



(21) 申請案號：108105895 (22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 21 日

(51) Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)  
 C12N15/13 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2018/02/21 美國 62/633,152

(71) 申請人：美商西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION (US)  
 美國

(72) 發明人：阿巴森 馬漢 ABBASIAN, MAHAN (US)；陳 顯理 CHAN, HENRY (US)；哈里  
 哈蘭 坎德薩米 HARIHARAN, KANDASAMY (US)；宣 廷勳 SUN,  
 JEONGHOON (US)；烏姆瑟爾 安德魯 WURMSER, ANDREW (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：57 項 圖式數：5 共 123 頁

## (54) 名稱

BCMA 結合抗體及其用途

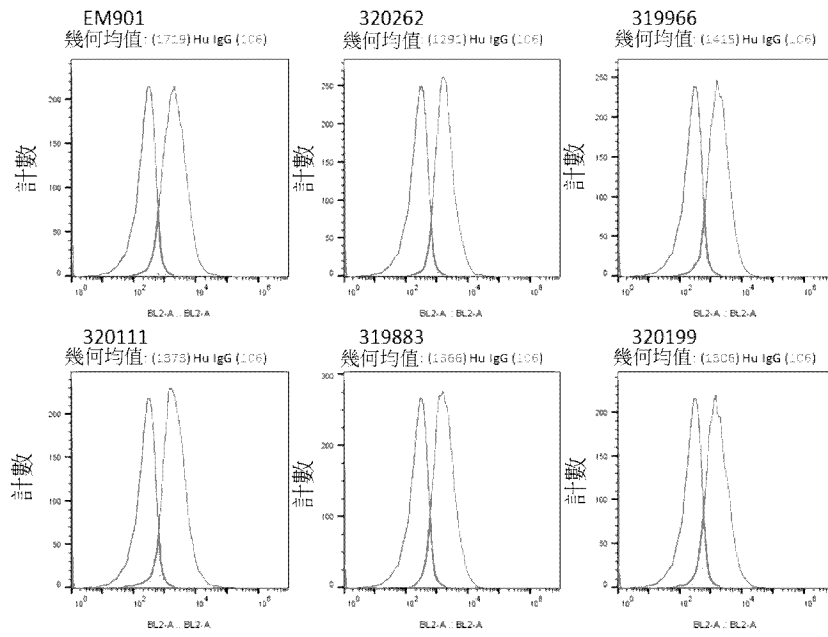
## (57) 摘要

本發明提供結合 B 細胞成熟抗原 (BCMA) 之抗體物質以及耗盡有需要之患者中之 BCMA 表現細胞的方法，該方法包含投與治療有效量之該等抗體物質或包含其 BCMA 結合片段之實體。提供治療有需要之患者的與 BCMA 表現相關之 B 細胞相關病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之該等抗體物質或包含其 BCMA 結合片段之實體。

Antibody species that bind B-Cell Maturation Antigen (BCMA) are provided as well as methods of depleting BCMA-expressing cells in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of the antibody species or an entity comprising a BCMA binding fragment thereof. Methods of treating B cell-related disorders associated with BCMA expression in a patient in need thereof are provided, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of the antibody species or an entity comprising a BCMA binding fragment thereof.

指定代表圖：

BCMA結合抗體結合NCIH929多發性骨髓瘤細胞



【圖4】

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

BCMA結合抗體及其用途

### 【英文發明名稱】

BCMA-BINDING ANTIBODIES AND USES THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於結合至B細胞成熟抗原(BCMA)之分離抗體或其片段、編碼該等抗體或片段之聚核苷酸、產生該等抗體或片段之宿主細胞，及使用該等抗體或片段之使用或治療方法。

### 【先前技術】

【0002】 BCMA (B細胞成熟抗原；亦表示為TNFRSF17或CD269)係一種屬於TNF受體超家族之跨膜蛋白。BCMA係B細胞標記物，由於該B細胞標記物與其配體BAFF (TNF家族之B細胞活化因子；亦稱為TALL - 1或TNFSF13B)及APRIL (增殖誘導配體)之相互作用，其對於B細胞發育及穩態係必不可少的。

【0003】 BCMA表現應理解為受限於B細胞譜系且主要存在於漿細胞及漿母細胞上，並在一定程度上存在於記憶B細胞上，但實際上不存在於周邊及初始B細胞上。BCMA與其家庭成員跨膜活化劑及親環蛋白配體作用因子(TACI)以及TNF家族受體(BAFF-R)之B細胞活化因子一起調節體液免疫、B細胞發育及穩態的不同態樣。

【0004】 BCMA亦表現於多發性骨髓瘤(MM)細胞上。BCMA似乎支援多發性骨髓瘤(MM)細胞之生長及存活。MM細胞株及剛分離之MM細胞通常在其細胞表面上表現BCMA及TACI蛋白，並在其細胞表面上具

有BAFF-R蛋白之可變表現。多發性骨髓瘤為第二大常見血液學惡性疾病，在所有癌症死亡中佔2%。MM為異質疾病且大部分由染色體易位(包括t(11; 14)、t(4; 14)、t(8;14)、del(13)及del(17))引起。因骨髓浸潤、骨破壞、腎衰竭、免疫缺乏及癌症診斷之社會心理負擔所致，受MM影響之患者可能遭受各種疾病相關之症狀。

**【0005】** 目前用於治療多發性骨髓瘤之療法通常係非治癒性的。對於許多患者而言，由於高齡、存在其他嚴重疾病或其他身體限制，因此幹細胞移植可能並非係一種選擇。化療僅能部分控制多發性骨髓瘤，且極少達到完全緩解。因此，需要新的用於多發性骨髓瘤，及用於其它漿細胞或B細胞相關疾病或病症的創新治療。

#### **【發明內容】**

**【0006】** 在第一態樣中，本文提供一種結合至B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其BCMA結合片段，其包含以下之重鏈CDR1、CDR2或CDR3序列：分別為SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9；分別為SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11及SEQ ID NO:12；分別為SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15；分別為SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:20；分別為SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22及SEQ ID NO:23；分別為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25及SEQ ID NO:26；分別為SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31；分別為SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33及SEQ ID NO:34；分別為SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36及SEQ ID NO:37；分別為SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:42；分別為SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44及SEQ ID NO:45；分別為SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47及SEQ ID

NO:48；分別為SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52及SEQ ID NO:53；分別為SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56；或分別為SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59。在特定實施例中，抗體另外包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2或CDR3序列。在另一特定實施例中，抗體另外包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

**【0007】** 在特定實施例中，本文提供一種結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段，其包含：輕鏈，該輕鏈包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2或CDR3序列；及以下之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列：分別為SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9；分別為SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11及SEQ ID NO:12；或分別為SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15。

**【0008】** 在另一特定實施例中，本文提供一種結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段，其包含：輕鏈，該輕鏈包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2或CDR3序列；及以下之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列：分別為SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:20；分別為SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22及SEQ ID NO:23；或分別為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25及SEQ ID NO:26。

**【0009】** 在另一特定實施例中，本文提供一種結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段，其包含：輕鏈，該輕鏈包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2或CDR3序列；及以下之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列：分別為SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30及

SEQ ID NO:31；分別為SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33及SEQ ID NO:34；或分別為SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36及SEQ ID NO:37。

**【0010】** 在另一特定實施例中，本文提供一種結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段，其包含：輕鏈，該輕鏈包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2或CDR3序列；及以下之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列：分別為SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:42；分別為SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44及SEQ ID NO:45；或分別為SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47及SEQ ID NO:48。

**【0011】** 在另一特定實施例中，本文提供一種結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段，其包含：輕鏈，該輕鏈包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2或CDR3序列；及以下之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列：分別為SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52及SEQ ID NO:53；分別為SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56；或分別為SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59。

**【0012】** 在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之另一更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含與SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致的輕鏈可變結構域胺基酸序列，及與SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致的重鏈可變結構域胺基酸序列。

**【0013】** 在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變結構域胺基

酸序列或與SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的輕鏈可變結構域胺基酸序列。在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之另一更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50之重鏈可變結構域胺基酸序列，或與SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的重鏈可變結構域胺基酸序列。在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之另一更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含與SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致的重鏈可變結構域胺基酸序列，及與SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致的重鏈可變結構域胺基酸序列。

**【0014】** 在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含輕鏈可變結構域胺基酸序列，其包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之胺基酸序列且與SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之其他更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:7-9、10-12或13-15之重鏈可變結構域胺基酸序列且與SEQ ID NO:6至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少

99%一致；抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:18-20、21-23或24-26之重鏈可變結構域胺基酸序列且與SEQ ID NO:17至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致；抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:29-31、32-34或35-37之重鏈可變結構域胺基酸序列且與SEQ ID NO:28至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致；抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:40-42、43-45或46-48之重鏈可變結構域胺基酸序列且與SEQ ID NO:39至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致；抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:51-53、54-56或57-59之重鏈可變結構域胺基酸序列且與SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。

**【0015】** 在本文所提供之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段中之任一者之特定實施例中，抗體為單株抗體、嵌合抗體、雙功能抗體、Fab片段、Fab'片段或F(ab')<sub>2</sub>片段、Fv、雙特異性抗體、雙特異性Fab<sub>2</sub>、雙特異性(mab)<sub>2</sub>、人類化抗體、人工生成之人類抗體、雙特異性T細胞接合子、雙特異性NK細胞接合子、單鏈抗體(例如，單鏈Fv片段或scFv)、三功能單抗(triomab)、具有共同輕鏈之柞白(kih) IgG、互換單抗(crossmab)、鄰Fab IgG、DVD-Ig、二合一IgG、IgG-scFv、sdFv<sub>2</sub>-Fc、雙奈米抗體、tandAb、雙親和力再靶向抗體(DART)、DART-Fc、scFv-HSA-scFv (其中HSA = 人類血清白蛋白)，或對接鎖定(DNL)-Fab<sub>3</sub>。在本文所提供之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段中之任一者之另一特定實施例中，該抗體或片段為抗體-藥物共軛物。

【0016】 在另一態樣中，本文提供多肽，其包含以下之重鏈 CDR1、CDR2或CDR3序列：分別為SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9；分別為SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11及SEQ ID NO:12；分別為SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15；分別為SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:20；分別為SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22及SEQ ID NO:23；分別為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25及SEQ ID NO:26；分別為SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31；分別為SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33及SEQ ID NO:34；分別為SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36及SEQ ID NO:37；分別為SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:42；分別為SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44及SEQ ID NO:45；分別為SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47及SEQ ID NO:48；分別為SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52及SEQ ID NO:53；分別為SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56；或分別為SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59。在另一實施例中，本文提供多肽，其包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。在本文所提供之任一多肽之特定實施例中，多肽另外包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2或CDR3序列。在本文所提供之任一多肽之特定實施例中，多肽另外包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2或CDR3序列。本文進一步提供包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變序列之多肽。本文進一步提供包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50之重鏈可變序列之多肽。

**【0017】** 在另一態樣中，本文提供一種組合物，其包含本文所提供之抗體、其結合片段或多肽中之任一者。在特定實施例中，組合物為醫藥組合物。在其他特定實施例中，組合物經調配用於靜脈內、動脈內、肌內、皮內、皮下、硬膜內、鞘內或腹膜內遞送。

**【0018】** 在另一態樣中，本文提供編碼本文所提供之抗體、抗體片段或多肽中之任一者的聚核苷酸。在一個實施例中，本文提供編碼抗BCMA抗體、BCMA結合抗體片段或多肽之聚核苷酸，其包含以下之重鏈CDR1、CDR2或CDR3序列：分別為SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9；分別為SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11及SEQ ID NO:12；分別為SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15；分別為SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:20；分別為SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22及SEQ ID NO:23；分別為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25及SEQ ID NO:26；分別為SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31；分別為SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33及SEQ ID NO:34；分別為SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36及SEQ ID NO:37；分別為SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:42；分別為SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44及SEQ ID NO:45；分別為SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47及SEQ ID NO:48；分別為SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52及SEQ ID NO:53；分別為SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56；或分別為SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59。在本文所提供之任一聚核苷酸之更特定實施例中，聚核苷酸包含SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:60之核苷酸序列。在另一實施例中，本文提供編碼抗BCMA抗體、

BCMA結合抗體片段或多肽之聚核苷酸，其包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2或CDR3序列。在另一實施例中，本文提供編碼抗BCMA抗體、BCMA結合抗體片段或多肽之聚核苷酸，其包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變序列。在另一實施例中，本文提供編碼抗BCMA抗體、BCMA結合抗體片段或多肽之聚核苷酸，其包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50之重鏈可變序列。在特定實施例中，本文提供編碼抗BCMA抗體、BCMA結合抗體片段或多肽之聚核苷酸，其包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變序列及SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50之重鏈可變序列。

**【0019】** 在另一態樣中，本文提供包含本文所提供之聚核苷酸之多核苷酸載體。在特定實施例中，載體為表現載體。在另一特定實施例中，載體為反轉錄病毒載體或慢病毒載體。

**【0020】** 在另一態樣中，本文提供一種細胞，其包含本文所提供之聚核苷酸中之任一者或表現本文所提供之抗BCMA抗體、其BCMA結合片段或多肽中之任一者。在特定實施例中，細胞包含本文所提供之載體中之任一者。

**【0021】** 在另一態樣中，本文提供一種產生多肽之方法，其包含：使本文所提供之細胞中之任一者表現本文所提供之聚核苷酸從而產生該多肽；及分離該多肽。本文進一步提供一種產生抗BCMA抗體或其BCMA結合片段之方法，其包含：使本文所提供之細胞中之任一者表現本文所提供之聚核苷酸從而產生該抗體或其片段；及分離該抗體或其片段。

**【0022】** 在另一態樣中，本文提供一種耗盡有需要之患者的BCMA

表現細胞的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本文所提供之抗BCMA抗體、其BCMA結合片段或多肽中之任一者。本文進一步提供一種耗盡有需要之患者的BCMA表現細胞的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本文所提供之抗BCMA抗體、其BCMA結合片段或多肽中之任一者。本文進一步提供一種治療有需要之患者的由BCMA表現細胞(例如BCMA表現漿細胞)所致之病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本文所提供之抗BCMA抗體、其BCMA結合片段或多肽。本文進一步提供一種治療有需要之患者的與BCMA表現相關之B細胞相關病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本文所提供之抗BCMA抗體、其BCMA結合片段或多肽中之任一者。在特定實施例中，B細胞相關病症為多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、漿細胞瘤(plasmacytoma)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma)、濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、小無裂細胞淋巴瘤(small non-cleaved cell lymphoma)、地方性伯基特氏淋巴瘤(endemic Burkitt's lymphoma)、偶發性伯基特氏淋巴瘤(sporadic Burkitt's lymphoma)、邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma)、結外黏膜相關淋巴組織淋巴瘤(extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)、結節單核細胞樣B細胞淋巴瘤(nodal monocytoid B cell lymphoma)、脾淋巴瘤(splenic lymphoma)、套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、大細胞淋巴瘤(large cell lymphoma)、彌漫性混合細胞淋巴瘤(diffuse mixed cell lymphoma)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、惰性淋巴瘤(indolent lymphoma)、淋巴漿細胞淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma)、免疫母細胞淋巴瘤(immunoblastic lymphoma)、原發性縱隔B細胞淋巴瘤

(primary mediastinal B cell lymphoma)、肺B細胞血管中心性淋巴瘤(pulmonary B cell angiocentric lymphoma)、小淋巴球性淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma)、慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia)、惡性潛能未定型B細胞增殖、淋巴瘤樣肉芽腫(lymphomatoid granulomatosis)、移植後淋巴增生病症、免疫調節失調症(immunoregulatory disorder)、類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)、重症肌無力(myasthenia gravis)、特發性血小板減少性紫斑(idiopathic thrombocytopenia purpura)、抗磷脂症候群、卻格司氏病(Chagas disease)、格雷氏病(Grave's disease)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、結節性多動脈炎(poly-arteritis nodosa)、休格連氏症候群(Sjogren syndrome)、尋常天庖瘡(pemphigus vulgaris)、硬皮病(scleroderma)、多發性硬化(multiple sclerosis)、抗磷脂症候群、ANCA相關脈管炎、古德巴士德氏病(Goodpasture's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、自體免疫溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia)、全身性紅斑性狼瘡症(systemic lupus erythematosus)、快速進行性絲球體腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis)、重鏈病(heavy-chain disease)、原發性或免疫細胞相關澱粉樣變性病、皮膚性紅斑狼瘡(cutaneous lupus erythematosus)、意義未定型單株球蛋白症或神經膠母細胞瘤(glioblastoma)。

【0023】 在另一態樣中，本文提供嵌合抗原受體(CAR)，其包含本文所提供之重鏈或輕鏈CDR序列中之任一者，或本文所提供之重鏈或輕鏈可變序列中之任一者。在一個實施例中，CAR包含細胞外BCMA結合域中之該重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及/或該輕鏈CDR1、CDR2及

CDR3序列。在另一實施例中，CAR包含細胞外BCMA結合域中之該輕鏈序列及/或該重鏈序列。在另一實施例中，CAR包含或另外包含跨膜結構域、初級信號傳導結構域及/或協同刺激結構域中之一或多者。本文進一步提供表現本文所提供之CAR中之任一者的細胞，例如免疫細胞。在更特定實施例中，細胞為T細胞、自然殺手細胞(NK細胞)或自然殺手T細胞(NKT細胞)。本文進一步提供一種耗盡有需要之患者的BCMA表現細胞(例如漿細胞)的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本文所提供之表現抗BCMA CAR的細胞。一種治療有需要之患者的與BCMA表現相關之B細胞相關病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之如技術方案49至52中任一項之細胞。在涉及表現本文所提供之抗BCMA CAR之細胞之方法中之任一者的特定實施例中，B細胞相關病症為多發性骨髓瘤、漿細胞瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、小無裂細胞淋巴瘤、地方性伯基特氏淋巴瘤、偶發性伯基特氏淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、結外黏膜相關淋巴組織淋巴瘤、結節單核細胞樣B細胞淋巴瘤、脾淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、大細胞淋巴瘤、彌漫性混合細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、惰性淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、免疫母細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤、肺B細胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、惡性潛能未定型B細胞增殖、淋巴瘤樣肉芽腫、移植後淋巴增生病症、免疫調節失調症、類風濕性關節炎、重症肌無力、特發性血小板減少性紫斑、抗磷脂症候群、卻格司氏病、格雷氏病、韋格納氏肉芽腫病、結節性多動脈炎、休格連氏症候群、尋常天庖瘡、硬皮病、多發性硬化、抗磷脂症候群、ANCA相關脈管炎、古德巴士德氏病、川崎病、自體免疫溶血性貧血、全身性紅斑性狼瘡症、快速進行

性絲球體腎炎、重鏈病、原發性或免疫細胞相關澱粉樣變性病、皮膚性紅斑狼瘡、意義未定型單株球蛋白症或神經膠母細胞瘤。

#### 【圖式簡單說明】

【0024】 圖1為親合力結合(1A)及非親合力結合(1B)之示意性說明。

【0025】 圖2表示示出人類IgG抗體320262、319966、320111、319883及320199結合表現人類BCMA之C6細胞的直方圖。

【0026】 圖3示出表明人類IgG抗體320262、319966、320111、319883及320199不結合表現TNF受體家族成員TNFRSF12A之Hek293細胞的直方圖。

【0027】 圖4呈現記錄人類IgG抗體320262、319966、320111、319883及320199結合內源性表現BCMA之NCIH929人類多發性骨髓瘤細胞的直方圖。

【0028】 圖5呈現將人類IgG抗體320262、319966、320111、319883及320199結合至BCMA陽性U266B1及KMS12BM人類多發性骨髓瘤細胞之劑量反應曲線。圖5亦呈現描繪TNF受體家庭成員BCMA、TACI及BAFF在利用市售抗體之OPM2及NUDHL1細胞中之表現圖譜的條形圖。最後，圖式說明320111及320262結合至BCMA<sup>+</sup>/TACI<sup>-</sup>/BAFFR<sup>-</sup> OPM2而非BCMA<sup>-</sup>/TACI<sup>+</sup>/BAFFR<sup>+</sup> NUDHL1細胞之劑量反應曲線。

#### 【實施方式】

序列表

【0029】 本申請案含有序列表，該序列表已以ASCH格式以電子方式提交且以全文引用之方式併入本文中。2019年2月13日創建之該ASCII

複本名稱為298068-00272\_SL.txt且大小為26,248個位元組。

**【0030】** 本文提供包含特異性CDR1、CDR2及CDR3序列之多肽(例如BCMA結合多肽)，及BCMA結合抗體、抗體片段，以及包含此類CDR1、CDR2及CDR3序列之多肽。本文亦提供使用此類抗體、抗體片段及多肽用於治療性用途，例如用於治療患有漿細胞相關疾病或病症或B細胞相關疾病或病症的個體的方法。

**【0031】** 如本文所使用，「CDR」意謂互補決定區，抗體重鏈或輕鏈之特異性序列，其調節抗體與抗體所引向之抗原或抗原決定基之間的結合；在免疫球蛋白之V區結構域內之抗體的胺基酸殘基(通常為具有極端序列變化性之三個或四個短區)，其形成抗原結合位點且為抗原特異性之主要決定子。CDR之序列可藉由以下判定或編號：例如，Kabat系統(參見Kabat等人，1983. *Sequence of Proteins of Immunological Interest*. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland)；Chothia系統(參見Chothia及Lesk, 「Canonical Structures for the Hypervariable Regions of Immunoglobulins」, *J. Mol. Biol.* 196, 901-917 (1987))；或IMGT系統(參見Lefranc等人，「IMGT Unique Numbering for Immunoglobulin and Cell Receptor Variable Domains and Ig superfamily V-like domains」, *Dev. Comp. Immunol.* 27, 55-77 (2003))。亦參見Abhinandan及Martin, 「Analysis and Improvements to Kabat and Structurally Correct Numbering of Antibody Variable Domains」, *Mol. Immunol.* 45:3832 (2008)。

## 6.1 多肽

**【0032】** 本文提供包含特異性重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列之多

肽。在特定實施例中，此類多肽能夠單獨地抑或與包含特異性輕鏈 CDR1、CDR2及CDR3序列組合而結合BCMA。

**【0033】** 在第一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11及SEQ ID NO:12之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。在此等實施例中之任一者的特定實施例中，多肽包含SEQ ID NO:2之重鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者的特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:6之重鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者的另一特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:6之重鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0034】** 在另一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:20之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之多肽。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22及SEQ ID NO:23之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25及SEQ ID NO:26之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，多肽包含SEQ ID NO:17之重鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:17之重鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者的另一特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:17之重鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0035】** 在另一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:29、

SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之多肽。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33及SEQ ID NO:34之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36及SEQ ID NO:37之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，多肽包含SEQ ID NO:28之重鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:28之重鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者之另一特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:28之重鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0036】** 在另一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:42之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之多肽。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44及SEQ ID NO:45之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47及SEQ ID NO:48之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，多肽包含SEQ ID NO:39之重鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:39之重鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者之另一特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:39之重鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0037】** 在另一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52及SEQ ID NO:53之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之多肽。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。本文進一步提供包含

分別為SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59之CDR1、CDR2及/或CDR3序列的多肽。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，多肽包含SEQ ID NO:50之重鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:50之重鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者之另一特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:50之重鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0038】** 本文亦提供包含特異性輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列之抗體。在特定實施例中，此類抗體能夠單獨地抑或與重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列組合而結合BCMA。在第一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變區序列之Fab片段。在另一特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0039】** 本文提供包含特異性重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列之抗體。在特定實施例中，此類多肽能夠單獨地抑或與包含特異性輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列組合而結合BCMA。

**【0040】** 在第一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11及SEQ ID NO:12之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體包

含SEQ ID NO:2之重鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:6之重鏈可變區序列之Fab片段。在另一特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:6之重鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0041】** 在另一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:20之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22及SEQ ID NO:23之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25及SEQ ID NO:26之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體包含SEQ ID NO:17之重鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:17之重鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者之另一特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:17之重鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0042】** 在另一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33及SEQ ID NO:34之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36及SEQ ID NO:37之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體包含SEQ ID NO:28之重鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:28之重鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者之另一特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:28

之重鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0043】** 在另一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:42之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44及SEQ ID NO:45之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47及SEQ ID NO:48之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體包含SEQ ID NO:39之重鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:39之重鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者之另一特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:39之重鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0044】** 在另一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52及SEQ ID NO:53之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。本文進一步提供包含分別為SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體包含SEQ ID NO:50之重鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:50之重鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者之另一特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:50之重鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0045】** 本文亦提供包含特異性輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列之多肽。在特定實施例中，此類多肽能夠單獨地抑或與包含特異性CDR1、

CDR2及CDR3序列組合而結合BCMA。在第一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之多肽。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，多肽包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者之另一特定實施例中，多肽為包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0046】** 本文亦提供包含特異性輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列之抗體。在第一實施例中，本文提供包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2及/或CDR3序列之抗體。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變區序列。在此等實施例中之任一者之特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變區序列之Fab片段。在此等實施例中之任一者之另一特定實施例中，抗體為包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變區序列之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0047】** 在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含與SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之輕鏈可變結構域胺基酸序列及與SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之重鏈可變結構域胺基酸序列。

**【0048】** 在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變結構域胺基

酸序列或與SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致之輕鏈可變結構域胺基酸序列。在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之其他更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50之重鏈可變結構域胺基酸序列或與SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致之重鏈可變結構域胺基酸序列。在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之另一更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含與SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之輕鏈可變結構域胺基酸序列及與SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之重鏈可變結構域胺基酸序列。

**【0049】** 在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含輕鏈可變結構域胺基酸序列，其包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之胺基酸序列且與SEQ ID NO:1至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。在以上抗體或其BCMA結合片段中之任一者之其他更特定實施例中，抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:7-9、10-12或13-15之重鏈可變結構域胺基酸序列且與SEQ ID NO:6至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少

99%一致；抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:18-20、21-23或24-26之重鏈可變結構域胺基酸序列且與SEQ ID NO:17至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致；抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:29-31、32-34或35-37之重鏈可變結構域胺基酸序列且與SEQ ID NO:28至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致；抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:40-42、43-45或46-48之重鏈可變結構域胺基酸序列且與SEQ ID NO:39至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致；抗體或其BCMA結合片段包含SEQ ID NO:51-53、54-56或57-59之重鏈可變結構域胺基酸序列且與SEQ ID NO:50至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。

## 6.2 抗體

**【0050】** 本文進一步提供係或包含本文所提供之CDR序列或重鏈或輕鏈可變序列之抗體。

**【0051】** 如本文所使用之術語「抗體」意謂包含一個、兩個或三個輕鏈CDR及一個、兩個或三個重鏈CDR之抗原結合多肽之任何天然存在或人工構造之組態，其中多肽能夠結合至抗原。

**【0052】** 在某些實施例中，根據本發明之抗體為具有Fc部分或不含Fc部分之抗體。在某些實施例中，本文所提供之抗體為IgG抗體，例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體。在某些實施例中，抗體為IgA抗體、IgE抗體、IgD抗體或IgM抗體。在某些實施例中，抗體為單株抗體，例如單株IgG抗體。

【0053】 在一些實施例中，本文所提供之抗體中之任一者包含野生型人類IgG Fc區之Fc變異體，其中相比包含野生型IgG Fc區之抗體，該抗體展現出降低的與人類FcyRIIIA及/或FcyRIIA及/或FcyRI之親和力。

【0054】 在某些實施例中，該等抗體為人工生成之完全人類抗體，例如，由經遺傳修飾以產生人類抗體之小鼠或大鼠產生的抗體，例如OMNIRAT或OMNIMOUSE (Ligand Pharmaceuticals)。此類抗體不是天然存在的，但具有人類構架及恆定區。因為人類BCMA為自身抗原，故人體將不會產生對人類BCMA之抗體。人類抗BCMA抗體可為具有實質上對應於此項技術中已知之人類生殖系免疫球蛋白序列的可變及恆定區的彼等抗體，包括(例如) Kabat等人描述之彼等抗體。本發明之人類抗體可包括並非由例如CDR中且尤其係CDR3中之人類生殖系免疫球蛋白序列(例如，由無規或定點活體外突變誘發引或由活體內體細胞突變引入之突變)編碼之胺基酸殘基。本文所提供之人類抗BCMA抗體可具有經未由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基置換之至少一個、兩個、三個、四個、五個或更多個位置。

【0055】 在某些實施例中，本文所提供之抗體為單株抗體。如本文所使用之術語「單株抗體」係指一種自實質上同質之抗體群體獲得之抗體，亦即，構成該群體之個別抗體除可能的突變及/或可能少量存在之轉譯後修飾(例如，異構化、醯胺化)之外其餘相同。該術語可用於指代此類同質抗體群體。單株抗體針對單一抗原位點具有高度特異性。此外，與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體係針對抗原上之單個決定子。除了其特異性之外，單株抗體為有利的，因為其可藉由融合瘤培養合成，未受其他免疫球蛋白污染。修飾語

「單株」指示抗體之特徵為自實質上同質之抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生該抗體。舉例而言，如本文所提供之單株抗BCMA抗體可藉由首先由Kohler等人，*Nature*, 256:495 (1975)描述之融合瘤方法製得，或可藉由重組DNA方法(參見例如美國專利案第4,816,567號)製得。亦可使用例如Clackson等人，*Nature*, 352:624-628 (1991)及Marks等人，*J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991)中描述之技術自噬菌體抗體文庫分離「單株抗體」。

**【0056】** 在某些實施例中，本文所提供之抗體(例如單株抗體)為「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定物種或屬於特定抗體類別或子類別之抗體之對應序列一致或同源，而鏈之其餘部分與源自另一物種或屬於另一抗體類別或子類別之抗體以及此類抗體之片段之對應序列一致或同源。較佳地，此類嵌合抗體展現出(例如)結合至BCMA之所要生物活性(美國專利案第4,816,567號；Morrison等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))。在某些實施例中，本文所提供之嵌合抗體包括「靈長類化」抗體，其包含源自非人類靈長類動物(例如食蟹獼猴、猿等)之可變結構域抗原結合序列及人類恆定區序列。

**【0057】** 在某些實施例中，本文中之BCMA結合抗體係單價的。在其他實施例中，本文所提供之BCMA結合抗體係多價的，例如二價、三價或四價。在某些實施例中，本文所提供之BCMA結合抗體係單特異性的。在其他實施例中，本文所提供之BCMA結合抗體係多特異性的，例如雙特異性、三特異性等。在某些實施例中，本文所提供之多價BCMA結合抗體結合BCMA之兩個或更多個抗原決定基。

**【0058】** 在某些其他實施例中，本文所提供之抗體(例如單株抗體)

可為可使用此項技術中已知之重組DNA技術產生的人類化抗體。已描述多種用於製造嵌合抗體之方法。參見例如Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851 (1985)；Takeda等人，Nature 314:452 (1985), Cabilly等人，美國專利案第4,816,567號；Boss等人，美國專利案第4,816,397號；Tanaguchi等人，EP 0171496；EP 0173494、GB 2177096。

**【0059】** 在其他實施例中，本文所提供之抗體為雙特異性抗體；亦即，其靶向除BCMA之外的第二抗原。「雙特異性」或「雙功能」抗體或免疫球蛋白為具有兩個不同重鏈/輕鏈對及兩個不同結合位點之人工雜交抗體或免疫球蛋白。雙特異性抗體可藉由包括融合瘤融合或Fab'片段連接之多種方法來產生。參見例如Songsivilai及Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990)。熟習此項技術者已知之眾多方法可供用於獲得抗體或其抗原結合片段。舉例而言，抗體可使用重組DNA方法(參見例如美國專利案第4,816,567號)產生。最近已開發出廣泛多種重組雙特異性抗體型式(參見例如Kontermann RE, mAbs 4:2, (2012) 1-16)。在特定實施例中，抗體為雙功能抗體、雙特異性抗體、利用杵臼技術之雙特異性抗體、利用CrossMAB技術之雙特異性抗體(例如其中Fab片段中之一或多者之VL及VH或CH1及CL經交換)、雙特異性Fab2及/或雙特異性(mab)2或類似者。在特定實施例中，抗BCMA Fab構成CrossMAB技術。在另一特定實施例中，該第二抗原為CD19。

**【0060】** 在其他特定實施例中，抗體為雙特異性T細胞接合子。在更特定實施例中，T細胞接合子所靶向之第二抗原為CD3。在其他特定實施例中，抗體為雙特異性NK細胞接合子。在更特定實施例中，NK細胞接

合子所靶向之第二抗原為NKG2D。

**【0061】** 在某些實施例中，雙特異性抗體包含抗BCMA抗體之不超過兩個Fab片段及第二抗體之不超過一個Fab片段，例如，抗CD3抗體之不超過一個Fab片段(「2+1」)，其視情況具有不超過一個Fc部分。

**【0062】** 在其他實施例中，本文提供BCMA結合抗體片段，例如單鏈抗體、Fab片段或F'(ab)<sub>2</sub>片段。

**【0063】** 本文進一步提供呈其他組態之BCMA結合抗體，例如，該抗體為或包含triomab、具有共同輕鏈之kih IgG、CrossMAb (例如其中Fab片段中之一或多者之VL及VH或CH1及CL經交換)、鄰Fab IgG、DVD-Ig、二合一IgG、IgG-scFv、sdFv2-Fc、雙奈米抗體、tandAb、雙親和力再靶向抗體(DART) (例如經Creative Biolabs)、DART-Fc、scFv-HSA-scFv (其中HSA=人類血清白蛋白)、對接鎖定(DNL)-Fab3、ImmTAC、DAF、HSA主體、IgG-fynomer及ART-Ig。

### 6.3 抗體-藥物共軛物

**【0064】** 在另一態樣中，在某些實施例中，抗體或其BCMA結合片段中之每一者或任一者可與藥物(例如，毒素或毒性部分、蛋白質、多醣或小分子)共軛以形成抗體-藥物共軛物。在本發明之一個實施例中，藥物為(例如)以下中之一或多者：抗細胞凋亡劑、有絲分裂抑制劑、抗腫瘤抗生素、免疫調節劑、用於基因療法之核酸、烷化劑、抗血管生成劑、抗代謝物、含硼試劑、化學保護劑、激素劑、抗激素劑、皮質類固醇、光敏性治療劑、寡核苷酸、放射核種試劑、放射增敏劑、拓樸異構酶抑制劑及酪胺酸激酶抑制劑。在某些實施例中，有絲分裂抑制劑為海兔毒素(dolastatin)、奧瑞他汀(auristatin)、類美登素(maytansinoid)及植物生物

鹼(plant alkaloid)。在某些實施例中，藥物為海兔毒素、奧瑞他汀、類美登素及植物生物鹼。奧瑞他汀之實例為單甲基奧瑞他汀F (MMAF)或單甲基奧瑞他汀E (MMAE)。類美登素之實例包括(但不限於) DM1、DM2、DM3及DM4。在某些實施例中，抗腫瘤抗生素係選自由以下組成之群：放線菌素(actinomycine)、蒽環黴素(anthracycline)、卡奇黴素(calicheamicin)及倍癌黴素(duocarmycin)。在某些實施例中，放線菌素為吡咯并苯并二氮呋(PBD)。

**【0065】** 在藥物為類美登素之某些實施例中，類美登素為含硫醇之類美登素，其例如係根據美國專利6,333,410中所揭示之方法產生。在特定實施例中，類美登素為DM-1 (N2-去乙醯基-N2-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素)。DM-1的細胞毒性比美登素多3倍至10倍，且可藉由經由雙硫鍵將其鍵聯至如本文所提供之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段而轉化為前藥。某些此等共軛物(有時被稱作「腫瘤活化前藥」(TAP))在血流中無細胞毒性，因為其係在與靶細胞締合及內化後活化，從而釋放藥物。在其他特定實施例中，類美登素包含含有位阻硫醇鍵之側鏈，諸如但不限於以下類美登素：N2-去乙醯基-N2-(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素，其亦被稱作「DM3」，及N2-去乙醯基-N2-(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素，其亦被稱作「DM4」。DM4不同於DM1及DM3，係因為DM4在其 $\alpha$ C處承載甲基。在DM4經由連接子(特定而言(但不限於)包含雙硫鍵之連接子)連接至諸如nBT062之靶向劑時，其產生位阻。承載位阻硫醇基(具有一個或兩個取代基，特定而言烷基取代基，諸如DM4之甲基取代基)之廣泛多種類美登素揭示於美國專利申請公開案2004/0235840中，其以全文引用的方式併入本文中。可使用包含處於在效應子經由連接子連接至靶向

劑時產生位阻的位置之取代基(諸如烷基)之其他效應分子。在某些特定實施例中，此位阻誘導諸如游離藥物之烷化的化學修飾以增加其總體穩定性，其允許該藥物不僅誘導BCMA表現腫瘤細胞之細胞死亡或連續細胞週期停滯，而且視情況影響(例如)支援或保護腫瘤免於藥物的輔細胞(特定而言，腫瘤基質及腫瘤脈管之細胞)，且大體上不會表現BCMA以減輕或失去其支援或保護功能。DNA烷化劑亦可用作效應分子且包括(但不限於)CC-1065類似物或衍生物。CC-1065為自鏈黴菌(*Streptomyces zelensis*)培養物分離之強效抗腫瘤抗生素且已經證實為活體外特別具細胞毒性(美國專利4,169,888)。

**【0066】** 在某些其他特定實施例中，藥物為紫杉烷(taxane)，例如包含一個或多個硫醇基或二硫基之紫杉烷。紫杉烷抑制微管蛋白之解聚合，導致微管裝配速率增加及細胞死亡。可用於具有本文呈現之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段之抗體-藥物共軛物中之紫杉烷係例如揭示於美國專利6,436,931、6,340,701、6,706,708及美國專利公開案2004/0087649、2004/0024049及2003/0004210中。其他可使用之紫杉烷係例如揭示於美國專利第6,002,023號、第5,998,656號、第5,892,063號、第5,763,477號、第5,705,508號、第5,703,247號、第5,367,086號及第6,596,757號中。

**【0067】** 在某些實施例中，藥物為泊馬度胺(pomalidomide) (4-胺基-2-[(3RS)-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮)。在另一特定實施例中，藥物為沙立度胺(thalidomide) ((RS)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮)。在另一特定實施例中，藥物為來那度胺(lenalidomide) (3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-

二酮)。在另一特定實施例中，藥物為3-[4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯甲氧基)-1-側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基]-哌啶-2,6-二酮。在另一特定實施例中，根據本文所描述之方法使用之cereblon結合化合物為3-(4-((4-((4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苯甲氧基)-1-氧代異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮。參見例如關於此等化合物之揭示內容之美國專利申請公開案第2014/0162282號，其以全文引用的方式併入本文中。

**【0068】** 用於本文所提供之方法之化合物包括(但不限於)免疫調節化合物(Celgene公司)，即一組可適用於治療若干類型之人類疾病(包括某些癌症)的化合物。

**【0069】** 如本文所使用且除非另外指明，否則術語「免疫調節化合物」可涵蓋抑制LPS誘導之單核球TNF- $\alpha$ 、IL-1B、IL-12、IL-6、MIP-1 $\alpha$ 、MCP-1、GM-CSF、G-CSF及COX-2產生之某些有機小分子。此等化合物可以合成方式製備或可在市場上獲得。

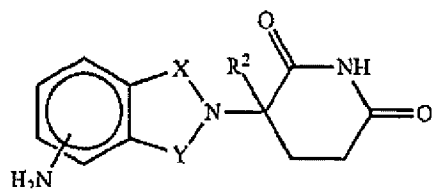
**【0070】** 在某些實施例中，藥物包括美國專利案第5,798,368號中所描述之經四取代之2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-氧異吡啶；1-側氧基及1,3-二側氧基-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)異吡啶(例如沙立度胺之4-甲基衍生物)、經取代之2-(2,6-二側哌啶-3-基)鄰苯二甲醯亞胺及經取代之2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶，其包括(但不限於)美國專利第5,635,517號、第6,281,230號、第6,316,471號、第6,403,613號、第6,476,052號及第6,555,554號；公開案第WO 02/059106號中所揭示之彼等者。本文中所鑑別之專利及專利申請案中之每一者的全文均以引用的方式併入。

**【0071】** 本文所揭示之各種化合物含有一個或多個對掌性中心，且可以對映異構體之外消旋混合物或非對映異構體之混合物之形式存在。因

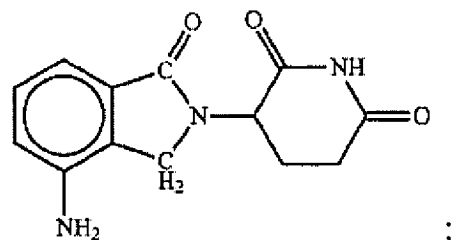
此，本文亦提供此類化合物之立體異構純形式之用途，以及彼等形式之混合物的用途。舉例而言，可使用包含特定免疫調節化合物之等量或不等量之對映異構體的混合物。此等異構體可經不對稱合成或使用標準技術(諸如對掌性管柱或對掌性解析劑)解析。參見例如Jacques, J.等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及 Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*第268頁(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind., 1972)。

【0072】 本文所提供之免疫調節化合物包括(但不限於)經苯并環中之胺基取代之1-側氧基及1,3二側氧基-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)異吲哚啉，如美國專利案第5,635,517號中所描述，其以引用之方式併入本文中。

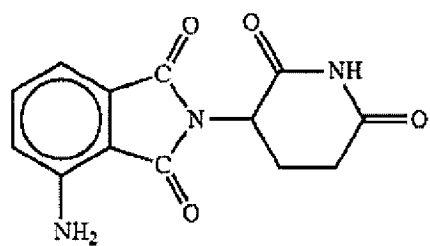
【0073】 此等化合物具有結構I：



其中X及Y中之一者為C=O，X及Y中之另一者為C=O或CH<sub>2</sub>，且R<sup>2</sup>為氫或低碳數烷基，特定而言甲基。特異性免疫調節化合物包括(但不限於)：

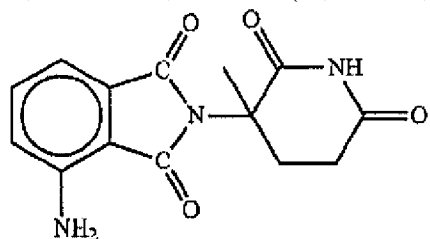


1-側氧基-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-胺基異吲哚啉



；及

1,3-二側氧基-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-胺基異吡啶

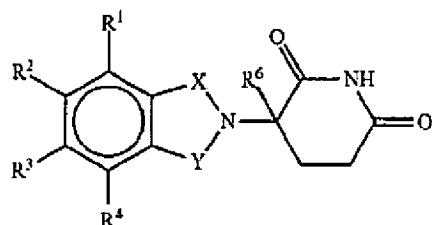


1,3-二側氧基-2-(3-甲基-2,6-二氧哌啶-3-基)-4-胺基異吡啶

及其光學純異構體。

【0074】 化合物可經由標準合成方法獲得(參見例如美國專利案第5,635,517號，其以引用之方式併入本文中)。化合物亦購自Celgene公司，Warren, N.J。

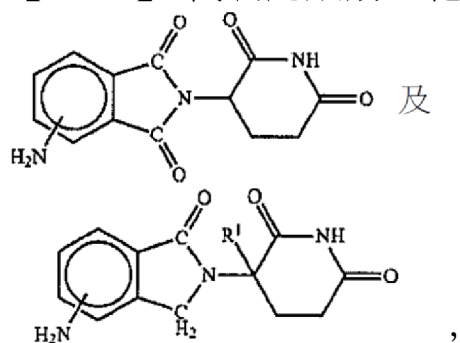
【0075】 適用於本文所描述之組合物之其他藥物屬於一類經取代之2-(2,6-二氧哌啶-3-基)鄰苯二甲醯亞胺及經取代之2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶，諸如美國專利案第6,281,230號、第6,316,471號、第6,335,349號及第6,476,052號及國際專利申請案第PCT/US97/13375號(國際公開案第WO 98/03502號)中所描述之彼等者，該等專利案中之每一者以引用之方式併入本文中。代表性化合物為下式化合物：



其中：X及Y中之一者為C=O且X及Y中之另一者為C=O或CH<sub>2</sub>；(i) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>中之每一者彼此獨立地為鹵基、具有1至4個碳原子之烷

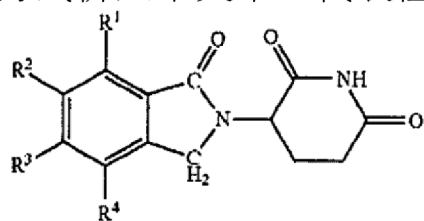
基或具有1至4個碳原子之烷氧基，或(ii)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中之一者為-- $NHR^5$ 且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中之剩餘各者為氫； $R^5$ 為氫或具有1至8個碳原子之烷基； $R^6$ 為氫、具有1至8個碳原子之烷基、苯甲基或鹵基；其限制條件為，若X及Y為C=O，則 $R^6$ 不為氫，且(i)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中之每一者為氟或(ii)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 或 $R^4$ 中之一者為胺基。

【0076】代表此類別之化合物為下式化合物：



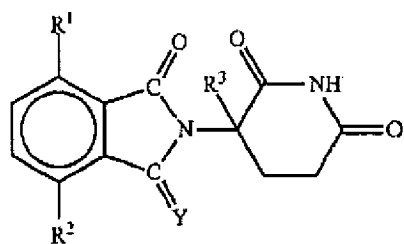
其中 $R^1$ 為氫或甲基。在單獨實施例中，本文提供此等化合物之對映異構純形式(例如光學純(R)或(S)對映異構體)的用途。

【0077】其他特異性免疫調節化合物為美國專利案第5,798,368號中所描述之經四取代之2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-氧代異吡啶啉，該專利以引用之方式併入本文中。代表性化合物為下式化合物：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中之每一者彼此獨立地為鹵基、具有1至4個碳原子之烷基或具有1至4個碳原子之烷氧基。

【0078】其他特異性免疫調節化合物為美國專利案第6,403,613號中所揭示之1-側氧基及1,3-二側氧基-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)異吡啶啉，該專利以引用之方式併入本文中。代表性化合物為下式化合物：



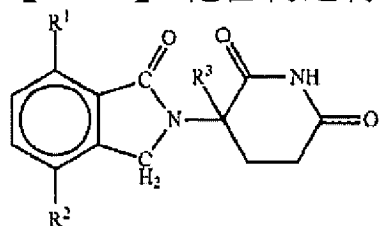
其中

Y為氧或H<sub>2</sub>，

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之第一者為鹵基、烷基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、氰基或胺甲醯基，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之第二者獨立於第一者為氫、鹵基、烷基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、氰基或胺甲醯基，及

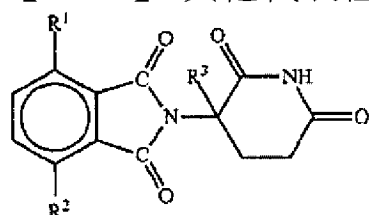
R<sup>3</sup>為氫、烷基或苯甲基。

【0079】 化合物之特定實例為下式化合物：



其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之第一者為鹵基、具有1至4個碳原子之烷基、具有1至4個碳原子之烷氧基、其中每一烷基具有1至4個碳原子之二烷胺基、氰基或胺甲醯基；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之第二者獨立於第一者為氫、鹵基、具有1至4個碳原子之烷基、具有1至4個碳原子之烷氧基、其中烷基具有1至4個碳原子之烷胺基、其中每一烷基具有1至4個碳原子之二烷胺基、氰基或胺甲醯基；且R<sup>3</sup>為氫、具有1至4個碳原子之烷基或苯甲基。特定實例包括(但不限於) 1-側氧基-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-甲基異吡啶。

【0080】 其他代表性化合物為下式化合物：





$-C(O)-(CH_2)_n-NR^bR^c$ ，其中 $R^b$ 及 $R^c$ 各獨立地為氫；

視情況經一或多個鹵基取代之 $(C_1-C_6)$ 烷基；

視情況經一或多個鹵基取代之 $(C_1-C_6)$ 烷氧基；或

6員至10員芳基，其視情況經以下中之一或多者取代：鹵基；

自身視情況經一或多個鹵基取代之 $(C_1-C_6)$ 烷基；或

自身視情況經一或多個鹵基取代之 $(C_1-C_6)$ 烷氧基；

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 烷基；或

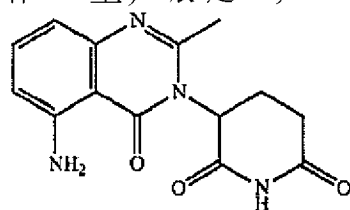
$-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(6員至10員芳基)$ ；

$R^2$ 為：氫； $-(CH_2)_nOH$ ；苯基； $-O-(C_1-C_6)$ 烷基；或視情況經一或多個鹵基取代之 $(C_1-C_6)$ 烷基；

$R_3$ 為：氫；或視情況經一或多個鹵基取代之 $(C_1-C_6)$ 烷基；及

$n$ 為0、1或2。

**【0082】** 特定實例包括(但不限於) 3-(5-胺基-2-甲基-4-側氧基-4H-喹啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(「化合物A」)，其具有以下結構：

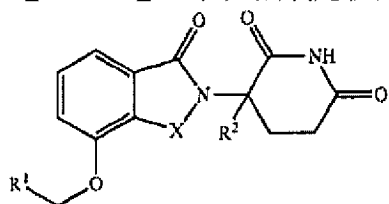


或其對映異構體或對映異構體之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、共晶體、籠形物或多晶型物。

**【0083】** 化合物A可根據本文所提供之實例中所描述或如美國專利案第7,635,700號中所描述之方法製備，該美國專利之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。化合物亦可根據對熟習此項技術者顯而易見之其他方法基於本文之教示而合成。在某些實施例中，化合物A處於2011年3月11日提交之美國臨時專利申請案第61/451,806號中所描述之結晶形態，該

專利申請案以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，化合物A之鹽酸鹽用於本文所提供之方法中。使用化合物A治療、預防及/或管理癌症及其他疾病之方法描述於美國專利案第8,802,685號中，其以全文引用的方式併入本文中。

【0084】 本文所提供之其他特異性化合物為下式化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

X為C=O或CH<sub>2</sub>；

R<sup>1</sup>為Y-R<sub>3</sub>；

R<sup>2</sup>為H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

Y為：6員至10員芳基、雜芳基或雜環，其各者可視情況經一或多個鹵素取代；或鍵；

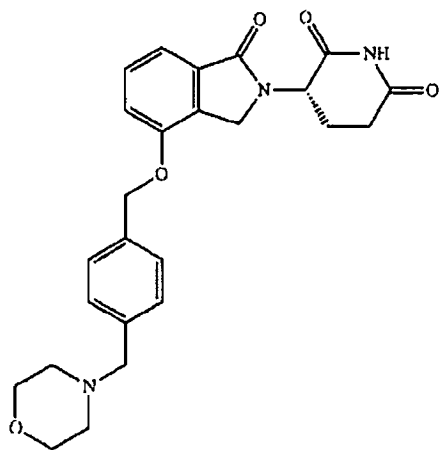
R<sup>3</sup>為：-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-芳基，其中該芳基視情況經以下中之一或多者取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其自身視情況經一或多個鹵素取代；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基，其自身視情況經一或多個鹵素取代；側氧基；胺基；羧基；氰基；羥基；鹵素；氬；6員至10員芳基或雜芳基，其視情況經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或鹵素中之一或多者取代；-CONH<sub>2</sub>；或-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中該烷基可視情況經一或多個鹵素取代；

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-雜環、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-雜環或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-雜環，其中該雜環視情況經以下中之一或多者取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其自身視情況經一或多個鹵素取代；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基，其自身視情況經一或多個鹵素取代；側氧基；

胺基；羧基；氰基；羥基；鹵素；氬；6員至10員芳基或雜芳基，其視情況經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或鹵素中之一或多者取代；-CONH<sub>2</sub>；或-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中該烷基可視情況經一或多個鹵素取代；或

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-雜芳基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-雜芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-雜芳基，其中該雜芳基視情況經以下中之一或多者取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其自身視情況經一或多個鹵素取代；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基，其自身視情況經一或多個鹵素取代；側氧基；胺基；羧基；氰基；羥基；鹵素；氬；6員至10員芳基或雜芳基，其視情況經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或鹵素中之一或多者取代；-CONH<sub>2</sub>；或-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中該烷基可視情況經一或多個鹵素取代；且n 為0、1、2或3。

**【0085】** 特定實例包括(但不限於) 3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苯基)氧基)-1-氧代異吡啶啉-2-基)哌啶-2,- 6-二酮。在一個實施例中，化合物為3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苯基)氧基)-1-氧代異吡啶啉-2-基)哌啶-2,- 6-二酮(「化合物B」)之(S)立體異構體，其例如用於本文所描述之方法中。外消旋3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苯基)氧基)-1-氧代異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮及其製備方法已經報告於美國專利公開案第2011/0196150號中，其以全文引用的方式併入本文中。化合物B具有以下結構：



所有所描述之化合物可購得或可根據本文所揭示之專利或專利公開案中描述之方法製備。此外，光學純化合物可不對稱合成或使用已知之解析劑或對掌性管柱以及其他標準合成有機化學技術解析。關於免疫調節化合物、其製備及用途之其他資訊可見於例如美國專利申請公開案第US20060188475號、第US20060205787號及第US20070049618號中，其各者以全文引用的方式併入本文中。

**【0086】** 若所描繪結構與該結構之名稱之間存在不一致，則以所描繪結構為準。另外，若結構或結構之一部分的立體化學性未用例如粗體或虛線指示，則該結構或該結構之一部分應解釋為涵蓋其所有立體異構體。

#### 6.4 嵌合抗原受體

**【0087】** 在某些實施例中，抗BCMA抗體或其BCMA結合部分中之任一者(例如)作為BCMA靶向結構域或作為BCMA靶向結構域之部分而併入至嵌合抗原受體中。在特定實施例中，CAR包含如本文所提供之BCMA結合抗體片段，例如單鏈Fv片段或Fab片段。

**【0088】** 在某些實施例中，嵌合抗原受體(CAR)為人工膜結合蛋白質，其將T淋巴球或自然殺手(NK)細胞導向至抗原(例如BCMA)且刺激T淋巴球或NK細胞殺滅顯示抗原(例如BCMA)之細胞。參見例如Eshhar之美國專利案第7,741,465號。在最低限度下，本文所提供之CAR包含結合至BCMA之細胞外結構域；跨膜結構域；及將初級活化信號傳輸至免疫細胞之細胞內(細胞質)信號傳導結構域。在滿足所有其他條件的情況下，當CAR表現於例如T淋巴球之表面上且CAR之細胞外結構域結合至BCMA時，細胞內信號傳導結構域傳輸信號至T淋巴球以便進行活化及/或增殖，且若BCMA呈現於細胞表面上，則殺滅表現BCMA之細胞。

【0089】 由於T淋巴球需要至少兩個信號(初級活化信號及協同刺激信號)以便進行完全活化，CAR通常亦包含協同刺激結構域，以使得細胞外結構域與細胞表面上之BCMA之結合導致初級活化信號及協同刺激信號兩者之傳輸。

【0090】 在某些實施例中，CAR之細胞內結構域為或包含由T淋巴球表現之蛋白質的細胞內結構域或基元且觸發該等T淋巴球之活化及/或增殖。此類結構域或基元能夠傳輸初級抗原結合信號，其對於回應於抗原與CAR之細胞外部分的結合而活化T淋巴球係必要的。通常，此結構域或基元包含或為ITAM (基於免疫受體酪胺酸之活化基元)。適用於CAR之含ITAM多肽包括例如 $\zeta$  CD3鏈(CD3 $\zeta$ )或其含ITAM部分。在特定實施例中，細胞內結構域為CD3 $\zeta$ 細胞內信號傳導結構域。在其他特定實施例中，細胞內結構域來自淋巴球受體鏈、TCR/CD3複合蛋白質、Fc受體次單位或IL-2受體次單位。在某些實施例中，初級信號傳導結構域為或包含來自TCR $\zeta$ 、FcR $\gamma$ 、FcR $\beta$ 、CD3 $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 、CD3 $\epsilon$ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278、Fc $\epsilon$ RI、DAP10、DAP12或CD66d之信號傳導結構域。

【0091】 在某些實施例中，CAR另外包含(例如)作為多肽之細胞內結構域之部分的一或多個協同刺激結構域或基元。該一或多個協同刺激結構域或基元可為或包含協同刺激CD27多肽序列、協同刺激CD28多肽序列、協同刺激OX40 (CD134)多肽序列、協同刺激4-1BB (CD137)多肽序列或協同刺激誘導性T細胞協同刺激(ICOS)多肽序列或其他協同刺激結構域或基元中之一或多者。在某些其他實施例中，協同刺激結構域為或包含功能性信號傳導結構域，其源自以下中之一或多者：MHC I類分子、TNF受體蛋白質、免疫球蛋白樣蛋白質、細胞介素受體、整合素、信號傳導淋

巴球性活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、鐳配體受體、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、IL2R $\beta$ 、IL2R $\gamma$ 、IL7R $\alpha$ 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76或PAG/Cbp。

**【0092】** 跨膜區可為可併入至功能性CAR中之任何跨膜區，通常為來自CD4或CD8分子之跨膜區。在某些實施例中，CAR之跨膜結構域來自一般將抑制性信號傳輸至此類免疫系統細胞之免疫系統蛋白，例如來自CTLA4 (細胞毒性T淋巴球抗原4或細胞毒性T淋巴球相關蛋白4)或PD-1 (計劃性死亡-1)之跨膜結構域。

**【0093】** 在某些實施例中，本文所提供之包含複數個細胞死亡勝肽之T淋巴球中之任一者包含來自CTLA4或PD-1 (計劃性細胞死亡1)之跨膜結構域。在特定實施例中，在該多肽結合至該抗原時，表現該多肽或本文所描述之此類多肽中之任一者的T淋巴球經活化或刺激以增殖。在特定實

施例中，在表現於T淋巴球之表面上時，多肽導向T淋巴球以殺滅表現該抗原之細胞。

**【0094】** 在本文中之多肽中之任一者的其中多肽之跨膜結構域來自CTLA4的特定實施例中，CTLA4跨膜結構域來自哺乳動物(例如人類、靈長類動物或嚙齒動物) CTLA4，例如鼠類CTLA4。較佳地，跨膜結構域不包含來自細胞內結構域、細胞外結構域、或CTLA4或PD-1之細胞內或細胞外結構域之胺基酸。CTLA4或PD-1跨膜結構域序列之特定非限制性實例提供於下。

**【0095】** 在特定實施例中，CTLA4跨膜結構域為由人類CTLA4基因之外顯子3編碼之多肽序列。在另一特定實施例中，CTLA4跨膜結構域為 或 包 含 胺 基 酸 序 列 PEPCPDSDFLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVSLSKM (呈三字碼，Pro-Glu-Pro-Cys-Pro-Asp-Ser-Asp-Phe-Leu-Leu-Trp-Ile-Leu-Ala-Ala-Val-Ser-Ser-Gly-Leu-Phe-Phe-Tyr-Ser-Phe-Leu-Leu-Thr-Ala-Val-Ser-Leu-Ser-Lys-Met) (SEQ ID NO:61)。在另一特定實施例中，CTLA4跨膜結構域為或包含由GenBank寄存編號NM\_005214.4之核苷酸610-722編碼之多肽序列。在另一特定實施例中，CTLA4跨膜結構域為或包含胺基酸序列 PDSDFLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVSL (呈三字碼，Pro-Asp-Ser-Asp-Phe-Leu-Leu-Trp-Ile-Leu-Ala-Ala-Val-Ser-Ser-Gly-Leu-Phe-Phe-Tyr-Ser-Phe-Leu-Leu-Thr-Ala-Val-Ser-Leu) (SEQ ID NO:62)。在另一特定實施例中，CTLA4跨膜結構域為或包含由GenBank寄存編號NM\_005214.4之核苷酸636-699編碼之多肽序列。在另一特定實施例中，CTLA4跨膜結構域為或包含胺基酸序列FLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAV (呈三字碼，

Phe-Leu-Leu-Trp-Ile-Leu-Ala-Ala-Val-Ser-Ser-Gly-Leu-Phe-Phe-Tyr-Ser-Phe-Leu-Leu-Thr-Ala-Val) (SEQ ID NO:63)。參見例如Ensembl蛋白參考號ENSP00000303939.3。在另一特定實施例中，CTLA4跨膜結構域為或包含多肽序列FLLWILAAVSSGLFFYSFLLT (三字碼，Phe-Leu-Leu-Trp-Ile-Leu-Ala-Ala-Val-Ser-Ser-Gly-Leu-Phe-Phe-Tyr-Ser-Phe-Leu-Leu-Thr) (SEQ ID NO:64)，參見例如UNIPROT寄存編號P16410。在另一特定實施例中，CTLA4跨膜結構域為或包含多肽序列FLLWILVAVSLGLFFYSFLVSAVSL (呈三字碼，Phe-Leu-Leu-Trp-Ile-Leu-Val-Ala-Val-Ser-Leu-Gly-Leu-Phe-Phe-Tyr-Ser-Phe-Leu-Val-Ser-Ala-Val-Ser-Leu-Ser) (SEQ ID NO:65)。參見例如Shin等人，Blood 119:5678-5687 (2012)。在另一特定實施例中，PD-1跨膜結構域為或包含胺基酸序列TLVVGVVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRAA (呈三字碼，Thr-Leu-Val-Val-Gly-Val-Val-Gly-Gly-Leu-Leu-Gly-Ser-Leu-Val-Leu-Leu-Val-Trp-Val-Leu-Ala-Val-Ile-Cys-Ser-Arg-Ala-Ala) (SEQ ID NO:66)。參見Finger等人，Gene 197(1-2):177-187 (1997)。在另一特定實施例中，PD-1跨膜結構域為或包含胺基酸序列VGVVGGLLGSLVLLVWVLAVI (呈三字碼，Val-Gly-Val-Val-Gly-Gly-Leu-Leu-Gly-Ser-Leu-Val-Leu-Leu-Val-Trp-Val-Leu-Ala-Val-Ile) (SEQ ID NO:67)。參見例如UNIPROT寄存編號Q15116。在另一特定實施例中，PD-1跨膜結構域為或包含胺基酸序列FQTLVVGVVGGLLGSLVLLVWVLAVI (呈三字碼，Phe-Glu-Thr-Leu-Val-Val-Gly-Val-Val-Gly-Gly-Leu-Leu-Gly-Ser-Leu-Val-Leu-Leu-Val-Trp-Val-Leu-Ala-Val-Ile) (SEQ ID NO:68)。參見例如Genbank寄存編號

NM\_005018.2。

**【0096】** 在某些實施例中，編碼本文所揭示之跨膜多肽中之一者的核苷酸序列包含編碼揭示於SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67或SEQ ID NO:68中之胺基酸序列中之任一者的核苷酸序列。在另一特定實施例中，PD-1跨膜結構域為或包含揭示於SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67或SEQ ID NO:68中之至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21個連續胺基酸。在某些實施例中，編碼本文所揭示之多肽中之一者的核苷酸序列包含編碼揭示於SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67或SEQ ID NO:68中之至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或21個連續胺基酸的核苷酸序列。在構築多肽(例如CAR)時，在某些實施例中，人類序列可與非人類序列組合。舉例而言，包含人類細胞外及細胞內結構域胺基酸序列之多肽(例如CAR)可包含來自非人類物種之跨膜結構域；例如，可包含鼠類CTLA4跨膜結構域或鼠類PD-1跨膜結構域。在更特定實施例中，多肽(例如CAR)包含細胞外及細胞內結構域之人類胺基酸序列，且包含具有SEQ ID NO:65之胺基酸序列或由該胺基酸序列組成之跨膜結構域。

## 6.5 醫藥組合物

**【0097】** 在另一態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含抗BCMA抗體或其BCMA結合片段中之任一者。在某些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受之媒劑。

【0098】 在某些實施例中，藉由將本發明之經純化黏合劑與醫藥學上可接受之媒劑(例如載劑或賦形劑)組合來製備本文所提供之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段之調配物以供儲存及使用。合適的醫藥學上可接受之媒劑包括(但不限於)無毒緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；鹽，諸如氯化鈉；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑，諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨、氯化六羥季銨、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、苜索氯銨(benzethonium chloride)、苯酚、丁醇或苯甲醇、對羥基苯甲酸烷基酯(諸如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇及間甲酚；低分子量多肽(例如低於約10個胺基酸殘基)；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；碳水化合物，諸如單糖、雙糖、葡糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物，諸如Zn-蛋白錯合物；及非離子界面活性劑，諸如TWEEN或聚乙二醇(PEG)。(參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第22版, 2012, Pharmaceutical Press, 倫敦)。

【0099】 本文所提供之醫藥組合物可經調配以用於以任何數目之方式投與以供局部或全身性治療。本文所提供之醫藥調配物可經調配以用於(例如)藉由表皮或經皮貼片、軟膏、乳液、乳膏或凝膠或以滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉末之形式局部投與；用於藉由吸入或吹入(包括藉由噴灑器)經肺投與，或氣管內或鼻內投與；或非經腸投藥，包括靜脈內、動脈內、瘤內、皮下、腹膜內、肌內(例如注射或灌注)或顱內(例如鞘內或室

內)投與。

**【0100】** 本文所呈現之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段之治療性調配物可呈單位劑型。此類調配物包括錠劑、丸劑、膠囊、粉末、顆粒、於水或非水介質中之溶液或懸浮液、或栓劑、或塑膠血袋或其類似者，其適合於(例如)單次劑量靜脈內或動脈內投與。

**【0101】** 在某些實施例中，本文呈現之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段包覆於微膠囊中。此類微膠囊例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備，例如分別在膠體藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或巨乳液中之羥基甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第22版, 2012, Pharmaceutical Press,倫敦中所描述。

**【0102】** 在某些實施例中，本文所提供之醫藥調配物包括如本文所提供之一或多個抗BCMA抗體或其BCMA結合片段，其與脂質體錯合。用於產生脂質體之方法為熟習此項技術者已知。舉例而言，某些脂質體可藉由反相蒸發，用包含膽鹼磷脂、膽固醇及PEG衍生之磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)之脂質組合物產生。脂質體經具有界定孔徑之過濾器擠出以產生具有所要直徑之脂質體。

## 6.6 聚核苷酸及產生多肽及抗體之方法

**【0103】** 在另一態樣中，本文提供編碼抗BCMA抗體或其BCMA結合片段中之任一者之聚核苷酸，例如聚核苷酸序列，包括重鏈或輕鏈及/或各者之CDR序列。在某些實施例中，本文提供聚核苷酸，包含編碼特異性結合BCMA之多肽(或多肽之片段)之聚核苷酸。術語「編碼多肽之聚核苷酸」涵蓋僅包括多肽編碼序列的聚核苷酸以及包括其他編碼序列及/或

非編碼序列的聚核苷酸。舉例而言，在一些實施例中，本發明提供包含編碼對人類BCMA之抗體或編碼此類抗體之片段(例如包含BCMA結合位點之片段)之聚核苷酸序列的聚核苷酸。本發明之聚核苷酸可呈RNA形式或呈DNA形式。在特定實施例中，DNA可為(例如) cDNA、染色體組DNA及合成DNA；且可為雙股或單股的，且若為單股，則可為編碼股或非編碼(反義)股。

**【0104】** 在特定實施例中，本文所提供之聚核苷酸編碼抗體輕鏈可變區，該抗體輕鏈可變區包含SEQ ID NO:5之核苷酸序列，基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成。

**【0105】** 在其他特定實施例中，本文所提供之聚核苷酸編碼抗體重鏈可變區鏈，該抗體重鏈可變區鏈包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:60之核苷酸序列，基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成。

**【0106】** 在其他特定實施例中，本文所提供之聚核苷酸編碼包含SEQ ID NO:5之核苷酸序列、基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成之抗體輕鏈可變區，且編碼包含SEQ ID NO:16之核苷酸序列、基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成之抗體重鏈可變區鏈。在其他特定實施例中，本文所提供之聚核苷酸編碼包含SEQ ID NO:5之核苷酸序列、基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成之抗體輕鏈可變區，且編碼包含SEQ ID NO:27之核苷酸序列、基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成之抗體重鏈可變區鏈。在其他特定實施例中，本文所提供之聚核苷酸編碼包含SEQ ID NO:5之核苷酸序列、基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成之抗體輕鏈可變區，且編碼包含

SEQ ID NO:38之核苷酸序列、基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成之抗體重鏈可變區鏈。在其他特定實施例中，本文所提供之聚核苷酸編碼包含SEQ ID NO:5之核苷酸序列、基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成之抗體輕鏈可變區，且編碼包含SEQ ID NO:49之核苷酸序列、基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成之抗體重鏈可變區鏈。在其他特定實施例中，本文所提供之聚核苷酸編碼包含SEQ ID NO:5之核苷酸序列、基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成之抗體輕鏈可變區，且編碼包含SEQ ID NO:60之核苷酸序列、基本上由該核苷酸序列組成或由該核苷酸序列組成之抗體重鏈可變區鏈。

**【0107】** 本文所提供之聚核苷酸中之任一者可包含於聚核苷酸載體內及/或由聚核苷酸載體表現。在某些實施例中，載體包含於宿主細胞內。在經本文所提供之載體轉型或轉染後，此類宿主細胞表現或能夠表現本文所提供之BCMA抗體編碼聚核苷酸序列。在某些實施例中，本文所提供之聚核苷酸以操作方式與載體中之一或多個控制序列連接以有利於BCMA結合抗體之表現。

**【0108】** 如本文所使用之術語「載體」意謂用作媒劑以將遺傳物質轉移至細胞中的核酸分子，且涵蓋(但不限於)質體、病毒基因組(包括複製缺陷型病毒基因組及多個節段中之病毒基因組)、黏質體及人工染色體。一般而言，工程改造載體包含複製起點、多選殖位點及可選標記物。載體自身大體上為包含插入序列(轉基因，例如本文所描述之BCMA抗體編碼序列中之任一者)的核苷酸序列(通常為DNA序列)，及充當載體之主鏈之較大序列。載體可涵蓋除轉基因插入序列及主鏈以外之其他特徵：啟動子、遺傳標記物、抗生素抗性序列、報導基因、靶向序列、蛋白質純化

標籤。被稱作表現載體之載體使得能夠在靶細胞中表現轉基因，且大體上具有控制序列，諸如驅動轉基因之表現之啟動子序列。將載體插入靶細胞中通常被稱作細菌細胞之「轉型」及真核細胞之「轉染」；將病毒載體插入哺乳動物細胞中亦被稱作「轉導」。

**【0109】** 如本文所使用，術語「宿主細胞」係指其中藉由轉型、轉染及類似者引入編碼本文所提供之BCMA結合抗體之聚核苷酸的細胞。該術語不僅係指經轉染、經轉型或經轉導之特定細胞，而且係指此類細胞之後代。由於某些修飾可能因突變或環境影響而出現在隨後世代中，此類後代可能不與母細胞一致，但仍包括於如本文所使用之術語之範疇內。

**【0110】** 如本文所使用，術語「表現」包括本發明之結合分子之產生中所包含的任何步驟，包括(但不限於)轉錄(例如，自本文所提供之聚核苷酸或編碼本文所提供之BCMA結合抗體或其BCMA結合片段之聚核苷酸轉錄)，且在某些實施例中，包括(但不限於)(例如)本文所提供之BCMA結合抗體或其BCMA結合片段之轉錄後修飾、轉譯、轉譯後修飾及分泌。

**【0111】** 術語「控制序列」係指可操作地連接之編碼序列在特定宿主生物體中之表現所必需的核酸序列。適用於原核生物之控制序列例如包括啟動子、視情況選用之操縱序列及核糖體結合位點。已知可利用真核細胞，且載體可包含啟動子、聚腺苷酸化信號及強化子。

**【0112】** 如本文所使用，當核酸或聚核苷酸置於與另一核酸序列之功能關係中時，其為「可操作地連接」。舉例而言，若啟動子驅動BCMA結合抗體或其BCMA結合片段之表現，則啟動子核酸序列可操作地連接於編碼BCMA結合抗體或其BCMA結合片段之核酸序列；或作為另一實例，若前序列或分泌前導序列之核酸序列經表現為參與多肽分泌之前蛋白，則

其可操作地連接於編碼多肽之核酸；若啟動子或強化子影響序列之轉錄，則其可操作地連接於編碼序列；或若核糖體結合位點經定位以便於轉譯，則其可操作地連接於編碼序列。一般而言，「可操作地連接」意謂所連接之核酸序列為連續的，且就分泌前導序列而言，其為連續的且在同一讀取框架中。然而，強化子不必為連續的。連接可藉由(例如)在適宜限制性位點處接合來實現。若此類位點不存在，則根據習知實務使用合成寡核苷酸接附子或連接子。

**【0113】** 術語「宿主細胞」、「靶細胞」或「受體細胞」包括可為或已為載體之接受者的任何個別細胞或細胞培養物，或外源核酸分子、聚核苷酸及/或蛋白質之結合。其亦意欲包括單個細胞之後代，且後代可能歸因於自然、偶發或故意突變而未必與初始母細胞完全一致(在形態或基因組或全DNA補體方面)。該等細胞可為原核或真核的，且包括(但不限於)細菌細胞、酵母細胞、動物細胞及哺乳動物細胞，例如鼠類、大鼠、獼猴或人類細胞。合適的宿主細胞包括原核生物及真核宿主細胞，包括酵母、真菌、昆蟲細胞及哺乳動物細胞。

**【0114】** 抗體或其片段可在細菌中產生。在表現之後，本發明之結合分子，較佳地結合分子，自可溶溶離份中之大腸桿菌細胞糊分離，且經由(例如)親和性層析法及/或尺寸排阻純化。可類似於純化例如CHO細胞中表現之抗體之方法來進行最終純化。

**【0115】** 除原核生物以外，真核微生物(諸如絲狀真菌或酵母)為本發明之結合分子的合適的選殖或表現宿主。在低級真核宿主微生物中，最常用的係釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或普通烘焙酵母。然而，多種其他屬、種及菌株通常可用且適用於本文，諸如粟酒裂殖酵母

(*Schizosaccharomyces pombe*)；克魯維酵母屬(*Kluyveromyce*)宿主，諸如乳酸克魯維酵母(*K. lactis*)、脆壁克魯維酵母(*K. fragilis*)(ATCC 12424)、保加利亞克魯維酵母(*K. bulgaricus*)(ATCC 16045)、威克克魯維酵母(*K. wickeramii*)(ATCC 24178)、克魯維雄酵母(*K. waltii*)(ATCC 56500)、果妮克魯維酵母(*K. drosophilarum*)(ATCC 36906)、耐熱克魯維酵母(*K. thermotolerans*)及馬克斯克魯維酵母(*K. marxianus*)；耶氏酵母屬(*Yarrowia*)(EP 402 226)；甲醇酵母(*Pichia pastoris*)(EP 183 070)；假絲酵母屬(*Candida*)；里氏木黴(*Trichoderma reesia*)(EP 244 234)；粗厚神經孢子菌(*Neurospora crassa*)；施氏酵母屬(*Schwanniomyce*)，諸如西方施氏酵母(*Schwanniomyces occidentalis*)；及絲狀真菌，諸如紅黴菌屬(*Neurospora*)、青黴菌屬(*Penicillium*)、彎頸黴屬(*Tolypocladium*)及麴菌屬(*Aspergillus*)宿主，諸如構巢麴黴(*A. nidulans*)及黑麴黴(*A. niger*)。

**【0116】** 適用於表現本發明之糖基化結合分子(較佳地，源自抗體之結合分子)之宿主細胞係源自多細胞生物體。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別多種桿狀病毒株及變異體以及來自諸如草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)(毛蟲)、埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)(蚊子)、白紋伊蚊(*Aedes albopictus*)(蚊子)、黑腹果蠅(*Drosophila melanogaster*)(果蠅)及家蠶(*Bombyx mori*)之宿主的相應許可昆蟲宿主細胞。用於轉染之多種病毒株公開可得，例如苜蓿銀紋夜蛾(*Autographa californica*) NPV之L-1變異體及家蠶NPV之Bm-5病毒株，且根據本發明，此類病毒可用作本文中之病毒，尤其用於轉染草地黏蟲細胞。

**【0117】** 棉花、玉米、馬鈴薯、大豆、矮牽牛、番茄、芥菜(*Arabidopsis*)或菸草之植物細胞培養物亦可用作宿主。適用於在植物細胞

培養物中產生蛋白質之選殖及表現載體為熟習此項技術者已知。參見例如 Hiatt 等人, *Nature* (1989) 342: 76-78, Owen 等人(1992) *Bio/Technology* 10: 790-794, Artsaenko 等人 (1995) *The Plant J.* 8: 745-750, 及 Fecker 等人(1996) *Plant Mol. Biol.* 32: 979-986。

【0118】 脊椎動物細胞在培養物(組織培養物)中之繁殖及蛋白質自其之表現已成為常規程序。適用哺乳動物宿主細胞株之實例為經SV40轉型之猴腎臟CV1株(COS-7, ATCC CRL 1651); 人類胚腎株(經次選殖以便在懸浮培養物中生長之293或293細胞, Graham 等人, *J. Gen Virol.* 36 : 59 (1977)); 幼倉鼠腎細胞(BHK, ATCC CCL 10); 中國倉鼠卵巢細胞/-DHFR (CHO, Urlaub 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980)); 小鼠塞特利氏細胞(mouse sertoli cell)(TM4, Mather, *Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980)); 猴腎細胞(CV1 ATCC CCL 70); 非洲綠猴腎細胞(VERO-76, ATCC CRL1587); 人類子宮頸癌細胞(HELA, ATCC CCL 2); 犬腎細胞(MDCK, ATCC CCL 34); 布法羅大鼠肝臟細胞(buffalo rat liver cell)(BRL 3A, ATCC CRL 1442); 人類肺細胞(W138, ATCC CCL 75); 人類肝細胞(Hep G2, 1413 8065); 小鼠乳腺腫瘤(MMT 060562, ATCC CCL5 1); TRI細胞(Mather 等人, *Annals N. Y Acad. Sci.* 383: 44-68 (1982)); MRC 5細胞; FS4細胞; 及人類肝腫瘤株(Hep G2)。

【0119】 在使用重組技術時, 本文所提供之BCMA結合抗體或其片段可在細胞內、在周質間隙中產生, 或直接分泌至培養基中。若結合分子於細胞內產生, 則作為第一步驟, 例如藉由離心或超濾移除宿主細胞或溶解片段之顆粒碎片。Carter 等人, *Bio/Technology* 10: 163-167 (1992)描述

分離分泌至大腸桿菌之周質間隙的抗體的程序。簡言之，在乙酸鈉(pH 3.5)、EDTA及苯基甲基磺醯基氟(PMSF)存在下經約30 min融化細胞糊。可藉由離心移除細胞碎片。在抗體分泌至培養基中之情形下，通常首先使用市售蛋白質濃縮過濾器(例如Amicon或Millipore Pellicon超濾單元)濃縮此類表現系統之上清液。在任何先前步驟中可包括諸如PMSF之蛋白酶抑制劑以抑制蛋白水解，且可包括抗生素以防止外來污染物生長。

**【0120】** 自宿主細胞製備之BCMA抗體或其BCMA結合片段可使用例如脛磷灰石層析、凝膠電泳、透析及親和性層析加以純化，其中親和性層析為較佳純化技術。親和配位體所附著之基質最常為瓊脂糖，但可利用其他基質。與瓊脂糖可達成者相比，機械穩定性基質(諸如受控微孔玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯)允許較快流動速率及較短處理時間。在本發明之結合分子包含CH3結構域的情況下，Bakerbond ABX樹脂(J.T. Baker, Phillipsburg, NJ)可用於純化。可使用用於根據標準程序進行蛋白質純化之其他技術，諸如離子交換管柱分餾、乙醇沈澱、逆相HPLC、二氧化矽層析、肝素瓊脂糖凝膠TM層析、陰離子或陽離子交換樹脂(諸如聚天冬胺酸管柱)層析、聚焦層析、SDS-PAGE及硫酸銨沈澱，其視待回收之抗體而定。

**【0121】** 在另一態樣中，提供用於產生本發明之結合分子之方法，該等方法包含在允許表現結合分子及自培養基回收所產生之結合分子的條件下培養本文所定義之宿主細胞。

**【0122】** 術語「培養」係指細胞在合適的條件下於培養基中之活體外維持、分化、生長、增殖及/或繁殖。

## 6.7 使用方法

【0123】 在另一態樣中，本文提供抗BCMA抗體或其BCMA結合片段之使用方法，例如使用此類抗體或抗體片段之治療方法。

【0124】 在某些實施例中，本文提供治療患有BCMA相關疾病或病症之個體之方法，其包含向該個體投與治療有效量之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段中之一或多者。本文亦提供治療患有漿細胞相關疾病或病症之個體之方法，其包含向該個體投與治療有效量之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段中之一或多者。本文亦提供治療患有B細胞相關疾病或病症之個體之方法，其包含向該個體投與治療有效量之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段中之一或多者。在特定實施例中，BCMA相關病症為多發性骨髓瘤、漿細胞瘤(plasmacytoma)、漿細胞白血病(plasma cell leukemia)、巨球蛋白血症(macroglobulinemia)、澱粉樣變性病(amyloidosis)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、孤立性骨漿細胞瘤(solitary bone plasmacytoma)、髓外漿細胞瘤(extramedullary plasmacytoma)、骨硬化性骨髓瘤(osteosclerotic myeloma)、重鏈病、意義未定型單株球蛋白症及鬱積型多發性骨髓瘤(smoldering multiple myeloma)。

【0125】 本文亦提供遏制多發性骨髓瘤細胞之生長之方法，其包含使多發性骨髓瘤細胞與本文所提供之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段中之一或多者接觸。本文進一步提供降低多發性骨髓瘤細胞之生長速率之方法，其包含使多發性骨髓瘤細胞與本文所提供之抗BCMA抗體或其BCMA結合片段中之一或多者接觸。

【0126】 在該等方法(例如，本文所提供之治療方法)中之任一者中，抗體或其BCMA結合片段為裸抗體或片段，亦即，抗體或片段尚未經

修飾為包括毒性部分。在該等方法(例如，本文所提供之治療方法)中之任一者中，抗體或其BCMA結合片段為抗體-藥物共軛物(ADC)(例如以上部分5.3中所描述之ADC)之部分。

**【0127】** 在本文所提供之治療方法中之任一者中，以治療有效量提供或投與抗BCMA抗體或其BCMA結合片段。在各種實施例中，治療有效量為 $1 \times 10^5$ 至 $5 \times 10^5$ 、 $5 \times 10^5$ 至 $1 \times 10^6$ 、 $1 \times 10^6$ 至 $5 \times 10^6$ 、 $5 \times 10^6$ 至 $1 \times 10^7$ 、 $1 \times 10^7$ 至 $5 \times 10^7$ 、 $5 \times 10^7$ 至 $1 \times 10^8$ 、 $1 \times 10^8$ 至 $5 \times 10^8$ 、 $5 \times 10^8$ 至 $1 \times 10^9$ 毫微莫耳之該等抗體或片段。在各種其他實施例中，治療有效量為 $1 \times 10^5$ 至 $5 \times 10^5$ 、 $5 \times 10^5$ 至 $1 \times 10^6$ 、 $1 \times 10^6$ 至 $5 \times 10^6$ 、 $5 \times 10^6$ 至 $1 \times 10^7$ 、 $1 \times 10^7$ 至 $5 \times 10^7$ 、 $5 \times 10^7$ 至 $1 \times 10^8$ 、 $1 \times 10^8$ 至 $5 \times 10^8$ 、 $5 \times 10^8$ 至 $1 \times 10^9$ 毫微莫耳之該等抗體或片段。

**【0128】** 抗BCMA抗體或BCMA結合片段可由護理醫師或臨床醫師以被認為合適之任何給藥時程投與給有需要之患者，例如每1、2、3、4、5、6或7天投與一次，或每1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週投與一次。抗BCMA抗體或其BCMA結合片段可經投與達一段時間，例如1、2、3或4週，接著係不投與抗體或抗體片段之停藥期。此類投與-停藥週期可重複2、3、4或5次。

**【0129】** 在某些實施例中，已經投與BCMA抗體或其BCMA結合片段之患者之前已接受1、2、3或更多個治療方法，該等先前治療方法可涉及投與以下中之一或多者：來那度胺(雷利米得(REVLIMID))、泊馬度胺(泊馬斯特(POMALYST))、沙立度胺(thalidomide)(沙洛米得(THALOMID))、硼替佐米(bortezomib)(萬珂(VELCADE))、地塞米松(dexamethasone)、環磷醯胺、小紅莓(doxorubicin) (阿德力黴素

(ADRIAMYCIN), RUBEX)、卡非佐米(carfilzomib)(KRYPOLIS)、依薩佐米(iaxizomib)(NINLARO)、順鉑(普拉迪諾(PLATINOL))、小紅莓(阿德力黴素)、依託泊苷(etoposide)(凡畢複(ETOPOPHOS))、抗CD38抗體，諸如達雷木單抗(daratumumab)(DARZALEX)；帕比諾他(panobinostat)；或埃羅妥珠單抗(elotuzumab)(EMPLICITI)。在特定實施例中，此類患者已接受利用以下之治療：硼替佐米、來那度胺及地塞米松(RVD)；硼替佐米、環磷醯胺及地塞米松(BCD)；硼替佐米、小紅莓及地塞米松；卡非佐米、來那度胺及地塞米松(CRD)；依薩佐米、來那度胺及地塞米松；硼替佐米及地塞米松；硼替佐米、沙立度胺及地塞米松；來那度胺及地塞米松；地塞米松、沙立度胺、順鉑、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷及硼替佐米(VTD-PACE)；來那度胺及低劑量地塞米松；硼替佐米、環磷醯胺及地塞米松；卡非佐米及地塞米松；單獨的來那度胺；單獨的硼替佐米；單獨的達雷木單抗；硼替佐米、來那度胺及地塞米松；達雷木單抗、硼替佐米及地塞米松；達雷木單抗、來那度胺及地塞米松；埃羅妥珠單抗、來那度胺及地塞米松；埃羅妥珠單抗、來那度胺及地塞米松；苯達莫司汀(bendamustine)、硼替佐米及地塞米松；苯達莫司汀、來那度胺及地塞米松；泊馬度胺及地塞米松；泊馬度胺、硼替佐米及地塞米松；泊馬度胺、卡非佐米及地塞米松；硼替佐米及脂質小紅莓；環磷醯胺、來那度胺及地塞米松；埃羅妥珠單抗、硼替佐米及地塞米松；依薩佐米及地塞米松；帕比諾他(panobinostat)、硼替佐米及地塞米松；帕比諾他及卡非佐米；或泊馬度胺、環磷醯胺及地塞米松。

**【0130】** 向有需要之患者投與BCMA抗體或其BCMA結合片段可伴隨著投與一或多種其他療法。對於某些癌症(例如多發性骨髓瘤)，該一或

多種其他療法可為以下中之一或多者：來那度胺、泊馬度胺、沙立度胺、硼替佐米、地塞米松、環磷醯胺、小紅莓、卡非佐米、依薩佐米、順鉑、小紅莓、依託泊苷、抗CD38抗體，諸如達雷木單抗；帕比諾他；及/或埃羅妥珠單抗，其為單獨的，呈上列組合中之一者，或呈任何其他組合。

**【0131】** 在某些實施例中，向有需要之患者投與本文所提供之抗BCMA抗體中之一或多者與以上部分5.3中所揭示之化合物中之一或多者的組合，例如，與來那度胺或泊馬度胺的組合。

**【0132】** 在某些其他實施例中，向有需要之患者投與本文所提供之抗BCMA抗體中之一或多者與以下化合物中之一或多者的組合。

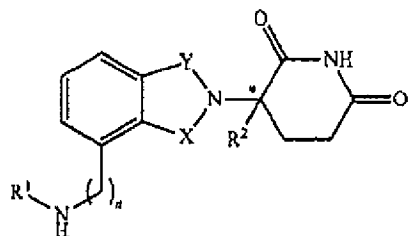
**【0133】** 例示性化合物包括(但不限於)：N-{[2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基)-1,3-二氧異吲哚啉-4-基]甲基}環丙基- -甲醯胺；3-[2-(2,6-二側氧基-哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基甲基]-1,1-二甲基-脲；(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺；(+)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺；(-)-{2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺醯基乙基]-4-乙醯胺基異吲哚啉-1,3-二酮}；(+)-{2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺醯基乙基]-4-乙醯胺基-異吲哚啉-1,3-二酮}；二氟甲氧基SelCID；1-鄰苯二醯亞胺基-1-(3,4-二乙氧基苯基)乙烷；3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3,5-二甲氧基苯基)丙烯腈；1-側氧基-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-胺基異吲哚啉；1,3-二側氧基-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-胺基異吲哚啉；4-胺基-2-(3-甲基-2,6-二側氧基-哌啶-3-基)-異吲哚啉-1,3-二酮；3-(3-乙醯醯胺基鄰苯二醯亞胺基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羥基丙醯胺；1-側氧基-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-甲基異吲哚啉；環丙基-N-{2-[(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯

基)-2-(甲基磺醯基)乙基]-3-氧代異吡啶啉-4-基}甲醯胺；經取代之2-(3-羥基-2,6-二氧哌啶-5-基)異吡啶啉；N-[2-(2,6-二側氧基-哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶啉-5-基甲基]-4-三氟甲氧基苯甲醯胺；(S)-4-氯-N-((2-(3-甲基-2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶啉-5-基)甲基)苯甲醯胺；吡啶-2-甲酸[2-[(3S)-3-甲基-2,6-二側氧基-哌啶-3-基]-1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶啉-5-基甲基]-醯胺；(S)-N-((2-(3-甲基-2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧異吡啶啉-5-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；3-(2,5-二甲基-4-側氧基-4H-喹啶啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮及其類似者。

**【0134】** 在某些實施例中，向有需要之患者投與本文所提供之抗BCMA抗體中之一或多者與以下中之一或多者的組合：經取代苯乙烯之氟基及羧基衍生物，諸如美國專利案第5,929,117號中所揭示之彼等者；1-側氧基-2-(2,6-二側氧基-3-氟哌啶-3基)異吡啶啉及1,3-二側氧基-2-(2,6-二側氧基-3-氟哌啶-3-基)異吡啶啉，諸如美國專利案第5,874,448號及第5,955,476號中所描述之彼等者；美國專利案第6,380,239號中所描述之在吡啶啉環(例如，4-(4-胺基-1,3-二氧異吡啶啉-2-基)-4-胺甲醯基丁酸)之4-位置或5-位置處經取代之1-側氧基及1,3-二氧異吡啶啉；美國專利案第6,458,810號中所描述之在2-位置處經2,6-二側氧基-3-羥基哌啶-5-基(例如，2-(2,6-二側氧基-3-羥基-5-氟哌啶-5-基)-4-胺基異吡啶啉-1-酮)取代之異吡啶啉-1-酮及異吡啶啉-1,3-二酮；美國專利案第5,698,579號及第5,877,200號中所揭示之一類非多肽環狀醯胺；及異吡啶啉亞胺化合物，諸如美國專利公開案第2003/0045552號、美國專利公開案第2003/0096841號及國際申請案第PCT/US01/50401號(國際公開案第WO 02/059106號)中所描述之彼等者。美國專利公開案第2006/0205787號描

述4-胺基-2-(3-甲基-2,6-二氧哌啶-3-基)-異吲哚-1,3-二酮組合物。美國專利公開案第2007/0049618號描述異吲哚醯亞胺化合物。

【0135】 在某些實施例中，向有需要之患者投與本文所提供之抗BCMA抗體中之一或多者與揭示於以下中之一類異吲哚醯亞胺中之一或多個成分的組合：美國專利案第7,091,353號；美國專利公開案第2003/0045552號，及國際申請案第PCT/US01/50401號(國際公開案第WO 02/059106號)，其各者以引用之方式併入本文中。代表性化合物為式II化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、籠形物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體及立體異構體之混合物，其中：X及Y中之一者為C=O且另一者為CH<sub>2</sub>或C=O；R<sup>1</sup>為H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)炔基、苯甲基、芳基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)雜環烷基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)雜芳基、C(O)R<sup>3</sup>、C(S)R<sup>3</sup>、C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-OR<sup>5</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-C(O)ORS、C(O)NHR<sup>3</sup>、C(S)NHR<sup>3</sup>、C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3'</sup>、C(S)NR<sup>3</sup>R<sup>3'</sup>或(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-O(CO)R<sup>5</sup>；R<sup>2</sup>為H、F、苯甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)烯基或(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)炔基；R<sup>3</sup>及R<sup>3'</sup>獨立地為(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)炔基、苯甲基、芳基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)雜環烷基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)雜芳基、(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-OR<sup>5</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-C(O)OR<sup>5</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-O(CO)R<sup>5</sup>或C(O)OR<sup>5</sup>；R<sup>4</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)

烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-OR<sup>5</sup>、苯甲基、芳基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)雜環烷基或(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)雜芳基；R<sup>5</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)炔基、苯甲基、芳基或(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)雜芳基；R<sup>6</sup>在每次出現時獨立地為H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)炔基、苯甲基、芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)雜芳基或(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-C(O)O--R<sup>5</sup>，或R<sup>6</sup>基團可連接而形成雜環烷基；n為0或1；且\*表示對掌性碳中心。

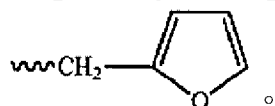
【0136】 在特異性式II化合物中，當n為0時，則R<sup>1</sup>為(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)炔基、苯甲基、芳基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)雜環烷基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)雜芳基、C(O)R<sup>3</sup>、C(O)OR<sup>4</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-OR<sup>5</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-C(O)OR<sup>5</sup>、C(S)NHR<sup>3</sup>或(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-O(CO)R<sup>5</sup>；

【0137】 R<sup>2</sup>為H或(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基；且R<sup>3</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)炔基、苯甲基、芳基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)雜環烷基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)雜芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>；(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-NH--C(O)O--R<sup>5</sup>；(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-OR<sup>5</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-C(O)OR<sup>5</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-O(CO)R<sup>5</sup>或C(O)OR<sup>5</sup>；且其他變數具有相同定義。

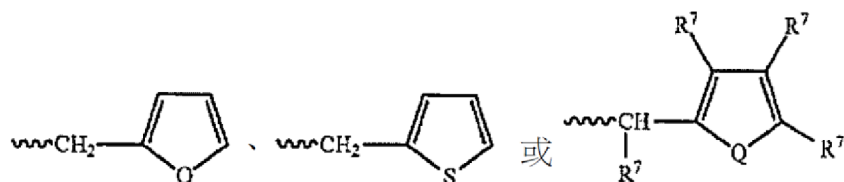
【0138】 在其他特異性式II化合物中，R<sup>2</sup>為H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。

【0139】 在其他特異性式II化合物中，R<sup>1</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基或苯甲基。

【0140】 在其他特異性式II化合物中，R<sup>1</sup>為H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、苯甲基、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>，或



【0141】 在式II化合物之另一實施例中，R<sup>1</sup>為



其中Q為O或S，且R<sup>7</sup>在每次出現時獨立地為H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)炔基、苯甲基、芳基、鹵素、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)雜環烷基、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)雜芳基、(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-OR<sup>5</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-C(O)OR<sup>5</sup>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基-O(CO)R<sup>5</sup>或C(O)OR<sup>5</sup>，或R<sup>7</sup>在相鄰出現時可結合在一起以形成雙環烷基或芳基環。

【0142】 在其他特異性式II化合物中，R<sup>1</sup>為C(O)R<sub>3</sub>。

【0143】 在其他特異性式II化合物中，R<sup>3</sup>為(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、芳基或(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-OR<sup>5</sup>。

【0144】 在其他特異性式II化合物中，雜芳基為吡啶基、呋喃基或噻吩基。

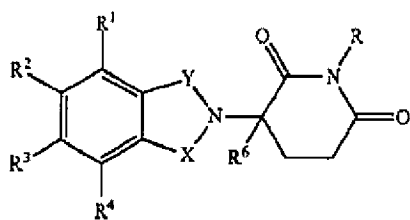
【0145】 在其他特異性式II化合物中，R<sup>1</sup>為C(O)OR<sup>4</sup>。

【0146】 在其他特異性式II化合物中，C(O)NHC(O)-之H可經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基或苯甲基置換。

【0147】 此類別之化合物之其他實例包括(但不限於)：[2-(2,6-二側氧基-哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基甲基]-醯胺；(2-(2,6-二側氧基-哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯；4-(胺基甲基)-2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-異吲哚啉-1,3-二酮；N-(2-(2,6-二側氧基-哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基甲基)-乙醯胺；N-{(2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二側氧基異吲哚啉-4-基)甲基}環丙基-甲醯胺；2-氯-N-{(2-(2,6-二側氧基(3-哌啶

基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)甲基}乙醯胺；N-(2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)-3-吡啶基甲醯胺；3-{1-側氧基-4-(苯甲基胺基)異吲哚啉-2-基}哌啶-2,6-二酮；2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-4-(苯甲基胺基)異吲哚啉-1,3-二酮；N-{(2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)甲基}丙醯胺；N-{(2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)甲基}-3-吡啶基甲醯胺；N-{(2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)甲基}庚醯胺；N-{(2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)甲基}-2-呋喃基甲醯胺；乙酸{N-(2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)胺甲醯基}甲酯；N-(2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)戊醯胺；N-(2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基)-2-噻吩基甲醯胺；N-{{2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基]甲基}(丁基胺基)甲醯胺；N-{{2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基]甲基}(辛基胺基)甲醯胺；及N-{{2-(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-1,3-二氧異吲哚啉-4-基]甲基}(苯甲基胺基)甲醯胺。

【0148】 在某些其他實施例中，向有需要之患者投與本文所提供之抗BCMA抗體中之一或多者與揭示於以下中之一類異吲哚醯亞胺中之一或多個成分的組合：美國專利申請公開案第US 2002/0045643號、國際公開案第WO 98/54170號及美國專利案第6,395,754號，其各者以引用之方式併入本文中。代表性化合物為式III化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、籠形物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體及立體異構體之混合物，其中：X及Y中之一者為C=O且另一者為CH<sub>2</sub>或C=O；

R為H或CH<sub>2</sub>OCOR'；

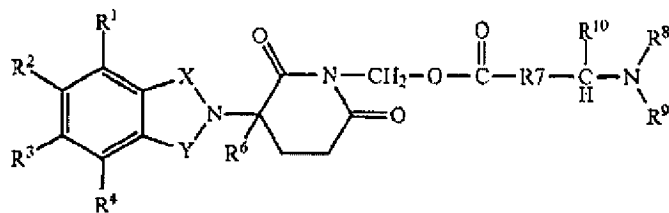
(i) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>中之各者獨立於彼此為鹵基、具有1至4個碳原子之烷基或具有1至4個碳原子之烷氧基，或(ii) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>中之一者為硝基或-NHR<sup>5</sup>，且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>中之剩餘各者為氫；R<sup>5</sup>為氫或具有1至8個碳之烷基；R<sup>6</sup>為氫、具有1至8個碳原子之烷基、苯并、氯或氟；

R'為R<sup>7</sup>-CHR<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)；

【0149】 R<sup>7</sup>為間伸苯基，或對伸苯基，或-(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-，其中n之值為0至4；所結合之R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>中之各者獨立於彼此為氫或具有1至8個碳原子之烷基，或結合在一起之R<sup>8</sup>及R<sup>9</sup>為四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sub>1</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-，其中X<sub>1</sub>為-O-、-S-或-NH-；R<sup>10</sup>為氫、具有1至8個碳原子之烷基或苯基；及

\*表示對掌性碳中心。

【0150】 其他代表性化合物為下式化合物：



其中：X及Y中之一者為C=O且X及Y中之另一者為C=O或CH<sub>2</sub>；

(i) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>中之各者獨立於彼此為鹵基、具有1至4個碳原子之烷基或具有1至4個碳原子之烷氧基，或(ii) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>中之一者為硝基或-NHR<sup>5</sup>，且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>中之剩餘各者為氫；

$R^5$  為氫或具有1至8個碳原子之烷基；

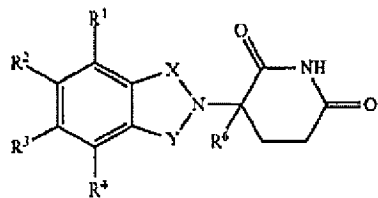
$R^6$  為氫、具有1至8個碳原子之烷基、苯并、氯或氟；

$R^7$  為間伸苯基或對伸苯基或 $-(C_nH_{2n})-$ ，其中 $n$ 之值為0至4；

所結合之 $R^8$ 及 $R^9$ 中之各者獨立於彼此為氫或具有1至8個碳原子之烷基，或結合在一起之 $R^8$ 及 $R^9$ 為四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基或 $CH_2CH_2X_1CH_2CH_2-$ ，其中 $X_1$ 為 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$ ；及

$R^{10}$  為氫，具有1至8個碳原子之烷基或苯基。

【0151】 其他代表性化合物為下式化合物：



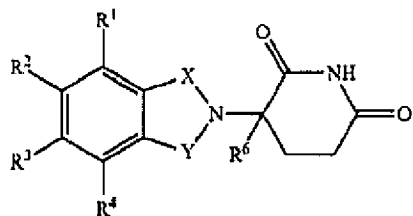
其中

$X$ 及 $Y$ 中之一者為 $C=O$ 且 $X$ 及 $Y$ 中之另一者為 $C=O$ 或 $CH_2$ ；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中之各者獨立於彼此為鹵基、具有1至4個碳原子之烷基或具有1至4個碳原子之烷氧基，或(ii)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中之一者為硝基或受保護胺基，且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中之剩餘各者為氫；及

$R^6$  為氫、具有1至8個碳原子之烷基、苯并、氯或氟。

【0152】 其他代表性化合物為下式化合物：



其中：

$X$ 及 $Y$ 中之一者為 $C=O$ 且 $X$ 及 $Y$ 中之另一者為 $C=O$ 或 $CH_2$ ；

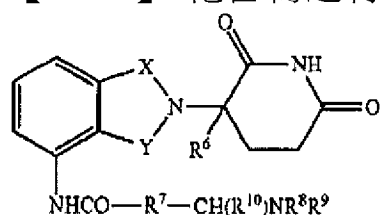
(i)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中之各者獨立於彼此為鹵基、具有1至4個碳原子

之烷基或具有1至4個碳原子之烷氧基，或(ii)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中之一者為  $-NHR^5$ ，且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中之剩餘各者為氫；

$R^5$ 為氫、具有1至8個碳原子之烷基或 $CO-R^7-CH(R^{10})NR^8R^9$ ，其中  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 中之各者係如本文中所定義；及

$R^6$ 為具有1至8個碳原子之烷基、苯并、氯或氟。

【0153】 化合物之特定實例為下式化合物：



X及Y中之一者為C=O且X及Y中之另一者為C=O或 $CH_2$ ；

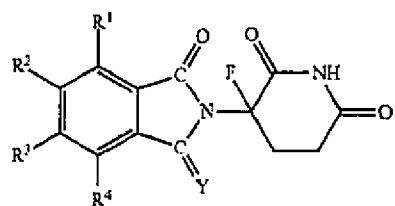
$R^6$ 為氫、具有1至8個碳原子之烷基、苯甲基、氯或氟；

$R^7$ 為間伸苯基、對伸苯基或 $-(C_nH_{2n})-$ ，其中n之值為0至4；

所結合之 $R^8$ 及 $R^9$ 中之各者獨立於彼此為氫或具有1至8個碳原子之烷基，或結合在一起之 $R^8$ 及 $R^9$ 為四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基或 $CH_2CH_2X_1CH_2CH_2-$ ，其中 $X_1$ 為-O-、-S-或-NH-；及

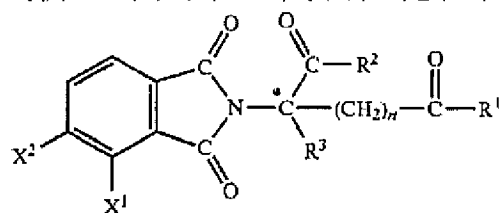
$R^{10}$ 為氫，具有1至8個碳原子之烷基或苯基。

【0154】 其他特異性免疫調節化合物為1-側氧基-2-(2,6-二側氧基-3-氟哌啶-3基)異吡啶及1,3-二側氧基-2-(2,6-二側氧基-3-氟哌啶-3-基)異吡啶，諸如美國專利案第5,874,448號及第5,955,476號中所描述之彼等者，該等專利案中之每一者以引用之方式併入本文中。代表性化合物為下式化合物：



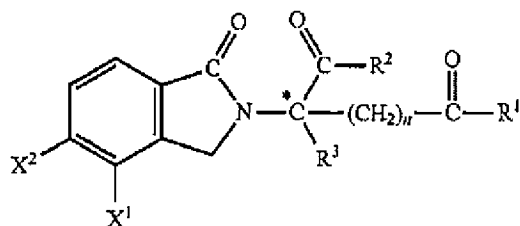
其中：Y為氧或H<sub>2</sub>，且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>中之各者獨立於彼此為氫、鹵基、具有1至4個碳原子之烷基、具有1至4個碳原子之烷氧基或胺基。

【0155】 本文所揭示之其他特異性免疫調節化合物為在吲哚啉環之4-位置或5-位置處經取代之1-側氧基及1,3-二氧異吲哚啉，其描述於美國專利案第6,380,239號及美國專利案第7,244,759號中，該等專利案以引用之方式併入本文中。代表性化合物為下式化合物：



其中指定為C\*之碳原子構成對掌性中心(當n不為零且R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>不相同時)；X<sup>1</sup>及X<sup>2</sup>及中之一者為胺基、硝基、具有一個至六個碳之烷基或NH-Z，且X<sup>1</sup>或X<sup>2</sup>中之另一者為氫；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之各者獨立於彼此為羥基或NH-Z；R<sup>3</sup>為氫、具有一個至六個碳之烷基、鹵基或鹵烷基；Z為氫、芳基、具有一個至六個碳之烷基、甲醯基或具有一個至六個碳之醯基；且n之值為0、1或2；其限制條件為，若X<sup>1</sup>為胺基且n為1或2，則R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>兩者均不為羥基；及其鹽。

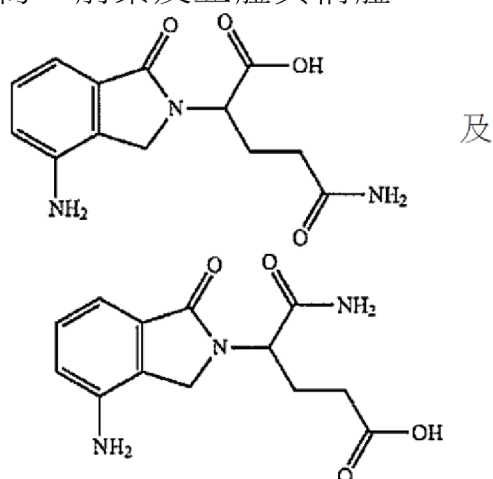
【0156】 其他代表性化合物為下式化合物：



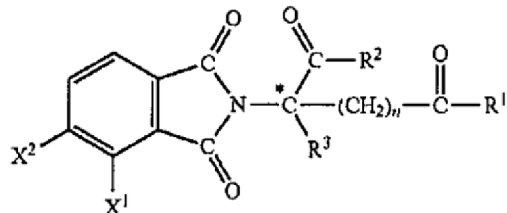
其中當n不為零且R<sup>1</sup>不為R<sup>2</sup>時，指定為C\*之碳原子構成對掌性中心；X<sup>1</sup>及X<sup>2</sup>及中之一者為胺基、硝基、具有一個至六個碳之烷基或NH-Z，且X<sup>1</sup>或X<sup>2</sup>中之另一者為氫；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之各者獨立於彼此為羥基或NH-Z；R<sup>3</sup>為具有一個至六個碳之烷基、鹵基或氫；Z為氫、芳基、或具有一

個至六個碳之烷基或醯基；且n之值為0、1或2。

【0157】 特定實例包括(但不限於)分別具有以下結構之2-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-4-胺甲醯基-丁酸及4-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-4-胺甲醯基-丁酸，及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及立體異構體：



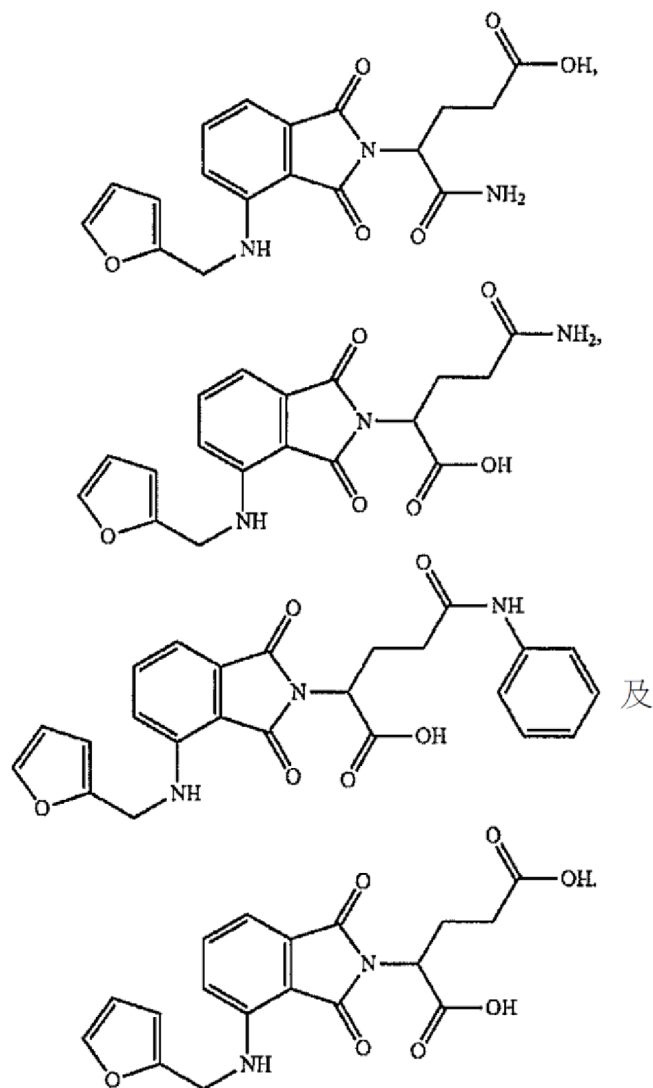
【0158】 其他代表性化合物為下式化合物：



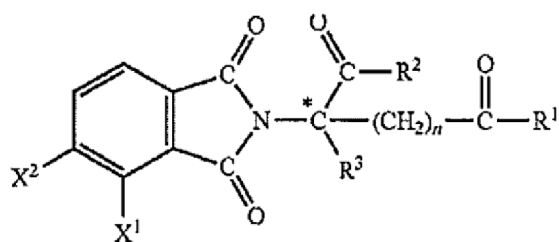
其中當n不為零且R<sup>1</sup>不為R<sup>2</sup>時，指定為C\*之碳原子構成對掌性中心；X<sup>1</sup>及X<sup>2</sup>及中之一者為胺基、硝基、具有一個至六個碳之烷基或NH-Z，且X<sup>1</sup>或X<sup>2</sup>中之另一者為氫；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之各者獨立於彼此為羥基或NH-Z；R<sup>3</sup>為具有一個至六個碳之烷基、鹵基或氫；Z為氫、芳基、或具有一個至六個碳之烷基或醯基；且n之值為0、1或2；及其鹽。

【0159】 特定實例包括(但不限於)：分別具有以下結構之4-胺甲醯基-4-{4-[(咪喃-2-基-甲基)-胺基]-1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基}-丁酸、4-胺甲醯基-2-{4-[(咪喃-2-基-甲基)-胺基]-1,3-二側氧基-1,3-二氫-異

吡啶-2-基}-丁酸、2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-胺基]-1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基}-4-苯基胺甲醯基-丁酸及2-{4-[(呋喃-2-基-甲基)-胺基]-1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基}-戊二酸，及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥及立體異構體：



【0160】 化合物之其他特定實例為下式化合物：



其中：

$X^1$ 及 $X^2$ 中之一者為硝基或NH-Z，且 $X^1$ 或 $X^2$ 中之另一者為氫；

$R^1$ 及 $R^2$ 中之各者獨立於彼此為羥基或NH-Z；

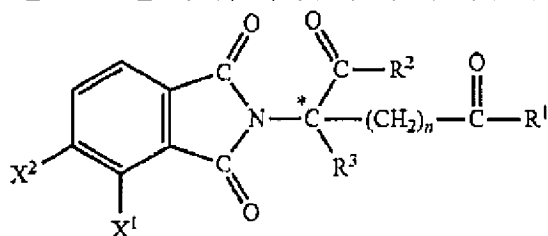
$R^3$ 為具有一個至六個碳之烷基、鹵基或氫；

Z為氫、苯基、具有一個至六個碳之醯基或具有一個至六個碳之烷基；及

n之值為0、1或2；及

若-COR<sup>2</sup>與-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1</sup>不同，則指定為C\*之碳原子構成對掌性中心。

【0161】 其他代表性化合物為下式化合物：



其中：

$X^1$ 及 $X^2$ 中之一者為具有一個至六個碳之烷基；

$R^1$ 及 $R^2$ 中之各者獨立於彼此為羥基或NH-Z；

$R^3$ 為具有一個至六個碳之烷基、鹵基或氫；

Z為氫、苯基、具有一個至六個碳之醯基或具有一個至六個碳之烷基；及

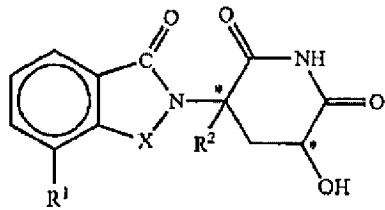
n之值為0、1或2；及

若-COR<sup>2</sup>與-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1</sup>不同，則指定為C\*之碳原子構成對掌性中心。

【0162】 其他特異性免疫調節化合物為在2-位置處經2,6-二側氧基-3-羥基哌啶-5-基取代之異吡啶啉-1-酮及異吡啶啉-1,3-二酮，其描述於美

國專利案第6,458,810號中，該專利案以引用之方式併入本文中

【0163】 代表性化合物為下式化合物：



其中：

指定為\*之碳原子構成對掌性中心；

X為-C(O)-或-CH<sub>2</sub>-；

R<sup>1</sup>為具有1至8個碳原子之烷基或-NHR<sup>3</sup>；

R<sup>2</sup>為氫、具有1至8個碳原子之烷基或鹵素；及

R<sup>3</sup>為氫，

具有1至8個碳原子之烷基，其未經取代或經具有1至8個碳原子之烷氧基、鹵基、胺基或具有1至4個碳原子之烷基胺基取代，

具有3至18個碳原子之環烷基，

苯基，其未經取代或經具有1至8個碳原子之烷基、具有1至8個碳原子之烷氧基、鹵基、胺基或具有1至4個碳原子之烷基胺基取代，

苯甲基，其未經取代或經具有1至8個碳原子之烷基、具有1至8個碳原子之烷氧基、鹵基、胺基或具有1至4個碳原子之烷基胺基取代，或-COR<sup>4</sup>，其中

R<sup>4</sup>為氫，

具有1至8個碳原子之烷基，其未經取代或經具有1至8個碳原子之烷氧基、鹵基、胺基或具有1至4個碳原子之烷基胺基取代，

具有3至18個碳原子之環烷基，

苯基，其未經取代或經具有1至8個碳原子之烷基、具有1至8個碳原子之烷氧基、鹵基、胺基或具有1至4個碳原子之烷基胺基取代，或

苯甲基，其未經取代或經具有1至8個碳原子之烷基、具有1至8個碳原子之烷氧基、鹵基、胺基或具有1至4個碳原子之烷基胺基取代。

## 7. 實例

**【0164】** 以下物質及方法用於實例1至3中所描述之實驗中。

**【0165】** 細胞培養：Hek293細胞在補充有10%胎牛血清(FBS)之DMEM (ThermoFisher)中生長。C6細胞經維持於補充有10% FBS之哈姆氏F12營養混合物(ThermoFisher)中。NCIH929、U266B1、KMS12BM、OPM2及NUDHL1細胞係在補充有10% FBS之RPMI-1640培養基中培育。

**【0166】** 質體：編碼全長人類BCMA之cDNA (UniProtKB-Q02223；TNFRSF17)經選殖至表現載體SF#10008中且經轉染至C6細胞中。編碼人類TNFRSF12A之全長cDNA (TWEAKR；NP\_057723.1)經次選殖至pCDNA3.1(+)表現載體中，且隨後經轉染至Hek293細胞中。使用嘌呤黴素或新黴素及藉由流式細胞測量術產生及篩選之純系群體選擇轉染體。

**【0167】** FACS分析：用於此研究中之FAC抗體包括：1) LS-C106982-100小鼠單株至人類TNFRSF12A-R-藻紅素PE) (LifeSpan BioSciences, Inc.)；2) EM901先前已經表徵為BCMA結合抗體(Mab42；國際專利案第WO2017/021450號)；3) Ebiosciences Fcγ-特異性抗人類IgG，其以PE標記；4)人類IgG同型對照；5)抗TACI抗體[1A1] (Abcam)；6) BAFF受體抗體8A7 (ThermoFisher)；7) BCMA 抗體19F2 (BioLegend)。在96孔板中將各細胞類型(75,000個細胞/孔)與初級抗體一

起培育於FAC緩衝液(含有0.2% BSA之PBS)中25min。將細胞用FAC緩衝液洗滌一次且與1:100稀釋二級抗體一起培育25min。在洗滌一次後，將細胞用1%多聚甲醛固定10 min，用FAC緩衝液洗滌，且再懸浮於100  $\mu$ L FAC緩衝液中。根據製造商之說明書，使用Attune NxT流式細胞儀及使用FlowJo 10.0.8r1 (FLOWJO LLC)處理之資料來分析經標記細胞。

## 7.1 實例1

**【0168】** 亦被稱作腫瘤壞死因子受體超家族成員17 (TNFRSF17)之B細胞成熟抗原(BCMA)為在許多不同類型之癌症中所指出之蛋白質。

**【0169】** 抗BCMA抗體產生：抗人類BCMA之抗體係源自Aldevron Freiburg (德國Freiburg)處進行之OmniFlic (Ligand Pharmaceuticals) $\times$ RAT5Lew動物之免疫接種，其中多次施用購自AcroBiosystem (Newark, DE 19711)之包含BCMA-(a.a.1-54)及重組人類BCMA細胞外結構域蛋白質(aa. 1-54)之DNA載體。於Teneobio公司(Palo Alto, California)收集免疫反應性動物之淋巴結且自初級淋巴球提取總RNA。在進行配對末端次世代定序之前使各樣本中之IgG可變區擴增，接著進行秩分析以定量各獨特人類IgG可變區之表現量。選擇高度表現之IgG序列譜系以供選殖至用於蛋白質表現之pTT5表達載體中(NRC Toronto, Ontario, Canada)。

**【0170】** 抗BCMA抗體之表現：將前述五個 $V_H$ 區連同一組假定BCMA反應性 $V_H$ 中之各者經呈標準IgG1/ $\kappa$ 抗體型式之單一共同 $V_L$ 轉染。將所有抗體序列次選殖至pTT5哺乳動物蛋白表現載體(NRC-CNRC, Ottawa, Ontario, Canada)中。根據製造商之方案，在24深孔板(目錄號P-DW-10ML-24-C-S, Axygen, Tewksbury, MA)中將抗體短暫轉染至

Expi293或ExpiCHO-S細胞(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)中。對於各抗體，1:1 LC:HC之DNA比率用於0.5 µg/mL DNA/mL表現培養基下之表現，且在5% CO<sub>2</sub>氛圍下於37°C使用3mM軌道振盪平台在500 RPM下振盪培養物。在轉染六天至七天後，藉由離心(3724 RCF，4°C，30分鐘)澄清板，且將上清液轉移至新的多孔板中，使用Octet Red 384 (Pall ForteBio, Fremont, CA)上之蛋白質A生物感測器來評估其效價，且根據活性進行篩選。

**【0171】** 在鑑別到撞擊後，根據製造商之說明書，在Erlenmeyer 250mL燒瓶(目錄號：431144, Corning, Tewksbury, MA)中以60mL規模將抗BCMA引導分子短暫轉染於ExpiCHO-S細胞中，且在具有25mM軌道之振盪平台上於37°C以120 RPM攪動。在培養一週後，藉由離心(3724 RCF，4°C，30分鐘)收集上清液，接著過濾(目錄號89220-720, VWR, Radnor, PA)，且隨後過濾。

**【0172】** 抗BCMA抗體之純化：在AKTA純層析系統(目錄號29046694，GE Healthcare)上使用5 mL Mab Select Sure Lx樹脂(目錄號29157185，GE healthcare)純化經過濾之上清液。使用檸檬酸鈉自管柱分離掉此等樣本，其pH為3.0且使用3M Tris-HCl經中和至pH 5.5。將最終樣本透析至吾人之通用緩衝液(10 mM醋酸鈉pH 5.2及9% (w/v)蔗糖)中。藉由利用SEC管柱(目錄號PL 1580-3301, Agilent USA)來量測濃度及純度(凝集之評估)。

**【0173】** 抗BCMA抗體之表面電漿子共振結合分析：用於此分析中之操作緩衝液為HBS-EP (150mM NaCl，10mM Hepes pH7.4，3mM EDTA及0.005%界面活性劑P20)。對於非親合力量測，在蛋白質A晶片

(GE Healthcare)上捕捉濃度為 $2\mu\text{g/mL}$ 之抗體320199及319883，同時使以 $50\text{nM}$ 之最高濃度開始的來自Acro Biosystems (BCA-H522y)之重組Hu-BCMA以及Fc分裂之獼猴BCMA流動，隨後進行3倍稀釋至 $0.6\text{nM}$  ( $50\text{nM}$ ， $16.66\text{nM}$ ， $5.55\text{nM}$ ， $1.85\text{nM}$ ， $0.6\text{nM}$ 及 $0\text{nM}$ )。在 $25^\circ\text{C}$ 及 $37^\circ\text{C}$ 進行分析，流動速率為 $10\mu\text{L}$ 。

**【0174】** 使用Biacore-8K儀器(GE Healthcare)測試六個來自Teniobio之BCMA純系(320199、319883、319952、320262、319966、320111)與表現於具有鼠類Fc標籤之293細胞中的人類BCMA、獼猴BCMA及獼猴TACI (跨膜活化劑及CAML相互作用子)的結合。測試親合力量測(圖1A)及非親合力量測(圖1B)。

**【0175】** 對於親合力量測，在抗小鼠表面上捕捉濃度為 $2\mu\text{g/mL}$ 之抗原，同時使起始最高濃度為 $50\text{nM}$ 之抗體流動，隨後進行3倍稀釋至 $0.6\text{nM}$  ( $50\text{nM}$ ， $16.66\text{nM}$ ， $5.55\text{nM}$ ， $1.85\text{nM}$ ， $0.6\text{nM}$ 及 $0\text{nM}$ )。在 $25^\circ\text{C}$ 進行分析，流動速率為 $10\mu\text{L/min}$ 以用於捕捉，為 $30\mu\text{L/min}$ 以用於3分鐘結合及5分鐘解離。每分鐘使表面再生，以供捕捉，接著係 $30\mu\text{L/min}$ 的3分鐘結合及5分鐘解離。在各循環後使用 $10\text{mM}$ 甘胺酸( $\text{pH } 1.5$ ) 1分鐘而使表面再生。用於此分析中之操作緩衝液為HBS-EP ( $150\text{mM NaCl}$ ， $10\text{mM Hepes pH} 7.4$ ， $3\text{mM EDTA}$ 及 $0.005\%$ 界面活性劑P20)。

**【0176】** 利用Biacore 8K分析軟體(GE Healthcare)藉由查看雙參考資料及使用用於擬合之1:1朗格繆爾模型來進行資料分析。來自EngMab之抗BCMA抗體用作陽性對照，而抗RSV1-IgG1用作陰性對照。

**【0177】** 免疫組織化學：在具有鍵合聚合物優化偵測套組(Leica, DS9800)之Bond-III自動染色儀(Leica Microsystems)上進行黏合劑在具

有正常人類及兔(Abcam, ab172730) IgG作為同型對照的人類或兔IgG主鏈中之DAB單色免疫組織化學(IHC)染色。細胞集結粒之福馬林固定之石蠟包埋(FFPE)之切片(4  $\mu\text{m}$ )為在100 $^{\circ}\text{C}$ 經抗原決定基修復液1 (Leica, AR9961)顯露20分鐘且用過氧化封阻劑封阻5分鐘的抗原。將切片與適當稀釋之黏合劑一起培育15分鐘。對於人類IgG主鏈中之黏合劑，將二級兔抗人IgG抗體(Abcam, ab2410, 1:100)施用8分鐘。對於兔IgG主鏈中之黏合劑，不需要此步驟。隨後將切片於聚合物中培育8分鐘，在DAB中顯影10分鐘，用蘇木精對比染色5分鐘，蓋上Sakura Finetek的蓋玻片。

## 7.2 BCMA抗體結合研究.實例2

【0178】此實例表明人類IgG (320262、319966、320111、319883及320199)識別表現人類BCMA蛋白質之C6細胞。將經人類BCMA穩定轉染之C6細胞或模擬轉染之C6細胞與0.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的EM901、320262、319966、320111、319883或320199一起培育。藉由FAC監測各抗體之反應性。EM901，即此前已經表明偵測BCMA之抗體(專利號WO2017021450)穩固地結合C6-BCMA轉染體，從而確定此等細胞之BCMA表現。關於未經轉染之C6細胞(各框架中之左直方圖(藍色)曲線)，與320262、319966、320111、319883及320199對應之直方圖(各框架中之右直方圖(紅色)曲線)展現出實質性向右移位(圖2)。此等結果指示320262、319966、320111、319883及320199與表現人類BCMA之細胞表面反應。包括量化此等結合相互作用之幾何平均值(圖2)。

## 7.3 BCMA抗體結合研究.實例3

【0179】此實例展示320262、319966、320111、319883及320199不會結合表現全長人類TNFRSF12A/TWEAKR (與BCMA相關之TNF受體

家族之成員)的Hek293細胞。將經人類TNFRSF12A穩定轉染之Hek293細胞與0.4 µg/ml的人類IgG同型對照320262、319966、320111、319883或320199一起培育。藉由FAC監測各抗體之反應性。抗TNFRSF12A抗體對Hek293-TNFRSF12A細胞染色，指示TNFRSF12A表現。關於同型對照(藍色直方圖)，可能不會偵測到與320262、319966、320111、319883及320199對應之直方圖(展示為紅色)的向右移位(圖3)。此等結果指示320262、319966、320111、319883及320199不會展現出對人類TNFRSF12A之顯著結合活性。示出量化此等結合相互作用之幾何均值(圖3)。

#### 7.4 BCMA抗體結合研究.實例4

此實例表明320262、319966、320111、319883及320199識別NCIH929多發性骨髓瘤細胞，其內源性表現人類BCMA。將NCIH929細胞與1.0 µg/ml的人類IgG同型對照EM901、320262、319966、320111、319883或320199一起培育。藉由FAC監測各mAb之反應性。識別BCMA之EM901抗體穩固地結合NCIH929細胞。關於同型對照(各框架中之左直方圖(藍色)曲線)，與320262、319966、320111、319883及320199對應之直方圖(各框架中之右直方圖(紅色)曲線)展現出實質性向右移位(圖4)。此等結果指示320262、319966、320111、319883及320199與NCIH929細胞反應。示出量化此等結合相互作用之幾何均值(圖4)。

#### 7.5 BCMA抗體結合研究.實例5

此實例表明，320262、319966、320111、319883及320199識別經0.016-10 µg/ml的人類IgG同型對照EM901、320262、319966、320111、319883或320199一起培育之BCMA<sup>+</sup>多發性骨髓瘤細胞、U266B1及

KMS12BM，如圖5中所指示。藉由FAC監測各mAb之反應性。EM901、320262、319966、320111、319883及320199相對於同型對照以劑量反應方式結合U266B1及KMS12BM (圖5)。另外，320262及320111識別表現BCMA而非TACI或BAFF受體、與BCMA相關之其他TNF受體家庭成員之OPM2多發性骨髓瘤細胞(劑量反應曲線及條形圖，圖5)。對比而言，320262及320111不會結合為BCMA<sup>-</sup>/TACI<sup>+</sup>/BAFFR<sup>+</sup>之NUDHL1細胞(劑量反應曲線及條形圖，圖5)。此等結果指示320262、319966、320111、319883及320199展現出BCMA依賴性、劑量反應性細胞結合。示出量化此等結合相互作用之幾何均值(圖5)。

SEQ ID NO.	項目	序列
1	共同輕鏈VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK
2	cLC CDR1 (Kabat, Chothia, IMGT)	RASQSVSSNLA
3	cLC CDR2 (Kabat, Chothia, IMGT)	GASTRAT
4	cLC CDR3 (Kabat, Chothia, IMGT)	QQYNNWPWT
5	cLC	GAAATTGTGATGACTCAGTCGCCC GCCACCCTGTCCGTGTCTCCGGGAGAGCGGGCCACTCTGAGCTGT CGCGCGTCACAGTCGGTGTCTCCAACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCAAGACTG CTGATCTACGGCGCCTCCACCCGGGCCACCGGGATTCTGCCC GGTTCTCCGGCTCCGGTTCGGCACTG AGTTCACCCTGACCATCAGCTCACTGCAGTCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACAACAA CTGGCCGTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAGGTCGAAATCAAG
6	320111 VH	QLPLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIRSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQLSLKLSSVTAADTAVYYCARPYDSSGYYYYWGQGLVTVSS
7	320111 VH CDR1 Kabat	SSSYWGW
8	320111	TIYYSGTYYNPSLKS

	VH CDR2 Kabat	
9	320111 VH CDR3 Kabat	PYYDSSGYYYY
10	320111 VH CDR1 Chothia	GG SIRSSSY
11	320111 VH CDR2 Chothia	YYS GS
12	320111 VH CDR3 Chothia	PYYDSSGYYYY
13	320111 VH CDR1 IMGT	GG SIRSSSY YWG
14	320111 VH CDR2 IMGT	TIYYSGSTYYNPSLKS
15	320111 VH CDR3 IMGT	PYYDSSGYYYY
16	320111 VH	CAGCTGCCGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACT GTTTCTGGTGGCTCCATCAGGAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGG

		CTGGAGTGGATTGGGACTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGCTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTACTGTGCGAGACCTTACTATGATAGTAGTGGTTATTACTACTACTGGGGCCAGGGCACCC TGGTCACCGTCTCCTCA
17	320199 VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSNSYWGWIRQSPGRGLEWIGRIYYSGITHYNPSLKSRTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASPYKWNDGNFFGWGQGLVTVSS
18	320199 VH CDR1 Kabat	SSNSYWG
19	320199 VH CDR2 Kabat	RIYYSGITHYNPSLKS
20	320199 VH CDR3 Kabat	PYKWNDGNFFG
21	320199 VH CDR1 Chothia	GGSISSNS
22	320199 VH CDR2 Chothia	YYSGI
23	320199 VH CDR3 Chothia	PYKWNDGNFFG
24	320199 VH	GGSISSNSYWG

	CDR1 IMGT	
25	320199 VH CDR2 IMGT	RIYYSGITHYNPSLKS
26	320199 VH CDR3 IMGT	PYKWNDGNFFG
27	320199 VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACT GTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAATTCCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGTCCCCAGGGAGGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGGATCTATTATAGTGGGATCACCCACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTACTGTGCGAGTCCGTATAAGTGGAACGACGGGAATTTTTTTGGTTGGGGCCAGGGCACC CTGGTCACCGTCTCCTCA
28	320262 VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLCTVSGGSISNSNYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGRTY YTPSLKSRVTISEDTSKNQFSLKVRSVTVADTGVYYCARPDYYGSGTIAWGQGLTVSS
29	320262 VH CDR1 Kabat	NSNYYWG
30	320262 VH CDR2 Kabat	NIYYSGRTYYTPSLKS
31	320262 VH CDR3 Kabat	PDYYGSGTIA
32	320262 VH	GGISISNSNY

	CDR1 Chothia	
33	320262 VH CDR2 Chothia	YYSGR
34	320262 VH CDR3 Chothia	PDYYGSGTIA
35	320262 VH CDR1 IMGT	GGISISNSNYYWG
36	320262 VH CDR2 IMGT	NIYYSGRTYYTPSLKS
37	320262 VH CDR3 IMGT	PDYYGSGTIA
38	320262 VH	CAGCTGCAGCTACAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACT GTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAATAGTAATTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGAAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAATATCTATTATAGTGGGAGAACCTATTACACCCCGTCCCTCAAGAGTCGCGTC ACCATATCCGAAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGGTGAGGTCTGTGACCGTCGCAGACAC GGGTGTGTACTACTGTGCGAGACCGGATTACTATGGTTCGGGGACTATCGCGTGGGGCCAGGGCACCT GGTCACCGTCTCCTCA
39	319883 VH	QLQLQESGPGLVKPSDTLSLTCTVSGGISSSNSYWGWIRQSPGRGLEWIGRIYYSGITH YNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASPYKWNDGNFFGWGQGLVTVSS
40	319883 VH CDR1	SSNSYWG

	Kabat	
41	319883 VH CDR2 Kabat	RIYYSGITHYNPSLKS
42	319883 VH CDR3 Kabat	PYKWNDGNFFG
43	319883 VH CDR1 Chothia	GGSISSNSY
44	319883 VH CDR2 Chothia	YYSGI
45	319883 VH CDR3 Chothia	PYKWNDGNFFG
46	319883 VH CDR1 IMGT	GGSISSNSYWG
47	319883 VH CDR2 IMGT	RIYYSGITHYNPSLKS
48	319883 VH CDR3 IMGT	PYKWNDGNFFG

49	319883 VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGACACCCTGTCCCTCACCTGCACT GTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAATTCCTACTGGGGCTGGATCCGCCAGTCCCCAGGGAGGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGGATCTATTATAGTGGGATCACCCACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACG GCTGTGTATTACTGTGCGAGTCCGTATAAGTGGAACGACGGGAATTTTTTTGGTTGGGGCCAGGGCACC CTGGTCACCGTCTCCTCA
50	319966 VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISRSNYYWGWIRQPPGKGLEWIGTFYYSGTTY YNPSLKSRTISEDTSKKQLSLNLRVTAADTAVYYCARPSGYTTSWGQGLVTVSS
51	319966 VH CDR1 Kabat	RSNYYWG
52	319966 VH CDR2 Kabat	TFYYSGTTYYNPSLKS
53	319966 VH CDR3 Kabat	PSGYTTS
54	319966 VH CDR1 Chothia	GSSISRSNY
55	319966 VH CDR2 Chothia	YYSGT
56	319966 VH CDR3 Chothia	PSGYTTS
57	319966	GSSISRSNYYWG

	VH CDR1 IMGT	
58	319966 VH CDR2 IMGT	TFYYSGTTYYNPSLKS
59	319966 VH CDR3 IMGT	PSGYTTS
60	319966 VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACT GTCTCTGGAAGCTCCATCAGCAGGAGTAATTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGT CTGGAGTGGATTGGGACTTCTATTATAGTGGGACCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCA CCATATCCGAAGACACGTCCAAGAAACAGTTATCCCTGAACCTGAGGTCTGTGACCGCCGCAGACACGG CTGTGTATTACTGTGCGAGACCTTCCGGATATAACCACCAGCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTC CTCA

## 【序列表】

<110> 美商西建公司

<120> BCMA結合抗體及其用途

<130> 298068-00274

<140>

<141>

<150> 62/633,152

<151> 2018-02-21

<160> 68

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 2  
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala  
 1 5 10

<210> 3  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 3  
 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr  
 1 5

<210> 4  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 4  
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp Thr  
 1 5

<210> 5  
 <211> 321  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 5  
 gaaattgtga tgactcagtc gcccgccacc ctgtccgtgt ctccgggaga gcgggccact 60  
 ctgagctgtc gcgcgtcaca gtcggtgtcc tccaacctcg cctggtacca gcagaagcct 120  
 ggacaggccc caagactgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg gattcctgcc 180  
 cggttctccg gtcccggttc cggcactgag ttcaccctga ccatcagctc actgcagtcc 240  
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccgtggac ctttggccaa 300  
 ggaaccaagg tcgaaatcaa g 321

<210> 6  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 6  
 Gln Leu Pro Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu  
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Ser Ser  
 20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
 35 40 45

Trp Ile Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu  
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 85 90 95

Cys Ala Arg Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

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

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 7  
 Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly  
 1 5

<210> 8  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 8  
 Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

<210> 9  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 9  
 Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr  
 1 5 10

<210> 10  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 10  
 Gly Gly Ser Ile Arg Ser Ser Ser Tyr  
 1 5

<210> 11  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 11  
 Tyr Tyr Ser Gly Ser  
 1 5

<210> 12  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 12  
 Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr  
 1 5 10

<210> 13  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 13  
 Gly Gly Ser Ile Arg Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly  
 1 5 10

<210> 14  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 14  
 Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

<210> 15  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 15  
 Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr  
 1 5 10

<210> 16  
 <211> 363  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 16

```

cagctgccgc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc      60
acctgcactg tttctggtgg ctccatcagg agtagtagtt actactgggg ctggatccgg      120
cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggactatct attatagtgg gagcacctac      180
tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtcaa gaaccagctc      240
tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagacct      300
tactatgata gtagtgggta ttactactac tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc      360
tca

```

<210> 17  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

```

<400> 17
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1          5          10          15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
        20          25          30

Asn Ser Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
        35          40          45

Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr His Tyr Asn Pro Ser
50          55          60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65          70          75          80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
        85          90          95

Cys Ala Ser Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly Trp Gly
100         105         110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120

```

<210> 18  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 18  
 Ser Ser Asn Ser Tyr Trp Gly  
 1 5

<210> 19  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 19  
 Arg Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

<210> 20  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 20  
 Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly  
 1 5 10

<210> 21  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 21  
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser  
 1 5

<210> 22  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 22  
Tyr Tyr Ser Gly Ile  
1 5

<210> 23  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 23  
Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly  
1 5 10

<210> 24  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 24  
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser Tyr Trp Gly  
1 5 10

<210> 25  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 25  
Arg Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
1 5 10 15

<210> 26  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 26

Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly  
1 5 10

<210> 27  
<211> 363  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 27  
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60  
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaatt cctactgggg ctggatccgc 120  
cagtccccag ggagggggct ggagtggatt gggaggatct attatagtgg gatcaccac 180  
tacaaccctg ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtcca gaaccagttc 240  
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagtccg 300  
tataagtgga acgacgggaa tttttttggt tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360  
tca 363

<210> 28  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

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

Cys Ala Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Ile Ala Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 29  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 29  
 Asn Ser Asn Tyr Tyr Trp Gly  
 1 5

<210> 30  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 30  
 Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

<210> 31  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 31  
 Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Ile Ala  
 1 5 10

<210> 32  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 32  
Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Tyr  
1 5

<210> 33  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 33  
Tyr Tyr Ser Gly Arg  
1 5

<210> 34  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 34  
Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Ile Ala  
1 5 10

<210> 35  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 35  
Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr Trp Gly  
1 5 10

<210> 36  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 36

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

<210> 37  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 37  
 Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Ile Ala  
 1 5 10

<210> 38  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 38  
 cagctgcagc tacaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60  
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc aatagtaatt attactgggg ctggatccgc 120  
 cagccccag gaaaggggct ggagtggatt ggaatatct attatagtgg gagaacctat 180  
 tacaccccg tccctcaagag tcgcgtcacc atatccgaag acacgtccaa gaaccagttc 240  
 tccctgaagg tgagggtctgt gaccgctgca gacacgggtg tgtattactg tgcgagaccg 300  
 gattactatg gttcggggac tatcgcggtg ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 39  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 39  
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp  
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser  
 20 25 30

Asn Ser Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu



<400> 42  
 Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly  
 1 5 10

<210> 43  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 43  
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser Tyr  
 1 5 10

<210> 44  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 44  
 Tyr Tyr Ser Gly Ile  
 1 5

<210> 45  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 45  
 Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly  
 1 5 10

<210> 46  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 46  
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser Tyr Trp Gly  
 1 5 10

<210> 47  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 47  
 Arg Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

<210> 48  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 48  
 Pro Tyr Lys Trp Asn Asp Gly Asn Phe Phe Gly  
 1 5 10

<210> 49  
 <211> 363  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 49  
 cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggacac cctgtccctc 60  
 acctgcaactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaatt cctactgggg ctggatccgc 120  
 cagtccccag ggagggggct ggagtggatt gggaggatct attatagtgg gatcaccac 180  
 tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240  
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggctg tgtattactg tgcgagtccg 300  
 tataagtgga acgacgggaa tttttttggt tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360  
 tca 363

<210> 50  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

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

<210> 51  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 51  
 Arg Ser Asn Tyr Tyr Trp Gly  
 1 5

<210> 52  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 52  
 Thr Phe Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

<210> 53  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 53  
 Pro Ser Gly Tyr Thr Thr Ser  
 1 5

<210> 54  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 54  
 Gly Ser Ser Ile Ser Arg Ser Asn Tyr  
 1 5

<210> 55  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 55  
 Tyr Tyr Ser Gly Thr  
 1 5

<210> 56  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 56  
 Pro Ser Gly Tyr Thr Thr Ser  
 1 5

<210> 57  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 57  
 Gly Ser Ser Ile Ser Arg Ser Asn Tyr Tyr Trp Gly  
 1 5 10

<210> 58  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 58  
 Thr Phe Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

<210> 59  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 59  
 Pro Ser Gly Tyr Thr Thr Ser  
 1 5

<210> 60  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 60  
 cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60  
 acctgcactg tctctggaag ctccatcagc aggagtaatt actactgggg ctggatccgc 120  
 cagccccag ggaaggggtct ggagtggatt gggactttct attatagtg gaccacctac 180

tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgaag acacgtccaa gaaacagtta 240  
 tccctgaacc tgaggctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagacct 300  
 tccggatata ccaccagctg gggccagggc accctgggtca ccgctctctc a 351

<210> 61  
 <211> 36  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 61  
 Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala  
 1 5 10 15

Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser  
 20 25 30

Leu Ser Lys Met  
 35

<210> 62  
 <211> 29  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 62  
 Pro Asp Ser Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly  
 1 5 10 15

Leu Phe Phe Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu  
 20 25

<210> 63  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 63  
 Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr  
 1 5 10 15

Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val  
 20

<210> 64  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 64  
 Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr  
 1 5 10 15

Ser Phe Leu Leu Thr  
20

<210> 65  
<211> 26  
<212> PRT  
<213> 小家鼠

<400> 65  
Phe Leu Leu Trp Ile Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Leu Phe Phe Tyr  
1 5 10 15

Ser Phe Leu Val Ser Ala Val Ser Leu Ser  
20 25

<210> 66  
<211> 29  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 66  
Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu  
1 5 10 15

Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala  
20 25

<210> 67  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 67  
Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp  
1 5 10 15

Val Leu Ala Val Ile  
20

<210> 68  
<211> 26  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 68  
Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu  
1 5 10 15

Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile  
20 25



202000701

**【發明摘要】****【中文發明名稱】**

BCMA結合抗體及其用途

**【英文發明名稱】**

BCMA-BINDING ANTIBODIES AND USES THEREOF

**【中文】**

本發明提供結合B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體物質以及耗盡有需要之患者中之BCMA表現細胞的方法，該方法包含投與治療有效量之該等抗體物質或包含其BCMA結合片段之實體。提供治療有需要之患者的與BCMA表現相關之B細胞相關病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量之該等抗體物質或包含其BCMA結合片段之實體。

**【英文】**

Antibody species that bind B-Cell Maturation Antigen (BCMA) are provided as well as methods of depleting BCMA-expressing cells in a patient in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of the antibody species or an entity comprising a BCMA binding fragment thereof. Methods of treating B cell-related disorders associated with BCMA expression in a patient in need thereof are provided, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of the antibody species or an entity comprising a BCMA binding fragment thereof.

**【指定代表圖】**

圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種結合至B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其BCMA結合片段，其包含以下之重鏈CDR1、CDR2或CDR3序列：

- a. 分別為SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9；
- b. 分別為SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11及SEQ ID NO:12；
- c. 分別為SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15；
- d. 分別為SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:20；
- e. 分別為SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22及SEQ ID NO:23；
- f. 分別為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25及SEQ ID NO:26；
- g. 分別為SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31；
- h. 分別為SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33及SEQ ID NO:34；
- i. 分別為SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36及SEQ ID NO:37；
- j. 分別為SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:42；
- k. 分別為SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44及SEQ ID NO:45；
- l. 分別為SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47及SEQ ID NO:48；
- m. 分別為SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52及SEQ ID NO:53；
- n. 分別為SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56；或
- o. 分別為SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59。

### 【第2項】

如請求項1之抗體或其BCMA結合片段，其中該抗體另外包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2或CDR3序列。

**【第3項】**

如請求項1之抗體或其BCMA結合片段，其中該抗體另外包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

**【第4項】**

一種結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段，其包含：輕鏈，該輕鏈包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2或CDR3序列；及以下之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列：

- a. 分別為SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9；
- b. 分別為SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11及SEQ ID NO:12；或
- c. 分別為SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15。

**【第5項】**

一種結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段，其包含：輕鏈，該輕鏈包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2或CDR3序列；及以下之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列：

- a. 分別為SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:20；
- b. 分別為SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22及SEQ ID NO:23；或
- c. 分別為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25及SEQ ID NO:26。

**【第6項】**

一種結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段，其包含：輕鏈，該輕鏈包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2或CDR3序列；及以下之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列：

- a. 分別為SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31；

- b. 分別為SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33及SEQ ID NO:34；或
- c. 分別為SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36及SEQ ID NO:37。

**【第7項】**

一種結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段，其包含：輕鏈，該輕鏈包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2或CDR3序列；及以下之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列：

- a. 分別為SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:42；
- b. 分別為SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44及SEQ ID NO:45；或
- c. 分別為SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47及SEQ ID NO:48。

**【第8項】**

一種結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段，其包含：輕鏈，該輕鏈包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之CDR1、CDR2或CDR3序列；及以下之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列：

- a. 分別為SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52及SEQ ID NO:53；
- b. 分別為SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56；或
- c. 分別為SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59。

**【第9項】**

如請求項1至6中任一項之抗體或其BCMA結合片段，其包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變序列。

**【第10項】**

如請求項1至6中任一項之抗體或其BCMA結合片段，其包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50之重鏈可變序列。

**【第11項】**

如請求項1至8中任一項之抗體或其BCMA結合片段，其中該抗體為單株抗體、嵌合抗體、雙功能抗體、雙特異性抗體、雙特異性Fab<sub>2</sub>、雙特異性(mab)<sub>2</sub>、人類化抗體、人工生成之人類抗體、雙特異性T細胞接合子、雙特異性NK細胞接合子或單鏈抗體。

**【第12項】**

如請求項1至8中任一項之抗體或其BCMA結合片段，其中該抗體為三功能單抗(triomab)、具有共同輕鏈之杵臼(kih) IgG、互換單抗(crossmab)、鄰Fab IgG、DVD-Ig、二合一IgG、IgG-scFv、sdFv<sub>2</sub>-Fc、雙奈米抗體、tandAb、DART、DART-Fc、scFv-HSA-scFv或DNL-Fab3。

**【第13項】**

如請求項1至8中任一項之抗體或其BCMA結合片段，其中該抗體為抗體-藥物共軛物。

**【第14項】**

如請求項1至8中任一項之抗體或其BCMA結合片段，其為單鏈可變片段(scFv)、Fab片段或F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【第15項】**

一種多肽，其包含以下之重鏈CDR1、CDR2或CDR3序列：

- a. 分別為SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9；
- b. 分別為SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11及SEQ ID NO:12；
- c. 分別為SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15；
- d. 分別為SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:20；

- e. 分別為SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22及SEQ ID NO:23；
- f. 分別為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25及SEQ ID NO:26；
- g. 分別為SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31；
- h. 分別為SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33及SEQ ID NO:34；
- i. 分別為SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36及SEQ ID NO:37；
- j. 分別為SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:42；
- k. 分別為SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44及SEQ ID NO:45；
- l. 分別為SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47及SEQ ID NO:48；
- m. 分別為SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52及SEQ ID NO:53；
- n. 分別為SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56；或
- o. 分別為SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59。

**【第16項】**

如請求項15之多肽，其中該多肽另外包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2或CDR3序列。

**【第17項】**

如請求項15之多肽，其中該多肽另外包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

**【第18項】**

一種多肽，其包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

**【第19項】**

一種多肽，其包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變序列。

**【第20項】**

一種多肽，其包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50之重鏈可變序列。

**【第21項】**

一種組合物，其包含如請求項1至20中任一項之抗體、其結合片段或多肽。

**【第22項】**

如請求項21之組合物，其中該組合物為醫藥組合物。

**【第23項】**

如請求項22之組合物，其中該組合物經調配用於靜脈內、動脈內、肌內、皮下、硬膜內、鞘內或腹膜內遞送。

**【第24項】**

一種聚核苷酸，其編碼如請求項1至20中任一項之抗體、抗體片段或多肽。

**【第25項】**

一種聚核苷酸，其編碼包含以下之重鏈CDR1、CDR2或CDR3序列之多肽：

- a. 分別為SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9；
- b. 分別為SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11及SEQ ID NO:12；
- c. 分別為SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15；
- d. 分別為SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:20；
- e. 分別為SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22及SEQ ID NO:23；
- f. 分別為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25及SEQ ID NO:26；
- g. 分別為SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31；

- h. 分別為SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33及SEQ ID NO:34；
- i. 分別為SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36及SEQ ID NO:37；
- j. 分別為SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41及SEQ ID NO:42；
- k. 分別為SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44及SEQ ID NO:45；
- l. 分別為SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47及SEQ ID NO:48；
- m. 分別為SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52及SEQ ID NO:53；
- n. 分別為SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55及SEQ ID NO:56；或
- o. 分別為SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59。

**【第26項】**

一種聚核苷酸，其編碼包含分別為SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之輕鏈CDR1、CDR2或CDR3序列的多肽。

**【第27項】**

如請求項25之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:60之核苷酸序列。

**【第28項】**

一種聚核苷酸，其編碼包含SEQ ID NO:1之輕鏈可變序列之多肽。

**【第29項】**

一種聚核苷酸，其編碼包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:50之重鏈可變序列的多肽。

**【第30項】**

一種聚核苷酸載體，其包含如請求項24至28中任一項之聚核苷酸。

**【第31項】**

如請求項30之載體，其中該載體為表現載體。

**【第32項】**

如請求項30之載體，其中該載體為反轉錄病毒載體或慢病毒載體。

**【第33項】**

一種細胞，其包含如請求項24至28中任一項之聚核苷酸。

**【第34項】**

一種細胞，其包含如請求項31或請求項32之載體。

**【第35項】**

如請求項33或請求項34之細胞，其中該細胞表現該抗體、其結合片段或多肽。

**【第36項】**

一種產生多肽之方法，其包含使如請求項35之細胞表現該聚核苷酸且由此產生該多肽；及分離該多肽。

**【第37項】**

一種產生結合至BCMA之抗體或其BCMA結合片段之方法，其包含使如請求項35之細胞表現該聚核苷酸且由此產生該抗體；及分離該抗體。

**【第38項】**

一種如請求項1至20中任一項之抗體、或其BCMA結合片段或多肽之用途，其用於製造供有需要之患者的BCMA表現細胞耗盡用之藥劑。

**【第39項】**

一種如請求項1至20中任一項之抗體、或其BCMA結合片段或多肽之用途，其用於製造供有需要之患者的BCMA表現漿細胞耗盡用之藥劑。

**【第40項】**

一種如請求項1至20中任一項之抗體、或其BCMA結合片段或多肽之用途，其用於製造供有需要之患者的由BCMA表現細胞所致之病症治療用的藥劑。

**【第41項】**

一種如請求項1至20中任一項之抗體、或其BCMA結合片段或多肽之用途，其用於製造供有需要之患者的由BCMA表現漿細胞所致之病症治療用的藥劑。

**【第42項】**

一種如請求項1至20中任一項之抗體、或其BCMA結合片段或多肽之用途，其用於製造供有需要之患者的與BCMA表現相關之B細胞相關病症治療用的藥劑。

**【第43項】**

如請求項38至42中任一項之用途，其中該B細胞相關病症為漿細胞瘤(plasmacytoma)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、小無裂細胞淋巴瘤(small non-cleaved cell lymphoma)、地方性伯基特氏淋巴瘤(endemic Burkitt's lymphoma)、偶發性伯基特氏淋巴瘤(sporadic Burkitt's lymphoma)、邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma)、結外黏膜相關淋巴組織淋巴瘤(extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)、結節單核細胞樣B細胞淋巴瘤(nodal monocytoid B cell lymphoma)、脾淋巴瘤(splenic lymphoma)、套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、大細胞淋巴瘤(large cell lymphoma)、彌漫性混合細胞淋巴瘤(diffuse mixed cell lymphoma)、免疫母細胞淋巴瘤(immunoblastic lymphoma)、原發性縱隔

B細胞淋巴瘤(primary mediastinal B cell lymphoma)、肺B細胞血管中心性淋巴瘤(pulmonary B cell angiocentric lymphoma)、小淋巴球性淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma)、惡性潛能未定型B細胞增殖、淋巴瘤樣肉芽腫(lymphomatoid granulomatosis)、移植後淋巴增生病症、免疫調節失調症(immunoregulatory disorder)、類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)、重症肌無力(myasthenia gravis)、特發性血小板減少性紫斑(idiopathic thrombocytopenia purpura)、抗磷脂症候群、卻格司氏病(Chagas' disease)、格雷氏病(Grave's disease)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、結節性多動脈炎(poly-arteritis nodosa)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、尋常天庖瘡(pemphigus vulgaris)、硬皮病(scleroderma)、多發性硬化(multiple sclerosis)、抗磷脂症候群、ANCA相關脈管炎、古德巴士德氏病(Goodpasture's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、自體免疫溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia)、及快速進行性絲球體腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis)、重鏈病(heavy-chain disease)、原發性或免疫細胞相關澱粉樣變性病、或意義未定型單株球蛋白症(monoclonal gammopathy of undetermined significance)。

**【第44項】**

如請求項15至18中任一項之多肽，其中該多肽為嵌合抗原受體(CAR)。

**【第45項】**

如請求項15至18中任一項之多肽，其中該CAR包含細胞外BCMA結合結構域中之該重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列，及/或該輕鏈CDR1、

CDR2及CDR3序列。

**【第46項】**

如請求項19或請求項20之多肽，其中該CAR包含細胞外BCMA結合結構域中之該輕鏈序列及/或該重鏈序列。

**【第47項】**

如請求項44之多肽，其中該CAR包含跨膜結構域、初級信號傳導結構域或協同刺激結構域中之一或多者。

**【第48項】**

如請求項44之多肽，其中該CAR包含跨膜結構域、初級信號傳導結構域或協同刺激結構域。

**【第49項】**

一種細胞，其表現如請求項44至48中任一項之多肽。

**【第50項】**

如請求項49之細胞，其中該細胞為免疫細胞。

**【第51項】**

如請求項50之細胞，其中該免疫細胞為T細胞、自然殺手細胞(NK細胞)或自然殺手T細胞(NK T細胞)。

**【第52項】**

一種如請求項49至51中任一項之細胞之用途，其用於製造供有需要之患者的BCMA表現細胞耗盡用之藥劑。

**【第53項】**

一種如請求項49至51中任一項之細胞之用途，其用於製造供有需要之患者的BCMA表現漿細胞耗盡用之藥劑。

**【第54項】**

一種如請求項49至51中任一項之細胞之用途，其用於製造供有需要之患者的由BCMA表現細胞所致之病症治療用的藥劑。

**【第55項】**

一種如請求項49至51中任一項之細胞之用途，其用於製造供有需要之患者的由BCMA表現漿細胞所致之病症治療用的藥劑。

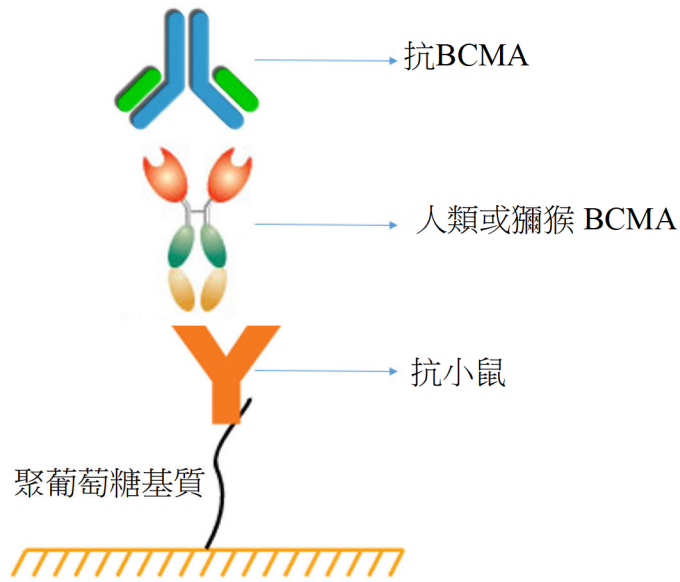
**【第56項】**

一種如請求項49至51中任一項之細胞之用途，其用於製造供有需要之患者的與BCMA表現相關之B細胞相關病症治療用的藥劑。

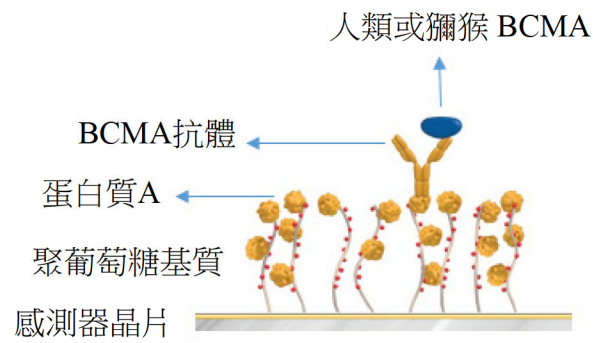
**【第57項】**

如請求項52至56中任一項之用途，其中該B細胞相關病症為漿細胞瘤、霍奇金淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、小無裂細胞淋巴瘤、地方性伯基特氏淋巴瘤、偶發性伯基特氏淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、結外黏膜相關淋巴組織淋巴瘤、結節單核細胞樣B細胞淋巴瘤、脾淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、大細胞淋巴瘤、彌漫性混合細胞淋巴瘤、免疫母細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤、肺B細胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、惡性潛能未定型B細胞增殖、淋巴瘤樣肉芽腫、移植後淋巴增生病症、免疫調節失調症、類風濕性關節炎、重症肌無力、特發性血小板減少性紫斑、抗磷脂症候群、卻格司氏病、格雷氏病、韋格納氏肉芽腫病、結節性多動脈炎、休格連氏症候群、尋常天疱瘡、硬皮病、多發性硬化、抗磷脂症候群、ANCA相關脈管炎、古德巴士德氏病、川崎病、自體免疫溶血性貧血、及快速進行性絲球體腎炎、重鏈病、原發性或免疫細胞相關澱粉樣變性病、或意義未定型單株球蛋白症。

# 【發明圖式】

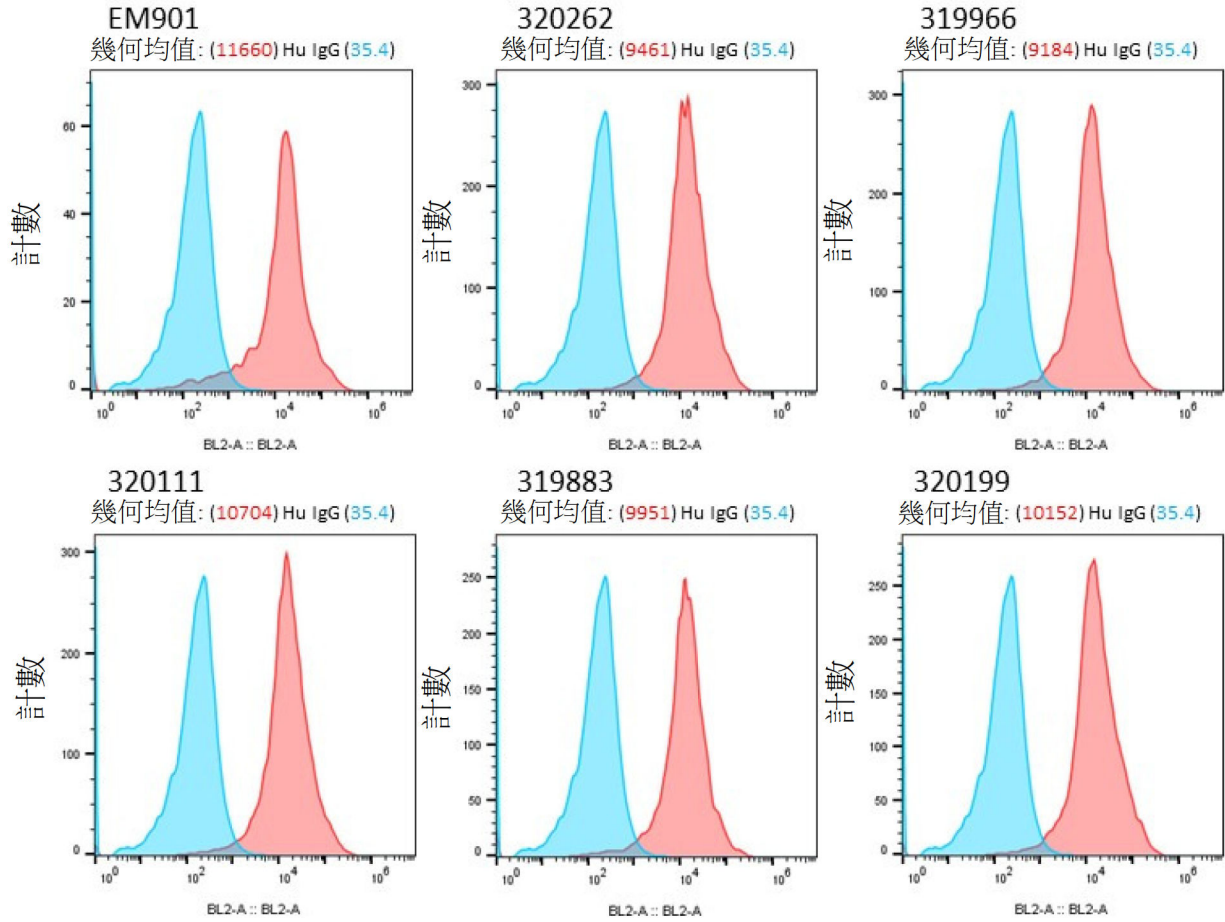


【圖1A】



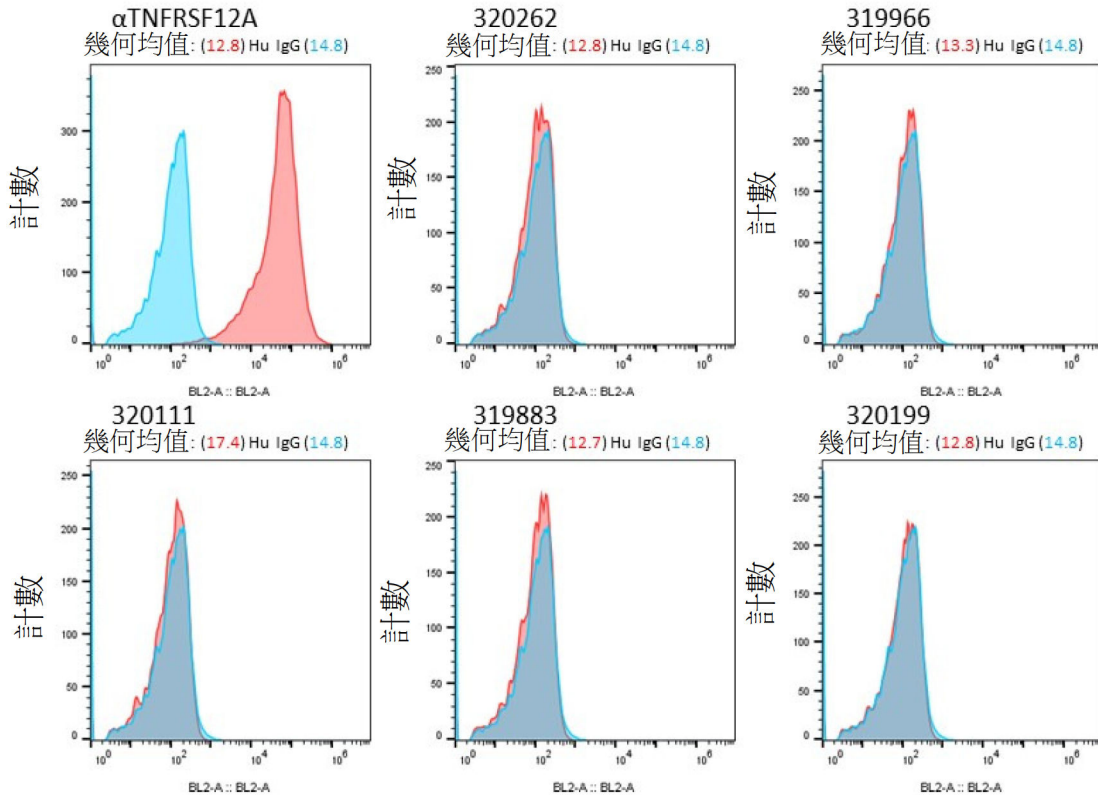
【圖1B】

BCMA結合抗體識別表現人類BCMA之C6細胞



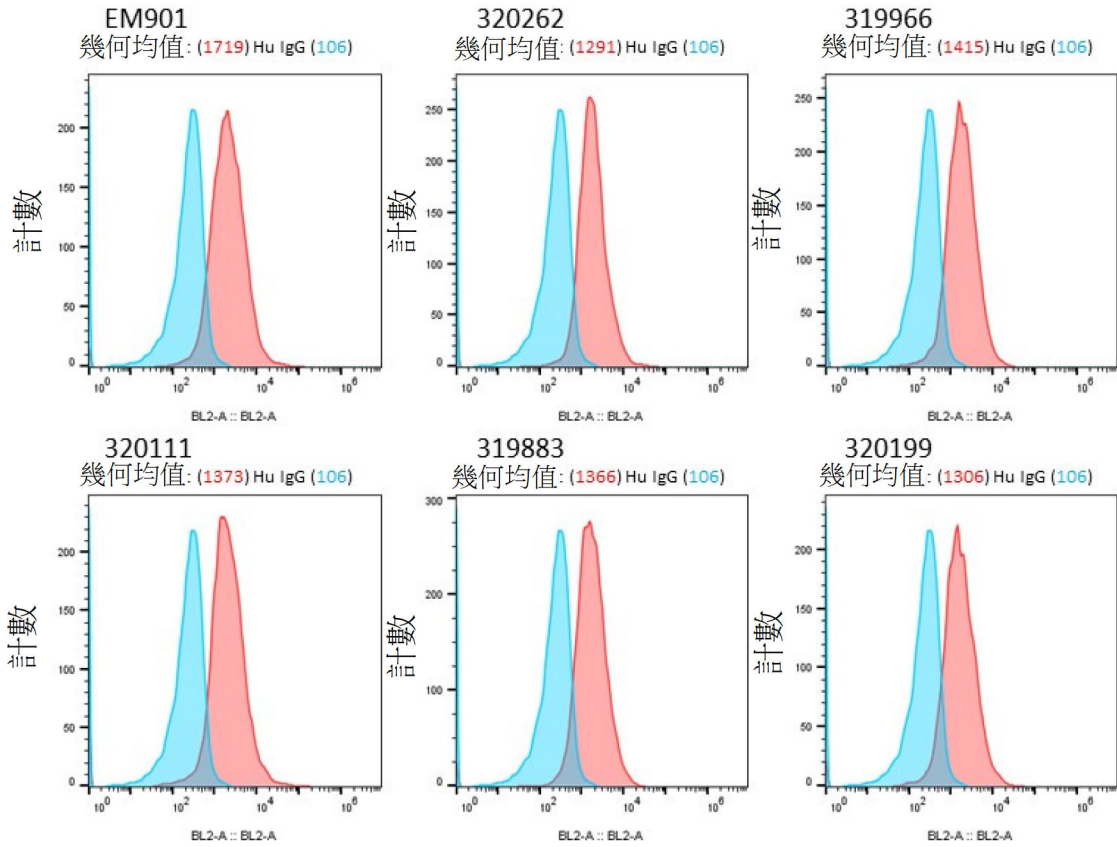
【圖2】

BCMA結合抗體不會結合表現TNFRSF12A (TWEAKR; HB6)之Hek293細胞



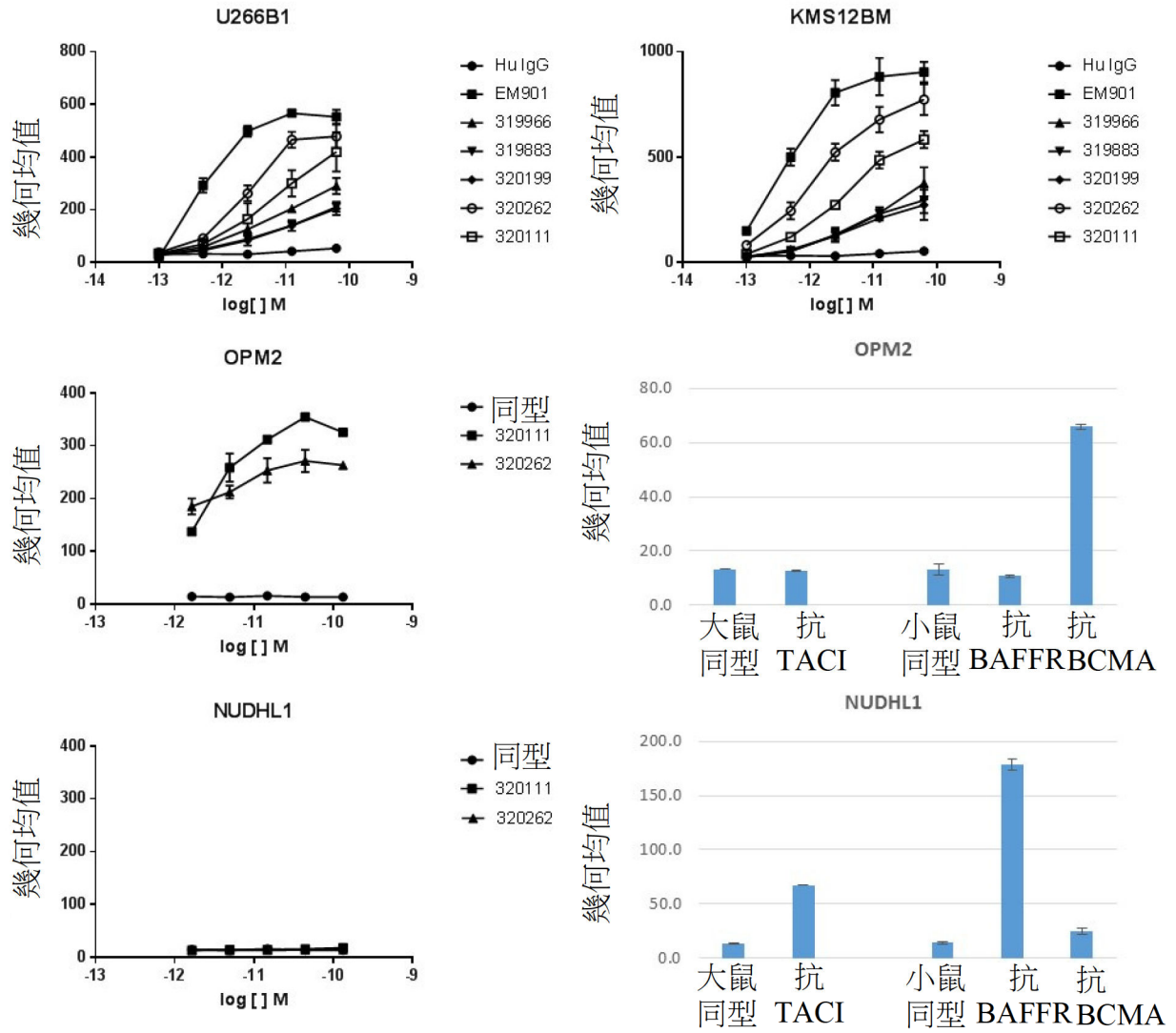
【圖3】

BCMA結合抗體結合NCIH929多發性骨髓瘤細胞



【圖4】

抗BCMA抗體以劑量反應方式染色BCMA<sup>+</sup>多發性骨髓瘤細胞U266B1、KMS12BM及OPM2，而非BCMA<sup>-</sup>/TACI<sup>+</sup>/BAFFR<sup>+</sup> NUDHL1細胞。



【圖5】