



- (21) 申請案號：111124566 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 30 日
- (51) Int. Cl. : C07K16/24 (2006.01) C07K16/28 (2006.01)
 C07K16/46 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
 A61P37/02 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)
- (30) 優先權：2021/06/30 中國大陸 202110735262.2
- (71) 申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI
 PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
 中國大陸
 大陸商上海恆瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI
 PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
 中國大陸
- (72) 發明人：毛浪勇 MAO, LANGYONG (CN)；應華 YING, HUA (CN)；賴煒明 LAI, WEIMING
 (CN)；陶維康 TAO, WEIKANG (CN)
- (74) 代理人：洪武雄；陳昭誠
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：6 共 157 頁

(54) 名稱

特異性結合 B A F F 和 I L - 1 2 / 2 3 的抗原結合分子及用途

(57) 摘要

本揭露關於特異性結合 B A F F 和 I L - 1 2 / 2 3 的抗原結合分子及用途。

The present disclosure relates to antigen binding molecules that specifically bind to B A F F and I L - 1 2 / 2 3 and uses thereof.

指定代表圖：

【發明摘要】

【中文發明名稱】 特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原結合分子及用途

【英文發明名稱】 ANTIGEN-BINDING MOLECULES THAT SPECIFICALLY
BIND TO BAFF AND IL-12/23 AND USES THEREOF

【中文】

本揭露關於特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原結合分子及用途。

【英文】

The present disclosure relates to antigen binding molecules that specifically bind to BAFF and IL-12/23 and uses thereof.

【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】 特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原結合分子及用途

【英文發明名稱】 ANTIGEN-BINDING MOLECULES THAT SPECIFICALLY
BIND TO BAFF AND IL-12/23 AND USES THEREOF

本申請要求 2021 年 6 月 30 日提交的中國專利申請（申請號 202110735262.2）的優先權。

【技術領域】

【0001】 本揭露屬於生物技術領域，更具體地，本揭露關於一種特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原結合分子及其應用。

【先前技術】

【0002】 這裡的陳述僅是提供與本揭露有關的背景信息，而不必然地構成現有技術。

【0003】 BAFF（B 細胞激活因子）是屬於 TNF 家族的一種細胞激活因子。BAFF 主要在骨髓細胞膜表面表達，以三聚體的形式存在，在細胞膜表面的 BAFF 會被蛋白酶水解形成可溶性的 BAFF 進入血液循環系統，可溶性的 BAFF 具有多聚化的特徵，最多可以形成 60 聚體。另外 BAFF 也可以跟同家族的另外一個蛋白 APRIL 作用形成異源的三聚體。目前已知在 B 細胞表面有三個 BAFF 的受體，分別為 BAFF-R、BCMA 和 TACI。BAFF 與這三個受體作用，參與 B 細胞的分化成熟、存活和調節。APRIL 與 BAFF

有兩個共同的受體，分別為 BCMA 和 TACI，APRIL 與這兩個受體作用參與 B 細胞的存活和調節 (Samy, E., et al., *Int Rev Immunol*, 2017. 36: p. 3-19 ; Kamal, A. and M. Khamashta, *Autoimmun Rev*, 2014. 13: p. 1094-1101) 。BAFF 對維持 B 細胞的體內平衡非常重要，BAFF 信號通路的過度激活會導致自反應 B 細胞的存活，並產生自身抗體促進自身免疫反應 (Cancro, M.P., D.P. D'Cruz, and M.A. Khamashta, *J Clin Invest*, 2009. 119: p. 1066-73) 。

【0004】 IL-12 和 IL-23 是屬於同一個家族的兩種細胞因子。IL-12 和 IL-23 都是由兩個亞基組成的異源二聚體蛋白 (Moschen, A.R., H. Tilg, and T. Raine, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019. 16: p. 185-196 ; Frieder, J., et al., *Clin Pharmacol Ther*, 2018. 103: p. 88-101) 。IL-12 是由 p35 和 p40 兩個亞基組成，而 IL-23 是由 p19 和 p40 兩個亞基組成。其中 p40 是 IL-12 和 IL-23 共有的一個亞基 (IL-12/23 P40) ，因此靶向 p40 的抗體能同時抑制 IL-12 和 IL-23 兩條信號通路。IL-12 與受體作用主要激活 Th1 細胞的分化，同時參與刺激多種免疫細胞分泌干擾素 γ 和 TNF。IL-23 與受體作用主要激活 Th17 細胞的分化，並刺激多種細胞分泌 IL-17、IL-22 和 TNF 等細胞因子 (Lee, E.B., et al., *Cutis*, 2018. 101: p. 5-9 ; Floss, D.M., et al., *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015. 26: p. 569-578) 。IL-12/23 信號通路激活所產生的這些細胞因子進一步藉由各自的途徑參與系統性紅斑狼瘡等疾病的發展。

【發明內容】

【0005】 本揭露構建了一種特異性結合 BAFF 的抗原結合分子，並構建了特異性結合 BAFF 和 IL-12 和/或 IL-23 的抗原結合分子。

【0006】 一方面，本揭露提供一種抗原結合分子，其包含特異性結合 BAFF 的抗原結合模塊 1 和特異性結合 IL-12 和/或 IL-23 的抗原結合模塊 2，其中，該抗原結合模塊 1 包含重鏈可變區 B-VH 和輕鏈可變區 B-VL，該 B-VH 包含 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3，該 B-VL 包含 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3，其中，該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：63 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：64 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，其中，SEQ ID NO：63 為：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆L
EWMGX₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSE
DTAVYYCARSRD₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS，

【0007】 SEQ ID NO：64 為：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWY
QQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEA
DYCYX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL，

【0008】 其中，X₁ 選自 S、A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或 K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或 D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P 或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，

X₁₅ 選自 K、R 或 T，X₁₆ 選自 S、W、T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀ 選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V，X₂₆ 選自 G 或 C，X₂₇ 選自 R 或 G，X₂₈ 選自 G 或 C；

【0009】 並且，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 組合：B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：1 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，並且 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：2 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列。

【0010】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、B_v-HCDR1、B_v-HCDR2、B_v-HCDR3、B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 是根據選自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的相同的編號規則定義的。

【0011】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、B_v-HCDR1、B_v-HCDR2、B_v-HCDR3、B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0012】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、B_v-HCDR1、B_v-HCDR2、B_v-HCDR3、B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 是根據 IMGT 編號規則定義的。

【0013】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 Chothia 編號規則定義的。

【0014】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 AbM 編號規則定義的。

【0015】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 Contact 編號規則定義的。

【0016】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中，B-HCDR1 包含胺基酸序列 NNAIN (SEQ ID NO : 18)，B-HCDR2 包含胺基酸序列 X₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQG (SEQ ID NO : 65)，B-HCDR3 包含胺基酸序列 SRDX₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁ (SEQ ID NO : 66)，B-LCDR1 包含胺基酸序列 X₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈AS (SEQ ID NO : 67)，B-LCDR2 包含胺基酸序列 GKNNRPS (SEQ ID NO : 32) 和 B-LCDR3 包含胺基酸序列 X₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅ (SEQ ID NO : 68)，其中，X₁ 選自 S、A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或 K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或 D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P 或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，X₁₅ 選自 K、R 或 T，X₁₆ 選自 S、W、

T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀ 選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V；並且該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 組合：B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，B-HCDR2 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列，B-HCDR3 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列，B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列。

【0017】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，其中，

(i) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：47 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：48 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或

(ii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：5 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：12 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：6 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：13 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iv) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：7 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：14 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(v) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：8 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：15 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(vi) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：9 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(vii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：10 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：17 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(viii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：11 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列。

【0018】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-

HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中，

(i) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 28 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 29 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 43 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 44 的胺基酸序列；或

(ii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 21 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 34 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 35 的胺基酸序列；或

(iii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 22 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 23 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 31 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 36 的胺基酸序列；或

(iv) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 24 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 37 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 38 的胺基酸序列；或

(v) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 25 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 39 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 40 的胺基酸序列；或

(vi) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 26 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 27 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 41 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 42 的胺基酸序列；或

(vii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 30 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 31 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 33 的胺基酸序列。

【0019】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，其中，該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 63 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 64 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，其中 SEQ ID NO : 63 為：
QVQLQQSGAEVKKPGSSVRV SCKASGGTFN NAINWVRQAPGQX₂₆L

EWMGX₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSE
DTAVYYCARSRD₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS，

【0020】 SEQ ID NO : 64 為 :

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQK
PGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYY
CX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL，其中，X₁選自 S、A、
V 或 G，X₂選自 A、I、M 或 S，X₃選自 T 或 G，X₄選自 Q、E、G 或 K，
X₅選自 N、G 或 Q，X₆選自 L 或 P，X₇選自 H、Q 或 D，X₈選自 H 或 D，
X₉選自 A 或 G，X₁₀選自 S 或 L，X₁₁選自 P 或 S，X₁₂選自 Q 或 H，X₁₃
選自 D、A 或 N，X₁₄選自 S 或 I，X₁₅選自 K、R 或 T，X₁₆選自 S、W、
T 或 D，X₁₇選自 H、Y 或 S，X₁₈選自 Y 或 R，X₁₉選自 G 或 S，X₂₀選自
A 或 D，X₂₁選自 E 或 S，X₂₂選自 S 或 A，X₂₃選自 V、E、A、N 或 W，
X₂₄選自 G、K、H 或 R，X₂₅選自 L 或 V，X₂₆選自 G 或 C，X₂₇選自 R 或
G，X₂₈選自 G 或 C；並且，該 B-VH 和 B-VL 不包含如下可變區組合：B-
VH 包含 SEQ ID NO：1 的胺基酸序列，且 B-VL 包含 SEQ ID NO：2 的
胺基酸序列。

【0021】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，其中，

(i) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO：47 具有至少 90% (例如至少 90%、
95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包
含與 SEQ ID NO：48 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、
98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(ii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 5 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 12 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(iii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 6 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 13 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(iv) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 7 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 14 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(v) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 8 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 15 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(vi) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 9 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 16 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(vii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 10 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-

VL 包含與 SEQ ID NO : 17 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(viii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 11 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 2 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列；

【0022】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，其中，該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 47 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 48 的胺基酸序列。在一些實施方案中，該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 5 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 12 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 6 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 13 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 7 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 14 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 8 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 15 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 9 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 16 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 10 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 17 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 11 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 2 的胺基酸序列。

【0023】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，其中，該特異性結合 BAFF 的抗原結合模塊 1 為 scFv。在一些實施方案中，該 scFv 分子具有從 N 端至 C 端的如下結構：VL-連接子-VH 或 VH-連接子-VL。在一些實施方案中，該連接子為具有“L₁-(GGGS)_n-L₂”結構的肽

連接子，其中， L_1 是鍵、A、GS、GGS 或 GGGS， n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10， L_2 是鍵、G、GG、GGG 或 GGGG，並且該肽連接子不是鍵。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 3-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該連接子結構為： $(G_xS)_y$ ，其中 x 選自 1-5 的整數（例如 1、2、3、4 或 5）， y 選自 1-6 的整數（例如，1、2、3、4、5 或 6）。在一些實施方案中，該連接子為 GGGGSGGGGSGGGGS（SEQ ID NO：70）。

【0024】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合模塊 2 包含重鏈可變區 P-VH 和輕鏈可變區 P-VL，該 P-VH 包含 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3，該 P-VL 包含 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3；該 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：51 中的 Pv-HCDR1、Pv-HCDR2 和 Pv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：52 中的 Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 的胺基酸序列；該 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、Pv-HCDR1、Pv-HCDR2、Pv-HCDR3、Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 是根據選自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的相同的編號規則定義的。

【0025】 在一些實施方案中，該 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、Pv-HCDR1、Pv-HCDR2、Pv-HCDR3、Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0026】 在一些實施方案中，該 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、P_v-HCDR1、P_v-HCDR2、P_v-HCDR3、P_v-LCDR1、P_v-LCDR2 和 P_v-LCDR3 是根據 IMGT 編號規則定義的。

【0027】 在一些實施方案中，該 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、P_v-HCDR1、P_v-HCDR2、P_v-HCDR3、P_v-LCDR1、P_v-LCDR2 和 P_v-LCDR3 是根據 Chothia 編號規則定義的。

【0028】 在一些實施方案中，該 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、P_v-HCDR1、P_v-HCDR2、P_v-HCDR3、P_v-LCDR1、P_v-LCDR2 和 P_v-LCDR3 是根據 AbM 編號規則定義的。

【0029】 在一些實施方案中，該 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、P_v-HCDR1、P_v-HCDR2、P_v-HCDR3、P_v-LCDR1、P_v-LCDR2 和 P_v-LCDR3 是根據 Contact 編號規則定義的。

【0030】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，該 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，該 P-HCDR1 包含 SEQ ID NO：53 的胺基酸序列，該 P-HCDR2 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，該 P-HCDR3 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列，該 P-LCDR1 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，該 P-LCDR2 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 P-LCDR3 包含 SEQ ID NO：58 的胺基酸序列。

【0031】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，該重鏈可變區 P-VH 包含與 SEQ ID NO：51 具有至少 90%（例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性的胺基酸序列，該輕鏈可變區

P-VL 包含與 SEQ ID NO : 52 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列。

【0032】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，該重鏈可變區 P-VH 包含 SEQ ID NO : 51 的胺基酸序列，該輕鏈可變區 P-VL 包含 SEQ ID NO : 52 的胺基酸序列。

【0033】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，其包括重鏈恆定區 CH 和輕鏈恆定區 CL。在一些實施方案中，該重鏈恆定區 CH 為人 IgG 重鏈恆定區，該輕鏈恆定區 CL 為人 λ 或 κ 輕鏈恆定區。在一些實施方案中，該重鏈恆定區 CH 為人 IgG1 重鏈恆定區，該輕鏈恆定區 CL 為人 λ 輕鏈恆定區。在一些實施方案中，該重鏈恆定區 CH 為人 IgG1 重鏈恆定區，該輕鏈恆定區 CL 為人 κ 輕鏈恆定區。在一些實施方案中，該重鏈恆定區 CH 包含 SEQ ID NO : 59 的胺基酸序列，該輕鏈恆定區 CL 包含 SEQ ID NO : 60 的胺基酸序列。

【0034】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，其包括重鏈恆定區 CH 和輕鏈恆定區 CL，其中該重鏈恆定區 CH 包含 Fc 區。在一些實施方案中，該 Fc 區包含能夠彼此締合的第一亞基 Fc1 與第二亞基 Fc2。在一些實施方案中，該 Fc 區為 IgG 的 Fc 區。在一些實施方案中，該 Fc 區為 IgG₁ 的 Fc 區。在一些實施方案中，該 Fc 區具有一個或更多個減少同源二聚化的胺基酸取代；和/或該 Fc 區具有一個或更多個能夠減少 Fc 區與 Fc 受體結合的胺基酸取代。在一些實施方案中，該 Fc 區具有 YTE 突變 (M252Y、S254T 和 T256E)、L234A、L235A 突變、和/或 S228P 突變，該突變編號依據為 EU 索引。在一些實施方案中，Fc 區包含能夠彼

此締合的第一亞基與第二亞基，該第一亞基和/或第二亞基具有一個或多個減少同源二聚化的胺基酸取代。在一些實施方案中，該第一亞基具有根據杵臼技術的凸起結構，該第二亞基具有根據杵臼技術的孔結構，或者該第一亞基具有根據杵臼技術的孔結構，該第二亞基具有根據杵臼技術的凸起結構。在一些實施方案中，該第一亞基具有選自 354、356、358 和 366 的位點的一個或多個胺基酸取代，該第二亞基具有選自 349、356、358、366、368 和 407 的位點的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該第二亞基具有選自 354、356、358 和 366 的位點的一個或多個胺基酸取代，該第一亞基具有選自 349、356、358、366、368 和 407 的位點的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該第一亞基具有選自 354C、356E、358M 和 366W 的一個或多個胺基酸取代，該第二亞基具有選自 349C、356E、358M、366S、368A 和 407V 的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該第二亞基具有選自 354C、356E、358M 和 366W 的一個或多個胺基酸取代，該第一亞基具有選自 349C、356E、358M、366S、368A 和 407V 的一個或多個胺基酸取代。在一些實施方案中，該第一亞基包括 354C、356E、358M 和 366W 的胺基酸取代，該第二亞基包括 349C、356E、358M、366S、368A 和 407V 的胺基酸取代。在一些實施方案中，該第二亞基包括 354C、356E、358M 和 366W 的胺基酸取代，該第一亞基包括 349C、356E、358M、366S、368A 和 407V 的胺基酸取代。

【0035】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合模塊 1 為 scFv，該抗原結合模塊 2 為包含重鏈可變區 P-VH、輕鏈可變區 P-VL、重鏈恆定區 CH 和輕鏈恆定區 CL 的全長抗體，該抗原結合

模塊 1 直接或藉由連接子融合至抗原結合模塊 2 的可變區的 N 端或抗原結合模塊 2 的恆定區的 C 端；在一些實施方案中，該 scFv 的 N 端直接或藉由連接子融合至抗原結合模塊 2 的重鏈恆定區 CH 的 C 端；在一些實施方案中，該 scFv 的 C 端直接或藉由連接子融合至抗原結合模塊 2 的重鏈可變區 P-VH 的 N 端。

【0036】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，該抗原結合分子包含具有式 (a) 所示結構的第一鏈和具有式 (b) 所示結構的第二鏈；或者包含具有式 (c) 所示結構的第一鏈和具有式 (b) 所示結構的第二鏈，其中，

【0037】 式 (a)：[P-VH]-[CH]-[連接子 1]-[B-VH]-[連接子 2]-[B-VL]，

式 (b)：[P-VL]-[CL]，

式 (c)：[P-VH]-[CH]-[連接子 1]-[B-VL]-[連接子 2]-[B-VH]。

【0038】 在一些實施方案中，式 (a) 和式 (c) 中，其中的連接子 1 與連接子 2 是相同或不同的肽連接子。在一些實施方案中，該肽連接子獨立的具有 $L_1-(GGGGS)_n-L_2$ 的結構，其中， L_1 是鍵、A、GS、GGG 或 GGGG， n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10， L_2 是鍵、G、GG、GGG 或 GGGG，並且該肽連接子不是鍵。在一些實施方案中，該肽連接子的長度為 3-15 個胺基酸殘基。在一些實施方案中，該連接子 1 和連接子 2 各自獨立地選自式 (d) 連接子，其中式 (d)： $(G_xS)_y$ ，其中 x 選自 1-5 的整數（例如 1、2、3、4 或 5）， y 選自 1-6 的整數（例如，1、2、3、4、5 或 6）。在一些實施方案中，該連接子 1 選自：GGGS (SEQ ID NO：

69) , 該連接子 2 選自 : GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO : 70) 。

在一些實施方案中, 所述的抗原結合分子, 其中, 該第一鏈包含與 SEQ ID NO : 61 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列, 和該第二鏈包含與 SEQ ID NO : 50 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列, 或者該第一鏈包含與 SEQ ID NO : 62 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列, 和該第二鏈包含與 SEQ ID NO : 50 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列。在一些實施方案中, 該抗原結合分子具有: 包含 SEQ ID NO : 61 的胺基酸序列的第一鏈和包含 SEQ ID NO : 50 的胺基酸序列的第二鏈, 或者包含 SEQ ID NO : 62 的胺基酸序列的第一鏈和包含 SEQ ID NO : 50 的胺基酸序列的第二鏈。

【0039】 在一些實施方案中, 該抗原結合分子具有:

(i) 兩條包含 SEQ ID NO : 61 的胺基酸序列的第一鏈和兩條包含 SEQ ID NO : 50 的胺基酸序列的第二鏈, 或者

(ii) 兩條包含 SEQ ID NO : 62 的胺基酸序列的第一鏈和兩條包含 SEQ ID NO : 50 的胺基酸序列的第二鏈。

【0040】 另一方面, 本揭露提供一種抗原結合分子, 其特異性結合 BAFF 抗原, 其包含重鏈可變區 B-VH 和輕鏈可變區 B-VL, 該 B-VH 包含 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3, 該 B-VL 包含 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3, 其中, 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO : 63 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列,

和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：64 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，其中，SEQ ID NO：63 為：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNINNAINWVRQAPGQX₂₆LEWGMGX₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSEDTAVYYCARSRD_{X6}LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS，

【0041】 SEQ ID NO：64 為：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQKPGQAPVTVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL，

【0042】 其中，X₁ 選自 S、A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或 K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或 D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P 或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，X₁₅ 選自 K、R 或 T，X₁₆ 選自 S、W、T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀ 選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V，X₂₆ 選自 G 或 C，X₂₇ 選自 R 或 G，X₂₈ 選自 G 或 C；並且，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 組合：B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：1 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，並

且 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列。

【0043】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據選自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的相同的編號規則定義的。

【0044】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0045】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 IMGT 編號規則定義的。

【0046】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 Chothia 編號規則定義的。

【0047】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 AbM 編號規則定義的。

【0048】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 Contact 編號規則定義的。

【0049】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中該 B-HCDR1 包含胺基酸序列 NNAIN (SEQ ID NO : 18)，B-HCDR2 包含胺基酸序列 X₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQG (SEQ ID NO : 65)，B-HCDR3 包含胺基酸序列 SRDX₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁(SEQ ID NO : 66)，B-LCDR1 包含胺基酸序列 X₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈AS (SEQ ID NO : 67)，B-LCDR2 包含胺基酸序列 GKNNRPS (SEQ ID NO : 32) 和 B-LCDR3 包含胺基酸序列 X₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅ (SEQ ID NO : 68)，其中，X₁ 選自 S、A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或 K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或 D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P 或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，X₁₅ 選自 K、R 或 T，X₁₆ 選自 S、W、T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀ 選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V；並且該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 組合：B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 19 的胺基酸序列，B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 31 的胺基酸序列，B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 33 的胺基酸序列。

【0050】 在一些實施方案中，如上任一項所述特異性結合 BAFF 抗原的抗原結合分子，其中，(i) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：47 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：48 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或(ii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：5 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：12 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或(iii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：6 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：13 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或(iv) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：7 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：14 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或(v) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：8 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：15 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或(vi) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：9 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：

16 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或 (vii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 10 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 17 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或 (viii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 11 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO: 2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列；並且該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據選自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的相同的編號規則定義的。

【0051】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的。

【0052】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 IMGT 編號規則定義的。

【0053】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 Chothia 編號規則定義的。

【0054】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 AbM 編號規則定義的。

【0055】 在一些實施方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據 Contact 編號規則定義的。

【0056】 在一些實施方案中，其中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中 (i) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：43 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：44 的胺基酸序列；或 (ii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO：21 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：34 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：35 的胺基酸序列；或 (iii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO：22 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO：23 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：36 的胺基酸序列；或 (iv) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，

該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 24 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 37 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 38 的胺基酸序列；或 (v) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 25 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 39 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 40 的胺基酸序列；或 (vi) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 26 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 27 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 41 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 42 的胺基酸序列；或 (vii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 30 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 31 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 33 的胺基酸序列。

【0057】 在一些實施方案中，如上任一項所述特異性結合 BAFF 抗原的抗原結合分子，其中，該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 63 具有至少 90%（例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性的胺基酸序列，該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 64 具有至少 90%（例如至少 90%、

95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的胺基酸序列，其中 SEQ ID NO：63 為：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
X₂₆LEWMGX₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMELSS
LRSEDTAVYYCARSRD₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS，

【0058】 SEQ ID NO：64 為：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWY
QQKPGQAPV₁LVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEA
DY₂YCX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELT₂₇VL，其中，X₁ 選自 S、
A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或
K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或
D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P 或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，
X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，X₁₅ 選自 K、R 或 T，X₁₆ 選自 S、
W、T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀
選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或
W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V，X₂₆ 選自 G 或 C，X₂₇ 選自
R 或 G，X₂₈ 選自 G 或 C；並且該 B-VH 和 B-VL 不包含如下可變區組合：
B-VH 包含 SEQ ID NO：1 的胺基酸序列，且 B-VL 包含 SEQ ID NO：2
的胺基酸序列。

【0059】 在一些實施方案中，如上任一項所述特異性結合 BAFF 抗原
的抗原結合分子，

(i) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO: 47 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO: 48 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(ii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO: 5 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO: 12 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(iii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO: 6 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO: 13 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(iv) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO: 7 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO: 14 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(v) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO: 8 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO: 15 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(vi) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO: 9 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包

含與 SEQ ID NO : 16 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(vii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 10 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 17 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，或

(viii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 11 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 2 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的胺基酸序列；

【0060】 在一些實施方案中，如上任一項所述特異性結合 BAFF 抗原的抗原結合分子，該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 47 的胺基酸序列和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 48 的胺基酸序列，或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 5 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 12 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 6 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 13 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 7 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 14 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 8 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 15 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 9 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 16 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 10 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 17 的胺基酸序列；或該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 11 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 2 的胺基酸序列。

【0061】 在一些實施方案中，如上任一項所述特異性結合 BAFF 抗原的抗原結合分子，其包括重鏈恆定區 CH 和輕鏈恆定區 CL。在一些實施方案中，該重鏈恆定區 CH 為人 IgG 重鏈恆定區，該輕鏈恆定區 CL 為人 λ 或 κ 輕鏈恆定區。在一些實施方案中，該重鏈恆定區 CH 為人 IgG1 重鏈恆定區，該輕鏈恆定區 CL 為人 λ 輕鏈恆定區。在一些實施方案中，該重鏈恆定區 CH 為人 IgG1 重鏈恆定區，該輕鏈恆定區 CL 為人 κ 輕鏈恆定區。在一些實施方案中，該重鏈恆定區 CH 包含 SEQ ID NO：45 的胺基酸序列，該輕鏈恆定區 CL 包含 SEQ ID NO：46 的胺基酸序列。在一些實施方案中，該特異性結合 BAFF 抗原的抗原結合分子為全長抗體。在一些實施方案中，該特異性結合 BAFF 抗原的抗原結合分子的重鏈恆定區具有一個或更多個能夠減少其 Fc 區與 Fc 受體結合的胺基酸取代。在一些實施方案中，該 Fc 區具有 YTE 突變 (M252Y、S254T 和 T256E)，L234A、L235A 突變，和/或 S228P 突變，該突變編號依據為 EU 索引。

【0062】 在一些實施方案中，如上任一項所述抗原結合分子（例如包含特異性結合 BAFF 的抗原結合模塊 1 和特異性結合 IL-12 和/或 IL-23 的抗原結合模塊 2 的抗原結合分子，或者特異性結合 BAFF 抗原的抗原結合分子），該抗原結合分子具有以下特徵中的至少一種（例如包含以下 A-G 中的任意 1、2、3、4、5、6 或 7 種特徵）：

A. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 結合的 IC50 值小於 11 nM（例如小於 11 nM、小於或等於 10 nM、小於或等於 9 nM、小於或等於 8 nM、小於或等於 7

nM、小於或等於 6 nM、小於或等於 5 nM 或更小)，該 IC50 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC50 值根據本揭露測試例 2 方法檢測；

B. 該抗原結合分子能抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖；較佳地，抗原結合分子能以小於 0.20 nM（例如小於 0.2nM、小於或等於 0.14nM、小於或等於 0.13nM、小於或等於 0.12nM、小於或等於 0.10nM、小於或等於 0.09nM、小於或等於 0.08nM、小於或等於 0.07nM、小於或等於 0.06nM 或更小）的 IC50 值抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖；在一些實施方式中，該 IC50 值根據本揭露測試例 3 方法檢測；

C. 該抗原結合分子能以小於 $9.99E-10M$ （例如小於 $9.99E-10M$ 、小於等於 $9.00E-10M$ 、小於或等於 $8.20E-10M$ 、小於或等於 $7.40E-10M$ 、小於或等於 $6.60E-10M$ 、小於或等於 $5.20E-10M$ 、小於或等於 $4.00E-10M$ 、小於或等於 $3.00E-10M$ 或更小）的 KD 值與人 BAFF 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；

D. 該抗原結合分子能以小於 $5.00E-10M$ （例如小於或等於 $4.00E-10M$ 、小於或等於 $3.00E-10M$ 或更小）的 KD 值與食蟹猴 BAFF 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；

E. 該抗原結合分子能以小於 $2.20E-10M$ （例如小於或等於 $2.00E-10M$ 、小於或等於 $1.00E-10M$ 或更小）的 KD 值與鼠 BAFF 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；

F. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 BCMA 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 BCMA 結合的 IC50 值小於 0.9nM（例如小於或等於 0.4 nM、小於或等於 0.35nM、小於或等於 0.31nM 或更小），該 IC50 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC50 值根據本揭露測試例 2 方法檢測；或

G. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 TACI 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 TACI 結合的 IC50 值小於 0.6 nM（例如小於或等於 0.55nM、小於或等於 0.4nM、小於或等於 0.33nM、小於或等於 0.23nM 或更小），該 IC50 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC50 值根據本揭露測試例 2 方法檢測。

【0063】 在一些實施方案中，如上任一項所述抗原結合分子，該包含特異性結合 BAFF 的抗原結合模塊 1 和特異性結合 IL-12 和/或 IL-23 的抗原結合模塊 2 的抗原結合分子，其具有以下特徵中的至少一種（例如包含以下 H-L 中的任意 1、2、3、4 或 5 種特徵）：

H. 該抗原結合分子能阻斷人 IL-12/23 p40 與人 IL-12R β 1 的結合；較佳地，阻斷人 IL-12/23 p40 與人 IL-12R β 1 結合的 IC50 值小於 3.6 nM（例如小於或等於 3.0nM、小於或等於 2.0nM、小於或等於 1.0nM、小於或等於 0.5nM、小於或等於 0.23nM 或更小），該 IC50 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC50 值根據本揭露測試例 2 方法檢測；

I. 抗原結合分子能抑制 IL-12 誘導 IFN γ 分泌；較佳地，抗原結合分子抑制 IL-12 誘導 IFN γ 分泌的 IC50 值小於 3.0 nM（例如小於或等於 2.6nM、

小於或等於 1.6nM 或更小)；在一些實施方式中，該 IC50 值根據本揭露測試例 4 方法檢測；

J. 抗原結合分子能抑制 IL-23 誘導 IL-17 分泌；較佳地，抗原結合分子抑制 IL-23 誘導 IL-17 分泌的 IC50 值小於 0.034nM (例如小於或等於 0.031nM、小於或等於 0.030nM 或更小)；在一些實施方式中，該 IC50 值根據本揭露測試例 4 方法檢測；

K. 抗原結合分子能以小於 2.7E-10M (例如小於或等於 2.0E-10M、小於或等於 1.0E-10M 或更小)的 KD 值與食蟹猴 IL-12/23 p40 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；或

L. 抗原結合分子能以小於 6.4E-11M (例如小於或等於 6.3E-11M、小於或等於 6.2E-11M 或更小)的 KD 值與人 IL-23 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測。

【0064】 另一方面，本揭露提供一種醫藥組成物，其含有：治療有效量的如上任一項所述抗原結合分子，以及一種或更多種藥學上可接受的載體、稀釋劑、緩衝劑或賦形劑。

【0065】 另一方面，本揭露提供分離的核酸，其編碼如上任一項所述抗原結合分子。

【0066】 另一方面，本揭露提供宿主細胞，其包含如上任一項所述的核酸。

【0067】 另一方面，本揭露提供一種治療疾病的方法，該方法包括向受試者施用如上任一項所述抗原結合分子或醫藥組成物的步驟。

【0068】 在一些實施方案中，該疾病為 B 細胞障礙或自身免疫性疾病。在一些實施方案中，該 B 細胞障礙或自身免疫性疾病是與 BAFF 表達相關的疾病或病症。在一些實施方案中，該自身免疫性疾病選自：系統性紅斑狼瘡、重症肌無力、多發性硬化、胰島素依賴性糖尿病、克羅恩氏病、類風濕關節炎、多關節型青少年類風濕關節炎和銀屑病性關節炎；該 B 細胞障礙選自：腫瘤、慢性白細胞性白血病、多發性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、移植後淋巴組織增生病以及輕鏈丙球蛋白病。在一些實施方案中，該自身免疫性疾病為系統性紅斑狼瘡。

【0069】 另一方面，本揭露還提供如上任一項所述抗原結合分子或醫藥組成物在製備治療前述疾病的藥物中的用途。

【0070】 另一方面，本揭露還提供用作藥物的如上任一項所述抗原結合分子或醫藥組成物。

【圖式簡單說明】

【0071】

圖 1 為 BU-1 的結構示意圖。

圖 2 為 BU-2 的結構示意圖。

圖 3 為特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體抑制 TNF α 分泌實驗結果圖。

圖 4 為特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體抑制 IgA 分泌實驗結果圖。

圖 5 為特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體抑制 IL-22 分泌實驗結果圖。

圖 6 為特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體抑制 IFN γ 分泌實驗結果圖。

【實施方式】

【0072】 術語

【0073】 為了更容易理解本揭露，以下對某些技術和科學術語進行了描述。除非在本文中另有明確定義，本文使用的全部技術和科學術語具有與所屬技術領域具有通常知識者通常所理解的相同含義。

【0074】 說明書和申請專利範圍中所用的單數形式“一個”、“一種”和“該”包括複數指代，除非上下文清楚表明並非如此。

【0075】 除非上下文另外清楚要求，否則在專利說明書和申請專利範圍中，應將詞語“包含”、“具有”、“包括”等理解為“包括但不僅限於”的意義，而不是排他性或窮舉性意義。

【0076】 術語“細胞因子”是由一個細胞群體釋放的、作為細胞間介質作用於其它細胞的蛋白質/多肽的一般術語。這樣的細胞因子的例子包括淋巴因子、單核因子、趨化因子和傳統的多肽激素。示例性的細胞因子包括：IL-2、IFN- γ 、IL-6、TNF α 、IL-17 和 IL-5。

【0077】 術語“和/或”，意指包含“和”與“或”兩種含義。例如短語“A、B 和/或 C”旨在涵蓋以下方面中的每一個：A、B 和 C；A、B 或 C；A 或 C；A 或 B；B 或 C；A 和 C；A 和 B；B 和 C；A（單獨）；B（單獨）；和 C（單獨）。本揭露中，除非特別說明，“IL-12 和/或 IL-23”或“IL-12/23”均意指涵蓋：“IL-12”、“IL-23”和“IL-12 和 IL-23”中的每一個。

【0078】 本揭露所用胺基酸三字母代碼和單字母代碼如 J.biol.chem, 243, p3558 (1968) 中所述。

【0079】 術語“胺基酸”是指天然存在的和合成的胺基酸，以及以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用的胺基酸類似物和胺基酸模擬物。天然存在的胺基酸是由遺傳密碼編碼的那些胺基酸，以及後來修飾的那些胺基酸，例如羧脯胺酸、 γ -羧基谷胺酸和 O-磷酸絲胺酸。胺基酸類似物是指與天然存在的胺基酸具有相同基本化學結構（即與氫、羧基、胺基和 R 基團結合的 α 碳）的化合物，例如高絲胺酸、正亮胺酸、甲硫胺酸亞砷、甲硫胺酸甲基銻。此類類似物具有修飾的 R 基團（例如，正亮胺酸）或修飾的肽骨架，但保留與天然存在的胺基酸相同的基本化學結構。胺基酸模擬物是指具有與胺基酸的一般化學結構不同的結構，但是以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用的化學化合物。

【0080】 術語“胺基酸突變”包括胺基酸取代（也稱胺基酸替換）、缺失、插入和修飾。可以進行取代、缺失、插入和修飾的任意組合來實現最終構建體，只要最終構建體擁有期望的特性，例如降低或對 Fc 受體的結合。胺基酸序列缺失和插入包括在多肽鏈的胺基端和/或羧基端的缺失和插入。具體的胺基酸突變可以是胺基酸取代。在一個實施方式中，胺基酸突

變是非保守性的胺基酸取代，即將一個胺基酸用具有不同結構和/或化學特性的另一種胺基酸替換。胺基酸取代包括由非天然存在的胺基酸或由 20 種天然胺基酸的衍生物（例如 4-羥脯胺酸、3-甲基組胺酸、鳥胺酸、高絲胺酸、5-羥賴胺酸）替換。可以使用本領域中公知的遺傳或化學方法生成胺基酸突變。遺傳方法可以包括定點誘變、PCR，基因合成等。基因工程以外的改變胺基酸側鏈基團的方法，如化學修飾也可能是可用的。本文中可使用各種名稱來指示同一胺基酸突變。本文中，可採用位置+胺基酸殘基的方式表示特定位點的胺基酸殘基，例如 366W，表示在 366 位點上的胺基酸殘基為 W。T366W 則表示第 366 位點上的胺基酸殘基由原來的 T 突變為了 W。

【0081】 術語“抗原結合分子”以最廣義使用，涵蓋各種特異性結合抗原的分子，包括但不限於抗體、其他具有抗原結合活性的多肽以及兩者融合而成的抗體融合蛋白。示例性的，本文中的抗原結合分子是雙特異性抗原結合分子（例如：雙特異性抗體）。術語“雙特異性抗原結合分子”指能夠對兩個不同抗原或同一抗原的至少兩個不同抗原表位特異性結合的抗原結合分子。

【0082】 術語“抗體”以最廣義使用，並且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體，多株抗體；單特異性抗體，多特異性抗體（例如雙特異性抗體）；全長抗體和抗體片段（或抗原結合片段，或抗原結合部分），只要它們展現出期望的抗原結合活性。“天然抗體”指天然存在的免疫球蛋白分子。例如，天然 IgG 抗體是約 150,000 道爾頓的異四聚蛋白，由二硫鍵結合的兩條輕鏈和兩條重鏈構成。從 N 至 C 端，每條重鏈具有一個可變區

(VH)，又稱作可變重域、重鏈可變區，接著是重鏈恆定區(CH)，天然 IgG 重鏈恆定區通常含三個恆定域(CH1、CH2 和 CH3)。類似地，從 N 至 C 端，每條輕鏈具有一個可變區(VL，又稱作可變輕域，或輕鏈可變域)，接著是一個恆定輕域(輕鏈恆定區、CL)。術語“全長抗體”、“完整抗體”和“全抗體”在本文可互換使用，指具有與天然抗體結構基本類似的結構或具有如本文所限定的 Fc 區的重鏈的抗體。天然完整抗體輕鏈包括輕鏈可變區 VL 及恆定區 CL，VL 處於輕鏈的胺基末端，輕鏈恆定區包括 κ 鏈及 λ 鏈；重鏈包括可變區 VH 及恆定區(CH1、CH2 及 CH3)，VH 處於重鏈的胺基末端(也稱 N 端)，恆定區處於羧基末端(也稱 C 端)，其中 CH3 最接近多肽的羧基末端，重鏈可屬於任何同種型，包括 IgG(包括 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 亞型)、IgA(包括 IgA1 及 IgA2 亞型)、IgM 及 IgE。

【0083】 術語“雙特異性抗體”指能夠對兩個不同抗原或同一抗原的兩個不同抗原表位特異性結合的抗體(包括抗體或其抗原結合片段，如單鏈抗體)。現有技術已公開了各種結構的雙特異性抗體。根據 IgG 分子的完整性可分為 IgG 樣雙特異性抗體和抗體片段型雙特異性抗體。根據抗原結合區域的數量可分為二價、三價、四價或更多價的雙特異性抗體。根據結構是否對稱可分為對稱結構雙特異性抗體和不對稱結構雙特異性抗體。其中，片段型雙特異性抗體，例如缺乏 Fc 片段的 Fab 片段，其藉由將 2 個或多個 Fab 片段結合在一個分子中形成雙特異性抗體，其具有較低的免疫原性，且分子量小，具有較高的腫瘤組織滲透性，該類型的典型的抗體結構如 $F(ab)_2$ 、scFv-Fab、 $(scFv)_2$ -Fab 等。IgG 樣雙特異性抗體(例如

具有 Fc 片段)，這類抗體相對分子量較大，Fc 片段有助於抗體的純化，並提高其溶解性、穩定性，Fc 部分還可能會與受體 FcRn 結合，增加抗體血清半衰期。典型的雙特異性抗體結構模型如 KiH、CrossMAb、Triomab quadroma、Fc Δ Adp、ART-Ig、BiMAb、Biclonics、BEAT、DuoBody、Azymetric、XmAb、2:1 TCBs、1Fab-IgG TDB、FynomAb、two-in-one/DAF、scFv-Fab-IgG、DART-Fc、LP-DART、CODV-Fab-TL、HLE-BiTE、F(ab)₂-CrossMAb、IgG-(scFv)₂、Bs4Ab、DVD-Ig、Tetraivalent-DART-Fc、(scFv)₄-Fc、CODV-Ig、mAb₂、F(ab)₄-CrossMAb 等雙特異性抗體（參見 Aran F. Labrijn 等，Nature Reviews Drug Discovery volume 18，pages585–608（2019）；Chen S1 等，J Immunol Res. 2019 Feb 11；2019:4516041）。

【0084】術語“可變區”或“可變域”指抗原結合分子（例如抗體）中結合抗原的域。本文中，重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL 各包含四個保守的框架區（FR）和三個互補決定區（CDR）。本文中，特異性結合 BAFF 的抗原結合模塊中的重鏈可變區標示為 B-VH，輕鏈可變區標示為 B-VL；特異性結合 IL-12/23 p40 的抗原結合模塊中的重鏈可變區標示為 P-VH，輕鏈可變區標示為 P-VL。術語“互補決定區”或“CDR”指可變結構域內主要促成與抗原結合的區域；“框架”或“FR”是指除 CDR 殘基之外的可變結構域殘基。VH 包含 3 個 CDR 區：HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；VL 包含 3 個 CDR 區：LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。每個 VH 和 VL 由從胺基末端（也稱 N 末端）排到羧基末端（也稱 C 末端）按以下順序排列的三個 CDR 和四個 FR 構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。每個

VH 和 VL 由從胺基末端排到羧基末端按以下順序排列的三個 CDR 和四個 FR 構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。單個 VH 或 VL 可能足以賦予抗原結合特異性。本揭露中，B-VH 中的 3 個 CDR 區分別標示為 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3，或者 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3；B-VL 中的 3 個 CDR 區分別標示為 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3，或者 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3。另外，P-VH 中的 3 個 CDR 區分別標示為 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3，或者 P_v-HCDR1、P_v-HCDR2 和 P_v-HCDR3；P-VL 中的 3 個 CDR 區分別標示為 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3，或者 P_v-LCDR1、P_v-LCDR2 和 P_v-LCDR3。

【0085】 可以藉由各種公知方案來確定 CDR 的胺基酸序列邊界，例如：“Kabat”編號規則（參見 Kabat 等（1991），“Sequences of Proteins of Immunological Interest”，第 5 版，Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，MD）、“Chothia”編號規則、“ABM”編號規則、“contact”編號規則（參見 Martin, ACR. Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains[J]. 2001）和 ImMunoGenTics（IMGT）編號規則（Lefranc，M.P.等，Dev. Comp. Immunol.，27，55-77（2003）；Front Immunol. 2018 Oct 16;9:2278）等；各種編號系統之間的對應關係是所屬技術領域具有通常知識者熟知的，示例性的，如下表 1 中所示。

【0086】 表 1. CDR 編號系統之間的關係

CDR	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
HCDR1	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
HCDR2	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
HCDR3	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
LCDR1	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
LCDR2	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
LCDR3	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

【0087】 除非另有說明，本揭露中的可變區和 CDR 序列均適用“Kabat”編號規則。儘管在具體的實施方案中，採用了 Kabat 編號規則來限定胺基酸殘基，但是其他編號系統所對應技術方案將視為等同技術方案。

【0088】 術語“抗體片段”指不同於完整抗體的分子，其包含完整抗體的部分，該部分保留了完整抗體的抗原結合能力。抗體片段的實例包括但不限於 Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)₂、單域抗體、單鏈 Fab(scFab)、雙抗體、線性抗體、單鏈抗體(scFv)，以及由抗體片段形成的多特異性抗體。

【0089】 術語“Fc 區”或“片段可結晶區”用於定義抗體重鏈的 C 末端區域，包括天然 Fc 區和改造的 Fc 區。在一些實施方式中，Fc 區包含了相同或不同的兩個亞基。在一些實施方式中，人 IgG 重鏈的 Fc 區定義為從 Cys226 位置處的胺基酸殘基或從 Pro230 延伸至其羧基末端。用於本文該抗體的合適 Fc 區包括人 IgG1、IgG2 (IgG2A、IgG2B)、IgG3 和 IgG4

的 Fc 區。在一些實施方式中，Fc 區的邊界還可以變化，例如缺失 Fc 區的 C 末端賴胺酸（根據 EU 編號系統的殘基 447）或缺失 Fc 區的 C 末端甘胺酸和賴胺酸（根據 EU 編號系統的殘基 446 和 447）。除非另有說明，Fc 區的編號規則為 EU 編號系統，又稱作 EU 索引。

【0090】 術語“嵌合”抗體指抗體中的重和/或輕鏈的一部分來自特定的來源或物種，而重和/或輕鏈的剩餘部分來自另外的不同來源或物種的抗體。

【0091】 術語“人源化”抗體是保留非人抗體的反應性同時在人中具有較低免疫原性的抗體。例如，可以藉由保留非人 CDR 區，並用其人對應物（即，恆定區以及可變區的框架區部分）替換抗體的其餘部分來實現人源化。

【0092】 術語“人抗體”、“人源抗體”、“全人抗體”、“完全人抗體”可以互換使用，意指可變區及恆定區是人序列的抗體。該術語涵蓋源自人基因但具有，例如，降低可能的免疫原性、增加親和力、消除可能會引起不期望的折疊的半胱胺酸或糖基化位點等序列已發生改變的抗體。該術語涵蓋這些在非人細胞（其可能會賦予不具人細胞特徵的糖基化）中重組產生的抗體。該術語亦涵蓋已在含有一些或所有人免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因座的轉基因小鼠中飼養的抗體。人抗體的含義明確排除包含非人抗原結合殘基的人源化抗體。

【0093】 術語“親和力”是指分子（例如，本公開的抗原結合分子）的單個結合部位與其結合配體（例如，抗原）之間非共價相互作用的總體的強度。除非另外指明，如本文所用，結合“親和力”是指內部結合親和力，

其反映出結合對（例如，抗體與抗原）的成員之間 1:1 相互作用。分子 X 對其配體 Y 的親和力通常可以由解離常數（KD）表示。親和力可以藉由本領域已知的常規方法（包括本文所述的那些方法）測量。

【0094】 如本文所使用的，術語“kassoc”或“ka”指特定抗體-抗原相互作用的締合速率，術語“kdis”或“kd”指特定抗體-抗原相互作用的解離速率。術語“KD”指解離常數，其獲得自 kd 與 ka 的比率（即 kd/ka）並且表示為莫耳濃度（M）。可以使用本領域公知的方法測定抗體的 KD 值。例如，使用生物傳感系統例如系統測量表面電漿共振，或藉由溶液平衡滴定法（SET）測量溶液中的親和力。在一些實施方式中，KD 值藉由 Biacore 檢測。

【0095】 術語“效應子功能”指那些可歸於抗體 Fc 區（天然序列 Fc 區或胺基酸序列突變的 Fc 區）且隨抗體同種型而變化的生物學活性。抗體效應子功能的例子包括但不限於：C1q 結合和補體依賴性細胞毒性、Fc 受體結合、抗體依賴性細胞介導的細胞毒性（ADCC）、吞噬作用、細胞表面受體（例如 B 細胞受體）下調；和 B 細胞活化。

【0096】 術語“單株抗體”指基本上均質的抗體的群或其成員，即在該群中包含的抗體分子的胺基酸序列是相同的，除了可能少量存在的天然突變以外。相比之下，多株抗體製劑通常包含在其可變結構域具有不同胺基酸序列的多種不同抗體，其通常特異性針對不同表位。“單株”表示從基本上均質的抗體群體獲得的抗體的特徵，並且不應解釋為要求藉由任何特定方法來生產抗體。在一些實施方式中，本揭露提供的抗體是單株抗體。

【0097】 術語“抗原”是指能夠由抗原結合分子（例如抗體）選擇性結合的分子或分子部分。抗原可具有一個或多個能夠與不同的抗原結合分子（例如抗體）相互作用的表位。

【0098】 術語“表位”指能夠與抗體或其抗原結合片段特異性結合的抗原上的區域（area 或 region）。表位可以由連續胺基酸（線性表位）形成或包含非連續胺基酸（構象表位），例如因抗原的折疊（即藉由抗原的三級折疊）而使得非連續的胺基酸在空間上得以接近。構象表位和線性表位的差別在於：在變性溶劑的存在下，抗體對構象表位的結合喪失。表位包含處於獨特空間構象的至少 3，至少 4，至少 5，至少 6，至少 7，或 8-10 個胺基酸。可以使用本領域例行方法來篩選結合特定表位的抗體（即那些結合相同表位的），例如但不限於丙胺酸掃描，肽印跡，肽切割分析，表位切除，表位提取，抗原的化學修飾（見 *Prot. Sci.* 9 (2000) 487-496），和交叉阻斷。

【0099】 術語“能夠特異性結合”、“特異性結合”或“結合”是指相比其他抗原或表位，抗原結合分子（例如抗體）能夠以更高的親和力結合至某個抗原或其表位。通常地，抗體以約 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 或更小（例如約 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 或更小）的平衡解離常數（KD）結合抗原或其表位。在一些實施方式中，抗體與抗原結合的 KD 為該抗體結合至非特異性抗原（例如 BSA、酪蛋白）的 KD 的 10% 或更低（例如 1%）。可使用已知的方法來測量 KD，例如藉由 BIACORE® 表面電漿共振測定法所測量的。然而，特異性結合至抗原或其表位的抗體不排除對其它相關的抗原具有交叉反應性，例如，對來自其它物種（同源）（諸如人或猴，例如食蟹獼猴（*Macaca fascicularis*）

(cynomolgus, cyno)、黑猩猩 (Pan troglodytes) (chimpanzee, chimp)) 或狢猴 (Callithrix jacchus) (common marmoset, marmoset) 的相應抗原具有交叉反應性。

【0100】 術語“抗原結合模塊”指特異性結合目標抗原的多肽分子。抗原結合模塊包括如本文中另外定義的抗體及其片段。在一些實施方案中，抗原結合模塊包括抗體的抗原結合域，其包含抗體重鏈可變區和抗體輕鏈可變區。術語“特異性結合 BAFF 的抗原結合模塊”是指能夠以足夠的親和力結合 BAFF 的抗原結合模塊。在某些實施方案中，特異性結合人 BAFF 的抗原結合模塊具有以下的平衡解離常數 (KD)：小於 $10.00E-10M$ (例如小於 $9.99E-10M$ 、小於等於 $9.00E-10M$ 、小於或等於 $8.20E-10M$ 、小於或等於 $7.40E-10M$ 、小於或等於 $6.60E-10M$ 、小於或等於 $5.20E-10M$ 、小於或等於 $4.00E-10M$ 、小於或等於 $3.00E-10M$ 或更小)，其是藉由 Biacore 方法測量的。在某些實施例中，特異性結合 BAFF 的抗原結合模塊結合來自不同物種的 BAFF 中的保守表位。術語“特異性結合 IL-12/23 的抗原結合模塊”是指能夠以足夠的親和力結合 IL-12/23 的抗原結合模塊。在某些實施例中，特異性結合 IL-12/23 的抗原結合模塊具有以下的平衡解離常數 (KD)：小於 $6.4E-11M$ (例如小於或等於 $6.3E-11M$ 、小於或等於 $6.2E-11M$ 或更小) 的 KD 值與人 IL-23 結合，其是藉由 Biacore 方法檢測的。在某些實施例中，特異性結合 IL-12/23 的抗原結合模塊結合來自不同物種的 IL-12/23 中的保守表位。抗原結合模塊包括如本文定義的抗體片段，例如 Fab 或 scFv。

【0101】 在上下文中，“抗原結合模塊 1”或“抗原結合模塊 2”中的序數詞，其目的僅在於區分不同的技術特徵、化學實體；而不限定任何順序、水平、數量。

【0102】 術語“連接子”、“Linker”或“接頭”指連接兩個多肽片段的連接單元。在本文中，同一結構中出現的連接子可以是相同或不同的。連接子可以是肽連接子，其包含一個或多個胺基酸，典型的約 1-30 個、2-24 個或 3-15 個胺基酸。應用於本文的連接子可以是相同或不同的。當“-”出現在結構式中，其表示兩側的單元直接藉由共價鍵連接。當術語“鍵”出現在結構單元，其表示該單元沒有胺基酸，單元兩側的單元直接連接。

【0103】 術語“抗體依賴性細胞的細胞毒性”、“抗體依賴性細胞介導的細胞毒性”或“ADCC”是誘導細胞死亡的機制，該機制依賴於抗體包被的靶細胞與具有裂解活性的效應細胞（諸如自然殺傷細胞（NK）、單核細胞、巨噬細胞和中性粒細胞）經由效應細胞上表達的 $Fc\gamma$ 受體（ $Fc\gamma R$ ）發生的相互作用。例如，NK 細胞表達 $Fc\gamma RIIIa$ ，而單核細胞表達 $Fc\gamma RI$ 、 $Fc\gamma RII$ 和 $Fc\gamma RIIIa$ 。本文提供的抗體的 ADCC 活性可使用體外測定，使用表達抗原的細胞作為靶細胞和 NK 細胞作為效應細胞進行評定。根據從裂解的細胞中釋放的標記物（例如放射性受質、螢光染料或天然胞內蛋白）來檢測細胞裂解。

【0104】 術語“抗體依賴性細胞吞噬作用”（“ADCP”）是指藉由吞噬細胞（諸如巨噬細胞或樹突狀細胞）的內化作用消除抗體包被的靶細胞的機制。

【0105】術語“補體依賴性細胞毒性”或“CDC”是指誘導細胞死亡的機制，其中靶細胞上所結合的抗體的 Fc 效應域結合並激活補體成分 C1q，C1q 繼而激活補體級聯，從而導致靶細胞死亡。補體的激活也可導致補體成分沉積在靶細胞表面上，這些補體成分藉由結合白細胞上的補體受體(例如，CR3)來促進 CDC。

【0106】術語“核酸”在本文中可與術語“多核苷酸”互換使用，並且是指呈單鏈或雙鏈形式的脫氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。該術語涵蓋含有已知核苷酸類似物或修飾的骨架殘基或連接的核酸，該核酸是合成的、天然存在的和非天然存在的，具有與參考核酸相似的結合特性，並且以類似於參考核苷酸的方式代謝。此類類似物的實例包括但不限於硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、甲基膦酸酯、手性-甲基膦酸酯、2-O-甲基核糖核苷酸、肽-核酸 (PNA)。

【0107】“分離的”核酸指已經與其天然環境的組分分開的核酸分子。分離的核酸包括在下述細胞中含有的核酸分子，該細胞通常含有該核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置的染色體位置處。編碼抗原結合分子的分離的核酸指編碼抗原結合分子的一個或更多個核酸分子，包括在單一載體或分開的載體中的這樣的一個或更多個核酸分子，和存在於宿主細胞中一個或更多個位置的這樣的一個或更多個核酸分子。除非另有說明，否則特定的核酸序列還隱含地涵蓋其保守修飾的變體(例如，簡並密碼子取代)和互補序列以及明確指明的序列。具體地，如下詳述，簡並密碼子取代可以藉由產生如下序列而獲得，在這些

序列中，一個或多個所選的（或全部）密碼子的第三位被簡並鹼基和/或脫氧肌苷殘基取代。

【0108】 術語“多肽”和“蛋白質”在本文中可互換使用，指胺基酸殘基的聚合物。該術語適用於胺基酸聚合物，其中一個或多個胺基酸殘基是天然存在的胺基酸的相應人工化學模擬物，以及適用於天然存在的胺基酸聚合物和非天然存在的胺基酸聚合物。除非另外說明，否則特定的多肽序列還隱含地涵蓋其保守修飾的變體。

【0109】 術語序列“同一性”指，當對兩條序列進行最佳比對時，兩條序列的胺基酸/核酸在等價位置相同的程度（百分比）；在進行最佳比對時，必要時允許引入間隙以獲取最大序列同一性百分比，且不將任何保守性取代視為序列同一性的一部分。為測定序列同一性百分比，比對可以藉由本領域技術已知的技術來實現，例如使用公開可得到的計算機軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2 或 Megalign (DNASTAR) 軟體。所屬技術領域具有通常知識者可確定適用於測量比對的參數，包括在所比較的序列全長上達成最大比對所需的任何算法。

【0110】 術語“融合”或“連接”是指部件（例如 B-VH 與 B-VL）直接地或經由一個或多個連接子而藉由共價鍵連接。

【0111】 術語“載體 (vector)”意指能夠轉運與其連接的另一多核苷酸的多核苷酸分子。一種類型的載體是“質粒”，其是指環狀雙鏈 DNA 環，其中可以連接附加的 DNA 區段。另一種類型的載體是病毒載體，例如腺相關病毒載體 (AAV 或 AAV2)，其中另外的 DNA 區段可以連接到病毒基因組中。某些載體能夠在引入它們的宿主細胞中自主複製（例如，具有細

菌複製起點的細菌載體和附加型哺乳動物載體)。其他載體(例如,非附加型哺乳動物載體)可以在引入宿主細胞中後整合到宿主細胞的基因組中,從而與宿主基因組一起複製。術語“表達載體”或“表達構建體”是指可對宿主細胞進行轉化,且含有指導和/或控制(連同宿主細胞一起)與其可操作地連接的一個或多個異源編碼區的表達的核酸序列的載體。表達構建體可以包括但不限於影響或控制轉錄、翻譯且在存在內含子時影響與其可操作地連接的編碼區的 RNA 剪接的序列。

【0112】 術語“宿主細胞”、“宿主細胞系”和“宿主細胞培養物”可互換使用,並且指已經導入外源核酸的細胞,包括此類細胞的後代。宿主細胞包括“轉化體”和“經轉化的細胞”,其包括原代的經轉化的細胞及自其衍生的後代,而不考慮傳代的次數。後代在核酸內容物上可以與親本細胞不完全相同,而是可以含有突變。本文中,該術語包括突變體後代,其包括具有與在原代轉化細胞中篩選或選擇的細胞具有相同功能或生物學活性。宿主細胞包括原核和真核宿主細胞,其中真核宿主細胞包括但不限於哺乳動物細胞、昆蟲細胞系植物細胞和真菌細胞。哺乳動物宿主細胞包括人、小鼠、大鼠、犬、猴、豬、山羊、牛、馬和倉鼠細胞,包括但不限於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NSO、SP2 細胞、HeLa 細胞、幼倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人肝細胞癌細胞(例如,Hep G2)、A549 細胞、3T3 細胞和 HEK-293 細胞。真菌細胞包括酵母和絲狀真菌細胞,包括例如巴氏畢赤酵母(*Pichiapastoris*)、芬蘭畢赤酵母(*Pichia finlandica*)、海藻畢赤酵母(*Pichia trehalophila*)、科克拉馬畢赤酵母(*Pichia koclamae*)、膜狀畢赤酵母(*Pichia membranaefaciens*)、小畢赤酵母(*Pichia minuta*)

(*Ogataea minuta*、*Pichia lindneri*)、仙人掌畢赤酵母(*Pichiaopuntiae*)、耐熱畢赤酵母(*Pichia thermotolerans*)、柳畢赤酵母(*Pichia salictaria*)、*Pichia guercuum*、皮傑普畢赤酵母(*Pichia pijperi*)、具柄畢赤酵母(*Pichia stiptis*)、甲醇畢赤酵母(*Pichia methanolica*)、畢赤酵母屬、釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、釀酒酵母屬、多形漢遜酵母(*Hansenula polymorpha*)、克魯維酵母屬、乳酸克魯維酵母(*Kluyveromyces lactis*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、構巢麴黴(*Aspergillus nidulans*)、黑麴黴(*Aspergillus niger*)、米麴黴(*Aspergillus oryzae*)、裡氏木黴(*Trichoderma reesei*)、勒克氏菌(*Chrysosporium lucknowense*)、鐮刀菌屬(*Fusarium sp.*)、禾穀鐮刀菌(*Fusarium gramineum*)、菜鐮刀菌(*Fusarium venenatum*)、小立碗蘚(*Physcomitrella patens*)和粗糙脈孢菌(*Neurospora crassa*)。畢赤酵母屬、任何釀酒酵母屬、多形漢遜酵母(*Hansenula polymorpha*)、任何克魯維酵母屬、白色念珠菌(*Candida albicans*)、任何麴黴屬、裡氏木黴(*Trichoderma reesei*)、勒克黴菌(*Chrysosporium lucknowense*)、任何鐮刀菌屬、解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica*)和粗糙脈孢菌(*Neurospora crassa*)。

【0113】 該宿主細胞不能發育成植株或動物個體。

【0114】 “視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述地特徵可以但不必發生，將指明包括該特徵發生或不發生的場合。

【0115】 術語“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述的抗原結合分子與其他化學組分的混合物，該其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。

【0116】 術語“藥學上可接受的載體 (vehicle)、稀釋劑、緩衝劑或賦形劑”指藥學製劑 (formulation) 中與活性成分不同的，且對受試者無毒的成分。

【0117】 術語“受試者”或“個體”包括人類和非人類動物。非人動物包括所有脊椎動物 (例如哺乳動物和非哺乳動物) 例如非人靈長類 (例如，食蟹猴)、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物和爬行動物。除非指出時，否則該術語“患者”或“受試者”在本文中可互換地使用。如本文所使用的，術語“食蟹猴 (cyno)”或“食蟹猴 (cynomolgus)”是指食蟹猴 (*Macaca fascicularis*)。在某些實施方案中，個體或受試者是人。

【0118】 “施用”或“給予”，當其應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，是指外源性藥物、治療劑、診斷劑或組成物與動物、人、受試者、細胞、組織、器官或生物流體的接觸。

【0119】 術語“樣品”是指從受試者分離的採集物 (如流體、細胞、或組織)，以及存在於受試者體內的流體、細胞或組織。示例性樣品為生物流體，諸如血液、血清和漿膜液、血漿、淋巴液、尿液、唾液、囊液、淚液、排泄物、痰、分泌組織或分泌器官的黏膜分泌物、陰道分泌物、腹水、胸膜、心包、腹膜、腹腔和其它體腔的流體、由支氣管灌洗液收集的流體、滑液、與受試者或生物來源接觸的液體溶液，例培養基 (包括條件培養基)、灌洗液等，組織活檢樣品、細針穿刺、手術切除的組織、器官培養物或細胞培養物。

【0120】 “治療 (treatment 或 treat)”和“處理” (及其語法變型) 指施加至所治療個體的臨床干預，並且可以為了預防目的、或者在臨床病理

學的過程期間進行實施。治療的期望效果包括但不限於預防疾病的發生或復發，減輕症狀，減輕/減少疾病的任何直接或間接病理後果，預防轉移，降低疾病進展速率，改善或減輕疾病狀態，和消退或改善的預後。在一些實施方案中，使用本揭露的分子來延遲疾病的形成或減緩疾病的進展。

【0121】 “有效量”一般是足以降低症狀的嚴重程度和/或頻率、消除這些症狀和/或潛在病因、預防症狀和/或其潛在病因出現和/或改良或改善由疾病狀態引起或與其相關的損傷的量。在一些實施例中，有效量是治療有效量或預防有效量。

【0122】 “治療有效量”是足以治療疾病狀態或症狀、尤其與該疾病狀態相關的狀態或症狀，或者以其他方式阻礙、延遲或逆轉該疾病狀態或與該疾病相關的任何其他不理想症狀的進展的量。

【0123】 “預防有效量”是當給予受試者時將具有預定預防效應，例如預防或延遲該疾病狀態的發作（或復發），或者降低該疾病狀態或相關症狀的發作（或復發）可能性的量。完全治療或預防效未必在給予一個劑量之後便發生，可能在給予一系列劑量之後發生。因而，治療或預防有效量可以一次或多次給予的方式給予。“治療有效量”和“預防有效量”可取決於多種因素變化：諸如個體的疾病狀態、年齡、性別和體重，以及治療劑或治療劑組合在個體中引發期望的應答的能力。有效治療劑或治療劑組合的示例性指標包括例如患者改善的健康狀況。

【0124】 靶分子

【0125】 “BAFF”應作廣泛的理解，旨在涵蓋 BAFF 在哺乳動物體內各階段中的各種形式的分子，例如但不限於 BAFF 基因在擴增、複製、轉

錄、剪接、加工、翻譯、修飾過程中所產生的分子（例如前體 BCMA、成熟 BAFF、膜表達的 BAFF、BAFF 剪接變體、修飾的 BAFF、或其片段）；該術語也涵蓋人工製備的或體外表達的 BAFF。

【0126】 “IL-12” 應作廣泛的理解，旨在涵蓋 IL-12 在哺乳動物體內各階段中的各種形式的分子，例如但不限於 IL-12 基因在擴增、複製、轉錄、剪接、加工、翻譯、修飾過程中所產生的分子（例如前體 IL-12、成熟 IL-12、膜表達的 IL-12、IL-12 剪接變體、修飾的 IL-12、或其片段、亞基）；該術語也涵蓋人工製備的或體外表達的 IL-12。

【0127】 “IL-23” 應作廣泛的理解，旨在涵蓋 IL-23 在哺乳動物體內各階段中的各種形式的分子，例如但不限於 IL-23 基因在擴增、複製、轉錄、剪接、加工、翻譯、修飾過程中所產生的分子（例如前體 IL-23、成熟 IL-23、膜表達的 IL-23、IL-23 剪接變體、修飾的 IL-23、或其片段、亞基）；該術語也涵蓋人工製備的或體外表達的 IL-23。

【0128】 本揭露的抗原結合分子

【0129】 在一個方面中，本揭露藉由對 Belimumab 進行改造，獲得了一種特異性結合 BAFF 的抗原結合分子。另外，還構建了特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原結合分子。在一些實施方案中，本揭露的抗原結合分子其具有諸多有利的特性，例如高親和力與抗原結合、阻斷 BAFF 與其受體（例如 BAFF-R、BCMA 和/或 TACI）的結合、抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖、阻斷 IL-12/23 與其受體結合、抑制 IL-12 誘導 IFN γ 分泌、抑制 IL-23 誘導 IL-17 分泌、藥物代謝動力學特性和/或成藥性等。

【0130】 在一些實施方案中，本揭露提供一種特異性結合 BAFF 的抗原結合分子，其為抗 BAFF 抗體。在一些實施方案中，該抗體為全長抗體或其抗原結合片段（例如 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、單域抗體、單鏈 Fab (scFab)、雙抗體、線性抗體、單鏈抗體 (scFv)），其具有以下一個或更多個功能活性：

A. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 結合的 IC₅₀ 值小於 11 nM（例如小於 11 nM、小於或等於 10 nM、小於或等於 9 nM、小於或等於 8 nM、小於或等於 7 nM、小於或等於 6 nM、小於或等於 5 nM 或更小），該 IC₅₀ 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC₅₀ 值根據本揭露測試例 2 方法檢測；

B. 該抗原結合分子能抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖；較佳地，抗原結合分子能以小於 0.20 nM（例如小於 0.2nM、小於或等於 0.14nM、小於或等於 0.13nM、小於或等於 0.12nM、小於或等於 0.10nM、小於或等於 0.09nM、小於或等於 0.08nM、小於或等於 0.07nM、小於或等於 0.06nM 或更小）的 IC₅₀ 值抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖；在一些實施方式中，該 IC₅₀ 值根據本揭露測試例 3 方法檢測；

C. 該抗原結合分子能以小於 9.99E-10M（例如小於 9.99E-10M、小於等於 9.00E-10M、小於或等於 8.20E-10M、小於或等於 7.40E-10M、小於或等於 6.60E-10M、小於或等於 5.20E-10M、小於或等於 4.00E-10M、小於或等於 3.00E-10M 或更小）的 K_D 值與人 BAFF 結合，該 K_D 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 K_D 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；

D. 該抗原結合分子能以小於 $5.00E-10M$ (例如小於或等於 $4.00E-10M$ 、小於或等於 $3.00E-10M$ 或更小) 的 KD 值與食蟹猴 BAFF 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；

E. 該抗原結合分子能以小於 $2.20E-10M$ (例如小於或等於 $2.00E-10M$ 、小於或等於 $1.00E-10M$ 或更小) 的 KD 值與鼠 BAFF 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；

F. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 BCMA 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 BCMA 結合的 IC_{50} 值小於 $0.9nM$ (例如小於或等於 $0.4nM$ 、小於或等於 $0.35nM$ 、小於或等於 $0.31nM$ 或更小)，該 IC_{50} 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC_{50} 值根據本揭露測試例 2 方法檢測；或

G. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 TACI 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 TACI 結合的 IC_{50} 值小於 $0.6nM$ (例如小於或等於 $0.55nM$ 、小於或等於 $0.4nM$ 、小於或等於 $0.33nM$ 或更小)，該 IC_{50} 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC_{50} 值根據本揭露測試例 2 方法檢測。

【0131】 在一些實施方案中，本揭露提供一種特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原結合分子。在一些實施方案中，該抗原結合分子為特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 P40 亞基的雙特異性抗體。在一些實施方案中，該抗原結合分子具有以下一個或更多個功能活性：

A. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 結合的 IC50 值小於 11 nM（例如小於 11 nM、小於或等於 10 nM、小於或等於 9 nM、小於或等於 8 nM、小於或等於 7 nM、小於或等於 6 nM、小於或等於 5 nM 或更小），該 IC50 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC50 值根據本揭露測試例 2 方法檢測；

B. 該抗原結合分子能抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖；較佳地，抗原結合分子能以小於 0.20 nM（例如小於 0.2nM、小於或等於 0.14nM、小於或等於 0.13nM、小於或等於 0.12nM、小於或等於 0.10nM、小於或等於 0.09nM、小於或等於 0.08nM、小於或等於 0.07nM、小於或等於 0.06nM 或更小）的 IC50 值抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖；在一些實施方式中，該 IC50 值根據本揭露測試例 3 方法檢測；

C. 該抗原結合分子能以小於 $9.99E-10M$ （例如小於 $9.99E-10M$ 、小於等於 $9.00E-10M$ 、小於或等於 $8.20E-10M$ 、小於或等於 $7.40E-10M$ 、小於或等於 $6.60E-10M$ 、小於或等於 $5.20E-10M$ 、小於或等於 $4.00E-10M$ 、小於或等於 $3.00E-10M$ 或更小）的 KD 值與人 BAFF 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；

D. 該抗原結合分子能以小於 $5.00E-10M$ （例如小於或等於 $4.00E-10M$ 、小於或等於 $3.00E-10M$ 或更小）的 KD 值與食蟹猴 BAFF 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；

E. 該抗原結合分子能以小於 $2.20 \times 10^{-10} \text{M}$ (例如小於或等於 $2.00 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小於或等於 $1.00 \times 10^{-10} \text{M}$ 或更小) 的 K_D 值與鼠 BAFF 結合，該 K_D 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 K_D 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；

F. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 BCMA 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 BCMA 結合的 IC_{50} 值小於 0.9nM (例如小於或等於 0.4nM 、小於或等於 0.35nM 、小於或等於 0.31nM 或更小)，該 IC_{50} 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC_{50} 值根據本揭露測試例 2 方法檢測；

G. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 TACI 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 TACI 結合的 IC_{50} 值小於 0.6nM (例如小於或等於 0.55nM 、小於或等於 0.4nM 、小於或等於 0.33nM 或更小)，該 IC_{50} 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC_{50} 值根據本揭露測試例 2 方法檢測；

H. 該抗原結合分子能阻斷人 IL-12/23 p40 與人 IL-12R β 1 的結合；較佳地，阻斷人 IL-12/23 p40 與人 IL-12R β 1 結合的 IC_{50} 值小於 3.6nM (例如小於或等於 3.0nM 、小於或等於 2.0nM 、小於或等於 1.0nM 、小於或等於 0.5nM 、小於或等於 0.23nM 或更小)，該 IC_{50} 值藉由 Elisa 方法檢測；在一些實施方式中，該 IC_{50} 值根據本揭露測試例 2 方法檢測；

I. 抗原結合分子能抑制 IL-12 誘導 IFN γ 分泌；較佳地，抗原結合分子抑制 IL-12 誘導 IFN γ 分泌的 IC_{50} 值小於 3.0nM (例如小於或等於 2.6nM 、小於或等於 1.6nM 或更小)；在一些實施方式中，該 IC_{50} 值根據本揭露測試例 4 方法檢測；

J. 抗原結合分子能抑制 IL-23 誘導 IL-17 分泌；較佳地，抗原結合分子抑制 IL-23 誘導 IL-17 分泌的 IC50 值小於 0.034nM（例如小於或等於 0.031nM、小於或等於 0.030nM 或更小）；在一些實施方式中，該 IC50 值根據本揭露測試例 4 方法檢測；

K. 抗原結合分子能以小於 2.7E-10M（例如小於或等於 2.0E-10M、小於或等於 1.0E-10M 或更小）的 KD 值與食蟹猴 IL-12/23 p40 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測；或

L. 抗原結合分子能以小於 6.4E-11M（例如小於或等於 6.3E-11M、小於或等於 6.2E-11M 或更小）的 KD 值與人 IL-23 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；在一些實施方式中，該 KD 值根據本揭露測試例 5 方法檢測。

【0132】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，其包含重鏈可變區 B-VH 和輕鏈可變區 B-VL，該 B-VH 包含 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3，該 B-VL 包含 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3，其中，該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 的胺基酸序列分別與 SEQ ID NO：63 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列相同，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 的胺基酸序列分別與 SEQ ID NO：64 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列相同。在一些方案中，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、B_v-HCDR1、B_v-HCDR2、B_v-HCDR3、B_v-LCDR1、

Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根據相同的編號規則定義的，該編號規則選自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact。

【0133】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中，B-HCDR1 的胺基酸序列為 NNAIN (SEQ ID NO: 18)，B-HCDR2 的胺基酸序列為 X₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQG (SEQ ID NO: 65)，B-HCDR3 的胺基酸序列為 SRDX₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁ (SEQ ID NO: 66)，B-LCDR1 的胺基酸序列為 X₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈AS (SEQ ID NO: 67)，B-LCDR2 的胺基酸序列為 GKNNRPS (SEQ ID NO: 32) 和 B-LCDR3 包含的胺基酸序列為 X₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅ (SEQ ID NO: 68)，其中，X₁ 選自 S、A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或 K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或 D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P 或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，X₁₅ 選自 K、R 或 T，X₁₆ 選自 S、W、T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀ 選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V。較佳地，X₁ 至 X₂₅ 不選自以下組合：X₁ 為 G、X₂ 為 I、X₃ 為 T、X₄ 為 Q、X₅ 為 N、X₆ 為 L、X₇ 為 H、X₈ 為 H、X₉ 為 A、X₁₀ 為 S、X₁₁ 為 P、X₁₂ 為 Q、X₁₃ 為 D、X₁₄ 為 S、X₁₅ 為 R、X₁₆ 為 S、X₁₇ 為 Y、X₁₈ 為 Y、X₁₉ 為 S、X₂₀ 為 D、X₂₁ 為 S、X₂₂ 為 S、X₂₃ 為 N、X₂₄ 為 H 和 X₂₅ 為 V。

【0134】 在一些實施方案中，(i) 該 B-HCDR1 如 SEQ ID NO : 18 所示，該 B-HCDR2 如 SEQ ID NO : 28 所示，該 B-HCDR3 如 SEQ ID NO : 29 所示，和該 B-LCDR1 如 SEQ ID NO : 43 所示，該 B-LCDR2 如 SEQ ID NO : 32 所示，和該 B-LCDR3 如 SEQ ID NO : 44 所示；或 (ii) 該 B-HCDR1 如 SEQ ID NO : 18 所示，該 B-HCDR2 如 SEQ ID NO : 21 所示，該 B-HCDR3 如 SEQ ID NO : 20 所示，和該 B-LCDR1 如 SEQ ID NO : 34 所示，該 B-LCDR2 如 SEQ ID NO : 32 所示，和該 B-LCDR3 如 SEQ ID NO : 35 所示；或 (iii) 該 B-HCDR1 如 SEQ ID NO : 18 所示，該 B-HCDR2 如 SEQ ID NO : 22 所示，該 B-HCDR3 如 SEQ ID NO : 23 所示，和該 B-LCDR1 如 SEQ ID NO : 31 所示，該 B-LCDR2 如 SEQ ID NO : 32 所示，和該 B-LCDR3 如 SEQ ID NO : 36 所示；或 (iv) 該 B-HCDR1 如 SEQ ID NO : 18 所示，該 B-HCDR2 如 SEQ ID NO : 24 所示，該 B-HCDR3 如 SEQ ID NO : 20 所示，和該 B-LCDR1 如 SEQ ID NO : 37 所示，該 B-LCDR2 如 SEQ ID NO : 32 所示，和該 B-LCDR3 如 SEQ ID NO : 38 所示；或 (v) 該 B-HCDR1 如 SEQ ID NO : 18 所示，該 B-HCDR2 如 SEQ ID NO : 25 所示，該 B-HCDR3 如 SEQ ID NO : 20 所示，和該 B-LCDR1 如 SEQ ID NO : 39 所示，該 B-LCDR2 如 SEQ ID NO : 32 所示，和該 B-LCDR3 如 SEQ ID NO : 40 所示；或 (vi) 該 B-HCDR1 如 SEQ ID NO : 18 所示，該 B-HCDR2 如 SEQ ID NO : 26 所示，該 B-HCDR3 如 SEQ ID NO : 27 所示，和該 B-LCDR1 如 SEQ ID NO : 41 所示，該 B-LCDR2 如 SEQ ID NO : 32 所示，和該 B-LCDR3 如 SEQ ID NO : 42 所示；或 (vii) 該 B-HCDR1 如 SEQ ID NO : 18 所示，該 B-HCDR2

如 SEQ ID NO : 30 所示，該 B-HCDR3 如 SEQ ID NO : 20 所示，和該 B-LCDR1 如 SEQ ID NO : 31 所示，該 B-LCDR2 如 SEQ ID NO : 32 所示，和該 B-LCDR3 如 SEQ ID NO : 33 。

【0135】 在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，其包含 B-VH 和 B-VL，該 B-VH 如 SEQ ID NO : 47 所示，和該 B-VL 如 SEQ ID NO : 48 所示。在一些實施方案中，該 B-VH 如 SEQ ID NO : 5 所示，和該 B-VL 如 SEQ ID NO : 12 所示；或該 B-VH 如 SEQ ID NO : 6 所示，和該 B-VL 如 SEQ ID NO : 13 所示；或該 B-VH 如 SEQ ID NO : 7 所示，和該 B-VL 如 SEQ ID NO : 14 所示；或該 B-VH 如 SEQ ID NO : 8 所示，和該 B-VL 如 SEQ ID NO : 15 所示；或該 B-VH 如 SEQ ID NO : 9 所示，和該 B-VL 如 SEQ ID NO : 16 所示；或該 B-VH 如 SEQ ID NO : 10 所示，和該 B-VL 如 SEQ ID NO : 17 所示；或該 B-VH 如 SEQ ID NO : 11 所示，和該 B-VL 如 SEQ ID NO : 2 所示。

【0136】 在一些實施方案中，特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原結合分子，其包含特異性結合 BAFF 的抗原結合模塊 1 和特異性結合 IL-12 和/或 IL-23 的抗原結合模塊 2；其中該抗原結合模塊 2 包含重鏈可變區 P-VH 和輕鏈可變區 P-VL，該 P-VH 包含 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3，該 P-VL 包含 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3；該 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3 的胺基酸序列分別與 SEQ ID NO : 51 中的 Pv-HCDR1、Pv-HCDR2 和 Pv-HCDR3 的胺基酸序列相同，和該 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3 的胺基酸序列分別與 SEQ ID NO : 52 中的 Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 的胺基酸序列相同；該 P-HCDR1、P-

HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、Pv-HCDR1、Pv-HCDR2、Pv-HCDR3、Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 是根據選自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的相同的編號規則定義的。在一些實施方案中，如上任一項所述的抗原結合分子，該 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中，該 P-HCDR1 如 SEQ ID NO：53 所示，該 P-HCDR2 如 SEQ ID NO：54 所示，該 P-HCDR3 如 SEQ ID NO：55 所示，和該 P-LCDR1 如 SEQ ID NO：56 所示，該 P-LCDR2 如 SEQ ID NO：57 所示，該 P-LCDR3 如 SEQ ID NO：58 所示。在一些實施方案中，該重鏈可變區 P-VH 如 SEQ ID NO：51 所示，該輕鏈可變區 P-VL 如 SEQ ID NO：52 所示。

【0137】 抗原結合分子的變體

【0138】 在某些實施方案中，涵蓋本文中提供的抗原結合分子的胺基酸序列變體。例如，可以期望改善抗體的結合親和力和/或其它生物學特性。可以藉由將合適的修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中，或者藉由肽合成來製備抗體的胺基酸序列變體。此類修飾包括例如對抗原結合分子的胺基酸序列內的殘基的刪除、和/或插入、和/或取代。可以進行刪除、插入、和取代的任何組合以得到最終的構建體，只要最終的構建體擁有期望的特徵，例如抗原結合特性。

【0139】 包含取代、插入、和刪除的變體

【0140】 在某些實施方案中，提供了具有一處或多處胺基酸取代的抗原結合分子變體。取代誘變感興趣的位點包括 CDR 和 FR。保守取代在表 2 中在“較佳的取代”的標題下顯示。更實質的變化在表 2 中在“示例性取代”

的標題下提供，並且如下文參照胺基酸側鏈類別進一步描述的。可以將胺基酸取代引入感興趣的抗體中，並且對產物篩選期望的活性，例如保留/改善的抗原結合，降低的免疫原性，或改善的 ADCC 或 CDC。

【0141】 表 2. 胺基酸的取代

原始殘基	示例性取代	較佳的取代
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 ; 正亮胺酸	Leu
Leu (L)	正亮胺酸 ; 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)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr ; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp ; Phe ; Thr ; Ser	Phe
Val (V)	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正亮胺酸	Leu

【0142】 依照常見的側鏈特性，胺基酸可以如下分組：

- (1) 疏水性的：Nle，Met，Ala，Val，Leu，Ile；
- (2) 中性，親水性的：Cys，Ser，Thr，Asn，Gln；
- (3) 酸性的：Asp，Glu；
- (4) 鹼性的：His，Lys，Arg；

(5) 影響鏈取向 (orientation) 的殘基：Gly，Pro；

(6) 芳香族的：Trp，Tyr，Phe。

【0143】 非保守取代是指，用一個類別的成員替換另一個類別的成員。

【0144】 一類取代變體涉及取代親本抗體 (例如人源化或人抗體) 的一個或多個 CDR 殘基。一般地，經選擇用於進一步研究的所得變體相對於親本抗體會具有某些生物學特性 (例如升高的親和力，降低的免疫原性) 的改變 (例如改善)，和/或會基本上保留親本抗體的某些生物學特性。一種示例性的取代變體是親和力成熟的抗體，可以例如使用基於噬菌體展示的親和力成熟技術 (如本文所述的那些技術)，便利地產生該抗體。簡言之，將一個或多個 CDR 殘基突變，並將變體抗體在噬菌體上展示，並對其篩選特定的生物學活性 (例如結合親和力)。可以對 CDR 做出改變 (例如取代)，例如以改善抗體親和力。可以對 CDR “熱點” (即在體細胞成熟過程期間以高頻率經歷突變的密碼子所編碼的殘基，和/或接觸抗原的殘基) 做出此類改變，同時對所得的變體 VH 或 VL 測試結合親和力。在親和力成熟的一些實施方案中，藉由多種方法 (例如易錯 PCR、鏈改組、或寡核苷酸指導的誘變) 的任一種，將多樣性引入所選擇用於成熟的可變基因中。然後，創建次級文庫。然後，篩選文庫以鑑定具有期望的親和力的任何抗體變體。另一種引入多樣性的方法涉及 CDR 定向的方法，其中將幾個 CDR 殘基 (例如一次 4-6 個殘基) 隨機化。可以例如使用丙胺酸掃描誘變或建模來特異性鑑定涉及抗原結合的 CDR 殘基。特別地，HCDR3 和 LCDR3 經常被作為靶點。

【0145】 在某些實施方案中，取代、插入或缺失可以在一個或多個 CDR 內發生，只要此類變化不實質性降低抗體結合抗原的能力。例如，可以對 CDR 做出保守變化（例如保守取代，如本文中提供的），其不實質性降低結合親和力。此類變化不發生在抗原接觸殘基。

【0146】 一種可用於鑑定抗體中可以作為誘變靶位的殘基或區域的方法稱作“丙胺酸掃描誘變”。在這種方法中，鑑定一個殘基或殘基組（例如帶電荷的殘基，諸如 Arg、Asp、His、Lys 和 Glu），並且用中性或帶負電荷的胺基酸（例如，Ala 或聚丙胺酸）替換以確定該抗體與抗原的相互作用是否受影響。可以在對初始取代顯示功能敏感性的胺基酸位置引入進一步的取代。此外，可藉由研究抗原-抗體複合物的晶體結構來鑑定抗體與抗原間的接觸點。這些接觸殘基及鄰近殘基可以作為取代候選物被打靶或消除。可以篩選變體以確定它們是否含有期望的特性。

【0147】 胺基酸序列插入包括：在胺基和/或羧基端融合 1 個殘基或長度為 100 或更多個殘基的多肽，和單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。在末端插入的例子包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子的其它插入變體包括，在抗體的 N 或 C 端融合有酶（或延長抗體的血清半衰期的多肽）的融合物。

【0148】 Fc 區的改造

【0149】 在一個方面，本揭露的抗原結合分子的 Fc 區包含一個或多個胺基酸取代，該一個或多個胺基酸取代減少其與 Fc 受體的結合，例如其與 Fc γ 受體的結合，並且降低或消除效應子功能。天然 IgG Fc 區，具體地是 IgG₁ Fc 區或 IgG₄ Fc 區，可能導致本揭露的抗原結合分子靶向表達 Fc

受體的細胞，而不是表達抗原的細胞。本揭露改造的 Fc 區表現出降低的對 Fc 受體的結合親和力和/或降低的效應子功能。在一些實施方案中，改造的 Fc 區與天然 Fc 區相比，對 Fc 受體的結合親和力下降 50%、80%、90%或 95%以上。在一些實施方案中，所述的 Fc 受體是 Fc γ 受體。在一些實施方案中，該 Fc 受體是人 Fc γ 受體，例如 Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIB、Fc γ RIIIa。在一些實施方案中，改造的 Fc 區與天然 Fc 區相比，對補體（如 C1q）的結合親和力降低。在一些實施方案中，改造的 Fc 區與天然 Fc 區相比，對新生兒 Fc 受體（FcRn）的結合親和力不降低。在一些實施例中，改造的 Fc 區具有降低的效應子功能，該降低的效應子功能可以包括但不限於以下中的一個或多個：降低的補體依賴性細胞毒性（CDC）、降低的抗體依賴性細胞介導的細胞毒性（ADCC）、降低的抗體依賴性細胞吞噬（ADCP）、減少的細胞因子分泌、減少的免疫複合物介導的抗原呈遞細胞的抗原攝取、減少的與 NK 細胞的結合、減少的與巨噬細胞的結合、減少的與單核細胞的結合、減少的與多形核細胞的結合、減少的直接信號傳導誘導性細胞凋亡、降低的樹突細胞成熟或減少的 T 細胞引發。

【0150】 對於 IgG₁ Fc 區，在 238、265、269、270、297、327 和 329 等位置的胺基酸殘基取代可降低的效應子功能。在一些實施方案中，該 Fc 區是人 IgG₁ Fc 區，並且在 234 和 235 位置的胺基酸殘基為 A，編號依據為 EU 索引。對於 IgG₄ Fc 區，在 228 等位置的胺基酸殘基取代可降低的效應子功能。

【0151】 抗原結合分子還可包含二硫鍵改造，例如第一亞基的 354C 和第二亞基的 349C。

【0152】 抗原結合分子包含與 Fc 區的兩個亞基融合的結合模塊時，可能導致不期望的同源二聚化。為了提高產率和純度，因此在本揭露的抗原結合分子的 Fc 區中引入促進異源二聚化的修飾將是有利的。在一些實施方式中，本揭露的 Fc 區包含根據杵臼（knob-into-hole，KIH）技術的改造，該方法涉及在一個亞基的界面處引入凸起結構（knob）以及在另一個亞基的界面處引入孔結構（hole）。使得該凸起結構可以定位在孔結構中，促進異源二聚體的形成並抑制同源二聚體的產生。凸起結構是藉由用較大側鏈（例如酪胺酸或色胺酸）取代來自一個亞基的界面的小胺基酸側鏈而構建的。而孔結構是藉由用較小的胺基酸側鏈（例如丙胺酸或蘇胺酸）取代大胺基酸側鏈而在另一個亞基的界面中創建的。凸起結構和孔結構藉由改變編碼多肽的核酸來製備，可選的胺基酸取代如下表 3 所示：

【0153】 表 3. KIH 突變組合

第一亞基	T366Y	T366W	T394W	F405W	T366W	T366Y F405A	T366W F405W	F405W Y407A
第二亞基	Y407T	Y407A	F405A	T394S	T366S L358A Y407V	T394W Y407T	T394W Y407A	T366W T394S

【0154】 除了杵臼技術外，用於修飾重鏈的 CH3 結構域以實現異源二聚化的其他技術也是本領域中已知的，例如 WO96/27011、

WO98/050431、EP1870459、WO2007/110205、WO 007/147901、
WO2009/089004、WO2010/129304、WO2011/90754、WO2011/143545、
WO2012/058768、WO2013/157954 和 WO 013/096291。

【0155】 Fc 區的 C 末端可以是以胺基酸殘基 PGK 結束的完整 C 末端；也可以是截短的 C 末端，例如在該截短的 C 末端中已經去除了一個或兩個 C 末端胺基酸殘基。在一個較佳的方面中，Fc 區的 C 末端是以 PG 結束的縮短的 C 末端。因此，在一些實施方式中，完整抗體的組成物可以包括去除了所有 K447 殘基和/或 G446+K447 殘基的抗體群體。在一些實施方式中，完整抗體的組成物可以包括沒有去除 K447 殘基和/或 G446+K447 殘基的抗體群體。在一些實施方式中，完整抗體的組成物具有帶有和不帶有 K447 殘基和/或 G446+K447 殘基的抗體混合物的抗體群體。

【0156】 重組方法

【0157】 抗原結合分子（例如抗體）可以使用重組方法來產生。對於這些方法，提供編碼抗原結合分子的一個或更多個分離的核酸。

【0158】 在一個實施方案中，本揭露提供了編碼如前所述的抗原結合分子的分離的核酸。此類核酸可以獨立編碼前述的任一多肽鏈。在另一方面中，本揭露提供了包含此類核酸的一種或多種載體（例如表達載體）。在另一方面中，本揭露提供了包含此類核酸的宿主細胞。在一個實施方案中，提供製備抗原結合分子的方法，其中該方法包括，在適合表達的條件下，培養包含編碼該抗原結合分子的核酸的宿主細胞，如上文所提供的，和視需要地從宿主細胞（或宿主細胞培養基）回收該抗原結合分子。

【0159】 為了重組產生抗原結合分子，將編碼蛋白的核酸分離並插入一個或更多個載體中，用於在宿主細胞中進一步選殖和/或表達。此類核酸可以使用常規程序容易地分離和測序，或者藉由重組方法產生或藉由化學合成獲得。

【0160】 用於選殖或表達編碼抗原結合分子的載體的適當宿主細胞包括本文描述的原核或真核細胞。例如，可在細菌中產生，特別是當不需要糖基化和 Fc 效應子功能時。在表達後，可以在可溶級分中從細菌細胞糊狀物分離，並且可進一步純化。

【0161】 除了原核生物以外，真核微生物諸如絲狀真菌或酵母也是用於編碼抗原結合分子的載體的合適的株或表達宿主，包括真菌和酵母菌株。適於表達抗原結合分子的合適的宿主細胞也可源自多細胞生物體（無脊椎動物和脊椎動物）；無脊椎動物細胞的例子包括植物和昆蟲細胞。已經鑑定了許多杆狀病毒株，其可與昆蟲細胞聯合使用，特別是用於草地貪夜蛾（*Spodoptera frugiperda*）細胞的轉染；還可利用植物細胞培養物作為宿主，例如 US5959177、US 6040498、US6420548、US 7125978 和 US6417429；也可將脊椎動物細胞用作宿主，例如適應於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞系。適宜的哺乳動物宿主細胞系的其它例子是經 SV40 轉化的猴腎 CV1 系（COS-7）；人胚腎系（293 或 293T 細胞）；幼倉鼠腎細胞（BHK）；小鼠塞托利（sertoli）細胞（TM4 細胞）；猴腎細胞（CV1）；非洲綠猴腎細胞（VERO-76）；人宮頸癌細胞（HELA）；犬腎細胞（MDCK）；水牛鼠（buffalo rat）肝細胞（BRL3A）；人肺細胞（W138）；人肝細胞（Hep G2）；小鼠乳房腫瘤（MMT 060562）；TRI 細胞；MRC 5 細胞；

和 FS4 細胞。其它適宜的哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞，包括 DHFR-CHO 細胞；以及骨髓瘤細胞系，如 Y0、NS0 和 Sp2/0。關於適合產生抗體的某些哺乳動物宿主細胞系的綜述參見例如 Yazaki, P. 和 Wu, A.M., *Methods in Molecular Biology*, Vol.248, Lo, B.K.C.(編), Humana Press, Totowa, NJ (2004), 第 255-268 頁。

【0162】 檢測與診斷

【0163】 本文提供的抗原結合分子可以藉由本領域已知的多種測定法對其物理/化學特徵和/或生物學活性進行鑑定、篩選或表徵。在一個方面中，例如藉由已知方法如 ELISA、蛋白印跡法等，測試本揭露的抗原結合分子活性。

【0164】 在某些實施方案中，本揭露提供的抗原結合分子可用於檢測生物學樣品中 BAFF 或 IL-12/23 的存在或水平。在用於本文時，術語“檢測”涵蓋定量或定性檢測。在某些實施方案中，生物學樣品包含細胞或組織，諸如腫瘤組織。

【0165】 在一個實施方案中，提供了在診斷或檢測方法中使用的抗原結合分子。一方面，提供了檢測生物學樣品中 BAFF 或 IL-12/23 的存在的方法。在某些實施方案中，該方法包括在適宜條件下使生物學樣品與抗原結合分子接觸，並檢測是否在檢測試劑與抗原之間形成複合物。此類方法可以是體外或體內方法。在一個實施方案中，使用抗原結合分子來選擇適合治療的受試者，例如 BAFF 或 IL-12/23 是用於選擇患者的生物標誌物。

【0166】 可使用本揭露的抗原結合分子來診斷的示例性病症，例如身免疫性疾病，例如：系統性紅斑狼瘡、重症肌無力、多發性硬化、胰島素

依賴性糖尿病、克羅恩氏病、類風濕關節炎、多關節型青少年類風濕關節炎或銀屑病性關節炎；或者 B 細胞障礙，例如：腫瘤、慢性白細胞性白血病、多發性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、移植後淋巴組織增生病或輕鏈 γ 球蛋白病。

【0167】 在某些實施方案中，提供了經標記的抗原結合分子。標記物包括但不限於直接檢測的標記物或模塊（諸如螢光、發色、電子緻密、化學發光、和放射性標記物），和間接檢測的模塊（例如，經由酶反應或分子相互作用間接檢測的模塊，諸如酶或配體）。

【0168】 治療方法與施用途徑

【0169】 本文提供的任何抗原結合分子(例如抗體)可用於治療方法。在又一個方面，本揭露提供抗原結合分子在藥物的製造或製備中的用途。在一些實施方案中，該 B 細胞障礙或自身免疫性疾病是與 BAFF 或 IL-12/23 相關的疾病或病症。在一些實施方案中，該自身免疫性疾病選自：系統性紅斑狼瘡、重症肌無力、多發性硬化、胰島素依賴性糖尿病、克羅恩氏病、類風濕關節炎、多關節型青少年類風濕關節炎和銀屑病性關節炎；該 B 細胞障礙選自：腫瘤、慢性白細胞性白血病、多發性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、移植後淋巴組織增生病以及輕鏈丙球蛋白病。在一些實施方案中，該自身免疫性疾病為系統性紅斑狼瘡。在一個此類實施方案中，該用途進一步包括向受試者施用有效量的至少一種另外的治療劑（例如一種、兩種、三種、四種、五種或六種另外的治療劑）。

【0170】 根據任意以上實施方案的“受試者”可以是人。當用於治療目的時，受試者是已患有、疑似患有目標疾病的個體。當用於預防目的時，受試者是易感於目標疾病的個體。

【0171】 在又一個的方面，提供包含該抗原結合分子的醫藥組成物，例如，其用於以上任何製藥用途或治療方法。在一個實施方案中，醫藥組成物包含本文提供的任何抗原結合分子和藥學上可接受的載體。在另一個實施方案中，醫藥組成物還包含至少一種另外的治療劑。

【0172】 本揭露的抗原結合分子可單獨使用或與其他試劑聯合用於治療。例如，本揭露的抗體可與至少一種另外的治療劑聯合施用（同時、或先後施用）。

【0173】 本揭露的抗原結合分子（和任何另外的治療劑）可藉由任何合適的手段施用，包括腸胃外、肺內和鼻內，並且如果需要局部治療，則病灶內施用。腸胃外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下施用。給藥可以藉由任何適當的途徑，例如，藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射，這部分取決於施用是短期的還是長期的。本文考慮多種給藥時間方案，包括但不限於，單次或在多個時間點多次施用，推注施用和脈衝輸注。

【0174】 本揭露的抗原結合分子將以符合良好醫療實踐（如 GOOD MEDICAL PRACTICE Guideline，GMP）的方式配製、給藥和施用。在此背景下考慮的因素包括所治療的具體病症、所治療的具體哺乳動物、個體患者的臨床狀況、病症的起因、試劑的遞送部位、施用方法、施用時間安排以及醫學從業者已知的其他因素。抗原結合分子可以與或不與目前用於預防或治療該病症的一種或更多種試劑一起配製。此類其它試劑的有效量

取決於醫藥組成物中存在的量、病症或治療的類型以及其它因素。這些通常以與本文所述相同的劑量和施用路徑使用，或以本文所述劑量的約 1 至 99% 使用，或以其它劑量使用，並藉由經驗/臨床確定為合適的任何途徑使用。

【0175】 為了預防或治療疾病，本揭露的抗原結合分子（當單獨使用或與一種或更多種其他另外的治療劑組合使用時）的適當的劑量將取決於待治療的疾病的類型，治療分子的類型，疾病的嚴重性和病程，是為預防還是治療目的施用，之前的治療，受試者的臨床病史和對治療分子的響應，和主治醫師的判斷。治療分子恰當地以一次或經過一系列治療施用於受試者。例如，每日劑量可能在約 1 μ g/kg 至 100mg/kg，具體取決於上文提及的因素。

【0176】 製品

【0177】 在本揭露的另一方面中，提供一種製品，該製品包含可用於治療、預防和/或診斷上述病症的材料。該製品包含容器和在容器上或與容器聯合的標籤或包裝插頁（package insert）。合適的容器包括，例如，瓶子、管形瓶、注射器、IV 溶液袋等。容器可以自各種材料諸如玻璃或塑料形成。容器裝有單獨或與另一種組成物組合有效治療，預防和/或診斷疾患的組成物，並且可具有無菌的存取口（例如，容器可以是具有由皮下注射針可刺穿的塞子的靜脈內溶液袋或管形瓶）。組成物中的至少一種活性試劑是本揭露的抗原結合分子。標籤或包裝插頁指示使用該組成物是來治療選擇的病況。此外，製品可以包含：（a）其中裝有組成物的第一容器，其中該組成物包含本揭露的抗原結合分子；和（b）其中裝有組成物的第二容

器，其中該組成物包含另外的細胞毒性劑或其他方面的治療劑。本揭露的該實施方案中的製品可進一步包含包裝插頁，該包裝插頁指示該組成物可以用於治療特定病況。備選地，或另外地，製品可進一步包含第二（或第三）容器，該第二（或第三）容器包含藥學上可接受的緩衝液。從商業和用戶立場，它可進一步包括所需的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、濾器、針頭和注射器。作為一個示例，製品製備成藥盒（kit）的形式。

【0178】 實施例與測試例

【0179】 以下結合實施例和測試例進一步描述本揭露，但這些實施例和測試例並非限制著本揭露的範圍。本揭露實施例和測試例中未註明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件，如冷泉港的抗體技術實驗手冊，分子選殖手冊；或按照原料或商品製造廠商所建議的條件。未註明具體來源的試劑，為市場購買的常規試劑。

【0180】 實施例 1：Belimumab 突變抗體及其活性檢測

【0181】 採用噬菌體展示技術對 Belimumab 進行改造。藉由設計突變引子，對 Belimumab 輕重鏈的 CDR 分別進行突變，構建成突變文庫。利用生物素化的 BAFF 蛋白（Sino biological，10056-HNCH）對突變文庫進行富集和篩選，獲得候選株，藉由測序確定株輕重鏈可變區胺基酸序列，將候選株輕/重鏈可變區分別與抗體輕/重鏈恆定區融合，進而構建全長抗體。其中，

【0182】 Belimumab 抗體的序列信息如下：

【0183】 >B-VH0（Belimumab 重鏈可變區）的胺基酸序列：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
 GLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMESSLRSED
 TAVYYCARSRDLLLP~~PHHAL~~SPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO : 1

【0184】 >B-VL0 (Belimumab 輕鏈可變區) 的胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGD~~SLRSYYAS~~WYQQKPGQAP
 VLVIY~~GKNNRPS~~GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC~~SSRD~~
~~SSGNHWV~~FGGGTELTVL

SEQ ID NO : 2

【0185】 > Belimumab 重鏈的胺基酸序列：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
 GLEWMGGIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMESSLRSED
 TAVYYCARSRDLLLP~~PHHAL~~SPWGRGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
 KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS~~GVHTFPAVLQSSGLYSL~~
 SSVVTV~~PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP~~
 ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV~~FSCSVMHE~~
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 3

【0186】 >Belimumab 輕鏈的胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAP
 VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRD
 SSGNHWVFGGGTELTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
 FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH
 RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO : 4

【0187】 Belimumab 改造後重鏈可變區和輕鏈可變區：

【0188】 >B-VH1 的胺基酸序列：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
 GLEWMGSIIPMFGTAKYSENFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSED
 TAVYYCARSRDLLLPPHHALSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO : 5

【0189】 >B-VH2 的胺基酸序列

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
 GLEWMGSIAPMFGTAKYSGGFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSED
 TAVYYCARSRDPLLPODALLSWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO : 6

【0190】 >B-VH3 的胺基酸序列：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
 GLEWMGSIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSSLRSED
 TAVYYCARSRDLLLPPHHALSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO : 7

【0191】 >B-VH4 的胺基酸序列：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
GLEWMGSLAPMFGTAKYSONFQGRVAITADESTGTASMELSLRSED
TAVYYCARSRDLLLPPHHALSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO : 8

【0192】 >B-VH5 的胺基酸序列：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
GLEWMGALAPMFGGAKYSQQFQGRVAITADESTGTASMELSLRSED
TAVYYCARSRDLLFPDHALSPWGGGTMVTVSS

SEQ ID NO : 9

【0193】 >B-VH6 的胺基酸序列：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
GLEWMGVIMPMFGTAKYSKNFQGRVAITADESTGTASMELSLRSE
DTAVYYCARSRDLLFPHHGLSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO : 10

【0194】 > B-VH7 的胺基酸序列：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
GLEWMGGLSPMFGTAKYSONFQGRVAITADESTGTASMELSLRSED
TAVYYCARSRDLLFPPHHALSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO : 11

【0195】 >B-VL1 的胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLKSHYASWYQQKPGQAP
VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCGSRA
ESGVGWLFGGGTELTVL

SEQ ID NO : 12

【0196】 >B-VL2 的胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAP
VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDYCYCSSRD
SAGEGWVFGGGTELTVL

SEQ ID NO : 13

【0197】 >B-VL3 的胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRWYYASWYQQKPGQAP
VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDYCYCGSRD
SSGAKWLFGGGTELTVL

SEQ ID NO : 14

【0198】 >B-VL4 的胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGASLTTYYASWYQQKPGQAP
VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDYCYCGSRD
SSGNHWVFGGGTELTVL

SEQ ID NO : 15

【0199】 >B-VL5 的胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCHGDILRDYRASWYQQKPGQAP
VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDYCYCSSRD
SSGWRWVFGGGTELTVL

SEQ ID NO : 16

【0200】 >B-VL6 的胺基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGMILRSSYASWYQQKPGQAP
 VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRD
SSGVGWVFGGGTELTVL

SEQ ID NO : 17。

【0201】 備註：上述可變區序列中，依次為 FR1-CDR1-FR2-CDR2-
 FR3-CDR3-FR4，下劃線部分為 CDR 區（依照 Kabat 編號系統確定），斜
 體部分為突變的胺基酸殘基，無下劃線部分為框架區。

【0202】 表 4.重鏈 CDR 序列表

重鏈可變區	Bv-HCDR1	Bv-HCDR2	Bv-HCDR3
B-VH0 (SEQ ID NO : 1)	NNAIN (SEQ ID NO : 18)	GIIPMFGTAKYSQNFQ G (SEQ ID NO : 19)	SRDLLLFPHHALS P (SEQ ID NO : 20)
B-VH1 (SEQ ID NO : 5)	NNAIN (SEQ ID NO : 18)	SIIPMFGTAKYSENFQ G (SEQ ID NO : 21)	SRDLLLFPHHALS P (SEQ ID NO : 20)
B-VH2 (SEQ ID NO : 6)	NNAIN (SEQ ID NO : 18)	SIAPMFGTAKYSGGF QG (SEQ ID NO : 22)	SRDPLLFPQDALL S (SEQ ID NO : 23)
B-VH3 (SEQ ID NO : 7)	NNAIN (SEQ ID NO : 18)	SIIPMFGTAKYSQNFQ G (SEQ ID NO : 24)	SRDLLLFPHHALS P (SEQ ID NO : 20)
B-VH4 (SEQ ID NO : 8)	NNAIN (SEQ ID NO : 18)	SIAPMFGTAKYSQNF QG (SEQ ID NO : 25)	SRDLLLFPHHALS P (SEQ ID NO : 20)
B-VH5 (SEQ ID NO : 9)	NNAIN (SEQ ID NO : 18)	AIAPMFGGAKYSQQF QG (SEQ ID NO : 26)	SRDLLLFPDHALS P (SEQ ID NO : 27)
B-VH6 (SEQ ID NO : 10)	NNAIN (SEQ ID NO : 18)	VIMPMFGTAKYSKNF QG (SEQ ID NO : 28)	SRDLLLFPHHGLS P (SEQ ID NO : 29)
B-VH7 (SEQ ID NO : 11)	NNAIN (SEQ ID NO : 18)	GISPMFGTAKYSQNF Q (SEQ ID NO : 30)	SRDLLLFPHHALS P (SEQ ID NO : 20)

備註：表中 CDR 為依照 Kabat 編號系統確定的 CDR。

【0203】 表 5.輕鏈 CDR 序列表

輕鏈可變區	Bv-LCDR1	Bv-LCDR2	Bv-LCDR3
B-VL0 (SEQ ID NO : 2)	QGDSLRSYYAS (SEQ ID NO : 31)	GKNNRPS (SEQ ID NO : 32)	SSRDSSGNHWV (SEQ ID NO : 33)
B-VL1 (SEQ ID NO : 12)	QGDSLKSHYAS (SEQ ID NO : 34)	GKNNRPS (SEQ ID NO : 32)	GSRAESGVGWL (SEQ ID NO : 35)
B-VL2 (SEQ ID NO : 13)	QGDSLRSYYAS (SEQ ID NO : 31)	GKNNRPS (SEQ ID NO : 32)	SSRDSAGEGWV (SEQ ID NO : 36)
B-VL3 (SEQ ID NO : 14)	QGDSLRWYYAS (SEQ ID NO : 37)	GKNNRPS (SEQ ID NO : 32)	GSRDSSGAKWL (SEQ ID NO : 38)
B-VL4 (SEQ ID NO : 15)	QGASLTYYAS (SEQ ID NO : 39)	GKNNRPS (SEQ ID NO : 32)	GSRDSSGNHWV (SEQ ID NO : 40)
B-VL5 (SEQ ID NO : 16)	HGDILRDYRAS (SEQ ID NO : 41)	GKNNRPS (SEQ ID NO : 32)	SSRDSSGWRWV (SEQ ID NO : 42)
B-VL6 (SEQ ID NO : 17)	QGNILRSSYAS (SEQ ID NO : 43)	GKNNRPS (SEQ ID NO : 32)	SSRDSSGVGWV (SEQ ID NO : 44)

備註：表中 CDR 為依照 Kabat 編號系統確定的 CDR

【0204】 將上述重鏈可變區和輕鏈可變區分別與抗體重鏈恆定區和輕鏈恆定區融合，構建全長抗體。示例性地，將上述重鏈可變區與 Belimumab 的重鏈恆定區（序列如 SEQ ID NO : 45 所示）融合，抗體輕鏈可變區與 Belimumab 的輕鏈恆定區（序列如 SEQ ID NO : 46 所示）融合，構建抗 BAFF 抗體：B1 至 B7，獲得的抗體的可變區序列見表 6。

【0205】 > Belimumab 抗體重鏈恆定區的胺基酸序列

*ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
EPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL*

NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 45

【0206】 >Belimumab 抗體輕鏈恆定區的胺基酸序列

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS
 PVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE
 KTVAPTECS

SEQ ID NO : 46。

【0207】 表 6. 抗 BAFF 抗體的可變區序列

抗體編號	重鏈可變區	輕鏈可變區
B1	B-VH1 (SEQ ID NO : 5)	B-VL1 (SEQ ID NO : 12)
B2	B-VH2 (SEQ ID NO : 6)	B-VL2 (SEQ ID NO : 13)
B3	B-VH3 (SEQ ID NO : 7)	B-VL3 (SEQ ID NO : 14)
B4	B-VH4 (SEQ ID NO : 8)	B-VL4 (SEQ ID NO : 15)
B5	B-VH5 (SEQ ID NO : 9)	B-VL5 (SEQ ID NO : 16)
B6	B-VH6 (SEQ ID NO : 10)	B-VL6 (SEQ ID NO : 17)
B7	B-VH7 (SEQ ID NO : 11)	B-VL0 (SEQ ID NO : 2)

備註：表中，例如 B6 抗體，其重鏈可變區為 B-VH6 (SEQ ID NO : 10)，輕鏈可變區為 B-VL6 (SEQ ID NO : 17)，重鏈恆定區為 SEQ ID NO : 45，輕鏈恆定區為 SEQ ID NO : 46。

【0208】 藉由體外活性實驗，檢測構建的 B1 至 B7 抗體阻斷人 BAFF 與 BAFF-R 結合的活性（參見本揭露的測試例 2）、抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖的活性（參見本揭露的測試例 3）以及與人 BAFF 結合的親和力（參見本揭露的測試例 5）。實驗結果顯示，本揭露的 B1 至 B7 抗體能以

高親和力與人 BAFF 結合，與母抗體 Belimumab 相比，其阻斷 BAFF 與 BAFF-R 結合能力以及抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖的活性更好。

【0209】 另外，對上述抗 BAFF 抗體的框架區進行改造。示範性地，將 B6 的重鏈可變區第 44 位（依照 Kabat 編號系統確定的位點）胺基酸殘基突變為 C（即 44C），同時將 B6 的輕鏈可變區第 100 位（依照 Kabat 編號系統確定的位點）胺基酸殘基突變為 C（即 100C），以便增加 VH 與 VL 間的鏈間二硫鍵，B6 框架區改造後的抗體 B61 的可變區序列如下：

【0210】 > B61 的重鏈可變區的胺基酸序列

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQ
 CLEWMGVVIMPMFGTAKYSKNFQGRVAITADESTGTASMELSLRSE
 DTAVYYCARSRDLLLPHHGLSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO : 47

【0211】 > B61 的輕鏈可變區的胺基酸序列

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGNILRSSYASWYQQKPGQAP
 VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRD
SSGVGWVFGCGTELTVL

SEQ ID NO : 48。

【0212】 實施例 2：特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的雙特異性抗體的構建

【0213】 利用實施例 1 獲得的抗 BAFF 抗體以及已知的抗 IL-12/23 抗體構建特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的雙特異性抗體。IL-12/23 抗體可

以是來源於任意適宜的抗體，示例性地，例如抗 IL-12/23 p40 亞基抗體 Ustekinumab（簡稱 Umab），Ustekinumab 的序列如下：

【0214】 >Ustekinumab 重鏈的胺基酸序列

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGK
GLDWIGIMSPVDS DIRYSPSFQGV TMSVDKSIT TAYLQWNSLKASD
TAMYYCARRRPGQGYFDFWGGTLVTVSSSSTKGPSVFPLAPSSKST
 SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
 APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 49

【0215】 >Ustekinumab 輕鏈的胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQOKPEKAP
KSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDEATYYCQOYNI
YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
 REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE
 KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 50

【0216】 >Ustekinumab 重鏈可變區的胺基酸序列

EVQLVQSGAEVKKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGK
GLDWIGIMSPVDS DIRYSPSFQGV TMSVDKSITTA YLQWNSLKASD
TAMYYCARRRPGQGYFDFWGGTLTVSS

SEQ ID NO : 51

【0217】 >Ustekinumab 輕鏈可變區的胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAP
KSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNI
YPYTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO : 52 ,

【0218】 備註：上述序列中，其中雙下劃線部分為可變區序列，單下劃線部分為 CDR 區序列，該可變區和 CDR 根據 Kabat 編號系統確認。

【0219】 Ustekinumab 的 CDR 序列見下表 7：

【0220】 表 7.Ustekinumab 的 CDR 序列

抗體	重鏈		輕鏈	
Ustekinumab	P-HCDR1	TYWLG (SEQ ID NO : 53)	P-LCDR1	RASQGISSWLA (SEQ ID NO : 56)
	P-HCDR2	IMSPVDS DIRYSPSF QG (SEQ ID NO : 54)	P-LCDR2	AASSLQS (SEQ ID NO : 57)
	P-HCDR3	RRPGQGYFDF (SEQ ID NO : 55)	P-LCDR3	QQYNIYPYT (SEQ ID NO : 58)

備註：上述 CDR 根據 Kabat 編號系統確認。

【0221】 示例性地，以下利用人 IgG1 重鏈恆定區（序列如 SEQ ID NO : 59 所示）、人 κ 輕鏈恆定區（序列如 SEQ ID NO : 60 所示）、B61 抗體重鏈可變區和輕鏈可變區（序列如 SEQ ID NO : 47、48 所示）和 Ustekinumab 抗體重鏈可變區和輕鏈可變區（序列如 SEQ ID NO : 51、52

所示)，構建特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的雙特異性抗體。其中，Ustekinumab 抗體輕鏈可變區的 C 端與人 κ 輕鏈恆定區的 N 端融合形成第二鏈；Ustekinumab 抗體重鏈可變區的 C 端與人 IgG1 重鏈恆定區的 N 端融合，人 IgG1 重鏈恆定區的 C 端與 scFv（由 B61 抗體的重鏈可變區和輕鏈可變區構建而成）的 N 端融合，從而形成第一鏈。最終構建特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的雙特異性抗體：BU-1 和 BU-2。BU-1 和 BU-2 均由 4 條鏈組成（包含兩條相同的第一鏈和兩條相同的第二鏈），BU-1 的結構示意圖如圖 1，BU-2 的結構示意圖如圖 2。

【0222】 >人 IgG1 重鏈恆定區的胺基酸序列

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
 KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
 YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
 PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSL
 SLSPG

SEQ ID NO : 59

【0223】 >人 κ 輕鏈恆定區的胺基酸序列

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
 NALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 60

【0224】 >BU-1 的第一鏈的胺基酸序列

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGK
GLDWIGIMSPVDSDIRYSPSFQGOVTMSVDKSITTAYLQWNSLKASD
TAMYYCARRRPGQGYFDFWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**GGGS**QVQLQOQSGAEV
KKPGSSVRVSCKASGGTFNNAINWVROAPGQCLEWMGVIMPMFG
TAKYSKNFQGRVAITADESTGTASMESSLRSEDTAVYYCARSRDLL
LPHHGLSPWGRGTMVTVSS**GGGGSGGGGS**GGGGSSSELTQDPAVS
VALGQTVRVTCQGNILRSSYASWYQOKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIP
DRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGVGVWVFGCGTEL
TVL

SEQ ID NO : 61 ;

【0225】 >BU-1 的第二鏈的胺基酸序列與 Ustekinumab 輕鏈相同，
 序列如 SEQ ID NO : 50 所示。

【0226】 >BU-2 的第一鏈的胺基酸序列

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGK
GLDWIGIMSPVDSDIRYSPSFQGOVTMSVDKSITTAYLQWNSLKASD

TAMYYCARRRPGQGYFDFWGOGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**GGGS**SELTDPAVSV
ALGQTVRVTCQGNILRSSYASWYQQKPGQAPVLVIIYGKNNRPSGIPD
RFGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGVGVWFVGCGETL
VL**GGGGSGGGGS**GGGGSOVLOQOSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTF
NNNAINWVRQAPGQCLEWMGVIMPMFGTAKYSKNFQGRVAITADE
STGTASMESSLRSEDVAVYYCARSRDLLFPHHGLSPWGRGTMVT
VSS

SEQ ID NO : 62 ;

【0227】 >BU-2 的第二鏈的胺基酸序列與 Ustekinumab 輕鏈相同，序列如 SEQ ID NO : 50 所示。

【0228】 備註：上述 BU-1 和 BU-2 的第一鏈中，其中波浪線部分為 Ustekinumab 抗體的重鏈可變區部分，點下劃線部分為人 IgG1 重鏈恆定區部分，雙下劃線部分為 B61 抗體的重鏈可變區部分，單下劃線部分為 B61 抗體的輕鏈可變區部分，斜體部分為連接子序列部分。

【0229】 測試例 1 : Elisa 結合實驗

【0230】 以下藉由 Elisa 的方法檢測抗體對 BAFF 和 IL-12/23 p40 的結合活性。具體方法如下：

用 pH7.4 的 PBS(源培生物, B320)緩衝液將待測樣品稀釋至 2 μ g/mL, 以 100 μ L/孔的體積加入 96 孔酶標板 (Corning, 3590) 中, 4 $^{\circ}$ C 過夜孵育。棄去液體後, 每孔加入 300 μ L 用 PBS 稀釋的 5% 脫脂牛奶 (BD, 232100) 進行封閉, 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 小時。封閉結束後, 棄去封閉液, 並用 PBST 緩衝液 (pH7.4 PBS 含 0.1% tween-20) 洗板 3 次後, 每孔加入 100 μ L 梯度稀釋的 BAFF (ACROBiosystems, BAF-H5248) 或 IL-12/23 p40 (Sino Biological, 10052-H08H) 溶液, 於 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 小時。孵育結束後用 PBST 洗板 3 次。每孔加入 100 μ L Anti-His-HRP (Sino biological, 105327-MM02T-H, 1:2000 稀釋)。用 PBST 洗板 3 次後, 每孔加入 100 μ L TMB 顯色受質 (KPL, 5120-0077), 室溫孵育 10 至 15 分鐘, 每孔加入 50 μ L 1 M H₂SO₄ 終止反應, 用酶標儀讀取在 450 nm 處的吸收值, 用軟體擬合出抗體與抗原的結合曲線, 計算出 EC50 值。實驗結果見下表 8 和表 9, 實驗結果表明, 本揭露構建的特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體均能有效結合 BAFF 和 IL-12/23 p40。

【0231】 表 8. 抗體與 IL-12/23 p40 結合實驗結果

樣品	與 IL-12/23 p40 結合的 EC50 (nM)
BU-1	2.537
BU-2	3.432

【0232】 表 9. 抗體與 BAFF 結合實驗結果

樣品	與 BAFF 結合的 EC50 (nM)
BU-1	3.709
BU-2	6.638

【0233】 測試例 2：配體和受體的阻斷實驗

【0234】 藉由 Elisa 方法檢測抗體對以下受體與配體的阻斷活性：人 BAFF 與人 BAFF-R、人 BAFF 與人 BCMA、人 BAFF 與人 TACI、以及人 IL-12/23 p40 與人 IL-12Rβ1。具體方法如下：

用 pH7.4 的 PBS(源培生物, B320) 緩衝液將受體蛋白稀釋至 2 μg/mL, 以 100 μL/孔的體積加入 96 孔酶標板 (Corning, 3590) 中, 4°C 過夜孵育。棄去液體後, 每孔加入 200 μL 1% Casein 封閉液 (Thermo, 37528) 進行封閉, 37°C 孵育 2 小時。封閉結束後, 棄去封閉液, 並用 PBST 緩衝液 (pH7.4 PBS 含 0.1% tween-20) 洗板 3 次後備用。將固定濃度的生物素 (Biotin) 標記的配體蛋白與梯度稀釋的抗體混合後 37°C 預孵育 30 分鐘後加入封閉好的酶標板中, 37°C 孵育 1.5 小時。孵育結束後用 PBST 洗板 3 次, 每孔加入 100 μL 鏈和親黴素-HRP (Invitrogen, 434323, 1:4000 稀釋), 37°C 孵育 1 小時。去上清, 用 PBST 洗板 3 次後每孔加入 100 μL TMB 顯色受質 (KPL, 5120-0077), 室溫孵育 10 至 15 分鐘, 每孔加入 50 μL 1 M H₂SO₄ 終止反應, 用酶標儀讀取在 450 nm 處的吸收值, 用軟體擬合出抑制配體和受體結合的曲線, 計算出 IC₅₀ 值。本測試例中所用受體和配體蛋白的來源信息如下: 人 BAFF (Sino biological, 10056-HNCH), 人 IL-12/23 p40 (Sino biological, 10052-H08H), 人 BAFF-R (Sino biological, 16079-

H02H)，人 BCMA (Sino biological, 10620-H02H)，人 TACI (ACROBiosystems, TAI-H5256)，人 IL-12R β 1 (ACROBiosystems, ILB-H5255)。

【0235】 實驗結果見表 10、表 11、表 12，實驗結果表明，本揭露構建的特異性結合 BAFF 抗體能有效阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 結合，且 IC50 值小於 Belimumab。另外，本揭露構建的特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體既能有效阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R、人 BAFF 與人 BCMA、人 BAFF 與人 TACI，且 IC50 值小於 Belimumab；也能有效阻斷人 IL-12/23 p40 與人 IL-12R β 1 的結合。

【0236】 表 10. 抗體阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 結合實驗結果

抗體編號	阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 結合的 IC50 (nM)
Belimumab	19.03
B1	10.93
B2	8.647
B3	9.424
B4	6.556
B5	10.38
B6	7.694
B7	10.66

【0237】 表 11. 抗體阻斷人 BAFF 與其受體、阻斷 IL-12/23 p40 與其受體結合實驗結果

樣品	阻斷人 BAFF 與人 BCMA 結合 IC50 (nM)	阻斷人 BAFF 與人 TACI 結合 IC50 (nM)	阻斷人 IL-12/23 p40 與人 IL-12R β 1 結合 IC50 (nM)
BU-1	0.3051	0.2253	3.510
Belimumab	0.9069	0.6683	-

備註：“-”表示未檢測

【0238】 表 12. 雙特異性抗體阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 結合實驗結果

樣品	阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 結合的 IC50 (nM)
BU-1	4.44
BU-2	6.208

【0239】 測試例 3：B 細胞增殖實驗

【0240】 藉由 B 細胞增殖實驗檢測抗體是否能抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖。實驗方法如下：

取小鼠脾臟進行研磨，4°C 離心 5 分鐘收集下層細胞，用洗滌溶液 (PBS+2% FBS+2 mM EDTA) 清洗一次並離心，去上清後加入 RBC 裂解緩衝液 (Invitrogen, 00-4333-57)，室溫靜置 5 分鐘至紅細胞完全裂解。再次離心並重新懸浮細胞進行計數。細胞懸液用 B 細胞分離試劑盒 (Miltenyi Biotec, 130-090-862) 進行分選，將分離的 B 細胞用 RPMI 1640 培養基 (Gibco, 11875119) + 10% FBS (Gibco, 10099-141) + 50 μ M 2-巰基乙醇 (Sigma-Aldrich, M6250) 重新懸浮並計數，細胞鋪在 96 孔細胞板 (Costar, 3903) 中備用。將 BAFF (R&D Systems, 7537-BF) 蛋白稀釋至固定濃度，並加入梯度稀釋的抗體混勻，37°C 預孵育 30 分鐘後加入 96 孔細胞板中，37°C 細胞培養箱中培養 48 小時。取出細胞培養板，每孔加入 50 μ L Celltiter Glo 檢測液 (Promega, G7573)，室溫孵育 10

分鐘，用酶標儀檢測生物發光信號，將檢測結果用軟體擬合出抑制曲線，計算出 IC50 值。

【0241】 實驗結果見下表 13、表 14，實驗結果表明，本揭露的特異性結合 BAFF 抗體以及特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體能有效抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖，且 Belimumab 抑制 BAFF 誘導 B 細胞增殖的 IC50 值是本揭露的特異性結合 BAFF 抗體的 2 倍以上，而 ustekinumab 無抑制 BAFF 誘導 B 細胞增殖功能。

【0242】 表 13. 抗 BAFF 抗體抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖實驗結果

樣品	抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖的 IC50 (nM)
Belimumab	0.249
B1	0.1162
B2	0.09694
B3	0.08038
B4	0.06931
B5	0.05736
B6	0.05031
B7	0.106

【0243】 表 14. 雙特異性抗體抑制 BAFF 誘導 B 細胞增殖實驗結果

樣品	抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖的 IC50 (nM)
BU-1	0.05704
BU-2	0.1396
Ustekinumab	無活性

【0244】 測試例 4：IFN γ 和 IL-17 分泌實驗檢測

【0245】 藉由 IFN γ 和 IL-17 分泌實驗檢測抗體是否能抑制 IL-12 和 IL-23 誘導的 T 細胞分化。實驗方法如下：

【0246】 在 96 孔板 (Corning, 3599) 中每孔加入 100 μ L 2 μ g/mL 抗鼠 CD3 抗體 (BioLegend, 100238) 和 2 μ g/mL 抗鼠 CD28 抗體 (BioLegend, 102116), 37°C 孵育 1 小時, 用 PBS 洗滌 2 次後備用。取小鼠脾臟進行研磨, 4°C 離心 5 分鐘收集下層細胞, 用洗滌溶液 (PBS+2% FBS+2 mM EDTA) 清洗一次並離心, 去上清後加入 RBC 裂解緩衝液 (Invitrogen, 00-4333-57), 室溫靜置 5 分鐘至紅細胞完全裂解。再次離心並重新懸浮細胞進行計數。細胞懸液用鼠 CD4 細胞試劑盒 (Invitrogen, 11415D) 進行分選, 將分離的 CD4⁺ T 細胞用培養基 RPMI 1640 培養基 (Gibco, 11875119) + 10% FBS (Gibco, 10099-141) 重新懸浮並計數備用。

【0247】 檢測 IL-12 誘導的 T 細胞分化時, 在 T 細胞中加入 20 μ g/mL 抗鼠 IL-4 (BioLegend, 504122) 後將細胞懸液鋪在包被好的 96 孔板中。將固定濃度的嵌合 IL-12 (人 p40 與鼠 p35 融合) 蛋白與梯度稀釋的抗體混勻, 37°C 預孵育 1 小時後加入 96 孔板中, 37°C 細胞培養箱中培養 48 小時。取出 96 孔板, 1000 rpm 離心 3 分鐘, 收集上清液, 用小鼠 IFN-gamma DuoSet ELISA Kit (R&D Systems, DY485) 檢測上清中 IFN γ 的含量。

【0248】 檢測 IL-23 誘導的 T 細胞分化時, 將細胞懸液鋪在包被好的 96 孔板中, 將固定濃度的 IL-23 (R&D Systems, 1290-IL-010) 與梯度稀釋的抗體混合預孵育 1 小時後加入 96 孔板中, 37°C 細胞培養箱中培養 48

小時。取出 96 孔板，1000 rpm 離心 3 分鐘，收集上清液，用小鼠 IL-17 DuoSet ELISA Kit (R&D Systems, DY421) 檢測上清中 IL-17 的含量。

【0249】 實驗結果見下表 15 和表 16，實驗結果表明，本揭露的特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體能有效抑制 IL-23 誘導 IL-17 分泌，並能有效抑制 IL-12 誘導 IFN γ 分泌，而 Belimumab 既不能抑制 IL-23 誘導 IL-17 分泌，也不能抑制 IL-12 誘導 IFN γ 分泌。

【0250】 表 15. 抗體抑制 IL-12 誘導 IFN γ 分泌實驗結果

樣品	抑制 IL-12 誘導 IFN γ 分泌的 IC50 (nM)
BU-1	1.595
Ustekinumab	3.075
Belimumab	無活性

【0251】 表 16. 抗體抑制 IL-23 誘導 IL-17 分泌實驗結果

樣品	抑制 IL-23 誘導 IL-17 分泌的 IC50 (nM)
BU-1	0.02983
BU-2	0.03052
Belimumab	無活性

【0252】 測試例 5：親和力測試

【0253】 用生物傳感芯片 Protein A (GE, 29127556) 親和捕獲一定量的待測樣品，然後於芯片表面流經一系列濃度梯度的抗原，利用 Biacore (GE, 8K) 實時檢測反應信號從而獲得結合和解離曲線。在每個循環解離完成後，用 10 mM 甘胺酸-鹽酸溶液 pH 1.5 (GE, BR-1003-54) 將生物芯片洗淨再生。實驗數據用 BIA evaluation version 4.1, GE 軟體以 1:1 模型進行擬合，從而得出親和力數值。本測試中用到的相關抗原蛋白如下：

人 IL-23 (CT048-H08H, Sino biological), 人 BAFF (10056-HNCH, Sino biological), 食蟹猴 IL-12/23 P40 (10215-CL, R&D Systems), 食蟹猴 BAFF (BAF-CM412B, Kactus), 鼠 BAFF (BAF-M521y, Acro Biosystems)。

【0254】 實驗結果見下表 17、表 18，實驗結果表明，相比 Belimumab，本揭露構建的抗 BAFF 抗體能以更小的 KD 值與人 BAFF 結合；另外，本揭露構建特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體能以高親和力與人 IL-23、人 BAFF、食蟹猴 IL-12/23 P40、食蟹猴 BAFF、鼠 BAFF 結合。

【0255】 表 17. 抗體與人 BAFF 親和力檢測實驗結果

抗體	與人 BAFF 的親和力		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
Belimumab	1.87E+05	1.87E-04	9.99E-10
B1	1.97E+05	1.39E-04	7.03E-10
B2	1.43E+05	1.05E-04	7.33E-10
B3	1.61E+05	1.32E-04	8.20E-10
B4	1.75E+05	1.15E-04	6.59E-10
B5	1.99E+05	1.03E-04	5.20E-10
B6	1.82E+05	1.47E-04	8.07E-10
B7	2.01E+05	1.43E-04	7.11E-10

【0256】 表 18. 抗體與相關抗原親和力檢測實驗結果

抗體	抗原	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
Ustekinumab	人 IL-23	9.80E+05	6.29E-05	6.43E-11
BU-1	人 IL-23	9.28E+05	5.73E-05	6.17E-11
BU-1	食蟹猴 IL-12/23 p40	9.60E+05	2.50E-04	2.60E-10
BU-1	食蟹猴 BAFF	2.53E+05	1.26E-04	4.99E-10
BU-1	鼠 BAFF	7.04E+05	1.51E-04	2.15E-10
BU-1	人 BAFF	5.56E+05	1.63E-04	2.94E-10

【0257】 測試例 6：體內活性評價

【0258】 用嵌合 IL-12(人 p40 與鼠 p35 融合)，人 IL-23 和人 BAFF 三種蛋白同時刺激小鼠，誘導小鼠體內產生 IFN γ 、TNF α 、IL-22 和 IgA 等細胞因子，藉由檢測這些細胞因子的水平來評價抗體的體內活性。

【0259】 SPF 級雌性 C57BL/6 小鼠（北京維通利華實驗動物技術有限公司，8 週齡），將小鼠進行隨機分組，每組 5 隻，藉由腹腔混合注射嵌合 IL-12（2 μ g/小鼠）、人 IL-23（2 μ g/小鼠）和人 BAFF（1 mg/kg）三種蛋白，每天注射一次，持續四天。分別在第一天和第三天注射蛋白前一小時腹腔注射待測樣品（Belimumab 8mpk，BU-1 10.7mpk，或 BU-1 5.35mpk）。第五天收集各組小鼠血漿樣品，分別檢測 IFN γ 、TNF α 、IL-22 和 IgA 的水平。本測試例中所用的檢測試劑盒來源信息如下：Mouse IFN-gamma Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, MIF00)，Mouse TNF-alpha Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, MTA00B)，Mouse/Rat IL-22 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, M2200)，Mouse IgA ELISA Kit (Abcam, ab157717)。Belimumab 作為陽性對照，PBS 作為陰性對照。BU-1 10.7mpk 與 Belimumab 8mpk 的藥物莫耳濃度相同。

【0260】 實驗結果見圖 3 至圖 6，實驗結果表明，本揭露的特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體能顯著抑制 TNF α 、IFN γ 、IL-22 的分泌，而 Belimumab 無法抑制 TNF α 、IFN γ 的分泌。另外，BU-1 在 10.7mpk、5.35mpk 兩個劑量下均能顯著的抑制 IgA 的分泌，並且抑制活性強於 Belimumab。

【0261】 測試例 7. 大鼠體內藥物代謝動力學實驗

【0262】 用 SD 大鼠進行體內藥物代謝動力學測試。雄性 SD 大鼠(浙江維通利華實驗動物技術有限公司)隨機分組，每組 4 隻，靜脈注射給藥，給藥組於給藥前及給藥後 5 分鐘、8 小時、24 小時、48 小時、84 小時、9 天、10 天、14 天、21 天、28 天採集全血 0.2 mL，不加抗凝，取血後在 4°C 放置 30 分鐘，1000 g 離心 15 分鐘，取上層血清置於 EP 管中，於 -80°C 保存。用 ELISA 法檢測血清中的血藥濃度，用 Winnolin 軟體計算受試藥物的藥物代謝動力學參數和體內半衰期。

【0263】 實驗結果見下表 19，實驗結果表明，本揭露的特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 雙特異性抗體在大鼠中的半衰期很好，抗 IL-12/23 p40 端的半衰期達 14 天，半衰期比 Ustekinumab 更長。

【0264】 表 19. 抗體大鼠體內藥物代謝動力學實驗結果

名稱	BU-2	Ustekinumab
給藥劑量	4 mg/kg	3 mg/kg
抗 IL-12/23 p40 端半衰期	14.44 ± 1.05 天	12.02 ± 0.87 天

【符號說明】無。

【序列表】

<110> 大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals Co., Ltd.)
大陸商上海恆瑞醫藥有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)

<120> 特異性結合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原結合分子及用途

<130> 722084

<140> PCT/CN2022/

<141> 2022-06-30

<150> CN202110735262.2

<151> 2021-06-30

<160> 70

<170> Patent-In 3.5

<210> 1

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> Belimumab 重鏈可變區

<400> 1

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

<210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> Belimumab 輕鏈可變區

<400> 2

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

```

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

```

<210> 3

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> Belimumab 重鏈

<400> 3

```

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

```

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 4
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Belimumab 輕鏈

<400> 4
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Val Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu

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

<210> 7
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VH3

<400> 7
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn
 20 25 30
 Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ser Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Ser
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala Leu Ser Pro
 100 105 110
 Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 8
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VH4

<400> 8
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn
 20 25 30
 Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

<210> 9
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VH5

<400> 9
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn
 20 25 30
 Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Ala Pro Met Phe Gly Gly Ala Lys Tyr Ser Gln Gln Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Ser
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro Asp His Ala Leu Ser Pro
 100 105 110
 Trp Gly Gly Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 10
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VH6

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

```

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

```

```

<210> 11
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

```

```

<220>
<223> B-VH7

```

```

<400> 11
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn
           20          25          30
Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
           35          40          45
Gly Gly Ile Ser Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe
           50          55          60
Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Ser
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85          90          95
Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala Leu Ser Pro
           100          105          110
Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
           115          120

```

```

<210> 12
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

```

```

<220>
<223> B-VL1

```

```

<400> 12
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1          5          10          15
Thr Val Arg Val Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Lys Ser His Tyr Ala
           20          25          30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
           35          40          45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
           50          55          60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Arg Ala Glu Ser Gly Val Gly
           85          90          95
Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu

```

100

105

<210> 13
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VL2

<400> 13
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Val Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ala Gly Glu Gly
 85 90 95
 Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 14
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VL3

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

<210> 15
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL4

<400> 15

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

<210> 16

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL5

<400> 16

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

<210> 17

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL6

<400> 17

Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln
1			5						10					15	
Thr	Val	Arg	Val	Thr	Cys	Gln	Gly	Asn	Ile	Leu	Arg	Ser	Ser	Tyr	Ala
		20						25						30	

```

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

```

<210> 18
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VH0 的 Bv-HCDR1

<400> 18
 Asn Asn Ala Ile Asn
 1 5

<210> 19
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VH0 的 Bv-HCDR2

<400> 19
 Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 20
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VH0 的 Bv-HCDR3

<400> 20
 Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala Leu Ser Pro
 1 5 10

<210> 21
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VH1 的 Bv-HCDR2

<400> 21

Ser Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Glu Asn Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VH2 的 Bv-HCDR2

<400> 22

Ser Ile Ala Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gly Gly Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 23

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VH2 的 Bv-HCDR3

<400> 23

Ser Arg Asp Pro Leu Phe Pro Gln Asp Ala Leu Leu Ser
 1 5 10

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VH3 的 Bv-HCDR2

<400> 24

Ser Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VH4 的 Bv-HCDR2

<400> 25

Ser Ile Ala Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VH5 的 Bv-HCDR2

<400> 26

Ala Ile Ala Pro Met Phe Gly Gly Ala Lys Tyr Ser Gln Gln Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 27

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VH5 的 Bv-HCDR3

<400> 27

Ser Arg Asp Leu Leu Phe Pro Asp His Ala Leu Ser Pro
 1 5 10

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VH6 的 Bv-HCDR2

<400> 28

Val Ile Met Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Lys Asn Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VH6 的 Bv-HCDR3

<400> 29

Ser Arg Asp Leu Leu Phe Pro His His Gly Leu Ser Pro
1 5 10

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VH7 的 Bv-HCDR2

<400> 30

Gly Ile Ser Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL0 的 Bv-LCDR1

<400> 31

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL0 的 Bv-LCDR2

<400> 32

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL0 的 Bv-LCDR3

<400> 33

Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Trp Val
 1 5 10

<210> 34
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VL1 的 Bv-LCDR1

<400> 34
 Gln Gly Asp Ser Leu Lys Ser His Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 35
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VL1 的 Bv-LCDR3

<400> 35
 Gly Ser Arg Ala Glu Ser Gly Val Gly Trp Leu
 1 5 10

<210> 36
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VL2 的 Bv-LCDR3

<400> 36
 Ser Ser Arg Asp Ser Ala Gly Glu Gly Trp Val
 1 5 10

<210> 37
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VL3 的 Bv-LCDR1

<400> 37
 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Trp Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 38
 <211> 11
 <212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL3 的 Bv-LCDR3

<400> 38

Gly Ser Arg Asp Ser Ser Gly Ala Lys Trp Leu
1 5 10

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL4 的 Bv-LCDR1

<400> 39

Gln Gly Ala Ser Leu Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL4 的 Bv-LCDR3

<400> 40

Gly Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Trp Val
1 5 10

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL5 的 Bv-LCDR1

<400> 41

His Gly Asp Ile Leu Arg Asp Tyr Arg Ala Ser
1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B-VL5 的 Bv-LCDR3

<400> 42
 Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Trp Arg Trp Val
 1 5 10

<210> 43
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VL6 的 Bv-LCDR1

<400> 43
 Gln Gly Asn Ile Leu Arg Ser Ser Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 44
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B-VL6 的 Bv-LCDR3

<400> 44
 Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Val Gly Trp Val
 1 5 10

<210> 45
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Belimumab 抗體重鏈恆定區

<400> 45
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

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

<210> 46
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Belimumab 抗體輕鏈恆定區

<400> 46
 Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 47
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> B61 的重鏈可變區

<400> 47

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

<210> 48

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> B61 的輕鏈可變區

<400> 48

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

<210> 49

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> Ustekinumab 重鏈

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 50
 <211> 214
 <212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> Ustekinumab 輕鏈

<400> 50

```

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

```

<210> 51

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> Ustekinumab 重鏈可變區

<400> 51

```

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

```

Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 52
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Ustekinumab 輕鏈可變區

<400> 52
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 53
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Ustekinumab 的 P-HCDR1

<400> 53
 Thr Tyr Trp Leu Gly
 1 5

<210> 54
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Ustekinumab 的 P-HCDR2

<400> 54
 Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 55
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Ustekinumab 的 P-HCDR3

<400> 55
 Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe
 1 5 10

<210> 56
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Ustekinumab 的 P-LCDR1

<400> 56
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 57
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Ustekinumab 的 P-LCDR2

<400> 57
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Ustekinumab 的 P-LCDR3

<400> 58
 Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 59
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 59

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

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

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

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

<210> 61
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> BU-1 的第一鏈

<400> 61
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

				325					330					335			
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr		
			340					345					350				
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr		
		355					360					365					
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu		
	370					375					380						
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu		
385					390					395					400		
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys		
			405						410					415			
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu		
			420					425					430				
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly		
		435					440					445					
Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys		
	450					455					460						
Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Arg	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr		
465					470					475					480		
Phe	Asn	Asn	Asn	Ala	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Cys		
			485						490					495			
Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Val	Ile	Met	Pro	Met	Phe	Gly	Thr	Ala	Lys	Tyr		
			500					505					510				
Ser	Lys	Asn	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Ala	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr		
		515					520					525					
Gly	Thr	Ala	Ser	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala		
	530					535					540						
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Arg	Asp	Leu	Leu	Leu	Phe	Pro	His	His		
545					550					555					560		
Gly	Leu	Ser	Pro	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly		
			565						570					575			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Ser		
			580					585					590				
Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln	Thr	Val		
		595					600					605					
Arg	Val	Thr	Cys	Gln	Gly	Asn	Ile	Leu	Arg	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ser	Trp		
	610					615						620					
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr	Gly	Lys		
625					630					635					640		
Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser		
			645						650					655			
Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu		
			660					665					670				
Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Val	Gly	Trp	Val		
		675					680					685					
Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Glu	Leu	Thr	Val	Leu								
	690					695											

<210> 62
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> BU-2 的第一鏈

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val
 450 455 460

Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Val Thr Cys Gln Gly Asn Ile Leu Arg
465 470 475 480
Ser Ser Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
485 490 495
Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg
500 505 510
Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly
515 520 525
Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser
530 535 540
Ser Gly Val Gly Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu
545 550 555 560
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
565 570 575
Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
580 585 590
Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn Ala
595 600 605
Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly
610 615 620
Val Ile Met Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Lys Asn Phe Gln
625 630 635 640
Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Ser Met
645 650 655
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
660 665 670
Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Gly Leu Ser Pro Trp
675 680 685
Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
690 695

<210> 63
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> Belimumab 改造抗體的重鏈可變區通式

<220>
<221> VARIANT
<222> (44)..(44)
<223> Xaa 選自 Gly 或 Cys

<220>
<221> VARIANT
<222> (50)..(50)
<223> Xaa 選自 Ser、Ala、Val 或 Gly

<220>
<221> VARIANT
<222> (52)..(52)
<223> Xaa 選自 Ala、Ile、Met 或 Ser

<220>
<221> VARIANT
<222> (57).. (57)
<223> Xaa 選自 Thr 或 Gly

<220>
<221> VARIANT
<222> (62).. (62)
<223> Xaa 選自 Gln、Glu、Gly 或 Lys

<220>
<221> VARIANT
<222> (63).. (63)
<223> Xaa 選自 Asn、Gly 或 Gln

<220>
<221> VARIANT
<222> (102).. (102)
<223> Xaa 選自 Leu 或 Pro

<220>
<221> VARIANT
<222> (107).. (107)
<223> Xaa 選自 His、Gln 或 Asp

<220>
<221> VARIANT
<222> (108).. (108)
<223> Xaa 選自 His 或 Asp

<220>
<221> VARIANT
<222> (109).. (109)
<223> Xaa 選自 Ala 或 Gly

<220>
<221> VARIANT
<222> (111).. (111)
<223> Xaa 選自 Ser 或 Leu

<220>
<221> VARIANT
<222> (112).. (112)
<223> Xaa 選自 Pro 或 Ser

<220>
<221> VARIANT
<222> (115).. (115)
<223> Xaa 選自 Arg 或 Gly

<400> 63

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

<210> 64

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> Belimumab 改造抗體的輕鏈可變區通式

<220>

<221> VARIANT

<222> (23)..(23)

<223> Xaa 選自 Gln 或 His

<220>

<221> VARIANT

<222> (25)..(25)

<223> Xaa 選自 Asp、Ala 或 Asn

<220>

<221> VARIANT

<222> (26)..(26)

<223> Xaa 選自 Ser 或 Ile

<220>

<221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> Xaa 選自 Lys、Arg 或 Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> Xaa 選自 Ser、Trp、Thr 或 Asp

<220>
<221> VARIANT
<222> (30).. (30)
<223> Xaa 選自 His、Tyr 或 Ser

<220>
<221> VARIANT
<222> (31).. (31)
<223> Xaa 選自 Tyr 或 Arg

<220>
<221> VARIANT
<222> (88).. (88)
<223> Xaa 選自 Gly 或 Ser

<220>
<221> VARIANT
<222> (91).. (91)
<223> Xaa 選自 Ala 或 Asp

<220>
<221> VARIANT
<222> (92).. (92)
<223> Xaa 選自 Glu 或 Ser

<220>
<221> VARIANT
<222> (93).. (93)
<223> Xaa 選自 Ser 或 Ala

<220>
<221> VARIANT
<222> (95).. (95)
<223> Xaa 選自 Val、Glu、Ala、Asn 或 Trp

<220>
<221> VARIANT
<222> (96).. (96)
<223> Xaa 選自 Gly、Lys、His 或 Arg

<220>
<221> VARIANT
<222> (98).. (98)
<223> Xaa 選自 Leu 或 Val

<220>
<221> VARIANT
<222> (101).. (101)

<223> Xaa 選自 Gly 或 Cys

<400> 64

```

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

```

<210> 65

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> Belimumab 改造抗體的 B-HCDR2 胺基酸序列通式

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 選自 Ser、Ala、Val 或 Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 選自 Ala、Ile、Met 或 Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 選自 Thr 或 Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> Xaa 選自 Gln、Glu、Gly 或 Lys

<220>

<221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> Xaa 選自 Asn、Gly 或 Gln

<400> 65
 Xaa Ile Xaa Pro Met Phe Gly Xaa Ala Lys Tyr Ser Xaa Xaa Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 66
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Belimumab 改造抗體的 B-HCDR3 胺基酸序列通式

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 選自 Leu 或 Pro

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 選自 His、Gln 或 Asp

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 選自 His 或 Asp

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 選自 Ala 或 Gly

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 選自 Ser 或 Leu

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa 選自 Pro 或 Ser

<400> 66
 Ser Arg Asp Xaa Leu Leu Phe Pro Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 67
 <211> 11

<212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

 <220>
 <223> Belimumab 改造抗體的 B-LCDR1 胺基酸序列通式

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa 選自 Gln 或 His

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa 選自 Asp、Ala 或 Asn

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa 選自 Ser 或 Ile

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa 選自 Lys、Arg 或 Thr

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa 選自 Ser、Trp、Thr 或 Asp

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa 選自 His、Tyr 或 Ser

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (9).. (9)
 <223> Xaa 選自 Tyr 或 Arg

<400> 67
 Xaa Gly Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ser
 1 5 10

<210> 68
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> Belimumab 改造抗體的 B-LCDR3 胺基酸序列通式

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa 選自 Gln 或 His

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa 選自 Ala 或 Asp

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa 選自 Glu 或 Ser

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa 選自 Ser 或 Ala

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa 選自 Val、Glu、Ala、Asn 或 Trp

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (9).. (9)
 <223> Xaa 選自 Gly、Lys、His 或 Arg

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (11).. (11)
 <223> Xaa 選自 Leu 或 Val

<400> 68
 Xaa Ser Arg Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Trp Xaa
 1 5 10

<210> 69
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 連接子序列 1

<400> 69
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 70
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 連接子序列 2

<400> 70
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種抗原結合分子，其包含特異性結合 BAFF 的抗原結合模塊 1 和特異性結合 IL-12 和/或 IL-23 的抗原結合模塊 2，其中，該抗原結合模塊 1 包含重鏈可變區 B-VH 和輕鏈可變區 B-VL，該 B-VH 包含 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3，該 B-VL 包含 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3，其中，

該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：63 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和

該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：64 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，其中，

SEQ ID NO：63 為：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRV SCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆L
EWMGX₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASME LSSLRSE
DTAVYYCARSRD₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WG₂₇GTMTVSS，

SEQ ID NO：64 為：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVT CX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQK
PGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQA EDEADYY
CX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL，

其中，X₁ 選自 S、A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或 K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或 D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P 或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，X₁₅ 選自 K、

R 或 T，X₁₆ 選自 S、W、T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀ 選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V，X₂₆ 選自 G 或 C，X₂₇ 選自 R 或 G，X₂₈ 選自 G 或 C；

並且，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 組合：B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：1 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，並且 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列；

較佳地，

該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中，

B-HCDR1 包含胺基酸序列 NNAIN (SEQ ID NO：18)，

B-HCDR2 包含胺基酸序列 X₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQG (SEQ ID NO：65)，

B-HCDR3 包含胺基酸序列 SRDX₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁ (SEQ ID NO：66)，

B-LCDR1 包含胺基酸序列 X₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈AS (SEQ ID NO：67)，

B-LCDR2 包含胺基酸序列 GKNNRPS (SEQ ID NO：32) 和

B-LCDR3 包含胺基酸序列 X₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅ (SEQ ID NO：68)，

其中，X₁ 選自 S、A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或 K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或 D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P 或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，X₁₅ 選自 K、R 或 T，X₁₆ 選自 S、W、T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀ 選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V；

並且，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 組合：B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，B-HCDR2 包含 SEQ ID NO：19 的胺基酸序列，B-HCDR3 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列，B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列。

【請求項2】 如請求項 1 所述的抗原結合分子，其中，

(i) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：47 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：48 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或

(ii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：5 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：12 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：6 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：13 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iv) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：7 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：14 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(v) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：8 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：15 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(vi) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：9 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(vii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：10 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：17 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(viii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：11 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-

LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO:2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列；

較佳地，

該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中，

(i) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO:18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO:28 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO:29 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO:43 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO:32 的胺基酸序列，和和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO:44 的胺基酸序列；或

(ii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO:18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO:21 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO:20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO:34 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO:32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO:35 的胺基酸序列；或

(iii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO:18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO:22 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO:23 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO:31 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO:32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO:36 的胺基酸序列；或

(iv) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO:18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO:24 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO:20

的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：37 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：38 的胺基酸序列；或

(v) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO：25 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：39 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：40 的胺基酸序列；或

(vi) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO：26 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO：27 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列；或

(vii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的抗原結合分子，其中，該 B-VH 包含與 SEQ ID NO：63 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，該 B-VL 包含與 SEQ ID NO：64 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，其中

SEQ ID NO : 63 為 :

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSKASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆L
EWMGX₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSE
DTAVYYCARSRD₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS ,

SEQ ID NO : 64 為 :

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQK
PGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYY
CX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL ,

其中，X₁ 選自 S、A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或 K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或 D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P 或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，X₁₅ 選自 K、R 或 T，X₁₆ 選自 S、W、T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀ 選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V，X₂₆ 選自 G 或 C，X₂₇ 選自 R 或 G，X₂₈ 選自 G 或 C；

並且，該 B-VH 和 B-VL 不包含如下可變區組合：B-VH 包含 SEQ ID NO : 1 的胺基酸序列，且 B-VL 包含 SEQ ID NO : 2 的胺基酸序列；

較佳地，

(i) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 47 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 48 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(ii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 5 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 12 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(iii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 6 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 13 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(iv) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 7 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 14 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(v) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 8 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 15 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(vi) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 9 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 16 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(vii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 10 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 17 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(viii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 11 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 2 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列；

更佳地，

該 B-VH 包含 SEQ ID NO：47 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO：48 的胺基酸序列。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的抗原結合分子，其中該抗原結合模塊 2 包含重鏈可變區 P-VH 和輕鏈可變區 P-VL，該 P-VH 包含 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3，該 P-VL 包含 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3；

該 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：51 中的 Pv-HCDR1、Pv-HCDR2 和 Pv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：52 中的 Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 的胺基酸序列；

較佳地，該 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，該 P-HCDR1 包含 SEQ ID NO：53 的胺基酸序列，該 P-HCDR2 包含 SEQ ID NO：54 的胺基酸序列，該 P-HCDR3 包含 SEQ ID NO：55 的胺基酸序列，該 P-LCDR1 包含 SEQ ID NO：56 的胺基酸序列，該 P-LCDR2 包含 SEQ ID NO：57 的胺基酸序列，和該 P-LCDR3 包含 SEQ ID NO：58 的胺基酸序列；

更佳地，該重鏈可變區 P-VH 包含與 SEQ ID NO：51 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該輕鏈可變區 P-VL 包含與 SEQ ID NO：52 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列；

最佳地，該重鏈可變區 P-VH 包含 SEQ ID NO：51 的胺基酸序列，和該輕鏈可變區 P-VL 包含 SEQ ID NO：52 的胺基酸序列。

【請求項5】如請求項 1 至 4 中任一項所述的抗原結合分子，其包括重鏈恆定區 CH 和輕鏈恆定區 CL；

較佳地，該重鏈恆定區 CH 為人 IgG1 重鏈恆定區，該輕鏈恆定區 CL 為人 κ 輕鏈恆定區；

更佳地，該重鏈恆定區 CH 包含 SEQ ID NO：59 的胺基酸序列，該輕鏈恆定區 CL 包含 SEQ ID NO：60 的胺基酸序列。

【請求項6】如請求項 5 所述的抗原結合分子，其中，該抗原結合模塊 1 為 scFv，該抗原結合模塊 2 為包含重鏈可變區 P-VH、輕鏈可變區 P-VL、重鏈恆定區 CH 和輕鏈恆定區 CL 的全長抗體，該抗原結合模塊 1 直接或藉由連接子融合至抗原結合模塊 2 的可變區的 N 端或恆定區的 C 端；

較佳地，該抗原結合分子包含：

具有式 (a) 所示結構的第一鏈和具有式 (b) 所示結構的第二鏈；或者

具有式 (c) 所示結構的第一鏈和具有式 (b) 所示結構的第二鏈，

式 (a) [P-VH]-[CH]-[連接子 1]-[B-VH]-[連接子 2]-[B-VL]，

式 (b) [P-VL]-[CL]，

式 (c) [P-VH]-[CH]-[連接子 1]-[B-VL]-[連接子 2]-[B-VH]，

更佳地，式 (a) 和式 (c) 中，其中的連接子 1 和連接子 2 是相同或不同的肽連接子；

最佳地，式 (a) 和式 (c) 中，其中連接子 1 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：69 所示，連接子 2 的胺基酸序列如 SEQ ID NO：70 所示。

【請求項7】如請求項 6 所述的抗原結合分子，其中，

該第一鏈包含與 SEQ ID NO：61 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該第二鏈包含與 SEQ ID NO：50 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

該第一鏈包含與 SEQ ID NO：62 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該第二鏈包含與 SEQ ID NO：50 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列；

較佳地，該抗原結合分子具有：

(i) 兩條包含 SEQ ID NO：61 的胺基酸序列的第一鏈和兩條包含 SEQ ID NO：50 的胺基酸序列的第二鏈，或者

(ii) 兩條包含 SEQ ID NO：62 的胺基酸序列的第一鏈和兩條包含 SEQ ID NO：50 的胺基酸序列的第二鏈。

【請求項8】 一種抗原結合分子，其特異性結合 BAFF 抗原，其包含：重鏈可變區 B-VH 和輕鏈可變區 B-VL，

該 B-VH 包含 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3，

該 B-VL 包含 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3，其中，

該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：63 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：64 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，其中，

SEQ ID NO：63 為：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSKASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆L

EWMGX₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSE
DTAVYYCARSRD₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS，

SEQ ID NO : 64 為 :

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQK
PGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYY
CX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL，

其中，X₁ 選自 S、A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或 K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或 D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P 或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，X₁₅ 選自 K、R 或 T，X₁₆ 選自 S、W、T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀ 選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V，X₂₆ 選自 G 或 C，X₂₇ 選自 R 或 G，X₂₈ 選自 G 或 C；

並且，該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 組合：B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：1 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，並且 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：2 中的 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3；

較佳地，

該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中，

B-HCDR1 包含胺基酸序列 NNAIN (SEQ ID NO : 18) ,

B-HCDR2 包含胺基酸序列 X₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQG (SEQ ID NO : 65) ,

B-HCDR3 包含胺基酸序列 SRDX₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁ (SEQ ID NO : 66) ,

B-LCDR1 包含胺基酸序列 X₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈AS (SEQ ID NO : 67) ,

B-LCDR2 包含胺基酸序列 GKNNRPS (SEQ ID NO : 32) 和

B-LCDR3 包含胺基酸序列 X₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅ (SEQ ID NO : 68) ,

其中, X₁ 選自 S、A、V 或 G, X₂ 選自 A、I、M 或 S, X₃ 選自 T 或 G, X₄ 選自 Q、E、G 或 K, X₅ 選自 N、G 或 Q, X₆ 選自 L 或 P, X₇ 選自 H、Q 或 D, X₈ 選自 H 或 D, X₉ 選自 A 或 G, X₁₀ 選自 S 或 L, X₁₁ 選自 P 或 S, X₁₂ 選自 Q 或 H, X₁₃ 選自 D、A 或 N, X₁₄ 選自 S 或 I, X₁₅ 選自 K、R 或 T, X₁₆ 選自 S、W、T 或 D, X₁₇ 選自 H、Y 或 S, X₁₈ 選自 Y 或 R, X₁₉ 選自 G 或 S, X₂₀ 選自 A 或 D, X₂₁ 選自 E 或 S, X₂₂ 選自 S 或 A, X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W, X₂₄ 選自 G、K、H 或 R, X₂₅ 選自 L 或 V;

並且, 該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 組合: B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列, B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 19 的胺基酸序列, B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列, B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 31 的

胺基酸序列，B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列。

【請求項9】 如請求項 8 所述的抗原結合分子，其中，

(i) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：47 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：48 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或

(ii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：5 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：12 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：6 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：13 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或

(iv) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：7 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：14 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的胺基酸序列，或

(v) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：8 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-

LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：15 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(vi) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：9 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：16 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(vii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：10 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：17 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列，或

(viii) 該 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分別包含 SEQ ID NO：11 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分別包含 SEQ ID NO：2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的胺基酸序列；

較佳地，

該 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，並且，

(i) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO：28 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO：29 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：43 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：44 的胺基酸序列；或

(ii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 21 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 34 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 35 的胺基酸序列；或

(iii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 22 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 23 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 31 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 36 的胺基酸序列；或

(iv) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 24 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 37 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 38 的胺基酸序列；或

(v) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 25 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 39 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 40 的胺基酸序列；或

(vi) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO : 18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 26 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 27

的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：41 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：42 的胺基酸序列；或

(vii) 該 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO：18 的胺基酸序列，該 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO：30 的胺基酸序列，該 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO：20 的胺基酸序列，和該 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO：31 的胺基酸序列，該 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO：32 的胺基酸序列，和該 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO：33 的胺基酸序列。

【請求項10】 如請求項 8 或 9 所述的抗原結合分子，其中，該 B-VH 包含與 SEQ ID NO：63 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，該 B-VL 包含與 SEQ ID NO：64 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，其中

SEQ ID NO：63 為：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSKASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆L
EWMGX₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSE
DTAVYYCARSRDX₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS，

SEQ ID NO：64 為：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQK
PGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYY
CX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL，

其中，X₁ 選自 S、A、V 或 G，X₂ 選自 A、I、M 或 S，X₃ 選自 T 或 G，X₄ 選自 Q、E、G 或 K，X₅ 選自 N、G 或 Q，X₆ 選自 L 或 P，X₇ 選自 H、Q 或 D，X₈ 選自 H 或 D，X₉ 選自 A 或 G，X₁₀ 選自 S 或 L，X₁₁ 選自 P

或 S，X₁₂ 選自 Q 或 H，X₁₃ 選自 D、A 或 N，X₁₄ 選自 S 或 I，X₁₅ 選自 K、R 或 T，X₁₆ 選自 S、W、T 或 D，X₁₇ 選自 H、Y 或 S，X₁₈ 選自 Y 或 R，X₁₉ 選自 G 或 S，X₂₀ 選自 A 或 D，X₂₁ 選自 E 或 S，X₂₂ 選自 S 或 A，X₂₃ 選自 V、E、A、N 或 W，X₂₄ 選自 G、K、H 或 R，X₂₅ 選自 L 或 V，X₂₆ 選自 G 或 C，X₂₇ 選自 R 或 G，X₂₈ 選自 G 或 C；

並且，該 B-VH 和 B-VL 不包含如下可變區組合：B-VH 包含 SEQ ID NO：1 的胺基酸序列，且 B-VL 包含 SEQ ID NO：2 的胺基酸序列；

較佳地，

(i) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO：47 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO：48 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(ii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO：5 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO：12 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(iii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO：6 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO：13 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(iv) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO：7 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO：14 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(v) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 8 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 15 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(vi) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 9 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 16 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(vii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 10 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 17 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，或

(viii) 該 B-VH 包含與 SEQ ID NO : 11 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列，和該 B-VL 包含與 SEQ ID NO : 2 具有至少 90% 序列同一性的胺基酸序列；

更佳地，

該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 47 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 48 的胺基酸序列，或

該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 5 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 12 的胺基酸序列，或

該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 6 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 13 的胺基酸序列，或

該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 7 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 14 的胺基酸序列，或

該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 8 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 15 的胺基酸序列，或

該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 9 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 16 的胺基酸序列，或

該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 10 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 17 的胺基酸序列，或

該 B-VH 包含 SEQ ID NO : 11 的胺基酸序列，和該 B-VL 包含 SEQ ID NO : 2 的胺基酸序列。

【請求項11】 如請求項 8 至 10 中任一項所述的抗原結合分子，其包括重鏈恆定區 CH 和輕鏈恆定區 CL；

較佳地，該重鏈恆定區 CH 為人 IgG1 重鏈恆定區，該輕鏈恆定區 CL 為人 λ 輕鏈恆定區；

更佳地，該重鏈恆定區 CH 包含 SEQ ID NO : 45 的胺基酸序列，該輕鏈恆定區 CL 包含 SEQ ID NO : 46 的胺基酸序列。

【請求項12】 如請求項 1 至 11 中任一項所述的抗原結合分子，其中，該抗原結合分子具有一種或更多種以下特徵：

A. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 BAFF-R 結合的 IC50 值小於 11 nM，該 IC50 值藉由 Elisa 方法檢測；

B. 該抗原結合分子能抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖；較佳地，抗原結合分子能以小於 0.2 nM 的 IC50 值抑制 BAFF 誘導的 B 細胞增殖；

C. 該抗原結合分子能以小於 $9.99\text{E}-10\text{M}$ 的 KD 值與人 BAFF 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；

D. 該抗原結合分子能以小於 $5.00\text{E}-10\text{M}$ 的 KD 值與食蟹猴 BAFF 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；

E. 該抗原結合分子能以小於 $2.20\text{E}-10\text{M}$ 的 KD 值與鼠 BAFF 結合，該 KD 值藉由 Biacore 方法檢測；

F. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 BCMA 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 BCMA 結合的 IC50 值小於 0.9 nM ，該 IC50 值藉由 Elisa 方法檢測；或

G. 該抗原結合分子能阻斷人 BAFF 與人 TACI 的結合；較佳地，阻斷人 BAFF 與人 TACI 結合的 IC50 值小於 0.6 nM ，該 IC50 值藉由 Elisa 方法檢測。

【請求項13】 一種醫藥組成物，其含有：

治療有效量的如請求項 1 至 12 中任一項所述的抗原結合分子，以及一種或更多種藥學上可接受的載體、稀釋劑、緩衝劑或賦形劑。

【請求項14】 一種分離的核酸，其編碼如請求項 1 至 12 中任一項所述的抗原結合分子。

【請求項15】 一種宿主細胞，其包含如請求項 14 所述的分離的核酸。

【請求項16】 一種治療疾病的方法，所述方法包括向受試者施用如請求項 1 至 12 中任一項所述的抗原結合分子或如請求項 13 所述的醫藥組成物的步驟；

較佳地，該疾病是 B 細胞障礙或自身免疫性疾病；

更佳地，該自身免疫性疾病選自：系統性紅斑狼瘡、重症肌無力、多發性硬化、胰島素依賴性糖尿病、克羅恩氏病、類風濕關節炎、多關節型青少年類風濕關節炎和銀屑病性關節炎；

該 B 細胞障礙選自：腫瘤、慢性白細胞性白血病、多發性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、移植後淋巴組織增生病和輕鏈 γ 球蛋白病；

最佳地，該疾病為系統性紅斑狼瘡。

FIGURE 1

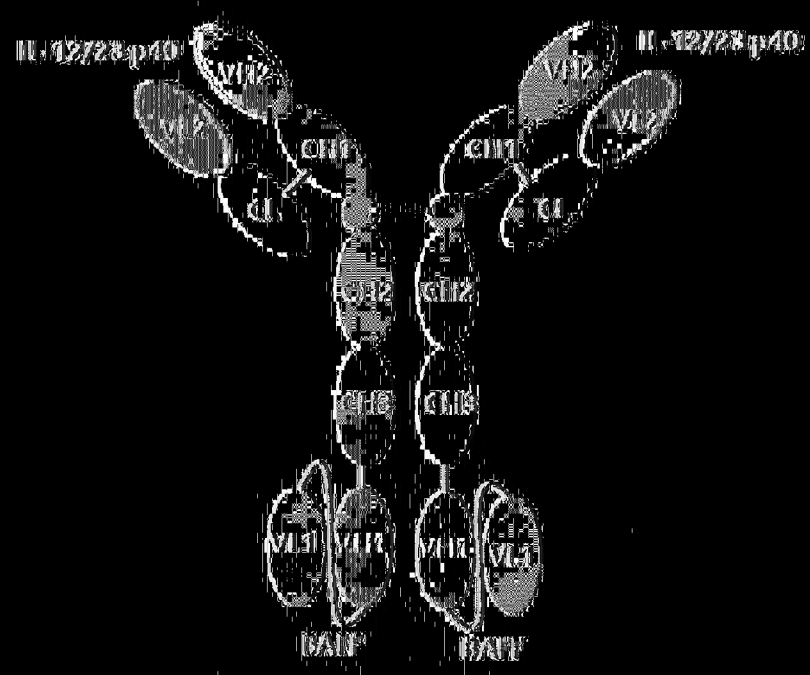


FIGURE 2

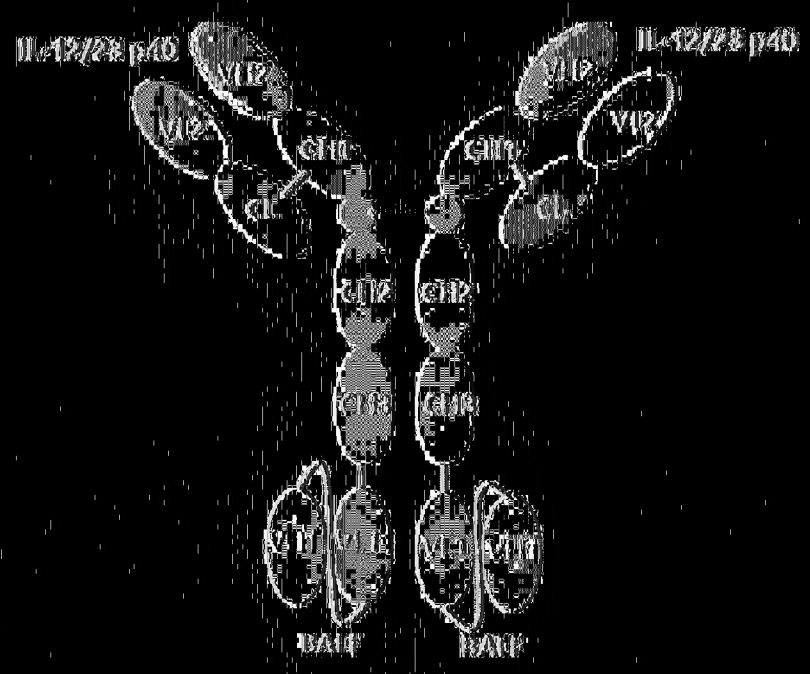
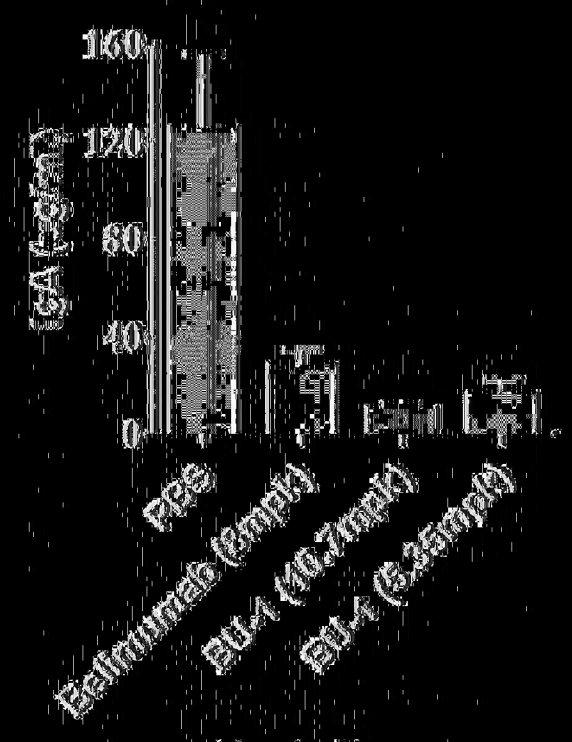


FIGURE 3



(13)



(14)

