中，除非另外指明，否則任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍或整數範圍應理解為包括在所列舉範圍內之任何整數值及(在適當時)其分數(諸如整數之十分之一及百分之一)。此外，除非另外指示，否則本文所敍述之與諸如聚合物次單元、尺寸或厚度之任何物理特點相關之任何數值範圍應理解為包括所敍述範圍內之任何整數。如本文所用，除非另外指明，否則術語「約」意謂指定範圍、值或結構之±20%。應理解，如本文所使用之術語「一(a/an)」係指所列舉之組分之「一或多者」。應瞭解替代物(例如「或」)之使用意謂替代物之一者、二者或其任何組合。如本文所用，術語「包括」、「具有」及「包含」同義地使用，該等術語及其變化形式意欲被理解為非限制性的。

【0019】「任擇的」或「任擇地」意指隨後描述之元件、組分、事件或情況可能發生或可能不發生，且該描述包括元件、組分、事件或情況發生之情況及其不發生之情況。

【0020】 另外，應理解，來源於本文所述之結構及次單位之各種組合的個別構築體或構築體之群體係由本申請案揭露，其程度如同各構築體或構築體之群體單獨地闡述一般。因此，特定結構或特定次單元之選擇在本揭露內容之範疇內。

【0021】 術語「基本上由……組成」不等效於「包含」，且係指技術方案之指定材料或步驟，或不顯著地影響所主張之主題之基礎特徵的材料或步驟。舉例而言，當蛋白質區域、區、模組或蛋白質之胺基酸序列包括延伸、缺失、突變或其組合(例如，在胺基或羧基末端處或在區域之間的胺基酸)時，區域、區或模

組(例如結合區域)或蛋白質「基本上由特定胺基酸序列組成」，其組合地佔區域、區、模組或蛋白質之長度的至多 20% (例如，至多 15%、10%、8%、6%、5%、4%、3%、2%或 1%)且不實質上影響(亦即，活性降低不超過 50%，諸如不超過 40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%或 1%)區域、區、模組或蛋白質之活性(例如，結合蛋白之目標結合親和力)。

【0022】 如本文所用，「胺基酸」係指天然存在及合成之胺基酸，以及以類似於天然存在之胺基酸的方式起作用的胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然存在之胺基酸為由遺傳密碼編碼之胺基酸以及之後經修飾之彼等胺基酸，例如羥基脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及 O-磷絲胺酸。胺基酸類似物係指具有與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構，亦即與氫、羧基、胺基及 R 基結合之 α-碳的化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基硫鎓。此等類似物具有經修飾之 R 基團(例如正白胺酸)或經修飾之肽主鏈，然而保持與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構。胺基酸模擬物係指具有與胺基酸之一般化學結構不同之結構，但以與天然存在之胺基酸類似之方式起作用的化合物。

【0023】 如本文所用，「突變」係指核酸分子或多肽分子之序列分別與參考或野生型核酸分子或多肽分子相比的變化。突變可引起若干不同類型之序列的變化，包括核苷酸或胺基酸之取代、插入或缺失。

【0024】「守恆取代」係指不顯著影響或改變特定蛋白質之結合特徵的胺基酸取代。一般而言，守恆取代為其中經取代之胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基置換的取代。守恆取代包括在以下組中之一者中發現之取代：第 1 組：丙胺酸(Ala 或 A)、甘胺酸(Gly 或 G)、絲胺酸(Ser 或 S)、蘇胺酸(Thr 或 T)；第 2 組：天冬胺酸(Asp 或 D)、麩胺酸(Glu 或 Z)；第 3 組：天冬醯胺(Asn 或 N)、麩醯胺酸(Gln 或 Q)；第 4 組：精胺酸(Arg 或 R)、離胺酸(Lys 或 K)、組胺酸(His 或 H)；第 5 組：異白胺酸(Ile 或 I)、白胺酸(Leu 或 L)、甲硫胺酸(Met 或 M)、纈胺酸(Val

或 V)；及第 6 組：苯丙胺酸(Phe 或 F)、酪胺酸(Tyr 或 Y)、色胺酸(Trp 或 W)。另外或可替代地，胺基酸可根據類似功能、化學結構或組成(例如酸性、鹼性、脂族、芳族或含硫)經分組至守恆取代組中。舉例而言，出於取代之目的，脂族分組可包括 Gly、Ala、Val、Leu 及 Ile。其他守恆取代組包括：含硫：Met 及半胱胺酸(Cys 或 C)；酸性：Asp、Glu、Asn 及 Gln；小脂族、非極性或略微極性殘基：Ala、Ser、Thr、Pro 及 Gly；極性、帶負電殘基及其醯胺：Asp、Asn、Glu 及 Gln；極性、帶正電殘基：His、Arg 及 Lys；大脂族、非極性殘基：Met、Leu、Ile、Val 及 Cys；及大芳族殘基：Phe、Tyr 及 Trp。額外資訊可見於 Creighton (1984) Proteins, W.H. Freeman and Company 中。

【0025】 如本文所用，「蛋白質」或「多肽」係指胺基酸殘基之聚合物。蛋白質適用於天然存在之胺基酸聚合物，以及適用於其中一或多個胺基酸殘基為相應天然存在之胺基酸的人工化學模擬物的胺基酸聚合物，及非天然存在之胺基酸聚合物。

【0026】「核酸分子」或「多核苷酸」或「聚核酸」係指包括可由天然次單元(例如，嘌呤或嘧啶鹼基)或非天然次單元(例如，**口末**啉環)構成之經共價連接的核苷酸的聚合化合物。嘌呤鹼基包括腺嘌呤、鳥嘌呤、次黃嘌呤及黃嘌呤，且嘧啶鹼基包括尿嘧啶、胸腺嘧啶及胞嘧啶。核酸分子包括聚核糖核酸(RNA)，其包括 mRNA、微小 RNA、siRNA、病毒基因體 RNA 及合成 RNA；及聚脫氧核糖核苷酸(DNA)，其包括 cDNA、基因體 DNA 及合成 DNA；其中之任一者可為單股或雙股。若為單股，則核酸分子可為編碼股或非編碼(反義)股。編碼胺基酸序列之核酸分子包括所有編碼相同胺基酸序列之核苷酸序列。核苷酸序列之一些型式亦可包括內含子，其達到經由共轉錄或轉錄後機制移除內含子的程度。換言之，由於遺傳密碼之冗餘或簡併或藉由剪接，不同核苷酸序列可編碼相同胺基酸序列。

【0027】 在一些實施例中，多核苷酸(例如 mRNA)包含經修飾之核苷、cap-1 結構、cap-2 結構或其任何組合。在某些實施例中，多核苷酸包含假尿苷、N6-甲基腺苷、5-甲基胞苷、2-硫尿苷或其任何組合。在一些實施例中，假尿苷包含 N1-甲基假尿苷。此等特徵在此項技術中已知且論述於例如 Zhang 等人. *Front. Immunol.,* DOI=10.3389/fimmu.2019.00594 (2019)；Eyler 等人. *PNAS 116*(46): 23068-23071; DOI: 10.1073/pnas.1821754116 (2019)；Nance 及 Meier, *ACS Cent. Sci.* 2021, 7, 5, 748-756; doi.org/10.1021/acscentsci.1c00197 (2021)以及 van Hoecke 及 Roose, *J. Translational Med* 17:54 (2019); https://doi.org/10.1186/s12967-019-1804-8，其經修飾之核苷及 mRNA 特徵以引用之方式併入本文中。

【0028】 術語「經分離」意指自物質之初始環境(例如若物質為天然存在的，則為天然環境)中移除物質。舉例而言，存在於活動物中之天然存在之核酸或多肽為未經分離的，但與天然系統中之一些或所有共存物質分離之相同核酸或多肽為經分離的。該核酸可為載體之一部分及/或該核酸或多肽可為組成物(例如細胞溶解物)之一部分，且仍為經分離的，此係因為該載體或組成物不為核酸或多肽之天然環境的一部分。在一些實施例中，「經分離」亦可描述在個體外部，諸如在人體外部之抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物。

【0029】 術語「基因」意指涉及產生多肽鏈之 DNA 或 RNA 區段；在某些情況下，其包括在編碼區之前及之後的區域(例如，5'非轉譯區(UTR)及 3' UTR)，以及個別編碼區段(外顯子)之間的介入序列(內含子)。

【0030】 如本文所用，術語「經工程改造」、「重組」或「非天然」係指包括至少一個基因改變或已藉由引入外源性或異源性核酸分子而經修飾之生物體、微生物、細胞、核酸分子或載體，其中此類改變或修飾藉由基因工程改造(亦即，人工干預)來引入。此類生物體、微生物、細胞、核酸分子或載體亦可描述為「經修飾」。基因改變包括例如引入編碼功能性 RNA、蛋白質、融合蛋白質

或酶類之可表現的核酸分子的修飾，或其他核酸分子添加、缺失、取代或細胞之基因物質的其他功能性破壞。額外修飾包括例如非編碼調節區，其中修飾改變多核苷酸、基因或操縱子之表現。由經工程改造之非天然核酸分子編碼之多肽可描述為「經工程改造」多肽。

【0031】 如本文所使用，「異源性」或「非內源性」或「外源性」係指對於宿主細胞或個體而言非天然之任何基因、蛋白質、化合物、核酸分子或活性、或已經更改之對於宿主細胞或個體而言天然之任何基因、蛋白質、化合物、核酸分子或活性。異源性、非內源性或外源性包括已經突變或以其他方式經更改以使得結構、活性或二者在天然與經更改之基因、蛋白質、化合物或核酸分子之間不同的基因、蛋白質、化合物或核酸分子。在某些實施例中，異源性、非內源性或外源性基因、蛋白質或核酸分子(例如，受體、配體等)可能不對宿主細胞或個體為內源性的，但實際上，編碼此類基因、蛋白質或核酸分子之核酸可藉由共軛、轉型、轉染、電穿孔或其類似方式添加至宿主細胞，其中經添加之核酸分子可整合至宿主細胞基因體中或可以染色體外基因物質之形式存在(例如，作為質體或其他自我複製載體)。術語「同源性」或「同源物」係指見於或衍生自宿主細胞、物種或菌株之基因、蛋白質、化合物、核酸分子或活性。舉例而言，編碼多肽之異源性或外源性多核苷酸或基因可與天然多核苷酸或基因同源且編碼同源性多肽或活性，但多核苷酸或多肽可具有經更改之結構、序列、表現位準或其任何組合。非內源性多核苷酸或基因以及經編碼多肽或活性可來自相同物種、不同物種或其組合。

【0032】 在某些實施例中，若其已改變或突變，則對於宿主細胞而言天然之核酸分子或其部分將視為對宿主細胞為異源的，或若其已經異源表現控制序列改變或已經通常不與對於宿主細胞而言天然之核酸分子相關的內源性表現控制序列改變，則對於宿主細胞而言天然之核酸分子可視為異源的。另外，術語「異

源性」可指與宿主細胞不同、改變或不為內源性的生物活性。如本文所述，超過一個異源核酸分子可作為單獨核酸分子、作為多個單獨受控基因、作為多順反子核酸分子、作為編碼抗體(或其他多肽)之單核酸分子或其任何組合引入至宿主細胞中。

【0033】 如本文所使用，術語「內源性」或「天然」係指通常存在於宿主細胞或個體中之多核苷酸、基因、蛋白質、化合物、分子或活性。

【0034】 如本文所用之術語「表現」係指基於核酸分子，諸如基因之編碼序列產生多肽之方法。方法可包括轉錄、轉錄後控制、轉錄後修飾、轉譯、轉譯後控制、轉譯後修飾，或其任何組合。經表現之核酸分子通常可操作地連接至表現控制序列(例如啟動子)。

【0035】 術語「可操作地連接」係指單一核酸片段上之二個或更多個核酸分子結合，使得一者之功能受另一者影響。舉例而言，當啟動子能夠影響編碼序列之表現時，啟動子與彼編碼序列可操作地連接(亦即編碼序列處於啟動子之轉錄控制下)。「不連接」意謂相關基因要素彼此不緊密相關，且一者之功能不影響另一者。

【0036】 如本文所描述，超過一個異源核酸分子可作為單獨核酸分子、作為多個個別地受控基因、作為多順反子核酸分子、作為編碼蛋白質(例如抗體重鏈)之單核酸分子或其任何組合經引入至宿主(例如人類)或宿主細胞中。當二個或更多個異源核酸分子經引入至宿主或宿主細胞中時，應理解，二個或更多個異源核酸分子可作為於獨立載體上之單核酸分子(例如於單一載體上)經引入，在單個位點或多個位點處經整合至宿主染色體中，或其任何組合。所提及之異源核酸分子或蛋白質活性之數目係指編碼核酸分子之數目或蛋白質活性之數目，而非經引入宿主或宿主細胞中之獨立核酸分子之數目。

【0037】 術語「構築體」係指含有重組核酸分子(或當上下文清楚地指示時，

本揭露內容之蛋白質)之任何多核苷酸。(多核苷酸)構築體可存在於載體(例如，細菌載體、病毒載體)中，或可整合至基因體中。「載體」為能夠輸送另一核酸分子之核酸分子。載體可為例如質體、黏質體、病毒、RNA 載體或線性或環狀 DNA 或 RNA 分子，其可包括染色體、非染色體、半合成或合成核酸分子。本揭露內容之載體亦包括轉位子系統(例如，Sleeping Beauty, *參見例如 Geurts* 等人, *Mol. Ther. 8*:108, 2003: Mátés 等人, *Nat. Genet. 41*:753, 2009)。例示性載體為能夠自主複製(附加型載體)、能夠將多核苷酸遞送至細胞基因體(例如，病毒載體)或能夠表現其所連接之核酸分子(表現載體)的載體。

【0038】 如本文所用，「表現載體」或「載體」係指含有可操作地連接至適合之控制序列的核酸分子的 DNA 構築體，該控制序列能夠實現適合之宿主中核酸分子之表現。此類控制序列包括實現轉錄之啟動子、控制此類轉錄之任擇的操縱序列、編碼適合之 mRNA 核糖體結合位點之序列及控制轉錄及轉譯終止之序列。載體可為質體、噬菌體粒子、病毒或僅為潛在基因體插入片段。一旦轉型至適合之宿主中，載體可獨立於宿主基因體複製及起作用，或可在某些情況下整合至基因體自身中，或將載體中所含之多核苷酸遞送至不具有載體序列之基因體中。在本說明書中，「質體」、「表現質體」、「病毒」及「載體」通常可互換地使用。

【0039】 在將核酸分子插入至細胞中之上下文中，術語「引入」意謂「轉染」、「轉型」或「轉導」，且包括提及到將核酸分子併入至真核或原核細胞中，其中該核酸分子可併入至細胞之基因體(例如，染色體、質體、色素體或粒線體 DNA)中，轉化成自主複製子或暫時表現(例如，經轉染之 mRNA)。

【0040】 在某些實施例中，本揭露內容之多核苷酸可操作地連接至載體之某些元件。舉例而言，實現與其接合之編碼序列之表現及加工所需的多核苷酸序列可操作地連接。表現控制序列可包括適當轉錄起始、終止、啟動子及強化子序

列；有效 RNA 加工信號，諸如剪接及聚腺苷酸化信號；使細胞質 mRNA 穩定之序列；增強轉譯效率之序列(亦即克紮克共有序列(Kozak consensus sequence))；增強蛋白質穩定性之序列；及增強蛋白質分泌之可能的序列。若表現控制序列與感興趣之基因及以反式或在一定距離下作用以控制感興趣之基因的表現控制序列相連，則表現控制序列可操作地連接。

【0041】 在某些實施例中，載體包含質體載體或病毒載體(例如慢病毒載體或 γ-反轉錄病毒載體)。病毒載體包括反轉錄病毒；腺病毒；微小病毒(例如腺相關病毒)；冠狀病毒；負股 RNA 病毒，諸如正黏病毒(例如流感病毒)、棒狀病毒(例如狂犬病及水泡性口炎病毒)、副黏液病毒(例如麻疹及仙台)；正股 RNA 病毒，諸如小核糖核酸病毒及 α 病毒；及雙股 DNA 病毒，包括腺病毒、疱疹病毒(例如 1 型及 2 型單純疱疹病毒、艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)、巨細胞病毒)及痘病毒(例如牛痘、禽痘及金絲雀痘)。其他病毒包括例如諾沃克病毒(Norwalk virus)、披衣病毒、黃病毒、呼腸孤病毒(reoviruses)、乳多泡病毒、嗜肝 DNA 病毒及肝炎病毒。反轉錄病毒之實例包括：鳥類白血病性肉瘤性病毒、哺乳動物 C 型病毒、B 型病毒、D 型病毒、HTLV-BLV 群、慢病毒、泡沫病毒(Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, 第三版, B. N. Fields 等人編, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996)。

【0042】「反轉錄病毒」為具有 RNA 基因體之病毒，該 RNA 基因體係使用反轉錄酶反轉錄至 DNA 中，隨後經反轉錄之 DNA 經併入宿主細胞基因體中。「γ 反轉錄病毒」係指反轉錄病毒科之一屬。γ 反轉錄病毒之實例包括小鼠幹細胞病毒、鼠類白血病病毒、貓白血病病毒、貓肉瘤病毒及禽類網狀內皮細胞增生病毒。

【0043】「慢病毒載體」包括用於基因遞送之以 HIV 為主之慢病毒載體，該等慢病毒載體可為整合或非整合的，具有相對較大之封裝容量，且可轉導一系

列不同細胞類型。慢病毒載體通常在將三個(封裝、包膜及轉移)或更多個質體短暫轉染至生產細胞中之後產生。與 HIV 相同，慢病毒載體經由病毒表面糖蛋白與細胞表面上之受體的相互作用而進入目標細胞。在進入後，病毒 RNA 進行反轉錄，此係由病毒反轉錄酶複合體所介導。反轉錄產物為雙股線性病毒 DNA，該病毒 DNA 為整合至經感染細胞之 DNA 中之病毒受質。

【0044】 在某些實施例中，病毒載體可為 γ 反轉錄病毒，例如莫洛尼鼠類白血病病毒(Moloney murine leukemia virus，MLV)衍生之載體。在其他實施例中，病毒載體可為更複雜反轉錄病毒衍生之載體，例如慢病毒衍生之載體。HIV-1 衍生之載體屬於此類別。其他實例包括衍生自 HIV-2、FIV、馬類感染性貧血病毒、SIV 及梅迪-威司奈病病毒(Maedi-Visna virus) (綿羊慢病毒)之慢病毒載體。使用反轉錄病毒及慢病毒病毒載體及封裝細胞以便用含有轉殖基因之病毒粒子轉導哺乳動物宿主細胞的方法為此項技術中已知的且先前已描述於例如以下中：美國專利 8,119,772；Walchli 等人, *PLoS One 6*:327930, 2011；Zhao 等人, *J. Immunol. 174*:4415, 2005；Engels 等人, *Hum. Gene Ther. 14*:1155, 2003；Frecha 等人, *Mol. Ther. 18*:1748, 2010；及 Verhoeyen 等人, *Methods Mol. Biol. 506*:97, 2009。反轉錄病毒及慢病毒載體構築體及表現系統亦為可商購的。其他病毒載體亦可用於包括 DNA 病毒載體之多核苷酸遞送，該等 DNA 病毒載體包括例如腺病毒類載體及腺相關病毒(AAV)類載體；衍生自單純疱疹病毒(HSV)之載體，包括擴增子載體、複製缺陷型 HSV 及毒性減弱 HSV (Krisky 等人, *Gene Ther.* 5:1517, 1998)。

【0045】 可用於本揭露內容之組成物及方法的其他載體包括衍生自桿狀病毒及 α-病毒之載體。(Jolly, D J. 1999. Emerging Viral Vectors.第 209-40 頁於 Friedmann T.編. The Development of Human Gene Therapy. New York: Cold Spring Harbor Lab 中)，或質體載體(諸如睡美人或其他轉位子載體)。

【0046】 當病毒載體基因體包含待在宿主細胞中表現之多個多核苷酸作為

獨立轉錄物時，病毒載體亦可包含於二個(或更多個)轉錄物之間的額外序列，從而允許雙順反子或多順反子表現。用於病毒載體之此類序列的實例包括內部核糖體入口位點(IRES)、弗林裂解位點、病毒 2A 肽或其任何組合。

【0047】 本文進一步描述用於直接投與至個體之質體載體，該等質體載體包括編碼以 DNA 為主之抗體的質體載體。

【0048】 如本文所用，術語「宿主」係指靶向用異源核酸分子基因修飾以產生感興趣的多肽(例如，本揭露內容之抗體)的細胞或微生物。「宿主」亦可指經投與編碼抗體之核酸及/或患有副黏液病毒，諸如例如呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒或小鼠肺炎病毒之個體。

【0049】 宿主細胞可包括可接受載體或併入核酸或表現蛋白質之任何單獨的細胞或細胞培養物。該術語亦涵蓋宿主細胞之後代，不論基因或表現型上相同或不同。適合之宿主細胞可取決於載體，且可包括哺乳動物細胞、動物細胞、人類細胞、猿猴細胞、昆蟲細胞、酵母細胞及細菌細胞。此等細胞可藉由使用病毒載體、經由磷酸鈣沈澱之轉型作用、DEAE-聚葡萄糖、電穿孔、顯微注射或其他方法來誘導以併入載體或其他物質。參見例如 Sambrook 等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 第 2 版. (Cold Spring Harbor Laboratory, 1989)。

【0050】 如本文所用，「抗原」或「Ag」係指引起免疫反應之免疫原性分子。此免疫反應可涉及抗體產生、某些免疫學上感受態細胞之活化、補體活化、抗體依賴性細胞毒性或其任何組合。抗原(免疫原性分子)可為例如肽、醣肽、多肽、醣多肽、多核苷酸、多醣、脂質或其類似物。容易地顯而易見，抗原可由生物樣品合成、以重組方式產生或自其衍生。可含有一或多個抗原之例示性生物樣品包括組織樣品、糞便樣品、細胞、生物流體或其組合。抗原可藉由已經修飾或遺傳工程化以表現抗原之細胞產生。抗原亦可存在於副黏液病毒(例如 F 蛋白或其部分)中，諸如存在於病毒粒子中，或表現或呈遞於經副黏液病毒感染之細胞

的表面上。

【0051】術語「抗原決定基」或「抗原抗原決定基」包括由諸如免疫球蛋白之同源結合分子或其他結合分子、區域或蛋白質識別且特異性結合的任何分子、結構、胺基酸序列或蛋白質決定子。抗原決定基決定子通常含有分子，諸如胺基酸或糖側鏈之化學活性表面群組，且可具有特定三維結構特徵以及荷質比特徵。當抗原為或包含肽或蛋白質時，抗原決定基可包括連續胺基酸(例如，線性抗原決定基)，或可包括來自蛋白質之不同部分或區的因蛋白質摺疊而接近之胺基酸(例如，非連續或構象抗原決定基)，或與蛋白質摺疊無關的緊密相鄰的非鄰接胺基酸。

抗體

【0052】在一些實施例中，本揭露內容提供一種經分離之抗體，其包含：(i)各自具有(亦即包含以下或由以下組成) SEQ ID NO.:1 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自具有(亦即包含以下或由以下組成) SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0053】在其他實施例中，本揭露內容提供一種經分離之抗體，其包含：(i)各自具有(亦即包含以下或由以下組成) SEQ ID NO.:2 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自具有(亦即包含以下或由以下組成) SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0054】在另其他實施例中，本揭露內容提供一種經分離之抗體，其包含：(i)各自具有(亦即包含以下或由以下組成) SEQ ID NO.:3 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自具有(亦即包含以下或由以下組成) SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0055】在一些實施例中，本揭露內容提供一種經分離之抗體，其包含：(i)各自包含 SEQ ID NO.:6 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自包含 SEQ ID

NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0056】 在一些實施例中，本揭露內容提供一種經分離之抗體，其包含：(i)各自包含 SEQ ID NO.:7 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自包含 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0057】 在一些實施例中，本揭露內容提供一種經分離之抗體，其包含：(i)各自包含 SEQ ID NO.:8 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自包含 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0058】 本揭露內容之抗體之二個重鏈多肽締合以形成均二聚體。二個重鏈多肽中之一者進一步與二個輕鏈多肽中之一者締合，且二個重鏈多肽中之另一者進一步與二個輕鏈多肽中之另一者締合。

【0059】 抗體能夠結合至副黏液病毒且中和副黏液病毒之感染。該副黏液病毒可為例如呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒或小鼠肺炎病毒。

【0060】 如本文所用，「中和抗體」為可中和，亦即防止、抑制、減少、阻礙或干擾病原體在宿主中引發及/或維持感染之能力的抗體。術語「中和抗體」及「中和……之抗體(an antibody that neutralizes/antibodies that neutralize)」在本文中可互換使用。在本發明所揭示之實施例中之任一者中，抗體在活體外感染模型中及/或活體內動物感染模型中及/或人類中能夠預防及/或中和副黏液病毒感染。

【0061】 除非本文中明確地不同地定義，否則熟習此項抗體技術者理解之術語各自賦予此項技術中獲得之含義。舉例而言，術語「抗體」在本文中係指包含藉由二硫鍵互連之至少二個重(H)鏈(HC；亦稱為重鏈多肽)及二個輕(L)鏈(LC；亦稱為輕鏈多肽))的完整抗體(亦即，作為二價四聚體分子之 LC-HC-HC-LC)。該術語涵蓋完整或全長抗體，包括任何種類或子類的抗體，包括 IgG 及其子類(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgM、IgE、IgA 及 IgD。

【0062】 術語「V_L」或「VL」及「V_H」或「VH」系指分別來自抗體輕鏈

及抗體重鏈之可變結合區。可變結合區包含稱為「互補決定區」(CDR)及「構架區」(FR)之分散的定義明確的子區。術語「互補決定區」及「CDR」與「高變區」或「HVR」同義，且係指抗體可變區內之胺基酸序列，其一般而言一同賦予抗原特定性及/或該抗體之結合親和力，其中連續 CDR (亦即，CDR1 及 CDR2，CDR2 及 CDR3)在一級結構中藉由構架區彼此分離。在各可變區中存在三個 CDR (HCDR1、HCDR2、HCDR3；LCDR1、LCDR2、LCDR3；分別亦稱為 CDRH 及 CDRL)。在某些實施例中，抗體 VH 包含如下四個 FR 及三個 CDR：FR1-HCDR1-FR2-HCDR2-FR3-HCDR3-FR4；且抗體 VL 包含如下四個 FR 及三個 CDR：FR1-LCDR1-FR2-LCDR2-FR3-LCDR3-FR4。一般而言，VH 及 VL 經由其對應的 CDR 共同形成抗原結合位點。然而，在一些情況下，單獨 VH、單獨 VL 或一個、二個、三個、四個或五個 CDR 涉及抗原結合。

【0063】 CDR 及構架區之編號可根據任何已知方法或方案，諸如例如 Kabat、Chothia、EU、IMGT 及 AHo 編號方案(參見例如 Kabat 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 第 5 版；Chothia 及 Lesk, *J. Mol. Biol. 196*:901-917 (1987))；Lefranc 等人, *Dev. Comp. Immunol. 27*:55, 2003；Honegger 及 Plückthun, *J. Mol. Bio. 309*:657-670 (2001)；及根據藉由 Chemical Computing Group (CCG)研發之抗體編號方法；例如使用 Molecular Operating Environment (MOE)軟體(www.chemcomp.com)。等效殘基位置可使用抗原受體編號及受體分類(ANARCI)軟體工具(2016, Bioinformatics 15: 298-300)經標註且用於待比較之不同分子。因此，根據一個編號方案鑑別如本文所提供之例示性可變區域(VH 或 VL)序列的 CDR 不包括包含使用不同編號方案確定的相同可變區域之 CDR 的抗體。

【0064】 術語「CL」係指「免疫球蛋白輕鏈恆定區」或「輕鏈恆定區」，

亦即來自抗體輕鏈之恆定區。術語「CH」係指「免疫球蛋白重鏈恆定區」或「重鏈恆定區」，根據抗體同型可進一步分為 CH1、CH2 及 CH3 (IgA、IgD、IgG)或 CH1、CH2、CH3 及 CH4 區域(IgE、IgM)。抗體重鏈之 Fc 區進一步描述於本文中。在本發明所揭示之實施例中之任一者中，本揭露內容之抗體包含 CL、CH1、CH2 及 CH3。

【0065】「Fab」(抗原結合片段)為抗體之一部分，其結合至抗原且包括經由一或多個鏈間二硫鍵連接至輕鏈之重鏈的可變區及 CH1。各 Fab 片段就抗原結合而言係單價的，亦即，其具有單一抗原結合位點。用胃蛋白酶處理抗體產生單一大型 F(ab')2 片段，其大致對應於具有二價抗原結合活性且仍能夠交聯抗原之二個二硫鍵連接的 Fab 片段。Fab 及 F(ab')2 二者為「抗原結合片段」的實例。Fab'片段與 Fab 片段之不同之處在於在包括一或多個來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸之 CH1 區域之羧基端處具有額外極少殘基。Fab'-SH 在本文中為其中恆定區域之半胱胺酸殘基攜有游離硫醇基的 Fab'名稱。F(ab')2 抗體片段最初以其間具有鉸鏈半胱胺酸之 Fab'片段對形式產生。抗體片段之其他化學偶合亦已知。

【0066】「Fv」為含有完整抗原辨識及抗原結合位點之小抗體片段。此片段一般由具有緊密、非共價締合之一個重鏈可變區域及一個輕鏈可變區域之二聚體組成。然而，即使單一可變區域(或僅包含三個對抗原具有特異性之 CDR 之 Fv 的一半)能夠識別及結合抗原，但有時以比完整結合位點低之親和力結合抗原。

【0067】 本發明所揭示之抗體包含 Fc 多肽。「Fc」二聚體包含藉由二硫鍵固持在一起的二個抗體 H 鏈的羧基端部分(亦即，IgG 之 CH2 及 CH3 區域)。抗體「效應功能」係指可歸因於抗體之 Fc 區(原生序列 Fc 區或胺基酸序列變異體 Fc 區)的彼等生物活性，且隨抗體同型而變化。抗體效應功能之實例包括：C1q 結合及補體依賴性細胞毒性；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如 B 細胞受體)之下調；及 B 細胞活化。

【0068】在一些實施例中，抗體包含 Fc 多肽，其包含選自以下之突變(參考人類 IgG1 進行 EU 編號)：G236A；S239D；A330L；及 I332E；或包含其中之任何二者或更多者的組合；例如，S239D/I332E；S239D/A330L/I332E；G236A/S239D/I332E；G236A/A330L/I332E (在本文中亦稱為「GAALIE」)；或 G236A/S239D/A330L/I332E。在一些實施例中，Fc 多肽或其片段不包含 S239D。在一些實施例中，Fc 多肽或其片段包含位置 239 處之 S。GAALIE 改善與 FcRγIIa 及 FcγRIIIa 之結合親和力且降低對 FcγRIIb 之結合親和力。

【0069】在某些實施例中，Fc 多肽包含一或多個胺基酸修飾，其改善針對 FcRn 之結合親和力(例如增強與 FcRn 之結合)(例如在約 6.0 之 pH 下)，且在一些實施例中，藉此延長包含 Fc 多肽之分子的活體內半衰期(例如相比於另外相同但不包含修飾之參考 Fc 多肽或抗體)。在某些實施例中，Fc 多肽包含或衍生自 IgG (例如 IgG1) Fc，且延長半衰期之突變包含以下中之任一或多者：M428L；N434S；N434H；N434A；N434S；M252Y；S254T；T256E；T250Q；P257I；Q311I；D376V；T307A；E380A (參考人類 IgG1 進行 EU 編號)。在某些實施例中，延長半衰期之突變包含 M428L/N434S (在本文中亦稱為「MLNS」或「LS」)。在某些實施例中，延長半衰期之突變包含 M252Y/S254T/T256E。在某些實施例中，延長半衰期之突變包含 T250Q/M428L。在某些實施例中，延長半衰期之突變包含 P257I/Q311I。在某些實施例中，延長半衰期之突變包含 P257I/N434H。在某些實施例中，延長半衰期之突變包含 D376V/N434H。在某些實施例中，延長半衰期之突變包含 T307A/E380A/N434A。

【0070】在一些實施例中，抗體包括包含取代型突變 M428L/N434S 之 Fc 多肽。在一些實施例中，抗體包括包含取代型突變 G236A/A330L/I332E 之 Fc 多肽。在某些實施例中，抗體包括(例如，IgG1) Fc 多肽，其包含 G236A 突變、A330L 突變及 I332E 突變(GAALIE)，且不包含 S239D 突變(例如，包含位置 239 處之原

生 S)。在特定實施例中，抗體包括包含以下取代型突變之 Fc 多肽：M428L/N434S 及 G236A/A330L/I332E，且任擇不包含 S239D。在某些實施例中，抗體包括包含以下取代型突變之 Fc 多肽：M428L/N434S 及 G236A/S239D/A330L/I332E (參考人類 IgG1 進行 EU 編號)。

【0071】 應理解，例如哺乳動物細胞株中之產生可移除抗體重鏈多肽之一或多個 C 端離胺酸(參見例如 Liu 等人. *mAbs 6*(5):1145-1154 (2014))。因此，本揭露內容之抗體可包含重鏈多肽，其中存在或不存在 C 端離胺酸殘基；換言之，涵蓋其中重鏈多肽之 C 端殘基不為離胺酸之實施例；及其中離胺酸為 C 端殘基之實施例。在某些實施例中，組成物包含多個本揭露內容之抗體，其中一或多種抗體在重鏈多肽之 C 端末端處不包含離胺酸殘基，且其中一或多種抗體在重鏈多肽之 C 端末端處包含離胺酸殘基。

【0072】 因此，在一些實施例中，本揭露內容提供一種經分離之抗體，其包含：(i)各自包含 SEQ ID NO.:6、SEQ ID NO.:7 或 SEQ ID NO.:8 之胺基酸序列的二個重鏈多肽；及(ii)各自包含 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列的二個輕鏈多肽。

【0073】 在某些實施例中，抗體包含改變醣基化之突變，其中改變醣基化之突變包含 N297A、N297Q 或 N297G，及/或抗體經部分或完全去醣基化及/或經部分或完全去岩藻醣基化。宿主細胞株及製備部分或完全去醣基化或部分或完全去岩藻醣基化抗體之方法為已知的(參見例如，PCT 公開案第 WO 2016/181357 號；Suzuki 等人. *Clin. Cancer Res. 13*(6):1875-82 (2007)；Huang 等人. *MAbs 6*:1-12 (2018))。抗體之岩藻醣基化可藉由以下實現：引入胺基酸突變以引入或破壞岩藻糖基化位點；藉由在已經基因工程改造以缺乏使抗體岩藻糖基化之能力(或具有抑制或受損之能力)的宿主細胞中表現該抗體；藉由在宿主細胞使抗體岩藻糖基化之能力減弱的條件下(例如在 2-氟-L-岩藻醣(2FF)存在下)或類似情況下表現該抗體。

【0074】在某些實施例中，抗體：經去岩藻糖基化；已在不能岩藻醣基化或抑制使抗體岩藻醣基化之能力的宿主細胞中產生；已在藉由宿主細胞抑制其岩藻醣基化之條件下產生；或其任何組合。

【0075】在某些實施例中，即使一旦個體中無法發現抗體之可偵測位準(亦即當投與後抗體已自個體清除時)，抗體亦能夠在個體中活體內引發持續保護。此類保護在本文中稱為疫苗作用。在不希望受理論束縛的情況下，咸信樹突狀細胞可內化抗體與抗原之複合物，且其後誘導或促成針對抗原之內源性免疫反應。在某些實施例中，抗體包含一或多個修飾，諸如例如 Fc 中之突變，包含 G236A、A330L 及 I332E，該等修飾能夠活化可誘導例如對抗原之 T 細胞免疫性的樹突狀細胞。

【0076】在本發明所揭示之實施例中之任一者中，抗體可為單株。如本文所用，術語「單株抗體」(mAb)係指獲自基本上同種之抗體群體(亦即構成該群體之個別抗體為相同的，除了在一些情況下可少量存在的可能天然存在之突變外)的抗體。單株抗體為高度特異性的，其針對單一抗原位點。此外，與包括針對不同抗原決定基之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原之單一抗原決定基。除其特異性以外，單株抗體亦為有利的，在於其可由其他抗體未經污染地合成。術語「單株」不應解釋為需要藉由任何特定方法來產生抗體。舉例而言，適用於本發明之單株抗體可藉由首先由 Kohler 等人, *Nature 256*:495 (1975)描述之融合瘤方法製備，或可在細菌、真核動物或植物細胞中使用重組 DNA 方法製得(參見例如美國專利案第 4,816,567 號)。亦可使用例如 Clackson 等人, *Nature, 352*:624-628 (1991)及 Marks 等人, *J. Mol. Biol.*, *222*:581-597 (1991)中描述之技術自噬菌體抗體庫中分離單株抗體。單株抗體亦可使用揭露於 PCT 公開案第 WO 2004/076677A2 號中之方法獲得。

【0077】「人類抗體」為一種僅含有存在於由人類產生之抗體中之序列的抗

體。然而，如本文所用，人類抗體可包含未在天然存在之人類抗體(例如，自人類中分離之抗體)中發現的殘基或修飾，包括本文所述之彼等修飾及變異體序列。此等典型地係為了進一步改進或增強抗體效能而達成。在某些情況下，人類抗體藉由轉殖基因動物產生。例如參見美國專利第 5,770,429 號、第 6,596,541 號及第 7,049,426 號。

多核苷酸、載體及宿主細胞

【0078】 在另一態樣中，本揭露內容提供經分離之多核苷酸，其編碼本發明所揭示之抗體或其一部分(例如 CDR、VH、VL、重鏈或輕鏈)中之任一者。所揭示之多核苷酸包括例如編碼抗體重鏈、抗體輕鏈、抗體之重鏈及輕鏈或抗體之二個重鏈及二個輕鏈的彼等多核苷酸。

【0079】 在某些實施例中，多核苷酸經密碼子最佳化以表現於宿主細胞中。根據已知編碼序列，密碼子最佳化可使用已知技術及工具，例如使用 GenScript® OptimiumGene™ 工具或 GeneArt®之 Gene Synthesis (ThermoFisher)進行；亦參見 Scholten 等人，*Clin. Immunol. 119*:135, 2006)。密碼子最佳化序列包括經部分密碼子最佳化(亦即，一個或多個密碼子經最佳化以在宿主細胞中表現)之序列及經完全密碼子最佳化之序列。

【0080】 亦應瞭解，編碼本揭露內容之抗體之多核苷酸可具有不同核苷酸序列，同時由於例如遺傳密碼之簡併、剪接及其類似原因而仍編碼同一抗體。

【0081】 應瞭解，在某些實施例中，編碼抗體或其部分之多核苷酸包含於多核苷酸中，該多核苷酸包括用於例如在宿主細胞中表現抗體或其部分之其他序列及/或特徵。例示性特徵包括啟動子序列、聚腺苷酸化序列、編碼訊號肽(例如，位於經表現抗體重鏈或輕鏈之 N 端處)的序列或其類似物。

【0082】 在本發明所揭示之實施例中之任一者中，多核苷酸可包含去氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)。在一些實施例中，RNA 包含信使 RNA (mRNA)。

【0083】 在一些實施例中，多核苷酸包含經修飾之核苷、cap-1 結構、cap-2 結構或其任何組合。在某些實施例中，多核苷酸包含假尿苷、N6-甲基腺苷、5-甲基胞苷、2-硫尿苷或其任何組合。在一些實施例中，假尿苷包含 N1-甲基假尿苷。

【0084】 亦提供載體，其中載體包含或含有如本文所揭示之多核苷酸。載體可包含本文中所揭示之載體中之任一者或多者。在特定實施例中，提供一種載體，其包含編碼抗體或其一部分之 DNA 質體構築體(例如，所謂的「DMAb」；參見例如 Muthumani 等人, *J Infect Dis. 214*(3):369-378 (2016); Muthumani 等人, *Hum Vaccin Immunother 9*:2253-2262 (2013)); Flingai 等人, *Sci Rep. 5*:12616 (2015)；及 Elliott 等人, *NPJ Vaccines* 18 (2017)，該等編碼抗體之 DNA 構築體及相關使用方法，包括投與其之方法以引用之方式併入本文中)。在某些實施例中，DNA 質體構築體包含編碼抗體之重鏈及輕鏈(或 VH 及 VL)的單一開讀框，其中編碼重鏈之序列及編碼輕鏈之序列任擇地藉由編碼蛋白酶裂解位點之多核苷酸及/或藉由編碼自裂解肽之多核苷酸分離。在一些實施例中，抗體之取代性組分由包含於單一質體中之多核苷酸編碼。在其他實施例中，抗體之取代性組分由包含於二個或更多個質體(例如，第一質體包含編碼重鏈、VH 或 VH+CH 之多核苷酸，且第二質體包含編碼同源輕鏈、VL 或 VL+CL 之多核苷酸)中之多核苷酸編碼。例示性表現載體為 pVax1，可購自 Invitrogen®。本揭露內容之 DNA 質體可藉由例如電穿孔(例如，肌肉內電穿孔)或藉由適當的調配物(例如，玻尿酸酶)遞送至個體。在一些實施例中，本揭露內容之載體包含編碼訊號肽之核苷酸序列。訊號肽可能存在或可能不存在於成熟抗體上(例如，可自其中以酶方式裂解)。在一些實施例中，本揭露內容之載體包含聚腺苷酸化信號序列。

【0085】 在一些實施例中，本揭露內容之載體包含 CMV 啟動子。

【0086】 在一些實施例中，提供一種方法，其包含向個體投與編碼抗體重

鏈、VH 或 Fd (VH + CH1)之第一多核苷酸(例如 mRNA)，及向個體投與編碼同源抗體輕鏈、VL 或 VL+CL 之第二多核苷酸(例如 mRNA)。

【0087】 在一些實施例中，提供編碼抗體之重鏈及輕鏈的多核苷酸(例如 mRNA)。在一些實施例中，提供編碼抗體之二條重鏈及二條輕鏈的多核苷酸(例如 mRNA)。參見例如 Li, JQ., Zhang, ZR., Zhang, HQ 等人. Intranasal delivery of replicating mRNA encoding neutralizing antibody against SARS-CoV-2 infection in mice. Sig Transduct Target Ther 6, 369 (2021). https://doi.org/10.1038/s41392-021-00783-1，編碼抗體之 mRNA 構築體、載體及其相關技術以引用之方式併入本文中。在一些實施例中，多核苷酸經由 α 病毒複製子粒子(VRP)遞送系統遞送至個體。在一些實施例中，複製子包含經修飾之包含二個亞基因體啟動子之 VEEV 複製子。在一些實施例中，多核苷酸或複製子可同時轉譯抗體之重鏈(或 VH，或 VH+1)及輕鏈(或 VL，或 VL+CL)。在一些實施例中，提供一種方法，其包含向個體遞送此類多核苷酸或複製子。

【0088】 在另一態樣中，本揭露內容亦提供一種宿主細胞，其表現根據本揭露內容之抗體；或包含或含有根據本揭露內容之載體或多核苷酸。

【0089】 此類細胞之實例包括但不限於真核細胞，例如酵母細胞、動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞；及原核細胞，包括大腸桿菌。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。在某些此類實施例中，細胞為哺乳動物細胞株，諸如 CHO 細胞(例如 DHFR-CHO 細胞(Urlaub 等人，*PNAS 77*:4216 (1980))、人類胚胎腎細胞(例如 HEK293T 細胞)、PER.C6 細胞、Y0 細胞、Sp2/0 細胞、NS0 細胞，人類肝細胞，例如 Hepa RG 細胞、骨髓瘤細胞或融合瘤細胞。哺乳動物宿主細胞株之其他實例包括小鼠塞特利氏細胞(mouse sertoli cells)(例如 TM4 細胞)；由 SV40 轉型之猴腎 CV1 株(COS-7)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；猴腎細胞(CV1)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞

(Hep G2)；犬腎細胞(MDCK；水牛鼠肝細胞(BRL 3A)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；TRI 細胞；*MRC* 5 細胞；及 FS4 細胞。適合於抗體產生之哺乳動物宿主細胞株亦包括描述於例如 Yazaki 及 Wu, *Methods in Molecular Biology,* 第 248 卷(B. K. C. Lo 編, Humana Press, Totowa, N.J.), 第 255-268 頁(2003)中之彼等宿主細胞株。

【0090】 在某些實施例中，宿主細胞為諸如大腸桿菌之原核細胞。充分建立諸如大腸桿菌之原核細胞中之肽的表現(參見例如 Pluckthun, A. *Bio/Technology* 9:545-551 (1991)。舉例而言，抗體可於細菌中產生，在不需要糖基化及 Fc 效應功能時尤其如此。關於抗體多肽在細菌中之表現，參見例如美國專利第 5,648,237 號；第 5,789,199 號；及第 5,840,523 號。

【0091】 在特定實施例中，細胞可經根據本說明書之載體及表現載體轉染。術語「轉染」系指將核酸分子，諸如 DNA 或 RNA (例如 mRNA)分子引入細胞中，例如引入真核細胞中。在本說明書之情形下，術語「轉染」涵蓋技術人員已知用於將核酸分子引入細胞中，諸如引入真核細胞中，包括引入哺乳動物細胞中的任何方法。此類方法涵蓋例如電穿孔、例如基於陽離子脂質及/或脂質體之脂質體轉染、磷酸鈣沈澱、基於奈米粒子之轉染、基於病毒之轉染或基於陽離子聚合物(諸如 DEAE-聚葡萄糖或聚乙烯亞胺等)之轉染。在某些實施例中，引入為非病毒。

【0092】 此外，本揭露內容之宿主細胞可經根據本揭露內容之載體穩定地或暫時地轉染，例如用於表現根據本揭露內容之抗體。在此類實施例中，細胞可經如本文所述之載體穩定地轉染。或者，細胞可經編碼如本文中所揭示之抗體之根據本揭露內容的載體暫時地轉染。在本發明所揭示之實施例中之任一者中，多核苷酸對於宿主細胞而言可為異源的。

【0093】 因此，本揭露內容亦提供異源性地表現本揭露內容之抗體的重組

宿主細胞。舉例而言，細胞可屬於與完全或部分產生抗體之物種(例如表現人類抗體或經工程改造人類抗體之 CHO 細胞)不同的物種。在一些實施例中，宿主細胞之細胞類型在自然界中不表現抗體。此外，宿主細胞可對抗體賦予轉譯後修飾(PTM；例如醣基化或岩藻醣基化)，該抗體不以抗體之天然狀態(或以工程改造或衍生抗體的親本抗體之天然狀態)存在。此類 PTM 可產生功能差異(例如，降低之免疫原性)。因此，由如本文所揭示之宿主細胞產生之本揭露內容的抗體可包括不同於在原生狀態中之該抗體(或親體抗體)的一或多個轉譯後修飾(例如，由 CHO 細胞產生之人類抗體可包含當與人類分離及/或由原生人類 B 細胞或血漿細胞產生時不同於該抗體之一或多個轉譯後修飾)。

【0094】 適用於表現本揭露內容之結合蛋白之昆蟲細胞為此項技術中已知的且包括例如草地貪夜蛾(*Spodoptera frugipera*) Sf9 細胞、粉紋夜蛾(Trichoplusia ni) BTI-TN5B1-4 細胞及草地貪夜蛾 SfSWT01「Mimic™」細胞。參見例如 Palmberger 等人, *J. Biotechnol. 153*(3-4):160-166 (2011)。已鑑別出眾多可與昆蟲細胞聯合使用，尤其用於轉染草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)細胞之桿狀病毒株。

【0095】 諸如絲狀真菌或酵母菌之真核微生物亦為適用於選殖或表現編碼蛋白質之載體的宿主，且包括具有「人類化」醣基化路徑之真菌及酵母菌株，從而引起產生具有部分或完全人類醣基化模式之抗體。參見 Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；Li 等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0096】 植物細胞亦可用作表現本揭露內容之抗體的宿主。舉例而言，PLANTIBODIES™技術(描述於例如美國專利第 5,959,177 號；第 6,040,498 號；第 6,420,548 號；第 7,125,978 號；及第 6,417,429 號中)採用基因轉殖植物以產生抗體。

【0097】 在某些實施例中，宿主細胞包含哺乳動物細胞。在特定實施例中，

宿主細胞為 CHO 細胞、HEK293 細胞、PER.C6 細胞、Y0 細胞、Sp2/0 細胞、NS0 細胞、人類肝臟細胞、骨髓瘤細胞或融合瘤細胞。

【0098】 在一相關態樣中，本揭露內容提供用於產生抗體之方法，其中該等方法包含在足以產生抗體之條件及時間下培養本揭露內容之宿主細胞。舉例而言，適用於分離及純化以重組方式產生之抗體的方法可包括獲得來自適合宿主細胞/載體系統(分泌重組抗體至培養基中)的上清液，且隨後使用可商購的過濾器濃縮培養基。在濃縮之後，可將濃縮物施加至單一適合之純化基質或施加至一系列適合之基質，諸如親和基質或離子交換樹脂。一或多個逆相 HPLC 步驟可用以進一步純化重組多肽。當免疫原與其自然環境分離時，亦可使用此等純化方法。大規模製備本文所述之經分離/重組抗體中之一或多者的方法包括分批細胞培養，其經監測及控制以維持適當培養條件。可溶性抗體之純化可根據本文所述及此項技術中已知之方法進行，且與國內及外來管控機構之法律及指導原則一致。

組成物

【0099】 本文亦提供包含單獨或以任何組合形式之本發明所揭示之抗體、多核苷酸、載體或宿主細胞中之任一或多者，且可進一步包含醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑的組成物。本文進一步詳細論述載劑、賦形劑及稀釋劑。

【0100】 在某些實施例中，組成物包含多個本揭露內容之抗體，其中該等多個中之一或多種抗體在重鏈多肽之 C 端末端處不包含離胺酸殘基，且其中該等多個中之一或多種抗體在重鏈多肽之 C 端末端處包含離胺酸殘基。

【0101】 在某些實施例中，組成物包含有包含第一質體之第一載體及包含第二質體之第二載體，其中該第一質體包含編碼抗體之重鏈、VH 或 VH+CH 之多核苷酸，且第二質體包含編碼該抗體之同源輕鏈、VL 或 VL+CL 之多核苷酸。在某些實施例中，組成物包含偶合至合適遞送媒劑或載劑之多核苷酸(例如

mRNA)。用於向人類個體投與之例示性媒劑或載劑包括脂質或脂質衍生之遞送媒劑，諸如脂質體、固體脂質奈米粒子、油性懸浮液、次微米級脂質乳液、脂質微泡、逆脂質微胞、耳蝸脂質體、脂質微管、脂質微柱或脂質奈米粒子(LNP)或奈米尺度平台(參見例如 Li 等人. *Wilery Interdiscip Rev. Nanomed Nanobiotechnol.* *11*(2):e1530 (2019))。用於設計適當 mRNA 及調配 mRNA-LNP 以及遞送其之原理、試劑及技術描述於例如 Pardi 等人(*J Control Release 217*345-351 (2015))；Thess 等人(*Mol Ther 23*: 1456-1464 (2015))；Thran 等人(*EMBO Mol Med 9*(10):1434-1448 (2017)；Kose 等人(*Sci. Immunol. 4* eaaw6647 (2019)；及 Sabnis 等人(*Mol. Ther.* *26*:1509-1519 (2018))中，該等技術包括加帽、密碼子最佳化、核苷修飾、mRNA 純化、將 mRNA 併入穩定脂質奈米粒子(例如可離子化陽離子脂質/磷脂醯膽鹼/膽固醇/PEG-脂質；可離子化脂質:二硬脂醯基 PC:膽固醇:聚乙二醇脂質)中及其皮下、肌內、皮內、靜脈內、腹膜內及氣管內投與，以引用之方式併入本文中。

方法及用途

【0102】 本文亦提供使用本揭露內容之抗體、核酸、載體、細胞或組成物用於診斷副黏液病毒(例如在人類個體中或在獲自人類個體之樣品中)之方法。

【0103】 診斷(例如活體外、離體)之方法可包括使抗體與樣品接觸。此類樣品可自個體分離，例如獲自例如鼻道、鼻竇腔、唾液腺、肺、肝、胰臟、腎、耳、眼、胎盤、消化道、心臟、卵巢、垂體、腎上腺、甲狀腺、腦、皮膚或血液之經分離組織樣品。診斷之方法亦可包括偵測抗原/抗體複合物，尤其在使抗體與樣品接觸之後。此類偵測步驟可在實驗台上進行，亦即不與人類或動物身體有任何接觸。偵測方法之實例為熟習此項技術者所熟知，且包括例如酶聯結免疫吸附分析(ELISA)，包括直接、間接及夾層 ELISA。

【0104】 本文亦提供使用本揭露內容之抗體、或包含該抗體之組成物、或本揭露內容之核酸、載體或宿主細胞、或包含該核酸、載體或宿主細胞之組成物

治療個體之方法，其中個體患有、被認為患有副黏液病毒感染或處於患有副黏液病毒諸如(例如)呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒或小鼠肺炎病毒之感染之風險下。「治療(treat)」、「治療(treatment)」或「改善」係指個體(例如，人類或非人類哺乳動物，諸如靈長類動物、馬、貓、犬、山羊、小鼠或大鼠)之疾病、病症或病狀的醫學管理。一般而言，包含本揭露內容之抗體、核酸、載體、宿主細胞或組成物的適當劑量或治療方案係以足以引發治療效益或預防益處的量投與。治療性或防治性/預防性益處包括改善的臨床結果；減輕或緩解與疾病相關之症狀；減少症狀的發生；改善的生活品質；更長的無病狀態；疾病嚴重程度減輕；使疾病病況穩定；延緩或預防疾病進展；緩解；存活；延長的存活期；或其任何組合。在某些實施例中，治療性或防治性/預防性益處包括減小或預防因治療副黏液病毒感染而住院(亦即，以統計學上顯著之方式)。在某些實施例中，治療性或防治性/預防性益處包括減少因治療副黏液病毒感染而住院的持續時間(亦即，以統計學上顯著之方式)。在某些實施例中，治療性或防治性/預防性益處包括降低或消除對呼吸干預，諸如插管及/或使用呼吸器裝置之需求。在某些實施例中，治療性或防治性/預防性益處包括逆轉晚期疾病病變及/或減少之死亡率。

【0105】 本揭露內容之抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物的「治療有效量」或「有效量」係指足以產生治療作用之該組成物或分子的量，該治療作用包括以統計學上顯著之方式改善的臨床結果；減輕或緩解與疾病相關之症狀；減少症狀的發生；改善的生活品質；更長的無病狀態；疾病嚴重程度減輕；使疾病病況穩定；延緩疾病進展；緩解；存活；或延長的存活期。當提及單獨投與之個別活性成分時，治療有效量係指彼成分或單獨表現彼成分之細胞的效果。當提及組合時，治療有效量係指不論連續、依次或同時投與，產生治療作用之活性成分或組合的輔助活性成分與表現活性成分之細胞的組合量。

【0106】 因此，在某些實施例中，提供用於治療個體中之副黏液病毒(例如

RSV、MPV 或 PVM)感染之方法，其中該等方法包含向個體投與有效量之如本文所揭示之抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物。

【0107】 一般而言，可藉由本揭露內容治療之個體為人類及其他靈長類動物個體，諸如用於獸醫學目的之猴及猿。諸如小鼠及大鼠之其他模型生物亦可根據本揭露內容治療。在前述實施例中之任一者中，個體可為人類個體。個體可為雄性或雌性且可為任何適齡個體，包括嬰兒、幼年、青年、成年及老年個體。

【0108】 在某些實施例中，根據本揭露內容治療之人類個體為嬰兒、兒童、青少年、青年、中年或老年個體。在某些實施例中，根據本揭露內容治療之人類個體低於 1 歲、或為 1 至 5 歲、或在 5 與 125 歲之間(例如，5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115 或 125 歲，包括其中或其間之任何及所有年齡)。在某些實施例中，根據本揭露內容治療之人類個體為 0-19 歲、0-21 歲、20-44 歲、45-54 歲、55-64 歲、65-74 歲、75-84 歲或 85 歲，或更大年齡。在一些實施例中，個體為兒科個體。兒科個體包括診斷或治療時年齡為 21 歲或更年輕的個人。在特定實施例中，人類個體為 45-54 歲、55-64 歲、65-74 歲、75-84 歲或 85 歲，或更大年齡。在一些實施例中，人類個體為男性。在一些實施例中，人類個體為女性。

【0109】 在某些實施例中，治療係作為暴露期間預防投與。

【0110】 投與本發明所揭露之組成物之典型途徑因此包括(但不限於)經口、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、經頰、經直腸、經陰道及鼻內。如本文所用，術語「非經腸」包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術。在某些實施例中，投與包含藉由選自以下之途徑投與：經口、靜脈內、非經腸、胃內、胸膜內、肺內、直腸內、皮內、腹膜內、瘤內、皮下、局部、經皮、腦池內、鞘內、鼻內及肌肉內。在特定實施例中，方法包含向個體經口投與該抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物。

【0111】調配根據本發明之某些實施例之醫藥組成物以使得含於其中之活性成分在向患者投與該組成物後為生物可用的。將投與至個體或患者之組成物可呈一或多個劑量單位之形式，其中例如錠劑可為單個劑量單位，且呈霧劑形式之本文所述之抗體之容器可容納多個劑量單位。製備此類劑型之實際方法對熟習此項技術者為已知的或將為顯而易見的；舉例而言，參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版 (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。待投與之組成物將在任何情況下含有有效量之本揭露內容之抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物，以根據本文中之教示治療感興趣的疾病或病狀。

【0112】組成物可呈固體或液體形式。在一些實施例中，一或多種載劑為微粒，以使得組成物例如呈錠劑或散劑形式。一或多種載劑可為液體，並且組成物為例如口服油、可注射液體或適用於例如吸入投與之霧劑。當意欲經口投與時，醫藥組成物較佳呈固體或液體形式，其中半固體、半液體、懸浮液及凝膠形式包括在本文視為固體或液體之形式內。

【0113】作為用於經口投與之固體組成物，醫藥組成物可調配成散劑、顆粒、壓縮錠劑、丸劑、膠囊、口嚼錠、粉片或其類似物。此類固體組成物將通常含有一或多種惰性稀釋劑或可食載劑。另外，可存在以下中之一或多者：黏合劑，諸如羧甲基纖維素、乙基纖維素、微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉、乳糖或糊精；崩解劑，諸如海藻酸、海藻酸鈉、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)、玉米澱粉及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或氫化植物油(Sterotex)；助滑劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或柑橘調味劑；及著色劑。當組成物呈例如明膠膠囊之膠囊形式時，除以上類型之材料之外，其亦可含有諸如聚乙二醇或油之液體載劑。

【0114】組成物可呈例如酏劑、糖漿、溶液、乳液或懸浮液之液體形式。

舉二個例子而言，液體可用於經口投與或用於藉由注射遞送。當意欲用於經口投與時，除本發明化合物之外，較佳組成物亦含有甜味劑、防腐劑、染料/著色劑及增香劑中之一或多者。在意欲藉由注射投與之組成物中，可包括界面活性劑、防腐劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、緩衝劑、穩定劑及等張劑中之一或多者。

【0115】液體醫藥組成物，無論其為溶液、懸浮液或其他類似形式，均可包括以下佐劑中之一或多者：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液(較佳生理鹽水)、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉、非揮發性油，諸如可充當溶劑或懸浮介質之合成單甘油酯或二甘油酯；聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他溶劑；抗菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸酯、檸檬酸酯或磷酸酯；及張力調節劑，諸如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可封裝於由玻璃或塑膠製成之安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。生理鹽水係較佳佐劑。可注射醫藥組成物較佳地為無菌的。

【0116】意欲用於非經腸或經口投與之液體組成物應含有一定量之如本文所揭示之抗體以使得將獲得合適劑量。通常，此量為組成物中至少 0.01%抗體。當意欲用於經口投與時，此量可變化為介於組成物重量的 0.1%與約 70%之間。某些經口醫藥組成物含有介於約 4%與約 75%之間的抗體。在某些實施例中，製備根據本發明之醫藥組成物及製劑以使得非經腸劑量單位在稀釋之前含有在 0.01 重量%至 10 重量%之間的抗體。

【0117】組成物可意欲用於局部投與，在該情況下，載劑可適當地包含溶液、乳液、軟膏或凝膠基質。舉例而言，基質可包含以下中之一或多者：石蠟脂、羊毛蠟、聚乙二醇、蜂蠟、礦物油、稀釋劑(諸如水及醇)及乳化劑以及穩定劑。增稠劑可存在於組成物中以用於局部投與。若意欲用於經皮投與，則組成物可包括經皮貼片或離子電滲療法(iontophoresis)裝置。醫藥組成物可意欲用於以例如

栓劑形式經直腸投與，該栓劑將在直腸中熔融且釋放藥物。用於經直腸投與之組成物可含有油性基質作為適合之無刺激性賦形劑。此類基質包括(但不限於)羊毛蠟、可可脂及聚乙二醇。

【0118】 組成物可包括各種材料，該等材料修改固體或液體劑量單位之物理形式。舉例而言，組成物可包括圍繞活性成分形成包覆殼層之材料。形成包覆殼層之材料通常為惰性的，且可選自例如糖、蟲膠及其他腸溶包覆劑。或者，活性成分可裝入明膠膠囊中。呈固體或液體形式之組成物可包括結合至本揭露內容之抗體且藉此幫助遞送化合物之藥劑。可起此能力作用之適合試劑包括單株或多株抗體、一或多種蛋白質或脂質體。組成物可基本上由可以氣溶膠形式投與之劑量單位組成。術語氣溶膠用於表示介於膠態性質之彼等系統至由加壓封裝組成之系統範圍內的多種系統。遞送可藉由液化或壓縮氣體或藉由分配活性成分的適合之泵系統。氣霧劑可以單相、雙相或三相系統形式遞送以便遞送活性成分。氣霧劑之遞送包括必需容器、活化劑、閥門、次容器及其類似物，其在一起可形成套組。一般熟習此項技術者在不進行不當實驗之情況下可確定較佳氣霧劑。

【0119】 應理解，本揭露內容之組成物亦涵蓋用於如本文所描述之多核苷酸的載劑分子(例如脂質奈米粒子、奈米級遞送平台及其類似物)。

【0120】 醫藥組成物可藉由醫藥技術中熟知之方法製備。舉例而言，意欲藉由注射投與之組成物可藉由將包含如本文所描述之抗體及任擇之鹽、緩衝劑及/或穩定劑中之一或多者的組成物與無菌蒸餾水組合以形成溶液來製備。可添加界面活性劑以促進形成均勻溶液或懸浮液。界面活性劑為與肽組成物非共價相互作用以促進抗體在水性遞送系統中之溶解或均勻懸浮的化合物。

【0121】 一般而言，適當的劑量及治療方案提供呈足以提供治療益處及/或防治益處(諸如本文所描述，包括經改善之臨床結果(例如較長無病存活期及/或

總存活期或減輕症狀嚴重程度)之量的組成物。對於防治用途，劑量應足以預防與疾病或病症相關之疾病、延遲其發作或減輕其嚴重程度。根據本文所述之方法投與之組成物的防治益處可藉由進行臨床前(包括活體外及活體內動物研究)及臨床研究，且藉由適當的統計、生物學及臨床方法及技術分析自其得到的資料確定，其皆可藉由熟習此項技術者容易地實踐。

【0122】 組成物以有效量投與(例如以治療副黏液病毒感染)，該有效量將視多種因素而變化，該等多種因素包括所採用之特定化合物之活性；化合物之代謝穩定性及作用時長；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投與模式及時間；排泄速率；藥物組合；特定病症或病狀之嚴重程度；及經受療法之個體。在某些實施例中，在根據本揭露內容之調配物及方法投與療法之後，與經安慰劑治療之個體或其他合適對照個體相比，測試個體將展現出與所治療之疾病或病症相關之一或多種症狀之約 10%至約 99%減少。

【0123】 一般而言，抗體之治療有效日劑量為(對於 70 kg 哺乳動物)約 0.001 mg/kg (亦即 0.07 mg)至約 100 mg/kg (亦即 7.0 g)；較佳地，治療有效劑量為(對於 70 kg 哺乳動物)約 0.01 mg/kg (亦即 0.7 mg)至約 50 mg/kg (亦即 3.5 g)；更佳地，治療有效劑量為(對於 70 kg 哺乳動物)約 1 mg/kg (亦即 70 mg)至約 25 mg/kg (亦即 1.75 g)。本揭露內容之多核苷酸、載體、宿主細胞及相關組成物之治療有效劑量可不同於抗體之治療有效劑量。

【0124】 在某些實施例中，一種方法包含向個體投與抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物 2、3、4、5、6、7、8、9、10 次或更多次。

【0125】 在某些實施例中，一種方法包含向個體投與抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物多次，其中第二次或連續投與分別在第一次或先前投與之後約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 24、約 48、約 74、約 96 小時或更長時間進行。

【0126】在某些實施例中，一種方法包含在個體受副黏液病毒感染之前至少一次投與抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物。

【0127】包含本揭露內容之抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物的組成物亦可與一或多種其他治療劑投與同時、在其之前或在其之後投與。該組合療法可包括投與含有本發明化合物及一或多種額外活性劑之單一醫藥劑型，以及投與包含本揭露內容之抗體及呈自身獨立劑型之各活性劑的組成物。舉例而言，如本文所描述之抗體及其他活性劑可呈諸如錠劑或膠囊之單一口服劑量組成物一起向患者投與，或各試劑以獨立口服劑型形式投與。類似地，如本文所述之抗體及其他活性劑可呈單一非經腸劑量組成物(諸如在生理食鹽水溶液或其他生理學上可接受之溶液中)一起向個體投與，或各試劑以獨立非經腸劑型形式投與。當使用單獨劑量調配物時，包含抗體及一或多個額外活性劑之組成物可基本上同時，亦即並行地投與，或在單獨交錯的時間，亦即依次及以任何次序投與；組合療法應理解為包括所有此等方案。

【0128】在某些實施例中，提供一種組合療法，其包含本揭露內容之一或多種抗體(或一或多種核酸、宿主細胞、載體或組成物)及一或多種消炎劑及/或一或多種抗病毒劑。在特定實施例中，該一或多種消炎劑包含皮質類固醇，諸如例如地塞米松、普賴松或其類似物。在一些實施例中，一或多種消炎劑包含細胞介素拮抗劑，諸如例如結合至 IL6 (諸如司妥昔單抗(siltuximab))，或結合至 IL-6R (諸如托珠單抗(tocilizumab))，或結合至 IL-1β、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、FGF、G-CSF、GM-CSF、IFN-γ、IP-10、MCP-1、MIP-1A、MIP1-B、PDGR、TNF-α 或 VEGF 之抗體。在一些實施例中，使用消炎劑，諸如盧利替尼及/或阿那白滯素(anakinra)。在一些實施例中，一或多種抗病毒劑包含核苷酸類似物或核苷酸類比前藥，諸如例如瑞德西韋、索非布韋、無環鳥苷(acyclovir)及齊多夫定(zidovudine)。在特定實施例中，抗病毒劑包含咯匹那韋(lopinavir)、奧司他韋

(oseltamivir)、帕拉米韋(peramivir)、紮那米韋(zanamivir)、利托那韋(ritonavir)、法匹拉韋(favipiravir)或其任何組合。在一些實施例中，組合療法包含勒隆利單抗(leronlimab)。用於本揭露內容之組合療法之消炎劑亦包括非類固醇消炎藥(NSAIDS)。應瞭解，在此類組合療法中，一或多種抗體(或一或多種核酸、宿主細胞、載體或組成物)及一或多種消炎劑及/或一或多種抗病毒劑可以任何次序及任何順序或一起投與。

【0129】 在一些實施例中，向先前已接受一或多種消炎劑及/或一或多種抗病毒劑之個體投與抗體(或一或多種核酸、宿主細胞、載體或組成物)。在一些實施例中，向先前已接受抗體(或一或多種核酸、宿主細胞、載體或組成物)之個體投與一或多種消炎劑及/或一或多種抗病毒劑。

【0130】 在一相關態樣中，提供本發明所揭露之抗體、載體、宿主細胞及組成物之用途。

【0131】 在某些實施例中，提供一種抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物，其用於治療個體之副黏液病毒感染之方法中。

【0132】 在某些實施例中，提供一種抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物，其用於製造或製備供治療個體之副黏液病毒感染用之藥劑的方法中。

表 1.序列

序列描述	SEQ ID NO.	序列
RSV_Ab_MLNS 之 HC	1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISASSSYSDYADSAKGRFTIS RDNAKTSLFLQMNSLRAEDTAIYF CARARATGYSSITPYFDIWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

序列描述	SEQ ID NO.	序列
		VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSL SPGK
RSV_Ab_GAALIE 之 HC	2	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISASSSYSDYADSAKGRFTIS RDNAKTSLFLQMNSLRAEDTAIYF CARARATGYSSITPYFDIWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPLPEEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
RSV_Ab_MLNS_GAALIE 之 HC	3	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISASSSYSDYADSAKGRFTIS RDNAKTSLFLQMNSLRAEDTAIYF CARARATGYSSITPYFDIWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPLPEEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSL SPGK
RSV_Ab、RSV_Ab_MLNS、RSV_Ab_GAALIE 及	4	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTG SSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPK LLIYDNNNRPSGVPDRFSASKSGT

序列描述	SEQ ID NO.	序列
RSV_Ab_MLNS_GAALIE 之 LC		SASLAITGLQAEDEADYYCQSYD RSLSGVFGTGTKVTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA PTECS
RSV_Ab 之 HC	5	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISASSSYSDYADSAKGRFTIS RDNAKTSLFLQMNSLRAEDTAIYF CARARATGYSSITPYFDIWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
RSV_Ab_MLNS 之不具有 C 端離胺酸之 HC	6	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISASSSYSDYADSAKGRFTIS RDNAKTSLFLQMNSLRAEDTAIYF CARARATGYSSITPYFDIWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSL SPG
RSV_Ab_GAALIE 之不具有 C 端離胺酸之 HC	7	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISASSSYSDYADSAKGRFTIS

序列描述	SEQ ID NO.	序列
		RDNAKTSLFLQMNSLRAEDTAIYF CARARATGYSSITPYFDIWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPLPEEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG
RSV_Ab_MLNS_GAALIE 之不具有 C 端離胺酸之 HC	8	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISASSSYSDYADSAKGRFTIS RDNAKTSLFLQMNSLRAEDTAIYF CARARATGYSSITPYFDIWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPLPEEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSL SPG

【0133】 本揭露內容亦提供以下非限制性所列舉實施例。

【0134】 實施例 1. 一種抗體，其包含：(i)各自具有 SEQ ID NO.:1 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自具有 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0135】 實施例 2. 一種抗體，其包含：(i)各自具有 SEQ ID NO.:2 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自具有 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈

多肽。

【0136】 實施例 3. 一種抗體，其包含：(i)各自具有 SEQ ID NO.:3 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自具有 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0137】 實施例 4. 一種抗體，其包含：(i)各自包含 SEQ ID NO.:6 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自包含 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0138】 實施例 5. 一種抗體，其包含：(i)各自包含 SEQ ID NO.:7 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自包含 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0139】 實施例 6. 一種抗體，其包含：(i)各自包含 SEQ ID NO.:8 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及(ii)各自包含 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【0140】 實施例 7. 一種經分離之多核苷酸，其編碼：(i)如實施例 1 至 6 中任一項之抗體；(ii)如實施例 1 至 6 中任一項之抗體之重鏈；(iii)如實施例 1 至 6 中任一項之抗體之輕鏈；或(iv)如實施例 1 至 6 中任一項之抗體之重鏈及如實施例 1 至 6 中任一項之抗體之輕鏈。

【0141】 實施例 8. 如實施例 7 之多核苷酸，其中該多核苷酸包含 DNA 或 RNA，其中任擇地，該 RNA 包含 mRNA，其中進一步任擇地，該 mRNA 包含經修飾之核苷、cap-1 結構、cap-2 結構或其任何組合，及/或包含假尿苷、N6-甲基腺苷、5-甲基胞苷、2-硫尿苷或其任何組合。

【0142】 實施例 9. 一種載體，其包含如實施例 7 或 8 之多核苷酸。

【0143】 實施例 10.一種宿主細胞，其包含如實施例 7 或 8 之多核苷酸或如實施例 9 之載體。

【0144】 實施例 11.一種組成物，其包含如實施例 1 至 6 中任一項之抗體、如實施例 7 或 8 之多核苷酸、如實施例 9 之載體及/或如實施例 10 之宿主細胞及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

【0145】 實施例 12.一種預防個體之副黏液病毒感染之方法，其包含向該個體投與有效量之：如實施例 1 至 6 中任一項之抗體；如實施例 7 或 8 之多核苷酸；如實施例 9 之載體；如實施例 10 之宿主細胞；及/或如實施例 11 之組成物。

【0146】 實施例 13.一種治療個體之副黏液病毒感染之方法，其包含向該個體投與有效量之：如實施例 1 至 6 中任一項之抗體；如實施例 7 或 8 之多核苷酸；如實施例 9 之載體；如實施例 10 之宿主細胞；及/或如實施例 11 之組成物。

【0147】 實施例 14.如實施例 12 或 13 之方法，其中該副黏液病毒包含呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒、小鼠肺炎病毒或其任何組合。

【0148】 實施例 15.如實施例 1 至 6 中任一項之抗體、如實施例 7 或 8 之多核苷酸、如實施例 9 之載體、如實施例 10 之宿主細胞及/或如實施例 11 之組成物，其用於預防個體之副黏液病毒感染之方法中，其中任擇地，該副黏液病毒包含呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒、小鼠肺炎病毒或其任何組合。

【0149】 實施例 16.如實施例 1 至 6 中任一項之抗體、如實施例 7 或 8 之多核苷酸、如實施例 9 之載體、如實施例 10 之宿主細胞及/或如實施例 11 之組成物，其用於治療個體之副黏液病毒感染之方法中，其中任擇地，該副黏液病毒包含呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒、小鼠肺炎病毒或其任何組合。

【0150】 實施例 17.如實施例 1 至 6 中任一項之抗體、如實施例 7 或 8 之多核苷酸、如實施例 9 之載體、如實施例 10 之宿主細胞及/或如實施例 11 之組成物，其用於製造供預防個體之副黏液病毒感染用之藥劑，其中任擇地，該副黏液病毒包含呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒、小鼠肺炎病毒或其任何組合。

【0151】 實施例 18.如實施例 1 至 6 中任一項之抗體、如實施例 7 或 8 之多

核苷酸、如實施例 9 之載體、如實施例 10 之宿主細胞及/或如實施例 11 之組成物，其用於製造供治療個體之副黏液病毒感染用之藥劑，其中任擇地，該副黏液病毒包含呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒、小鼠肺炎病毒或其任何組合。

【0152】 實施例 19.一種製造如實施例 1 至 6 中任一項之抗體的方法，該方法包含在足以產生該抗體之條件及時間下培養表現該抗體之宿主細胞。

【0153】 實施例 20.如實施例 19 之方法，其進一步包含分離及/或純化該抗體。

實例

實例 1

藥物動力學研究

【0154】 RSV_Ab 在小鼠中活體外及活體內中和 RSV、MPV 及 PVM。使用石蟹獼猴進行活體內研究以評估 RSV_Ab (IgG1，具有 HC：SEQ ID NO.:5；LC：SEQ ID NO.:4)及 RSV_Ab_MLNS (IgG1，具有 HC：SEQ ID NO.:1；LC：SEQ ID NO.:4)之穩定性。研究設計展示於圖 1 中。資料展示於圖 2 及圖 3 中。如圖 2 中所示，在 15 mg/kg (緩慢靜脈內輸注) RSV_Ab_MLNS 之劑量後，RSV_Ab_MLNS 在給藥後超過 1000 小時(包括給藥後超過 1250 小時)以超過 20 微克/毫升之濃度存在於血漿中。相比之下，RSV_Ab 以較低濃度存在。如圖 3 中所示，相比於 RSV_Ab，RSV_Ab_MLNS 在較長時段內具有更佳穩定性。

實例 2

RSV_AB_MLNS 之防治性及治療性用途

【0155】 RSV_Ab_MLNS、RSV_Ab_GAALIE (IgG1，具有 HC：SEQ ID NO.:2；LC：SEQ ID NO.:4)或 RSV_Ab_MLNS_GAALIE (IgG1，具有 HC：SEQ ID NO.:3；LC：SEQ ID NO.:4)經防治性地投與至處於感染 RSV 風險下之人類個體，且經治療性地投與至患有 RSV 之人類個體。

【0156】 可組合上述各種實施例以提供其他實施例。本說明書中所提及及/或申請資料表中所列之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利公開案(包括 2021 年 2 月 9 日申請之美國專利申請案第 63/147,676 號)均以其全文引用之方式併入本文中。必要時，可以修改實施例之態樣以採用多個專利、申請案及公開案之構思以提供又另外的實施例。

【0157】 可鑒於以上實施方式對實施例進行此等及其他改變。一般而言，在以下申請專利範圍中，所用術語不應解釋為將申請專利範圍限制於本說明書及申請專利範圍中所揭示之特定實施例，而應解釋為包括所有可能之實施例以及此類申請專利範圍有權要求的等效物之全部範疇。因此，申請專利範圍不受本揭露內容限制。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 瑞士商休曼生物醫藥股份公司(HUMABS BIOMED SA)

<120> 針對呼吸道融合病毒及其他副黏液病毒的抗體以及使用其之方法

<130> 930485.434TW

<140> TW 111104605
<141> 2022-02-08

<150> US 63/147,676
<151> 2021-02-09

<160> 8

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> RSV_Ab_MLNS之合成序列HC

<400> 1

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
```

85 90 95

Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

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

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

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

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

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

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

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 2
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> RSV_Ab_ GAALIE之合成序列HC

<400> 2

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp
            100                 105                 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
```

180 185 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

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

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

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

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

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

```
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385                 390                 395                 400

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
            420                 425                 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 3
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> RSV_Ab_ MLNS_GAALIE之合成序列HC

<400> 3

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Ser Leu Phe
65                  70                  75                  80
```

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp
            100                 105                 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
    210                 215                 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225                 230                 235                 240

Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
```

275 280 285

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

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

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

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

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

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 4
<211> 216
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> RSV_Ab、RSV_Ab_MLNS、RSV_Ab_GAALIE及
RSV_Ab_MLNS_GAALIE之合成序列LC

<400> 4

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

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

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 5
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> RSV_Ab之合成序列HC

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

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

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

```
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305                 310                 315                 320

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

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
    370                 375                 380

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

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
            420                 425                 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 6
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> RSV_Ab_MLNS之不具有C端離胺酸之合成序列HC

<400> 6

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

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

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

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

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

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

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

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 7
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> RSV_Ab_ GAALIE之不具有C端離胺酸之合成序列HC

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

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

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

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

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

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

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

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 8
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> RSV_Ab_ MLNS_GAALIE之不具有C端離胺酸之合成序列HC

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Ser Ile Ser Ala Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Ala
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

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

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

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

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

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

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

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

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗體，其包含：

(i) 各自具有 SEQ ID NO.:1 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及

(ii) 各自具有 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【請求項2】 一種抗體，其包含：

(i) 各自具有 SEQ ID NO.:2 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及

(ii) 各自具有 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【請求項3】 一種抗體，其包含：

(i) 各自具有 SEQ ID NO.:3 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及

(ii) 各自具有 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【請求項4】 一種抗體，其包含：

(i) 各自包含 SEQ ID NO.:6 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及

(ii) 各自包含 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【請求項5】 一種抗體，其包含：

(i) 各自包含 SEQ ID NO.:7 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及

(ii) 各自包含 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【請求項6】 一種抗體，其包含：

(i) 各自包含 SEQ ID NO.:8 之胺基酸序列之二個重鏈多肽；及

(ii) 各自包含 SEQ ID NO.:4 之胺基酸序列之二個輕鏈多肽。

【請求項7】 一種經分離之多核苷酸，其編碼：

(i) 如請求項 1 至 6 中任一項之抗體；

(ii) 如請求項 1 至 6 中任一項之抗體之一重鏈；

(iii)如請求項 1 至 6 中任一項之抗體之一輕鏈；或

(iv)如請求項 1 至 6 中任一項之抗體之一重鏈及如請求項 1 至 6 中任一項之

抗體之一輕鏈。

【請求項8】 如請求項 7 之多核苷酸，其中該多核苷酸包含 DNA 或 RNA，其中任擇地，該 RNA 包含 mRNA，其中進一步任擇地，該 mRNA 包含一經修飾之核苷、一 cap-1 結構、一 cap-2 結構或其任何組合，及/或包含一假尿苷、一 N6-甲基腺苷、一 5-甲基胞苷、一 2-硫尿苷或其任何組合。

【請求項9】 一種載體，其包含如請求項 7 或 8 之多核苷酸。

【請求項10】一種宿主細胞，其包含如請求項 7 或 8 之多核苷酸或如請求項 9 之載體。

【請求項11】一種組成物，其包含如請求項 1 至 6 中任一項之抗體、如請求項 7 或 8 之多核苷酸、如請求項 9 之載體及/或如請求項 10 之宿主細胞及一醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

【請求項12】一種預防一個體之一副黏液病毒感染之方法，其包含向該個體投與一有效量之：如請求項 1 至 6 中任一項之抗體；如請求項 7 或 8 之多核苷酸；如請求項 9 之載體；如請求項 10 之宿主細胞；及/或如請求項 11 之組成物。

【請求項13】一種治療一個體之一副黏液病毒感染之方法，其包含向該個體投與一有效量之：如請求項 1 至 6 中任一項之抗體；如請求項 7 或 8 之多核苷酸；如請求項 9 之載體；如請求項 10 之宿主細胞；及/或如請求項 11 之組成物。

【請求項14】如請求項 12 或 13 之方法，其中該副黏液病毒包含呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒、小鼠肺炎病毒或其任何組合。

【請求項15】如請求項 1 至 6 中任一項之抗體、如請求項 7 或 8 之多核苷酸、如請求項 9 之載體、如請求項 10 之宿主細胞及/或如請求項 11 之組成物，其用於一種預防一個體之副黏液病毒感染之方法中，其中任擇地，該副黏液病毒包含呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒、小鼠肺炎病毒或其任何組合。

【請求項16】如請求項 1 至 6 中任一項之抗體、如請求項 7 或 8 之多核苷

酸、如請求項 9 之載體、如請求項 10 之宿主細胞及/或如請求項 11 之組成物，其用於一種治療一個體之副黏液病毒感染之方法中，其中任擇地，該副黏液病毒包含呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒、小鼠肺炎病毒或其任何組合。

【請求項17】如請求項 1 至 6 中任一項之抗體、如請求項 7 或 8 之多核苷酸、如請求項 9 之載體、如請求項 10 之宿主細胞及/或如請求項 11 之組成物，其用於製造供預防一個體之一副黏液病毒感染用之一藥劑，其中任擇地，該副黏液病毒包含呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒、小鼠肺炎病毒或其任何組合。

【請求項18】如請求項 1 至 6 中任一項之抗體、如請求項 7 或 8 之多核苷酸、如請求項 9 之載體、如請求項 10 之宿主細胞及/或如請求項 11 之組成物，其用於製造供治療一個體之一副黏液病毒感染用之一藥劑，其中任擇地，該副黏液病毒包含呼吸道融合病毒、間質肺炎病毒、小鼠肺炎病毒或其任何組合。

【請求項19】一種製造如請求項 1 至 6 中任一項之抗體的方法，該方法包含在足以產生該抗體之條件及一段時間下培養表現該抗體之一宿主細胞。

【請求項20】如請求項 19 之方法，其進一步包含分離及/或純化該抗體。

【發明圖式】

RSV_A之百分比RSV_A之VLNS (至多3天給予) N=3 (無論組別)

5 mg/kg (僅首劑次大給予)

用於二液之K之二液液中

第1天、第21天及第56天之單式子/治液液中

ADA (二液)液中(之前，第56天，-左後某天三ADA-動物之主/治液中)

圖 1

圖 2

圖 3

