

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 1 月 5 日 (05.01.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/274342 A1

(51) 国际专利分类号:

C12N 7/00 (2006.01) *C07K 16/00* (2006.01)
C07K 16/08 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/102621

(22) 国际申请日: 2022 年 6 月 30 日 (30.06.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110735262.2 2021年6月30日 (30.06.2021) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 毛浪勇(MAO, Langyong); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。应华(YING, Hua); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。赖炜明(LAI, Weiming); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康(TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层程伟, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(54) Title: ANTIGEN-BINDING MOLECULE SPECIFICALLY BINDING TO BAFF AND IL-12/23 AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 特异性结合BAFF和IL-12/23的抗原结合分子及用途

(57) Abstract: Disclosed are an antigen-binding molecule specifically binding to BAFF and IL-12/23 and the use thereof.

(57) 摘要: 一种特异性结合BAFF和IL-12/23的抗原结合分子及用途。

WO 2023/274342 A1

特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原结合分子及用途

本申请要求 2021 年 6 月 30 日提交的中国专利申请（申请号 202110735262.2）的优先权。

5

技术领域

本披露属于生物技术领域，更具体地，本披露涉及一种特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原结合分子及其应用。

10 背景技术

这里的陈述仅是提供与本披露有关的背景信息，而不必然地构成现有技术。

BAFF（B 细胞激活因子）是属于 TNF 家族的一种细胞激活因子。BAFF 主要在骨髓细胞膜表面表达，以三聚体的形式存在，在细胞膜表面的 BAFF 会被蛋白酶水解形成可溶性的 BAFF 进入血液循环系统，可溶性的 BAFF 具有多聚化的特征，最多可以形成 60 聚体。另外 BAFF 也可以跟同家族的另外一个蛋白 APRIL 作用形成异源的三聚体。目前已知在 B 细胞表面有三个 BAFF 的受体，分别为 BAFF-R、BCMA 和 TACI。BAFF 与这三个受体作用，参与 B 细胞的分化成熟、存活和调节。APRIL 与 BAFF 有两个共同的受体，分别为 BCMA 和 TACI，APRIL 与这两个受体作用参与 B 细胞的存活和调节（Samy, E., et al., Int Rev Immunol, 2017. 36: p. 3-19; Kamal, A. and M. Khamashta, Autoimmun Rev, 2014. 13: p. 1094-1101）。BAFF 对维持 B 细胞的体内平衡非常重要，BAFF 信号通路的过度激活会导致自反应 B 细胞的存活，并产生自身抗体促进自身免疫反应（Cancro, M.P., D.P. D'Cruz, and M.A. Khamashta, J Clin Invest, 2009. 119: p. 1066-73）。

IL-12 和 IL-23 是属于同一个家族的两种细胞因子。IL-12 和 IL-23 都是由两个亚基组成的异源二聚体蛋白（Moschen, A.R., H. Tilg, and T. Raine, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. 16: p. 185-196; Frieder, J., et al., Clin Pharmacol Ther, 2018. 103: p. 88-101）。IL-12 是由 p35 和 p40 两个亚基组成，而 IL-23 是由 p19 和 p40 两个亚基组成。其中 p40 是 IL-12 和 IL-23 共有的一个亚基（IL-12/23 P40），因此靶向 p40 的抗体能同时抑制 IL-12 和 IL-23 两条信号通路。IL-12 与受体作用主要激活 Th1 细胞的分化，同时参与刺激多种免疫细胞分泌干扰素 γ 和 TNF。IL-23 与受体作用主要激活 Th17 细胞的分化，并刺激多种细胞分泌 IL-17、IL-22 和 TNF 等细胞因子（Lee, E.B., et al., Cutis, 2018. 101: p. 5-9; Floss, D.M., et al., Cytokine Growth Factor Rev, 2015. 26: p. 569-578）。IL-12/23 信号通路激活所产生的这些细胞因子进一步通过各自的途径参与系统性红斑狼疮等疾病的发展。

35

发明内容

本披露构建了一种特异性结合 BAFF 的抗原结合分子，并构建了特异性结合

BAFF 和 IL-12 和/或 IL-23 的抗原结合分子。

一方面，本披露提供一种抗原结合分子，其包含特异性结合 BAFF 的抗原结合模块 1 和特异性结合 IL-12 和/或 IL-23 的抗原结合模块 2，其中，所述抗原结合模块 1 包含重链可变区 B-VH 和轻链可变区 B-VL，所述 B-VH 包含 B-HCDR1、
5 B-HCDR2 和 B-HCDR3，所述 B-VL 包含 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3，其中：所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 63 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 64 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，其中，SEQ ID NO: 63 为：
10 QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆LEWMGX₁
IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSED₆TAVYYCARS₆SRDX₆
LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WG₂₇X₂₇GTMVTVSS，

SEQ ID NO: 64 为：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQKPGQAP
15 VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂G
X₂₃X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL，

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

并且，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3
25 不包含如下 CDR 组合：B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 1 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，并且 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列。

在一些实施方案中，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、
30 B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据选自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的相同的编号规则定义的。

在一些实施方案中，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、
B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2
35 和 Bv-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的。

在一些实施方案中，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、
B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2

和 Bv-LCDR3 是根据 IMGT 编号规则定义的。

在一些实施方案中，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据 Chothia 编号规则定义的。

5 在一些实施方案中，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据 AbM 编号规则定义的。

10 在一些实施方案中，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据 Contact 编号规则定义的。

15 在一些实施方案中，如上任一项所述的抗原结合分子，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的，其中，B-HCDR1 包含氨基酸序列 NNAIN (SEQ ID NO: 18)，B-HCDR2 包含氨基酸序列 X₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQG (SEQ ID NO: 65)，B-HCDR3 包含氨基酸序列 SRDX₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁ (SEQ ID NO: 66)，B-LCDR1 包含氨基酸序列 X₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈AS (SEQ ID NO: 67)，B-LCDR2 包含氨基酸序列 GKNRPS (SEQ ID NO: 32) 和 B-LCDR3 包含氨基酸序列 X₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅ (SEQ ID NO: 68)，其中，X₁选自 S、A、V 或 G，X₂选自 A、I、M 或 S，X₃选自 T 或 G，X₄选自 Q、E、G 或 K，X₅选自 N、G 或 Q，X₆选自 L 或 P，X₇选自 H、Q 或 D，X₈选自 H 或 D，X₉选自 A 或 G，X₁₀选自 S 或 L，X₁₁选自 P 或 S，X₁₂选自 Q 或 H，X₁₃选自 D、A 或 N，X₁₄选自 S 或 I，X₁₅选自 K、R 或 T，X₁₆选自 S、W、T 或 D，X₁₇选自 H、Y 或 S，X₁₈选自 Y 或 R，X₁₉选自 G 或 S，X₂₀选自 A 或 D，X₂₁选自 E 或 S，X₂₂选自 S 或 A，X₂₃选自 V、E、A、N 或 W，X₂₄选自 G、K、H 或 R，X₂₅选自 L 或 V；并且所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 组合：B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列，B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 19 的氨基酸序列，B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列，B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列，B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列，和 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 33 的氨基酸序列。

30 在一些实施方案中，如上任一项所述的抗原结合分子，其中：

(i) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 47 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 48 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，或

35 (ii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 5 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2

和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 12 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(iii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 6 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 13 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(iv) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 7 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 14 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(v) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 8 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 15 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(vi) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 9 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 16 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(vii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 10 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 17 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(viii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 11 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列。

在一些实施方案中, 如上任一项所述的抗原结合分子, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的, 其中,

(i) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 28 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 29 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 43 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 44 的氨基酸序列; 或

(ii) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包

含 SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 34 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 35 的氨基酸序列; 或

5 (iii) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 23 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 36 的氨基酸序列; 或

10 (iv) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 24 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 37 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 38 的氨基酸序列; 或

15 (v) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 25 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 39 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 40 的氨基酸序列; 或

20 (vi) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 26 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 27 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 41 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 42 的氨基酸序列; 或

25 (vii) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 30 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 33 的氨基酸序列。

30 在一些实施方案中, 如上任一项所述的抗原结合分子, 其中, 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 63 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 64 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 其中 SEQ ID NO: 63 为:

35 QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆LEWMGX₁
IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₃FQGRVAITADESTGTASMESSLRSED₁TAVYYCARSRDX₆

LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS,

SEQ ID NO: 64 为:

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQKPGQAPVLV
IYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃

- 5 X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL, 其中, X₁选自 S、A、V 或 G, X₂选自 A、I、M 或 S, X₃选自 T 或 G, X₄选自 Q、E、G 或 K, X₅选自 N、G 或 Q, X₆选自 L 或 P, X₇选自 H、Q 或 D, X₈选自 H 或 D, X₉选自 A 或 G, X₁₀选自 S 或 L, X₁₁选自 P 或 S, X₁₂选自 Q 或 H, X₁₃选自 D、A 或 N, X₁₄选自 S 或 I, X₁₅选自 K、R 或 T, X₁₆选自 S、W、T 或 D, X₁₇选自 H、Y 或 S, X₁₈选自 Y 或 R, X₁₉选自 G 或 S, X₂₀选自 A 或 D, X₂₁选自 E 或 S, X₂₂选自 S 或 A, X₂₃选自 V、E、A、N 或 W, X₂₄选自 G、K、H 或 R, X₂₅选自 L 或 V, X₂₆选自 G 或 C, X₂₇选自 R 或 G, X₂₈选自 G 或 C; 并且, 所述 B-VH 和 B-VL 不包含如下可变区组合: B-VH 包含 SEQ ID NO: 1 的氨基酸序列, 且 B-VL 包含 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列。

在一些实施方案中, 如上任一项所述的抗原结合分子, 其中,

- 15 (i) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 47 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 48 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

- 20 (ii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 5 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 12 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

- 25 (iii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 6 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 13 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

- 30 (iv) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 7 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 14 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

- (v) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 8 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 15 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

- 35 (vi) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 9 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID

NO: 16 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

(vii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 10 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID

5 NO: 17 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

(viii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 11 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 2 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%)

10 序列同一性的氨基酸序列;

在一些实施方案中, 如上任一项所述的抗原结合分子, 其中, 所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 47 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 48 的氨基酸序列。在一些实施方案中, 所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 5 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 12 的氨基酸序列; 或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 13 的氨基酸序列; 或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 7 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 14 的氨基酸序列; 或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 8 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 15 的氨基酸序列; 或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 9 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 16 的氨基酸序列; 或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 10 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 17 的氨基酸序列; 或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 11 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列。

在一些实施方案中, 如上任一项所述的抗原结合分子, 其中, 所述特异性结合 BAFF 的抗原结合模块 1 为 scFv。在一些实施方案中, 所述 scFv 分子具有从 N 端至 C 端的如下结构: VL-连接子-VH 或 VH-连接子-VL。在一些实施方案中, 所述连接子为具有“L₁-(GGGS)_n-L₂”结构的肽连接子, 其中, L₁ 是键、A、GS、GGGS 或 GGGG, n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10, L₂ 是键、G、GG、GGG 或 GGGG, 并且所述肽连接子不是键。在一些实施方案中, 所述肽连接子的长度为 3-15 个氨基酸残基。在一些实施方案中, 所述连接子结构为: (G_xS)_y, 其中 x 选自 1-5 的整数 (例如 1、2、3、4 或 5), y 选自 1-6 的整数 (例如, 1、2、3、4、5 或 6)。在一些实施方案中, 所述连接子为 GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO: 70)。

在一些实施方案中, 如上任一项所述的抗原结合分子, 其中所述抗原结合模块 2 包含重链可变区 P-VH 和轻链可变区 P-VL, 所述 P-VH 包含 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3, 所述 P-VL 包含 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3; 所述 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 51 中的 P_v-HCDR1、P_v-HCDR2 和 P_v-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3

分别包含 SEQ ID NO: 52 中的 Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 的氨基酸序列；所述 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、Pv-HCDR1、Pv-HCDR2、Pv-HCDR3、Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 是根据选自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的相同的编号规则定义的。

5 在一些实施方案中，所述 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、Pv-HCDR1、Pv-HCDR2、Pv-HCDR3、Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的。

10 在一些实施方案中，所述 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、Pv-HCDR1、Pv-HCDR2、Pv-HCDR3、Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 是根据 IMGT 编号规则定义的。

在一些实施方案中，所述 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、Pv-HCDR1、Pv-HCDR2、Pv-HCDR3、Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 是根据 Chothia 编号规则定义的。

15 在一些实施方案中，所述 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、Pv-HCDR1、Pv-HCDR2、Pv-HCDR3、Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 是根据 AbM 编号规则定义的。

在一些实施方案中，所述 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、Pv-HCDR1、Pv-HCDR2、Pv-HCDR3、Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 是根据 Contact 编号规则定义的。

20 在一些实施方案中，如上任一项所述的抗原结合分子，所述 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的，所述 P-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 53 的氨基酸序列，所述 P-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 54 的氨基酸序列，所述 P-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 55 的氨基酸序列，所述 P-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 56 的氨基酸序列，所述 P-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 57 的氨基酸序列，和所述 P-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 58 的氨基酸序列。

25 在一些实施方案中，如上任一项所述的抗原结合分子，所述重链可变区 P-VH 包含与 SEQ ID NO: 51 具有至少 90%（例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同一性的氨基酸序列，所述轻链可变区 P-VL 包含与 SEQ ID NO: 52 具有至少 90%（例如至少 90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同一性的氨基酸序列。

30 在一些实施方案中，如上任一项所述的抗原结合分子，所述重链可变区 P-VH 包含 SEQ ID NO: 51 的氨基酸序列，所述轻链可变区 P-VL 包含 SEQ ID NO: 52 的氨基酸序列。

35 在一些实施方案中，如上任一项所述的抗原结合分子，其包括重链恒定区 CH 和轻链恒定区 CL。在一些实施方案中，所述重链恒定区 CH 为人 IgG 重链恒定区，所述轻链恒定区 CL 为人 λ 或 κ 轻链恒定区。在一些实施方案中，所述重链恒定区

CH 为人 IgG1 重链恒定区，所述轻链恒定区 CL 为人 λ 轻链恒定区。在一些实施方案中，所述重链恒定区 CH 为人 IgG1 重链恒定区，所述轻链恒定区 CL 为人 κ 轻链恒定区。在一些实施方案中，所述重链恒定区 CH 包含 SEQ ID NO: 59 的氨基酸序列，所述轻链恒定区 CL 包含 SEQ ID NO: 60 的氨基酸序列。

5 在一些实施方案中，如上任一项所述的抗原结合分子，其包括重链恒定区 CH 和轻链恒定区 CL，其中所述重链恒定区 CH 包含 Fc 区。在一些实施方案中，所述 Fc 区包含能够彼此缔合的第一亚基 Fc1 与第二亚基 Fc2。在一些实施方案中，所述 Fc 区为 IgG 的 Fc 区。在一些实施方案中，所述 Fc 区为 IgG₁ 的 Fc 区。在一些实施方案中，所述 Fc 区具有一个或更多个减少同源二聚化的氨基酸取代；和/或所述 Fc 区具有一个或更多个能够减少 Fc 区与 Fc 受体结合的氨基酸取代。在
10 一些实施方案中，所述 Fc 区具有 YTE 突变 (M252Y、S254T 和 T256E)，L234A、L235A 突变，和/或 S228P 突变，所述突变编号依据为 EU 索引。在一些实施方案中，Fc 区包含能够彼此缔合的第一亚基与第二亚基，所述第一亚基和/或第二亚基具有一个或多个减少同源二聚化的氨基酸取代。在一些实施方案中，所述第一亚基具有根据杵臼技术的凸起结构，所述第二亚基具有根据杵臼技术的孔结构，或者所述第一亚基具有根据杵臼技术的孔结构，所述第二亚基具有根据杵臼技术的凸起结构。在一些实施方案中，所述第一亚基具有选自 354、356、358 和 366 的位点的一个或多个氨基酸取代，所述第二亚基具有选自 349、356、358、366、368
15 和 407 的位点的一个或多个氨基酸取代。在一些实施方案中，所述第二亚基具有选自 354、356、358 和 366 的位点的一个或多个氨基酸取代，所述第一亚基具有选自 349、356、358、366、368 和 407 的位点的一个或多个氨基酸取代。在一些实施方案中，所述第一亚基具有选自 354C、356E、358M 和 366W 的一个或多个氨基酸取代，所述第二亚基具有选自 349C、356E、358M、366S、368A 和 407V 的一个或多个氨基酸取代。在一些实施方案中，所述第二亚基具有选自 354C、356E、
20 358M 和 366W 的一个或多个氨基酸取代，所述第一亚基具有选自 349C、356E、358M、366S、368A 和 407V 的一个或多个氨基酸取代。在一些实施方案中，所述
25 第一亚基包括 354C、356E、358M 和 366W 的氨基酸取代，所述第二亚基包括 349C、356E、358M、366S、368A 和 407V 的氨基酸取代。在一些实施方案中，所述第二亚基包括 354C、356E、358M 和 366W 的氨基酸取代，所述第一亚基包括 349C、
30 356E、358M、366S、368A 和 407V 的氨基酸取代。

在一些实施方案中，如上任一项所述的抗原结合分子，所述抗原结合模块 1 为 scFv，所述抗原结合模块 2 为包含重链可变区 P-VH、轻链可变区 P-VL、重链恒定区 CH 和轻链恒定区 CL 的全长抗体，所述抗原结合模块 1 直接或通过连接子融合至抗原结合模块 2 的可变区的 N 端或抗原结合模块 2 的恒定区的 C 端；在
35 一些实施方案中，所述 scFv 的 N 端直接或通过连接子融合至抗原结合模块 2 的重链恒定区 CH 的 C 端；在一些实施方案中，所述 scFv 的 C 端直接或通过连接子融合

至抗原结合模块 2 的重链可变区 P-VH 的 N 端。

在一些实施方案中，如上任一项所述的抗原结合分子，所述抗原结合分子包含具有式 (a) 所示结构的第一链和具有式 (b) 所示结构的第二链；或者包含具有式 (c) 所示结构的第一链和具有式 (b) 所示结构的第二链，其中，

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

式 (b): [P-VL]-[CL],

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

在一些实施方案中，式 (a) 和式 (c) 中，其中的连接子 1 与连接子 2 是相同或不同的肽连接子。在一些实施方案中，所述肽连接子独立的具有 L₁- (GGGS)
10 n-L₂ 的结构，其中，L₁ 是键、A、GS、GG 或 GGG，n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，L₂ 是键、G、GG、GGG 或 GGGG，并且所述肽连接子不是键。在一些实施方案中，所述肽连接子的长度为 3-15 个氨基酸残基。在一些实施方案中，所述连接子 1 和连接子 2 各自独立地选自式 (d) 连接子，其中式 (d): (G_xS)
15 y，其中 x 选自 1-5 的整数 (例如 1、2、3、4 或 5)，y 选自 1-6 的整数 (例如，1、2、3、4、5 或 6)。在一些实施方案中，所述连接子 1 选自：GGGS (SEQ ID NO: 69)，所述连接子 2 选自：GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70)。在一些实施方案中，所述的抗原结合分子，其中，所述第一链包含与 SEQ ID NO: 61 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列，和所述第二链包含与 SEQ ID NO: 50 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、
20 96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列，或者所述第一链包含与 SEQ ID NO: 62 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列，和所述第二链包含与 SEQ ID NO: 50 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述抗原结合分子具有：包含 SEQ ID NO: 61 的氨基酸序列的第一链和包含 SEQ ID NO: 50 的氨基酸序列的第二链，或者包含 SEQ ID NO: 62 的氨基酸序列的第一链和包含 SEQ ID NO: 50 的氨基酸序列的第二链。
25

在一些实施方案中，所述抗原结合分子具有：

(i) 两条包含 SEQ ID NO: 61 的氨基酸序列的第一链和两条包含 SEQ ID NO: 50 的氨基酸序列的第二链，或者

30 (ii) 两条包含 SEQ ID NO: 62 的氨基酸序列的第一链和两条包含 SEQ ID NO: 50 的氨基酸序列的第二链。

另一方面，本披露提供一种抗原结合分子，其特异性结合 BAFF 抗原，其包含重链可变区 B-VH 和轻链可变区 B-VL，所述 B-VH 包含 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3，所述 B-VL 包含 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3，其中：所述
35 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 63 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3

分别包含 SEQ ID NO: 64 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 其中, SEQ ID NO: 63 为:

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆LEWMGX₁
IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSED TAVYYCARSRD_{X₆}

5 LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS,

SEQ ID NO: 64 为:

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQKPGQAPVLV
IYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃
X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL,

10 其中, X₁ 选自 S、A、V 或 G, X₂ 选自 A、I、M 或 S, X₃ 选自 T 或 G, X₄
选自 Q、E、G 或 K, X₅ 选自 N、G 或 Q, X₆ 选自 L 或 P, X₇ 选自 H、Q 或 D,
X₈ 选自 H 或 D, X₉ 选自 A 或 G, X₁₀ 选自 S 或 L, X₁₁ 选自 P 或 S, X₁₂ 选自 Q 或
H, X₁₃ 选自 D、A 或 N, X₁₄ 选自 S 或 I, X₁₅ 选自 K、R 或 T, X₁₆ 选自 S、W、T
或 D, X₁₇ 选自 H、Y 或 S, X₁₈ 选自 Y 或 R, X₁₉ 选自 G 或 S, X₂₀ 选自 A 或 D,
15 X₂₁ 选自 E 或 S, X₂₂ 选自 S 或 A, X₂₃ 选自 V、E、A、N 或 W, X₂₄ 选自 G、K、
H 或 R, X₂₅ 选自 L 或 V, X₂₆ 选自 G 或 C, X₂₇ 选自 R 或 G, X₂₈ 选自 G 或 C; 并
且, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3
不包含如下 CDR 组合: B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO:
1 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 并且 B-LCDR1、
20 B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和
Bv-LCDR3 的氨基酸序列。

在一些实施方案中, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、
B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2
和 Bv-LCDR3 是根据选自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的相同的编号
25 规则定义的。

在一些实施方案中, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、
B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2
和 Bv-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的。

在一些实施方案中, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、
30 B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2
和 Bv-LCDR3 是根据 IMGT 编号规则定义的。

在一些实施方案中, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、
B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2
和 Bv-LCDR3 是根据 Chothia 编号规则定义的。

35 在一些实施方案中, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、
B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2
和 Bv-LCDR3 是根据 AbM 编号规则定义的。

在一些实施方案中，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据 Contact 编号规则定义的。

在一些实施方案中，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、
 5 B-LCDR2、B-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的，其中所述 B-HCDR1 包含氨基酸序列 NNAIN (SEQ ID NO: 18)，B-HCDR2 包含氨基酸序列 X₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQG (SEQ ID NO: 65)，B-HCDR3 包含氨基酸序列 SRDX₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁ (SEQ ID NO: 66)，B-LCDR1 包含氨基酸序列 X₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈AS (SEQ ID NO: 67)，B-LCDR2 包含氨基酸序列
 10 GKNRPS (SEQ ID NO: 32) 和 B-LCDR3 包含氨基酸序列 X₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅ (SEQ ID NO: 68)，其中，X₁选自 S、A、V 或 G，X₂选自 A、I、M 或 S，X₃选自 T 或 G，X₄选自 Q、E、G 或 K，X₅选自 N、G 或 Q，X₆选自 L 或 P，X₇选自 H、Q 或 D，X₈选自 H 或 D，X₉选自 A 或 G，X₁₀选自 S 或 L，X₁₁选自 P 或 S，X₁₂选自 Q 或 H，X₁₃选自 D、A 或 N，X₁₄选自 S 或 I，
 15 X₁₅选自 K、R 或 T，X₁₆选自 S、W、T 或 D，X₁₇选自 H、Y 或 S，X₁₈选自 Y 或 R，X₁₉选自 G 或 S，X₂₀选自 A 或 D，X₂₁选自 E 或 S，X₂₂选自 S 或 A，X₂₃选自 V、E、A、N 或 W，X₂₄选自 G、K、H 或 R，X₂₅选自 L 或 V；并且所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 组合：B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列，B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 19 的氨基酸序列，B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列，B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列，B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列，和 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 33 的氨基酸序列。

在一些实施方案中，如上任一项所述特异性结合 BAFF 抗原的抗原结合分子，其中：(i) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 47 中的
 25 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 48 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，或 (ii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 5 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 12 中的 Bv-LCDR1、
 30 Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，或 (iii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 6 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 13 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，或 (iv) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 7 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 14 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，或 (v) 所

述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 8 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 15 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列,或 (vi) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 9 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 16 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列,或 (vii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 10 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 17 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列,或 (viii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 11 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列;并且所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据选自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的相同的编号规则定义的。

在一些实施方案中,所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的。

在一些实施方案中,所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据 IMGT 编号规则定义的。

在一些实施方案中,所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据 Chothia 编号规则定义的。

在一些实施方案中,所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据 AbM 编号规则定义的。

在一些实施方案中,所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、Bv-HCDR1、Bv-HCDR2、Bv-HCDR3、Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 是根据 Contact 编号规则定义的。

在一些实施方案中,其中,所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的,其中 (i) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列,所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 28 的氨基酸序列,所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 29 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 43 的氨基酸序列,所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序

列,和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 44 的氨基酸序列;或(ii)所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列,所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列,所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 34 的氨基酸序列,所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 35 的氨基酸序列;或(iii)所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列,所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列,所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 23 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列,所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 36 的氨基酸序列;或(iv)所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列,所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 24 的氨基酸序列,所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 37 的氨基酸序列,所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 38 的氨基酸序列;或(v)所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列,所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 25 的氨基酸序列,所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 39 的氨基酸序列,所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 40 的氨基酸序列;或(vi)所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列,所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 26 的氨基酸序列,所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 27 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 41 的氨基酸序列,所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 42 的氨基酸序列;或(vii)所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列,所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 30 的氨基酸序列,所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列,所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列,和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 33 的氨基酸序列。

在一些实施方案中,如上任一项所述特异性结合 BAFF 抗原的抗原结合分子,其中,所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 63 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列,所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 64 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列,其中 SEQ ID NO: 63 为:

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆LEWM
GX₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSEDYVYYCARSR
DX₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS,

SEQ ID NO: 64 为:

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQKPGQAP
VLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂G
X₂₃X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL, 其中, X₁ 选自 S、A、V 或 G, X₂ 选自 A、I、M 或

S, X₃选自T或G, X₄选自Q、E、G或K, X₅选自N、G或Q, X₆选自L或P, X₇选自H、Q或D, X₈选自H或D, X₉选自A或G, X₁₀选自S或L, X₁₁选自P或S, X₁₂选自Q或H, X₁₃选自D、A或N, X₁₄选自S或I, X₁₅选自K、R或T, X₁₆选自S、W、T或D, X₁₇选自H、Y或S, X₁₈选自Y或R, X₁₉选自G或S, X₂₀选自A或D, X₂₁选自E或S, X₂₂选自S或A, X₂₃选自V、E、A、N或W, X₂₄选自G、K、H或R, X₂₅选自L或V, X₂₆选自G或C, X₂₇选自R或G, X₂₈选自G或C;并且所述B-VH和B-VL不包含如下可变区组合: B-VH包含SEQ ID NO: 1的氨基酸序列, 且B-VL包含SEQ ID NO: 2的氨基酸序列。

在一些实施方案中, 如上任一项所述特异性结合BAFF抗原的抗原结合分子,

(i) 所述B-VH包含与SEQ ID NO: 47具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述B-VL包含与SEQ ID NO: 48具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

(ii) 所述B-VH包含与SEQ ID NO: 5具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述B-VL包含与SEQ ID NO: 12具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

(iii) 所述B-VH包含与SEQ ID NO: 6具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述B-VL包含与SEQ ID NO: 13具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

(iv) 所述B-VH包含与SEQ ID NO: 7具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述B-VL包含与SEQ ID NO: 14具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

(v) 所述B-VH包含与SEQ ID NO: 8具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述B-VL包含与SEQ ID NO: 15具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

(vi) 所述B-VH包含与SEQ ID NO: 9具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述B-VL包含与SEQ ID NO: 16具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 或

(vii) 所述B-VH包含与SEQ ID NO: 10具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的氨基酸序列, 和所述B-VL包含与SEQ ID NO: 17具有至少90% (例如至少90%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同

一性的氨基酸序列，或

(viii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 11 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列，和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 2 具有至少 90% (例如至少 90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性的氨基酸序列；

5 在一些实施方案中，如上任一项所述特异性结合 BAFF 抗原的抗原结合分子，所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 47 的氨基酸序列和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 48 的氨基酸序列，或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 5 的氨基酸序列，和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 12 的氨基酸序列；或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列，和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 13 的氨基酸序列；或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 7 的氨基酸序列，和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 14 的氨基酸序列；或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 8 的氨基酸序列，和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 15 的氨基酸序列；或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 9 的氨基酸序列，和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 16 的氨基酸序列；或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 10 的氨基酸序列，和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 17 的氨基酸序列；或所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 11 的氨基酸序列，和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列。

20 在一些实施方案中，如上任一项所述特异性结合 BAFF 抗原的抗原结合分子，其包括重链恒定区 CH 和轻链恒定区 CL。在一些实施方案中，所述重链恒定区 CH 为人 IgG 重链恒定区，所述轻链恒定区 CL 为人 λ 或 κ 轻链恒定区。在一些实施方案中，所述重链恒定区 CH 为人 IgG1 重链恒定区，所述轻链恒定区 CL 为人 λ 轻链恒定区。在一些实施方案中，所述重链恒定区 CH 为人 IgG1 重链恒定区，所述轻链恒定区 CL 为人 κ 轻链恒定区。在一些实施方案中，所述重链恒定区 CH 包含 SEQ ID NO: 45 的氨基酸序列，所述轻链恒定区 CL 包含 SEQ ID NO: 46 的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述特异性结合 BAFF 抗原的抗原结合分子为全长抗体。在一些实施方案中，所述特异性结合 BAFF 抗原的抗原结合分子的重链恒定区具有一个或更多个能够减少其 Fc 区与 Fc 受体结合的氨基酸取代。在一些实施方案中，所述 Fc 区具有 YTE 突变 (M252Y、S254T 和 T256E)，L234A、L235A 突变，和/或 S228P 突变，所述突变编号依据为 EU 索引。

30 在一些实施方案中，如上任一项所述抗原结合分子 (例如包含特异性结合 BAFF 的抗原结合模块 1 和特异性结合 IL-12 和/或 IL-23 的抗原结合模块 2 的抗原结合分子，或者特异性结合 BAFF 抗原的抗原结合分子)，所述抗原结合分子具有以下特征中的至少一种 (例如包含以下 A-G 中的任意 1、2、3、4、5、6 或 7 种特征)：

35 A. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 的结合；优选地，阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 结合的 IC50 值小于 11 nM (例如小于 11 nM、小于或等于 10 nM、小于或等于 9 nM、小于或等于 8 nM、小于或等于 7 nM、小于或等于 6 nM、

小于或等于 5 nM 或更小), 所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测;

5 B. 所述抗原结合分子能抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖; 优选地, 抗原结合分子能以小于 0.20 nM (例如小于 0.2nM、小于或等于 0.14nM、小于或等于 0.13nM、小于或等于 0.12nM、小于或等于 0.10nM、小于或等于 0.09nM、小于或等于 0.08nM、小于或等于 0.07nM、小于或等于 0.06nM 或更小) 的 IC₅₀ 值抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖; 在一些实施方式中, 所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 3 方法检测;

10 C. 所述抗原结合分子能以小于 9.99E-10M (例如小于 9.99E-10M、小于等于 9.00E-10M、小于或等于 8.20E-10M、小于或等于 7.40E-10M、小于或等于 6.60E-10M、小于或等于 5.20E-10M、小于或等于 4.00E-10M、小于或等于 3.00E-10M 或更小) 的 KD 值与人 BAFF 结合, 所述 KD 值通过 Biacore 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测;

15 D. 所述抗原结合分子能以小于 5.00E-10M (例如小于或等于 4.00E-10M、小于或等于 3.00E-10M 或更小) 的 KD 值与食蟹猴 BAFF 结合, 所述 KD 值通过 Biacore 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测;

E. 所述抗原结合分子能以小于 2.20E-10M (例如小于或等于 2.00E-10M、小于或等于 1.00E-10M 或更小) 的 KD 值与鼠 BAFF 结合, 所述 KD 值通过 Biacore 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测;

20 F. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 BCMA 的结合; 优选地, 阻断人 BAFF 与人 BCMA 结合的 IC₅₀ 值小于 0.9nM (例如小于或等于 0.4 nM、小于或等于 0.35nM、小于或等于 0.31nM 或更小), 所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测; 或

25 G. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 TACI 的结合; 优选地, 阻断人 BAFF 与人 TACI 结合的 IC₅₀ 值小于 0.6 nM (例如小于或等于 0.55nM、小于或等于 0.4nM、小于或等于 0.33nM、小于或等于 0.23nM 或更小), 所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测。

30 在一些实施方案中, 如上任一项所述抗原结合分子, 所述包含特异性结合 BAFF 的抗原结合模块 1 和特异性结合 IL-12 和/或 IL-23 的抗原结合模块 2 的抗原结合分子, 其具有以下特征中的至少一种 (例如包含以下 H-L 中的任意 1、2、3、4 或 5 种特征):

35 H. 所述抗原结合分子能阻断人 IL-12/23 p40 与人 IL-12Rβ1 的结合; 优选地, 阻断人 IL-12/23 p40 与人 IL-12Rβ1 结合的 IC₅₀ 值小于 3.6 nM (例如小于或等于 3.0nM、小于或等于 2.0nM、小于或等于 1.0nM、小于或等于 0.5nM、小于或等于 0.23nM 或更小), 所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测;

I. 抗原结合分子能抑制 IL-12 诱导 IFN γ 分泌; 优选地, 抗原结合分子抑制 IL-12

诱导 IFN γ 分泌的 IC₅₀ 值小于 3.0 nM (例如小于或等于 2.6nM、小于或等于 1.6nM 或更小); 在一些实施方式中, 所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 4 方法检测;

J. 抗原结合分子能抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌; 优选地, 抗原结合分子抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌的 IC₅₀ 值小于 0.034nM (例如小于或等于 0.031nM、小于或等于 0.030nM 或更小); 在一些实施方式中, 所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 4 方法检测;

K. 抗原结合分子能以小于 2.7E-10M (例如小于或等于 2.0E-10M、小于或等于 1.0E-10M 或更小)的 KD 值与食蟹猴 IL-12/23 p40 结合, 所述 KD 值通过 Biacore 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测; 或

L. 抗原结合分子能以小于 6.4E-11M (例如小于或等于 6.3E-11M、小于或等于 6.2E-11M 或更小)的 KD 值与人 IL-23 结合, 所述 KD 值通过 Biacore 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测。

另一方面, 本披露提供一种药物组合物, 其含有: 治疗有效量的如上任一项所述抗原结合分子, 以及一种或更多种药学上可接受的载体、稀释剂、缓冲剂或赋形剂。

另一方面, 本披露提供分离的核酸, 其编码如上任一项所述抗原结合分子。

另一方面, 本披露提供宿主细胞, 其包含如上任一项所述的核酸。

另一方面, 本披露提供一种治疗疾病的方法, 所述方法包括向受试者施用如上任一项所述抗原结合分子或药物组合物的步骤。

在一些实施方案中, 所述疾病为 B 细胞障碍或自身免疫性疾病。在一些实施方案中, 所述 B 细胞障碍或自身免疫性疾病是与 BAFF 表达相关的疾病或病症。在一些实施方案中, 所述自身免疫性疾病选自: 系统性红斑狼疮、重症肌无力、多发性硬化、胰岛素依赖性糖尿病、克罗恩氏病、类风湿关节炎、多关节型青少年类风湿关节炎和银屑病性关节炎; 所述 B 细胞障碍选自: 肿瘤、慢性白细胞性白血病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、移植后淋巴组织增生以及轻链丙球蛋白病。在一些实施方案中, 所述自身免疫性疾病为系统性红斑狼疮。

另一方面, 本披露还提供如上任一项所述抗原结合分子或药物组合物在制备治疗前述疾病的药物中的用途。

另一方面, 本披露还提供用作药物的如上任一项所述抗原结合分子或药物组合物。

附图说明

图 1: BU-1 的结构示意图。

图 2: BU-2 的结构示意图。

图 3: 特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体抑制 TNF α 分泌实验结果图。

图 4: 特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体抑制 IgA 分泌实验结果图。

图 5: 特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体抑制 IL-22 分泌实验结果图。

图 6: 特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体抑制 IFN γ 分泌实验结果图。

具体实施方式

5 术语

为了更容易理解本披露，以下对某些技术和科学术语进行了描述。除非在本文中另有明确定义，本文使用的全部技术和科学术语具有与本领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。

说明书和权利要求书中所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代，除非上下文清楚表明并非如此。

除非上下文另外清楚要求，否则在专利说明书和权利要求书中，应将词语“包含”、“具有”、“包括”等理解为“包括但不限于”的意义，而不是排他性或穷举性意义。

术语“细胞因子”是由一个细胞群体释放的、作为细胞间介质作用于其它细胞的蛋白质/多肽的一般术语。这样的细胞因子的例子包括淋巴因子、单核因子、趋化因子和传统的多肽激素。示例性的细胞因子包括：IL-2、IFN- γ 、IL-6、TNF α 、IL-17 和 IL-5。

术语“和/或”，意指包含“和”与“或”两种含义。例如短语“A、B 和/或 C”旨在涵盖以下方面中的每一个：A、B 和 C；A、B 或 C；A 或 C；A 或 B；B 或 C；A 和 C；A 和 B；B 和 C；A（单独）；B（单独）；和 C（单独）。本披露中，除非特别说明，“IL-12 和/或 IL-23”或“IL-12/23”均意指涵盖：“IL-12”、“IL-23”和“IL-12 和 IL-23”中的每一个。

本披露所用氨基酸三字母代码和单字母代码如 J.biol.chem, 243, p3558 (1968) 中所述。

术语“氨基酸”是指天然存在的和合成的氨基酸，以及以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的那些氨基酸，以及后来修饰的那些氨基酸，例如羟脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸和 O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指与天然存在的氨基酸具有相同基本化学结构（即与氢、羧基、氨基和 R 基团结合的 α 碳）的化合物，例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基硫。此类类似物具有修饰的 R 基团（例如，正亮氨酸）或修饰的肽骨架，但保留与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指具有与氨基酸的一般化学结构不同的结构，但是以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的化学化合物。

术语“氨基酸突变”包括氨基酸取代（也称氨基酸替换）、缺失、插入和修饰。可以进行取代、缺失、插入和修饰的任意组合来实现最终构建体，只要最终构建体拥有期望的特性，例如降低或对 Fc 受体的结合。氨基酸序列缺失和插入包括在

多肽链的氨基端和/或羧基端的缺失和插入。具体的氨基酸突变可以是氨基酸取代。在一个实施方式中，氨基酸突变是非保守性的氨基酸取代，即将一个氨基酸用具有不同结构和/或化学特性的另一种氨基酸替换。氨基酸取代包括由非天然存在的氨基酸或由 20 种天然氨基酸的衍生物（例如 4-羟脯氨酸、3-甲基组氨酸、鸟氨酸、高丝氨酸、5-羟赖氨酸）替换。可以使用本领域中公知的遗传或化学方法生成氨基酸突变。遗传方法可以包括定点诱变、PCR，基因合成等。基因工程以外的改变氨基酸侧链基团的方法，如化学修饰也可能是可用的。本文中可使用各种名称来指示同一氨基酸突变。本文中，可采用位置+氨基酸残基的方式表示特定位置的氨基酸残基，例如 366W，表示在 366 位点上的氨基酸残基为 W。T366W 则表示第 366 位点上的氨基酸残基由原来的 T 突变为 W。

术语“抗原结合分子”以最广义使用，涵盖各种特异性结合抗原的分子，包括但不限于抗体、其他具有抗原结合活性的多肽以及两者融合而成的抗体融合蛋白。示例性的，本文中的抗原结合分子是双特异性抗原结合分子（例如：双特异性抗体）。术语“双特异性抗原结合分子”指能够对两个不同抗原或同一抗原的至少两个不同抗原表位特异性结合的抗原结合分子。

术语“抗体”以最广义使用，并且涵盖各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体，多克隆抗体；单特异性抗体，多特异性抗体（例如双特异性抗体）；全长抗体和抗体片段（或抗原结合片段，或抗原结合部分），只要它们展现出期望的抗原结合活性。“天然抗体”指天然存在的免疫球蛋白分子。例如，天然 IgG 抗体是约 150,000 道尔顿的异四聚蛋白，由二硫键结合的两条轻链和两条重链构成。从 N 至 C 端，每条重链具有一个可变区（VH），又称作可变重域、重链可变区，接着是重链恒定区（CH），天然 IgG 重链恒定区通常含三个恒定域（CH1、CH2 和 CH3）。类似地，从 N 至 C 端，每条轻链具有一个可变区（VL，又称作可变轻域，或轻链可变域），接着是一个恒定轻域（轻链恒定区、CL）。术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”在本文可互换使用，指具有与天然抗体结构基本类似的结构或具有如本文所限定的 Fc 区的重链的抗体。天然完整抗体轻链包括轻链可变区 VL 及恒定区 CL，VL 处于轻链的氨基末端，轻链恒定区包括 κ 链及 λ 链；重链包括可变区 VH 及恒定区（CH1、CH2 及 CH3），VH 处于重链的氨基末端（也称 N 端），恒定区处于羧基末端（也称 C 端），其中 CH3 最接近多肽的羧基末端，重链可属于任何同种型，包括 IgG（包括 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 亚型）、IgA（包括 IgA1 及 IgA2 亚型）、IgM 及 IgE。

术语“双特异性抗体”指能够对两个不同抗原或同一抗原的两个不同抗原表位特异性结合的抗体（包括抗体或其抗原结合片段，如单链抗体）。现有技术已公开了各种结构的双特异性抗体。根据 IgG 分子的完整性可分为 IgG 样双特异性抗体和抗体片段型双特异性抗体。根据抗原结合区域的数量可分为二价、三价、四价或更多价的双特异性抗体。根据结构是否对称可分为对称结构双特异性抗体和

不对称结构双特异性抗体。其中，片段型双特异性抗体，例如缺乏 Fc 片段的 Fab 片段，其通过将 2 个或多个 Fab 片段结合在一个分子中形成双特异性抗体，其具有较低的免疫原性，且分子量小，具有较高的肿瘤组织渗透性，该类型的典型的抗体结构如 F(ab)₂、scFv-Fab、(scFv)₂-Fab 等。IgG 样双特异性抗体（例如具有 Fc 片段），这类抗体相对分子量较大，Fc 片段有助于抗体的纯化，并提高其溶解性、稳定性，Fc 部分还可能会与受体 FcRn 结合，增加抗体血清半衰期。典型的双特异性抗体结构模型如 KiH、CrossMAb、Triomab quadroma、FcΔAdp、ART-Ig、BiMAb、Biclonics、BEAT、DuoBody、Azymetric、XmAb、2:1 TCBs、1Fab-IgG TDB、FynomAb、two-in-one/DAF、scFv-Fab-IgG、DART-Fc、LP-DART、CODV-Fab-TL、HLE-BiTE、F(ab)₂-CrossMAb、IgG-(scFv)₂、Bs4Ab、DVD-Ig、Tetravalent-DART-Fc、(scFv)₄-Fc、CODV-Ig、mAb2、F(ab)₄-CrossMAb 等双特异性抗体（参见 Aran F. Labrijn 等，Nature Reviews Drug Discovery volume 18, pages585–608 (2019); Chen S1 等，J Immunol Res. 2019 Feb 11; 2019:4516041）。

术语“可变区”或“可变域”指抗原结合分子（例如抗体）中结合抗原的域。本文中，重链可变区 VH 和轻链可变区 VL 各包含四个保守的框架区（FR）和三个互补决定区（CDR）。本文中，特异性结合 BAFF 的抗原结合模块中的重链可变区标示为 B-VH，轻链可变区标示为 B-VL；特异性结合 IL-12/23 p40 的抗原结合模块中的重链可变区标示为 P-VH，轻链可变区标示为 P-VL。术语“互补决定区”或“CDR”指可变结构域内主要促成与抗原结合的区域；“框架”或“FR”是指除 CDR 残基之外的可变结构域残基。VH 包含 3 个 CDR 区：HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；VL 包含 3 个 CDR 区：LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。每个 VH 和 VL 由从氨基末端（也称 N 末端）排到羧基末端（也称 C 末端）按以下顺序排列的三个 CDR 和四个 FR 构成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。每个 VH 和 VL 由从氨基末端排到羧基末端按以下顺序排列的三个 CDR 和四个 FR 构成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。单个 VH 或 VL 可能足以赋予抗原结合特异性。本披露中，B-VH 中的 3 个 CDR 区分别标示为 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3，或者 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3；B-VL 中的 3 个 CDR 区分别标示为 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3，或者 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3。另外，P-VH 中的 3 个 CDR 区分别标示为 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3，或者 Pv-HCDR1、Pv-HCDR2 和 Pv-HCDR3；P-VL 中的 3 个 CDR 区分别标示为 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3，或者 Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3。

可以通过各种公知方案来确定 CDR 的氨基酸序列边界，例如：“Kabat”编号规则（参见 Kabat 等（1991），“Sequences of Proteins of Immunological Interest”，第 5 版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD）、“Chothia”编号规则、“ABM”编号规则、“contact”编号规则（参见 Martin, ACR. Protein Sequence

and Structure Analysis of Antibody Variable Domains[J]. 2001) 和 ImMunoGenTics (IMGT) 编号规则 (Lefranc, M.P.等, Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003); Front Immunol. 2018 Oct 16;9:2278) 等; 各种编号系统之间的对应关系是本领域技术人员熟知的, 示例性的, 如下表 1 中所示。

5 表 1. CDR 编号系统之间的关系

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

除非另有说明, 本披露中的可变区和 CDR 序列均适用“Kabat”编号规则。尽管在具体的实施方案中, 采用了 Kabat 编号规则来限定氨基酸残基, 但是其他编号系统所对应技术方案将视为等同技术方案。

10 术语“抗体片段”指不同于完整抗体的分子, 其包含完整抗体的部分, 所述部分保留了完整抗体的抗原结合能力。抗体片段的实例包括但不限于 Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)₂、单域抗体、单链 Fab (scFab)、双抗体、线性抗体、单链抗体 (scFv), 以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

15 术语“Fc 区”或“片段可结晶区”用于定义抗体重链的 C 末端区域, 包括天然 Fc 区和改造的 Fc 区。在一些实施方式中, Fc 区包含了相同或不同的两个亚基。在一些实施方式中, 人 IgG 重链的 Fc 区定义为从 Cys226 位置处的氨基酸残基或从 Pro230 延伸至其羧基末端。用于本文所述抗体的合适 Fc 区包括人 IgG1、IgG2 (IgG2A、IgG2B)、IgG3 和 IgG4 的 Fc 区。在一些实施方式中, Fc 区的边界还可以变化, 例如缺失 Fc 区的 C 末端赖氨酸 (根据 EU 编号系统的残基 447) 或缺失 Fc 区的 C 末端甘氨酸和赖氨酸 (根据 EU 编号系统的残基 446 和 447)。除非
20 另有说明, Fc 区的编号规则为 EU 编号系统, 又称作 EU 索引。

术语“嵌合”抗体指抗体中的重和/或轻链的一部分来自特定的来源或物种, 而重和/或轻链的剩余部分来自另外的不同来源或物种的抗体。

25 术语“人源化”抗体是保留非人抗体的反应性同时在中具有较低免疫原性的抗体。例如, 可以通过保留非人 CDR 区, 并用其人对应物 (即, 恒定区以及可变区的框架区部分) 替换抗体的其余部分来实现人源化。

30 术语“人抗体”、“人源抗体”、“全人抗体”、“完全人抗体”可以互换使用, 意指可变区及恒定区是人序列的抗体。该术语涵盖源自人基因但具有, 例如, 降低可能的免疫原性、增加亲和力、消除可能会引起不期望的折叠的半胱氨酸或糖基化位点等序列已发生改变的抗体。该术语涵盖这些在非人细胞 (其可能会赋予不具人细胞特征的糖基化) 中重组产生的抗体。该术语亦涵盖已在含有一些或所有人

免疫球蛋白重链及轻链基因座的转基因小鼠中饲养的抗体。人抗体的含义明确排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

术语“亲和力”是指分子（例如，本公开的抗原结合分子）的单个结合部位与其结合配体（例如，抗原）之间非共价相互作用的总体的强度。除非另外指明，如本文所用，结合“亲和力”是指内部结合亲和力，其反映出结合对（例如，抗体与抗原）的成员之间 1:1 相互作用。分子 X 对其配体 Y 的亲和力通常可以由解离常数（KD）表示。亲和力可以通过本领域已知的常规方法（包括本文所述的那些方法）测量。

如本文所使用的，术语“kassoc”或“ka”指特定抗体-抗原相互作用的缔合速率，术语“kdis”或“kd”指特定抗体-抗原相互作用的解离速率。术语“KD”指解离常数，其获得自 kd 与 ka 的比率（即 kd/ka ）并且表示为摩尔浓度（M）。可以使用本领域公知的方法测定抗体的 KD 值。例如，使用生物传感系统例如系统测量表面等离子体共振，或通过溶液平衡滴定法（SET）测量溶液中的亲和力。在一些实施方式中，KD 值通过 Biacore 检测。

术语“效应子功能”指那些可归于抗体 Fc 区（天然序列 Fc 区或氨基酸序列突变的 Fc 区）且随抗体同种型而变化的生物学活性。抗体效应子功能的例子包括但不限于：C1q 结合和补体依赖性细胞毒性、Fc 受体结合、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）、吞噬作用、细胞表面受体（例如 B 细胞受体）下调；和 B 细胞活化。

术语“单克隆抗体”指基本上均质的抗体的群或其成员，即在该群中包含的抗体分子的氨基酸序列是相同的，除了可能少量存在的天然突变以外。相比之下，多克隆抗体制剂通常包含在其可变结构域具有不同氨基酸序列的多种不同抗体，其通常特异性针对不同表位。“单克隆”表示从基本上均质的抗体群体获得的抗体的特征，并且不应解释为要求通过任何特定方法来生产抗体。在一些实施方式中，本披露提供的抗体是单克隆抗体。

术语“抗原”是指能够由抗原结合分子（例如抗体）选择性结合的分子或分子部分。抗原可具有一个或多个能够与不同的抗原结合分子（例如抗体）相互作用的表位。

术语“表位”指能够与抗体或其抗原结合片段特异性结合的抗原上的区域（area 或 region）。表位可以由连续氨基酸（线性表位）形成或包含非连续氨基酸（构象表位），例如因抗原的折叠（即通过抗原的三级折叠）而使得非连续的氨基酸在空间上得以接近。构象表位和线性表位的差别在于：在变性溶剂的存在下，抗体对构象表位的结合丧失。表位包含处于独特空间构象的至少 3，至少 4，至少 5，至少 6，至少 7，或 8-10 个氨基酸。可以使用本领域例行方法来筛选结合特定表位的抗体（即那些结合相同表位的），例如但不限于丙氨酸扫描，肽印迹，肽切割分析，表位切除，表位提取，抗原的化学修饰（见 *Prot. Sci.* 9（2000）487-496），

和交叉阻断。

术语“能够特异性结合”、“特异性结合”或“结合”是指相比其他抗原或表位，抗原结合分子（例如抗体）能够以更高的亲和力结合至某个抗原或其表位。通常地，抗体以约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 或更小（例如约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 或更小）的平衡解离常数（KD）结合抗原或其表位。在一些实施方式中，抗体与抗原结合的 KD 为该抗体结合至非特异性抗原（例如 BSA、酪蛋白）的 KD 的 10% 或更低（例如 1%）。可使用已知的方法来测量 KD，例如通过 BIACORE[®] 表面等离子体共振测定法所测量的。然而，特异性结合至抗原或其表位的抗体不排除对其它相关的抗原具有交叉反应性，例如，对来自其它物种（同源）（诸如人或猴，例如食蟹猕猴（*Macaca fascicularis*）（*cynomolgus*, cyno）、黑猩猩（*Pan troglodytes*）（*chimpanzee*, chimp））或狨猴（*Callithrix jacchus*）（*commonmarmoset*, marmoset）的相应抗原具有交叉反应性。

术语“抗原结合模块”指特异性结合目标抗原的多肽分子。抗原结合模块包括如本文中另外定义的抗体及其片段。在一些实施方案中，抗原结合模块包括抗体的抗原结合域，其包含抗体重链可变区和抗体轻链可变区。术语“特异性结合 BAFF 的抗原结合模块”是指能够以足够的亲和力结合 BAFF 的抗原结合模块。在某些实施方案中，特异性结合人 BAFF 的抗原结合模块具有以下平衡解离常数（KD）：小于 $10.00\text{E-}10\text{M}$ （例如小于 $9.99\text{E-}10\text{M}$ 、小于等于 $9.00\text{E-}10\text{M}$ 、小于或等于 $8.20\text{E-}10\text{M}$ 、小于或等于 $7.40\text{E-}10\text{M}$ 、小于或等于 $6.60\text{E-}10\text{M}$ 、小于或等于 $5.20\text{E-}10\text{M}$ 、小于或等于 $4.00\text{E-}10\text{M}$ 、小于或等于 $3.00\text{E-}10\text{M}$ 或更小），其是通过 Biacore 方法测量的。在某些实施例，特异性结合 BAFF 的抗原结合模块结合来自不同物种的 BAFF 中的保守表位。术语“特异性结合 IL-12/23 的抗原结合模块”是指能够以足够的亲和力结合 IL-12/23 的抗原结合模块。在某些实施例，特异性结合 IL-12/23 的抗原结合模块具有以下平衡解离常数（KD）：小于 $6.4\text{E-}11\text{M}$ （例如小于或等于 $6.3\text{E-}11\text{M}$ 、小于或等于 $6.2\text{E-}11\text{M}$ 或更小）的 KD 值与人 IL-23 结合，其是通过 Biacore 方法检测的。在某些实施例，特异性结合 IL-12/23 的抗原结合模块结合来自不同物种的 IL-12/23 中的保守表位。抗原结合模块包括如本文定义的抗体片段，例如 Fab 或 scFv。

在上下文中，“抗原结合模块 1”或“抗原结合模块 2”中的序数词，其目的仅在于区分不同的技术特征、化学实体；而不限定任何顺序、水平、数量。

术语“连接子”、“Linker”或“接头”指连接两个多肽片段的连接单元。在本文中，同一结构中出现的连接子可以是相同或不同的。连接子可以是肽连接子，其包含一个或多个氨基酸，典型的约 1-30 个、2-24 个或 3-15 个氨基酸。应用于本文的连接子可以是相同或不同的。当“-”出现在结构式中，其表示两侧的单元直接通过共价键连接。当术语“键”出现在结构单元，其表示该单元没有氨基酸，单元两侧的单元直接连接。

术语“抗体依赖性细胞的细胞毒性”、“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是诱导细胞死亡的机制，该机制依赖于抗体包被的靶细胞与具有裂解活性的效应细胞（诸如自然杀伤细胞（NK）、单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞）经由效应细胞上表达的 Fc γ 受体（Fc γ R）发生的相互作用。例如，NK 细胞表达 Fc γ RIIIa，而单核细胞表达 Fc γ RI、Fc γ RII 和 Fc γ RIIIa。本文提供的抗体的 ADCC 活性可使用体外测定，使用表达抗原的细胞作为靶细胞和 NK 细胞作为效应细胞进行评定。根据从裂解的细胞中释放的标记物（例如放射性底物、荧光染料或天然胞内蛋白）来检测细胞裂解。

术语“抗体依赖性细胞吞噬作用”（“ADCP”）是指通过吞噬细胞（诸如巨噬细胞或树突状细胞）的内化作用消除抗体包被的靶细胞的机制。

术语“补体依赖性细胞毒性”或“CDC”是指诱导细胞死亡的机制，其中靶细胞上所结合的抗体的 Fc 效应域结合并激活补体成分 C1q，C1q 继而激活补体级联，从而导致靶细胞死亡。补体的激活也可导致补体成分沉积在靶细胞表面上，这些补体成分通过结合白细胞上的补体受体（例如，CR3）来促进 CDC。

术语“核酸”在本文中可与术语“多核苷酸”互换使用，并且是指呈单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。所述术语涵盖含有已知核苷酸类似物或修饰的骨架残基或连接的核酸，所述核酸是合成的、天然存在的和非天然存在的，具有与参考核酸相似的结合特性，并且以类似于参考核苷酸的方式代谢。此类类似物的实例包括但不限于硫代磷酸酯、氨基磷酸酯、甲基膦酸酯、手性-甲基膦酸酯、2-O-甲基核糖核苷酸、肽-核酸（PNA）。

“分离的”核酸指已经与其天然环境的组分分开的核酸分子。分离的核酸包括在下述细胞中含有的核酸分子，所述细胞通常含有该核酸分子，但该核酸分子存在于染色体外或存在于不同于其天然染色体位置的染色体位置处。编码抗原结合分子的分离的核酸指编码抗原结合分子的一个或更多个核酸分子，包括在单一载体或分开的载体中的这样的或更多个核酸分子，和存在于宿主细胞中一个或更多个位置的这样的或更多个核酸分子。除非另有说明，否则特定的核酸序列还隐含地涵盖其保守修饰的变体（例如，简并密码子取代）和互补序列以及明确指明的序列。具体地，如下详述，简并密码子取代可以通过产生如下序列而获得，在这些序列中，一个或多个所选的（或全部）密码子的第三位被简并碱基和/或脱氧肌苷残基取代。

术语“多肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用，指氨基酸残基的聚合物。该术语适用于氨基酸聚合物，其中一个或多个氨基酸残基是天然存在的氨基酸的相应人工化学模拟物，以及适用于天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。除非另外说明，否则特定的多肽序列还隐含地涵盖其保守修饰的变体。

术语序列“同一性”指，当对两条序列进行最佳比对时，两条序列的氨基酸/核酸在等价位置相同的程度（百分比）；在进行最佳比对时，必要时允许引入间隙

以获取最大序列同一性百分比，且不将任何保守性取代视为序列同一性的一部分。为测定序列同一性百分比，比对可以通过本领域技术已知的技术来实现，例如使用公开可得到的计算机软件，诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign（DNASTAR）软件。本领域技术人员可确定适用于测量比对的参数，包括在所比较的序列全长上达成最大比对所需的任何算法。

术语“融合”或“连接”是指部件（例如 B-VH 与 B-VL）直接地或经由一个或多个连接子而通过共价键连接。

术语“载体（vector）”意指能够转运与其连接的另一多核苷酸的多核苷酸分子。一种类型的载体是“质粒”，其是指环状双链 DNA 环，其中可以连接附加的 DNA 区段。另一种类型的载体是病毒载体，例如腺相关病毒载体（AAV 或 AAV2），其中另外的 DNA 区段可以连接到病毒基因组中。某些载体能够在引入它们的宿主细胞中自主复制（例如，具有细菌复制起点的细菌载体和附加型哺乳动物载体）。其他载体（例如，非附加型哺乳动物载体）可以在引入宿主细胞中后整合到宿主细胞的基因组中，从而与宿主基因组一起复制。术语“表达载体”或“表达构建体”是指可对宿主细胞进行转化，且含有指导和/或控制（连同宿主细胞一起）与其可操作地连接的一个或多个异源编码区的表达的核酸序列的载体。表达构建体可以包括但不限于影响或控制转录、翻译且在存在内含子时影响与其可操作地连接的编码区的 RNA 剪接的序列。

术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用，并且指已经导入外源核酸的细胞，包括此类细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“经转化的细胞”，其包括原代的经转化的细胞及自其衍生的后代，而不考虑传代的次数。后代在核酸内容物上可以与亲本细胞不完全相同，而是可以含有突变。本文中，该术语包括突变体后代，其包括具有与在原代转化细胞中筛选或选择的细胞具有相同功能或生物学活性。宿主细胞包括原核和真核宿主细胞，其中真核宿主细胞包括但不限于哺乳动物细胞、昆虫细胞系植物细胞和真菌细胞。哺乳动物宿主细胞包括人、小鼠、大鼠、犬、猴、猪、山羊、牛、马和仓鼠细胞，包括但不限于中国仓鼠卵巢（CHO）细胞、NSO、SP2 细胞、HeLa 细胞、幼仓鼠肾（BHK）细胞、猴肾细胞（COS）、人肝细胞癌细胞（例如，Hep G2）、A549 细胞、3T3 细胞和 HEK-293 细胞。真菌细胞包括酵母和丝状真菌细胞，包括例如巴氏毕赤酵母（*Pichiapastoris*）、芬兰毕赤酵母（*Pichia finlandica*）、海藻毕赤酵母（*Pichia trehalophila*）、科克拉马毕赤酵母（*Pichia koclamae*）、膜状毕赤酵母（*Pichia membranaefaciens*）、小毕赤酵母（*Pichia minuta*）（*Ogataea minuta*、*Pichia lindneri*）、仙人掌毕赤酵母（*Pichiaopuntiae*）、耐热毕赤酵母（*Pichia thermotolerans*）、柳毕赤酵母（*Pichia salictaria*）、*Pichia guercuum*、皮杰普毕赤酵母（*Pichia pijperi*）、具柄毕赤酵母（*Pichia stiptis*）、甲醇毕赤酵母（*Pichia methanolica*）、毕赤酵母属、酿酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）、酿酒酵母属、多形汉逊酵母（*Hansenula*

polymorpha)、克鲁维酵母属、乳酸克鲁维酵母(*Kluyveromyces lactis*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、构巢曲霉(*Aspergillus nidulans*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)、米曲霉(*Aspergillus oryzae*)、里氏木霉(*Trichoderma reesei*)、勒克氏菌(*Chrysosporium lucknowense*)、镰刀菌属(*Fusarium* sp.)、禾谷镰刀菌(*Fusarium gramineum*)、菜镰刀菌(*Fusarium venenatum*)、小立碗藓(*Physcomitrella patens*)和粗糙脉孢菌(*Neurospora crassa*)。毕赤酵母属、任何酿酒酵母属、多形汉逊酵母(*Hansenula polymorpha*)、任何克鲁维酵母属、白色念珠菌(*Candida albicans*)、任何曲霉属、里氏木霉(*Trichoderma reesei*)、勒克霉菌(*Chrysosporium lucknowense*)、任何镰刀菌属、解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica*)和粗糙脉孢菌(*Neurospora crassa*)。

所述宿主细胞不能发育成植株或动物个体。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地特征可以但不必发生，将指明包括该特征发生或不发生的场合。

术语“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述的抗原结合分子与其他化学组分的混合物，所述其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。

术语“药学上可接受的载体(vehicle)、稀释剂、缓冲剂或赋形剂”指药制剂(formulation)中与活性成分不同的，且对受试者无毒的成分。

术语“受试者”或“个体”包括人类和非人类动物。非人动物包括所有脊椎动物(例如哺乳动物和非哺乳动物)例如非人灵长类(例如，食蟹猴)、绵羊、狗、牛、鸡、两栖动物和爬行动物。除非指出时，否则所述术语“患者”或“受试者”在本文中可互换地使用。如本文所使用的，术语“食蟹猴(cyno)”或“食蟹猴(cynomolgus)”是指食蟹猴(*Macaca fascicularis*)。在某些实施方案中，个体或受试者是人。

“施用”或“给予”，当其应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时，是指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。

术语“样品”是指从受试者分离的采集物(如流体、细胞、或组织)，以及存在于受试者体内的流体、细胞或组织。示例性样品为生物流体，诸如血液、血清和浆膜液、血浆、淋巴液、尿液、唾液、囊液、泪液、排泄物、痰、分泌组织或分泌器官的粘膜分泌物、阴道分泌物、腹水、胸膜、心包、腹膜、腹腔和其它体腔的流体、由支气管灌洗液收集的流体、滑液、与受试者或生物来源接触的液体溶液，例培养基(包括条件培养基)、灌洗液等，组织活检样品、细针穿刺、手术切除的组织、器官培养物或细胞培养物。

“治疗(treatment 或 treat)”和“处理”(及其语法变型)指施加至所治疗个体的临床干预，并且可以为了预防目的、或者在临床病理学的过程期间进行实施。治疗的期望效果包括但不限于预防疾病的发生或复发，减轻症状，减轻/减少疾病的

任何直接或间接病理后果，预防转移，降低疾病进展速率，改善或减轻疾病状态，和消退或改善的预后。在一些实施方案中，使用本披露的分子来延迟疾病的形成或减缓疾病的进展。

“有效量”一般是足以降低症状的严重程度和/或频率、消除这些症状和/或潜在病因、预防症状和/或其潜在病因出现和/或改良或改善由疾病状态引起或与其相关的损伤的量。在一些实施例中，有效量是治疗有效量或预防有效量。

“治疗有效量”是足以治疗疾病状态或症状、尤其与该疾病状态相关的状态或症状，或者以其他方式阻碍、延迟或逆转该疾病状态或与该疾病相关的任何其他不理想症状的进展的量。

“预防有效量”是当给予受试者时将具有预定预防效应，例如预防或延迟该疾病状态的发作（或复发），或者降低该疾病状态或相关症状的发作（或复发）可能性的量。完全治疗或预防效未必在给予一个剂量之后便发生，可能在给予一系列剂量之后发生。因而，治疗或预防有效量可以一次或多次给予的方式给予。“治疗有效量”和“预防有效量”可取决于多种因素变化：诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重，以及治疗剂或治疗剂组合在个体中引发期望的应答的能力。有效治疗剂或治疗剂组合的示例性指标包括例如患者改善的健康状况。

靶分子

“BAFF”应作广泛的理解，旨在涵盖 BAFF 在哺乳动物体内各阶段中的各种形式的分子，例如但不限于 BAFF 基因在扩增、复制、转录、剪接、加工、翻译、修饰过程中所产生的分子（例如前体 BCMA、成熟 BAFF、膜表达的 BAFF、BAFF 剪接变体、修饰的 BAFF、或其片段）；该术语也涵盖人工制备的或体外表达的 BAFF。

“IL-12”应作广泛的理解，旨在涵盖 IL-12 在哺乳动物体内各阶段中的各种形式的分子，例如但不限于 IL-12 基因在扩增、复制、转录、剪接、加工、翻译、修饰过程中所产生的分子（例如前体 IL-12、成熟 IL-12、膜表达的 IL-12、IL-12 剪接变体、修饰的 IL-12、或其片段、亚基）；该术语也涵盖人工制备的或体外表达的 IL-12。

“IL-23”应作广泛的理解，旨在涵盖 IL-23 在哺乳动物体内各阶段中的各种形式的分子，例如但不限于 IL-23 基因在扩增、复制、转录、剪接、加工、翻译、修饰过程中所产生的分子（例如前体 IL-23、成熟 IL-23、膜表达的 IL-23、IL-23 剪接变体、修饰的 IL-23、或其片段、亚基）；该术语也涵盖人工制备的或体外表达的 IL-23。

本披露的抗原结合分子

在一个方面中，本披露通过对 Belimumab 进行改造，获得了一种特异性结合 BAFF 的抗原结合分子。另外，还构建了特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原结合分子。在一些实施方案中，本披露的抗原结合分子其具有诸多有利的特性，例如

高亲和力与抗原结合、阻断 BAFF 与其受体（例如 BAFF-R、BCMA 和/或 TACI）的结合、抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖、阻断 IL-12/23 与其受体结合、抑制 IL-12 诱导 IFN γ 分泌、抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌、药物代谢动力学特性和/或成药性等。

5 在一些实施方案中，本披露提供一种特异性结合 BAFF 的抗原结合分子，其为抗 BAFF 抗体。在一些实施方案中，所述抗体为全长抗体或其抗原结合片段（例如 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、单域抗体、单链 Fab（scFab）、双抗体、线性抗体、单链抗体（scFv）），其具有以下一个或更多个功能活性：

A. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 的结合；优选地，阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 结合的 IC₅₀ 值小于 11 nM（例如小于 11 nM、小于或等于 10
10 nM、小于或等于 9 nM、小于或等于 8 nM、小于或等于 7 nM、小于或等于 6 nM、小于或等于 5 nM 或更小），所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测；在一些实施方式中，所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测；

B. 所述抗原结合分子能抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖；优选地，抗原结合分子能以小于 0.20 nM（例如小于 0.2nM、小于或等于 0.14nM、小于或等于 0.13nM、
15 小于或等于 0.12nM、小于或等于 0.10nM、小于或等于 0.09nM、小于或等于 0.08nM、小于或等于 0.07nM、小于或等于 0.06nM 或更小）的 IC₅₀ 值抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖；在一些实施方式中，所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 3 方法检测；

C. 所述抗原结合分子能以小于 9.99E-10M（例如小于 9.99E-10M、小于等于 9.00E-10M、小于或等于 8.20E-10M、小于或等于 7.40E-10M、小于或等于
20 6.60E-10M、小于或等于 5.20E-10M、小于或等于 4.00E-10M、小于或等于 3.00E-10M 或更小）的 KD 值与人 BAFF 结合，所述 KD 值通过 Biacore 方法检测；在一些实施方式中，所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测；

D. 所述抗原结合分子能以小于 5.00E-10M（例如小于或等于 4.00E-10M、小于或等于 3.00E-10M 或更小）的 KD 值与食蟹猴 BAFF 结合，所述 KD 值通过 Biacore
25 方法检测；在一些实施方式中，所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测；

E. 所述抗原结合分子能以小于 2.20E-10M（例如小于或等于 2.00E-10M、小于或等于 1.00E-10M 或更小）的 KD 值与鼠 BAFF 结合，所述 KD 值通过 Biacore 方法检测；在一些实施方式中，所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测；

F. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 BCMA 的结合；优选地，阻断人 BAFF 与人 BCMA 结合的 IC₅₀ 值小于 0.9nM（例如小于或等于 0.4 nM、小于或
30 等于 0.35nM、小于或等于 0.31nM 或更小），所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测；在一些实施方式中，所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测；或

G. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 TACI 的结合；优选地，阻断人 BAFF 与人 TACI 结合的 IC₅₀ 值小于 0.6 nM（例如小于或等于 0.55nM、小于或等于
35 0.4nM、小于或等于 0.33nM 或更小），所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测；在一些实施方式中，所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测。

在一些实施方案中,本披露提供一种特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原结合分子。在一些实施方案中,所述抗原结合分子为特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 P40 亚基的双特异性抗体。在一些实施方案中,所述抗原结合分子具有以下一个或更多个功能活性:

- 5 A. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 的结合;优选地,阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 结合的 IC₅₀ 值小于 11 nM (例如小于 11 nM、小于或等于 10 nM、小于或等于 9 nM、小于或等于 8 nM、小于或等于 7 nM、小于或等于 6 nM、小于或等于 5 nM 或更小),所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测;在一些实施方式中,所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测;
- 10 B. 所述抗原结合分子能抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖;优选地,抗原结合分子能以小于 0.20 nM (例如小于 0.2nM、小于或等于 0.14nM、小于或等于 0.13nM、小于或等于 0.12nM、小于或等于 0.10nM、小于或等于 0.09nM、小于或等于 0.08nM、小于或等于 0.07nM、小于或等于 0.06nM 或更小) 的 IC₅₀ 值抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖;在一些实施方式中,所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 3 方法检测;
- 15 C. 所述抗原结合分子能以小于 9.99E-10M (例如小于 9.99E-10M、小于等于 9.00E-10M、小于或等于 8.20E-10M、小于或等于 7.40E-10M、小于或等于 6.60E-10M、小于或等于 5.20E-10M、小于或等于 4.00E-10M、小于或等于 3.00E-10M 或更小) 的 KD 值与人 BAFF 结合,所述 KD 值通过 Biacore 方法检测;在一些实施方式中,所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测;
- 20 D. 所述抗原结合分子能以小于 5.00E-10M (例如小于或等于 4.00E-10M、小于或等于 3.00E-10M 或更小) 的 KD 值与食蟹猴 BAFF 结合,所述 KD 值通过 Biacore 方法检测;在一些实施方式中,所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测;
- E. 所述抗原结合分子能以小于 2.20E-10M (例如小于或等于 2.00E-10M、小于或等于 1.00E-10M 或更小) 的 KD 值与鼠 BAFF 结合,所述 KD 值通过 Biacore
25 方法检测;在一些实施方式中,所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测;
- F. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 BCMA 的结合;优选地,阻断人 BAFF 与人 BCMA 结合的 IC₅₀ 值小于 0.9nM (例如小于或等于 0.4 nM、小于或等于 0.35nM、小于或等于 0.31nM 或更小),所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测;在一些实施方式中,所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测;
- 30 G. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 TACI 的结合;优选地,阻断人 BAFF 与人 TACI 结合的 IC₅₀ 值小于 0.6 nM (例如小于或等于 0.55nM、小于或等于 0.4nM、小于或等于 0.33nM 或更小),所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测;在一些实施方式中,所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测;
- H. 所述抗原结合分子能阻断人 IL-12/23 p40 与人 IL-12Rβ1 的结合;优选地,
35 阻断人 IL-12/23 p40 与人 IL-12Rβ1 结合的 IC₅₀ 值小于 3.6 nM (例如小于或等于 3.0nM、小于或等于 2.0nM、小于或等于 1.0nM、小于或等于 0.5nM、小于或等于

0.23nM 或更小), 所述 IC₅₀ 值通过 Elisa 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 2 方法检测;

I. 抗原结合分子能抑制 IL-12 诱导 IFN γ 分泌; 优选地, 抗原结合分子抑制 IL-12 诱导 IFN γ 分泌的 IC₅₀ 值小于 3.0 nM (例如小于或等于 2.6nM、小于或等于 1.6nM 或更小); 在一些实施方式中, 所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 4 方法检测;

J. 抗原结合分子能抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌; 优选地, 抗原结合分子抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌的 IC₅₀ 值小于 0.034nM (例如小于或等于 0.031nM、小于或等于 0.030nM 或更小); 在一些实施方式中, 所述 IC₅₀ 值根据本披露测试例 4 方法检测;

K. 抗原结合分子能以小于 2.7E-10M (例如小于或等于 2.0E-10M、小于或等于 1.0E-10M 或更小)的 KD 值与食蟹猴 IL-12/23 p40 结合, 所述 KD 值通过 Biacore 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测; 或

L. 抗原结合分子能以小于 6.4E-11M (例如小于或等于 6.3E-11M、小于或等于 6.2E-11M 或更小)的 KD 值与人 IL-23 结合, 所述 KD 值通过 Biacore 方法检测; 在一些实施方式中, 所述 KD 值根据本披露测试例 5 方法检测。

在一些实施方案中, 如上任一项所述的抗原结合分子, 其包含重链可变区 B-VH 和轻链可变区 B-VL, 所述 B-VH 包含 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3, 所述 B-VL 包含 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3, 其中, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 的氨基酸序列分别与 SEQ ID NO: 63 中的 B_v-HCDR1、B_v-HCDR2 和 B_v-HCDR3 的氨基酸序列相同, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 的氨基酸序列分别与 SEQ ID NO: 64 中的 B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 的氨基酸序列相同。在一些方案中, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3、B_v-HCDR1、B_v-HCDR2、B_v-HCDR3、B_v-LCDR1、B_v-LCDR2 和 B_v-LCDR3 是根据相同的编号规则定义的, 所述编号规则选自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact。

在一些实施方案中, 如上任一项所述的抗原结合分子, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的, 其中, B-HCDR1 的氨基酸序列为 NNAIN (SEQ ID NO: 18), B-HCDR2 的氨基酸序列为 X₁IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQG (SEQ ID NO: 65), B-HCDR3 的氨基酸序列为 SRDX₆LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁ (SEQ ID NO: 66), B-LCDR1 的氨基酸序列为 X₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈AS (SEQ ID NO: 67), B-LCDR2 的氨基酸序列为 GKNNRPS (SEQ ID NO: 32) 和 B-LCDR3 包含的氨基酸序列为 X₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃X₂₄WX₂₅ (SEQ ID NO: 68), 其中, X₁选自 S、A、V 或 G, X₂选自 A、I、M 或 S, X₃选自 T 或 G, X₄选自 Q、E、G 或 K, X₅选自 N、G 或 Q, X₆选自 L 或 P, X₇选自 H、Q 或 D, X₈选自 H 或 D, X₉选自 A 或 G, X₁₀选自 S 或 L, X₁₁选自 P 或 S, X₁₂选自 Q 或 H, X₁₃选自 D、A 或 N, X₁₄选自 S 或 I,

X₁₅选自K、R或T, X₁₆选自S、W、T或D, X₁₇选自H、Y或S, X₁₈选自Y或R, X₁₉选自G或S, X₂₀选自A或D, X₂₁选自E或S, X₂₂选自S或A, X₂₃选自V、E、A、N或W, X₂₄选自G、K、H或R, X₂₅选自L或V。优选地, X₁至X₂₅不选自以下组合: X₁为G、X₂为I、X₃为T、X₄为Q、X₅为N、X₆为L、X₇为H、X₈为H、X₉为A、X₁₀为S、X₁₁为P、X₁₂为Q、X₁₃为D、X₁₄为S、X₁₅为R、X₁₆为S、X₁₇为Y、X₁₈为Y、X₁₉为S、X₂₀为D、X₂₁为S、X₂₂为S、X₂₃为N、X₂₄为H和X₂₅为V。

在一些实施方案中, (i) 所述 B-HCDR1 如 SEQ ID NO: 18 所示, 所述 B-HCDR2 如 SEQ ID NO: 28 所示, 所述 B-HCDR3 如 SEQ ID NO: 29 所示, 和所述 B-LCDR1 如 SEQ ID NO: 43 所示, 所述 B-LCDR2 如 SEQ ID NO: 32 所示, 和所述 B-LCDR3 如 SEQ ID NO: 44 所示; 或 (ii) 所述 B-HCDR1 如 SEQ ID NO: 18 所示, 所述 B-HCDR2 如 SEQ ID NO: 21 所示, 所述 B-HCDR3 如 SEQ ID NO: 20 所示, 和所述 B-LCDR1 如 SEQ ID NO: 34 所示, 所述 B-LCDR2 如 SEQ ID NO: 32 所示, 和所述 B-LCDR3 如 SEQ ID NO: 35 所示; 或 (iii) 所述 B-HCDR1 如 SEQ ID NO: 18 所示, 所述 B-HCDR2 如 SEQ ID NO: 22 所示, 所述 B-HCDR3 如 SEQ ID NO: 23 所示, 和所述 B-LCDR1 如 SEQ ID NO: 31 所示, 所述 B-LCDR2 如 SEQ ID NO: 32 所示, 和所述 B-LCDR3 如 SEQ ID NO: 36 所示; 或 (iv) 所述 B-HCDR1 如 SEQ ID NO: 18 所示, 所述 B-HCDR2 如 SEQ ID NO: 24 所示, 所述 B-HCDR3 如 SEQ ID NO: 20 所示, 和所述 B-LCDR1 如 SEQ ID NO: 37 所示, 所述 B-LCDR2 如 SEQ ID NO: 32 所示, 和所述 B-LCDR3 如 SEQ ID NO: 38 所示; 或 (v) 所述 B-HCDR1 如 SEQ ID NO: 18 所示, 所述 B-HCDR2 如 SEQ ID NO: 25 所示, 所述 B-HCDR3 如 SEQ ID NO: 20 所示, 和所述 B-LCDR1 如 SEQ ID NO: 39 所示, 所述 B-LCDR2 如 SEQ ID NO: 32 所示, 和所述 B-LCDR3 如 SEQ ID NO: 40 所示; 或 (vi) 所述 B-HCDR1 如 SEQ ID NO: 18 所示, 所述 B-HCDR2 如 SEQ ID NO: 26 所示, 所述 B-HCDR3 如 SEQ ID NO: 27 所示, 和所述 B-LCDR1 如 SEQ ID NO: 41 所示, 所述 B-LCDR2 如 SEQ ID NO: 32 所示, 和所述 B-LCDR3 如 SEQ ID NO: 42 所示; 或 (vii) 所述 B-HCDR1 如 SEQ ID NO: 18 所示, 所述 B-HCDR2 如 SEQ ID NO: 30 所示, 所述 B-HCDR3 如 SEQ ID NO: 20 所示, 和所述 B-LCDR1 如 SEQ ID NO: 31 所示, 所述 B-LCDR2 如 SEQ ID NO: 32 所示, 和所述 B-LCDR3 如 SEQ ID NO: 33。

在一些实施方案中, 如上任一项所述的抗原结合分子, 其包含 B-VH 和 B-VL, 所述 B-VH 如 SEQ ID NO: 47 所示, 和所述 B-VL 如 SEQ ID NO: 48 所示。在一些实施方案中, 所述 B-VH 如 SEQ ID NO: 5 所示, 和所述 B-VL 如 SEQ ID NO: 12 所示; 或所述 B-VH 如 SEQ ID NO: 6 所示, 和所述 B-VL 如 SEQ ID NO: 13 所示; 或所述 B-VH 如 SEQ ID NO: 7 所示, 和所述 B-VL 如 SEQ ID NO: 14 所示; 或所述 B-VH 如 SEQ ID NO: 8 所示, 和所述 B-VL 如 SEQ ID NO: 15 所示;

或所述 B-VH 如 SEQ ID NO: 9 所示, 和所述 B-VL 如 SEQ ID NO: 16 所示; 或所述 B-VH 如 SEQ ID NO: 10 所示, 和所述 B-VL 如 SEQ ID NO: 17 所示; 或所述 B-VH 如 SEQ ID NO: 11 所示, 和所述 B-VL 如 SEQ ID NO: 2 所示。

在一些实施方案中, 特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 的抗原结合分子, 其包含特异性结合 BAFF 的抗原结合模块 1 和特异性结合 IL-12 和/或 IL-23 的抗原结合模块 2; 其中所述抗原结合模块 2 包含重链可变区 P-VH 和轻链可变区 P-VL, 所述 P-VH 包含 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3, 所述 P-VL 包含 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3; 所述 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3 的氨基酸序列分别与 SEQ ID NO: 51 中的 Pv-HCDR1、Pv-HCDR2 和 Pv-HCDR3 的氨基酸序列相同, 和所述 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3 的氨基酸序列分别与 SEQ ID NO: 52 中的 Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 的氨基酸序列相同; 所述 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3、Pv-HCDR1、Pv-HCDR2、Pv-HCDR3、Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 是根据选自 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 和 Contact 的相同的编号规则定义的。在一些实施方案中, 如上任一项所述的抗原结合分子, 所述 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2、P-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的, 其中, 所述 P-HCDR1 如 SEQ ID NO: 53 所示, 所述 P-HCDR2 如 SEQ ID NO: 54 所示, 所述 P-HCDR3 如 SEQ ID NO: 55 所示, 和所述 P-LCDR1 如 SEQ ID NO: 56 所示, 所述 P-LCDR2 如 SEQ ID NO: 57 所示, 所述 P-LCDR3 如 SEQ ID NO: 58 所示。在一些实施方案中, 所述重链可变区 P-VH 如 SEQ ID NO: 51 所示, 所述轻链可变区 P-VL 如 SEQ ID NO: 52 所示。

抗原结合分子的变体

在某些实施方案中, 涵盖本文中提供的抗原结合分子的氨基酸序列变体。例如, 可以期望改善抗体的结合亲和力和/或其它生物学特性。可以通过将合适的修饰引入编码抗体的核苷酸序列中, 或者通过肽合成为制备抗体的氨基酸序列变体。此类修饰包括例如对抗原结合分子的氨基酸序列内的残基的删除、和/或插入、和/或取代。可以进行删除、插入、和取代的任何组合以得到最终的构建体, 只要最终的构建体拥有期望的特征, 例如抗原结合特性。

包含取代、插入、和删除的变体

在某些实施方案中, 提供了具有一处或多处氨基酸取代的抗原结合分子变体。取代诱变感兴趣的位点包括 CDR 和 FR。保守取代在表 2 中在“优选的取代”的标题下显示。更实质的变化在表 2 中在“示例性取代”的标题下提供, 并且如下文参照氨基酸侧链类别进一步描述的。可以将氨基酸取代引入感兴趣的抗体中, 并且对产物筛选期望的活性, 例如保留/改善的抗原结合, 降低的免疫原性, 或改善的 ADCC 或 CDC。

表 2. 氨基酸的取代

原始残基	示例性取代	优选的取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸	Leu

依照常见的侧链特性，氨基酸可以如下分组：

- (1) 疏水性的：Nle, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) 中性，亲水性的：Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- 5 (3) 酸性的：Asp, Glu;
- (4) 碱性的：His, Lys, Arg;
- (5) 影响链取向 (orientation) 的残基：Gly, Pro;
- (6) 芳香族的：Trp, Tyr, Phe。

非保守取代是指，用一个类别的成员替换另一个类别的成员。

- 10 一类取代变体涉及取代亲本抗体（例如人源化或人抗体）的一个或多个 CDR 残基。一般地，经选择用于进一步研究的所得变体相对于亲本抗体会具有某些生物学特性（例如升高的亲和力，降低的免疫原性）的改变（例如改善），和/或会基本上保留亲本抗体的某些生物学特性。一种示例性的取代变体是亲和力成熟的抗体，可以例如使用基于噬菌体展示的亲和力成熟技术（如本文所述的那些技术），
- 15 便利地产生所述抗体。简言之，将一个或多个 CDR 残基突变，并将变体抗体在噬菌体上展示，并对其筛选特定的生物学活性（例如结合亲和力）。可以对 CDR 做

出改变（例如取代），例如以改善抗体亲和力。可以对 CDR“热点”（即在体细胞成熟过程期间以高频率经历突变的密码子所编码的残基，和/或接触抗原的残基）做出此类改变，同时对所得的变体 VH 或 VL 测试结合亲和力。在亲和力成熟的一些实施方案中，通过多种方法（例如易错 PCR、链改组、或寡核苷酸指导的诱变）的任一种，将多样性引入所选择用于成熟的可变基因中。然后，创建次级文库。然后，筛选文库以鉴定具有期望的亲亲和力的任何抗体变体。另一种引入多样性的方法涉及 CDR 定向的方法，其中将几个 CDR 残基（例如一次 4-6 个残基）随机化。可以例如使用丙氨酸扫描诱变或建模来特异性鉴定涉及抗原结合的 CDR 残基。特别地，HCDR3 和 LCDR3 经常被作为靶点。

在某些实施方案中，取代、插入或缺失可以在一个或多个 CDR 内发生，只要此类变化不实质性降低抗体结合抗原的能力。例如，可以对 CDR 做出保守变化（例如保守取代，如本文中提供的），其不实质性降低结合亲和力。此类变化不发生在抗原接触残基。

一种可用于鉴定抗体中可以作为诱变靶位的残基或区域的方法称作“丙氨酸扫描诱变”。在这种方法中，鉴定一个残基或残基组（例如带电荷的残基，诸如 Arg、Asp、His、Lys 和 Glu），并且用中性或带负电荷的氨基酸（例如，Ala 或聚丙氨酸）替换以确定该抗体与抗原的相互作用是否受影响。可以在对初始取代显示功能敏感性的氨基酸位置引入进一步的取代。此外，可通过研究抗原-抗体复合物的晶体结构来鉴定抗体与抗原间的接触点。这些接触残基及邻近残基可以作为取代候选物被打靶或消除。可以筛选变体以确定它们是否含有期望的特性。

氨基酸序列插入包括：在氨基和/或羧基端融合 1 个残基或长度为 100 或更多个残基的多肽，和单个或多个氨基酸残基的序列内插入。在末端插入的例子包括具有 N 端甲硫氨酰基残基的抗体。抗体分子的其它插入变体包括，在抗体的 N 或 C 端融合有酶（或延长抗体的血清半衰期的多肽）的融合物。

Fc 区的改造

在一个方面，本披露的抗原结合分子的 Fc 区包含一个或多个氨基酸取代，所述一个或多个氨基酸取代减少其与 Fc 受体的结合，例如其与 Fc γ 受体的结合，并且降低或消除效应子功能。天然 IgG Fc 区，具体地是 IgG₁ Fc 区或 IgG₄ Fc 区，可能导致本披露的抗原结合分子靶向表达 Fc 受体的细胞，而不是表达抗原的细胞。本披露改造的 Fc 区表现出降低的对 Fc 受体的结合亲和力和/或降低的效应子功能。在一些实施方案中，改造的 Fc 区与天然 Fc 区相比，对 Fc 受体的结合亲和力下降 50%、80%、90%或 95%以上。在一些实施方案中，所述的 Fc 受体是 Fc γ 受体。在一些实施方案中，所述 Fc 受体是人 Fc γ 受体，例如 Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIB、Fc γ RIIIa。在一些实施方案中，改造的 Fc 区与天然 Fc 区相比，对补体（如 C1q）的结合亲和力降低。在一些实施方案中，改造的 Fc 区与天然 Fc 区相比，对新生儿 Fc 受体（FcRn）的结合亲和力不降低。在一些实施例中，改造的 Fc 区具有降

低的效应子功能，所述降低的效应子功能可以包括但不限于以下中的一个或多个：降低的补体依赖性细胞毒性（CDC）、降低的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）、降低的抗体依赖性细胞吞噬（ADCP）、减少的细胞因子分泌、减少的免疫复合物介导的抗原呈递细胞的抗原摄取、减少的与 NK 细胞的结合、减少的与巨噬细胞的结合、减少的与单核细胞的结合、减少的与多形核细胞的结合、减少的直接信号传导诱导性细胞凋亡、降低的树突细胞成熟或减少的 T 细胞引发。

对于 IgG₁ Fc 区，在 238、265、269、270、297、327 和 329 等位置的氨基酸残基取代可降低的效应子功能。在一些实施方案中，所述 Fc 区是人 IgG₁ Fc 区，并且在 234 和 235 位置的氨基酸残基为 A，编号依据为 EU 索引。对于 IgG₄ Fc 区，在 228 等位置的氨基酸残基取代可降低的效应子功能。

抗原结合分子还可包含二硫键改造，例如第一亚基的 354C 和第二亚基的 349C。

抗原结合分子包含与 Fc 区的两个亚基融合的结合模块时，可能导致不期望的同源二聚化。为了提高产率和纯度，因此在本披露的抗原结合分子的 Fc 区中引入促进异源二聚化的修饰将是有利的。在一些实施方式中，本披露的 Fc 区包含根据杵臼（knob-into-hole, KIH）技术的改造，该方法涉及在一个亚基的界面处引入凸起结构（knob）以及在另一个亚基的界面处引入孔结构（hole）。使得所述凸起结构可以定位在孔结构中，促进异源二聚体的形成并抑制同源二聚体的产生。凸起结构是通过用较大侧链（例如酪氨酸或色氨酸）取代来自一个亚基的界面的小氨基酸侧链而构建的。而孔结构是通过用较小的氨基酸侧链（例如丙氨酸或苏氨酸）取代大氨基酸侧链而在另一个亚基的界面中创建的。凸起结构和孔结构通过改变编码多肽的核酸来制备，可选的氨基酸取代如下表 3 所示：

表 3. KIH 突变组合

第一亚基	T366Y	T366W	T394W	F405W	T366W	T366Y F405A	T366W F405W	F405W Y407A
第二亚基	Y407T	Y407A	F405A	T394S	T366S L358A Y407V	T394W Y407T	T394W Y407A	T366W T394S

除了杵臼技术外，用于修饰重链的 CH3 结构域以实现异源二聚化的其他技术也是本领域中已知的，例如 WO96/27011、WO98/050431、EP1870459、WO2007/110205、WO 007/147901、WO2009/089004、WO2010/129304、WO2011/90754、WO2011/143545、WO2012/058768、WO2013/157954 和 WO 013/096291。

Fc 区的 C 末端可以是以氨基酸残基 PGK 结束的完整 C 末端；也可以是截短的 C 末端，例如在所述截短的 C 末端中已经去除了一个或两个 C 末端氨基酸残基。在一个优选的方面中，Fc 区的 C 末端是以 PG 结束的缩短的 C 末端。因此，在一些实施方式中，完整抗体的组合物可以包括去除了所有 K447 残基和/或 G446+K447

残基的抗体群体。在一些实施方式中，完整抗体的组合物可以包括没有去除 K447 残基和/或 G446+K447 残基的抗体群体。在一些实施方式中，完整抗体的组合物具有带有和不带有 K447 残基和/或 G446+K447 残基的抗体混合物的抗体群体。

重组方法

5 抗原结合分子（例如抗体）可以使用重组方法来产生。对于这些方法，提供编码抗原结合分子的一个或更多个分离的核酸。

在一个实施方案中，本披露提供了编码如前所述的抗原结合分子的分离的核酸。此类核酸可以独立编码前述的任一多肽链。在另一方面中，本披露提供了包含此类核酸的一种或多种载体（例如表达载体）。在另一方面中，本披露提供了
10 包含此类核酸的宿主细胞。在一个实施方案中，提供制备抗原结合分子的方法，其中所述方法包括，在适合表达的条件下，培养包含编码所述抗原结合分子的核酸的宿主细胞，如上文所提供的，和任选地从宿主细胞（或宿主细胞培养基）回收所述抗原结合分子。

为了重组产生抗原结合分子，将编码蛋白的核酸分离并插入一个或更多个载体中，用于在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。此类核酸可以使用常规程序容易地分离和测序，或者通过重组方法产生或通过化学合成获得。
15

用于克隆或表达编码抗原结合分子的载体的适当宿主细胞包括本文描述的原核或真核细胞。例如，可在细菌中产生，特别是当不需要糖基化和 Fc 效应子功能时。在表达后，可以在可溶级分中从细菌细胞糊状物分离，并且可进一步纯化。

除了原核生物以外，真核微生物诸如丝状真菌或酵母也是用于编码抗原结合分子的载体的合适的克隆或表达宿主，包括真菌和酵母菌株。适于表达抗原结合分子的合适的宿主细胞也可源自多细胞生物体（无脊椎动物和脊椎动物）；无脊椎动物细胞的例子包括植物和昆虫细胞。已经鉴定了许多杆状病毒株，其可与昆虫细胞联合使用，特别是用于草地贪夜蛾（*Spodoptera frugiperda*）细胞的转染；
20 还可利用植物细胞培养物作为宿主，例如 US5959177、US 6040498、US6420548、US 7125978 和 US6417429；也可将脊椎动物细胞用作宿主，例如适应于在悬浮液中生长的哺乳动物细胞系。适宜的哺乳动物宿主细胞系的其它例子是经 SV40 转化的猴肾 CV1 系（COS-7）；人胚肾系（293 或 293T 细胞）；幼仓鼠肾细胞（BHK）；小鼠塞托利（sertoli）细胞（TM4 细胞）；猴肾细胞（CV1）；非洲绿猴肾细胞
25 （VERO-76）；人宫颈癌细胞（HELA）；犬肾细胞（MDCK）；水牛鼠（buffalo rat）肝细胞（BRL3A）；人肺细胞（W138）；人肝细胞（Hep G2）；小鼠乳房肿瘤（MMT 060562）；TRI 细胞；MRC 5 细胞；和 FS4 细胞。其它适宜的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢（CHO）细胞，包括 DHFR-CHO 细胞；以及骨髓瘤细胞系，如 Y0、NS0 和 Sp2/0。关于适合产生抗体的某些哺乳动物宿主细胞系的综述参见例如 Yazaki, P. 和 Wu, A.M., *Methods in Molecular Biology*, Vol.248, Lo, B.K.C.（编），Humana Press, Totowa, NJ（2004），第 255-268 页。
30
35

检测与诊断

本文提供的抗原结合分子可以通过本领域已知的多种测定法对其物理/化学特征和/或生物学活性进行鉴定、筛选或表征。在一个方面中，例如通过已知方法如 ELISA、蛋白印迹法等，测试本披露的抗原结合分子活性。

5 在某些实施方案中，本披露提供的抗原结合分子可用于检测生物学样品中 BAFF 或 IL-12/23 的存在或水平。在用于本文时，术语“检测”涵盖定量或定性检测。在某些实施方案中，生物学样品包含细胞或组织，诸如肿瘤组织。

10 在一个实施方案中，提供了在诊断或检测方法中使用的抗原结合分子。一方面，提供了检测生物学样品中 BAFF 或 IL-12/23 的存在的方法。在某些实施方案中，该方法包括在适宜条件下使生物学样品与抗原结合分子接触，并检测是否在检测试剂与抗原之间形成复合物。此类方法可以是体外或体内方法。在一个实施方案中，使用抗原结合分子来选择适合治疗的受试者，例如 BAFF 或 IL-12/23 是用于选择患者的生物标志物。

15 可使用本披露的抗原结合分子来诊断的示例性病症，例如身免疫性疾病，例如：系统性红斑狼疮、重症肌无力、多发性硬化、胰岛素依赖性糖尿病、克罗恩氏病、类风湿关节炎、多关节型青少年类风湿关节炎或银屑病性关节炎；或者 B 细胞障碍，例如：肿瘤、慢性白细胞性白血病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、移植后淋巴组织增生或轻链丙球蛋白病。

20 在某些实施方案中，提供了经标记的抗原结合分子。标记物包括但不限于直接检测的标记物或模块（诸如荧光、发色、电子致密、化学发光、和放射性标记物），和间接检测的模块（例如，经由酶反应或分子相互作用间接检测的模块，诸如酶或配体）。

治疗方法与施用途

25 本文提供的任何抗原结合分子（例如抗体）可用于治疗方法。在又一个方面，本披露提供抗原结合分子在药物的制造或制备中的用途。在一些实施方案中，所述 B 细胞障碍或自身免疫性疾病是与 BAFF 或 IL-12/23 相关的疾病或病症。在一些实施方案中，所述自身免疫性疾病选自：系统性红斑狼疮、重症肌无力、多发性硬化、胰岛素依赖性糖尿病、克罗恩氏病、类风湿关节炎、多关节型青少年类风湿关节炎和银屑病性关节炎；所述 B 细胞障碍选自：肿瘤、慢性白细胞性白血病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、移植后淋巴组织增生以及轻链丙球蛋白病。30 在一些实施方案中，所述自身免疫性疾病为系统性红斑狼疮。在一个此类实施方案中，所述用途进一步包括向受试者施用有效量的至少一种另外的治疗剂（例如一种、两种、三种、四种、五种或六种另外的治疗剂）。

35 根据任意以上实施方案的“受试者”可以是人。当用于治疗目的时，受试者是已患有、疑似患有目标疾病的个体。当用于预防目的时，受试者是易感于目标疾病的个体。

在又一个的方面，提供包含所述抗原结合分子的药物组合物，例如，其用于以上任何制药用途或治疗方法。在一个实施方案中，药物组合物包含本文提供的任何抗原结合分子和药学上可接受的载体。在另一个实施方案中，药物组合物还包含至少一种另外的治疗剂。

5 本披露的抗原结合分子可单独使用或与其他试剂联合用于治疗。例如，本披露的抗体可与至少一种另外的治疗剂联合施用（同时、或先后施用）。

本披露的抗原结合分子（和任何另外的治疗剂）可通过任何合适的手段施用，包括肠胃外、肺内和鼻内，并且如果需要局部治疗，则病灶内施用。肠胃外输注包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。给药可以通过任何适当的途径，例如，通过注射，诸如静脉内或皮下注射，这部分取决于施用是短期的还是长期的。本文考虑多种给药时间方案，包括但不限于，单次或在多个时间点多次施用，推注施用和脉冲输注。

15 本披露的抗原结合分子将以符合良好医疗实践（如 GOOD MEDICAL PRACTICE Guideline, GMP）的方式配制、给药和施用。在此背景下考虑的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床状况、病症的起因、试剂的递送部位、施用方法、施用时间安排以及医学从业者已知的其他因素。抗原结合分子可以与或不与目前用于预防或治疗所述病症的一种或更多种试剂一起配制。此类其它试剂的有效量取决于药物组合物中存在的量、病症或治疗的类型以及其它因素。这些通常以与本文所述相同的剂量和施用路径使用，或以本文所述剂量的约 1 至 99% 使用，或以其它剂量使用，并通过经验/临床确定为合适的任何途径使用。

20 为了预防或治疗疾病，本披露的抗原结合分子（当单独使用或与一种或更多种其他另外的治疗剂组合使用时）的适当的剂量将取决于待治疗的疾病的类型，治疗分子的类型，疾病的严重性和病程，是为预防还是治疗目的施用，之前的治疗，受试者的临床病史和对治疗分子的响应，和主治医师的判断。治疗分子恰当地以一次或经过一系列治疗施用于受试者。例如，每日剂量可能在约 1 μ g/kg 至 100mg/kg，具体取决于上文提及的因素。

制品

30 在本披露的另一方面中，提供一种制品，所述制品包含可用于治疗、预防和/或诊断上述病症的材料。该制品包含容器和在容器上或与容器联合的标签或包装插页（package insert）。合适的容器包括，例如，瓶子、管形瓶、注射器、IV 溶液袋等。容器可以自各种材料诸如玻璃或塑料形成。容器装有单独或与另一种组合物组合有效治疗，预防和/或诊断疾患的组合物，并且可具有无菌的存取口（例如，容器可以是具有由皮下注射针可刺穿的塞子的静脉内溶液袋或管形瓶）。组合物中的至少一种活性试剂是本披露的抗原结合分子。标签或包装插页指示使用该组合物是来治疗选择的病况。此外，制品可以包含：（a）其中装有组合物的第

- 一容器，其中所述组合物包含本披露的抗原结合分子；和（b）其中装有组合物的第二容器，其中所述组合物包含另外的细胞毒性剂或其他方面的治疗剂。本披露的该实施方案中的制品可进一步包含包装插页，所述包装插页指示所述组合物可以用于治疗特定病况。备选地，或另外地，制品可进一步包含第二（或第三）容器，所述第二（或第三）容器包含药学上可接受的缓冲液。从商业和用户立场，它可进一步包括所需的材料，包括其他缓冲剂、稀释剂、滤器、针头和注射器。作为一个示例，制品制备成药盒（kit）的形式。

实施例与测试例

- 以下结合实施例和测试例进一步描述本披露，但这些实施例和测试例并非限制着本披露的范围。本披露实施例和测试例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，如冷泉港的抗体技术实验手册，分子克隆手册；或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

实施例 1： Belimumab 突变抗体及其活性检测

- 采用噬菌体展示技术对 Belimumab 进行改造。通过设计突变引物，对 Belimumab 轻重链的 CDR 分别进行突变，构建成突变文库。利用生物素化的 BAFF 蛋白（Sino biological, 10056-HNCH）对突变文库进行富集和筛选，获得候选克隆，通过测序确定克隆轻重链可变区氨基酸序列，将候选克隆轻/重链可变区分别与抗体轻/重链恒定区融合，进而构建全长抗体。其中，

- Belimumab 抗体的序列信息如下：

>B-VH0（Belimumab 重链可变区）的氨基酸序列：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIP
MFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSLRSEDTAVYYCARSRDLLLP
HALSPWGRGTMVTVSS

- SEQ ID NO: 1

>B-VL0（Belimumab 轻链可变区）的氨基酸序列：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPV
LVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSGNTASLTITGAQA
EDEADYYCSSRDSSGNHWVFGGGTELTVL

SEQ ID NO: 2

- > Belimumab 重链的氨基酸序列：

- QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIIP
MFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELSLRSEDTAVYYCARSRDLLLP
HALSPWGRGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

PGK

SEQ ID NO: 3

>Belimumab 轻链的氨基酸序列:

5 SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLYGKNNRP
 QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK
 QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO: 4

Belimumab 改造后重链可变区和轻链可变区:

10 >B-VH1的氨基酸序列:

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGSIIP
 MFGTAKYSENFQGRVAITADESTGTASMESSLRSED TAVYYCARSRDLLLLPHH
 ALSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO: 5

15 >B-VH2的氨基酸序列

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGSIAP
 PMFGTAKYSGGFQGRVAITADESTGTASMESSLRSED TAVYYCARSRDPLLFPQ
 DALLSWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO: 6

20 >B-VH3的氨基酸序列:

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGSIIP
 MFGTAKYSONFQGRVAITADESTGTASMESSLRSED TAVYYCARSRDLLLLPH
 HALSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO: 7

25 >B-VH4的氨基酸序列:

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGSIAP
 PMFGTAKYSONFQGRVAITADESTGTASMESSLRSED TAVYYCARSRDLLLLPH
 HALSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO: 8

30 >B-VH5的氨基酸序列:

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGAIA
 PMFGGAKYSQGFQGRVAITADESTGTASMESSLRSED TAVYYCARSRDLLLLFP
 DHALSPWGGGTMVTVSS

SEQ ID NO: 9

35 >B-VH6的氨基酸序列:

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGVIM
 PMFGTAKYSKNFQGRVAITADESTGTASMESSLRSED TAVYYCARSRDLLLLPH
 HGLSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO: 10

> B-VH7 的氨基酸序列:

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQGLEWMGGIS
PMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMELESSLRSEDTAVYYCARSRDLLLLPH
HALSPWGRGTMVTVSS

5

SEQ ID NO: 11

>B-VL1 的氨基酸序列:

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGD~~SL~~*KSH*YASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP
SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC*GSRAESGV*~~GW~~LFGGGTELTVL

SEQ ID NO: 12

10 >B-VL2 的氨基酸序列:

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGD~~SL~~RSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP
SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC*SSRDSAGE*~~GW~~VFGGGTELTVL

SEQ ID NO: 13

>B-VL3 的氨基酸序列:

15 SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGD~~SL~~RWYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNR
PSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC*GSRDSSGA*~~KW~~LFGGGTELTVL

SEQ ID NO: 14

>B-VL4 的氨基酸序列:

20 SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGA~~SL~~*TTY*YASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP
SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC*GSRDSSGN*~~HW~~VFGGGTELTVL

SEQ ID NO: 15

>B-VL5 的氨基酸序列:

25 SSELTQDPAVSVALGQTVRVTC*HGDIL*~~RD~~YRASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNR
PSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC*SSRDSSG*~~WR~~WVFGGGTELTVL

SEQ ID NO: 16

>B-VL6 的氨基酸序列:

30 SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGN*IL*~~R~~SSYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRP
SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC*SSRDSSG*~~V~~GWVFGGGTELTVL

SEQ ID NO: 17。

备注: 上述可变区序列中, 依次为 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4, 下划线部分为 CDR 区 (依照 Kabat 编号系统确定), 斜体部分为突变的氨基酸残基, 无下划线部分为框架区。

表 4.重链 CDR 序列表

重链可变区	Bv-HCDR1	Bv-HCDR2	Bv-HCDR3
B-VH0 (SEQ ID NO: 1)	NNAIN (SEQ ID NO: 18)	GIIPMFGTAKYSQNFQ G (SEQ ID NO: 19)	SRDLLLLPHHALS P (SEQ ID NO: 20)

B-VH1 (SEQ ID NO: 5)	NNAIN (SEQ ID NO: 18)	SIIPMFGTAKYSENFQ G (SEQ ID NO: 21)	SRDLLLFPHHALS P (SEQ ID NO: 20)
B-VH2 (SEQ ID NO: 6)	NNAIN (SEQ ID NO: 18)	SIAPMFGTAKYSGGF QG (SEQ ID NO: 22)	SRDPLLFPQDALL S (SEQ ID NO: 23)
B-VH3 (SEQ ID NO: 7)	NNAIN (SEQ ID NO: 18)	SIIPMFGTAKYSQNFQ G (SEQ ID NO: 24)	SRDLLLFPHHALS P (SEQ ID NO: 20)
B-VH4 (SEQ ID NO: 8)	NNAIN (SEQ ID NO: 18)	SIAPMFGTAKYSQNF QG (SEQ ID NO: 25)	SRDLLLFPHHALS P (SEQ ID NO: 20)
B-VH5 (SEQ ID NO: 9)	NNAIN (SEQ ID NO: 18)	AIAPMFGGAKYSQQF QG (SEQ ID NO: 26)	SRDLLLFPDHALS P (SEQ ID NO: 27)
B-VH6 (SEQ ID NO: 10)	NNAIN (SEQ ID NO: 18)	VIMPMFGTAKYSKNF QG (SEQ ID NO: 28)	SRDLLLFPHHGLS P (SEQ ID NO: 29)
B-VH7 (SEQ ID NO: 11)	NNAIN (SEQ ID NO: 18)	GISPMFGTAKYSQNF QG (SEQ ID NO: 30)	SRDLLLFPHHALS P (SEQ ID NO: 20)

备注：表中 CDR 为依照 Kabat 编号系统确定的 CDR。

表 5.轻链 CDR 序列表

轻链可变区	Bv-LCDR1	Bv-LCDR2	Bv-LCDR3
B-VL0 (SEQ ID NO: 2)	QGDSLRSYYAS (SEQ ID NO: 31)	GKNNRPS (SEQ ID NO: 32)	SSRDSSGNHWV (SEQ ID NO: 33)
B-VL1 (SEQ ID NO: 12)	QGDSLKSHYAS (SEQ ID NO: 34)	GKNNRPS (SEQ ID NO: 32)	GSRAESGVGWL (SEQ ID NO: 35)
B-VL2 (SEQ ID NO: 13)	QGDSLRSYYAS (SEQ ID NO: 31)	GKNNRPS (SEQ ID NO: 32)	SSRDSAGEGWV (SEQ ID NO: 36)
B-VL3 (SEQ ID NO: 14)	QGDSLRWYYAS (SEQ ID NO: 37)	GKNNRPS (SEQ ID NO: 32)	GSRDSSGAKWL (SEQ ID NO: 38)
B-VL4 (SEQ ID NO: 15)	QGASLTYYAS (SEQ ID NO: 39)	GKNNRPS (SEQ ID NO: 32)	GSRDSSGNHWV (SEQ ID NO: 40)
B-VL5 (SEQ ID NO: 16)	HGDILRDYRAS (SEQ ID NO: 41)	GKNNRPS (SEQ ID NO: 32)	SSRDSSGWRWV (SEQ ID NO: 42)

B-VL6 (SEQ ID NO: 17)	QGNILRSSYAS (SEQ ID NO: 43)	GKNNRPS (SEQ ID NO: 32)	SSRDSSGVGVV (SEQ ID NO: 44)
-----------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------

备注：表中 CDR 为依照 Kabat 编号系统确定的 CDR

将上述重链可变区和轻链可变区分别与抗体重链恒定区和轻链恒定区融合，构建全长抗体。示例性地，将上述重链可变区与 Belimumab 的重链恒定区（序列如 SEQ ID NO: 45 所示）融合，抗体轻链可变区与 Belimumab 的轻链恒定区（序列如 SEQ ID NO: 46 所示）融合，构建抗 BAFF 抗体：B1 至 B7，获得的抗体的可变区序列见表 6。

> Belimumab 抗体重链恒定区的氨基酸序列

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 45

>Belimumab 抗体轻链恒定区的氨基酸序列

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTT
SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO: 46。

表 6. 抗 BAFF 抗体的可变区序列

抗体编号	重链可变区	轻链可变区
B1	B-VH1 (SEQ ID NO: 5)	B-VL1 (SEQ ID NO: 12)
B2	B-VH2 (SEQ ID NO: 6)	B-VL2 (SEQ ID NO: 13)
B3	B-VH3 (SEQ ID NO: 7)	B-VL3 (SEQ ID NO: 14)
B4	B-VH4 (SEQ ID NO: 8)	B-VL4 (SEQ ID NO: 15)
B5	B-VH5 (SEQ ID NO: 9)	B-VL5 (SEQ ID NO: 16)
B6	B-VH6 (SEQ ID NO: 10)	B-VL6 (SEQ ID NO: 17)
B7	B-VH7 (SEQ ID NO: 11)	B-VL0 (SEQ ID NO: 2)

备注：表中，例如 B6 抗体，其重链可变区为 B-VH6 (SEQ ID NO: 10)，轻链可变区为 B-VL6 (SEQ ID NO: 17)，重链恒定区为 SEQ ID NO: 45，轻链恒定区为 SEQ ID NO: 46。

通过体外活性实验，检测构建的 B1 至 B7 抗体阻断人 BAFF 与 BAFF-R 结合的活性（参见本披露的测试例 2）、抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖的活性（参见本披露的测试例 3）以及与人 BAFF 结合的亲和力（参见本披露的测试例 5）。实验结果显示，本披露的 B1 至 B7 抗体能以高亲和力与人 BAFF 结合，与母抗体 Belimumab 相比，其阻断 BAFF 与 BAFF-R 结合能力以及抑制 BAFF 诱导的 B 细

胞增殖的活性更好。

另外，对上述抗 BAFF 抗体的框架区进行改造。示范性地，将 B6 的重链可变区第 44 位（依照 Kabat 编号系统确定的位点）氨基酸残基突变为 C（即 44C），同时将 B6 的轻链可变区第 100 位（依照 Kabat 编号系统确定的位点）氨基酸残基突变为 C（即 100C），以便增加 VH 与 VL 间的链间二硫键，B6 框架区改造后的抗体 B61 的可变区序列如下：

> B61 的重链可变区的氨基酸序列

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQCLEWM
GVIMPMFGTAKYSKNFQGRVAITADESTGTASMESSLRSED^{44C}AVYYCARSRD
10 LLLFPHHGLSPWGRGTMVTVSS

SEQ ID NO: 47

> B61 的轻链可变区的氨基酸序列

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGNILRSSYASWYQQKPGQAPVLVIY^{100C}GK
NNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC^{100C}SSRDSSGVGWVFGCGTE
15 LTVL

SEQ ID NO: 48。

实施例 2：特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 的双特异性抗体的构建

利用实施例 1 获得的抗 BAFF 抗体以及已知的抗 IL-12/23 抗体构建特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 的双特异性抗体。IL-12/23 抗体可以是来源于任意适宜的抗体，示例性地，例如抗 IL-12/23 p40 亚基抗体 Ustekinumab（简称 Umab），Ustekinumab 的序列如下：

>Ustekinumab 重链的氨基酸序列

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGKGLDWIGIMSP
25 VDSDIRYSPSFQGGVTMSVDKSITTAYLQWNSLKASDTAMY^{44C}YCARRRPGQGYF
DFWGGQGLTVTVSSSSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
30 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 49

>Ustekinumab 轻链的氨基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQ
35 SGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLOPEDFATYYCQQYNIYPYTFGQGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 50

>Ustekinumab 重链可变区的氨基酸序列

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGKGLDWIGIMSP
VDSDIRYSPSFQGVVTMSVDKSITTAYLQWNSLKASDTAMYYCARRRPGQGYF
DFWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: 51

>Ustekinumab 轻链可变区的氨基酸序列

DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQ
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNIYPYTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 52,

备注：上述序列中，其中双下划线部分为可变区序列，单下划线部分为 CDR 区序列，所述可变区和 CDR 根据 Kabat 编号系统确认。

Ustekinumab 的 CDR 序列见下表 7：

表 7.Ustekinumab 的 CDR 序列

抗体	重链		轻链	
Ustekinumab	P-HCDR1	TYWL (SEQ ID NO: 53)	P-LCDR1	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 56)
	P-HCDR2	IMSPVDSDIRYSPSFQ (SEQ ID NO: 54)	P-LCDR2	AASSLQS (SEQ ID NO: 57)
	P-HCDR3	RRPGQGYFDF (SEQ ID NO: 55)	P-LCDR3	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 58)

备注：上述 CDR 根据 Kabat 编号系统确认。

示例性地，以下利用人 IgG1 重链恒定区（序列如 SEQ ID NO: 59 所示）、人 κ 轻链恒定区（序列如 SEQ ID NO: 60 所示）、B61 抗体重链可变区和轻链可变区（序列如 SEQ ID NO: 47、48 所示）和 Ustekinumab 抗体重链可变区和轻链可变区（序列如 SEQ ID NO: 51、52 所示），构建特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 的双特异性抗体。其中，Ustekinumab 抗体轻链可变区的 C 端与人 κ 轻链恒定区的 N 端融合形成第二链；Ustekinumab 抗体重链可变区的 C 端与人 IgG1 重链恒定区的 N 端融合，人 IgG1 重链恒定区的 C 端与 scFv（由 B61 抗体的重链可变区和轻链可变区构建而成）的 N 端融合，从而形成第一链。最终构建特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 的双特异性抗体：BU-1 和 BU-2。BU-1 和 BU-2 均由 4 条链组成（包含两条相同的第一链和两条相同的第二链），BU-1 的结构示意图如图 1，BU-2 的结构示意图如图 2。

>人 IgG1 重链恒定区的氨基酸序列

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW

YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG

5

SEQ ID NO: 59

>人 κ 轻链恒定区的氨基酸序列

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

10

SEQ ID NO: 60

>BU-1 的第一链的氨基酸序列

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGKGLDWIGIMSP
VDSDIRYSPSFQGQVTMSVDKSITAYLQWNSLKASDTAMYYCARRRPGQGYF
DFWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTLSW
15 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
20 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSQVQLQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGG
TFNNNAINWVRQAPGQCLEWMGVIMPMFGTAKYSKNFQGRVAITADESTGTA
SMELSSLRSEDYAVYYCARSDLLLPFHGGLSPWGRGTMVTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGNILRSSYASWYQQKPGQAPVLI
YGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGVGVFGC
25 GTELTVL

SEQ ID NO: 61;

>BU-1 的第二链的氨基酸序列与 Ustekinumab 轻链相同, 序列如 SEQ ID NO:
50 所示。

>BU-2 的第一链的氨基酸序列

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGKGLDWIGIMSP
VDSDIRYSPSFQGQVTMSVDKSITAYLQWNSLKASDTAMYYCARRRPGQGYF
DFWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTLSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
35 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTVRVTCQGNILR
SSYASWYQQKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDE
40 ADYYCSSRDSSGVGVFGCGTELTVLGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQSGAEV

KKPGSSVRVSCKASGGTFNNNAINWVRQAPGQCLEWMGVIMPMFGTAKYSKN
EQGRVAITADESTGTASMESSLRSEDTAVYYCARSRDLLLFPHHGLSPWGRGT
MVTVSS

SEQ ID NO: 62;

- 5 >BU-2 的第二链的氨基酸序列与 Ustekinumab 轻链相同, 序列如 SEQ ID NO: 50 所示。

备注: 上述 BU-1 和 BU-2 的第一链中, 其中波浪线部分为 Ustekinumab 抗体的重链可变区部分, 点下划线部分为人 IgG1 重链恒定区部分, 双下划线部分为 B61 抗体的重链可变区部分, 单下划线部分为 B61 抗体的轻链可变区部分, 斜体部分为连接子序列部分。

10

测试例 1: Elisa 结合实验

以下通过 Elisa 的方法检测抗体对 BAFF 和 IL-12/23 p40 的结合活性。具体方法如下:

- 15 用 pH7.4 的 PBS (源培生物, B320) 缓冲液将待测样品稀释至 2 μ g/mL, 以 100 μ L/孔的体积加入 96 孔酶标板 (Corning, 3590) 中, 4 $^{\circ}$ C 过夜孵育。弃去液体后, 每孔加入 300 μ L 用 PBS 稀释的 5% 脱脂牛奶 (BD, 232100) 进行封闭, 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 小时。封闭结束后, 弃去封闭液, 并用 PBST 缓冲液 (pH7.4 PBS 含 0.1% tween-20) 洗板 3 次后, 每孔加入 100 μ L 梯度稀释的 BAFF (ACROBiosystems, BAF-H5248)
- 20 或 IL-12/23 p40 (Sino Biological, 10052-H08H) 溶液, 于 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 小时。孵育结束后用 PBST 洗板 3 次。每孔加入 100 μ L Anti-His-HRP (Sino biological, 105327-MM02T-H, 1:2000 稀释)。用 PBST 洗板 3 次后, 每孔加入 100 μ L TMB 显色底物 (KPL, 5120-0077), 室温孵育 10 至 15 分钟, 每孔加入 50 μ L 1 M H₂SO₄ 终止反应, 用酶标仪读取在 450 nm 处的吸收值, 用软件拟合出抗体与抗原的结合
- 25 曲线, 计算出 EC₅₀ 值。实验结果见下表 8 和表 9, 实验结果表明, 本披露构建的特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体均能有效结合 BAFF 和 IL-12/23 p40。

表 8. 抗体与 IL-12/23 p40 结合实验结果

样品	与 IL-12/23 p40 结合的 EC ₅₀ (nM)
BU-1	2.537
BU-2	3.432

表 9. 抗体与 BAFF 结合实验结果

样品	与 BAFF 结合的 EC ₅₀ (nM)
BU-1	3.709
BU-2	6.638

30

测试例 2: 配体和受体的阻断实验

通过 Elisa 方法检测抗体对以下受体与配体的阻断活性: 人 BAFF 与人

BAFF-R、人 BAFF 与人 BCMA、人 BAFF 与人 TACI、以及人 IL-12/23 p40 与人 IL-12Rβ1。具体方法如下：

用 pH7.4 的 PBS（源培生物，B320）缓冲液将受体蛋白稀释至 2 μg/mL，以 100 μL/孔的体积加入 96 孔酶标板（Corning，3590）中，4℃过夜孵育。弃去液体后，每孔加入 200 μL 1% Casein 封闭液（Thermo，37528）进行封闭，37℃孵育 2 小时。封闭结束后，弃去封闭液，并用 PBST 缓冲液（pH7.4 PBS 含 0.1% tween-20）洗板 3 次后备用。将固定浓度的生物素（Biotin）标记的配体蛋白与梯度稀释的抗体混合后 37℃预孵育 30 分钟后加入封闭好的酶标板中，37℃孵育 1.5 小时。孵育结束后用 PBST 洗板 3 次，每孔加入 100 μL 链亲和素-HRP（Invitrogen，434323，1:4000 稀释），37℃孵育 1 小时。去上清，用 PBST 洗板 3 次后每孔加入 100 μL TMB 显色底物（KPL，5120-0077），室温孵育 10 至 15 分钟，每孔加入 50 μL 1 M H₂SO₄ 终止反应，用酶标仪读取在 450 nm 处的吸收值，用软件拟合出抑制配体和受体结合的曲线，计算出 IC₅₀ 值。本测试例中所用受体和配体蛋白的来源信息如下：人 BAFF（Sino biological，10056-HNCH），人 IL-12/23 p40（Sino biological，10052-H08H），人 BAFF-R（Sino biological，16079-H02H），人 BCMA（Sino biological，10620-H02H），人 TACI（ACROBiosystems，TAI-H5256），人 IL-12Rβ1（ACROBiosystems，ILB-H5255）。

实验结果见表 10、表 11、表 12，实验结果表明，本披露构建的特异性结合 BAFF 抗体能有效阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 结合，且 IC₅₀ 值小于 Belimumab。另外，本披露构建的特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体既能有效阻断人 BAFF 与人 BAFF-R、人 BAFF 与人 BCMA、人 BAFF 与人 TACI，且 IC₅₀ 值小于 Belimumab；也能有效阻断人 IL-12/23 p40 与人 IL-12Rβ1 的结合。

表 10. 抗体阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 结合实验结果

抗体编号	阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 结合的 IC ₅₀ (nM)
Belimumab	19.03
B1	10.93
B2	8.647
B3	9.424
B4	6.556
B5	10.38
B6	7.694
B7	10.66

表 11. 抗体阻断人 BAFF 与其受体、阻断 IL-12/23 p40 与其受体结合实验结果

样品	阻断人 BAFF 与人 BCMA 结合 IC ₅₀ (nM)	阻断人 BAFF 与人 TACI 结合 IC ₅₀ (nM)	阻断人 IL-12/23 p40 与人 IL-12Rβ1 结合 IC ₅₀ (nM)
BU-1	0.3051	0.2253	3.510

Belimumab	0.9069	0.6683	-
-----------	--------	--------	---

备注：“-”表示未检测

表 12. 双特异性抗体阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 结合实验结果

样品	阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 结合的 IC50 (nM)
BU-1	4.44
BU-2	6.208

5 **测试例 3：B 细胞增殖实验**

通过 B 细胞增殖实验检测抗体是否能抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖。实验方法如下：

取小鼠脾脏进行研磨，4℃离心 5 分钟收集下层细胞，用洗涤溶液（PBS+2% FBS+2 mM EDTA）清洗一次并离心，去上清后加入 RBC 裂解缓冲液（Invitrogen，
10 00-4333-57），室温静置 5 分钟至红细胞完全裂解。再次离心并重悬细胞进行计数。细胞悬液用 B 细胞分离试剂盒（Miltenyi Biotec，130-090-862）进行分选，将分离的 B 细胞用 RPMI 1640 培养基（Gibco，11875119）+ 10% FBS（Gibco，10099-141）+ 50 μM 2-巯基乙醇（Sigma-Aldrich，M6250）重悬并计数，细胞铺在 96 孔细胞板（Costar，3903）中备用。将 BAFF（R&D Systems，7537-BF）蛋白稀释至固定浓
15 度，并加入梯度稀释的抗体混匀，37℃预孵育 30 分钟后加入 96 孔细胞板中，37℃细胞培养箱中培养 48 小时。取出细胞培养板，每孔加入 50 μL Celltiter Glo 检测液（Promega，G7573），室温孵育 10 分钟，用酶标仪检测生物发光信号，将检测结果用软件拟合出抑制曲线，计算出 IC50 值。

实验结果见下表 13、表 14，实验结果表明，本披露的特异性结合 BAFF 抗体
20 以及特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体能有效抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖，且 Belimumab 抑制 BAFF 诱导 B 细胞增殖的 IC50 值是本披露的特异性结合 BAFF 抗体的 2 倍以上，而 ustekinumab 无抑制 BAFF 诱导 B 细胞增殖功能。

表 13. 抗 BAFF 抗体抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖实验结果

样品	抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖的 IC50 (nM)
Belimumab	0.249
B1	0.1162
B2	0.09694
B3	0.08038
B4	0.06931
B5	0.05736
B6	0.05031
B7	0.106

25 表 14. 双特异性抗体抑制 BAFF 诱导 B 细胞增殖实验结果

样品	抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖的 IC50 (nM)
BU-1	0.05704
BU-2	0.1396
Ustekinumab	无活性

测试例 4: IFN γ 和 IL-17 分泌实验检测

通过 IFN γ 和 IL-17 分泌实验检测抗体是否能抑制 IL-12 和 IL-23 诱导的 T 细胞分化。实验方法如下:

- 5 在 96 孔板 (Corning, 3599) 中每孔加入 100 μ L 2 μ g/mL 抗鼠 CD3 抗体 (BioLegend, 100238) 和 2 μ g/mL 抗鼠 CD28 抗体 (BioLegend, 102116), 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 小时, 用 PBS 洗涤 2 次后备用。取小鼠脾脏进行研磨, 4 $^{\circ}$ C 离心 5 分钟收集下层细胞, 用洗涤溶液 (PBS+2% FBS+2 mM EDTA) 清洗一次并离心, 去上清后加入 RBC 裂解缓冲液 (Invitrogen, 00-4333-57), 室温静置 5 分钟至红细胞完全裂解。
- 10 再次离心并重悬细胞进行计数。细胞悬液用鼠 CD4 细胞试剂盒 (Invitrogen, 11415D) 进行分选, 将分离的 CD4 $^{+}$ T 细胞用培养基 RPMI 1640 培养基 (Gibco, 11875119) + 10% FBS (Gibco, 10099-141) 重悬并计数备用。

- 检测 IL-12 诱导的 T 细胞分化时, 在 T 细胞中加入 20 μ g/mL 抗鼠 IL-4 (BioLegend, 504122) 后将细胞悬液铺在包被好的 96 孔板中。将固定浓度的嵌合 IL-12 (人 p40 与鼠 p35 融合) 蛋白与梯度稀释的抗体混匀, 37 $^{\circ}$ C 预孵育 1 小时后加入 96 孔板中, 37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱中培养 48 小时。取出 96 孔板, 1000 rpm 离心 3 分钟, 收集上清液, 用小鼠 IFN-gamma DuoSet ELISA Kit (R&D Systems, DY485) 检测上清中 IFN γ 的含量。
- 15 检测 IL-23 诱导的 T 细胞分化时, 将细胞悬液铺在包被好的 96 孔板中, 将固定浓度的 IL-23 (R&D Systems, 1290-IL-010) 与梯度稀释的抗体混合预孵育 1 小时后加入 96 孔板中, 37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱中培养 48 小时。取出 96 孔板, 1000 rpm 离心 3 分钟, 收集上清液, 用小鼠 IL-17 DuoSet ELISA Kit (R&D Systems, DY421) 检测上清中 IL-17 的含量。

- 实验结果见下表 15 和表 16, 实验结果表明, 本披露的特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体能有效抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌, 并能有效抑制 IL-12 诱导 IFN γ 分泌, 而 Belimumab 既不能抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌, 也不能抑制 IL-12 诱导 IFN γ 分泌。
- 25 实验结果见下表 15 和表 16, 实验结果表明, 本披露的特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体能有效抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌, 并能有效抑制 IL-12 诱导 IFN γ 分泌, 而 Belimumab 既不能抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌, 也不能抑制 IL-12 诱导 IFN γ 分泌。

表 15. 抗体抑制 IL-12 诱导 IFN γ 分泌实验结果

样品	抑制 IL-12 诱导 IFN γ 分泌的 IC50 (nM)
BU-1	1.595
Ustekinumab	3.075
Belimumab	无活性

表 16. 抗体抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌实验结果

样品	抑制 IL-23 诱导 IL-17 分泌的 IC50(nM)
BU-1	0.02983
BU-2	0.03052
Belimumab	无活性

测试例 5: 亲和力测试

用生物传感芯片 Protein A (GE, 29127556) 亲和捕获一定量的待测样品, 然后于芯片表面流经一系列浓度梯度的抗原, 利用 Biacore (GE, 8K) 实时检测反应信号从而获得结合和解离曲线。在每个循环解离完成后, 用 10 mM 甘氨酸-盐酸溶液 pH 1.5 (GE, BR-1003-54) 将生物芯片洗净再生。实验数据用 BIA evaluation version 4.1, GE 软件以 1:1 模型进行拟合, 从而得出亲和力数值。本测试中用到的相关抗原蛋白如下: 人 IL-23 (CT048-H08H, Sino biological), 人 BAFF (10056-HNCH, Sino biological), 食蟹猴 IL-12/23 P40 (10215-CL, R&D Systems), 食蟹猴 BAFF (BAF-CM412B, Kactus), 鼠 BAFF (BAF-M521y, Acro Biosystems)。

实验结果见下表 17、表 18, 实验结果表明, 相比 Belimumab, 本披露构建的抗 BAFF 抗体能以更小的 KD 值与人 BAFF 结合; 另外, 本披露构建特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体能以高亲和力与人 IL-23、人 BAFF、食蟹猴 IL-12/23 P40、食蟹猴 BAFF、鼠 BAFF 结合。

表 17. 抗体与人 BAFF 亲和力检测实验结果

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

表 18. 抗体与相关抗原亲和力检测实验结果

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

测试例 6：体内活性评价

用嵌合 IL-12（人 p40 与鼠 p35 融合），人 IL-23 和人 BAFF 三种蛋白同时刺激小鼠，诱导小鼠体内产生 IFN γ 、TNF α 、IL-22 和 IgA 等细胞因子，通过检测这些细胞因子的水平来评价抗体的体内活性。

5 SPF 级雌性 C57BL/6 小鼠（北京维通利华实验动物技术有限公司，8 周龄），将小鼠进行随机分组，每组 5 只，通过腹腔混合注射嵌合 IL-12（2 μ g/小鼠）、人 IL-23（2 μ g/小鼠）和人 BAFF（1 mg/kg）三种蛋白，每天注射一次，持续四天。分别在第一天和第三天注射蛋白前一小时腹腔注射待测样品（Belimumab 8mpk，BU-1 10.7mpk，或 BU-1 5.35mpk）。第五天收集各组小鼠血浆样品，分别检测 IFN γ 、
10 TNF α 、IL-22 和 IgA 的水平。本测试例中所用的检测试剂盒来源信息如下：Mouse IFN-gamma Quantikine ELISA Kit（R&D Systems，MIF00），Mouse TNF-alpha Quantikine ELISA Kit（R&D Systems，MTA00B），Mouse/Rat IL-22 Quantikine ELISA Kit（R&D Systems，M2200），Mouse IgA ELISA Kit（Abcam，ab157717）。Belimumab 作为阳性对照，PBS 作为阴性对照。BU-1 10.7mpk 与 Belimumab 8mpk 的药物摩尔浓度相同。
15

实验结果见图 3 至图 6，实验结果表明，本披露的特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体能显著抑制 TNF α 、IFN γ 、IL-22 的分泌，而 Belimumab 无法抑制 TNF α 、IFN γ 的分泌。另外，BU-1 在 10.7mpk、5.35mpk 两个剂量下均能显著的抑制 IgA 的分泌，并且抑制活性强于 Belimumab。

20

测试例 7. 大鼠体内药代动力学实验

用 SD 大鼠进行体内药代动力学测试。雄性 SD 大鼠（浙江维通利华实验动物技术有限公司）随机分组，每组 4 只，静脉注射给药，给药组于给药前及给药后 5 分钟、8 小时、24 小时、48 小时、84 小时、9 天、10 天、14 天、21 天、28 天
25 采集全血 0.2 mL，不加抗凝，取血后在 4℃放置 30 分钟，1000 g 离心 15 分钟，取上层血清置于 EP 管中，于-80℃保存。用 ELISA 法检测血清中的血药浓度，用 Winnolin 软件计算受试药物的药代动力学参数和体内半衰期。

实验结果见下表 19，实验结果表明，本披露的特异性结合 BAFF 和 IL-12/23 双特异性抗体在大鼠中的半衰期很好，抗 IL-12/23 p40 端的半衰期达 14 天，半衰
30 期比 Ustekinumab 更长。

表 19. 抗体大鼠体内药代动力学实验结果

名称	BU-2	Ustekinumab
给药剂量	4 mg/kg	3 mg/kg
抗 IL-12/23 p40 端半衰期	14.44 $\pm$ 1.05 天	12.02 $\pm$ 0.87 天

权利要求书

1. 一种抗原结合分子，其包含特异性结合 BAFF 的抗原结合模块 1 和特异性结合 IL-12 和/或 IL-23 的抗原结合模块 2，其中，所述抗原结合模块 1 包含重链可变区 B-VH 和轻链可变区 B-VL，所述 B-VH 包含 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3，所述 B-VL 包含 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3，其中：

所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 63 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和

所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 64 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，其中，

SEQ ID NO: 63 为：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆LEWMGX₁
IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSED₆TAVYYCARS₆SRDX₆
LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS，

SEQ ID NO: 64 为：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQKPGQAPVLV
IYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃
X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL，

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

并且，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 组合：B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 1 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，并且 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列；

优选地，

所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的，其中，

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

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

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

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

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

B-LCDR3 包含氨基酸序列 $X_{19}SRX_{20}X_{21}X_{22}GX_{23}X_{24}WX_{25}$ (SEQ ID NO: 68),

其中, X_1 选自 S、A、V 或 G, X_2 选自 A、I、M 或 S, X_3 选自 T 或 G, X_4 选自 Q、E、G 或 K, X_5 选自 N、G 或 Q, X_6 选自 L 或 P, X_7 选自 H、Q 或 D, X_8 选自 H 或 D, X_9 选自 A 或 G, X_{10} 选自 S 或 L, X_{11} 选自 P 或 S, X_{12} 选自 Q 或 H, X_{13} 选自 D、A 或 N, X_{14} 选自 S 或 I, X_{15} 选自 K、R 或 T, X_{16} 选自 S、W、T 或 D, X_{17} 选自 H、Y 或 S, X_{18} 选自 Y 或 R, X_{19} 选自 G 或 S, X_{20} 选自 A 或 D, X_{21} 选自 E 或 S, X_{22} 选自 S 或 A, X_{23} 选自 V、E、A、N 或 W, X_{24} 选自 G、K、H 或 R, X_{25} 选自 L 或 V;

并且,所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 不包含如下 CDR 组合: B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 19 的氨基酸序列, B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列, B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 33 的氨基酸序列。

2. 根据权利要求 1 所述的抗原结合分子, 其中:

(i) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 47 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 48 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(ii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 5 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 12 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(iii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 6 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 13 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(iv) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 7 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 14 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(v) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 8 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 15 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

(vi) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 9 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 16 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

5 (vii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 10 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 17 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列, 或

10 (viii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 11 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列;

优选地,

15 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2、B-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的, 其中,

(i) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 28 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 29 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 43 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 44 的氨基酸序列; 或

20 (ii) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 34 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 35 的氨基酸序列; 或

25 (iii) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 23 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 36 的氨基酸序列; 或

30 (iv) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 24 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 37 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 38 的氨基酸序列; 或

35 (v) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包

含 SEQ ID NO: 25 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 39 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 40 的氨基酸序列; 或

5 (vi) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 26 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 27 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 41 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 42 的氨基酸序列; 或

10 (vii) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 30 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 33 的氨基酸序列。

15

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的抗原结合分子, 其中, 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 63 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 64 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 其中

SEQ ID NO: 63 为:

20 QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆LEWMGX₁
IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSED₆TAVYYCARS₇DX₆
LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WX₂₇GTMVTVSS,

SEQ ID NO: 64 为:

25 SSELTDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQKPGQAPVLV
IYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃
X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL,

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

35 并且, 所述 B-VH 和 B-VL 不包含如下可变区组合: B-VH 包含 SEQ ID NO: 1 的氨基酸序列, 且 B-VL 包含 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列;

优选地,

(i) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 47 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序

列,和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 48 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,或

(ii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 5 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 12 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,

5 或

(iii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 6 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 13 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,或

(iv) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 7 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 14 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,或

(v) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 8 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 15 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,或

(vi) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 9 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 16 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,或

(vii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 10 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 17 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,或

(viii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 11 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列,和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 2 具有至少 90%序列同一性的氨基酸序列;

更优选地,

所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 47 的氨基酸序列,和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 48 的氨基酸序列。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合模块 2 包含重链可变区 P-VH 和轻链可变区 P-VL,所述 P-VH 包含 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3,所述 P-VL 包含 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3;

所述 P-HCDR1、P-HCDR2 和 P-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 51 中的 Pv-HCDR1、Pv-HCDR2 和 Pv-HCDR3 的氨基酸序列,和所述 P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 52 中的 Pv-LCDR1、Pv-LCDR2 和 Pv-LCDR3 的氨基酸序列;

优选地,所述 P-HCDR1、P-HCDR2、P-HCDR3、P-LCDR1、P-LCDR2 和 P-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的,所述 P-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 53 的

氨基酸序列，所述 P-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 54 的氨基酸序列，所述 P-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 55 的氨基酸序列，所述 P-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 56 的氨基酸序列，所述 P-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 57 的氨基酸序列，和所述 P-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 58 的氨基酸序列；

5 更优选地，所述重链可变区 P-VH 包含与 SEQ ID NO: 51 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列，和所述轻链可变区 P-VL 包含与 SEQ ID NO: 52 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列；

最优选地，所述重链可变区 P-VH 包含 SEQ ID NO: 51 的氨基酸序列，和所述轻链可变区 P-VL 包含 SEQ ID NO: 52 的氨基酸序列。

10

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的抗原结合分子，其包括重链恒定区 CH 和轻链恒定区 CL；

优选地，所述重链恒定区 CH 为人 IgG1 重链恒定区，所述轻链恒定区 CL 为人 κ 轻链恒定区；

15 更优选地，所述重链恒定区 CH 包含 SEQ ID NO: 59 的氨基酸序列，所述轻链恒定区 CL 包含 SEQ ID NO: 60 的氨基酸序列。

6. 根据权利要求 5 所述的抗原结合分子，其中，所述抗原结合模块 1 为 scFv，所述抗原结合模块 2 为包含重链可变区 P-VH、轻链可变区 P-VL、重链恒定区 CH 和轻链恒定区 CL 的全长抗体，所述抗原结合模块 1 直接或通过连接子融合至抗原结合模块 2 的可变区的 N 端或恒定区的 C 端；

20 优选地，所述抗原结合分子包含：
具有式 (a) 所示结构的第一链和具有式 (b) 所示结构的第二链；或者
具有式 (c) 所示结构的第一链和具有式 (b) 所示结构的第二链，

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

式 (b) [P-VL]-[CL]，

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

更优选地，式 (a) 和式 (c) 中，其中的连接子 1 和连接子 2 是相同或不同的肽连接子；

30 最优选地，式 (a) 和式 (c) 中，其中连接子 1 的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 69 所示，连接子 2 的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 70 所示。

7. 根据权利要求 6 所述的抗原结合分子，其中，
所述第一链包含与 SEQ ID NO: 61 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列，
35 和所述第二链包含与 SEQ ID NO: 50 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列，或
所述第一链包含与 SEQ ID NO: 62 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列，

和所述第二链包含与 SEQ ID NO: 50 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列；

优选地，所述抗原结合分子具有：

(i) 两条包含 SEQ ID NO: 61 的氨基酸序列的第一链和两条包含 SEQ ID NO: 50 的氨基酸序列的第二链，或者

5 (ii) 两条包含 SEQ ID NO: 62 的氨基酸序列的第一链和两条包含 SEQ ID NO: 50 的氨基酸序列的第二链。

8. 一种抗原结合分子，其特异性结合 BAFF 抗原，其包含：

重链可变区 B-VH 和轻链可变区 B-VL，

10 所述 B-VH 包含 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3，

所述 B-VL 包含 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3，其中：

所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 63 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 64 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，其中，

SEQ ID NO: 63 为：

QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆LEWMGX₁
IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSED₁TAVYYCARS₆RD₆X₆
LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS，

20 SEQ ID NO: 64 为：

SSELTQDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQKPGQAPVLV
IYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃
X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELT₂VL，

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

并且，所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3
不包含如下 CDR 组合：B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO:
1 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，并且 B-LCDR1、
B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 2 中的 B-LCDR1、B-LCDR2 和
35 B-LCDR3；

优选地，

所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3

是根据 Kabat 编号规则定义的, 其中,

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

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

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

5 B-LCDR1 包含氨基酸序列 X₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈AS (SEQ ID NO: 67),

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

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

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

15 并且, 所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3
不包含如下 CDR 组合: B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, B-HCDR2
包含 SEQ ID NO: 19 的氨基酸序列, B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序
列, B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列, B-LCDR2 包含 SEQ ID NO:
32 的氨基酸序列, 和 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 33 的氨基酸序列。

20

9. 根据权利要求 8 所述的抗原结合分子, 其中:

(i) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 47 中的
Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2
25 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 48 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3
的氨基酸序列, 或

(ii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 5 中的
Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2
和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 12 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3
的氨基酸序列, 或

30 (iii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 6 中的
Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2
和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 13 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3
的氨基酸序列, 或

(iv) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 7 中的
35 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1、B-LCDR2
和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 14 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3

的氨基酸序列，或

(v) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 8 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 15 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，或

(vi) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 9 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 16 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，或

(vii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 10 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 17 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列，或

(viii) 所述 B-HCDR1、B-HCDR2 和 B-HCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 11 中的 Bv-HCDR1、Bv-HCDR2 和 Bv-HCDR3 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 分别包含 SEQ ID NO: 2 中的 Bv-LCDR1、Bv-LCDR2 和 Bv-LCDR3 的氨基酸序列；

优选地，

所述 B-HCDR1、B-HCDR2、B-HCDR3、B-LCDR1、B-LCDR2 和 B-LCDR3 是根据 Kabat 编号规则定义的，并且，

(i) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列，所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 28 的氨基酸序列，所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 29 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 43 的氨基酸序列，所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 44 的氨基酸序列；或

(ii) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列，所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列，所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 34 的氨基酸序列，所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 35 的氨基酸序列；或

(iii) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列，所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列，所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 23 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列，所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列，和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 36 的氨基酸序列；或

(iv) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列，所述 B-HCDR2 包

含 SEQ ID NO: 24 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 37 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 38 的氨基酸序列; 或

5 (v) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 25 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 39 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 40 的氨基酸序列; 或

10 (vi) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 26 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 27 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 41 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 42 的氨基酸序列; 或

15 (vii) 所述 B-HCDR1 包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR2 包含 SEQ ID NO: 30 的氨基酸序列, 所述 B-HCDR3 包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列, 所述 B-LCDR2 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列, 和所述 B-LCDR3 包含 SEQ ID NO: 33 的氨基酸序列。

20

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的抗原结合分子, 其中, 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 63 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 64 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 其中

SEQ ID NO: 63 为:

25 QVQLQQSGAEVKKPGSSVRVSCASGGTFNNNAINWVRQAPGQX₂₆LEWMGX₁
IX₂PMFGX₃AKYSX₄X₅FQGRVAITADESTGTASMESSLRSED₁TAVYYCAR₄SRDX₆
LLFPX₇X₈X₉LX₁₀X₁₁WGX₂₇GTMVTVSS,

SEQ ID NO: 64 为:

30 SSELTDPAVSVALGQTVRVTCX₁₂GX₁₃X₁₄LX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈ASWYQQKPGQAPVLV
IYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCX₁₉SRX₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃
X₂₄WX₂₅FGX₂₈GTELTVL,

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

H 或 R, X₂₅ 选自 L 或 V, X₂₆ 选自 G 或 C, X₂₇ 选自 R 或 G, X₂₈ 选自 G 或 C;

并且, 所述 B-VH 和 B-VL 不包含如下可变区组合: B-VH 包含 SEQ ID NO: 1 的氨基酸序列, 且 B-VL 包含 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列;

优选地,

5 (i) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 47 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 48 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 或

(ii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 5 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 12 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 10 或

(iii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 6 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 13 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 或

(iv) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 7 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 14 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 15 或

(v) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 8 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 15 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 或

20 (vi) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 9 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 16 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 或

(vii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 10 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 17 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 25 或

(viii) 所述 B-VH 包含与 SEQ ID NO: 11 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含与 SEQ ID NO: 2 具有至少 90% 序列同一性的氨基酸序列;

更优选地,

30 所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 47 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 48 的氨基酸序列, 或

所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 5 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 12 的氨基酸序列, 或

35 所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 13 的氨基酸序列, 或

所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 7 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO:

14 的氨基酸序列, 或

所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 8 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 15 的氨基酸序列, 或

5 所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 9 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 16 的氨基酸序列, 或

所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 10 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 17 的氨基酸序列, 或

所述 B-VH 包含 SEQ ID NO: 11 的氨基酸序列, 和所述 B-VL 包含 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列。

10

11. 根据权利要求 8 至 10 中任一项所述的抗原结合分子, 其包括重链恒定区 CH 和轻链恒定区 CL;

优选地, 所述重链恒定区 CH 为人 IgG1 重链恒定区, 所述轻链恒定区 CL 为人 λ 轻链恒定区;

15 更优选地, 所述重链恒定区 CH 包含 SEQ ID NO: 45 的氨基酸序列, 所述轻链恒定区 CL 包含 SEQ ID NO: 46 的氨基酸序列。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的抗原结合分子, 所述抗原结合分子具有一种或更多种以下特征:

20 A. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 的结合; 优选地, 阻断人 BAFF 与人 BAFF-R 结合的 IC50 值小于 11 nM, 所述 IC50 值通过 Elisa 方法检测;

B. 所述抗原结合分子能抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖; 优选地, 抗原结合分子能以小于 0.2 nM 的 IC50 值抑制 BAFF 诱导的 B 细胞增殖;

25 C. 所述抗原结合分子能以小于 9.99E-10M 的 KD 值与人 BAFF 结合, 所述 KD 值通过 Biacore 方法检测;

D. 所述抗原结合分子能以小于 5.00E-10M 的 KD 值与食蟹猴 BAFF 结合, 所述 KD 值通过 Biacore 方法检测;

E. 所述抗原结合分子能以小于 2.20E-10M 的 KD 值与鼠 BAFF 结合, 所述 KD 值通过 Biacore 方法检测;

30 F. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 BCMA 的结合; 优选地, 阻断人 BAFF 与人 BCMA 结合的 IC50 值小于 0.9 nM, 所述 IC50 值通过 Elisa 方法检测; 或

G. 所述抗原结合分子能阻断人 BAFF 与人 TACI 的结合; 优选地, 阻断人 BAFF 与人 TACI 结合的 IC50 值小于 0.6 nM, 所述 IC50 值通过 Elisa 方法检测。

35

13. 一种药物组合物, 其含有:

治疗有效量的权利要求 1 至 12 中任一项所述的抗原结合分子，以及一种或更多种药学上可接受的载体、稀释剂、缓冲剂或赋形剂。

14. 分离的核酸，其编码权利要求 1 至 12 中任一项所述的抗原结合分子。

5

15. 宿主细胞，其包含如权利要求 14 所述的分离的核酸。

16. 一种治疗疾病的方法，所述方法包括向受试者施用权利要求 1 至 12 中任一项所述的抗原结合分子或权利要求 13 所述的组合物的步骤；

10 优选地，所述疾病是 B 细胞障碍或自身免疫性疾病；

更优选地，所述自身免疫性疾病选自：系统性红斑狼疮、重症肌无力、多发性硬化、胰岛素依赖性糖尿病、克罗恩氏病、类风湿关节炎、多关节型青少年类风湿关节炎和银屑病性关节炎；

15 所述 B 细胞障碍选自：肿瘤、慢性白细胞性白血病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、移植后淋巴组织增生和轻链丙球蛋白病；

最优选地，所述疾病为系统性红斑狼疮。

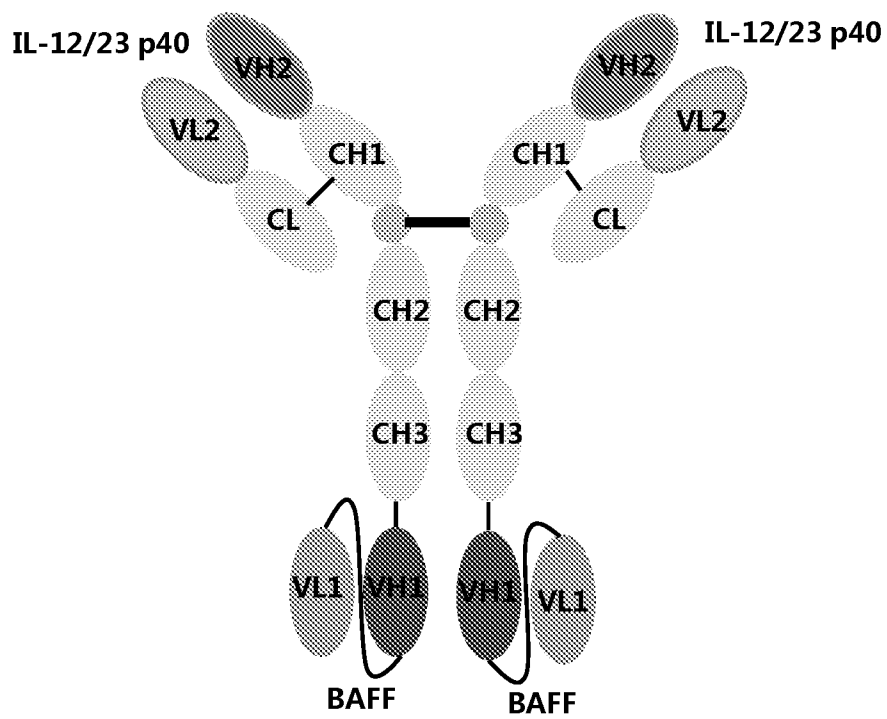


图 1

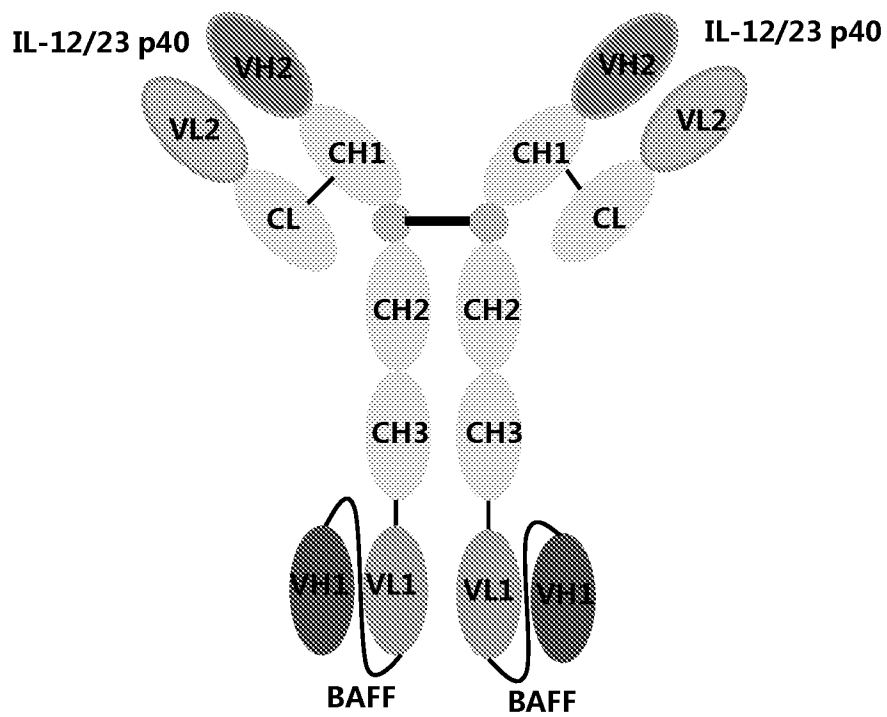


图 2

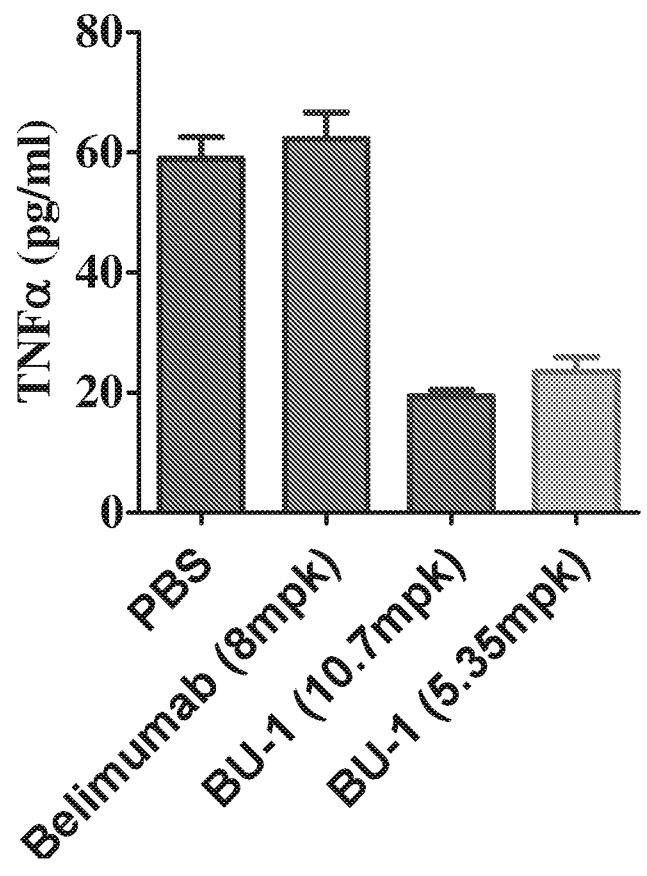


图 3

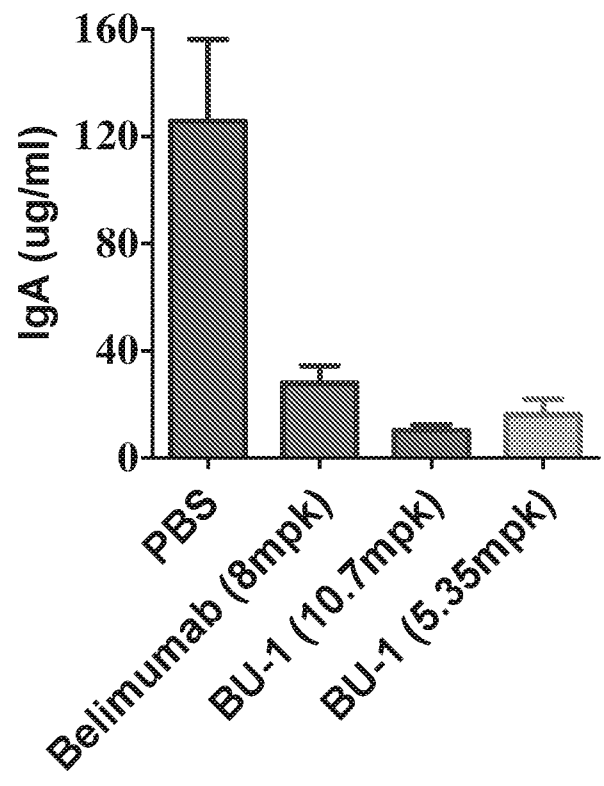


图 4

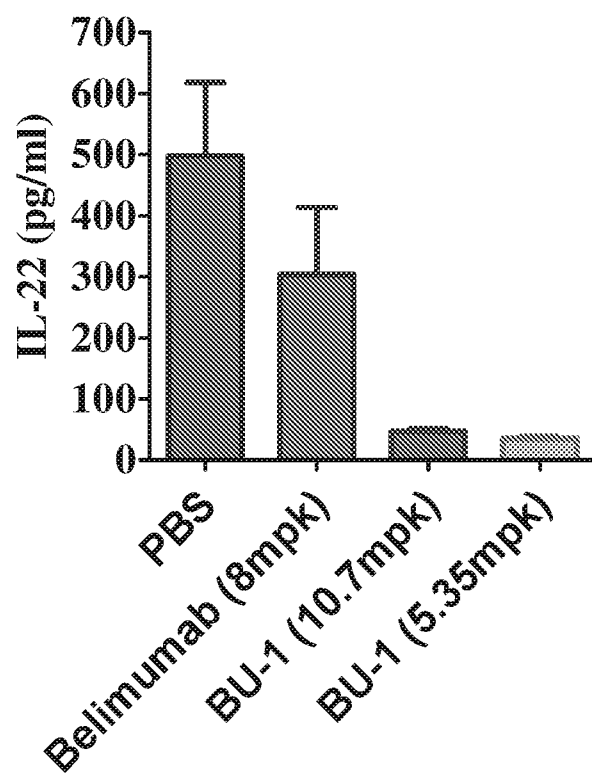


图 5

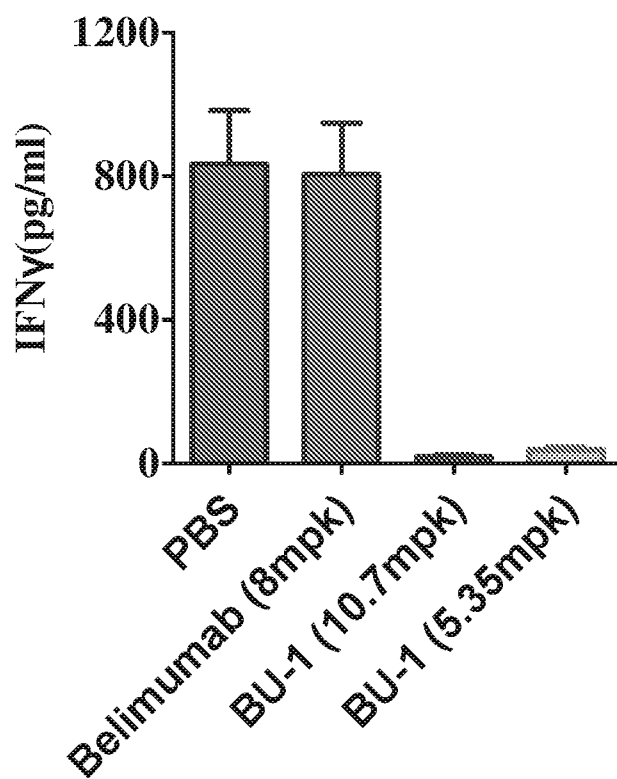


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/102621

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N 7/00(2006.01)i; C07K 16/08(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C07K 16/00(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N,C07K,A61P,A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, SIPOABS, CNTXT, WOTXT, JPTXT, USTXT, EPTXT, 万方, CNKI, PubMed, GenBank, ISI web of knowledge: 特异性结合, BAFF, IL-12, IL-23, 抗原结合分子, 重链可变区, 轻链可变区, B细胞障碍, 自身免疫性疾病, Specific Binding, Antigen Binding Molecules, Heavy Chain Variable Regions, Light Chain Variable Regions, B Cell Disorders, Autoimmune Disorders

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101370525 A (ABBOTT LAB) 18 February 2009 (2009-02-18) entire document	1-16
A	CN 105837690 A (EMERGENT PRODUCT DEVELOPMENT SEATTLE, LLC) 10 August 2016 (2016-08-10) entire document	1-16
A	AU 2014203217 A1 (ABBVIE INC.) 10 July 2014 (2014-07-10) entire document	1-16
A	EP 2500354 A2 (ABBOTT LABORATORIES) 19 September 2012 (2012-09-19) entire document	1-16
A	WO 2020006486 A1 (KRYSTAL BIOTECH, INC.) 02 January 2020 (2020-01-02) entire document	1-16
A	CN 110256569 A (SANOFI SA) 20 September 2019 (2019-09-20) entire document	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 September 2022

Date of mailing of the international search report

27 September 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/102621**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 111849910 A (NANJING BIOHENG BIOTECH CO., LTD.) 30 October 2020 (2020-10-30) entire document	1-16
A	CN 101490085 A (TRUBION PHARMACEUTICALS INC. et al.) 22 July 2009 (2009-07-22) entire document	1-16
A	CN 110669139 A (FENGCHAO MEDICINE TECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.) 10 January 2020 (2020-01-10) entire document	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/102621

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/102621

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 16 relates to a method for the treatment or diagnosis of a living human body or animal body, which falls within the cases listed in PCT Rule 39.1(IV) for which no international search is required. The present report relates to conducting a search on the basis of a "use in the preparation of a drug for treating a disease".
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/102621

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101370525	A	18 February 2009	NO	20081354	L	16 May 2008
				RU	2014110927	A	27 September 2015
				RU	2008110494	A	27 September 2009
				AU	2006283532	A1	01 March 2007
				ZA	201100659	B	27 December 2012
				IL	189543	D0	07 August 2008
				NZ	612578	A	28 November 2014
				EP	1928506	A2	11 June 2008
				NZ	597168	A	26 July 2013
				IL	232646	D0	30 June 2014
				ZA	201306105	B	28 May 2014
				TW	200740849	A	01 November 2007
				WO	2007024715	A2	01 March 2007
				EP	2495257	A2	05 September 2012
				KR	20140053410	A	07 May 2014
				CA	2618482	A1	01 March 2007
				SG	2014010029	A	28 August 2014
				MY	169746	A	14 May 2019
				EP	2500352	A1	19 September 2012
				KR	20130108481	A	02 October 2013
				IN	1053DELNP2008	A	04 July 2008
				EP	2520588	A1	07 November 2012
				BR	PI0615026	A2	16 June 2009
				JP	2009504191	A	05 February 2009
CN	105837690	A	10 August 2016	CA	2654317	A1	21 December 2007
				US	2020354447	A1	12 November 2020
				EP	3805269	A1	14 April 2021
				US	2013336977	A1	19 December 2013
				SG	172698	A1	28 July 2011
				BR	PI0713000	A2	08 January 2013
				US	2014154252	A1	05 June 2014
				PE	20091488	A1	01 October 2009
				MX	2008015524	A	13 January 2009
				EP	2041178	A2	01 April 2009
				US	2014127203	A1	08 May 2014
				US	2018118823	A1	03 May 2018
				CL	2007003623	A1	08 August 2008
				IL	195739	D0	01 August 2011
				MY	162131	A	31 May 2017
				US	2014154250	A1	05 June 2014
				AU	2007257692	A1	21 December 2007
				NZ	612319	A	24 April 2015
				CA	3149553	A1	21 December 2007
				NZ	573646	A	27 April 2012
				US	2009175867	A1	09 July 2009
				JP	2019030297	A	28 February 2019
				NZ	596865	A	26 July 2013
				JP	2009539413	A	19 November 2009
				MX	363905	B	08 April 2019
				WO	2007146968	A2	21 December 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/102621

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				EP 2418223 A2	15 February 2012
				JP 2015070842 A	16 April 2015
				ZA 201303003 B	25 June 2014
				JP 2017060485 A	30 March 2017
				KR 20090059104 A	10 June 2009
				NO 20085253 L	05 March 2009
				US 2011033483 A1	10 February 2011
				US 2014141022 A1	22 May 2014
				EC SP099058 A	27 February 2009
				CR 10513 A	28 January 2009
				RU 2009100153 A	20 July 2010
				GT 200800278 A	27 September 2011
AU	2014203217	A1	10 July 2014	None	
EP	2500354	A2	19 September 2012	EP 2500359 A2	19 September 2012
				EP 2500353 A2	19 September 2012
				EP 2500356 A2	19 September 2012
				EP 2500358 A2	19 September 2012
				EP 2500355 A2	19 September 2012
				EP 2500357 A2	19 September 2012
WO	2020006486	A1	02 January 2020	AU 2019292580 A1	04 February 2021
				CA 3103374 A1	02 January 2020
				JP 2021529531 A	04 November 2021
				US 2021261649 A1	26 August 2021
				EP 3866924 A1	25 August 2021
CN	110256569	A	20 September 2019	AR 085726 A1	23 October 2013
				CN 110256568 A	20 September 2019
				EP 3199547 A1	02 August 2017
				TW 201302786 A	16 January 2013
				US 2018155450 A1	07 June 2018
				LT 2691416 T	12 September 2016
				SI 2691416 T1	28 October 2016
				BR 122020011291 B1	14 June 2022
				ZA 201307017 B	28 May 2014
				RS 61399 B1	26 February 2021
				BR 112013024758 A2	10 July 2018
				RS 55014 B1	30 November 2016
				TW 201808994 A	16 March 2018
				CA 2831603 A1	04 October 2012
				MX 324145 B	06 October 2014
				EP 3112380 A1	04 January 2017
				JP 2022046668 A	23 March 2022
				CL 2018001827 A1	31 August 2018
				SI 3199547 T1	31 March 2021
				HU E028230 T2	28 December 2016
				RU 2013147821 A	20 May 2015
				JP 2020058363 A	16 April 2020
				WO 2012135345 A1	04 October 2012
				CY 1118807 T1	10 January 2018
				MY 164906 A	15 February 2018
				SG 193916 A1	29 November 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/102621

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
			ES	2588306	T3		02 November 2016	
			IL	261674	A		31 October 2018	
			PL	2691416	T3		30 November 2016	
			US	2016200811	A1		14 July 2016	
			JP	2014511684	A		19 May 2014	
			DK	2691416	T3		05 September 2016	
			JP	2018087211	A		07 June 2018	
			TW	202212358	A		01 April 2022	
			CO	6781527	A2		31 October 2013	
			EP	2691416	A1		05 February 2014	
			US	2014011238	A1		09 January 2014	
			US	2012251541	A1		04 October 2012	
			TW	201940510	A		16 October 2019	
			MA	35051	B1		03 April 2014	
			MX	2013011176	A		01 November 2013	
			UY	33983	A		31 October 2012	
			TW	201722988	A		01 July 2017	
			HR	P20161030	T1		21 October 2016	
			US	2021189011	A1		24 June 2021	
			CN	103562221	A		05 February 2014	
			JP	2017038607	A		23 February 2017	
			IL	228512	D0		31 December 2013	
			PT	2691416	T		26 August 2016	
CN	111849910	A	30 October 2020	None				
CN	101490085	A	22 July 2009	None				
CN	110669139	A	10 January 2020	WO	2021052152	A1	25 March 2021	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/102621

A. 主题的分类

C12N 7/00(2006.01)i; C07K 16/08(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C07K 16/00(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C12N, C07K, A61P, A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, DWPI, SIPOABS, CNTXT, WOTXT, JPTXT, USTXT, EPTXT, 万方, CNKI, PubMed, GenBank, ISI web of knowledge: 特异性结合, BAFF, IL-12, IL-23, 抗原结合分子, 重链可变区, 轻链可变区, B细胞障碍, 自身免疫性疾病, Specific Binding, Antigen Binding Molecules, Heavy Chain Variable Regions, Light Chain Variable Regions, B Cell Disorders, Autoimmune Disorders

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101370525 A (艾博特公司) 2009年2月18日 (2009 - 02 - 18) 全文	1-16
A	CN 105837690 A (新兴产品开发西雅图有限公司) 2016年8月10日 (2016 - 08 - 10) 全文	1-16
A	AU 2014203217 A1 (ABBVIE INC.) 2014年7月10日 (2014 - 07 - 10) 全文	1-16
A	EP 2500354 A2 (ABBOTT LABORATORIES) 2012年9月19日 (2012 - 09 - 19) 全文	1-16
A	WO 2020006486 A1 (KRYSTAL BIOTECH, INC.) 2020年1月2日 (2020 - 01 - 02) 全文	1-16
A	CN 110256569 A (赛诺菲) 2019年9月20日 (2019 - 09 - 20) 全文	1-16
A	CN 111849910 A (南京北恒生物科技有限公司) 2020年10月30日 (2020 - 10 - 30) 全文	1-16

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年9月2日

国际检索报告邮寄日期

2022年9月27日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

吕健

电话号码 86-(10)-53962098

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101490085 A (特鲁比昂药品公司 等) 2009年7月22日 (2009 - 07 - 22) 全文	1-16
A	CN 110669139 A (沔潮医药科技上海有限公司) 2020年1月10日 (2020 - 01 - 10) 全文	1-16

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列 (续第1页第1. c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:

☒ 附件C/ST. 25文本文件形式

☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:

☐ 附件C/ST. 25文本文件形式 (细则13之三. 1(a))

☐ 纸件或图形文件形式 (细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)

2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围 (如适用) 的所需声明。

3. 补充意见:

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 16
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求16涉及对有生命的人体或动物体的治疗或诊断方法，属于PCT细则39.1（IV）中所列的无需进行国际检索的情形。本报告基于“制备治疗疾病的药物中的用途”进行检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/102621

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101370525	A	2009年2月18日	NO	20081354	L	2008年5月16日
				RU	2014110927	A	2015年9月27日
				RU	2008110494	A	2009年9月27日
				AU	2006283532	A1	2007年3月1日
				ZA	201100659	B	2012年12月27日
				IL	189543	D0	2008年8月7日
				NZ	612578	A	2014年11月28日
				EP	1928506	A2	2008年6月11日
				NZ	597168	A	2013年7月26日
				IL	232646	D0	2014年6月30日
				ZA	201306105	B	2014年5月28日
				TW	200740849	A	2007年11月1日
				WO	2007024715	A2	2007年3月1日
				EP	2495257	A2	2012年9月5日
				KR	20140053410	A	2014年5月7日
				CA	2618482	A1	2007年3月1日
				SG	2014010029	A	2014年8月28日
				MY	169746	A	2019年5月14日
				EP	2500352	A1	2012年9月19日
				KR	20130108481	A	2013年10月2日
				IN	1053DELNP2008	A	2008年7月4日
				EP	2520588	A1	2012年11月7日
CN	105837690	A	2016年8月10日	BR	PI0615026	A2	2009年6月16日
				JP	2009504191	A	2009年2月5日
				CA	2654317	A1	2007年12月21日
				US	2020354447	A1	2020年11月12日
				EP	3805269	A1	2021年4月14日
				US	2013336977	A1	2013年12月19日
				SG	172698	A1	2011年7月28日
				BR	PI0713000	A2	2013年1月8日
				US	2014154252	A1	2014年6月5日
				PE	20091488	A1	2009年10月1日
				MX	2008015524	A	2009年1月13日
				EP	2041178	A2	2009年4月1日
				US	2014127203	A1	2014年5月8日
				US	2018118823	A1	2018年5月3日
				CL	2007003623	A1	2008年8月8日
				IL	195739	D0	2011年8月1日
				MY	162131	A	2017年5月31日
				US	2014154250	A1	2014年6月5日
				AU	2007257692	A1	2007年12月21日
				NZ	612319	A	2015年4月24日
				CA	3149553	A1	2007年12月21日
				NZ	573646	A	2012年4月27日
				US	2009175867	A1	2009年7月9日
				JP	2019030297	A	2019年2月28日
				NZ	596865	A	2013年7月26日
				JP	2009539413	A	2009年11月19日
				MX	363905	B	2019年4月8日
				WO	2007146968	A2	2007年12月21日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/102621

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		EP 2418223 A2	2012年2月15日
		JP 2015070842 A	2015年4月16日
		ZA 201303003 B	2014年6月25日
		JP 2017060485 A	2017年3月30日
		KR 20090059104 A	2009年6月10日
		NO 20085253 L	2009年3月5日
		US 2011033483 A1	2011年2月10日
		US 2014141022 A1	2014年5月22日
		EC SP099058 A	2009年2月27日
		CR 10513 A	2009年1月28日
		RU 2009100153 A	2010年7月20日
		GT 200800278 A	2011年9月27日
AU 2014203217 A1	2014年7月10日	无	
EP 2500354 A2	2012年9月19日	EP 2500359 A2	2012年9月19日
		EP 2500353 A2	2012年9月19日
		EP 2500356 A2	2012年9月19日
		EP 2500358 A2	2012年9月19日
		EP 2500355 A2	2012年9月19日
		EP 2500357 A2	2012年9月19日
WO 2020006486 A1	2020年1月2日	AU 2019292580 A1	2021年2月4日
		CA 3103374 A1	2020年1月2日
		JP 2021529531 A	2021年11月4日
		US 2021261649 A1	2021年8月26日
		EP 3866924 A1	2021年8月25日
CN 110256569 A	2019年9月20日	AR 085726 A1	2013年10月23日
		CN 110256568 A	2019年9月20日
		EP 3199547 A1	2017年8月2日
		TW 201302786 A	2013年1月16日
		US 2018155450 A1	2018年6月7日
		LT 2691416 T	2016年9月12日
		SI 2691416 T1	2016年10月28日
		BR 122020011291 B1	2022年6月14日
		ZA 201307017 B	2014年5月28日
		RS 61399 B1	2021年2月26日
		BR 112013024758 A2	2018年7月10日
		RS 55014 B1	2016年11月30日
		TW 201808994 A	2018年3月16日
		CA 2831603 A1	2012年10月4日
		MX 324145 B	2014年10月6日
		EP 3112380 A1	2017年1月4日
		JP 2022046668 A	2022年3月23日
		CL 2018001827 A1	2018年8月31日
		SI 3199547 T1	2021年3月31日
		HU E028230 T2	2016年12月28日
		RU 2013147821 A	2015年5月20日
		JP 2020058363 A	2020年4月16日
		WO 2012135345 A1	2012年10月4日
		CY 1118807 T1	2018年1月10日
		MY 164906 A	2018年2月15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/102621

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
				SG 193916 A1	2013年11月29日
				ES 2588306 T3	2016年11月2日
				IL 261674 A	2018年10月31日
				PL 2691416 T3	2016年11月30日
				US 2016200811 A1	2016年7月14日
				JP 2014511684 A	2014年5月19日
				DK 2691416 T3	2016年9月5日
				JP 2018087211 A	2018年6月7日
				TW 202212358 A	2022年4月1日
				CO 6781527 A2	2013年10月31日
				EP 2691416 A1	2014年2月5日
				US 2014011238 A1	2014年1月9日
				US 2012251541 A1	2012年10月4日
				TW 201940510 A	2019年10月16日
				MA 35051 B1	2014年4月3日
				MX 2013011176 A	2013年11月1日
				UY 33983 A	2012年10月31日
				TW 201722988 A	2017年7月1日
				HR P20161030 T1	2016年10月21日
				US 2021189011 A1	2021年6月24日
				CN 103562221 A	2014年2月5日
				JP 2017038607 A	2017年2月23日
				IL 228512 D0	2013年12月31日
				PT 2691416 T	2016年8月26日
CN	111849910	A	2020年10月30日	无	
CN	101490085	A	2009年7月22日	无	
CN	110669139	A	2020年1月10日	WO 2021052152 A1	2021年3月25日