



(21)申請案號：108102974 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 25 日

(51)Int. Cl. : C12N15/62 (2006.01) C12N15/24 (2006.01)
A61K9/08 (2006.01) A61P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/01/26 美國 62/622,704
2018/07/12 美國 62/697,372

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：卡巴寇夫 布魯斯 KABAKOFF, BRUCE (US)；王 曼 思 濟利亞 WONG MAN
SAI, CECILIA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	I394582B	TW	201524995A
TW	201712029A	TW	201722461A

審查人員：吳思嫻

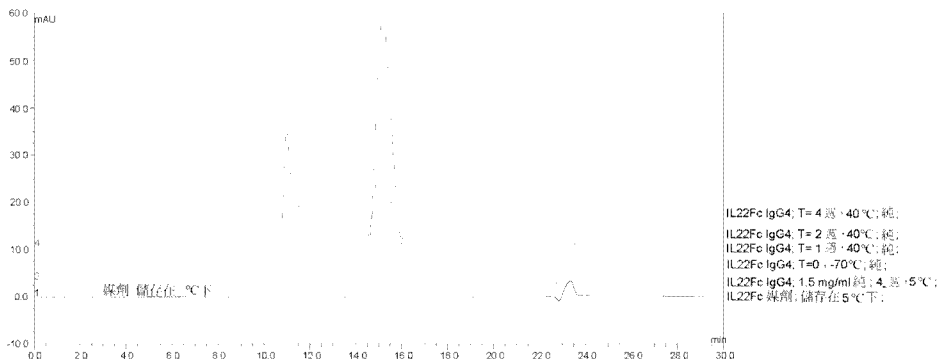
申請專利範圍項數：15 項 圖式數：9 共 282 頁

(54)名稱
組合物及使用方法
(57)摘要

本發明係關於包括例如 IL-22 Fc 融合蛋白之組合物(例如醫藥組合物)、製造其之方法，及使用其例如治療疾病(例如 IBD)之方法。

The invention relates to compositions (e.g., pharmaceutical compositions) that include, for example, IL-22 Fc fusion proteins, methods of making the same, and methods of using the same, e.g., for the treatment of diseases (e.g., IBD).

指定代表圖：



【圖 1】



I835773

【發明摘要】

【中文發明名稱】組合物及使用方法

【英文發明名稱】COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

【中文】

本發明係關於包括例如 IL-22 Fc 融合蛋白之組合物(例如醫藥組合物)、製造其之方法，及使用其例如治療疾病(例如 IBD)之方法。

【英文】

The invention relates to compositions (e.g., pharmaceutical compositions) that include, for example, IL-22 Fc fusion proteins, methods of making the same, and methods of using the same, e.g., for the treatment of diseases (e.g., IBD).

【指定代表圖】圖 1

【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】組合物及使用方法

【英文發明名稱】COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含蛋白質(例如 IL-22 Fc 融合蛋白)之組合物(例如醫藥組合物)以及其製造、純化及使用方法。

【先前技術】

【0002】 介白素(IL)-22 為例如由 Th22 細胞、NK 細胞、淋巴組織誘導(LTi)細胞、樹突狀細胞及 Th17 細胞產生之 IL-10 細胞介素家族成員。IL-22 結合固有細胞(例如上皮細胞、肝細胞及角質細胞)中及若干器官(例如真皮、胰臟、腸及呼吸系統)之屏障上皮組織中所表現之 IL-22R1/IL-10R2 受體複合物。

【0003】 IL-22 在介導針對附著脫落型細菌性病原體之早期宿主防禦的黏膜免疫中起重要作用。IL-22 促進上皮細胞產生抗微生物肽及促炎性細胞介素且刺激腸中結腸上皮細胞增殖及遷移。在細菌感染後，IL-22 敲除小鼠顯示腸上皮再生受損、高細菌載量及死亡率增加。類似地，IL-22 敲除小鼠感染流感病毒引起嚴重體重損失且損害氣管及支氣管上皮細胞再生。因而，IL-22 在抑制微生物感染中起促炎性作用以及在炎症反應中之上皮再生中起抗炎保護作用。

【0004】 仍需要供治療炎症性腸病(IBD) (包括潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)以及與 IL-22 相關之其他病症(包括微生物感染、急性腎損傷、急性胰臟炎、創傷、心血管病狀、代謝症候群、急性內毒血症、移植物對抗宿主疾病(GVHD)及敗血症))用之改良組合物及方法。

【發明內容】

【0005】 本發明尤其提供包括 IL-22 Fc 融合蛋白之組合物(例如醫藥組合物) 以及其製造及使用方法。

【0006】 在一個態樣中,本發明提供一種醫藥組合物,其包含介白素(IL)-22 Fc 融合蛋白及載劑,其中該醫藥組合物在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時具有至少 36 個月之儲架壽命,且其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含藉由連接子連接至 Fc 區之 IL-22 多肽。在一些實施例中,該醫藥組合物在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時具有至少 42 個月之儲架壽命。

【0007】 在前述態樣之一些實施例中,該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 20 mg/mL。在一些實施例中,該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 5 mg/mL。在一些實施例中,該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 1 mg/mL。在一些實施例中,該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 8 mg/mL 至約 12 mg/mL。在一些實施例中,該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 10 mg/mL。

【0008】 在前述態樣之一些實施例中,該醫藥組合物進一步包含穩定劑。在一些實施例中,該穩定劑為胺基酸、硫代山梨醇、抗壞血酸、單硫甘油、環糊精、Trolox (6-羥基-2,5,7,8-四甲基色原烷-2-甲酸)、吡哆醇、甘露醇、金屬螯合劑或其組合。在一些實施例中,該穩定劑為胺基酸。在一些實施例中,該胺基酸為甲硫胺酸、半胱胺酸、色胺酸或其組合。在一些實施例中,該胺基酸為甲硫胺酸。在一些實施例中,該穩定劑之濃度為約 1 mM 至約 10 mM。在一些實施例中,該穩定劑之濃度為約 2 mM 至約 8 mM。在一些實施例中,該穩定劑之濃度為約 5 mM。

【0009】 在前述態樣之一些實施例中，SEQ ID NO:4 之位置 M25 或 M139 處之甲硫胺酸氧化低於 10%，如藉由 AAPH 應力測試所評定。在一些實施例中，SEQ ID NO:4 之位置 M25 處之甲硫胺酸氧化低於 5%、低於 3%或低於 2%。在一些實施例中，SEQ ID NO:4 之位置 M139 處之甲硫胺酸氧化低於 7%、低於 6%或低於 5%。

【0010】 在前述態樣之一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含表面活性劑。在一些實施例中，該表面活性劑為非離子表面活性劑。在一些實施例中，該非離子表面活性劑為聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧化乙烯烷基醚、烷基苯基聚氧乙烯醚或其組合。在一些實施例中，該非離子表面活性劑為聚山梨醇酯。在一些實施例中，該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20。在一些實施例中，該非離子表面活性劑為泊洛沙姆(poloxamer)。在一些實施例中，該非離子表面活性劑為泊洛沙姆 188。在一些實施例中，該表面活性劑之濃度為約 0.001% (w/v)至約 0.1% (w/v)。在一些實施例中，該表面活性劑之濃度為約 0.01% (w/v)至約 0.05% (w/v)。在一些實施例中，該表面活性劑之濃度為約 0.01% (w/v)至約 0.07% (w/v)。在一些實施例中，表面活性劑之濃度為約 0.02% (w/v)。在一些實施例中，聚山梨醇酯 20 之濃度為約 0.02% (w/v)。

【0011】 在前述態樣之一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含緩衝劑。在一些實施例中，該緩衝劑為磷酸鹽、琥珀酸鹽、乙酸鹽、組胺酸或其組合。在一些實施例中，該緩衝劑為磷酸鹽。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀或其混合物。在

一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸二氫鈉。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸氫二鈉。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸二氫鈉與磷酸氫二鈉之混合物。在一些實施例中，該緩衝劑之濃度為約 5 mM 至約 20 mM。在一些實施例中，該緩衝劑之濃度為約 8 mM 至約 12 mM。在一些實施例中，該緩衝劑之濃度為約 10 mM。

【0012】 在前述態樣之一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含張力劑。在一些實施例中，該張力劑為糖、胺基酸或鹽。在一些實施例中，該張力劑為糖。在一些實施例中，該糖為蔗糖、葡萄糖、甘油或海藻糖。在一些實施例中，該糖為蔗糖。在一些實施例中，該張力劑為鹽。在一些實施例中，該鹽為氯化鈉或氯化鉀。在一些實施例中，該張力劑之濃度為約 100 mM 至約 500 mM。在一些實施例中，該張力劑之濃度為約 200 mM 至約 300 mM。在一些實施例中，該張力劑之濃度為約 240 mM。

【0013】 在前述態樣之一些實施例中，該醫藥組合物之 pH 為約 6.6 至約 8。在一些實施例中，該醫藥組合物之 pH 為約 6.8 至約 7.4。在一些實施例中，該醫藥組合物之 pH 為約 7.1。

【0014】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含 IL-22 Fc 融合蛋白及載劑，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含藉由連接子連接至 Fc 區之 IL-22 多肽，其中該醫藥組合物包含以最終濃度計約 1 mg/mL 至約 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白、約 5 mM 甲硫胺酸及約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 7.1。在一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含約 10 mM 磷酸鈉及約 240 mM 蔗糖。在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 1 mg/mL 或約 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白。在一些

實施例中，該磷酸鈉為磷酸二氫鈉與磷酸氫二鈉之混合物。

【0015】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物呈單位劑型。在一些實施例中，該單位劑型為輸注用液體調配物。在一些實施例中，該輸注用液體調配物係提供於標稱容積小於 100 mL 之容器中。在一些實施例中，該輸注用液體調配物之體積介於約 1 mL 至約 2 mL 之間。在一些實施例中，該輸注用液體調配物之體積為約 1 mL。

【0016】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該容器中所存在之 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 粒子數不超過 6000 個粒子。

【0017】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該容器中所存在之 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 粒子數不超過 600 個粒子。

【0018】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該載劑為水。

【0019】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物經一或多個凍融循環後為穩定的。

【0020】 在一些實施例中，該醫藥組合物係藉由三個凍融循環加以穩定。

【0021】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物在約 25°C 下穩定約 2 週或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在約 25°C 下穩定約 4 週或更久。

【0022】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物在-20°C 下穩定約 48 個月或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在-20°C 下穩定約 60 個月或更久。

【0023】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約

85%或更高，如藉由粒徑排阻高效液相層析(SE-HPLC)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 90%或更高，如藉由 SE-HPLC 所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 95%或更高，如藉由 SE-HPLC 所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 95%或更高，如在約 5°C 下約 36 個月或更久時藉由 SE-HPLC 所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 95%或更高，如在約 5°C 下約 42 個月或更久時藉由 SE-HPLC 所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 95%或更高，如在約 5°C 下約 42 個月時藉由 SE-HPLC 所評定。

【0024】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 75%或更高，如藉由毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分(CE-SDS-NGS) (例如非還原(NR) CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 80%或更高，如藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如在約 5°C 下約 36 個月或更久時藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如在約 5°C 下約 42 個月或更久時藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如在約 5°C 下約 42 個月時藉由 CE-SDS-NGS 所評定。在前述實施例中之任一者中，該 CE-SDS-NGS 可為 NR CE-SDS-NGS。

【0025】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物經調配以供經

靜脈內、皮下、腹膜內或局部投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以供經靜脈內投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以供經皮下投與。

【0026】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物不含防腐劑。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以便在用等張氯化鈉溶液及/或稀釋劑稀釋之後藉由輸注投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以便在用等張氯化鈉溶液稀釋之後藉由輸注投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以供在經稀釋劑稀釋之後藉由輸注投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以便在用等張氯化鈉溶液及稀釋劑稀釋之後藉由輸注投與。在一些實施例中，該等張氯化鈉溶液包含約 0.1% 至約 2% NaCl。在一些實施例中，該等張氯化鈉溶液包含約 0.5% 至約 1.5% NaCl。在一些實施例中，該等張氯化鈉溶液包含約 0.9% (w/v) NaCl。在一些實施例中，該稀釋劑包含緩衝劑、張力劑及表面活性劑。在一些實施例中，該稀釋劑包含以最終濃度計約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖、約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 7.1。

【0027】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該 IL-22 多肽經糖基化。在一些實施例中，該 IL-22 多肽經 N-糖基化。在一些實施例中，該 Fc 區未經糖基化。在一些實施例中，該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 297 位之胺基酸殘基為甘胺酸 (Gly)。在一些實施例中，該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 297 位之胺基酸殘基為丙胺酸 (Ala)。在一些實施例中，該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 299 位之胺基酸殘基為 Ala、Gly 或纈胺酸 (Val)。

【0028】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該 Fc 區包含 IgG1 或 IgG4 之 CH2 及 CH3 結構域。在一些實施例中，該 Fc 區包含 IgG4 之 CH2 及 CH3 結構

域。

【0029】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 96%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 97%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 98%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列組成。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列組成。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列組成。在一些實施例中，該 Fc 區未經 N-糖基化。

【0030】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白為二聚 IL-22 Fc 融合蛋白。在前述態樣中任一者之其他實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白為單體 IL-22 Fc 融合蛋白。

【0031】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該 IL-22 多肽為人類 IL-22 多

肽。在一些實施例中，該 IL-22 多肽包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。

【0032】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該連接子包含胺基酸序列 RVESKYGPP (SEQ ID NO: 44)。在一些實施例中，該連接子由胺基酸序列 RVESKYGPP (SEQ ID NO: 44)組成。

【0033】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含 IL-22 Fc 融合蛋白及載劑，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列，其中該醫藥組合物包含以最終濃度計約 5 mM 甲硫胺酸、約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖及約 0.02% (w/v)聚山梨醇酯 20，pH 7.1。

【0034】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白結合至 IL-22 受體。在一些實施例中，該 IL-22 受體為人類 IL-22 受體。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白結合至 IL-22R1 及/或 IL-10R2。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白結合至 IL-22R1。在一些實施例中，該人類 IL-22 受體包含由 IL-22R1 多肽及 IL-10R2 多肽組成之異二聚體。在一些實施例中，該 IL-22R1 多肽包含 SEQ ID NO:82 之胺基酸序列且該 IL-10R2 多肽包含 SEQ ID NO:84 之胺基酸序列。

【0035】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含額外治療劑。

【0036】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含膠凝劑。在一些實施例中，該膠凝劑為多醣。在一些實施例中，該膠凝劑為纖維素劑。在一些實施例中，該膠凝劑為甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、POE-POP 嵌段聚合物、海藻酸鹽、透明質酸、聚丙烯酸、

經乙基甲基纖維素或經丙基甲基纖維素。在一些實施例中，該膠凝劑為經丙基甲基纖維素。在一些實施例中，該醫藥調配物用於局部投與。

【0037】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物用作藥物。

【0038】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之炎症性腸病 (IBD) 的方法，該方法包含向該個體投與本文中所描述之醫藥組合物中之任一種。在一些實施例中，該 IBD 為潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病。在一些實施例中，該 IBD 為潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該 IBD 為克羅恩氏病。

【0039】 在另一態樣中，本發明提供一種在有需要之個體中抑制腸中微生物感染、在微生物感染期間保護腸中之杯狀細胞、增強腸中之上皮細胞完整性、上皮細胞增殖、上皮細胞分化、上皮細胞遷移或上皮創傷癒合的方法，該方法包括向該個體投與本文中所描述之醫藥組合物中之任一種。在一些實施例中，該上皮細胞為腸上皮細胞。

【0040】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之急性腎損傷或急性胰臟炎的方法，該方法包含向該個體投與本文中所描述之醫藥組合物中之任一種。

【0041】 在另一態樣中，本發明提供一種加速或改良有需要之個體之創傷癒合的方法，該方法包含向該個體投與本文中所描述之醫藥組合物中之任一種。在一些實施例中，該創傷為慢性創傷或感染性創傷。在一些實施例中，該個體為糖尿病個體。在一些實施例中，該糖尿病個體患有 II 型糖尿病。在一些實施例中，該創傷為糖尿病性足部潰瘍。在一些實施例中，投與該 IL-22 Fc 融合蛋

白或該醫藥組合物直至創傷完全癒合。

【0042】 在另一態樣中，本發明提供一種預防或治療有需要之個體之心血管病狀的方法，該病狀包括動脈粥樣硬化斑形成病變，該方法包括向該個體投與本文中所描述之醫藥組合物中之任一種。在一些實施例中，該心血管疾病為冠狀動脈疾病、冠狀微血管疾病、中風、頸動脈疾病、外周動脈疾病或慢性腎病。在一些實施例中，該方法進一步包括減緩動脈粥樣硬化斑形成進展或預防動脈粥樣硬化症候。在一些實施例中，該動脈粥樣硬化症候包括斑塊積聚或血管炎症。

【0043】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之代謝症候群的方法，該方法包含向該個體投與本文中所描述之醫藥組合物中之任一種。在一些實施例中，該方法進一步包括減少與代謝症候群，包括腹部肥胖、高糖血症、異常血脂症及高血壓中之一或多者相關的一或多個危險因素。在一些實施例中，該方法進一步包含降低該個體之細菌脂多醣水準。

【0044】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之急性內毒血症、敗血症或兩者的方法，該方法包含向該個體投與本文中所描述之醫藥組合物中之任一種。在一些實施例中，該個體需要改變 HDL/LDL 脂質概況。

【0045】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之 GVHD 的方法，該方法包含向該個體投與本文中所描述之醫藥組合物中之任一種。

【0046】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該組合物包含以最終濃度計約 1 mg/mL 至約 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白、約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖、約 5 mM 甲硫胺酸及約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 7.1。

【0047】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

【0048】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物係經靜脈內、皮下、腹膜內或局部投與。在一些實施例中，該醫藥組合物係經靜脈內投與。在一些實施例中，該醫藥組合物係經皮下投與。

【0049】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，對該個體共同投與至少一種額外治療劑。在一些實施例中，該個體為人類。

【0050】 在另一態樣中，本文中所描述之醫藥組合物中之任一種均可用於治療有需要之個體之 IBD 的方法中。在一些實施例中，該 IBD 為潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病。在一些實施例中，該 IBD 為潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，該 IBD 為克羅恩氏病。

【0051】 在另一態樣中，本文中所描述之醫藥組合物中之任一種均可用於在有需要之個體中抑制腸中微生物感染、在微生物感染期間保護腸中之杯狀細胞、增強腸中之上皮細胞完整性、上皮細胞增殖、上皮細胞分化、上皮細胞遷移或上皮創傷癒合的方法中。在一些實施例中，該上皮細胞為腸上皮細胞。

【0052】 在另一態樣中，本文中所描述之醫藥組合物中之任一種均可用於治療有需要之個體之急性腎損傷或急性胰臟炎的方法中。

【0053】 在另一態樣中，本文中所描述之醫藥組合物中之任一種均可用於加

速或改良有需要之個體之創傷癒合的方法中。在一些實施例中，該創傷為慢性創傷或感染性創傷。在一些實施例中，該個體為糖尿病個體。在一些實施例中，該糖尿病個體患有 II 型糖尿病。在一些實施例中，該創傷為糖尿病性足部潰瘍。在一些實施例中，投與該 IL-22 Fc 融合蛋白或該醫藥組合物直至創傷完全癒合。

【0054】 在另一態樣中，本文中所描述之醫藥組合物中之任一種均可用於預防或治療有需要之個體之心血管病狀的方法中，該病狀包括動脈粥樣硬化斑形成病變。在一些實施例中，該心血管疾病為冠狀動脈疾病、冠狀微血管疾病、中風、頸動脈疾病、外周動脈疾病或慢性腎病。在一些實施例中，該方法包括減緩動脈粥樣硬化斑形成進展或預防動脈粥樣硬化症候。在一些實施例中，該動脈粥樣硬化症候包括斑塊積聚及/或血管炎症。

【0055】 在另一態樣中，本文中所描述之醫藥組合物中之任一種均可用於治療有需要之個體之代謝症候群的方法中。在一些實施例中，該方法進一步包括減少與代謝症候群，包括腹部肥胖、高糖血症、異常血脂症及高血壓中之一或多者相關的一或多個危險因素。在一些實施例中，該方法進一步包含降低該個體之細菌脂多醣水準。

【0056】 在另一態樣中，本文中所描述之醫藥組合物中之任一種均可用於治療有需要之個體之急性內毒血症、敗血症或兩者的方法中。

【0057】 在另一態樣中，本文中所描述之醫藥組合物中之任一種均可用於治療有需要之個體之 GVHD 的方法中。

【0058】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該個體需要改變 HDL/LDL 脂質概況。

【0059】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物包含以最終濃度計約 IL-22 Fc 融合蛋白(例如濃度為 1 mg/mL 至約 10 mg/mL)、約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖、約 5 mM 甲硫胺酸及約 0.02% (w/v)聚山梨醇酯 20，pH 7.1。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

【0060】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，該醫藥組合物係經靜脈內、皮下、腹膜內或局部投與。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白或該醫藥組合物係經靜脈內投與。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白或該醫藥組合物係經皮下投與。

【0061】 在前述態樣中任一者之一些實施例中，對該個體共同投與至少一種額外治療劑。在前述態樣中任一者之一些實施例中，該個體為人類。

【0062】 除非上下文另外明確提出，否則各個及每個實施例均可組合。除非上下文另外明確提出，否則各個及每個實施例均可應用於本發明之各個及每個態樣。

【0063】 根據以下某些較佳實施例之更詳細描述及申請專利範圍，本發明之特定實施例將顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0064】 圖 1 為顯示包括 10 mg/mL 處於 20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、0.02% 聚山梨醇酯 20 (PS20) (w/v) pH 5.5 中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物在 40

℃及 5℃下 4 週之後的粒徑排阻高效液相層析(SE-HPLC)之疊加圖的層析譜。

【0065】 圖 2A 為顯示藉由差示掃描量熱術(DSC)獲得之以 10 mg/mL 處於 20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、0.02% PS20 (w/v) pH 5.5 中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之熱穩定性的圖。

【0066】 圖 2B 為顯示藉由 DSC 獲得之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物以 10 mg/mL 處於 PBS pH 7.4 中之熱穩定性的圖。IgG4 之起始熔融溫度(T_m)為約 34℃，相比之下，PBS pH 7.4 具有約 45℃之 T_m 。

【0067】 圖 3A 為比較處於 10 mM 組胺酸乙酸鹽 pH 5.5、6.0、6.5 及 7.0 中之 IL-22 Fc 融合蛋白之 DSC 概況的圖。

【0068】 圖 3B 為顯示處於 10 mM 組胺酸乙酸鹽 pH 6.0 中之 IL-22 Fc 融合蛋白之 DSC 及固有色胺酸(Trp)螢光譜的圖。

【0069】 圖 3C 為顯示處於 10 mM 組胺酸乙酸鹽 pH 6.5 中之 IL-22 Fc 融合蛋白之 DSC 及固有色胺酸(Trp)螢光譜的圖。

【0070】 圖 3D 為顯示處於 10 mM 組胺酸乙酸鹽 pH 7.0 中之 IL-22 Fc 融合蛋白之 DSC 及固有色胺酸(Trp)螢光譜的圖。

【0071】 圖 3E 為顯示 SE-HPLC 分析之一系列圖，表示為處於 10 mM 組胺酸乙酸鹽 pH 5.5、6.0、6.5 及 7.0 中之熱應力 IL-22 Fc 融合蛋白在 30℃下 4 週之後的高分子量百分比(HMW%)相對於時間(左圖)、主峰%相對於時間(中圖)及二聚體%相對於時間(右圖)。

【0072】 圖 4 為顯示處於 pH 6.5、7.0、7.3 及 7.6 之 10 mM 磷酸鈉中以及 pH 7.3 之 20 mM tris 中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之 DSC 概況的圖。

【0073】 圖 5A 至圖 5B 為顯示處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、0.02% 聚山梨醇酯 20 pH 7.1 中之 IL-22 Fc 融合蛋白在 T=0 及在 30°C 下儲存 6 週之後藉由 SE-HPLC 獲得之主峰降解率(5A)及聚集百分比隨時間變化(5B)的一系列圖。

【0074】 圖 5C 至圖 5D 為顯示處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、0.02% 聚山梨醇酯 20 pH 7.1 中之 IL-22 Fc 融合蛋白在 T=0 及在 40°C 下儲存 6 週之後藉由 SE-HPLC 獲得之主峰降解率(5C)及聚集百分比隨時間變化(5D)的一系列圖。

【0075】 圖 6 為顯示處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、0.02% 聚山梨醇酯 20 pH 7.1 中之 IL-22 Fc 融合蛋白在 T=0 及在 30°C 下儲存 4 週之後藉由成像毛细管等電聚焦(ICIEF)獲得之酸性峰形成率的圖。

【0076】 圖 7 為顯示攪拌研究後 IL-22 Fc 融合蛋白之 SE-HPLC 概況之層析譜的疊加圖。

【0077】 圖 8 為顯示 IL-22 Fc 融合蛋白之八種含甲硫胺酸胰蛋白酶肽在用 2,2'-偶氮二-2-甲基-丙醯亞胺二鹽酸鹽(AAPH)處理且藉由液相層析串聯質譜(LC-MS-MS)進行胰蛋白酶肽作圖後之甲硫胺酸氧化的圖。各胰蛋白酶肽之甲硫胺酸氧化報告為氧化胰蛋白酶肽之比率相對於總胰蛋白酶肽(天然+氧化)之比率的百分比。

【0078】 圖 9 顯示來自不同哺乳動物物種之成熟 IL-22 之胺基酸序列比對：人類(GenBank 登錄號 Q9GZX6，SEQ ID NO:4)、黑猩猩(GenBank 登錄號 XP_003313906，SEQ ID NO:48)、紅毛猩猩(GenBank 登錄號 XP_002823544，SEQ ID NO:49)、小鼠(GenBank 登錄號 Q9JJY9，SEQ ID NO:50)及犬隻(GenBank 登錄號 XP_538274，SEQ ID NO:51)。

【實施方式】**序列表**

【0079】 本申請案含有已以 ASCII 格式電子提交且以引用之方式整體併入本文中之序列表。該 ASCII 複本創建於 2019 年 1 月 24 日，命名為 50474-177WO3_Sequence_Listing_1.24.19_ST25，且大小為 121,858 位元組。

I. 定義

【0080】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術術語、記法及其他科學術語均意欲具有熟習本發明所屬領域之技術者通常所理解之含義。在一些情況下，本文中出於清楚性及/或供及時參考之目的而定義具有通常理解之含義的術語，且本文中包括該等定義未必應理解為表示相對於此項技術中通常所理解存在實質性差異。

【0081】 如本文中所使用之術語「約」係指此技術領域中之技術人員容易獲知之個別值之通常誤差範圍。本文中對「約」某一值或參數之引用包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。

【0082】 除非上下文另外清楚地指出，否則如本文所使用，單數形式「一」及「該」包括複數指示物。舉例而言，對「一種經分離之肽」之引用意謂一或多種經分離之肽。

【0083】 貫穿本說明書及申請專利範圍，字組「包含」應理解為意味包括所陳述之整數或整數群組，但不排除任何其他整數或整數群組。

【0084】 如本文中所使用之術語「IL-22 Fc 融合蛋白」或「IL-22 融合蛋白」或「IL-22 Ig 融合蛋白」係指其中 IL-22 蛋白或多肽直接或間接連接至 IgG Fc 區

之融合蛋白。在一些實施例中，IL-22 蛋白或多肽經糖基化。在某些較佳實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白包含與人類 IgG Fc 區連接之人類 IL-22 蛋白或多肽。在某些實施例中，人類 IL-22 蛋白包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。然而，應理解，本發明亦涵蓋不影響 IL-22 或 IL-22 Fc 融合蛋白之功能及/或活性之微量序列變異，諸如插入、缺失、取代(尤其 IL-22 或 Fc 之保守胺基酸取代)。本發明之 IL-22 Fc 融合蛋白可與 IL-22 受體結合，由此可引起 IL-22 受體下游信號傳導。在某些實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白能夠結合 IL-22 受體，及/或能夠引起 IL-22 受體下游信號傳導。IL-22 Fc 融合蛋白之功能及/或活性可藉由此項技術中已知的方法進行分析，包括但不限於 ELISA、配位體-受體結合分析及 Stat3 螢光素酶分析。在某些實施例中，本發明提供結合 IL-22 受體之 IL-22 Fc 融合蛋白，其中該結合可引起 IL-22 受體下游信號傳導，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與選自由 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14 及 SEQ ID NO:16 組成之群的胺基酸序列具有至少 95% 序列一致性之胺基酸序列，且其中 Fc 區未糖基化。在某些特定實施例中，IL-22 融合蛋白之 Fc 區不具有效應活性(例如，不結合 FcγRIIR)或展現實質上低於整個(例如野生型)IgG 抗體之效應活性。在某些其他實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白之 Fc 區不觸發細胞毒性，諸如抗體依賴性細胞毒性(ADCC)或補體依賴性細胞毒性(CDC)。除非另外規定，否則「IL-22 融合蛋白」、「IL-22 Fc 融合體」、「IL-22 Ig 融合蛋白」、「IL-22 Fc 融合蛋白」或「IL-22 Fc」在此申請案中可互換使用。

【0085】 除非另外指示，否則如本文中所使用之術語「IL-22」或「IL-22 多肽」或「IL-22 蛋白」廣泛地指來自任何哺乳動物來源之任何天然 IL-22，包括靈長

類動物(例如人類)及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。該術語涵蓋「全長」未處理 IL-22 以及由在細胞中處理而產生之 IL-22 之任何形式。舉例而言，本發明包括含有 N 末端前導序列及成熟形式 IL-22 之全長 IL-22。前導序列(或信號肽)可為內源 IL-22 前導序列或另一哺乳動物分泌蛋白之外源前導序列。在某些實施例中，前導序列可來自真核生物或原核生物分泌蛋白。該術語亦涵蓋天然存在之 IL-22 變異體，例如剪接變異體或等位基因變異體。例示性人類 IL-22 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO:4 中(成熟形式，無信號肽)。在某些實施例中，具有內源前導序列之全長 IL-22 蛋白之胺基酸序列提供於 SEQ ID NO:71 中；而在其他實施例中，具有外源前導序列之成熟 IL-22 蛋白之胺基酸序列提供於 SEQ ID NO:2 中。本發明亦涵蓋不影響 IL-22 之功能及/或活性(例如，與 IL-22 受體結合)之 IL-22 微量序列變異，尤其保守胺基酸取代。圖 9 顯示來自若干例示性哺乳動物物種之成熟 IL-22 之胺基酸序列比對。星號表示可能對 IL-22 之功能及/或活性非常重要的在物種間高度保守的胺基酸殘基。因此，在某些實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白包含含有與 SEQ ID NO:4 具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99% 序列一致性之胺基酸序列的 IL-22 多肽。在某些其他實施例中，IL-22 蛋白與 SEQ ID NO:71 具有 95%或更高序列一致性、與 SEQ ID NO:71 具有 96%或更高序列一致性、與 SEQ ID NO:71 具有 97%或更高序列一致性、與 SEQ ID NO:71 具有 98%或更高序列一致性、或與 SEQ ID NO:71 具有 99%或更高序列一致性。本文中所描述之 IL-22 多肽可自多種來源，諸如自人類組織或自另一來源分離，或者藉由重組或合成方法製備。

【0086】 術語「IL-22 受體」或「IL-22R」係指由 IL-22R1 及 IL-10R2 或其天

然存在之等位基因變異體組成的異二聚體。參見例如 Ouyang 等人, 2011, Annu. Rev. Immunol. 29:159-63。IL-10R2 由許多細胞類型普遍表現，而 IL-22R1 僅表現於先天細胞，諸如上皮細胞、肝細胞及角質形成細胞中。IL-22R1 亦稱為 IL-22Ra1 或 IL-22R α 1。IL-22R1 可與其他多肽配對以形成其他 IL-10 家族成員，例如 IL-20 或 IL-24 之異二聚體受體。參見例如 Ouyang 等人, 2011, 同上。例示性 IL-22R1 多肽之全長胺基酸序列示於 SEQ ID NO:81 中。此 IL-22R1 全長序列包括在最終功能分子中裂解之 N 末端信號序列(胺基酸 1-15)(其例示性胺基酸序列示於 SEQ ID NO:82 中)。例示性 IL10R2 多肽之全長胺基酸序列示於 SEQ ID NO:83 中。IL10R2 全長序列包括在最終功能分子中裂解之 N 末端信號序列(胺基酸 1-19)(其例示性胺基酸序列示於 SEQ ID NO:84 中)。

【0087】 「天然序列 IL-22 多肽」或「天然序列 IL-22R 多肽」係指包含與來源於自然界之相應 IL-22 或 IL-22R 多肽相同的胺基酸序列的多肽。該等天然序列 IL-22 或 IL-22R 多肽可自自然界分離，或者可藉由重組或合成手段產生。該等術語特定地包括特定 IL-22 或 IL-22R 多肽之天然存在之截短或分泌形式(例如，缺乏其相關信號肽之 IL-22)、天然存在之變異體形式(例如，交替剪接形式)及多肽之天然存在之等位基因變異體。在本發明之各個實施例中，本文中所揭示之天然序列 IL-22 或 IL-22R 多肽為成熟或全長天然序列多肽。例示性全長天然人類 IL-22 示於 SEQ ID NO:70 (DNA)及 SEQ ID NO:71 (蛋白質)中。儘管 IL-22 及 IL-22R 多肽序列顯示以本文中稱為胺基酸位置 1 之甲硫胺酸殘基開始，但可設想且有可能採用位於胺基酸位置 1 上游或下游之其他甲硫胺酸殘基作為 IL-22 或 IL-22R 多肽之起始胺基酸殘基。

【0088】 「IL-22 變異體」、「IL-22R 變異體」、「IL-22 變異體多肽」或「IL-22R 變異體多肽」意謂如以上所定義之與全長天然序列 IL-22 或 IL-22R 多肽序列具有至少約 80%胺基酸序列一致性之活性 IL-22 或 IL-22R 多肽。一般而言，IL-22 或 IL-22R 多肽變異體將與全長或成熟天然序列 IL-22 或 IL-22R 多肽序列具有至少約 80%胺基酸序列一致性、或者至少約 81%胺基酸序列一致性、或者至少約 82%胺基酸序列一致性、或者至少約 83%胺基酸序列一致性、或者至少約 84%胺基酸序列一致性、或者至少約 85%胺基酸序列一致性、或者至少約 86%胺基酸序列一致性、或者至少約 87%胺基酸序列一致性、或者至少約 88%胺基酸序列一致性、或者至少約 89%胺基酸序列一致性、或者至少約 90%胺基酸序列一致性、或者至少約 91%胺基酸序列一致性、或者至少約 92%胺基酸序列一致性、或者至少約 93%胺基酸序列一致性、或者至少約 94%胺基酸序列一致性、或者至少約 95%胺基酸序列一致性、或者至少約 96%胺基酸序列一致性、或者至少約 97%胺基酸序列一致性、或者至少約 98%胺基酸序列一致性、或者至少約 99%胺基酸序列一致性。

【0089】 術語「Fc 區」、「Fc 結構域」或「Fc」係指含有恆定區之至少一部分之免疫球蛋白重鏈 C 末端非抗原結合區。該術語包括天然 Fc 區及變異體 Fc 區。在某些實施例中，人類 IgG 重鏈 Fc 區自 Cys226 延伸至重鏈羧基末端。然而，Fc 區之 C 末端離胺酸(Lys447)可能存在或不存在，而不影響 Fc 區之結構或穩定性。除非本文中另外規定，否則 IgG 或 Fc 區中胺基酸殘基之編號係根據抗體之 EU 編號系統，亦稱為 EU 索引，如 Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health,

Bethesda, MD, 1991 中所描述。

【0090】 在某些實施例中，Fc 區係指免疫球蛋白 IgG 重鏈恆定區，其包含鉸鏈區(起始於 Cys226)、IgG CH2 結構域及 CH3 結構域。如本文中所使用之術語「鉸鏈區」或「鉸鏈序列」係指位於連接子與 CH2 結構域之間的胺基酸序列。在某些實施例中，鉸鏈區包含胺基酸序列 CPPCP (SEQ ID NO:31)。在某些實施例中，IL-22 IgG4 Fc 融合蛋白之鉸鏈區包含在天然 IgG1 鉸鏈區中發現之序列 CPPCP 序列(SEQ ID NO:31)以促進二聚。在某些其他實施例中，Fc 區起始於鉸鏈區並且延伸至 IgG 重鏈 C 末端。在某些特定實施例中，Fc 區包含人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 之 Fc 區。在某些特定實施例中，Fc 區包含 IgG4 之 CH2 及 CH3 結構域。在某些其他特定實施例中，Fc 區包含 IgG1 之 CH2 及 CH3 結構域。

【0091】 在某些實施例中，IgG CH2 結構域起始於 Ala 231。在某些其他實施例中，CH3 結構域起始於 Gly 341。應理解，人類 IgG 之 C 末端 Lys 殘基可視情況不存在。亦應理解，本發明之範疇內涵蓋 Fc 區之保守胺基酸取代而不影響 Fc 之所要結構及/或穩定性。

【0092】 在某些實施例中，IL-22 經由連接子連接至 Fc 區。在某些特定實施例中，連接子為如本文中所描述之將 IL-22 之 C 末端連接至 Fc 區的肽。在某些實施例中，天然 IgG 序列存在於連接子及/或鉸鏈區中以最小化及/或避免免疫原性風險。在其他實施例中，可將微小序列變異引入天然序列以有助於製造。包含展現高活性之外源連接子或鉸鏈序列之 IL-22 Fc 融合構築體(例如，如藉由螢光素酶分析法所量測)亦在本發明之範疇內。在某些實施例中，連接子包含 8-20 個胺基酸、8-16、8-15、8-14、8-13、8-12、8-11、8-10、8-9、10-11、10-12、10-13、

10-14、10-15、10-16、11-16、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 個胺基酸長之胺基酸序列。在某些其他實施例中，連接子包含胺基酸序列 DKTHT (SEQ ID NO:32)。在某些特定實施例中，連接子不包含序列 Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:45)、Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:46)或 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:47)。

【0093】 在某些實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白包含由連接子連接至 Fc 區之 IL-22 多肽。術語「連接至」或「融合至」係指在兩個部分之間形成共價鍵，例如肽鍵。

【0094】 如本文中所使用之術語「糖基化」及「糖基化」係指存在附接至生物分子(例如，蛋白質或脂質)之碳水化合物(例如，寡醣或多醣，亦稱為「聚醣」)。在特定實施例中，糖基化係指存在附接至蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)或相關蛋白質之一部分(例如，IL-22 Fc 融合蛋白之 IL-22 多肽部分)的聚醣(例如，N-聚醣)。N-連接糖基化係指碳水化合物部分附接至天冬醯胺殘基側鏈。三肽序列天冬醯胺-X-絲胺酸及天冬醯胺-X-蘇胺酸(其中 X 為除脯胺酸以外之任何胺基酸)為碳水化合物部分酶促附接至天冬醯胺側鏈之識別序列。O-連接糖基化係指糖 N-乙醯半乳糖胺、半乳糖或木糖之一附接至羥基胺基酸，最常見為絲胺酸或蘇胺酸，但 5-羥基脯胺酸或 5-羥基離胺酸亦可參與 O-連接糖基化。關於糖基化之綜述，參見例如 Varki 等人, *Essentials of Glycobiology*, 第 3 版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015-2017。

【0095】 如本文中可互換使用之術語「非糖基化」及「未糖基化」係指未糖基化(例如，未 N-糖基化)之蛋白質或相關蛋白質之一部分(例如，IL-22 Fc 融合蛋白之 Fc 區)。應理解，在一些實施例中，相關蛋白質之一部分(例如，IL-22 Fc

融合蛋白)經糖基化(例如，IL-22 Fc 融合蛋白之 IL-22 多肽部分)，而相關蛋白質之另一部分未糖基化(例如，IL-22 Fc 融合蛋白之 Fc 區)。

【0096】 在一些實施例中，本文中提供 IL-22 Fc 融合蛋白，其中 Fc 區或 CH2 結構域未糖基化。在某些實施例中，使 CH2 結構域中之 N-糖基化位點突變以防止糖基化。舉例而言，具有非糖基化 Fc 區之 IL-22 Fc 融合蛋白可藉由對 Fc 區 CH2 結構域中根據 EU 索引處於 297 位之胺基酸殘基(例如，N297)進行突變誘發來製造。在某些實施例中，Fc 區 CH2 結構域中之糖基化可藉由改變糖基化共同位點，即 297 位之 Asn 及其之後的任何胺基酸殘基(在人類 IgG 中之情況下為 Ser)及 Thr 來消除。可以通過胺基酸插入，缺失及/或取代來改變糖基化位點。舉例來說，可在 Asn 與 Ser 之間或 Ser 與 Thr 之間插入一或多個胺基酸殘基以改變原始糖基化位點，其中插入未使 N-糖基化位點再生。在某些特定實施例中，使人類 IgG Fc 之 CH2 結構域內根據 EU 索引處於 297 位之胺基酸殘基(例如 Fc 中之 N-糖基化位點)突變以消除糖基化位點。在某些特定實施例中，使根據 EU 索引處於 297 位之胺基酸殘基(例如，N297)中變成 Gly、Ala、Gln、Asp 或 Glu。在一些特定實施例中，使根據 EU 索引處於 297 位之胺基酸殘基(例如，N297)變成 Gly 或 Ala。在其他特定實施例中，使根據 EU 索引處於 297 位之胺基酸殘基(例如，N297)變成 Gly。在某些其他實施例中，使根據 EU 索引處於 299 位之胺基酸殘基可經另一胺基酸，例如 Ala、Val 或 Gly 取代。在某些特定實施例中，產生非糖基化 Fc 之突變不影響 IL-22 Fc 融合蛋白之結構及/或穩定性。

【0097】 在某些實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白包含 Fc 區，其中使 CH2 結構域中根據 EU 索引處於 297 位之胺基酸殘基突變。在某些實施例中，使根據 EU 索

引處於 297 位之胺基酸殘基變成 Gly 或 Ala，較佳變成 Gly。在某些其他實施例中，使根據 EU 索引處於 297 位之胺基酸殘基缺失。在某些實施例中，包含在根據 EU 索引處於 297 位之胺基酸殘基具有胺基酸取代之 Fc 的 IL-22 Fc 融合蛋白為非糖基化或未糖基化的。

【0098】 在其他實施例中，可用酶促方式(例如藉由去糖基化)移除附接至根據 EU 索引處於 297 位之野生型胺基酸殘基(例如，N297)之 N-聚醣。適合之糖解酶包括但不限於肽-N-糖苷酶(PNGase)。

【0099】 術語「非海藻糖基化」或「去海藻糖基化」係指 N-聚醣，例如，附接至蛋白質或蛋白質之一部分(例如，Fc 之 CH2 結構域)之 N-聚醣不存在或自其中移除核心海藻糖。

【0100】 術語「二聚體 IL-22 Fc 融合蛋白」係指其中各單體包含 IL-22 Fc 融合蛋白之二聚體。術語「單體 IL-22 Fc 融合蛋白」係指其中一個單體包含 IL-22 Fc 融合蛋白(IL-22 Fc 臂)，而另一單體包含無 IL-22 多肽之 Fc 區(Fc 臂)的二聚體。因此，二聚體 IL-22 Fc 融合蛋白就 IL-22R 結合而言為二價的，而單體 IL-22 Fc 融合蛋白就 IL-22R 結合而言為單價的。單體 IL-22 Fc 融合蛋白之異二聚化可藉由此項技術中已知的方法，包括但不限於藉由鈕入孔技術進行異二聚化來促進。鈕入孔技術之結構及組裝方法可見於例如 US5,821,333、US7,642,228、US2011/0287009 及 PCT/US2012/059810 中，諸案係以引用之方式整體併入本文中。此技術係藉由在一個 Fc 之 CH3 結構域中以大胺基酸殘基置換小胺基酸殘基來引入「鈕」(或突起)並且在另一 Fc 之 CH3 結構域中以較小胺基酸殘基置換一或多個大胺基酸殘基來引入「孔」(或凹穴)而開發。實現另一個 Fc。在某些實施

例中，IL-22 Fc 融合臂包含鈕，而僅有 Fc 之臂包含孔。

【0101】 用於形成鈕之較佳殘基一般為天然存在之胺基酸殘基，且較佳選自精胺酸(R)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)及色胺酸(W)。最佳為色胺酸及酪胺酸。在一個實施例中，用於形成鈕之原始殘基具有小側鏈體積，諸如丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或纈胺酸。CH3 結構域中用於形成鈕之例示性胺基酸取代包括但不限於 T366W、T366Y 或 F405W 取代。

【0102】 用於形成孔之較佳殘基通常為天然存在之胺基酸殘基，且較佳選自丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及纈胺酸(V)。在一個實施例中，用於形成孔之原始殘基具有大側鏈體積，諸如酪胺酸、精胺酸、苯丙胺酸或色胺酸。CH3 結構域中用於產生孔之例示性胺基酸取代包括但不限於 T366S、L368A、F405A、Y407A、Y407T 及 Y407V 取代。在某些實施例中，鈕包含 T366W 取代，且孔包含 T366S/L368A/Y407V 取代。在某些特定實施例中，單體 IL-22 Fc 融合蛋白之 Fc 區包含 IgG1 Fc 區。在某些特定實施例中，單體 IL-22 IgG1 Fc 融合體包含 IL-22 Fc 鈕臂及 Fc 孔臂。在某些實施例中，IL-22 Fc 鈕臂包含 T366W 取代(SEQ ID NO:61)，且 Fc 孔臂包含 T366S、L368A 及 Y407V (SEQ ID NO:62)。在某些其他實施例中，兩個臂之 Fc 區皆進一步包含 N297G 或 N297A 突變。在某些實施例中，單體 IL-22 Fc 融合蛋白表現於大腸桿菌細胞中。應理解，本申請亦設想並涵蓋此項技術中已知的有助於異二聚化之其他 Fc 區修飾。

【0103】 術語「創傷」係指損傷，尤其皮膚或另一外表面被撕裂、刺穿、切割或以其他方式破壞之損傷。

【0104】 術語「潰瘍」為通常以膿液形成、組織死亡為特徵且往往伴隨炎症

性反應之皮膚或黏膜損傷部位。

【0105】 本文中可互換使用之術語「腸」或「腸道」廣泛涵蓋小腸及大腸。

【0106】 術語「加速創傷癒合」或「創傷癒合之加速」係指癒合速率增加，例如，直至完全創傷癒合發生之時間減少或直至創傷面積減少一定百分比(%)發生之時間減少。

【0107】 「糖尿病性創傷」為與糖尿病相關之創傷。

【0108】 「糖尿病性潰瘍」為與糖尿病相關之潰瘍。

【0109】 「慢性創傷」係指不癒合之創傷。參見例如 Lazarus 等人, *Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing, Arch. Dermatol.* 130:489-93 (1994)。慢性創傷包括但不限於例如動脈潰瘍、糖尿病性潰瘍、壓迫性潰瘍或褥瘡、靜脈曲張性潰瘍及其類似創傷。急性創傷可發展成慢性創傷。急性創傷包括但不限於由例如熱損傷(例如燒傷)、外傷、手術、廣泛皮膚癌切除、深部真菌及細菌感染、血管炎、硬皮病、天疱瘡、中毒性表皮壞死鬆解症及其類似物引起的創傷。參見例如 Buford, *Wound Healing and Pressure Sores, HealingWell.com*, 2001 年 10 月 24 日出版。因而，在某些實施例中，慢性創傷為感染性創傷。「正常創傷」係指經歷正常創傷癒合修復之創傷。

【0110】 「親和力」係指分子(例如配位體或抗體)與其結合搭配物(例如受體或抗原)之單一結合位點之間的非共價相互作用之總和的強度。除非另外指示，否則如本文中所使用，「結合親和力」係指固有結合親和力，其體現結合配對之成員(例如，IL-22 Fc 融合蛋白與 IL-22 受體)之間的 1:1 相互作用。分子 X 對其搭配物 Y 之親和力一般可由解離常數(Kd)表示。親和力可藉由此項技術中已知的普通方法，包括本文所描述之彼等方法進行量測。用於量測結合親和力之

特定說明性及例示性實施例描述如下。

【0111】 術語「抗體」在本文中以最廣泛意義使用，並且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所要抗原結合活性即可。

【0112】 「抗體片段」係指除完整抗體以外之分子，其包含結合完整抗體所結合之抗原之完整抗體的一部分。抗體片段之實例包括但不限於 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、雙功能抗體、線性抗體、單鏈抗體分子(例如 scFv)及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0113】 抗體之「類別」係指其重鏈所具有之恆定域或恆定區之類型。存在五個主要抗體類別：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且此等類別中之若干種可進一步分為亞類(同型)，例如 IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁ 及 IgA₂。對應於不同免疫球蛋白類別之重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

【0114】 「效應子功能」或「效應子活性」係指可歸因於抗體 Fc 區之彼等生物活性，其隨抗體同型而變化。抗體效應子功能之實例包括：C1q 結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如 B 細胞受體)下調；及 B 細胞活化。在某些實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白未展現任何效應子功能或任何可偵測效應子功能。在某些其他實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白展現實質上降低之效應子功能，例如，降低約 50%、60%、70%、80%或 90%之效應子功能。

【0115】 藥劑(例如醫藥調配物)之「有效量」或「治療有效量」係指對在必需劑量及時間段內達成所要治療或預防結果有效之量。

【0116】 舉例而言，在心血管疾病或病狀之情況下，治療有效量之 IL-22 Fc 融合蛋白可降低動脈粥樣硬化斑形成程度；減小動脈粥樣硬化斑之大小；抑制(亦即，在某種程度上減緩且較佳終止)動脈粥樣硬化斑；抑制(亦即，在某種程度上減緩且較佳終止)動脈粥樣硬化斑之血栓形成或破裂；及/或在一定程度上緩解與該疾病或病狀相關之一或多種症狀。

【0117】 「減少或抑制」意謂引起較佳 20%以上、更佳 50%以上且最佳 75%、85%、90%、95%以上之總體降低的能力。減少或抑制可指所治療之病症之症狀、動脈粥樣硬化斑之存在或大小、或動脈粥樣硬化斑之數目。

【0118】 「次最佳量」係指少於通常用於某種治療之治療劑之最佳量的量。當兩種治療劑並行或順序給與個體時，與單獨給與各治療劑時之治療相比，各治療劑可以次最佳量給與。舉例而言，在某些實施例中，需要 IBD 治療之個體與包含本發明之 IL-22 Fc 融合蛋白及地塞米松之醫藥組合物一起以次最佳量投與。

【0119】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「整個抗體」在本文中可互換使用，係指具有實質上與天然抗體結構相似之結構或具有含有如本文中所定義之 Fc 區之重鏈的抗體。

【0120】 術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已引入外源核酸之細胞，包括該等細胞之子代。宿主細胞包括「轉型株」及「轉型細胞」，其包括原代轉型細胞及由其衍生之子代，不考慮繼代次數。轉型細胞包括瞬時或穩定轉型細胞。子代在核酸內容方面未必與親本細胞完全一致，而是可能含有突變。本文中包括具有與針對原始轉型細胞篩檢或

選擇之功能或生物活性相同的功能或生物活性的突變子代。在某些實施例中，用外源核酸瞬時轉染宿主細胞。在某些其他實施例中，用外源核酸穩定轉染宿主細胞。

【0121】 「免疫結合物」為與一或多個異源分子，包括但不限於細胞毒性劑結合之抗體或抗體片段。

【0122】 「個人」、「個體」或「患者」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴化動物(例如，牛、綿羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如，人類及非人類靈長類動物，諸如猴)、兔及嚙齒動物(例如，小鼠及大鼠)。在某些實施例中，個人、個體或患者為人類。

【0123】 「分離之」IL-22 Fc 融合蛋白為自重組產生該融合蛋白之宿主細胞環境中分離之蛋白質。在一些實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白純化至高於 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%之純度，如藉由例如電泳(例如，SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如，離子交換或逆相 HPLC)方法所測定。

【0124】 「分離之」核酸係指已與其天然環境之組分分離的核酸分子。分離之核酸包括通常含有該核酸分子但該核酸分子存在於染色體外或與其天然染色體位置不同的染色體位置的細胞中所含有的核酸分子。

【0125】 術語「編碼 IL-22 Fc 融合蛋白之分離之核酸」係指編碼 IL-22 Fc 融合蛋白之一或多個核酸分子，包括處於單一載體或單獨載體中之該(等)核酸分子，該(等)核酸分子瞬時或穩定轉染至宿主細胞中，且該(等)核酸分子存在於宿主細胞中之一或多個位置。

【0126】 術語「控制序列」係指在特定宿主生物體中表現可操作地連接之編

碼序列所必需的 DNA 序列。舉例而言，適合原核生物之控制序列包括啟動子、視情況存在之操縱子序列及核糖體結合位點。已知真核生物細胞利用啟動子、聚腺苷酸化信號及增強子。

【0127】 當核酸與另一核酸序列處於功能關係中時，其「可操作地連接」。舉例而言，若前驅序列或分泌前導序列之 DNA 表現為參與多肽分泌之前驅蛋白質，則其可操作地連接至該多肽之 DNA；若啟動子或增強子影響編碼序列之轉錄，則其可操作地連接至該序列；或者若核糖體結合位點經安置以促進轉譯，則其可操作地連接至編碼序列。一般而言，「可操作地連接」意謂所連接之 DNA 序列為連續的且在分泌前導序列之情況下為連續的且處於讀取階段。然而，增強子不必為連續的。連接係藉由在適宜限制位點處連接來實現。若不存在該等位點，則根據習知實務使用合成寡核苷酸銜接子或連接子。

【0128】 如本文中所使用之術語「單株抗體」係指獲自實質上同源抗體之群體的抗體，亦即，構成該群體之個別抗體相同及/或結合相同抗原決定基，但例如含有天然存在之突變或在產生單株抗體製劑期間出現之可能變異抗體除外，該等變異體一般以微量存在。與典型地包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之各單株抗體針對抗原上之單一決定子。因而，修飾語「單株」指示該抗體之特徵為獲自實質上同源抗體群體，而不應被視為需要藉由任何特定方法來產生該抗體。舉例而言，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於雜交瘤法、重組 DNA 法、噬菌體呈現法及利用含有全部或一部分人類免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物的方法，該等方法及其他例示性單株抗體製造方法描述於本文中。

【0129】 「天然抗體」係指具有不同結構的天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，天然 IgG 抗體為由經二硫鍵鍵結之兩個一致輕鏈及兩個一致重鏈構成的約 150,000 道爾頓之異源四聚體糖蛋白。各重鏈自 N 末端至 C 末端具有可變區(VH)，亦稱為可變重鏈結構域或重鏈可變域，繼之以三個恆定域(CH1、CH2 及 CH3)。類似地，各輕鏈自 N 末端至 C 末端具有可變區(VL)，亦稱為可變輕鏈結構域或輕鏈可變域，繼之以恆定輕鏈(CL)結構域。可基於抗體輕鏈恆定域之胺基酸序列而將其指定至兩種類型之一，稱為 κ (kappa)及 λ (lambda)。

【0130】 術語「可變區」或「可變域」係指參與抗體與抗原結合之抗體重鏈或輕鏈結構域。天然抗體之重鏈可變域及輕鏈可變域(分別為 VH 及 VL)一般具有類似結構，各結構域包含四個保守構架區(FR)及三個高變區(HVR)。(參見例如 Kindt 等人, *Kuby Immunology*, 第 6 版, W.H. Freeman and Co., 第 91 頁(2007)。) 單一 VH 或 VL 結構域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，結合特定抗原之抗體可使用來自結合該抗原之抗體的 VH 或 VL 結構域來分離，從而分別篩檢互補 VL 或 VH 結構域庫。參見例如 Portolano 等人, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993)；Clarkson 等人, *Nature* 352:624-628 (1991)。

【0131】 如本文中所使用之術語「載體」係指能夠使其所連接之另一核酸增殖的核酸分子。該術語包括呈自複製核酸結構形式之載體以及併入已引入其之宿主細胞之基因組中的載體。某些載體能夠指導與其可操作地連接之核酸的表現。該等載體在本文中稱為「表現載體」。

【0132】 「天然序列 Fc 區」包含與自然界中所發現之 Fc 區之胺基酸序列一致的胺基酸序列。天然序列人類 Fc 區包括但不限於天然序列人類 IgG1 Fc 區(非

A 異型及 A 異型)；天然序列人類 IgG2 Fc 區；天然序列人類 IgG3 Fc 區；及天然序列人類 IgG4 Fc 區，以及其天然存在之變異體。

【0133】 「變異 Fc 區」包含因存在至少一個胺基酸修飾、較佳一或多個胺基酸取代而與天然序列 Fc 區之胺基酸序列不同的胺基酸序列。較佳地，與天然序列 Fc 區或與親本多肽之 Fc 區相比，變異 Fc 區在天然序列 Fc 區或在母體多肽 Fc 區中具有至少一個胺基酸取代，例如約一至約十個胺基酸取代，且較佳約一至約五個胺基酸取代。本文中之變異 Fc 區較佳將與天然序列 Fc 區及/或與母體多肽 Fc 區具有至少約 80% 同源性，且最佳與其具有至少約 90% 同源性，更佳與其具有至少約 95% 同源性。在某些實施例中，變異 Fc 區未經糖基化。

【0134】 本文中可互換使用之「病症」、「疾病」或「病狀」為將受益於用本文中所描述之組合物(例如，醫藥組合物)，例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之組合物(例如，醫藥組合物)進行治療的任何病狀。此包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物傾向於所論述之病症的病理學病狀。在一些實施例中，該病症為 IL-22 相關病症。例示性病症包括但不限於 IBD (例如 UC 或克羅恩氏病)、微生物感染、急性腎損傷、急性胰臟炎、創傷、心血管病狀、代謝症候群、急性內毒血症及敗血症。

【0135】 如本文中可互換使用之術語「炎症性腸病症」、「炎症性腸疾病」或「IBD」在本文中以最廣泛意義使用，並且包括發病機制涉及腸(包括小腸及結腸)中之復發性炎症的所有疾病及病理學病狀。IBD 包括例如潰瘍性結腸炎(UC)及克羅恩氏病)。IBD 不限於 UC 及 CD。該疾病之體現包括但不限於炎症及腸中上皮完整性降低。

【0136】 術語「心血管疾病」或「心血管病症」在本文中以最廣泛意義使用，並且包括發病機制涉及血管異常，舉例而言，諸如動脈粥樣硬化斑形成(包括穩定斑或不穩定/脆弱斑)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、小動脈硬化及全身脂多醣(LPS)暴露升高之所有疾病及病理學病狀。該術語另外包括受益於抑制動脈粥樣硬化斑形成之疾病及病理學病狀。心血管疾病包括但不限於冠狀動脈粥樣硬化、冠狀動脈微血管疾病、中風、頸動脈疾病、外周動脈疾病、局部缺血、冠狀動脈疾病(CAD)、急性冠狀動脈症候群(ACS)、冠心病(CHD)、與 CAD 及 CHD 相關之病狀、腦血管疾病、外周血管疾病、動脈瘤、血管炎、靜脈血栓形成、糖尿病、代謝症候群慢性腎病、局部缺血及再灌注後遠端組織損傷，以及心肺分流。明確包括在此群組中者為可藉由抑制動脈粥樣硬化斑形成來控制其發生、發展或進展之相關之所有心血管疾病。

【0137】 術語「心血管病狀」在本文中以最廣泛意義使用，並且包括發病涉及動脈粥樣硬化斑形成(包括穩定斑或不穩定/脆弱斑)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、小動脈硬化及全身脂多醣(LPS)暴露升高之所有心血管病狀及疾病。明確包括在此群組中者為可藉由抑制動脈粥樣硬化斑形成來控制其發生、發展或進展之與動脈粥樣硬化斑形成相關之所有心血管病狀及疾病。該術語明確包括受益於抑制動脈粥樣硬化斑形成之疾病及病理學病狀。心血管病狀包括但不限於冠狀動脈粥樣硬化、冠狀動脈微血管疾病、中風、頸動脈疾病、外周動脈疾病、局部缺血、冠狀動脈疾病(CAD)、冠心病(CHD)、與 CAD 及 CHD 相關之病狀、腦血管疾病及與腦血管疾病相關之病狀、外周血管疾病及與外周血管疾病相關之病狀、動脈瘤、血管炎、靜脈血栓形成、糖尿病、代謝症候群慢性腎病、局

部缺血及再灌注後遠端組織損傷，以及心肺分流。如本文中所使用之「與腦血管疾病相關之病狀」包括例如短暫性局部缺血性發作(TIA)及中風。如本文中所使用之「與外周血管疾病相關之病狀」包括例如跛行。明確包括在此群組中者為可藉由抑制動脈粥樣硬化斑形成來控制其發生、發展或進展之相關之所有心血管疾病及病狀。

【0138】 動脈粥樣硬化斑形成可由於對代謝性內毒血症之先天免疫反應而發生，其特徵在於來源於腸道微生物群之全身性脂多醣(LPS)水準升高及腸道黏膜屏障之功能完整性喪失。對內毒血症之先天免疫反應引起低級慢性炎症，從而導致斑形成。

【0139】 術語「代謝症候群」在本文中以最廣泛意義使用。代謝症候群包括成年個體中共同出現若干代謝風險因素，包括以下五種特質中之至少三種：腹部肥胖(可能為例如男性腰圍大於或等於 90 cm 及女性腰圍大於或等於 80 cm)；血清甘油三酯升高(可能為例如大於或等於 150 mg/dL)，或針對甘油三酯升高之藥物治療；血清 HDL 膽固醇水準降低(可能為例如男性低於 40 mg/dL 及女性低於 50 mg/dL)，或針對低 HDL 膽固醇之藥物治療；高血壓(可能為例如收縮壓大於 130 mmHg 及舒張壓大於 85 mmHg)，或針對高血壓之藥物治療；及空腹血漿葡萄糖升高(可能為例如大於或等於 100 mg/dL)、針對葡萄糖升高之藥物治療，或先前診斷之 2 型糖尿病。

【0140】 對於超過 16 歲之兒童，可使用以上成人準則。對於 10-16 歲之間的兒童，代謝症候群包括個體中共同存在若干代謝風險因素，包括以下五種特質中之至少三種：腹部肥胖(可能為例如腰圍大於第 90 百分位數)；血清甘油三酯

升高(可能為例如大於或等於 110 mg/dL，大於第 95 百分位數)，或針對甘油三酯升高之藥物治療；血清 HDL 膽固醇水準降低(可能為例如低於 40 mg/dL，低於第 5 百分位數)，或針對低 HDL 膽固醇之藥物治療；高血壓(可能為例如收縮壓大於 130 mmHg 及舒張壓大於 85 mmHg，大於第 90 百分位數)，或針對高血壓之藥物治療；及空腹血漿葡萄糖升高(可能為例如大於或等於 100 mg/dL)、葡萄糖耐受性受損、針對葡萄糖升高之藥物治療或先前診斷之 2 型糖尿病。

【0141】 一般而言，代謝症候群中共同存在之風險因素包括肥胖(諸如腹部肥胖)、高糖血症、異常血脂症、胰島素抗性及/或高血壓。所有此等風險因素均促進動脈粥樣硬化性心血管疾病、糖尿病或二者之發展。代謝症候群亦可以慢性脂肪組織炎症為特徵。

【0142】 代謝症候群可認為促炎症性促凝血酶狀態，並且可能與 C 反應蛋白、IL-6、LPS 及纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑 1 中之一或多者的水準升高有關；該等標記物可能與動脈粥樣硬化性心血管疾病、糖尿病或二者之後續發展風險增加有關。

【0143】 代謝症候群可能與若干肥胖相關病症，包括伴隨脂肪變性、纖維化及肝硬化之脂肪肝疾病、肝細胞及肝內膽管型肝癌、慢性腎病、多囊卵巢症候群、睡眠呼吸障礙(包括阻塞性睡眠呼吸暫停)，以及高尿酸血症及痛風中的一或多種有關。

【0144】 術語「胰島素相關病症」涵蓋以葡萄糖耐受性受損為特徵之疾病或病狀。在一個實施例中，胰島素相關病症為糖尿病，包括但不限於 I 型糖尿病(胰島素依賴性糖尿病或 IDDM)、II 型糖尿病(非胰島素依賴性糖尿病或 NIDDM)、

妊娠期糖尿病及將受益於刺激胰島素分泌之藥劑的任何其他病症。在另一實施例中，胰島素相關病症之特徵在於胰島素抗性。

【0145】 術語「敗血症」以其最廣泛意義使用，並且可涵蓋由嚴重感染引起之全身性炎症性狀態。敗血症可由免疫系統對嚴重感染，最普遍為細菌以及血液、泌尿道、肺、皮膚或其他組織中之真菌、病毒及寄生物之反應引起。

【0146】 術語「急性內毒血症」以其最廣泛意義使用，並且可涵蓋血漿細菌脂多醣(LPS)增加之病狀。急性內毒素血症又可能引起敗血症。全身循環中 LPS 增加將誘導低級慢性炎症，從而活化內源性保護性宿主反應以升高血漿脂質，在慢性病狀中，促成飲食誘導性肥胖、胰島素抗性及動脈粥樣硬化，以及最終 CVD 事件。

【0147】 術語「移植物對抗宿主疾病(GVHD)」係指同種異體幹細胞移植之併發症。在 GVHD 中，供體造血幹細胞將移植受體識別為外來物並且攻擊患者之組織及器官，由此可能損傷組織或器官之功能或導致其衰竭。如本文中所使用，GVHD 包括例如急性 GVHD 或慢性 GVHD。此外，非限制性實例包括腸 GVHD。

【0148】 如本文中所使用，「治療」(及其語法變化形式)係指試圖改變所治療個體之天然過程的臨床干預，且可出於預防目的或在臨床病理學過程中進行。治療之理想效應包括但不限於預防疾病發生或復發、減輕症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理學後果、預防轉移、降低疾病進展速率、改善或減輕疾病狀態及緩解或改良預後。

【0149】 舉例而言，就 IBD 而言，「治療」可能係指降低發展 IBD 之可能性、降低發展 IBD 之速率及降低疾病之嚴重程度。作為另一實例，就動脈粥樣硬化

斑形成而言，「治療」可能係指降低發展動脈粥樣硬化斑沈積之可能性、降低沈積物發展速率、減少現有沈積物之數目或大小，或者改良斑穩定性。需要治療者包括已患有病症之患者以及欲預防病症者。理想治療效果包括但不限於預防疾病發生或復發、減輕症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理學後果、預防疾病、降低疾病進展速率、改善或減輕疾病狀態及緩解或改良預後。在一些實施例中，使用本發明之 IL-22 Fc 融合蛋白來延遲疾病發展或減緩疾病進展。

【0150】 在某些實施例中，在預防或治療心血管病症之情況下，「有需要之個體」係指經診斷患有心血管疾病或心血管病狀(CVD)或代謝症候群或者展現一或多種與 CVD 或代謝症候群相關之病狀的個體、過去已診斷患有或展現一或多種與 CVD 或代謝症候群相關之病狀的個體，或者由於遺傳或環境因素而被認為有未來發展 CVD 或代謝症候群或者一或多種與 CVD 或代謝症候群相關之病狀的風險的個體。因此，在某些實施例中，有需要之個體可為展現 CVD 或代謝症候群或與 CVD 或代謝症候群相關之病狀的個體，或者過去已展現 CVD 或代謝症候群或與 CVD 或代謝症候群相關之病狀的個體，或已認為有未來發展 CVD 或代謝症候群或與 CVD 或代謝症候群相關之病狀的風險。

【0151】 在治療心血管疾病或病狀時，治療劑可直接改變免疫反應組分之反應幅度，或使該疾病更易藉由其他治療劑(例如抗生素、抗真菌劑、消炎劑、化學治療劑等)治療。在治療動脈疾病中，治療可能例如預防或減緩疾病進展。因而，動脈疾病之治療尤其包括預防、抑制或減緩病狀發展、或自該病狀之一個階段進展至另一更晚期階段或進展至更嚴重相關病狀。

【0152】 疾病或病狀之「病理學」包括損害個體健康之所有現象。在心血管

疾病或病狀之情況下，此包括但不限於動脈粥樣硬化斑形成(包括穩定斑或不穩定/脆弱斑)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、小動脈硬化及全身性脂多醣(LPS)暴露升高。

【0153】 「減輕」或其等效語係指治療性治療及預防性措施，其中目標為改善、預防、減緩(減輕)、減少或抑制疾病或病狀，例如動脈粥樣硬化斑形成。需要治療者包括已患有疾病或病狀者以及傾向於患有疾病或病狀者或欲預防疾病或病狀者。

【0154】 「慢性」投與係指以與急性模式相反之連續模式投與藥劑，以便在延長時間段內保持初始治療效果。

【0155】 「間歇性」投與為並非在無中斷之情況下連續進行，而是循環進行之治療。

【0156】 術語「包裝插頁」用於指照例包括在治療產品之商業包裝中之說明書，其含有關於使用該等治療產品之適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌及/或警告之資訊。

【0157】 相對於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在將序列對準且在必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比，並且不將任何保守取代視為序列一致性之一部分之後，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致之胺基酸殘基的百分比。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的而進行之比對可用熟習此項技術者能力範圍內之多種方式，例如使用公開可利用之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR)軟體來達成。熟習此項技術者可確定適用於比對序列之參數，包括在所比較之序列之

全長上達成最大對準所需之任何算法。然而，出於本文中之目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 來產生胺基酸序列一致性%值。該 ALIGN-2 序列比較電腦程式由 Genentech, Inc. 編著，且原始碼已與用戶文件一起提交至美國著作權局 (Washington D.C.，20559)，登記在美國著作權登記號 TXU510087 下。ALIGN-2 程式公開可得自 Genentech, Inc. (South San Francisco，California)，或可由原始碼編譯。應對 ALIGN-2 程式進行編譯以用於 UNIX 操作系統，包括數位 UNIX V4.0D。所有序列比較參數均由 ALIGN-2 程式設定且不做變化。

【0158】 在採用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較之情形下，如下計算指定胺基酸序列 A 針對、與或相對於指定胺基酸序列 B 之胺基酸序列一致性% (其可替代地表述為指定胺基酸序列 A 針對、與或相對於指定胺基酸序列 B 具有或包含某一胺基酸序列一致性%)：

$$100 \times \text{分數 } X/Y$$

其中 X 為由序列比對程式 ALIGN-2 在該程式之 A 與 B 比對中評分為一致匹配之胺基酸殘基數，且其中 Y 為 B 中之胺基酸殘基總數。應瞭解，若胺基酸序列 A 之長度與胺基酸序列 B 之長度不相等，則 A 相對於 B 之胺基酸序列一致性%將不等於 B 相對於 A 之胺基酸序列一致性%。除非另外明確陳述，否則本文中所使用之所有胺基酸序列一致性%值均如前一段中所描述，使用 ALIGN-2 電腦程式獲得。

【0159】 以下為如何計算指定為「比較蛋白質」或「參考蛋白質」之胺基酸序列與指定為「IL-22」之胺基酸序列的胺基酸序列一致性%的實例，其中「IL-22」表示相關 IL-22 多肽之胺基酸序列，「比較蛋白質」表示與相關「IL-22」多肽

相比較之多肽的胺基酸序列，且「X」、「Y」及「Z」各自表示不同的胺基酸殘基。

IL-22	XXXXXXXXXXXXXXXXX	(長度 = 15 胺基酸)
參考蛋白質	XXXXXXXXYYYYYYY	(長度 = 12 胺基酸)

胺基酸序列一致性 % =
(兩個多肽序列之間的一致匹配胺基酸殘基數)
除以(IL-22 多肽之胺基酸殘基總數) =
5 除以 15 = 33.3%

IL-22	XXXXXXXXXX	(長度 = 10 胺基酸)
參考蛋白質	XXXXXXXXYYYYYYZZYZ	(長度 = 15 胺基酸)

胺基酸序列一致性 % =
(兩個多肽序列之間的一致匹配胺基酸殘基數)
除以(IL-22 多肽之胺基酸殘基總數) =
5 除以 10 = 50%

【0160】 術語「促效劑」以最廣泛意義使用，並且包括部分或完全模擬 IL-22 多肽之生物活性的任何分子。「促效劑」亦涵蓋刺激編碼多肽之 mRNA 之轉錄或轉譯的分子。

【0161】 適合之促效劑分子包括例如促效抗體或抗體片段；天然多肽；天然多肽之片段或胺基酸序列變異體；肽；反義寡核苷酸；小有機分子；及編碼多肽促效劑或抗體之核酸。提及「一種」促效劑涵蓋單一促效劑或者兩種或更多種不同促效劑之組合。

【0162】 術語「IL-22 促效劑」以最廣泛意義使用，並且包括模擬天然序列 IL-22 多肽之定性生物活性(如上文定義)的任何分子。IL-22 促效劑尤其包括 IL-22-Fc 或 IL-22 Ig 多肽(免疫黏附素)，但亦包括模擬至少一種 IL-22 生物活性之小分子。較佳地，生物活性為結合 IL-22 受體、與 IL-22BP 相互作用、促進先天免疫反應

途徑，或者在心血管疾病或病狀之情況下影響動脈粥樣硬化斑形成，尤其抑制動脈粥樣硬化斑形成之形成。可藉由一般熟習此項技術者已知的任何適合成像方法來評定對斑形成之抑制。

【0163】 IL-22R1 與其他蛋白質配對形成異二聚體作為某些 IL-10 家族成員之受體。參見 Ouyang 等人, 2011, *同上*。因而，在某些實施例中，IL-22 促效劑可包括 IL-22 受體促效劑，包括結合並觸發 IL-22R1 之下游信號傳導的細胞介素(或其融合蛋白質或促效劑)。在某些實施例中，IL-22 促效劑包括 IL-22R1 促效劑，包括但不限於抗 IL-22R1 促效抗體；IL-20 促效劑，包括但不限於 IL-20 多肽或 IL-20 Fc 融合蛋白；及 IL-24 促效劑，包括但不限於 IL-24 多肽或 IL-24 融合蛋白。在某些其他實施例中，IL-22R1 促效劑包括 IL-19 促效劑，包括但不限於 IL-19 多肽或 IL-19 Fc 融合蛋白；及 IL-26 促效劑，包括但不限於 IL-26 多肽或 IL-26 Fc 融合蛋白。本文中提供 IL-19 (GenBank 登錄號 AAG16755.1，SEQ ID NO:77)、IL-20 (GenBank 登錄號 AAH69311.1，SEQ ID NO:78)、IL-24 (GenBank 登錄號 AAH09681.1，SEQ ID NO:79)及 IL-26 (GenBank 登錄號 NP_060872.1，SEQ ID NO:80)之例示性序列。在某些實施例中，IL-19 多肽包含 SEQ ID NO:77 之胺基酸序列或不含信號肽之成熟蛋白質。在某些其他實施例中，IL-20 多肽包含 SEQ ID NO:78 之胺基酸序列或不含信號肽之成熟蛋白質。在其他實施例中，IL-24 多肽包含 SEQ ID NO:79 之胺基酸序列或不含信號肽之成熟蛋白質。在某些其他實施例中，IL-26 多肽包含 SEQ ID NO:80 之胺基酸序列或不含信號肽之成熟蛋白質。

【0164】 「小分子」在本文中定義為具有低於約 600、較佳低於約 1000 道爾

頓之分子量。

【0165】 如本文中所使用，「促效抗體」為部分或完全模擬 IL-22 多肽之生物活性的抗體。

【0166】 術語「醫藥調配物」或「醫藥組合物」在本文中可互換使用，並且係指呈允許其中所含有之活性成分之生物活性有效且不含對將投與該調配物之個體具有不可接受之毒性的額外組分的形式的製劑。

【0167】 「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分以外對受試者無毒之成分。醫藥學上可接受之載劑包括但不限於緩衝劑、賦形劑、稀釋劑、穩定劑或防腐劑。

【0168】 術語「儲架壽命」係指產品(例如，蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白))可儲存而不會變得不適宜使用(例如，投與個體)或出售之時間長度。在一些實施例中，儲架壽命為組合物(例如，醫藥組合物)穩定之時間長度。舉例而言，在一些實施例中，本文中之組合物當在 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時具有至少 36 個月之儲架壽命。在一些實施例中，本文中之組合物當在 -20°C 下儲存時具有至少 48 個月之儲架壽命。在一些實施例中，本文中之組合物當在 -20°C 下儲存時具有至少 60 個月之儲架壽命。

【0169】 「穩定」醫藥調配物為在儲存時其中之蛋白質(例如 IL-22 Fc 融合蛋白)基本上保持其物理穩定性及/或化學穩定性及/或生物活性之醫藥調配物。較佳地，該調配物在儲存時基本上保持其物理及化學穩定性，以及其生物活性。一般基於調配物之預期儲架壽命來選擇儲存期。用於量測蛋白質穩定性之各種分析技術可在此項技術中獲得，並且綜述於例如 Peptide and Protein Drug Delivery,

247-301, Vincent Lee 編, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)及 Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)中。可在選定曝光量及/或溫度下量測選定時間段內之穩定性。可用各種不同的方式定性地及/或定量地評估穩定性，包括評估聚集體形成(例如，使用粒徑排阻層析法、藉由量測混濁度，及/或藉由目視檢查)；評估 ROS 形成(例如，藉由使用光應力分析或 2,2'-偶氮雙(2-甲脒基丙烷)二鹽酸鹽(AAPH)應力分析)；蛋白質之特定胺基酸殘基之氧化(例如，IL-22 Fc 融合蛋白之 Met 殘基)；藉由使用陽離子交換層析、成像毛細管等電聚焦(icIEF)或毛細管區電泳來評定電荷異質性；胺基末端或羧基末端序列分析；質譜分析；用於比較還原多肽及完整多肽(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)之 SDS-PAGE 分析；肽圖(例如，胰蛋白酶或 LYS-C)分析；評估蛋白質之生物活性或靶結合功能(例如，IL-22 Fc 融合蛋白與 IL-22 受體結合)；及其類似方式。不穩定性可包括以下任一或多項：聚集、脫醯胺化(例如，Asn 脫醯胺化)、氧化(例如，Met 氧化及/或 Trp 氧化)、異構化(例如，Asp 異構化)、剪切/水解/片段化(例如，鉸鏈區片段化)、琥珀醯亞胺形成、未配對半胱胺酸、N 末端延伸、C 末端處理、糖基化差異及其類似不穩定性。

【0170】 若蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)在目視檢查色彩及/或澄清度時或在藉由紫外光散射或藉由粒徑排阻層析法進行量測時未顯示聚集、沈澱、片段化及/或變性跡象或顯示極少聚集、沈澱、片段化及/或變性，則其在醫藥調配物中「保持其物理穩定性」。

【0171】 若指定時間之化學穩定性使得蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)被視為仍保持其生物活性(如以下所定義)，則該蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)在

醫藥調配物中「保持其化學穩定性」。可藉由偵測蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)之化學變化形式並定量來評定化學穩定性。化學變化可包括蛋白質氧化，其可使用例如胰蛋白酶肽圖、逆相高效液相層析(HPLC)及液相層析-質譜(LC/MS)來評估。其他類型之化學變化包括蛋白質之電荷變化(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)，其可藉由例如離子交換層析法或 icIEF 來評估。

【0172】 如例如在受體結合分析中所測定，若蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)在指定時間之生物活性在製備醫藥調配物時展現之生物活性之約 20%內(諸如在約 10%內)(在分析誤差內)，則該蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)在醫藥調配物中「保持其生物活性」。

【0173】 如本文中所使用，蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)之「生物活性」係指蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)結合其標靶之能力，例如，IL-22 Fc 融合蛋白結合 IL-22 受體之能力。其可進一步包括可在活體外或活體內量測之生物反應。此種活性可為拮抗性或促效性。在特定實施例中，活性為促效性(例如，受體活化)。

【0174】 「易於氧化」之蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)為包含一或多個已發現易於氧化之殘基的蛋白質，諸如但不限於甲硫胺酸(Met)、半胱胺酸(Cys)、組胺酸(His)、色胺酸(Trp)及酪胺酸(Tyr)。舉例而言，IL-22 多肽中之一或多個甲硫胺酸殘基可能易於氧化。

【0175】 術語「氧化百分比」係指調配物(例如，醫藥組合物)中在特定胺基酸殘基(例如 Met 殘基)處氧化之蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)之百分比。氧化百分比可藉由例如對存在一或多個特定易氧化胺基酸殘基之一或多種胰蛋白酶

肽進行質譜(MS)分析來測定。舉例而言，可在自蛋白質(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)或其醫藥組合物之初始產生起 9 個月、12 個月、18 個月或兩年內在 AAPH 應力測試之後測定氧化百分比。

【0176】 如本文中所使用，術語「如藉由 AAPH 應力測試所評定」意謂在約 40°C 下用 AAPH (例如約 0 mM AAPH、約 1 mM AAPH、約 3 mM AAPH、約 3.5 mM AAPH 或約 5 mM AAPH)調配蛋白質(例如 IL-22 Fc 融合蛋白)約 24 小時後，例如，在約 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白、約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖、約 0.02 (w/v)聚山梨醇酯 20，pH 約 7.1 之調配物中，藉由對胰蛋白酶肽進行質譜分析來測定特定胺基酸殘基(例如，Met 殘基)處之氧化百分比。用胰蛋白酶消化應力蛋白質(例如 IL-22 Fc 融合蛋白)，並且對經消化之肽進行 LC-MS-MS 以確定氧化百分比。

【0177】 如本文中所使用，「緩衝液」係指藉由其酸-鹼共軛組分之作用抵抗 pH 變化的緩衝溶液(本文中亦稱為「緩衝劑」)。在一些實施例中，本發明之緩衝液之 pH 處於約 6 至約 8 範圍內。在一些實施例中，緩衝液之 pH 實質上為中性。緩衝液之 pH 較佳處於約 6.8 至約 7.4 範圍內(例如，約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.2、約 7.3 或約 7.4)，例如約 pH 7.1。用於本發明之例示性緩衝劑包括但不限於磷酸鹽、琥珀酸鹽、乙酸鹽、組胺酸或其組合。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀或其混合物。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸二氫鈉。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸氫二鈉。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸二氫鈉與磷酸氫二鈉之混合物。

【0178】 如本文中所使用，術語「實質上中性」係指約 6.6 至約 8 之 pH 範圍(例如，約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 7.6、約 7.7、約 7.8、約 7.9 或約 8.0)，如在約 20°C 至約 30°C 之溫度(例如，約 20°C、約 21°C、約 22°C、約 23°C、約 24°C、約 25°C、約 26°C、約 27°C、約 28°C、約 29°C、約 30°C)下所量測。

【0179】 如本文中所使用，「表面活性劑」係指表面活性劑，較佳非離子表面活性劑。本文中之表面活性劑之實例包括聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯 20 及聚山梨醇酯 80)；泊洛沙姆(例如泊洛沙姆 188)；TRITON®；辛基糖苷鈉；月桂基磺基甜菜鹼、肉豆蔻基磺基甜菜鹼、亞油基磺基甜菜鹼或硬脂基磺基甜菜鹼；月桂基肌胺酸、肉豆蔻基肌胺酸、亞油基肌胺酸或硬脂基肌胺酸；亞油基甜菜鹼、肉豆蔻基甜菜鹼或鯨蠟基甜菜鹼；月桂基胺丙基甜菜鹼、椰油基胺丙基甜菜鹼、亞油基胺丙基甜菜鹼、肉豆蔻基胺丙基甜菜鹼、棕櫚基胺丙基甜菜鹼或異硬脂基胺丙基甜菜鹼(例如月桂基胺丙基)；肉豆蔻基胺丙基二甲胺、棕櫚基胺丙基二甲胺或異硬脂基胺丙基二甲胺；甲基椰油基牛磺酸鈉或甲基油基牛磺酸二鈉；及 MONAQUAT™系列(Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.)；聚乙二醇、聚丙二醇及乙二醇與丙二醇之共聚物(例如，PLURONIC®型嵌段共聚物，例如 PLURONIC® F-68)；及其類似物。在一個實施例中，本文中之表面活性劑為聚山梨醇酯 20。在另一實施例中，本文中之表面活性劑為泊洛沙姆 188。

【0180】 「防腐劑」為可視情況包括在調配物中以基本上減少其中之細菌作用，因而例如有助於製造多用途調配物之化合物。潛在防腐劑之實例包括十八

烷基二甲基苯甲基氯化銨、六羥氯銨、苯紮氯銨(烷基為長鏈化合物之烷基苯甲基二甲基氯化銨之混合物)及苺索氯銨。其他類型之防腐劑包括芳族醇，諸如苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間甲酚；環己醇；3-戊醇及間甲酚。在一個實施例中，本文中之防腐劑為苯甲醇。在一些實施例中，調配物不包括防腐劑。

【0181】 在本申請案內，除非另外陳述，否則所利用之技術可見於若干眾所周知的參考文獻中，諸如：*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook 等人, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press)；*PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications* (Innis 等人, 1990. Academic Press, San Diego, CA)；以及 Harlow 及 Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 第 14 章(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

【0182】 適當時，除非另外指出，否則涉及使用市售套組及試劑之程序一般根據製造商定義之方案及/或參數來進行。因此，在描述本發明方法及用途之前，應理解本發明不限於所描述之特定方法、方案、細胞株、動物種或屬、構築體及試劑，因為該等固然可能變化。亦應理解，本文中所使用之術語僅出於描述特定實施例之目的，而不意欲限制本發明之範疇，本發明之範疇將僅受所附申請專利範圍限制。

II. 組合物及方法

【0183】 本發明提供包括蛋白質(例如 Fc 融合蛋白質，諸如 IL-22 Fc 融合蛋白)之組合物(例如醫藥組合物)及其用途，例如用於治療 IL-22 相關疾病，諸如 IBD (例如潰瘍性結腸炎(UC)及克羅恩氏病)、心血管病狀、代謝症候群、GVHD，及

用於加速創傷癒合(例如糖尿病性創傷癒合)。本文中亦提供製造該等組合物之方法。

【0184】 本發明至少部分基於本發明發現本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白之特定調配物提供諸多有利性質，例如，如本發明實例中所描述。在某些態樣中，該等有利性質包括本發明所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白及包含 IL-22 Fc 融合蛋白之組合物之穩定性增加及/或儲架壽命增加。此外，目前發現 IL-22 Fc 蛋白在較高 pH 值下出乎意料地具有較高熱穩定性，如例如實例 1 中所描述。以下更詳細地描述目前發現之組合物之此等及其他有利性質。

A. 醫藥組合物

【0185】 本發明提供包括具有改良之儲架壽命及穩定性之蛋白質(例如，Fc 融合蛋白質，諸如 IL-22 Fc 融合蛋白)之組合物(例如醫藥組合物)。本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白質中之任一者均可用於該等組合物中，但應理解，亦可使用其他 Fc 融合蛋白質(例如，包括其他介白素之 Fc 融合蛋白)。

【0186】 舉例而言，在一個態樣中，本發明提供一種包括 IL-22 Fc 融合蛋白及載劑之組合物(例如醫藥組合物)，其中該組合物當在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時具有至少約 12 個月(例如至少約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月、約 60 個月、約 66 個月或約 72 個月)之儲架壽命，且其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包括藉由連接子連接至 Fc 區之 IL-22 多肽。在一些實施例中，該醫藥組合物在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時具有至少 36 個月之儲架壽命。在一些實施例中，該組合物在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時具有至少 42 個月之儲架壽命。在一些實施例中，該組合物在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時

具有至少 48 個月之儲架壽命。

【0187】 舉例而言，在一些實施例中，當在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時，該儲架壽命介於約 1 個月與約 72 個月之間(例如，約 1 個月、約 5 個月、約 10 個月、約 15 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 25 個月、約 30 個月、約 35 個月、約 40 個月、約 45 個月、約 48 個月、約 50 個月、約 55 個月、約 60 個月、約 65 個月、約 70 個月或約 72 個月)。在一些實施例中，當在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時，該儲架壽命介於約 1 個月與約 72 個月、約 1 個月與約 70 個月、約 1 個月與約 65 個月、約 1 個月與約 60 個月、約 1 個月與約 55 個月、約 1 個月與約 50 個月、約 1 個月與約 48 個月、約 1 個月與約 45 個月、約 1 個月與約 40 個月、約 1 個月與約 35 個月、約 1 個月與約 30 個月、約 1 個月與約 25 個月、約 1 個月與約 24 個月、約 1 個月與約 20 個月、約 1 個月與約 18 個月、約 1 個月與約 15 個月、約 1 個月與約 12 個月、約 1 個月與約 9 個月、約 1 個月與約 6 個月、約 1 個月與約 3 個月、約 5 個月與約 72 個月、約 5 個月與約 70 個月、約 5 個月與約 65 個月、約 5 個月與約 60 個月、約 5 個月與約 55 個月、約 5 個月與約 50 個月、約 5 個月與約 48 個月、約 5 個月與約 45 個月、約 5 個月與約 40 個月、約 5 個月與約 35 個月、約 5 個月與約 30 個月、約 5 個月與約 25 個月、約 5 個月與約 24 個月、約 5 個月與約 20 個月、約 5 個月與約 18 個月、約 5 個月與約 15 個月、約 5 個月與約 12 個月、約 5 個月與約 9 個月、約 5 個月與約 6 個月、約 10 個月與約 72 個月、約 10 個月與約 70 個月、約 10 個月與約 65 個月、約 10 個月與約 60 個月、約 10 個月與約 55 個月、約 10 個月與約 50 個月、約 10 個月與約 48 個月、約 10 個月與約 45 個月、約 10 個月與約 40 個月、約 10 個月與約 35 個月、

約 10 個月與約 30 個月、約 10 個月與約 25 個月、約 10 個月與約 24 個月、約 10 個月與約 20 個月、約 10 個月與約 18 個月、約 10 個月與約 15 個月、約 10 個月與約 12 個月、約 12 個月與約 72 個月、約 12 個月與約 70 個月、約 12 個月與約 65 個月、約 12 個月與約 60 個月、約 12 個月與約 55 個月、約 12 個月與約 50 個月、約 12 個月與約 48 個月、約 12 個月與約 45 個月、約 12 個月與約 40 個月、約 12 個月與約 35 個月、約 12 個月與約 30 個月、約 12 個月與約 25 個月、約 12 個月與約 24 個月、約 12 個月與約 20 個月、約 12 個月與約 18 個月、約 12 個月與約 15 個月、約 18 個月與約 72 個月、約 18 個月與約 70 個月、約 18 個月與約 65 個月、約 18 個月與約 60 個月、約 18 個月與約 55 個月、約 18 個月與約 50 個月、約 18 個月與約 48 個月、約 18 個月與約 45 個月、約 18 個月與約 40 個月、約 18 個月與約 35 個月、約 18 個月與約 30 個月、約 18 個月與約 25 個月、約 18 個月與約 24 個月、約 18 個月與約 20 個月、約 24 個月與約 72 個月、約 24 個月與約 70 個月、約 24 個月與約 65 個月、約 24 個月與約 60 個月、約 24 個月與約 55 個月、約 24 個月與約 50 個月、約 24 個月與約 48 個月、約 24 個月與約 45 個月、約 24 個月與約 40 個月、約 24 個月與約 35 個月、約 24 個月與約 30 個月、約 24 個月與約 25 個月、約 30 個月與約 72 個月、約 30 個月與約 70 個月、約 30 個月與約 65 個月、約 30 個月與約 60 個月、約 30 個月與約 55 個月、約 30 個月與約 50 個月、約 30 個月與約 48 個月、約 30 個月與約 45 個月、約 30 個月與約 40 個月、約 30 個月與約 35 個月、約 30 個月與約 36 個月、約 36 個月與約 72 個月、約 36 個月與約 70 個月、約 36 個月與約 65 個月、約 36 個月與約 60 個月、約 36 個月與約 55 個月、約 36 個月與約 50 個月、約 36 個月

與約 48 個月、約 36 個月與約 45 個月、約 36 個月與約 40 個月、約 40 個月與約 72 個月、約 40 個月與約 70 個月、約 40 個月與約 65 個月、約 40 個月與約 60 個月、約 40 個月與約 55 個月、約 40 個月與約 50 個月、約 40 個月與約 48 個月、約 40 個月與約 45 個月、約 42 個月與約 72 個月、約 42 個月與約 70 個月、約 42 個月與約 65 個月、約 42 個月與約 60 個月、約 42 個月與約 55 個月、約 42 個月與約 50 個月、約 42 個月與約 48 個月、約 42 個月與約 45 個月、約 46 個月與約 72 個月、約 46 個月與約 70 個月、約 46 個月與約 65 個月、約 46 個月與約 60 個月、約 46 個月與約 55 個月、約 46 個月與約 50 個月、約 46 個月與約 48 個月、約 48 個月與約 72 個月、約 48 個月與約 70 個月、約 48 個月與約 65 個月、約 48 個月與約 60 個月、約 48 個月與約 55 個月、約 48 個月與約 50 個月、約 50 個月與約 72 個月、約 50 個月與約 70 個月、約 50 個月與約 65 個月、約 50 個月與約 60 個月、約 50 個月與約 55 個月、約 55 個月與約 72 個月、約 55 個月與約 70 個月、約 55 個月與約 65 個月、約 55 個月與約 60 個月、約 60 個月與約 72 個月、約 60 個月與約 70 個月或約 60 個月與約 65 個月之間。

【0188】 該等組合物(例如醫藥組合物)可具有任何適合濃度之 IL-22 Fc 融合蛋白。舉例而言，在前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者中，IL-22 Fc 融合蛋白之濃度可為約 0.01 mg/mL 至約 30 mg/mL，例如約 0.01 mg/mL、約 0.05 mg/mL、約 0.1 mg/mL、約 0.2 mg/mL、約 0.3 mg/mL、約 0.4 mg/mL、約 0.5 mg/mL、約 0.6 mg/mL、約 0.7 mg/mL、約 0.8 mg/mL、約 0.9 mg/mL、約 1 mg/mL、約 2 mg/mL、約 3 mg/mL、約 4 mg/mL、約 5 mg/mL、約 6 mg/mL、約 7 mg/mL、約 8 mg/mL、約 9 mg/mL、約 10 mg/mL、約 11 mg/mL、約 12 mg/mL、約 13 mg/mL、

約 14 mg/mL、約 15 mg/mL、約 16 mg/mL、約 17 mg/mL、約 18 mg/mL、約 19 mg/mL、約 20 mg/mL、約 21 mg/mL、約 22 mg/mL、約 23 mg/mL、約 24 mg/mL、約 25 mg/mL、約 26 mg/mL、約 27 mg/mL、約 28 mg/mL、約 29 mg/mL 或約 30 mg/mL。

【0189】 舉例而言，在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 1 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 2 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 3 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 4 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 5 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 6 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 7 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 8 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 9 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 10 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 11 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 12 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 13 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 14 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 15 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 20 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 25 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 1 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 2 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 3 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 4 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 5 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 6 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 7 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 8 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 9 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 10 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 11 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 12 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 13 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 14 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 15 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 1 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 2 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 3 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 4 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 5 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 6 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 7 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 8 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 9 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 10 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 11 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 12 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 13 mg/mL 至約 15 mg/mL、約 14 mg/mL

至約 15 mg/mL、約 1 mg/mL 至約 10 mg/mL、約 2 mg/mL 至約 10 mg/mL、約 3 mg/mL 至約 10 mg/mL、約 4 mg/mL 至約 10 mg/mL、約 5 mg/mL 至約 10 mg/mL、約 6 mg/mL 至約 10 mg/mL、約 7 mg/mL 至約 10 mg/mL、約 8 mg/mL 至約 10 mg/mL、約 9 mg/mL 至約 10 mg/mL、約 1 mg/mL 至約 5 mg/mL、約 2 mg/mL 至約 5 mg/mL、約 3 mg/mL 至約 5 mg/mL 或約 4 mg/mL 至約 5 mg/mL。

【0190】 在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 20 mg/mL。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 5 mg/mL。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 1 mg/mL。在其他實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 8 mg/mL 至約 12 mg/mL。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 10 mg/mL。

【0191】 前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均可包括穩定劑。可使用任何適合之穩定劑。舉例而言，在一些實施例中，該穩定劑為胺基酸、硫代山梨醇、抗壞血酸、單硫甘油、環糊精、Trolox (6-羥基-2,5,7,8-四甲基色原烷-2-甲酸)、吡哆醇、甘露醇、金屬螯合劑或其組合。在一些實施例中，該穩定劑為胺基酸。在一些實施例中，該胺基酸為甲硫胺酸、半胱胺酸、色胺酸或其組合。在一些實施例中，該胺基酸為甲硫胺酸。

【0192】 可使用任何適合濃度之穩定劑。舉例而言，在前述組合物(例如醫藥組合物)中任一者之一些實施例中，穩定劑(例如甲硫胺酸)之濃度為約 0.01 mM 至約 30 mM，例如約 0.01 mM、約 0.05 mM、約 0.1 mM、約 0.2 mM、約 0.3 mM、約 0.4 mM、約 0.5 mM、約 0.6 mM、約 0.7 mM、約 0.8 mM、約 0.9 mM、約 1 mM、約 2 mM、約 3 mM、約 4 mM、約 5 mM、約 6 mM、約 7 mM、約 8 mM、約 9 mM、

約 10 mM、約 11 mM、約 12 mM、約 13 mM、約 14 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM、約 20 mM、約 21 mM、約 22 mM、約 23 mM、約 24 mM、約 25 mM、約 26 mM、約 27 mM、約 28 mM、約 29 mM 或約 30 mM。

在一些實施例中，穩定劑(例如甲硫胺酸)之濃度為約 1 mM 至約 30 mM、約 2 mM 至約 30 mM、約 3 mM 至約 30 mM、約 4 mM 至約 30 mM、約 5 mM 至約 30 mM、約 6 mM 至約 30 mM、約 7 mM 至約 30 mM、約 8 mM 至約 30 mM、約 9 mM 至約 30 mM、約 10 mM 至約 30 mM、約 11 mM 至約 30 mM、約 12 mM 至約 30 mM、約 13 mM 至約 30 mM、約 14 mM 至約 30 mM、約 15 mM 至約 30 mM、約 20 mM 至約 30 mM、約 25 mM 至約 30 mM、約 1 mM 至約 20 mM、約 2 mM 至約 20 mM、約 3 mM 至約 20 mM、約 4 mM 至約 20 mM、約 5 mM 至約 20 mM、約 6 mM 至約 20 mM、約 7 mM 至約 20 mM、約 8 mM 至約 20 mM、約 9 mM 至約 20 mM、約 10 mM 至約 20 mM、約 11 mM 至約 20 mM、約 12 mM 至約 20 mM、約 13 mM 至約 20 mM、約 14 mM 至約 20 mM、約 15 mM 至約 20 mM、約 1 mM 至約 15 mM、約 2 mM 至約 15 mM、約 3 mM 至約 15 mM、約 4 mM 至約 15 mM、約 5 mM 至約 15 mM、約 6 mM 至約 15 mM、約 7 mM 至約 15 mM、約 8 mM 至約 15 mM、約 9 mM 至約 15 mM、約 10 mM 至約 15 mM、約 11 mM 至約 15 mM、約 12 mM 至約 15 mM、約 13 mM 至約 15 mM、約 14 mM 至約 15 mM、約 1 mM 至約 10 mM、約 2 mM 至約 10 mM、約 3 mM 至約 10 mM、約 4 mM 至約 10 mM、約 5 mM 至約 10 mM、約 6 mM 至約 10 mM、約 7 mM 至約 10 mM、約 8 mM 至約 10 mM、約 9 mM 至約 10 mM、約 1 mM 至約 5 mM、約 2 mM 至約 5 mM、約 3 mM 至約 5 mM 或約 4 mM 至約 5 mM。在一些實施例中，

該穩定劑(例如甲硫胺酸)之濃度為約 2 mM 至約 8 mM。在特定實施例中，該穩定劑(例如甲硫胺酸)之濃度為約 5 mM。

【0193】 在前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者中，位置 M25 或 M139 處之甲硫胺酸氧化(例如相對於 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列)低於約 10%，如藉由 AAPH 應力測試所評定，例如低於約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1%或更低。在一些實施例中，SEQ ID NO:4 之位置 M25 處之甲硫胺酸氧化低於 5%、低於 3%或低於 2%。在一些實施例中，SEQ ID NO:4 之位置 M139 處之甲硫胺酸氧化低於 7%、低於 6%或低於 5%。

【0194】 前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均可進一步包括表面活性劑。可使用任何適合之表面活性劑。在一些實施例中，該表面活性劑為非離子表面活性劑(例如聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧化乙烯烷基醚、烷基苯基聚氧乙烯醚或其組合)。在一些實施例中，該非離子表面活性劑為聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80)。在特定實施例中，該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20。在其他實施例中，該非離子表面活性劑為泊洛沙姆(例如泊洛沙姆 188)。

【0195】 可使用任何適合濃度之表面活性劑。舉例而言，在前述組合物(例如醫藥組合物)中任一者之一些實施例中，表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20 或泊洛沙姆 188)之濃度為約 0.001% (w/v)至約 2% (w/v)，例如約 0.001%、約 0.01%、約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%、約 1%、約 1.1%、約 1.2%、約 1.3%、約 1.4%、約 1.5%、約 1.6%、約 1.7%、約 1.8%、約 1.9%或約 2% (w/v)。在一些實施例中，該表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20 或泊洛沙姆 188)之濃度為約 0.01% (w/v)至約 0.05% (w/v)。在一

些實施例中，該表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20 或泊洛沙姆 188)之濃度為約 0.01% (w/v)至約 0.07% (w/v)。在特定實施例中，該表面活性劑(例如聚山梨醇酯 20 或泊洛沙姆 188)之濃度為約 0.02% (w/v)。

【0196】 前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均可進一步包括緩衝劑。可使用任何適合之緩衝劑。在一些實施例中，該緩衝劑為磷酸鹽、琥珀酸鹽、乙酸鹽、組胺酸或其組合。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀或其混合物。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸二氫鈉。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸氫二鈉。在一些實施例中，該磷酸鹽為磷酸二氫鈉與磷酸氫二鈉之混合物。

【0197】 可使用任何適合濃度之緩衝劑。舉例而言，在前述組合物(例如醫藥組合物)中任一者之一些實施例中，該緩衝劑(例如磷酸鈉)之濃度為約 0.01 mM 至約 50 mM，例如約 0.01 mM、約 0.05 mM、約 0.1 mM、約 0.2 mM、約 0.3 mM、約 0.4 mM、約 0.5 mM、約 0.6 mM、約 0.7 mM、約 0.8 mM、約 0.9 mM、約 1 mM、約 2 mM、約 3 mM、約 4 mM、約 5 mM、約 6 mM、約 7 mM、約 8 mM、約 9 mM、約 10 mM、約 11 mM、約 12 mM、約 13 mM、約 14 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM、約 20 mM、約 21 mM、約 22 mM、約 23 mM、約 24 mM、約 25 mM、約 26 mM、約 27 mM、約 28 mM、約 29 mM、約 30 mM、約 31 mM、約 32 mM、約 33 mM、約 34 mM、約 35 mM、約 36 mM、約 37 mM、約 38 mM、約 39 mM、約 40 mM、約 41 mM、約 42 mM、約 43 mM、約 44 mM、約 45 mM、約 46 mM、約 47 mM、約 48 mM、約 49 mM 或約 50 mM。在一些實施例中，該緩衝劑(例如磷酸鈉)之濃度為約 5 mM 至約 20 mM。在一些實施例

中，該緩衝劑(例如磷酸鈉)之濃度為約 8 mM 至約 12 mM。在特定實施例中，該緩衝劑(例如磷酸鈉)之濃度為約 10 mM。

【0198】 前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均可進一步包括張力劑。可使用任何適合之張力劑。在一些實施例中，該張力劑為糖(例如蔗糖、葡萄糖、甘油或海藻糖)、胺基酸或鹽(例如氯化鈉或氯化鉀)。在特定實施例中，該張力劑為蔗糖。

【0199】 可使用任何適合濃度之張力劑。舉例而言，在前述組合物(例如醫藥組合物)中任一者之一些實施例中，該張力劑(例如蔗糖)之濃度為約 1 mM 至約 1 M，例如約 1 mM、約 2 mM、約 3 mM、約 4 mM、約 5 mM、約 6 mM、約 7 mM、約 8 mM、約 9 mM、約 10 mM、約 11 mM、約 12 mM、約 13 mM、約 14 mM、約 15 mM、約 16 mM、約 17 mM、約 18 mM、約 19 mM、約 20 mM、約 21 mM、約 22 mM、約 23 mM、約 24 mM、約 25 mM、約 26 mM、約 27 mM、約 28 mM、約 29 mM、約 30 mM、約 31 mM、約 32 mM、約 33 mM、約 34 mM、約 35 mM、約 36 mM、約 37 mM、約 38 mM、約 39 mM、約 40 mM、約 41 mM、約 42 mM、約 43 mM、約 44 mM、約 45 mM、約 46 mM、約 47 mM、約 48 mM、約 49 mM、約 50 mM、約 60 mM、約 70 mM、約 80 mM、約 90 mM、約 100 mM、約 110 mM、約 120 mM、約 130 mM、約 140 mM、約 150 mM、約 160 mM、約 170 mM、約 180 mM、約 190 mM、約 200 mM、約 210 mM、約 220 mM、約 230 mM、約 240 mM、約 250 mM、約 260 mM、約 270 mM、約 280 mM、約 290 mM、約 300 mM、約 310 mM、約 320 mM、約 330 mM、約 340 mM、約 350 mM、約 360 mM、約 370 mM、約 380 mM、約 390 mM、約 400 mM、約 410 mM、

約 420 mM、約 430 mM、約 440 mM、約 450 mM、約 460 mM、約 470 mM、約 480 mM、約 490 mM、約 500 mM、約 510 mM、約 520 mM、約 530 mM、約 540 mM、約 550 mM、約 560 mM、約 570 mM、約 580 mM、約 590 mM、約 600 mM、約 700 mM、約 800 mM、約 900 mM 或約 1 M。在一些實施例中，該張力劑之濃度為約 100 mM 至約 500 mM。在一些實施例中，該張力劑之濃度為約 200 mM 至約 300 mM。在一些實施例中，該張力劑之濃度為約 240 mM。

【0200】 本文中所描述之組合物(例如醫藥組合物)可具有任何適合之 pH。舉例而言，在一些實施例中，該組合物之 pH 為約 5 至約 9，例如約 5、約 5.5、約 6、約 6.5、約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.15、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 8.0、約 8.5 或約 9。舉例而言，在一些實施例中，該 pH 為約 6.0 至約 8.0、約 6.0 至約 7.9、約 6.0 至約 7.8、約 6.0 至約 7.7、約 6.0 至約 7.6、約 6.0 至約 7.5、約 6.0 至約 7.4、約 6.0 至約 7.3、約 6.0 至約 7.2、約 6.0 至約 7.1、約 6.0 至約 7.0、約 6.0 至約 6.9、約 6.0 至約 6.8、約 6.0 至約 6.7、約 6.0 至約 6.6、約 6.0 至約 6.5、約 6.0 至約 6.4、約 6.0 至約 6.3、約 6.0 至約 6.2、約 6.0 至約 6.1、約 6.5 至約 8.0、約 6.5 至約 7.9、約 6.5 至約 7.8、約 6.5 至約 7.7、約 6.5 至約 7.6、約 6.5 至約 7.5、約 6.5 至約 7.4、約 6.5 至約 7.3、約 6.5 至約 7.2、約 6.5 至約 7.1、約 6.5 至約 7.0、約 6.5 至約 6.9、約 6.5 至約 6.8、約 6.5 至約 6.7、約 6.5 至約 6.6、約 6.6 至約 8.0、約 6.6 至約 7.9、約 6.6 至約 7.8、約 6.6 至約 7.7、約 6.6 至約 7.6、約 6.6 至約 7.5、約 6.6 至約 7.4、約 6.6 至約 7.3、約 6.6 至約 7.2、約 6.6 至約 7.1、約 6.6 至約 7.0、約 6.6 至約 6.9、約 6.6 至約 6.8、約 6.6 至約 6.7、約 6.7 至約 8.0、約 6.7 至約 7.9、約 6.7 至約 7.8、約 6.7 至約 7.7、約 6.7 至約 7.6、

約 6.7 至約 7.5、約 6.7 至約 7.4、約 6.7 至約 7.3、約 6.7 至約 7.2、約 6.7 至約 7.1、
 約 6.7 至約 7.0、約 6.7 至約 6.9、約 6.7 至約 6.8、約 6.8 至約 8.0、約 6.8 至約 7.9、
 約 6.8 至約 7.8、約 6.8 至約 7.7、約 6.8 至約 7.6、約 6.8 至約 7.5、約 6.8 至約 7.4、
 約 6.8 至約 7.3、約 6.8 至約 7.2、約 6.8 至約 7.1、約 6.8 至約 7.0、約 6.8 至約 6.9、
 約 6.9 至約 8.0、約 6.9 至約 7.9、約 6.9 至約 7.8、約 6.9 至約 7.7、約 6.9 至約 7.6、
 約 6.9 至約 7.5、約 6.9 至約 7.4、約 6.9 至約 7.3、約 6.9 至約 7.2、約 6.9 至約 7.1、
 約 6.9 至約 7.0、約 7.0 至約 8.0、約 7.0 至約 7.9、約 7.0 至約 7.8、約 7.0 至約 7.7、
 約 7.0 至約 7.6、約 7.0 至約 7.5、約 7.0 至約 7.4、約 7.0 至約 7.3、約 7.0 至約 7.2、
 約 7.0 至約 7.1、約 7.01 至約 7.2、約 7.02 至約 7.2、約 7.03 至約 7.2、約 7.04 至
 約 7.2、約 7.05 至約 7.2、約 7.06 至約 7.2、約 7.07 至約 7.2、約 7.08 至約 7.2、
 約 7.09 至約 7.2、約 7.1 至約 7.2、約 7.01 至約 7.15、約 7.02 至約 7.15、約 7.03
 至約 7.15、約 7.04 至約 7.15、約 7.05 至約 7.15、約 7.06 至約 7.15、約 7.07 至約
 7.15、約 7.08 至約 7.15、約 7.09 至約 7.15 或約 7.1 至約 7.15。

【0201】 舉例而言，在一些實施例中，該 pH 為實質上中性。舉例而言，在一些實施例中，該 pH 為約 6.6 至約 8 (例如約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.15、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 8.0)。在一些實施例中，該 pH 為約 6.8 至約 7.4 (例如約 6.8、約 6.85、約 6.9、約 6.95、約 7.0、約 7.05、約 7.1、約 7.15、約 7.2、約 7.25、約 7.3、約 7.35 或約 7.4)。在特定實施例中，該 pH 為約 7.1。

【0202】 舉例而言，本文中提供包括 IL-22 Fc 融合蛋白及載劑之組合物(例如醫藥組合物)，該 IL-22 Fc 融合蛋白包括藉由連接子連接至 Fc 區之 IL-22 多肽，

其中該醫藥組合物包括以最終濃度計約 0.01 mg/mL 至約 30 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白(例如約 0.01 mg/mL、約 0.05 mg/mL、約 0.1 mg/mL、約 0.2 mg/mL、約 0.3 mg/mL、約 0.4 mg/mL、約 0.5 mg/mL、約 0.6 mg/mL、約 0.7 mg/mL、約 0.8 mg/mL、約 0.9 mg/mL、約 1 mg/mL、約 2 mg/mL、約 3 mg/mL、約 4 mg/mL、約 5 mg/mL、約 6 mg/mL、約 7 mg/mL、約 8 mg/mL、約 9 mg/mL、約 10 mg/mL、約 11 mg/mL、約 12 mg/mL、約 13 mg/mL、約 14 mg/mL、約 15 mg/mL、約 16 mg/mL、約 17 mg/mL、約 18 mg/mL、約 19 mg/mL、約 20 mg/mL、約 21 mg/mL、約 22 mg/mL、約 23 mg/mL、約 24 mg/mL、約 25 mg/mL、約 26 mg/mL、約 27 mg/mL、約 28 mg/mL、約 29 mg/mL 或約 30 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白)、約 5 mM 甲硫胺酸及約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20, pH 7.1。在一些實施例中,該組合物(例如該醫藥組合物)包括約 10 mM 磷酸鈉及約 240 mM 蔗糖。在一些實施例中,該組合物(例如該醫藥組合物)包括約 1 mg/mL 該 IL-22 Fc 融合蛋白。在一些實施例中,該組合物(例如該醫藥組合物)包括約 10 mg/mL 該 IL-22 Fc 融合蛋白。在一些實施例中,該磷酸鈉為磷酸二氫鈉與磷酸氫二鈉之混合物。

【0203】 本文中所提供之組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均可呈單位劑型。在一些實施例中,該單位劑型為輸注用液體調配物。在一些實施例中,該單位劑型為注射用液體調配物。在一些實施例中,該液體調配物(例如供輸注或注射用)係提供於標稱容積小於約 100 mL,例如小於約 100 mL、小於約 90 mL、小於約 80 mL、小於約 70 mL、小於約 60 mL、小於約 50 mL、小於約 40 mL、小於約 30 mL、小於約 20 mL、小於約 10 mL 或小於約 5 mL 之容器中。在一些實施例中,該液體調配物(例如供輸注或注射用)之體積介於約 1 mL 至約 2 mL

之間，例如約 1 mL、約 1.1 mL、約 1.2 mL、約 1.3 mL、約 1.4 mL、約 1.5 mL、約 1.6 mL、約 1.7 mL、約 1.8 mL、約 1.9 mL 或約 2 mL。在一些實施例中，該液體調配物(例如供輸注或注射用)之體積為約 1 mL。

【0204】 在本文中所提供之組合物(例如醫藥組合物)中任一者之實施例中，該容器中所存在之 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 粒子數不超過約 10,000 個粒子。舉例而言，在一些實施例中，該容器中所存在之 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 粒子數不超過約 10,000 個粒子、約 9,000 個粒子、約 7,000 個粒子、約 6,000 個粒子、約 5,000 個粒子、約 4,000 個粒子、約 3,000 個粒子、約 2,000 個粒子、約 1,000 個粒子、約 900 個粒子、約 800 個粒子、約 700 個粒子、約 600 個粒子、約 500 個粒子、約 400 個粒子、約 300 個粒子、約 200 個粒子或約 100 個粒子。在一些實施例中，該容器中所存在之 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 粒子數不超過 6000 個粒子。

【0205】 在本文中所提供之組合物(例如醫藥組合物)中任一者之實施例中，該容器中所存在之 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 粒子數不超過約 2,000 個粒子，例如約 2,000 個粒子、約 1,500 個粒子、約 1,200 個粒子、約 1,000 個粒子、約 900 個粒子、約 800 個粒子、約 700 個粒子、約 600 個粒子、約 500 個粒子、約 400 個粒子、約 300 個粒子、約 200 個粒子或約 100 個粒子。在一些實施例中，該容器中所存在之 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 粒子數不超過 600 個粒子。

【0206】 任何適合之載劑均可用於本文中所提供之組合物(例如醫藥組合物)中之任一者中。舉例而言，在一些實施例中，該載劑為水。

【0207】 前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均可藉由一或多個冷凍解凍循環，例如一或多個、兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個

或更多個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個、或者十個或更多個冷凍解凍循環加以穩定。在一些實施例中，該醫藥組合物係藉由三個凍融循環加以穩定。

【0208】 在一些實施例中，前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均在約 5 °C 下穩定約 1 個月或更久，例如約 1 個月或更久、約 2 個月或更久、約 3 個月或更久、約 4 個月或更久、約 5 個月或更久、約 6 個月或更久、約 7 個月或更久、約 8 個月或更久、約 9 個月或更久、約 10 個月或更久、約 11 個月或更久、約 12 個月或更久、約 14 個月或更久、約 16 個月或更久、約 18 個月或更久、約 20 個月或更久、約 22 個月或更久、約 24 個月或更久、約 26 個月或更久、約 28 個月或更久、約 30 個月或更久、約 32 個月或更久、約 34 個月或更久、約 36 個月或更久、約 38 個月或更久、約 40 個月或更久、約 42 個月或更久、約 44 個月或更久、約 46 個月或更久、約 48 個月或更久、約 50 個月或更久、約 52 個月或更久、約 54 個月或更久、約 56 個月或更久、約 58 個月或更久、約 60 個月或更久、約 62 個月或更久、約 64 個月或更久、約 66 個月或更久、約 68 個月或更久、約 70 個月或更久、約 72 個月或更久、約 74 個月或更久、約 76 個月或更久、約 78 個月或更久、約 80 個月或更久、約 82 個月或更久、約 84 個月或更久、約 86 個月或更久、約 88 個月或更久、約 90 個月或更久、約 92 個月或更久、約 94 個月或更久、約 96 個月或更久、約 98 個月或更久、或者約 100 個月或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在 5°C 下穩定約 24 個月或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在 5°C 下穩定約 36 個月或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在 5°C 下穩定約 42 個月或更久。在一些實施例中，該醫藥組

合物在 5°C 下穩定約 48 個月或更久。

【0209】 在一些實施例中，前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均在約 25°C 下穩定約 1 週或更久，例如約 1 週或更久、約 2 週或更久、約 3 週或更久、約 4 週或更久、約 5 週或更久、約 6 週或更久、約 7 週或更久、約 8 週或更久、約 9 週或更久、約 10 週或更久、約 12 週或更久、約 14 週或更久、約 16 週或更久、約 18 週或更久、約 20 週或更久、約 22 週或更久、約 24 週或更久、約 26 週或更久、約 28 週或更久、約 30 週或更久、約 32 週或更久、約 34 週或更久、約 36 週或更久、約 38 週或更久、約 40 週或更久、約 42 週或更久、約 44 週或更久、約 46 週或更久、約 48 週或更久、約 50 週或更久、或者約 52 週或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在約 25°C 下穩定約 2 週或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在約 25°C 下穩定約 4 週或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在約 25°C 下穩定約 8 週或更久。

【0210】 在一些實施例中，前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均在約 -20°C 下穩定約 12 個月或更久，例如約 12 個月或更久、約 14 個月或更久、約 16 個月或更久、約 18 個月或更久、約 20 個月或更久、約 22 個月或更久、約 24 個月或更久、約 26 個月或更久、約 28 個月或更久、約 30 個月或更久、約 32 個月或更久、約 34 個月或更久、約 36 個月或更久、約 38 個月或更久、約 40 個月或更久、約 42 個月或更久、約 44 個月或更久、約 46 個月或更久、約 48 個月或更久、約 50 個月或更久、約 52 個月或更久、約 54 個月或更久、約 56 個月或更久、約 58 個月或更久、約 60 個月或更久、約 62 個月或更久、約 64 個月或更久、約 66 個月或更久、約 68 個月或更久、約 70 個月或更久、約 72

個月或更久、約 74 個月或更久、約 76 個月或更久、約 78 個月或更久、約 80 個月或更久、約 82 個月或更久、約 84 個月或更久、約 86 個月或更久、約 88 個月或更久、約 90 個月或更久、約 92 個月或更久、約 94 個月或更久、約 96 個月或更久、約 98 個月或更久、或者約 100 個月或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在-20℃下穩定約 48 個月或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在-20℃下穩定約 60 個月或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在-20℃下穩定約 72 個月或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在-20℃下穩定約 84 個月或更久。在一些實施例中，該醫藥組合物在-20℃下穩定約 96 個月或更久。

【0211】 前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者之純度均可為約 70%或更高，例如，如藉由粒徑排阻高效液相層析(SE-HPLC)所評定。舉例而言，該組合物(例如該醫藥組合物)之純度可為約70%或更高、約72%或更高、約74%或更高、約 76%或更高、約 78%或更高、約 80%或更高、約 82%或更高、約 84%或更高、約 86%或更高、約 88%或更高、約 90%或更高、約 91%或更高、約 92%或更高、約 94%或更高、約 95%或更高、約 96%或更高、約 97%或更高、約 98%或更高、約 99%或更高或約 100%，如藉由 SE-HPLC 所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如藉由 SE-HPLC 所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 90%或更高，如藉由 SE-HPLC 所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 95%或更高，如藉由 SE-HPLC 所評定。

【0212】 前述組合物(例如醫藥組合物)中任一者之純度均可為約 70%或更高(例如約 70%或更高、約 72%或更高、約 74%或更高、約 76%或更高、約 78%或更高、約 80%或更高、約 82%或更高、約 84%或更高、約 86%或更高、約 88%

或更高、約 90%或更高、約 91%或更高、約 92%或更高、約 94%或更高、約 95%或更高、約 96%或更高、約 97%或更高、約 98%或更高、約 99%或更高、或約 100%)，如在約 5°C 下約 6 個月或更久，例如約 6 個月或更久、約 7 個月或更久、約 8 個月或更久、約 9 個月或更久、約 10 個月或更久、約 11 個月或更久、約 12 個月或更久、約 14 個月或更久、約 16 個月或更久、約 18 個月或更久、約 20 個月或更久、約 22 個月或更久、約 24 個月或更久、約 26 個月或更久、約 28 個月或更久、約 30 個月或更久、約 32 個月或更久、約 34 個月或更久、約 36 個月或更久、約 38 個月或更久、約 40 個月或更久、約 42 個月或更久、約 44 個月或更久、約 46 個月或更久、約 48 個月或更久、約 50 個月或更久、約 52 個月或更久、約 54 個月或更久、約 56 個月或更久、約 58 個月或更久、約 60 個月或更久、約 62 個月或更久、約 64 個月或更久、約 66 個月或更久、約 68 個月或更久、約 70 個月或更久、約 72 個月或更久、約 74 個月或更久、約 76 個月或更久、約 78 個月或更久、約 80 個月或更久、約 82 個月或更久、約 84 個月或更久、約 86 個月或更久、約 88 個月或更久、約 90 個月或更久、約 92 個月或更久、約 94 個月或更久、約 96 個月或更久、約 98 個月或更久、或者約 100 個月或更久時藉由 SE-HPLC 所評定。舉例而言，在一些實施例中，該組合物之純度為約 95%或更高，如在約 5°C 下約 36 個月或更久時藉由 SE-HPLC 所評定。在一些實施例中，該組合物之純度為約 95%或更高，如在約 5°C 下約 42 個月或更久時藉由 SE-HPLC 所評定。在一些實施例中，該組合物之純度為約 95%或更高，如在約 5°C 下約 48 個月或更久時藉由 SE-HPLC 所評定。

【0213】 前述組合物(例如醫藥組合物)中任一者之純度均可為約 65%或更高，

例如，如藉由毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分(CE-SDS-NGS)，例如 NR CE-SDS-NGS 所評定。舉例而言，該組合物(例如該醫藥組合物)之純度可為約 65%或更高、約 66%或更高、約 67%或更高、約 68%或更高、約 69%或更高、約 70%或更高、約 72%或更高、約 74%或更高、約 76%或更高、約 78%或更高、約 80%或更高、約 82%或更高、約 84%或更高、約 86%或更高、約 88%或更高、約 90%或更高、約 91%或更高、約 92%或更高、約 94%或更高、約 95%或更高、約 96%或更高、約 97%或更高、約 98%或更高、約 99%或更高、或約 100%，如藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 75%或更高，如藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 80%或更高，如藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 90%或更高，如藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該醫藥組合物之純度為約 55%或更高，如藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。

【0214】 前述組合物(例如醫藥組合物)中任一者之純度均可為約 65%或更高(例如約 65%或更高、約 66%或更高、約 67%或更高、約 68%或更高、約 69%或更高、約 70%或更高、約 72%或更高、約 74%或更高、約 76%或更高、約 78%或更高、約 80%或更高、約 82%或更高、約 84%或更高、約 86%或更高、約 88%或更高、約 90%或更高、約 91%或更高、約 92%或更高、約 94%或更高、約 95%或更高、約 96%或更高、約 97%或更高、約 98%或更高、約 99%或更高、或約

100%)，如在約 5°C 下約 6 個月或更久，例如約 6 個月或更久、約 7 個月或更久、約 8 個月或更久、約 9 個月或更久、約 10 個月或更久、約 11 個月或更久、約 12 個月或更久、約 14 個月或更久、約 16 個月或更久、約 18 個月或更久、約 20 個月或更久、約 22 個月或更久、約 24 個月或更久、約 26 個月或更久、約 28 個月或更久、約 30 個月或更久、約 32 個月或更久、約 34 個月或更久、約 36 個月或更久、約 38 個月或更久、約 40 個月或更久、約 42 個月或更久、約 44 個月或更久、約 46 個月或更久、約 48 個月或更久、約 50 個月或更久、約 52 個月或更久、約 54 個月或更久、約 56 個月或更久、約 58 個月或更久、約 60 個月或更久、約 62 個月或更久、約 64 個月或更久、約 66 個月或更久、約 68 個月或更久、約 70 個月或更久、約 72 個月或更久、約 74 個月或更久、約 76 個月或更久、約 78 個月或更久、約 80 個月或更久、約 82 個月或更久、約 84 個月或更久、約 86 個月或更久、約 88 個月或更久、約 90 個月或更久、約 92 個月或更久、約 94 個月或更久、約 96 個月或更久、約 98 個月或更久、或約 100 個月或更久時藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。舉例而言，在一些實施例中，該組合物之純度為約 85%或更高，如在約 5°C 下約 36 個月或更久時藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該組合物之純度為約 85%或更高，如在約 5°C 下約 42 個月或更久時藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。在一些實施例中，該組合物之純度為約 85%或更高，如在約 5°C 下約 48 個月或更久時藉由 CE-SDS-NGS (例如 NR CE-SDS-NGS)所評定。

【0215】 該等組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均可經調配以供藉由任何

適合之投與途徑投與。舉例而言，在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以供經靜脈內、皮下、腹膜內或局部投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以供經靜脈內投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以供經皮下投與。

【0216】 前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均可包括防腐劑。在其他實施例中，前述組合物中之任一者均不含防腐劑。

【0217】 前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者均可經調配以便在用等張氯化鈉溶液及/或稀釋劑稀釋之後投與(例如藉由輸注或注射)。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以便在用等張氯化鈉溶液稀釋之後藉由輸注投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以便在用稀釋劑稀釋之後藉由輸注投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配以便在用等張氯化鈉溶液及稀釋劑稀釋之後藉由輸注投與。舉例而言，在一些實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白係藉由輸注僅經稀釋劑(例如處於注射泵中)稀釋之 IL-22 Fc 融合蛋白而投與個體。在其他實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白係藉由輸注經稀釋劑及生理鹽水(例如處於 IV 袋中)稀釋之 IL-22 Fc 融合蛋白而投與個體。在一些實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白係藉由輸注直接稀釋至生理鹽水(例如等張鹽水)中之 IL-22 Fc 融合蛋白而投與個體。在一些實施例中，該等張氯化鈉溶液包括約 0.001% 至約 5% (w/v) NaCl。在一些實施例中，該等張氯化鈉溶液包括約 0.1% 至約 2% (w/v) NaCl。在一些實施例中，該等張氯化鈉溶液包括約 0.5% 至約 1.5% (w/v) NaCl。在一些實施例中，該等張氯化鈉溶液包括約 0.9% (w/v) NaCl。在一些實施例中，該稀釋劑包括緩衝劑、張力劑及/或表面活性劑。本文中所描述之緩衝劑、張力劑及/或表面活性劑中之任一者均可以本文中所描述之任何濃度用於稀釋劑中。在一些實施例中，該稀釋劑

包括以最終濃度計約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖、約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 7.1。

【0218】 在前述組合物(例如醫藥組合物)中任一者之一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白之 Fc 區未經糖基化。在一些實施例中，該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 297 位之胺基酸殘基為 Gly。在一些實施例中，該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 297 位之胺基酸殘基為 Ala。在一些實施例中，該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 299 位之胺基酸殘基為 Ala、Gly 或 Val。在一些實施例中，該 Fc 區包含 IgG1 或 IgG4 之 CH2 及 CH3 結構域。在一些實施例中，該 Fc 區包含 IgG4 之 CH2 及 CH3 結構域。

【0219】 在前述組合物(例如醫藥組合物)中任一者之一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與選自由 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14 及 SEQ ID NO:16 組成之群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%、至少 99% 或 100% 序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 96% 序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 97% 序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 98% 序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 99% 序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10

或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列組成。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列組成。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列組成。在一些實施例中，該 Fc 區未經 N-糖基化。

【0220】 在前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者中，該 IL-22 Fc 融合蛋白可為二聚 IL-22 Fc 融合蛋白。在其他實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白可為單體 IL-22 Fc 融合蛋白。

【0221】 在前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者中，該 IL-22 Fc 融合蛋白可包括人類 IL-22 多肽。在一些實施例中，SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。

【0222】 任何適合之連接子均可用於該等組合物(例如醫藥組合物)中所含之 IL-22 Fc 融合蛋白中。在一些實施例中，該連接子包含胺基酸序列 RVESKYGPP (SEQ ID NO: 44)。在一些實施例中，該連接子由胺基酸序列 RVESKYGPP (SEQ ID NO: 44)組成。

【0223】 在前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者中，該 IL-22 Fc 融合蛋白可結合至 IL-22 受體。在一些實施例中，該 IL-22 受體為人類 IL-22 受體。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白結合至 IL-22R1 及/或 IL-10R2。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白結合至 IL-22R1。在一些實施例中，該人類 IL-22 受體包含由 IL-22R1 多肽及 IL-10R2 多肽組成之異二聚體。在一些實施例中，該

IL-22R1 多肽包含 SEQ ID NO:82 之胺基酸序列且該 IL-10R2 多肽包含 SEQ ID NO:84 之胺基酸序列。

【0224】 作為一個非限制性實例，本發明提供一種醫藥組合物，其包括 IL-22 Fc 融合蛋白及載劑(例如水)，該 IL-22 Fc 融合蛋白包括 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列，其中該醫藥組合物包括以最終濃度計約 5 mM 甲硫胺酸、約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖及約 0.02% (w/v)聚山梨醇酯 20，pH 7.1。

【0225】 在一些實施例中，前述組合物(例如醫藥組合物)中之任一者中所含之 IL-22 Fc 融合蛋白係藉由包括在適合表現該 IL-22 Fc 融合蛋白之條件下培養能夠表現該 IL-22 Fc 融合蛋白之宿主細胞之步驟的方法來產生。在一些實施例中，該方法進一步包括自細胞培養物或培養基獲得該 IL-22 Fc 融合蛋白之步驟。在一些實施例中，該宿主細胞為 CHO 細胞。

【0226】 本文中之組合物(例如包含 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)將以符合良好醫學實務之方式進行調配、定劑量及投與。此情形下之考慮因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別個體之臨床病狀、病症之原因、藥劑之遞送部位、投與方法、投與時程及醫學從業者已知的其他因素。在一個實施例中，該組合物可用於增加易感染或診斷為患有該疾病或疾病病狀之人類個體之存活持續時間。存活持續時間定義為第一次投與藥物至死亡之時間。在一個實施例中，該組合物可用於減輕易感染或診斷為患有該疾病或疾病病狀，例如本文中所描述之任何病症(例如 IBD，例如 UC 或克羅恩氏病)之人類個體之一或多種症狀。

【0227】 醫藥調配物可使用此項技術中已知的標準方法藉由混合具有所要純

度之活性成分與一或多種視情況選用之醫藥學上可接受之載劑來製備(參見例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A. 編(1980)及 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 20 版, A. Gennaro 編, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa), 呈凍乾調配物或水溶液形式。醫藥學上可接受之載劑在所採用之劑量及濃度下一般對接受者無毒, 且包括但不限於: 緩衝劑, 諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸; 抗氧化劑, 包括抗壞血酸及甲硫胺酸; 防腐劑(諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨; 六羥氯銨; 苯紫氯銨、苄索氯銨; 苯酚、丁醇或苯甲醇; 對羥基苯甲酸烷基酯, 諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯; 兒茶酚; 間苯二酚; 環己醇; 3-戊醇; 及間甲酚); 低分子量(少於約 10 個殘基)多肽; 蛋白質, 諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白; 親水性聚合物, 諸如聚乙炔吡咯啉酮; 胺基酸, 諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸; 單醣、二醣及其他碳水化合物, 包括葡萄糖、甘露糖或糊精; 螯合劑, 諸如 EDTA; 糖, 諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇; 成鹽相對離子, 諸如鈉; 金屬錯合物(例如, 鋅-蛋白質錯合物); 及/或非離子表面活性劑, 諸如聚乙二醇(PEG)。本文中之例示性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質藥物分散劑, 諸如可溶性中性-活性透明質酸酶糖蛋白(sHASEGP), 例如人類可溶性 PH-20 透明質酸酶糖蛋白, 諸如 rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 及使用方法, 包括 rHuPH20, 描述於美國專利公開案第 2005/0260186 中及第 2006/0104968 號中。在一個態樣中, sHASEGP 與一或多種額外糖胺聚糖酶(諸如軟骨素酶)組合。

【0228】 視情況, 該調配物含有醫藥學上可接受之鹽, 較佳為氯化鈉且較佳

處於約生理學濃度下。

【0229】 視情況，本發明之調配物可含有醫藥學上可接受之防腐劑。在一些實施例中，該防腐劑濃度介於 0.1% 至 2.0% (典型地 v/v) 之範圍內。適合之防腐劑包括醫藥領域中已知的防腐劑。苯甲醇、苯酚、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯、苯紮氯銨及對羥基苯甲酸丙酯為較佳防腐劑。視情況，本發明之調配物可包括 0.005% 至 0.02% 濃度之醫藥學上可接受之表面活性劑。

【0230】 本文中之調配物亦可在對所治療之特定適應症必需時含有多於一種活性化合物，較佳為具有不會對彼此造成不利影響之互補活性的活性化合物。該等分子以對預定目的有效之量呈組合形式適當地存在。

【0231】 例示性凍乾調配物描述於美國專利第 6,267,958 號中。水性調配物包括美國專利第 6,171,586 號及 WO2006/044908 中所描述之調配物，後一種調配物包括組胺酸乙酸鹽緩衝劑。

【0232】 本文中之調配物亦可在對所治療之特定適應症必需時含有多於一種活性成分，較佳為具有不會對彼此造成不利影響之互補活性的活性成分。舉例而言，可能需要進一步提供類固醇、TNF 拮抗劑或其他抗炎症治療劑。該等活性成分以對預定目的有效之量呈組合形式適當地存在。

【0233】 活性成分可俘獲在例如藉由團聚技術或藉由界面聚合而製備之微膠囊中，例如羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，分別呈膠體藥物遞送系統形式(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或呈巨乳液形式。該等技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A. 編(1980)中。

【0234】 可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有 IL-22 Fc 融合蛋白之固體疏水性聚合物之半滲透基質，該等基質呈成形製品形式，例如膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(甲基丙烯酸 2-羥基乙酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸(美國專利第 3,773,919 號)、L-麩胺酸與 γ -乙基-L-麩胺酸共聚物、不可降解乙烯-乙酸乙烯酯、可降解乳酸-乙醇酸共聚物諸如 LUPRON DEPOT™ (包含乳酸-乙醇酸共聚物及醋酸亮丙瑞林之可注射微球體) 及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。儘管諸如乙烯乙酸乙烯酯及乳酸-乙醇酸之聚合物使得能夠釋放分子超過 100 天，但某些水凝膠在較短時段內釋放蛋白質。當囊封抗體長時間殘留在體內時，其可能由於在 37°C 下暴露於水分而變性或聚集，從而導致生物活性損失及免疫原性可能變化。可設計合理策略以進行穩定，視所涉及之機制而定。舉例而言，若發現聚集機制為經由硫-二硫鍵互換之分子間 S-S 鍵形成，則可藉由修飾巰基殘基、自酸性溶液中凍乾、控制水分含量、使用適當添加劑及開發特定聚合物基質組合物來達成穩定。

【0235】 用於局部投與之醫藥組合物可經調配而例如呈局部凝膠形式。參見例如 US 4,717,717、US 5,130,298、US 5,427,778、US 5,457,093、US 5,705,485、US 6,331,309 及 WO2006/138,468。在某些實施例中，該組合物可在纖維素衍生物存在下進行調配。在某些其他實施例中，該局部調配物可在投與之前用充足緩衝劑或稀釋劑由凍乾調配物復原。在某些實施例中，IL-22 多肽或 IL-22 Fc 融合蛋白經調配以供局部投與在上皮創傷癒合方面有缺陷之個體。在某些特定實施例中，該上皮創傷癒合發生在皮膚中。在某些其他特定實施例中，該個體為在創傷癒合方面有缺陷之人類。在某些其他實施例中，包含本發明之 IL-22 Fc

融合蛋白之局部調配物可用於在內部或外部手術切開之後改良創傷癒合。

【0236】 在本發明之一個實施例中，用於加速、促進或改良創傷癒合之 IL-22 多肽或 IL-22 Fc 融合蛋白呈局部凝膠調配物形式，例如，處於預填充注射器或容器中，或替代地，本發明之化合物可在緊接局部投與患者之前與凝膠基質混合。在某些實施例中，額外治療劑亦並行或相繼經局部投與。亦可視情況使用其他投與途徑，例如藉由任何適合之方法投與，包括但不限於非經腸、經皮下、經腹膜內、經肺內、經腦脊髓、經皮下、經關節內、經滑膜內、經鞘內、經口及經鼻內投與。非經腸輸注包括經肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。

【0237】 典型地，對於創傷癒合，IL-22 Fc 融合蛋白經調配以供位點特異性遞送。當局部施用時，將該 IL-22 Fc 融合蛋白適當地與其他成分，諸如載劑及/或佐劑組合。對該等其他成分之特性並無限制，但其必須在醫藥學上可接受且對其預定投與有效，並且不能降低該組合物之活性成分之活性。適合之媒劑之實例包括含或不含經純化之膠原蛋白之軟膏、乳膏、凝膠、噴霧或懸浮液。該組合物亦可視情況呈液體或半液體形式滲入無菌敷料、經皮貼片、石膏及繃帶中。亦可使用氧化再生纖維素/膠原蛋白基質，例如 PROMOGRAN 基質創傷用繃帶或 PROMOGRAN PRISMA 基質。

【0238】 為了獲得凝膠調配物，可將調配於液體組合物中之 IL-22 多肽或 IL-22 Fc 融合蛋白與有效量之水溶性多醣或合成聚合物混合以形成凝膠(例如，膠凝劑)，諸如與聚乙二醇混合以形成適當黏度之調配物，以便局部施用。可使用之多醣或膠凝劑包括例如纖維素衍生物，諸如醚化纖維素衍生物，包括烷基

纖維素、羥烷基纖維素及烷基羥烷基纖維素，例如甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素；羧甲基纖維素鈉鹽；POE-POP 嵌段聚合物；各種等級之泊洛沙姆 USP；透明質酸；聚丙烯酸，諸如卡波姆(carbopol) 940；澱粉及分級澱粉；瓊脂；海藻酸及海藻酸鹽；阿拉伯樹膠；普魯蘭(pullulan)；瓊脂糖；角叉菜膠；聚葡萄糖；糊精；果聚糖；菊粉；甘露聚糖；木聚糖；阿拉伯聚糖；殼聚糖；糖原；葡萄聚糖；及合成生物聚合物；以及樹膠，諸如三仙膠；瓜爾膠；刺槐豆膠；阿拉伯樹膠；黃蓍膠；及刺梧桐樹膠；以及其衍生物、組合及混合物。在本發明之一個實施例中，本文中之膠凝劑為例如對生物系統呈惰性、無毒、易於製備及/或不過軟或黏，並且不會使其內部所容納之 IL-22 多肽或 IL-22 Fc 融合蛋白不穩定之膠凝劑。

【0239】 在本發明之某些實施例中，該多醣為醚化纖維素衍生物，在另一實施例中為明確定義、經純化且列於 USP 中之纖維素衍生物，例如甲基纖維素及羥烷基纖維素衍生物，諸如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素(均稱為纖維素劑)。在一些實施例中，該多醣為羥乙基甲基纖維素或羥丙基甲基纖維素。

【0240】 可用於凝膠之聚乙二醇典型地為低分子量聚乙二醇與高分子量聚乙二醇之混合物，以獲得適當黏度。舉例而言，當以適當比率混合以獲得糊狀物時，分子量 400-600 之聚乙二醇與分子量 1500 之聚乙二醇之混合物將對此目的有效。

【0241】 術語「水溶性」在應用於多醣及聚乙二醇時意欲包括膠體溶液及分散液。一般而言，纖維素衍生物之溶解度係由醚基之取代度決定，且可用於本

文中之穩定衍生物在纖維素鏈中之每個脫水葡萄糖單元中應具有足量該等醚基以致使該等衍生物具水溶性。至少 0.35 個醚基/脫水葡萄糖單元之醚取代度一般足夠。另外，纖維素衍生物可呈鹼金屬鹽形式，例如 Li 鹽、Na 鹽、K 鹽或 Cs 鹽。

【0242】 在某些實施例中，甲基纖維素用於凝膠中，例如其佔凝膠之約 1-5%、或約 1%、約 2%、約 3%、約 4%或約 5%，且該 IL-22 Fc 融合蛋白係以每 ml 凝膠約 50-2000 μg 、100-2000 μg 或 100-1000 μg 之量存在。在某些實施例中，藉由局部投與用於創傷癒合之 IL-22 Fc 融合蛋白之有效量可為每 cm^2 創傷面積約 25 μg 至約 500 μg 、約 50 μg 至約 300 μg 、約 100 μg 至約 250 μg 、約 50 μg 至約 250 μg 、約 50 μg 至約 150 μg 、約 75 μg 、約 100 μg 、約 125 μg 、約 150 μg 、約 175 μg 、約 200 μg 、約 225 μg 、約 250 μg 、約 300 μg 或約 350 μg 。

【0243】 用於活體內投與之調配物一般為無菌的。無菌可例如藉由經無菌過濾膜進行過濾而容易地實現。

【0244】 本發明提供基於 IL-22 Fc 融合蛋白之治療劑之劑量。舉例而言，視疾病之類型及嚴重程度而定，約 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 15 mg/kg (例如 0.1-20 mg/kg)之多肽為投與個體之初始候選劑量，無論是例如藉由一或多次分開投與或是藉由連續輸注。典型日劑量可介於約 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 100 mg/kg 以上之範圍內，視以上所提及之因素而定。對於在若干天或更久時間內重複投與而言，視病狀而定，該治療持續直至對疾病症狀發生所要抑制。然而，其他劑量方案可能適用。可藉由習知技術及分析法容易地監測此療法之進展。

【0245】 對於預防或治療疾病而言，本發明之多肽(例如 IL-22 Fc 融合蛋白)

之適當劑量(當單獨使用或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)將視欲治療之疾病之類型、多肽之類型、疾病之嚴重程度及病程、多肽是用於預防目的或是治療目的、先前療法、個體之臨床病史及對多肽之反應，以及主治醫師之判斷而定。該多肽係一次性或在一系列治療中適當地投與個體。視疾病類型及嚴重程度而定，約 1 µg/kg 至 20 mg/kg (例如 0.1 mg/kg 至 15 mg/kg)之多肽可為投與個體之初始候選劑量，無論是例如藉由一或多次單獨投與或是藉由連續輸注。視以上所提及之因素而定，一個典型日劑量可介於約 1 µg/kg 至 100 mg/kg 以上之範圍內。對於在若干天或更久時間內重複投與，視病狀而定，該治療一般將持續直至出現對疾病症狀之所要抑制。多肽之一個例示性劑量將處於約 0.05 mg/kg 至約 20 mg/kg 之範圍內。因而，可向個體投與約 0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg、10 mg/kg、12 mg/kg、15 mg/kg 或 20 mg/kg (或其任何組合)之一或多個劑量。在某些實施例中，可向個體投與約 0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、3.0 mg/kg、4.0 mg/kg、5.0 mg/kg、6.0 mg/kg、7.0 mg/kg、8.0 mg/kg、9.0 mg/kg、10 mg/kg、12 mg/kg、15 mg/kg 或 20 mg/kg (或其任何組合)。該等劑量可間歇性地投與，例如，每週、每兩週或每三週(例如，使得該個體接受約二至約二十或例如約六次劑量之多肽)。可投與初始較高負載劑量，繼之以一或多個較低劑量。例示性劑量方案包含投與約 4 mg/kg 之初吸負載劑量，繼之以約 2 mg/kg 之每週維持劑量之抗體。然而，其他劑量方案可能適用。可藉由習知技術及分析法容易地監測此療法之進展。

【0246】 本發明之用於預防或治療心血管疾病或病狀、代謝症候群、急性內毒血症或敗血症、GVHD 或糖尿病之化合物典型地藉由靜脈內注射投與。

【0247】 亦可使用其他投與方法，包括但不限於局部、非經腸、經靜脈內、經皮下、經腹膜內、經肺內、經鼻內、經眼、經眼內、經玻璃體內、經病變內、經腦脊髓內、經關節內、經滑膜內、經鞘內、經口或吸入投與。非經腸輸注包括經肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。另外，根據已知方法將本文中所描述之化合物投與人類個體，例如呈藥團形式經靜脈內投與或在一段時間內連續輸注。

1. 用於組合物中之例示性 IL-22 Fc 融合蛋白

【0248】 任何適合之 IL-22 Fc 融合蛋白均可用於該組合物中。一般而言，該 IL-22 Fc 融合蛋白包括藉由連接子連接至 Fc 區之 IL-22 多肽。美國專利第 9,815,880 號中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白中之任一者均可用於本文中所描述之組合物中，該美國專利係以引用之方式併入本文中。在前述 IL-22 Fc 融合蛋白中任一者之一些實施例中，該 Fc 區未經糖基化。在一些實施例中，該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 297 位之胺基酸殘基為 Gly。在一些實施例中，該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 297 位之胺基酸殘基為 Ala。在一些實施例中，該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 299 位之胺基酸殘基為 Ala、Gly 或 Val。在一些實施例中，該 Fc 區包含 IgG1 或 IgG4 之 CH2 及 CH3 結構域。在一些實施例中，該 Fc 區包含 IgG4 之 CH2 及 CH3 結構域。

【0249】 在前述 IL-22 Fc 融合蛋白中任一者之一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與選自由 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14 及 SEQ ID NO:16 組成之群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%、至少 99%或 100%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 96%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 97%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 98%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列組成。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列組成。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列組成。在一些實施例中，該 Fc 區未經 N-糖基化。

【0250】 前述 IL-22 Fc 融合蛋白中之任一者均可為二聚 IL-22 Fc 融合蛋白。在其他實施例中，前述 IL-22 Fc 融合蛋白中之任一者均可為單體 IL-22 Fc 融合蛋白。

【0251】 前述 IL-22 Fc 融合蛋白中之任一者均可包括人類 IL-22 多肽。在一些實施例中，SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。

【0252】 任何適合之連接子均可用於本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白中。

在一些實施例中，該連接子包含胺基酸序列 RVESKYGPP (SEQ ID NO: 44)。在一些實施例中，該連接子由胺基酸序列 RVESKYGPP (SEQ ID NO: 44)組成。

【0253】 在一些實施例中，本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白中之任一者均結合至 IL-22 受體。在一些實施例中，該 IL-22 受體為人類 IL-22 受體。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白結合至 IL-22RA1 及/或 IL-10R2。在一些實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白結合至 IL-22RA1。

【0254】 在一些實施例中，前述 IL-22 Fc 融合蛋白中之任一者均係藉由包括在適合表現 IL-22 Fc 融合蛋白之條件下培養能夠表現 IL-22 Fc 融合蛋白之宿主細胞之步驟的方法而產生。在一些實施例中，該方法進一步包括自細胞培養物或培養基獲得該 IL-22 Fc 融合蛋白之步驟。在一些實施例中，該宿主細胞為 CHO 細胞。

【0255】 在某些實施例中，本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白中之任一者均結合並誘導 IL-22 受體活性或信號傳導及/或為 IL-22 受體活性促效劑。

【0256】 在另一態樣中，本文中所提供之 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之多肽。在其他實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含相對於參考序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性且含有取代(例如保守取代)、插入或缺失之多肽，但包含該序列之 IL-22 Fc 融合蛋白保留結合 IL-22 受體之能力。在某些實施例中，已在 SEQ ID NO:8、10、12、14、16、24 或 26 中取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，該等取代、插入或缺失出現在 IL-22 以外之區域中

(亦即，Fc 中)。在一些實施例中，該等取代、插入或缺失可處於 IL-22 Fc 融合蛋白之連接子、鉸鏈、CH2 結構域、CH3 結構域中。在某些特定實施例中，Fc 之 C 末端 Lys 殘基缺失。在某些其他實施例中，Fc 之 C 末端 Gly 及 Lys 殘基均缺失。

【0257】 在某些實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代之 IL-22 Fc 融合蛋白變異體。保守取代顯示於表 A 中之「較佳取代」表頭下。更實質性變化提供於表 A 中之「例示性取代」表頭下，且如以下參考胺基酸側鏈類別進一步描述。可將胺基酸取代引入該 IL-22 Fc 融合蛋白中且針對所要活性，例如保留/改良之 IL-22 受體結合、降低之免疫原性或改良之 IL-22 受體信號傳導對產物進行篩檢。

表 A

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	Val ; Leu ; Ile	Val
Arg (R)	Lys ; Gln ; Asn	Lys
Asn (N)	Gln ; His ; Asp, Lys ; Arg	Gln
Asp (D)	Glu ; Asn	Glu
Cys (C)	Ser ; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn ; Glu	Asn
Glu (E)	Asp ; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn ; Gln ; Lys ; Arg	Arg
Ile (I)	Leu ; Val ; Met ; Ala ; Phe ; 正白胺酸 ;	Leu
Leu (L)	正白胺酸 ; Ile ; Val ; Met ; Ala ; Phe	Ile
Lys (K)	Arg ; Gln ; Asn	Arg
Met (M)	Leu ; Phe ; Ile	Leu
Phe (F)	Trp ; Leu ; Val ; Ile ; Ala ; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val ; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr ; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp ; Phe ; Thr ; Ser	Phe

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Val (V)	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正白胺酸	Leu

【0258】 可根據共同側鏈性質對胺基酸進行分組：

- (1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 鹼性：His、Lys、Arg；
- (5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；
- (6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0259】 非保守取代需要將此等類別之一的成員交換為另一類別。

【0260】 鑑定可靶向以進行突變誘發之蛋白質殘基或區域之可用方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，如 Cunningham 及 Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085 中所描述。在此方法中，鑑定殘基或靶殘基群組(例如帶電殘基，諸如 Arg、Asp、His、Lys 及 Glu)且用中性或帶負電胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)置換，以確定蛋白質與其結合搭配物之相互作用是否受影響。可在對初始取代顯示功能敏感性之胺基酸位置上引入其他取代。替代地，或另外地，蛋白質複合物(例如細胞介素-受體複合物)之晶體結構可用於鑑定蛋白質與其結合搭配物之間的接觸點。可靶向或消除作為取代候選物之該等接觸殘基及相鄰殘基。可對變異體進行篩檢以確定其是否含有所要性質。

【0261】 胺基酸序列插入包括長度為一個殘基至含有一百個或更多個殘基之多肽的胺基及/或羧基末端融合體，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。

【0262】 本文中提供編碼 IL-22 Fc 融合蛋白之核酸。在一些實施例中，該核

酸編碼包含 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:24 或 SEQ ID NO:26，較佳 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:16，更佳 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列的 IL-22 Fc 融合蛋白。在某些其他實施例中，該核酸包含 SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:23 或 SEQ ID NO:25 之聚核苷酸序列。在某些特定實施例中，該核酸包含 SEQ ID NO:7 或 SEQ ID NO:11、較佳 SEQ ID NO:7 之聚核苷酸序列。在某些實施例中，該經分離之核酸包含與 SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:23 或 SEQ ID NO:25 之聚核苷酸序列具有至少 80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列一致性之聚核苷酸序列。在某些實施例中，該經分離之核酸包含與 SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:23 或 SEQ ID NO:25 之聚核苷酸序列具有至少 80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列一致性之聚核苷酸序列，其中該經分離之核酸能夠編碼能夠結合至 IL-22R 及/或觸發 IL-22R 活性之 IL-22 Fc 融合蛋白，且其中該 IL-22 Fc 融合蛋白之 Fc 區未經糖基化。在某些實施例中，該經分離之核酸包含與 SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:23 或 SEQ ID NO:25 之聚核苷酸序列具有至少 80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 序列一致性之聚核苷酸序列，其中該經分離之核酸能夠編碼包含 SEQ ID NO:8、10、12 或 14 之胺基酸序列之 IL-22 Fc 融合蛋白。在相關態樣中，本發明提供包含以上所描述之核酸的載體及

包含該載體之宿主細胞。在某些實施例中，該宿主細胞為原核生物細胞或真核生物細胞。在某些特定實施例中，該宿主細胞為原核生物細胞，包括但不限於大腸桿菌細胞。在某些其他實施例中，該宿主細胞為真核生物細胞，包括但不限於 CHO 細胞。在某些實施例中，該宿主細胞包含含有編碼包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列之 IL-22 Fc 融合蛋白之核酸的載體。

a) 糖基化變異體

【0263】 在某些實施例中，改變本文中所提供之 IL-22 Fc 融合蛋白以增加或降低融合蛋白質或其部分(例如融合蛋白質之 Fc 部分)糖基化所達至之程度。可藉由改變胺基酸序列以產生或移除一或多個糖基化位點而便利地實現向蛋白質添加或缺失糖基化位點。

【0264】 在融合蛋白質包含 Fc 區時，可改變與其連接之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之天然抗體典型地包含分支雙觸角寡糖，其一般藉由 N 鍵聯附接至 Fc 區 CH2 結構域之 Asn297。參見例如 Wright 等人, *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡糖可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附接至雙觸角寡糖結構之「莖」中之 GlcNAc 的海藻糖。在一些實施例中，可對抗體或抗體 Fc 區中之寡糖進行修飾，以便產生具有某些經改良之性質的 Fc 變異體。

【0265】 附接至 Fc 區 CH2 結構域之海藻糖之量可藉由計算糖鏈內 Asn297 處之海藻糖之平均量相對於附接至 Asn 297 或 N297 之所有糖結構(例如複合物、雜合體及高甘露糖結構)之總和來確定，如例如藉由如 WO 2008/077546 中所描述之 MALDI-TOF 質譜法所量測。Asn297 係指位於 Fc 區中約 297 位(Fc 區殘基之

EU 編號)之天冬醯胺殘基，然而，由於抗體中之微小序列變異，Asn297 亦可位於 297 位上游或下游約 ± 3 個胺基酸處，亦即，294 位與 300 位之間。該等海藻糖基化變異體可具有改良之 ADCC 功能。參見例如美國專利公開案第 US 2003/0157108 號、第 US 2004/0093621 號。與「去海藻糖基化」或「海藻糖缺乏」抗體變異體相關之出版物之實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki 等人, *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人, *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去海藻糖基化抗體之細胞株之實例包括缺乏蛋白質海藻糖基化之 Lec13 CHO 細胞(Ripka 等人, *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第 US 2003/0157108 A1 號；及 WO 2004/056312 A1，尤其實例 11)及敲除細胞株，諸如 α -1,6-海藻糖基轉移酶基因 *FUT8* 敲除 CHO 細胞(參見例如 Yamane-Ohnuki 等人, *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y. 等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及 WO2003/085107)。

【0266】 進一步提供具有二等分寡糖之抗體變異體，例如，其中附接至抗體 Fc 區之雙觸角寡糖由 GlcNAc 二等分。該等抗體變異體可具有減少之海藻糖基化及/或改良之 ADCC 功能。該等抗體變異體之實例描述於例如 WO 2003/011878、美國專利第 6,602,684 號及 US 2005/0123546 中。亦提供附接至 Fc 區之寡糖中具有至少一個半乳糖殘基之抗體變異體。該等抗體變異體可具有改良之 CDC 功能。

該等抗體變異體描述於例如 WO 1997/30087、WO 1998/58964 及 WO 1999/22764 中。

b) Fc 區變異體

【0267】 在某些實施例中，可將一或多個胺基酸修飾引入本文中所提供之 Fc 融合蛋白質之 Fc 區中，從而產生 Fc 區變異體。Fc 區變異體可包含在一或多個胺基酸位置上包含胺基酸修飾(例如取代)之人類 Fc 區序列(例如，人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)。舉例而言，該鉸鏈可包括 Ser 至 Pro 取代，例如，如胺基酸序列 CPPCP (SEQ ID NO:31)中加粗且加下劃線之 Pro 殘基所示。此種 Ser 至 Pro 取代可增加分子之穩定性。

【0268】 在某些實施例中，本發明設想具有一些而非所有效應子功能，由此使其成為抗體或包含 Fc 區之融合蛋白質之活體內半衰期重要但某些效應子功能(諸如補體及 ADCC)不必要或不利之應用的理想候選物的 Fc 變異體。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以證實 CDC 及/或 ADCC 活性之降低/耗竭。舉例而言，可進行 Fc 受體(FcR)結合分析以確保抗體或 Fc 缺乏 FcγR 結合(因此可能缺乏 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。介導 ADCC 之初細胞 NK 細胞僅表現 FcγRIII，而單核細胞表現 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII。造血細胞上之 FcR 表現彙總於 Ravetch 等人, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第 464 頁之表 3 中。用於評定相關分子之 ADCC 活性之活體外分析之非限制性實例描述於以下文獻中：美國專利第 5,500,362 號(參見例如 Hellstrom 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)及 Hellstrom 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；美國專利第 5,821,337 號(參見 Bruggemann 等人, *J. Exp. Med.*

166:1351-1361 (1987))。替代地，可採用非放射性分析法(參見例如用於流式細胞術之 ACTI™非放射性細胞毒性分析法(CellTechnology, Inc., Mountain View, CA; 及 CYTOTOX 96®非放射性細胞毒性分析法(Promega, Madison, WI)。可用於該等分析之效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。替代地，或另外，可在活體內，例如在諸如 Clynes 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型的動物模型中評定相關分子之 ADCC 活性。亦可進行 C1q 結合分析以證實抗體或 Fc 不能夠結合 C1q 且因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中之 C1q 及 C3c 結合 ELISA。為了評定補體活化，可進行 CDC 分析(參見例如 Gazzano-Santoro 等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg 等人, *Blood* 101:1045-1052 (2003); 及 Cragg 等人, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。亦可使用此項技術中已知的方法來進行 FcRn 結合及活體內清除率/半衰期測定(參見例如 Petkova 等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0269】 具有減弱之效應子功能的抗體包括在 Fc 區殘基 238、265、269、270、297、327 及 329 中之一或多個處具有取代之抗體(美國專利第 6,737,056 號)。該等 Fc 突變異體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中之兩個或更多個處具有取代之 Fc 突變異體，包括殘基 265 及 297 取代為丙胺酸之所謂「DANA」Fc 突變異體(美國專利第 7,332,581 號)。

【0270】 描述對 FcR 具有改良或減弱之結合的某些抗體或 Fc 變異體。(參見例如美國專利第 6,737,056 號；WO 2004/056312；及 Shields 等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0271】 在某些實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白包含具有一或多個減弱 ADCC 之胺基酸取代(例如 Fc 區第 297 位之取代)以移除 N-糖基化位點但保留 FcRn 結合活性之 Fc 變異體(EU 殘基編號)。

【0272】 在一些實施例中，在 Fc 區中進行導致 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)減弱之變化，例如，如美國專利第 6,194,551 號、WO 99/51642 及 Idusogie 等人, *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中所描述。

【0273】 具有增加之半衰期且對負責將母體 IgG 轉移至胎兒(Guyer 等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)；及 Kim 等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))之新生兒 Fc 受體(FcRn)具有增加之半衰期及改良之結合的抗體描述於 US2005/0014934A1 (Hinton 等人)中。彼等抗體包含其中具有改良 Fc 區與 FcRn 之結合的一或多個取代的 Fc 區。該等 Fc 變異體包括在以下 Fc 區殘基 238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434 中之一或多個處具有取代，例如對 Fc 區殘基 434 之取代的彼等 Fc 變異體(美國專利第 7,371,826 號)。

【0274】 關於 Fc 區變異體之其他實例，亦參見 Duncan 及 Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第 5,648,260 號；美國專利第 5,624,821 號；及 WO 94/29351。

c) 經半胱胺酸工程改造之變異體

【0275】 在某些實施例中，可能需要產生經半胱胺酸工程改造之 Fc 融合蛋白，其中抗體 Fc 區之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，經取代之殘基存在於 Fc 之可及位點上。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，從而使反應性

硫醇基位於該 Fc 之可及位點上且可用於使該 Fc 與其他部分(諸如藥物部分或連接子-藥物部分)結合，以產生免疫結合物，如本文中進一步描述。舉例而言，重鏈 Fc 區之 S400 (EU 編號)可經 Cys 取代。參見例如美國專利第 7,521,541 號。

2. 例示性 IL-22 多肽

【0276】 任何適合之 IL-22 多肽均可包括在本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白中。舉例而言，在本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白中之任一者中，IL-22 多肽可包括包含含有 SEQ ID NO:71 之胺基酸序列的多肽(具有內源 IL-22 前導序列之人類 IL-22)或包含與 SEQ ID NO:71 具有至少 80%序列一致性(例如至少 80%、至少 81%、至少 82%、至少 83%、至少 84%、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%序列一致性)之胺基酸序列的多肽。在某些實施例中，該 IL-22 多肽包含含有 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列(無前導序列之人類 IL-22)或包含與 SEQ ID NO:4 具有至少 80%序列一致性(例如至少 80%、至少 81%、至少 82%、至少 83%、至少 84%、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%序列一致性)之胺基酸序列的多肽。在某些實施例中，該 IL-22 多肽包含含有 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。

【0277】 天然 IL-22 分子以及其核酸及多肽序列之製備可藉由熟習此項技術者已知的方法來達成。舉例而言，IL-22 多肽可藉由培養經含 IL-22 核酸之載體轉型或轉染之細胞來產生。固然，設想可採用此項技術中眾所周知的替代方法

來製備 IL-22。舉例而言，IL-22 序列或其部分可藉由使用固相技術進行直接肽合成來產生(參見例如 Stewart 等人, 1969, Solid-Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co., San Francisco, Calif. (1969)；Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85:2149-2154)。活體外蛋白質合成可使用手工技術或藉由自動化來進行。自動合成可例如使用 Applied Biosystems 肽合成儀(Foster City, Calif.)，使用製造商說明來實現。可單獨化學合成 IL-22 之各個部分且使用化學或酶促方法組合以產生全長 IL-22。

【0278】 IL-22 變異體可藉由向編碼天然序列 IL-22 多肽之 DNA 中引入適當核苷酸變化或藉由合成所要 IL-22 多肽來製備。熟習此項技術者應瞭解，胺基酸變化可改變 IL-22 之轉譯後過程，諸如改變糖基化位點之編號或位置或者改變膜錨定特徵。

【0279】 本文中所描述之天然序列 IL-22 多肽中之變化可例如使用例如美國專利第 5,364,934 號中所闡述之關於保守及非保守突變之任何技術及指導來進行。變化可為編碼天然序列或變異體 IL-22 之一或多個密碼子中引起其胺基酸序列與相應天然序列或變異體 IL-22 相比存在變化之取代、缺失或插入。視情況，該變化係藉由在天然序列 IL-22 多肽之一或多個結構域中用任何其他胺基酸取代至少一個胺基酸。可藉由比較 IL-22 序列與同源已知蛋白質分子之序列並且將高同源性區域中之胺基酸序列變化數目減至最少來獲得關於確定可在不會對所要活性造成不利影響之情況下插入、取代或缺失之胺基酸殘基的指導。胺基酸取代可為將一個胺基酸置換為具有類似結構及/或化學性質之另一胺基酸，諸如用絲胺酸置換白胺酸，亦即，保守胺基酸置換的結果。插入或缺失可視情況處於 1

至 5 個胺基酸之範圍內。允許之變化可藉由系統地進行序列中胺基酸之插入、缺失或取代並測試所得變異體之活性來確定，例如，在以下實例中所描述之活體外分析中。

【0280】 在特定實施例中，相關保守取代示於表 A 中之「較佳取代」表頭下。若該等取代引起生物活性變化，則可引入表 A 中指定為例示性取代或如以下參考胺基酸類別進一步描述之更多實質性變化且對產物進行篩檢。

【0281】 本發明之範疇內所包括之 IL-22 多肽之另一種類型共價修飾包括改變多肽之天然糖基化模式。「改變天然糖基化模式」出於本文中之目的欲意謂缺失天然序列 IL-22 中所發現之一或多個碳水化合物部分，及/或添加天然序列 IL-22 中不存在之一或多個糖基化位點，及/或改變與糖基化位點附接之糖殘基之比率及/或組成。

【0282】 多肽之糖基化典型地為 N 連接或 O 連接。添加糖基化位點至 IL-22 多肽可藉由改變胺基酸序列來實現。該變化可例如藉由一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基對天然序列 IL-22 (對於 N 連接之糖基化位點)之添加或取代或者識別序列之添加(對於 O 連接之糖基化位點)來進行。可視情況藉由 DNA 層級上之變化，特定言之藉由使編碼 IL-22 多肽之 DNA 在預選鹼基處突變以便產生將轉譯成所要胺基酸之密碼子來改變 IL-22 胺基酸序列。

【0283】 增加 IL-22 多肽上之碳水化合物部分之數目的另一手段為藉由使糖苷化學或酶促偶聯至多肽。該等方法描述於此項技術中，例如，WO 87/05330 中及 Aplin 等人, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 第 259-306 頁(1981)中。

【0284】 移除 IL-22 多肽上存在之碳水化合物部分可用化學或酶促方式或藉

由編碼充當糖基化標靶之胺基酸殘基之密碼子之突變取代來實現。化學去糖基化技術為此項技術中已知的，並且例如由 Hakimuddin 等人, *Arch. Biochem. Biophys.* 259:52 (1987)及由 Edge 等人, *Anal. Biochem.* 118:131 (1981)描述。可藉由如 Thotakura 等人, *Meth. Enzymol.* 138:350 (1987)所描述使用各種內切糖苷酶及外切糖苷酶來達成多肽上碳水化合物部分之酶促裂解。

【0285】 可使用此項技術中已知的方法進行變化，諸如寡核苷酸介導之(定點)突變誘發、丙胺酸掃描及 PCR 突變誘發。可對所選殖之 DNA 進行定點突變誘發(Carter 等人, 1986, *Nucl. Acids Res.* 13:4331；Zoller 等人, 1987, *Nucl. Acids Res.* 10:6487)、卡匣突變誘發(Wells 等人, 1985, *Gene* 34:315)、限制選擇突變誘發(Wells 等人, 1986, *Philos. Trans. R. Soc. London A* 317:415)或其他已知技術以產生 IL-22 變異 DNA。

【0286】 本文中亦提供 IL-22 多肽之片段。該等片段可在 N 末端或 C 末端截短，或可缺乏內部殘基，例如當與全長天然蛋白質相比時。某些片段缺乏對本發明之 IL-22 多肽之所要生物活性非必需之胺基酸殘基。因此，在某些實施例中，IL-22 多肽之片段為生物學活性的。在某些實施例中，全長 IL-22 片段缺乏 N 末端信號肽序列。

【0287】 天然序列及變異 IL-22 多肽之共價修飾包括在本發明之範疇內。一種類型之共價修飾包括使 IL-22 之靶向性胺基酸殘基與能夠跟該 IL-22 多肽之所選側鏈或者 N 或 C 末端殘基反應的有機衍生化劑反應。利用雙官能試劑之衍生化可用於例如使 IL-22 與非水溶性載體基質或表面交聯，例如，以用於純化抗 IL-22 抗體之方法中。常用交聯劑包括例如 1,1-雙(重氨基-乙醯基)-2-苯乙烷；戊二醛；

N-羥基琥珀醯亞胺酯，例如與 4-疊氨基水楊酸之酯；同雙官能醯亞胺基酯，包括二琥珀醯亞胺基酯，諸如 3,3'-二硫雙(琥珀醯亞胺基丙酸酯)；雙官能馬來醯亞胺，諸如雙-N-馬來醯亞胺基-1,8-辛烷；及諸如甲基-3-[(對疊氨基苯基)-二硫]丙醯亞胺酯之試劑。

【0288】 其他修飾包括麩醯胺醯基及天冬醯胺醯殘基分別脫醯胺化至相應麩胺醯基及天冬胺醯基殘基、脯胺酸及離胺酸之羥基化、絲胺醯基或酥胺醯基殘基之羥基磷酸化、離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之 α -胺基甲基化(T. E. Creighton, 1983, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 第 79-86 頁)、N 末端胺乙醯化及任何 C 末端羧基醯胺化。

【0289】 另一種類型之 IL-22 共價修飾包括將 IL-22 多肽連接至多種非蛋白質聚合物之一，例如聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯，例如以美國專利第 4,640,835 號、第 4,496,689 號、第 4,301,144 號、第 4,670,417 號、第 4,791,192 號或第 4,179,337 號中所闡述之方式。天然序列及變異體 IL-22 亦可以形成包含與另一異源多肽或胺基酸序列融合之 IL-22 (包括 IL-22 之片段)之嵌合分子的方式經修飾。

【0290】 在一個實施例中，此種嵌合分子包含 IL-22 與標籤多肽之融合體，該標籤多肽提供抗標籤抗體可選擇性地結合之抗原決定基。抗原決定基標籤一般位於 IL-22 多肽之胺基或羧基末端。可使用針對標籤多肽之抗體來偵測 IL-22 多肽之該等抗原決定基標籤化形式之存在。此外，提供抗原決定基標籤使得 IL-22 多肽能夠藉由使用抗標籤抗體或結合抗原決定基標籤之另一類型之親和力基質進行親和力純化而容易地純化。各種標籤多肽及其相應抗體在此項技術中為眾所周知的。實例包括聚組胺酸(poly-his)或聚組胺酸-甘胺酸(poly-his-gly)標籤；流感 HA 標籤多肽及其抗體 12CA5 (Field 等人, 1988, *Mol. Cell. Biol.*, 8:2159-2165)；

c-myc 標籤及其 8F9、3C7、6E10、G4 及 9E10 抗體(Evan 等人, 1985, *Mol. Cell. Biol.* 5:3610-3616)及單純疱疹病毒糖蛋白 D (gD)標籤及其抗體(Paborsky 等人, 1990, *Protein Engineering* 3(6):547-553)。其他標籤多肽包括 Flag 肽(Hopp 等人, 1988, *BioTechnology* 6:1204-1210)；KT3 抗原決定基肽(Martin 等人, 1992, *Science* 255:192-194)；微管蛋白抗原決定基肽(Skinner 等人, 1991, *J. Biol. Chem.* 266:15163-15166)；及 T7 基因 10 蛋白肽標籤(Lutz-Freyermuth 等人, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:6393-6397)。

【0291】 在另一實施例中，該嵌合分子可包含 IL-22 多肽或其片段與免疫球蛋白或免疫球蛋白之特定區域之融合體。對於嵌合分子之二價形式，此種融合體可為 IgG 分子之 Fc 區。此等融合多肽為組合異源蛋白質(「黏附蛋白」)之結合特異性與免疫球蛋白恆定域之效應子功能的抗體樣分子，且通常稱為免疫黏附蛋白。在結構上，免疫黏附蛋白包含 IL-22 或其變異體之胺基酸序列與免疫球蛋白恆定域序列之融合體。免疫黏附蛋白分子之黏附蛋白部分典型地為至少包含受體或配位體之結合位點的連續胺基酸序列。免疫黏附蛋白中之免疫球蛋白恆定域序列可獲自任何免疫球蛋白，諸如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 亞型、IgA (包括 IgA1 及 IgA2)、IgE、IgD 或 IgM。在某些實施例中，IL-22 Fc 融合蛋白展現經修飾之效應因子活性。

【0292】 可使 IL-22 多肽或其片段例如與免疫球蛋白重鏈恆定區序列融合，以產生 IL-22-Ig 融合蛋白(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)。IL-22 多肽可為人類或鼠類 IL-22。免疫球蛋白重鏈恆定區序列可為人類或鼠類免疫球蛋白重鏈恆定區。

B. 製造供用於組合物中之 IL-22 Fc 融合蛋白之方法

【0293】 本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白可藉由任何適合之方法製備，例如，培養經含有編碼 IL-22 Fc 融合蛋白、其片段或變異體之核酸的載體轉型或轉染之細胞。亦提供包含任何此種載體之宿主細胞。可使用任何適合之宿主細胞，例如哺乳動物細胞(例如 CHO 細胞)、大腸桿菌或酵母。進一步提供產生本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白中之任一者的方法，且一般而言，包括在適合表現所要 IL-22 Fc 融合蛋白之條件下培養宿主細胞且回收並視情況自細胞培養物中純化出所要 IL-22 Fc 融合蛋白。舉例而言，可使用美國臨時專利申請案第 62/622,762 號中所描述之方法中之任一種，該美國臨時專利申請案係以引用之方式整體併入。

【0294】 用本文中所描述之表現或選殖載體對宿主細胞進行轉染或轉型以用於 IL-22 多肽產生，且在視情況經修飾之習知營養培養基中培養，以誘導啟動子、選擇轉型子或擴增編碼所要序列之基因。熟習此項技術者可在不過度實驗之情況下選擇培養條件，諸如培養基、溫度、pH 及其類似條件。一般而言，用於使細胞培養物之生產率最大化之原理、方案及實用技術可見於以下文獻中：Mammalian Cell Biotechnology: A Practical Approach, M. Butler 編, (IRL Press, 1991)；及 Sambrook 等人, *同上*。

【0295】 轉染方法為一般熟練技術人員已知的，藉由 CaPO_4 及電穿孔。視所使用之宿主細胞而定，使用對該等細胞適當之標準技術進行轉型。如 Sambrook 等人, *同上* 中所描述之採用氯化鈣之鈣處理或電穿孔一般用於原核生物或含有實質性細胞壁屏障之其他細胞。如 Shaw 等人, *Gene*, 23:315 (1983) 及 1989 年 6 月 29 日公開之 WO 89/05859 所描述，用根癌土壤桿菌感染用於對某些植物細胞

進行轉型。對於無該等細胞壁之哺乳動物細胞，可採用 Graham 及 van der Eb, *Virology*, 52:456-457 (1978)之磷酸鈣沈澱法。哺乳動物細胞宿主系統轉型之一般態樣已描述於美國專利第 4,399,216 號中。轉型至酵母中典型地根據 Van Solingen 等人, *J. Bact*, 130:946 (1977)及 Hsiao 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 76:3829 (1979)之方法來進行。然而，亦可使用引入 DNA 至細胞中之其他方法，諸如藉由核顯微注射、電穿孔、與完整細胞之細菌原生質體融合或聚陽離子，例如聚凝胺、聚鳥胺酸。關於對哺乳動物細胞進行轉型之各種技術，參見 Keown 等人, *Methods in Enzymology*, 185:527-537 (1990)及 Mansour 等人, *Nature*, 336:348-352 (1988)。

【0296】 可自培養基或自宿主細胞溶解物中回收本發明之重組表現多肽。以下程序為例示性適合純化程序：藉由在離子交換管柱上進行分級；乙醇沈澱；逆相 HPLC；在二氧化矽上或陽離子交換樹脂(諸如 DEAE)上層析；層析聚焦；SDS-PAGE；硫酸銨沈澱；使用例如 Sephadex G-75 進行凝膠過濾；用於移除諸如 IgG 之污染物之蛋白 A 瓊脂糖管柱；及用於結合本發明之多肽之抗原決定基標籤化形式之金屬螯合管柱。可採用各種蛋白質純化方法且該等方法為此項技術中已知的並且描述於例如 Deutscher, *Methods in Enzymology*, 182 (1990)；Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, Springer-Verlag, New York (1982)中。所選擇之純化步驟將視例如所使用之產生方法之性質及所產生之特定多肽而定。

【0297】 可採用此項技術中眾所周知的替代方法來製備本發明之多肽。舉例而言，編碼多肽或其部分之序列可藉由使用固相技術進行直接肽合成來產生(參見例如 Stewart 等人, 1969, *Solid-Phase Peptide Synthesis*, W.H. Freeman Co., San

Francisco, CA ; Merrifield, J. 1963, *Am. Chem. Soc.*, 85:2149-2154)。活體外蛋白質合成可使用手工技術或藉由自動化來進行。自動合成可例如使用 Applied Biosystems 肽合成儀(Foster City, CA)，使用製造商說明來實現。可單獨化學合成本發明多肽或其部分之各個部分並使用化學或酶促方法組合以產生全長多肽或其部分。

【0298】 在其他實施例中，本發明提供包含與異源多肽或胺基酸序列融合之本文中所描述之多肽中之任一者的嵌合分子。該等嵌合分子之實例包括但不限於與抗原決定基標籤序列或免疫球蛋白 Fc 區融合之本文中所描述之多肽中之任一者。

【0299】 適用於在本文中之載體中選殖或表現 DNA 之宿主細胞包括原核生物、酵母或高級真核生物細胞。適合之原核生物包括但不限於真細菌，諸如革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物體，例如腸桿菌科，諸如大腸桿菌。各種大腸桿菌菌株可公開獲得，諸如大腸桿菌 K12 菌株 MM294 (ATCC 31,446)、大腸桿菌 X1776 (ATCC 31,537)；大腸桿菌菌株 W3110 (ATCC 27,325)及 K5 772 (ATCC 53,635)。

【0300】 除原核生物以外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物亦為適用於 IL-22 編碼之載體的選殖或表現宿主。釀酒酵母為常用低級真核生物宿主微生物。

【0301】 適用於表現糖基化 IL-22 之宿主細胞來源於多細胞生物體。無脊椎動物細胞之實例包括昆蟲細胞，諸如果蠅 S2 及夜蛾 Sf9，以及植物細胞。可用哺乳動物宿主細胞株之實例包括中國倉鼠卵巢(CHO)及 COS 細胞。更特定實例包

括藉由 SV40 轉型之猴腎 CV1 細胞(COS-7, ATCC CRL 1651); 人類胚胎腎細胞(經次選殖以供在懸浮液培養基中生長之 293 或 293 細胞, Graham 等人, J. Gen Virol., 36:59 (1977)); 中國倉鼠卵巢細胞/-DHFR (CHO, Urlaub 及 Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216 (1980)); 小鼠足細胞(TM4, Mather, Biol. Reprod., 23:243-251 (1980)); 人類肺細胞(W138, ATCC CCL 75); 人類肝臟細胞(Hep G2, HB 8065); 及小鼠乳房腫瘤細胞(MMT 060562, ATCC CCL51)。認為適當宿主細胞之選擇在熟習此項技術者之能力範圍內。

【0302】 可將編碼 IL-22 之核酸(例如 cDNA 或基因組 DNA)插入可複製載體中以用於克隆(擴增 DNA)或用於表現。各種載體可公開獲得。載體可例如呈質體、黏質體、病毒粒子或噬菌體形式。可藉由多種程序將適當核酸序列插入載體中。一般而言, 使用此項技術中已知的技術將 DNA 插入適當限制內切核酸酶位點中。載體組分一般包括但不限於信號序列、複製起點、一或多個標記基因、增強子元件、啟動子及轉錄終止序列中之一或多個。含有此等組分中之一或多種之適合載體之構築採用熟練技術人員已知的標準連接技術。

【0303】 IL-22 多肽不僅可直接重組產生, 而且可作為與異源多肽之融合多肽, 該異源多肽可為信號序列或在成熟蛋白質或多肽之 N 末端具有特異性裂解位點之其他多肽, 以及 IL-22 Fc 融合蛋白。一般而言, 該信號序列可為載體之組分, 或其可為插入該載體中之 IL-22 DNA 之一部分。信號序列可為例如選自鹼性磷酸酶、青黴素酶、lpp 或熱穩定腸毒素 II 前導序列之原核生物信號序列。對於酵母分泌而言, 該信號序列可為例如酵母轉化酶前導序列、 α 因子前導序列(包括酵母屬及克盧費氏酵母屬 α -因子前導序列, 後者描述於美國專利第 5,010,182 號

中)，或酸性磷酸酶前導序列、白色念珠菌葡萄糖澱粉酶前導序列(1990年4月4日公開之EP362,179)或1990年11月15日公開之WO 90/13646中所描述之信號。在哺乳動物細胞表現中，哺乳動物信號序列可用於指導蛋白質分泌，例如來自相同或相關物種之分泌多肽之信號序列，以及病毒分泌前導序列。

【0304】 表現載體及選殖載體兩者均含有使載體能夠在一或多種個所選宿主細胞中複製之核酸序列。對於各種細菌、酵母及病毒而言，該等序列為眾所周知的。質體 pBR322 之複製起點適用於大部分革蘭氏陰性細菌，2:質體起點適用於酵母，且各種病毒起點(SV40、多瘤、腺病毒、VSV 或 BPV)可用於在哺乳動物細胞中選殖載體。

【0305】 表現及選殖載體典型地將含有選擇基因，亦稱為選擇標記物。典型選擇基因編碼如下蛋白質：(a)賦予針對抗生素或其他毒素(例如安比西林、新黴素、胺甲喋呤或四環素)之抗性；(b)補充營養缺陷；或(c)提供不可得自複合物培養基之重要營養物質，例如桿菌之編碼 D-丙胺酸消旋酶之基因。

【0306】 哺乳動物細胞之適合選擇標記物之實例為能夠鑑定勝任攝取 IL-22 核酸之細胞的標記物，諸如 DHFR 或胸苷激酶。當採用野生型 DHFR 時，適當宿主細胞為如 Urlaub 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216 (1980)所描述而製備並增殖之缺乏 DHFR 活性之 CHO 細胞株。用於酵母之適合選擇基因為酵母質體 YRp7 中所存在之 trp1 基因(參見例如 Stinchcomb 等人, Nature, 282:39(1979)；Kingsman 等人, Gene, 7:141 (1979)；Tschemper 等人, Gene, 10:157 (1980))。trp1 基因為缺乏在色胺酸中生長之能力的酵母突變株，例如 ATCC 第 44076 號或 PEP4-1 提供選擇標記物(Jones, Genetics, 85:12 (1977))。

【0307】 表現及選殖載體通常含有與 IL-22 核酸序列可操作地連接以指導 mRNA 合成之啟動子。各種潛在宿主細胞識別之啟動子為眾所周知的。適用於原核生物宿主之啟動子包括正交-內鹼胺酶及乳糖啟動子系統(參見例如 Chang 等人, Nature, 275:615 (1978); Goeddel 等人, Nature, 281:544 (1979))、鹼性磷酸酶、色胺酸(trp)啟動子系統(參見例如 Goeddel, Nucleic Acids Res., 8:4057 (1980); EP 36,776)及雜合啟動子, 諸如 tac 啟動子(參見例如 deBoer 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80:21-25 (1983))。用於細菌系統之啟動子亦將含有可操作地連接至編碼 IL-22 之 DNA 的夏因-達爾加諾(Shine-Dalgarno; S.D.)序列。

【0308】 用於酵母宿主之適合啟動子序列之實例包括 3-磷酸甘油酸激酶啟動子(參見例如 Hitzeman 等人, J. Biol. Chem, 255:2073 (1980))或其他糖解酶(參見例如 Hess 等人, J. Adv. Enzyme Reg., 7:149 (1968); Holland, Biochemistry, 17:4900 (1978)), 諸如烯醇酶、甘油醛-3-磷酸脫氫酶、己糖激酶、丙酮酸脫羧酶、磷酸果糖激酶、葡萄糖-6-磷酸異構酶、3-磷酸甘油酸變位酶、丙酮酸激酶、磷酸丙糖異構酶、磷酸葡萄糖異構酶及葡萄糖激酶。

【0309】 其他酵母啟動子為具有轉錄受生長條件控制之額外優勢之誘導型啟動子, 為醇脫氫酶 2、異細胞色素 C、酸性磷酸酶、與氮代謝相關之降解酶、金屬硫蛋白、甘油醛-3-磷酸脫氫酶以及負責麥芽糖及半乳糖利用之酶的啟動子區。適合用於酵母表現之載體及啟動子進一步描述於 EP 73,657 中。

【0310】 舉例而言, 藉由自諸如多形瘤病毒、禽痘病毒(1989 年 7 月 5 日公開之 UK 2,211,504)、腺病毒(諸如腺病毒 2)、牛乳頭狀瘤病毒、禽肉瘤病毒、巨細胞病毒、逆轉錄病毒、B 型肝炎病毒及猿猴病毒 40 (SV40)之病毒之基因組、自

異源哺乳動物啟動子(例如肌動蛋白啟動子或免疫球蛋白啟動子)及自熱休克啟動子獲得之啟動子來控制哺乳動物宿主細胞中自載體進行之 IL-22 轉錄，其限制條件為該等啟動子與宿主細胞系統相容。

【0311】 可藉由將增強子序列插入載體中來增加高級真核生物對編碼 IL-22 多肽之 DNA 之轉錄。增強子為 DNA 之順式作用元件，通常為約 10 至 300 bp，作用於啟動子以增加其轉錄。現已知許多增強子序列來自哺乳動物基因(球蛋白、彈性蛋白酶、白蛋白、 α -胎蛋白及胰島素)。然而，典型地，將使用來自真核生物細胞病毒之增強子。實例包括複製起點後側之 SV40 增強子(bp 100-270)、巨細胞病毒早期啟動子增強子、複製起點後側之多瘤增強子及腺病毒增強子。增強子可在 IL-22 編碼序列之 5'或 3'位置剪接至載體中，但較佳位於啟動子之 5'位點處。

【0312】 用於真核生物宿主細胞(酵母、真菌、昆蟲、植物、動物、人類或來自其他多細胞生物體之有核細胞)之表現載體亦將含有終止轉錄及穩定 mRNA 所必需之序列。該等序列通常可得自真核生物或病毒 DNA 或 cDNA 之 5'及偶爾地 3'非轉譯區。此等區域含有在編碼 IL-22 之 mRNA 之非轉譯部分中轉錄為聚腺苷酸化片段之核苷酸區段。

【0313】 適合改適以便在重組脊椎動物細胞培養物中合成 IL-22 之其他方法、載體及宿主細胞描述於 Gething 等人, *Nature*, 293:620-625 (1981)；Mantei 等人, *Nature*, 281:4046 (1979)；EP 117,060；及 EP 117,058 中。

【0314】 可例如基於本文中所提供之序列，藉由習知南方印漬術、用於 mRNA 轉錄進行定量之北方印漬術(參見例如 Thomas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*,

77:5201-5205 (1980))、墨點印漬術(DNA 分析)或原位雜交，使用經適當標記之探針直接量測樣品中之基因擴增及/或表現。替代地，可採用能識別特定雙鏈體，包括 DNA 雙鏈體、RNA 雙鏈體及 DNA-RNA 雜合雙鏈體或 DNA-蛋白質雙鏈體之抗體。又可標記該等抗體，並且可在雙鏈體結合至表面之情況下進行分析，以便在表面上形成雙鏈體後，可偵測結合至雙鏈體之抗體之存在。

【0315】 替代地，可藉由免疫學方法量測基因表現，諸如細胞或組織切片之免疫組織化學染色及細胞培養物或體液之分析，以直接定量基因產物之表現。可用於免疫組織化學染色及/或樣品流體分析之抗體可為單株抗體或多株抗體，並且可在任何哺乳動物中製備。便利地，可製備針對天然序列 IL-22 多肽或針對基於本文中所提供之 DNA 序列之合成肽或針對與 IL-22 DNA 融合並編碼特定抗體抗原決定基之外源序列的抗體。

【0316】 可自培養基或宿主細胞溶解物中回收 IL-22 Fc 融合蛋白。若與膜結合，則其可使用適合之清潔劑溶液(例如 TRITON® X-100)或藉由酶促裂解使其自膜釋放。可藉由各種物理或化學手段，諸如冷凍解凍循環、音波處理、機械破壞或細胞溶解劑來破壞用於表現 IL-22 之細胞。

【0317】 可能需要自重組細胞蛋白質或多肽中純化 IL-22 Fc 融合蛋白。以下程序為例示性適合純化程序：藉由在離子交換管柱上進行分級；乙醇沈澱；逆相 HPLC；在二氧化矽上或陽離子交換樹脂(諸如 DEAE)上層析；層析聚焦；SDS-PAGE；硫酸銨沈澱；使用例如 Sephadex G-75 進行凝膠過濾；用於移除諸如 IgG 之污染物之蛋白 A 瓊脂糖管柱；及用於結合 IL-22 多肽之抗原決定基標籤化形式之金屬螯合管柱。可採用各種蛋白質純化方法且該等方法為此項技術中

已知的並且描述於例如 Deutscher, *Methods in Enzymology*, 182 (1990); Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, Springer-Verlag, New York (1982)中。所選擇之純化步驟將視例如所使用之產生方法之性質及所產生之特定 IL-22 而定。以上所描述之一般方法亦可應用於製備 IL-2 Fc 融合蛋白。

【0318】 類似地，IL-22 Fc 融合蛋白可使用重組方法及組合物產生，如例如以下文獻中所描述：*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook 等人, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press)；及 *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications* (Innis 等人, 1990. Academic Press, San Diego, CA)。在一個實施例中，提供編碼本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白的經分離之核酸。在另一實施例中，提供包含此種核酸之一或多種載體(例如表現載體)。在另一實施例中，提供包含此種核酸之宿主細胞。在一個此種實施例中，宿主細胞包含(例如經轉型而具有)含有編碼包含 IL-22 Fc 融合蛋白之胺基酸序列之核酸的載體。在某些實施例中，該載體為表現載體。在一個實施例中，該宿主細胞為真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴樣細胞(例如，Y0、NS0、Sp20 細胞)。在一個實施例中，提供製造 IL-22 Fc 融合蛋白之方法，其中該方法包括在適於表現該 Fc 融合蛋白之條件下培養包含如以上所提供之編碼該 IL-22 Fc 融合蛋白之核酸的宿主細胞，及視情況自該宿主細胞(或宿主細胞培養物)中回收該 Fc 融合蛋白。

【0319】 關於 IL-22 Fc 融合蛋白之重組產生，分離出編碼 Fc 融合蛋白之核酸(例如，如本文中所描述)且插入一或多種載體中以便在宿主細胞中進行進一步選殖及/或表現。可容易地分離此種核酸且使用習知程序(例如，藉由使用能夠特異性結合至編碼該融合蛋白之基因的寡核苷酸探針)來定序。在某些實施例中，當

製備 IL-22 Fc 融合蛋白時，可使編碼 IL-22 多肽或其片段之核酸在恆定域上之規定位置處連接至編碼免疫球蛋白恆定域序列之核酸，以便在 IL-22 之 C 末端產生 Fc 融合；然而，N 末端融合亦為可能的。

【0320】 作為構築 IL-22 Fc 融合蛋白之一個實例，在編碼 IL-22 之 DNA 之 3' 端處或近端及在編碼成熟多肽 N 末端之 DNA 處或附近之點(在設想使用不同的前導序列時)或在 IL-22 全長蛋白之 N 末端編碼區處或近端(在採用天然信號時)藉由限制酶裂解編碼 IL-22 之 DNA。隨後容易地將此 DNA 片段插入編碼免疫球蛋白輕鏈或重鏈恆定區之 DNA 中且在必要時藉由缺失突變誘發進行定製。較佳地，當融合蛋白意欲用於針對人類之活體內療法時，此為人類免疫球蛋白。

【0321】 在一些實施例中，該 IL-22 免疫球蛋白嵌合體組裝為單體、異源多聚體或同源多聚體、或二聚體或四聚體。一般而言，此等組裝免疫球蛋白將具有已知單元結構，如以下諸圖所表示。基礎四鏈結構單元為存在 IgG、IgD 及 IgE 之形式。四鏈單元在較高分子量免疫球蛋白中重複；IgM 一般作為由二硫鍵維持在一起之基礎四鏈單元之五聚體存在。IgA 球蛋白及偶爾地 IgG 球蛋白亦可呈多聚體形式存在於血清中。在多聚體之情況下，各四鏈單元可能相同或不同。亦參見 Capon 等人之美國專利第 5,116,964 號，該專利係以引用之方式整體併入本文中。

【0322】 編碼免疫球蛋白輕鏈或重鏈恆定區之 DNA 為已知的，或可容易地得自 cDNA 文庫，或進行合成。參見例如 Adams 等人, *Biochemistry* 19:2711-2719 (1980); Gough 等人, *Biochemistry* 19:2702-2710 (1980); Dolby 等人, *P.N.A.S. USA*, 77:6027-6031 (1980); Rice 等人, *P.N.A.S USA* 79:7862-7865 (1982); Falkner 等人,

Nature 298:286-288 (1982); 及 Morrison 等人, Ann. Rev. Immunol. 2:239-256 (1984)。
本文中提供編碼具有內源前導序列之人類 IL-22 的 DNA 序列(SEQ ID NO:70)。
編碼已知或可容易地得自 cDNA 文庫之其他所要結合搭配物的 DNA 序列適用於
實踐本發明。

【0323】 將編碼本發明之 IL-22 Fc 融合蛋白之 DNA 轉染至宿主細胞中以供表現。若需要多聚體，則用編碼組成該多聚體之各鏈之 DNA 對宿主細胞進行轉型，其中宿主細胞最佳選擇為能夠以所要方式組裝多聚體之諸鏈。若宿主細胞在轉染前產生免疫球蛋白，則僅需要用與輕鏈或與重鏈融合之結合搭配物進行轉染以產生異源抗體。前述具有一或多個攜帶結合搭配物結構域之臂及一或多個攜帶伴隨可變區之臂的免疫球蛋白引起對結合搭配物配位體及對抗原或治療部分之雙重特異性。多個共轉型細胞用於以上所描述之重組方法以產生具有多種特異性之多肽，諸如以上所論述之異源四聚免疫球蛋白。

【0324】 儘管本發明之免疫黏附素中不需要存在免疫球蛋白輕鏈，但可能存在與 IL-22 免疫球蛋白重鏈融合多肽共價締合之免疫球蛋白輕鏈。在此種情況下，編碼免疫球蛋白輕鏈之 DNA 典型地與編碼 IL-22 免疫球蛋白重鏈融合蛋白之 DNA 共同表現。在分泌後，雜合重鏈及輕鏈將共價締合，從而提供包含兩個二硫鍵連接之免疫球蛋白重鏈-輕鏈對之免疫球蛋白樣結構。適用於製備該等結構之方法揭示於例如 1989 年 3 月 28 日頒予之美國專利第 4,816,567 號中。適用於選殖或表現靶蛋白編碼載體之宿主細胞包括本文所述之原核生物或真核生物細胞。舉例而言，可在細菌中產生 IL-22 Fc 融合蛋白，尤其當糖基化及 Fc 效應子功能不被需要或不利時。關於在細菌中表現多肽，參見例如美國專利第 5,648,237

號、第 5,789,199 號及第 5,840,523 號。亦參見 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第 248 卷(B.K.C. Lo 編, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第 245-254 頁，其描述在大腸桿菌中表現抗體片段。在表現之後，可自細菌細胞漿中分離該 Fc 融合蛋白(處於可溶性部分中)且可進行進一步純化。如實例部分中所例示，其他純化方法包括但不限於使用蛋白 A 管柱進行純化。

【0325】 除原核生物以外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物亦為適合之選殖或表現宿主，包括糖基化途徑已「人類化」從而產生具有部分或完全人類糖基化模式之抗體的真菌及酵母菌株。參見 Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；及 Li 等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0326】 適合表現糖基化蛋白之宿主細胞亦來源於多細胞生物體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物細胞及昆蟲細胞。已鑑定眾多可與昆蟲細胞聯合使用，尤其用於轉染草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞之桿狀病毒株。

【0327】 植物細胞培養物亦可用作宿主。參見例如美國專利第 5,959,177 號、第 6,040,498 號、第 6,420,548 號、第 7,125,978 號及第 6,417,429 號(描述用於在轉殖基因植物中產生抗體之 PLANTIBODIES™技術)。

【0328】 脊椎動物細胞亦可用作宿主。舉例而言，適於在懸浮液中生長之哺乳動物細胞株可能有用。可用哺乳動物宿主細胞株之其他實例為藉由 SV40 轉型之猴腎 CV1 細胞株(COS-7)；人類胚胎腎細胞株(如例如 Graham 等人, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)中所描述之 293 或 293 細胞)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠足細胞(如例如 Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)中所描述之 TM4 細胞)；猴腎細胞

(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；布法羅大鼠肝細胞(BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝臟細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；如例如 Mather 等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)中所描述之 TRI 細胞；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR-CHO 細胞(Urlaub 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，諸如 Y0、NS0 及 Sp2/0。關於適用於抗體產生之某些哺乳動物宿主細胞株之綜述，參見例如 Yazaki 及 Wu, *Methods in Molecular Biology*, 第248 卷(B.K.C. Lo 編, Humana Press, Totowa, NJ), 第 255-268 頁(2003)。

C. 分析法

【0329】 本文中所提供之組合物(例如醫藥組合物)或其組分可藉由此項技術中已知的各種分析法來鑑定、篩檢或表徵其物理/化學性質及/或生物活性。

1. 結合分析法及其他分析法

【0330】 在一個態樣中，測試 IL-22 Fc 融合蛋白之受體結合活性，例如藉由已知方法，諸如 ELISA、西方印漬分析、Scatchard 之細胞表面結合、表面電漿子共振。在另一態樣中，可使用競爭分析法來鑑定與 IL-22 Fc 融合蛋白競爭結合 IL-22 受體之抗體。在另一態樣中，本發明之 IL-22 Fc 融合蛋白可用於偵測生物樣品中所存在之 IL-22 受體或 IL22 結合蛋白(可溶性受體)之存在或量。在另一態樣中，本發明之 IL-22 Fc 融合蛋白可用於偵測生物樣品中所存在之 IL-22 受體之存在或量。在某些實施例中，首先用非特異性同型對照抗體阻斷生物樣品以使樣品中之任何 Fc 受體飽和。例示性分析法描述於以下實例中(例如，效能分析

描述於實例 1 中)。

2. 活性分析

【0331】 在一個態樣中，提供用於鑑定組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)之生物活性的分析法。組合物(例如，醫藥組合物)中之 IL-22 多肽或 IL-22 Fc 融合蛋白之生物活性可包括例如與 IL-22 受體結合、刺激 IL-22 信號傳導，以及誘導 STAT3、RegIII 及/或 PancrePAP 表現。此外，在心血管疾病或病狀之情況下，生物活性可包括影響動脈粥樣硬化斑之形成，尤其抑制動脈粥樣硬化斑形成之形成。可藉由一般熟習此項技術者已知的任何適合成像方法來評定對斑形成之抑制。

3. 穩定性分析

【0332】 在一個態樣中，提供用於確定組合物之穩定性的分析法。舉例而言，組合物(例如，醫藥組合物)可用多種不同的方式進行定性及/或定量評估，包括評估聚集體形成(例如，使用粒徑排阻層析法、藉由量測混濁度，及/或藉由目視檢查)；評估 ROS 形成(例如，藉由使用光應力分析或 2,2'-偶氮雙(2-甲脒基丙烷)二鹽酸鹽(AAPH)應力分析)；蛋白質之特定胺基酸殘基之氧化(例如，IL-22 Fc 融合蛋白之 Met 殘基)；藉由使用陽離子交換層析、影像毛細管等電聚焦(icIEF)或毛細管區電泳來評定電荷異質性；胺基末端或羧基末端序列分析；質譜分析；用於比較還原多肽及完整多肽(例如，IL-22 Fc 融合蛋白)之 SDS-PAGE 分析；肽圖(例如，胰蛋白酶或 LYS-C)分析；評估蛋白質之生物活性或靶結合功能(例如，IL-22 Fc 融合蛋白與 IL-22 受體之結合)；及其類似方式。不穩定性可包括以下任一或多項：聚集、脫醯胺化(例如，Asn 脫醯胺化)、氧化(例如，Met 氧化及/或

Trp 氧化)、異構化(例如, Asp 異構化)、剪切/水解/片段化(例如, 銹鏈區片段化)、琥珀醯亞胺形成、未配對半胱胺酸、N 末端延伸、C 末端處理、糖基化差異及其類似物。以下實施例, 例如實例 1 及實例 3 中描述例示性分析法。

D. 用於組合物中之結合物

【0333】 本發明亦提供組合物(例如醫藥組合物), 該等組合物包括包含本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白與供偵測、調配、半衰期延長、緩解免疫原性或組織滲透用之一或多種試劑結合的結合物。例示性結合包括但不限於 PEG 化及附接至放射性同位素。

【0334】 在另一實施例中, 結合物包含如本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白與放射性原子結合而形成之放射性結合物。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 及 Lu 放射性同位素。當放射性結合物用於偵測時, 其可包含用於閃爍研究之放射性原子, 例如 tc99m 或 I123 , 或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱為磁共振成象, MRI)之自旋標記物, 諸如碘-123、碘-131、銻-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵。

E. 治療方法及組合物之用途

【0335】 本文中所提供之任何組合物(例如醫藥組合物)均可用於治療方法及用途, 例如以下所描述之治療方法及用途中之任一種中。

a) 炎症性腸病

【0336】 在一個態樣中, 提供用作藥物之組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)。在其他態樣中, 提供用於治療 IBD (包括 UC 及 CD)之組合物(例

如包含 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)。在某些實施例中，提供用於治療方法中之組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)。在某些實施例中，本發明提供用於治療患有 UC 或 CD 之個體之方法中的組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)，該方法包括向該個體投與有效量之 IL-22 Fc 融合蛋白。在一個此種實施例中，該方法進一步包括向該個體投與有效量之至少一種額外治療劑，例如，如以下所描述。在其他實施例中，本發明提供用於增強上皮增殖、分化及/或遷移之組合物(例如，包含 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)。在某些特定實施例中，該上皮組織為腸上皮組織。在某些實施例中，本發明提供用於增強個體之上皮增殖、分化及/或遷移之方法中的組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)，該方法包括向該個體投與有效量之組合物以增強上皮增殖、分化及/或遷移。在其他實施例中，本發明提供用於治療糖尿病，尤其 II 型糖尿病、糖尿病性創傷癒合、代謝症候群及動脈粥樣硬化之組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)。在某些實施例中，本發明提供用於治療個體之糖尿病，尤其 II 型糖尿病、糖尿病性創傷癒合、代謝症候群及動脈粥樣硬化之方法中的組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)，該方法包括向該個體投與有效量之組合物。參見國際專利申請公開案第 WO 2014/145016 號，該案係以引用之方式整體併入本文中。根據以上實施例中任一者之「個人」或「個體」或「患者」較佳為人類。

【0337】 在另一態樣中，本發明提供組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)用於製造或製備藥劑之用途。在一個實施例中，該藥劑用於治療 IBD 及創傷癒合。在另一實施例中，該藥劑用於治療 IBD 及創傷癒合之方法中，該

方法包括向患有 IBD 之個體投與有效量之該藥劑。在一個此種實施例中，該方法進一步包括向該個體投與有效量之至少一種額外治療劑，例如，如以下所描述。在另一實施例中，該藥劑用於抑制腸上皮細胞中之炎症性反應。在另一實施例中，該藥劑用於增強個體之上皮增殖、分化及/或遷移之方法中，該方法包括向該個體投與有效量之藥劑以增強上皮細胞增殖、分化及/或遷移。根據以上實施例中任一者之「個體」可為人類。

【0338】 在另一態樣中，本發明提供治療 IBD (包括 UC 及 CD) 之方法。在一個實施例中，該方法包括向患有 IBD 之個體投與有效量之組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)。在一個此種實施例中，該方法進一步包括向該個體投與有效量之至少一種額外治療劑，如以下所描述。根據以上實施例中任一者之「個體」可為人類。

【0339】 在另一態樣中，本發明提供增強個體之上皮增殖、分化及/或遷移之方法。在一個實施例中，該方法包括向該個體投與有效量之組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)以增強上皮增殖、分化及/或遷移。在一個實施例中，「個體」為人類。

b) 其他治療適應症

【0340】 本發明提供用於心血管疾病及病狀、代謝症候群、急性內毒血症及敗血症、移植物對抗宿主病(GVHD)及糖尿病之組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)。對於預防、治療指定疾病或病狀或降低其嚴重程度，本發明組合物之適當劑量將視如以上所定義之欲治療之疾病或病狀之類型、疾病或病狀之嚴重程度及病程、藥劑是出於預防目的或是治療目的而投與、先前療法、

個體之臨床病史及對化合物之反應，以及主治醫師之判斷而定。該化合物一次性或在一系列治療中適當地投與個體。較佳地，需要測定劑量反應曲線，且本發明之醫藥組合物首先用於活體外，隨後用於可用動物模型中，隨後在人類中進行測試。

【0341】 在一個態樣中，本發明提供治療心血管疾病或病症、代謝症候群、急性內毒血症及敗血症、GVHD 及胰島素相關病症之方法。在一個實施例中，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)。在另一態樣中，本發明提供延遲或減緩心血管疾病或病症、代謝症候群、GVHD 及胰島素相關病症之進展的方法。在一個實施例中，該方法包括向經診斷患有該疾病、病狀或病症之個體投與有效量之組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)。在另一態樣中，本發明提供預防心血管疾病或病症、GVHD 及胰島素相關病症之症候的方法。在一個實施例中，該方法包括向處在該疾病、病狀或病症之風險下的個體投與有效量之組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)，其中該組合物有效對抗該疾病、病狀或病症之症候之發展。在一個態樣中，本發明提供治療 GVHD 之方法。在另一態樣中，本發明提供延遲或減緩 GVHD 進展之方法。在一個實施例中，該方法包括向經診斷患有該疾病、病狀或病症之個體投與有效量之 IL-22 Fc 融合蛋白。

心血管疾病及病狀

【0342】 在一個態樣中，該 IL-22 Fc 融合蛋白提供對抗個體之心血管疾病或病狀之臨床及/或組織學及/或生物化學及/或病理學症候(包括症狀及徵象)之發展或進展的治療、防治或預防作用。在一個實施例中，該疾病或病狀為動脈粥

樣硬化。在一個實施例中，該症候包括動脈粥樣硬化斑形成及/或血管炎症。在另一實施例中，該個體處在心血管疾病之風險下。一般而言，處在風險下之個體應先前已患有如本文中所描述之心血管疾病或病狀，或應具有心血管疾病或病狀之遺傳傾向性。

【0343】 治療心血管疾病及病狀之效力可藉由評估心血管疾病時常用之各種評定來量測。舉例而言，可評定心血管健康。心血管健康可藉由但不限於例如血液測試(例如，總膽固醇、LDL-C、HDL-C、甘油三酯、C 反應蛋白、纖維蛋白原、升半胱胺酸、空腹胰島素、鐵蛋白、脂蛋白及 LPS)、血壓、聽診、心電圖、心臟壓力測試、心臟成像(例如，冠狀動脈導管插入術、超音波心動圖、血管內超音、正電子發射斷層攝影術、電腦斷層攝影術血管攝影術及磁共振成像)來評估。

代謝症候群

【0344】 在一個態樣中，該等組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)提供對抗個體之代謝症候群(或代謝病症或疾病)之臨床及/或組織學及/或生物化學及/或病理學症候(包括症狀及徵象)之發展或進展的治療、防治或預防作用。在一或多個實施例中，該個體處在代謝症候群之風險下。

【0345】 治療代謝症候群之效力可藉由評估代謝症候群時常用之各種評定來量測。舉例而言，可量測肥胖。作為另一實例，可量測高糖血症、異常血脂症、胰島素抗性、慢性脂肪組織炎症及/或高血壓。可量測 C 反應蛋白、IL-6、LPS 及纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑 1 中一或多者之水準之降低。此等量測可藉由此項技術中眾所周知的任何方法來進行。

胰島素相關病症

【0346】 對於胰島素相關病症，術語「治療」係指對該病症之治療性治療及預防性或防治性措施，其中目標為預防或減緩(減輕)所靶向之病理學病狀或病症。需要治療者包括已患有胰島素相關病症者以及傾向於患此種病症者或欲預防該病症者。

【0347】 在一個態樣中，該等組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)提供對抗個體之胰島素相關病症之臨床及/或組織學及/或生物化學及/或病理學症候(包括症狀及徵象)之發展或進展的治療、防治或預防作用。在一個實施例中，該病症為 I 型糖尿病、II 型糖尿病或妊娠期糖尿病。在一個實施例中，該病變或病理學症候包括以下一或多種：胰臟(例如胰島細胞)產生極少或不產生胰島素、胰島素抗性及高糖血症。在另一實施例中，該個體處在胰島素相關病症之風險下。一般而言，處在風險下之個體對胰島素相關病症具有遺傳傾向性、已暴露於觸發胰島細胞之自體免疫破壞之病毒(例如埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)、柯薩奇病毒、腮腺炎病毒或巨細胞病毒)、肥胖、糖尿病前期(高於正常血糖水準)，或患有妊娠期糖尿病。

【0348】 可藉由評估該等病症時常用之各種評定來量測治療胰島素相關病症之效力。舉例而言，I 型糖尿病及 II 型糖尿病皆可用以下一或多項加以評估：糖化血紅蛋白測試(A1C)、常規血糖測試及空腹血糖測試。I 型亦可藉由測試血液中之自體抗體及/或尿液中之酮加以評估。II 型亦可藉由測試口服葡萄糖耐量加以評估。

急性內毒血症及敗血症

【0349】 在一個態樣中，該等組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)提供對抗個體之急性內毒血症、敗血症或兩者之臨床及/或組織學及/或生物化學及/或病理學症候(包括症狀及徵象)之發展或進展的治療、防治或預防作用。在一或多個實施例中，該個體處在急性內毒血症、敗血症或兩者之風險下。

【0350】 治療急性內毒血症、敗血症或兩者之效力可藉由評估急性內毒血症、敗血症或兩者時常用之各種評定來量測。舉例而言，可量測 LPS 或炎症標記物之水準之降低。此等量測可藉由此項技術中眾所周知的任何方法來進行。

創傷癒合

【0351】 有多種方法量測創傷癒合。通常獲取影像來計算線性尺寸、周長及面積。NIH 有免費程式 Image J，其允許根據影像量測創傷面積。最終癒合預後可基於外周向中心遷移自初始癒合率外推。此使用中所數學方程進行，其中最常見者為改良吉爾曼方程(modified Gilman's equation)。除目視檢查以外，創傷癒合量測亦可輔以光譜法或 MRI。參見例如 Dargaville 等人，Biosensors Bioelectronics, 2013, 41:30-42；Tan 等人, 2007, British J. Radiol. 80:939-48。若癒合緩慢/不充分，則可獲取創傷邊緣之活組織切片來排除或確定感染及惡性病。在某些實施例中，可藉由比較經 IL-22 處理之創傷及對照創傷之創傷癒合來評定創傷癒合之加速或改良。在某些實施例中，創傷癒合之加速或改良比對照組更快或更佳至少 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%。

【0352】 在某些態樣中，本發明提供在有或無創傷中活性感染、微生物污染或拓殖之情況下促進/加速/改良創傷癒合之方法。組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可用於治療感染之創傷或促進/加速/改良感染之創傷癒

合。在某些實施例中，組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可用於在存在感染之情況下治療創傷或促進/加速/改良創傷癒合。在一些實施例中，該等組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可用於在存在微生物污染或有感染風險之拓殖之情況下治療創傷或促進/加速/改良創傷癒合。在其他實施例中，需要創傷癒合治療之患者可為糖尿病患者。因此，在一些實施例中，該創傷為糖尿病性創傷，例如糖尿病性足部潰瘍。在一些其他實施例中，該創傷為感染性糖尿病性創傷，例如感染性糖尿病性足部潰瘍。

GVHD

【0353】 在一個態樣中，該 IL-22 Fc 融合蛋白可提供對抗 GVHD 之臨床及/或組織學及/或生物化學及/或病理學症候(包括症狀及徵象)之發展或進展的預防作用或治療作用。舉例而言，該方法提供治療 GVHD 之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之如本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白或其組合物(包括醫藥組合物)。投與如本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白或其組合物可減少 GVHD 之一或多種症狀，包括疼痛、皮疹、皮膚增厚、皮膚或眼睛發黃、口腔乾燥或潰瘍、味覺異常、乾眼、感染或體重損失。IL-22 Fc 融合蛋白或其組合物可與額外 GVHD 療法組合投與，包括例如免疫抑制劑(例如環孢黴素、黴酚酸酯(MMF)或他克莫司(tacrolimus))、mTOR 抑制劑(例如，斥消靈(sirolimus)或依維莫司(everolimus))、化學治療劑(例如伊馬替尼(imatinib)、噴司他丁(pentostatin)、胺甲喋呤(methotrexate)或沙利度胺(thalidomide))、TNF 拮抗劑(例如依那西普(etanercept))、類固醇(例如普賴蘇稜(prednisolone)、甲基普賴松(methylprednisolone)、局部類固醇或類固醇滴眼劑)、光處理(例如體外光處理)、

經氮奎、抗纖維化劑(例如，鹵夫酮)、單株抗體(例如阿侖單抗(alemtuzumab)、英利昔單抗(infliximab)或利妥昔單抗(rituximab))或其組合。

【0354】 本發明之組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可單獨使用或與療法中之其他藥劑組合使用。舉例而言，本發明之組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可與至少一種額外治療劑共同投與。在某些實施例中，額外治療劑為減少炎症反應之免疫抑制劑，包括但不限於胺甲喋呤、TNF 抑制劑、TNF 拮抗劑、美沙拉嗪(mesalazine)、類固醇、地塞米松(dexamethasone)、硫唑嘌呤及其組合。減輕炎症性反應之適合額外治療劑包括但不限於 5-胺基柳酸(5-ASA)、巰基嘌呤(亦稱為 6-巰基嘌呤或 6-MP)或其組合。在某些實施例中，該組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可與一或多種減輕炎症性反應之額外治療劑(例如，5-ASA、6-MP 或 TNF 拮抗劑)共同投與以治療 IBD。在某些其他實施例中，該組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可與諸如依曲利珠單抗(etrolizumab)之整合素拮抗劑共同投與以治療 IBD。在一個實施例中，該組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)與 IL-22 促效劑組合使用。

【0355】 為了加速慢性創傷癒合，諸如為了治療糖尿病性足部潰瘍，投與組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可與一或多種額外創傷癒合劑組合。適合之額外創傷癒合劑包括但不限於生長因子(例如，EGF、FGF、IGF、PDGF、TGF 及 VEGF)、神經生長因子(NGF)、血管生成因子(例如，HGF、TNF- α 、血管生成素、IL-8、血管生成素 1 及血管生成素 2、Tie-2、整合素 $\alpha 5$ 、基質金屬蛋白酶、氮氧化物及 COX-2)、血小板衍生生長因子(PDGF)家族成員(例如 PDGF-A、

PDGF-B、PDGF-C 及 PDGF-D)、胰島素生長因子(IGF)家族成員(例如，IGF-I 及 IGF-II)、轉型生長因子(TGF)家族成員(例如，TGF- α 及 TGF- β)及合成代謝氧(真空療法)。在某些實施例中，該組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可與本文中所描述之一或多種額外創傷癒合劑及/或一或多種適用於局部投與之抗細菌劑或抗生素共同投與。參見例如 WO 2006/138468，該案係以引用之方式整體併入本文中。在該等實施例中，該抗生素可為硫抗生素，包括但不限於磺胺嘧啶銀，亦即，使立復(silvadeen)。共同投與之一或多種額外藥劑可與該組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)並行、交替或依序投與。

【0356】 在其他例示性實施例中，若目標為預防或治療心血管疾病或病狀或代謝症候群，則組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)之投與可組合或補充投與降膽固醇劑，諸如他汀類藥物(例如洛伐他汀(lovastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、帕伐他汀(pravastatin)及辛伐他汀(simvastatin))、膽汁酸結合樹脂(考來替泊(colestipol)、消膽胺蔗糖(cholestyramine sucrose)及考來維侖(colesevelam))、依澤替米貝(ezetimibe)或依澤替米貝-辛伐他汀組合；抗血小板劑，諸如環加氧酶抑制劑(如阿司匹靈(aspirin))、二磷酸腺苷(ADP)受體抑制劑(例如氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、替格瑞洛(ticagrelor)及替氯匹定(ticlopidine))、磷酸二酯酶抑制劑(例如西洛他唑(cilostazol))、糖蛋白 IIB/IIIA 抑制劑(例如阿昔單抗(abciximab)、埃替非巴肽(eptifibatide)及替羅非班(tirofiban))、腺苷再攝取抑制劑(例如雙嘧達莫(dipyridamole))、血小板凝集素抑制劑(例如血小板凝集素合成酶抑制劑、血小板凝集素受體拮抗劑及特魯曲班(terutroban))； β 阻斷劑，諸如阿普

洛爾(alprenolol)、布比索洛(bucindolol)、卡替洛爾(carfeolol)、卡維地洛(carvedilol)、拉多洛爾(labetalol)、納多洛爾(nadolol)、氧氟沙侖(oxprenolol)、噴布洛爾(penbutolol)、吲哚洛爾(pindolol)、普萘洛爾(propranolol)、索他洛爾(sotalol)、噻嗎洛爾(timolol)、杜仲皮(eucommia bark)、醋丁洛爾(acebutolol)、阿替洛爾(atenolol)、倍他洛爾(betaxolol)、比索洛爾(bisoprolol)、塞利洛爾(celeprolol)、艾司洛爾(esmolol)、美托洛爾(metoprolol)、奈必洛爾(nebivolol)、丁氧胺(butaxamine)、ICI-118,551 及 SR 59230A；血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑，諸如卡托普利(captopril)、佐芬普利(zofenopril)、含二羧酸鹽劑(例如依那普利(enalapril)、雷米普利(ramipril)、喹那普利(quinapril)、培哚普利(perindopril)、賴諾普利(lisinopril)、貝那普利(benazepril)、咪達普利(imidapril)及佐芬普利(zofenopril))、含膦酸鹽劑(例如福辛普利(fosinopril))、肌球蛋白(casokinins)、乳糖激酶(lactokinins)、乳三肽(lactotripeptides)(例如，由益生菌瑞士乳桿菌(Lactobacillus helveticus)產生或來源於酪蛋白之 Val-Pro-Pro 及 Ile-Pro-Pro)；鈣通道阻斷劑，諸如二氫吡啶類(例如安氯地平(amlodipine)、阿雷地平(aranidipine)、阿折地平(azelnidipine)、巴尼地平(barnidipine)、貝尼地平(benidipine)、西尼地平(cilnidipine)、氯維地平(clevidipine)、伊拉地平(isradipine)、依福地平(efonidipine)、非洛地平(felodipine)、拉西地平(lacidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、馬尼地平(manidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)及吡啶地平(pranidipine))、苯基烷基胺(例如維拉帕米(verapamil))、苯并硫氮呋(例如地爾硫卓(diltiazem))、米貝拉地爾(mibefradil)、苜普地爾(bepridil)、氟斯必靈(fluspirilene)及芬地林(fendiline)；利

尿劑，諸如高效環利尿劑(例如呋塞米(furosemide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、托拉塞米(torsemide)及布美他尼(bumetanide))、噻嗪類(例如(氫氯噻嗪酸))、碳酸酐酶抑制劑(例如乙醯唑胺及甲醋唑胺)、保鉀利尿劑(例如醛固酮拮抗劑：螺內酯；及上皮細胞鈉通道阻斷劑：阿米洛利(amiloride)及三苯乙炔(triamterene))及保鈣利尿劑，以及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0357】 對於胰島素相關病症或代謝症候群，組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)之投與可組合或補充各種治療劑之投與。在 I 型糖尿病(胰島素依賴性糖尿病或 IDDM)之情況下，本文中所描述之 IL-22 Fc 融合蛋白可與一或多種常規胰島素替代療法(包括速效胰島素及長效胰島素)、免疫抑制治療、胰島移植及幹細胞療法組合。在一個實施例中，常規胰島素替代療法包括但不限於常規胰島素(例如 HUMULIN R®、NOVOLIN R®)、等向胰島素(例如 HUMULIN N®、NOVOLIN N®)、離脯胰島素(例如 HUMALOG®)、天冬胰島素(例如 NOVOLOG®)、甘精胰島素(例如 LANTUS®)及地特胰島素(例如 LEVEMIR®)。在其他實施例中，胰島素替代療法進一步包括普蘭林肽(pramlintide) (SYMLIN®)。

【0358】 在 II 型糖尿病(非胰島素依賴型糖尿病或 NIDDM)或代謝症候群之情況下，本文中所描述之組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可與胰島素替代療法(如以上所論述)、降低肝臟葡萄糖產生之藥劑、刺激胰臟產生及釋放胰島素之藥劑、阻斷碳水化合物之酶促分解的藥劑或增加胰島素敏感性之藥劑中之一或多種組合。在一個實施例中，降低葡萄糖產生之藥劑為二甲雙胍(例如 GLUCOPHAGE®及 GLUMETZA®)。在另一實施例中，刺激胰臟產生及釋放

胰島素之藥劑為格列吡嗪(例如 GLUCOTROL®及 GLUCOTROL XL®)、格列本脲(例如 DIABETA®及 GLYNASE®)或格列美脲(例如 AMARYL®)。在另一實施例中，阻斷碳水化合物酶促分解或增加胰島素敏感性之藥劑為吡格列酮(例如 Actos)。在另一實施例中，該 IL-22 Fc 融合蛋白可與以下二甲雙胍替代物之一組合：西他列汀(sitagliptin) (例如 JANUVIA®)、沙格列汀(saxagliptin) (例如 ONGLYZA®)、瑞格列奈(repaglinide) (例如 PRANDIN®)及那格列奈(nateglinide) (例如 STARLIX®)、艾塞那肽(exenatide) (例如 BYETTA®)及利拉魯肽(liraglutide) (例如 VICTOZA®)。在另一實施例中，該組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可與口服降血糖劑(例如磺醯脲)組合。

【0359】 在妊娠期糖尿病或代謝症候群之情況下，本文中所描述之組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)可與口服血糖控制藥物組合。在一個實施例中，該藥物為格列本脲。

【0360】 組合療法可提供「協同作用」且證明為「協同的」，亦即，當一起使用活性成分時所達成之效應超過單獨使用化合物所產生之效應之總和。當活性成分：(1)共同調配於組合單位劑量調配物中並且同時投與或遞送；(2)作為單獨調配物交替或並行遞送；或(3)藉由一些其他方案時，可獲得協同效應。當在交替療法中遞送時，在相繼投與或遞送化合物，例如藉由於單獨注射器中進行不同的注射時，可獲得協同效應。一般而言，在交替療法期間，相繼，亦即，順序投與各活性成分之有效劑量，而在組合療法中，一起投與兩種或更多種活性成分之有效劑量。

【0361】 以上所指出之該等組合療法涵蓋組合投與(其中兩種或更多種治療

劑包括在相同或單獨調配物中)及單獨投與(在此情況下，本發明之組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)之投與可在額外治療劑之投與之前、同時及/或之後發生)。在一個實施例中，組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)之投與及額外治療劑之投與在彼此相距約一個月內，或約一週、兩週或三週內，或約一天、兩天、三天、四天、五天或六天內發生。

【0362】 本發明之組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)(及任何額外治療劑)可藉由任何適合之手段投與，包括非經腸、肺內、局部及鼻內，並且在需要時進行局部治療、病變內投與。非經腸輸注包括經肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。給藥可藉由任何適合之途徑，例如藉由注射，諸如經靜脈內或皮下注射，部分視投與是短期的或是長期的而定。本文中設想多種給藥時程，包括但不限於單次或在不同的時間點多次投與、藥團投與及脈衝式輸注。

【0363】 本發明之組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)將以符合良好醫學實務之方式調配、定劑量及投與。此情形下之考慮因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之原因、藥劑之遞送部位、投與方法、投與時程及醫學從業者已知的其他因素。該組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)無需但視情況與一或多種目前用於預防或治療所論述之病症的藥劑一起調配。該等其他藥劑之有效量視調配物中所存在之融合蛋白質之量、病症或治療之類型及以上所論述之其他因素而定。此等一般以與本文中所描述相同之劑量及投與途徑，或本文中所描述之劑量之約 1% 至 99%，或以任何劑量且藉由憑經驗/臨床上確定適當之任何途徑來使用。

【0364】 對於預防或治療疾病而言，本發明之組合物(例如包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)之適當劑量(當單獨使用或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)將視欲治療之疾病之類型、Fc 區之類型、疾病之嚴重程度及病程、融合蛋白質是用於預防目的或是治療目的、先前療法、患者之臨床病史及對 IL-22 Fc 融合蛋白質之反應，以及主治醫師之判斷而定。該組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)一次性或在一系列治療中適當地投與患者。視疾病之類型及嚴重程度而定，約 1 $\mu\text{g/kg}$ 至 15 mg/kg (例如，0.1 mg/kg -10 mg/kg)或約 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至 1.5 mg/kg (例如，0.01 mg/kg -1 mg/kg) IL-22 Fc 融合蛋白可為投與患者之初始候選劑量，無論是例如藉由一或多次單獨投與或是藉由連續輸注。視以上所提及之因素而定，一個典型日劑量可介於約 1 $\mu\text{g/kg}$ 至 100 mg/kg 以上之範圍內。對於在若干天或更久時間內重複投與，視病狀而定，該治療一般將持續直至出現對疾病症狀之所要抑制。IL-22 Fc 融合蛋白之一個例示性劑量將處於約 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 之範圍內。某些其他劑量包括約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg 、約 0.02 mg/kg 至約 10 mg/kg 及約 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 之範圍。因而，可向患者投與約 0.01 mg/kg 、0.02 mg/kg 、0.03 mg/kg 、0.04 mg/kg 、0.05 mg/kg 、0.06 mg/kg 、0.07 mg/kg 、0.08 mg/kg 、0.09 mg/kg 、0.1 mg/kg 、0.2 mg/kg 、0.3 mg/kg 、0.4 mg/kg 、0.5 mg/kg 、0.6 mg/kg 、0.7 mg/kg 、0.8 mg/kg 、0.9 mg/kg 、1.0 mg/kg 、2.0 mg/kg 、3.0 mg/kg 、4.0 mg/kg 、5 mg/kg 、6 mg/kg 、7 mg/kg 、8 mg/kg 、9 mg/kg 或 10 mg/kg 之一或多個劑量(或其任何組合)。對於局部創傷癒合，可向患者投與約 0.001 mg/cm^2 至約 10 mg/cm^2 創傷面積、約 0.05 mg/cm^2 至約 5 mg/cm^2 創傷面積、約 0.01 mg/cm^2 至約 1 mg/cm^2 創傷面積、約 0.05 mg/cm^2 至約 0.5 mg/cm^2 創

傷面積、約 0.01 mg/cm^2 至約 0.5 mg/cm^2 創傷面積、約 0.05 mg/cm^2 至約 0.2 mg/cm^2 創傷面積或約 0.1 mg/cm^2 至約 0.5 mg/cm^2 創傷面積之一或多個劑量(或其任何組合)。在某些實施例中，可向患者投與約 0.01 mg/cm^2 、 0.02 mg/cm^2 、 0.03 mg/cm^2 、 0.04 mg/cm^2 、 0.05 mg/cm^2 、 0.06 mg/cm^2 、 0.07 mg/cm^2 、 0.08 mg/cm^2 、 0.09 mg/cm^2 、 0.1 mg/cm^2 、 0.15 mg/cm^2 、 0.2 mg/cm^2 、 0.25 mg/cm^2 、 0.3 mg/cm^2 、 0.4 mg/cm^2 或 0.5 mg/cm^2 創傷面積之一或多個劑量。該等劑量可間歇性投與，例如每週或每三週(例如，使得該患者接受約二至約二十或例如約六個劑量之該 IL-22 Fc 融合蛋白)。可投與初始較高負載劑量，繼之以一或多個較低劑量。然而，其他劑量方案可能適用。可藉由習知技術及分析法容易地監測此療法之進展。

【0365】 應理解，以上調配物或治療方法中之任一者均可使用本發明之結合物替代或連同 IL-22 Fc 融合蛋白來進行。

F. 製品

【0366】 在本發明之另一態樣中，提供一種製品，其含有可用於治療、預防及/或診斷以上所描述之病症的材料。該製品可包括本文中所提供之組合物(例如，包括 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物)中之任一者。該製品包括容器及處於該容器上或與該容器相關聯之標籤或包裝插頁。適合之容器包括例如瓶、小瓶、注射器、靜脈內溶液袋等。該等容器可由多種材料形成，諸如玻璃或塑膠。該容器容納組合物本身或與對治療、預防及/或診斷病狀有效之另一組合物之組合，且可具有無菌接取口(舉例而言，該容器可為靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。在一些實施例中，該組合物中之至少一種活性劑為 IL-22 Fc 融合蛋白。標籤或包裝插頁指示該組合物用於治療所選病狀。在一些實

施例中，該製品或該等容器避光保存。該等製品可包括本文中所描述之組合物(例如醫藥組合物)中之任一者。

【0367】 在一些實施例中，該製品包括溶積為約 1 mL 或更大，例如約 1 mL、約 2 mL、約 3 mL、約 4 mL、約 5 mL、約 6 mL、約 7 mL、約 8 mL、約 9 mL、約 10 mL 或更大之小瓶。在一些實施例中，該容器為具有約 2 mL 之容積的小瓶。在一些實施例中，該小瓶供單次使用。在一些實施例中，該小瓶含有約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 19 mg、約 20 mg 或更多 IL-22 Fc 融合蛋白。在一些實施例中，該小瓶包括約 10 mg IL-22 Fc 融合蛋白。在一些實施例中，該小瓶包括調配於 10 mM 磷酸鈉、5 mM 甲硫胺酸、240 mM 蔗糖、0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20 pH 7.1 中之 IL-22 Fc 融合蛋白。在一些實施例中，該容器封閉系統包括玻璃小瓶、塞子及蓋子中之一或多者或全部。

【0368】 此外，該製品可包括(a)第一容器，其中含有本發明之組合物，其中該組合物包含 IL-22 Fc 融合蛋白；及(b)第二容器，其中含有組合物，其中該組合物包含額外治療劑。本發明之此實施例中之製品可進一步包括指示該組合物可用於治療本文中所描述之特定病狀(例如 IBD，例如 UC 或克羅恩氏病)或任何其他病症之包裝插頁。替代地或另外地，該製品可進一步包括第二(或第三)容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及葡萄糖溶液。其可進一步包括自商業及使用者觀點看來理想之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注

射器。

【0369】 應理解，以上製品中之任一者均可包括本發明之結合物替代或連同 IL-22 Fc 融合蛋白。

實例

【0370】 以下為本發明之方法及組合物之實例。應理解，鑒於以上所提供之一般描述，可實踐各種其他實施例，且該等實例不意欲限制申請專利範圍之範疇。

實例 1：IL-22 Fc 融合蛋白穩定性研究

【0371】 此等研究之目的為研究 IL-22 Fc 融合蛋白穩定性及 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、5 mM 甲硫胺酸、0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20 (PS20) pH 7.1 液體調配物之可製造性。在 pH 5.5-7.6 下，在 -70°C、-20°C 及 5°C 之預定儲存溫度以及 25°C、30°C 及 40°C 之應力溫度下對 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白進行全 pH 篩檢。結果顯示，依據色彩、外觀及澄清度(CAC)、濃度、pH、粒徑排阻高效液相層析(SE-HPLC)、DSC、成像毛細管等電聚焦(ICIEF)及效能，pH 7.1 之調配物為適合的。

【0372】 完成對含有 0.0%、0.01%、0.02% 及 0.04% (w/v) 聚山梨醇酯 20 之 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白之攪拌研究，以確定適於保護 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物免受攪拌應力影響之聚山梨醇酯 20 濃度規格。儘管確定 0.01% 聚山梨醇酯 20 適合於 IL-22 Fc 融合蛋白，但考慮到規格範圍，目標推薦值為 0.02%。除 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之調配物篩檢以外，亦完成對含 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白之相同前述調配物之冷凍解凍穩定性研究。在 -20°C 及 5°C 下儲

存 1 週及三個冷凍解凍循環時，依據 SE-HPLC，IL-22 Fc 融合蛋白無顯著變化。在不存在甲硫胺酸或存在甲硫胺酸(3 mM、3.5 mM 及 5 mM)之情況下進行 AAPH 應力穩定性研究，以評定關鍵受體結合甲硫胺酸之氧化電位及所添加之甲硫胺酸之保護值。此等研究顯示，IL-22 Fc 融合蛋白以 10 mg/mL 調配以用於含有 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、5 mM 甲硫胺酸、0.02% 聚山梨醇酯 20 pH 7.1 之醫藥組合物時之物理及化學穩定性對於用作醫藥組合物係可接受的，並且 IL-22 Fc 融合蛋白之製造於此調配物中係可支持的。

材料及方法

材料

【0373】 研究開始之前，將含 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之 10 mM 磷酸鈉及 pH 5.5 之起始材料儲存在 5°C 下。此材料用於調配物篩檢 1 至 3，以及攪拌及冷凍解凍研究。用分析標準物(無甲硫胺酸)進行初步 AAPH 研究，且用以 0 mM、3 mM、3.5 mM 及 5 mM 甲硫胺酸調配之 IL-22 Fc 融合蛋白進行後續研究。

IL-22 Fc 融合蛋白調配物篩檢 1

【0374】 對於初步調配物篩檢，評估 IL-22 Fc 融合蛋白在以 10 mg/mL 處於 20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖 pH 5.5、0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20 (PS20) 中之先前醫藥組合物調配物中之穩定性。對該材料進行無菌過濾，並且在層流櫃中將 1.0 mL 無菌填充至高壓滅菌 2-cc Forma Vitrum 小瓶中。用 Daikyo 13 mm 直徑塞子塞住小瓶，用鋁質翻蓋密封件加以密封，並且在 -20°C、5°C、25°C 及 40°C 下直立儲存。藉由 SE-HPLC 及 DSC 分析樣品。

IL-22 Fc 融合蛋白調配物篩檢 2

【0375】 用 Thermo Scientific 透析卡匣分別針對 10 mM 組胺酸乙酸鹽及 240 mM 蔗糖、pH 5.5、pH 6.0、pH 6.5 及 pH 7.0 對 10 mg/mL 起始材料進行透析。透析之後，添加 PS20 達至 0.02% (w/v)之最終濃度。憑體積確定透析及稀釋步驟之後的蛋白質濃度。為了建立調配物篩檢，對 pH 5.5、pH 6.0、pH 6.5 及 pH 7.0 之材料進行無菌過濾，並且在層流櫃中將 1.0 mL 無菌填充至高壓滅菌 2-cc Forma Vitrum 小瓶中。用 Daikyo 13 mm 直徑塞子塞住小瓶，用鋁質翻蓋密封件加以密封，並且在-20℃、5℃、25℃及 30℃下直立儲存。此篩檢之概述顯示於表 1 中。

表 1

緩衝液	濃度 (mg/mL)	表面活性劑	張力劑	溫 度 (°C)	pH 5.5	pH 6.0	pH 6.5	pH 7.0
10 mM 組胺酸 乙酸鹽磷酸鹽 (pKa= 6.1)	10	0.02% P20	240mM 蔗糖	-20			x	
				5	x	x	x	x
				25	x	x	x	x
				30			x	

IL-22 Fc 融合蛋白調配物篩檢 3

【0376】 用 Thermo Scientific 透析卡匣分別針對 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、0.02% (w/v) PS20、pH 6.5、pH 7.0、pH 7.3、pH 7.6 及 20 mM Tris pH 7.3 對 10 mg/mL 起始材料進行透析。憑體積確定透析及稀釋步驟之後的蛋白質濃度。為了建立調配物篩檢，對 pH 6.5、pH 7.0、pH 7.3、pH 7.6 及 tris pH 7.3 之材料進行無菌過濾，並且在層流櫃中將 1.0 mL 無菌填充至高壓滅菌 2-cc Forma Vitrum 小瓶中。用 Daikyo 13 mm 直徑塞子塞住小瓶，用鋁質翻蓋密封件加以密封，並且在-20℃、5℃、25℃及 30℃下直立儲存。此篩檢之概述顯示於表 2 中。

表 2

緩衝液	濃度 (mg/mL)	表面活性劑	張力劑	溫度	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.3	pH 7.6
-----	---------------	-------	-----	----	--------	--------	--------	--------

				(°C)				
20 mM Tris (pKa=8.0)	10	0.02% P20	240mM 蔗糖	-20			x	
				5			x	
				25			x	
				30			x	
10 mM 磷酸鈉 (pKa=7.2)	10	0.02% P20	240mM 蔗糖	-20			x	
				5	x	x	x	x
				25	x	x	x	x
				30			x	

IL-22 Fc 融合蛋白攪拌研究

【0377】 在室溫下以不同的 PS20 水準進行攪拌研究。將起始材料以 10 mg/mL 調配於含有 0.0%、0.01%、0.02%及 0.04% (w/v) PS20 之 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖 pH 7.1 中。對蛋白質調配物進行無菌過濾，並且如以上所描述將 1.0 mL 填充至 2-cc 小瓶中。將小瓶置於水平方向，並使用實驗台振盪器以 50 轉/分鐘(電動機轉速 70)之速度在室溫下連續振盪 24 小時。在室溫下，在不振盪之情況下將對照樣品(0.0% PS20)置於攪拌樣品旁。

IL-22 Fc 融合蛋白冷凍解凍穩定性研究

【0378】 對 pH 6.5、7.0、7.3 及 7.6 之含有 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、0.02% (w/v) PS20 之調配物以及對含有相同賦形劑但含有 20 mM Tris pH 7.3 緩衝液之調配物，評定小瓶中經冷凍解凍之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之穩定性。對蛋白質調配物進行無菌過濾，並且如以上所描述將 1.0 mL 填充至 2-cc 小瓶中。將小瓶置於-20°C 下 T=0 及 1 週。將小瓶冷凍並解凍總計三次後達至室溫。僅分析 T=0 及第三個冷凍解凍循環。

用於測定調配物中之甲硫胺酸水準的 AAPH 應力穩定性研究

【0379】 此研究之目的為使用 2,2'-偶氮二-2-甲基-丙醯亞胺二鹽酸鹽(AAPH)產生降解之樣品以支持分析開發並研究 IL-22 Fc 融合蛋白之氧化。使以 10 mg/ml

處於含 0 mM、3 mM 及 3.5 mM 甲硫胺酸之 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、0.02% (w/v) PS20 pH 7.1 中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物調配物經受 AAPH 應力。在 40°C 下將樣品與 1 mM AAPH 一起培育 24 小時。在完成 AAPH 應力後，將樣品緩衝液交換至調配物緩衝液中，等分，並且在 -70°C 下冷凍以用於後續分析。將以上樣品與先前以相同方式受應力之 IL-22 Fc 融合蛋白、10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、0.02% PS20 pH 7.1、5 mM 甲硫胺酸進行比較。

分析法

色彩、外觀及澄清度

【0380】 使用光檢查站，利用黑白背景，在白色螢光下對樣品之色彩、外觀及澄清度進行目視評定。

pH

【0381】 使用具有 Beckman Coulter 微電極之 SevenMulti Mettler Toledo pH 計來量測溶液 pH。在測試之前，進行 pH 計標準化。使用 pH 7.0 及 pH 4.0 之標準溶液進行校準。

體積蛋白質濃度(強度)

【0382】 使用 Agilent 8453 藉由吸收率來量測蛋白質濃度或強度。在量測之前，用相應調配物緩衝液將樣品體積稀釋至約 0.5 mg/mL。在具有 1.0 cm 路徑長度之石英光析槽中量測吸收率。用相應調配物緩衝液使儀器空白化。使用 280 nm ($A_{\max}$) 及 320 nm (A_{320}) 下之吸收率及 $0.98 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 之消光係數(ϵ)計算蛋白質濃度。

$$\text{濃度 (mg/mL)} = \frac{(A_{\max} - A_{320}) \times \text{稀釋因數 (mL/mL)}}{\epsilon \times \text{槽路徑長度 (cm)}}$$

粒徑排阻高效液相層析(SE-HPLC)

【0383】 用 Agilent 1100 HPLC 進行粒徑排阻層析。在環境溫度下，在 TOSOH Bioscience TSKgel G3000SWXL 30-cm 管柱上進行分離。移動相維持在 0.5 mL/min 之流速下。對於調配物篩檢 1，注射未稀釋之樣品，但對於後續篩檢，在注射之前於 0.20 M 磷酸鉀、0.25 M 氯化鉀 pH 6.2±0.1 之移動相中稀釋至 2 mg/mL。在 280 nm 下偵測 50 µg 蛋白質/樣品之注射。各樣品運行時間為 30 分鐘。用相應調配物緩衝液進行試劑空白。相對於基線對峰面積進行積分。

成像毛細管等電聚焦(ICIEF)

【0384】 藉由具有 PrinCE 微量注射器及 100 µm×5 cm 氟碳化合物塗佈之毛細管藥筒(ProteinSimple)之 iCE280 分析儀(ProteinSimple)來評定電荷變異體分佈。為了移除重鏈 C 末端離胺酸殘基，在稀釋步驟之後，以 1:1000 (w/w)之酶:受質比將羧肽酶 B (CpB)添加至各樣品中。另外，添加唾液酸酶 A 以移除唾液酸。添加 CpB 及唾液酸酶 A 之後，在 37°C 下將樣品培育 10 分鐘。將所培育之樣品與由 700 µL 1%甲基纖維素、1218 µL 純化水、8 µL pharmalyte 載體兩性電解質 8-10.5、55 µL pharmalyte 5-8、15 µL pI 標記物 5.12、4 µL pI 標記物 7.05 之混合物組成的兩性電解質溶液混合。藉由在 80 mM 磷酸之陽極電解質及 100 mM 氫氧化鈉之陰極電解質(均處於 0.1%甲基纖維素中)之情況下引入 1500 V 電位持續 1 分鐘，繼而引入 3000 V 電位持續 5 分鐘，對樣品進行聚焦。藉由使 280 nm 紫外(UV)光通過毛細管並且進入電荷耦合裝置數位相機之透鏡中來獲得聚焦電荷變異體

之影像。

藉由差示掃描量熱術(DSC)及固有色胺酸螢光測定熱穩定性

【0385】 DSC 為一種熱分析技術，其中隨溫度線性變化量測升高樣品溫度所需熱量之差異。熔點 T_m 及起始熔融溫度可決定蛋白質對熱致解摺疊之敏感性。融合分子在比全長單株抗體低得多的溫度下熔融。因此，採用 DSC 快速評定 pH 對熱穩定性之影響，以進一步指導調配物開發。在不同 pH 之調配物緩衝液(pH 5.5-7.6)中將 IL-22 Fc 融合蛋白稀釋至 1 mg/mL。將樣品裝載至 96 孔板中，與含有 500 μ L 相應 pH 之調配物緩衝液之孔交替。儀器在 15°C 至 95°C 之溫度範圍內以 1°C/min 之速率掃描各樣品-緩衝液配對。使用 Origin 軟體(Originlab, Northampton, MA)進行資料分析。

【0386】 使用 Horiba Jobin Yvon Fluoromax-4 光譜儀與 Thermo Scientific NESLAB RTE 7 循環水浴進行使用固有色胺酸螢光發射光譜的熱變性研究。在 295 nm 激發後，收集 300 至 450 nm 之色胺酸發射光譜。自約 5°C 至 65°C 以 2°C 間隔重複量測。監測 350 nm 下之螢光強度(λ_{max})以評定整個熱升溫中之峰值螢光變化。使用所獲得之所有光譜之主成分分析產生解摺疊曲線，並且將 $T_{起始}$ 定義為解摺疊曲線中之第一斜率變化。

胰蛋白酶肽圖(甲硫胺酸氧化)

【0387】 使用藉由高解析度液相層析串聯質譜(LC-MS-MS)進行之肽圖分析來評定甲硫胺酸氧化。使 IL-22 Fc 融合肽樣品經受利用鹽酸胍之變性條件，繼而用二硫蘇糖醇(DTT)還原且用碘乙酸(IAA)使半胱胺酸發生羧甲基化。隨後在 37°C 下用胰蛋白酶將經還原及羧甲基化之樣品消化 4 小時以產生胰蛋白酶肽。

藉由 Agilent 1200 RP-HPLC 與 Thermo OrbiTrap Elite III MS-MS 質譜儀聯用來分離所得胰蛋白酶肽。使用 Thermo Xcalibur 軟體對分離之胰蛋白酶肽混合物進行資料分析。IL-22 Fc 融合蛋白中存在八個含甲硫胺酸之胰蛋白酶肽。將天然含甲硫胺酸胰蛋白酶肽之質量之萃取離子層析譜(EIC)與氧化含甲硫胺酸肽(若觀測到)之質量之 EIC 進行比較。各胰蛋白酶肽之甲硫胺酸氧化報告為氧化胰蛋白酶肽相對於總胰蛋白酶肽(天然+氧化)之比率的百分比。

效能分析

【0388】 IL-22 Fc 融合蛋白效能分析量測 IL-22 Fc 融合蛋白結合 IL22-R1a 細胞外域(ECD)之能力。在該分析中,將不同濃度之 IL-22 Fc 融合蛋白參考標準物、對照物及樣品添加至塗佈有 IL22-R1a ECD 之 96 孔板中。用山羊抗人類 IgG-HRP 抗體及四甲基聯苯胺受質溶液偵測已結合之 IL-22 Fc 融合蛋白。將以光學密度(OD)單位表示之結果針對 IL-22 Fc 融合蛋白濃度作圖,並且使用平行曲線程式計算 IL-22 Fc 融合蛋白樣品相對於參考標準物之量測效能。

【0389】 為了確定修正相對效能值:首先,藉由輸入樣品之 SA 值(x)並解出相關線方程($y=178.25-10.604x$)來確定樣品之預測相對效能(y)。隨後自 100 減去該預測相對效能值(y)。隨後將此值與量測相對效能相加,得到樣品之修正相對效能值:修正相對效能=量測相對效能+(100-y)。

【0390】 在控制系統上使用 SA 特異性分析方法來監測並控制樣品中之 SA 水準。該控制系統上 SA 含量之接受準則為 8-12 mol/mol。參考標準物之 SA 含量為 8 mol/mol,此為 SA 接受準則之下限。因此,僅僅由於 SA 與效能之間的負相關性,SA 含量高於 8 mol/mol 之樣品可人為呈現為次有效。使用相關線產生修

正相對效能值提供對各樣品之 SA 含量具特異性之修正。修正對各樣品之特異性維持效能分析法偵測分子變化的能力，該等分子變化可因可能過度補償 SA 對效能之影響的固定修正值模糊化。

結果

IL-22 Fc 融合蛋白調配物篩檢 1

【0391】 使用具有以 10 mg/mL 處於 20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖 pH 5.5、0.02% (w/v) PS20 中之 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物作為初始測試。在 40°C 下一週之後，藉由 SE-HPLC 分析獲得之結果顯示極高分子量物質(vHMWS)增加，指示熱變性(表 3 及圖 1)。此係藉由 DSC 量測 IL-22 Fc 融合蛋白之起始熔融溫度(T_m)為約 34°C(圖 2A)來證實。此引起對投與後 IL-22 Fc 融合蛋白之物理穩定性之關切。因此，在 pH 7.4 之磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)中量測 IL-22 Fc 融合蛋白之 T_m以模擬生理條件(圖 2B)。

表 3：以 10 mg/mL 處於 20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、0.02% PS20 (w/v) pH 5.5 中之 IL-22 Fc 融合蛋白之 SE-HPLC (篩檢 1)

樣品	SE-HPLC		
	% HMWS	% 單體	% LMWS
1.5 mg/ml 純；儲存在 5°C 下	0.62	99.06	0.33
T=0，在 -70°C 下；純	0.61	99.06	0.34
T=1 週，在 40°C 下；純	55.64	43.81	0.55
T=2 週，在 40°C 下；純	62.60	36.92	0.48
T=4 週，在 40°C 下；純	68.54	30.41	1.05

IL-22 Fc 融合蛋白調配物篩檢 2

【0392】 利用 PBS 在 pH 7.4 下之 DSC 結果出乎意料地表明 IL-22 Fc 融合蛋白在較高 pH 下可能具有更佳熱穩定性。此引起第二輪 DSC，其中在 pH 5.5、pH 6.0、

pH 6.5 及 pH 7.0 下將材料調配於 10 mM 組胺酸乙酸鹽中。DSC 結果以及利用螢光監測(Trp 螢光)之熱變性研究顯示，隨調配物之 pH 增加， T_m 亦增加，在 pH 7.0 下高出達~12°C(表 4 及圖 3A 至圖 3D)。藉由 SE-HPLC 分析此等調配物中之熱應 力 IL-22 Fc 融合蛋白顯示，IL-22 Fc 融合蛋白在 pH 6.5 及 7.0 左右達成物理穩定 性，而在 pH 5.5 及 6.0 下觀測到 HMWS 增加(圖 3E)。因而，在更適當 pK_a 之緩 衝液中在目標 pH 7.0 下引發最終篩檢，以確定 IL-22 Fc 融合蛋白之可接受 pH 範 圍。

表 4：在 pH 5.5、6.0、6.5 及 7.0 下藉由 DSC 及 Trp 螢光量測處於 10 mM 組胺 酸乙酸鹽中之 IL-22 Fc 融合蛋白之 T_m (篩檢 2)

樣品	T_m (藉由 Trp 螢光)	T_m (DSC)
pH 5.5	40-45°C (~42°C)	30-35°C (~32°C)
pH 6.0	45-50°C (~46°C)	35-40°C (~36°C)
pH 6.5	50-55°C (~52°C)	40-45°C (~42°C)
pH 7.0	50-55°C (~54°C)	40-45°C (~44°C)

IL-22 Fc 融合蛋白調配物篩檢 3

【0393】 在 10 mM 磷酸鈉中在 pH 6.5、7.0、7.3 及 7.6 下以及在 20 mM Tris 中在 pH 7.3 下建立最終調配物篩檢。首先藉由 DSC 評估此等調配物以確定起始 T_m (圖 4)。藉由 DSC，熱穩定性超出 pH 7.3 之增加看似較小。在推薦 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物儲存溫度 5°C 下，在藉由 SE-HPLC 及 ICIEF 觀測到在 pH 6.5、7.0、7.3 及 7.6 下儲存 6 週之後所有調配物均無變化(表 5 至表 9)。對於所有時間 點，在-70°C、-20°C、5°C、25°C、30°C 及 40°C 下，在所有調配物之視覺外觀、 pH 及強度方面均未觀測到變化。在 30°C 下 6 週後(圖 5A 至圖 5B)及在 40°C 下 2 週後(圖 5C 至圖 5D)，依據 SE-HPLC，調配物在 pH 7.0、7.3 及 7.6 下之降解速 率相當。根據 30°C 資料，降解速率在 pH 6.5 時更高並且與 DSC 結果一致。主峰

損失主要由於 HMWF (高分子量形式)增加，而觀測到 LMWF (低分子量形式)增加程度較小。在 30℃ 下 4 週後(圖 6)，在 pH 值自 7.0 增至 7.3 至 7.6 時，ICIEF 明顯趨向於更快降解及更快酸性峰形成速率。pH 6.5 與 pH 7.0 之間的降解速率存在極小差異。在 pH 7.0 下，在 30℃ 下儲存 4 週及在 40℃ 下儲存 1 週後，在效能分析中未觀測到損失(表 10)。此調配物篩檢表明，含有處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、0.02%聚山梨醇酯 20 pH 7.1 中之 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥醫藥組合物將在維持物理穩定性與化學穩定性方面提供平衡。因此，選擇 pH 7.1 用於醫藥調配物。

表 5：處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖及 0.02 %聚山梨醇酯 20 pH6.5 之調配物中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物在-70℃、20℃、5℃、25℃、30℃及 40℃ 下儲存達 6 週時之穩定性(篩檢 3)

溫度 (℃)	時間點 (天/週)	CAC	強度 (mg/mL)	pH	ICIEF			SE-HPLC		
					酸性%	主峰%	鹼性%	HMWF %	主峰%	LMWF %
-70	0	CO/CL	10.0	6.5	31.4	38.0	30.7	0.4	99.6	0.0
-20		CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	0.4	99.4	0.2
		CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0
		CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	0.4	99.5	0.1
5	7/1	CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	0.5	99.4	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	0.4	99.5	0.1
	28/4	CO/CL	10.0	6.5	31.1	39.5	29.5	0.4	99.5	0.1
25	7/1	CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	0.5	99.3	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	0.6	99.4	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	0.6	99.3	0.1
30	7/1	CO/CL	10.0	6.5	31.1	38.2	30.8	0.5	99.3	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	6.5	29.1	40.7	30.2	0.6	99.4	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	6.5	30.16	40.93	28.93	1.0	98.9	0.1
	42/6	CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	1.3	98.6	0.2
40	1/NA	CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	3/NA	CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	7/1	CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	14/2	CO/CL	10.0	6.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT

CAC：色彩、外觀、澄清度；CO/CL：澄清且無色；NT：未測試；HMWF：高分子量形式；LMWF：低分子量形式；ICIEF：成像毛細管等電聚焦

表 6：處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖及 0.02 % 聚山梨醇酯 20 pH7.0 之調配物中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物在-70℃、20℃、5℃、25℃、30℃及 40℃ 下儲存達 6 週時之穩定性(篩檢 3)

溫度 (℃)	時間點 (天/週)	CAC	強度 (mg/mL)	pH	ICIEF			SE-HPLC		
					酸性 %	主峰 %	鹼性 %	HMWF %	主峰 %	LMWF %
-70	0	CO/CL	10.0	7.0	29.7	40.2	30.1	0.4	99.6	0.0
-20	7/1	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	0.5	99.3	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	0.4	99.5	0.1
5	7/1	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	0.4	99.4	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	0.5	99.5	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	0.4	99.5	0.1
25	7/1	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	0.4	99.4	0.1
	14/2	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	0.5	99.5	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	0.6	99.4	0.1
30	7/1	CO/CL	10.0	7.0	27.9	41.6	30.5	0.4	99.5	0.1
	14/2	CO/CL	10.0	7.0	30.2	41.5	28.3	0.5	99.5	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.0	30.8	40.8	28.4	0.8	99.1	0.2
	42/6	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	1.0	98.8	0.2
40	1/NA	CO/CL	10.0	7.0	30.9	39.0	30.1	0.4	99.5	0.1
	3/NA	CO/CL	10.0	7.0	30.8	38.9	30.4	0.7	99.2	0.1
	7/1	CO/CL	10.0	7.0	31.7	40.0	28.4	1.4	98.4	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.0	NT	NT	NT	3.2	96.5	0.3

CAC：色彩、外觀、澄清度；CO/CL：澄清且無色；NT：未測試；HMWF：高分子量形式；LMWF：低分子量形式；ICIEF：成像毛細管等電聚焦

表 7：處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖及 0.02 % 聚山梨醇酯 20 pH 7.3 之調配物中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物在-70℃、20℃、5℃、25℃、30℃及 40℃ 下儲存達 6 週時之穩定性(篩檢 3)

溫度 (℃)	時間點 (天/週)	CAC	強度 (mg/mL)	pH	ICIEF			SE-HPLC		
					酸性 %	主峰 %	鹼性 %	HMWF %	主峰 %	LMWF %
-70	0	CO/CL	10.0	7.3	27.2	42.1	30.7	0.4	99.6	0.0
-20	7/1	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.4	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0

5	28/4	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.1
	7/1	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.5	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.5	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.3	29.6	40.3	30.1	0.4	99.5	0.1
25	7/1	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.5	0.1
	14/2	CO/CL	10.0	7.3	33.5	37.4	30.1	0.4	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.5	99.4	0.1
30	7/1	CO/CL	10.0	7.3	30.7	39.7	29.6	0.4	99.6	0.0
	14/2	CO/CL	10.0	7.3	34.0	37.8	28.3	0.5	99.5	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.3	37.0	37.9	25.1	0.8	99.1	0.1
	42/6	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	1.0	98.8	0.2
40	1/NA	CO/CL	10.0	7.3	26.3	42.5	31.2	0.4	99.5	0.1
	3/NA	CO/CL	10.0	7.3	32.6	38.3	29.1	0.7	99.2	0.1
	7/1	CO/CL	10.0	7.3	33.9	39.6	26.8	1.3	98.5	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	3.2	96.6	0.2

CAC：色彩、外觀、澄清度；CO/CL：澄清且無色；NT：未測試；HMWF：高分子量形式；LMWF：低分子量形式；ICIEF：成像毛細管等電聚焦

表 8：處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖及 0.02 % 聚山梨醇酯 20 pH 7.6 之調配物中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物在-70℃、-20℃、5℃、25℃、30℃及 40℃ 下儲存達 6 週時之穩定性(篩檢 3)

溫度 (℃)	時間點 (天/週)	CAC	強度 (mg/mL)	pH	ICIEF			SE-HPLC		
					酸性 %	主峰 %	鹼性 %	HMWF %	主峰 %	LMWF %
-70	0	CO/CL	10.0	7.6	28.6	41.3	30.2	0.4	99.7	0.0
-20	7/1	CO/CL	10.0	7.6	NT	NT	NT	0.4	99.4	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.6	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.6	NT	NT	NT	0.4	99.5	0.1
5	7/1	CO/CL	10.0	7.6	NT	NT	NT	0.4	99.4	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.6	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.6	29.7	40.7	29.6	0.4	99.6	0.1
25	7/1	CO/CL	10.0	7.6	NT	NT	NT	0.4	99.5	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.6	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.6	NT	NT	NT	0.5	99.4	0.1
30	7/1	CO/CL	10.0	7.6	30.2	40.7	29.1	0.4	99.5	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.6	35.5	37.9	26.6	0.4	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.6	41.0	35.9	23.2	0.7	99.2	0.1
	42/6	CO/CL	10.0	7.6	NT	NT	NT	0.9	98.9	0.2
40	1/NA	CO/CL	10.0	7.6	30.1	39.9	30.0	0.5	99.5	0.1
	3/NA	CO/CL	10.0	7.6	32.1	39.9	28.1	0.6	99.3	0.1
	7/1	CO/CL	10.0	7.6	36.0	39.1	24.9	1.2	98.7	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.6	NT	NT	NT	2.9	96.9	0.3

CAC：色彩、外觀、澄清度；CO/CL：澄清且無色；NT：未測試；HMWF：高分子量形式；LMWF：低分子量形式；ICIEF：成像毛細管等電聚焦

表 9：處於 20 mM Tris、240 mM 蔗糖及 0.02% 聚山梨醇酯 20 pH 7.3 之調配物中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物在 -70℃、-20℃、5℃、25℃ 及 30℃ 下儲存達 6 週時之穩定性(篩檢 3)

溫度 (℃)	時間點 (天/週)	CAC	強度 (mg/mL)	pH	ICIEF			SE-HPLC		
					酸性%	主峰%	鹼性%	HMWF %	主峰%	LMWF %
-70	0	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.3	99.7	0.0
-20	7/1	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.4	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.5	0.1
5	7/1	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0
	14/2	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.5	0.1
25	7/1	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.4	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.5	99.4	0.1
30	7/1	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.4	0.2
	14/2	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.4	99.6	0.0
	28/4	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	0.7	99.2	0.1
	42/6	CO/CL	10.0	7.3	NT	NT	NT	1.0	98.8	0.2

CAC：色彩、外觀、澄清度；CO/CL：澄清且無色；NT：未測試；HMWF：高分子量形式；LMWF：低分子量形式；ICIEF：成像毛細管等電聚焦

表 10：處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖及 0.02% 聚山梨醇酯 20 pH 7.0 之調配物中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物在 30℃ 下儲存達 4 週及在 40℃ 下儲存達 1 週時之穩定性(篩檢 3)

樣品	估計相對效能 % (n=2)
對照物	89
T=4 週，30℃	79
T=1 週，40℃	81

IL-22 Fc 融合蛋白攪拌研究

【0394】 為了確定 PS20 對蛋白質穩定性之影響，用 IL-22 Fc 融合蛋白進行蛋白質攪拌研究。來自攪拌研究之結果顯示，依據 CAC、SE-HPLC、ICIEF 及混濁度，含 0.01%、0.02% 及 0.04% PS20 之樣品在 24 小時攪拌之後與未進行攪拌

之對照組相比無差異(表 11 及圖 7)。在不含表面活性劑之攪拌樣品中觀測到聚集體少量增加，混濁度幾乎未增加，並且未觀測到可視顆粒。該研究表明，0.01% PS20 足以在攪拌期間保護 IL-22 Fc 融合蛋白。在最終調配物中選擇 0.02% (w/v) PS20 以確保在 0.01%-0.03% (w/v) PS20 之規格範圍內的可製造性。

表 11：處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、5 mM 甲硫胺酸及 0.02% 聚山梨醇酯 20 pH 7.1 之調配物中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之攪拌穩定性

樣品	CAC	混濁度 (350nm)	SE-HPLC		
			HMWF%	主峰%	LMWF%
0.02% PS20，無振盪(對照組)	CO/CL	NT	0.1	99.4	0.2
0.0% PS20，24 小時振盪	CO/CL	0.0445	0.9	99.0	0.2
0.01% PS20，24 小時振盪	CO/CL	0.0399	0.5	99.3	0.2
0.02% PS20，24 小時振盪	CO/CL	0.0448	0.6	99.3	0.2
0.04% PS20，24 小時振盪	CO/CL	0.0450	0.5	99.3	0.2

CAC：色彩、外觀、澄清度；CO/CL：澄清且無色；NT：未測試；HMWF：高分子量形式；LMWF：低分子量形式

IL-22 Fc 融合蛋白冷凍解凍

【0395】 在-20℃下冷凍三個循環並且在室溫下解凍後，依據 CAC、pH、強度及 SE-HPLC，不存在變化(表 12)。因此，IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物在製造過程中對重複冷凍解凍循環具有足夠耐受性。

表 12：處於 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖及 0.02% 聚山梨醇酯 20、5 mM 甲硫胺酸 pH 7.0 之調配物中之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物在三個冷凍/解凍循環之後的穩定性

樣品	CAC	強度 (mg/mL)	pH	SE-HPLC		
				HMWF%	主峰%	LMWF%
T=0，-20℃，pH 6.5	CO/CL	10.0	6.5	0.4	99.4	0.2
T=0，-20℃，pH 7.0	CO/CL	10.0	7.0	0.4	99.4	0.2
T=0，-20℃，pH 7.3	CO/CL	10.0	7.3	0.4	99.5	0.2
T=0，-20℃，pH 7.6	CO/CL	10.0	7.6	0.4	99.4	0.2

T=0，-20℃，Tris 7.3	CO/CL	10.0	7.3	0.4	99.4	0.2
第三次冷凍/解凍，pH 6.5	CO/CL	10.0	6.5	0.4	99.4	0.2
第三次冷凍/解凍，pH 7.0	CO/CL	10.0	7.0	0.4	99.4	0.2
第三次冷凍/解凍，pH 7.3	CO/CL	10.0	7.3	0.4	99.5	0.1
第三次冷凍/解凍，pH 7.6	CO/CL	10.0	7.6	0.4	99.5	0.1
第三次冷凍/解凍，Tris pH 7.3	CO/CL	10.0	7.3	0.4	99.5	0.1

CAC：色彩、外觀、澄清度；CO/CL：澄清且無色；NT：未測試；HMWF：高分子量形式；LMWF：低分子量形式；ICIEF：成像毛細管等電聚焦

AAPH 應力研究

【0396】 用 AAPH 處理 IL-22 Fc 融合蛋白分析標準物之初步研究顯示關鍵甲硫胺酸(M25 及 M139)對氧化之敏感性(圖 8)。因此，向調配物中添加 5 mM 甲硫胺酸以保護此等甲硫胺酸殘基。另外，用 AAPH 對含有 3.5 mM 及 3 mM 甲硫胺酸之樣品施加應力，並且分析以確定低於 5 mM 甲硫胺酸之目標水準的水準是否會防止甲硫胺酸氧化。藉由高解析度液相層析串聯質譜(LC-MS-MS)進行之胰蛋白酶肽圖分析使用來評定甲硫胺酸氧化。將得自用 3.5 mM 及 3 mM AAPH 處理之樣品調配之參考批次的胰蛋白酶肽圖資料與用 5 mM 甲硫胺酸調配且用或未用 AAPH 處理之參考批次相比較。資料指示，3 mM 或 3.5 mM 甲硫胺酸樣品中之甲硫胺酸氧化當與用 5 mM 甲硫胺酸調配之材料相比時未顯著增加(表 13)。因而，出於設定接受準則之目的，將 3 mM 甲硫胺酸設定為可接受濃度之下限。

表 13：AAPH 應力研究之胰蛋白酶肽圖 LC-MS-MS 結果

	(5 mM 甲硫胺酸；無 AAPH)	5mM 甲硫胺酸；AAPH	3 mM 甲硫胺酸；AAPH	3.5 mM 甲硫胺酸；AAPH
TFMLAK	2.23%	1.63%	2.50%	2.38%
LFHGVSMSE	7.00%	5.60%	7.59%	7.18%
CYLMK	0.84%	0.81%	0.86%	0.80%
FQPYMQEVVPFLAR	1.51%	1.28%	1.51%	1.42%
AIGELDLLFMSLR	6.11%	4.38%	5.88%	5.44%
DTLMISR	3.49%	2.31%	2.96%	3.02%
EPQVYTLPPSQEEMTK	1.28%	0.97%	1.11%	1.00%
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK	3.09%	1.36%	2.42%	2.23%

結論

【0397】 此研究顯示，當以 10 mg/mL 調配含有 10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、5 mM 甲硫胺酸及 0.02% 聚山梨醇酯 20 pH 7.1 之醫藥組合物時，IL-22 Fc 融合蛋白適用。為了保護 IL-22 Fc 融合蛋白免受攪拌應力，介於 0.01% 與 0.04% 之間的聚山梨醇酯濃度為適合的。此調配物中之 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白在 -20℃ 及 5℃ 下以及在 -20℃ 下冷凍且在室溫下解凍經 3 個循環之後穩定 6 週。

實例 2：本發明之醫藥組合物之開發

本發明之醫藥組合物之描述及組成(IL-22 Fc 融合蛋白，無菌液體，10 mg/mL)

【0398】 IL-22 Fc 融合蛋白作為靜脈內輸注用無菌淡棕黃色溶液提供，且不含防腐劑。各單次使用 2 mL 小瓶含有 10 mg (標稱) IL-22 Fc 融合蛋白，目標 pH 7.1。將本發明之醫藥組合物調配為 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白，其具有表 14 中所提供之組成。

表 14：IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之組成

成分	濃度	功能
IL-22 Fc 融合蛋白	10.0 mg/mL	活性劑
無水磷酸氫二鈉	10 mM	緩衝劑
單水合磷酸二氫鈉		緩衝劑
甲硫胺酸	5 mM	穩定劑
蔗糖	240 mM	張力劑
聚山梨醇酯 20	0.02% (w/v)	表面活性劑
注射用水	NA	溶劑

IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物

【0399】 IL-22 Fc 融合蛋白為醫藥組合物中之惟一活性成分。如 IL-22 Fc 融合蛋白及醫藥組合物穩定性資料所顯示，調配物中之賦形劑與活性藥物之間不存在不相容性。

賦形劑

【0400】 表 15 包含本發明之醫藥組合物中所使用之賦形劑與相應功能及濃度

第 144 頁(發明說明書)

之清單。

表 15：賦形劑

賦形劑	功能	濃度
磷酸鈉	維持溶液 pH 處於 7.1 之緩衝劑	10 mM
蔗糖	張力劑	240 mM
甲硫胺酸	穩定劑	5 mM
聚山梨醇酯 20	防止由於表面吸附所致之損失以及減小少可溶性聚集物及/或不溶性蛋白質粒子之潛在形成的表面活性劑	0.02 % (w/v)

醫藥調配物開發

【0401】 開發出設計為靜脈內(IV)輸注用 IL-22 Fc 融合蛋白溶液之單次使用醫藥調配物。本發明之醫藥組合物包含處於 10 mM 磷酸鈉、5 mM 甲硫胺酸、240 mM 蔗糖、0.02% (w/v)聚山梨醇酯 20 pH 7.1 中之 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白。

【0402】 為了選擇 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥調配物，進行調配物研究，證明 IL-22 Fc 融合蛋白在含有磷酸鈉、甲硫胺酸、蔗糖及聚山梨醇酯 20 之 pH 7.1 溶液中具有可接受之穩定性。基於此研究之結果，醫藥組合物之調配物定義為處於 10 mM 磷酸鈉、5 mM 甲硫胺酸、240 mM 蔗糖、0.02% (w/v)聚山梨醇酯 20 pH 7.1 中之 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白。

超量

【0403】 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥調配物不含任何超量。

生理化學及生物學性質

【0404】 對 IL-22 Fc 融合蛋白進行所有表徵測試。組合物在 2°C-8°C 之推薦儲存條件下當避光保存時保持穩定。作為預防措施，使用管線中過濾器(0.2 μm)進行臨床材料之靜脈內投與。

【0405】 貫穿開發，可使用光遮蔽方法對粒徑 $\geq 2\ \mu\text{m}$ 和 $\geq 5\ \mu\text{m}$ 之次可見粒子進行監測作為延伸表徵(以及 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 及 $\geq 25\ \mu\text{m}$ ，作為對照策略之一部分)。此等評估將作為對 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之釋放時間及穩定性進行之延伸表徵之一部分來進行。

冷凍/解凍穩定性研究結果

【0406】 在 -20°C 下冷凍且在室溫下解凍經三個循環後，監測 IL-22 Fc 融合蛋白參考標準物批次之冷凍/解凍穩定性。在三個冷凍/解凍循環後未觀測到產物品質變化。

微生物學屬性

【0407】 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物液體調配物不含任何防腐劑。

相容性

靜脈內輸注

【0408】 對於靜脈內投與，IL-22 Fc 融合蛋白醫藥調配物(10 mg/mL)將在用等張氯化鈉溶液(0.9%NaCl)及稀釋劑稀釋之後藉由輸注投與，該稀釋劑為不含甲硫胺酸之調配物緩衝液(10 mM 磷酸鈉、240 mM 蔗糖、0.02% [w/v]聚山梨醇酯 20，pH 7.1)。在以下模擬製備/投與條件下測試活性成分之相容性及穩定性。

- 用稀釋劑稀釋 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥調配物臨床批次 1，且在生理鹽水袋中在 0.025-0.5 mg/mL 範圍內進行稀釋以涵蓋臨床研究中靜脈內投與之劑量範圍。
- 短期暴露於含有等張氯化鈉溶液之輸液袋(袋產品接觸表面材料由聚氯乙烯[PVC]及聚烯烴[PO]組成)以獲得靜脈內相容性)。
- 使用具有聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯(PE)、聚碳酸酯(PC)及聚醚胺甲酸乙酯(PEU)

之產品接觸表面的靜脈內輸注管線及輸注輔助設備。

d) 使用 0.2 µm 管線中過濾器達成靜脈內相容性(聚醚砜[PES]過濾器)。

【0409】 對於靜脈內投與，在 2℃至 8℃下儲存 24 小時及在 30℃下儲存 24 小時之後在暴露於漫射光之情況下測試生理鹽水袋樣品，繼而通過輸注管線及管線中過濾器。在生理鹽水袋中之最低濃度下，有必要在添加至生理鹽水袋之前用稀釋劑預先稀釋 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物以確保 pH 足以維持產品穩定性。

【0410】 使用適當方法測試樣品以評定如下產品品質：純度(藉由粒徑排阻高效液相層析(SE-HPLC)及成像毛細管電泳等電聚焦(cIEF) (對於≥1 mg/mL 之樣品))、蛋白質濃度(藉由紫外線)、次可見粒子(藉由光遮蔽、色彩、澄清度/乳光及 pH)。在生理鹽水袋中建立一個樣品 2 mg/mL，並且藉由成像 cIEF 加以分析，以證明生理鹽水對產物化學穩定性無負面影響。

批次配方(IL-22 Fc 融合蛋白，無菌液體，10 mg/mL)

【0411】 所調配之 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物溶液與 IL-22 Fc 融合蛋白溶液相比在濃度及組成方面保持不變，亦即，在醫藥組合物製造過程中未進行進一步配混或稀釋。散裝醫藥組合物之體積為五(5)升。實際批次體積會有變化。

表 16 含有 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之批次配方資訊。

表 16：IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之批次配方

成分	標稱量/小瓶	標稱量/批次
IL-22 Fc 融合蛋白	10.0 mg	50.0 g
無水磷酸氫二鈉	0.93 mg	4.65 g
單水合磷酸二氫鈉	0.48 mg	2.40 g
甲硫胺酸	0.75 mg	3.75 g
蔗糖	82.08 mg	410.40 g
聚山梨醇酯 20	0.2 mg	1.0 g

注射用水	適量至 1 mL	適量至 5 L
q.s. =適量(儘可能多)。		

實例 3：IL-22 Fc 融合蛋白之延伸穩定性測試

IL-22 Fc 融合蛋白臨床批次 2 及參考標準物批次之延伸穩定性測試

程序及接受準則

【0412】 使用表 17 中所列出之測試程序來分析所有樣品。使用表 18 中所提供之方案在指定時間間隔評定代表性穩定性。

表 17：用於評定 IL-22 Fc 融合蛋白穩定性之測試程序

分析程序	在-20℃下進行 GMP 研究之接受準則
色彩(歐洲藥典色標度) ^a	著色不超過 BY5
澄清度/乳光 ^b	≤ Ref III
pH	7.1 ± 0.3
依據 SE-HPLC 之純度	
主峰(面積%)	≥ 95.0
HMW 形式總和(面積%)	≤ 5.0 ^c
LMW 形式總和(面積%)	報告
依據 CE-SDS-NGS 之純度	
主峰(非還原) (CPA%)	≥ 85.0
前峰總和(非還原) (CPA%)	≤ 15.0 ^c
後峰總和(非還原) (CPA%)	報告
依據成像 cIEF 之純度	
主峰(面積%)	≥ 42.9
酸性區(面積%)	≤ 55.6 ^c
鹼性區(面積%)	≤ 20.8 ^c
依據結合分析之效能(相對效能%) ^d	40 - 130
依據 UV 光譜掃描之蛋白質含量(mg/mL)	10.0 ± 1.0

注意：除非另外指示，否則將相同的測試程序用於代表性穩定性研究及支持性穩定性研究二者。

CE-SDS-NGS =毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分；cIEF =毛細管等電聚焦；CPA =修正峰面積；HMW =高分子量；LMW =低分子量；SE-HPLC =粒徑排阻高效液相層析法；UV 光譜掃描=紫外-可見分光光度掃描。

^a 在如實例 1 中所描述之參考標準物批次之穩定性研究中，採用光譜法來評定色彩。
^b 在參考標準物批次之穩定性研究中，使用色彩、外觀及澄清度(CAC)分析來評定外觀及澄清度。
^c 對於穩定性方案，自 24 個月時間點應用定量接受準則。24 個月之前的時間點用「報告」測試。
^d 相對效能%報告為相對於參考標準物(其指定為相對效能 100%)之活性。

表 18：IL-22 Fc 融合蛋白穩定性研究之穩定性方案

儲存溫度	溫度條件	時間點(天/月)												
-20℃	預定儲存條件	0	—	—	91/3	183/6	274/9	365/12	548/18	730/24	913/30	1096/36	1461/48	1826/60 ^a
5℃	加速條件	0	30/1	61/2	91/3	183/6	—	—	—	—	—	—	—	—

注意：在各時間點測試表 17 中所列出之所有分析程序。
^a 視情況選用之時間點；將僅在進一步開發過程中需要 60 個月儲架壽命時分析 60 個月時間點。

結果

【0413】 如以上所描述在-20℃及 5℃下對來自臨床批次 2 及參考標準物批次之 IL-22 Fc 融合蛋白進行之延伸穩定性測試之結果提供於表 19 及表 20 中。

表 19：IL-22 Fc 融合蛋白臨床批次 2 之穩定性資料

溫度 (°C)	時間(天/月)	COC		pH	強度 (mg/mL)	成像 cIEF			SE-HPLC		
		澄清度/乳光	色彩			酸性區 (面積%)	主峰 (面積%)	鹼性區 (面積%)	HMW 形式總 和(面積%)	主峰(面積 %)	LMW 形式總和 (面積%)
NA	T=0/0	≤Ref I	≤BY6	7.1	10.1	37.9	56.3	5.8	0.2	99.7	0.1
-20°C	91/3	≤Ref I	≤BY6	7.1	10.0	37.3	56.4	6.3	0.1	99.7	0.1
-20°C	183/6	≤Ref I	≤BY7	7.1	10.2	38.1	55.8	6.1	0.2	99.7	0.1
-20°C	274/9	≤Ref I	≤BY6	7.1	10.0	36.2	57.5	6.3	0.2	99.6	0.2
-20°C	365/12	≤Ref I	≤BY6	7.1	10.0	39.2	54.1	6.7	0.2	99.7	0.1
-20°C	548/18	≤Ref I	≤BY6	7.1	10.2	38.1	55.7	6.2	0.2	99.7	0.1
-20°C	730/24	≤Ref I	≤BY6	7.1	10.2	36.7	56.8	6.5	0.2	99.7	0.1
-20°C	913/30	≤Ref I	≤BY6	7.1	10.0	38.2	56.0	5.8	0.2	99.7	0.1
-20°C	1096/36	≤Ref I	≤BY6	7.0	10.0	38.7	54.7	6.6	0.1	99.8	0.1
-20°C	1461/48	≤Ref I	≤BY6	7.0	10.1	39.4	55.4	5.2	0.2	99.7	0.1
5°C	30/1	≤Ref I	≤BY6	7.1	10.1	38.3	55.5	6.2	0.2	99.7	0.1
5°C	61/2	≤Ref I	≤BY6	7.1	10.0	37.5	56.1	6.4	0.3	99.6	0.1
5°C	91/3	≤Ref I	≤BY6	7.1	10.0	38.1	55.6	6.3	0.3	99.6	0.1
5°C	183/6	≤Ref I	≤BY7	7.1	10.0	39.3	54.7	6.0	0.4	99.5	0.1

表 19：IL-22 Fc 融合蛋白臨床批次 2 之穩定性資料(續)

溫度 (°C)	時間(天/月)	CE-SDS-NGS (非還原)			
		前峰總和 (CPA %)	主峰 (CPA %)	後峰總和 (CPA %)	依據結合分析之效能 (相對效能%) ^a
NA	T=0/0	2.9	96.9	0.2	71
-20°C	91/3	2.9	97.0	0.1	72
-20°C	183/6	2.9	97.0	0.1	73
-20°C	274/9	2.9	97.0	0.1	68
-20°C	365/12	3.0	97.0	0.1	69
-20°C	548/18	2.9	97.0	0.1	70

-20℃	730/24	3.0	97.0	0.1	70
-20℃	913/30	2.9	97.0	0.1	70
-20℃	1096/36	3.0	96.9	0.1	71
-20℃	1461/48	3.0	96.9	0.1	72
5℃	30/1	2.9	96.9	0.2	73
5℃	61/2	2.9	96.9	0.2	75
5℃	91/3	2.9	96.9	0.2	73
5℃	183/6	3.0	96.8	0.2	71

CE-SDS-NGS=毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分；cIEF=毛細管等電聚焦；COC=色彩、乳光及澄清度；CPA =修正峰面積；HMW =高分子量；NA =不適用；SE-HPLC =粒徑排阻高效液相層析法；LMW =低分子量；UV 光譜掃描=紫外-可見分光光度掃描。

^a 相對效能%報告為相對於參考標準物(其指定為相對效能 100%)之活性。

表 20：IL-22 Fc 融合蛋白參考標準物批次之穩定性資料

溫度 (℃)	時間(天/月)	外觀及澄清度	色彩	pH	強度 (mg/mL)	成像 cIEF			SE-HPLC		
						酸性區 (面積%)	主峰 (面積%)	鹼性區 (面積%)	HMW 形式總 和(面積%)	主峰 (面積%)	LMW 形式總 和(面積%)
NA	T=0/0	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.3	42.4	52.5	5.1	0.5	99.4	0.1
-20℃	30/1	CL，LIQ	≤B6	7.1	10.3	42.0	52.7	5.3	0.4	99.5	0.1
-20℃	61/2	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.4	41.0	53.2	5.8	0.4	99.5	0.2
-20℃	91/3	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.3	40.8	53.7	5.6	0.4	99.5	0.2
-20℃	183/6	CL，LIQ	≤B6	7.1	10.7	40.8	53.8	5.5	0.4	99.5	0.1
-20℃	365/12	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.8	39.5	54.4	6.1	0.4	99.5	0.1
-20℃	548/18	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.6	41.7	53.0	5.3	0.4	99.5	0.2
-20℃	730/24	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.6	41.7	52.4	5.9	0.4	99.5	0.1
-20℃	913/30	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.2	45.1	50.2	4.8	0.4	99.3	0.2
-20℃	1096/36	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.5	44.1	51.2	4.7	0.4	99.4	0.2
-20℃	1461/48	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.5	42.7	51.9	5.4	0.3	99.5	0.2
-20℃	1825/60	CL，LIQ	≤B6	7.1	10.8	41.1	53.4	5.5	0.3	99.5	0.1
5℃	30/1	CL，LIQ	≤B6	7.1	10.0	42.3	52.5	5.2	0.4	99.4	0.2

5°C	61/2	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.4	42.0	52.3	5.7	0.5	99.4	0.2
5°C	91/3	CL，LIQ	≤B7	7.1	10.4	42.0	52.4	5.6	0.5	99.3	0.2
5°C	183/6	CL，LIQ	≤B6	7.1	11.0	42.2	51.8	6.0	0.6	99.3	0.1

表 20：IL-22 Fc 融合蛋白參考標準物批次之穩定性資料(續)

溫度 (°C)	時間 (天/月)	CE-SDS-NGS (非還原)				後峰總和		依據結合分析之效能			
		前峰總和 (CPA%)	主峰 (CPA%)	後峰總和 (CPA%)	後峰總和 (CPA%)			(相對效能%) ^a			
NA	T=0/0	3.0	96.6	0.4				108			
-20°C	30/1	2.9	96.8	0.3				NR			
-20°C	61/2	NR	NR	NR				NR			
-20°C	91/3	3.0	96.7	0.3				104			
-20°C	183/6	3.2	96.3	0.4				112			
-20°C	365/12	3.2	96.6	0.3				91			
-20°C	548/18	3.2	96.4	0.4				101			
-20°C	730/24	2.8	96.9	0.3				97			
-20°C	913/30	3.4	96.4	0.3				NR			
-20°C	1096/36	3.3	96.4	0.3				107			
-20°C	1461/48	3.1	96.7	0.2				93			
-20°C	1825/60	3.0	96.5	0.4				99			
5°C	30/1	3.0	96.7	0.3				NR			
5°C	61/2	NR	NR	NR				NR			
5°C	91/3	3.0	96.6	0.4				105			
5°C	183/6	3.1	96.7	0.2				98			

CE-SDS-NGS = 毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分；cIEF = 毛細管等電聚焦；CL = 澄清；CPA = 修正峰面積；HMW = 高分子量；LIQ = 液體；LMW = 低分子量；NA = 不適用；NR = 不需要；SE-HPLC = 粒徑排除高效液相層析法。
^a 相對效能%報告為相對於參考標準物(其指定為相對效能 100%)之活性。

儲架壽命及推薦儲存

【0414】 IL-22 Fc 融合蛋白之推薦儲存條件為 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 。在 -20°C 下儲存達 48 個月及在 5°C 下儲存達 6 個月，在蛋白質濃度、pH、色彩、澄清度、效能、粒徑排除層析(SEC)、成像毛細管等電聚焦(icIEF)及非還原(NR)毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉(CE-SDS)中未觀測到顯著變化(表 20)。此處提供之穩定性測試結果顯示，IL-22 Fc 融合蛋白在 -20°C 下可穩定超過 48 個月。此等資料支持在 -20°C 下之儲架壽命達 60 個月或更久。另外，IL-22 Fc 融合蛋白在 5°C 下可儲存達一個月。

【0415】 將 IL-22 Fc 融合蛋白儲存在 50 cc 生物程序袋中，在 -20°C 下冷凍且在環境溫度下解凍經三個循環後監測冷凍解凍穩定性。在 1、2 及 3 個月時間點將生物程序袋解凍，使得 3 個月時之資料代表三個冷凍/解凍循環。在 -20°C 下冷凍且在環境溫度下解凍經 3 個循環後，在蛋白質濃度、pH、色彩、澄清度、效能、SEC、icIEF 及 CE-SDS 方面未觀測到顯著變化。因此，IL-22 Fc 融合蛋白可在 -20°C 下冷凍並且解凍經至少三個循環。

IL-22 Fc 融合蛋白臨床批次 1 及參考標準物批次之延伸穩定性測試

【0416】 IL-22 Fc 融合蛋白之醫藥組合物為以含有 10 mg (標稱) IL-22 Fc 融合蛋白之單次使用 2 mL 美國藥典/歐洲藥典 I 型玻璃小瓶形式提供之液體調配物。本發明之醫藥調配物調配為處於 10 mM 磷酸鈉、5 mM 甲硫胺酸、240 mM 蔗糖、0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20 pH 7.1 中之 10 mM IL-22 Fc 融合蛋白。

【0417】 用 IL-22 Fc 融合蛋白臨床批次 1 起始醫藥組合物穩定性研究。另外，用參考標準物批次開始代表性 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物穩定性研究(表 21)。在 5°C 及 25°C 之溫度下監測兩個批次之穩定性。

【0418】 在 5°C±3°C 下測試長期儲存，且在 25°C±2°C (60%相對濕度[RH]±5% RH) 下進行加速穩定性研究。以下，溫度分別表示為 5°C 及 25°C。

程序及接受準則

【0419】 使用表 21 中所列出之測試程序分析所有樣品。使用表 22 及表 23 中所提供之方案在指定時間間隔評定代表性穩定性。

表 21：用於評定 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥調配物穩定性之測試程序

分析程序	在 5°C 下進行 GMP 研究之接受準則
色彩(歐洲藥典色標度) ^a	著色不超過 BY5
澄清度/乳光 ^b	≤ Ref. III
可見粒子	實際不含粒子
次可見粒子(不透光度)	
≥ 10 μm 粒子/容器	≤ 6000
≥ 25 μm 粒子/容器	≤ 600
pH	7.1 ± 0.3
依據 SE-HPLC 之純度	
主峰(面積%)	≥ 95.0
HMW 形式總和(面積%)	≤ 5.0 ^e
LMW 形式總和(面積%)	報告
依據 CE-SDS-NGS 之純度	
主峰(非還原) (CPA%)	≥ 85.0
LMW 形式(前峰)總和(非還原) (CPA%)	≤ 15.0 ^e
HMW 形式(後峰)總和(非還原) (CPA%)	報告
依據成像 cIEF 之純度	
主峰(面積%)	≥ 40.8
酸性區(面積%)	≤ 55.6 ^e
鹼性區(面積%)	≤ 20.8 ^e
依據 UV 光譜掃描之蛋白質含量(mg/mL)	10.0 ± 1.0
依據生物分析之效能(相對效能)% ^c	40 - 130
依據染料滲漏測試之容器密封完整性 ^d	未偵測到滲漏

縮寫：CE-SDS-NGS =毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分；cIEF =毛細管等電聚焦；CPA =修正峰面積；HMW =高分子量；LMW =低分子量；UV 光譜掃描=紫外-可見分光光度掃描。

^a 在參考標準物批次之穩定性研究中，採用光譜法來評定色彩。

- ^b 在參考標準物批次之穩定性研究中，使用 CAC (色彩、外觀及澄清度)分析來評定外觀及澄清度。
- ^c 相對效能%報告為相對於參考標準物(其指定為相對效能 100%)之活性。
- ^d 在參考標準物批次之穩定性研究中，未使用分析法。
- ^e 對於穩定性方案，自 18 個月時間點應用定量接受準則。18 個月之前的時間點用「報告」測試。

表 22：IL-22 Fc 融合蛋白醫藥調配物穩定性之穩定性方案

研究-研究條件：5℃

分析程序	時間間隔(天/月) ^a										
	0	30/1	91/3	183/6	274/9	365/12	548/18	730/24	913/30	1096/36	1278/42
色彩	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
澄清度/乳光	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
可見粒子	X	NR	NR	X	NR	X	X	X	X	X	X
次可見粒子	X	NR	NR	X	NR	X	NR	X	NR	X	X
pH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
依據 SE-HPLC 之純度	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
依據 CE-SDS-NGS 之純度	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
依據成像 cIEF 之純度	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
蛋白質含量	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
效能	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
容器密封完整性	NR	NR	NR	NR	NR	X	NR	X	NR	X	X

注意：對以倒置方向儲存之小瓶進行研究。
縮寫：CE-SDS-NGS =毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分；cIEF =毛細管等電聚焦；NR =不需要；SE-HPLC =粒徑排阻高效液相層析。
^a 只要樣品滿足規格便進行測試。

表 23：IL-22 Fc 融合蛋白醫藥調配物穩定性之穩定性方案

研究-研究條件：25℃

分析程序	時間間隔(天/月) ^a				
	0	30/1	61/2	91/3	183/6
色彩	X	X	X	X	X
澄清度/乳光	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X
依據 SE-HPLC 之純度	X	X	X	X	X
依據 CE-SDS-NGS 之純度	X	X	X	X	X
依據成像 cIEF 之純度	X	X	X	X	X
蛋白質含量	X	X	X	X	X

效能	X	X	X	X	X
----	---	---	---	---	---

注意：對以倒置方向儲存之小瓶進行研究。

縮寫：CE-SDS-NGS =毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分；cIEF =毛細管等電聚焦；SE-HPLC =粒徑排阻高效液相層析。

^a 只要樣品滿足規格便進行測試。

結果

【0420】 如以上所描述在-20℃及 5℃下對來自臨床批次 1 及參考標準物批次之 IL-22 Fc 融合蛋白進行之延伸穩定性測試之結果提供於表 24 及表 25 中。

【0421】 初步 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物穩定性資料顯示與支持性穩定性研究中所觀測之趨勢類似的趨勢。對於 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物，穩定性資料支持 5℃下 42 個月(36 個月即時資料加 6 個月臨時確定日期)之截止日期。

【0422】 支持性穩定性研究之結果顯示，在 36 個月時藉由 SE-HPLC 觀測到主峰百分比降低 0.7%，主要為二聚體濃度增加。藉由 iCIEF 觀測到主峰百分比降低 5%，主要為酸性峰增加。在 5℃下儲存達 36 個月時藉由其他方法未觀測到 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之變化。在 25℃下儲存達一個月時未觀測到 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之變化。在 25℃下儲存六個月之後觀測到 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之變化。成像 cIEF 顯示主峰百分比降低 17.6%，主要為酸性峰百分比增加 18.3%。藉由 SE-HPLC 觀測到主峰百分比降低 1.3%，主要為較高分子量物質(HMWS)百分比增加 1.2%。藉由非還原 CE-SDS 觀測到主峰百分比降低 2.7，主要為前峰總和之修正峰面積百分比(CPA%)增加 2.1%。在 25℃下儲存 6 個月之後觀測到相對效能損失 29%，而在 25℃下儲存三個月之後未觀測到效能變化。在 25℃下持續六個月之其餘分析中未觀測到變化。

表 24：IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物臨床批次 1 之穩定性資料

溫度 (°C)	時間 (天/月)	色彩	澄清度/乳光	pH	蛋白質濃度 (mg/mL)	成像 cIEF			SE-HPLC	
						酸性區 (面積%)	主峰 (面積%)	鹼性區 (面積%)	HMW 形式 總和(面積%)	主峰 (面積%)
NA	T=0/0	≤BY6	≤參考 I	7.1	9.9	38.5	55.3	6.2	0.4	99.5
5°C	91/3	≤BY6	≤參考 I	NR	9.9	38.7	55.1	6.2	0.5	99.4
5°C	183/6	≤BY6	≤參考 I	7.1	10.0	39.4	54.7	5.9	0.5	99.3
5°C	274/9	≤BY7	≤參考 I	NR	9.9	40.7	53.5	5.8	0.5	99.3
5°C	365/12	≤BY6	≤參考 I	7.1	9.9	40.5	53.5	6.0	0.6	99.3
5°C	548/18	≤BY7	≤參考 I	7.1	10.0	41.1	52.9	6.0	0.6	99.3
5°C	730/24	≤BY7	≤參考 I	7.1	10.0	42.0	52.0	6.0	0.6	99.2
5°C	913/30	≤BY7	≤參考 I	7.0	10.0	44.2	50.3	5.5	0.7	99.2
5°C	1096/36	≤BY7	≤參考 I	7.0	10.0	42.5	51.2	6.3	0.6	99.3
5°C	1278/42	≤BY6	≤參考 I	7.1	9.9	43.7	50.9	5.4	0.7	99.1
5°C	1461/48	≤BY7	≤參考 I	7.0	10.0	47.9	47.3	4.8	0.8	99.1
25°C	30/1	≤BY6	≤參考 I	7.1	9.9	42.1	52.0	5.9	0.5	99.3
25°C	61/2	≤BY7	≤參考 I	7.1	9.9	45.3	49.0	5.7	0.6	99.3
25°C	91/3	≤BY7	≤參考 I	7.1	9.9	50.1	44.8	5.1	0.8	99.0
25°C	183/6	≤BY6	≤參考 I	7.1	9.9	58.2	37.7	4.1	1.3	98.3

表 24：IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之穩定性資料

臨床批次 1 (續)

溫度 (°C)	時間 (天/月)	CE-SDS-NGS (非還原)			效能 (相對效能%)	次可見粒子		
		LMW 形式(前峰)總和 (CPA %)	主峰 (CPA %)	主峰 (CPA %)		可見粒子 (粒子/容器)	10 μm	25 μm
NA	T=0/0	3.0	96.7	96.7	73	PFFP	2	0
5°C	91/3	3.0	96.7	96.7	73	NR	NR	NR

5°C	183/6	3.0	96.7	64	PFFP	18	0	NR
5°C	274/9	3.1	96.5	63	NR	NR	NR	NR
5°C	365/12	3.2	96.4	67	PFFP	14	0	NLD
5°C	548/18	3.2	96.4	64	PFFP	NR	NR	NR
5°C	730/24	3.3	96.3	66	PFFP	51	1	NLD
5°C	913/30	3.2	96.3	65	PFFP	NR	NR	NR
5°C	1096/36	3.5	96.1	67	PFFP	63	1	NLD
5°C	1278/42	3.5	96.1	59	PFFP	7	0	NLD
5°C	1461/48	3.6	95.9	65	PFFP	7	0	NLD
25°C	30/1	3.4	96.3	68	NR	NR	NR	NR
25°C	61/2	3.7	96.0	60	NR	NR	NR	NR
25°C	91/3	4.0	95.6	57	NR	NR	NR	NR
25°C	183/6	5.1	94.2	47	NR	NR	NR	NR

縮寫：CE-SDS-NGS =毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分；cIEF =毛細管等電聚焦；HC =重鏈；HMW =高分子量；LC =輕鏈；LMW =低分子量；NR =未報告；NLD =未偵測到滲漏；PFFP =實際上不含粒子；SE-HPLC =粒徑排阻高效液相層析；UV =紫外-可見分光光度法；CPA% =修正峰面積百分比。

表 25：IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之穩定性資料

參考標準物批次

時間 溫度 (°C)		外觀及澄清 色彩		pH		蛋白質含量 (mg/mL)		成像 cIEF			SE-HPLC		
								酸性區 (面積%)	主峰 (面積%)	鹼性區 (面積%)	HMW 形式 總和(面積%)	主峰 (面積%)	LMW 形式總 和(面積%)
N/A	T=0/0	≤B7	CL, LIQ	7.1	7.1	10.3	10.3	42.4	52.5	5.1	0.5	99.4	0.1
5	30/1	≤B6	CL, LIQ	7.1	7.1	10.3	10.3	42.5	52.1	5.4	0.5	99.3	0.2
5	61/2	≤B7	CL, LIQ	7.1	7.1	10.2	10.2	42.6	51.7	5.7	0.6	99.2	0.2
5	91/3	≤B7	CL, LIQ	7.1	7.1	10.5	10.5	41.7	52.7	5.6	0.6	99.3	0.2
5	183/6	≤B7	CL, LIQ	7.1	7.1	10.9	10.9	41.7	52.8	5.5	0.6	99.3	0.1
5	365/12	≤B7	CL, LIQ	7.1	7.1	10.6	10.6	43.0	51.3	5.7	0.7	99.1	0.2
5	548/18	≤B7	CL, LIQ	7.1	7.1	10.4	10.4	43.7	51.2	5.1	0.8	99.0	0.2

5	730/24	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.4	44.2	50.1	5.8	0.9	98.9	0.3
5	913/30	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.5	48.0	47.3	4.7	0.9	98.8	0.2
5	1096/36	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.4	48.3	47.1	4.6	1.0	98.7	0.3
5	1278/42	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.6	48.4	46.9	4.7	0.8	99.0	0.2
5	1460/48	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.5	48.9	46.3	4.8	0.9	98.9	0.2
25	30/1	≤B6	CL, LIQ	7.1	10.0	45.1	49.6	5.3	0.7	99.1	0.2
25	61/2	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.3	48.6	46.1	5.3	0.7	99.1	0.2
25	91/3	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.1	52.0	43.1	4.9	0.9	98.9	0.2
25	183/6	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.7	60.7	34.9	4.4	1.7	98.1	0.3

表 25：IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之穩定性資料

參考標準物批次(續)

CE-SDS-NGS (非還原)											
溫度 (°C)	時間 (天/月)	前峰總和			後峰總和			效能 (相對效能%)	可見粒子	次可見粒子(粒子/mL)	
		前峰總和 (CPA%)	主峰 (CPA%)	後峰總和 (CPA%)	後峰總和 (CPA%)	10 µm	25 µm				
NA	T=0/0	3.0	96.6	0.4			101	PFFP	40	2	
5	30/1	3.0	96.6	0.5			NR	PFFP	39	2	
5	61/2	NR	NR	NR			NR	PFFP	NR	NR	
5	91/3	3.1	96.5	0.4			104	PFFP	39	4	
5	183/6	3.2	96.3	0.4			100	PFFP	50	2	
5	180/12	3.4	96.2	0.5			86	PFFP	21	1	
5	548/18	3.5	95.9	0.6			93	PFFP	6	1	
5	730/24	3.0	96.3	0.7			83	PFFP	8	1	
5	913/30	3.8	95.6	0.6			NR	PFFP	13	1	
5	1096/36	4.6	94.8	0.6			99	PFFP	6	0	
5	1278/42	3.7	95.7	0.6			87	PFFP	4	0	
5	1460/48	3.8	95.5	0.8			91	PFFP	2	0	
25	30/1	3.2	96.3	0.4			NR	PFFP	40	2	
25	61/2	NR	NR	NR			NR	PFFP	NR	NR	
25	91/3	3.9	95.3	0.8			95	PFFP	29	2	
25	183/6	5.1	93.9	1.0			72	PFFP	76	21	

縮寫：CE-SDS-NGS =毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分；cIEF =毛細管等電聚焦；CL =澄清；CPA =修正峰面積；HMW =高分子量；LIQ =液體；LMW =低分子量；NR =不需要；PFFP =實際上不含粒子；SE-HPLC =粒徑排阻高效液相層析。

IL-22 Fc 融合蛋白臨床批次 3 與參考標準物批次之比較應力穩定性測試

【0423】 使用 IL-22 Fc 融合蛋白參考標準物批次及臨床批次 3 來確定 IL-22 Fc 融合蛋白參考標準物批次醫藥組合物與臨床醫藥組合物之間的可比較性(表 26)。將來自兩個批次之材料手動填充至 2 mL 玻璃小瓶中達至 1 mL 之填充體積。隨後在 40℃ 之應力條件下評估此等材料。

表 26：IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物參考標準物批次與臨床批次 3 之比較應力穩定性資料

成像 cIEF									
溫度 (40°C)	時間 (天)	色彩	外觀及澄清度	pH	蛋白質含量 (mg/mL)	酸性區			
						主峰 (面積%)	鹼性區 (面積%)	HMW 形式 總和 (面積%)	SE-HPLC 主峰 (面積%)
參考標準 物批次	0	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.3	52.2	5.2	0.7	99.2
	5	≤B6	CL, LIQ	7.1	10.9	48.9	5.2	1.3	98.5
	10	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.9	42.5	5.3	2.6	97.1
	14	≤B6	CL, LIQ	7.1	10.9	37.1	4.5	4.4	95.3
臨床批次 3	0	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.6	56.7	6.5	0.3	99.6
	5	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.2	52.2	6.1	0.7	99.2
	10	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.3	46.3	5.7	1.3	98.5
	14	≤B7	CL, LIQ	7.1	10.3	40.7	4.7	2.3	97.5

表 26：IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物參考標準物批次與臨床批次 3 之比較應力
穩定性資料(續)

溫度 (40℃)	時間 (天)	CE-SDS-NGS (非還原)			效能 (相對效能%)	可見粒子
		前峰總和 (CPA%)	主峰 (CPA%)	後峰總和 (CPA%)		
參考標準 物批次	0	3.2	96.3	0.5	104	PFFP
	5	3.8	95.7	0.6	80	PFFP
	10	4.3	94.8	0.9	84	PFFP
	14	4.7	94.3	1.0	71	PFFP
臨床批次 3	0	2.9	96.9	0.2	85	PFFP
	5	3.4	96.2	0.3	80	PFFP
	10	3.9	95.6	0.5	65	PFFP
	14	4.3	94.9	0.8	57	PFFP

縮寫：CE-SDS-NGS =毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分；cIEF =毛細管等電聚焦；CL =澄清；CPA =修正峰面積；HMW =高分子量；LIQ =液體；LMW =低分子量；NR =不需要；PFFP =實際上不含粒子；SE-HPLC =粒徑排阻高效液相層析。

結果

【0424】 此研究之結果顯示，基於主峰百分比依據粒徑排阻高效液相層析 (SE-HPLC)降低 2-4%、主峰百分比依據成像毛細管等電聚焦(cIEF)降低 15-16%、主峰百分比依據毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分(CE-SDS-NGS)降低 2% 以及在 40℃下儲存兩週後相對效能%降低 28-33%，兩種材料的降解速率相當。另外，層析圖相當，並且當與在 40℃下儲存兩週之後的發展批次相比時，在臨床批次中未觀測到新峰。基於所提供之資料，IL-22 Fc 融合蛋白參考標準物及臨床醫藥組合物批次具有相當之穩定性。因此，使用得自參考標準物批次之穩定性資料來指定臨床醫藥組合物之儲架壽命。

儲架壽命及推薦儲存

【0425】 IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物之推薦儲存條件為 5℃±3℃，避光。基於可利用穩定性資料，儲架壽命將延長。IL-22 Fc 融合蛋白醫藥組合物在 5℃±3℃下穩定 36 個月。基於可利用資料，若在 5℃±3℃下避光儲存，則 IL-22 Fc 融

合蛋白醫藥組合物之初始儲架壽命目前設定為 42 個月。

分析程序之驗證結果

【0426】 表 27 顯示分析程序之驗證結果。

表 27：分析程序之驗證

分析程序	驗證參數及結果	
色彩	如歐洲藥典/美國藥典中所推薦進行分析程序，不進行驗證	
澄清度/乳光	如歐洲藥典中所推薦進行分析程序，不進行驗證	
pH	如歐洲藥典/美國藥典中所推薦進行分析程序，不進行驗證	
滲透壓度	如歐洲藥典/美國藥典中所推薦進行分析程序，不進行驗證	
依據 HPLC-ELSD 之聚山梨醇酯 20 含量	顯示特異性。 準確率：回收率：109% - 119% 線性度：R = 1.00 重現性：RSD = 2% 範圍：0.1 - 0.3 mg/mL	
甲硫胺酸含量	顯示特異性 準確率：回收率95% - 105% 線性度R = 1.00 重現性：RSD ≤ 1% 範圍：2.5 - 7.5 mM	
依據 RP-HPLC 之唾液酸定量	顯示特異性 準確率：96.5% - 104.6% 線性度：R = 1.00 重現性：RSD ≤ 3.7% 中間精確度：RSD = 4.8% 範圍5 - 50 µg/mL	
依據 MALDI-TOF PMF 之 IL-22 Fc 融合蛋白一致性	顯示特異性及穩健性	

依據 SE-HPLC 之純度	顯示特異性。	
	主峰	
	準確率：	
	蛋白質負載：	99.6% - 106.5%
	混合物：	100%
	線性度：	R = 1.00
	重現性：	RSD ≤ 0.2%
	HMW 形式總和	
	準確率：	
	蛋白質負載：	99.8% - 114.4 %
	混合物：	99 - 100%
	線性度：	R = 1.00

	重現性：	RSD ≤ 3.8%
	範圍(蛋白質濃度)：	50% - 150%
依據非還原 CE-SDS-NGS 之純度	顯示特異性。	
	主峰	
	準確率：回收率：	100%
	線性度：	R = 1.00
	重現性：	
	遷移時間：	RSD = 0.1%
	CPA%：	RSD ≤ 0.04%
	範圍(蛋白質濃度)：	50% - 150%
依據 ICIEF 之純度	顯示特異性。	
	主峰	
	準確率：回收率：	100.0% - 101.8%
	線性度：	R = 1.00
	重現性：	RSD ≤ 1.8%
	酸性區	
	準確率：回收率：	99.2% - 100.1%
	線性度：	R = 1.00
	重現性：	RSD ≤ 0.6%
	鹼性區	
	準確率：回收率：	94.2% - 114.6%
	線性度：	R = 1.00
	重現性：	RSD ≤ 2.3%
	範圍(蛋白質濃度)：	50% - 150%

生物負荷	如歐洲藥典/美國藥典中所推薦進行分析程序，其中滿足方法適合性測試準則。	
細菌內毒素	如歐洲藥典/美國藥典中所推薦進行分析程序，其中滿足方法適合性測試準則。 作為補充測試，對原料藥及藥物產品進行內毒素回收率研究。 未觀測到掩蔽效應。	
依據結合分析之效能	準確率：	101% - 107%
	重現性：	RSD ≤ 2%
	線性度：	R = 1.00
	範圍：	10% - 150%
依據 UV 光譜之蛋白質濃度	此方法已普遍驗證可供多產品使用且適合測試 IL-22 Fc 融合蛋白	
宿主細胞蛋白質含量	顯示特異性。	
	準確率：回收率：	102% - 127%
	重現性(RSD)：	4% - 5% (分析內)；3% - 5% (分析間)
	QL：	3.82 ng/mL
	DL：	1.26 ng/mL
	範圍：	5 - 320 ng/mL

DNA 含量	顯示特異性。 準確率：回收率： 線性度： 重現性(RSD)： QL： DL： 範圍：	98% - 143% $R^2 > 0.98$ < 25% (分析內)； < 27% (分析間) 1 pg/mL ND 1 - 10,000 pg/mL
蛋白 A	顯示特異性。 準確率：回收率： 重現性(RSD) QL： DL： 範圍：	93% - 115% 1% - 7% (分析內) 0.5 ng/mL ND 0.5 - 16 ng/mL

嚙齒動物細小病毒 PCR	顯示特異性。 DL： MMV	1 TCID ₅₀ /mL
支原體偵測培養方法及指示細胞/DNAF 方法	顯示特異性。 培養方法 DL： 口腔支原體(<i>M. orale</i>) 豬鼻支原體(<i>M. hyorhinis</i>) DNAF/指示細胞方法 DL： 口腔支原體 豬鼻支原體	10 CFU/mL 10 CFU/mL 100 MPN/mL 100 MPN/mL
鉤端螺旋體屬(PHCCF 測試)	顯示特異性。 DL： 黎氏鉤端螺旋體(<i>L. licerasiae</i>)	7 個細胞/mL
一般病毒篩檢	顯示特異性。 DL： EMCV PI-2	10 TCID ₅₀ /mL 20 TCID ₅₀ /mL
嚙齒動物細小病毒之 324K 分析	顯示特異性。 DL： MMV	1000 TCID ₅₀ /mL

縮寫：CE-SDS-NGS=毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分；CFU=菌落形成單位；CPA=修正峰面積；DL=偵測極限；DNAF=DNA 結合螢光染料；EMCV=腦心肌炎病毒；HMW=高分子量；HPLC-ELSD=高效液相層析蒸發光散射偵測；ICIEF=成像毛細管電泳等電聚焦；MALDI-TOF PMF=基質輔助雷射脫附/離子化飛行時間肽質量指紋圖；MMV=鼠類細小病毒；MPN=最大可能數目；ND =未偵測；PCR =聚合酶鏈反應；PHCCF=預收集細胞培養液；PI-2=2 型副流感病毒；QL=定量極限；R=相關係數；RP-HPLC=逆相高效液相層析；RSD=相對標準偏差；SE-HPLC=粒徑排阻高效液相層析；TCID₅₀=中值組織培養感染劑量；UV=紫外線；Ph. Eur.=歐洲藥典；USP=美國藥典。

其他實施例

【0427】 可根據以下編號實施例中之任一者來定義本文中所描述之技術之一些實施例：

1. 一種醫藥組合物，其包含介白素(IL)-22 Fc 融合蛋白及載劑，其中該醫藥組合物在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時具有至少 36 個月之儲架壽命，且其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含藉由連接子連接至 Fc 區之 IL-22 多肽。
2. 如實施例 1 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在 $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時具有至少 42 個月之儲架壽命。
3. 如實施例 1 或實施例 2 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 20 mg/mL。
4. 如實施例 3 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 5 mg/mL。
5. 如實施例 4 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 1 mg/mL。
6. 如實施例 3 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 8 mg/mL 至約 12 mg/mL。
7. 如實施例 6 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白之濃度為約 10 mg/mL。
8. 如實施例 1 至實施例 7 中任一者之醫藥組合物，其進一步包含穩定劑。
9. 如實施例 8 之醫藥組合物，其中該穩定劑為胺基酸、硫代山梨醇、抗壞血酸、單硫甘油、環糊精、Trolox (6-羥基-2,5,7,8-四甲基色原烷-2-甲酸)、吡哆醇、甘露醇、金屬螯合劑或其組合。
10. 如實施例 9 之醫藥組合物，其中該穩定劑為胺基酸。
11. 如實施例 9 或實施例 10 之醫藥組合物，其中該胺基酸為甲硫胺酸、半胱胺

酸、色胺酸或其組合。

12. 如實施例 11 之醫藥組合物，其中該胺基酸為甲硫胺酸。
13. 如實施例 8 至實施例 12 中任一者之醫藥組合物，其中該穩定劑之濃度為約 1 mM 至約 10 mM。
14. 如實施例 13 之醫藥組合物，其中該穩定劑之濃度為約 2 mM 至約 8 mM。
15. 如實施例 14 之醫藥組合物，其中該穩定劑之濃度為約 5 mM。
16. 如實施例 1 至實施例 15 中任一者之醫藥組合物，其中 SEQ ID NO:4 之位置 M25 或 M139 處之甲硫胺酸氧化低於 10%，如藉由 AAPH 應力測試所評定。
17. 如實施例 16 之醫藥組合物，其中 SEQ ID NO:4 之位置 M25 處之甲硫胺酸氧化低於 5%、低於 3%或低於 2%。
18. 如實施例 16 或實施例 17 之醫藥組合物，其中 SEQ ID NO:4 之位置 M139 處之甲硫胺酸氧化低於 7%、低於 6%或低於 5%。
19. 如實施例 1 至實施例 18 中任一者之醫藥組合物，其進一步包含表面活性劑。
20. 如實施例 19 之醫藥組合物，其中該表面活性劑為非離子表面活性劑。
21. 如實施例 20 之醫藥組合物，其中該非離子表面活性劑為聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧化乙烯烷基醚、烷基苯基聚氧乙烯醚或其組合。
22. 如實施例 21 之醫藥組合物，其中該非離子表面活性劑為聚山梨醇酯。
23. 如實施例 22 之醫藥組合物，其中該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。
24. 如實施例 23 之醫藥組合物，其中該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20。
25. 如實施例 21 之醫藥組合物，其中該非離子表面活性劑為泊洛沙姆。

26. 如實施例 25 之醫藥組合物，其中該非離子表面活性劑為泊洛沙姆 188。
27. 如實施例 19 至實施例 26 中任一者之醫藥組合物，其中該表面活性劑之濃度為約 0.001% (w/v) 至約 0.1% (w/v)。
28. 如實施例 27 之醫藥組合物，其中該表面活性劑之濃度為約 0.01% (w/v) 至約 0.05% (w/v)。
29. 如實施例 27 之醫藥組合物，其中該表面活性劑之濃度為約 0.01% (w/v) 至約 0.07% (w/v)。
30. 如實施例 28 或實施例 29 之醫藥組合物，其中該表面活性劑之濃度為約 0.02% (w/v)。
31. 如實施例 1 至實施例 30 中任一者之醫藥組合物，其進一步包含緩衝劑。
32. 如實施例 31 之醫藥組合物，其中該緩衝劑為磷酸鹽、琥珀酸鹽、乙酸鹽、組胺酸或其組合。
33. 如實施例 32 之醫藥組合物，其中該緩衝劑為磷酸鹽。
34. 如實施例 33 之醫藥組合物，其中該磷酸鹽為磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀或其混合物。
35. 如實施例 34 之醫藥組合物，其中該磷酸鹽為磷酸二氫鈉。
36. 如實施例 34 之醫藥組合物，其中該磷酸鹽為磷酸氫二鈉。
37. 如實施例 34 之醫藥組合物，其中該磷酸鹽為磷酸二氫鈉與磷酸氫二鈉之混合物。
38. 如實施例 31 至實施例 37 中任一者之醫藥組合物，其中該緩衝劑之濃度為約 5 mM 至約 20 mM。

39. 如實施例 38 之醫藥組合物，其中該緩衝劑之濃度為約 8 mM 至約 12 mM。
40. 如實施例 39 之醫藥組合物，其中該緩衝劑之濃度為約 10 mM。
41. 如實施例 1 至實施例 40 中任一者之醫藥組合物，其進一步包含張力劑。
42. 如實施例 41 之醫藥組合物，其中該張力劑為糖、胺基酸或鹽。
43. 如實施例 42 之醫藥組合物，其中該張力劑為糖。
44. 如實施例 43 之醫藥組合物，其中該糖為蔗糖、葡萄糖、甘油或海藻糖。
45. 如實施例 44 之醫藥組合物，其中該糖為蔗糖。
46. 如實施例 42 之醫藥組合物，其中該張力劑為鹽。
47. 如實施例 46 之醫藥組合物，其中該鹽為氯化鈉或氯化鉀。
48. 如實施例 41 至實施例 47 中任一者之醫藥組合物，其中該張力劑之濃度為約 100 mM 至約 500 mM。
49. 如實施例 48 之醫藥組合物，其中該張力劑之濃度為約 200 mM 至約 300 mM。
50. 如實施例 49 之醫藥組合物，其中該張力劑之濃度為約 240 mM。
51. 如實施例 1 至實施例 50 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之 pH 為約 6.6 至約 8。
52. 如實施例 51 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之 pH 為約 6.8 至約 7.4。
53. 如實施例 52 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之 pH 為約 7.1。
54. 一種醫藥組合物，其包含 IL-22 Fc 融合蛋白及載劑，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含藉由連接子連接至 Fc 區之 IL-22 多肽，其中該醫藥組合物包含以最終濃度計約 1 mg/mL 至約 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白、約 5 mM 甲硫胺酸及約 0.02% (w/v)

聚山梨醇酯 20，pH 7.1。

55. 如實施例 54 之醫藥組合物，其進一步包含約 10 mM 磷酸鈉及約 240 mM 蔗糖。

56. 如實施例 54 或實施例 55 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約 1 mg/mL 或約 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白。

57. 如實施例 55 或實施例 56 之醫藥組合物，其中該磷酸鈉為磷酸二氫鈉與磷酸氫二鈉之混合物。

58. 如實施例 1 至實施例 57 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈單位劑型。

59. 如實施例 58 之醫藥組合物，其中該單位劑型為輸注用液體調配物。

60. 如實施例 59 之醫藥組合物，其中該輸注用液體調配物係提供於標稱容積小於 100 mL 之容器中。

61. 如實施例 60 之醫藥組合物，其中該輸注用液體調配物之體積介於約 1 mL 至約 2 mL 之間。

62. 如實施例 61 之醫藥組合物，其中該輸注用液體調配物之體積為約 1 mL。

63. 如實施例 60 至實施例 62 中任一者之醫藥組合物，其中該容器中所存在之 ≥ 10 μm 粒子數不超過 6000 個粒子。

64. 如實施例 60 至實施例 63 中任一者之醫藥組合物，其中該容器中所存在之 ≥ 25 μm 粒子數不超過 600 個粒子。

65. 如實施例 1 至實施例 64 中任一者之醫藥組合物，其中該載劑為水。

66. 如實施例 1 至實施例 65 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經一或

多個凍融循環後仍為穩定的。

67. 如實施例 66 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物藉由三個凍融循環加以穩定。

68. 如實施例 1 至實施例 67 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在約 25℃下穩定約 2 週或更久。

69. 如實施例 68 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在約 25℃下穩定約 4 週或更久。

70. 如實施例 1 至實施例 69 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在約-20℃下穩定約 48 個月或更久。

71. 如實施例 1 至實施例 70 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如藉由粒徑排阻高效液相層析(SE-HPLC)所評定。

72. 如實施例 71 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 90%或更高，如藉由 SE-HPLC 所評定。

73. 如實施例 72 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 95%或更高，如藉由 SE-HPLC 所評定。

74. 如實施例 71 至實施例 73 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 95%或更高，如在約 5℃下約 36 個月或更久時藉由 SE-HPLC 所評定。

75. 如實施例 74 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 95%或更高，如在約 5℃下約 42 個月或更久時藉由 SE-HPLC 所評定。

76. 如實施例 75 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 95%或更高，如在約 5℃下約 42 個月時藉由 SE-HPLC 所評定。

77. 如實施例 1 至實施例 76 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 75%或更高，如藉由非還原(NR)毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分(CE-SDS-NGS)所評定。
78. 如實施例 77 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 80%或更高，如藉由 NR CE-SDS-NGS 所評定。
79. 如實施例 78 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如藉由 NR CE-SDS-NGS 所評定。
80. 如實施例 77 至實施例 79 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如在約 5°C下約 36 個月或更久時藉由 NR CE-SDS-NGS 所評定。
81. 如實施例 80 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如在約 5°C下約 42 個月或更久時藉由 NR CE-SDS-NGS 所評定。
82. 如實施例 81 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之純度為約 85%或更高，如在約 5°C下約 42 個月時藉由 NR CE-SDS-NGS 所評定。
83. 如實施例 1 至實施例 82 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配以供經靜脈內、皮下、腹膜內或局部投與。
84. 如實施例 83 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配以供經靜脈內投與。
85. 如實施例 83 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配以供經皮下投與。
86. 如實施例 1 至實施例 85 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物不含防腐劑。
87. 如實施例 1 至實施例 86 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配

以便在用等張氯化鈉溶液及/或稀釋劑稀釋之後藉由輸注投與。

88. 如實施例 87 之醫藥組合物，其中該等張氯化鈉溶液包含約 0.1%至約 2% NaCl。

89. 如實施例 88 之醫藥組合物，其中該等張氯化鈉溶液包含約 0.5%至約 1.5% NaCl。

90. 如實施例 89 之醫藥組合物，其中該等張氯化鈉溶液包含約 0.9% (w/v) NaCl。

91. 如實施例 87 至實施例 90 中任一者之醫藥組合物，其中該稀釋劑包含緩衝劑、張力劑及表面活性劑。

92. 如實施例 87 至實施例 91 中任一者之醫藥組合物，其中該稀釋劑包含以最終濃度計約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖、約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 7.1。

93. 如實施例 1 至實施例 92 中任一者之醫藥組合物，其中該 IL-22 多肽經糖基化。

94. 如實施例 1 至實施例 93 中任一者之醫藥組合物，其中該 IL-22 多肽經 N-糖基化。

95. 如實施例 1 至實施例 94 中任一者之醫藥組合物，其中該 Fc 區未經糖基化。

96. 如實施例 95 之醫藥組合物，其中該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 297 位之胺基酸殘基為 Gly。

97. 如實施例 95 之醫藥組合物，其中該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 297 位之胺基酸殘基為 Ala。

98. 如實施例 95 至實施例 97 中任一者之醫藥組合物，其中該 Fc 區中按照 EU 索引處於第 299 位之胺基酸殘基為 Ala、Gly 或 Val。

99. 如實施例 1 至實施例 98 中任一者之醫藥組合物，其中該 Fc 區包含 IgG1 或 IgG4 之 CH2 及 CH3 結構域。
100. 如實施例 99 之醫藥組合物，其中該 Fc 區包含 IgG4 之 CH2 及 CH3 結構域。
101. 如實施例 1 至實施例 100 中任一者之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列。
102. 如實施例 101 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 96%序列一致性之胺基酸序列。
103. 如實施例 102 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 97%序列一致性之胺基酸序列。
104. 如實施例 103 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 98%序列一致性之胺基酸序列。
105. 如實施例 104 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 99%序列一致性之胺基酸序列。
106. 如實施例 1 至實施例 105 中任一者之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。
107. 如實施例 106 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。
108. 如實施例 107 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列組成。

109. 如實施例 106 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列。
110. 如實施例 109 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列組成。
111. 如實施例 106 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。
112. 如實施例 111 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白由 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列組成。
113. 如實施例 95 至實施例 112 中任一者之醫藥組合物，其中該 Fc 區未經 N-糖基化。
114. 如實施例 1 至實施例 113 中任一者之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白為二聚 IL-22 Fc 融合蛋白。
115. 如實施例 1 至實施例 113 中任一者之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白為單體 IL-22 Fc 融合蛋白。
116. 如實施例 1 至實施例 115 中任一者之醫藥組合物，其中該 IL-22 多肽為人類 IL-22 多肽。
117. 如實施例 116 之醫藥組合物，其中該 IL-22 多肽包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。
118. 如實施例 1 至實施例 117 中任一者之醫藥組合物，其中該連接子包含胺基酸序列 RVESKYGPP (SEQ ID NO: 44)。
119. 如實施例 118 之醫藥組合物，其中該連接子由胺基酸序列 RVESKYGPP

(SEQ ID NO: 44)組成。

120. 一種醫藥組合物，其包含 IL-22 Fc 融合蛋白及載劑，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列，其中該醫藥組合物包含以最終濃度計約 5 mM 甲硫胺酸、約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖及約 0.02% (w/v)聚山梨醇酯 20，pH 7.1。

121. 如實施例 1 至實施例 120 中任一者之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白結合至 IL-22 受體。

122. 如實施例 121 之醫藥組合物，其中該 IL-22 受體為人類 IL-22 受體。

123. 如實施例 121 或實施例 122 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白結合至 IL-22RA1 及/或 IL-10R2。

124. 如實施例 123 之 IL-22 Fc 融合蛋白，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白結合至 IL-22RA1。

125. 如實施例 1 至實施例 124 中任一者之醫藥組合物，其進一步包含額外治療劑。

126. 如實施例 1 至實施例 125 中任一者之醫藥組合物，其進一步包含膠凝劑。

127. 如實施例 126 之醫藥組合物，其中該膠凝劑為多醣。

128. 如實施例 126 或實施例 127 之醫藥組合物，其中該膠凝劑為纖維素劑。

129. 如實施例 126 至實施例 128 中任一者之醫藥組合物，其中該膠凝劑為甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、POE-POP 嵌段聚合物、海藻酸鹽、透明質酸、聚丙烯酸、羥乙基甲基纖維素或羥丙基甲基纖維素。

130. 如實施例 129 之醫藥組合物，其中該膠凝劑為羥丙基甲基纖維素。

131. 如實施例 126 至實施例 130 中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥調配物係用於局部投與。
132. 如實施例 1 至實施例 131 中任一者之醫藥組合物，其係用作藥劑。
133. 一種治療有需要之個體之炎症性腸病(IBD)的方法，該方法包括向該個體投與如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物。
134. 如實施例 133 之方法，其中該 IBD 為潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病。
135. 如實施例 134 之方法，其中該 IBD 為潰瘍性結腸炎。
136. 如實施例 135 之方法，其中該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。
137. 如實施例 134 之方法，其中該 IBD 為克羅恩氏病。
138. 一種在有需要之個體中抑制腸中微生物感染、在微生物感染期間保護腸中之杯狀細胞、增強腸中之上皮細胞完整性、上皮細胞增殖、上皮細胞分化、上皮細胞遷移或上皮創傷癒合的方法，該方法包括向該個體投與如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物。
139. 如實施例 138 之方法，其中該上皮細胞為腸上皮細胞。
140. 一種治療有需要之個體之急性腎臟損傷或急性胰臟炎的方法，該方法包括向該個體投與如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物。
141. 一種加速或改良有需要之個體之創傷癒合的方法，該方法包括向該個體投與如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物。
142. 如實施例 141 之方法，其中該創傷為慢性創傷或感染性創傷。
143. 如實施例 141 或實施例 142 之方法，其中該個體為糖尿病個體。

144. 如實施例 143 之方法，其中該糖尿病個體患有 II 型糖尿病。
145. 如實施例 141 至實施例 144 中任一者之方法，其中該創傷為糖尿病性足部潰瘍。
146. 如實施例 141 至實施例 145 中任一者之方法，其中投與該 IL-22 Fc 融合蛋白或該醫藥組合物直至創傷完全癒合。
147. 一種預防或治療有需要之個體之心血管病狀的方法，該病狀包括動脈粥樣硬化斑形成病變，該方法包括向該個體投與如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物。
148. 如實施例 147 之方法，其中該心血管疾病為冠狀動脈疾病、冠狀微血管疾病、中風、頸動脈疾病、外周動脈疾病或慢性腎病。
149. 如實施例 147 或實施例 148 之方法，其進一步包括減緩動脈粥樣硬化斑形成進展或預防動脈粥樣硬化症候。
150. 如實施例 149 之方法，其中該動脈粥樣硬化症候包括斑塊積聚或血管炎症。
151. 一種治療有需要之個體之代謝症候群的方法，該方法包括向該個體投與如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物。
152. 如實施例 151 之方法，其進一步包括減少與代謝症候群，包括腹部肥胖、高糖血症、異常血脂症及高血壓中之一或多者相關的一或多個危險因素。
153. 如實施例 151 或實施例 152 之方法，其進一步包括降低該個體之細菌脂多醣水準。
154. 一種治療有需要之個體之急性內毒血症、敗血症或兩者的方法，該方法

包括向該個體投與如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物。

155. 如實施例 151 至實施例 154 中任一者之方法，其中該個體需要改變 HDL/LDL 脂質概況。

156. 如實施例 133 至實施例 155 中任一者之方法，其中該組合物包含以最終濃度計約 1 mg/mL 至約 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白、約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖、約 5 mM 甲硫胺酸及約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 7.1。

157. 如實施例 133 至實施例 156 中任一者之方法，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

158. 如實施例 157 之方法，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

159. 如實施例 157 之方法，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

160. 如實施例 133 至實施例 159 中任一者之方法，其中該醫藥組合物係經靜脈內、皮下、腹膜內或局部投與。

161. 如實施例 160 之方法，其中該醫藥組合物係經靜脈內投與。

162. 如實施例 160 之方法，其中該醫藥組合物係經皮下投與。

163. 如實施例 133 至實施例 162 中任一者之方法，其中對該個體共同投與至少一種額外治療劑。

164. 如實施例 133 至實施例 163 中任一者之方法，其中該個體為人類。

165. 如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物，其係用於治療有需要之個體之炎症性腸病(IBD)的方法中。

166. 如實施例 165 所使用之醫藥組合物，其中該 IBD 為潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病。
167. 如實施例 166 所使用之醫藥組合物，其中該 IBD 為潰瘍性結腸炎。
168. 如實施例 167 所使用之醫藥組合物，其中該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。
169. 如實施例 166 所使用之醫藥組合物，其中該 IBD 為克羅恩氏病。
170. 如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物，其係用於在有需要之個體中抑制腸中微生物感染、在微生物感染期間保護腸中之杯狀細胞、增強腸中之上皮細胞完整性、上皮細胞增殖、上皮細胞分化、上皮細胞遷移或上皮創傷癒合的方法中。
171. 如實施例 170 所使用之醫藥組合物，其中該上皮細胞為腸上皮細胞。
172. 如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物，其係用於治療有需要之個體之急性腎損傷或急性胰臟炎的方法中。
173. 如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物，其係用於加速或改良有需要之個體之創傷癒合的方法中。
174. 如實施例 173 所使用之醫藥組合物，其中該創傷為慢性創傷或感染性創傷。
175. 如實施例 173 或實施例 174 所使用之醫藥組合物，其中該個體為糖尿病個體。
176. 如實施例 175 所使用之醫藥組合物，其中該糖尿病個體患有 II 型糖尿病。

177. 如實施例 173 至實施例 176 中任一者所使用之醫藥組合物，其中該創傷為糖尿病性足部潰瘍。
178. 如實施例 173 至實施例 177 中任一者所使用之醫藥組合物，其中投與該 IL-22 Fc 融合蛋白或該醫藥組合物直至創傷完全癒合。
179. 如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物，其係用於預防或治療有需要之個體之心血管病狀的方法中，該病狀包括動脈粥樣硬化斑形成病變。
180. 如實施例 179 所使用之醫藥組合物，其中該心血管疾病為冠狀動脈疾病、冠狀微血管疾病、中風、頸動脈疾病、外周動脈疾病或慢性腎病。
181. 如實施例 179 或實施例 180 所使用之醫藥組合物，其進一步包括減緩動脈粥樣硬化斑形成進展或預防動脈粥樣硬化症候。
182. 如實施例 181 所使用之醫藥組合物，其中該動脈粥樣硬化症候包括斑塊積聚或血管炎症。
183. 如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物，其係用於治療有需要之個體之代謝症候群的方法中。
184. 如實施例 183 所使用之醫藥組合物，其進一步包括減少與代謝症候群，包括腹部肥胖、高糖血症、異常血脂症及高血壓中之一或多者相關的一或多個危險因素。
185. 如實施例 183 或實施例 184 所使用之醫藥組合物，其進一步包括降低該個體之細菌脂多醣水準。
186. 如實施例 1 至實施例 132 中任一者之醫藥組合物，其係用於治療有需要之個體之急性內毒血症、敗血症或兩者的方法中。

187. 如實施例 183 至實施例 186 中任一者所使用之醫藥組合物，其中該個體需要改變 HDL/LDL 脂質概況。
188. 如實施例 165 至實施例 187 中任一者所使用之醫藥組合物，其中該組合物包含以最終濃度計約 1 mg/mL 至約 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白、約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖、約 5 mM 甲硫胺酸及約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 7.1。
189. 如申請專利範圍第 165 項至第 188 項中任一項所使用之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。
190. 如實施例 189 所使用之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。
191. 如實施例 189 所使用之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。
192. 如實施例 165 至實施例 191 中任一者所使用之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經靜脈內、皮下、腹膜內或局部投與。
193. 如實施例 192 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白或該醫藥組合物係經靜脈內投與。
194. 如實施例 193 之醫藥組合物，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白或該醫藥組合物係經皮下投與。
195. 如實施例 165 至實施例 194 中任一者之醫藥組合物，其中該藥劑將與至少一種額外治療劑共同投與。

196. 如實施例 165 至實施例 195 中任一者之醫藥組合物，其中該個體為人類。

【0428】 認為本說明書足以使熟習此項技術者能夠實踐本發明。儘管已出於清楚理解之目的藉由說明及實例在一定程度上詳細描述了上述發明，但該等描述及實例不應被視為限制本發明之範疇。實際上，根據以上描述，除本文中所顯示及描述之彼等修改以外對本發明進行之各種修改對熟習此項技術者將顯而易見且屬於所附申請專利範圍之範疇內。

【序列表】

<110> 美商建南德克公司 (Genentech, Inc.)

<120> 組合物及使用方法

<130> 50474-177W03

<140> 108102974

<141> 2019-01-25

<150> US 62/697,372

<151> 2018-07-12

<150> US 62/622,704

<151> 2018-01-26

<160> 84

<170> PatentIn第3.5版

<210> 1

<211> 495

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 人類IL-22

<400> 1

atgggatggt catgtatcat cctttttcta gtagcaactg caactggagt acattcagcg	60
cccatcagct cccactgcag gcttgacaag tccaacttcc agcagcccta tatcaccaac	120
cgcaccttca tgctggctaa ggaggctagc ttggctgata acaacacaga cgttcgtctc	180
attggggaga aactgttcca cggagtcagt atgagtgagc gctgctatct gatgaagcag	240
gtgctgaact tcacccttga agaagtgctg ttccctcaat ctgataggtt ccagccttat	300
atgcaggagg tggtgccctt cctggccagg ctgagcaaca ggctaagcac atgtcatatt	360
gaaggtgatg acctgcatat ccagaggaat gtgcaaaagc tgaaggacac agtgaaaaag	420
cttggagaga gtggagagat caaagcaatt ggagaactgg atttgcgtgt tatgtctctg	480
agaaatgcct gcatt	495

<210> 2
<211> 165
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類IL-22

<400> 2
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn
 20 25 30

Phe Gln Gln Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu
 35 40 45

Ala Ser Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys
 50 55 60

Leu Phe His Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln
65 70 75 80

Val Leu Asn Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg
 85 90 95

Phe Gln Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser
 100 105 110

Asn Arg Leu Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln
 115 120 125

Arg Asn Val Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser
 130 135 140

Gly Glu Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu
145 150 155 160

Arg Asn Ala Cys Ile

165

<210> 3
<211> 438
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> IL-22 DNA (成熟)

<400> 3
gcgcccacatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatacacc 60

aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt 120

ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag 180

caggtgctga acttcaccct tgaagaagtg ctgttccttc aatctgatag gttccagcct 240

tatatgcagg aggtgggtgcc cttcctggcc aggtcagca acaggctaag cacatgtcat 300

attgaagtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa 360

aagcttgag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct 420

ctgagaaatg cctgcatt 438

<210> 4
<211> 146
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> IL-22 (成熟)

<400> 4
Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
130 135 140

Cys Ile
145

<210> 5
<211> 57
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> IL-22前導序列

<400> 5
atgggatggt catgtatcat cctttttcta gtagcaactg caactggagt acattca 57

<210> 6
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> IL-22前導序列

<400> 6
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1	5	10	15
Val His Ser			
<210> 7			
<211> 1128			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸			
<220>			
<223> IL-22 Fc 融合物IgG4 (減去C末端Lys) N297G			
<400> 7			
gcgcccatca gctccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatacacc			60
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggctg ataacaacac agacgttcgt			120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag			180
cagggtgctga acttcaccct tgaagaagtg ctgttccttc aatctgatag gttccagcct			240
tatatgcagg aggtggtgcc cttcctggcc aggcctcagca acaggctaag cacatgtcat			300
attgaaggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaag			360
aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct			420
ctgagaaatg cctgcattcg cgttgagtc aaatatggtc ccccatgccc accatgccc			480
gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact			540
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac			600
cccaggttc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag			660
ccgcgggagg agcagttcgg aagcacgtac cgtgtggta gcgtcctcac cgtcctgcac			720
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagg cctcccgtcc			780
tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc			840
ctgcccccat ccaggagga gatgaccaag aaccaggta gcctgacctg cctggtaaaa			900
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac			960

tacaagacca cgccctcccg tctggactcc gacggctcct tcttctctta cagcaggcta1020

accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag1080

gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggt1128

<210> 8

<211> 376

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<223> IL-22 Fc 融合物IgG4 (減去C末端Lys) N297G

<400> 8

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

151015

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

202530

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

354045

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

505560

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

65707580

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu

859095

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val

100105110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile

115120125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
130 135 140

Cys Ile Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

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

Gln Phe Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
370 375

<210> 9
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> IL-22 Fc 融合物IgG4 (減去C末端Lys) N297A

<400> 9
gcgccccatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc 60

aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt 120

ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc aglatgagtg agcgtgcta tctgatgaag 180

caggtgctga acttcaccct tgaagaagtg ctgttccttc aatctgatag gttccagcct 240

tatatgcagg aggtggtgcc ctctctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat 300

attgaaggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaag 360

aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct 420

ctgagaaatg cctgcattcg cgttgagtcc aaatatggtc ccccatgccc accatgccca 480

gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact 540

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac 600

cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 660

ccgcgggagg agcagttcgc tagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	720
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagg cctcccgtcc	780
tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc	840
ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa	900
ggctttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	960
tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta cagcaggcta	1020
accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag	1080
gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggt	1128

<210> 10
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> IL-22 Fc 融合物IgG4 (減去C末端Lys) N297A

<400> 10
Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
 50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu

85					90					95					
Ser	Thr	Cys	His	Ile	Glu	Gly	Asp	Asp	Leu	His	Ile	Gln	Arg	Asn	Val
100					105					110					
Gln	Lys	Leu	Lys	Asp	Thr	Val	Lys	Lys	Leu	Gly	Glu	Ser	Gly	Glu	Ile
115			120					125							
Lys	Ala	Ile	Gly	Glu	Leu	Asp	Leu	Leu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Asn	Ala
130			135					140							
Cys	Ile	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
145		150					155					160			
Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
165				170					175						
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
180				185					190						
Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr
195			200					205							
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
210		215					220								
Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
225		230					235					240			
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
245				250					255						
Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
260			265					270							
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met
275		280					285								

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
370 375

<210> 11
<211> 1131
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> IL-22 Fc 融合物IgG1 (減去C末端Lys) N297G

<400> 11	
gcgcccata gctccactg caggttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc	60
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt	120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag	180
cagtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct	240
tatatgcagg aggtgggtgcc ctctctggcc aggcacagca acaggctaag cacatgtcat	300
attgaagtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaag	360
aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct	420

ctgagaaatg cctgcattga gcccaaattct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc480

ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac540

acctcatga tctcccgga cccctgaggtc acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa600

gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca660

aagccgcggg aggagcagta cggaagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg720

caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa agccctccca780

gcccccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac840

acctgcccc catcccgga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc900

aaaggcttct atcccagcga catgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac960

aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag1020

ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat1080

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg t1131

<210> 12
<211> 377
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> IL-22 Fc 融合物IgG1 (減去C末端Lys) N297G

<400> 12
Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45

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

Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		260						265						270		
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
		275						280						285		
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
		290						295						300		
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
305						310						315			320	
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
					325					330					335	
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
			340							345					350	
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
			355							360				365		
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly								
			370					375								
<210> 13																
<211> 1131																
<212> DNA																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸																
<220>																
<223> IL-22 Fc 融合物IgG1 (減去C末端Lys) N297A																
<400> 13																
gcgcccata gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc															60	
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt															120	

ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag	180
cagggtgctga acttcaccct tgaagaagtg ctgttccctc aatctgatag gttccagcct	240
tatatgcagg aggtgggtgcc ctctctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat	300
attgaaggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa	360
aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct	420
ctgagaaatg cctgcattga gccc aaatct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc	480
ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac	540
accctcatga tctcccgga cccctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa	600
gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	660
aagccgcggg aggagcagta cgctagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg	720
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa agccctccca	780
gcccccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acagggttac	840
accctgcccc catcccgga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc	900
aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac	960
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag	1020
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat	1080
gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg t	1131

<210> 14
<211> 377
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> IL-22 Fc 融合物IgG1 (減去C末端Lys) N297A

<400> 14
Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
1 5 10 15

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

210	215	220
Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
225	230	235240
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
	245	250255
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
	260	265270
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
	275	280285
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
	290	295300
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
305	310	315320
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
	325	330335
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
	340	345350
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
	355	360365
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
370	375	

<210> 15
<211> 1131
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> IL-22 Fc 融合物IgG4(全長)N297G

<400> 15	
gcgcccacatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc	60
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggctg ataacaacac agacgttcgt	120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc aglatgagtg agcgtgcta tctgatgaag	180
caggtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttccttc aatctgatag gttccagcct	240
tatatgcagg aggtgggtgcc cttcctggcc aggcctagca acaggctaag cacatgtcat	300
attgaagggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa	360
aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct	420
ctgagaaatg cctgcattcg cgttgagtc aaatatggtc ccccatgccc accatgcccc	480
gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttccctgttc ccccaaaacc caaggacact	540
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtgggtgg tggacgtgag ccaggaagac	600
cccaggttc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	660
ccgcgggagg agcagttcgg aagcacgtac cgtgtgtgca gcgtcctcac cgtcctgcac	720
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagg cctcccgtcc	780
tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc	840
ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggta gcctgacctg cctgggtcaaa	900
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	960
tacaagacca cgccctcccg tctggactcc gacggtcctt tcttctctta cagcaggcta	1020
accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag	1080
gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa a	1131

<210> 16
<211> 377
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<223> IL-22 Fc 融合物IgG4(全長)N297G

<400> 16

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
 115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 130 135 140

Cys Ile Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 165 170 175

<210> 17
<211> 1131
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> IL-22 Fc 融合物IgG4(全長)N297A

<400> 17	
gcgcccacatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatacacc	60
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt	120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag	180
caggtgctga acttcaccct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct	240
tatatgcagg aggtggtgcc ctctctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat	300
attgaagggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaag	360
aagcttgag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct	420
ctgagaaatg cctgcattcg cgttgagtc aaatatggc ccccatgccc accatgccca	480
gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc ttcctgttc ccccaaaacc caaggacact	540
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac	600
cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	660
ccgcgggagg agcagttcgc tagcacgtac cgtgtgtca gcgtctcac cgtcctgcac	720
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagg cctcccgtcc	780
tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc	840
ctgcccccat ccagggagga gatgaccaag aaccaggta gcctgacctg cctgggtcaa	900
ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	960
tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaggcta	1020
accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag	1080

gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa a 1131

<210> 18
<211> 377
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> IL-22 Fc 融合物IgG4(全長)N297A

<400> 18
Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
130 135 140

Cys	Ile	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
145					150				155					160	
Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
				165				170					175		
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
			180					185					190		
Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr
		195					200				205				
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
	210					215					220				
Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
225					230					235				240	
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
			245						250					255	
Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
		260						265					270		
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met
		275					280					285			
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
	290					295					300				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
305				310						315				320	
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
			325					330					335		
Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val

340

345

350

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

355360365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

370375

<210> 19

<211> 1134

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<220>

<223> IL-22 Fc融合物IgG1 (全長)N297G

<400> 19	
gcgcccatca gctccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatacacc	60
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggctg ataacaacac agacgttcgt	120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag	180
caggtgctga acttcaccct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct	240
tatatgcagg aggtggtgcc ctctctggcc aggcctcagca acaggctaag cacatgtcat	300
attgaagtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa	360
aagcttgag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct	420
ctgagaaatg cctgcattga gccc aaatct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc	480
ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acceaaggac	540
acctcatga tctcccgac cctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa	600
gacctgagg tcaagttaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	660
aagccgcggg aggagcagta cggaagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg	720
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca	780
gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac	840

accctgcccc catcccgga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc900

aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac960

aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag1020

ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat1080

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa1134

<210> 20

<211> 378

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<223> IL-22 Fc融合物IgG1(全長)N297G

<400> 20

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

151015

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

202530

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

354045

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

505560

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

65707580

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu

859095

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val

100105110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
130 135 140

Cys Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
145 150 155 160

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
165 170 175

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
180 185 190

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
195 200 205

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
210 215 220

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
245 250 255

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
260 265 270

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
275 280 285

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
290 295 300

400> 21	
gcgcccacatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc	60
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt	120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgttgcta tctgatgaag	180
caggtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct	240
tatatgcagg aggtggtgcc ctccctggcc aggtcagca acaggctaag cacatgtcat	300
attgaagggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa	360
aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct	420
ctgagaaatg cctgcattga gccc aaatct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc	480
ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac	540

accctcatga tctcccgga cctgaggtc acatgcgtgg tggtaggacgt gagccacgaa600

gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca660

aagccgcggg aggagcagta cgctagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg720

caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa agccctccca780

gcccccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac840

accctgcccc catcccgga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc900

aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac960

aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggt ccttcttct ctacagcaag1020

ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat1080

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa1134

<210> 22
<211> 378
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> IL-22 Fc融合物IgG1 (全長)N297A

<400> 22
Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
 50 55 60

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

65					70						75					80
Tyr	Met	Gln	Glu	Val	Val	Pro	Phe	Leu	Ala	Arg	Leu	Ser	Asn	Arg	Leu	
				85					90					95		
Ser	Thr	Cys	His	Ile	Glu	Gly	Asp	Asp	Leu	His	Ile	Gln	Arg	Asn	Val	
			100					105					110			
Gln	Lys	Leu	Lys	Asp	Thr	Val	Lys	Lys	Leu	Gly	Glu	Ser	Gly	Glu	Ile	
		115						120					125			
Lys	Ala	Ile	Gly	Glu	Leu	Asp	Leu	Leu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Asn	Ala	
	130					135					140					
Cys	Ile	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
145					150					155					160	
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
				165					170					175		
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
			180						185					190		
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
		195						200					205			
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
	210					215						220				
Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
225					230					235					240	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			245						250					255		
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		260						265					270			

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
275 280 285

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
290 295 300

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
305 310 315 320

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
325 330 335

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
340 345 350

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
355 360 365

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 23
<211> 1128
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> IL-22 Fc融合物IgG4(野生型N297，減去Lys)

<400> 23	
gcgcccatea gctcccactg caggtttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc	60
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggctg ataacaacac agacgttcgt	120
ctcattgggg agaaactggt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag	180
caggtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttccttc aatctgatag gttccagcct	240
tatatgcagg aggtgggtgcc ctctctggcc aggcctagca acaggctaag cacatgtcat	300

attgaaggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa360

aagcttggag agagtggaaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct420

ctgagaaatg cctgcattcg cgttgagtc aaatatggtc ccccatgccc accatgccc480

gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaac caaggacact540

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggagg tggacgtgag ccaggaagac600

cccagggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag660

ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggta gcgtcctcac cgtcctgcac720

caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagg cctcccgtcc780

tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc840

ctgcccccat ccaggagga gatgaccaag aaccaggta gcctgacctg cctgggtcaaa900

ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac960

tacaagacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaggcta1020

accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag1080

gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggt1128

<210> 24

<211> 376

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<223> IL-22 Fc融合物IgG4(野生型N297，減去Lys)

<400> 24

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

20 25 30

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
370 375

<210> 25
<211> 1131
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> IL-22 Fc融合物IgG1(野生型 N297，減去Lys)

<400> 25

gcgcccata gctcccactg caggcttgac aagtcgaact tccagcagcc ctatatcacc	60
aaccgcacct tcatgctggc taaggagget agcttggtg ataacaacac agacgttcgt	120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag	180
caggtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttccctc aatctgatat gttccagcct	240
tatatgcagg aggtgggtgcc ctctctggcc aggtctagca acaggctaag cacatgtcat	300
attgaagggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaag	360
aagcttgag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct	420
ctgagaaatg cctgcattga gcccgaatct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc	480
ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac	540
acctcatga tctcccgga ccttgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa	600
gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	660
aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtctg	720
caccaggact ggctgaatgg caaggaglac aagtgcagg tctccaaca agccctccca	780
gcccccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acagggtac	840
acctgcccc catcccgga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc	900
aaaggcttct atcccagcga catgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac	960
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacgct cttcttctct ctacagcaag	1020
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat	1080
gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg t	1131

<210> 26
<211> 377
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> IL-22 Fc融合物IgG1(野生型 N297，減去Lys)

<400> 26																	
Ala	Pro	Ile	Ser	Ser	His	Cys	Arg	Leu	Asp	Lys	Ser	Asn	Phe	Gln	Gln		
1				5					10					15			
Pro	Tyr	Ile	Thr	Asn	Arg	Thr	Phe	Met	Leu	Ala	Lys	Glu	Ala	Ser	Leu		
			20					25					30				
Ala	Asp	Asn	Asn	Thr	Asp	Val	Arg	Leu	Ile	Gly	Glu	Lys	Leu	Phe	His		
		35					40					45					
Gly	Val	Ser	Met	Ser	Glu	Arg	Cys	Tyr	Leu	Met	Lys	Gln	Val	Leu	Asn		
	50					55					60						
Phe	Thr	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Phe	Pro	Gln	Ser	Asp	Arg	Phe	Gln	Pro		
65					70					75					80		
Tyr	Met	Gln	Glu	Val	Val	Pro	Phe	Leu	Ala	Arg	Leu	Ser	Asn	Arg	Leu		
				85					90					95			
Ser	Thr	Cys	His	Ile	Glu	Gly	Asp	Asp	Leu	His	Ile	Gln	Arg	Asn	Val		
			100						105					110			
Gln	Lys	Leu	Lys	Asp	Thr	Val	Lys	Lys	Leu	Gly	Glu	Ser	Gly	Glu	Ile		
		115						120				125					
Lys	Ala	Ile	Gly	Glu	Leu	Asp	Leu	Leu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Asn	Ala		
	130					135					140						
Cys	Ile	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys		
145					150					155					160		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro		
				165				170						175			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys		
			180					185					190				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp		

195

200

205

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

210215220

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

225230235240

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

245250255

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

260265270

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

275280285

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

290295300

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

305310315320

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

325330335

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

340345350

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

355360365

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

370375

<210> 27

<211> 1131

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<220>

<223> IL-22 Fc融合物 IgG4 (N297野生型)

<400> 27

gcgcccac	ta gctccca	ctg caggctt	gac aagtcca	act tccagca	gcc ctata	tcacc	60
aaccgcac	ct tcatgct	ggc taaggag	gct agcttgg	ctg ataaca	acac agacgtt	tcgt	120
ctcattgg	ggg agaaact	gtt ccacgg	agtc agtatg	agtg agcgct	gcta tctgat	gaag	180
caggtgct	ga acttcac	cct tgaaga	agtg ctgttcc	ctc aatctga	tag gttccag	cct	240
tatatgc	cagg aggtgg	tgcc ctccct	ggcc aggc	tcagca acagg	ctaag cacatg	tc	300
attgaagg	tg atgacct	gca tatcc	agagg aatgtg	caaa agctga	agga cacagt	gaaa	360
aagcttgg	ag agatgg	aga gatcaa	agca attgg	agaac tggatt	tgtct gtttat	gtct	420
ctgagaaa	tg cctgc	attcg cgttga	gtcc aaata	tggtc ccccat	gccc accatg	ccca	480
gcacctga	gt tccctg	ggggg accat	cagtc ttcctg	tcc ccccaa	aacc caagg	acact	540
ctcatgat	ct cccgg	acccc tgagg	tcacg tgcgtg	gtgg tggacg	tgag ccagga	agac	600
cccagagt	c cc agttc	aactg gtacg	tggat ggcgtg	gagg tgcata	atgc caagaca	aag	660
ccgcggg	agg agcagt	tcaa cagcac	gtac cgtgtg	tca gcgtcc	tac cgtcct	gcac	720
caggactg	ggc tgaacg	gcaa ggagt	tacaag tgca	aggtct ccaaca	aagg cctccc	gtcc	780
tccatcg	aga aaacc	atctc caaag	ccaaa gggc	agcccc gagag	ccaca ggtgt	acacc	840
ctgcccc	cat cccagg	agga gatga	ccaag aacc	aggtca gcctg	acctg cctgg	tcaaa	900
ggcttct	acc ccagc	gacat cgccg	tggag tggg	agagca atggg	cagcc ggaga	aacaac	960
tacaaga	cca cgcc	tcccg tctgg	actcc gacg	gtcct tctct	cta cagc	aggcta	1020
accgtgg	aca agagc	aggtg gcagg	agggg aatgt	tctct catg	ctccgt gatg	catgag	1080
gctctgc	aca acca	ctac acaga	agagc ctctc	ccctgt ctctg	ggtaa	a	1131

<210> 28

<211> 377

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> IL-22 Fc融合物IgG4(N297野生型)

<400> 28
Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
 50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
 115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 130 135 140

Cys Ile Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
				165					170						175	
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
				180					185						190	
Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				195					200						205	
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
				210					215						220	
Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
				225								235			240	
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
				245							250				255	
Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
				260						265					270	
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	
				275										285		
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
				290										300		
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
				305								315			320	
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
				325											335	
Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	
				340											350	
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				355											365	

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
370 375

<210> 29
<211> 1134
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<220>
<223> IL-22 Fc 融合物 IgG1 (N297野生型)

<400> 29	
gcgcccacatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc	60
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt	120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag	180
caggtgctga acttcaccct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct	240
tatatgcagg aggtggtgcc ctctctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat	300
attgaaggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtga	360
aaagcttgag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct	420
ctgagaaatg cctgcattga gcccacatct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc	480
ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac	540
accctcatga tctcccgac ccctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa	600
gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	660
aaagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg	720
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaaca agccctccca	780
gcccccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac	840
accctgcccc catcccgga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc	900
aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac	960

aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttccct ctacagcaag1020

ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat1080

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa1134

<210> 30

<211> 378

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<223> IL-22 Fc融合物IgG1(N297 野生型)

<400> 30

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu

85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val

100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile

115 120 125

Lys	Ala	Ile	Gly	Glu	Leu	Asp	Leu	Leu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Asn	Ala	
130						135					140					
Cys	Ile	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
145					150					155					160	
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
				165					170					175		
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
			180					185					190			
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
		195					200					205				
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
	210					215					220					
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
225					230					235					240	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			245						250					255		
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		260						265					270			
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
		275					280					285				
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
	290					295					300					
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
305					310					315				320		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	

325

330

335

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

340345350

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

355360365

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370375

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成鉸鏈肽

<400> 31

Cys Pro Pro Cys Pro

15

<210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 32

Asp Lys Thr His Thr

15

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 33

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

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 34
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 35
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 35
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 36
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 36
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 37
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 37
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 38
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10 15

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 39
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10 15

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 40
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 41
Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr
1 5

<210> 42
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子(IgG3)肽

<400> 42
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr
1 5 10

<210> 43
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 43
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 44
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
1 5

<210> 45
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 45
Gly Gly Ser
1

<210> 46
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 46
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 47
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 47
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 48
<211> 146
<212> PRT
<213> 黑猩猩

<400> 48
Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Ser Phe Gln Gln
1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
20 25 30

Ala	Asp	Asn	Asn	Thr	Asp	Val	Arg	Leu	Ile	Gly	Glu	Lys	Leu	Phe	His	
	35						40					45				
Gly	Val	Ser	Met	Ser	Glu	Arg	Cys	Tyr	Leu	Met	Lys	Gln	Val	Leu	Asn	
	50					55					60					
Phe	Thr	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Phe	Pro	Gln	Ser	Asp	Arg	Phe	Gln	Pro	
65					70					75				80		
Tyr	Met	Gln	Glu	Val	Val	Pro	Phe	Leu	Ala	Arg	Leu	Ser	Asn	Arg	Leu	
			85						90					95		
Ser	Thr	Cys	His	Ile	Glu	Gly	Asp	Asp	Leu	His	Ile	Gln	Arg	Asn	Val	
		100						105						110		
Gln	Lys	Leu	Lys	Asp	Thr	Val	Lys	Lys	Leu	Gly	Glu	Asn	Gly	Glu	Ile	
	115							120				125				
Lys	Ala	Ile	Gly	Glu	Leu	Asp	Leu	Leu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Asn	Ala	
	130					135					140					
Cys	Ile															
145																
<210>	49															
<211>	146															
<212>	PRT															
<213>	蘇門答臘猩猩															
<400>	49															
Ala	Pro	Ile	Ser	Ser	His	Cys	Arg	Leu	Asp	Lys	Ser	Asn	Phe	Gln	Gln	
1			5						10					15		
Pro	Tyr	Ile	Thr	Asn	Arg	Thr	Phe	Met	Leu	Ala	Lys	Glu	Ala	Ser	Leu	
			20					25					30			
Ala	Asp	Asn	Asn	Thr	Asp	Val	Arg	Leu	Ile	Gly	Glu	Lys	Leu	Phe	Arg	
	35						40					45				

Gly	Val	Ser	Met	Ser	Glu	Arg	Cys	Tyr	Leu	Met	Lys	Gln	Val	Leu	Asn
50					55					60					
Phe	Thr	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Phe	Pro	Gln	Ser	Asp	Arg	Phe	Gln	Pro
65					70				75					80	
Tyr	Met	Gln	Glu	Val	Val	Pro	Phe	Leu	Ala	Arg	Leu	Ser	Asn	Arg	Leu
			85					90					95		
Ser	Thr	Cys	His	Ile	Glu	Gly	Asp	Asp	Leu	His	Ile	Gln	Arg	Asn	Val
		100					105					110			
Gln	Lys	Leu	Lys	Asp	Thr	Val	Lys	Lys	Leu	Gly	Glu	Ser	Gly	Glu	Ile
	115						120			125					
Lys	Ala	Ile	Gly	Glu	Leu	Asp	Leu	Leu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Asn	Ala
130					135					140					
Cys	Ile														
145															
<210>	50														
<211>	146														
<212>	PRT														
<213>	小家鼠														
<400>	50														
Leu	Pro	Val	Asn	Thr	Arg	Cys	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Asn	Phe	Gln	Gln
1			5					10					15		
Pro	Tyr	Ile	Val	Asn	Arg	Thr	Phe	Met	Leu	Ala	Lys	Glu	Ala	Ser	Leu
			20				25					30			
Ala	Asp	Asn	Asn	Thr	Asp	Val	Arg	Leu	Ile	Gly	Glu	Lys	Leu	Phe	Arg
	35						40				45				
Gly	Val	Ser	Ala	Lys	Asp	Gln	Cys	Tyr	Leu	Met	Lys	Gln	Val	Leu	Asn
50					55				60						

Phe	Thr	Leu	Glu	Asp	Val	Leu	Leu	Pro	Gln	Ser	Asp	Arg	Phe	Gln	Pro
65					70					75					80
Tyr	Met	Gln	Glu	Val	Val	Pro	Phe	Leu	Thr	Lys	Leu	Ser	Asn	Gln	Leu
				85						90				95	
Ser	Ser	Cys	His	Ile	Ser	Gly	Asp	Asp	Gln	Asn	Ile	Gln	Lys	Asn	Val
			100						105					110	
Arg	Arg	Leu	Lys	Glu	Thr	Val	Lys	Lys	Leu	Gly	Glu	Ser	Gly	Glu	Ile
		115						120					125		
Lys	Ala	Ile	Gly	Glu	Leu	Asp	Leu	Leu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Asn	Ala
	130					135					140				
Cys	Val														
145															
<210> 51															
<211> 146															
<212> PRT															
<213> 家犬															
<400> 51															
Leu	Pro	Ile	Ser	Ser	His	Cys	Arg	Leu	Asp	Lys	Ser	Asn	Phe	Gln	Gln
1				5						10				15	
Pro	Tyr	Ile	Thr	Asn	Arg	Thr	Phe	Met	Leu	Ala	Lys	Glu	Ala	Ser	Leu
			20					25						30	
Ala	Asp	Asn	Asn	Thr	Asp	Val	Arg	Leu	Ile	Gly	Glu	Lys	Leu	Phe	His
		35						40					45		
Gly	Val	Asn	Met	Gly	Glu	Arg	Cys	Tyr	Leu	Met	Lys	Glu	Val	Leu	Asn
	50					55					60				
Phe	Thr	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Leu	Pro	Gln	Ser	Asp	Arg	Phe	Gln	Pro
65					70					75					80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Lys Leu
85 90 95

Ser Gln Cys His Ile Glu Asn Asp Asp Gln His Ile Gln Arg Asn Val
100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Gln Lys Leu Gly Glu Asn Gly Glu Ile
115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ala Leu Arg Asn Ala
130 135 140

Cys Val
145

<210> 52
<211> 94
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成IL -22 Fc融合蛋白IgG1正向引子

<400> 52
ttgaattcca ccatgggatg gtcatgtatc atcctttttc tagtagcaac tgcaactgga 60

gtacattcag cgcccatcag ctcccactgc aggc 94

<210> 53
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成IL -22 Fc融合物IgG1反向引子

<400> 53
aggtcgactc atttaccgg agacagggag agg 33

<210> 54
<211> 94
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>		
<223> 人工序列之描述：合成IL -22 Fc融合物IgG4正向引子		
<400> 54		
ttgaattcca ccatgggatg gtcatgtatc atcctttttc tagtagcaac tgcaactgga	60	
gtacattcag cgcccatcag ctcccactgc aggc	94	
<210> 55		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列之描述：合成IL -22 Fc融合物IgG4反向引子		
<400> 55		
aggtcgactt atttaccag agacaggag agg	33	
<210> 56		
<211> 35		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列之描述：合成IgG1 N297G正向引子		
<400> 56		
gcgggaggag cagtacggaa gcacgtaccg tgtgg	35	
<210> 57		
<211> 35		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列之描述：合成IgG1 N297G反向引子		
<400> 57		
ccacacggta cgtgcttcg tactgtcct cccgc	35	
<210> 58		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		

<220>
<223> 人工序列之描述：合成IgG4 N297G正向引子

<400> 58
acaaagccgc gggaggagca gttcggaagc acgtaccgtg tggtcagcgt c 51

<210> 59
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成IgG4 N297G反向引子

<400> 59
gacgtgacc acacggtacg tgcttccgaa ctgctcctcc cgcggctttg t 51

<210> 60
<211> 411
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> IL-22 Fc融合物IgG2a

<400> 60
Met Ala Val Leu Gln Lys Ser Met Ser Phe Ser Leu Met Gly Thr Leu
1 5 10 15

Ala Ala Ser Cys Leu Leu Leu Ile Ala Leu Trp Ala Gln Glu Ala Asn
 20 25 30

Ala Leu Pro Val Asn Thr Arg Cys Lys Leu Glu Val Ser Asn Phe Gln
 35 40 45

Gln Pro Tyr Ile Val Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser
 50 55 60

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

Arg Gly Val Ser Ala Lys Asp Gln Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu
85 90 95

Asn Phe Thr Leu Glu Asp Val Leu Leu Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln
100 105 110

Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Thr Lys Leu Ser Asn Gln
115 120 125

Leu Ser Ser Cys His Ile Ser Gly Asp Asp Gln Asn Ile Gln Lys Asn
130 135 140

Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu
145 150 155 160

Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn
165 170 175

Ala Cys Val Ala Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
180 185 190

Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
195 200 205

Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
210 215 220

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
225 230 235 240

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
245 250 255

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
260 265 270

Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	
		275					280					285				
Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	
	290					295					300					
Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	
305					310					315					320	
Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe	
				325					330					335		
Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu	
			340					345					350			
Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	
		355					360					365				
Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp	Val	Glu	Arg	
	370					375					380					
Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	
385					390					395					400	
Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr	Pro	Gly	Lys						
				405					410							
<210> 61																
<211> 372																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> 人工序列之描述：合成多肽																
<220>																
<223> IL-22 IgG1融合物鉗(T366W)減去Lys																
<400> 61																
Ala	Pro	Ile	Ser	Ser	His	Cys	Arg	Leu	Asp	Lys	Ser	Asn	Phe	Gln	Gln	
1				5					10					15		

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
130 135 140

Cys Ile Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
145 150 155 160

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
180 185 190

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
195 200 205

Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	
210						215					220					
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	
225					230					235					240	
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	
			245						250					255		
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	
		260						265					270			
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	
	275						280					285				
Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	
290						295					300					
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	
305					310					315					320	
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	
			325						330					335		
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
		340						345					350			
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	
	355						360					365				
Leu	Ser	Pro	Gly													
370																
<210>	62															
<211>	226															
<212>	PRT															
<213>	人工序列															
<220>																

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<223> 單體Fc孔

<400> 62

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

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

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

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180185190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195200205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210215220

Pro Gly
225

<210> 63
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 63
Gly Gly Gly Ser Thr His Thr
15

<210> 64
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 64
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
1510

<210> 65
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 65
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
1 5 10 15

<210> 66
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 66
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 67
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 67
Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 68
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 68
Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 69
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成連接子肽

<400> 69
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
1 5 10 15

<210> 70
<211> 1152
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (58)..(597)

<400> 70
cttcagaaca ggttctcctt cccagtcac cagttgctcg agttagaatt gtctgca 57

atg gcc gcc ctg cag aaa tct gtg agc tct ttc ctt atg ggg acc ctg 105
Met Ala Ala Leu Gln Lys Ser Val Ser Ser Phe Leu Met Gly Thr Leu
1 5 10 15

gcc acc agc tgc ctc ctt ctc ttg gcc ctc ttg gta cag gga gga gca 153
Ala Thr Ser Cys Leu Leu Leu Leu Ala Leu Leu Val Gln Gly Gly Ala
 20 25 30

gct gcg ccc atc agc tcc cac tgc agg ctt gac aag tcc aac ttc cag 201
Ala Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln
 35 40 45

cag ccc tat atc acc aac cgc acc ttc atg ctg gct aag gag gct agc 249
Gln Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser
 50 55 60

ttg gct gat aac aac aca gac gtt cgt ctc att ggg gag aaa ctg ttc 297
Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe
65 70 75 80

cac gga gtc agt atg agt gag cgc tgc tat ctg atg aag cag gtg ctg 345
His Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu
 85 90 95

aac ttc acc ctt gaa gaa gtg ctg ttc cct caa tct gat agg ttc cag 393
Asn Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln
 100 105 110

cct tat atg cag gag gtg gtg ccc ttc ctg gcc agg ctc agc aac agg 441
Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg

115	120	125	
cta agc aca tgt cat att gaa ggt gat gac ctg cat atc cag agg aat			489
Leu Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn			
130	135	140	
gtg caa aag ctg aag gac aca gtg aaa aag ctt gga gag agt gga gag			537
Val Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu			
145	150	155	160
atc aaa gca att gga gaa ctg gat ttg ctg ttt atg tct ctg aga aat			585
Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn			
165	170	175	
gcc tgc att tga ccagagcaaa gctgaaaaat gaataactaa cccctttcc			637
Ala Cys Ile			
ctgctagaaa taacaattag atgccccaaa gcgatttttt ttaaccaaaa ggaagatggg			697
aagccaaact ccatcatgat ggggtggattc caaatgaacc cctgcgttag ttacaaagga			757
aaccaatgcc acttttgttt ataagaccag aaggtagact ttctaagcat agatatttat			817
tgataacatt tcattgtaac tgggtgttcta tacacagaaa acaattttatt ttttaaataa			877
ttgtcttttt ccataaaaaa gattactttc cattccttta ggggaaaaaa cccctaaata			937
gcttcatgtt tccataatca gtactttata tttataaatg tattttattat tattataaga			997
ctgcatttta tttatatcat tttattaata tggattttatt tatagaaaca tcattcgata			1057
ttgctacttg agtghtaaggc taatattgat atttatgaca ataattatag agctataaca			1117
tgttttattg acctcaataa acacttggat atccc			1152

<210> 71
<211> 179
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71			
Met Ala Ala Leu Gln Lys Ser Val Ser Ser Phe Leu Met Gly Thr Leu			
1	5	10	15
Ala Thr Ser Cys Leu Leu Leu Leu Ala Leu Leu Val Gln Gly Gly Ala			
20	25	30	

Ala Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln
35 40 45

Gln Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser
50 55 60

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

His Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu
85 90 95

Asn Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln
100 105 110

Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg
115 120 125

Leu Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn
130 135 140

Val Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu
145 150 155 160

Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn
165 170 175

Ala Cys Ile

- <210> 72
- <211> 1236
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 72

atggctgtcc tgcagaaatc tatgagtttt tcccttatgg ggactttggc cgccagctgc	60
ctgtttctca ttgccctgtg ggcccaggag gcaaatgcgc tgcccgtcaa cacccggtgc	120
aagcttgagg tgtccaactt ccagcagcca tacatcgtca accgcacctt tatgctggcc	180
aaggaggcca gccttgcaga taacaacaca gatgtccggc tcatcgggga gaaactgttc	240
cgaggagtca gtgctaagga tcagtgtctac ctgatgaagc aggtgctcaa cttcacctg	300
gaagacgttc tgctcccca gtcagacagg ttccagccct acatgcagga ggtggtgctt	360
ttcctgacca aactcagcaa tcagctcagc tcctgtcaca tcagcgggtga cgaccagaac	420
atccagaaga atgtcagaag gctgaaggag acagtgaaaa agcttggaga gagtggagag	480
atcaaggcga ttgggggaact ggacctgctg tttatgtctc tgagaaatgc ttgcgtcgt	540
cgaggaccca caatcaagcc ctgtctccca tgcaaatgcc cagcacctaa cctcttgggt	600
ggaccatccg tcttcattct ccttccaaag atcaaggatg tactcatgat ctccctgagc	660
cccatagtca catgtgtggt ggtggatgtg agcgaggatg acccagatgt ccagatcagc	720
tggtttgtga acaacgtgga agtacacaca gtcagacac aaacccatag agaggattac	780
aacagtactc tacgcgtggt cagtgccctc cccatccagc accaggactg gatgagtggc	840
aaggagttca aatgcaaggt caacaacaaa gacctccag cgcccatcga gagaaccatc	900
tcaaaaccca aagggtcagt aagagctcca caggtatatg tcttgccctc accagaagaa	960
gagatgacta agaaacaggt cactctgacc tgcatggtca cagacttcat gcctgaagac	1020
atttacgtgg agtggaccaa caacgggaaa acagagctaa actacaagaa cactgaacca	1080
gtcctggact ctgatggttc ttacttcatg tacagcaagc tgagagtgga aaagaagaac	1140
tgggtggaaa gaaatagcta ctctgttca gtggtccacg aggtcttgca caatcaccac	1200
acgactaaga gcttctcccg gactccgggt aaatga	1236

- <210> 73
- <211> 411
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成多肽

<400> 73

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

Ala Ala Ser Cys Leu Leu Leu Ile Ala Leu Trp Ala Gln Glu Ala Asn
 20 25 30

Ala Leu Pro Val Asn Thr Arg Cys Lys Leu Glu Val Ser Asn Phe Gln
 35 40 45

Gln Pro Tyr Ile Val Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser
 50 55 60

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

Arg Gly Val Ser Ala Lys Asp Gln Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu
 85 90 95

Asn Phe Thr Leu Glu Asp Val Leu Leu Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln
 100 105 110

Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Thr Lys Leu Ser Asn Gln
 115 120 125

Leu Ser Ser Cys His Ile Ser Gly Asp Asp Gln Asn Ile Gln Lys Asn
 130 135 140

Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu
145 150 155 160

Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn
 165 170 175

Ala Cys Val Ala Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
 180 185 190

Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
195					200					205					
Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr
210					215					220					
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser
225					230					235					240
Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His
245					250					255					
Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile
260					265					270					
Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn
275					280					285					
Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys
290					295					300					
Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu
305					310					315					320
Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe
325					330					335					
Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu
340					345					350					
Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr
355					360					365					
Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp	Val	Glu	Arg
370					375					380					
Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His

385	390	395	400
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys			
	405	410	
<210>	74		
<211>	20		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成引子		
<400>	74		
aggtccattc agatgctggt			20
<210>	75		
<211>	20		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成引子		
<400>	75		
taggtgtggt tgacgtggag			20
<210>	76		
<211>	20		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成引子		
<400>	76		
ccaccccaca ctcacaccgg			20
<210>	77		
<211>	177		
<212>	PRT		
<213>	智人		
<400>	77		

Met Lys Leu Gln Cys Val Ser Leu Trp Leu Leu Gly Thr Ile Leu Ile
1 5 10 15

Leu Cys Ser Val Asp Asn His Gly Leu Arg Arg Cys Leu Ile Ser Thr
 20 25 30

Asp Met His His Ile Glu Glu Ser Phe Gln Glu Ile Lys Arg Ala Ile
 35 40 45

Gln Ala Lys Asp Thr Phe Pro Asn Val Thr Ile Leu Ser Thr Leu Glu
 50 55 60

Thr Leu Gln Ile Ile Lys Pro Leu Asp Val Cys Cys Val Thr Lys Asn
65 70 75 80

Leu Leu Ala Phe Tyr Val Asp Arg Val Phe Lys Asp His Gln Glu Pro
 85 90 95

Asn Pro Lys Ile Leu Arg Lys Ile Ser Ser Ile Ala Asn Ser Phe Leu
 100 105 110

Tyr Met Gln Lys Thr Leu Arg Gln Cys Gln Glu Gln Arg Gln Cys His
 115 120 125

Cys Arg Gln Glu Ala Thr Asn Ala Thr Arg Val Ile His Asp Asn Tyr
 130 135 140

Asp Gln Leu Glu Val His Ala Ala Ala Ile Lys Ser Leu Gly Glu Leu
145 150 155 160

Asp Val Phe Leu Ala Trp Ile Asn Lys Asn His Glu Val Met Ser Ser
 165 170 175

Ala

<210> 78
<211> 176
<212> PRT

<213> 智人

<400> 78

Met Lys Ala Ser Ser Leu Ala Phe Ser Leu Leu Ser Ala Ala Phe Tyr
1 5 10 15

Leu Leu Trp Thr Pro Ser Thr Gly Leu Lys Thr Leu Asn Leu Gly Ser
20 25 30

Cys Val Ile Ala Thr Asn Leu Gln Glu Ile Arg Asn Gly Phe Ser Glu
35 40 45

Ile Arg Gly Ser Val Gln Ala Lys Asp Gly Asn Ile Asp Ile Arg Ile
50 55 60

Leu Arg Arg Thr Glu Ser Leu Gln Asp Thr Lys Pro Ala Asn Arg Cys
65 70 75 80

Cys Leu Leu Arg His Leu Leu Arg Leu Tyr Leu Asp Arg Val Phe Lys
85 90 95

Asn Tyr Gln Thr Pro Asp His Tyr Thr Leu Arg Lys Ile Ser Ser Leu
100 105 110

Ala Asn Ser Phe Leu Thr Ile Lys Lys Asp Leu Arg Leu Cys His Ala
115 120 125

His Met Thr Cys His Cys Gly Glu Glu Ala Met Lys Lys Tyr Ser Gln
130 135 140

Ile Leu Ser His Phe Glu Lys Leu Glu Pro Gln Ala Ala Val Val Lys
145 150 155 160

Ala Leu Gly Glu Leu Asp Ile Leu Leu Gln Trp Met Glu Glu Thr Glu
165 170 175

<210> 79

<211> 207

<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

Met Asn Phe Gln Gln Arg Leu Gln Ser Leu Trp Thr Leu Ala Ser Arg
1 5 10 15

Pro Phe Cys Pro Pro Leu Leu Ala Thr Ala Ser Gln Met Gln Met Val
20 25 30

Val Leu Pro Cys Leu Gly Phe Thr Leu Leu Leu Trp Ser Gln Val Ser
35 40 45

Gly Ala Gln Gly Gln Glu Phe His Phe Gly Pro Cys Gln Val Lys Gly
50 55 60

Val Val Pro Gln Lys Leu Trp Glu Ala Phe Trp Ala Val Lys Asp Thr
65 70 75 80

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

Val Leu Gln Asn Val Ser Asp Ala Glu Ser Cys Tyr Leu Val His Thr
100 105 110

Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Lys Thr Val Phe Lys Asn Tyr His Asn Arg
115 120 125

Thr Val Glu Val Arg Thr Leu Lys Ser Phe Ser Thr Leu Ala Asn Asn
130 135 140

Phe Val Leu Ile Val Ser Gln Leu Gln Pro Ser Gln Glu Asn Glu Met
145 150 155 160

Phe Ser Ile Arg Asp Ser Ala His Arg Arg Phe Leu Leu Phe Arg Arg
165 170 175

Ala Phe Lys Gln Leu Asp Val Glu Ala Ala Leu Thr Lys Ala Leu Gly

180															185															190														
Glu	Val	Asp	Ile	Leu	Leu	Thr	Trp	Met	Gln	Lys	Phe	Tyr	Lys	Leu																														
195															200															205														
<210>	80																																											
<211>	171																																											
<212>	PRT																																											
<213>	智人																																											
<400>	80																																											
Met	Leu	Val	Asn	Phe	Ile	Leu	Arg	Cys	Gly	Leu	Leu	Leu	Val	Thr	Leu																													
1	5			10											15																													
Ser	Leu	Ala	Ile	Ala	Lys	His	Lys	Gln	Ser	Ser	Phe	Thr	Lys	Ser	Cys																													
20			25											30																														
Tyr	Pro	Arg	Gly	Thr	Leu	Ser	Gln	Ala	Val	Asp	Ala	Leu	Tyr	Ile	Lys																													
35			40											45																														
Ala	Ala	Trp	Leu	Lys	Ala	Thr	Ile	Pro	Glu	Asp	Arg	Ile	Lys	Asn	Ile																													
50			55											60																														
Arg	Leu	Leu	Lys	Lys	Lys	Thr	Lys	Lys	Gln	Phe	Met	Lys	Asn	Cys	Gln																													
65	70				75											80																												
Phe	Gln	Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Phe	Phe	Met	Glu	Asp	Val	Phe	Gly	Gln																													
85				90											95																													
Leu	Gln	Leu	Gln	Gly	Cys	Lys	Lys	Ile	Arg	Phe	Val	Glu	Asp	Phe	His																													
100				105											110																													
Ser	Leu	Arg	Gln	Lys	Leu	Ser	His	Cys	Ile	Ser	Cys	Ala	Ser	Ser	Ala																													
115				120											125																													
Arg	Glu	Met	Lys	Ser	Ile	Thr	Arg	Met	Lys	Arg	Ile	Phe	Tyr	Arg	Ile																													
130				135											140																													

Pro	Ile	Arg	Ala	Gly	Asp	Gly	His	Arg	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ile	Phe
145					150				155						160
His	Asp	Leu	Phe	Tyr	His	Leu	Glu	Leu	Gln	Val	Asn	Arg	Thr	Tyr	Gln
			165					170						175	
Met	His	Leu	Gly	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Leu	Thr
			180				185						190		
Pro	Asp	Thr	Glu	Phe	Leu	Gly	Thr	Ile	Met	Ile	Cys	Val	Pro	Thr	Trp
		195					200					205			
Ala	Lys	Glu	Ser	Ala	Pro	Tyr	Met	Cys	Arg	Val	Lys	Thr	Leu	Pro	Asp
	210					215					220				
Arg	Thr	Trp	Thr	Tyr	Ser	Phe	Ser	Gly	Ala	Phe	Leu	Phe	Ser	Met	Gly
225				230					235						240
Phe	Leu	Val	Ala	Val	Leu	Cys	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Val	Thr	Lys
			245					250						255	
Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Asn	Ser	Leu	Asn	Val	Gln	Arg	Val	Leu	Thr	Phe
			260				265						270		
Gln	Pro	Leu	Arg	Phe	Ile	Gln	Glu	His	Val	Leu	Ile	Pro	Val	Phe	Asp
		275					280					285			
Leu	Ser	Gly	Pro	Ser	Ser	Leu	Ala	Gln	Pro	Val	Gln	Tyr	Ser	Gln	Ile
	290					295					300				
Arg	Val	Ser	Gly	Pro	Arg	Glu	Pro	Ala	Gly	Ala	Pro	Gln	Arg	His	Ser
305					310				315						320
Leu	Ser	Glu	Ile	Thr	Tyr	Leu	Gly	Gln	Pro	Asp	Ile	Ser	Ile	Leu	Gln
			325					330					335		
Pro	Ser	Asn	Val	Pro	Pro	Pro	Gln	Ile	Leu	Ser	Pro	Leu	Ser	Tyr	Ala

340																345																350															
Pro	Asn	Ala	Ala	Pro	Glu	Val	Gly	Pro	Pro	Ser	Tyr	Ala	Pro	Gln	Val																																
355								360								365																															
Thr	Pro	Glu	Ala	Gln	Phe	Pro	Phe	Tyr	Ala	Pro	Gln	Ala	Ile	Ser	Lys																																
370								375								380																															
Val	Gln	Pro	Ser	Ser	Tyr	Ala	Pro	Gln	Ala	Thr	Pro	Asp	Ser	Trp	Pro																																
385								390								395								400																							
Pro	Ser	Tyr	Gly	Val	Cys	Met	Glu	Gly	Ser	Gly	Lys	Asp	Ser	Pro	Thr																																
405								410								415																															
Gly	Thr	Leu	Ser	Ser	Pro	Lys	His	Leu	Arg	Pro	Lys	Gly	Gln	Leu	Gln																																
420								425								430																															
Lys	Glu	Pro	Pro	Ala	Gly	Ser	Cys	Met	Leu	Gly	Gly	Leu	Ser	Leu	Gln																																
435								440								445																															
Glu	Val	Thr	Ser	Leu	Ala	Met	Glu	Glu	Ser	Gln	Glu	Ala	Lys	Ser	Leu																																
450								455								460																															
His	Gln	Pro	Leu	Gly	Ile	Cys	Thr	Asp	Arg	Thr	Ser	Asp	Pro	Asn	Val																																
465								470								475								480																							
Leu	His	Ser	Gly	Glu	Glu	Gly	Thr	Pro	Gln	Tyr	Leu	Lys	Gly	Gln	Leu																																
485								490								495																															
Pro	Leu	Leu	Ser	Ser	Val	Gln	Ile	Glu	Gly	His	Pro	Met	Ser	Leu	Pro																																
500								505								510																															
Leu	Gln	Pro	Pro	Ser	Arg	Pro	Cys	Ser	Pro	Ser	Asp	Gln	Gly	Pro	Ser																																
515								520								525																															
Pro	Trp	Gly	Leu	Leu	Glu	Ser	Leu	Val	Cys	Pro	Lys	Asp	Glu	Ala	Lys																																
530								535								540																															

Ser	Pro	Ala	Pro	Glu	Thr	Ser	Asp	Leu	Glu	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	Asp
545						550				555					560
Ser	Leu	Phe	Arg	Gly	Leu	Ala	Leu	Thr	Val	Gln	Trp	Glu	Ser		
				565					570						
<210>	82														
<211>	559														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	82														
His	Ala	Pro	Glu	Asp	Pro	Ser	Asp	Leu	Leu	Gln	His	Val	Lys	Phe	Gln
1			5					10					15		
Ser	Ser	Asn	Phe	Glu	Asn	Ile	Leu	Thr	Trp	Asp	Ser	Gly	Pro	Glu	Gly
			20				25					30			
Thr	Pro	Asp	Thr	Val	Tyr	Ser	Ile	Glu	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Gly	Glu	Arg
		35					40					45			
Asp	Trp	Val	Ala	Lys	Lys	Gly	Cys	Gln	Arg	Ile	Thr	Arg	Lys	Ser	Cys
	50					55					60				
Asn	Leu	Thr	Val	Glu	Thr	Gly	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Arg
65						70				75					80
Val	Thr	Ala	Val	Ser	Ala	Gly	Gly	Arg	Ser	Ala	Thr	Lys	Met	Thr	Asp
			85						90					95	
Arg	Phe	Ser	Ser	Leu	Gln	His	Thr	Thr	Leu	Lys	Pro	Pro	Asp	Val	Thr
			100						105					110	
Cys	Ile	Ser	Lys	Val	Arg	Ser	Ile	Gln	Met	Ile	Val	His	Pro	Thr	Pro
		115						120				125			
Thr	Pro	Ile	Arg	Ala	Gly	Asp	Gly	His	Arg	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ile
	130					135					140				

Phe His Asp Leu Phe Tyr His Leu Glu Leu Gln Val Asn Arg Thr Tyr
145 150 155 160

Gln Met His Leu Gly Gly Lys Gln Arg Glu Tyr Glu Phe Phe Gly Leu
165 170 175

Thr Pro Asp Thr Glu Phe Leu Gly Thr Ile Met Ile Cys Val Pro Thr
180 185 190

Trp Ala Lys Glu Ser Ala Pro Tyr Met Cys Arg Val Lys Thr Leu Pro
195 200 205

Asp Arg Thr Trp Thr Tyr Ser Phe Ser Gly Ala Phe Leu Phe Ser Met
210 215 220

Gly Phe Leu Val Ala Val Leu Cys Tyr Leu Ser Tyr Arg Tyr Val Thr
225 230 235 240

Lys Pro Pro Ala Pro Pro Asn Ser Leu Asn Val Gln Arg Val Leu Thr
245 250 255

Phe Gln Pro Leu Arg Phe Ile Gln Glu His Val Leu Ile Pro Val Phe
260 265 270

Asp Leu Ser Gly Pro Ser Ser Leu Ala Gln Pro Val Gln Tyr Ser Gln
275 280 285

Ile Arg Val Ser Gly Pro Arg Glu Pro Ala Gly Ala Pro Gln Arg His
290 295 300

Ser Leu Ser Glu Ile Thr Tyr Leu Gly Gln Pro Asp Ile Ser Ile Leu
305 310 315 320

Gln Pro Ser Asn Val Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ser Pro Leu Ser Tyr
325 330 335

Ala	Pro	Asn	Ala	Ala	Pro	Glu	Val	Gly	Pro	Pro	Ser	Tyr	Ala	Pro	Gln	
			340					345					350			
Val	Thr	Pro	Glu	Ala	Gln	Phe	Pro	Phe	Tyr	Ala	Pro	Gln	Ala	Ile	Ser	
		355					360					365				
Lys	Val	Gln	Pro	Ser	Ser	Tyr	Ala	Pro	Gln	Ala	Thr	Pro	Asp	Ser	Trp	
	370					375					380					
Pro	Pro	Ser	Tyr	Gly	Val	Cys	Met	Glu	Gly	Ser	Gly	Lys	Asp	Ser	Pro	
385					390					395					400	
Thr	Gly	Thr	Leu	Ser	Ser	Pro	Lys	His	Leu	Arg	Pro	Lys	Gly	Gln	Leu	
			405						410					415		
Gln	Lys	Glu	Pro	Pro	Ala	Gly	Ser	Cys	Met	Leu	Gly	Gly	Leu	Ser	Leu	
		420						425					430			
Gln	Glu	Val	Thr	Ser	Leu	Ala	Met	Glu	Glu	Ser	Gln	Glu	Ala	Lys	Ser	
	435						440					445				
Leu	His	Gln	Pro	Leu	Gly	Ile	Cys	Thr	Asp	Arg	Thr	Ser	Asp	Pro	Asn	
	450					455					460					
Val	Leu	His	Ser	Gly	Glu	Glu	Gly	Thr	Pro	Gln	Tyr	Leu	Lys	Gly	Gln	
465					470					475				480		
Leu	Pro	Leu	Leu	Ser	Ser	Val	Gln	Ile	Glu	Gly	His	Pro	Met	Ser	Leu	
			485						490					495		
Pro	Leu	Gln	Pro	Pro	Ser	Arg	Pro	Cys	Ser	Pro	Ser	Asp	Gln	Gly	Pro	
		500						505					510			
Ser	Pro	Trp	Gly	Leu	Leu	Glu	Ser	Leu	Val	Cys	Pro	Lys	Asp	Glu	Ala	
		515					520					525				
Lys	Ser	Pro	Ala	Pro	Glu	Thr	Ser	Asp	Leu	Glu	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	
	530					535					540					

Asp Ser Leu Phe Arg Gly Leu Ala Leu Thr Val Gln Trp Glu Ser
545 550 555

<210> 83
<211> 325
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Met Ala Trp Ser Leu Gly Ser Trp Leu Gly Gly Cys Leu Leu Val Ser
1 5 10 15

Ala Leu Gly Met Val Pro Pro Pro Glu Asn Val Arg Met Asn Ser Val
20 25 30

Asn Phe Lys Asn Ile Leu Gln Trp Glu Ser Pro Ala Phe Ala Lys Gly
35 40 45

Asn Leu Thr Phe Thr Ala Gln Tyr Leu Ser Tyr Arg Ile Phe Gln Asp
50 55 60

Lys Cys Met Asn Thr Thr Leu Thr Glu Cys Asp Phe Ser Ser Leu Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Gly Asp His Thr Leu Arg Val Arg Ala Glu Phe Ala Asp Glu
85 90 95

His Ser Asp Trp Val Asn Ile Thr Phe Cys Pro Val Asp Asp Thr Ile
100 105 110

Ile Gly Pro Pro Gly Met Gln Val Glu Val Leu Ala Asp Ser Leu His
115 120 125

Met Arg Phe Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asn Glu Tyr Glu Thr Trp Thr
130 135 140

Met Lys Asn Val Tyr Asn Ser Trp Thr Tyr Asn Val Gln Tyr Trp Lys

145150155160

Asn Gly Thr Asp Glu Lys Phe Gln Ile Thr Pro Gln Tyr Asp Phe Glu
165170175

Val Leu Arg Asn Leu Glu Pro Trp Thr Thr Tyr Cys Val Gln Val Arg
180185190

Gly Phe Leu Pro Asp Arg Asn Lys Ala Gly Glu Trp Ser Glu Pro Val
195200205

Cys Glu Gln Thr Thr His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met Val Ala
210215220

Val Ile Leu Met Ala Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly
225230235240

Cys Phe Ala Leu Leu Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe
245250255

Ser Pro Arg Asn Ser Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His
260265270

Pro His His Asn Thr Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu
275280285

Asn Asp Val Phe Asp Lys Leu Ser Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser
290295300

Gly Lys Gln Asn Pro Gly Asp Ser Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly
305310315320

Gln Gly Pro Gln Ser
325

<210> 84
<211> 306
<212> PRT

<213> 智人

<400> 84

Met Val Pro Pro Pro Glu Asn Val Arg Met Asn Ser Val Asn Phe Lys
1 5 10 15

Asn Ile Leu Gln Trp Glu Ser Pro Ala Phe Ala Lys Gly Asn Leu Thr
20 25 30

Phe Thr Ala Gln Tyr Leu Ser Tyr Arg Ile Phe Gln Asp Lys Cys Met
35 40 45

Asn Thr Thr Leu Thr Glu Cys Asp Phe Ser Ser Leu Ser Lys Tyr Gly
50 55 60

Asp His Thr Leu Arg Val Arg Ala Glu Phe Ala Asp Glu His Ser Asp
65 70 75 80

Trp Val Asn Ile Thr Phe Cys Pro Val Asp Asp Thr Ile Ile Gly Pro
85 90 95

Pro Gly Met Gln Val Glu Val Leu Ala Asp Ser Leu His Met Arg Phe
100 105 110

Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asn Glu Tyr Glu Thr Trp Thr Met Lys Asn
115 120 125

Val Tyr Asn Ser Trp Thr Tyr Asn Val Gln Tyr Trp Lys Asn Gly Thr
130 135 140

Asp Glu Lys Phe Gln Ile Thr Pro Gln Tyr Asp Phe Glu Val Leu Arg
145 150 155 160

Asn Leu Glu Pro Trp Thr Thr Tyr Cys Val Gln Val Arg Gly Phe Leu
165 170 175

Pro Asp Arg Asn Lys Ala Gly Glu Trp Ser Glu Pro Val Cys Glu Gln
180 185 190

Thr Thr His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met Val Ala Val Ile Leu
195 200 205

Met Ala Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly Cys Phe Ala
210 215 220

Leu Leu Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe Ser Pro Arg
225 230 235 240

Asn Ser Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His
245 250 255

Asn Thr Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu Asn Asp Val
260 265 270

Phe Asp Lys Leu Ser Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser Gly Lys Gln
275 280 285

Asn Pro Gly Asp Ser Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly Gln Gly Pro
290 295 300

Gln Ser
305

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】

一種醫藥組合物，其包含介白素(IL)-22 Fc 融合蛋白及載劑，其中該醫藥組合物包含以最終濃度計 1 mg/mL 至 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白、約 5 mM 甲硫胺酸、約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖及約 0.02% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 7.1，其中該醫藥組合物在 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 下避光儲存時具有 36 個月至 72 個月之儲架壽命，且其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含藉由連接子連接至 Fc 區之 IL-22 多肽，其中該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

【請求項 2】

如請求項 1 之醫藥組合物，其中該 IL-22 多肽包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列，且 SEQ ID NO:4 之位置 M25 或 M139 處之甲硫胺酸氧化低於 10%，係藉由 AAPH 應力測試所評定。

【請求項 3】

如請求項 1 之醫藥組合物，其中該磷酸鹽為磷酸二氫鈉或磷酸氫二鈉。

【請求項 4】

如請求項 1 之醫藥組合物，其中：

- (i) 該醫藥組合物包含約 1 mg/mL 或約 10 mg/mL IL-22 Fc 融合蛋白；及/或
- (ii) 該磷酸鈉為磷酸二氫鈉與磷酸氫二鈉之混合物。

【請求項 5】

如請求項 1 或 4 之醫藥組合物，其中：

- (i) 該醫藥組合物呈單位劑型；
- (ii) 該載劑為水；
- (iii) 該醫藥組合物經一或多個凍融循環後為穩定的；
- (iv) 該醫藥組合物在約 25°C 下穩定 2 週至 52 週；
- (v) 該醫藥組合物在-20°C 下穩定 48 個月至 100 個月；
- (vi) 該醫藥組合物之純度為 85%至 100%，係藉由粒徑排阻高效液相層析 (SE-HPLC)所評定；
- (vii) 該醫藥組合物之純度為 75%至 100%，係藉由非還原(NR)毛細管電泳十二烷基硫酸鈉非凝膠篩分(CE-SDS-NGS)所評定；
- (viii) 該醫藥組合物經調配以用於經靜脈內、皮下、腹膜內或局部投與；
- (ix) 該醫藥組合物不含防腐劑；及/或
- (x) 該醫藥組合物經調配以便在用等張氯化鈉溶液及/或稀釋劑稀釋之後藉由輸注投與。

【請求項 6】

如請求項 1 或 4 之醫藥組合物，其中該 Fc 區未經糖基化。

【請求項 7】

一種醫藥組合物，其包含 IL-22 Fc 融合蛋白及載劑，該 IL-22 Fc 融合蛋白包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列，其中該醫藥組合物包含以最終濃度計約 5 mM 甲硫胺酸、約 10 mM 磷酸鈉、約 240 mM 蔗糖及約 0.02% (w/v)聚山梨醇酯 20，pH 7.1。

【請求項 8】

如請求項 1、4 及 7 中任一項之醫藥組合物，其進一步包含額外治療劑及/或膠凝劑。

【請求項 9】

一種如請求項 1 至 8 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療炎症性腸病(IBD)之醫藥品。

【請求項 10】

如請求項 9 之用途，其中該 IBD 為潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病(Crohn's disease)。

【請求項 11】

如請求項 10 之用途，其中該潰瘍性結腸炎為中度至重度潰瘍性結腸炎。

【請求項 12】

一種如請求項 1 至 8 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備抑制腸中微生物感染、在微生物感染期間保護腸中之杯狀細胞、增強腸中之上皮細胞完整性、上皮細胞增殖、上皮細胞分化、上皮細胞遷移或上皮創傷癒合之醫藥品。

【請求項 13】

一種如請求項 1 至 8 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療以下病症之醫藥品：

- (i) 急性腎臟損傷或急性胰臟炎；
- (ii) 心血管病狀，其中該心血管病狀包含動脈粥樣硬化斑形成病變；

(iii) 代謝症候群；及/或

(iv) 急性內毒血症、敗血症或兩者。

【請求項 14】

一種如請求項 1 至 8 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備加速或改良創傷癒合之醫藥品。

【請求項 15】

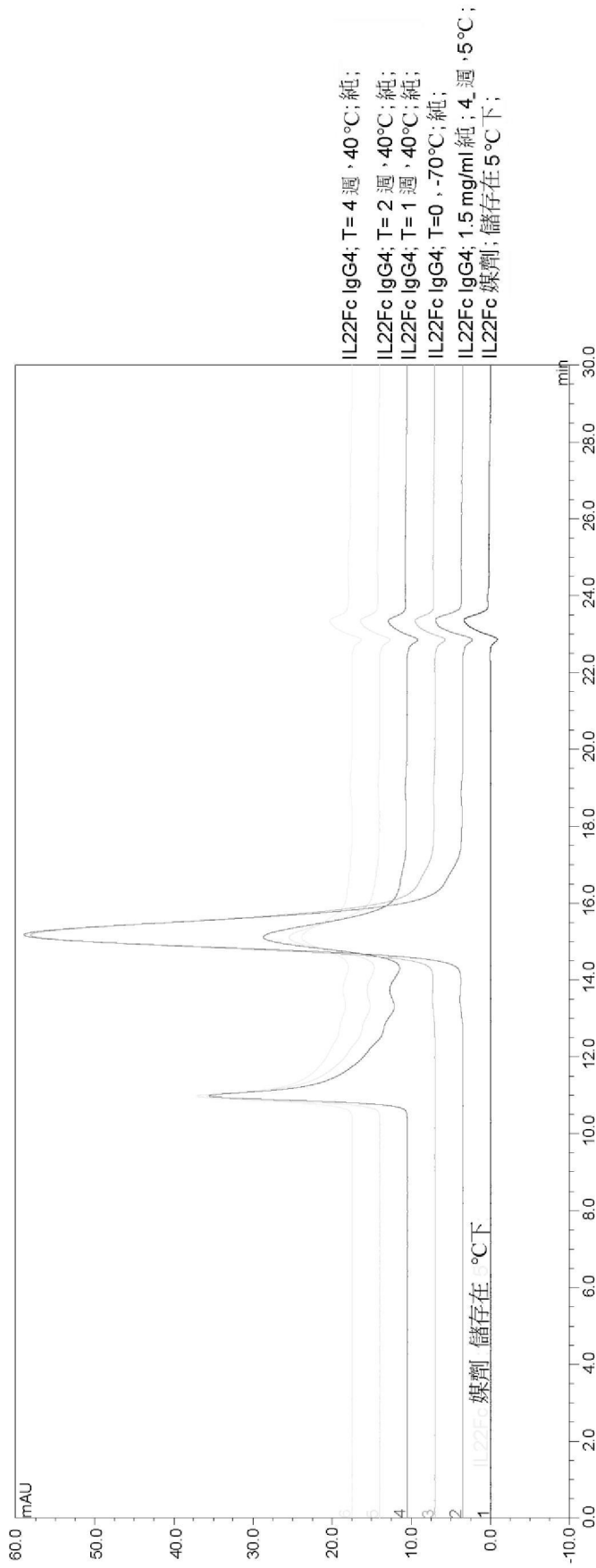
如請求項 9 至 14 中任一項之用途，其中：

(i) 該醫藥組合物係經靜脈內、皮下、腹膜內或局部投與；

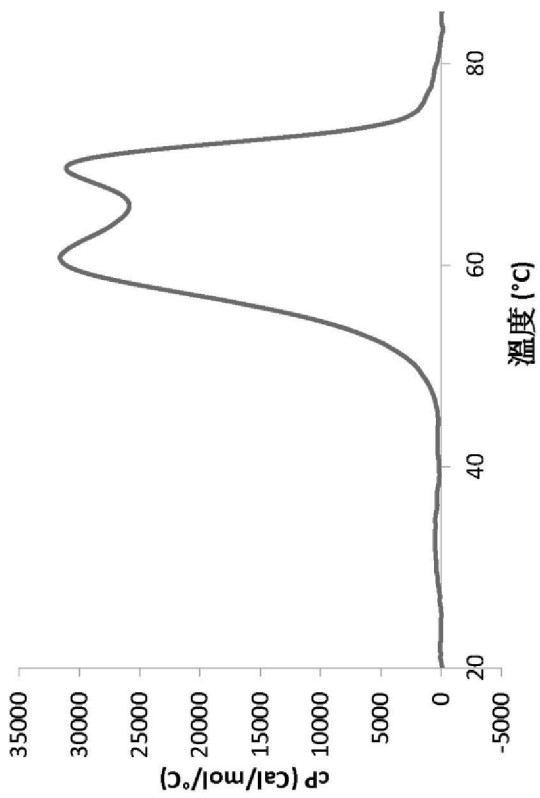
(ii) 向該個體共同投與一種額外治療劑；及/或

(iii) 該個體為人類。

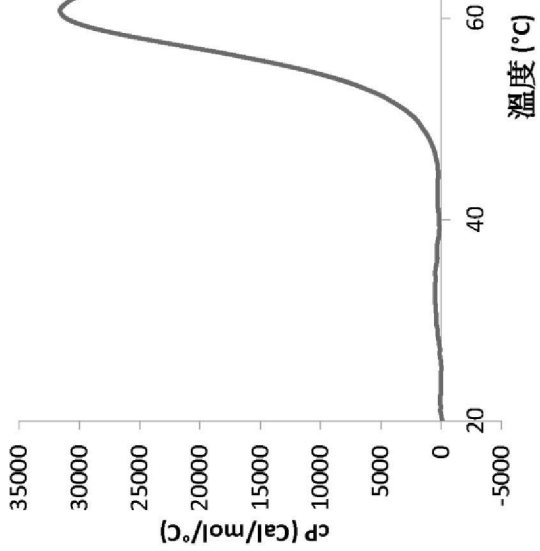
【發明圖式】



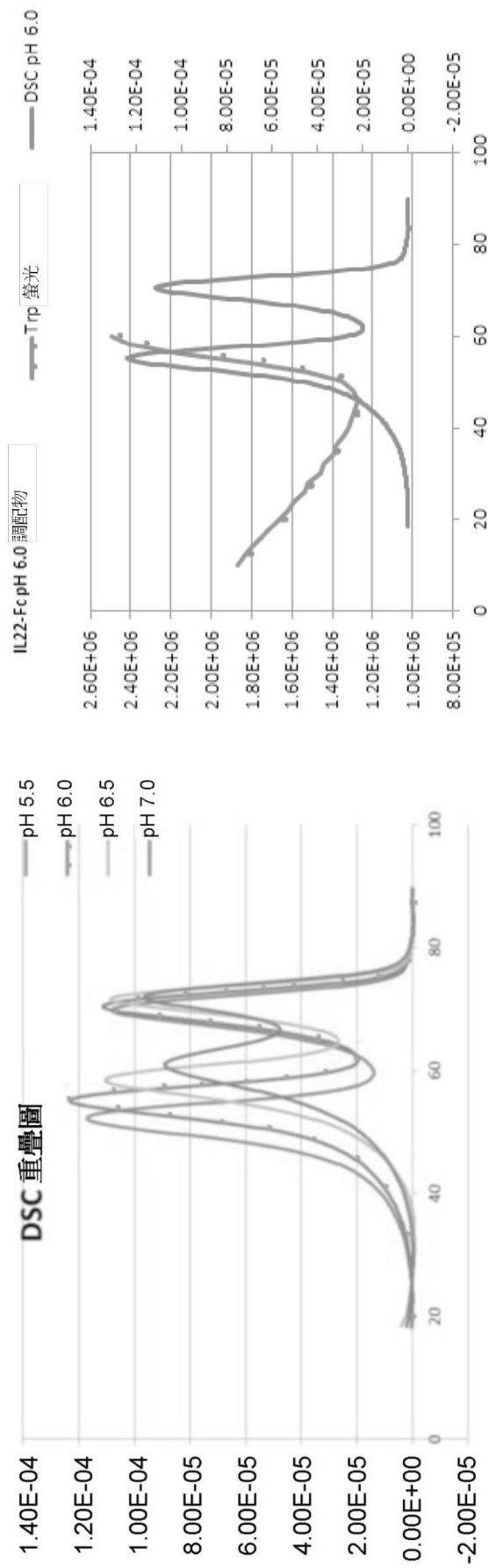
【圖 1】



【圖 2A】

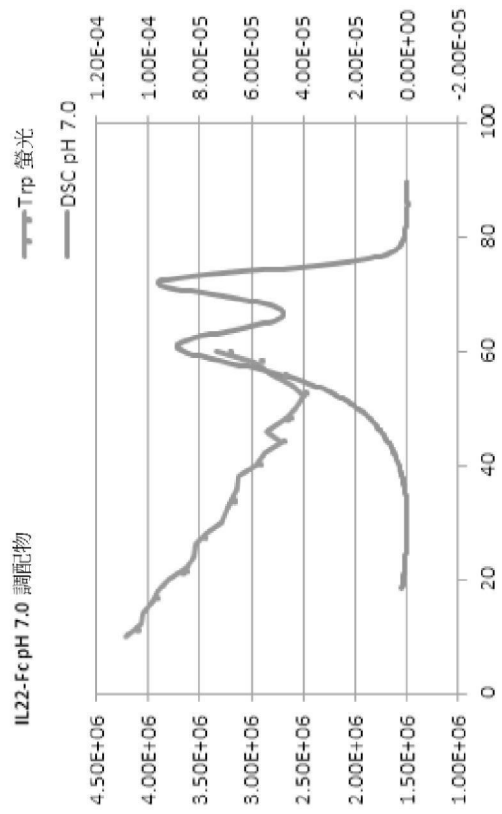


【圖 2B】

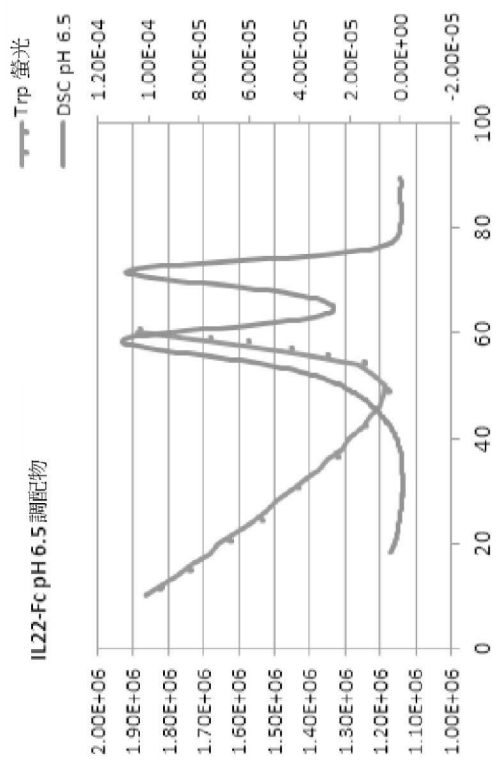


【圖 3A】

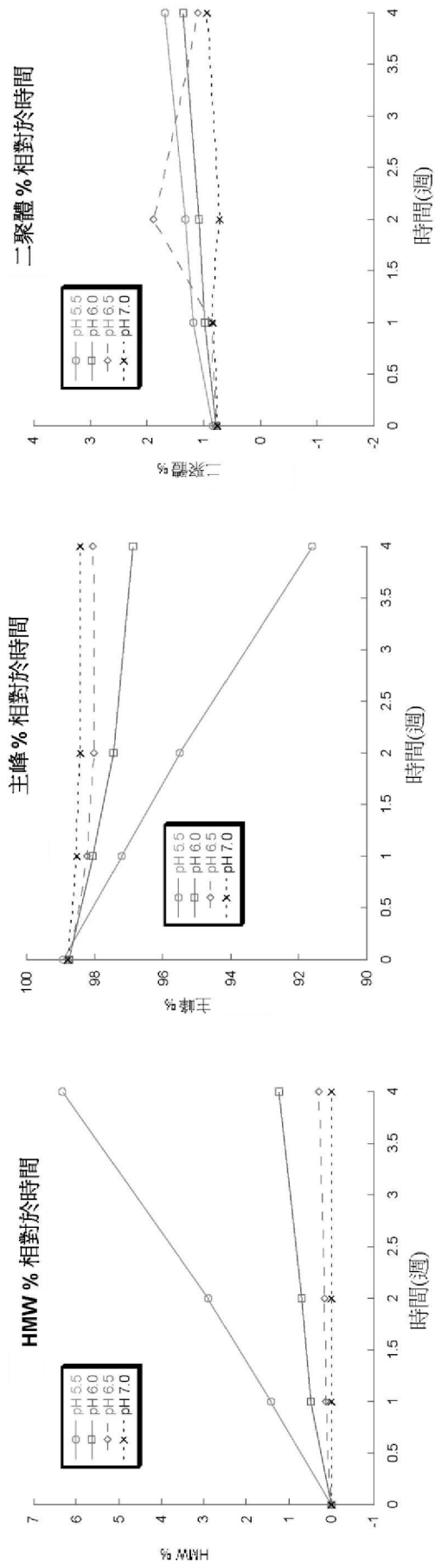
【圖 3B】



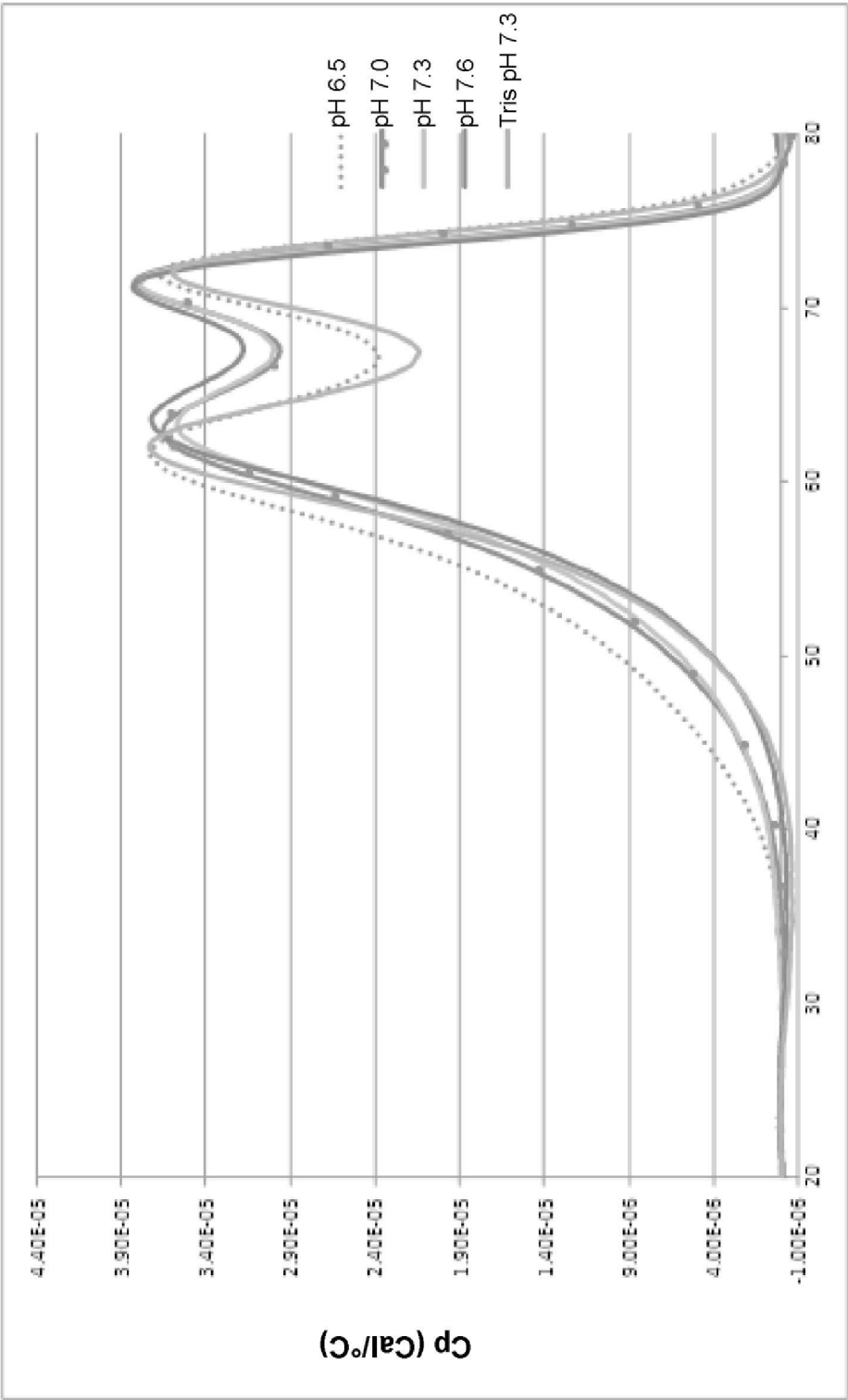
【圖 3D】



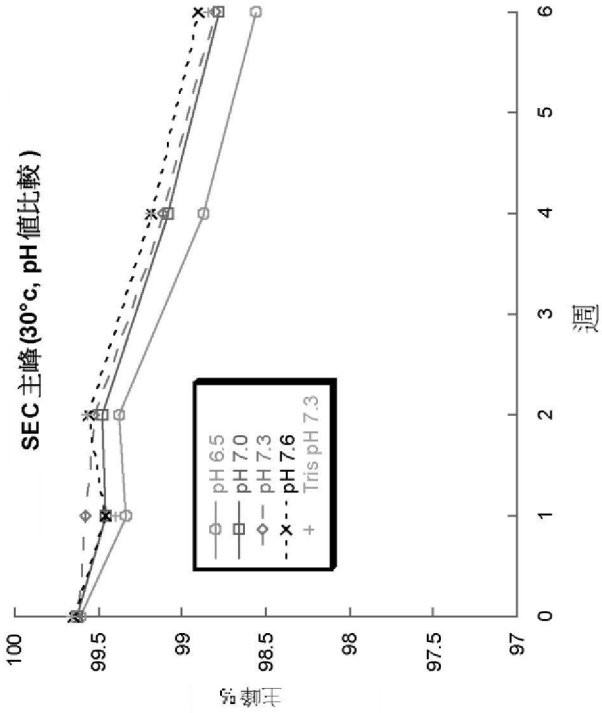
【圖 3C】



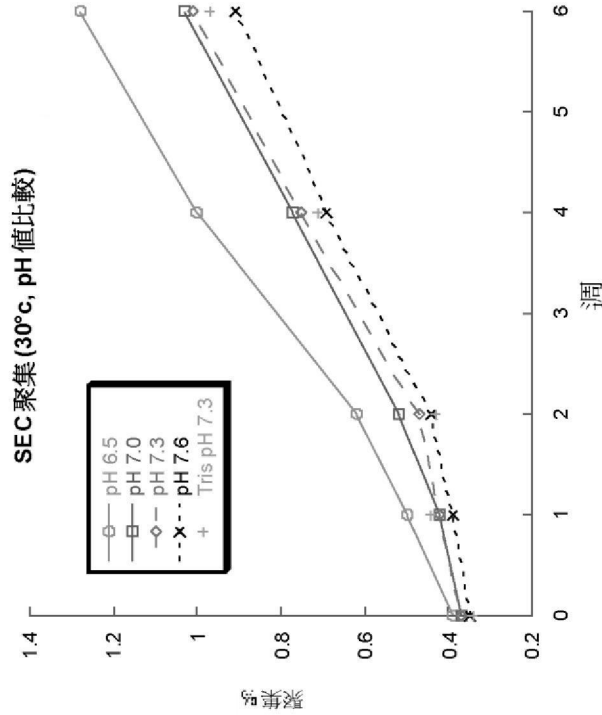
【圖 3E】



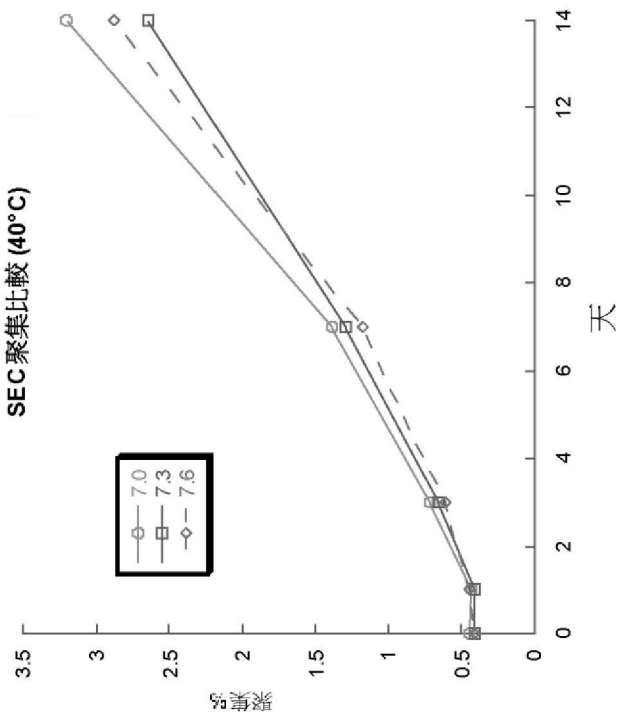
【圖 4】



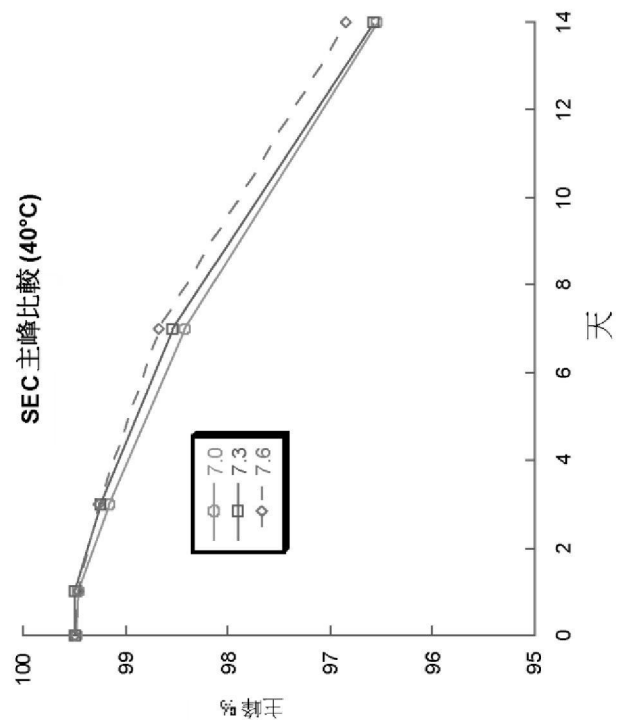
【圖 5A】



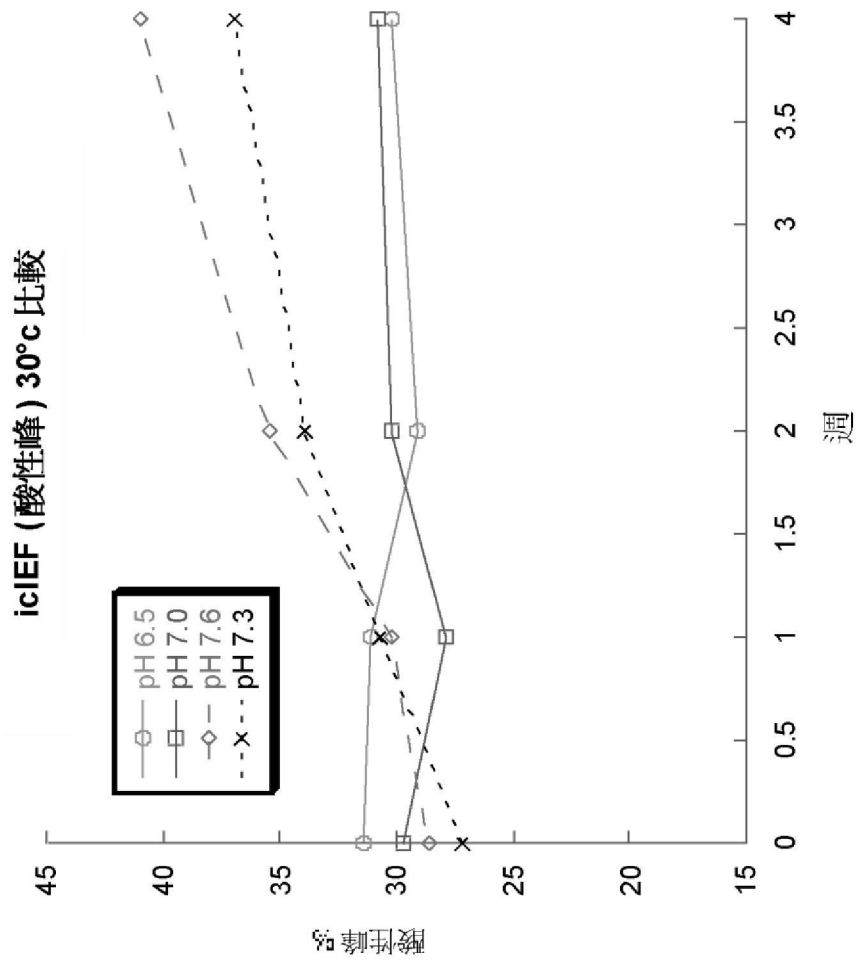
【圖 5B】



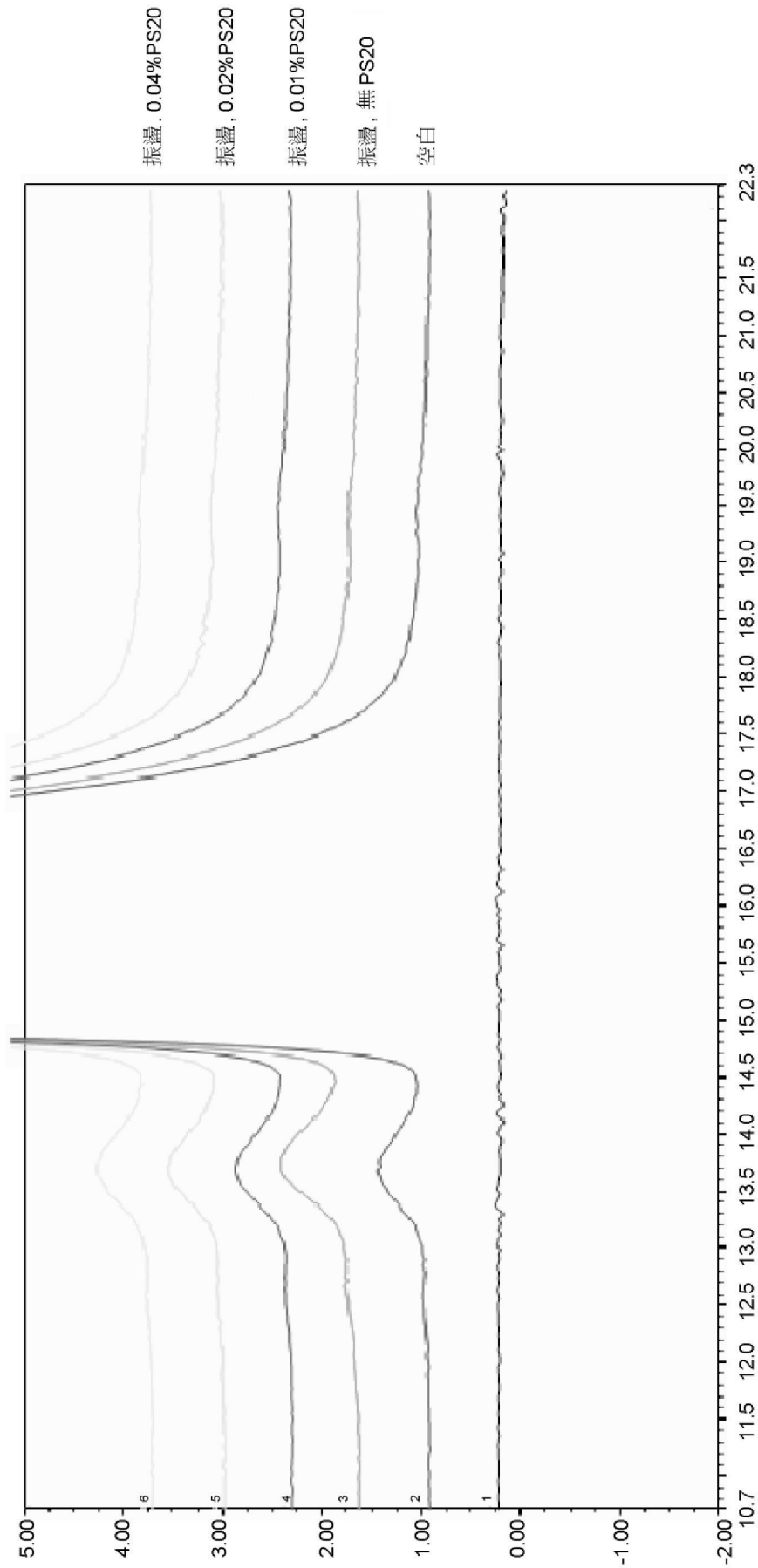
【圖 5D】



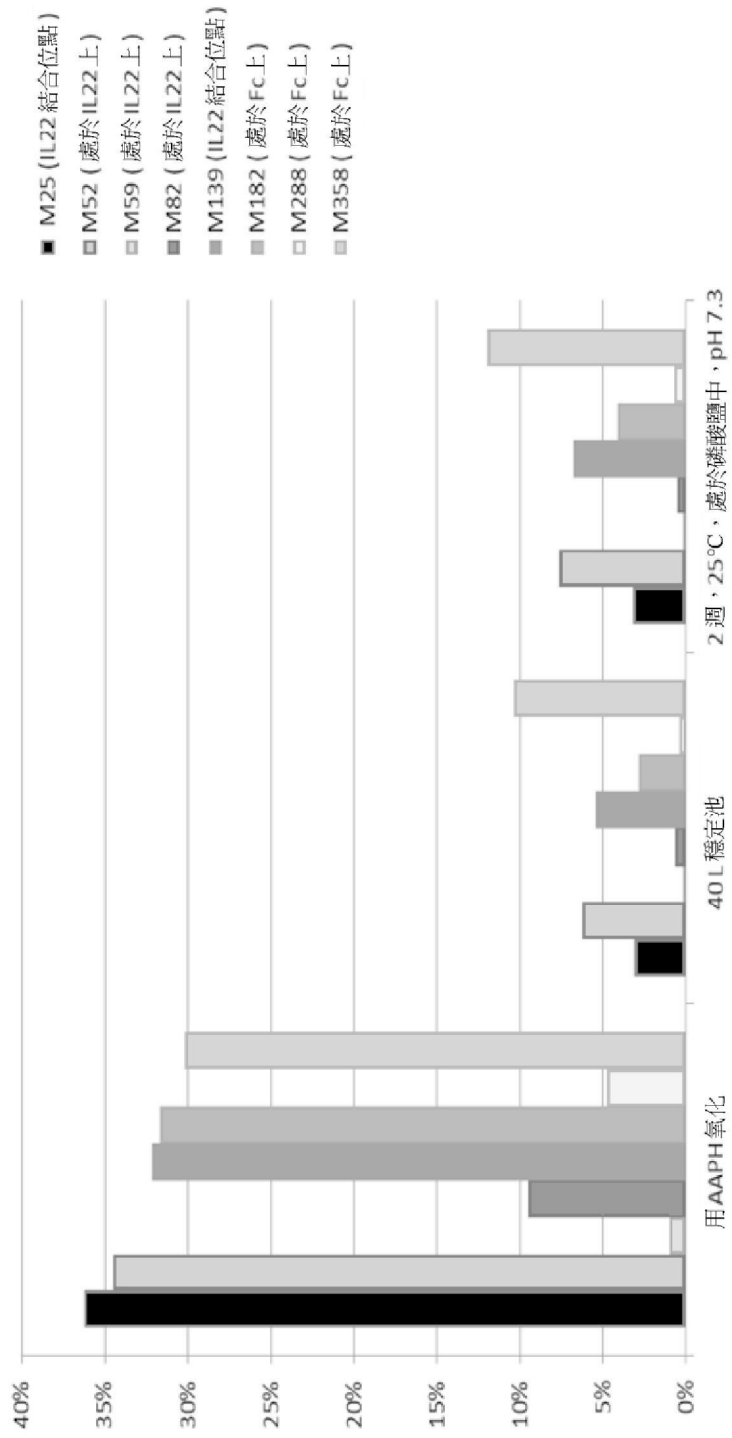
【圖 5C】



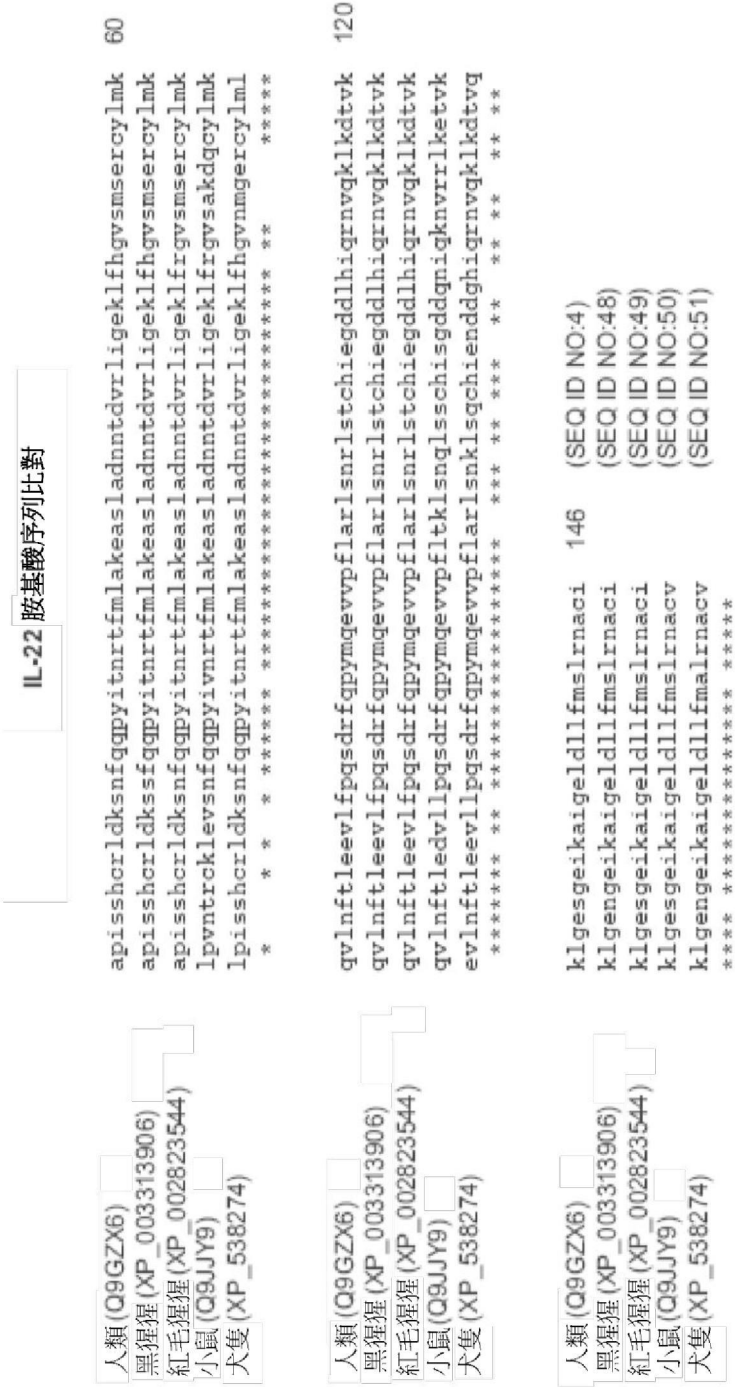
【圖 6】



【圖 7】



【圖 8】



【圖 9】