202306978

(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 202306978 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：111119113 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 05 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/08 (2006.01)* *C07K16/46 (2006.01)*
A61K39/42 (2006.01) *A61P31/12 (2006.01)*

(30)優先權：2021/05/24 美國 63/192,549
2021/12/06 美國 63/265,032
2022/01/05 美國 63/266,453

(71)申請人：美商維爾生物科技股份有限公司 (美國) VIR BIOTECHNOLOGY, INC. (US)
美國
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：巴薩 伊斯特凡 BARTHA, ISTVAN (US)；寇提 維德 CORTI, DAVIDE (IT)；楚德諾喬夫斯基 納丁 CZUDNOCHOWSKI, NADINE (US)；施密德 麥可 A SCHMID, MICHAEL ALEXANDER (DE)；斯內爾 喬爾吉 SNELL, GYORGY (US)；泰倫堤 阿瑪利歐 TELENTI, AMALIO (US)

(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：117 項 圖式數：29 共 309 頁

(54)名稱

經工程化的多肽

(57)摘要

本文提供的是一種經工程化的多肽(如，Fc 多肽、Fc 多肽片段、Fc 融合蛋白、抗體等等)，其包含 IgG Fc 多肽(或其部分或片段)的變異體，該變異體(及包含此等變異體之多肽)與已知的 Fc 多肽相比，具有一或多個改善的特性。

Provided herein are engineered polypeptides (e.g., Fc polypeptides, Fc polypeptide fragments, Fc fusion proteins, antibodies, and the like) that comprise a variant of an IgG Fc polypeptide (or a portion or fragment thereof), which variants (and the polypeptides that comprise these variants) have one or more improved characteristics over known Fc polypeptides.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

經工程化的多肽

【英文發明名稱】

ENGINEERED POLYPEPTIDES

【中文】

本文提供的是一種經工程化的多肽(如，Fc多肽、Fc多肽片段、Fc融合蛋白、抗體等等)，其包含IgG Fc多肽(或其部分或片段)的變異體，該變異體(及包含此等變異體之多肽)與已知的Fc多肽相比，具有一或多個改善的特性。

【英文】

Provided herein are engineered polypeptides (e.g., Fc polypeptides, Fc polypeptide fragments, Fc fusion proteins, antibodies, and the like) that comprise a variant of an IgG Fc polypeptide (or a portion or fragment thereof), which variants (and the polypeptides that comprise these variants) have one or more improved characteristics over known Fc polypeptides.

【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】

經工程化的多肽

【英文發明名稱】

ENGINEERED POLYPEPTIDES

【技術領域】

有關序列表之聲明

【0001】 與此申請案相關聯的序列表以文字格式提供，代替紙本副本，在此以引用方式併入本說明書。含該序列表之文字檔的名稱為930585_422TW_SEQUENCE_LISTING.txt。該文字檔有148KB，於2022年5月19日創建，且以電子方式提交。

【0002】 本發明係有關於經工程化的多肽。

【先前技術】

背景

【0003】 涉及抗體及其它包括免疫球蛋白Fc結構域之分子療法正處於發展中。Fcs可與諸如Fcγ Rs及補體C1q之免疫系統蛋白交互反應，且此交互反應的本質可提供不同的結果，諸如，例如，活化或抑制宿主對病原體的免疫反應。

【發明內容】

【0004】 依據本發明之一實施例，係特地提出一種多肽，其包含一下列之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【圖式簡單說明】

圖式之若干視圖的簡單說明

【0005】 **圖1A-1E**顯示具有某些Fc修飾之抗體對A型流感具有改善的預防

效果。圖1A顯示研究的設計，其中在以鼻內致死劑量的H1N1 PR8感染之前二天，先對經工程化而表現人Fc γ Rs之小鼠以靜脈施用帶有變異Fcs之抗體。評估感染當時(第0天)之血清IgG位準，及評估小鼠在14天期間的體重及生存率。圖1B顯示跟以在Fc中僅帶有M428L/N434S突變("F18-LS")之F18抗體預處理之小鼠相比，以帶有G236A/A330L/I332E/M428L/N434S ("F18-LS-GAALIE") Fc突變之抗FluA IgG1抗體"F18"預處理的小鼠之體重的最大變化。還評估以帶有G236A ("GA")、A330L/I332E ("ALIE")、G236A/A330L/I332E ("GAALIE")或G237D/H268D/P271G/A330R ("V11") Fc突變之抗體處理的小鼠之體重變化(圖1C)及生存率(圖1D)。以帶有野生型Fc或無岩藻醣基化的野生型Fc之抗體處理，或以PBS處理的小鼠評估作為對照組。Fc突變對抗體與Fc γ RI、Fc γ RIIa及Fc γ RIIb的結合，及Fc γ RIIIa相對於Fc γ RIIIb結合之比值的影響，示於圖1C之圖說中。圖1E總結指示的Fc變異體與各種Fc γ Rs結合的結果。

【0006】 **圖2**顯示某些Fc變異抗體與Fc γ RIIa (R131對偶基因)及Fc γ RIIb之預測結合親和力。

【0007】 **圖3**顯示某些IgG1 Fc變異抗體之Fc γ R及C1q結合親和力(通過基於Meso Scale Discovery的分析法(MSD；使用電致化學發光)測量)及其它特性。從第三列以下開始所示的Fc變異體("G236A_E272Y_S298N"以下)係使用迭代發現工作流程識別。G236A_A330L_I332E變異體用作為比較物。測試Fc變異抗體與Fc γ RIIA-H (高親和力H158對偶基因)、Fc γ RIIB、Fc γ RIIA-R (低親和力R131對偶基因)、Fc γ RIIIA-V (高親和力V158對偶基因)、Fc γ RIIIA-F (低親和力F158對偶基因)、Fc γ RIIIB及FcRn的結合。數據報告為跟野生型IgG1相比之結合的倍數變化。還示出相對於野生型IgG1之Fc γ RIIA/Fc γ RIIB結合之比值，以及生產力價(mg/mL)及Tm (℃)。

【0008】 **圖4A-4C**顯示岩藻醣基化對二十個Fc變異抗體之生產及純化的影

響。在無("無2FF")或有("+2FF") 2-去氧-2-氟基-L-岩藻醣(2FF)之情況下表現變異體；2FF會降低岩藻醣基化。圖4A顯示使用蛋白A管柱測定的抗體力價。圖4B顯示從二個重複純化產生的產量。圖4C之表中總結理論最大產量及平均產量，測量單位均為μg，以及計算的平均回收率及第二次沖提之蛋白濃度(測量單位μg/ml)。使用二次沖提純化Fc變異體並加以合併，之後再測定產量。

【0009】 **圖5**顯示經純化的Fc變異抗體之代表性絕對粒徑篩析層析法分析。左側單峰是典型的測試變異體，右側雙峰顯示觀察到低分子量物質(LMWS)的變異體。

【0010】 **圖6A及6B**顯示具野生型(6A)或R292P變異Fc (6B)之抗體的Tm曲線。

【0011】 **圖7A及7B**總結Fc變異體相對於野生型Fc之FcγR結合及其它特性。長條及值指出跟野生型Fc相比在結合方面的倍數變化。所示的Fc變異體沒有經過2FF處理。圖7A顯示與FcγRIIA-H (高親和力)、FcγRIIA-R (低親和力)、FcγRIIB、FcγRIIIA-V (高親和力)、FcγRIIIA-F (低親和力)及FcRn (在pH 6下)之結合。圖7B進一步顯示FcγRIIA-H/FcγRIIB結合之比值，以及C1q的結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)，垂直紅色虛線指出WT "基線"值。結合是通過基於Meso Scale Discovery的分析法(MSD；使用電致化學發光))測量。

【0012】 **圖8**顯示某些Fc變異體與FcγRIIA-H (高親和力)及FcγRIIB的結合。由線連接的點代表相同的變異體。所示的變異體沒有經過2FF的處理。

【0013】 **圖9A-9B**顯示使用報告細胞分析法(Promega；如指示的，測試的細胞表現一種類型/對偶基因FcγR)所測量之透過不同FcγRs的FcγR傳訊。所示的Fc變異體是如圖所指示之岩藻醣基化的("fuc"；9A/9B)或無岩藻醣基化的("afuc"；9B)。值是從三個實驗的平均值計算而得，且指出跟野生型Fc相比在曲線下面積(以對數繪圖)方面之倍數變化(線性表現)。

【0014】 **圖10A-10C**總結某些變異Fcs之特性。包含指示的Fc之抗體表現為重組人IgG1。圖10B-1至10B-4中所示的變異體是無岩藻醣基化的。結合係通過基於Meso Scale Discovery的分析法(MSD；使用電致化學發光))測量。值以跟包含野生型岩藻醣基化人IgG1 Fc之抗體相比的倍數變化呈現。圖10A-3、10A-4、10B-3及10B-4還顯示使用報告細胞分析法測量之Fc γ R傳訊的倍數變化。

【0015】 **圖11**顯示(左)以Meso Scale Discovery結合分析法評估Fc變異抗體與Fc γ R的結合之示意圖，(右)以細胞報告分析法測量由Fc變異抗體誘導之Fc γ R介導的細胞傳訊之示意圖。

【0016】 **圖12A-12B**顯示使用報告細胞分析法所測量之Fc變異體"G236A_R292P_Y300L"透過Fc γ RIIA-H (高親和力，圖12A)及Fc γ RIIB (圖12B)之Fc γ R傳訊。

【0017】 **圖13A-13B**顯示通過Fc變異體之Fc γ R結合與透過Fc γ RIIA-H (高親和力，圖13A)及Fc γ RIIB (圖13B)的傳訊。FcγR結合是使用Meso Scale Discovery結合分析法測量，Fc γ R傳訊是使用報告細胞分析法(Promega)測量。

【0018】 **圖14A-14B**顯示以含有變異Fc之抗流感HA抗體FM08與穩定表現流感CA-2009-H1N1之HA的A549-CA細胞株，活化表現人Fc γ RIIA (H131) **(A)**或Fc γ RIIIA (F158) **(B)**之Jurkat細胞。**圖14C**顯示在LDH釋放分析中，由針對穩定表現流感CA-2009-H1N1之HA的標靶A549-CA細胞之抗體及使用分離的效應NK細胞(HM_WB014_FF)，E：T細胞比為6：1，引起的NK細胞介導的ADCC。

【0019】 **圖15**總結使用指示的FY1 (抗流感血球凝集素("HA")莖部；Kallewaard *et al. Cell 166*(3):596-608 (2016)) Fc變異抗體之C1q結合分析法所獲得的結果。分析法：抗體Fc (在Octet感應器上隨機補獲)與人C1q在溶液中之結合。

【0020】 **圖16A-16B**顯示以含有變異Fc之抗HBsAg抗體HBC34v35與穩定

表現HBsAg的標靶細胞株，活化表現人Fc γ RIIA (H131) **(A)**或Fc γ RIIIA (F158) **(B)**之Jurkat細胞。

【0021】 **圖17A-17D**顯示重複圖16A及16B中之實驗的結果。

【0022】 在圖18-20中，下列頭字語係用於Fc變異體：GA = G236A；GALVQE = G236A_L328V_Q295E；GAYL = G236A_Y300L；GARPYL = G236A_R292P_Y300L；及GARPIN = G236A_R292P_I377N；GAALIE = G236A_A330L_I332E；GRLR = G236R_L328R。

【0023】 **圖18**顯示以某些Fc變異抗體測量下列之實驗結果：與Fc γ R的結合；與Fc γ RIIA對偶基因的結合對與Fc γ RIIB的結合之比值；與C1q的結合；熔化溫度；及與FcRn的結合。抗流感抗體FY1表現為在CH3中具有M428L及N434S突變及在Fc中其它地方具有指定的組合突變之重組IgG1m3。結合(一次研究)使用基於Meso Scale Discovery的分析法(MSD；使用電致化學發光))測量。結合數據顯示為相對於無其它Fc突變之FY1 rIgG1m3-MLNS的倍數變化。與Fc γ R的結合係使用報告細胞分析法(NFAT驅動螢光素酶) (Promega)，通過Fc γ R的傳訊確定。

【0024】 **圖19**顯示從測量如圖18中之抗體特性之額外實驗獲得的結果。在此等實驗中，FY1表現為無M428L及N434S突變之重組IgG1m3 (即，具野生型IgG1m3 CH1-CH3或具表中所指示的突變)。在第一盤中獨立地產生及測量FY1-rIgG1m3及FY1-rIgG1m3-GAALIE抗體二次；顯示平均數據。在第一及第二盤中獨立地產生FY1-rIgG1m3-GA抗體2x。對於其它的變異體，進行單次測量。使用基於Meso Scale Discovery的分析法(MSD；使用電致化學發光))測量結合。結合數據以相對於具野生型Fc之FY1 rIgG1m3的倍數變化顯示。與Fc γ R的結合/活化係使用報告細胞分析法(NFAT驅動螢光素酶) (Promega)。

【0025】 **圖20**顯示從使用無岩藻醣基化Fc變異抗體測量如圖19中之特性之

額外實驗獲得的結果。在2FF之存在下產生抗體，以獲得無岩藻醣基化聚醣。在此等實驗中，FY1表現為不含M428L及N434S突變之重組IgG1m3 (即，具野生型IgG1m3 CH1-CH3或具有表中所指示的突變)。在第一盤中獨立地產生及測量FY1-rIgG1m3及FY1-rIgG1m3-GAALIE抗體二次；顯示平均數據。在第一及第二盤中獨立地產生FY1-rIgG1m3-GA抗體2x。對於其它變異體，進行單次測量。利用基於Meso Scale Discovery分析法(MSD；使用電致化學發光))測量結合。

【0026】 **圖21**顯示通過具有如圖例所示的變異Fc之抗流感FY1抗體之Fc γ RIIA的活化/傳訊。標靶細胞是表現FluA H1N1 HA之A549細胞，報告細胞是在NFAT啟動子之控制下表現Fc γ RIIA (H131對偶基因)及螢光素酶之Jurkat細胞。

【0027】 **圖22A及22B**顯示通過具有如圖例所指示的變異Fc之抗流感FY1抗體之Fc γ RIIIA的活化/傳訊。標靶細胞是表現FluA H1N1 HA之A549細胞，報告細胞是在NFAT啟動子之控制下表現Fc γ RIIIA (F158較低親和力對偶基因(A)或V158較高親和力對偶基因(B))及螢光素酶之Jurkat細胞。

【0028】 **圖23**顯示描述用於測量FY1 Fc變異體(表現為具有M428L及N434S且無其它Fc突變，或具有所指示之其它Fc突變之重組rIgG1m3)對人Fc γ Rs的結合動力學的表面電漿共振分析法之示意圖。簡言之，使用CAP晶片，通過鏈親和素捕捉生物素化的Fc γ Rs。以819、273、91、30.3及10.1 nM的濃度注射FY1 Fc變異體。注射以連續方式進行，相同樣品的不同濃度之間沒有重建。注射：600 秒。每次注射相隔100秒。

【0029】 **圖24**提供了一張表格，顯示來自SPR結合數據的倍數變化結果(與參考FY1-rIgG1m3-LS抗體相比)。N=1。倍數變化係通過將針對FY1-rIgG1m3-LS測定的親和力值除以針對Fc變異體測定的值計算。較大的倍數變化表示KD減少及親和力增加。“-” = 沒有可測量的結合或弱結合。

【0030】 **圖25A-25B**顯示具有如圖例所指示的變異Fc之抗SARS-CoV-2抗體S309的Fc γ R之活化/傳訊。除陰性對照組“S309-GRLR”(包括G236R及L328R Fc突變)之外的所有抗體都包括M428L及N434S Fc突變。使用表現SARS-CoV-2 S蛋白的CHO細胞及表現Fc γ RIIIA (A)或Fc γ RIIA (B)的螢光素酶報告細胞(Promega)測量活化/傳訊。**圖25C**顯示通過S309 Fc變異抗體之NK細胞介導的ADCC。如所指示的，使用供體PBMC及S-CHO-HiBit細胞。取抗體濃度為10^4 ng/mL的數據點，圖25A中的曲線如下，從上到下：S309-LS-afuc；S309-LS-GA-afuc；S309-LS-GAPAQE-afuc；S309-LS-GALVQE-afuc ~ S309-LS-GAALIE ~ S309-LS-GARPYL ； S309-LS ； S309-LS-GAYL ； S309-LS-GA ； S309-LS-GAPAQE ~ S309-LS-GALVQE ~ S309-GRLR。在圖25B中10^4 ng/mL抗體濃度處，底部曲線是S309-GRLR，倒數第二個底部曲線是S309-LS及倒數第三個底部曲線是S309-LS-GAALIE。在圖25C中，一些Fc變異體(S309-LS-afuc；S309-LS-GA-afuc ； S309-LS-GARPYL ； S309-LS-GALVQE-afuc ； S309-LS-GAALIE)在ADCC方面無法滴定，因為獲得的信號接近分析的最大值/高原。對於其他Fc變異體，排名如下：S309-LS-GAPAQE-afuc > S309-LS > S309-LS-GA > S309-LS-GAYL > S309-LS-GALVQE > S309-LS-GAPAQE > S309 -GRLR。

【0031】 **圖26A-26F**顯示透過S309 Fc變異體引起的Fc γ R傳訊(A-D)及NK細胞介導的殺傷(E-F)。(A)及(B)顯示使用表現Fc γ RIIa (H131對偶基因)且驅動螢光素酶表現之Jurkat報告細胞(Promega)，及作為標靶細胞之表現ARS-CoV-2棘蛋白的CHO，之Fc γ RIIa的活化/傳訊。(A) = 岩藻醣基化抗體，(B) = 無岩藻醣基化抗體。(C)及(D)顯示使用表現Fc γ RIIIa (V158對偶基因)且驅動螢光素酶表現之Jurkat報告細胞(Promega)，及作為標靶細胞之表現SARS-CoV-2棘蛋白的CHO，之Fc γ RIIIa的活化/傳訊。(C) = 岩藻醣基化抗體，(D) = 無岩藻醣基化抗體，S309-LS及S309-GRLR比較物除外。(E)及(F)顯示NK細胞介導的ADCC。使

用表現Fc γ RIIIa (異型合子的V158/F158)之PBMCs/NK供體細胞，及作為標靶細胞之表現SARS-CoV-2棘蛋白的CHO。(E) = 岩藻醣基化抗體，(F) = 無岩藻醣基化抗體，S309-LS及S309-GRLR比較物除外。一些Fc變異體在ADCC方面無法滴定，因為獲得的信號接近分析的的最大值/高原。在圖26E中，最下面的曲線對應於S309-GRLR。在圖26F中，在10^4 ng/mL抗體處，下面倒數第二個數據點的曲線對應於S309-LS。

【0032】 **圖27A-27J**有關包含變異Fcs之某些抗SARS-CoV-2抗體。(A)-(C)：如所指示的，使用表現Fc γ RIIIA且驅動螢光素酶表現之報告細胞，及作為標靶細胞之經SARS-CoV-2棘蛋白轉染的ExpiCHO，在23h經由發光測定之Fc γ RIIIA的活化/傳訊；在(A)中，最高的曲線對應於S309；在(B)中，使用突變穩定的Wuhan-Hu-1棘蛋白，其中S蛋白不可能從標靶細胞上脫落。(D)-(F)：如所指示的，使用表現Fc γ RIIA且驅動螢光素酶表現之報告細胞，及作為標靶細胞之經SARS-CoV-2棘蛋白轉染的ExpiCHO，在23h經由發光測定之Fc γ RIIA的活化/傳訊。(G)-(H)：如所指示的，使用S-CHO-HiBiT細胞(表現野生型SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1棘序列)作為標靶細胞之NK細胞介導的ADCC (2個NK細胞供體，一個表現Fc γ RIIIA F158/V158 (G)，另一個表現V158/V158 (H))。(I)-(J)：如所指示的，使用表現SARS-CoV-2 Wuhan棘蛋白之CHO之單核球介導的ADCP (2個單核球供體，一個表現Fc γ RIIA R131/H131及Fc γ RIIIA F158/F158 (I)，另一個表現Fc γ RIIA R131/H131及Fc γ RIIIA F158/V158 (J))。在各圖底部處/附近之水平虛線指示無抗體之情況下標靶細胞+效應細胞之裂解值。在圖27B中，在10^4 ng/mL抗體濃度處，曲線從上至下：S2X259-LS-GA-afuc；S2X259-v5 GAALIE；S2X259-LS-GARPYL；S309；S2X259-LS；S2X259-LS-GA；S2X259-LS-GALVQE~S2X259-LS-GALVQE-afuc~S309-GRLR ~S2X259-GRLR。在圖27C中，10^4 ng/mL抗體濃度處，曲線從上至下：S309；S2X259-

LS-GALVQE-afuc ； S2X259-LS-GRLR ； S2X259-LS-GARPYL ； S2X259-LS-GA ；S2X259-v5-GAALIE；S2X259-LS；S2X259-LS-GALVQE；S309-GRLR。在圖27E中，在10^4 ng/mL抗體濃度處，上五個曲線，從上至下為：S2X259-LS-GALVQE ； S2X259-LS-GA ； S2X259-LS-GARPYL ； S2X259-v5-GAALIE ； S2X259-LS-GA-afuc。在圖27G中，在10^4 ng/mL抗體濃度處，曲線從上至下：S2X259.1-LS-GARPYL；S2X259.1-LS-GALVQE-afuc；S2X259.1-LS-GA-afuc；S2X259-GAALIE；S2X259.1-LS；S2X259.1-LS-GA；S2X259.1-LS-GALVQE；S2X259.1-LS-GRLR。在圖27H中，在10^4 ng/mL抗體濃度處，曲線從上至下：S2X259.1-LS-GARPYL；S2X259.1-LS-GALVQE-afuc；S2X259.1-LS-GA-afuc；S2X259.1-LS ； S2X259-GAALIE ； S2X259.1-LS-GA ； S2X259.1-LS-GRLR ； S2X259.1-LS-GALVQE。在圖27I中，在10^4 ng/mL抗體濃度處，上曲線對應於S309-DEA而下曲線對應於S2X259.1-LS-GRLR。在圖27J中，在10^4 ng/mL抗體濃度處，上曲線對應於S2X259-GAALIE，而下曲線對應於S2X259.1-LS-GRLR。

【0033】 **圖28A-28D**有關包含變異Fcs之某些抗SARS-CoV-2抗體。(A)-(B)使用表現人Fc γ RIIIA且驅動螢光素酶表現之報告細胞(Promega)，及作為標靶細胞之經SARS-CoV-2棘蛋白轉染的ExpiCHO，經由發光測定之Fc γ RIIIA的活化/傳訊。(A) Wuhan-Hu-1棘蛋白；(B)突變穩定的Wuhan-Hu-1棘蛋白，其中S蛋白不會從標靶細胞上脫落。(C)-(D) NK細胞介導的抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。供體PBMC /表現Fc γ RIIIA F158/V158 (C)或V158/V158 (D)之初代NK細胞。一些Fc變異體無法滴定，因為信號接近分析的的最大值/高原。

【0034】 **圖29A-29Q**有關某些抗HBV (“HBC34-v40”) Fc變異抗體。(A)-(B)如所指示的，用Fc-變異HBC34-v40抗體及HBsAg之離體HBV+病人血清中之CD83+細胞(用流式細胞儀評估)。在(B)中，各條件(30 HBsAg IU/mL、100

HBsAg IU/mL、300 HBsAg IU/mL、1000 HBsAg IU/mL)顯示四個垂直分散的數據點之簇集。在各HBsAg濃度條件下：最左簇集對應於HBC34-v40-rIgG1-GRLR；左邊第二個簇集對應於HBC34-v40-rIgG1-LS；右邊第二個簇集對應於HBC34-v40-rIgG1-LS-GAALIE；及最右邊的簇集對應於HBC34-v40-rIgG1-LS-GA。(C)顯示用於測量細胞激素之產生的MSD MULTI-SPOT® 96孔10點盤之設計示意圖。(D)供體單核球衍生的樹突細胞(moDCs，3個供體)對HBV+血清(5個供體)及所指示的Fc變異抗體之細胞激素的產量。在各個HBsAg濃度之條件下，垂直分散的數據點簇集如下：最左簇集= HBC34-v40-GRLR；左邊第二個簇集= HBC34-v40-rIgG1-LS；右邊第二個簇集= HBC34-v40-rIgG1-LS-GAALIE；右邊的簇集 = HBC34-v40rIgG1-LS-GA。(E)流式細胞分析顯示在所指示的HBC34-v40 Fc變異抗體(50 μg/mL)及來自HBV+病人血清之30 IU/mL HBsAg的存在下，moDCs (表現指示的Fc γ R)上之CD83表現。(F)流式細胞分析顯示在HBC34-v40 Fc變異抗體(50 μg/mL)及來自HBV+病人血清(BioIVT)之指示濃度的HBsAg之存在下，moDCs上之CD83表現。左圖係來自使用第一個移液/生成抗體：HBsAg免疫複合物之方法的實驗；右圖來自使用第二個移液/生成抗體：HBsAg免疫複合物之方法的實驗。(G)自體CD4+記憶T細胞(來自HBV疫苗接種者)與來自相同供體之moDCs培育5天後之CD25表現(活化的標記)及CFSE (增生)；首先用100 IU/mL HBsAg (來自二個病人血清)及50 μg/mL HBC34-v40 Fc變異抗體活化moDCs一整夜。在一個實驗中比較LS-GAYL變異體。(H)來自用指示的Fc變異抗體及HBV+病毒血清之HBV疫苗接種者的CFSE低CD25+人CD4+記憶T細胞的%。最左圖中垂直分散的數據點簇集如下：最左簇集= HBC34-v40-GRLR；左邊第二簇集= HBC34-v40-rIgG1-LS；右邊第二簇集= HBC34-v40-rIgG1-LS-GAALIE；右簇集= HBC34-v40rIgG1-LS-GA。在中間及右手邊圖示中的簇集是相同的，最右簇集增添HBC34-v40-rIgG1m3-LS-

GAYL。(I)-(J)用IL-4及GM-CSF刺激CD14+單核球6天。用抗原及HBC34-v40 Fc變異抗體(50 μg/mL)處理MoDCs一整夜，之後與表現HBsAg特異性人TCR之HLA配對的(HLA-DR-限制性)轉基因Jurkat細胞共同培養。讀數是Jurkat細胞之GFP-NFAT報告子。(K)在0.125 μg/mL抗體下重複的三個獨立實驗之Jurkat TCR報告分析比較。(L)來自不同的分析法之數據總結。(M)顯示用於評估來自經HBsAg疫苗免疫且追加之Fc γ R表現性小鼠之T細胞的離體增生之實驗設定的示意圖；分選出記憶CD44+ CD4+T細胞，用CFSE標誌，與免疫複合物(抗體：HBsAg抗原)-加上BMDCs共同培養，及在第6天評估增生。SEB =來自金黃色葡萄球菌之葡萄球菌腸毒素B/ (N)如(M)中之在(500,000)個CD4+記憶T細胞上之CD4表現及CFSE染色，其中使用包含指示的HBC34-v40 Fc變異抗體(20 μg/mL)及HBsAg (1000 IU/mL)之免疫複合物刺激BMDCs (50,000)。SEB = 1 μg/mL；Mann-Whitney測試。 (N) (左)在以經過單獨HBsAg、單獨抗體或SEB預處理之moDCs培育後，CFSE低CD4+ CD44+ T細胞的頻率；(右)在以經過HBsAg及指示的HBC34-v40 Fc變異抗體在指示的濃度下預處理之moDCs培育後，CFSE低CD4+ CD44+ T細胞的頻率。moDCs係來自轉基因表現人Fc γ Rs之小鼠，及T細胞係來自HuFc γ R小鼠(n=4獨立的實驗)或C57Bl/6小鼠(n=1的實驗)。測試50,000 moDCs + 500,000 T細胞。SEB = 1 μg/mL；Mann-Whitney測試。(P)左，顯示用於研究HBC34-v40 Fc變異體與Fc γ R的結合之SPR分析法設定的示意圖(使用CAP晶片 ，用於通過鏈親和素捕捉生物素化Fc γ R蛋白；HBC34-v40-rIgG1m3Fc變異體以819、273、91、30.3及10.1 nM之濃度注射；注射以連續方式進行，相同樣品不同濃度之間不重建；注射：600秒；各注射相隔100秒)，右範例SPR曲線顯示與Fc γ RIIIA的結合。(Q) Fc變異抗體，通過將對照組(HBC34-v40 rIgG1m3-LS)之各別值除以各變異體測定值計算獲得之倍數變化結果。結合通過基於Meso Scale Discovery之分析法(MSD；使用電致化學發光))測

量。較大的數值反映KD減少及結合親和力增加。“-” =無結合。

【實施方式】

詳細說明

【0035】 本文提供的是一種經工程化的多肽(如，Fc多肽、Fc多肽片段、Fc融合蛋白、抗體等等)，其包含IgG Fc多肽(或其部分或片段)的變異體，該變異體(及包含此等變異體之多肽)與已知的Fc多肽(如，例如，參考野生型Fc多肽及/或已知的變異Fc多肽)或包含已知的Fc多肽之多肽相比，具有一或多個改善的特性。目前揭示的多肽具有，例如：與一或多種人Fc γ RA (如，Fc γ RIIA及/或Fc γ RIIIA)的結合增加；與人Fc γ RIIB的結合減少/降低；跟與人Fc γ RIIB的結合相比，與一或多種人Fc γ RA的結合增加；跟已知的Fc多肽相比，熱穩定性增加；與人C1q的結合增加；在表現Fc γ RIIIA之宿主細胞中，人Fc γ RIIIA的傳訊增加；在表現Fc γ RIIA之宿主細胞中，人Fc γ RIIIA的傳訊增加；在表現Fc γ RIIB的宿主細胞中，人Fc γ RIIB的傳訊減少；跟Fc γ RIIB相比，與Fc γ RA的結合相對增加；跟已知的Fc多肽相比，生產品質改善；及此等特性的組合。

【0036】 在某些實施例中，包含本揭示的變異Fc多肽之抗體提供驚人的優勢，如下列中之任一或多個：跟包含參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態的抗體相比，對一或多種人Fc γ RA的結合親和力增加(如，通過如使用Biacore Instrument之表面電漿共振測定，及/或通過電致化學發光分析法測定，如Meso Scale Discovery (MSD)分析法)及/或誘導通過一或多種人Fc γ RA的傳訊增加(如，使用下列測定：(1) Fc變異抗體(2)抗原表現型標靶細胞及(3)表現一或多種人Fc γ RA，任擇地驅動報告基因，如GFP或螢光素酶表現之報告細胞)；跟包含參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體相比，對人Fc γ RIIB的結合親和力減少及/或誘導通過人Fc γ RIIB的傳訊減少；跨越人Fc γ RIIA-H、人FcγRIIA-R、人Fc γ RIIB、人Fc γ RIIIA-F及人Fc γ RIIIA-V之獨特及

任擇地改善的結合概貌，其中改善的結合包含，跟包含參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體相比，與Fc γ RA的結合及/或Fc γ RA傳訊的活化，相對於與抑制性Fc γ R的結合及/或Fc γ R傳訊的活化，總體增加；跟包含參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體相比，對人C1q的結合親和力增加；對熱穩定性無不利影響或無實質的不利影響，跟不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之變異Fc多肽或其片段(如，包含突變G236A、A330L及I332E之人IgG1 Fc)相比，對熱穩定性之負作用降低(如，跟包含具有突變G236A、A330L及I332E之人IgG1 Fc之抗體相比，對熔化溫度具有較少的減少作用或無減少作用)，或具有比包含具有突變G236A、A330L及I332E之人IgG1 Fc之抗體高的熔化溫度)；跟包含參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體(如，包含具有突變G236A、A330L及I332E之人IgG1 Fc之抗體)相比，增加經由自然殺手細胞及/或PBMCs (如，表現F158/V158或V158/V158 Fc γ RIIIA)對抗原表現型標靶細胞之特異性裂解(如，透過ADCC)；跟包含參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體相比，增加經由單核球(如，CD14+單核球，任擇地表現F158/V158 Fc γ RIIA及R131/H131 Fc γ RIIA或F158/F158 Fc γ RIIA及R131/H131 Fc γ RIIA)對抗原表現型標靶細胞之ADCP；跟包含參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體與抗原組合一起提供時相比，當與抗原組合一起提供時，增加樣品中CD83+細胞(如，moDCs)之百分比及/或增加經由moDCs之CD83的表現；跟包含參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體與抗原組合一起提供時相比，當與抗原組合一起提供時，增加樣品中由moDCs產生的一或多種細胞激素(任擇地選自於由IL-1 β 、IFN- γ 、IL-6及TNF- α 所組成之群組)；及/或跟包含參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體與抗原組合一起提供至moDCs時相比，當與抗原組合一起提供至moDCs時，增加moDCs刺激抗原特異性CD4+T細胞之能力，其中，任擇地，(1)該

moDCs及該CD4+ T細胞來自相同(任擇地抗原接種的)受試者及/或(2)抗原特異性CD4+ T細胞之刺激，係由通過抗原特異性CD4+ T細胞之CD25表現增加及/或增生增加(如，通過CFSE染色隨時間降低確定)及/或CD69之表現增加及/或NFAT之表現增加及/或CD44之表現增加確定。

【0037】 在一些實施例中，跟參考野生型Fc或Fc片段相比，本揭示之經工程化的Fc或Fc片段(或包含其之多肽)包含二或多個取代突變，及該二或多個取代之組合作用不同於且任擇地大於基於個別組分取代突變之作用及/或基於該二或多個取代突變之子集之作用所預期的。換句話說，在一些實施例中，該組合突變包含關於個別組分突變及/或其子集之非加成或協同作用。

【0038】 在一些實施例中，目前揭示的變異體及包含其之多肽具有諸如下列之特性，效應物功能、與人C1q結合之能力、誘導Fc γ RA介導的細胞傳訊之能力、與人FcRn結合之能力、促進ADCP之能力、促進ADCC之能力、促進CD4+ T細胞活化之能力等等。在一些實施例中，本揭示之工程化的多肽包含抗體、Fc融合蛋白或包含其之綴合物。還提供的是包含根據本揭示之變異IgG Fc之抗體。

【0039】 在某些實施例中，跟包含具有下列突變之變異Fc之參考多肽或抗體相比：G236A；G236S；G236A/A330L/I332E；G236A/A330L/I332E/M428L/N434S；G236A/A330L/I332E/M428L/N434A；G236A/S239D/A330L/I332E；或A330L/I332E，目前揭示的多肽及抗體具有一或多個改變的特性(如，與人Fc γ Ra的結合增加、與人Fc γ RIIb的結合減少、與人Fc γ Ra的結合相對於與Fc γ RIIb的結合增加、與人C1q的結合增加、與人FcRn的結合增加、Tm增加、與Fc γ RIIIa的結合增加，或其任何組合)。

【0040】 還提供的是相關的多肽、載體、宿主細胞及組成物。

【0041】 目前揭示的組成物及方法，在各種實施例中，可用於治療及/或

防止疾病。在一些實施例中，目前揭示的組成物可在疾病的任何階段施用(如，感染的早期、感染的晚期、感染確定時或感染期間之任何其它時間點)且可防範及/或中和該感染、促進感染細胞的清除、阻斷感染的傳播、刺激宿主抗感染的後天免疫等等。

【0042】 應可理解，在本文中“Fc γ RIIA”可表示為“Fc γ RIIa”，“Fc γ RIIIA”可表示為“Fc γ RIIIa”，“Fc γ RIIB”可表示為“Fc γ RIIb”及“Fc γ RIIIB”可表示為“Fc γ RIIIb”。

【0043】 在更詳細說明本揭示之前，提供本文中所使用之特定術語的定義應可幫助了解。額外的定義於本揭示全文中說明。

【0044】 在本說明中，除非另有說明，否則任何濃度範圍、百分比範圍、比例範圍或整數範圍均應理解為包括所述範圍內之任何整數值，且適當時，其分數(如，整數的十分之一及百分之一)。且，除非另有說明，否則本文中所述之與任何物理性質，如聚合物次單位、大小或厚度相關之任何數值範圍，均應理解為包括所述範圍內的任何整數。除非另有說明，否則本文中使用的術語"約"意指指示範圍、值或結構±20%。例如，在一些實施例中，術語"約"可指指示範圍、值或結構±15%、±10%或±5%。應理解，本文中所使用的術語"一"意指"一或多個"列舉的組分。可選擇的(如，"或")的使用應理解為意指可選擇物之一個、二者或任何組合。本文中使用的術語"包括"、"具有"及"包含"可同義使用，該術語及其變化旨在解釋為非限制性的。

【0045】 "任擇的"或"任擇地"意指隨後描述的元素、組分、事件或環境可能會或可能不會發生，及該說明包括其中該元素、組分、事件或環境有發生的情況或其等沒有發生的情況。

【0046】 此外，應理解，從本文中所述的結構及次單元之各種組合衍生而來的個別建構體或建構體之群組，在本申請案中揭示之程度，就好像每個建構

體或建構體之群組個別闡述的一樣。因此，特定建構體或特定次單元之選擇落在本揭示之範疇內。

【0047】 術語"基本上由…所組成"不等於"包含"且意指請求項中指明的材料或步驟，或不會實質影響所主張的標的之基本特性的那些。例如，當結構域、區、模組或蛋白的胺基酸序列包括延伸、缺失、突變或其組合(如，在胺基-或羧基-端或結構域之間的胺基酸)，其組合起來占該結構域、區、模組或蛋白之長度的至多20% (如，至多15%、10%、8%、6%、5%、4%、3%、2%或1%)且不會實質影響該結構域、區、模組或蛋白之活性(如，結合蛋白之靶向結合親和力) (即，不會降低活性超過50%，如不超過40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%或1%)時，該蛋白結構域、區或模組(如，結合結構域、Fc、CH2、CH3、CH2-CH3或CH1-CH3)或蛋白"基本上由該特定胺基酸序列所組成"。

【0048】 在某些實施例中，CH2、CH3、CH1-CH3或Fc多肽的變異體，分別地相對於野生型或親代CH2、CH3、CH1-CH3或Fc多肽，包含一或多個胺基酸取代，其中該一或多個胺基酸取代包含具體敘述的胺基酸取代、基本上由該具體敘述的胺基酸取代組成，或由該具體敘述的胺基酸取代組成。在一些實施例中，CH2、CH3、CH1-CH3或Fc多肽的變異體，分別地相對於野生型或親代CH2、CH3、CH1-CH3或Fc多肽，包含僅具體敘述的取代突變。在其它實施例中，CH2、CH3、CH1-CH3或Fc多肽的變異體，包含該具體敘述的取代突變及一或多個額外的胺基酸取代突變(如，在一些實施例中，一或多個保留式胺基酸取代及/或一或多個胺基酸取代突變，其在Fc多肽或其片段的三級結構上實際上遠離該具體敘述的一或多個胺基酸取代突變)，條件是保留或實質上保留了所主張的標的之一或多個特性且沒有實質性改變，如與一或多個Fc γ R的結合及/或活化、與FcRn的結合、熔化溫度、與C1q的結合、ADCC的促進、ADCP的促進、CDC的促進、免疫複合物的形成及當與抗原一起以免疫複合物之形式提供

時，樹突細胞(如，單核球衍生的樹突細胞)之活化等等。在一些實施例中，一個主張的標的，其包含一或多個基本上由指定胺基酸取代所組成的胺基酸取代，是一個主張的標的(其中該胺基酸取代由該指定的胺基酸取代所組成)之功能性變異體。

【0049】 本文中所使用的"胺基酸"是指天然存在的及合成的胺基酸，以及功能類似於該天然存在的胺基酸之胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然存在的胺基酸是由基因密碼編碼的那些，以及後來經修飾的那些胺基酸，如羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及O-磷絲胺酸。胺基酸類似物是指與天然存在的胺基酸具有相同基本化學結構的化合物，即，與氫、羧基、胺基及R基團結合的α-碳，如，高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。此類類似物具有經修飾的R基團(如，正白胺酸)或經修飾的肽主鏈，但保留與天然存在的胺基酸相同的基本化學結構。胺基酸模擬物是指結構與胺基酸的一般化學結構不同，但功能類似於天然存在的胺基酸之化合物。

【0050】 本文中所使用的"突變"是指分別地跟參考或野生型核酸分子或多肽分子相比，該核酸分子或多肽分子的序列改變。突變可導致幾種不同類型的序列變化，包括核苷酸或胺基酸的取代、插入或缺失。Fc多肽中之取代突變的例子及包含此等之Fc序列，示於表1及序列表中。

【0051】 "保留式取代"是指不會顯著影響或改變特定蛋白的結合特性之胺基酸取代。通常，保留式取代是其中經取代的胺基酸殘基係由具有相似側鏈的胺基酸殘基取代。保留式取代包括在下列群組之一中找到的取代：第1群組：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群組：天冬胺酸(Asp或D)、麩胺酸(Glu或Z)；第3群組：天冬醯胺酸(Asn或N)、麩醯胺酸(Gln或Q)；第4群組：精胺酸(Arg或R)、離胺酸(Lys或K)、組胺酸(His或H)；第5群組：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群組：苯丙胺酸(Phe或F)、酪胺酸(Tyr或Y)、色胺酸(Trp或W)。額外地或可選擇地，胺基酸可通過相似的功能、化學結構或組成而分成保留式取代群組(如，酸性、鹼性、脂族、芳族或含硫)。例如，就取代而言，脂族群組包括Gly、Ala、Val、Leu及Ile。其他保留式取代群組包括：含硫：Met及半胱胺酸(Cys或C)；酸性：Asp、Glu、Asn 及Gln；小脂族、非極性或微極性殘基：Ala、Ser、Thr、Pro及Gly；帶負電荷極性殘基及其等之醯胺：Asp、Asn、Glu及Gln；帶正電荷極性殘基：His、Arg及Lys；大的脂族非極性殘基：Met、Leu、Ile、Val及Cys；及大的芳族殘基：Phe、Tyr及Trp。更多信息可在Creighton (1984) Proteins, W.H. Freeman and Company中找到。

【0052】 本文中所使用的"蛋白"或"多肽"是指胺基酸殘基的聚合物。蛋白適用於天然存在的胺基酸聚合物，以及其中一或多個胺基酸殘基是相應天然存在的胺基酸之人工化學模擬物的胺基酸聚合物，及非天然存在的胺基酸聚合物。本揭示之蛋白、胜肽及多肽的變異體也在考慮範圍內。在某些實施例中，變異蛋白、胜肽及多肽包含或由與本文中所述之已定義的胺基酸序列或參考胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.9%一致性的胺基酸序列組成。

【0053】 "核酸分子"或"多核苷酸"或"多核酸"是指包括共價連接的核苷酸之聚合化合物，其可由天然次單元(如，嘌呤或嘧啶鹼基)或非天然次單元(如，味啉環)組成。嘌呤鹼基包括腺嘌呤、鳥嘌呤、次黃嘌呤及黃嘌呤，嘧啶鹼基包括尿嘧啶、胸腺嘧啶及胞嘧啶。核酸分子包括多核糖核酸(RNA)，其包括mRNA、微小RNA、siRNA、病毒基因組RNA及合成RNA，及多去氧核糖核酸(DNA)，其包括cDNA、基因組DNA及合成DNA，其中任一個可以是單股或雙股的。如果是單股的，則該核酸分子可為編碼股或非編碼(反義)股。編碼胺基酸序列的核酸分子，包括編碼相同胺基酸序列的所有核苷酸序列。一些版本的

核苷酸序列還可包括內含子，在此情況內含子會透過共轉錄或轉錄後機制去除。換言之，由於遺傳密碼的冗餘或簡併，或通過剪接，不同的核苷酸序列可編碼相同的胺基酸序列。

【0054】 在一些實施例中，多核苷酸(如，mRNA)包含經修飾的核苷、cap-1結構、cap-2結構或其任何組合。在某些實施例中，該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，該假尿苷包含N1-甲基假尿苷。此等特性是本領域中已知的，且在例如Zhang *et al. Front. Immunol.,* DOI=10.3389/fimmu.2019.00594 (2019)；Eyler *et al. PNAS 116*(46): 23068-23071; DOI: 10.1073/pnas.1821754116 (2019)；Nance and Meier, *ACS Cent. Sci.* 2021, 7, 5, 748−756；doi.org/10.1021/acscentsci.1c00197 (2021)及van Hoecke and Roose, *J. Translational Med* 17:54 (2019)；https://doi.org/10.1186/s12967-019-1804-8中有討論，其經修飾的核苷及mRNA特性通過引用併入本文。

【0055】 本揭示之核酸分子的變異體也在考慮範圍內。變異核酸分子與本文中所述之已定義的核酸分子或參考多核苷酸具有至少70%、75%、80%、85%、90%，較佳地95%、96%、97%、98%、99%或99.9%的一致性，或在0.015M氯化鈉、0.0015M檸檬酸鈉、約65-68℃，或在0.015M氯化鈉、0.0015M檸檬酸鈉及50%甲醯胺、約42℃的嚴苛雜交條件下，會與該多核苷酸雜交。核酸分子變異體保留編碼其具有本文所述的功能之結合結構域的能力，如結合標靶分子。

【0056】 "序列一致性百分比"是指二或多個序列之間通過比較序列而確定的關係。確定序列一致性的較佳方法旨在提供被比較的序列之間最好的匹配。例如，為最佳比較之目的，將序列進行比對(如，可以在第一及第二胺基酸或核酸序列之一或兩個中引入空隙以實現最佳比對)。此外，為了比較的目的，可以

忽略非同源序列。除非另有說明，否則本文提及的序列一致性百分比是在參考序列的長度上計算的。確定序列一致性及相似性的方法，可以在公開可用的電腦程序中找到。序列比對及一致性百分比的計算，可使用BLAST程序進行(如，BLAST 2.0、BLASTP、BLASTN或 BLASTX)。BLAST程序中使用的數學演算法，可以在Altschul *et al*., *Nucleic Acids Res*. *25*:3389-3402, 1997中找到。在本揭示內容的上下文中，應當理解，在使用序列分析軟體進行分析時，分析結果係基於所引用程序的"預設值"。"預設值"是指在首次初始化時最初隨軟體加載的任何一組值或參數。

【0057】 術語"分離的"是指將材料從其原始環境(如，如果其是天然存在的，則為自然環境)中移開。例如，存在活體動物中之天然存在的核酸或多肽不是分離的，但從天然系統中的一些或所有共存材料中分離出來的相同核酸或多肽是分離的。此類核酸可能是載體的一部分及/或此類核酸或多肽可能是組成物(如，細胞裂解物)的一部分，且仍然是分離的，因為此類載體或組成物不是該核酸或多肽之自然環境的一部分。在一些實施例中，"分離的"還可描述在人體外部的抗體、抗原結合片段、多肽、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物。

【0058】 術語"基因"是指參與產生多肽鏈的DNA或RNA的區段；在某些情況下，其包括編碼區前後的區域(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)。

【0059】 "功能性變異體"是指結構上或基本結構上與本揭示的親代或參考化合物相似，但組成上略有不同(如，一個鹼基、原子或官能基不同、添加或被移除)之多肽或多核苷酸，使得該多肽或編碼的多肽能夠以至少50%的效率進行該親代多肽之至少一個功能，較佳地該親代多肽之活性的至少55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.9%或100%的位準。換句話說，當本揭示之多肽或編碼的多肽之功能性變異體在選定的分

析法中(如，用於測量結合親和力之分析法(如，測量締合常數(K_a)或解離常數(K_D)之Biacore®或四聚體染色)，跟親代或參考多肽相比，展現出性能降低不超過50%時，則該功能性變異體具有"相似的結合"、"相似的親和力"或"相似的活性"。

【0060】 本文中所使用的"功能性部分"或"功能性片段"是指僅包含親代或參考化合物的結構域、部分或片段的多肽或多核苷酸，且該多肽或編碼的多肽保留與該親代或參考化合物之結構域、部分或片段相關的活性之至少50%，較佳地該親代多肽之活性的至少55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99 %、99.9%或100%之位準，或提供生物學益處(如，效應物功能)。當本揭示之多肽或編碼的多肽之"功能性部分"或"功能性片段"在選定的分析法中，跟親代或參考多肽相比，展現出性能降低不超過50%時(在親和力方面，跟該親代或參考物相比較佳地不超過20%或10%，或不超過一對數差)，則該功能性部分或片段具有"相似的結合"或"相似的活性"。

【0061】 本文中所使用的術語"經工程化的"、"重組的"或"非天然的"是指包括至少一個基因改變或已通過引入外源或異源核酸分子進行修飾的生物、微生物、細胞、核酸分子或載體，其中此類改變或修飾是通過基因工程(即，人為干預)引入的。基因改變包括，例如，引入編碼功能性RNA、蛋白、融合蛋白或酵素之可表現的核酸分子之修飾，或細胞的遺傳物質之其他核酸分子的添加、缺失、取代或其他功能破壞。額外的修飾包括例如非編碼調節區中會改變多核苷酸、基因或操縱子的表現之修飾。

【0062】 本文中所使用的"異源的"或"非內源的"或"外源的"意指任何不是宿主細胞或受試者之天然的基因、蛋白、胺基酸序列、化合物、核酸分子或活性物，或宿主細胞或受試者之任何天然的但經過改變的基因、蛋白、胺基酸序列、化合物、核酸分子或活性物。異源、非內源或外源包括已經過突變或以其

它方式改變之基因、蛋白、胺基酸序列、化合物或核酸分子，使得結構、活性或二者在天然與經改變的基因、蛋白、胺基酸序列、化合物或核酸分子之間產生不同。在某些實施例中，異源的、非內源的或外源的基因、蛋白、胺基酸序列或核酸分子(如，受體、配體等)對於宿主細胞或受試者可能不是內源的，而是編碼此基因、蛋白、胺基酸序列或核酸分子之核酸可能已經通過接合、轉形、轉染、電穿孔等加至宿主細胞中的，其中加入的核酸分子可整合進入宿主細胞基因組中，或可呈染色體外基因材料之形式存在(如，質體或其它自我複製的載體)。術語"同源的"或"同源物"意指在宿主細胞、物種或菌株中找到或從其衍生而來之基因、蛋白、胺基酸序列、化合物、核酸分子或活性物。例如，編碼一多肽的異源或外源多核苷酸或基因可能與天然的多核苷酸或基因同源且編碼同源的多肽或活性物，但該多核苷酸或多肽可能具有改變的結構、序列、表現位準或其任何組合。非內源的多核苷酸或基因，以及編碼的多肽或活性物，可來自相同的物種、不同的物種或其組合。

【0063】 在某些實施例中，宿主細胞之天然的核酸分子或其部分，若已經被改變或突變，則將被視為與該宿主細胞異源，或者宿主細胞之天然的核酸分子，若已經過外源表現控制序列改變或已經過通常與該宿主細胞之天然的核酸分子不相關的內源性表現控制序列改變，則可被視為是異源的。此外，術語"異源的"可指與宿主細胞不同的、經改變的或不是內源的生物活性物。如本文所述，可以將一種以上的異源核酸分子作為單獨的核酸分子、作為多個個別控制的基因、作為多順反子核酸分子、作為編碼融合蛋白之單個核酸分子，或其任何組合，引入宿主細胞。

【0064】 本文中所使用的術語"內源的"或"天然的"是指平常存在於宿主細胞或受試者中之多核苷酸、基因、蛋白、化合物、分子或活性物。

【0065】 本文中所使用的術語"表現"是指根據核酸分子(如，基因)的編碼

序列產生多肽的過程。該過程可包括轉錄、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。表現的核酸分子通常可操作地連結到表現控制序列(例如，啟動子)。

【0066】 術語"可操作地連結"是指二或多個核酸分子在單個核酸片段上的結合，從而一個的功能受到另一個的影響。例如，當啟動子能夠影響編碼序列的表現時(即，該編碼序列在該啟動子的轉錄控制下)，該啟動子與該編碼序列係可操作地連結的。"無連結"是指相關聯的遺傳元素彼此之間沒有密切結合，且一個的功能不影響另一個。

【0067】 如本文所述，可以將一種以上的異源核酸分子作為單獨的核酸分子、作為多個個別控制的基因、作為多順反子核酸分子、作為編碼蛋白(如，抗體的重鏈)的單個核酸分子或其任何組合，引入宿主細胞中。當將二或多個異源核酸分子引入宿主細胞時，應理解該二或多個異源核酸分子可作為單個核酸分子(如，在單個載體上)、在分開的載體上、在單個位點或多個位點整合進入宿主染色體中或其任何組合之方式引入。提及的異源核酸分子或蛋白活性物的量，是指編碼核酸分子的量或蛋白活性物的量，而不是引入宿主細胞中的單獨核酸分子的量。

【0068】 術語"建構體"是指任何含有重組核酸分子(或，或當上下文清楚地表明，本揭示的融合蛋白)之多核苷酸。(多核苷酸)建構體可以存在於載體(如，細菌載體、病毒載體)中，或可整合到基因組中。"載體"是能夠轉運另一個核酸分子的核酸分子。載體可以是例如質體、黏接質體、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。本揭示的載體還包括轉位子系統(如，Sleeping Beauty，見，如*Geurts et al., Mol. Ther. 8*:108, 2003: Mátés *et al., Nat. Genet. 41*:753, 2009)。示例性載體是那些能夠自主複製(附加型載體)，能夠將多核苷酸遞送至細胞基因組(如，病毒

載體)，或能夠表現其等所連接的核酸分子(表現載體)之載體。

【0069】 本文中所使用的"表現載體"或"載體"是指含有可操作地連結至合適的控制序列的核酸分子之DNA建構體，該控制序列能夠影響該核酸分子在合適的宿主中之表現。此類控制序列包括會影響轉錄的啟動子、控制此類轉錄之任擇的操縱子序列、編碼合適的mRNA核醣體結合位點的序列以及控制轉錄及轉譯終止的序列。載體可以是質體、噬菌體顆粒、病毒或僅僅是可能的基因組插入物。一旦轉形到合適的宿主中，載體可以獨立於宿主基因組進行複製及發揮作用，或者在一些情況下，可本身整合到該基因組中或將載體中所含的多核苷酸遞送到該基因組中，不含該載體序列。在本說明書中，"質體"、"表現質體"、"病毒"及" 載體"經常互換使用。

【0070】 在將核酸分子插入細胞的上下文中，術語"引入"是指"轉染"、"轉形"或"轉導"，且包括將核酸分子併入真核或原核細胞中，其中該核酸分子可被併入細胞的基因組中(如，染色體、質體、色素體或線粒體DNA)、轉化為自主複製子或瞬時表現的(如，轉染的mRNA)。

【0071】 在某些實施例中，本揭示的多核苷酸可與載體的某些元素可操作地連結。例如，多核苷酸序列(其是影響與其連接的編碼序列之表現及加工所需的序列)可為可操作地連結的。表現控制序列可包括適當的轉錄起始、終止、啟動子及增強子序列；高效RNA加工訊號如剪接及多腺苷酸化訊號；穩定胞質mRNA之序列；增強轉譯效率之序列(即，Kozak共通序列)；增強蛋白穩定性之序列；及增強蛋白分泌之可能的序列。表現控制序列若與所關注的基因毗鄰，且表現控制序列以反式或遠距離作用以控制該所關注的基因，則其等可為可操作地連結的。

【0072】 在某些實施例中，載體包含質體載體或病毒載體(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、小病毒(如，腺

相關病毒)、冠狀病毒、負股RNA病毒，如正黏液病毒(如，流感病毒)、桿狀病毒(如，狂犬病及水泡性口炎病毒)、副黏液病毒(如，麻疹病毒及仙台病毒)；正股RNA病毒，如小核糖核酸病毒及α病毒；及雙股DNA病毒，包括腺病毒、皰疹病毒(如，單純皰疹病毒1型及2型、Epstein-Barr病毒、巨細胞病毒)及痘病毒(如，牛痘、禽痘及金絲雀痘)。其他病毒包括，例如，諾沃克病毒、披衣病毒、黃病毒、呼腸孤病毒、乳多泡病毒、嗜肝DNA病毒及肝炎病毒。反轉錄病毒的例子包括鳥類白血病性肉瘤性病毒、哺乳動物C型、B型病毒、D型病毒、HTLV-BLV組、慢病毒、泡沫反轉錄病毒(Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, Third Edition, B. N. Fields et al., Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996)。

【0073】 "反轉錄病毒"是具有RNA基因組之病毒，其使用反轉錄酶酵素反轉錄成DNA，然後該反轉錄的DNA會併入宿主細胞基因組中。 "γ反轉錄病毒"是指反轉錄病毒科之一個屬。γ反轉錄病毒之例子包括小鼠幹細胞病毒、鼠類白血病病毒、貓白血病病毒、貓肉瘤病毒及家禽網狀內皮症病毒。

【0074】 "慢病毒載體"包括用於基因遞送之基於HIV的慢病毒載體，其可為整合性或非整合性的，具有相對大的包裝容量，且可轉導一系列不同的細胞類型。慢病毒載體通常是在將三種(包裝、包膜及轉移)或更多質體瞬時轉染進入生產細胞後生成的。與HIV一樣，慢病毒載體通過病毒表面醣蛋白與細胞表面上的受體之交互作用進入標靶細胞。進入時，病毒RNA進行反轉錄，此是由病毒反轉錄酶複合物介導的。反轉錄產物是雙股線性病毒DNA，其是病毒整合進入感染細胞DNA中的基質。

【0075】 在某些實施例中，該病毒載體可為γ反轉錄病毒，如，Moloney鼠白血病病毒(MLV)衍生的載體。在其他實施例中，該病毒載體可為更複雜的反轉錄病毒衍生載體，如慢病毒衍生載體。HIV-1衍生載體屬於這一類。其他

例子包括衍生自HIV-2、FIV、馬傳染性貧血病毒、SIV及Maedi-Visna病毒(綿羊慢病毒)的慢病毒載體。使用反轉錄病毒及慢病毒載體及包裝細胞，供以含轉基因的病毒顆粒轉導哺乳動物宿主細胞的方法，在本領域中是已知的且之前已經描述過，例如於：美國專利案號8,119,772；Walchli *et al.*, *PLoS One 6*:327930, 2011；Zhao *et al.*, *J. Immunol. 174*:4415, 2005；Engels *et al.*, *Hum. Gene Ther. 14*:1155, 2003；Frecha *et al.*, *Mol. Ther. 18*:1748, 2010；及Verhoeyen *et al.*, *Methods Mol. Biol. 506*:97, 2009中。反轉錄病毒及慢病毒載體建構體及表現系統也可商購獲得。其他病毒載體也可用於多核苷酸的遞送，包括DNA病毒載體，包括例如基於腺病毒的載體及基於腺相關病毒(AAV)的載體；衍生自單純皰疹病毒(HSV)的載體，包括擴增子載體、複製-有缺陷的HSV及減毒的HSV (Krisky *et al.*, *Gene Ther. 5*:1517, 1998)。

【0076】 可以與本揭示之組成物及方法一起使用的其他載體包括衍生自桿狀病毒及α-病毒的那些。(Jolly, D J. 1999. Emerging Viral Vectors. pp 209-40 in Friedmann T. ed. The Development of Human Gene Therapy. New York: Cold Spring Harbor Lab)，或質體載體(如，睡美人或其他轉位子載體)。

【0077】 當病毒載體基因組包含要在宿主細胞中作為單獨的轉錄本表現的多個多核苷酸時，該病毒載體還可在兩個(或更多個)轉錄本之間包含允許雙順反子或多順反子表現的額外序列。用於病毒載體中之此類序列的例子，包括內部核醣體進入位點(IRES)、弗林蛋白酶切割位點、病毒2A肽或其任何組合。

【0078】 本文中進一步描述用於直接施用於受試者的質體載體，包括基於DNA的抗體或編碼抗原結合片段的質體載體。

【0079】 本文中所使用的術語"宿主"意指供以異源核酸分子進行基因修飾以產生所關注的多肽(如，本揭示的抗體)之細胞或微生物。宿主細胞可包括任何可接受載體或核酸併入或表現蛋白的單獨細胞或細胞培養物。該術語還包括

該宿主細胞的後代，無論其在基因上或表型上相同或不同。合適的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。這些細胞可以通過使用病毒載體、通過磷酸鈣沉澱轉形、DEAE-葡聚醣、電穿孔、顯微注射或其他方法誘導以併入載體或其他材料。例如，見Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2d ed. (Cold Spring Harbor Laboratory, 1989)。

【0080】 在疾病的情況下，"宿主"可指具有該疾病的細胞或受試者。例如，如本文進一步討論的，可施用Fc多肽的變異體，以改善或調節宿主對抗影響該宿主的病原體等的免疫反應。

【0081】 本文中所使用的"抗原"或"Ag"是指引起免疫反應的免疫原性分子。此免疫反應可能涉及抗體的產生、特異性免疫機能健全之細胞的活化、補體的固定、抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(亦稱作抗體依賴性細胞毒性)、抗體依賴性細胞吞噬作用、細胞激素的產生或其任何組合。抗原(免疫原性分子)可為，例如，胜肽、醣肽、多肽、醣多肽、多核苷酸、多醣、脂質等等。很明顯地，抗原可以合成的、重組產生的或源自生物樣品。可含一或多種抗原之示例性生物樣品，包括組織樣品、糞便樣品、細胞、生物液體或其組合。抗原可由經過修飾或基因工程化以表現抗原的細胞產生。抗原也可以存在於β冠狀病毒中(如，其表面醣蛋白或部分)，如存在於病毒體中，或表現或呈現在被β冠狀病毒感染的細胞表面上。

【0082】 術語"表位"或"抗原表位"包括任何由同族(cognate)結合分子如免疫球蛋白，或其他結合分子、結構域或蛋白識別並特異性結合的分子、結構、胺基酸序列或蛋白決定位。表位決定位通常含有化學活性表面分子群，如胺基酸或糖側鏈，且可具有特定的三維結構特徵以及特定的電荷特徵。在抗原是或包含胜肽或蛋白的情況下，該表位可由連續的胺基酸(如，線性表位)組成，或

可由來自該蛋白的不同部分或區域的胺基酸組成，其等經由蛋白折疊而被拉近(如，不連續或構象表位)，或與蛋白折疊無關之很靠近的非連續胺基酸。

Fc多肽變異體及包含其之多肽

【0083】 本揭示部分提供了免疫球蛋白G (IgG) Fc多肽及其片段或部分之經工程化的變異體，及包含其等之蛋白(如，抗體及融合蛋白)。作為背景知識，抗體之Fc區(亦稱作"Fc結構域")可與Fc受體及其它結合伴侶如補體C1q交互反應，用以例如起動、參與及/或介導對病原體或抗原之免疫反應。目前揭示的Fc變異體具有各種優於天然(即，野生型) Fc及/或已知Fc變異體的優點，如，但不限於，與一或多種活化或活化性Fc受體(如，Fc γ RIIa)的結合增加、與抑制性Fc受體(如，Fc γ RIIb)的結合減少、相對於抑制性Fc受體，提供與活化性Fc受體結合的相對增加、與補體C1q結合、促進或增加抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、促進或增加抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、促進或增加補體、促進或增加通過活化性Fc受體發生的胞內傳訊、降低通過抑制性Fc受體發生的胞內傳訊、相對於通過抑制性Fc受體的傳訊，提供通過活化性Fc受體的傳訊相對增加、當以(帶有變異Fc的)抗體：抗原複合物之形式提供給樹突細胞(如，單核球衍生的樹突細胞)時，促進或增加樹突細胞的活化，等等。在某些實施例中，如跟野生型參考Fc多肽或不含特定突變及/或岩藻醣基化狀態之變異Fc多肽相比，目前揭示的Fc變異體具有改善的熱穩定性(如，較高的Tm或更接近於野生型Fc多肽之Tm的Tm)、相似或改善的生產及/或純化能力，及/或與FcRn之有利的結合。

【0084】 如本文進一步討論的，免疫球蛋白通常包括兩條重鏈多肽。免疫球蛋白重鏈通常包括可變區(亦稱為可變結構域)及恆定區(亦稱為恆定結構域)。在例如IgG同種型的情況下，恆定區通常包含CH1區、鉸鏈區、CH2及CH3。重鏈多肽單體可通過共享雙硫鍵而締合並保持在一起形成二聚體；免疫球蛋白重

鏈二聚體的CH2-CH3部分，包含免疫球蛋白，例如， IgG1抗體，的Fc (可結晶片段)部分或結構域。野生型人IgG1 CH1-CH3胺基酸序列的例子提供在序列辨識編號：1中。野生型人IgG1鉸鏈-CH2-CH3的例子提供在序列辨識編號：2中。野生型人IgG1 CH2的例子提供在序列辨識編號：3中。野生型人IgG1 CH3胺基酸序列的例子提供在序列辨識編號：4中。野生型人IgG1鉸鏈-CH2胺基酸序列的例子提供在序列辨識編號：5中。應當理解，鉸鏈-CH2多肽或鉸鏈-Fc多肽中之鉸鏈，相對於野生型鉸鏈序列，可包含一或多個修飾(如，突變)，該一或多個修飾可進一步如本文中所揭示的P230A或S219Y突變。

【0085】 除非內文另外提供，否則內文中所使用的"Fc多肽"是指CH2-CH3多肽。Fc多肽的片段可包含CH2、CH2之部分、CH3及/或CH3之部分，然而不包含完整全長CH2-CH3。在某些實施例中，提供Fc多肽片段，其包含足夠長度的CH2及/或CH3部分，以便包含特定的胺基酸位置及變異體，及在一些實施例中，以便具有所述的功能。

【0086】 目前所揭示的多肽包括該等包含：IgG Fc多肽或其片段的變異體者，其中跟該IgG Fc多肽或其片段相比，該變異體包含一或多個修飾。應理解，除非另有說明，否則"參考"多肽或抗體(如，參考IgG Fc多肽或其片段、參考抗體、參考CH2多肽、參考IgG鉸鏈-CH2、參考IgG鉸鏈-Fc多肽、參考CH3多肽)較佳地除了所敘述的差異之外，與所敘述的分子(如，Fc多肽或其片段的變異體；包含此變異體之多肽；包含Fc多肽的變異體之抗體)一致。

【0087】 例如，應理解，對於包含在EU位置236的丙胺酸(A)胺基酸之變異IgG1 Fc多肽，參考Fc多肽包括除了在EU位置236處可發現天然甘胺酸(G)胺基酸外，其它方面與該變異體一致的IgG1 Fc多肽。舉另一個例子，對於Fc多肽片段的變異體(如，含有CH2及部分的CH3)，參考Fc多肽片段較佳地與該變異體具有一致的長度且較佳地與該變異體僅差所敘述的特性(如，該變異體中所存

在的胺基酸突變)。在一些實施例中，參考Fc多肽、Fc多肽片段或抗體包含野生型胺基酸序列(如，野生型人IgG1)。除了在該變異體中存在所敘述的差異外，參考Fc多肽、Fc多肽片段或抗體與該變異體將是相同的同種型，且較佳地，相同的同種異型。在參考抗體之情況下，Fabs或其它抗原結合結構域較佳地與該等存在於包含變異Fc多肽或其片段之特定抗體中所存在的一致。

【0088】 在一些實施例中，跟參考(如，野生型) IgG Fc多肽或其片段相比，IgG Fc多肽或其片段的變異體包括一或多個胺基酸取代。在此，變異IgG Fc多肽或片段中胺基酸的位置可參考"EU位置"描述；可理解為"該EU位置"依循Kabat所述的EU編號系統。舉例說明，可理解為，在序列辨識編號：1中所提供的人IgG1 CH1-CH3胺基酸序列之例子中，第一個胺基酸(A)對應於EU位置118，及最後的胺基酸(K)對應於EU位置447：

ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK

EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

(序列辨識編號：1)

【0089】 據此，可理解為除非另有指示，否則所敘述之胺基酸的位置依循對人IgG1之EU編號，即使不存在或沒有明確的敘述完整的抗體重鏈、完整的CH1-CH3、完整的CH2-CH3等等。換句話說，例如，假如僅描述鉸鏈-CH2且可能不存在CH3及/或CH1，則除非另有說明，否則參考

EU編號描述鉸鏈-CH2中之胺基酸的位置。針對免疫球蛋白G重鏈恆定結構域之EU編號、Kabat編號、IMGT外顯子編號及IMGT唯一編號之間的對應關係業界已知的，且示於例如IMGT Scientific Chart中(www.imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html ；創建於2001年5月17日，存取於2021年5月23日，最後更新於2020年1月20日)。

【0090】在本範例中，產生某些Fc變異體(以各種同種異型的岩藻糖基化及非岩藻糖基化人IgG1抗體之形式表現)並測試各種特性。本揭示之Fc變異體之某些實施例(岩藻糖基化，除非另有指示)及其非限制性特性總結於表1中；亦見圖10A-1-10C。

表1，某些Fc變異體及其特性

變異體 (相對於野生型人IgG1 Fc之取代突變)	**跟岩藻醣基化野生型人IgG1相比， 指示的變異體之某些特性**
G236A_L328V_Q295E	與人Fc γ RIIa (H131對偶基因及R131對偶基因)的結合增加；與人Fc γ RIIb的結合相當或減少(如，通過MSD分析及/或表面電漿共振)；與人Fc γ RIIa (H131對偶基因或R131對偶基因)的結合對與人Fc γ RIIb的結合之比值增加；與人FcRn的結合相當；生產力價相當；在宿主細胞中透過Fc γ RIIa的傳訊增加及/或在宿主細胞中透過Fc γ RIIb的傳訊減少；Tm在野生型的12℃內或更低；G236S_R292P_Y300L與C1q的結合改善
G236A_P230A_Q295E	
G236A_R292P_I377N	
G236A_K334A_Q295E	
G236S_R292P_Y300L	
G236A_Y300L	與人Fc γ RIIa (H131 (超過18倍)及R131 (超過4倍))的結合增加；與人Fc γ RIIb的結合相似或與人Fc γ RIIb的結合降低(如，通過表面電漿共振測量)；與人Fc γ RIIa (H131或R131)的結合對與人Fc γ RIIb的結合之比值增加；與人FcRn的結合相當；生產力價相當；在宿主細胞中透過Fc γ RIIa的傳訊增加及/或在宿主細胞中透過Fc γ RIIb的傳訊減少；Tm在野生型的4.5°C內

G236A_R292P_Y300L	與人Fc γ RIIa (H131 (超過14倍)及R131 (超過2.7倍))的結合增加；與人Fc γ RIIb的結合相似；與人Fc γ RIIa (H131或R131)的結合對與人Fc γ RIIb的結合之比值增加；與人Fc γ RIIIa (V158對偶基因及F158對偶基因)的結合增加；與人FcRn的結合相當；生產力價相當；在宿主細胞中透過Fc γ RIIa及/或Fc γ RIIIa的傳訊增加，及/或在宿主細胞中透過Fc γ RIIb之傳訊減少；在宿主細胞中透過Fc γ RIIa的傳訊增加及/或在宿主細胞中透過Fc γ RIIb的傳訊減少；Tm在野生型的4℃內；與人C1q的結合相當
G236S_G420V_G446E_L309T	與人Fc γ RIIa的結合增加；與人Fc γ RIIb的結合減少(小於0.5倍)；與人Fc γ RIIa (H131或R131)的結合對與人Fc γ RIIb的結合之比值增加；與人FcRn的結合相當；生產力價相當；在宿主細胞中透過Fc γ RIIa及/或Fc γ RIIIa的傳訊增加，及/或在宿主細胞中透過Fc γ RIIb的傳訊減少；Tm在野生型的4℃內或更低
G236A_R292P	
R292P_Y300L	與人Fc γ RIIIa (V158及F158)的結合增加；與人C1q的結合增加；Tm在野生型的4℃內
Y300L	與人C1q的結合增加
E345K_G236S_L235Y_S267E	
E272R_L309T_S219Y_S267E	
G236Y	
G236W	
F243L_G446E_P396L_S267E	
G236A (無岩藻醣基化)	與人Fc γ RIIa (H131)及小鼠Fc γ RIIa (R131)的結合增加，與人Fc γ RIIb的結合減少，與人Fc γ RIIIa (V158)及小鼠Fc γ RIIIa (F158)的結合增加，與人Fc γ RIIIb的結合增加，與人FcRn的結合稍微減少，Tm在野生型的0.15℃內或在野生型的0.9℃內或在野生型的0.8℃內或在野生型的0.7℃內
S239D_H268E_G236A	與所有測試的人Fc γ Rs的結合及透過其等之傳訊增加：

	Fc γ RIIA (H131)；Fc γ RIIA (R131)；Fc γ RIIB；Fc γ RIIIA (V158)；Fc γ RIIIA (F158)；Fc γ RIIIB；此外，當帶有S239D_H268E_G236A_M428L_N434S之抗HBV抗體與HBsAg結合時，將由此形成的免疫複合體與MoDCs一起培育；隨後將該MoDCs與供體CD4+ T細胞一起培育，跟僅帶有M428L_N434S之抗體相比，產生NFAT+CD69+ CD3+CD4+ T細胞之百分比增加。

【0091】所揭示之含Fc變異體的抗體之其它特徵示於本範例及圖式中且在本文中描述。例如，圖10B-1-10B-4顯示包含某些無岩藻醣基化變異Fcs之抗體的某些特性。

【0092】應可理解，變異體中所存在之二或多個胺基酸取代可以各種方式表現，例如，G236A_Y300L或G236A/Y300L。再者，突變或組合突變可使用包括原始胺基酸及取代產生的胺基酸之簡寫。例如，G236A可描述為“GA”或“236A”；G236A_Y300L可描述為“GAYL”；G236A_L328V_Q295E可描述為“GALVQE”；G236A_R292P_Y300L可描述為“GARPYL”，G236A_R292P_I377N可描述為“GARPIN”等等。

【0093】在目前所揭示的實施例之任一個中，Fc多肽或其片段的變異體可衍生自或包含人Fc多肽或其片段，及/或可衍生自或包含人IgG1、人IgG2、人IgG3或人IgG4同種型。在此情況下，"衍生自"之詞語是指除特定的修飾(如，胺基酸取代)外，變異體與參考多肽或同種型相同。舉例而言，變異Fc多肽，其除胺基酸取代突變G236A_L328V_Q295E (及任擇地其它胺基酸取代)外，包含野生型人IgG1 Fc胺基酸序列，可稱為"衍生自"野生型人IgG1 Fc。在本揭示實施例之任一個中，多肽、CH2、Fc、Fc片段或抗體可包含人Ig序列，如人IgG1序列。在一些實施例中，該多肽、CH2、Fc、Fc片段或抗體，除了所述的突變外，可包含天然或野生型人Ig序列，或可包含人Ig (如，IgG)序列，其含有一或多個額外的突變。

【0094】在某些實施例中，多肽僅包含特定或所敘述的胺基酸突變(如，取代)且不含任何進一步的胺基酸取代或突變；如，相對於參考多肽(如，野生型Fc多肽或其片段)。例如，在一些實施例中，包含胺基酸取代G236A_Y300L之變異Fc多肽，不含任何其它胺基酸取代；即，除了G236A及Y300L外，包含野生型之胺基酸序列。

【0095】在一些實施例中，多肽可包含一或多個額外的胺基酸突變(如，取代)，其可被指定(如，M428L_N434S；M428L_N434A)。在一些實施例中，進一步的胺基酸突變在三級結構中實際上遠離該所敘述的胺基酸位置，及/或具有這樣的性質(如，保留式取代)，所以該所敘述的Fc變異體或其片段之一或多個功能沒有降低或降低不超過50%、不超過40%、不超過30%、不超過25%、不超過20%、不超過15%、不超過10%或不超過5%，或不超過10倍、不超過9倍、不超過8倍、不超過7倍、不超過6倍、不超過5倍、不超過4倍、不超過3倍、不超過2倍或不超過1.5倍。在一些實施例中，多肽包含突變M428L及N434S或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，包括本文中所述的那些。

【0096】在一些實施例中，提供一種多肽，其包含(如，人) IgG1 CH2-CH3或鉸鏈-CH2-CH3或CH1-CH3之至少一部分，包含(i)-(xviii)中任一個所述的胺基酸突變：(i) G236A、L328V及Q295E；(ii) G236A、P230A及Q295E；(iii) G236A、R292P及I377N；(iv) G236A、K334A及Q295E；(v) G236S、R292P及Y300L；(vi) G236A及Y300L；(vii) G236A、R292P及Y300L；(viii) G236S、G420V、G446E及L309T；(ix) G236A及R292P；(x) R292P及Y300L；(xi) G236A及R292P；(xii) Y300L；(xiii) E345K、G236S、L235Y及S267E；(xiv) E272R、L309T、S219Y及S267E；(xv) G236Y；(xvi) G236W；(xvii) F243L、G446E、P396L及S267E；(xviii) G236A、S239D及H268E，其中胺基酸殘基之

編號是根據Kabat中所述的EU索引。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。在一些實施例中，該IgG1 CH2-CH3或鉸鏈-CH3-CH3或重鏈分別與野生型人IgG1 CH2-CH3或鉸鏈-CH2-CH3或CH1-CH3具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的一致性。在某些實施例中，本揭示之多肽包含Fc變異體，其包含與序列辨識編號：1-5及36-38之任一個中所述的胺基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性之胺基酸序列。

【0097】 在一些實施例中，提供一種抗體(在本文中進一步描述的)，其在(如，人) IgG1重鏈中包含(i)-(xviii)之任一個中所述的胺基酸突變：(i) G236A、L328V及Q295E；(ii) G236A、P230A及Q295E；(iii) G236A、R292P及I377N；(iv) G236A、K334A及Q295E；(v) G236S、R292P及Y300L；(vi) G236A及Y300L；(vii) G236A、R292P及Y300L；(viii) G236S、G420V、G446E及L309T；(ix) G236A及R292P；(x) R292P及Y300L；(xi) G236A及R292P；(xii) Y300L；(xiii) E345K、G236S、L235Y及S267E；(xiv) E272R、L309T、S219Y及S267E；(xv) G236Y；(xvi) G236W；(xvii) F243L、G446E、P396L及S267E；(xviii) G236A、S239D及H268E，其中胺基酸殘基之編號是根據Kabat中所述的Eu索引。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。在一些實施例中，該多肽或抗體進一步包含一或多個可增強與人FcRn的結合之突變，如M428L及N434S突變或M428L及N434A突變(EU編號)或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。在一些實施例中，該IgG1重鏈包含CH1-CH3或CH2-CH3或鉸鏈-CH2-CH3，其中該CH1-CH3或CH2-CH3或鉸鏈-CH2-CH3分別地與野生型人IgG1 CH1-CH3或

CH2-CH3或鉸鏈-CH2-CH3具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的一致性。在某些實施例中，本揭示之抗體包含Fc變異體，其包含與序列辨識編號：1-5及36-38之任一個中所述的胺基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性之胺基酸序列。

【0098】在一些實施例中，該多肽或抗體包含序列辨識編號：6-23及45之任一個中所述的胺基酸序列，或其變異體，如其進一步包含一或多個可增強與人FcRn的結合之突變，如M428L及N434S突變或M428L及N434A突變(EU編號)或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，包括本文中所述的那些。在一些實施例中，該多肽或抗體包含與序列辨識編號：6-23及45之任一個中所述的胺基酸序列僅差一或多個IgG1同種異型特定突變及/或存在M428L及N434S突變或M428L及N434A突變或其它可增強與人FcRn的結合之突變之胺基酸序列。

【0099】本揭示之多肽可為岩藻醣基化的(如，包含一或多個岩藻醣基部分，及通常包含天然(野生型)岩藻醣基化模式，或跟天然的相比，包括一或多個額外的或較少的岩藻醣基部分之岩藻醣基化模式)，或可為無岩藻醣基化的。特別是，天然IgG1抗體在N297處帶有聚醣位點，且此通常是在該抗體中唯一可找到的核心岩藻醣部分之位點，儘管一些聚醣位點可在抗體發展中通過突變而產生(如，在可變結構域中)。Fc多肽或其片段或抗體的岩藻醣基化，可能因引入胺基酸突變的影響，而引入或打斷岩藻醣基化位點(如，在N297處之突變，如N297Q或N297A，會中斷可能包括核心岩藻醣部分之聚糖的形成)，然而通常較佳地維持N297及其聚醣，如通過在已經過基因工程化而缺少岩藻醣基化該多肽的能力(或具有抑制或能力受損)之宿主細胞中表現該多肽；通過在其中宿主

細胞岩藻醣基化該多肽之能力受損的條件下(如，在2-氟基-L-岩藻醣(2FF)之存在下)表現該多肽，等等。無岩藻醣基化多肽可包含無岩藻醣部分，或實質上無岩藻醣部分，及/或可通過在經基因工程化而缺少(或具有抑制或能力受損)岩藻糖基化該多肽之能力的宿主細胞中表現及/或可在其中宿主細胞岩藻醣基化該多肽之能力受損之條件下(如，在2-氟基-L-岩藻醣(2FF)之存在下)表現。在一些實施例中，多肽在Asn297處不含核心岩藻醣部分。在一些實施例中，無岩藻醣基化多肽與Fc γ RIIIA的結合增加。在一些情況下，於包含表現抗體之宿主細胞的培養基中添加2FF，產生約85%或更多之沒帶岩藻糖部分的抗體。據此，當在2FF或類似試劑之存在下產生多個抗體時，該多個抗體可描述為“無岩藻醣基化的”。在一些情況下，多個多肽或抗體可被描述為例如無岩藻醣基化的，意指該多個中約85%或更多的單一多肽或抗體分子不含岩藻醣部分。在某些較佳實施例中，無岩藻醣基化抗體或多肽或其等之一群或多個包含在EU位置297的天冬醯胺酸(N)。有或無岩藻醣基化可使用例如質譜法(如，電灑質譜法(ESI-MS))評估。在一些實施例中，提供一種組成物，其包含多個目前所揭示的多肽中之任一或多個，其中該組成物包含無岩藻醣基化多肽。

【0100】 且在本範例中，以無岩藻醣基化人IgG1抗體之形式表現包括該等包含以上表1中所示的突變之變異Fcs並測試各種特性，包括跟岩藻醣基化野生型人IgG1抗體比較。見如圖10B；在一些情況下，帶有Fc變異體之無岩藻醣基化多肽，具有與岩藻醣基化時相似或甚至改善的特性。

【0101】 在某些實施例中，目前揭示的IgG Fc多肽或其片段的變異體具有一或多個功能，該功能與包含下列突變之對應的參考Fc多肽之功能不同(如，相比之下有所改善)：G236A；G236S；G236A_A330L_I332E；G236A_A330L_I332E_M428L_N434S；A330L_I332E；或G236A_S239D_A330L_I332E。例如，在某些實施例中，跟包含下列突變之參

考Fc多肽相比：G236A；G236S；G236A_A330L_I332E；G236A_A330L_I332E_M428L_N434S；A330L_I332E；或G236A_S239D_A330L_I332E，目前揭示的IgG Fc多肽或其片段的變異體具有一或多個下列特性：與人Fc γ RIIa H131的結合(如，親和力)及/或透過人Fc γ RIIa H131的傳訊增加；與人Fc γ RIIa R131的結合(如，親和力)及/或透過人Fc γ RIIa R131的傳訊增加；與人Fc γ RIIb的結合(如，親和力)及/或透過人Fc γ RIIb的傳訊減少；與人Fc γ RIIa (H131、R131或二者)的結合(如，親和力)及/或透過人Fc γ RIIa (H131、R131或二者)的傳訊之比值，對(分別地)與人Fc γ RIIb的結合(如，親和力)或透過人Fc γ RIIb的傳訊之比值增加；與人Fc γ RIIIa (V158、F158或二者)的結合(如，親和力)及/或透過人Fc γ RIIIa (V158、F158或二者)之傳訊增加；與人C1q的結合(如，親和力)增加；較高的Tm；生產力價改善；在宿主細胞中透過Fc γ RIIa (H131，R131或二者)之傳訊改善；在抗原呈現細胞之存在時，人NK細胞及/或人PBMCs對ADCP及/或ADCC的促進增加；及當與抗原形成免疫複合物時，刺激moDCs的能力改善。

【0102】在本揭示中，變異Fc多肽或片段的結合可描述為跟比較物(如，參考野生型IgG1 Fc，或參考IgG1 Fc，其除了M428L及N434S突變外或除了M428L及N434A突變外，是野生型，或包含G236A_A330L_I332E突變之變異IgG1 Fc)與相同結合伙伴的結合相比，增加(或"大於"等等)或減少(或"降低"或"小於"等等)。變異Fc多肽或片段(或包含其之抗體或多肽)與結合伙伴(如，人Fc γ R、FcRn或C1q)之間的結合交互作用，較佳地可使用電致化學發光分析法，更佳地使用Meso Scale Discovery ("MSD"；mesoscale.com)平台測定。MSD結合分析與ELISA相似，但與比色法相反，MSD使用電致化學發光作為檢測技術。用於測量結合交互作用之其它技術是已知的，且包括例如ELISA、表面電漿共振(SPR)、生物層干涉儀(BLI)等等。

【0103】在一些實施例中，結合包括親和力、親合力或二者。親和力是指結合分子與其結合伙伴之間鍵合的強度。在一些情況下，結合可包括親和力及/或親合力。除非另有所指，否則親合力是指分子與結合伙伴之總結合強度，且反映出結合親和力、結合位點的配價(如，是否Fc多肽包含一、二或多個結合位點)及，例如，是否存在另一個會影響結合之劑(如，Fc多肽之非競爭型抑制劑)。

【0104】本揭示之變異分子與結合伙伴之間的結合交互作用，可以相對於參考分子與該結合伙伴之間的結合交互作用之倍數變化表示。例如，目前揭示之包含變異Fc之抗體與人Fc γ RIIa的結合，可能比包含野生型Fc之抗體與人Fc γ RIIa的結合強，且該變異體之相對增加的強度，可以相對於使用相同分析法測量之參考分子的結合之倍數變化(如，曲線下面積的線性比例)表示。例如，變異Fc多肽或片段可以比參考Fc多肽或片段與Fc γ RIIa的結合強2倍、3倍、4倍或5倍的結合強度，與該Fc γ RIIa結合。舉另一例子，跟參考Fc或其片段相比，變異Fc多肽或其片段與Fc γ RIIb的結合強度可較弱；如，跟該參考Fc多肽或其片段相比，可具有0.9倍的結合、0.8倍的結合、0.7倍的結合、0.6倍的結合等等。應理解，例如，"跟參考物的結合相比，結合大2倍"之詞語是指跟該參考物相比，結合2倍增加。

【0105】再者，本揭示之變異分子與二個不同的伙伴分子的結合可以比例的方式描述，且此比例可跟使用參考分子以相同分析法獲得的類似比例相比。例如，變異Fc多肽與人Fc γ RIIa H131的結合可比其與人Fc γ RIIb的結合強五倍，然而參考野生型Fc多肽與Fc γ RIIa H131的結合跟其與人Fc γ RIIb的結合一樣強。在此例子中，該變異Fc多肽可描述成具有5：1 (結合Fc γ RIIIa H131：結合Fc γ RIIb)的結合比，其可跟該參考野生型Fc多肽之1：1 (結合Fc γ RIIIa H131：結合Fc γ RIIb)的結合比相比。

【0106】本揭示之變異分子還可以引起宿主細胞中之傳訊的能力之方式描述，其中該宿主細胞表現或過度表現一或多個Fc γ R (如，Fc γ RIIa H131、Fc γ RIIa R131、Fc γ RIIb、Fc γ RIIIa F158或Fc γ RIIIa V158)且該傳訊係由該變異分子與該Fc γ R的結合誘導。可用於測定傳訊之報告細胞包括，例如，其中NFAT驅動螢光素酶受體之表現的細胞(如，可得自Promega®)。

【0107】除非另有描述，否則本文中所述的Fc γ Rs、FcRn及C1q是人的。

【0108】在一些實施例中，包含變異Fc多肽或片段之抗體較佳地能夠誘導下列中之一或多個：抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)；及補體依賴性細胞毒性。用於測量此等功能之分析法是已知的。

【0109】在一些實施例中，分別地跟參考Fc多肽、片段或抗體相比，變異Fc多肽或片段(或包含其之多肽或抗體)較佳地與人FcRn具有相當的結合(如，在pH 6.0下)及/或在哺乳動物中具有相當的活體內半衰期。

【0110】在一些實施例中，分別地跟參考Fc多肽、片段或抗體相比，變異Fc多肽或片段(或包含其之多肽或抗體)較佳地與人FcRn具有增加的結合(如，在pH 6.0下)及/或在哺乳動物中具有增加的活體內半衰期。

【0111】在一些實施例中，變異Fc多肽或片段(或包含其之多肽或抗體)較佳地具有比參考Fc多肽或片段(或包含其之多肽或抗體)之熔化溫度(Tm)低少於12℃、少於11℃、少於10℃、少於9℃、少於8℃、少於7℃、少於6℃、少於5℃、少於4℃、少於3℃、少於2℃或少於1℃之Tm，或具有比參考Fc多肽或片段(或包含其之多肽或抗體)之Tm高的Tm。在一些實施例中，該參考多肽或片段是或包含野生型人Fc多肽(或包含其之抗體)。

【0112】在一些實施例中，變異Fc多肽或片段(或包含其之多肽或抗體)具有比包含突變G236A、A330L、I332E及任擇地M428L及N434S之參考Fc多肽或片段(或包含其之多肽或抗體)之熔化溫度高的熔化溫度。

【0113】在一些實施例中，跟參考Fc多肽或片段(或包含其之多肽或抗體)相比，變異Fc多肽或片段(或包含其之多肽或抗體)在宿主細胞株(如，CHO細胞株)中之生產，較佳地能夠具有至少差不多的效率(如，生產至少約相同的力價及/或低不到0.1倍、不到0.09倍、不到0.08倍、不到0.07倍、不到0.06倍、不到0.05倍、不到0.04倍、不到0.03倍、不到0.02倍或不到0.02倍)。

【0114】在某些實施例中，提供一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置328的纈胺酸(V)及在EU位置295的麩胺酸(E)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GALVQE”)。在一些實施例中，該多肽進一步包含突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0115】在某些其它實施例中，提供一種多肽，其包含：(i) IgG鉸鏈-CH2多肽；或(ii) IgG鉸鏈-Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置230的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GAPAQE”)。在一些實施例中，該多肽進一步包含突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0116】在某些其它實施例中，提供一種多肽，其包含：IgG Fc多肽或其片段的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置377的天冬醯胺酸(N)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GARPIN”)。在一些實施例中，該多肽進一步包含突變M428L及N434S，或突

變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0117】 在某些其它實施例中，提供一種多肽，其包含具有：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體之多肽，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置334的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GAKAQE”)。在一些實施例中，該多肽進一步包含突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0118】 在某些其它實施例中，提供一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段 (“GSRPYL”)。在一些實施例中，該多肽進一步包含突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0119】 在某些其它實施例中，提供一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GARPYL”)。在一些實施例中，該多肽進一步包含突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0120】在某些其它實施例中，提供一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GAYL”)。在一些實施例中，該多肽進一步包含突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0121】在某些其它實施例中，提供一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽；或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置239的天冬胺酸(D)及在EU位置268的麩胺酸(E)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GASDHE”)。在一些實施例中，該多肽進一步包含突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0122】在一些實施例中，分別地跟參考多肽與人Fc γ RIIa或人Fc γ RIIb的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽(如，包含該變異體之抗體或Fc融合物)，具有與人Fc γ RIIa的結合增加及/或具有與人Fc γ RIIb的結合減少，其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0123】在某些實施例中，該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG (如，IgG1) Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大超過1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍。

【0124】在一些實施例中，該人Fc γ RIIa包含H131且，任擇地，該與人Fc

γ RIIa H131的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG (如，IgG1) Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa H131的結合相比，與該人Fc γ RIIa H131的結合大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍。

【0125】 在一些實施例中，該人Fc γ IIa包含R131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa R131的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG (如，IgG1) Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa R131的結合相比，與該人Fc γ RIIa R131的結合大超過1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍。

【0126】 在一些實施例中，該與人Fc γ RIIb的結合減少，包含小於參考多肽(任擇地包含野生型人IgG (如，IgG1) Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIb的結合的0.9倍、小於0.8倍、小於0.7倍、小於0.6倍或介於0.5倍與0.9倍之間。

【0127】 在目前揭示的實施例之任一個中，(1) (i)該變異體或多肽與人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽分別地與人Fc γ RIIb的結合之比值，大於(2) (iii)參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參考多肽任擇地包含野生型人IgG (如，IgG1) Fc多肽或其片段，其中，任擇地，結合係使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。在一些實施例中，該人Fc γ RIIa包含H131、R131或二者。在一些實施例中，(1)中之比值比(2)中之比值大超過1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍或至少14倍。

【0128】 還提供的是一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GAYL”)。在某些進一步的實施例

中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0129】 在一些實施例中，跟參考多肽與人Fc γ RIIa的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIa的結合增加，其中，任擇地，結合係使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0130】 在一些實施例中，該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG (如，IgG1) Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍、至少17倍或至少18倍。

【0131】 在一些實施例中，該人Fc γ RIIa包含H131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG (如， IgG1) Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa H131的結合相比，與該人Fc γ RIIa H131的結合大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍、至少17倍或至少18倍。

【0132】 在一些實施例中，該人Fc γ RIIa包含R131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa R131的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG (如， IgG1) Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa R131的結合相比，與該人Fc γ RIIa R131的結合大至少4倍。

【0133】 在某些實施例中，(1) (i)該變異體或多肽與人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽分別地與人Fc γ RIIb的結合之比值，大於(2) (iii)參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參

考多肽包含野生型人IgG Fc多肽或其片段。在某些實施例中，該人Fc γ RIIa包含H131、R131或二者。在進一步實施例中，(1)中之比值比(2)中之比值大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍或至少17倍。

【0134】 還提供的是一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GARPYL”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0135】 在某些實施例中，跟參考多肽與人Fc γ RIIIa的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIIa的結合增加，其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0136】 在一些實施例中，該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍或至少14倍。

【0137】 在一些實施例中，該人Fc γ RIIa包含H131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa H131的結合相比，與該人Fc γ RIIa H131的結合大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍或至少14倍。

【0138】在一些實施例中，該人Fc γ RIIa包含R131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa R131的結合相比，與該人Fc γ RIIa R131的結合大至少2倍。

【0139】在某些實施例中，(1) (i)該變異體或多肽與人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽分別地與人Fc γ RIIb的結合之比值，大於(2) (iii)參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參考多肽任擇地包含野生型人IgG Fc多肽或其片段，其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。在一些實施例中，該人Fc γ RIIa包含H131、R131或二者。在一些實施例中，(1)中之比值比(2)中之比值大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍或至少15倍。

【0140】在某些實施例中，跟參考多肽與人Fc γ RIIIa的結合相比，該變異體具有與該人Fc γ RIIIa的結合增加，其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。在一些實施例中，該人Fc γ RIII包含V158、F158或二者。在某些進一步的實施例中，該與人Fc γ RIIIa的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIIa的結合大多於2倍、至少2.1倍、至少2.2倍、至少2.3倍、至少2.4倍、至少2.5倍、至少2.6倍、至少2.7倍、至少2.8倍、至少2.9倍、至少3.0倍、至少3.1倍、至少3.2倍、至少3.3倍、至少3.4倍、至少3.5倍、至少3.6倍或至少3.7倍。

【0141】在某些實施例中，該變異體，及任擇地該多肽，能夠與人補體組分1q (C1q)結合，其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任

擇地Meso Scale Discovery測定。

【0142】 還提供的是一種多肽，其包含IgG Fc多肽的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置420的纈胺酸(V)、在EU位置446的麩胺酸(E)及在EU位置309的蘇胺酸(T)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GSGVGELT”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0143】 還提供的是一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置292的脯胺酸(P)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GARP”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0144】 在某些實施例中，跟參考多肽與人Fc γ RIIb的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIb的結合減少，其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。在一些實施例中，該與人Fc γ RIIb的結合減少，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIb的結合相比，小於0.9倍、小於0.8倍、小於0.7倍、小於0.6倍、小於0.5倍或小於0.4倍。

【0145】 在進一步的實施例中，跟參考多肽與人Fc γ RIIa的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIa的結合增加，其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0146】 在一些實施例中，該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟參考多肽

(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大多於1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍或至少5倍。

【0147】 在某些實施例中，該人Fc γ RIIa包含H131、R131或二者。

【0148】 在一些實施例中，(1) (i)該變異體或多肽與人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽分別地與人Fc γ RIIb的結合之比值，大於(2) (iii)參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參考多肽任擇地包含野生型人IgG Fc多肽或其片段，其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。在一些實施例中，該人Fc γ RIIa包含H131、R131或二者。在某些實施例中，(1)中之比值比(2)中之比值大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少10倍、至少11倍或至少12倍。

【0149】 還提供的是一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽，的變異體，其中該變異體包含在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)，及其中，任擇地，跟參考多肽與人Fc γ RIIIa的結合相比，該變異體及，進一步任擇地，該多肽具有與該人Fc γ RIIIa的結合增加，其中，任擇地，該結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。在一些實施例中，該IgG CH2多肽或IgG Fc多肽包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 CH2多肽或IgG Fc多肽(“RPYL”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0150】 在某些實施例中，該人Fc γ RIIIa包含V158、F158或二者，及其中該與人Fc γ RIIIa的結合增加，包含跟參考多肽(任擇地包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa的結合相比，結合大至少4倍、至少4.5倍、至少5倍、至少5.1倍或至少5.2倍。

【0151】還提供的是一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置300的白胺酸(L)。在一些實施例中，該IgG CH2多肽或IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“YL”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0152】還提供的是一種多肽，其包含：IgG Fc多肽或其片段的變異體，其中該變異體包含在EU位置345的離胺酸(K)、在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置235的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GSEKLYSE”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0153】還提供的是一種多肽，其包含：(i) IgG鉸鏈-CH2多肽或(ii) IgG鉸鏈-Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置272的精胺酸(R)、在EU位置309的蘇胺酸(T)、在EU位置219的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。在一些實施例中，該IgG鉸鏈-CH2多肽或IgG鉸鏈-Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1鉸鏈-CH2多肽或IgG鉸鏈-Fc多肽或其片段(“SYSEERLT”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0154】還提供的是一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的酪胺酸(Y)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多

肽或其片段(“GY”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0155】 還提供的是一種多肽，其包含：(i) IgG CH2 多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的色胺酸(W)。在一些實施例中，該IgG CH2 多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 CH2 多肽或Fc多肽或其片段(“GW”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0156】 還提供的是一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)，其中該IgG Fc多肽或其片段，及任擇地該多肽，是無岩藻醣基化的，且其中，進一步任擇地，該變異體包含在EU位置330的白胺酸(L)及在EU位置332的麩胺酸(E)，其中，又進一步任擇地，該變異體在EU位置239不含天冬胺酸(D)，且甚至進一步任擇地，包含在EU位置239的絲胺酸(S)。在一些實施例中，該IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 CH2多肽或Fc多肽或其片段(分別地“GA-afuc”或“GAALIE-afuc”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0157】 還提供的是一種多肽，其包含：IgG Fc多肽或其片段的變異體，其中該變異體包含在EU位置243的白胺酸(L)、在EU位置446的麩胺酸(E)、在EU位置396的白胺酸(L)及在EU位置267的麩胺酸(E)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段

(“FLSEPLGE”)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合的突變，如本文中所述的那些。在某些實施例中，該多肽是無岩藻醣基化的。

【0158】 還提供的是一種多肽，其包含： (i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置239的天冬胺酸(D)、在EU位置332的麩胺酸(E)、在EU位置428的白胺酸(L)及在EU位置434的絲胺酸(S)或丙胺酸(A)。在一些實施例中，該IgG Fc多肽或其片段包含(如，在其它情況下為野生型) IgG1 Fc多肽或其片段(“GASDIEMLNS”或“GASDIEMLNA”)。在某些實施例中，跟參考多肽與人C1q的結合相比，該多肽具有與該人C1q的結合增加，其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。在一些實施例中，該與人C1q的結合增加，包含跟參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人C1q的結合相比，與該人C1q的結合大超過1倍、至少1.5倍、至少1.75倍、至少1.9倍、至少2倍、至少2.1倍、至少2.2倍、至少2.3倍、至少2.4倍、至少2.5倍、至少2.6倍、至少2.7倍、至少2.8倍、至少2.9倍、至少3.0倍、至少3.1倍、至少3.2倍、至少3.3倍、至少3.4倍、至少3.5倍、至少3.6倍、至少3.7倍、至少3.8倍、至少3.9倍、至少4.0倍、至少4.1倍或至少4.15倍。

【0159】 在目前揭示的實施例之某些中，該多肽：(i)能夠與人Fc γ RIIIa結合，其中該人Fc γ RIIIa包含V158、F158或二者；(ii)能夠與人Fc γ RIIIb結合；(iii)能夠與人FcRn結合，任擇地在pH 6下；(iv)能夠與人補體組分1q (C1q)結合；(v)跟下列相比，具有較高的Tm及/或生產力價較高：(1)包含人IgG1 Fc多肽之參考多肽，其相對於野生型人IgG1 Fc多肽，包含胺基酸取代G236A、S239D、A330L及I330E (EU編號)，且任擇地不含任何其它胺基酸取代，(2)包含人IgG1 Fc多肽之參考多肽，其相對於野生型人IgG1 Fc多肽，包含胺基酸取

G236A、A330L及I330E (EU編號)，及任擇地進一步包含M428L及N434S突變及/或M428L及N434A突變及/或不含任何其它胺基酸取代及/或不含S239D，(3)包含人IgG1 Fc多肽之參考多肽，其相對於野生型人IgG1 Fc多肽，包含胺基酸取代G236A或G236S (EU編號)，及任擇地不含任何其它胺基酸取代，及/或(4)包含人IgG1 Fc多肽之參考多肽，其相對於野生型人IgG1 Fc多肽，包含胺基酸取代A330L及I332E (EU編號)，及任擇地不含任何其它胺基酸取代；(vi)能夠在宿主細胞中促進透過Fc γ Ra的傳訊，其中，任擇地，(a)跟通過參考多肽促進的傳訊相比，傳訊任擇地增加及/或(b)該Fc γ Ra包含Fc γ RIIa H131、Fc γ RIIa R131、Fc γ RIIIa V158、Fc γ RIIIa F158，或其任何組合；(vii)至少當包含在抗體中時，能夠促進抗體依賴性細胞毒性(ADCC)；(viii)至少當包含在抗體中時，能夠促進抗體依賴性吞噬作用(ADCP)；(ix)至少當包含在抗體中時，能夠促進補體依賴性細胞毒性(CDC)；(x)至少當包含在抗體中時，能夠形成免疫複合物；或(xi) (i)-(x)中之任何組合。

【0160】 在目前揭示的實施例之任一個中，該變異體可進一步包含一或多個修飾，跟下列相比，其可增強或進一步增強與人FcRn的結合：(1)包含野生型人IgG1 Fc多肽之參考多肽及/或(2)不含該一或多個修飾之多肽。在一些實施例中，可增強與人FcRn的結合之該一或多個修飾包含胺基酸取代：(i) M428L/N434S；(ii)M252Y/S254T/T256E；(iii) T250Q/M428L；(iv) P257I/Q311I；(v) P257I/N434H；(vi) D376V/N434H；(vii) T307A/E380A/N434A；(viii) M428L/N434A；或(ix) (i)-(viii)中之任何組合。

【0161】 在目前揭示的實施例之任一個中，分別地跟該參考IgG Fc多肽或其片段、該IgG鉸鏈-CH2多肽、或該IgG鉸鏈-Fc多肽或其片段相比，該變異體可不含任何額外的突變。在其它實施例中，IgG Fc多肽之變異體相對於野生型或親代IgG Fc多肽，包含至多：20個、19個、18個、17個、16個、15個、14

個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2或1個額外的胺基酸取代，其中該額外的胺基酸取代中之一或多個任擇地包含保留式胺基酸取代。在其它實施例中，IgG Fc多肽之變異體與野生型或親代IgG Fc多肽具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%或至少97%之一致性。

【0162】 在一些實施例中，該多肽包含Fc多肽。

【0163】 在一些實施例中，該多肽是包含在多肽二聚體(如，Fc二聚體)中之單體。在一些實施例中，該多肽是包含在多肽同型二聚體(如，Fc同型二聚體)中之單體。在一些實施例中，該多肽是包含在多肽異型二聚體中之單體(如，Fc異型二聚體，任擇地在該異型二聚體之第一個Fc中包含凸角，而在該異型二聚體之第二個Fc中包含對應的凹口，及/或包含一或多個突變，其在二個Fc單體之每一個中提供或促成相反的電荷(如，第一個單體之一區域中之正電荷及第二個單體之對應區域中之負電荷)，及/或在一或二個單體中包含異源胺基酸序列，以促進該二個Fc單體之二聚化)。

【0164】 在接下來的實施例中，變異Fc多肽或片段包含在抗體中。還提供的是一種抗體，其包含本揭示之Fc多肽或片段之目前揭示的變異體中之任一個。抗體技術領域的技術人員所理解的術語均被賦予在本領域中所取得的含義，除非本文另有明確定義。例如，術語"抗體"是指包含由雙硫鍵互連之至少二個重(H)鏈及二個輕(L)鏈之完整抗體，以及完整抗體之任何抗原結合部分或片段，其具有或保有與由該完整抗體所辨識的抗原標靶分子結合之能力，如scFv、Fab或Fab'2片段，條件是本文所提供的變異Fc多肽或片段包含在該抗體中。因此，本文中之術語"抗體"以最廣泛的意義使用，且包括多株及單株抗體，包括完整抗體以及其功能性(抗原結合)抗體片段，其包含Fc多肽或片段；

如，包含Fc多肽及片段抗原結合(Fab)片段、F(ab')2片段、Fab'片段、Fv片段、重組IgG (rIgG)片段、單鏈抗體片段，包括單鏈可變片段(scFv)，及單結構域抗體(如，sdAb、sdFv、奈米體)片段；例如，預期的實施例包括，但不限於，完整抗體；scFv：Fc融合、scFab：融合、sdAb:Fc融合、sdFv：Fc融合、TriFabs、DART-Fcs、DVD-Igs、雙-雙體、scFv-Fc、taFv-Fc、scFv-CH3融合、scFv-CH2融合、CH3電荷對抗體、DuoBodies、半抗體、IgG (HA-Tf-Fv)等等。該術語包含基因工程化的及/或其它方式修飾形式的免疫球蛋白，如內體(intrabodies)、肽體(peptibodies)、嵌合抗體、全人抗體、人源化抗體及異綴合抗體、多特異性，如，雙特異性抗體、雙體、三體、四體、串聯二-scFv及串聯三-scFv (條件是存在目前揭示的Fc多肽或其片段的變異體)。除非另有說明，否則術語"抗體"應理解為包含其功能性抗體片段，條件是存在目前揭示的Fc多肽或其片段的變異體。該術語還包含完整或全長抗體，包括任何種型或亞型之抗體，包括IgG及其亞型(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgM、IgE、IgA及IgD。

【0165】術語"V_L"或"VL"及"V_H"或"VH"分別意指來自抗體輕鏈及抗體重鏈之可變結合區。在某些實施例中，VL是(κ)種型(本文中亦為"VK")。在某些實施例中，VL是(λ)種型。可變結合區包含分散的、明確定義的亞區，稱為"互補決定區" (CDRs)和"框架區" (FRs)。術語"互補決定區"及"CDR"與"高度可變區"或"HVR"同義，且意指抗體可變區內之胺基酸序列，其通常一起賦予抗體的抗原特異性及/或結合親和力，其中在一級結構中，連續CDRs (即，CDR1及CDR2、CDR2及CDR3)由框架區相互隔開。各可變區中有三個CDRs (HCDR1、HCDR2、HCDR3；LCDR1、LCDR2、LCDR3；亦分別稱作CDRHs及CDRLs)。在某些實施例中，抗體VH包含四個FRs及三個CDRs如下：FR1-HCDR1-FR2-HCDR2-FR3-HCDR3-FR4；及抗體VL包含四個FRs及三個CDRs如下：FR1-LCDR1-FR2-LCDR2-FR3-LCDR3-FR4。通常，VH及VL通過其等各別

的CDRs一起形成抗原結合位點。CDR及框架區之編號，可依照任何已知的方法或方案，如Kabat、Chothia、EU、IMGT及Aho編號方案(見，如，Kabat *et al.*, "Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 5th ed.；Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol. 196*:901-917 (1987))；Lefranc *et al.*, *Dev. Comp. Immunol. 27*:55, 2003; Honegger and Plückthun, *J. Mol. Bio. 309*:657-670 (2001))。

【0166】在某些實施例中，本揭示之多肽或抗體包含抗原結合結構域，其包含VH及VL。在一些實施例中，該VH及該VL包含或由下列序列辨識編號中所述的胺基酸序列構成：(i)分別地，26及27；(ii)分別地，28及29；(iii)分別地，30及31；(iv)分別地，30及33；(v)分別地，32及31；(vi)分別地，32及33；(vii)分別地，34及35；(viii)分別地，43及44；(ix)分別地，32及46；(x)分別地，41及42；或(xi)分別地，47及48。在一些實施例中，多肽或抗體進一步包含κ輕鏈恆定結構域或λ輕鏈恆定結構域。在一些實施例中，多肽或抗體進一步包含CH1。

【0167】在一些實施例中，本揭示之多肽或抗體包含抗原結合結構域，其包含VH及VL，其中該VH及該VL分別地包含或由序列辨識編號：28及29中所述的胺基酸組成，及該多肽或抗體進一步包含(如，IgG1) IgG Fc多肽的變異體，其中該變異體包含下列突變，根據EU編號：(i) M428L、N434S、G236A、L328V及Q295E；(ii) M428L、N434S、G236A、R292P及I377N；(iii) M428L、N434S、G236A及Y300L；(iv) M428L、N434S、G236A、R292P及Y300L；(v) M428L、N434S、G236A、L328V及Q295E，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；(vi) M428L、N434S、G236A、R292P及I377N，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；(vii) M428L、N434S、G236A及Y300L，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；或(viii) M428L、N434S、G236A、R292P及Y300L，其中該多

肽或抗體是無岩藻醣基化的。在一些實施例中，(如，IgG1) IgG Fc多肽的變異體包含基本上由以上(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)或(viii)中之取代突變所組成的胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含κ輕鏈。

【0168】 在一些實施例中，本揭示之多肽或抗體包含抗原決定結構域，其包含VH及VL，其中該VH及該VL分別地包含或由序列辨識編號：43及44中所述的胺基酸序列組成，及該多肽或抗體進一步包含(如，IgG1) IgG Fc多肽的變異體，其中該變異體包含下列突變，根據EU編號：(i) M428L、N434A、G236A、L328V及Q295E；(ii) M428L、N434A、G236A、R292P及I377N；(iii) M428L、N434A、G236A及Y300L；(iv) M428L、N434A、G236A、R292P及Y300L；(v) M428L、N434A、G236A、L328V及Q295E，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；(vi) M428L、N434A、G236A、R292P及I377N，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；(vii) M428L、N434A、G236A及Y300L，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；或(viii) M428L、N434A、G236A、R292P及Y300L，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的。在一些實施例中，IgG Fc多肽之變異體包含基本上由以上(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)或(viii)中之取代突變所組成之胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含κ輕鏈。

【0169】 在一些實施例中，本揭示之多肽或抗體包含抗原結合結構域，其包含VH及VL，其中該VH及該VL分別地包含或由序列辨識編號：43及44中所述的胺基酸序列組成，及該多肽或抗體進一步包含(如，IgG1) IgG Fc多肽的變異體，其中該變異體包含下列突變，根據EU编號：(i) M428L、N434S、G236A、L328V及Q295E；(ii) M428L、N434S、G236A、R292P及I377N；(iii) M428L、N434S、G236A及Y300L；(iv) M428L、N434S、G236A、R292P及Y300L；(v) M428L、N434S、G236A、L328V及Q295E，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；(vi) M428L、N434S、G236A、R292P及I377N，其中該多肽

或抗體是無岩藻醣基化的；(vii) M428L、N434S、G236A及Y300L，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；或(viii) M428L、N434S、G236A、R292P及Y300L，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的。在一些實施例中，IgG Fc多肽之變異體包含基本上由以上(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)或(viii)中之取代突變所組成之胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含κ輕鏈。

【0170】在一些實施例中，本揭示之多肽或抗體包含抗原結合結構域，其包含VH及VL，其中該VH及該VL分別地包含或由序列辨識編號：43及44中所述的胺基酸序列組成，及該多肽或抗體進一步包含(如，IgG1) IgG Fc 多肽的變異體，其中該變異體包含下列突變，根據EU编號：(i) M428L、N434A、G236A、L328V及Q295E；(ii) M428L、N434A、G236A、R292P及I377N；(iii) M428L、N434A、G236A及Y300L；(iv) M428L、N434A、G236A、R292P及Y300L；(v) M428L、N434A、G236A、L328V及Q295E，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；(vi) M428L、N434A、G236A、R292P及I377N，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；(vii) M428L、N434A、G236A及Y300L，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的；或(viii) M428L、N434A、G236A、R292P及Y300L，其中該多肽或抗體是無岩藻醣基化的。在一些實施例中，(如，IgG1) IgG Fc多肽之變異體包含基本上由以上(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)或(viii)中之取代突變所組成之胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含κ輕鏈。

【0171】在某些實施例中，本揭示之抗體包含來自下列非限制性抗體中任一個之抗原結合結構域: 3F8、8H9、、阿巴伏單抗(Abagovomab)、阿昔單抗(Abciximab)、阿比特珠單抗(Abituzumab)、阿利魯單抗(Abrilumab)、阿克托克單抗(Actoxumab)、阿達木單抗(Adalimumab)、阿德木單抗(Adecatumumab)、阿德堪單抗(Aducanumab)、阿非西維單抗(Afasevikumab)、阿非莫單抗

(Afelimomab)、奧法木單抗(Afutuzumab)、培化阿珠單抗(Alacizumab pegol)、ALD518、阿侖單抗(Alemtuzumab)、阿利庫單抗(Alirocumab)、噴替酸阿妥莫單抗(Altumomab pentetate)、阿麥妥昔單抗(Amatuximab)、馬安那莫單抗(Anatumomab mafenatox)、雷星阿奈妥單抗(Anetumab ravtansine)、阿尼富路單抗(Anifrolumab)、安蘆珠單抗(Anrukinzumab)、阿泊珠單抗(Apolizumab)、阿西莫單抗(Arcitumomab)、阿斯庫昔單抗(Ascrinvacumab)、阿塞珠單抗(Aselizumab)、阿特珠單抗(Atezolizumab)、阿替奴單抗(Atinumab)、阿托珠單抗(Atlizumab)、阿托木單抗(Atorolimumab)、阿維單抗(Avelumab)、巴匹珠單抗(Bapineuzumab)、巴利昔單抗(Basiliximab)、巴維昔單抗(Bavituximab)、貝妥莫單抗(Bectumomab)、貝戈羅單抗(Begelomab)、貝利木單抗(Belimumab)、貝那珠單抗(Benralizumab)、柏替木單抗(Bertilimumab)、貝索單抗(Besilesomab)、貝伐珠單抗(Bevacizumab)、貝茨羅特斯單抗(Bezlotoxumab)、比西單抗(Biciromab)、比瑪格魯單抗(Bimagrumab)、拜莫克珠單抗(Bimekizumab)、比代珠單抗美登木素(Bivatuzumab mertansine)、布來魯單抗(Bleselumab)、博納吐單抗(Blinatumomab)、布隆妥維單抗(Blontuvetmab)、布洛索單抗(Blosozumab)、伯考賽珠單抗(Bococizumab)、布拉茲庫單抗(Brazikumab)、布妥昔單抗維多汀(Brentuximab vedotin)、布雷奴單抗(Briakinumab)、布羅蘆單抗(Brodalumab)、布羅魯珠單抗(Brolucizumab)、波替妥珠單抗(Brontictuzumab)、布洛蘇單抗(Burosumab)、卡比萊珠單抗(Cabiralizumab)、卡那單抗(Canakinumab)、坎妥珠單抗美登木素(Cantuzumab mertansine)、雷星坎妥珠單抗(Cantuzumab ravtansine)、卡普拉西珠單抗(Caplacizumab)、卡羅單抗噴地肽(Capromab pendetide)、卡魯單抗(Carlumab)、卡羅妥昔單抗(Carotuximab)、卡妥索單抗(Catumaxomab)、cBR96-阿黴素(cBR96-doxorubicin)免疫綴合物、西利珠單抗(Cedelizumab)、瑟妥珠單抗阿姆白介素(Cergutuzumab amunaleukin)、培化賽妥

珠單抗(Certolizumab pegol)、西妥昔單抗(Cetuximab)、泊西他妥珠單抗(Citatuzumab bogatox)、西妥木單抗(Cixutumumab)、克拉扎珠單抗(Clazakizumab)、克立昔單抗(Clenoliximab)、克伐珠單抗泰坦(Clivatuzumab tetraxetan)、考曲妥珠單抗(Codrituzumab)、雷星考妥甘單抗(Coltuximab ravtansine)、可那木單抗(Conatumumab)、扣西珠單抗(Concizumab)、CR6261、克雷內治單抗(Crenezumab)、克洛特單抗(Crotedumab)、達西珠單抗(Dacetuzumab)、達利珠單抗(Daclizumab)、達洛珠單抗(Dalotuzumab)、培化達匹利珠單抗(Dapirolizumab pegol)、達雷木單抗(Daratumumab)、德克特單抗(Dectrekumab)、登西珠單抗(Demcizumab)、地寧妥珠單抗莫福汀(Denintuzumab mafodotin)、地諾單抗(Denosumab)、德帕珠單抗莫福汀(Depatuxizumab mafodotin)、德羅妥昔單抗生物素(Derlotuximab biotin)、地莫單抗(Detumomab)、達妥昔單抗(Dinutuximab)、地達夫單抗(Diridavumab)、冬麻羅單抗(Domagrozumab)、阿托度單抗(Dorlimomab aritox)、卓齊妥單抗(Drozitumab)、度利戈妥單抗(Duligotumab)、度匹魯單抗(Dupilumab)、度伐魯單抗(Durvalumab)、度斯吉妥單抗(Dusigitumab)、依美昔單抗(Ecromeximab)、艾庫組單抗(Eculizumab)、埃巴單抗(Edobacomab)、依決洛單抗(Edrecolomab)、依法珠單抗(Efalizumab)、依夫單抗(Efungumab)、依德魯單抗(Eldelumab)、依更妥單抗(Elgemtumab)、埃羅妥珠單抗(Elotuzumab)、艾西莫單抗(Elsilimomab)、依麻特珠單抗(Emactuzumab)、依米特珠單抗(Emibetuzumab)、艾美珠單抗(Emicizumab)、依納伐妥珠單抗 (Enavatuzumab)、恩諾單抗維多汀(Enfortumab vedotin)、培化恩莫單抗(Enlimomab pegol)、依諾妥珠單抗(Enoblituzumab)、依諾珠單抗(Enokizumab)、依諾替庫單抗(Enoticumab)、恩西妥昔西單抗(Ensituximab)、西依匹莫單抗(Epitumomab cituxetan)、依帕珠單抗(Epratuzumab)、厄瑞奴單抗(Erenumab)、埃利珠單抗(Erlizumab)、厄馬索單抗

(Ertumaxomab)、埃達珠單抗(Etaracizumab)、伊妥珠單抗(Etrolizumab)、依凡納單抗(Evinacumab)、依羅庫單抗(Evolocumab)、艾韋單抗(Exbivirumab)、法索單抗(Fanolesomab)、法拉莫單抗(Faralimomab)、法勒珠單抗(Farletuzumab)、法西奴單抗(Fasinumab)、FBTA05、非維珠單抗(Felvizumab)、非紮奴單抗(Fezakinumab)、菲巴珠單抗(Fibatuzumab)、芬克拉妥珠單抗(Ficlatuzumab)、芬妥木單抗(Figitumumab)、弗瑞單抗(Firivumab)、弗拉伏妥單抗(Flanvotumab)、弗樂提單抗(Fletikumab)、芳妥珠單抗(Fontolizumab)、佛拉魯單抗(Foralumab)、佛拉韋蘆單抗(Foravirumab)、夫蘇木單抗(Fresolimumab)、弗拉奴單抗(Fulranumab)、伏妥昔單抗(Futuximab)、加利珠單抗(Galcanezumab)、加利昔單抗(Galiximab)、甘尼妥單抗(Ganitumab)、甘特珠單抗(Gantenerumab)、加維莫單抗(Gavilimomab)、吉妥單抗奧佐米星(Gemtuzumab ozogamicin)、吉沃珠單抗(Gevokizumab)、吉瑞昔單抗(Girentuximab)、格萊木單抗維多汀(Glembatumumab vedotin)、戈利木單抗(Golimumab)、高密昔單抗(Gomiliximab)、古塞庫單抗(Guselkumab)、伊巴利珠單抗(Ibalizumab)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、伊克蘆庫單抗(Icrucumab)、依達賽珠單抗(Idarucizumab)、伊戈伏單抗(Igovomab)、IMAB362、尹馬魯單抗(Imalumab)、英西單抗(Imciromab)、尹戈妥珠單抗(Imgatuzumab)、尹卡單抗(Inclacumab)、英達妥昔單抗雷星(Indatuximab ravtansine)、依坦希單抗維多汀(Indusatumab vedotin)、英彼利珠單抗(Inebilizumab)、英夫利昔單抗(Infliximab)、伊諾莫單抗(Inolimomab)、英妥珠單抗奧佐米星(Inotuzumab ozogamicin)、英妥木單抗(Intetumumab)、伊匹木單抗(Ipilimumab)、伊妥木單抗(Iratumumab)、伊撒西單抗(Isatuximab)、伊托珠單抗(Itolizumab)、伊克塞珠單抗(Ixekizumab)、凱利昔單抗(Keliximab)、拉貝珠單抗(Labetuzumab)、蘭帕珠單抗(Lampalizumab)、蘭納德單抗體(Lanadelumab)、蘭德珠單抗(Landogrozumab)、拉瑞妥昔單抗恩他新

(Laprituximab emtansine)、來金珠單抗(Lebrikizumab)、來馬索單抗(Lemalesomab)、蘭達麗珠單抗(Lendalizumab)、倫珠單抗(Lenzilumab)、樂地單抗(Lerdelimumab)、來沙木單抗(Lexatumumab)、利韋單抗(Libivirumab)、利法珠單抗維多汀(Lifastuzumab vedotin)、利格珠單抗(Ligelizumab)、利洛單抗賽塔坦(Lilotomab satetraxetan)、林妥珠單抗(Lintuzumab)、利利單抗(Lirilumab)、羅戴西珠單抗(Lodelcizumab)、洛克弗單抗(Lokivetmab)、洛妥珠單抗美登木素(Lorvotuzumab mertansine)、魯卡妥木單抗(Lucatumumab)、培化魯利珠單抗(Lulizumab pegol)、魯昔單抗(Lumiliximab)、魯姆珠單抗(Lumretuzumab)、MABpl、馬帕妥木單抗(Mapatumumab)、馬格土希單抗 (Margetuximab)、馬司莫單抗(Maslimomab)、馬妥珠單抗 (Matuzumab)、馬利木單抗(Mavrilimumab)、美泊利單抗(Mepolizumab)、美替木單抗(Metelimumab)、米拉珠單抗(Milatuzumab)、明瑞莫單抗(Minretumomab)、米維妥昔單抗索拉素(Mirvetuximab soravtansine)、米妥莫單抗(Mitumomab)、莫加木珠單抗(Mogamulizumab)、莫納利珠單抗(Monalizumab)、莫洛利單抗(Morolimumab)、莫他珠單抗(Motavizumab)、莫西妥莫單抗帕蘇多毒素(Moxetumomab pasudotox)、莫羅單抗-CD3 (Muromonab-CD3)、那可單抗塔芬毒素(Nacolomab tafenatox)、 那米魯單抗(Namilumab)、他那莫單抗衣塔芬毒素(Naptumomab estafenatox)、那妥昔單抗恩他新(Naratuximah emtansine)、納妥單抗(Narnatumab)、那他珠單抗(Natalizumab)、那西珠單抗(Navicixizumab)、納弗單抗(Navivumab)、奈巴庫單抗(Nebacumab)、奈昔木單抗(Necitumumab)、奈莫利珠單抗(Nemolizumab)、奈瑞莫單抗(Nerelimomab)、耐斯伐庫單抗(Nesvacumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab)、尼伏魯單抗(Nivolumab)、疏諾莫單抗美培坦(Nofetumomab merpentan)、奧托昔單抗(Obiltoxaximab)、奧托珠單抗(Obinutuzumab)、奧卡拉妥珠單抗(Ocaratuzumab)、奧瑞珠單抗(Ocrelizumab)、

奧度莫單抗(Odulimomab)、奧法妥木單抗(Ofatumumab)、奧拉妥單抗(Olaratumab)、奧洛珠單抗(Olokizumab)、奧馬珠單抗(Omalizumab)、奧納妥珠單抗(Onartuzumab)、歐土希珠單抗(Ontuxizumab)、奧匹奴單抗(Opicinumab)、奧珠單抗莫那毒素(Oportuzumab monatox)、奧戈伏單抗(Oregovomab)、奧替庫單抗(Orticumab)、奧特利昔珠單抗(Otelixizumab)、奧特魯單抗(Otlertuzumab)、奧昔魯單抗(Oxelumab)、奧紮尼珠單抗(Ozanezumab)、奧左拉珠單抗(Ozoralizumab)、帕吉巴昔單抗(Pagibaximab)、帕利珠單抗(Palivizumab)、帕莫樂單抗(Pamrevlumab)、帕木單抗(Panitumumab)、潘科曼單抗(Pankomab)、帕諾庫單抗(Panobacumab)、巴薩妥珠單抗(Parsatuzumab)、帕考珠單抗(Pascolizumab)、帕束妥昔珠單抗(Pasotuxizumab)、帕特克珠單抗(Pateclizumab)、帕曲妥單抗(Patritumab)、彭布利單抗(Pembrolizumab)、培妥莫單抗(Pemtumomab)、培拉珠單抗(Perakizumab)、培妥珠單抗(Pertuzumab)、培克珠單抗(Pexelizumab)、皮地珠單抗(Pidilizumab)、匹那珠單抗維多汀(Pinatuzumab vedotin)、平妥莫單抗(Pintumomab)、普拉庫魯單抗(Placulumab)、帕洛利珠單抗(Plozalizumab)、泊咖麗珠單抗(Pogalizumab)、泊拉珠單抗維多汀(Polatuzumab vedotin)、泊尼珠單抗(Ponezumab)、普利扎麗珠單抗(Prezalizumab)、普立昔單抗(Priliximab)、普立托昔單抗(Pritoxaximab)、普立妥木單抗(Pritumumab)、PRO 140 aka來龍單抗(leronlimab)、奎利珠單抗(Quilizumab)、雷妥莫單抗(Racotumomab)、雷得妥單抗(Radretumab)、雷韋單抗(Rafivirumab)、拉潘西珠單抗(Ralpancizumab)、雷莫蘆單抗(Ramucirumab)、雷珠單抗(Ranibizumab)、雷西庫單抗(Raxibacumab)、雷凡珠單抗(Refanezumab)、瑞加韋單抗(Regavirumab)、瑞利珠單抗(Reslizumab)、利妥木單抗(Rilotumumab)、利努單抗(Rinucumab)、利散吉珠單抗(Risankizumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、培化利伐巴珠單抗(Rivabazumab pegol)、羅妥木單抗

(Robatumumab)、羅度單抗 (Roledumab)、羅莫索珠單抗(Romosozumab)、羅利珠單抗 (Rontalizumab)、洛伐妥單抗特司林(Rovalpituzumab tesirine)、羅維珠單抗(Rovelizumab)、魯利珠單抗(Ruplizumab)、妥珠單抗格维他(Sacituzumab govitecan)、沙馬珠單抗(Samalizumab)、薩佩麗珠單抗(Sapelizumab)、沙里魯單抗(Sarilumab)、沙妥莫單抗噴地肽(Satumomab pendetide)、司庫奴單抗(Secukinumab)、司里班妥單抗(Seribantumab)、司托昔抗(Setoxaximab)、司韋單抗(Sevirumab)、SGN-CD19A、SGN-CD33A、西羅珠單抗(Sibrotuzumab)、西法木單抗(Sifalimumab)、西妥昔單抗(Siltuximab)、西妥珠單抗(Simtuzumab)、西利珠單抗(Siplizumab)、西蘆庫單抗(Sirukumab)、維索菲妥單抗維多汀(Sofituzumab vedotin)、索蘭珠單抗(Solanezumab)、索利托單抗(Solitomab)、索普昔單抗(Sonepcizumab)、松妥珠單抗(Sontuzumab)、索托維單抗(Sotrovimab)、司他木魯單抗(Stamulumab)、硫索單抗(Sulesomab)、蘇韋珠單抗(Suvizumab)、他巴魯單抗(Tabalumab)、他卡妥珠單抗泰坦(Tacatuzumab tetraxetan)、他度珠單抗(Tadocizumab)、他利珠單抗(Talizumab)、他木弗單抗(Tamtuvetmab)、他尼珠單抗(Tanezumab)、帕他莫單抗帕普毒素(Taplitumomab paptox)、他瑞妥單抗(Tarextumab)、替非珠單抗(Tefibazumab)、替利莫單抗阿利毒素(Telimomab aritox)、替妥莫單抗(Tenatumomab)、替奈昔單抗(Teneliximab)、替利珠單抗(Teplizumab)、替妥木單抗(Teprotumumab)、司他洛單抗(Tesidolumab)、替妥洛明單抗(Tetulomab)、特則培單抗(Tezepelumab)、TGN1412、替西木單抗(Ticilimumab)、替加珠單抗(Tigatuzumab)、替拉珠單抗(Tildrakizumab)、替莫魯單抗(Timolumab)、替索單抗維多汀(Tisotumab vedotin)、TNX-650、托珠單抗(Tocilizumab)、托拉珠單抗(Toralizumab)、托薩托單抗 (Tosatoxumab)、托西莫單抗(Positumomab)、托韋妥單抗(Tovetumab)、特拉羅奴單抗(Tralokinumab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、曲妥珠單抗恩他新

(Trastuzumab emtansine)、TRBS07、曲加珠單抗(Tregalizumab)、曲美木單抗(Tremelimumab)、曲弗單抗(Trevogrumab)、妥可妥珠單抗西莫白介素(Tucotuzumab celmoleukin)、妥韋單抗(Tuvirumab)、優利妥昔單抗(Ublituximab)、烏克普魯單抗(Ulocuplumab)、優瑞魯單抗(Urelumab)、優托珠單抗(Urtoxazumab)、優特克單抗(Ustekinumab)、烏托米單抗(Utomilumab)、凡達斯單抗搭利素(Vadastuximab talirine)、維凡多魯單抗維多汀(Vandortuzumab vedotin)、萬替珠單抗(Vantictumab)、凡諾西珠單抗(Vanucizumab)、伐昔單抗(Vapaliximab)、萬利魯單抗(Varlilumab)、伐特珠單抗(Vatelizumab)、維多珠單抗(Vedolizumab)、維妥珠單抗(Veltuzumab)、維帕莫單抗(Vepalimomab)、維森庫單抗(Vesencumab)、維西珠單抗(Visilizumab)、弗巴利珠單抗(Vobarilizumab)、伏洛昔單抗(Volociximab)、伏妥土珠單抗莫福汀(Vorsetuzumab mafodotin)、伏妥昔單抗(Votumumab)、珍妥珠單抗(Xentuzumab)、紮蘆木單抗(Zalutumumab)、紮木單抗(Zanolimumab)、扎妥昔單抗(Zatuximab)、齊拉木單抗(Ziralimumab)、佐莫單抗阿利毒素(Zolimomab aritox)及其組合。

【0172】在一些實施例中，該多肽或抗體包含IgG1同種型。在某些實施例中，該多肽或抗體包含IgG1m17同種異型、IgG1m17,1同種異型、IgG1m3同種異型或IgG1m3,1同種異型。

【0173】在一些實施例中，該IgG Fc多肽之變異體相對於野生型或親代IgG Fc多肽，不含任何其它胺基酸取代。在其它實施例中，該IgG Fc多肽之變異體相對於野生型或親代IgG Fc多肽，包含至多：20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個或1個額外的胺基酸取代，其中該額外的胺基酸取代中之一或多個任擇地包含保留型胺基酸取代。在其它實施例中，IgG Fc多肽之變異體與野

生型或親代IgG Fc多肽具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少96%或至少97%的一致性。

【0174】在某些實施例中，VH及IgG Fc多肽的變異體包含在重鏈中，且該重鏈包含VH-CH1-CH2-CH3。在某些實施例中，VL包含在輕鏈中，其進一步包含(如 IgG1) κ輕鏈。在其他實施例中，VL包含在輕鏈中，其進一步包含(如，IgG1) λ輕鏈。

【0175】"Fab" (抗原結合片段)是抗體的一部分，其會與抗原結合且包括重鏈中透過鏈間雙硫鍵與輕鏈連接之可變區及CH1。各Fab片段就抗原結合而言是單價的，即其具有單個抗原結合位點。胃蛋白酶處理抗體產生單個大型F(ab')2片段，其大致上對應於二個雙硫鍵連接的Fab片段，具有二價抗原結合活性且仍能夠與抗原交聯。Fab及F(ab')2二者均為"抗原結合片段"的例子。Fab'片段與Fab片段差在CH1結構域的羧基端具有額外幾個殘基，包括來自抗體鉸鏈區之一或多個半胱胺酸。Fab'-SH在本文中稱作Fab'，其中恆定結構域中之半胱胺酸殘基帶有游離硫醇基團。F(ab')2抗體片段最初的產生是成對的Fab'片段，其間具有鉸鏈半胱胺酸。抗體片段的其它化學偶合也是已知的。

【0176】"Fv"是小型的抗體片段，其含有完整的抗原辨識及抗原結合位點。此片段通常由一個重鏈及一個輕鏈的可變區結構域之二聚體以緊密、非共價方式組成。然而，即使單個可變結構域(或Fv的一半，僅包含三個對抗原具特異性之CDRs)具有辨識及結合抗原之能力，但親和力通常比整個結合位點低。

【0177】"單鏈Fv"亦縮寫為"sFv"或"scFv"，是抗體片段，其包含連接成單個多肽鏈之V_H及V_L抗體結構域。在一些實施例中，該scFv多肽包含位在V_H與V_L結構域之間且將其等連接起來之多肽連接子，其使得scFv能保有或形成用於抗原結合所需的結構。此一胜肽連接子可使用此領域中已熟知的標準技術併入

融合多肽中。額外地或可選擇地，Fv可具有在VH與VL之間形成並穩定VH與VL的雙硫鍵。有關scFv之回顧，見Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994); Borrebaeck 1995, *infra*.。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含scFv，其包含VH結構域、VL結構域及連接該VH結構域與該VL結構域之胜肽連接子。在特定實施例中，scFv包含通過胜肽連接子與VL結構域連接之VH結構域，該scFv可為VH-連接子-VL方向或VL-連接子-VH方向。本揭示之任一個scFv可經工程化，使得該VL結構域之C端通過短肽序列與該VH結構域之N端連接，或反之亦然(即，(N)VL(C)-連接子-(N)VH(C)或(N)VH(C)-連接子-(N)VL(C)。可選擇地，在一些實施例中，連接子可連接至該VH結構域、該VL結構域或二者之N端部分或端部。scFvs可包含在與本揭示之Fc變異體或抗體之融合中，或與其連接或綴合。

【0178】 在一些實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置328的纈胺酸(V)及在EU位置295的麩胺酸(E)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0179】 在其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置230的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0180】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺

酸(P)及在EU位置377的天冬醯胺酸(N)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0181】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置334的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合的突變，如本文中所述的那些。

【0182】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0183】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0184】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0185】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置420的纈胺

酸(V)、在EU位置446的麩胺酸(E)及在EU位置309的蘇胺酸(T)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0186】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0187】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0188】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置300的白胺酸(L)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0189】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置345的離胺酸(K)、在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置235的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0190】 在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置272的精胺酸(R)、在EU位置309的蘇胺酸(T)、在EU位置219的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它

可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0191】在又其它實施例中，提供種一抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的酪胺酸(Y)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0192】在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的色胺酸(W)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0193】在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)，其中該IgG Fc多肽或其片段，及任擇地該多肽，是無岩藻醣基化的，且其中，進一步任擇地，該變異體包含在EU位置330的白胺酸(L)及在EU位置332的麩胺酸(E)，其中，在又進一步任擇地，該變異體在EU位置239處不含天冬胺酸(D)，且甚至進一步任擇地，包含在EU位置239的絲胺酸(S)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0194】在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置243的白胺酸(L)、在EU位置446的麩胺酸(E)、在EU位置396的白胺酸(L)及在EU位置267的麩胺酸(E)。在某些進一步的實施例中，存在突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的。

【0195】在又其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置239的天冬

胺酸(D)、在EU位置332的麩胺酸(E)、在EU位置428的白胺酸(L)及在EU位置434的絲胺酸(S)或丙胺酸(A)。

【0196】 在其它實施例中，提供一種抗體，其包含IgG (如，IgG1的) Fc的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置239的天冬胺酸(D)及在EU位置268的麩胺酸(E)。

【0197】 在一些實施例中，該抗體進一步包含突變M428L及N434S，或突變M428L及N434A，或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。

【0198】 在某些實施例中，該抗體是無岩藻醣基化的。

【0199】 在目前揭示的多肽或抗體之任一個中，該變異Fc或其片段可衍生自IgG1同種型、IgG2同種型、IgG3同種型或IgG4同種型。在某些實施例中，該變異體係衍生自人Fc或其片段，或衍生自人抗體重鏈或其片段。在進一步的實施例中，該變異體係衍生自人IgG1同種型、人IgG2同種型、人IgG3同種型或人IgG3同種型。在特定實施例中，該變異體係衍生自人IgG1同種型。

【0200】 多肽、CH2、Fc、CH3、Fc片段或部分，或抗體，可為任何同種異型或同種異型之組合。“同種異型”是指IgG亞類之間發現等位基因變異。例如，同種異型可包含G1m1 (或G1m(a))、G1m2 (或G1m(x))、G1m3 (或G1m(f))、G1m17 (或Gm(z))m)、G1m27及/或G1m28 (G1m27及G1m28被描述為“alloallotypes”)。

【0201】 G1m3及G1m17同種異型位在CH1結構域中相同的位置處(根據EU編號位置214)。G1m3包含R214 (EU)，而G1m17包含K214 (EU)。G1m1同種異型位在CH3結構域中(位置356及358 (EU))，且意指E356D及M358L之置換。G1m2同種異型是指以甘胺酸置換位置431 (EU)中之丙胺酸。G1m同種異型、alloallotypes及其特性是此領域中已知的且在例如下列中已有描述：

www.imgt.org/IMGTrepertoire/Proteins/allotypes/human/IGH/IGHC/G1m_allotypes.html及Lefranc, M.-P. and Lefranc, G. Human Gm, Km and Am allotypes and their molecular characterization: a remarkable demonstration of polymorphism In: B. Tait, F. Christiansen (Eds.), Immunogenetics, chap. 34, Humana Press, Springer, New York, USA. Methods Mol. Biol. 2012; 882, 635-680. PMID: 22665258, LIGM: 406，其內容及同種異型及同種異型之資訊通過引用併入本文。

【0202】G1m1同種異型可結合與，例如，G1m3、G1m17、G1m27、G1m2及/或G1m28同種異型。在一些實施例中，同種異型是G1m3、無G1m1(G1m3,-1)。在一些實施例中，同種異型是G1m17,1同種異型。在一些實施例中，同種異型是G1m3,1。在一些實施例中，同種異型是G1m17、無G1m1(G1m17,-1)。任擇地，此等同種異型可結合(或不結合)與G1m2、G1m27或G1m28同種異型。例如，同種異型可為G1m17,1,2。

【0203】在一些實施例中，本揭示之多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分，或抗體，包含G1m3同種異型或G1m3,1同種異型。在一些實施例中，本揭示之多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分，或抗體，包含G1m3同種異型且包含M428L及N434S或M428L及N434A突變或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在一些實施例中，本揭示之多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分，或抗體，包含G1m3,1同種異型且包含M428L及N434S或M428L及N434A突變或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文中所述的那些。在一些實施例中，本揭示之多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分，或抗體，包含G1m17,1同種異型。在一些實施例中，本揭示之多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分，或抗體，包含G1m17,1同種異型且包含M428L及N434S或M428L及N434A突變或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文進一步所述。

【0204】在一些實施例中，本揭示之多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分，或

抗體：(i)能夠與人Fc γ RIIIa結合，其中該人Fc γ RIIIa包含V158、F158或二者；(ii)能夠與人Fc γ RIIIb結合；(iii)能夠與人FcRn結合，任擇地在pH 6下；(iv)能夠與人補體組分1q (C1q)結合，任擇地相對於包含參考Fc多肽之抗體之結合(或相對於參考多肽、CH2、Fc、Fc片段或其部分之結合)，結合增加超過1倍、至少2倍、至少3倍或至少4倍；(v)跟下列相比，具有較高的Tm及/或生產力價較高，及/或能夠以較高的親和力及/或親合力與人Fc γ RIIa (任擇地，H131及/或R131)結合，及/或能夠以較低的親和力及/或親合力與人Fc γ RIIb結合：(1)包含人IgG1 Fc之參考抗體(或參考多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分)，其包含胺基酸取代G236A、S239D、A330L及I330E (EU編號)，其中該參考抗體之Fc中相對於野生型人IgG1 Fc，任擇地不含任何其它胺基酸取代，(2)包含人IgG1 Fc之參考抗體(或參考多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分)，其包含胺基酸取代G236A、A330L及I330E (EU編號)，其中該參考抗體(或參考多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分)任擇地(a)進一步包含M428L及N434S或M428L及N434A突變或任何其它可增強與人FcRn的結合之突變，如本文所述的那些，及/或(b)相對於該野生型人IgG1 Fc，在該Fc中不含任何其它胺基酸取代，及/或(c)不含S239D突變，(3)包含人IgG1 Fc之參考抗體(或參考多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分)，其包含胺基酸取代G236A或G236S (EU編號)，及任擇地相對於野生型人IgG1 Fc，在該Fc中不含任何其它胺基酸取代，(4)包含人IgG1 Fc之參考抗體(或參考多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分)，其包含胺基酸取代A330L及I332E (EU編號)，其中該參考抗體(或參考多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分)任擇地相對於野生型人IgG1 Fc，在該Fc中不含任何其它胺基酸取代；及/或(5)包含野生型人IgG1 Fc之參考抗體(或參考多肽、CH2、Fc、Fc片段或部分)；(vi)能夠促進宿主細胞中透過Fc γ Ra的傳訊，其中，任擇地，(a)跟由參考抗體促進的傳訊相比，傳訊增加及/或(b)其中該Fc γ Ra包含Fc γ RIIa H131、Fc γ RIIa R131、Fc γ RIIIa V158、Fc γ RIIIa

F158或其任何組合；(vii)能夠促進抗體依賴性細胞毒性(ADCC)；(viii)能夠促進抗體依賴性吞噬作用(ADCP)；(ix)能夠促進補體依賴性細胞毒性(CDC)；(x)能夠形成免疫複合物；或(xi) (i)-(x)中之任何組合。

【0205】 在一些實施例中，抗體(或多肽)之變異Fc進一步包含一或多個修飾，其跟下列相比，與人FcRn的結合增強：(1)包含野生型人IgG1 Fc多肽之參考抗體及/或(2)不含該一或多個修飾之抗體。在某些實施例中，增強與人FcRn的結合之修飾包含下列取代突變中之一或多個：M428L；N434S；N434H；N434A；N434S；M252Y；S254T；T256E；T250Q；P257I Q311I；D376V；T307A；E380A (EU編號)。在某些實施例中，突變包含M428L/N434S (在本文中亦稱作"MLNS"或"LS")。在某些實施例中，突變包含M428L/N434A (在本文中亦稱作"MLNA"或"LA")。在某些實施例中，突變包含M252Y/S254T/T256E。在某些實施例中，突變包含T250Q/M428L。在某些實施例中，突變包含P257I/Q311I。在某些實施例中，突變包含P257I/N434H。在某些實施例中，突變包含D376V/N434H。在某些實施例中，突變包含T307A/E380A/N434A。在一些實施例中，增強與該人FcRn的結合之一或多個修飾包含下列之胺基酸取代：(i) M428L/N434S ； (ii) M252Y/S254T/T256E ； (iii) T250Q/M428L ； (iv) P257I/Q311I ； (v) P257I/N434H ； (vi) D376V/N434H ； (vii) T307A/E380A/N434A；(viii) M428L/N434A；或(ix) (i)-(viii)中之任何組合。

【0206】 在一些實施例中，提供一種抗體，其在人IgG1重鏈中包含(i)-(xvii)之任一個中所述的胺基酸突變：(i) G236A、L328V及Q295E；(ii) G236A、P230A及Q295E；(iii) G236A、R292P及I377N；(iv) G236A、K334A及Q295E；(v) G236S、R292P及Y300L；(vi) G236A及Y300L；(vii) G236A、R292P及Y300L；(viii) G236S、G420V、G446E及L309T；(ix) G236A及R292P；(x) R292P及Y300L；(xi) G236A及R292P；(xii) Y300L；(xiii) E345K、

G236S、L235Y及S267E；(xiv) E272R、L309T、S219Y及S267E；(xv) G236Y；(xvi) G236W；(xvii) F243L、G446E、P396L及S267E，其中胺基酸殘基之編號是依照Kabat中所述的EU索引。在某些進一步的實施例中，該抗體包含M428L及N434S突變或M428L及N434A突變。

【0207】 在一些實施例中，提供一種多肽，其包含人IgG1重鏈之至少一部分，包含(i)-(xvii)之任一個中所述的胺基酸突變：(i) G236A、L328V及Q295E；(ii) G236A、P230A及Q295E；(iii) G236A、R292P及I377N；(iv) G236A、K334A及Q295E；(v) G236S、R292P及Y300L；(vi) G236A及Y300L；(vii) G236A、R292P及Y300L；(viii) G236S、G420V、G446E及L309T；(ix) G236A及R292P；(x) R292P及Y300L；(xi) G236A及R292P；(xii) Y300L；(xiii) E345K、G236S、L235Y及S267E；(xiv) E272R、L309T、S219Y及S267E；(xv) G236Y；(xvi) G236W；(xvii) F243L、G446E、P396L及S267E，其中胺基酸殘基之編號是依照Kabat中所述的EU索引。

【0208】 在一些實施例中，該抗體或多肽進一步包含一或多個可增強與人FcRn的結合之突變，如M428L及N434S突變或M428L及N434A突變。

【0209】 在一些實施例中，該抗體或多肽包含序列辨識編號：6-23及45之任一個中所述的胺基酸序列，或其變異體，如，其進一步包含一或多個可增強與人FcRn的結合之突變，如M428L及N434S突變或M428L及N434A突變。

【0210】 在目前揭示的實施例之任一個中，跟參考野生型IgG Fc相比，抗體之變異Fc可不含任何額外的突變。

【0211】 在目前揭示的實施例之任一個中，抗體能夠特異性地與下列結合：(i)由病原體(如，病毒、細菌、寄生蟲、真菌)或由受該病原體感染的細胞表現或產生的標靶(如，抗原)，其中，任擇地，該病原體包含病毒且該病毒包含：冠狀病毒；β冠狀病毒；沙貝冠狀病毒(sarbecovirus)；艾姆貝冠狀病毒

(embecovirus)；諾貝冠狀病毒(nobecovirus)；梅貝冠狀病毒(merbecovirus)；間質肺炎病毒(metapneumovirus)；海貝冠狀病毒(hibecovirus)；SARS-CoV-2；B型肝炎病毒；D型肝炎病毒；C型肝炎病毒；巨細胞病毒；A型流感病毒；B型流感病毒；人免疫缺陷病毒；呼吸道病毒；呼吸道融合病毒；茲卡病毒；狂犬病病毒；登革熱病毒；黃病毒；伊波拉病毒；鼻病毒；或其任何組合；(ii)由腫瘤細胞，任擇地癌細胞或增生或過度增生疾病之細胞表現及/或細胞表面上表現的標靶(如，抗原)；(iii)與自體免疫疾病關聯的標靶(如，抗原)；(iv)與神經退化性疾病(如，τ、α-突觸核蛋白、類澱分蛋白-β等等)關聯的標靶(如，抗原)；(v)免疫系統傳訊分子，如細胞激素；(vi)與炎症關聯的標靶(如，抗原)；(vii)與非感染性疾病關聯的標靶(如，抗原)；或(viii) (i)-(vii)中之任何組合。

【0212】在一些實施例中，本揭示之抗體特異性地與下列標靶中之一或多個結合：β-類澱粉蛋白、4-1BB、5AC、5T4、甲型胎兒蛋白、血管生成素、AOC3、B7-H3、BAFF、c-MET、c-MYC、C242抗原、C5、CA-125、CCL11、CCR2、CCR4、CCR5、CD4、CD8、CD11、CD18、CD125、CDl40a、CD127、CD15、CD152、CD140、CD19、CD2、CD20、CD22、CD23、CD25、CD27、CD274、CD276、CD28、CD3、CD30、CD33、CD37、CD38、CD4、CD40、CD41、CD44、CD47、CD5、CD51、CD52、CD56、CD6、CD74、CD80、CEA、CFD、CGRP、CLDN、CSF1R、CSF2、CTGF、CTLA-4、CXCR4、CXCR7、DKK1、DLL3、DLL4、DR5、EGFL7、EGFR、EPCAM、ERBB2、ERBB3、FAP、FGF23、FGFR1、GD2、GD3、GDF-8、GPNMB、GUCY2C、HER1、HER2、HGF、HIV-l、HSP90、ICAM-l、IFN-a、IFN-g、IgE、CD221、IGF1、IGF2、IGHE、IL-l、IL2、IL-4、IL- 5、IL-6、IL-6R、IL-9、IL-12 IL-15、IL-15R、IL-17、IL-13、IL-18、E,-Ib、IL-22、IL-23、IL23A、整合素、ITGA2、IGTB2、路易斯-Y抗原、LFA-l、LOXL2、LTA、

MCP-1、MIF、MS5A1、MUC1、MUC16、MSLN、肌抑素、MMP超家族、NCA-90、NFG、NOGO-A、Notch 1、NRP1、OX-40、OX-40L、P2X超家族、PCSK9、PD-1、PD-L1、PDCD1、PDGF-R、RANKL、RHD、RON、TRN4、血清白蛋白、SDC1、SLAMF7、SIRPa、SOST、SHP1、SHP2、STEAP1、TAG-72、TEM1、TIGIT、TFPI、TGF-b、TNF-a、TNF超家族、TRAIL超家族、類鐸受體、WNT超家族、VEGF-A、VEGFR-1、VWF、巨細胞病毒(CMV)、呼吸道融合病毒(RSV)、B型肝炎、C型肝炎、A型流感血球凝集素、狂犬病病毒、HIV病毒、單純疱疹病毒及其組合。其它標靶或抗原可在美國專利案9803023、美國專利案9663582及US20170349662中找到，其等之內容併入本文。

【0213】在一些實施例中，癌症係選自實體癌及血液惡性腫瘤。在某些實施例中，該抗原係選自ROR1、CD19、CD20、CD22、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-40、GD2、GD3、HPV E6、HPV E7、HER2、L1-CAM、路易斯A、路易斯Y、MUC1、MUC16、PSCA、PSMA、CD56、CD23、CD24、CD30、CD33、CD37、CD44v7/8、CD38、CD56、CD123、CA125、c-MET、FcRH5、WT1、葉酸受體α、VEGF-α、VEGFR1、VEGFR2、IL-13Rα2、IL-11Rα、MAGE-A1、MAGE-A3、MAGE-A4、SSX-2、PRAME、HA-1、核心結合因子(CBF)、PSA、肝配蛋白A2 (ephrin A2)、肝配蛋白B2、NKG2D、NY-ESO-1、TAG-72、間皮素、NY-ESO、甲型胎兒蛋白、CAR15-3、hCG或β-hcG、5T4、BCMA、FAP、碳酸酐酶9、BRAF、β2M、ETA、酪胺酸酶、KRAS、NRAS、MR1或CEA抗原。

【0214】在某些實施例中，癌症包含上皮癌、肉瘤、神經膠質瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤或其任何組合。在某些實施例中，癌症包含頭頸癌、黑色素瘤、胰腺癌、膽管癌、肝細胞癌、乳癌，包括三陰性乳腺癌(TNBC)、胃癌、

非小細胞肺癌、前列腺癌、食道癌、間皮瘤、小細胞肺癌、結直腸癌、膠質母細胞瘤，或其任何組合。

【0215】在某些實施例中，癌症包含Askin氏腫瘤、葡萄狀肉瘤、軟骨肉瘤、Ewing氏肉瘤、PNET、惡性血管內皮瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、肺泡狀軟組織肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊肉瘤、隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)、硬纖維瘤、結締組織增生性小圓細胞瘤、上皮樣肉瘤、骨骼外軟骨肉瘤、骨骼外骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸道間質瘤(GIST)、血管外皮細胞瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、未分化多形性肉瘤、惡性外周神經鞘瘤(MPNST)、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤、未分化多形性肉瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、皮革樣胃、VIP瘤、膽管癌、肝細胞癌、腺樣囊狀汗腺癌、腎細胞癌、腎內腎上體瘤、室管膜瘤、星形細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、腦幹膠質瘤、視神經膠質瘤、混合性膠質瘤、何杰金氏淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、伯奇氏淋巴瘤、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、前體B淋巴母細胞淋巴瘤及套膜細胞淋巴瘤、Waldenström巨球蛋白血症、CD37+樹突細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾臟緣帶淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)結外邊緣區B細胞淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出液淋巴瘤、成人T細胞淋巴瘤、結外NK/T細胞淋巴瘤，鼻型、腸病相關T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、母細胞性NK細胞淋巴瘤、Sezary症候群、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤或其任何組合。

【0216】在某些實施例中，該癌症包含實腫瘤。在一些實施例中，該實體瘤是肉瘤或上皮癌。在某些實施例中，該實體瘤選自：軟骨肉瘤；纖維肉瘤(纖維母細胞肉瘤)；隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)；骨肉瘤；橫紋肌肉瘤；Ewing氏

肉瘤；胃腸道間質瘤；平滑肌肉瘤；血管肉瘤(血管肉瘤)；卡波西肉瘤；脂肪肉瘤；多形性肉瘤；或滑膜肉瘤。在某些實施例中，該實體瘤選自肺癌(如，腺癌、鱗狀上皮細胞瘤(表皮樣癌)；鱗狀細胞癌；腺癌；腺鱗癌；退行性癌；大細胞癌；小細胞癌；乳癌(如，乳腺導管原位癌(非侵襲性)、乳小葉原位癌(非侵襲性)、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、非侵襲性癌)；肝癌(如，肝細胞癌、膽管癌或膽道癌)；大細胞未分化癌、細支氣管泡癌)；卵巢癌(如，表面上皮間質腫瘤(腺癌)或卵巢上皮細胞癌(其包括漿液性腫瘤、子宮內膜樣腫瘤及黏液性囊腺癌)、表皮樣的(鱗狀細胞癌)、胚胎性癌及絨毛膜癌(生殖細胞腫瘤))；腎癌(如，腎腺癌、腎上腺樣瘤、移行細胞癌(腎盂)、鱗狀細胞癌、腎直小管癌、透明細胞腺癌、移行細胞癌、腎盂之類癌瘤)；腎上腺癌(如，腎上腺皮質癌)、睾丸癌(如，生殖細胞癌(精原細胞瘤、絨毛膜癌、胚胎性癌、畸胎上皮癌)、漿液性癌)；胃癌(如，腺癌)；腸癌(如，十二指腸腺癌)；結直腸癌；或皮膚癌(如，基底細胞癌、鱗狀細胞癌)。在某些實施例中，該實體瘤是卵巢癌、卵巢上皮癌、子宮頸腺癌或小細胞癌、胰腺癌、結腸直腸癌(如，腺癌或鱗狀細胞癌)、肺癌、乳腺導管癌或前列腺腺癌。

【0217】 在目前揭示的實施例之任一個中，抗體可包含單株抗體、嵌合抗體、人源化抗體、中和抗體、人抗體、IgNAR、羊駝奈米抗體或其任何組合。

【0218】 本文中所使用的術語"單株抗體" (mAb)是指從一群實質上同質的抗體獲得的抗體，即，構成群體的個別抗體是相同的，除了可能存在自然發生的突變，在某些情況下數量很少。單株抗體是高度特異性的，針對單個抗原位點。此外，與包括針對不同表位之不同抗體的多株抗體製劑相反，每個單株抗體係針對抗原之單個表位。除了其等之特異性外，單株抗體之優點在於，其等可在不被其它抗體污染之情況下合成。術語"單株"不應解釋為需要通過任何特定方法製作抗體。例如，可用於本發明之單株抗體可通過最早由Kohler *et al.*,

Nature 256:495 (1975)中所描述的融合瘤方法製備，或可使用重組DNA之方法於細菌、真核動物或植物細胞中製作(見，如，美國專利案號4,816,567)。單株抗體還可使用例如Clackson *et al.*, *Nature*, *352*:624-628 (1991)及Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, *222*:581-597 (1991)中所述的技術，從噬菌體抗體資料庫中分離出來。單株抗體還可使用PCT申請案號WO 2004/076677A2中所揭示的方法獲得。

【0219】 本揭示之抗體包括"嵌合抗體"，其中重鏈及/或輕鏈中之一部分與源自一特定物種或屬於特定抗體種型或亞型之抗體中對應的序列一致或同源，而鏈的剩餘部分與源自另一個物種或屬於另一個抗體種型或亞型之抗體中對應的序列一致或同源，以及此抗體之片段，只要其等表現所需的生物活性(見，美國專利案號4,816,567；5,530,101及7,498,415；及Morrison *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, *81*:6851-6855 (1984))。例如，嵌合抗體可包含人及非人殘基。此外，嵌合抗體可包含在接受者抗體或供體抗體中找不到的殘基。此等修飾係製造用以進一步改良抗體性能。對於進一步的細節，可見Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986)；Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988)；及Presta, *Curr. Op. Struct. Biol. 2*:593-596 (1992)。嵌合抗體還包括靈長類化及人源化抗體。

【0220】 "人源化抗體"通常被視為具有一或多個從非人來源引入的胺基酸殘基之人抗體。此等非人胺基酸殘基通常取自可變結構域。人源化可依照Winter及同事之方法進行(Jones *et al.*, *Nature*, 321:522-525 (1986)；Reichmann *et al.*, *Nature*, 332:323-327 (1988)；Verhoeyen *et al.*, *Science*, 239:1534-1536 (1988))，通過以非人可變區序列取代人抗體中對應的序列。據此，此"人源化"抗體是嵌合抗體(美國專利案號4,816,567；5,530,101及7,498,415)，其中實質上少於完整人可變結構域被來自非人物種之對應的序列取代。在一些情況下，“人源化”抗體是由非人細胞或動物產生且包含人序列，如H_C結構域，的抗體。

【0221】 本文中所使用的"中和抗體"是可中和，即，防止、抑制、降低、

阻礙或干擾病原體引發及/或持續宿主中之感染的抗體。術語"中和抗體"及"會進行中和的抗體"在本文中可交換使用。在目前揭示的實施例之任一個中，該抗體或抗原結合片段可為單株的。

【0222】"人抗體"是僅含由人類產生的抗體中所存在的序列之抗體。然而，本文中所使用的人抗體可包含天然存在的人抗體(如，從人分離出來的抗體)中找不到的殘基或修飾，包括本文中所述的那些修飾及變異體序列。此等通常是製作以進一步改良或增強抗體性能。在一些情況下，人抗體係由轉基因動物產生。例如，見美國專利案號5,770,429；6,596,541及7,049,426。

【0223】在某些實施例中，抗體包含多特異性抗體，如雙特異性抗體、三特異性抗體或四特異性抗體。Spiess *et al.*, *Mol. Immunol.* *67*(2):95 (2015)及Brinkmann and Kontermann, *mAbs* *9*(2):182-212 (2017)中揭示之抗體型式的例子，其型式及製作方法通過引用併入本文，且包括例如雙特異性T細胞銜接體(BiTEs)、DARTs、杵臼結構(KIH)組件、scFv-CH3-KIH組件、KIH共同輕鏈抗體、TandAbs、三體、TriBi迷你抗體、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2-scFv2、四價Hcabs、內抗體、CrossMabs、雙重作用Fabs (DAFs) (二合一或四合一)、DutaMabs、DT-IgG、Charge Pairs、Fab臂交換、SEEDbodies、Triomabs、LUZ-Y組件、Fcabs (亦見Wozniak-Knopp *et al.*, *Protein Eng Des Sel.* *23*(4):289-297 (2010)及Wozniak-Knopp *et al.*, *Protein Eng Des Sel.* *30*(9):657-671 (2017))、κλ-體、正交Fabs、DVD-Igs (如，美國專利案號8,258,268，其型式通過引用整體併入本文)、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody及DVI-IgG (四合一)以及所謂的FIT-Ig (如，PCT公開案號WO 2015/103072，其型式通過引用整體併入本文)、所謂的WuxiBody型式(如，PCT公開案號WO 2019/057122，其型式通過引用整體併

入本文)及所謂的In-Elbow-Insert Ig型式(IEI-Ig；如，PCT公開案號WO 2019/024979及WO 2019/025391，其型式通過引用整體併入本文)。

【0224】在某些實施例中，抗體包含在抗體綴合物中。

【0225】在某些實施例中，多肽、Fc多肽或抗體：(1)包含Fc融合蛋白；及/或(2)包含Fcab。在一些實施例中，該Fc融合蛋白進一步包含：(i)受體結構域(如，受體蛋白之胞外域，或其配體結合部分)；(ii)配體；(iii)替代蛋白(如，用於酵素替代療法之酵素)；或(iv) (i)-(iii)中之任何組合。

【0226】在一些實施例中，本揭示之多肽或抗體係綴合、連接或融合至酬載部分。在某些實施例中，該酬載部分包含：抗體或其抗原結合片段；細胞毒性劑(如，化療劑)；可檢測的化合物或可檢測的標誌；寡核苷酸(例如，反股寡核苷酸、siRNA等)；載體；刺激免疫反應的試劑；生長因子；或其任何組合。

【0227】各種技術可用於將酬載部分偶合至多肽或抗體，以形成本揭示之綴合物。在一些實施例中，綴合物包含酬載分子，其可通過連接子共價連接至該多肽或抗體。用於包含細胞毒性劑或抗增生劑的多肽或抗體綴合物(如，抗體藥物綴合物)中的連接子，通常是有機化合物，其屬於根據酬載分子從載體分子中釋放的機制進行組織之二群組中之一群。可切割性連接子係設計成可根據標靶細胞的固有特性選擇性降解或切割：三種可切割性連接子是蛋白酶敏感性連接子(藉此可通過腫瘤細胞溶體中所存在的蛋白酶切斷連接子，如，包含纈胺酸-瓜胺酸或苯丙胺酸-離胺酸二肽或四肽(如，GFLG或ALAL)之連接子，釋出該酬載分子)；pH敏感性連接子，含有酸不穩定基團，其相對於細胞質pH，選擇性地在胞內體及溶體區室中較低的pH下水解；及麩胺基硫敏感性連接子，其包含會被胞內麩胺基硫還原的雙硫橋。非切割性連接子仰賴綴合物之非特異性降解來釋出酬載分子。

【0228】特異性連接子、酬載、連接子化學及相關機制及方法揭示於

Nareshkumar et al., Pharm. Res. 32:3526-3540 (2015)中，其組成物、方法及技術整體透過引用併入本文。在某些實施例中，綴合物包含選自可切割性連接子及非切割性連接子之連接子。在進一步實施例中，該連接子是選自蛋白酶敏感性連接子、pH敏感性連接子或麩胺基硫敏感性連接子之可切割性連接子。在特定實施例中，可切割性連接子是包含纈胺酸-瓜胺酸二肽之蛋白酶敏感性連接子。

【0229】 連接子可使用任何適當的技術或機制連接至或偶合至多肽抗體。在一些實施例中，連接子包含能夠與抗體之鉸鏈區或其抗原結合片段中之還原的雙硫鍵反應之順丁烯二醯亞胺基團(任擇地聚二乙醇化的)。載體分子(即，抗體或其抗原結合片段)上其它適合與連接子綴合之位點，可使用重組技術引入或工程化，如引入半胱胺酸殘基或非天然胺基酸供位點特異性綴合。用於引入此修飾之方法包括，例如，PCT公開案號WO 2012/032181之範例6.3-7中所述的方法。

【0230】 在一些實施例中，連接子進一步包含自清除基團，亦稱作自焚基團或自焚間隔物，以幫助選擇性切割反應。在某些實施例中，該自清除基團是對胺基苯甲醇(PABC)。

【0231】 可用於產生抗體綴合物之點擊化學包括在Meyer et al., Bioconjug. Chem. 27(12):2791-2807 (2016)中所述的那些，且其整體通過引用併入本文。

【0232】 在本文中所述的任一個綴合物中，該酬載分子可選自治療藥劑及可檢測指示劑。適合癌症療法之治療劑包括Parslow et al., Biomedicines 4:14 (2016)中所述的那些，該酬載及ADC設計原則通過引用併入本文。在某些實施例中，該酬載分子是選自下列之治療劑：靶向微管蛋白抗有絲分裂劑、基於胜肽的毒素、吡咯并苯二氮卓類(PBD)二聚體、抗生素(如，卡奇黴素)、嘧啶合成抑制劑(如，5-氟尿嘧啶)、抗代謝物質(如，胺甲喋呤)、DNA烷化劑及拓樸異構酶抑制劑(如，阿黴素)。在進一步實施例中，該酬載分子係選自美登素

(mayntansinoid)、澳瑞他汀(auristatin)、單甲基澳瑞他汀E (MMAE)及單甲基澳瑞他汀F (MMAF)。

【0233】在其它實施例中，該酬載分子是可檢測指示劑。適合用於綴合物之可檢測指示劑以及相關的標誌策略及影像技術(如，PET、MRI、NIR)包括Friese and Wu, Mol. Immunol. 67(200):142-152 (2015)及Moek et al., J. Nucl. Med. 58:83S-90S (2017)中所述的那些，其等全部通過引用併入本文。在某些實施例中，該可檢測指示劑係選自放射核種、染料、放射性金屬、螢光部分、MRI造影對比劑、微泡、奈米碳管、金粒子、氟化去氧葡萄糖、酵素、發色團及不透射線的標記。在特定實施例中，該可檢測指示劑是選自^{68}Ga、^{64}Cu、^{86}Y、^{89}Zr、^{124}I、^{99}mTc、^{123}I、^{111}In、^{177}Lu、^{131}I、^{76}Br、^{78}Zr、^{18}F及^{124}T之放射核種。在某些此實施例中，抗體綴合物進一步包含放射核種螯合劑，其選自順丁烯二醯亞胺-標誌的DOTA、N-羥琥珀醯亞胺-DOTA及去鐵胺(DFO)。

【0234】在某些實施例中，酬載分子是通過連接子共價連接至該多肽或抗體。在某些實施例中，該連接子係選自可切割性連接子及非切割性連接子。在某些實施例中，該可切割性連接子是蛋白酶敏感性連接子、pH敏感性連接子或麩胺基硫敏感性連接子。在某些實施例中，該可切割性連接子是包含纈胺酸-瓜胺酸二肽之蛋白酶敏感性連接子。在一些實施例中，該連接子包含順丁烯二醯亞胺基團。在某些實施例中，本文中所揭示的抗體或其抗原結合片段在鉸鏈區包含還原的雙硫鍵，及該還原的雙硫鍵與該順丁烯二醯亞胺基團偶合。本文中還提供的是其中該連接子進一步包含自清除基團，諸如，例如，對胺基苯甲醇(PABC)之實施例。在某些實施例中，多肽或抗體綴合物包含本文所揭示的多肽或抗體及選自治療劑及可檢測指示劑之酬載分子。在某些實施例中，該酬載分子是選自下列之治療劑：靶向微管蛋白抗有絲分裂劑、基於胜肽的毒素、吡咯并苯二氮卓類(PBD)二聚體、抗生素、嘧啶合成抑制劑、抗代謝物、DNA烷化

劑及拓撲異構酶抑制劑。在某些實施例中，該酬載分子選自美登素、澳瑞他汀、阿黴素、加利車黴素(calicheamicin)、PBD二聚體、單甲基澳瑞他汀E (MMAE)及單甲基澳瑞他汀F (MMAF)。在某些其它實施例中，該酬載分子係可檢測的指示劑。在某些進一步的實施例中，該可檢測的指示劑係選自放射核種、染料、放射性金屬、螢光部分、MRI造影對比劑、微泡、奈米碳管、金粒子、氟化去氧葡萄糖、酵素、發色團及不透射線的標記。在特定實施例中，該可檢測的指示劑是選自^{68}Ga、^{64}Cu、^{86}Y、^{89}Zr、^{124}I、^{99m}Tc、^{123}I、^{111}In、^{177}Lu、^{131}I、^{76}Br、^{78}Zr、^{18}F及^{124}T之放射核種。在某些實施例中，該綴合物包含放射核種螯合劑，其選自順丁烯二醯亞胺-標誌的DOTA、N-羥琥珀醯亞胺-DOTA及去鐵胺(DFO)。

【0235】 在某些實施例中，多肽或抗體：是無岩藻醣基化的；在不能岩藻醣基化或其岩藻醣基化多肽之能力被抑制的宿主細胞中產生；在宿主細胞抑制其岩藻糖基化的條件下產生；或其任何組合。

【0236】 在某些實施例中，多肽或抗體包含胺基酸突變，其(1)分別地跟參考多肽或抗體相比，抑制岩藻醣基化，及/或(2)分別地清除參考多肽或抗體中所存在的岩藻醣基化位點。

【0237】 在某些實施例中，多肽或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/或該多肽或抗體是部分或完全無醣基化的及/或部分或完全無岩藻醣基化的。宿主細胞株及製造部分或完全無醣基化或部分或完全無岩藻醣基化抗體及抗原結合片段之方法是已知的(見如，PCT公開案號WO 2016/181357；Suzuki *et al. Clin. Cancer Res. 13*(6):1875-82 (2007)；Huang *et al. MAbs 6*:1-12 (2018))。

【0238】 應當理解，例如，在哺乳細胞株中生產，可除去Fc或抗體重鏈中之一或多個C端離胺酸(見，如，Liu et al. mAbs 6(5):1145-1154 (2014))。此離胺

酸對應於EU位置447。據此，本揭示之多肽或抗體可包含重鏈、CH1-CH3、CH3或Fc多肽，其中存在或缺少C端離胺酸殘基；換句話說，包含的是其中重鏈、CH1-CH3或Fc多肽之C端殘基不是離胺酸之實施例(因為該C端離胺酸已被除去)，以及其中離胺酸是該C端殘基之實施例。在某些實施例中，一種組成物包含多個本揭示之多肽及/或抗體，其中一或多個多肽或抗體在該重鏈、CH1-CH3或Fc多肽之C端處不含離胺酸殘基，及其中一或多個多肽或抗體在該重鏈、CH1-CH3或Fc多肽之C端處含有離胺酸殘基。

多核苷酸，載體及宿主細胞

【0239】 在另一個態樣中，本揭示提供經分離的多核苷酸，其編碼目前所揭示的多肽、抗體、融合蛋白或部分中之任一個(如，CH2-CH3、CH2、鉸鏈-CH2、鉸鏈-CH2-CH3、CH1-CH3、重鏈等等)。在某些實施例中，該多核苷酸為在宿主細胞中表現進行了密碼子優化。一旦已知或鑑定出編碼序列，就可以使用已知技術及工具進行密碼子優化，如，使用GenScript® OptimiumGene™工具或GeneArt® (ThermoFisher)的Gene Synthesis；另見Scholten *et al.*, *Clin. Immunol. 119*:135, 2006)。密碼子優化的序列包括部分密碼子優化的序列(即，為宿主細胞中表現優化一或多個密碼子)及完全密碼子優化的序列。

【0240】 還可以理解的是，編碼本揭示之多肽(如，抗體)之多核苷酸可包含不同的核苷酸序列，但由於例如基因碼的簡併性、剪接等等，仍編碼相同的多肽或抗體。

【0241】 可以理解的是在某些實施例中，編碼多肽或抗體之多核苷酸，包含在一多核苷酸中，該多核苷酸包括其它為，如，在宿主細胞中表現該多肽或抗體之其它序列及/或特徵。示例性特徵包括啟動子序列、多腺苷酸化序列、編碼訊息肽之序列(如，位在表現的抗體重鏈或輕鏈的N端)等等。

【0242】 在目前揭示的實施例之任一個中，該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，該RNA包含信使RNA(mRNA)。

【0243】在一些實施例中，該多核苷酸包含經修飾的核苷、cap-1結構、cap-2結構或其任何組合。在某些實施例中，該多核苷酸包含假尿苷、N6-甲基腺苷、5-甲基胞苷、2-硫代尿苷或其任何組合。在一些實施例中，該假尿苷包含N1-甲基假尿苷。

【0244】還提供載體，其中該載體包含或含有本文中所揭示的多核苷酸(如，編碼多肽或抗體，或其部分之多核苷酸)。載體可包含本文中所揭示之載體中之任一或多個。在特定實施例中，提供一載體，其包含編碼該多肽或抗體，或其部分之DNA質體建構體(如，所謂的"DMAb"；見，如，Muthumani *et al.*, *J Infect Dis. 214*(3):369-378 (2016)；Muthumani *et al.*, *Hum Vaccin Immunother 9*:2253-2262 (2013))；Flingai *et al.*, *Sci Rep. 5*:12616 (2015)；及Elliott *et al.*, *NPJ Vaccines* 18 (2017)，其編碼抗體的DNA建構體及相關的使用方法，包括其施用方法通過引用併入本文)。在某些實施例中，DNA質體建構體包含編碼該多肽或抗體之重鏈及輕鏈(或VH及VL)之單個開讀框，其中編碼該重鏈之序列及編碼該輕鏈之序列任擇地由編碼蛋白酶切割位點的多核苷酸及/或編碼自我切割肽的多核苷酸隔開。在一些實施例中，該多肽或抗體之取代基組分(substituent components)係由包含在單個質體中之多核苷酸編碼。在其它實施例中，該多肽或抗體之取代基組分係由包含在一或多個質體中之多核苷酸編碼(如，第一質體包含編碼重鏈、VH或VH+CH之多核苷酸，及第二質體包含編碼同族輕鏈、VL或VL+CL之多核苷酸)。在某些實施例中，單個質體包含編碼來自本揭示之二或多個多肽或抗體之重鏈及/或輕鏈的多核苷酸。示例性表現載體是pVax1，可得自Invitrogen®。本揭示之DNA質體可通過例如電穿孔(如，肌內電穿孔)或與適當的配方一起(如，玻尿酸酶)遞送至受試者。在一些實施例中，本揭示之載

體包含編碼訊息肽之核苷酸序列。該訊息肽可能存在或不存在於成熟多肽或抗體上(如，可從其上酶切)。在一些實施例中，本揭示之載體包含多腺苷化訊息序列。

【0245】 在一些實施例中，本揭示之載體包含CMV啟動子。

【0246】 在一些實施例中，提供一種方法，其包含對一受試者施用編碼抗體重鏈或含Fc多肽之一第一多核苷酸(如，mRNA)；及對該受試者施用編碼該同族抗體輕鏈或含Fc多肽之一第二多核苷酸(如，mRNA)。

【0247】 在一些實施例中，提供一種多核苷酸(如，mRNA)，其編碼抗體之重鏈及輕鏈或其抗原結合片段。在一些實施例中，提供一種多核苷酸(如，mRNA)，其編碼抗體之二個重鏈及二個輕鏈或其抗原結合片段。見，如， Li, JQ., Zhang, ZR., Zhang, HQ. et al. 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建構體、載體及相關技術通過引用併入本文。在一些實施例中，多核苷酸透過α病毒複製子粒子(VRP)遞送系統遞送至受試者。在一些實施例中，複製子包含經修飾的VEEV複製子，其包含二個亞基因組啟動子。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)或其抗原結合片段。在一些實施例中，提供一種方法，其包含將此一多核苷酸或複製子遞送至受試者。

【0248】 在進一步態樣中，本揭示還提供一種宿主細胞，其表現根據本揭示之多肽或抗體；或包含或含有根據本揭示之載體或多核苷酸。

【0249】 此細胞之例子包括但不限於，真核細胞，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，該細胞是哺乳動物細胞。在某些此等實施例中，該細胞是哺乳動物細胞株，如

CHO細胞(如，DHFR-CHO細胞(Urlaub *et al., PNAS 77*:4216 (1980))、人胚胎腎細胞(如，HEK293T細胞)、PER.C6細胞、Y0細胞、Sp2/0細胞、NS0細胞、人肝細胞，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它例子包括小鼠Sertoli氏細胞(如，TM4細胞)；經SV40轉形而得的猴腎CV1株(COS-7)；小倉鼠腎細胞(BHK)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；猴腎細胞(CV1)；人子宮頸癌細胞(HELA)；人肺細胞(W138)；人肝細胞(Hep G2)；犬腎細胞(MDCK；水牛鼠肝細胞(BRL 3A)；小鼠乳腺瘤(MMT 060562)；TRI細胞；*MRC* 5細胞；及FS4細胞。適合多肽或抗體生產之哺乳動物宿主細胞株還包括例如Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003)中所述的那些。

【0250】在某些實施例中，宿主細胞是原核細胞，如大腸桿菌。於原核細胞如大腸桿菌中表現胜肽之技術已建立完善(見，如，Pluckthun, A. *Bio/Technology 9:*545-551 (1991)。例如，特別是當不需要醣基化及Fc效應子功能時，可在細菌中生產多肽或抗體。在細胞中表現抗體片段及多肽方面，見，如，美國專利案號5,648,237；5,789,199；及5,840,523。

【0251】在特定實施例中，可用根據本說明之載體(表現載體)轉染細胞。術語"轉染"是指將核酸分子，如DNA或RNA (如，mRNA)分子引入細胞如真核細胞中。在本說明之上下文中，術語"轉染"包含本領域之技術人員所熟知之任何可用於將核酸分子引入細胞如真核細胞(包括哺乳動物細胞)的方法。此方法包含，例如，電穿孔、脂質轉染，如，基於陽離子脂質及/或脂質體、磷酸鈣沈澱、基於奈米粒子的轉染、基於病毒的轉染或基於陽離子聚合物之轉染，如DEAE-聚葡糖或聚乙烯亞胺等。在某些實施例中，該引入是非病毒性的。

【0252】此外，可用根據本揭示之載體穩定或瞬時轉染本揭示之宿主細胞，如，用於表現根據本揭示之多肽或抗體。在此實施例中，可用本文中所述

的載體穩定轉染該細胞。選擇性地，可用根據本揭示之載體(其編碼本文中所揭示的多肽或抗體)瞬時轉染細胞。在目前揭示的實施例之任一個中，多核苷酸與宿主細胞可為異源的。

【0253】 據此，本揭示還提供一種重組宿主細胞，其以異源方式表現本揭示之多肽或抗體。例如，該細胞可以是與完全或部分獲得該多肽或抗體之物種不同的物種(如，表現人抗體或經工程化的人抗體之CHO細胞)。此外，該宿主細胞可在多肽或抗體上賦于轉譯後修飾(PTM；如，醣基化或岩藻醣基化)，其在該多肽或抗體之天然(如，野生型)狀態(或在經工程化或衍生出該多肽或抗體之親本抗體的天然狀態)下不存在。此一PTM可產生功能差異(如，降低免疫原性)。據此，通過本文所揭示之宿主細胞產生之本揭示的多肽或抗體，可包括一或多個轉譯後修飾，其與處於天然狀態下之參考多肽或抗體不同(如，由CHO細胞產生之野生型人IgG1 Fc或抗體可包含更多轉譯後修飾，其不同於從人分離出來及/或由天然人B細胞或漿細胞產生之Fc或抗體)。

【0254】 可用於表現本揭示之多肽或抗體之昆蟲細胞是本領域中已知的，且包括，例如，草地貪夜蛾(*Spodoptera frugipera*) Sf9細胞、粉紋夜蛾BTI-TN5B1-4細胞及草地貪夜蛾SfSWT01 “Mimic™”細胞。見，如，Palmberger *et al.*, *J. Biotechnol. 153*(3-4):160-166 (2011)。已有許多桿狀病毒株被鑑定出可與昆蟲細胞結合使用，特別是用於轉染草地貪夜蛾細胞。

【0255】 真核微生物如絲狀真菌或酵母亦是適合用於選殖或表現編碼蛋白的載體之宿主，且包括具有"人源化"醣基化路徑之真菌及酵母株，以致能產生具有部分或完全人醣基化模式之多肽或抗體。見 Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；Li *et al.*, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0256】 植物細胞也可用作用於表現本揭示之多肽蛋白之宿主。例如，PLANTIBODIES™技術(述於，例如，美國專利案號5,959,177；6,040,498；

6,420,548；7,125,978；及6,417,429中)使用轉基因植物來產生抗體。

【0257】 在某些實施例中，該宿主細胞包含哺乳動物細胞。在特定實施例中，該宿主細胞是CHO細胞、HEK293細胞、PER.C6細胞、Y0細胞、Sp2/0細胞、NS0細胞、人肝細胞、骨髓瘤細胞或融合瘤細胞。

【0258】 在相關態樣中，本揭示提供一種用於產生多肽或抗體之方法，其中該方法包含在足以產生該多肽或抗體之條件及時間下培養本揭示之宿主細胞。可用於分離及純化以重組方式產生的多肽或抗體之方法，舉例而言，可包括從將重組抗體分泌到培養基中之合適的宿主細胞/載體系統中獲得上清液，然後使用商購的濾器濃縮該培養基。濃縮後，將濃縮物施加於單個適合的純化基質中或一系列適合的基質中，如親和力基質或離子交換樹脂。可使用一或多個反相HPLC步驟進一步純化重組多肽或抗體。此等純化方法還可用在從其天然環境中分離免疫原的情況。大規模生產本文中所述之經分離的/重組多肽或抗體之一或多個之方法，包括批次細胞培養，對其進行監測和控制以保持適當的培養條件。可溶性多肽及抗體之純化，可根據本文中所述及本領域已知的方法進行，其符合國內外監管機構的法律和準則。

組成物

【0259】 本文中還提供一種組成物，其包含目前所揭示的多肽、抗體、多核苷酸、載體或宿主細胞中之任一個或多個，呈單個或任何組合形式，且可進一步包含一藥學上可接受的載劑、賦形劑或稀釋劑。載劑、賦形劑及稀釋液將於本文中進一步討論。

【0260】 在某些實施例中，一種組成物包含多個本揭示的多肽及/或抗體，其中一或多個多肽或抗體在該重鏈、CH1-CH3或Fc多肽之C端不含離胺酸殘基，及其中一或多個抗體或抗原結合片段在該重鏈、CH1-CH3或Fc多肽之C端包含離胺酸殘基。

【0261】在某些實施例中，一種組成物包含二或多種不同的根據本揭示的多肽或抗體。

【0262】在某些實施例中，一種組成物包含無岩藻醣基化抗體或多肽。

【0263】在某些實施例中，一種組成物包含一第一載體，其包含一第一質體；及一第二載體，其包含一第二質體，其中該第一質體包含編碼重鏈、VH或VH+CH之多核苷酸，及該第二質體包含編碼抗體之同族輕鏈、VL或VL+CL之多核苷酸。在某些實施例中，一種組成物包含與合適的遞送載具或載劑偶合之多核苷酸(如，mRNA)。用於施用至人受試者之示範載具或載劑包括脂質或脂質衍生的遞送載具，如脂質體、固態脂質奈米粒子、油性懸浮液、次微米脂質乳、脂質微泡、反向脂質膠束、耳蝸脂質體(cochlear liposome)、脂質微管、脂質微圓柱體或脂質奈米粒子(LNP)或奈米級平台(見，如，Li *et al. Wilery Interdiscip Rev. Nanomed Nanobiotechnol. 11*(2):e1530 (2019))。用於設計適當的mRNA及調配mRNA-LNP及遞送其等之原理、試劑及技術述於，例如，Pardi *et al.* (*J Control Release 217*345-351 (2015))；Thess *et al.* (*Mol Ther 23*: 1456-1464 (2015))；Thran *et al.* (*EMBO Mol Med 9*(10):1434-1448 (2017)；Kose *et al.* (*Sci. Immunol. 4* eaaw6647 (2019)；及Sabnis *et al.* (*Mol. Ther. 26*:1509-1519 (2018))中，其技術，包括加帽、密碼子優化、核苷修飾、mRNA之純化、將該mRNA併入穩定的脂質奈米粒子中(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)及其等之皮下、肌內、皮內、靜脈內、腹膜內及氣管內施用，通過引用併入本文。

方法及用途

【0264】本文中還提供使用本揭示之多肽(如，作為融合蛋白或載體分子)、本揭示之抗體(如，作為疾病靶向劑或載體分子)或包含其之組成物來治療一受試者之方法，其中該受試者具有疾病或障礙，被認為具有疾病或障礙或具

有疾病或障礙之風險。"治療"或"減緩"是指對受試者(如，人或非人哺乳動物，如靈長類動物、馬、貓、狗、山羊、小鼠或大鼠)之疾病、障礙或病況的醫療管理。一般來說，以足以引起治療或預防效益的量施用包含本揭示之抗體或組成物之適當的劑量或治療方案。治療或預防/防止效益包括改善臨床結果；減少或減輕與疾病相關的症狀；減少症狀的發生；改善生活品質；拉長無病狀態；減輕疾病程度、穩定疾病狀態；延緩或防止疾病的進展；緩解；存活；延長生存；或其任何組合。在某些實施例中，治療或預防/防止效益包括降低或防止疾病或障礙的住院治療(即，以統計學上顯著的方式)。在某些實施例中，治療或預防/防止效益包括縮短疾病或障礙的住院治療時間(即，以統計學上顯著的方式)。在某些實施例中，治療或預防/防止效益包括減少或清除對呼吸干預的需求，例如插管及/或使用呼吸器設備。在某些實施例中，治療或預防/防止效益包括逆轉晚期疾病病理學及/或降低死亡率。

【0265】 本揭示之多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物的"治療上有效量"或"有效量"，是指組成物或分子足夠以統計上顯著的方式產生包括下列之治療效果的量：改善臨床結果；減少或減輕與疾病相關的症狀；減少症狀的發生；改善生活品質；延長無病狀態；減輕疾病程度、穩定疾病狀態；延緩疾病的進展；緩解；存活；或延長生存。當提及單獨施用個別活性成分時，治療有效量是指該成分或表現該成分的細胞單獨的效果。當提及組合時，治療有效量是指活性成分或組合的輔助活性成分與表現活性成分的細胞產生治療效果的組合量，無論是連續、依序或同時施用。

【0266】 可用本揭示治療的受試者通常是人及其他靈長類受試者，在獸醫方面，如猴子和人猿。其他模型生物，如小鼠和大鼠，也可以根據本揭示進行治療。在任何前述實施例中，該受試者可為人受試者。該受試者可為男性或女性且可為任何合適的年齡，包括嬰兒、青少年、青年、成人及老年受試者。

【0267】在一些實施例中，該疾病或障礙包含感染性疾病(任擇地由病毒、細菌、真菌或寄生蟲感染引起的)、癌症、增生性失調、神經退化性疾病、自體免疫疾病或其任何組合。在進一步的實施例中，感染性疾病包括：冠狀病毒感染、β冠狀病毒感染、沙貝冠狀病毒感染、艾姆貝冠狀病毒感染、諾貝冠狀病毒感染、梅貝冠狀病毒感染、間質肺炎病毒感染、海貝冠狀病毒感染、SARS-CoV-2感染、B型肝炎病毒感染、D型肝炎病毒感染、A型流感病毒感染、B型流感病毒感染、人免疫缺陷病毒感染、呼吸道病毒感染、呼吸道融合細胞病毒感染、茲卡病毒感染、狂犬病病毒感染、登革熱病毒感染、黃病毒感染、伊波拉病毒感染或其任何組合。

【0268】在一些實施例中，該疾病或障礙包含癌症。在某些實施例中，癌症包含實體癌或血液惡性腫瘤。在某些實施例中，癌症包含上皮癌、肉瘤、神經膠質瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤或其任何組合。在某些實施例中，癌症包含頭頸癌、黑色素瘤、胰腺癌、膽管癌、肝細胞癌、乳癌，包括三陰性乳腺癌(TNBC)、胃癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、食道癌、間皮瘤、小細胞肺癌、結直腸癌、膠質母細胞瘤，或其任何組合。

【0269】在某些實施例中，癌症包含Askin氏腫瘤、葡萄狀肉瘤、軟骨肉瘤、Ewing氏肉瘤、PNET、惡性血管內皮瘤、惡性神經鞘瘤、骨肉瘤、肺泡狀軟組織肉瘤、血管肉瘤、葉狀囊肉瘤、隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)、硬纖維瘤、結締組織增生性小圓細胞瘤、上皮樣肉瘤、骨骼外軟骨肉瘤、骨骼外骨肉瘤、纖維肉瘤、胃腸道間質瘤(GIST)、血管外皮細胞瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、未分化多形性肉瘤、惡性外周神經鞘瘤(MPNST)、神經纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤、未分化多形性肉瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、皮革樣胃、VIP瘤、膽管癌、肝細胞癌、腺樣囊性癌、腎細胞癌、Grawitz氏瘤、室管膜瘤、星形細胞瘤、寡樹

突神經膠細胞瘤、腦幹膠質瘤、視神經膠質瘤、混合性膠質瘤、何杰金氏淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、伯奇氏淋巴瘤、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、前體B淋巴母細胞淋巴瘤及套膜細胞淋巴瘤、Waldenström巨球蛋白血症、CD37+樹突細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾臟緣帶淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)結外邊緣區B細胞淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出液淋巴瘤、成人T細胞淋巴瘤、結外NK/T細胞淋巴瘤，鼻型、腸病相關T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤、母細胞性NK細胞淋巴瘤、Sezary症候群、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤或其任何組合。

【0270】在某些實施例中，該癌症包含實體瘤。在一些實施例中，該實體瘤是肉瘤或上皮癌。在某些實施例中，該實體瘤選自：軟骨肉瘤；纖維肉瘤(纖維母細胞肉瘤)；隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)；骨肉瘤；橫紋肌肉瘤；Ewing氏肉瘤；胃腸道間質瘤；平滑肌肉瘤；血管肉瘤(血管肉瘤)；卡波西肉瘤；脂肪肉瘤；多形性肉瘤；或滑膜肉瘤。在某些實施例中，該實體瘤選自肺癌(如，腺癌、鱗狀上皮細胞瘤(表皮樣癌)；鱗狀細胞癌；腺癌；腺鱗癌；退行性癌；大細胞癌；小細胞癌；乳癌(如，乳腺導管原位癌(非侵襲性)、乳小葉原位癌(非侵襲性)、侵襲性乳管癌、侵襲性乳小葉癌、非侵襲性癌)；肝癌(如，肝細胞癌、膽管癌或膽道癌)；大細胞未分化癌、細支氣管泡癌)；卵巢癌(如，表面上皮間質腫瘤(腺癌)或卵巢上皮細胞癌(其包括漿液性腫瘤、子宮內膜樣腫瘤及黏液性囊腺癌)、表皮樣的(鱗狀細胞癌)、胚胎性癌及絨毛膜癌(生殖細胞腫瘤))；腎癌(如，腎腺癌、腎上腺樣瘤、移行細胞癌(腎盂)、鱗狀細胞癌、腎直小管癌、透明細胞腺癌、移行細胞癌、腎盂之類癌瘤)；腎上腺癌(如，腎上腺皮質癌)、睪丸癌(如，生殖細胞癌(精原細胞瘤、絨毛膜癌、胚胎性癌、畸胎上皮癌)、漿液

性癌)；胃癌(如，腺癌)；腸癌(如，十二指腸腺癌)；結直腸癌；或皮膚癌(如，基底細胞癌、鱗狀細胞癌)。在某些實施例中，該實體瘤是卵巢癌、卵巢上皮癌、子宮頸腺癌或小細胞癌、胰腺癌、結腸直腸癌(如，腺癌或鱗狀細胞癌)、肺癌、乳腺導管癌或前列腺腺癌。

【0271】 在某些實施例中，治療作為暴露期預防進行。在某些實施例中，對患有輕度至中度疾病的受試者進行治療，其可能在門診環境中。在某些實施例中，對患有中度至重度疾病(如，需要住院治療)的受試者進行治療。

【0272】 在一些實施例中，癌症或增生性失調包含實體瘤。在一些實施例中，癌症或增生性失調包含血液惡性腫瘤。

【0273】 目前所揭示的組成物之典型施用途徑因此包括，但不限於，口服、局部、經皮、吸入、腸胃外、舌下、口腔、直腸、陰道及鼻內。本文中所用的術語“腸胃外”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，施用包括通過選自下列之途徑施用：口服、靜脈內、腸胃外、胃內、胸膜內、肺內、直腸內、皮內、腹膜內、腫瘤內、皮下、局部、經皮、腦池內、鞘內、鼻內及肌肉內。在特定的實施例中，方法包含對該受試者口服施用該多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物。

【0274】 根據本發明之某些實施例之藥學組成物係配製成在將該組成物施用至患者時，其中所含的活性成分是生物可利用的。將施用至受試者或患者的組成物，可以採取一或多個劑量單位形式，例如，錠劑可為單一劑量單位，而含有本文中所述的多肽或抗體或抗原結合片段之氣霧劑形式的容器，可以容納多個劑量單位。製備此類劑型的實際方法對於本領域技術人員而言是已知的或將是顯而易見的；例如，見Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。在任何情況下，待施用的組成物將包含有效量之本揭示的抗體或抗原結合片段、多核苷酸、載體、

宿主細胞或組成物，用於根據本文之教示，治療所關注的疾病或病況。

【0275】 組成物可為固體或液體的形式。在一些實施例中，該載體是顆粒狀的，因此該組成物是，例如，錠劑或粉劑形式。該載體可為液體，該組成物可為，例如，口服油、可注射液體或氣霧劑，其可用於，例如，吸入施用。當意欲用於口服施用時，該藥學組成物較佳地為固體或液體形式，其中半固體、半液體、懸浮液及凝膠形式包括在本文認為的固體或液體形式內。

【0276】 作為供口服施用的固體組成物，該藥學組成物可配製成粉劑、顆粒劑、壓製錠、丸劑、膠囊劑、口香糖、威化餅等等。這種固體組成物通常含有一或多種惰性稀釋劑或可食用載劑。此外，可以存在下列之一或多種：黏合劑，如羧甲基纖維素、乙基纖維素、微晶纖維素、黃著膠或明膠；賦形劑，如澱粉、乳糖或糊精；崩散劑，如海藻酸、海藻酸鈉、Primogel、玉米澱粉等；潤滑劑，如硬脂酸鎂或Sterotex；助滑劑，如膠體二氧化矽；甜味劑，如蔗糖或糖精；調味劑，如薄荷、水楊酸甲酯或橘子香料；及著色劑。當該組成物為膠囊形式時，例如，明膠膠囊，除了上述類型的材料之外，還可包含液體載劑，如聚乙二醇或油。

【0277】 該組成物可為液體形式，例如，酏劑、糖漿、溶液、乳液或懸浮液。作為兩個例子，該液體可供口服施用或通過注射遞送。當打算用於口服施用時，較佳的組成物除本發明之化合物外，還含有一或多種甜味劑、防腐劑、染料/著色劑及增味劑。在打算通過注射施用的組成物中，可包括界面活性劑、防腐劑、潤濕劑、分散劑、助懸劑、緩衝劑、穩定劑及等張劑中之一或多種。

【0278】 液體藥學組成物，無論其等是溶液、懸浮液還是其他類似形式，都可包含下列佐劑中之一或多種：無菌稀釋劑，如注射用水、食鹽水溶液，較佳地生理食鹽水、林格氏溶液、等張氯化鈉、不揮發油，如合成甘油單酯或甘油二酯，其可用作溶劑或懸浮介質，聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他溶劑；抗

菌劑，如苯甲醇或對羥苯甲酸甲酯；抗氧化劑，如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，如乙二胺四乙酸；緩衝劑，如醋酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，以及用於調節張力的試劑，如氯化鈉或葡萄糖。腸胃外製劑可封裝在由玻璃或塑料製成的安瓿、一次性注射器或多劑量小瓶中。生理食鹽水是較佳的佐劑。可注射藥學組成物較佳地是無菌的。

【0279】打算用於腸胃外或口服施用的液體組成物應包含一定量之本文中所揭示的多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物，以便獲得合適的劑量。通常情況下，在該組成物中此量是至少0.01%的多肽或抗體。當打算用於口服施用時，該量可在該組成物之重量的0.1至約70%之間變化。某些口服藥學組成物含有約4%至約75%之間的多肽或抗體。在某實施例中，根據本發明之藥學組成物及製劑係製成可使腸胃外劑量單位在稀釋前含有0.01至10重量%之間的多肽或抗體。

【0280】該組成物可供局部施用，在這種情況下，該載劑可適當地包含溶液、乳液、軟膏或凝膠基質。例如，該基質可包含下列中之一或多種：凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蠟、礦物油、稀釋劑如水及醇，及乳化劑及穩定劑。增稠劑可存在於供局部施用的組成物中。如果打算用於經皮施用，則該組成物可包括經皮貼片或離子電滲裝置。該藥學組成物可供直腸施用，例如以栓劑的形式，其會在直腸中融化並釋放藥物。供直腸施用的組成物可含油質基質作為合適的無刺激性賦形劑。此等基質包括，但不限於，羊毛脂、可可脂及聚乙二醇。

【0281】組成物可包括各種可改變固體或液體劑量單位的物理形式的材料。例如，該組成物可包括在活性成分周圍形成包衣殼的材料。形成包衣殼的材料通常是惰性的，且可選自，例如，糖、蟲膠及其他腸溶衣劑。選擇性地，可將活性成分包裹在明膠膠囊中。固體或液體形式的組成物，可包括與本揭示

的抗體或抗原結合片段結合，從而幫助化合物的遞送之試劑。可以此方式作用的合適試劑包括單株或多株抗體、一或多種蛋白或脂質體。該組成物可基本上由可作為氣霧劑施用的劑量單位組成。術語氣霧劑用於表示各種從膠體性質的系統到由加壓包裝組成的系統。遞送可通過液化或壓縮氣體或通過合適泵系統，分配活性成分。為了遞送活性成分，氣霧劑可以單相、雙相或三相系統遞送。氣霧劑的遞送包括必要的容器、活化劑、閥門、子容器及類似物，其等一起可形成套組。本領域普通技術人員無需過度實驗即可確定較佳的氣霧劑。

【0282】 應當理解，本揭示的組成物還包括用於多核苷酸的載體分子，如本文所述(如，脂質奈米顆粒、奈米級遞送平台等等)。

【0283】 藥學組成物可通過製藥領域中熟知的方法製備。例如，旨在通過注射施用的組成物之製備，可通過結合包含本文中所述的多肽或抗體及任擇地一或多種鹽類、緩衝液及/或穩定劑之組成物與無菌蒸餾水，以形成溶液。可添加界面活性劑以促進形成均勻的溶液或懸浮液。界面活性劑是與該胜肽組成物非共價相互作用，以便促進抗體或其抗原結合片段在水性遞送系統中溶解或均勻懸浮的化合物。

【0284】 一般而言，適當的劑量和治療方案可提供足以提供治療及/或預防益處(如本文所述的，包括改善臨床結果，如減少腹瀉或相關脫水或發炎的頻率、持續時間或嚴重性，或更長的無病及/或總生存期，或減輕症狀嚴重程度)之量的組成物。對於預防性用途，劑量應足以防止、延遲與疾病或障礙相關的疾病之發作，或減少與疾病或障礙相關的疾病之嚴重性。根據本文所述的方法施用的組成物之預防益處，可通過進行臨床前(包括體外和體內動物研究)及臨床研究，並通過適當的統計學、生物學及臨床方法及技術分析從其獲得的數據來確定，所有這些都可以由本領域技術人員容易地實踐。

【0285】 組成物以有效量施用，這會因多種因素而異，包括所用特定化合

物的活性；化合物的代謝穩定性和作用時間；受試者的年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；施用方式和時間；排泄率；藥物組合；特定障礙或病況的嚴重性；及接受治療的受試者。在某些實施例中，在施用根據本揭示的配方及方法的治療後，跟安慰劑治療或其他合適的對照受試者相比，測試受試者在待治療的疾病或障礙相關的一或多種症狀方面，表現出約10%至最高達約99%的降低。

【0286】 例如，通常，抗體的每日治療有效劑量為(針對70 kg的哺乳動物)從約0.001 mg/kg (即，0.07 mg)至約100 mg/kg (即，7.0 g)；較佳地治療有效劑量為(針對70 kg的哺乳動物)從約0.01 mg/kg (即，0.7 mg)至約50 mg/kg (即，3.5 g)；更佳地治療有效劑量為(針對70 kg的哺乳動物)從約1 mg/kg (即，70 mg)至約25 mg/kg (即，1.75 g)。對於本揭示之多肽、多核苷酸、載體、宿主細胞及相關組成物，治療有效劑量可與抗體的不同。

【0287】 在某些實施例中，一種方法包含對該受試者施用該多肽、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。

【0288】 在某些實施例中，一種方法包含對該受試者施用該多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物多次，其中第二次或接續的施用分別地在第一次或先前施用後約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約24、約48、約74、約96個小時或更長的時間進行。

【0289】 在某些實施例中，一種方法包含對該受試者施用該多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物多次，其中第二次或接續的施用分別地在第一次或先前施用後約1周、約2周、約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約7個月、約8個月、約9個月、約10個月、約11個月、約12個月或更長的時間進行。

【0290】在某些實施例中，一種方法包含在該受試者受到病原體如病毒的感染之前，施用該抗體、抗原結合片段、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物至少一次。

【0291】包含本揭示之多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物之組成物，還可在施用一或多種其它治療劑之同時、之前或之後施用。此組合療法可包括施用含有本發明之化合物與一或多種額外的活性劑之單一醫藥劑量配方，以及施用包含本揭示之多肽或抗體之組成物及在其自己的單獨劑量配方中之各活性劑。例如，可以對病人施用本文中所述的多肽或抗體與其它活性劑一起的單一口服劑量組成物，如錠劑或膠囊，或各劑以單獨的口服劑型施用。相似地，可對受試者施用本文中所述的多肽或抗體與其它活性劑一起的單一胃腸外劑量組成物，如在食鹽水溶液或其它生理上可接受的溶液中，或各劑以單獨的胃腸外劑型施用。在使用單獨劑量配方的情況下，包含多肽或抗體及一或多種額外的活性劑之組成物，可基本上同時間，即同時，或交錯的時間，即依序且任何順序施用；組合療法被理解為包括此等所有的方案。

【0292】在某些實施例中，提供一種組合療法，其包含本揭示之一或多種多肽或抗體(或一或多種核酸、宿主細胞、載體或組成物)及一或多種抗炎性劑及/或一或多種抗病毒劑。在特定實施例中，該一或多種抗炎性劑包含皮質類固醇，像是，例如，地塞米松、強體松等等。在一些實施例中，該一或多種抗炎性劑包含細胞激素拮抗劑，像是，例如，會與IL6 (如，西妥昔單抗)或與IL-6R (如，托珠單抗)，或與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結合的抗體。在一些實施例中，使用抗炎性劑，如魯索替尼及/或阿那白滯素(anakinra)。在一些實施例中，該一或多種抗病毒劑包含核苷酸類似物或核苷酸類似物前藥，像是，例如，瑞德西韋(remdesivir)、索非布韋(sofosbuvir)、無環

鳥苷(acyclovir)及齊多夫定(zidovudine)。在特定實施例中，抗病毒劑包含洛匹那韋(lopinavir)、利托那韋(ritonavir)、法匹拉韋(favipiravir)或其任何組合。在一些實施例中，組合療法包含來龍單抗。用於本揭示之組合療法之抗炎性劑還包括非類固醇型消炎藥(NSAIDS)。應可理解，在此組合療法中，該一或多種多肽或抗體(或一或多種核酸、宿主細胞、載劑或組成物)及該一或多種抗炎性劑及/或該一或多種抗病毒劑可以任一順序、序列或一起施用。

【0293】 在一些實施例中，對之前已接受一或多種抗炎性劑及/或一或多種抗病毒劑之受試者，施用多肽或抗體(或一或多種核酸、宿主細胞、載體或組成物)。在一些實施例中，對之前已接受抗體(或一或多種核酸、宿主細胞、載體或組成物)之受試者，施用一或多種抗炎性劑及/或一或多種抗病毒劑。

【0294】 在相關態樣中，提供目前所揭示的多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞及組成物之用途。

【0295】 在某些實施例中，提供多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物，用於治療一受試者中之疾病或障礙的方法。

【0296】 在某些實施例中，提供多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞或組成物，用於製造或製備用於治療一受試者中之疾病或障礙之藥劑的方法。

【0297】 本文中還提供的是使用本揭示之多肽、抗體、核酸、載體、細胞或組成物來診斷疾病或障礙(如，人受試者，或從人受試者獲得的樣品中)的方法。診斷方法(如，體外、離體)可包括使多肽或抗體與樣品接觸。此樣品可從受試者中分離出來，例如，從例如鼻道、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、皮膚或血液取得的分離組織樣品。該診斷方法還可包括檢測抗原/抗體複合物，特別是在抗體或抗體片段與樣品接觸後。此一檢測步驟可在實驗室進行，即不需要與人或動物體有任何的接觸。檢測方法之例子為此領域之技術人員熟知的且包括，

如，ELISA (酵素結合免疫吸附分析法)，包括直接、間接及三明治ELISA。

【0298】 本揭示還提供下列非限制性列舉的實施例。

【0299】 實施例1. 一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【0300】 實施例2. 如實施例1之多肽，其中跟一參考多肽與一人Fc γ RIIa的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIa的結合增加，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0301】 實施例3. 如實施例2之多肽，其中該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍、至少17倍或至少18倍。

【0302】 實施例4. 如實施例2或實施例3之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa H131之結合相比，與該人Fc γ RIIa H131的結合大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍、至少17倍或至少18倍。

【0303】 實施例5. 如實施例2-4中任一項之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa R131的結合增加，包含跟一參考多肽(包含

野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa R131之結合相比，與該人Fc γ RIIa R131的結合大至少4倍。

【0304】 實施例6. 如實施例2-5中任一項之多肽，其中

(1) (i)該變異體或多肽與一人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽分別地與一人Fc γ RIIb的結合之比值

大於

(2) (iii)一參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參考多肽包含野生型人IgG Fc多肽或其片段。

【0305】 實施例7. 如實施例6之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131。

【0306】 實施例8. 如實施例6或7之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131。

【0307】 實施例9. 如實施例6-8中任一項之多肽，其中(1)中之比值比(2)中之比值大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍或至少17倍。

【0308】 實施例10. 如實施例1-9中任一項之多肽，其進一步包含在EU位置292的脯胺酸(P)。

【0309】 實施例11. 一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置328的纈胺酸(V)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【0310】 實施例12. 一種多肽，其包含：(i) IgG鉸鏈-CH2多肽；或(ii) IgG鉸鏈-Fc多肽或其片段，的變異體，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置230的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【0311】 實施例13. 一種多肽，其包含：IgG Fc多肽或其片段的變異體，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置377的天冬醯胺酸(N)。

【0312】 實施例14. 一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置334的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【0313】 實施例15. 一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，

其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【0314】 實施例16. 如實施例11-15中任一項之多肽，其中跟一參考多肽分別地與一人Fc γ RIIa或一人Fc γ RIIb的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIa的結合增加及/或具有與該人Fc γ RIIb的結合減少，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0315】 實施例17. 如實施例16之多肽，其中該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大超過1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍。

【0316】 實施例18. 如實施例16或實施例17之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa H131的結合相比，與該Fc γ RIIa H131的結合大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍

或至少10倍。

【0317】 實施例19. 如實施例16-18中任一項之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa R131的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa R131的結合相比，與該人Fc γ RIIa R131的結合大超過1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍。

【0318】 實施例20. 如實施例16-19中任一項之多肽，其中該與人Fc γ RIIb的結合減少，包含小於一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIb的結合之0.9倍、小於0.8倍、小於0.7倍、小於0.6倍或介於0.5倍與0.9倍之間。

【0319】 實施例21. 如實施例1-20中任一項之多肽，其中

(1) (i)該變異體或多肽與一人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽分別地與一人Fc γ RIIb的結合之比值

大於

(2) (iii)一參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽對該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參考多肽包含野生型人IgG Fc多肽或其片段，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0320】 實施例22. 如實施例21之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131。

【0321】 實施例23. 如實施例21或22之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131。

【0322】 實施例24. 如實施例21-23中任一項之多肽，其中(1)中之比值比(2)中之比值大超過1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍或至

少14倍。

【0323】 實施例25. 一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【0324】 實施例26. 如實施例25之多肽，其中跟一參考多肽與一人Fc γ RIIIa的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIIa的結合增加，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0325】 實施例27. 如實施例26之多肽，其中該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍或至少14倍。

【0326】 實施例28. 如實施例26或實施例27之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa H131的結合相比，與該人Fc γ RIIa H131的結合大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍或至少14倍。

【0327】 實施例29. 如實施例25-28中任一項之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa R131的結合相比，與該人Fc γ

RIIa R131的結合大至少2倍。

【0328】 實施例30. 如實施例25-29中任一項之多肽，其中

(1) (i)該變異體或多肽與一人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽，分別地，與一人Fc γ RIIb的結合之比值

大於

(2) (iii)一參考多肽對該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參考多肽包含野生型人IgG Fc多肽或其片段，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0329】 實施例31. 如實施例30之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131。

【0330】 實施例32. 如實施例30或31之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131。

【0331】 實施例33. 如實施例30-32中任一項之多肽，其中(1)中之比值比(2)中之比值大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍或至少15倍。

【0332】 實施例34. 如實施例25-33中任一項之多肽，其中跟一參考多肽與一人Fc γ RIIIa的結合相比，該變異體具有與該人Fc γ RIIIa的結合增加，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0333】 實施例35. 如實施例34之多肽，其中該人Fc γ RIII包含V158、F158或二者。

【0334】 實施例36. 如實施例34或35之多肽，其中該與人Fc γ RIIIa的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIIa

的結合相比，與該人Fc γ RIIIa的結合大多於2倍、至少2.1倍、至少2.2倍、至少2.3倍、至少2.4倍、至少2.5倍、至少2.6倍、至少2.7倍、至少2.8倍、至少2.9倍、至少3.0倍、至少3.1倍、至少3.2倍、至少3.3倍、至少3.4倍、至少3.5倍、至少3.6倍或至少3.7倍。

【0335】 實施例37. 如實施例25-36中任一項之多肽，其中該變異體，及任擇地該多肽，能夠與人補體組分1q (C1q)結合，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0336】 實施例38. 一種多肽，其包含IgG Fc多肽的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置420的纈胺酸(V)、在EU位置446的麩胺酸(E)及在EU位置309的蘇胺酸(T)。

【0337】 實施例39. 一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置292的脯胺酸(P)。

【0338】 實施例40. 如實施例38或39之多肽，其中跟一參考多肽與一人Fc γ RIIb的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIb的結合減少，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0339】 實施例41. 如實施例40之多肽，其中該與人Fc γ RIIb的結合減少，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIb的結合相比，小於0.9倍、小於0.8倍、小於0.7倍、小於0.6倍、小於0.5倍或小於0.4倍。

【0340】 實施例42. 如實施例38-41中任一項之多肽，其中跟一參考多肽與

一人Fc γ RIIa的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIa的結合增加，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0341】實施例43. 如實施例42之多肽，其中該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大多於1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍或至少5倍。

【0342】實施例44. 如實施例42或43之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131。

【0343】實施例45. 如實施例42-44中任一項之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131。

【0344】實施例46. 如實施例38-45中任一項之多肽，其中

(1) (i)該變異體或多肽與一人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽，分別地，與一人Fc γ RIIb的結合之比值

大於

(2) (iii)一參考多肽對該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參考多肽包含野生型人IgG Fc多肽或其片段，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0345】實施例47. 如實施例46之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131。

【0346】實施例48. 如實施例46或47之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131。

【0347】實施例49. 如實施例46-48中任一項之多肽，其中(1)中之比值比

(2)中之比值大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少10倍、至少11倍或至少12倍。

【0348】 實施例50. 一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽，的變異體，

其中該變異體包含在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)，及其中，任擇地，跟一參考多肽與一人Fc γ RIIIa的結合相比，該變異體及進一步任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIIa的結合增加，其中，任擇地，該結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0349】 實施例51. 如實施例50之多肽，其中該人Fc γ RIIIa包含V158、F158或二者，及其中該與人Fc γ RIIIa的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人Fc γ RIIa的結合相比，結合大至少4倍、至少4.5倍、至少5倍、至少5.1倍或至少5.2倍。

【0350】 實施例52. 一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，

其中該變異體包含在EU位置300的白胺酸(L)。

【0351】 實施例53. 一種多肽，其包含：IgG Fc多肽或其片段的變異體，

其中該變異體包含在EU位置345的離胺酸(K)、在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置235的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。

【0352】 實施例54. 一種多肽，其包含：(i) IgG鉸鏈-CH2多肽或(ii) IgG鉸鏈-Fc多肽或其片段，的變異體，

其中該變異體包含在EU位置272的精胺酸(R)、在EU位置309的蘇胺酸(T)、在EU位置219的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。

【0353】 實施例55. 一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，

其中該變異體包含在EU位置236的酪胺酸(Y)或色胺酸(W)。

【0354】 實施例56. 一種多肽，其包含：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)，其中(i)中之IgG CH2多肽或(ii)中之IgG Fc多肽或其片段，及任擇地該多肽，是無岩藻醣基化的，

其中，進一步任擇地，該變異體包含在EU位置330的白胺酸(L)及在EU位置332的麩胺酸(E)，其中，又進一步任擇地，該變異體在EU位置239不含天冬胺酸(D)，及甚至進一步任擇地，包含在EU位置239的絲胺酸(S)。

【0355】 實施例57. 一種多肽，其包含：IgG Fc多肽或其片段的變異體，

其中該變異體包含

(1)在EU位置243的白胺酸(L)、在EU位置446的麩胺酸(E)、在EU位置396的白胺酸(L)及在EU位置267的麩胺酸(E)；或

(2)在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置239的天冬胺酸(D)、在EU位置332的麩胺酸(E)、在EU位置428的白胺酸(L)及在EU位置434的絲胺酸(S)或丙胺酸(A)。

【0356】 實施例58. 如實施例50-57中任一項之多肽，其中跟一參考多肽與一人C1q的結合相比，該多肽具有與該人C1q的結合增加，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【0357】 實施例59. 如實施例58之多肽，其中該與人C1q的結合增加，包含跟一參考多肽(包含野生型人IgG Fc多肽或其片段)與該人C1q的結合相比，與該人C1q的結合大超過1倍、至少1.5倍、至少1.75倍、至少1.9倍、至少2倍、至少2.1倍、至少2.2倍、至少2.3倍、至少2.4倍、至少2.5倍、至少2.6倍、至少2.7倍、至少2.8倍、至少2.9倍、至少3.0倍、至少3.1倍、至少3.2倍、至少3.3倍、

至少3.4倍、至少3.5倍、至少3.6倍、至少3.7倍、至少3.8倍、至少3.9倍、至少4.0倍、至少4.1倍或至少4.15倍。

【0358】 實施例60. 如實施例1-59中任一項之多肽，其：

(i)能夠與一人Fc γ RIIIa結合，其中該人Fc γ RIIIa包含V158、F158或二者；

(ii)能夠與一人Fc γ RIIIb結合；

(iii)能夠與一人FcRn結合，任擇地在pH 6下；

(iv)能夠與一人補體組分1q (C1q)結合；

(v)跟下列相比，具有較高的Tm及/或生產力價較高，

(1)包含一人IgG1 Fc多肽之一參考多肽，其相對於一野生型人IgG1 Fc多肽，包含該胺基酸取代G236A、S239D、A330L及I330E (EU編號)，及任擇地不含任何其它胺基酸取代，

(2)包含一人IgG1 Fc多肽之一參考多肽，其相對於一野生型人IgG1 Fc多肽，包含該胺基酸取代G236A、A330L及I330E (EU編號)，及任擇地進一步包含M428L及N434S突變或M428L及N434A突變及/或不含任何其它胺基酸取代及/或不含S239D，

(3)包含一人IgG1 Fc多肽之一參考多肽，其相對於一野生型人IgG1 Fc多肽，包含該胺基酸取代G236A或G236S (EU編號)，及任擇地不含任何其它胺基酸取代，及/或

(4)包含一人IgG1 Fc多肽之一參考多肽，其相對於一野生型人IgG1 Fc多肽，包含該胺基酸取代A330L及I332E (EU編號)，及任擇地不含任何其它胺基酸取代；

(vi)能夠促進一宿主細胞中透過一Fc γ Ra的傳訊，其中，任擇地，(a)跟通過一參考多肽促進的傳訊相比，傳訊任擇地增加及/或(b)該Fc γ Ra包含Fc γ RIIa

H131、Fc γ RIIa R131、Fc γ RIIIa V158、Fc γ RIIIa F158或其任何組合；

(vii)至少在包含於一抗體中時，能夠促進抗體依賴性細胞毒性(ADCC)；

(viii) 至少在包含於一抗體中時，能夠促進抗體依賴性吞噬作用(ADCP)；

(ix) 至少在包含於一抗體中時，能夠促進補體依賴性細胞毒性(CDC)；

(x) 至少在包含於一抗體中時，能夠形成一免疫複合物；或

(xi) (i)-(x)中之任何組合。

【0359】 實施例61. 如實施例1-60中任一項之多肽，其中該多肽包含一抗體且該抗體具有下列一或多個能力：

(i)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體(如，包含具有突變G236A、A330L及I332E之人IgG1 Fc之抗體)相比，增加經由自然殺手細胞及/或PBMCs (如，表現F158/V158或V158/V158 Fc γ RIIIA)對抗原表現型標靶細胞之特異性裂解(如，透過ADCC)；

(ii)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體相比，增加經由單核球(如，CD14+單核球，任擇地表現F158/V158 Fc γ RIIA及R131/H131 Fc γ RIIA或F158/F158 Fc γ RIIA及R131/H131 Fc γ RIIA)對抗原表現型標靶細胞之ADCP；

(iii)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與該抗原組合而一起提供時相比，增加與該抗原組合而一起提供時，樣品中CD83+細胞(如，moDCs)之百分比及/或增加經由moDCs之CD83的表現；

(iv)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與該抗原組合而一起提供時相比，增加與該抗原組合而一起提供時，樣品中經由moDCs之一或多種細胞激素(任擇地選自由IL-1 β 、IFN- γ 、IL-6及TNF- α 所組成之群組)的產生；及

(v)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與該

抗原組合而一起提供至moDCs時相比，增加與該抗原組合而一起提供至moDCs時，moDCs刺激抗原特異性CD4+T細胞之能力，其中，任擇地，(1)該moDCs及該CD4+ T細胞來自相同(任擇地抗原接種的)受試者及/或(2)抗原特異性CD4+ T細胞之刺激，係由通過抗原特異性CD4+ T細胞之CD25表現增加及/或增生增加(如，通過CFSE染色隨時間降低確定)及/或CD69表現增加及/或NFAT表現增加及/或CD44表現增加來確定。

【0360】 實施例62. 如實施例1-61中任一項之多肽，其中該變異體進一步包含一或多個修飾，其跟下列相比，增強或進一步增強與一人FcRn的結合：

(1)包含一野生型人IgG1 Fc多肽之一參考多肽及/或(2)實施例1-61中任一個之多肽，不含該一或多個修飾。

【0361】 實施例63. 如實施例62之多肽，其中該一或多個增強與人FcRn的結合之修飾包含下列胺基酸取代：

(i) M428L/N434S；

(ii) M252Y/S254T/T256E；

(iii) T250Q/M428L；

(iv) P257I/Q311I；

(v) P257I/N434H；

(vi) D376V/N434H；

(vii) T307A/E380A/N434A；

(viii) N434A；

(ix) M428L/N434A；或

(x) (i)-(ix)中之任何組合。

【0362】 實施例64. 如實施例1-63中任一項之多肽，其中分別地跟該參考IgG Fc多肽或其片段、該IgG CH2多肽、該IgG鉸鏈-CH2多肽或該IgG鉸鏈-Fc多

肽或其片段相比，該變異體不含任何額外的突變。

【0363】 實施例65. 如實施例1-64中任一項之多肽，其包含一Fc多肽。

【0364】 實施例66. 如實施例1-65中任一項之多肽，其是包含在一多肽二聚體(如，Fc二聚體)中之單體。

【0365】 實施例67. 如實施例1-66中任一項之多肽，其是包含於一多肽同型二聚體(如，Fc同型二聚體)中之單體。

【0366】 實施例68. 如實施例1-66中任一項之多肽，其是包含於一多肽異型二聚體中之單體(如，Fc異型二聚體，任擇地在該異型二聚體之第一個Fc中包含凸角，而在該異型二聚體之第二個Fc中包含對應的凹口，及/或包含一或多個突變，其在該二個Fc單體之每一個中提供或促成相反的電荷(如，第一個單體之一區域中帶正電及第二個單體之對應區域中帶負電)，及/或在一或二個單體中包含一異源胺基酸序列，以促進該二個Fc單體之二聚化)。

【0367】 實施例69. 如實施例1-68中任一項之多肽，其包含在一抗體中。

【0368】 實施例70. 一種抗體，其包含如實施例1-69中任一項之多肽。

【0369】 實施例71. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【0370】 實施例72. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置328的纈胺酸(V)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【0371】 實施例73. 一種包含IgG鉸鏈-Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置230的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【0372】 實施例74. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置377的天冬醯

胺酸(N)。

【0373】 實施例75. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置334的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【0374】 實施例76. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【0375】 實施例77. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【0376】 實施例78. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置420的纈胺酸(V)、在EU位置446的麩胺酸(E)及在EU位置309的蘇胺酸(T)。

【0377】 實施例79. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【0378】 實施例80. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【0379】 實施例81. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置300的白胺酸(L)。

【0380】 實施例82. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置345的離胺酸(K)、在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置235的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。

【0381】 實施例83. 一種包含IgG鉸鏈-Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置272的精胺酸(R)、在EU位置309的蘇胺酸(T)、在EU位置219的酪

胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。

【0382】 實施例84. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的酪胺酸(Y)或色胺酸(W)。

【0383】 實施例85. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)，其中該IgG Fc多肽或其片段，及任擇地該抗體，是無岩藻醣基化的，

及其中，進一步任擇地，該變異體包含在EU位置330的白胺酸(L)及在EU位置332的麩胺酸(E)，其中，又進一步任擇地，該變異體在EU位置239不含天冬胺酸(D)，及甚至進一步任擇地，包含在EU位置239的絲胺酸(S)。

【0384】 實施例86. 一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含：

(1)在EU位置243的白胺酸(L)、在EU位置446的麩胺酸(E)、在EU位置396的白胺酸(L)及在EU位置267的麩胺酸(E)；或

(2)在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置239的天冬胺酸(D)、在EU位置332的麩胺酸(E)、在EU位置428的白胺酸(L)及在EU位置434的絲胺酸(S)或丙胺酸(A)。

【0385】 實施例87. 如實施例1-69中任一項之多肽或如實施例70-86中任一項之抗體，其中該變異體係衍生自或包含IgG1同種型、IgG2同種型、IgG3同種型或IgG4同種型。

【0386】 實施例88. 如實施例1-68及87中之任一項之多肽或如實施例70-87中任一項之抗體，其中該變異體係衍生自或包含人Fc或其片段，或來自人抗體重鏈或其片段。

【0387】 實施例89. 如實施例1-69、87及88中任一項之多肽或如實施例70-88中任一項之抗體，其中該變異體係衍生自或包含人IgG1同種型、人IgG2同種

型、人IgG3同種型或人IgG4同種型。

【0388】 實施例90. 如實施例1-69及87-89中任一項之多肽或如實施例70-89中任一項之抗體，其中該變異體係衍生自或包含人IgG1同種型，任擇地包含G1m3同種異型、G1m17同種異型、G1m3,1同種異型或G1m17,1同種異型。

【0389】 實施例91. 如實施例70-90中任一項之抗體，其：

(i)能夠與一人Fc γ RIIIa結合，其中該人Fc γ RIIIa包含V158、F158或二者；

(ii)能夠與一人Fc γ RIIIb結合；

(iii) 能夠與一人FcRn結合，任擇地在pH 6下；

(iv) 能夠與一人補體組分1q (C1q)結合，任擇地該結合相對於包含一參考Fc多肽之抗體的結合，增加超過1倍、至少2倍、至少3倍或至少4倍；

(v)跟下列相比，具有較高的Tm，及/或生產力價較高，及/或能夠以較高的親和力及/或親合力與一人Fc γ RIIa (任擇地，H131及/或R131)結合，及/或能夠以較低的親和力及/或親合力與一人Fc γ RIIb結合：

(1)包含一人IgG1 Fc之一參考抗體，其包含胺基酸取代G236A、S239D、A330L及I330E (EU編號)，其中該參考抗體相對於該野生型人IgG1 Fc，於該Fc中任擇地不含任何其它胺基酸取代，

(2)包含一人IgG1 Fc之一參考抗體，其包含胺基酸取代G236A、A330L及I330E (EU編號)，其中該參考抗體任擇地(a)進一步包含M428L及N434S突變或M428L及N434A突變及/或(b)相對於該野生型人IgG1 Fc，於該Fc中不含任何其它胺基酸取代及/或(c)不含S239D突變，

(3)包含一人IgG1 Fc之一參考抗體，其包含胺基酸取代G236A或G236S (EU編號)，及相對於野生型人IgG1 Fc，任擇地於該Fc中不含任何其它胺基酸取代，

(4)包含一人IgG1 Fc之一參考抗體，其包含胺基酸取代A330L及I332E (EU編號)，其中該參考抗體相對於該野生型人IgG1 Fc，任擇地於該Fc中不含任何其它胺基酸取代，及/或

(5) 包含一野生型人IgG1 Fc之一參考抗體；

(vi) 能夠促進一宿主細胞中透過一Fc γ Ra的傳訊，其中，任擇地，(a)跟由一參考抗體促進的傳訊相比，傳訊增加及/或(b)其中該Fc γ Ra包含Fc γ RIIa H131、Fc γ RIIa R131、Fc γ RIIIa V158、Fc γ RIIIa F158或其任何組合；

(vii) 能夠促進抗體依賴性細胞毒性(ADCC)；

(viii) 能夠促進抗體依賴性吞噬作用(ADCP)；

(ix) 能夠促進補體依賴性細胞毒性(CDC)；

(x) 能夠形成一免疫複合物；或

(xi) (i)-(x)中之任何組合。

【0390】 實施例92. 如實施例70-91中任一項之抗體，其中該抗體具有下列一或多個之能力：

(i)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體(如，包含具有突變G236A、A330L及I332E之人IgG1 Fc之抗體)相比，增加經由自然殺手細胞及/或PBMCs (如，表現F158/V158或V158/V158 Fc γ RIIIA)對抗原表現型標靶細胞之特異性裂解(如，透過ADCC)；

(ii) 跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體相比，增加經由單核球(如，CD14+單核球，任擇地表現F158/V158 Fc γ RIIA及R131/H131 Fc γ RIIA或F158/F158 Fc γ RIIA及R131/H131 Fc γ RIIA)對抗原表現型標靶細胞之ADCP；

(iii) 跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與該抗原一起組合提供時相比，增加與該抗原組合而一起提供時，樣品中CD83+

細胞(如，moDCs)之百分比及/或增加經由moDCs之CD83的表現；

(iv) 跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與該抗原組合而一起提供時相比，增加與該抗原一起組合提供時，樣品中經由moDCs之一或多種細胞激素(任擇地選自由IL-1β、IFN-γ、IL-6及TNF-α所組成之群組)的產生；及

(v) 跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與該抗原組合而一起提供至moDCs時相比，增加與該抗原一起組合提供至moDCs時，moDCs刺激抗原特異性CD4+T細胞之能力，其中，任擇地，(1)該moDCs及該CD4+ T細胞來自相同(任擇地抗原接種的)受試者及/或(2)抗原特異性CD4+ T細胞之刺激，係由通過抗原特異性CD4+ T細胞之CD25表現增加及/或增生增加(如，通過CFSE染色隨時間降低確定)及/或CD69表現增加及/或NFAT表現增加及/或CD44表現增加來確定。

【0391】 實施例93. 如實施例70-92中任一項之抗體，其中該變異體進一步包含一或多個修飾，其跟下列相比，增強與一人FcRn的結合：

(1) 包含一野生型人IgG1 Fc多肽之一參考抗體及/或(2)實施例70-92中任一項之抗體，不含該一或多個修飾。

【0392】 實施例94. 如實施例93之抗體，其中該一或多個增強與該人FcRn的結合之修飾包含下列胺基酸取代：

(i) M428L/N434S；

(ii) M252Y/S254T/T256E ；

(iii) T250Q/M428L ；

(i) P257I/Q311I ；

(ii) P257I/N434H ；

(iii) D376V/N434H；

(iv) T307A/E380A/N434A；

(v) M428L/N434A；或

(vi) (i)-(x)中之任何組合。

【0393】 實施例95. 如實施例70-94中任一項之抗體，其中跟一參考野生型IgG Fc相比，該變異體不含任何額外的突變。

【0394】 實施例96. 如實施例69之多肽或如實施例70-95中任一項之抗體，其中該抗體能夠與下列特異性結合：

(i)由病原體(如，病毒、細菌、寄生蟲、真菌)或由受該病原體感染的細胞表現或產生的標靶(如，抗原)，其中，任擇地，該病原體包含病毒且該病毒包含：冠狀病毒；β冠狀病毒；沙貝冠狀病毒(sarbecovirus)；艾姆貝冠狀病毒(embecovirus)；諾貝冠狀病毒(nobecovirus)；梅貝冠狀病毒(merbecovirus)；間質肺炎病毒(metapneumovirus)；海貝冠狀病毒(hibecovirus)；SARS-CoV-2；B型肝炎病毒；D型肝炎病毒；A型流感病毒；巨細胞病毒；鼻病毒；C型肝炎病毒；B型流感病毒；人免疫缺陷病毒；呼吸道病毒；呼吸道融合病毒；茲卡病毒；狂犬病病毒；登革熱病毒；黃病毒；伊波拉病毒；或其任何組合；

(ii) 由腫瘤細胞，任擇地癌細胞或增生或過度增生疾病之細胞表現，及/或細胞表面上表現的標靶(如，抗原)；

(iii) 與自體免疫疾病關聯的標靶(如，抗原)；

(iv) 與神經退化性疾病關聯的標靶(如，抗原)；

(v) 免疫系統傳訊分子，如細胞激素；

(vi) 與炎症關聯的標靶(如，抗原)；

(vii) 與非感染性疾病關聯的標靶(如，抗原)，或

(viii) (i)-(vii)中之任何組合。

【0395】 實施例97. 如實施例69、87-90及96中任一項之多肽或如實施例

70-96中任一項之抗體，其包含嵌合抗體、人源化抗體、中和抗體、人抗體、IgNAR、羊駝奈米抗體或其任何組合。

【0396】 實施例98. 如實施例69、87-90、96及97中任一項之多肽或如實施例70-96中任一項之抗體，其中該抗體是多特異性抗體，如二特異性抗體、三特異性抗體或四特異性抗體。

【0397】 實施例99. 如實施例69、87-90及96-98中任一項之多肽或如實施例70-98中任一項之抗體，其中該抗體包含於一抗體綴合物中。

【0398】 實施例100. 如實施例1-69、87-90及96-99中任一項之多肽或如實施例70-99中任一項之抗體，其中該多肽或該Fc多肽：(1)包含一Fc融合蛋白；及/或(2)包含一Fcab。

【0399】 實施例101. 如實施例100之多肽或抗體，其中該Fc融合蛋白進一步包含：

(i) 一受體結構域(如，受體蛋白之胞外域，或其配體結合部分)；

(ii) 一配體；

(iii) 一替換蛋白；或

(iv) (i)-(iii)中之任何組合。

【0400】 實施例102. 如實施例1-69、87-90及96-101中任一項之多肽或如實施例70-101中任一項之抗體，其綴合、連接或融合至一酬載部分。

【0401】 實施例103. 如實施例102之多肽或抗體，其中該酬載部分包含：抗體及其抗原結合片段；細胞毒性劑(如，化療劑)；可檢測的化合物或可檢測的標誌；寡核苷酸(例如，反股寡核苷酸、siRNA等)；載體；刺激免疫反應的試劑；生長因子；或其任何組合。

【0402】 實施例104. 如實施例1-69、87-90及96-103中任一項之多肽或如實施例70-103中任一項之抗體，其：是無岩藻醣基化的；在不能岩藻醣基化或其岩藻醣基化多肽之能力被抑制的宿主細胞中產生；在宿主細胞抑制其岩藻糖基化的條件下產生；或其任何組合。

【0403】 實施例105. 如實施例1-69、87-90及96-104中任一項之多肽或如實施例70-104中任一項之抗體，其包含胺基酸突變，其(1)分別地跟一參考多肽或抗體相比，抑制岩藻醣基化，及/或(2)分別地清除該參考多肽或抗體中所存在的岩藻醣基化位點。

【0404】 實施例106. 一種多核苷酸，其編碼如實施例1-69、87-90及96-105中任一項之多肽或如實施例70-105中任一項之抗體。

【0405】 實施例107. 如實施例106之多核苷酸，其中該多核苷酸為在宿主細胞中表現進行了密碼子優化。

【0406】 實施例108. 一種(如，表現)載體，其包含如實施例106或107之多核苷酸。

【0407】 實施例109. 一種宿主細胞，其包含如實施例106或107之多核苷酸。

【0408】 實施例110. 一種宿主細胞，其包含如實施例108之載體。

【0409】 實施例111. 一種宿主細胞，其表現：如實施例1-69、87-90及96-105中任一項之多肽；及/或如實施例70-105中任一項之抗體。

【0410】 實施例112. 一種組成物，其包含：

(i) 如實施例1-69、87-90及96-105中任一項之多肽；及/或

(ii) 如實施例70-105中任一項之抗體；及/或

(iii) 如實施例106或107之多核苷酸；及/或

(iv) 如實施例108之載體；及/或

(v) 如實施例109-111中任一項之宿主細胞，

及一藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

【0411】 實施例113. 一種治療或防止受試者中之疾病或障礙之方法，該方法包含對該受試者施用一有效量的下列：

(i) 如實施例1-69、87-90及96-105中任一項之多肽；

(ii) 如實施例70-105中任一項之抗體；

(iii) 如實施例106或107之多核苷酸；

(iv) 如實施例108之載體；

(v) 如實施例109-111中任一項之宿主細胞；及/或

(vi) 如實施例112之組成物。

【0412】 實施例114. 如實施例1-69、87-90及96-105中任一項之多肽、如實施例70-105中任一項之抗體、如實施例106或107之多核苷酸、如實施例108之載體、如實施例109-111中任一項之宿主細胞及/或如實施例112之組成物，其用於治療或防止一受試者中之疾病或障礙。

【0413】 實施例115. 如實施例1-69、87-90及96-105中任一項之多肽、如實施例70-105中任一項之抗體、如實施例106或107之多核苷酸、如實施例108之載體、如實施例109-111中任一項之宿主細胞及/或如實施例112之組成物，其用於製造用於治療或防止一受試者中之疾病或障礙之藥劑。

【0414】 實施例116. 如實施例113之方法或如實施例114或115之多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞及/或組成物之用途，其中該疾病包含感染性疾病(任擇地由病毒、細胞、真菌或寄生蟲感染引起)、癌症、增生性疾病、神經退化性疾病、自體免疫疾病或其任何組合。

【0415】 實施例117. 如實施例116之方法，或如實施例116之多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞及/或組成物之用途，其中該感染性疾病包括：冠狀病毒感染、β冠狀病毒感染、沙貝冠狀病毒感染、艾姆貝冠狀病毒感染、諾貝冠狀病毒感染、梅貝冠狀病毒感染、間質肺炎病毒感染、海貝冠狀病毒感染、SARS-CoV-2感染、B型肝炎病毒感染、D型肝炎病毒感染、C型肝炎病毒感染、巨細胞病毒感染、A型流感病毒感染、B型流感病毒感染、人免疫缺陷病毒感染、呼吸道病毒感染、呼吸道融合病毒感染、茲卡病毒感染、狂犬病病毒感染、登革熱病毒感染、黃病毒感染、伊波拉病毒感染或其任何組合。

表2. 序列表

描述	序列辨識編號：	序列
野生型人IgG1 CH1-CH3 (UniProtKB P01857)；鉸鏈下面劃線，*CH2斜體*	**1**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CP*APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA K*GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
野生型人IgG1鉸鏈-CH2-CH3；鉸鏈下面劃線，*CH2斜體*	**2**	EPKSCDKTHTCPPCP*APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAK*GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
野生型人IgG1 CH2	**3**	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
野生型人IgG1 CH3	**4**	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
野生型人IgG1鉸鏈-CH2；鉸鏈下面劃線，*CH2斜體*	**5**	EPKSCDKTHTCPPCP*APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE*

描述	序列辨識編號：	序列
		KTISKAK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236A、L328V 及 Q295E突變	6	APELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAVPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 鉸鏈 -CH2-CH3胺基酸序列，具 G236A、P230A 及Q295E突變	7	EPKSCDKTHTCPPCAAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236A、R292P 及 I377N突變	**8**	APELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDNA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236A、K334A 及 Q295E突變	**9**	APELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEATISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

描述	序列辨識編號：	序列
		EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236S、R292P 及 Y300L突變	**10**	APELLSGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236A 及 Y300L 突變	**11**	APELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTLRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236A、R292P 及 Y300L突變	**12**	APELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236S、G420V、G446E 及 L309T 突變	**13**	APELLSGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVTHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

描述	序列辨識編號：	序列
		WQQVNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPEK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236A 及 R292P 突變	**14**	APELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 R292P 及 Y300L 突變	**15**	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236A 及 R292P 突變	**16**	APELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 Y300L突變	**17**	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTLRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

描述	序列辨識編號：	序列
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 E345K、G236S、L235Y 及 S267E 突變	**18**	APELYSGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPRKPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 鉸鏈 -CH2-CH3 胺基酸序列，具 E272R、L309T、S219Y 及 S267E 突變	**19**	EPKYCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVEHEDPRVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVTHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236Y 突變	**20**	APELLYGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236W 突變	**21**	APELLWGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

描述	序列辨識編號：	序列
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 F243L、G446E、P396L及S267E突變	**22**	APELLGGPSVFLLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPLVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPEK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236A突變	**23**	APELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
[保留]	**24**	
[保留]	**25**	
HBC34-v35 VH 胺基酸序列	**26**	ELQLVESGGGWVQPGGSQRLSCAASGRIFRSFYMSWV RQAPGKGLEWVATINQDGSEKLYVDSVKGRFTISRDN AKNSLFLQMNNLRVEDTAVYYCAAWSGNSGGMDV WGQGTTVSVSS
HBC34-v35 VL 胺基酸序列	**27**	SYELTQPPSVSVSPGQTVSIPCSGDKLGNKNVAWFQH KPGQSPVLVIYEVKYRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEAAYFCQTFDSTTVVFGGGTRLTVL
S309 VH 胺基酸序列	**28**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWV RQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNYAQKFQGRVTMTT DTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYTRGAWFGE SLIGGFDNWGQGTLVTVSS
S309 VL 胺基酸序列	**29**	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEIK
S2X259 VH	**30**	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGIFNTYTISWV

描述	序列辨識編號：	序列
胺基酸序列		RQAPGQGLEWMGRILMSGMANYAQKIQGRVTITAD KSTSTAYMELTSLRSDDTAVYYCARGFNGNYYGWGD DDAFDISGQGTLVTVYS
S2X259 VL 胺基酸序列	31	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSNSNIGAGYDVHW YQQLPGTAPKLLICGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGPNWVFGGGTKLTV L
S2X259 v5 VH 胺基酸序列	32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNTYTISWV RQAPGQGLEWMGRILMSGMANYAQKIQGRVTITAD KSTSTAYMELTSLRSDDTAVYYCARGFNGNYYGWGD DDAFDIWGQGTLVTVSS
S2X259 變異體VL 胺基酸序列	33	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSNSNIGAGYDVHW YQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGPNWVFGGGTKLTV L
FM08 VH 胺基酸序列	34	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSYNAVWN WIRQSPSRGLEWLGRTYYRSGWYNDYAESVKSRITIN PDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSGHITVFGVN VDAFDMWGQGTMVTVSS
FM08 VL 胺基酸序列	35	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQSLSSYTHWYQQ KPGKAPKLLIYAASSRGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSRTFGQGTKVEIK
IgG1m3 CH1-CH3	36	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

描述	序列辨識編號：	序列
		WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IgG1m17,1 CH1-CH3	**37**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IgG1m3,1 CH1-CH3	**38**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
HBC34-v40 VH 胺基酸序列	**39**	ELQLVESGGGWVQPGGSQRLSCAASGRIFRSFYMSWV RQAPGKGLEWVATINQDGSEKLYVDSVKGRFTISRDN AKNSLFLQMNNLRVEDTAVYYCAAWSGNSGGMDV WGQGTTVSVSS
HBC34-v40 VL 胺基酸序列	**40**	SYELTQPPSVSVSPGQTVSIPCSGDKLGNKNVAWFQH KPGQSPVLVIYQDSYRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEAAYFCQTFDSTTVVFGGGTRLTVL
S2X259.1-v3.2 VH 胺基酸序列	**41**	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGIDQTYTISWV RQAPGQGLEWMGRIILISGRADYAQKIQGRVTITADKS TSTAYMELTSLRSDDTAVYYCARGFNANYYGWGDD

描述	序列辨識編號：	序列
		DAFDIWGQGTLVTVSS
S2X259.1-v3.2 VL 胺基酸序列	**42**	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSNSNIGAGYDVHW YQQLPGTAPKLLIVGQSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSGSAPNWVFGGGTKLT VL
索托維單抗 (Sotrovimab) VH 胺基酸序列	**43**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWV RQAPGQGLEWMGWISTYQGNTNYAQKFQGRVTMTT DTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYTRGAWFGE SLIGGFDNWGQGTLVTVSS
索托維單抗VL 胺基酸序列	**44**	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEIK
人 IgG1 CH2-CH3 胺基酸序列，具 G236A、S239D 及 H268E突變	**45**	APELLA**G**P**D**VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS**E** EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
S2X259–v5 VL 胺基酸序列	**46**	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSNSNIGAGYDVHW YQQLPGTAPKLLIVGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGPNWVFGGGTKLTV L
S2X259.1 VH 胺基酸序列	**47**	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGIDNTYTISWV RQAPGQGLEWMGRIILISGRADYAQKIQGRVTITADKS TSTAYMELTSLRSDDTAVYYCARGFNGNYYGWGDD DAFDIWGQGTLVTVSS
S2X259.1 VL 胺基酸序列	**48**	QTVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSNSNIGAGYDVHW YQQLPGTAPKLLIVGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSGSAPNWVFGGGTKLT VL

範例

範例1

FcgRIIa結合的增加改善抗體在感染A型流感之小鼠模型中之預防及增強效率

【0416】 在感染的鼠模型中，測試帶有野生型Fc結構域或包含已知突變之Fc結構域之抗A型流感單株抗體。在以致死劑量之H1N1 PR8鼻內感染之前二天，先於表現人Fc γ Rs之小鼠中靜脈施用抗A型流感單株抗體(圖1A)。評估感染當時(第0天)之血清IgG位準並評估小鼠在十四天期間的體重及存活率。

【0417】 跟用在Fc中僅帶有M428L/N434S突變之F18抗體處理的小鼠相比，用帶有G236A/A330L/I332E/M428L/N434S Fc突變之抗FluA IgG1抗體"F18"處理的小鼠，更有效地維持體重(圖1B)。跟用帶有野生型Fc或具其它修飾之Fc之抗體處理的小鼠相比，用帶有G236A ("GA") 或G236A/A330L/I332E ("GAALIE") Fc突變之抗體處理的小鼠，維持體重且具有改善的存活率(圖1C及1D)。

範例2

新Fc變異體之設計

【0418】 對人IgG1 Fc區進行工程化以改善通過活化某些Fc γ Rs (如，Fc γ RIIA、Fc γ RIIIA、Fc γ RIIB)之功能，如可能地促進預防、治療或疫苗的效果。在早期感染期間增強Fc γ RIIA的活化，可促進抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)及病毒中和作用。在晚期或確診感染期間增強Fc γ RIIA及/或Fc γ RIIIA的活化，可促進ADCP及/或抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、促進病毒感染的細胞的清除及阻斷病毒的傳播。在感染期間的任何時候增強Fc γ RIIA及/或Fc γ RIIIA的活化，可通過促進抗原呈現及適應性免疫而提供疫苗效應。

【0419】 使用迭代發現工作流程評估Fc變異體及開發新的變異體。產生一

組初始大約2500個Fc點突變，並收集及分析功能數據。功能數據包括結合交互作用(如，對Fc γ RI、Fc γ RIIA (R131)、Fc γ RIIB、Fc γ RIIC、Fc γ RIIIA (V158)、FcRn及C1q)、透過Fc γ Rs的傳訊、熱穩定性、表現性、多反應性及半衰期可延長性。開發機器學習及多因子預測為基礎的演算法來輔助設計進一步的變異體。在CHO細胞中表現Fc變異體作為抗A型流感IgG1抗體(具FY1 Fabs；Kallewaard *et al. Cell 166*(3):596-608 (2016))，使用高效液相層析法 (HPLC)滴定並使用蛋白A管柱純化。第一盤(2 x 96，有或無2-去氧基-2-氟基-L-岩藻醣(2FF)，其會抑制岩藻醣基化)含有用於測量已知突變(如參考)之作用的孔，及用於測量新突變(單個或組合)之作用的孔。

【0420】 使用各種分析法分析Fc變異體，評估生物物理、生物化學及生物特性。此等包括凝集(如，利用粒徑篩析層析法)、熱穩定性、醣基化、結構、傳訊及結合(如，使用表面電漿共振或基於Meso Scale Discovery的分析法)。還測試效應子功能，包括抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。對單個Fc突變進行結合特徵之評估，鑑定出最高達三個突變之組合，其對IIA/IIB比值之增加具有最強的作用，及包括額外的變異體。分析產生的進一步變異體。所關注的特性包括對Fc γ RIIa的親和力增加及對Fc γ RIIb的親和力降低，或反之亦然。使用不偏離叢聚分析及雷達標繪加上手動分析，識別出9個對各種Fc γ Rs及FcRn之親和力具有強烈增加、增加、相似或相同、減少或強烈減少的Fc變異體叢聚。

【0421】 某些Fc變異體之結合親和力(用MSD測量)、Tm及生產力價示於圖3中。在最初預測會增加Fc γ RIIA/Fc γ RIIB結合比值的10個變體中，其中五個(IIA/IIB值在圖3中以粗體顯示)增加該比值，如MSD所測量的。

範例3

Fc變異體之進一步測試

【0422】 根據從範例2中所述之第一盤變異體所獲得的結果，產生第二盤變異體(2 x 20，有及無2FF)。表現20個Fc變異體抗體並純化以評估力價及產量。在無或有2FF之情況下表現變異體，以測定岩藻醣基化對力價及產量的影響(圖4A-4C)。圖4A顯示使用蛋白A管柱測量的抗體力價。在無2FF之情況下於細胞中表現的變異體之平均力價較高。圖4B顯示從二個重複純化中產生的產量(輸入體積為900 μL)，每次純化沖提二次。圖4C總結理論最大產量、平均產量，平均回收率及第二次沖提之蛋白濃度(測量單位 μg/ml)。使用二次沖提純化Fc變異體並合併，之後再測定產量。在無2FF之情況下表現之純化的Fc變異體中，平均產量較高。

【0423】 使用粒徑篩析層析法分析經純化的抗體(+2FF及無2FF)二聚化的可能性(圖5)及評估Tm (圖6A-6B)。在C220P及R292P_Y300L變異體(僅+2FF樣品)上觀察到低分子種類。某些Fc變異體之Tm值在WT之4.2℃內；通過比較，GAALIE Fc變異體之Tm大約比WT低14℃ (在二個盤上測試)。除了組合突變G236A_R292P_I377N外，包括R292P的變異體無法解決圖6B中R292P樣品的下圖中沒有第二個峰表示的CH2展開。

【0424】 測試(無2FF) Fc變異體與Fc γ RIIA-H (高親和力)、Fc γ RIIA-R (低親和力)、Fc γ RIIB、Fc γ RIIIA-V (高親和力)、Fc γ RIIIA-F (低親和力)及FcRn (在pH 6下)的結合，並以相對於野生型Fc之倍數變化表示(圖7A)。Fc γ RIIA-H/Fc γ RIIB結合之比值，以及C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)數據，也示於圖7B中。圖8中所示的變異體沒有經過2FF處理。使用受體分析法(Promega™螢光素酶報告細胞；3個實驗的平均值)，測量通過不同的Fc γ Rs之抗體傳訊。測試岩藻醣基化Fc變異體通過全部四種所示的Fc γ R受體之傳訊(圖9A)，同時測試無岩藻醣基化變異體通過Fc γ RIIIA-V及Fc γ RIIIA-F之傳訊(圖9B)。選擇若干變異Fcs進行進一步的表徵。

【0425】此等變異體(岩藻醣基化及無岩藻醣基化二者)以及包含已知突變(如，G236A_S239D_A330L_I332E (“GASDALIE”)；G236A _A330L_I332E (“GAALIE”)之比較物變異Fcs之特性的總結，示於圖10A-10C中。

【0426】許多變異體展現出跟GAALIE變異體相比改善的屬性，包括IIA/IIB比值增加、穩定性(Tm)增加、與Fcγ R對偶基因之結合平衡及C1q結合及補體活化增加。使用受體細胞分析法，測量此一Fc變異體"G236A_R292P_Y300L"通過Fcγ RIIA-H (高親和力，圖12A)及Fcγ RIIB (圖12B)之劑量依賴性Fcγ R傳訊。

【0427】Fc變異體與Fcγ R之結合及通過Fcγ RIIA-H (高親和力，圖13A)及Fcγ RIIB (圖13B)的傳訊示於圖13A及13B中。Fcγ R結合係使用Meso Scale Discovery結合分析法測量，而Fcγ R傳訊是使用報告細胞分析法測量。

【0428】使用二種抗流感HA抗體(FY1及FM08)及抗HBsAg抗體(HBC34-v35)進行額外的實驗，結果示於/總結於圖15-17D中。此等結果顯示，尤其是跟帶有G236A _A330L_I332E (“GAALIE”)之岩藻醣基化Fc變異體抗體相比，帶有G236A (“GA”)突變之無岩藻醣基化Fc變異抗體與Fcγ Rs IIA及IIIA具有更強的結合，且跟帶有岩藻醣基化GAALIE之Fc變異抗體相比，通過Fcγ RIIIA引起相當的傳訊及通過Fcγ RIIA引起可能更強的傳訊。另外，GA-無岩藻醣基化Fc變異抗體相對於帶有岩藻醣基化GAALIE之Fc變異抗體，具有改善的熔化溫度。GA-無岩藻醣基化Fc變異抗體誘導對標靶細胞之NK細胞介導的ADCC。GA-無岩藻醣基化Fc變異抗體保留部分的C1q結合(0.3x，跟僅帶有M428L及N434S突變之參考IgG1抗體相比)，而GAALIE突變導致C1q結合的清除。

【0429】如圖21-29Q所示及描述進行了進一步的研究。圖21-24顯示通過抗流感(HA)抗體“FY1” Fc變異體之Fcγ R的活化及結合。圖25A-28D顯示具有變異Fc之抗SARS-CoV-2抗體(S309及S2X259，及此等之V區變異體)之Fcγ R的

活化及特異性裂解。圖29A-29R有關抗HBsAg (HBC34-v40) Fc變異抗體且顯示：使用抗體及HbsAg之人單核球衍生的樹突細胞(moDCs)之活化及細胞激素的產生；人HBsAg特異性CD4+記憶T細胞之活化；HBsAg特異性TCR轉基因Jurkat報告CD4+ T細胞之活化；通過抗體：HBsAg免疫複合體(ICs)對來自HBV-接種疫苗的huFcγR小鼠之CD4+記憶T細胞的再刺激；及HBC34-v40 Fc變異體對人FcγRs之結合動力學(包括相對於對照組Fc的倍數變化)。

【0430】 上述各種實施例可以組合而提供進一步的實施例。本說明書中提及的所有美國專利案、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利案、外國專利申請案和非專利公開案，包括2021年5月24日提申的美國臨時申請案號63/192,549、2021年12月6日提申的美國臨時申請案號63/265,032及2022年1月5日提申的美國臨時申請案號63/266,453，整體通過引用併入本文。如果需要，可以修改實施例的態樣，使用各種專利、申請案和公開案的概念，以提供更進一步的實施例。

【0431】 可以依據以上詳細的說明對實施例進行此等及其它改變。一般而言，在以下發明申請專利範圍中，所使用的術語不應被解釋成將該發明申請專利範圍限制至說明書及該發明申請專利範圍中所揭示的特定實施例，而應被解釋為包括所有可能的實施例以及此發明申請專利範圍所享有的等效物的全部範圍。據此，該發明申請專利範圍不受本揭示之限制。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商維爾生物科技股份有限公司 (VIR BIOTECHNOLOGY, INC.)
瑞士商休曼生物醫藥股份公司 (HUMABS BIOMED SA)

<120> 經工程化的多肽

<140> TW 111119113
<141> 2022-05-23

<150> US 63/266,453
<151> 2022-01-05

<150> US 63/265,032
<151> 2021-12-06

<150> US 63/192,549
<151> 2021-05-24

<160> 48

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 2
<211> 232
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 3
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 4
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 5
<211> 125
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

```
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        115                 120                 125
```

<210> 6
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 合成序列,具G236A, L328V及Q295E突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 6

```
Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                  10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Val Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
```

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 7
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236A, P230A及Q295E突變之人IgG1鉸鏈-CH2-CH3胺基酸序列

<400> 7

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ala Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 8
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236A, R292P及I377N突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 8

Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Asn Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 9
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236A, K334A及Q295E突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 9

```
Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                  10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Ala Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190
```

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 10
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236S, R292P及Y300L突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 10

Ala Pro Glu Leu Leu Ser Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215
```

<210> 11
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236A及Y300L突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 11

```
Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                   10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60
```

```
Gln Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215
```

<210> 12
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236A, R292P及Y300L突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 12

```
Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                  10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
```

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 13
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236S, G420V, G446E及L309T突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 13

Ala Pro Glu Leu Leu Ser Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Thr His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Val Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Glu Lys
210 215

<210> 14
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236A及R292P突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 14

Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 15
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具R292P及Y300L突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 15

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 16
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236A及R292P突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 16

Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

```
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215
```

<210> 17
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具Y300L突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 17

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                   10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80
```

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 18
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具E345K, G236S, L235Y及S267E突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 18

Ala Pro Glu Leu Tyr Ser Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Lys Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
```

210 215

<210> 19
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具E272R, L309T, S219Y及S267E突變之人IgG1鉸鏈-CH2-CH3胺基酸序列

<400> 19

Glu Pro Lys Tyr Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Arg Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Thr His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 20
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236Y突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 20

Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 21
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236W突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 21

Ala Pro Glu Leu Leu Trp Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

```
1               5                   10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205
```

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 22
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具F243L, G446E, P396L及S267E突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 22

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Leu Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Leu Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Glu Lys
210 215

<210> 23
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236A突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 23

Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 24
<211> 0
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 24
000
<210> 25
<211> 0

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 保留

<400> 25
000
<210> 26
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列, HBC34-v35 VH胺基酸序列

<400> 26

Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gln Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Trp Ser Gly Asn Ser Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Ser Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列, HBC34-v35 VL胺基酸序列

<400> 27

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Pro Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asn Lys Asn Val
20 25 30

Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Glu Val Lys Tyr Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Thr Phe Asp Ser Thr Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 28
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列, S309 VH胺基酸序列

<400> 28

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 Pro 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 Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Gly Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Thr Arg Gly Ala Trp Phe Gly Glu Ser Leu Ile Gly
100 105 110

Gly Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 29
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列, S309 VL胺基酸序列

<400> 29

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 Thr Val Ser Ser Thr
20 25 30

Ser 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 His Asp Thr Ser Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 30
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列, S2X259 VH胺基酸序列

<400> 30

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 Ile Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Ile Leu Met Ser Gly Met Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Ile
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 Thr Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Asn Gly Asn Tyr Tyr Gly Trp Gly Asp Asp Asp Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Ser Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Tyr Ser
115 120 125

<210> 31
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列，S2X259 VL胺基酸序列

<400> 31

Gln Thr Val Leu 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 Asn 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 Cys Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly 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 Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Pro Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 32
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列, S2X259-v5 VH胺基酸序列

<400> 32

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 Ile Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Ile Leu Met Ser Gly Met Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Ile
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 Thr Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Asn Gly Asn Tyr Tyr Gly Trp Gly Asp Asp Asp Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 33
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列, S2X259-變異VL胺基酸序列

<400> 33

Gln Thr Val Leu 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 Asn 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 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly 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 Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Pro Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 34
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列, FM08 VH胺基酸序列

<400> 34

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Asn Ala Val Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Gly Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Glu Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly His Ile Thr Val Phe Gly Val Asn Val
100 105 110

Asp Ala Phe Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 35
<211> 103
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列, FM08 VL胺基酸序列

<400> 35

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 Thr Ser Gln Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Gly 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 Arg Thr Phe Gly Gln
85 90 95

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100

<210> 36
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列IgG1m3 CH1-CH3

<400> 36

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 37
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列IgG1m17,1 CH1-CH3

<400> 37

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 38
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 39
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列, HBC34-v40 VH胺基酸序列

<400> 39

Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gln Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Trp Ser Gly Asn Ser Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Ser Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列HBC34-v40 VL

<400> 40

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Pro Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asn Lys Asn Val

20 25 30

Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Tyr Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Thr Phe Asp Ser Thr Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 41
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列S2X259.1-v3.2 VH

<400> 41

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 Ile Asp Gln Thr Tyr
20 25 30

Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Ile Leu Ile Ser Gly Arg Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Ile
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 Thr Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Asn Ala Asn Tyr Tyr Gly Trp Gly Asp Asp Asp Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 42
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列S2X259.1-v3.2 VL

<400> 42

Gln Thr Val Leu 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 Asn 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 Val Gly Gln Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly 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 Ser Ser
85 90 95

Gly Ser Ala Pro Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

100 105 110

Leu

<210> 43
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列索托維單抗(Sotrovimab) VH

<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 Pro 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 Thr Tyr Gln Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Gly Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Thr Arg Gly Ala Trp Phe Gly Glu Ser Leu Ile Gly
100 105 110

Gly Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 44

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列-索托維單抗(Sotrovimab) VL

<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 Thr Val Ser Ser Thr
20 25 30

Ser 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 His Asp Thr Ser Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 45
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列,具G236A, S239D及H268E突變之人IgG1 CH2-CH3胺基酸序列

<400> 45

Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
```

210 215

<210> 46
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列S2X259-v5 VL

<400> 46

Gln Thr Val Leu 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 Asn 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 Val Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly 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 Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Pro Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 47
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列S2X259.1 VH

<400> 47

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 Ile Asp Asn Thr Tyr
20 25 30

Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Ile Leu Ile Ser Gly Arg Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Ile
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 Thr Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Asn Gly Asn Tyr Tyr Gly Trp Gly Asp Asp Asp Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 48
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列S2X259.1 VL

<400> 48

Gln Thr Val Leu 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 Asn 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 Val Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly 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 Ser Ser
85 90 95

Gly Ser Ala Pro Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110

Leu

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【請求項2】 如請求項1之多肽，其中跟一參考多肽與一人Fc γ RIIa的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIa的結合增加，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項3】 如請求項2之多肽，其中該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍、至少17倍或至少18倍。

【請求項4】 如請求項2或請求項3之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa H131之結合相比，與該人Fc γ RIIa H131的結合大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍、至少17倍或至少18倍。

【請求項5】 如請求項2-4中任一項之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa R131的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa R131之結合相比，與該人Fc γ RIIa R131的結合大至少4倍。

【請求項6】 如請求項2-5中任一項之多肽，其中

(1) (i)該變異體或多肽與一人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽分別地與一人Fc γ RIIb的結合之比值

大於

(2) (iii)一參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參考多肽包含野生型人IgG Fc多肽或其片段。

【請求項7】 如請求項6之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131。

【請求項8】 如請求項6或7之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131。

【請求項9】 如請求項6-8中任一項之多肽，其中(1)中之比值比(2)中之比值大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍或至少17倍。

【請求項10】如請求項1-9中任一項之多肽，其進一步包含在EU位置292的脯胺酸(P)。

【請求項11】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置328的纈胺酸(V)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【請求項12】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG鉸鏈-CH2多肽；或(ii) IgG鉸鏈-Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置230的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【請求項13】一種多肽，其包含一以下之變異體：IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)

及在EU位置377的天冬醯胺酸(N)。

【請求項14】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置334的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【請求項15】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【請求項16】如請求項11-15中任一項之多肽，其中跟一參考多肽分別地與一人Fc γ RIIa或一人Fc γ RIIb的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIa的結合增加及/或具有與該人Fc γ RIIb的結合減少，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項17】如請求項16之多肽，其中該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大超過1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍。

【請求項18】如請求項16或請求項17之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa H131的結合相比，與該Fc γ RIIa H131的結合大至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍。

【請求項19】如請求項16-18中任一項之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131

且，任擇地，該與人Fc γ RIIa R131的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa R131的結合相比，與該人Fc γ RIIa R131的結合大超過1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍。

【請求項20】如請求項16-19中任一項之多肽，其中該與人Fc γ RIIb的結合減少包含一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合之小於0.9倍、小於0.8倍、小於0.7倍、小於0.6倍或介於0.5倍與0.9倍之間。

【請求項21】如請求項1-20中任一項之多肽，其中

(1) (i)該變異體或多肽與一人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽分別地與一人Fc γ RIIb的結合之比值

大於

(2) (iii)一參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽對該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參考多肽包含野生型人IgG Fc多肽或其片段，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項22】如請求項21之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131。

【請求項23】如請求項21或22之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131。

【請求項24】如請求項21-23中任一項之多肽，其中(1)中之比值比(2)中之比值大超過1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍或至少14倍。

【請求項25】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)

及在EU位置300的白胺酸(L)。

【請求項26】如請求項25之多肽，其中跟一參考多肽與一人Fc γ RIIIa的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIIa的結合增加，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項27】如請求項26之多肽，其中該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍或至少14倍。

【請求項28】如請求項26或請求項27之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa H131的結合相比，與該人Fc γ RIIa H131的結合大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍或至少14倍。

【請求項29】如請求項25-28中任一項之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131且，任擇地，該與人Fc γ RIIa H131的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa R131的結合相比，與該人Fc γ RIIa R131的結合大至少2倍。

【請求項30】如請求項25-29中任一項之多肽，其中

(1) (i)該變異體或多肽與一人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽，分別地，與一人Fc γ RIIb的結合之比值

大於

(2) (iii)一參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽與該人Fc γ RIIb

的結合之比值，其中該參考多肽包含野生型人IgG Fc多肽或其片段，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項31】如請求項30之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131。

【請求項32】如請求項30或31之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131。

【請求項33】如請求項30-32中任一項之多肽，其中(1)中之比值比(2)中之比值大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍或至少15倍。

【請求項34】如請求項25-33中任一項之多肽，其中跟一參考多肽與一人Fc γ RIIIa的結合相比，該變異體具有與該人Fc γ RIIIa的結合增加，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項35】如請求項34之多肽，其中該人Fc γ RIII包含V158、F158或二者。

【請求項36】如請求項34或35之多肽，其中該與人Fc γ RIIIa的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIIa的結合大多於2倍、至少2.1倍、至少2.2倍、至少2.3倍、至少2.4倍、至少2.5倍、至少2.6倍、至少2.7倍、至少2.8倍、至少2.9倍、至少3.0倍、至少3.1倍、至少3.2倍、至少3.3倍、至少3.4倍、至少3.5倍、至少3.6倍或至少3.7倍。

【請求項37】如請求項25-36中任一項之多肽，其中該變異體，及任擇地該多肽，能夠與人補體組分1q (C1q)結合，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso

Scale Discovery測定。

【請求項38】一種多肽，其包含IgG Fc多肽的變異體，其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置420的纈胺酸(V)、在EU位置446的麩胺酸(E)及在EU位置309的蘇胺酸(T)。

【請求項39】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置292的脯胺酸(P)。

【請求項40】如請求項38或39之多肽，其中跟一參考多肽與一人Fc γ RIIb的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIb的結合減少，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項41】如請求項40之多肽，其中該與人Fc γ RIIb的結合減少，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合相比，小於0.9倍、小於0.8倍、小於0.7倍、小於0.6倍、小於0.5倍或小於0.4倍。

【請求項42】如請求項38-41中任一項之多肽，其中跟一參考多肽與一人Fc γ RIIa的結合相比，該變異體，及任擇地該多肽，具有與該人Fc γ RIIa的結合增加，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項43】如請求項42之多肽，其中該與人Fc γ RIIa的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合相比，與該人Fc γ RIIa的結合大多於1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍或至少5倍。

【請求項44】如請求項42或43之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131。

【請求項45】如請求項42-44中任一項之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131。

【請求項46】如請求項38-45中任一項之多肽，其中

(1) (i)該變異體或多肽與一人Fc γ RIIa的結合對(ii)該變異體或多肽，分別地，與一人Fc γ RIIb的結合之比值

大於

(2) (iii)一參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合對(iv)該參考多肽與該人Fc γ RIIb的結合之比值，其中該參考多肽包含野生型人IgG Fc多肽或其片段，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項47】如請求項46之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含H131。

【請求項48】如請求項46或47之多肽，其中該人Fc γ RIIa包含R131。

【請求項49】如請求項46-48中任一項之多肽，其中(1)中之比值比(2)中之比值大至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少10倍、至少11倍或至少12倍。

【請求項50】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽，

其中該變異體包含在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)，及其中，任擇地，跟一參考多肽與一人Fc γ RIIIa的結合相比，該變異體，及進一步任擇地，該多肽，具有與該人Fc γ RIIIa的結合增加，其中，任擇地，該結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項51】如請求項50之多肽，其中該人Fc γ RIIIa包含V158、F158或二者，及其中該與人Fc γ RIIIa的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人Fc γ RIIa的結合相比，結合大至少4倍、至少4.5

倍、至少5倍、至少5.1倍或至少5.2倍。

【請求項52】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置300的白胺酸(L)。

【請求項53】一種多肽，其包含一以下之變異體：IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置345的離胺酸(K)、在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置235的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。

【請求項54】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG鉸鏈-CH2多肽或(ii) IgG鉸鏈-Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置272的精胺酸(R)、在EU位置309的蘇胺酸(T)、在EU位置219的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。

【請求項55】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含在EU位置236的酪胺酸(Y)或色胺酸(W)。

【請求項56】一種多肽，其包含一以下之變異體：(i) IgG CH2多肽或(ii) IgG Fc多肽或其片段，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)，其中(i)中之IgG CH2多肽或(ii)中之IgG Fc多肽或其片段，及任擇地該多肽，是無岩藻醣基化的，

其中，進一步任擇地，該變異體包含在EU位置330的白胺酸(L)及在EU位置332的麩胺酸(E)，其中，又進一步任擇地，該變異體在EU位置239不含天冬胺酸(D)，及甚至進一步任擇地，包含在EU位置239的絲胺酸(S)。

【請求項57】一種多肽，其包含一以下之變異體：IgG Fc多肽或其片段，

其中該變異體包含

(1)在EU位置243的白胺酸(L)、在EU位置446的麩胺酸(E)、在EU位置396的

白胺酸(L)及在EU位置267的麩胺酸(E)；或

(2)在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置239的天冬胺酸(D)、在EU位置332的麩胺酸(E)、在EU位置428的白胺酸(L)及在EU位置434的絲胺酸(S)或丙胺酸(A)。

【請求項58】如請求項50-57中任一項之多肽，其中跟一參考多肽與一人C1q的結合相比，該多肽具有與該人C1q的結合增加，

其中，任擇地，結合是使用電致化學發光分析法，進一步任擇地Meso Scale Discovery測定。

【請求項59】如請求項58之多肽，其中該與人C1q的結合增加，包含跟一包含野生型人IgG Fc多肽或其片段的參考多肽與該人C1q的結合相比，與該人C1q的結合大超過1倍、至少1.5倍、至少1.75倍、至少1.9倍、至少2倍、至少2.1倍、至少2.2倍、至少2.3倍、至少2.4倍、至少2.5倍、至少2.6倍、至少2.7倍、至少2.8倍、至少2.9倍、至少3.0倍、至少3.1倍、至少3.2倍、至少3.3倍、至少3.4倍、至少3.5倍、至少3.6倍、至少3.7倍、至少3.8倍、至少3.9倍、至少4.0倍、至少4.1倍或至少4.15倍。

【請求項60】如請求項1-59中任一項之多肽，其：

(i)能夠與一人Fc γ RIIIa結合，其中該人Fc γ RIIIa包含V158、F158或二者；

(ii)能夠與一人Fc γ RIIIb結合；

(iii)能夠與一人FcRn結合，任擇地在pH 6下；

(iv)能夠與一人補體組分1q (C1q)結合；

(v)跟下列相比，具有較高的Tm及/或生產力價較高，

(1) 包含一人IgG1 Fc多肽之一參考多肽，其相對於一野生型人IgG1 Fc多肽，包含胺基酸取代G236A、S239D、A330L及I330E (EU編號)，及任擇

地不含任何其它胺基酸取代，

(2) 包含一人IgG1 Fc多肽之一參考多肽，其相對於一野生型人IgG1 Fc多肽，包含胺基酸取代G236A、A330L及I330E (EU編號)，及任擇地進一步包含M428L及N434S突變或M428L及N434A突變及/或不含任何其它胺基酸取代及/或不含S239D，

(3) 包含一人IgG1 Fc多肽之一參考多肽，其相對於一野生型人IgG1 Fc多肽，包含胺基酸取代G236A或G236S (EU編號)，及任擇地不含任何其它胺基酸取代，及/或

(4) 包含一人IgG1 Fc多肽之一參考多肽，其相對於一野生型人IgG1 Fc多肽，包含胺基酸取代A330L及I332E (EU編號)，及任擇地不含任何其它胺基酸取代；

(vi)能夠促進一宿主細胞中透過一Fc γ Ra的傳訊，其中，任擇地，(a)跟通過一參考多肽促進的傳訊相比，傳訊任擇地增加及/或(b)該Fc γ Ra包含Fc γ RIIa H131、Fc γ RIIa R131、Fc γ RIIIa V158、Fc γ RIIIa F158或其任何組合；

(vii)至少在包含於一抗體中時，能夠促進抗體依賴性細胞毒性(ADCC)；

(viii) 至少在包含於一抗體中時，能夠促進抗體依賴性吞噬作用(ADCP)；

(ix) 至少在包含於一抗體中時，能夠促進補體依賴性細胞毒性(CDC)；

(x) 至少在包含於一抗體中時，能夠形成一免疫複合物；或

(xi) (i)-(x)中之任何組合。

【請求項61】如請求項1-60中任一項之多肽，其中該多肽包含一抗體且該抗體具有下列一或多個能力：

(i) 跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體(如，包含具有突變G236A、A330L及I332E之人IgG1 Fc之抗體)相比，增加經由自然殺手細胞及/或PBMCs (如，表現F158/V158或V158/V158 Fc γ RIIIA)對抗原表現型

標靶細胞之特異性裂解(如，透過ADCC)；

(ii)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體相比，增加經由單核球(如，CD14+單核球，任擇地表現F158/V158 Fc γ RIIA及R131/H131 Fc γ RIIA或F158/F158 Fc γ RIIA及R131/H131 Fc γ RIIA)對抗原表現型標靶細胞之ADCP；

(iii)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與抗原組合而一起提供時相比，增加與該抗原組合而一起提供時，樣品中CD83+細胞(如，moDCs)之百分比及/或增加經由moDCs之CD83的表現；

(iv)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與抗原組合而一起提供時相比，增加與該抗原組合而一起提供時，樣品中經由moDCs之一或多種細胞激素(任擇地選自由IL-1 β 、IFN- γ 、IL-6及TNF- α 所組成之群組)的產生；及

(v)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與抗原組合而一起提供至moDCs時相比，增加與該抗原組合而一起提供至moDCs時，moDCs刺激抗原特異性CD4+T細胞之能力，其中，任擇地，(1)該moDCs及該CD4+ T細胞來自相同(任擇地抗原接種的)受試者及/或(2)抗原特異性CD4+ T細胞之刺激，係由通過抗原特異性CD4+ T細胞之CD25表現增加及/或增生增加(如，通過CFSE染色隨時間降低確定)及/或CD69表現增加及/或NFAT表現增加及/或CD44表現增加來確定。

【請求項62】如請求項1-61中任一項之多肽，其中該變異體進一步包含一或多個修飾，其跟下列相比，增強或進一步增強與一人FcRn的結合：

(1)包含一野生型人IgG1 Fc多肽之一參考多肽及/或(2)如請求項1-61中任一項之多肽，不含該一或多個修飾。

【請求項63】如請求項62之多肽，其中該一或多個增強與人FcRn的結合之

修飾包含下列胺基酸取代：

(i) M428L/N434S；

(ii) M252Y/S254T/T256E；

(iii) T250Q/M428L；

(iv) P257I/Q311I；

(v) P257I/N434H；

(vi) D376V/N434H；

(vii) T307A/E380A/N434A；

(viii) N434A；

(ix) M428L/N434A；或

(x) (i)-(ix)中之任何組合。

【請求項64】如請求項1-63中任一項之多肽，其中分別地跟該參考IgG Fc多肽或其片段、該IgG CH2多肽、該IgG鉸鏈-CH2多肽或該IgG鉸鏈-Fc多肽或其片段相比，該變異體不含任何額外的突變。

【請求項65】如請求項1-64中任一項之多肽，其包含一Fc多肽。

【請求項66】如請求項1-65中任一項之多肽，其是包含在一多肽二聚體(如，Fc二聚體)中之單體。

【請求項67】如請求項1-66中任一項之多肽，其是包含於一多肽同型二聚體(如，Fc同型二聚體)中之單體。

【請求項68】如請求項1-66中任一項之多肽，其是包含於一多肽異型二聚體中之單體(如，Fc異型二聚體，任擇地在該異型二聚體之第一個Fc中包含凸角，而在該異型二聚體之第二個Fc中包含對應的凹口，及/或包含一或多個突變，其在該二個Fc單體之每一個中提供或促成相反的電荷(如，第一個單體之一區域中帶正電及第二個單體之對應區域中帶負電)，及/或在一或二個單體中包

含一異源胺基酸序列，以促進該二個Fc單體之二聚化)。

【請求項69】如請求項1-68中任一項之多肽，其包含在一抗體中。

【請求項70】一種抗體，其包含如請求項1-69中任一項之多肽。

【請求項71】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【請求項72】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置328的纈胺酸(V)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【請求項73】一種包含IgG鉸鏈-Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置230的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【請求項74】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置377的天冬醯胺酸(N)。

【請求項75】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置334的丙胺酸(A)及在EU位置295的麩胺酸(E)。

【請求項76】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【請求項77】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【請求項78】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置420的纈胺酸(V)、在EU位置446的麩胺酸(E)及在EU位置309的蘇胺酸(T)。

【請求項79】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【請求項80】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置292的脯胺酸(P)及在EU位置300的白胺酸(L)。

【請求項81】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置300的白胺酸(L)。

【請求項82】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置345的離胺酸(K)、在EU位置236的絲胺酸(S)、在EU位置235的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。

【請求項83】一種包含IgG鉸鏈-Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置272的精胺酸(R)、在EU位置309的蘇胺酸(T)、在EU位置219的酪胺酸(Y)及在EU位置267的麩胺酸(E)。

【請求項84】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的酪胺酸(Y)或色胺酸(W)。

【請求項85】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含在EU位置236的丙胺酸(A)，其中該IgG Fc多肽或其片段，及任擇地該抗體，是無岩藻醣基化的，

及其中，進一步任擇地，該變異體包含在EU位置330的白胺酸(L)及在EU位置332的麩胺酸(E)，其中，又進一步任擇地，該變異體在EU位置239不含天冬胺酸(D)，及甚至進一步任擇地，包含在EU位置239的絲胺酸(S)。

【請求項86】一種包含IgG Fc的變異體之抗體，其中該變異體包含：

(1)在EU位置243的白胺酸(L)、在EU位置446的麩胺酸(E)、在EU位置396的白胺酸(L)及在EU位置267的麩胺酸(E)；或

(2)在EU位置236的丙胺酸(A)、在EU位置239的天冬胺酸(D)、在EU位置332的麩胺酸(E)、在EU位置428的白胺酸(L)及在EU位置434的絲胺酸(S)或丙胺酸(A)。

【請求項87】如請求項1-69中任一項之多肽或如請求項70-86中任一項之抗體，其中該變異體係衍生自或包含IgG1同種型、IgG2同種型、IgG3同種型或IgG4同種型。

【請求項88】如請求項1-68及87中之任一項之多肽或如請求項70-87中任一項之抗體，其中該變異體係衍生自或包含人Fc或其片段，或來自人抗體重鏈或其片段。

【請求項89】如請求項1-69、87及88中任一項之多肽或如請求項70-88中任一項之抗體，其中該變異體係衍生自或包含人IgG1同種型、人IgG2同種型、人IgG3同種型或人IgG4同種型。

【請求項90】如請求項1-69及87-89中任一項之多肽或如請求項70-89中任一項之抗體，其中該變異體係衍生自或包含人IgG1同種型，任擇地包含G1m3同種異型、G1m17同種異型、G1m3,1同種異型或G1m17,1同種異型。

【請求項91】如請求項70-90中任一項之抗體，其：

(i) 能夠與一人Fc γ RIIIa結合，其中該人Fc γ RIIIa包含V158、F158或二者；

(ii) 能夠與一人Fc γ RIIIb結合；

(iii) 能夠與一人FcRn結合，任擇地在pH 6下；

(iv) 能夠與一人補體組分1q (C1q)結合，任擇地該結合相對於包含一參考Fc多肽之抗體的結合，增加超過1倍、至少2倍、至少3倍或至少4倍；

(v)跟下列相比，具有較高的Tm，及/或生產力價較高，及/或能夠以較高的親和力及/或親合力與一人Fc γ RIIa (任擇地，H131及/或R131)結合，及/或能夠以較低的親和力及/或親合力與一人Fc γ RIIb結合：

(1) 包含一人IgG1 Fc之一參考抗體，其包含胺基酸取代G236A、S239D、A330L及I330E (EU編號)，其中該參考抗體相對於該野生型人IgG1

Fc，於該Fc中任擇地不含任何其它胺基酸取代，

(2)包含一人IgG1 Fc之一參考抗體，其包含胺基酸取代G236A、A330L及I330E (EU編號)，其中該參考抗體任擇地(a)進一步包含M428L及N434S突變或M428L及N434A突變及/或(b)相對於該野生型人IgG1 Fc，於該Fc中不含任何其它胺基酸取代及/或(c)不含S239D突變，

(3)包含一人IgG1 Fc之一參考抗體，其包含胺基酸取代G236A或G236S (EU編號)，及任擇地相對於野生型人IgG1 Fc，於該Fc中不含任何其它胺基酸取代，

(4)包含一人IgG1 Fc之一參考抗體，其包含胺基酸取代A330L及I332E (EU編號)，其中該參考抗體任擇地相對於該野生型人IgG1 Fc，於該Fc中不含任何其它胺基酸取代，及/或

(5)包含一野生型人IgG1 Fc之一參考抗體；

(vi)能夠促進一宿主細胞中透過一Fc γ Ra的傳訊，其中，任擇地，(a)跟由一參考抗體促進的傳訊相比，傳訊增加及/或(b)其中該Fc γ Ra包含Fc γ RIIa H131、Fc γ RIIa R131、Fc γ RIIIa V158、Fc γ RIIIa F158或其任何組合；

(vii) 能夠促進抗體依賴性細胞毒性(ADCC)；

(viii) 能夠促進抗體依賴性吞噬作用(ADCP)；

(ix)能夠促進補體依賴性細胞毒性(CDC)；

(x) 能夠形成一免疫複合物；或

(xi)(i)-(x)中之任何組合。

【請求項92】如請求項70-91中任一項之抗體，其中該抗體具有下列一或多個之能力：

(i) 跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體(如，包含具有突變G236A、A330L及I332E之人IgG1 Fc之抗體)相比，增加經由自然殺

手細胞及/或PBMCs (如，表現F158/V158或V158/V158 Fc γ RIIIA)對抗原表現型標靶細胞之特異性裂解(如，透過ADCC)；

(ii) 跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體相比，增加經由單核球(如，CD14+單核球，任擇地表現F158/V158 Fc γ RIIA及R131/H131 Fc γ RIIA或F158/F158 Fc γ RIIA及R131/H131 Fc γ RIIA)對抗原表現型標靶細胞之ADCP；

(iii)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與抗原一起組合提供時相比，增加與該抗原組合而一起提供時，樣品中CD83+細胞(如，moDCs)之百分比及/或增加經由moDCs之CD83的表現；

(iv)跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與抗原組合而一起提供時相比，增加與該抗原一起組合提供時，樣品中經由moDCs之一或多種細胞激素(任擇地選自由IL-1 β 、IFN- γ 、IL-6及TNF- α 所組成之群組)的產生；及

(v) 跟包含一參考Fc多肽而不含該突變及/或岩藻醣基化狀態之抗體，與抗原組合而一起提供至moDCs時相比，增加與該抗原一起組合提供至moDCs時，moDCs刺激抗原特異性CD4+T細胞之能力，其中，任擇地，(1)該moDCs及該CD4+ T細胞來自相同(任擇地抗原接種的)受試者及/或(2)抗原特異性CD4+ T細胞之刺激，係由通過抗原特異性CD4+ T細胞之CD25表現增加及/或增生增加(如，通過CFSE染色隨時間降低確定)及/或CD69表現增加及/或NFAT表現增加及/或CD44表現增加來確定。

【請求項93】如請求項70-92中任一項之抗體，其中該變異體進一步包含一或多個修飾，其跟下列相比，增強與一人FcRn的結合：

(1) 包含一野生型人IgG1 Fc多肽之一參考抗體及/或(2)如請求項70-92中任一項之抗體，不含該一或多個修飾。

【請求項94】如請求項93之抗體，其中該一或多個增強與該人FcRn的結合之修飾包含下列胺基酸取代：

(i) M428L/N434S；

(ii) M252Y/S254T/T256E；

(iii) T250Q/M428L；

(vii) P257I/Q311I；

(viii) P257I/N434H；

(ix) D376V/N434H；

(x) T307A/E380A/N434A；

(xi) M428L/N434A；或

(xii) (i)-(x)之任何組合。

【請求項95】如請求項70-94中任一項之抗體，其中跟一參考野生型IgG Fc相比，該變異體不含任何額外的突變。

【請求項96】如請求項69之多肽或如請求項70-95中任一項之抗體，其中該抗體能夠與下列特異性結合：

(i) 由病原體(如，病毒、細菌、寄生蟲、真菌)或由受該病原體感染的細胞表現或產生的標靶(如，抗原)，其中，任擇地，該病原體包含病毒且該病毒包含：冠狀病毒；β冠狀病毒；沙貝冠狀病毒(sarbecovirus)；艾姆貝冠狀病毒(embecovirus)；諾貝冠狀病毒(nobecovirus)；梅貝冠狀病毒(merbecovirus)；間質肺炎病毒(metapneumovirus)；海貝冠狀病毒(hibecovirus)；SARS-CoV-2；B型肝炎病毒；D型肝炎病毒；A型流感病毒；巨細胞病毒；鼻病毒；C型肝炎病毒；B型流感病毒；人免疫缺陷病毒；呼吸道病毒；呼吸道融合病毒；茲卡病毒(zika virus)；狂犬病病毒；登革熱病毒；黃病毒；伊波拉病毒；或其任何組合；

(ii) 由腫瘤細胞，任擇地癌細胞或增生或過度增生疾病之細胞表現，及/或細胞表面上表現的標靶(如，抗原)；

(iii)與自體免疫疾病關聯的標靶(如，抗原)；

(iv)與神經退化性疾病關聯的標靶(如，抗原)；

(v) 免疫系統傳訊分子，如細胞激素；

(vi)與炎症關聯的標靶(如，抗原)；

(vii) 與非感染性疾病關聯的標靶(如，抗原)，或

(viii) (i)-(vii)中之任何組合。

【請求項97】如請求項69、87-90及96中任一項之多肽或如請求項70-96中任一項之抗體，其包含嵌合抗體、人源化抗體、中和抗體、人抗體、IgNAR、羊駝奈米抗體(camelid nanobody)或其任何組合。

【請求項98】如請求項69、87-90、96及97中任一項之多肽或如請求項70-96中任一項之抗體，其中該抗體是多特異性抗體，如二特異性抗體、三特異性抗體或四特異性抗體。

【請求項99】如請求項69、87-90及96-98中任一項之多肽或如請求項70-98中任一項之抗體，其中該抗體包含於一抗體綴合物中。

【請求項100】 如請求項1-69、87-90及96-99中任一項之多肽或如請求項70-99中任一項之抗體，其中該多肽或該Fc多肽：(1)包含一Fc融合蛋白；及/或(2)包含一Fcab。

【請求項101】 如請求項100之多肽或抗體，其中該Fc融合蛋白進一步包含：

(i) 一受體結構域(如，受體蛋白之胞外域(ectodomain)，或其配體結合部分)；

(ii) 一配體；

(iii)一替換蛋白；或

(iv)(i)-(iii)中之任何組合。

【請求項102】 如請求項1-69、87-90及96-101中任一項之多肽或如請求項70-101中任一項之抗體，其綴合、連接或融合至一酬載部分。

【請求項103】 如請求項102之多肽或抗體，其中該酬載部分包含：抗體及其抗原結合片段；細胞毒性劑(如，化療劑)；可檢測的化合物或可檢測的標誌；寡核苷酸(例如，反股寡核苷酸、siRNA等)；載體；刺激免疫反應的試劑；生長因子；或其任何組合。

【請求項104】 如請求項1-69、87-90及96-103中任一項之多肽或如請求項70-103中任一項之抗體，其：是無岩藻醣基化的；在不能岩藻醣基化或其岩藻醣基化多肽之能力被抑制的宿主細胞中產生；在宿主細胞抑制其岩藻糖基化的條件下產生；或其任何組合。

【請求項105】 如請求項1-69、87-90及96-104中任一項之多肽或如請求項70-104中任一項之抗體，其包含胺基酸突變，其(1)分別跟一參考多肽或抗體相比，抑制岩藻醣基化，及/或(2)分別地清除該參考多肽或抗體中所存在的岩藻醣基化位點。

【請求項106】 一種多核苷酸，其編碼如請求項1-69、87-90及96-105中任一項之多肽，或如請求項70-105中任一項之抗體。

【請求項107】 如請求項106之多核苷酸，其中該多核苷酸經密碼子優化以供宿主細胞表現。

【請求項108】 一種(如，表現)載體，其包含如請求項106或107之多核苷酸。

【請求項109】 一種宿主細胞，其包含如請求項106或107之多核苷酸。

【請求項110】 一種宿主細胞，其包含如請求項108之載體。

【請求項111】 一種宿主細胞，其表現：如請求項1-69、87-90及96-105中任一項之多肽；及/或如請求項70-105中任一項之抗體。

【請求項112】 一種組成物，其包含：

(vi) 如請求項1-69、87-90及96-105中任一項之多肽；及/或

(vii) 如請求項70-105中任一項之抗體；及/或

(viii) 如請求項106或107之多核苷酸；及/或

(ix) 如請求項108之載體；及/或

(x) 如請求項109-111中任一項之宿主細胞，

及一藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

【請求項113】 一種治療或防止受試者中之疾病或障礙之方法，該方法包含對該受試者施用有效量的下列：

(i) 如請求項1-69、87-90及96-105中任一項之多肽；

(ii) 如請求項70-105中任一項之抗體；

(iii)如請求項106或107之多核苷酸；

(iv)如請求項108之載體；

(v) 如請求項109-111中任一項之宿主細胞；及/或

(vi)如請求項112之組成物。

【請求項114】 如請求項1-69、87-90及96-105中任一項之多肽、如請求項70-105中任一項之抗體、如請求項106或107之多核苷酸、如請求項108之載體、如請求項109-111中任一項之宿主細胞及/或如請求項112之組成物，其用於治療或防止一受試者中之疾病或障礙。

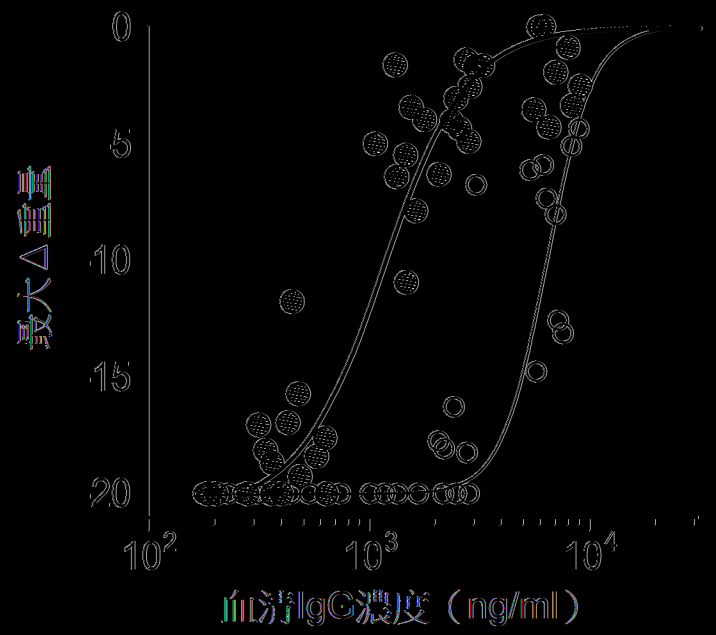
【請求項115】 如請求項1-69、87-90及96-105中任一項之多肽、如請求項70-105中任一項之抗體、如請求項106或107之多核苷酸、如請求項108之載體、如請求項109-111中任一項之宿主細胞及/或如請求項112之組成物，其用於製造

用於治療或防止一受試者中之疾病或障礙之藥劑。

【請求項116】 如請求項113之方法或如請求項114或115之多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞及/或組成物之用途，其中該疾病包含感染性疾病(任擇地由病毒、細胞、真菌或寄生蟲感染引起)、癌症、增生性疾病、神經退化性疾病、自體免疫疾病或其任何組合。

【請求項117】 如請求項116之方法，或如請求項116之多肽、抗體、多核苷酸、載體、宿主細胞及/或組成物之用途，其中該感染性疾病包括：冠狀病毒感染、β冠狀病毒感染、沙貝冠狀病毒(sarbecovirus)感染、艾姆貝冠狀病毒(embecovirus)感染、諾貝冠狀病毒(nobecovirus)感染、梅貝冠狀病毒(merbecovirus)感染、間質肺炎病毒(metapneumovirus)感染、海貝冠狀病毒(hibecovirus)感染、SARS-CoV-2感染、B型肝炎病毒感染、D型肝炎病毒感染、C型肝炎病毒感染、巨細胞病毒感染、A型流感病毒感染、B型流感病毒感染、人免疫缺陷病毒感染、呼吸道病毒感染、呼吸道融合病毒感染、茲卡病毒感染、狂犬病病毒感染、登革熱病毒感染、黃病毒感染、伊波拉病毒感染或其任何組合。

[(發明圖式)]



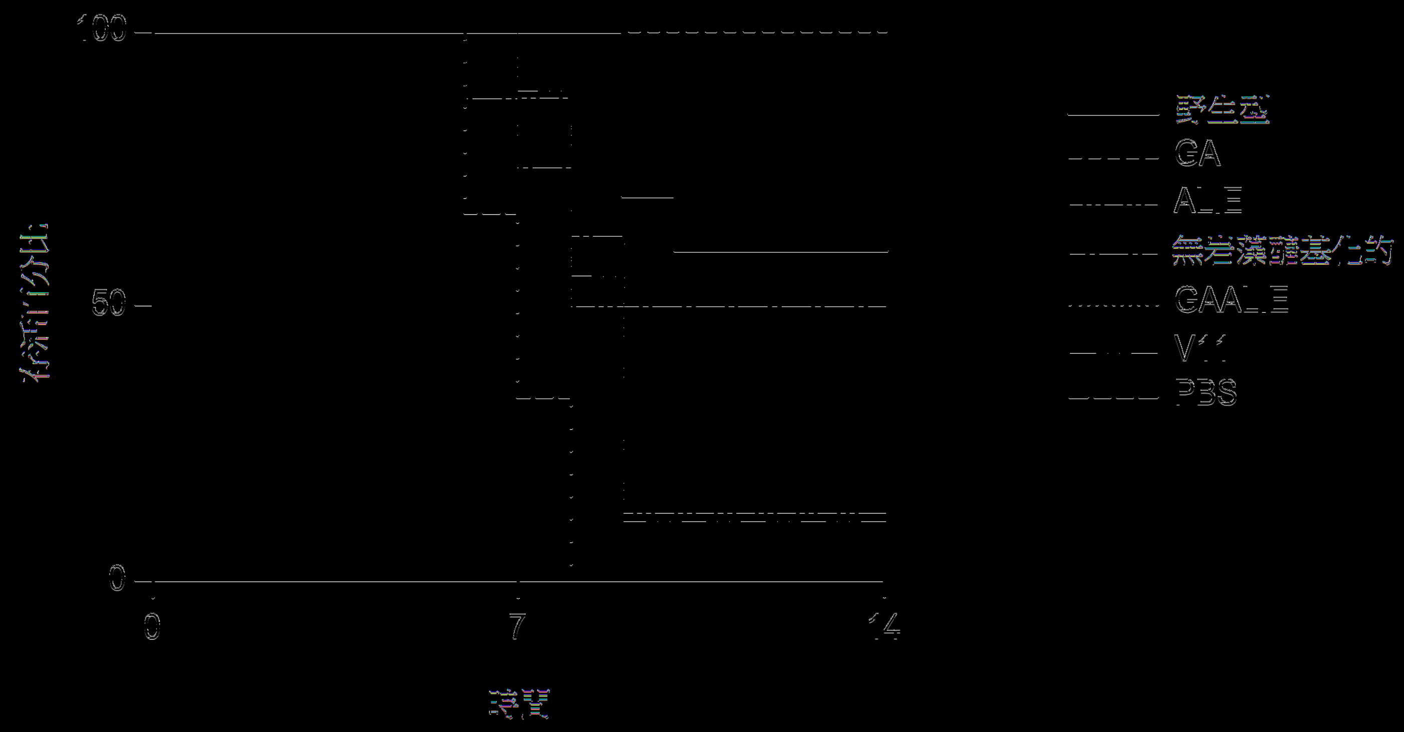
≈5x

	EC50
● FI8IS GAALE	1184
○ FI8IS	6519

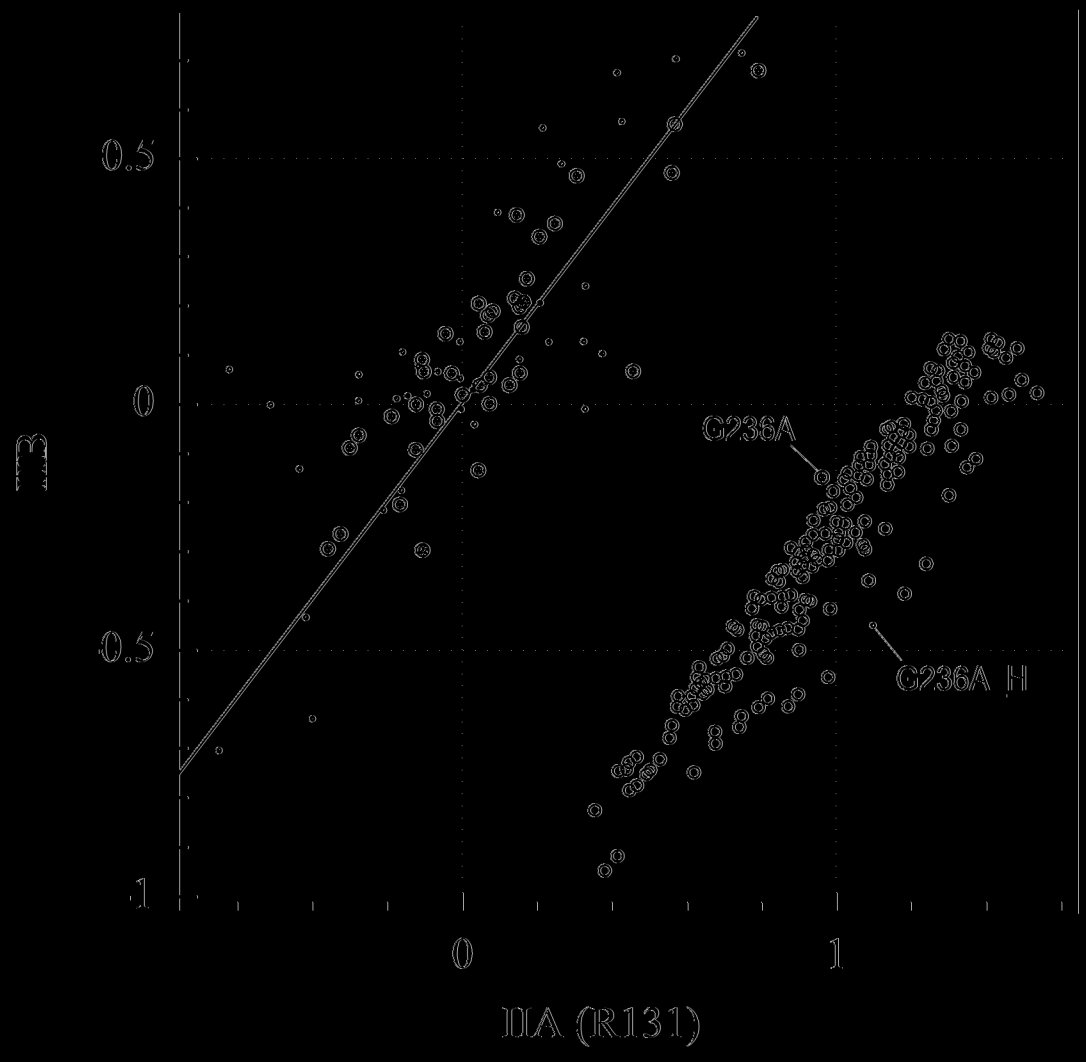
（圖1B）

圖式
CA
ALE
A‡c
CAAE
V´
ES

%10



【圖4D】



|(|Fig 2|)|

一A_二	一B	一A_R	一A_V	一A_I	一B	IgRa	一A/B	方厥 mg/ml Tm (°C)	
G236A_A330L_T332I	4.3	0.51	1.62	2.38	3.35	1.98	0.93	-0.0039	-3.305
G236A_A330L_T332I	2.91	0.60	1.19	1.69	1.25	1.6	0.94	-0.0181	-3.725
G236A_I272V_S298N	0.63	0.19	0.38	0.06	0.31	0.62	0.98	3.24	0.0255	-2.985
G236A_K334A_Q295I	5.01	0.4	2.88	0.27	0.74	0.72	1.02	12.59	0.0245	-8.055
G236A_T328V_Q295I	7.76	0.81	10.72	0.36	0.52	0.71	1.07	9.55	0.0145	-11.255
G236A_I230A_Q295I	7.59	0.48	4.57	0.31	0.48	0.72	0.93	15.85	0.0245	-6.185
G236A_Q295I_S298N	1.82	0.23	0.65	0.07	0.35	0.76	0.93	7.76	0.0425	-3.225
K334A_Q295I_S298N	0.22	0.47	0.28	0.09	0.37	0.63	0.91	0.47		
I234D_G236D_K326I	0.14	0.28	0.3	0.05	0.35	0.6	0.83	0.51		
I234D_V263I_K326I	0.14	0.5	0.25	0.05	0.27	0.5	0.83	0.28		
T328V_Q295I_S298N	0.26	0.32	0.33	0.08	0.28	0.79	1.02	0.79		
I245A_Q295I_S298N	0.28	0.31	0.3	0.1	0.34	0.89	0.85	0.91		

無 233
+ 233
立方公尺
無 233：318 kg/cm²
+233：256 kg/cm²
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
濃縮機
抗體 (μg/ml)

圖 7A

圖3

編號	高溫最大照射量(J/cm²)	高溫立方體抗壓強度(MPa)	立方體抗壓強度比值	最終立方體抗壓強度(MPa)
實施例1	286	98	34%	0.63
實施例2	286	107	41%	0.68
比較例1	230	92	40%	0.54
比較例2	230	96	42%	0.55

圖7(C)

圖157
7.00
8.00
9.00
10.00
2-9.336
2-8.757
7.530
強度
波長
吸光

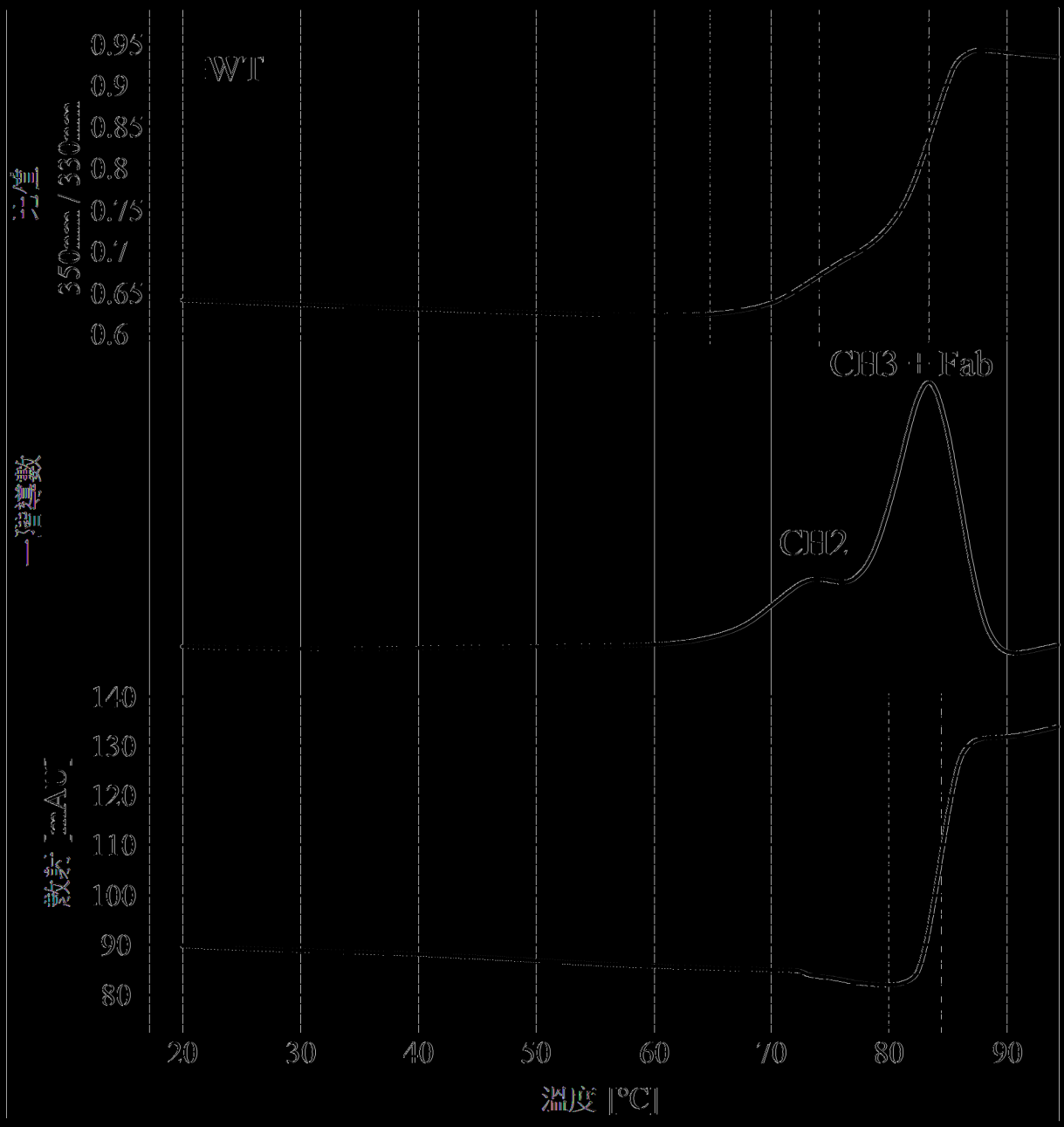
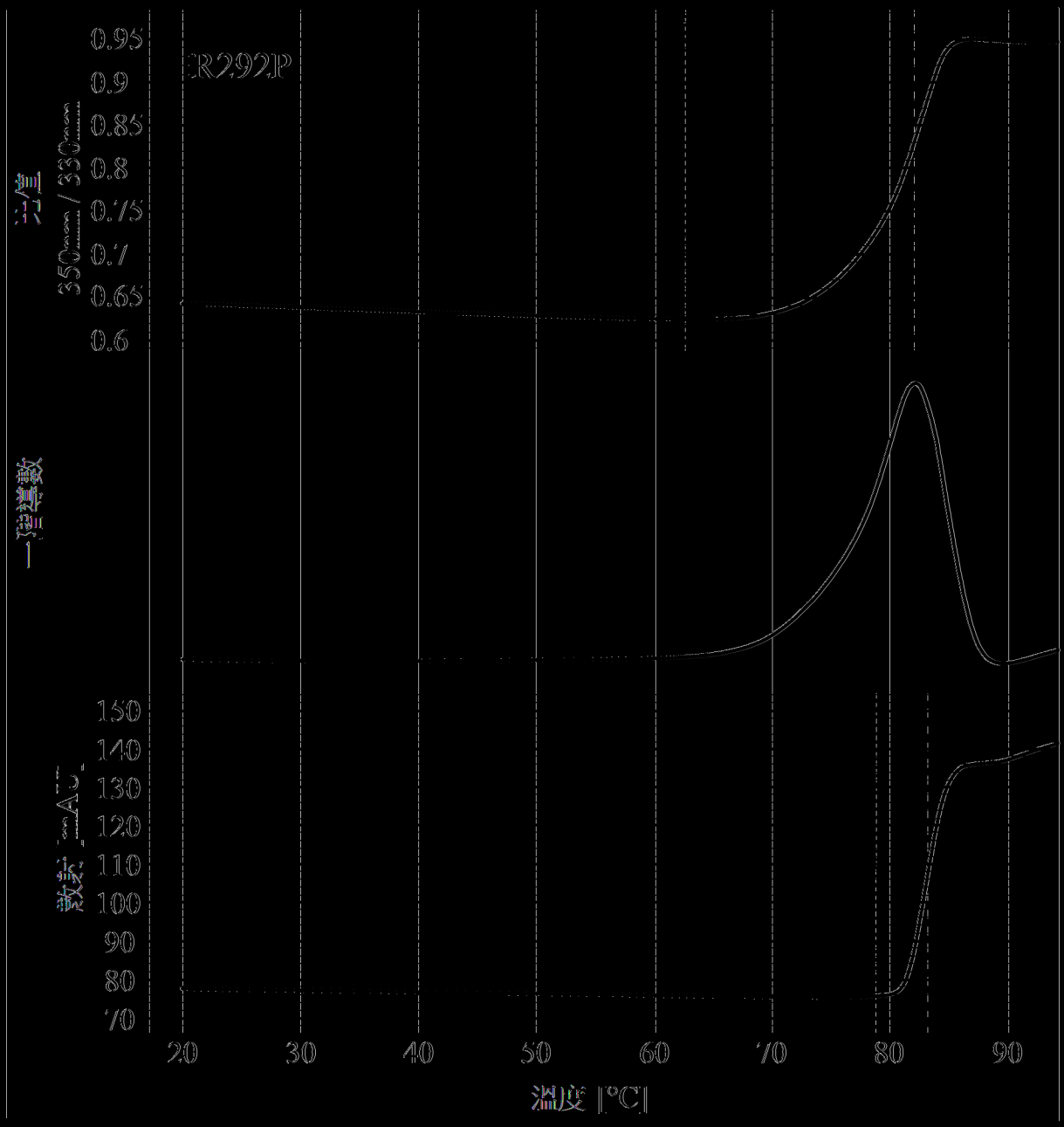

WT
CH3 + Fab
CH2
350nm / 330nm 比率
0.95
0.9
0.85
0.8
0.75
0.7
0.65
0.6
微分 [mAU/°C]
140
130
120
110
100
90
80
20
30
40
50
60
70
80
90
溫度 [°C]

圖6A


ER292P
0.95
0.9
0.85
0.8
0.75
0.7
0.65
0.6
150
140
130
120
110
100
90
80
70
20
30
40
50
60
70
80
90
溫度 [°C]

（圖6B）

Fc變異體名稱(無2FF)	FcgRIIA-H（高親和力）	FcgRIIA-R（低親和力）	FcgRIIIB
基於WT Fc之等數變化			
WT	1.000	1.000	1.000
R292P	0.577	0.454	0.541
Y300L	1.860	0.822	1.176
A431G	1.761	1.377	1.499
G220P	1.167	1.037	1.210
G446E	1.114	1.047	1.168
G236A	12.090	6.310	1.053
G236S	9.143	2.635	1.099
G236W	1.061	0.469	0.652
G236L	0.435	1.416	0.395
G236Y	0.735	0.418	0.547
R292P_Y300L	1.399	0.682	0.900
G236A_R292P	5.647	1.037	0.446
G236A_Y300L	18.188	4.606	1.054
R292P_G446E	0.628	0.450	0.562
G236A_R292P_Y300L	14.186	2.708	0.940
G236A_R292P_G446E	4.544	0.986	0.512
G236A_R292P_I377N	7.833	1.345	0.549
G236S_R292P_Y300L	10.853	1.341	0.817
G236A_R292P_A431G	5.212	0.939	0.511

（圖7A）

Fc變異體名稱(無2FF)	FcgRIIIA-V (高親和力)	FcgRIIIA-F (低親和力)	FcRn EU.6
對WT Fc之倍數變化			
WT	1.000	1.000	1.000
R292P	0.917	0.790	0.898
Y300L	1.620	1.245	1.060
A431G	1.611	1.231	0.916
G220P	1.326	0.990	0.991
G446E	1.422	1.103	1.056
G236A	0.638	0.776	0.977
G236S	0.179	0.466	0.991
G236W	0.117	0.541	1.088
G236L	0.083	0.345	0.949
G236Y	0.116	0.559	1.051
R292P_Y300L	4.848	5.286	0.879
G236A_R292P	0.411	0.603	0.869
G236A_Y300L	0.871	0.997	0.981
R292P_G446E	0.916	0.779	0.884
G236A_R292P_Y300L	2.685	3.714	0.828
G236A_R292P_G446E	0.415	0.552	0.851
G236A_R292P_I377N	1.024	1.107	0.879
G236A_R292P_Y300L	0.753	1.059	0.870
G236A_R292P_A431G	0.394	0.569	0.674

【圖7A】(接二頁)

Fc變異體名稱(無2FF)	FcgRIIIA-F (高親和力)	FcgRIIB	IIIA/IIB 比值	FcgRIIIA-V (高親和力)
對WT Fc之倍數變化				
WT	1.000	1.000	1.000	1.000
R292P	0.577	0.541	1.067	0.917
Y300L	1.860	1.176	1.582	1.620
A431G	1.761	1.499	1.175	1.611
G220P	1.167	1.210	0.964	1.326
G446E	1.114	1.168	0.954	1.422
G236A	12.090	1.053	11.483	0.638
G236S	9.143	1.099	8.317	0.179
G236W	1.061	0.652	1.628	0.117
G236L	0.435	0.395	1.102	0.083
G236Y	0.735	0.547	1.345	0.116
R292P_Y300L	1.399	0.900	1.554	4.848
G236A_R292P	5.647	0.446	12.658	0.411
G236A_Y300L	18.188	1.054	17.260	0.871
R292P_G446E	0.628	0.562	1.117	0.916
G236A_R292P_Y300L	14.186	0.940	15.098	2.685
G236A_R292P_G446E	4.544	0.512	8.881	0.415
G236A_R292P_E377K	7.833	0.549	14.268	1.024
G236S_R292P_Y300L	10.853	0.817	13.283	0.753
G236A_R292P_A431G	5.212	0.511	10.191	0.394
GAALIE (AVC2,第一型)	3.605	0.605	5.955	2.039
GAALIE-LS (第一型)	2.888	0.422	6.848	1.563

申請號碼 A0202 第 161 頁，共 921 頁 Q-PMU

111101113

111101913

中華民國 A202

發明專利說明書 第 111 頁，共 924 頁 CP-[illegible]-TW

Fc變異體名稱(無2FE)	FcRn-PH6	C1q結合	ADC
對WT Fc之倍數變化			
WT	1.000	1.000	1.000
R292P	0.898	0.549	0.656
Y300L	1.060	2.157	0.887
A431G	0.916	0.824	NA
G220R	0.991	0.761	NA
G446E	1.056	0.840	NA
G236A	0.977	0.358	0.488
G236S	0.991	0.391	NA
G236W	1.088	3.662	1.035
G236L	0.949	1.480	NA
G236Y	1.051	3.252	1.065
R292P_Y300L	0.879	2.088	1.254
G236A_R292P	0.809	0.125	0.613
G236A_Y300L	0.981	0.981	NA
R292P_G446E	0.884	0.391	NA
G236A_R292P_Y300L	0.828	1.012	0.935
G236A_R292P_G446E	0.851	0.099	0.522
G236A_R292P_M377Y	0.879	0.235	0.809
G236S_R292P_Y300L	0.870	1.976	0.936
G236A_R292P_A431G	0.674	0.100	0.581
GAALIE (AVG2, 第一型)	0.937	-0.004	0.364
GAALIE-LS (第一型)	2.327	FLIGHTSE (第一)	1.463

【表73】（接上頁）

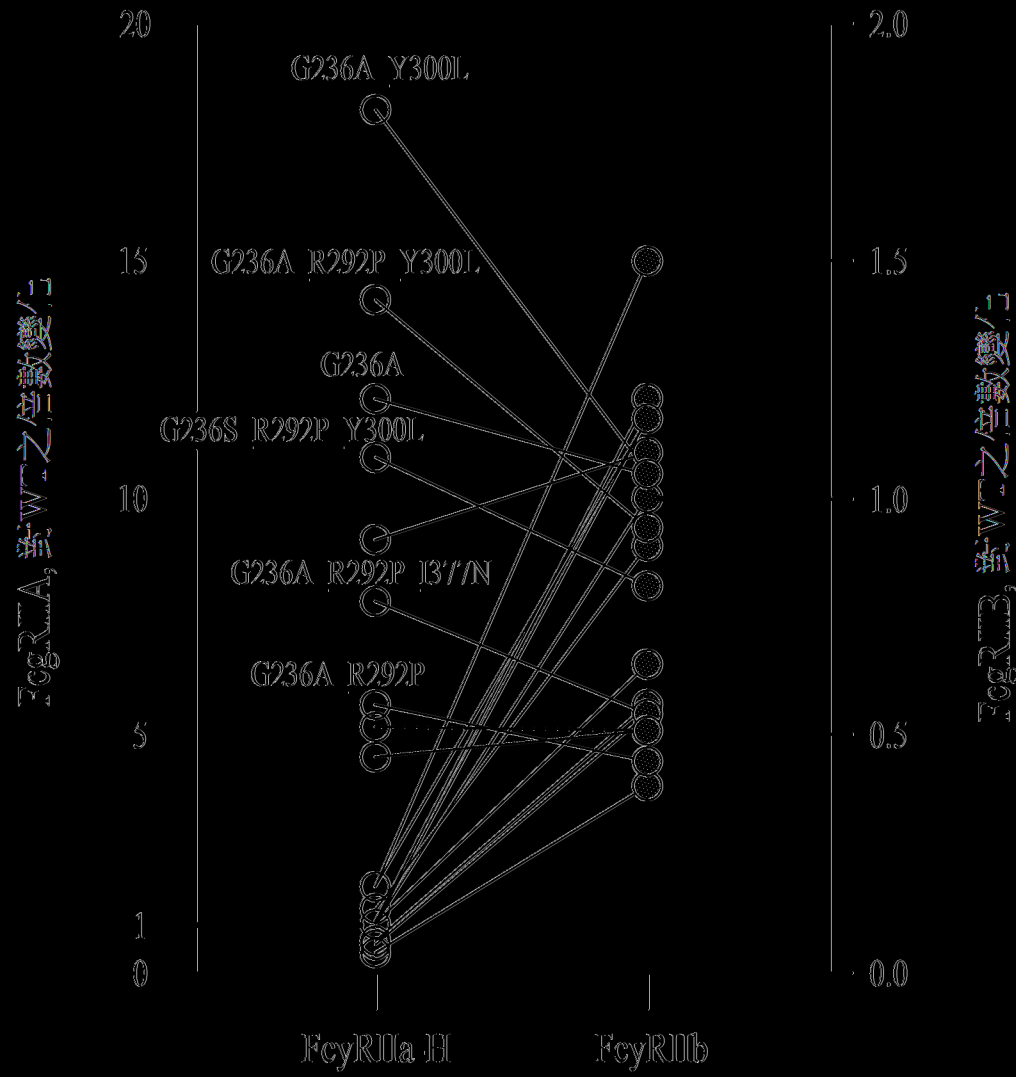

20
15
10
5
1
0
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
G236A Y300L
G236A R292P Y300L
G236A
G236S R292P Y300L
G236A R292P I37/N
G236A R292P
FcγRIIa H
FcγRIIb
FcγRIIA, 對WT之相對親和力
FcγRIIB, 對WT之相對親和力

圖8

	IIA H	IIB	比值
WT	1.00	1.00	1.00
GAALIF (第一)	2.20	1.58	1.39
R292P	0.63	0.13	4.89
Y300L	1.33	1.05	1.27
G236A	2.52	1.27	1.99
G236W	1.53	0.24	6.40
G236Y	1.02	0.05	22.21
R292P Y300L	1.36	0.96	1.41
G236A R292P	2.06	0.18	11.28
G236A R292P Y300L	2.45	1.30	1.88
G236A R292P G446E	1.95	0.09	21.63
G236A R292P I3'7N	1.96	0.28	6.94
G236A R292P Y300L	2.02	0.75	2.70
G236A R292P A431G	1.87	0.16	11.38
A431G	1.20	1.38	0.87
C220P	1.65	1.75	0.94
G446E	1.48	1.16	1.28
G236S	2.23	1.27	1.75
G236L	0.25	0.02	11.67
G236A Y300L	2.52	1.65	1.53
R292P G446E	0.81	0.12	6.57
	fuc	fuc	fuc

|(圖9A)|

	IIA V		IIA F	
WT	1.00	5.20	1.00	16.45
GAALIF (第 ·)	3.54	6.44	13.92	29.86
R292P	0.98	3.24	0.46	5.10
Y300L	1.12	4.61	1.40	12.02
G236A	0.58	4.14	0.34	9.81
G236W	0.02	2.09	0.0′	6.60
G236Y	0.02	1.34	0.0′	4.0′
R292P Y300L	3.80	4.90	8.29	13.′6
G236A R292P	0.56	2.92	0.33	6.′2
G236A R292P Y300L	3.00	4.06	′1.16	11.3′
G236A R292P G446E	0.51	2.′6	0.36	4.12
G236A R292P I3′′N	0.99	3.56	0.93	6.44
G236A R292P Y300L	1.18	2.58	1.01	4.35
G236A R292P A431G	0.4′	2.14	0.12	2.89
A431G	1.20	5.61	fuc	afuc
C220P	1.18	4.′1		
G446E	1.21	4.63		
G236S	0.13	3.36		
G236L	0.02	0.03		
G236A Y300L	0.8′	4.10		
R292P G446E	1.22	3.53		
	fuc	afuc		

|(圖9B)|

變異體	ΔA_F	ΔA_R	ΔB	ΔA-F/ΔB	ΔA-R/ΔB	ΔA_V	ΔA_F	ΔB
高ΔA/ΔB，低ΔB				計算三均	計算三均			
G236A	8.50	5.53	0.81	10.49	6.83	0.49	0.69	0.82
G236A_L328V_Q295E	7.80	10.78	0.86	9.07	12.53	0.36	0.52	0.70
G236A_P230A_Q295E	7.67	4.57	0.54	14.20	8.46	0.31	0.48	0.72
G236A_R292P_S377N	7.83	1.34	0.55	14.24	2.44	1.02	1.11	0.96
G236A_K334A_Q295E	4.96	2.92	0.67	7.40	4.36	0.27	0.74	0.72
G236S_R292P_Y300L	10.85	1.34	0.82	13.23	1.63	0.75	1.06	1.04
強增加ΔA，ΔB無變化								
G236S	9.14	2.63	1.10	8.31	2.39	0.18	0.47	0.92
G236A_Y300L	18.19	4.61	1.05	17.32	4.39	0.87	1.00	0.97
強減少ΔB								
G236S_G420V_G446E_S309T	4.85	1.47	0.39	12.44	3.77	0.09	0.32	0.56
G236A_R292P	5.65	1.04	0.45	12.56	2.31	0.41	0.60	0.95
高ΔA/ΔB，低ΔB，增加ΔA								
G236A_A330L_I332E	3.54	1.39	0.61	5.80	2.28	2.01	12.25	1.78
G236A_A330L_I332E_V428L_N434S	2.89	1.27	0.42	6.88	3.02	1.56	9.41	1.40

（表10A-1）

表10A-1

表10A-3

表10A-2

表10A-4

（表10A）

變異體	..A_F	..A_R	..B	..A-F/..B 計算平均	..A-R/..B 計算平均	...A_V	...A_F	...B
高..A，..B型微/無變化，潛力...A，具C.c								
G236A_R292P_Y300_	-4.19	2.7.	0.94	-5.10	2.88	2.69	3.7.	-.03
高潛力..A, F.. 下降最多								
R292P_Y300_	-.40	0.68	0.90	-.56	0.76	4.85	5.29	-.72
A330_..332E	0.42	0.52	0.66	0.64	0.79	3.52	-.90	5.19
G236A_S239D_A330_..332E	5.15	9.68	-.94	2.65	4.99	8.03	55.13	-3.99
廢除 FcgR 結合(與表面相互)								
G236R_..328R	0.14	0.22	0.16	0.88	-.38	0.05	0.26	0.61
其它對照組								
..309T_P238D_P396_..366A	0.17	0.50	3.08	0.06	0.16	0.05	0.26	0.58
S239D_..268E_G236A	-.72	53.52	5.09	2.30	-0.5.	7.90	-6.33	3.04
R292P	0.58	0.45	0.54	0.92	0.83	0.79	0.93	0.9
Y300_	-.86	0.82	-..8	-.62	0.69	-.24	-.0.	-.06

中華民國 A0202 111109113
申請日期 111.09.13 第 221 頁，共 276 頁 TW-QPM0

變異種	FcRn	C1q	Tm	方質	集乳_A_	集乳_B	集乳_A_V	集乳_A_
含HA/HB, 低HB								
G236A	0.99	0.06	-1.30	=0.06	2.5↑	1.06	0.65	0.46
G236A_L328V_Q295E	1.08	0.07	-1.26	0.01↑	2.18	0.66	0.03	0.02
G236A_P230A_Q295E	0.93	0.30	-6.19	0.02	2.29	0.56	0.06	0.02
G236A_R292P_I377N	0.88	0.24	-1.08	-0.03	2.15	0.35	0.11	1.40
G236A_K334A_Q295E	1.02	0.90	-8.06	0.02	2.13	0.80	0.36	0.23
G236S_R292P_Y300L	0.87	1.98	-4.00	-0.01↓	2.24	0.93	1.32	1.52
強消HA, HB無變化								
G236S	0.99	0.39	-2.36	0.00	1.95	1.37	0.11	NaN
G236A_Y300L	0.98	0.98	-4.45	-0.04	2.2↑	1.78	0.74	NaN
強減少HB								
G236S_G420V_G446E_I309T	0.77	0.2↓	1.89	-0.01↓	2.56	0.22	0.06	0.03
G236A_R292P	0.8↓	0.13	-4.00	-0.08	1.47	0.15	0.54	0.29
含HA/HB, 低HB, 消加HA								
G236A_A330L_I332E	0.94	0.00	-13.5↓	-0.01↓	1.98	0.55	3.24	9.57
G236A_A330L_I332E_V428L_N434S	12.33	0.00	-14.26	0.00	2.32	0.35	3.92	13.5↑

【表10A-3】

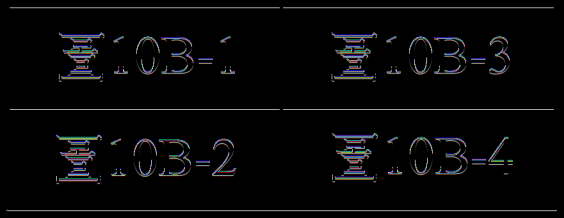
變異體	FcRn	C1q	Tm	方質	集訊_IA_F	集訊_IB	集訊_IA_V	集訊_IA_F
具IA, IB活性/無變化，增加IIA, 具C1q								
G236A_R292P_Y300L	0.83	1.01	-4.00	-0.02	1.87	1.01	2.83	6.15
具增加IIA, Tm下降最多								
R292P_Y300L	0.88	2.09	-4.00	-0.04	0.98	0.72	3.66	7.42
A330L_I332E	1.12	0.03	-12.98	-0.02	0.71	0.69	4.38	11.91
G236A_S239D_A330L_I332E	1.02	0.00	-23.37	-0.04	2.47	1.20	6.02	19.43
廢除FcgR結合(與老鼠相同)								
G236R_L328R	1.03	NaN	-3.73	0.03	0.05	0.04	0.02	0.27
其它突深紅								
L309T_P238D_P396L_T366A	0.86	0.01	-13.37	-0.01	0.04	0.91	0.01	0.05
S239D_H268E_G236A	0.91	0.40	-8.34	0.00	2.15	1.80	5.22	12.85
R292P	0.55	0.55	-0.01	0.71	0.16	0.69		1.13
Y300L	2.16	2.16	0.02	1.52	1.3	2.1		1.27

（表10A-4）

變異體(對WT-岩藻醣之倍數)	IA_F	IA_R	IB	IIA-V	IIA-F	IIB	FcRn	Clq
高IIA/IB, 低IIB								
G236A-afuc	7.59	7.91	0.91	10.20	25.67	1.92	0.95	NaN
G236A_I328V_Q295E-afuc	7.54	10.07	1.13	8.41	12.71	2.31	1.09	NaN
G236A_P230A_Q295E-afuc	8.94	6.04	0.67	10.84	26.73	1.80	1.02	NaN
G236A_R292P_S377N-afuc	5.54	1.35	0.60	7.14	14.79	1.20	0.80	NaN
G236A_K334A_Q295E-afuc	5.32	3.75	0.55	7.93	27.49	1.62	1.11	NaN
G236S_R292P_Y300L-afuc	8.13	1.50	0.72	3.17	5.47	1.04	0.80	NaN
強增加IIA, IIB無變化								
G236S-afuc	7.37	4.39	1.08	4.63	10.60	1.37	0.85	NaN
G236A_Y300L-afuc	14.86	3.95	0.93	13.73	30.09	2.55	0.92	NaN
強減少IIB								
G236S_G420V_G446E_L309T-afuc	3.62	1.70	0.44	1.99	3.35	0.86	0.77	NaN
G236A_R292P-afuc	3.05	1.04	0.51	3.37	5.83	1.15	0.73	NaN
高IIA/IB, 低IIB, 增加IIA								
G236A_A330L_I332E-afuc	3.45	1.65	0.67	31.96	259.43	14.14	1.09	NaN
G236A_A330L_I332E_M428L_N434S-afuc	2.56	1.20	0.41	34.46	275.26	11.77	7.37	NaN

US 2023/0190918 A1
Jun. 22, 2023

【圖10B-1】



【圖10B】

變異體(對WT-岩藻醣之倍數)	ΔA_F	ΔA_R	ΔB	ΔA-V	ΔA-F	ΔB	FcRn	CTC
有ΔA，ΔB各微(無變化，潛力ΔA，具CTC								
G236A_R292P_Y300L-afuc	1.22	2.22	1.03	9.13	19.74	1.83	0.80	NaN
有潛力ΔA，Tm下降最多								
R292P_Y300L-afuc	1.27	0.72	1.05	16.14	26.54	4.53	0.82	NaN
A330L_I332E-afuc	0.42	0.53	0.61	37.80	191.41	37.41	1.00	NaN
G236A_S239D_A330L_I332E-afuc	3.58	7.58	1.21	75.61	729.90	94.34	0.96	NaN
廢除FcgR結合(與有害相互)								
G236R_L328R-afuc	0.16	0.24	0.17	0.07	0.33	0.60	1.09	NaN
其它對照組								
L309T_P238D_P396L_T366A-afuc	0.18	0.34	1.71	0.09	0.49	0.64	0.95	NaN
S239D_H268E_G236A-afuc	13.60	61.96	6.35	84.91	424.82	38.06	1.01	NaN

【圖1:0B-2】

變異體(對WT-岩藻醣之竺數)	ΔΔG	方實	專利_ΔA_F	專利_ΔB	專利_ΔA_V	專利_ΔA_F
喜ΔA/ΔB，低ΔB						
G236A-afuc	-0.15	-0.01	Na\	Na\	5.01	-3.36
G236A_L328V_Q295E-afuc	-0.82	-0.04	Na\	Na\	5.31	6.79
G236A_P230A_Q295E-afuc	-5.84	0.02	Na\	Na\	5.54	-0.95
G236A_R292P_I377N-afuc	-1.64	-0.04	Na\	Na\	3.94	9.68
G236A_K334A_Q295E-afuc	-7.73	0.03	Na\	Na\	5.54	-2.73
G236S_R292P_Y300L-afuc	Na\	-0.03	Na\	Na\	2.87	6.54
強增加ΔA，ΔB無變化						
G236S-afuc	-0.26	0.02	Na\	Na\	2.86	Na\
G236A_Y300L-afuc	-2.32	-0.04	Na\	Na\	3.49	Na\
強減少ΔB						
G236S_G420V_G446E_I309T-afuc	3.12	0.02	Na\	Na\	4.00	4.41
G236A_R292P-afuc	Na\	-0.04	Na\	Na\	2.18	3.34
喜ΔA/ΔB，低ΔB，增加ΔA						
G236A_A330L_I332E-afuc	-3.03	-0.01	Na\	Na\	5.27	-4.81
G236A_A330L_I332E_V428L_N434S-afuc	-3.95	0.01	Na\	Na\	6.20	-6.38

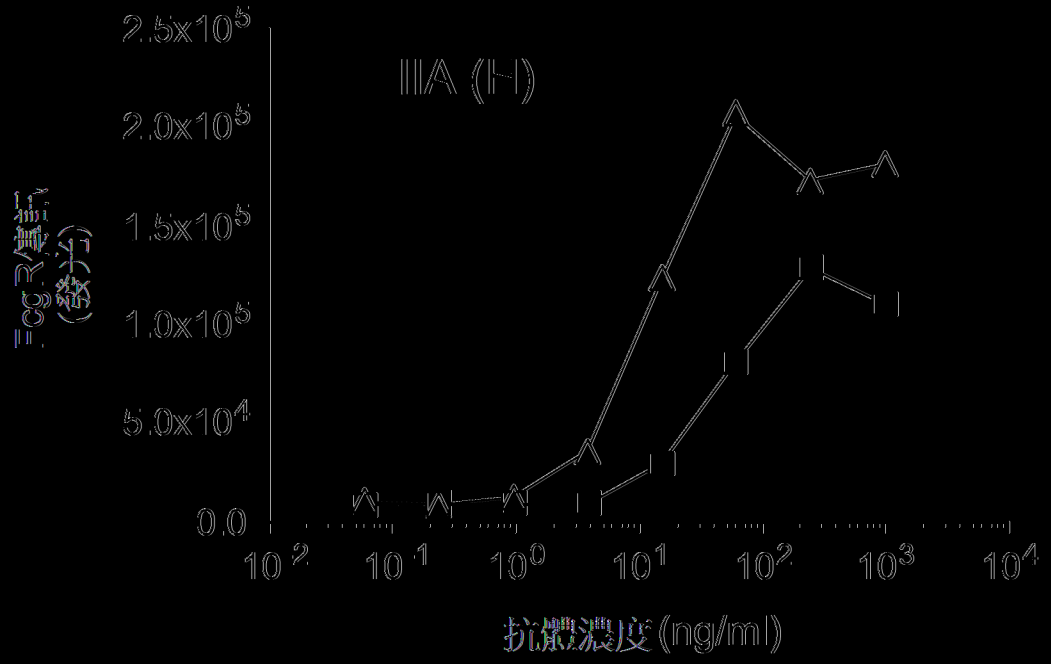
【表103-3】

變異體(對wt-岩藻醣之倍數)	Tm	方質	集訊_IIA_F	集訊_IIB	集訊_IIIA_V	集訊_IIIA_F
高IIA，IIB型效/無變化，增加IIIA，具C1q						
G236A_R292P_Y300L-afuc	NaN	-0.07	NaN	NaN	3.85	9.46
高增加IIIA，Tm下降最多						
R292P_Y300L-afuc	NaN	-0.03	NaN	NaN	4.52	10.64
A330L_I332E-afuc	-12.76	0.02	NaN	NaN	6.34	16.91
G236A_S239D_A330L_I332E-afuc	-22.70	-0.02	NaN	NaN	5.16	11.51
廢除FcgR結合(與老鼠相同)						
G236R_L328R-afuc	-3.57	0.03	NaN	NaN	0.20	0.05
其它突變組						
S309T_P238D_P396L_T366A-afuc	-13.57	0.01	NaN	NaN	0.16	0.04
S239D_H268E_G236A-afuc	-7.94	-0.02	NaN	NaN	5.65	11.64

〔表103-4〕

ccc&c'c	:A=:A_R :3	:A'3	:A_V :A_=	=c3c :C'c	=:
E236S_R222_V330-	,:65 ,:34	0:62 ,:62	,:75 ,:26	0:87 ,:66	4:00
R222_V330-	,:40 0:68	0:60 ,:56	4:65 5:28	0:88 2:07	4:00
V330-	,:66 0:62	,:58 ,:18	,:62 ,:24	,:06 2:41	2:66
=345K E236S_-235V S267=E	0:53 9:22	,:71 0:34	0:05 0:28	0:60 2:35	\:6\
=272R_336=- S2:3V S267=	0:33 ,:0:65	4:77 0:00	0:00 0:37	0:68 2:53	\:3\
E236V	0:71 0:72	0:55 ,:35	0:12 0:56	,:05 3:22	-3:27
E236W	,:33 0:47	0:65 ,:63	0:12 0:54	,:06 3:63	4:19
=243_E243=E336_S267=	0:77 3:05	,:573 0:07	0:27 0:63	,:05 4:17	\:3\

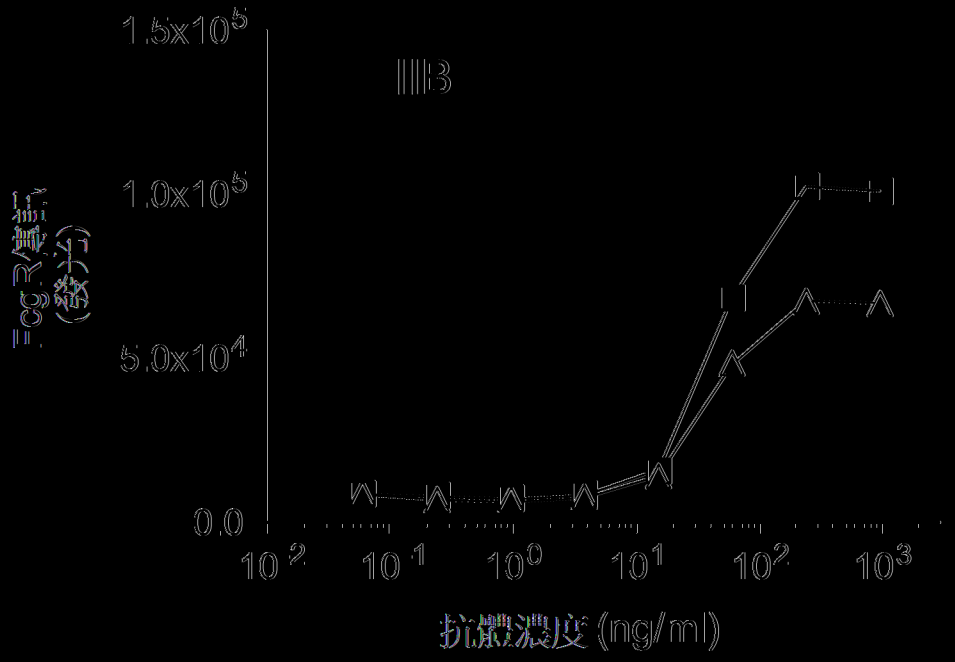
VSG
SLEEP-AGENT
EVA-Ads
MD-GAN
EVA-Ads
EVA-Ads
EVA-Ads



□ · WT

△ · G236A R292P Y300I

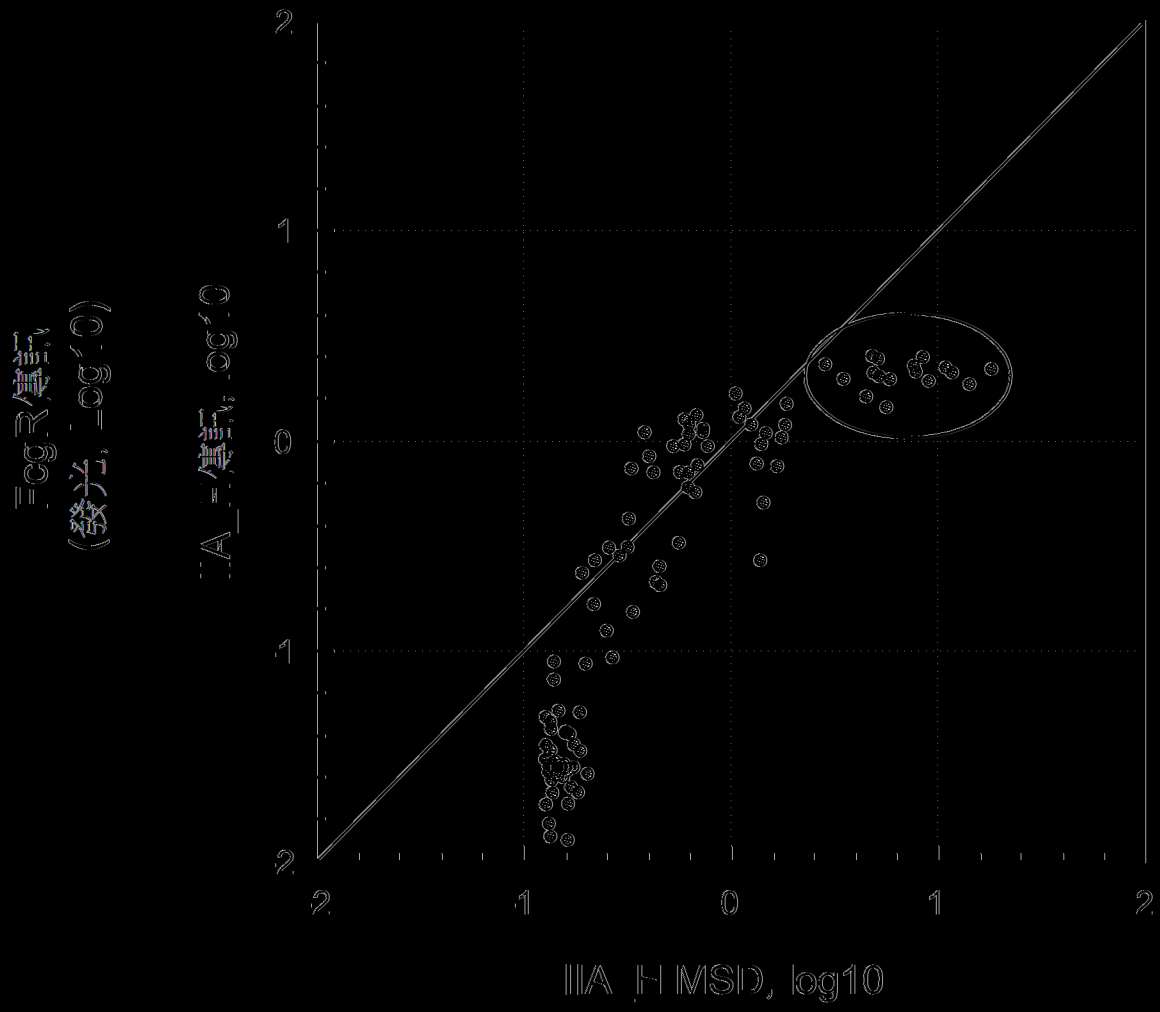
(圖12A)



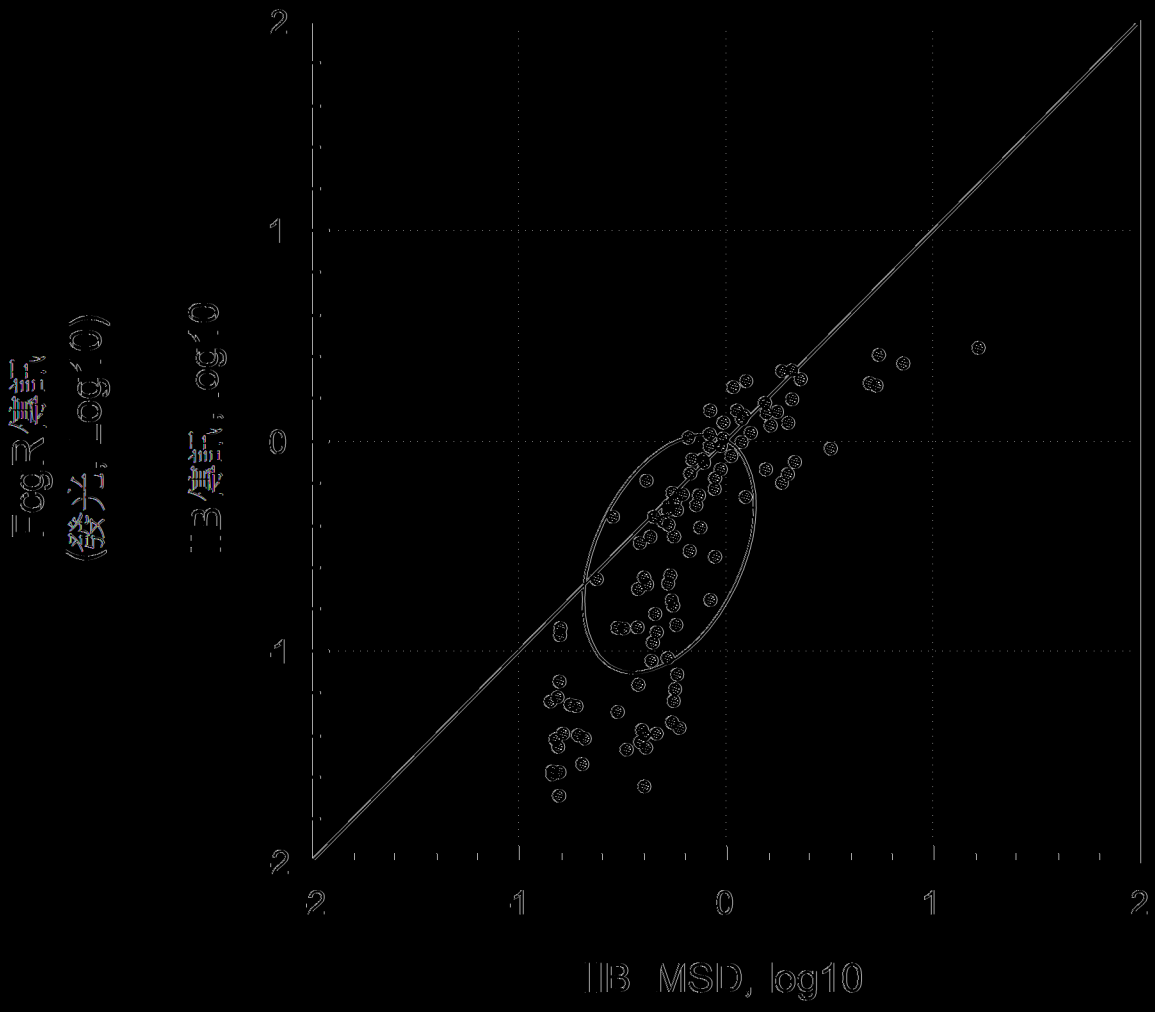
■：WT

▲：G236A R292P Y300L

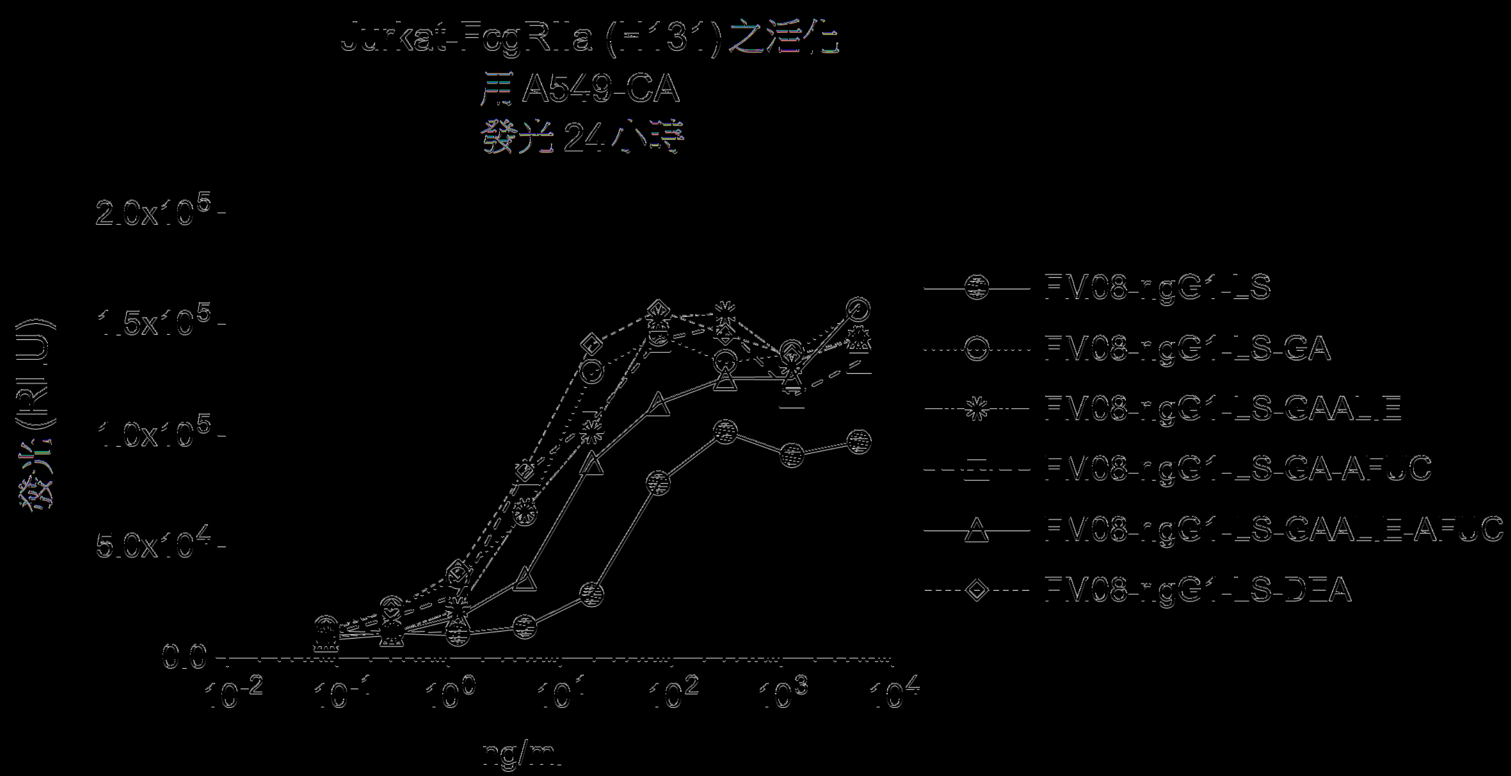
（圖12B）



（圖13A）



(圖13B)


Jurkat-FcgRIIa (H131) 之活化
用 A549-CA
發光 24 小時
發光 (RLU)
2.0x10^5
1.5x10^5
1.0x10^5
5.0x10^4
0.0
10^-2
10^-1
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
ng/mL
FM08-hgG1-LS
FM08-hgG1-LS-GA
FM08-hgG1-LS-GAALIE
FM08-hgG1-LS-GA-AFUC
FM08-hgG1-LS-GAALIE-AFUC
FM08-hgG1-LS-DEA

【圖14A】

圖 3
發光(R.U)
5.0x10⁹
3.0x10⁹
1.5x10⁹
0
20
40
60
80
時間
比較例 A549-CA
實施例 24小時
EVcB-cG-SGAA-JC
EVcB-cG-SGA
EVcB-cG-SAA-E
EVcB-cG-SAA-JC

圖 7
相對於對照組之細胞存活率 (%)
0
20
40
60
80
100
120
0.01
0.1
1
10
100
1000
抑制劑濃度 (μM)
ADCC: A549 + A (GA)
分離株 NK (E:T = 10:1)
Vc8-6'-S-GA
Vc8-6'-S-GAA
Vc8-6'-S-GAA-E
Vc8-6'-S-GAA-E-C

化合物編號	結構	抑制率(%)
1-1		85.2
1-2		87.6
1-3		92.4
1-4		88.1
1-5		90.3

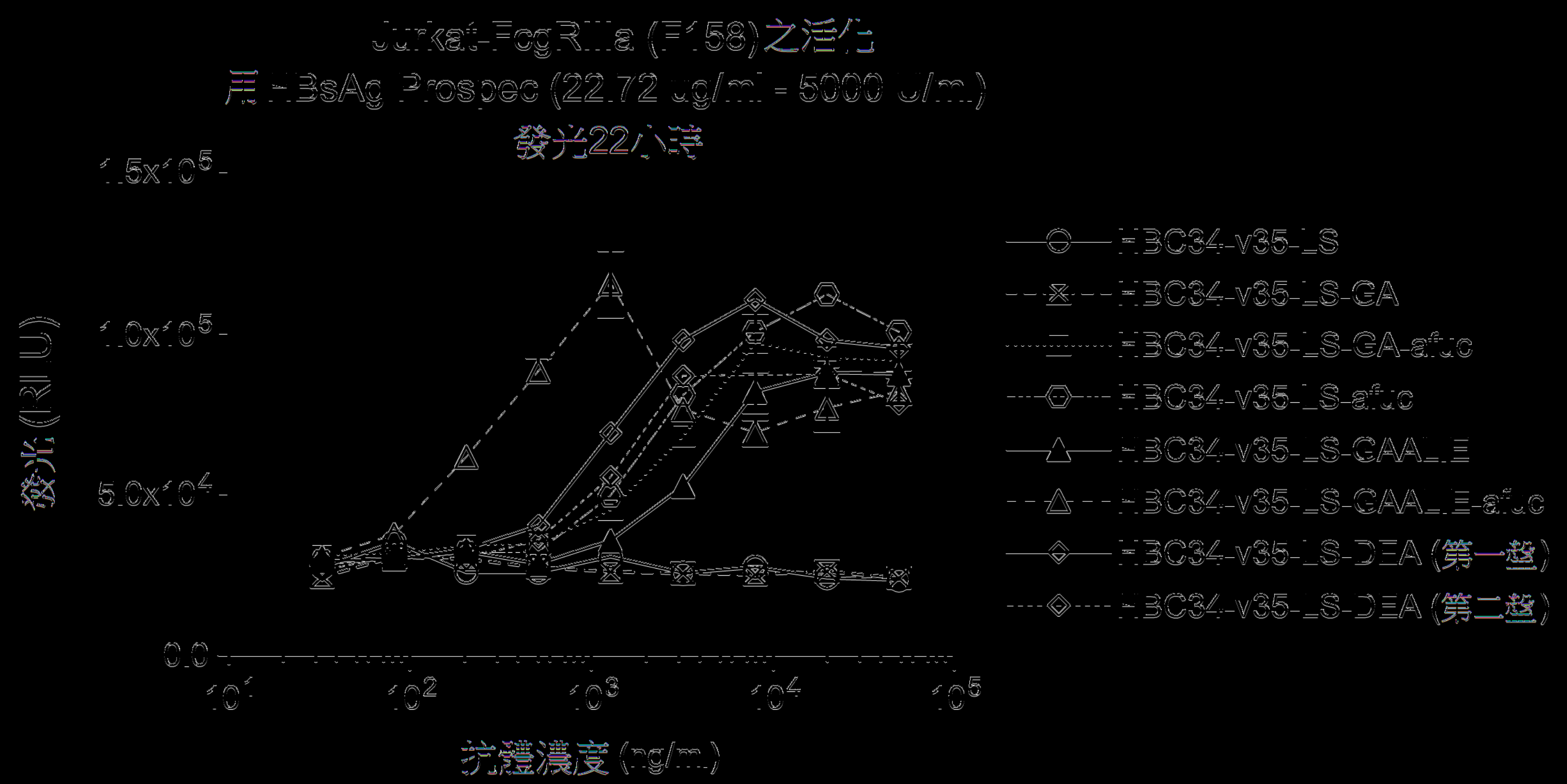
圖 1-5

光(RIU)
2.0x10⁻⁴
1.5x10⁻⁴
1.0x10⁻⁴
5.0x10⁻⁵
0.0
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
相対感度 (a/u)
波長 λ25/nm
批
批
(1, 6A)
批

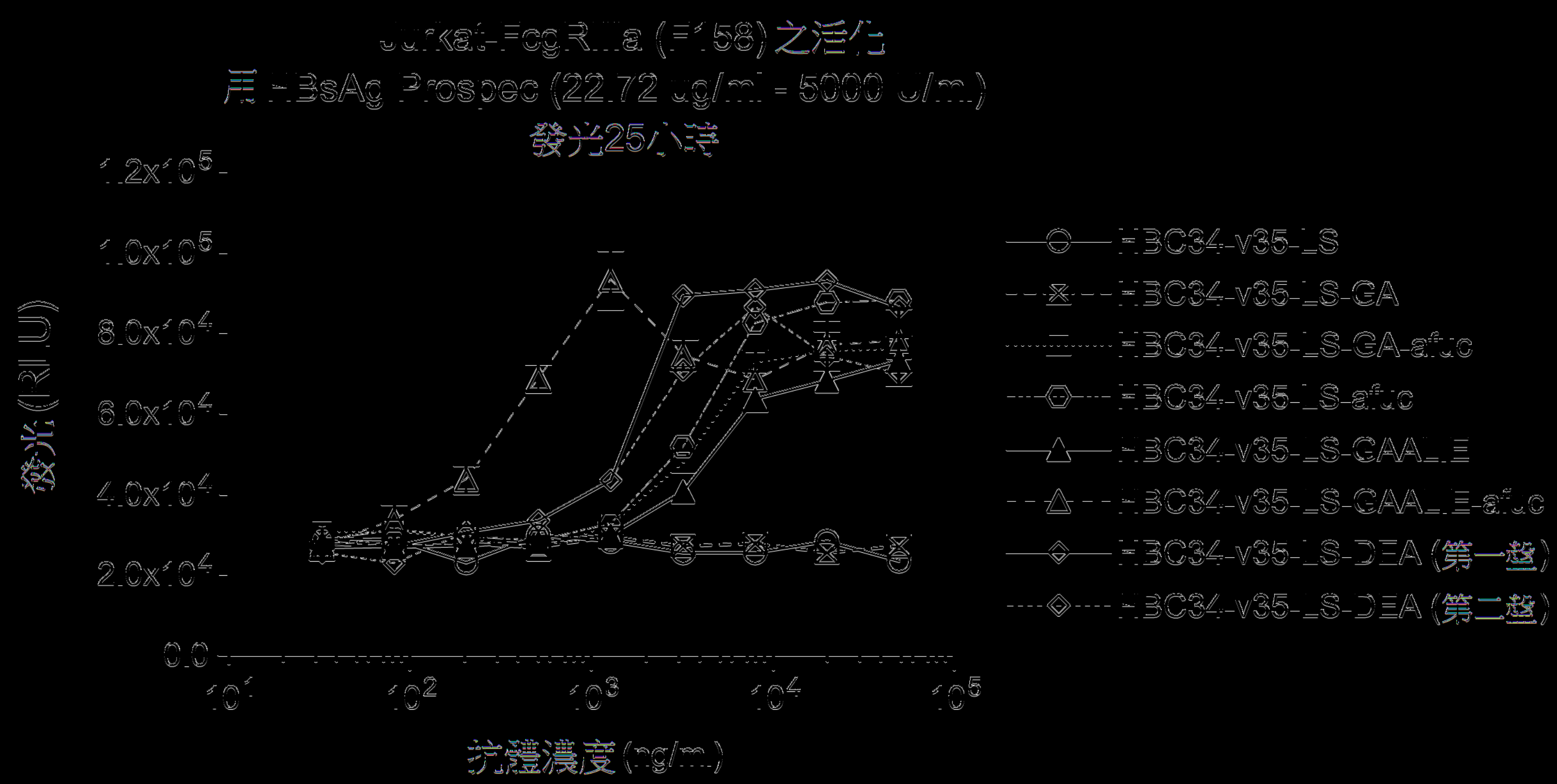
圖 3
第一組
第二組
EC34-V35-S
EC34-V35-SA
EC34-V35-SA-6'0
EC34-V35-S6'0
EC34-V35-SAA
EC34-V35-SAA-6'0
EC34-V35-SAA-6'0
光強度 (lux)
0'00
0'02
0'03
0'04
0'05
50'04
60'05
75'05
最大22小時
最小22小時
平均22小時

圖 7-A2
抽樣點水位 (m)
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
5.0×10⁻³
2.5×10⁻³
1.0×10⁻³
5.0×10⁻⁴
2.0×10⁻⁴
1.0×10⁻⁴
5.0×10⁻⁵
滲水係數 (m/s)
注：本圖依 GB/T 50123-2019 第 22.1.3 條繪製，
比例尺 1:250，圖中水位為 2023-06-14 觀測值。
第 1 列 第 2 列 第 3 列 第 4 列 第 5 列 第 6 列 第 7 列 第 8 列 第 9 列 第 10 列 第 11 列

圖 1.73
(RU) 來源
(dB) 損耗插入
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
2.0x10^9
1.5x10^9
1.0x10^9
5.0x10^8
0.0
頻率 (Hz)
注：
1. 量測條件：T = 25°C，Vin = 3.3 V，Iout = 250 mA。
2. 資料點間隔 0.2 dB。
3. 參考平面位於連接器輸出端。
EC34-V35-S-CA-a1-c
EC34-V35-S-CA-a2-c
EC34-V35-S-CA-a3-c
EC34-V35-S-CA-a4-c
EC34-V35-S-CA-a5-c
EC34-V35-S-CA-a6-c
EC34-V35-S-CA-a7-c


Jurkat-FcgRIIIa (F158)之活化
用 HBsAg Prospec (22.72 ug/ml = 5000 U/ml)
發光22小時
1.5x10^5
1.0x10^5
5.0x10^4
0.0
發光(RLU)
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
抗體濃度(ng/ml)
HBC34-v35-LS
HBC34-v35-LS-GA
HBC34-v35-LS-GA-afuc
HBC34-v35-LS-afuc
HBC34-v35-LS-GAALIE
HBC34-v35-LS-GAALIE-afuc
HBC34-v35-LS-DEA (第一趟)
HBC34-v35-LS-DEA (第二趟)

【圖17C】



Jurkat-FcgRIIIa (F158) 之活化
用 HBsAg Prospec (22.72 ug/ml = 5000 U/ml)
發光25小時
1.2x10^5
1.0x10^5
8.0x10^4
6.0x10^4
4.0x10^4
2.0x10^4
0.0
發光 (RLU)
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
抗體濃度 (ng/ml)
HBC34-v35-LS
HBC34-v35-LS-GA
HBC34-v35-LS-GA-afuc
HBC34-v35-LS-afuc
HBC34-v35-LS-GAALIE
HBC34-v35-LS-GAALIE-afuc
HBC34-v35-LS-DEA (第一趟)
HBC34-v35-LS-DEA (第二趟)

【圖17D】

元素	重量百分比	原子百分比	淨強度	背景強度	擬合殘差	標準組成	標準差
C K	68.25	77.47	2147.9	1.3	0.27	碳	0.08
O K	16.66	14.20	1.7	0.6	0.08	氧	0.08
Al K	0.38	0.19	0.0	0.3	0.27	鋁	0.08
Si K	0.38	0.18	0.0	0.3	0.25	矽	0.08
Ca K	0.38	0.13	0.0	0.3	0.25	鈣	0.08
Cr K	0.28	0.07	0.0	0.3	0.27	鉻	0.08
Mn K	0.38	0.09	0.0	0.3	0.25	錳	0.08
Fe K	0.38	0.09	0.0	0.3	0.25	鐵	0.08
Ni K	0.38	0.09	0.0	0.3	0.25	鎳	0.08
Cu K	0.38	0.08	0.0	0.3	0.25	銅	0.08
Zn K	0.38	0.08	0.0	0.3	0.25	鋅	0.08
Mo L	0.38	0.05	0.0	0.3	0.25	鉬	0.08
Ag L	0.38	0.04	0.0	0.3	0.25	銀	0.08
Sn L	0.38	0.03	0.0	0.3	0.25	錫	0.08
W M	0.38	0.02	0.0	0.3	0.25	鎢	0.08
Pb M	0.38	0.02	0.0	0.3	0.25	鉛	0.08

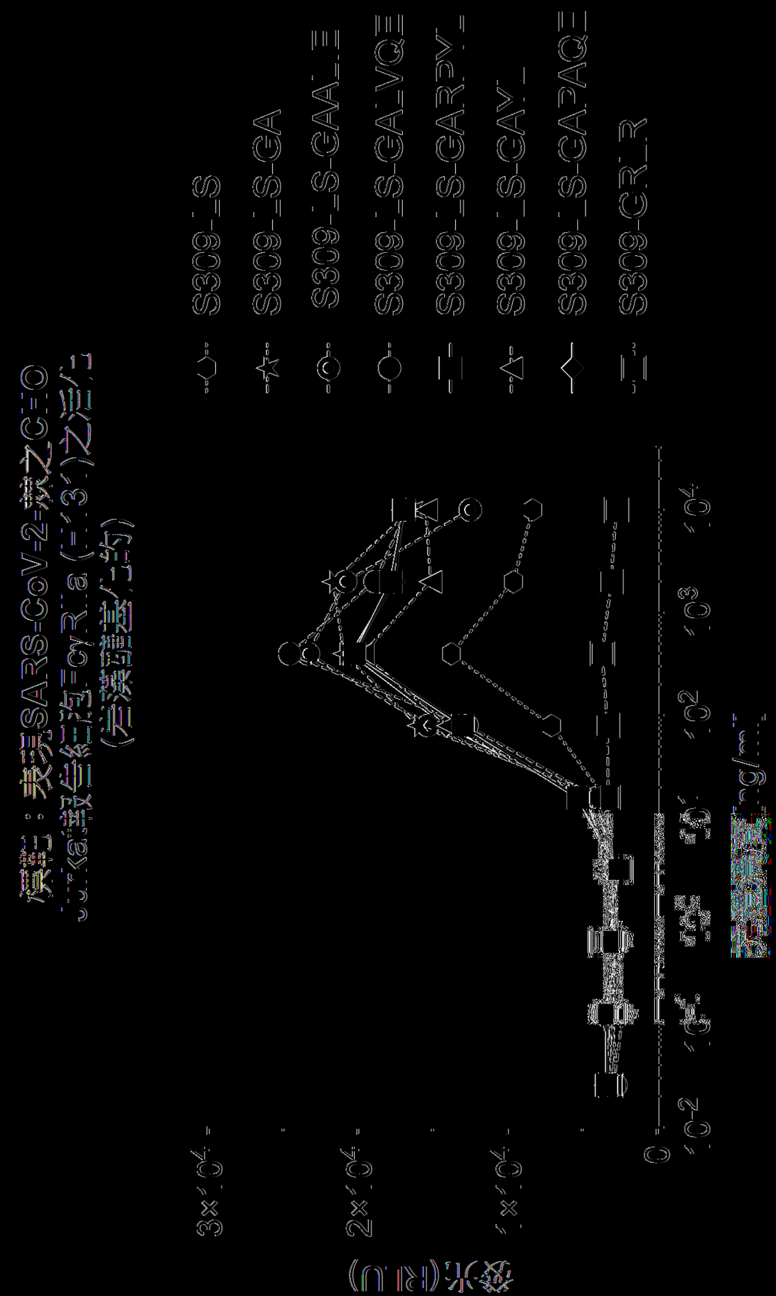
圖 23
G236A_P230A_Q295E
G236A_V300L
G236A_A330L_I332E
G236A_R292P_V300L
G236A
G236A_I328V_Q295E
-V-_S
發光(RLU)
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
-12
-10
-8
-6
-4
-3
log[...]

EVL 變異體	EcgR... EC	EcgR...a (F) EC	EcgR...a (R) EC	EcgR...b EC	EcgR...a (V) EC	EcgR...a (F) EC
EVL-...gC...m3-...S	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
EVL-...gC...m3-...S-G236A-K334A-Q295E	0.55	4.00	2.44	0.97	0.24	-
EVL-...gC...m3-...S-G236S-G420V-G446E-...309T	0.10	3.85	1.79	0.85	0.12	-
EVL-...gC...m3-...S-G236A	0.25	5.36	3.45	1.61	0.59	1.09
EVL-...gC...m3-...S-Q295E	0.87	1.04	0.85	-	0.49	1.35
EVL-...gC...m3-...S-R292P	0.67	0.40	-	-	0.98	0.91
EVL-...gC...m3-...S-G236A-R292P-...377V	0.25	3.33	1.16	-	0.81	-
EVL-...gC...m3-...S-...328V	0.92	0.72	1.35	-	0.78	1.33
EVL-...gC...m3-...S-K334A	1.79	0.36	0.33	1.45	2.17	2.22
EVL-...gC...m3-...S-G236A-A330...332E	1.54	2.70	1.69	-	2.30	6.25
EVL-...gC...m3-...S-A330...332E	3.13	0.43	0.14	0.30	3.00	7.14
EVL-...gC...m3-...S-P230A	0.89	-	0.94	-	-	1.28
EVL-...gC...m3-...S-S239D-...268E-G236A	1.61	10.00	20.00	10.71	4.76	5.88
EVL-...gC...m3-...S-G236A-Y300...	0.32	7.14	3.13	0.33	0.53	0.74
EVL-...gC...m3-...S-G236A-R292P-Y300...	0.34	6.67	2.63	0.85	1.69	2.17
EVL-...gC...m3-...S-G446E	0.88	0.89	0.92	0.97	1.16	1.04
EVL-...gC...m3-...S-G236A-P230A-Q295E	0.30	5.26	2.70	0.54	-	-
EVL-...gC...m3-...S-Y300...	1.12	1.47	0.68	0.64	1.33	1.47
EVL-...gC...m3-...S-...309T-P238D-P396...T366A	0.06	-	-	3.85	-	-
EVL-...gC...m3-...S-...377V	1.04	1.30	1.23	2.13	1.64	1.79
EVL-...gC...m3-...S-G236R-...328R	-	-	-	-	-	-
EVL-...gC...m3-...S-G236A-...328V-Q295E	0.23	4.76	4.00	0.62	-	-

S306-1_S
S306-1_S_a_r_e
S306-1_S_GA
S306-1_S_GA_a_r_e
S306-1_S_
GAA_1_E
S306-1_S_GA_VQE_a_r_e
S306-1_S_GARPY_
S306-1_S_GAV_
S306-1_S_GAPAQE
S306-1_S_GAPAQE_a_r_e
S306-CR_1

S306-1_S
S306-1_S_a_c
S306-1_S_GA
S306-1_S_GA_a_c
S306-1_S_
GAA_1_E
S306-1_S_GA_VQE_a_c
S306-1_S_GARY_
S306-1_S_GAV_
S306-1_S_GA2AQE
S306-1_S_GA2AQE_a_c
S306-GR_1

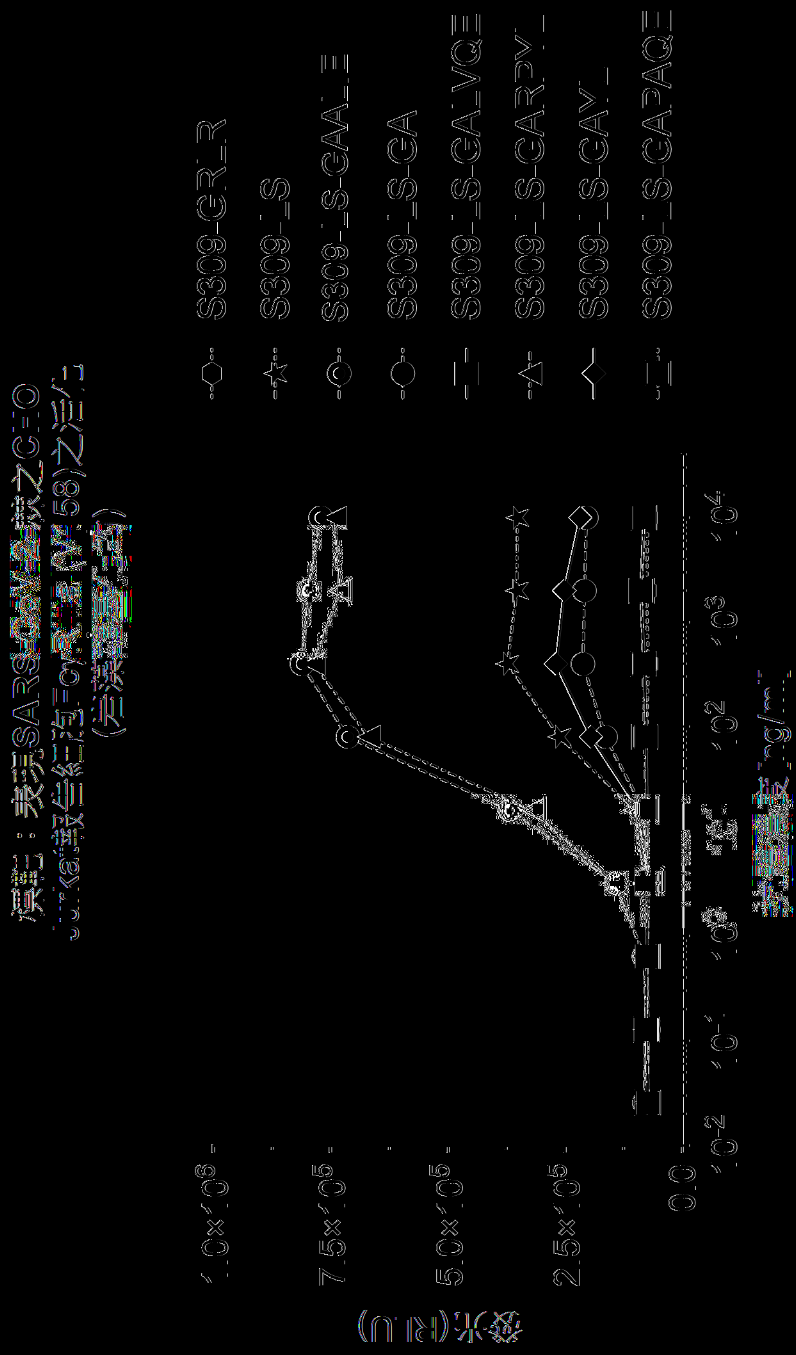
S306-S
S306-S-a.c
S306-S-CA
S306-S-CA-a.c
S306-S-CAA-E
S306-S-CAVQE
S306-S-CAVQE-a.c
S306-S-CARY
S306-S-CAY
S306-S-CAEAQE
S306-S-CAEAQE-a.c
S306CR-R
60
40
20
0
-20
-0.2 -0.1 0.0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5
(%)期後用強
(%)期後用強
ACCEAVCEVMEQQVN
ACCEAVCEVMEQQVN
250


標靶：表現SARS-CoV-2-棘之CHO
Jurkat報告細胞FcγRIIa (H131)之活化
(岩藻醣基化的)
發光(RLU)
3×10⁴
2×10⁴
1×10⁴
0
10⁻²
10⁻¹
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
抗體濃度[ng/ml]
S309-LS
S309-LS-GA
S309-LS-GAALIE
S309-LS-GALVQE
S309-LS-GARPYL
S309-LS-GAYL
S309-LS-GAPAQE
S309-GRLR

【圖26A】

S306-1-S
S306-1-SA基因
S306-1-SAPAGE基因
S306-1-SAPAGE基因
S306-1-S基因
S306-1-SAIVQE基因
光強度(RLU)
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
-0.2
-0.1
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
抗體濃度(μg/mL)

圖 263

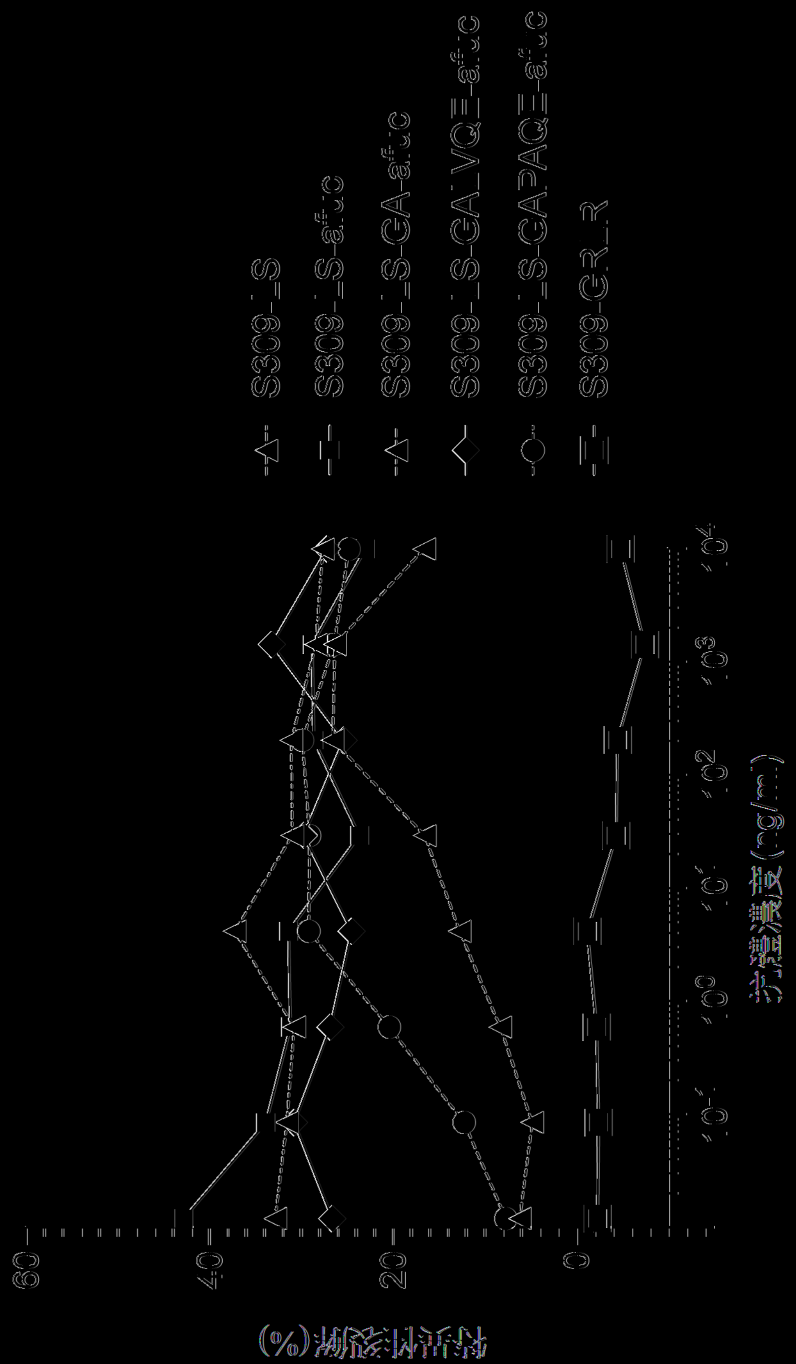

標靶：表現SARS-CoV-2刺突之CHO
Jurkat報告細胞FcγRIIIa (V158)之活化
發光(RLU)
1.0×10^6
7.5×10^5
5.0×10^5
2.5×10^5
0.0
10^-2
10^-1
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
抗體濃度 [ng/ml]
S309-GRLR
S309-LS
S309-LS-GAALIE
S309-LS-GA
S309-LS-GALVQE
S309-LS-GARPYL
S309-LS-GAYL
S309-LS-GAPAQE

【圖26C】

圖 267
S306-Sa'c
S306-SCA-a'c
S306-SCA-VCE-a'c
S306-SCA2AQE-a'c
S306-CR_3
S306-S
0.0
2.5×10^5
5.0×10^5
7.5×10^5
1.0×10^6
光(RLU)
時間(秒)

S309-S
S309-S-GA
S309-S-GAA-E
S309-S-GA-VQE
S309-S-GARAY
S309-S-GAV-
S309-S-GAAQE
S306-GR-R
0
20
40
60
80
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
特異的誤判(%)
抵銷點水(mg/g)

圖 2(E)



特異性殺滅(%)
60
40
20
0
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
抗體濃度(ng/ml)
S309-L_S
S309-L_S-afuc
S309-L_S-GA-afuc
S309-L_S-GALVQE-afuc
S309-L_S-GAPAQE-afuc
S309-GRLR

【圖26B】

S3G6
S2X256-1S
S2X256-1SA
S2X259-1SAAE1C
S2X259-V5-GAA-1E
S2X259-1S-GA1VQE
S2X259-1S-GA1VQEAE1C
S2X256-1S-GAR2V-1
S2X256-1S-GR1R
S3G6-GR1R

發光(RIU)
第二次曝光
第一次曝光
[27A]

S309
S2X259_S
S2X259_S_GA
S2X259_S_GA_E_JC
S2X259_v5_GA_E
S2X259_S_GA_VGE
S2X259_S_GA_VGE_A_JC
S2X259_S_GA_2v
S2X259_S_GR_R
S309_GR_R

無線充電裝置
xxx.com

S306
S2X259-1-S
S2X259-1-SA
S2X259-1-SA-AE1C
S2X259-v5-SA1-E
S2X259-1-SA-VQE
S2X259-1-SA-VQE-AE1C
S2X259-1-SAR2V1
S2X259-1-SR1-2
S306-R1-2
Fig. 6

S306
S2X259-S
S2X259-S-GA
S2X259-S-GAAE
S2X259-V5-GAAE
S2X259-S-GAVGE
S2X259-S-GAVGEA
S2X259-S-GARV
S2X259-S-GR1
S306-GR2

(最小值)
(最大值)

S309
S2X259-1S
S2X259-1S-GA
S2X259-1S-GA-EJC
S2X259-V5-GAL-E
S2X259-1S-GA-VQE
S2X259-1S-GA-VQE-A-EJC
S2X259-1S-GR2V-1
S2X259-1S-GR-R
S309-GR-R

(RJU)光纖

S303
S2X259_S
S2X259_S-GA
S2X259_S-GA-A
S2X259-v5-GAA_E
S2X259_S-GA-VG
S2X259_S-GA-VG-A
S2X259_S-GA-RV
S2X259_S-GR_R
S309-GR_R

S2X259'--S
S2X259'--S-GA
S2X259'--S-GA-A=JC
S2X259-GAA=E
S2X259'--S-GA-VQE
S2X259'--S-GA-VQ=
S2X259'--S-GAR2V
S2X259'--S-GR3R
40
30
20
10
0
0.2
0.1
0.05
0.02
0.01
0.005
0.002
0.001
0.0005
0.0002
0.0001
(mg/kg)

S2X259'-'-S
S2X259'-'-SGA
S2X259'-'-SGAA'JC
S2X259-GAA'-E
S2X259'-'-SGAVQE
S2X259'-'-SGAVQEA'JC
S2X259'-'-SGAR'V'
S2X259'-'-SGR'R
60
50
40
30
20
10
0
-0'3 -0'2 -0' 0' 0'2 0'3 0'4 0'5
相對濕度(g/m³)
相對濕度(%)
ADCC BVC (=V WB02_VV)
S-C=O-'3E (E= 40:')N
第27圖

S3G-CEA
S3G-GR-R
S2X256'--S
S2X256-GAA--E
S2X256'--S-GA
S2X256'--S-GAA-JC
S2X256'--S-GA-VQE
S2X256'--S-GA-VQE-A-JC
S2X256'--S-GAR-Y-
S2X256'--S-GR-R
40
30
20
10
0
-0.2
0.4
0.2
0.0

S2X259'--S-3R-R
S2X259'--S-3A-E
S2X259'--S-GAA-E
S2X259'--S-GAA-C
S2X259'--S-GA-VQE
S2X259'--S-GA-VQE
S2X259'--S-GA-RV-
S2X259'--S-3R-R
S309-CEA
S309-GR-R
50
40
30
20
10
0
預期移動%

圖27

S3G6
S2X256'-V32-S-GA-VGE
S2X256'-V32-S-GA
S2X256'-V32-S
S2X256-V5-GAL-E
S2X256'-V32-S-GA-&-C
S2X256'-V32-S-GARGV'
S2X256'-V32-S-GR-R
S3G-GR-R
光(RLU)
7.50x04
,00,00
,00,01
,00,02
,00,03
,00,04
,00,05
,00x05
,25x05
,50x05
(28A)

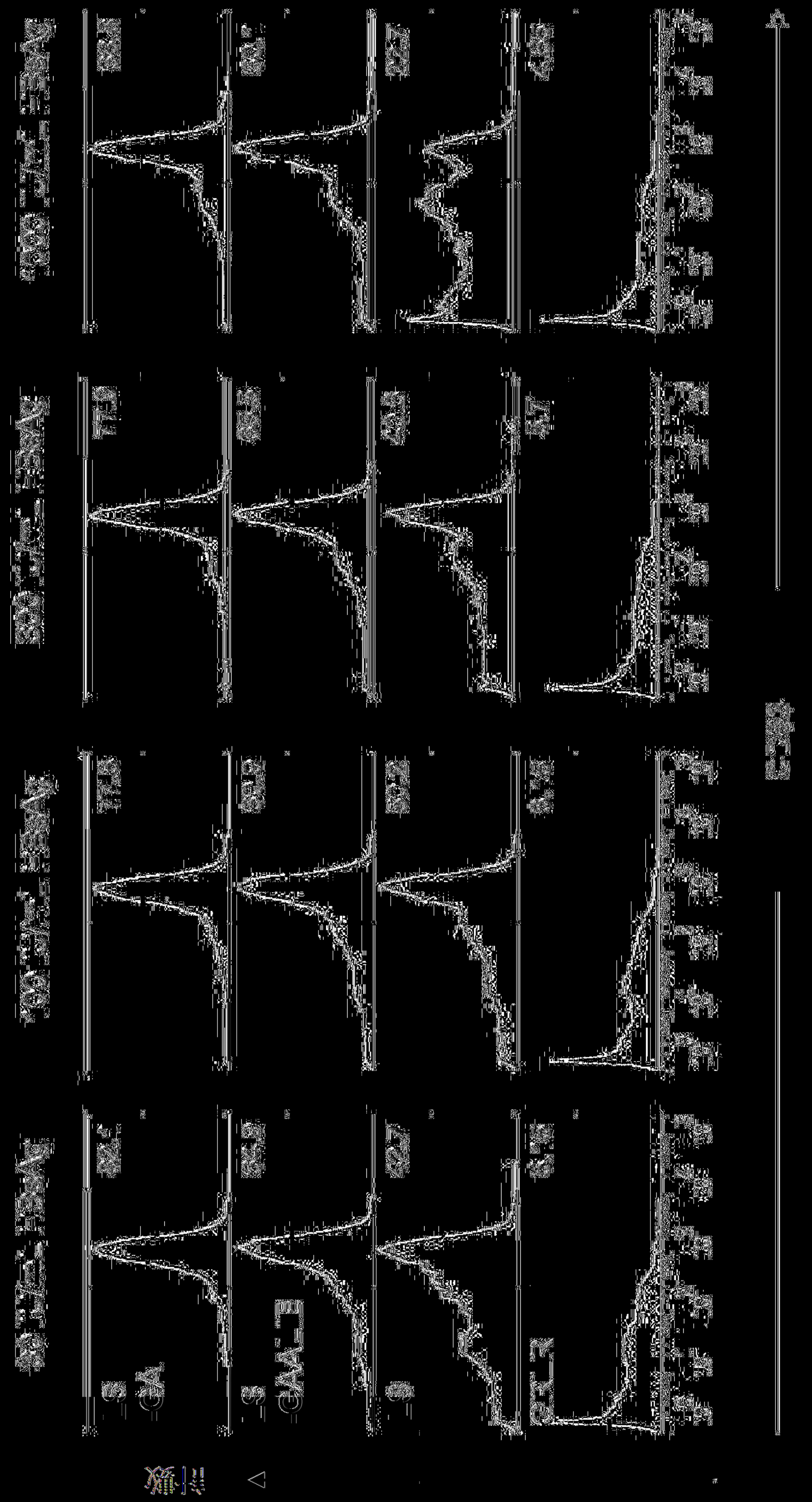
S309
S2X259'_V3.2_S
S2X259'_V3.2_S_GA
S2X259'_V3.2_S_GA-a#.c
S2X259 v5-GAA_=
S2X259'_V3.2_S_GA_VQE
S2X259'_V3.2_S_GA?2V'
S2X259'_V3.2_S_GR_R
S306-GR_R
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0
質量濃度(mg/m³)
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0
發光(RLU)
圖 2837

S2X259_S_GA
S2X259_S_GAA_E
S2X259_S_GA_VCE
S2X259_S_S
S2X259_S_GA_VCE_af_c
S2X259_S_GA_af_c
S2X259_S_GARV_
S2X259_S_GR_R
95
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
特性比率(%)
特性比率(%)

圖 2807

S2X259'1-'S
S2X259-GAA'1=
S2X259'1-'S-GA'VQE
S2X259'1-'S-GA
S2X259'1-'S-GA'RV'1
S2X259'1-'S-GA'VQE
S2X259'1-'S-GA
S2X259'1-'S-GR'R
60
50
40
30
20
10
0
0.1
0.2
0.3
0.4
(%)

圖 7



【圖29A】

BC34-V40-gG'-GR_R
BC34-V40-gG'-S
BC34-V40-gG'-S-GAA_E
BC34-V40-gG'-S-GA
BSAg (nBV/hr/人/劑) 病毒脫落
預防CD83 %
100
80
60
40
20
0
30
100
300
3000
8
8
8
8

圖29J

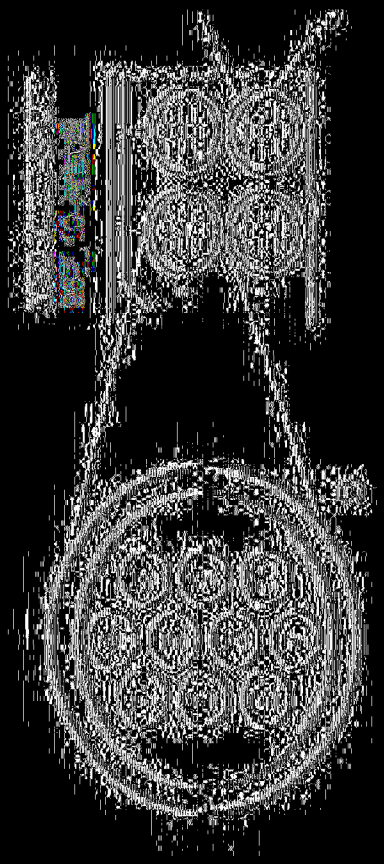


圖 2B-1
GR-3
S
S-GA
S-GAV
50
50
50
50
μg/m³
μg/m³
μg/m³
μg/m³
3 μg/m³ 3SA
10 μg/m³ 3SA
30 μg/m³ 3SA
100 μg/m³ 3SA
3 μg/m³ 3SA
10 μg/m³ 3SA
30 μg/m³ 3SA
100 μg/m³ 3SA
3 μg/m³ 3SA
10 μg/m³ 3SA
30 μg/m³ 3SA
100 μg/m³ 3SA
3 μg/m³ 3SA
10 μg/m³ 3SA
30 μg/m³ 3SA
100 μg/m³ 3SA

圖 6A
圖 6B
圖 6C

圖 7A
圖 7B

圖 8A
圖 8B

LS-GA-RP-YL
LS-GA-PA-OE
LS-GA-LV-OE
LS-GA-AL-LE
LS-GS-GV-GE-LT
LS-SD-HE-GA
0.25 mg/mL
(%CD3+CD4+TCR+)
% GFP (NL-ATI)+CD69+

圖2C

1
0.5
0.25
0.13
0.06
0.03
0.01
(mg/mL)
(%CD3+CD4+TCR+)
% GFP (NL-ATI)+CD69+

LS
LS-GA
LS-GA-LV-QE
LS-GA-PA-QE
LS-GA-VL
LS-GS-GV-GE-LT
LS-GA-AL-IE
LS-GA-RP-YL
LS-SD-HE-GA
GRLR
0
2
4
6
8
10
% GI:P (NI:AI)+CD69+
(济CD3+CD4+ICR+乙)

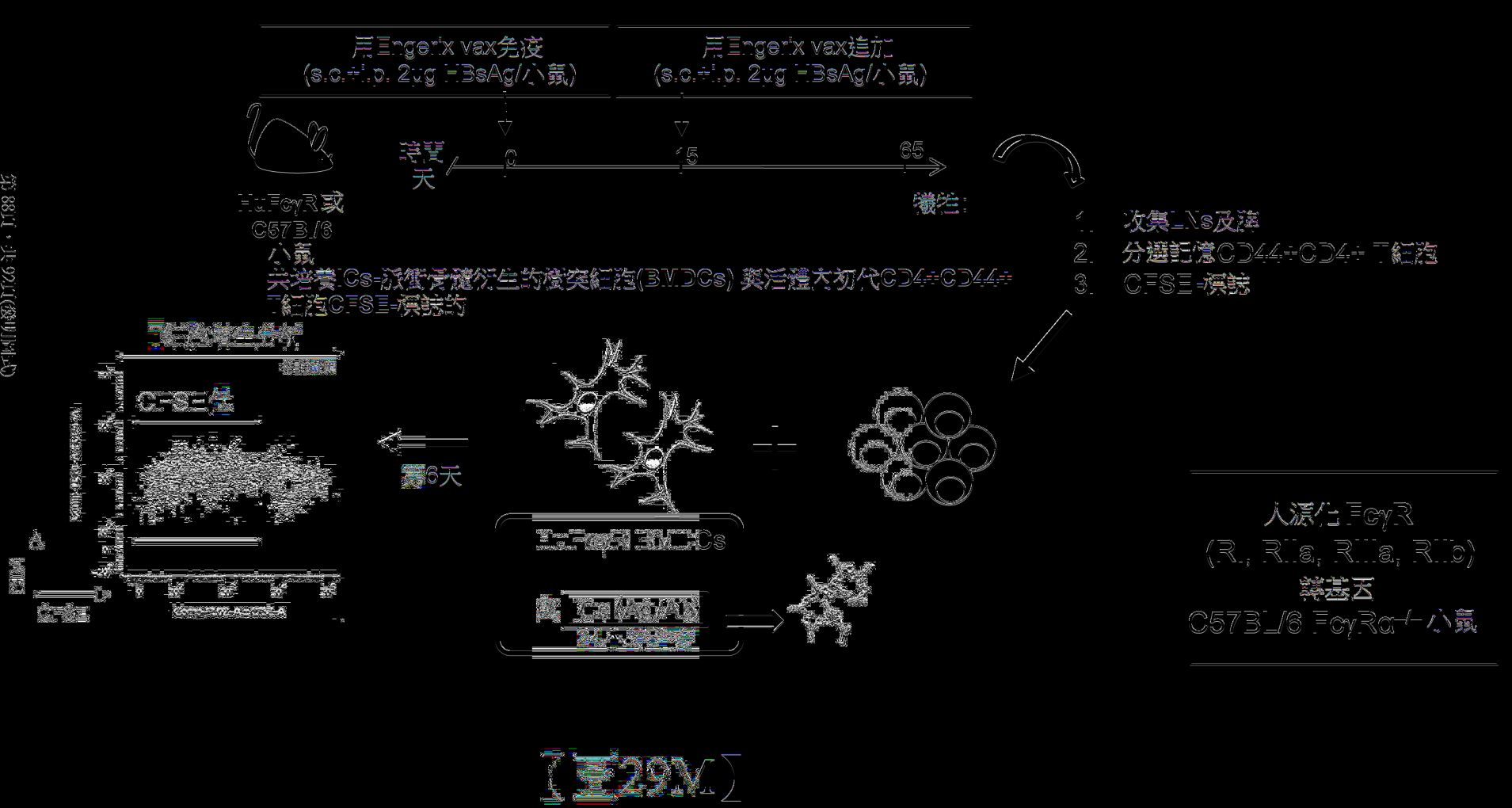
LS
LS-GA
LS-GA-LV-QE
LS-GA-PA-QE
LS-GA-VL
LS-GS-GV-GE-LT
LS-GA-AL-IE
LS-GA-RP-YL
LS-SD-HE-GA
0
2
4
6
8
10
% GI:P (NI:AI)+CD69+
(济CD3+CD4+ICR+乙)

LS
LS-GA
LS-GA-LV-QE
LS-GA-PA-QE
LS-GA-VL
LS-GS-GV-GE-LT
LS-GA-AL-IE
LS-GA-RP-YL
LS-SD-HE-GA
0
2
4
6
8
10
% GI:P (NI:AI)+CD69+
(济CD3+CD4+ICR+乙)

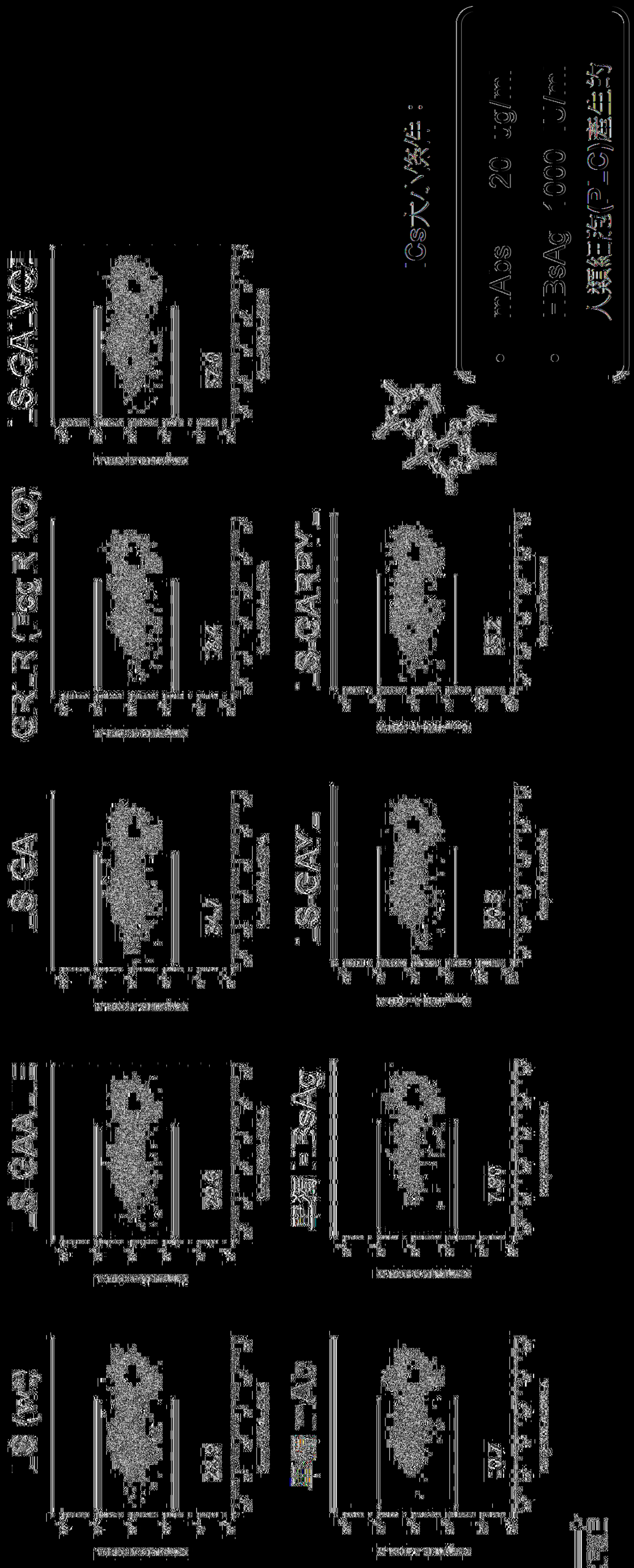
图29K

相關次對結果：

圖 2C
圖 2D
圖 2E
圖 2F
圖 2G
圖 2H
圖 2I
圖 2J
圖 2K
圖 2L
圖 2M
圖 2N
圖 2O
圖 2P
圖 2Q
圖 2R
圖 2S
圖 2T
圖 2U
圖 2V
圖 2W
圖 2X
圖 2Y
圖 2Z
圖 2AA
圖 2AB
圖 2AC
圖 2AD
圖 2AE
圖 2AF
圖 2AG
圖 2AH
圖 2AI
圖 2AJ
圖 2AK
圖 2AL
圖 2AM
圖 2AN
圖 2AO
圖 2AP
圖 2AQ
圖 2AR
圖 2AS
圖 2AT
圖 2AU
圖 2AV
圖 2AW
圖 2AX
圖 2AY
圖 2AZ
圖 2BA
圖 2BB
圖 2BC
圖 2BD
圖 2BE
圖 2BF
圖 2BG
圖 2BH
圖 2BI
圖 2BJ
圖 2BK
圖 2BL
圖 2BM
圖 2BN
圖 2BO
圖 2BP
圖 2BQ
圖 2BR
圖 2BS
圖 2BT
圖 2BU
圖 2BV
圖 2BW
圖 2BX
圖 2BY
圖 2BZ
圖 2CA
圖 2CB
圖 2CC
圖 2CD
圖 2CE
圖 2CF
圖 2CG
圖 2CH
圖 2CI
圖 2CJ
圖 2CK
圖 2CL
圖 2CM
圖 2CN
圖 2CO
圖 2CP
圖 2CQ
圖 2CR
圖 2CS
圖 2CT
圖 2CU
圖 2CV
圖 2CW
圖 2CX
圖 2CY
圖 2CZ
圖 2DA
圖 2DB
圖 2DC
圖 2DD
圖 2DE
圖 2DF
圖 2DG
圖 2DH
圖 2DI
圖 2DJ
圖 2DK
圖 2DL
圖 2DM
圖 2DN
圖 2DO
圖 2DP
圖 2DQ
圖 2DR
圖 2DS
圖 2DT
圖 2DU
圖 2DV
圖 2DW
圖 2DX
圖 2DY
圖 2DZ
圖 2EA
圖 2EB
圖 2EC
圖 2ED
圖 2EE
圖 2EF
圖 2EG
圖 2EH
圖 2EI
圖 2EJ
圖 2EK
圖 2EL
圖 2EM
圖 2EN
圖 2EO
圖 2EP
圖 2EQ
圖 2ER
圖 2ES
圖 2ET
圖 2EU
圖 2EV
圖 2EW
圖 2EX
圖 2EY
圖 2EZ
圖 2FA
圖 2FB
圖 2FC
圖 2FD
圖 2FE
圖 2FF
圖 2FG
圖 2FH
圖 2FI
圖 2FJ
圖 2FK
圖 2FL
圖 2FM
圖 2FN
圖 2FO
圖 2FP
圖 2FQ
圖 2FR
圖 2FS
圖 2FT
圖 2FU
圖 2FV
圖 2FW
圖 2FX
圖 2FY
圖 2FZ
圖 2GA
圖 2GB
圖 2GC
圖 2GD
圖 2GE
圖 2GF
圖 2GG
圖 2GH
圖 2GI
圖 2GJ
圖 2GK
圖 2GL
圖 2GM
圖 2GN
圖 2GO
圖 2GP
圖 2GQ
圖 2GR
圖 2GS
圖 2GT
圖 2GU
圖 2GV
圖 2GW
圖 2GX
圖 2GY
圖 2GZ
圖 2HA
圖 2HB
圖 2HC
圖 2HD
圖 2HE
圖 2HF
圖 2HG
圖 2HH
圖 2HI
圖 2HJ
圖 2HK
圖 2HL
圖 2HM
圖 2HN
圖 2HO
圖 2HP
圖 2HQ
圖 2HR
圖 2HS
圖 2HT
圖 2HU
圖 2HV
圖 2HW
圖 2HX
圖 2HY
圖 2HZ
圖 2IA
圖 2IB
圖 2IC
圖 2ID
圖 2IE
圖 2IF
圖 2IG
圖 2IH
圖 2II
圖 2IJ
圖 2IK
圖 2IL
圖 2IM
圖 2IN
圖 2IO
圖 2IP
圖 2IQ
圖 2IR
圖 2IS
圖 2IT
圖 2IU
圖 2IV
圖 2IW
圖 2IX
圖 2IY
圖 2IZ
圖 2JA
圖 2JB
圖 2JC
圖 2JD
圖 2JE
圖 2JF
圖 2JG
圖 2JH
圖 2JI
圖 2JJ
圖 2JK
圖 2JL
圖 2JM
圖 2JN
圖 2JO
圖 2JP
圖 2JQ
圖 2JR
圖 2JS
圖 2JT
圖 2JU
圖 2JV
圖 2JW
圖 2JX
圖 2JY
圖 2JZ
圖 2KA
圖 2KB
圖 2KC
圖 2KD
圖 2KE
圖 2KF
圖 2KG
圖 2KH
圖 2KI
圖 2KJ
圖 2KK
圖 2KL
圖 2KM
圖 2KN
圖 2KO
圖 2KP
圖 2KQ
圖 2KR
圖 2KS
圖 2KT
圖 2KU
圖 2KV
圖 2KW
圖 2KX
圖 2KY
圖 2KZ
圖 2LA
圖 2LB
圖 2LC
圖 2LD
圖 2LE
圖 2LF
圖 2LG
圖 2LH
圖 2LI
圖 2LJ
圖 2LK
圖 2LL
圖 2LM
圖 2LN
圖 2LO
圖 2LP
圖 2LQ
圖 2LR
圖 2LS
圖 2LT
圖 2LU
圖 2LV
圖 2LW
圖 2LX
圖 2LY
圖 2LZ
圖 2MA
圖 2MB
圖 2MC
圖 2MD
圖 2ME
圖 2MF
圖 2MG
圖 2MH
圖 2MI
圖 2MJ
圖 2MK
圖 2ML
圖 2MM
圖 2MN
圖 2MO
圖 2MP
圖 2MQ
圖 2MR
圖 2MS
圖 2MT
圖 2MU
圖 2MV
圖 2MW
圖 2MX
圖 2MY
圖 2MZ
圖 2NA
圖 2NB
圖 2NC
圖 2ND
圖 2NE
圖 2NF
圖 2NG
圖 2NH
圖 2NI
圖 2NJ
圖 2NK
圖 2NL
圖 2NM
圖 2NN
圖 2NO
圖 2NP
圖 2NQ
圖 2NR
圖 2NS
圖 2NT
圖 2NU
圖 2NV
圖 2NW
圖 2NX
圖 2NY
圖 2NZ
圖 2OA
圖 2OB
圖 2OC
圖 2OD
圖 2OE
圖 2OF
圖 2OG
圖 2OH
圖 2OI
圖 2OJ
圖 2OK
圖 2OL
圖 2OM
圖 2ON
圖 2OO
圖 2OP
圖 2OQ
圖 2OR
圖 2OS
圖 2OT
圖 2OU
圖 2OV
圖 2OW
圖 2OX
圖 2OY
圖 2OZ
圖 2PA
圖 2PB
圖 2PC
圖 2PD
圖 2PE
圖 2PF
圖 2PG
圖 2PH
圖 2PI
圖 2PJ
圖 2PK
圖 2PL
圖 2PM
圖 2PN
圖 2PO
圖 2PP
圖 2PQ
圖 2PR
圖 2PS
圖 2PT
圖 2PU
圖 2PV
圖 2PW
圖 2PX
圖 2PY
圖 2PZ
圖 2QA
圖 2QB
圖 2QC
圖 2QD
圖 2QE
圖 2QF
圖 2QG
圖 2QH
圖 2QI
圖 2QJ
圖 2QK
圖 2QL
圖 2QM
圖 2QN
圖 2QO
圖 2QP
圖 2QQ
圖 2QR
圖 2QS
圖 2QT
圖 2QU
圖 2QV
圖 2QW
圖 2QX
圖 2QY
圖 2QZ
圖 2RA
圖 2RB
圖 2RC
圖 2RD
圖 2RE
圖 2RF
圖 2RG
圖 2RH
圖 2RI
圖 2RJ
圖 2RK
圖 2RL
圖 2RM
圖 2RN
圖 2RO
圖 2RP
圖 2RQ
圖 2RR
圖 2RS
圖 2RT
圖 2RU
圖 2RV
圖 2RW
圖 2RX
圖 2RY
圖 2RZ
圖 2SA
圖 2SB
圖 2SC
圖 2SD
圖 2SE
圖 2SF
圖 2SG
圖 2SH
圖 2SI
圖 2SJ
圖 2SK
圖 2SL
圖 2SM
圖 2SN
圖 2SO
圖 2SP
圖 2SQ
圖 2SR
圖 2SS
圖 2ST
圖 2SU
圖 2SV
圖 2SW
圖 2SX
圖 2SY
圖 2SZ
圖 2TA
圖 2TB
圖 2TC
圖 2TD
圖 2TE
圖 2TF
圖 2TG
圖 2TH
圖 2TI
圖 2TJ
圖 2TK
圖 2TL
圖 2TM
圖 2TN
圖 2TO
圖 2TP
圖 2TQ
圖 2TR
圖 2TS
圖 2TT
圖 2TU
圖 2TV
圖 2TW
圖 2TX
圖 2TY
圖 2TZ
圖 2UA
圖 2UB
圖 2UC
圖 2UD
圖 2UE
圖 2UF
圖 2UG
圖 2UH
圖 2UI
圖 2UJ
圖 2UK
圖 2UL
圖 2UM
圖 2UN
圖 2UO
圖 2UP
圖 2UQ
圖 2UR
圖 2US
圖 2UT
圖 2UU
圖 2UV
圖 2UW
圖 2UX
圖 2UY
圖 2UZ
圖 2VA
圖 2VB
圖 2VC
圖 2VD
圖 2VE
圖 2VF
圖 2VG
圖 2VH
圖 2VI
圖 2VJ
圖 2VK
圖 2VL
圖 2VM
圖 2VN
圖 2VO
圖 2VP
圖 2VQ
圖 2VR
圖 2VS
圖 2VT
圖 2VU
圖 2VV
圖 2VW
圖 2VX
圖 2VY
圖 2VZ
圖 2WA
圖 2WB
圖 2WC
圖 2WD
圖 2WE
圖 2WF
圖 2WG
圖 2WH
圖 2WI
圖 2WJ
圖 2WK
圖 2WL
圖 2WM
圖 2WN
圖 2WO
圖 2WP
圖 2WQ
圖 2WR
圖 2WS
圖 2WT
圖 2WU
圖 2WV
圖 2WW
圖 2WX
圖 2WY
圖 2WZ
圖 2XA
圖 2XB
圖 2XC
圖 2XD
圖 2XE
圖 2XF
圖 2XG
圖 2XH
圖 2XI
圖 2XJ
圖 2XK
圖 2XL
圖 2XM
圖 2XN
圖 2XO
圖 2XP
圖 2XQ
圖 2XR
圖 2XS
圖 2XT
圖 2XU
圖 2XV
圖 2XW
圖 2XX
圖 2XY
圖 2XZ
圖 2YA
圖 2YB
圖 2YC
圖 2YD
圖 2YE
圖 2YF
圖 2YG
圖 2YH
圖 2YI
圖 2YJ
圖 2YK
圖 2YL
圖 2YM
圖 2YN
圖 2YO
圖 2YP
圖 2YQ
圖 2YR
圖 2YS
圖 2YT
圖 2YU
圖 2YV
圖 2YW
圖 2YX
圖 2YY
圖 2YZ
圖 2ZA
圖 2ZB
圖 2ZC
圖 2ZD
圖 2ZE
圖 2ZF
圖 2ZG
圖 2ZH
圖 2ZI
圖 2ZJ
圖 2ZK
圖 2ZL
圖 2ZM
圖 2ZN
圖 2ZO
圖 2ZP
圖 2ZQ
圖 2ZR
圖 2ZS
圖 2ZT
圖 2ZU
圖 2ZV
圖 2ZW
圖 2ZX
圖 2ZY
圖 2ZZ



111119113
2023069.8
2020.02.02
第 8811 页，共 9211 页 CN-DM-Q



【圖29N】

【選択図】
(主な構成要素：30×3VCCS＋30×1CCS【表示】)
CISに搭載の画素ユニットの構成例
第1画素
第2画素
第3画素
第4画素
第5画素
第6画素
第7画素
第8画素
CISに搭載のCDN：1個ごとの数
第1CDN
第2CDN
第3CDN
第4CDN
第5CDN
第6CDN
第7CDN
第8CDN

產品名稱	單價	數量	金額	備註
產品-A001	100	1	100	
產品-A002	200	2	400	
產品-A003	300	3	900	
產品-A004	400	4	1600	
產品-A005	500	5	2500	
產品-A006	600	6	3600	
產品-A007	700	7	4900	
產品-A008	800	8	6400	
產品-A009	900	9	8100	
產品-A010	1000	10	10000	
產品-A011	1100	11	12100	
產品-A012	1200	12	14400	
產品-A013	1300	13	16900	
產品-A014	1400	14	19600	
產品-A015	1500	15	22500	
產品-A016	1600	16	25600	
產品-A017	1700	17	28900	
產品-A018	1800	18	32400	
產品-A019	1900	19	36100	
產品-A020	2000	20	40000	