(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118339185 A
(43)申请公布日 2024.07.12

(21)申请号 202280081161.0
(22)申请日 2022.12.07
(66)本国优先权数据
202111487287.1 2021.12.07 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/137266 2022.12.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/104100 ZH 2023.06.15
(71)申请人 信达生物制药(苏州)有限公司
地址 215123 江苏省苏州市苏州工业园区东平街168号
(72)发明人 危华锋 许丹 戴安娜·比尼亚·达洛夫斯基 比安卡·普里恩斯 奈德赛卡恩·博兰 詹姆斯·盖根
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 胡志君 黄革生
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
C07K 14/725(2006.01)
C12N 15/62(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
G01N 33/68(2006.01)

(54)发明名称

结合BCMA的抗体及其用途

(57)摘要

提供特异性结合BCMA的亲和力提高的抗体和包含P329G突变的抗体、以及包含所述抗体的缀合物、融合物、双特异性抗体或药物组合物。此外,还提供编码所述抗体的核酸及包含所述核酸的宿主细胞,以及制备所述抗体的方法。还涉及这些结合BCMA的抗体的治疗和诊断用途。

CN 118339185 A

(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 6 月 15 日 (15.06.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/104100 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 16/28 (2006.01) *C12N 15/13* (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01) *G01N 33/68* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/137266

(22) 国际申请日: 2022 年 12 月 7 日 (07.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111487287.1 2021年12月7日 (07.12.2021) CN

(71) 申请人: 信达细胞制药(苏州)有限公司 (**INNOVENT CELLS PHARMACEUTICALS (SUZHOU) CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区东平街168号A2楼, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: **危华锋(WEI, Huafeng)**; 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区东平街168号A2楼, Jiangsu 215123 (CN)。 **许丹(XU, Dan)**; 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区东平街168号A2楼, Jiangsu 215123 (CN)。 **达洛夫斯基·戴安娜 比尼亚(DAROWSKI, Diana Binia)**; 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区东平街168号A2楼, Jiangsu 215123 (CN)。 **普里恩斯·比安卡(PRINZ, Bianka)**; 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区东平街168号A2楼, Jiangsu 215123 (CN)。 **博兰·奈德赛卡恩(BOLAND, Nadthakarn)**; 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区东平街168号A2楼, Jiangsu 215123 (CN)。 **盖根·詹姆斯(GEOGHEGAN, James)**; 中国江苏省苏州市中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区东平街168号A2楼, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: **北京市中咨律师事务所(ZHONGZI LAW OFFICE)**; 中国北京市西城区平安里西大街26号新时代大厦7层, Beijing 100034 (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, CV, 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, 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, CV, 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, ME, 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))。

WO 2023/104100 A1

(54) **Title:** ANTIBODY BINDING TO BCMA AND USE THEREOF

(54) **发明名称:** 结合BCMA的抗体及其用途

(57) **Abstract:** Provided are an antibody having an improved affinity for specifically binding to BCMA, an antibody comprising a P329G mutation, and a conjugate, a fusion, a bispecific antibody or a pharmaceutical composition comprising the antibody. In addition, further provided are a nucleic acid encoding the antibody, a host cell comprising the nucleic acid, and a method for preparing the antibody. The present invention also relates to the therapeutic and diagnostic use of the antibody binding to BCMA.

(57) **摘要:** 提供特异性结合 BCMA的亲和力提高的抗体和包含 P329G突变的抗体、以及包含所述抗体的缀合物、融合物、双特异性抗体或药物组合物。此外，还提供编码所述抗体的核酸及包含所述核酸的宿主细胞，以及制备所述抗体的方法。还涉及这些结合BCMA的抗体的治疗和诊断用途。

结合 BCMA 的抗体及其用途

技术领域

本发明涉及抗体药物领域。具体而言，本发明涉及特异性结合 B 细胞成熟抗原(BCMA)的亲和力提高抗体和其包含 P329G 突变的抗体以及含有所述抗体的组合物。此外，本发明涉及编码所述抗体的核酸及包含所述核酸的宿主细胞，以及制备所述抗体的方法。本发明还涉及这些结合 BCMA 的抗体的治疗和诊断用途。

背景技术

B 细胞成熟抗原（BCMA，即 CD269，TNFRSF17）是肿瘤坏死因子受体超家族成员（TNFRSF）。BCMA 是 III 型跨膜蛋白，在胞外结构域（ECD）中具有 TNFR 家族成员特征性的富半胱氨酸结构域（CRD），该结构域形成配体结合基序。BCMA 的配体包括 B 细胞激活因子（BAFF）和 B 细胞增殖诱导配体（APRIL），其中 B 细胞增殖诱导配体（APRIL）与 BCMA 以更高的亲和力结合，促进肿瘤细胞增殖。

BCMA 主要表达在成熟 B 细胞即浆细胞表面，在正常造血干细胞和非血源组织中不表达，BCMA 信号对于长效骨髓浆细胞的生存不可或缺，但非总体 B 细胞稳态所必需。膜表面 BCMA 能够被 γ 分泌酶酶切而脱落，产生的可溶性 BCMA（sBCMA）可能通过封闭 BAFF/APRIL 配体结合来降低膜表面 BCMA 信号传导。临床前模型以及人体肿瘤中发现 BCMA 在多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma, MM）细胞中过表达，其上调经典以及非经典 NF-κB 信号，促进 MM 细胞生长、生存、粘附，诱导破骨细胞激活、血管生产、转移及免疫抑制等，BCMA 表达已经成为诊断 MM 的重要标志物。此外，MM 患者血清中 sBCMA 水平升高，与骨髓中 MM 细胞数量呈正比例相关，且其浓度变化与 MM 预后及治疗应答密切相关。

多发性骨髓瘤，也称为浆细胞瘤或者卡勒氏病，是一种难治愈的 B 细胞系的恶性肿瘤，特征是浆细胞异常增生。鉴于 BCMA 仅限于表达在浆细胞中，在天然和记忆性 B 细胞中不表达的特性，BCMA 成为治疗 B 细胞恶性肿瘤，尤其是多发性骨髓瘤的热门靶点。本领域仍然需要新的 BCMA 特异性结合分子。本发明通过提供了以高靶特异性和高亲和力结合 BCMA，尤其是与肿瘤细胞表面上表达的 BCMA 结合的抗体，满足了这方面的需求。

发明概述

本发明人通过研究，开发了一组新型的具有高亲和力结合 BCMA 的抗 BCMA 抗体。本发明的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段具有以下一个或多个特性：

（1）以高亲和力结合 BCMA，例如人 BCMA、食蟹猴 BCMA 和小鼠 BCMA，例如，所述抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段与 BCMA 之间结合的 K_D 是约 10^{-9}M 至约 10^{-12}M，如通过 ForteBio 动力学结合测定法所测量；

（2）特异性地与细胞表面表达的 BCMA 结合；

（3）对表达 BCMA 的细胞具有 ADCC 细胞毒杀伤效应；

（4）对表达 BCMA 的细胞具有 ADCP 杀伤效应；

（5）阻断、抑制表达人BCMA的细胞（尤其是多发性骨髓瘤细胞）的生长、和/或杀死所述细胞；和

（6）对表达BCMA的肿瘤具有体内抗肿瘤效应，并且无明显毒副效应。

在第一方面，本发明提供了特异性结合BCMA的抗体或抗原结合片段，其包含

(a) SEQ ID NO: 27所示的重链可变区氨基酸序列中的3个CDR和SEQ ID NO: 36所示的轻链可变区氨基酸序列中的3个CDR；或者与所述6个CDR区具有单个CDR或者多个CDR不超过每个CDR区2个或1个氨基酸变化的变体；

(b) SEQ ID NO: 45所示的重链可变区氨基酸序列中的3个CDR和SEQ ID NO: 54所示的轻链可变区氨基酸序列中的3个CDR；或者与所述6个CDR区具有单个CDR或者多个CDR不超过每个CDR区2个或1个氨基酸变化的变体；

(c) SEQ ID NO: 81所示的重链可变区氨基酸序列中的3个CDR和SEQ ID NO: 90所示的轻链可变区氨基酸序列中的3个CDR;或者与所述6个CDR区具有单个CDR或者多个CDR不超过每个CDR区2个或1个氨基酸变化的变体；或

(d) SEQ ID NO: 99所示的重链可变区氨基酸序列中的3个CDR和SEQ ID NO: 108所示的轻链可变区氨基酸序列中的3个CDR；或者与所述6个CDR区具有单个CDR或者多个CDR不超过每个CDR区2个或1个氨基酸变化的变体；

其中所述氨基酸变化是氨基酸的添加、缺失或取代。

在一些实施方案中，本发明的特异性结合BCMA的抗体或抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，其中：

(a) 所述重链可变区包含根据Kabat编号的GSIVSSSYYWT(SEQ ID NO: 19)所示的HCDR1、或所述HCDR1的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；SISIAGSTYYNPSLKS(SEQ ID NO: 20)所示的HCDR2、或所述HCDR2的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；和ARDRGDTILDV(SEQ ID NO: 21)所示的HCDR3、或所述HCDR3的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据Kabat编号的RASQSISRYLN(SEQ ID NO: 28)所示的LCDR1、或所述LCDR1的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；AASSLQS(SEQ ID NO: 29)所示的LCDR2、或所述LCDR2的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；和QQKYFDIT(SEQ ID NO: 30)所示的LCDR3、或所述LCDR3的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；

(b) 所述重链可变区包含根据Kabat编号的GSIVSSSYYWT(SEQ ID NO: 37)所示的HCDR1、或所述HCDR1的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；SISIAGSTYYNPSLKS(SEQ ID NO: 38)所示的HCDR2、或所述HCDR2的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；和ARDRGDQILDV (SEQ ID NO: 39)所示的HCDR3、或所述HCDR3的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据Kabat编号的RASQSISRYLN(SEQ ID NO: 46)所示的LCDR1、或所述LCDR1的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；AASSLQS(SEQ ID NO: 47)所示的LCDR2、或所述LCDR2的不超过2个氨基酸变化或不超过1个氨基酸变化的变体；和

QQKYFDIT(SEQ ID NO: 48)所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；

(c) 所述重链可变区包含根据 Kabat 编号的 GTFSNDVIS(SEQ ID NO: 73)所示的 HCDR1、或所述 HCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；VIIPIFGIANYAQKFQG(SEQ ID NO: 74)所示的 HCDR2、或所述 HCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 ARGRGYYSSWLLDI(SEQ ID NO: 75)所示的 HCDR3、或所述 HCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据 Kabat 编号的 QASQDITNYLN(SEQ ID NO: 82)所示的 LCDR1、或所述 LCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；DASNLET(SEQ ID NO: 83)所示的 LCDR2、或所述 LCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 QQAFDLIT(SEQ ID NO: 84)所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；或

(d) 所述重链可变区包含根据 Kabat 编号的 GTFSNDVIS(SEQ ID NO: 91)所示的 HCDR1、或所述 HCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；VIIPIFGIANYAQKFQG(SEQ ID NO: 92)所示的 HCDR2、或所述 HCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 ARGRGYYSSWLHDI(SEQ ID NO: 93)所示的 HCDR3、或所述 HCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据 Kabat 编号的 QASQDITNYLN(SEQ ID NO: 100)所示的 LCDR1、或所述 LCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；DASNLET(SEQ ID NO: 101)所示的 LCDR2、或所述 LCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 QQAFDLIT(SEQ ID NO: 102)所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；

其中所述氨基酸变化是氨基酸的添加、缺失或取代。

在一些实施方案中，本发明的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，其中

(a) 所述重链可变区包含 GSIVSSSYYWT(SEQ ID NO: 19)所示的 HCDR1；SISIAGSTYYNPSLKS(SEQ ID NO: 20)所示的 HCDR2；和 ARDRGDTILDV(SEQ ID NO: 21)所示的 HCDR3；所述轻链可变区包含 RASQSISRYLN(SEQ ID NO: 28)所示的 LCDR1；AASSLQS(SEQ ID NO: 29)所示的 LCDR2；和 QQKYFDIT(SEQ ID NO: 30)所示的 LCDR3；

(b) 所述重链可变区包含 GSIVSSSYYWT(SEQ ID NO: 37)所示的 HCDR1；SISIAGSTYYNPSLKS(SEQ ID NO: 38)所示的 HCDR2；和 ARDRGDQILDV (SEQ ID NO: 39)所示的 HCDR3；所述轻链可变区包含 RASQSISRYLN(SEQ ID NO: 46)所示的 LCDR1；AASSLQS(SEQ ID NO: 47)所示的 LCDR2；和 QQKYFDIT(SEQ ID NO: 48)所示的 LCDR3；

(c) 所述重链可变区包含 GTFSNDVIS(SEQ ID NO: 73)所示的 HCDR1；VIIPIFGIANYAQKFQG(SEQ ID NO: 74)所示的 HCDR2；和 ARGRGYYSSWLLDI(SEQ ID NO: 75)所示的 HCDR3；所述轻链可变区包含 QASQDITNYLN(SEQ ID NO: 82)所示的 LCDR1；DASNLET(SEQ ID NO: 83)所示的 LCDR2；和 QQAFDLIT(SEQ ID NO: 84)所示的 LCDR3；

或

(d) 所述重链可变区包含 GTFSNDVIS(SEQ ID NO: 91)所示的 HCDR1；VIIPIFGIANYAQKFQG(SEQ ID NO: 92)所示的 HCDR2；和 ARGRGYYSSWLHDI(SEQ ID NO: 93)所示的 HCDR3；所述轻链可变区包含 QASQDITNYLN(SEQ ID NO: 100)所示的 LCDR1；DASNLET(SEQ ID NO: 101)所示的 LCDR2；和 QQAFDLIT(SEQ ID NO: 102)所示的 LCDR3。

在一些实施方案中，本发明的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，其中

(a) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 27 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 36 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；

(b) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 45 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 54 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；

(c) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 81 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 90 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；或

(d) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 99 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 108 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列。

在一些实施方案中，本发明的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，其中，所述抗体或抗原结合片段包含

(a) SEQ ID NO: 27 所示的重链可变区和 SEQ ID NO: 36 所示的轻链可变区；

(b) SEQ ID NO: 45 所示的重链可变区和 SEQ ID NO: 54 所示的轻链可变区；

(c) SEQ ID NO: 81 所示的重链可变区和 SEQ ID NO: 90 所示的轻链可变区； 或

(d) SEQ ID NO: 99 所示的重链可变区和 SEQ ID NO: 108 所示的轻链可变区。

在一些实施方案中，本发明的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗体；任选地，其是 IgG1 或 IgG4 抗体；任选地，其是 IgG1 抗体。在一些实施方案中，所述抗原结合片段是 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、单链 Fv、单链 Fab 或双体抗体(diabody)。

在一些实施方案中，本发明的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段还包含突变 Fc 结构域，其中根据 EU 编号的 P329 位置处的氨基酸突变为甘氨酸(G)，与未突变的亲本抗体 Fc 结构域的 Fcγ 受体结合相比，突变 Fc 结构域的 Fcγ 受体结合降低；例如，所述突变 Fc 结构域是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗体的突变 Fc 结构域，优选地，所述突变 Fc 结构域是 IgG1 或 IgG4 抗体的突变 Fc 结构域；更优选地，所述突变 Fc 结构域是 IgG1 抗体的突变 Fc 结构域；

例如，所述抗体或抗原结合片段包含 SEQ ID NO:111 所示的重链恒定区序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列且其中根据 EU 编号的 P329 位置处的氨基酸突变为 G；

例如，所述抗体或抗原结合片段包含 SEQ ID NO: 111 所示的重链恒定区序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列且其中根据 EU 编号的 P329 位置处的氨基酸突变为 G；和 SEQ ID NO: 112 所示的轻链恒定区序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；

例如，所述抗体或抗原结合片段包含 SEQ ID NO: 111 所示的重链恒定区序列和 SEQ ID NO: 112 所示的轻链恒定区序列。

在第二方面，本发明提供了编码本发明第一方面的抗体的核酸、包含编码所述抗体的核酸的载体、包含所述核酸分子或载体的宿主细胞、以及制备所述抗体的方法，所述方法包括在适于表达编码本发明第一方面所述的特异性结合 BCMA 分子的抗体或抗原结合片段的核酸的条件下，培养导入有编码第一方面所述的特异性结合 BCMA 分子的抗体或抗原结合片段的核酸的表达载体的宿主细胞，分离所述特异性结合 BCMA 分子的抗体或抗原结合片段，任选地所述方法还包括从所述宿主细胞回收所述特异性结合 BCMA 分子的抗体或抗原结合片段。优选地，所述宿主细胞是原核的或真核的，更优选的选自大肠杆菌细胞、酵母细胞、哺乳动物细胞或适用于制备抗体或其抗原结合片段的其它细胞，最优选地，所述宿主细胞是 HEK293 细胞或 CHO 细胞。

在第三方面，本发明涉及包含本发明第一方面的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段的缀合物、融合物或双特异性抗体。

在第四方面，本发明涉及药物组合物，其包含本发明第一方面的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段、或本发明第三方面的缀合物、融合物或双特异性抗体，以及任选地可药用载体。

在第五方面，本发明涉及本发明第一方面的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段、本发明第三方面的缀合物、融合物或双特异性抗体、或本发明第四方面的药物组合物的用途，用于制备在受试者中预防或治疗 B 细胞相关疾病的药物，例如，所述 B 细胞相关病症选自：B 细胞恶性肿瘤、浆细胞恶性肿瘤、自身免疫疾病，优选地选自：多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性潜能不确定的 B 细胞增殖、淋巴瘤样肉芽肿病、移植后淋巴增生病症、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯病、格雷夫斯病、韦格纳肉芽肿、结节性多动脉炎、舍格伦氏综合征、寻常天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、ANCA 相关血管炎、古德帕斯丘氏病、川崎病、自身免疫性溶血性贫血和急进性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关的淀粉样变性、或意义未明的单克隆丙种球蛋白病，优选地，所述 B 细胞相关病况是 B 细胞恶性肿瘤，更优选地，多发性骨髓瘤(MM)或非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

在第六方面，本发明提供了检测样品中 BCMA 的试剂盒，所述试剂盒包含本发明第一方面的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段，用于实施以下步骤：

(a) 将样品与本发明第一方面的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段接触；和

(b) 检测所述抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段和 BCMA 间的复合物的形成；任选地，所述抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段是被可检测地标记的。

附图简述

结合以下附图一起阅读时，将更好地理解以下详细描述的本发明的优选实施方案。出于说明本发明的目的，图中显示了目前优选的实施方案。然而，应当理解本发明不限于图中所示实施方案的精确安排和手段。

图1显示了ADI-38497抗体仅与表达BCMA抗原的H929细胞相结合，而与BCMA基因敲除的BCMA-KO-H929细胞不结合。

图2A显示了采用表面等离子共振法(SPR)测定抗体亲和力的方法示意图。

图 2B 显示了采用 SPR 测定 ADI-38497 PG 抗体与重组人、食蟹猴、小鼠、大鼠和兔的 BCMA 蛋白的代表性亲和力图谱。

图 2C 显示了 P329G BCMA 抗体与稳定表达人、食蟹猴及小鼠 BCMA 的 CHO-GS 细胞的结合能力。

图 2D 显示了 P329G BCMA 抗体与表达 BCMA 的阳性多发性骨髓瘤细胞系 MM.1s、RPMI8226、U266、H929、L363 及 AMO1 的结合活性。

图 3A 显示了 ADI-38497 WT 抗体和 ADI-38497 PG 抗体介导 ADCC 杀伤的能力。

图 3B 显示了 ADI-38497 WT 抗体和 ADI-38497 PG 抗体介导 ADCP 杀伤的能力。

图 3C 显示了 ADI-38497 PG 抗体介导靶细胞裂解的能力。

图 4A 和图 4B 显示了小鼠中 ADI-38497 PG 抗体的药代动力学实验结果。

图 5A 显示了在皮下接种人 H929 高表达 BCMA 肿瘤细胞的免疫缺陷荷瘤小鼠中 ADI-38497 PG 抗体的治疗效应。

图 5B 显示了在皮下接种人 H929 高表达 BCMA 肿瘤细胞的免疫缺陷荷瘤小鼠中使用 ADI-38497 PG 抗体治疗时，小鼠的体重变化。

图 6A 显示了在尾静脉接种人 H929-luc 肿瘤细胞的免疫缺陷荷瘤小鼠中不同剂量 ADI-38497 PG 抗体的抗肿瘤药效。

图 6B 显示了在尾静脉接种人 H929-luc 肿瘤细胞的免疫缺陷荷瘤小鼠中使用 ADI-38497 PG 抗体治疗时，小鼠的体重变化。

图 7A 显示了在皮下接种人 H929 肿瘤细胞的免疫缺陷荷瘤小鼠中 ADI-38497 PG 抗体的治疗效应。

图 7B 显示了在皮下接种人 H929 肿瘤细胞的免疫缺陷荷瘤小鼠中使用 ADI-38497 PG 抗体治疗时，小鼠的体重变化。

图 7C 和图 7D 显示了在皮下接种人 H929 肿瘤细胞的免疫缺陷荷瘤小鼠中使用 ADI-38497 PG 抗体治疗时，小鼠血液学和血生化检测结果。

发明详述

除非另外限定，否则本文中所用的全部技术与科学术语具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。本文所提及的全部出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用的方式完整地并入。此外，本文中所述的材料、方法和例子仅是说明性的并且不意在是限制性的。本发明的其他特征、目的和优点将从本说明书及附图并且从后附的权利要求书中显而易见。

I. 定义

为了解释本说明书，将使用以下定义，并且只要适当，以单数形式使用的术语也可以包括复数，并且反之亦然。要理解，本文所用的术语仅是为了描述具体的实施方案，并且不意欲是限制性的。

术语“约”在与数字数值联合使用时意为涵盖具有比指定数字数值小5%的下限和比指定数字数值大5%的上限的范围内的数字数值。

如本文所用，术语“和/或”意指可选项中的任一项或可选项的两项或多项。

在本文中，当使用术语“包含”或“包括”时，除非另有指明，否则也涵盖由所述及的要素、整数或步骤组成的情形。例如，当提及“包含”某个具体序列的抗体可变区时，也旨在涵盖由该具体序列组成的抗体可变区。

术语“BCMA”和“B细胞成熟抗原”可互换地使用，其包括人BCMA的变体、同种型、物种同源物和与BCMA(例如人BCMA)具有至少一个相同表位的类似物。BCMA蛋白也可包括BCMA的片段，诸如胞外结构域以及胞外结构域的片段，例如保持与本发明任何抗体的结合能力的片段。

如本文所用的术语“BCMA抗体”、“针对BCMA的抗体”、“特异性结合BCMA的抗体”、“特异性靶向BCMA的抗体”、“特异性识别BCMA的抗体”可互换地使用，意指能够与B细胞成熟抗原(BCMA)特异性结合的抗体。

术语“抗体”在本文中以最广意义使用，指包含抗原结合位点的蛋白质，涵盖各种结构的天然抗体和人工抗体，包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如，双特异性抗体)、单链抗体、完整抗体和抗体片段。优选地，本发明的抗体是单结构域抗体或重链抗体。

“抗体片段”或“抗原结合片段”在本文中可互换地使用，指与完整抗体不同的分子，其包含完整抗体的一部分且结合完整抗体所结合的抗原。抗体片段的例子包括但不限于Fab、Fab’、F(ab’)2、Fv、单链Fv、单链Fab或双体抗体(diabody)。

与参照抗体显示相同或相似的结合亲和力和/或特异性的抗体是指这样的抗体，其能够具有参照抗体的至少50%、60%、70%、80%、90%或95%以上的结合亲和力和/或特异性。这可以通过本领域已知的任何测定结合亲和力和/或特异性的方法进行测定。

“互补决定区”或“CDR区”或“CDR”是抗体可变结构域中在序列上高变并且形成在结构上确定的环(“超变环”)和/或含有抗原接触残基(“抗原接触点”)的区域。CDR主要负责与抗原表位结合。重链的CDR通常被称作CDR1、CDR2和CDR3，从N-端开始顺序编号。在一个给定的重链可变区氨基酸序列中，各CDR的精确氨基酸序列边界可以使用许多公知的抗体CDR指派系统的任一种或其组合确定，所述指派系统包括例如：基于抗体的三维结构和CDR环的拓扑学的Chothia (Chothia等人. (1989) Nature 342: 877-883，Al-Lazikani等人, “Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins”, Journal of Molecular Biology, 273, 927-948 (1997))，基于抗体序列可变性的Kabat (Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第4版, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)), AbM (University of Bath)，Contact (University College

London)，International ImMunoGeneTics database(IMGT) (http://imgt.cines.fr/)，以及基于利用大量晶体结构的近邻传播聚类(affinity propagation clustering)的 North CDR 定义。

除非另有说明，否则在本发明中，术语“CDR”或“CDR 序列”涵盖以上述任一种方式确定的 CDR 序列。

CDR 也可以基于与参考 CDR 序列(例如本发明示例的 CDR 之任一)具有相同的 Kabat 编号位置而确定。在本发明中，当提及抗体可变区和具体 CDR 序列(包括重链可变区残基)时，是指根据 Kabat 编号系统的编号位置。

尽管 CDR 在抗体与抗体之间是不同的，但是 CDR 内只有有限数量的氨基酸位置直接参与抗原结合。使用 Kabat, Chothia, AbM 和 Contact 方法中的至少两种，可以确定最小重叠区域，从而提供用于抗原结合的“最小结合单位”。最小结合单位可以是 CDR 的一个子部分。正如本领域技术人员明了，通过抗体的结构和蛋白折叠，可以确定 CDR 序列其余部分的残基。因此，本发明也考虑本文所给出的任何 CDR 的变体。例如，在一个 CDR 的变体中，最小结合单位的氨基酸残基可以保持不变，而根据 Kabat 或 Chothia 或 AbM 定义的其余 CDR 残基可以被保守氨基酸残基替代。

“人源化”抗体是指包含来自非人 CDR 的氨基酸残基和来自人 FR 的氨基酸残基的嵌合抗体。在一些实施方案中，人源化抗体中的所有或基本上所有的 CDR(例如，CDR)对应于非人抗体的那些，并且所有或基本上所有的 FR 对应于人抗体的那些。人源化抗体任选可以包含至少一部分的来源于人抗体的抗体恒定区。抗体(例如非人抗体)的“人源化形式”是指已经进行了人源化的抗体。

“人抗体”指具有这样的氨基酸序列的抗体，所述氨基酸序列对应于下述抗体的氨基酸序列，所述抗体由人或人细胞生成或来源于非人来源，其利用人抗体库或其它人抗体编码序列。人抗体的这种定义明确排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

术语“Fc 区”在本文中用于定义免疫球蛋白重链的 C 端区域，所述区域包含至少一部分的恒定区。该术语包括天然序列 Fc 区和变体 Fc 区。在某些实施方案中，人 IgG 重链 Fc 区从 Cys226 或 Pro230 延伸至重链的羧基端。然而，Fc 区的 C 端赖氨酸(Lys447)可以存在或者可以不存在。除非另外说明，Fc 区或恒定区中的氨基酸残基的编号是根据 EU 编号系统，其也被称为 EU 索引，如在 Kabat 等，Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed.Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，MD，1991 中所述。

在某些实施方案中，免疫球蛋白的 Fc 区包含两个恒定结构域域，即 CH2 和 CH3，在另一些实施方案中，免疫球蛋白的 Fc 区包含三个恒定结构域，即 CH2、CH3 和 CH4。

IgG 与 Fcγ 受体或 C1q 的结合依赖于定位在铰链区和 CH2 结构域中的残基。CH2 结构域的两个区域对 FcγR 和补体 C1q 结合至关重要，并且在 IgG2 和 IgG4 中具有唯一的序列。已显示取代人 IgG1 和 IgG2 中 233-236 位的残基和取代人 IgG4 中 327、330 和 331 位的残基可大幅降低 ADCC 和 CDC 活性(Armour 等人, Eur. J. Immunol. 29(8)，1999，2613-2624；Shields 等人, J. Biol. Chem. 276(9)，2001，6591-6604)。

“功能性 Fc 区”与“有功能 Fc 区”等类似术语可以互换使用，指具有野生型 Fc 区的效应功能的 Fc 区。

“变异 Fc 区”、“Fc 突变体”、“携带突变的 Fc 区”、“突变 Fc 区”、“Fc 区变

体”、“Fc 变体”、“变体 Fc 区”和“突变的 Fc 区”等类似术语可以互换使用，指包含至少一处氨基酸修饰而区别于天然序列 Fc 区/野生型 Fc 区的 Fc 区。

在一些实施方案中，变异 Fc 区包含与天然序列 Fc 区的氨基酸序列相差一处或多处氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列。在一些实施方案中，变异 Fc 区与野生型 IgG 的 Fc 区相比具有至少一处氨基酸取代，所述至少一处氨基酸取代是将根据 EU 编号的 P329 位置处的氨基酸取代为甘氨酸(G)。

“Fc 受体”或“FcR”指结合抗体 Fc 区的分子。在一些实施方案中，FcR 是天然人 FcR。在一些实施方案中，FcR 是结合 IgG 抗体的受体，即 FcγR，包括 FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)和 FcγRIII(CD16)三种受体，以及这些受体的等位变体和可变剪接形式。FcγRII 受体包括 FcγRIIA 和 FcγRIIB，FcγRIII 受体包括 FcγRIIIA 和 FcγRIIIB。

术语“效应功能”指随免疫球蛋白同种型变动的归因于免疫球蛋白 Fc 区的那些生物学活性。免疫球蛋白效应子功能的例子包括：Fc 受体结合作用、抗体依赖的细胞介导的细胞毒性(ADCC)、抗体依赖的细胞吞噬作用(ADCP)、细胞因子分泌、免疫复合物介导的抗原呈递细胞摄取抗原、C1q 结合和补体依赖的细胞毒性(CDC)、下调细胞表面受体(例如 B 细胞受体)和 B 细胞活化。

术语“抗体依赖的细胞介导的细胞毒性(ADCC)”是某些细胞毒性效应细胞(例如天然杀伤(NK)细胞)介导对靶细胞和外来宿主细胞杀伤的主要机制之一。在一些实施方案中，本发明的抗体提供 T 淋巴细胞的抗体依赖性细胞毒作用、增强 NK 细胞的抗体依赖性细胞毒作用。

术语“抗体依赖的细胞吞噬作用(ADCP)”指一种细胞反应，其中通过结合靶细胞的抗体与巨噬细胞表面的 FcγRIIIa 结合，诱导激活巨噬细胞，从而使靶细胞内化和被吞噬体酸化降解。ADCP 也可由 FcγRIIa 和 FcγRI 介导，但是占比较小。

术语“补体依赖的细胞毒性作用(CDC)”是指在补体存在下靶细胞的裂解。补体系统是由一系列蛋白质组成的先天免疫系统的一部分。补体系统的蛋白质称为“补体”，以缩写符号 C1、C2、C3 等表示，其是存在于人或脊椎动物血清、组织液中的一组不耐热的，经活化后具有酶活性的蛋白质。C1q 是依赖补体的细胞毒性(CDC)途径的第一成分，其能够结合六个抗体，但与两个 IgG 结合就足以活化补体级联。经典补体途径的激活由补体系统的第一组分(C1q)与结合相关抗原的抗体(适当的亚类)结合而启动，活化一系列补体级联反应，在靶细胞膜中形成孔洞，从而导致靶细胞死亡。为了评估补体活化，可以执行 CDC 测定法，通过例如 Gazzano-Santoro 等人，J.Immunol.Methods 202:163(1996)中所述的方法。

术语“可变区”或“可变结构域”是指参与抗体与抗原结合的抗体重链或轻链的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变结构域通常具有相似的结构，其中每个结构域包含四个保守的构架区(FR)和三个互补决定区(CDR)。(参见，例如，Kindt 等 Kuby Immunology，6th ed.，W.H.Freeman and Co.91 页(2007))。单个 VH 或 VL 结构域可以足以给予抗原结合特异性。

如本文所用，术语“结合”或“特异性结合”意指结合作用对抗原是选择性的并且可以与不想要的或非特异的相互作用区别。抗体与特定抗原结合的能力可以通过酶联免疫吸附测定法(ELISA)、SPR 或生物膜层干涉技术或本领域已知的其他常规结合测定法测定。

“缀合物”是与一个或多个其他物质(包括但不限于细胞毒性剂或标记)缀合的抗体。

术语“抑制”或“阻断”是指使所给出分子的某些参数(例如，活性)降低。例如，这个术语包括使得所给出的分子(例如，BCMA)被抑制至少 5%、10%、20%、30%、40%或更多的活性的物质。因此，抑制作用不必是 100%。

术语“个体”或“受试者”可互换地使用，包括哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯化动物(例如，牛、羊、猫、犬和马)、灵长类(例如，人和非人灵长类如猴)、兔和啮齿类(例如，小鼠和大鼠)。特别地，个体或受试者是人。

术语“肿瘤”和“癌症”在本文中互换地使用，涵盖实体瘤和液体肿瘤。

术语“癌症”和“癌性”是指哺乳动物中细胞生长不受调节的生理疾患。

术语“肿瘤”指所有赘生性(neoplastic)细胞生长和增殖，无论是恶性的还是良性的，及所有癌前(pre-cancerous)和癌性细胞和组织。术语“癌症”、“癌性”和“肿瘤”在本文中提到时并不互相排斥。

本文所使用的术语“标记”是指被直接或间接缀合或融合至试剂(诸如，抗体)并且促进其所缀合或融合的试剂的检测的化合物或组合物。标记本身可以是可检测的(例如，放射性同位素标记或荧光标记)或在酶促标记的情况下可以催化可检测的底物化合物或组合物的化学改变。术语旨在涵盖通过将可检测物质偶联(即，物理连接)至探针或抗体来直接标记探针或抗体，以及通过与直接被标记的另一种试剂反应来间接标记探针或抗体。间接标记的实例包括使用荧光标记的第二抗体进行的第一抗体的检测和具有生物素的 DNA 探针的末端标记，使得其可以用荧光标记的链霉抗生素蛋白来检测。

“分离的”抗体是指已经与其天然环境的组分分离。在一些实施方案中，将 BCMA 抗体纯化至超过 95%或 99%纯度，如通过例如电泳(例如，SDS-PAGE，等电聚焦(IEF)，毛细管电泳)或层析(例如，离子交换或反相 HPLC)确定的。对于用于评估抗体纯度的方法的综述，参见，例如，Flatman 等，J.Chromatogr.B848：79-87(2007)。

“分离的”核酸是指这样的核酸分子，其已经与其天然环境的组分分离。分离的核酸包括包含在通常包含该核酸分子的细胞中的核酸分子，但是该核酸分子存在于染色体外或在不同于其天然染色体位置的染色体位置处。“分离的编码 BCMA 抗体的核酸”是指一个或多个核酸分子，其编码 BCMA 抗体的链或其片段，包括在单一载体或分开的载体中的这样的核酸分子，以及存在于宿主细胞中的一个或多个位置处的这样的核酸分子。

如下进行序列之间序列同一性的计算。

为确定两个氨基酸序列或两个核酸序列的同一性百分数，将所述序列出于最佳比较目的比对(例如，可以为了最佳比对而在第一和第二氨基酸序列或核酸序列之一或二者中引入空位或可以为比较目的而抛弃非同源序列)。在一个优选实施方案中，为比较目的，所比对的参考序列的长度是至少 30%、优选地至少 40%、更优选地至少 50%、60%和甚至更优选地至少 70%、80%、90%、100%的参考序列长度。随后比较在对应氨基酸位置或核苷酸位置处的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中的位置由第二序列中对应位置处的相同氨基酸残基或核苷酸占据时，则所述分子在这个位置处是相同的。

可以利用数学算法实现两个序列间的序列比较和同一性百分数的计算。在一个优选实施方案中，使用已经集成至 GCG 软件包的 GAP 程序中的 Needlema 和 Wunsch ((1970) J. Mol.

Biol. 48:444-453)算法(在 http://www.gcg.com 可获得)，使用 Blossum 62 矩阵或 PAM250 矩阵和空位权重 16、14、12、10、8、6 或 4 和长度权重 1、2、3、4、5 或 6，确定两个氨基酸序列之间的同一性百分数。在又一个优选的实施方案中，使用 GCG 软件包中的 GAP 程序(在 http://www.gcg.com 可获得)，使用 NWSgapdna.CMP 矩阵和空位权重 40、50、60、70 或 80 和长度权重 1、2、3、4、5 或 6，确定两个核苷酸序列之间的同一性百分数。特别优选的参数集合(和除非另外说明否则应当使用的一个参数集合)是采用空位罚分 12、空位延伸罚分 4 和移码空位罚分 5 的 Blossum 62 评分矩阵。

还可以使用 PAM120 加权余数表、空位长度罚分 12，空位罚分 4)，利用已经并入 ALIGN 程序(2.0 版)的 E. Meyers 和 W. Miller 算法, ((1989) CABIOS, 4:11-17)确定两个氨基酸序列或核苷酸序列之间的同一性百分数。

额外地或备选地，可以进一步使用本文所述的核酸序列和蛋白质序列作为“查询序列”以针对公共数据库执行检索，以例如鉴定其他家族成员序列或相关序列。

术语“氨基酸变化”和“氨基酸修饰”可互换地使用，是指氨基酸的添加、缺失、取代和其他修饰。可以进行氨基酸的添加、缺失、取代和其他修饰的任意组合，条件是最终的多肽序列具有所需的特性。在一些实施方案中，对抗体的氨基酸取代导致抗体与 Fc 受体的结合降低。为了改变例如 Fc 区结合特征的目的，特别优选非保守氨基酸取代，即用具有不同结构和/或化学性质的另一种氨基酸取代一种氨基酸。氨基酸取代包括用非天然存在的氨基酸或二十种标准氨基酸的天然存在的氨基酸衍生物(例如、4-羟基脯氨酸、3-甲基组氨酸、鸟氨酸、高丝氨酸、5-羟基赖氨酸)的取代。可以使用本领域公知的遗传或化学方法产生氨基酸变化。遗传方法可包括定点诱变、PCR、基因合成等。通过除基因工程化之外的方法(如化学修饰)改变氨基酸侧链基团的方法可能是有用的。本文可使用多种名称来表示相同的氨基酸变化。例如，从 Fc 结构域的 329 位的脯氨酸到甘氨酸的取代可以表示为 329G、G329、G_{329}、P329G Pro329Gly、或简称为“PG”。

术语“保守序列修饰”、“保守序列变化”指未显著影响或改变含有氨基酸序列的抗体或抗体片段的结合特征的氨基酸修饰或变化。这类种保守修饰包括氨基酸取代、添加和缺失。可以通过本领域已知的标准技术，如位点定向诱变和 PCR 介导的诱变向本发明的抗体或抗体片段引入修饰。保守性取代是氨基酸残基由具有相似侧链的氨基酸残基替换的氨基酸取代。已经在本领域中定义了具有相似侧链的氨基酸残基的家族。这些家族包括具有碱性侧链(例如，赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如，天冬氨酸、谷氨酸)、不带电荷极性侧链(例如，甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸)、非极性侧链(例如，丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸)、β-侧链(例如，苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳族侧链(例如，酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)的氨基酸。

术语“药物组合物”指这样的组合物，其以允许包含在其中的活性成分的生物学活性有效的形式存在，并且不包含对施用所述组合物的受试者具有不可接受的毒性的另外的成分。

术语“可药用载体(carrier)”指与活性物质一起施用的稀释剂、佐剂(例如弗氏佐剂(完全和不完全的))、赋形剂、缓冲剂或稳定剂等。

术语“与 BCMA 相关的疾病”是指由 BCMA 增加的表达或活性引起、加重或以其它方式与其相关的任何病症。

用于本文时，“治疗”指减缓、中断、阻滞、缓解、停止、降低、或逆转已存在的症状、病症、病况或疾病的进展或严重性。想要的治疗效果包括但不限于防止疾病出现或复发、减轻症状、减小疾病的任何直接或间接病理学后果、防止转移、降低病情进展速率、改善或缓和疾病状态，以及缓解或改善预后。在一些实施方案中，本发明的抗体分子用来延缓疾病发展或用来减慢疾病的进展。

用于本文时，“预防”包括对疾病或病症或特定疾病或病症的症状的发生或发展的抑制。在一些实施方式中，具有癌症家族病史的受试者是预防性方案的候选。通常，在癌症的背景中，术语“预防”是指在癌症的病征或症状发生前，特别是在具有癌症风险的受试者中于癌症症状发生前的药物施用。

术语“有效量”指本发明的抗体或组合物的这样的量或剂量，其以单一或多次剂量施用患者后，在需要治疗或预防的患者中产生预期效果。有效量可以由作为本领域技术人员的主治医师通过考虑以下多种因素来容易地确定：诸如哺乳动物的物种；体重、年龄和一般健康状况；涉及的具体疾病；疾病的程度或严重性；个体患者的应答；施用的具体抗体；施用模式；施用制剂的生物利用率特征；选择的给药方案；和任何伴随疗法的使用。

“治疗有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段，有效实现所需治疗结果的量。抗体或抗体片段或其组合物的治疗有效量可以根据多种因素如疾病状态、个体的年龄、性别和重量和抗体或抗体部分在个体中激发所需反应的能力而变动。治疗有效量也是这样的一个量，其中抗体或抗体片段或其组合物的任何有毒或有害作用不及治疗有益作用。相对于未治疗的对象，“治疗有效量”优选地抑制可度量参数(例如肿瘤生长率、肿瘤体积等)至少约 20%、更优选地至少约 40%、甚至更优选地至少约 50%、60%或 70%和仍更优选地至少约 80%或 90%。可以在预示人肿瘤中的功效的动物模型系统中评价化合物抑制可度量参数(例如，癌症)的能力。

“预防有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段，有效实现所需预防结果的量。通常，由于预防性剂量在对象中在疾病较早阶段之前或在疾病较早阶段使用，故预防有效量将小于治疗有效量。

在本文中当谈及核酸时使用的术语“载体(vector)”是指能够增殖与其相连的另一个核酸的核酸分子。该术语包括作为自我复制核酸结构的载体以及结合到已经引入其的宿主细胞的基因组中的载体。一些载体能够指导与其有效相连的核酸的表达。这样的载体在本文中被称为“表达载体”。

术语“宿主细胞”指已经向其中引入外源多核苷酸的细胞，包括这类细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“转化的细胞”，这包括原代转化的细胞和从其衍生的后代，而不考虑传代的数目。后代在核酸内容上可能与亲本细胞不完全相同，而是可以包含突变。本文中包括在最初转化的细胞中筛选或选择的具有相同功能或生物学活性的突变体后代。宿主细胞是可以用来产生本发明抗体分子的任何类型的细胞系统，包括真核细胞，例如，哺乳动物细胞、昆虫细胞、酵母细胞；和原核细胞，例如，大肠杆菌细胞。宿主细胞包括培养的细胞，也包括转基因动物、转基因植物或培养的植物组织或动物组织内部的细胞。

“受试者/患者样品”指从患者或受试者得到的细胞、组织或体液的集合。组织或细胞样品的来源可以是实体组织，像来自新鲜的、冷冻的和/或保存的器官或组织样品或活检样品或穿刺样品；血液或任何血液组分；体液，诸如脑脊液、羊膜液(羊水)、腹膜液(腹水)、或间隙液；来自受试者的妊娠或发育任何时间的细胞。组织样品可能包含在自然界中天然不与组织混杂的化合物，诸如防腐剂、抗凝剂、缓冲剂、固定剂、营养物、抗生素、等等。肿瘤样品的例子在本文中包括但不限于肿瘤活检、细针吸出物、支气管灌洗液、胸膜液(胸水)、痰液、尿液、手术标本、循环中的肿瘤细胞、血清、血浆、循环中的血浆蛋白质、腹水、衍生自肿瘤或展现出肿瘤样特性的原代细胞培养物或细胞系，以及保存的肿瘤样品，诸如福尔马林固定的、石蜡包埋的肿瘤样品或冷冻的肿瘤样品。

II. 本发明的特异性结合 BCMA 分子的抗体和其包含突变 Fc 结构域的抗体

本发明提供了以高靶特异性和高亲和性结合 BCMA 的抗体，其包含重链可变区和轻链可变区，其中：

(a) 所述重链可变区包含根据 Kabat 编号的 GSI**V**SSSYYW**T**(SEQ ID NO: 19)所示的 HCDR1、或所述 HCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；SIS**I**AGSTYYNPSLKS(SEQ ID NO: 20)所示的 HCDR2、或所述 HCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 ARDRGDTILDV(SEQ ID NO: 21)所示的 HCDR3、或所述 HCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据 Kabat 编号的 RASQSIS**R**YLN(SEQ ID NO: 28)所示的 LCDR1、或所述 LCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；AASSLQS(SEQ ID NO: 29)所示的 LCDR2、或所述 LCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 QQKYFDIT(SEQ ID NO: 30)所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；

(b) 所述重链可变区包含根据 Kabat 编号的 GSI**V**SSSYYW**T**(SEQ ID NO: 37)所示的 HCDR1、或所述 HCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；SIS**I**AGSTYYNPSLKS(SEQ ID NO: 38)所示的 HCDR2、或所述 HCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 ARDRGDQILDV (SEQ ID NO: 39)所示的 HCDR3、或所述 HCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据 Kabat 编号的 RASQSIS**R**YLN(SEQ ID NO: 46)所示的 LCDR1、或所述 LCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；AASSLQS(SEQ ID NO: 47)所示的 LCDR2、或所述 LCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 QQKYFDIT(SEQ ID NO: 48)所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；

(c) 所述重链可变区包含根据 Kabat 编号的 GTFSNDVIS(SEQ ID NO: 73)所示的 HCDR1、或所述 HCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；VIIPIFGIANYAQKFQG(SEQ ID NO: 74)所示的 HCDR2、或所述 HCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 ARGRGYYSSWLLDI(SEQ ID NO: 75)所示的 HCDR3、或所述 HCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；所述轻

链可变区包含根据 Kabat 编号的 QASQDITNYLN(SEQ ID NO: 82)所示的 LCDR1、或所述 LCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；DASNLET(SEQ ID NO: 83)所示的 LCDR2、或所述 LCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 QQAFDLIT(SEQ ID NO: 84)所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；或

(d) 所述重链可变区包含根据Kabat编号的GTFSNDVIS(SEQ ID NO: 91)所示的HCDR1、或所述 HCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；VIIPIFGIANYAQKFQG(SEQ ID NO: 92)所示的 HCDR2、或所述 HCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 ARGRGYYSSWLHDI(SEQ ID NO: 93)所示的 HCDR3、或所述 HCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据 Kabat 编号的 QASQDITNYLN(SEQ ID NO: 100)所示的 LCDR1、或所述 LCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；DASNLET(SEQ ID NO: 101)所示的 LCDR2、或所述 LCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 QQAFDLIT(SEQ ID NO: 102)所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；

其中所述氨基酸变化是氨基酸的添加、缺失或取代。

在一些实施方案中，本发明的结合 BCMA 分子的抗体结合哺乳动物 BCMA，例如人、食蟹猴、小鼠、大鼠和兔的 BCMA。

在一些实施方案中，本发明的结合 BCMA 分子的抗体包含特异性结合 BCMA 的重链可变区和轻链可变区，其中：

(a) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 27 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 36 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；

(b) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 45 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 54 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；

(c) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 81 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 90 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；或

(d) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 99 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 108 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；

其中所述至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列中的氨基酸变化优选氨基酸取代，更优选氨基酸保守取代，优选地，所述氨基酸变化不发生在 CDR 区中。

在一些实施方案中，本发明的结合 BCMA 分子的抗体是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗体；优选地，其是 IgG1 或 IgG4 抗体；更优选地，其是 IgG1 抗体，例如，人 IgG1 抗体。

在一些实施方案中，本文中所提供的结合 BCMA 分子的抗体包含突变 Fc 结构域，其中根据 EU 编号的 P329 位置处的氨基酸突变为甘氨酸(G)，与未突变的亲本抗体 Fc 结构域的 Fcγ 受体结合相比，突变 Fc 结构域的 Fcγ 受体结合降低; 例如，所述突变 Fc 结构域是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗体的突变 Fc 结构域，优选地，所述突变 Fc 结构域是 IgG1 或 IgG4 抗体的突变 Fc 结构域；更优选地，所述突变 Fc 结构域是 IgG1 抗体的突变 Fc 结构域，例如，所述突变 Fc 结构域是人 IgG1 抗体的突变 Fc 结构域。

包含 P329G 突变 Fc 结构域的结合 BCMA 分子的抗体不能通过与 Fcγ 受体结合来发挥抗体依赖性细胞毒性，也不能发挥抗体依赖的细胞吞噬作用(ADCP)。

在一些实施方案中，本发明的结合 BCMA 分子的抗体具有以下一个或多个特性：

(1)以高亲和力结合 BCMA，例如人 BCMA、食蟹猴 BCMA 和小鼠 BCMA，例如，所述抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段与 BCMA 之间结合的 K_D 是约 10^{-9}M 至约 10^{-12}M，如通过 ForteBio 动力学结合测定法所测量；

(2)特异性地与细胞表面表达的 BCMA 结合；

(3)对表达 BCMA 的细胞具有 ADCC 细胞毒杀伤效应；

(4)对表达 BCMA 的细胞具有 ADCP 杀伤效应；

(5)阻断、抑制表达人 BCMA 的细胞(尤其是多发性骨髓瘤细胞)的生长、和/或杀死所述细胞；和

(6)对表达 BCMA 的肿瘤具有体内抗肿瘤效应，并且无明显毒副效应。

在一些实施方案中，本发明提供了编码以上任何结合 BCMA 分子的抗体或其片段或其任一条链的核酸。在一个实施方案中，提供包含所述核酸的载体。在一个实施方案中，载体是表达载体。在一个实施方案中，提供包含所述核酸或所述载体的宿主细胞。在一个实施方案中，宿主细胞是真核的。在另一个实施方案中，宿主细胞选自酵母细胞、哺乳动物细胞(例如 CHO 细胞或 HEK293 细胞)或适用于制备抗体或其抗原结合片段的其它细胞。在另一个实施方案中，宿主细胞是原核的。

例如，本发明的核酸包含编码本发明的结合 BCMA 分子的抗体的核酸。在一些实施方案中，提供包含所述核酸的一个或多个载体。在一个实施方案中，载体是表达载体，例如真核表达载体。载体包括但不限于病毒、质粒、粘粒、λ 噬菌体或酵母人工染色体(YAC)。在一个实施方案中，载体是 pcDNA3.4 表达载体。

一旦已经制备了用于表达的表达载体或 DNA 序列，则可以将表达载体转染或引入适宜的宿主细胞中。多种技术可以用来实现这个目的，例如，原生质体融合、磷酸钙沉淀、电穿孔、逆转录病毒的转导、病毒转染、基因枪、基于脂质的转染或其他常规技术。在原生质体融合的情况下，将细胞在培养基中培育并且筛选适宜的活性。用于培养所产生的转染细胞和用于回收产生的抗体分子的方法和条件是本领域技术人员已知的并且可以基于本说明书和现有技术已知的方法，根据使用的特定表达载体和哺乳动物宿主细胞变动或优化。

另外，可以通过引入允许选择已转染的宿主细胞的一个或多个标记物，选出已经稳定将 DNA 掺入至其染色体中的细胞。标记物可以例如向营养缺陷型宿主提供原养型、杀生物抗性(例如，抗生素)或重金属(如铜)抗性等。可选择标记基因可以与待表达的 DNA 序列直接连接

或通过共转化引入相同的细胞中。也可能需要额外元件以便最佳合成 mRNA。这些元件可以包括剪接信号，以及转录启动子、增强子和终止信号。

在一个实施方案中，提供了包含本发明多核苷酸的宿主细胞。在一些实施方案中，提供了包含本发明表达载体的宿主细胞。在一些实施方案中，宿主细胞选自酵母细胞、哺乳动物细胞或适用于制备抗体的其它细胞。合适的宿主细胞包括原核微生物，如大肠杆菌。宿主细胞还可以是真核微生物如丝状真菌或酵母，或各种真核细胞，例如昆虫细胞等。也可以将脊椎动物细胞用作宿主。例如，可以使用被改造以适合于悬浮生长的哺乳动物细胞系。有用的哺乳动物宿主细胞系的例子包括 SV40 转化的猴肾 CV1 系(COS-7);人胚肾系(HEK293 或 293F 细胞)、幼仓鼠肾细胞(BHK)、猴肾细胞(CV1)、非洲绿猴肾细胞(VERO-76)、人宫颈癌细胞(HELA)、犬肾细胞(MDCK)、布法罗大鼠肝脏细胞(BRL 3A)、人肺细胞(W138)、人肝脏细胞(HepG2)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO 细胞) 、CHO-S 细胞、NSO 细胞、骨髓瘤细胞系如 Y0、NS0、P3X63 和 Sp2/0 等。适于产生蛋白质的哺乳动物宿主细胞系的综述参见例如 Yazaki 和 Wu，Methods in Molecular Biology，第 248 卷(B.K.C. Lo 编著，Humana Press，Totowa，NJ)，第 255-268 页(2003)。在一个优选的实施方案中，所述宿主细胞是 CHO 细胞或 HEK293 细胞。

在一个实施方案中，本发明提供了制备结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)的方法，其中所述方法包括在适于表达编码所述结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)的核酸的条件下培养包含编码所述结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)的核酸或包含所述核酸的表达载体的宿主细胞，以及任选地分离所述结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)。在某个实施方案中，所述方法还包括从所述宿主细胞(或宿主细胞培养基)回收结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)。

如本文所述制备的本发明的结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)可以通过已知的现有技术如高效液相色谱、离子交换层析、凝胶电泳、亲和层析、大小排阻层析等纯化。用来纯化特定蛋白质的实际条件还取决于净电荷、疏水性、亲水性等因素，并且这些对本领域技术人员是显而易见的。可以通过多种熟知分析方法中的任一种方法确定本发明的结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)的纯度，所述熟知分析方法包括大小排阻层析、凝胶电泳、高效液相色谱等。

可以通过本领域中已知的多种测定法对本文中提供的结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)鉴定、筛选或表征其物理/化学特性和/或生物学活性。一方面，对本发明的结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)测试其抗原结合活性，例如通过已知的方法诸如 FACS、ELISA 或 Western 印迹等来进行。可使用本领域已知方法来测定对 BCMA 的结合，本文中公开了例示性方法。在一些实施方案中，使用 FACS 测定本发明的结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)对细胞表面 BCMA (例如人 BCMA)的结合。

本发明还提供了用于鉴定具有生物学活性的结合 BCMA 分子的抗体(包括 P329G 突变抗体)的测定法。生物学活性可以包括例如 ADCC 作用、CDC 作用等。

供任何上述体外测定法使用的细胞包括天然表达 BCMA 或经改造而表达 BCMA 细胞系。所述经改造而表达 BCMA 细胞系是正常情况下不表达 BCMA 的、将编码 BCMA

的 DNA 转染入细胞之后表达 BCMA 的细胞系。

III. 融合物和缀合物

本发明提供了包含本发明抗体的融合物或缀合物。可以通过将本发明抗体融合或缀合于异源分子而产生融合物或缀合物。

在一些实施方案中，本发明的抗体多肽可以与一个或多个异源分子融合或缀合，其中所述异源分子包括但不限于蛋白/多肽/肽、标记物、药物、和细胞毒性剂。蛋白质、多肽或肽或化学分子与抗体融合或缀合的方法是本领域已知的。参见，例如，US 5,336,603、US 5,622,929 和 EP 367,166。

在一个实施方案中，本发明抗体与异源蛋白或多肽或肽重组融合而形成融合蛋白。在又一实施方案中，本发明的抗体与蛋白分子或非蛋白分子缀合而产生缀合物。

在一些实施方案中，本发明抗体可以以全长抗体或抗体片段的形式与异源分子融合或缀合。

接头可以用于共价连接本发明融合物和/或缀合物中的不同实体。接头包括化学接头或单链肽接头。在一些实施方案中，本发明的抗体通过肽接头融合到其它肽段或蛋白质上。在一些实施方案中，本发明的抗体通过化学接头缀合到其它分子例如标记物或药物分子上。

本发明的肽接头包括由氨基酸残基组成的肽。这样的接头肽通常是柔性的，允许与之连接的抗原结合部分独立地移动。接头肽的长度可以是由本领域技术人员根据实际情况而容易地确定，例如长至少 4-15 个氨基酸，或者更长，例如大约 20-25 个氨基酸。

IV. 用于诊断和检测的方法和组合物

本发明提供了本发明的抗 BCMA 抗体、融合物或缀合物在诊断和检测中的用途。本文中提供的任何抗 BCMA 抗体、融合物或缀合物均可以用于检测生物样品中人 BCMA 的存在。

本文中使用的术语“检测”包括定量或定性检测。示例性的检测方法包括但不限于，免疫组织化学、免疫细胞化学、流式细胞术(例如，FACS)、抗体分子复合的磁珠、ELISA 测定法、PCR-技术(例如，RT-PCR)。在一些实施方案中，生物样品包括体液、细胞或组织。在某些实施方案中，生物样品是血、血清或生物来源的其他液体样品。

在一个实施方案中，提供了抗 BCMA 抗体、融合物或缀合物用于诊断或检测方法。在进一步的方面中，提供了检测生物样品中 BCMA 存在的方法。在一些实施方案中，该方法包括将生物样品在允许抗 BCMA 抗体、融合物或缀合物与 BCMA 结合的条件下接触本文中所述的抗 BCMA 抗体、融合物或缀合物，并且检测抗 BCMA 抗体、融合物或缀合物和 BCMA 之间是否形成了复合物。这样的方法可以是体外或体内方法。

在一个实施方案中，将抗 BCMA 抗体、融合物或缀合物用于选择适宜使用抗 BCMA 抗体治疗的受试者，例如，当 BCMA 是用于患者选择的生物标志物时。可以使用本发明的抗体、融合物或缀合物诊断的示例性病症包括，B 细胞相关病症，例如多发性骨髓瘤。在一些实施方案中，提供了用本发明的抗体、融合物或缀合物对多发性骨髓瘤(MM)患者进行分层的方法，所述方法包括确定所述患者的 B 细胞、优选恶性 B 细胞是否在所述 B 细胞的表面上表达 BCMA 蛋白，其中所述 B 细胞在其表面上表达 BCMA 蛋白，则所述患者将可能响应

并使用以BCMA为靶点的治疗剂(例如抗BCMA抗体)进行治疗。在一些实施方案中，抗BCMA抗体可以与诊断剂或可检测剂缀合。在一些实施方案中，本发明提供用于诊断或检测的试剂盒，其包含本发明的任何抗BCMA抗体、融合物或缀合物。

V. 用于治疗的方法和组合物

本发明提供了治疗B细胞相关病症的方法，包括向所述受试者施用有效量的本发明的抗体或其抗原结合片段、或本发明的融合物或缀合物。

B细胞相关病症是与异常B细胞活性相关的病症，包括但不限于B细胞恶性肿瘤、浆细胞恶性肿瘤、自身免疫疾病。可以使用BCMA抗体治疗的示例性病症包括例如，多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性潜能不确定的B细胞增殖、淋巴瘤样肉芽肿病、移植后淋巴增生病症、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯病、格雷夫斯病、韦格纳肉芽肿、结节性多动脉炎、舍格伦氏综合征、寻常天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、ANCA相关血管炎、古德帕斯丘氏病、川崎病、自身免疫性溶血性贫血和急进性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关的淀粉样变性、或意义未明的单克隆丙种球蛋白病、全身性红斑狼疮、风湿性关节炎。

在一些实施方案中，本发明的抗体、融合物和缀合物用于治疗人类的B细胞相关病症，如B细胞恶性肿瘤，优选地，多发性骨髓瘤(MM)或非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在一些实施方案中，本发明的抗BCMA抗体、融合物和缀合物具有抗肿瘤作用，包括但不限于例如，减少肿瘤体积、减少肿瘤细胞数目、减少肿瘤细胞增殖或减少肿瘤细胞存活。

可以理解，可将本发明的BCMA抗体、融合物和缀合物与其它治疗形式组合施用，用于上述疾病例如肿瘤的治疗。所述其它治疗形式包括治疗剂、放疗、化疗、移植、免疫疗法等。在一些实施方案中，本发明抗体分子、融合物和缀合物与其它治疗剂联合使用。示例性的治疗剂包括细胞因子、生长因子、类固醇、NSAID、DMARD、抗炎剂、化疗剂、放疗剂、治疗性抗体或者其它活性剂和辅助剂，例如抗肿瘤药物。

描述以下实施例以辅助对本发明的理解。不意在且不应当以任何方式将实施例解释成对本发明的保护范围的限制。

实施例

实施例1 BCMA亲和力改善抗体的产生和表达

从国际申请号PCT/CN2019/074419(BCMA抗体相关专利)获得BCMA亲本抗体ADI-34861的重链可变区和轻链可变区序列(分别为SEQ ID NO:9所示的VH、SEQ ID NO:18所示的VL序列)和BCMA亲本抗体ADI-34857的重链可变区和轻链可变区序列(分别为SEQ ID NO:63所示的VH、SEQ ID NO:72所示的VL序列)。

为了获得对BCMA亲和力改善的抗体，本实施例对BCMA亲本抗体ADI-34861和ADI-34857进行了亲和力变体设计和功能测定。

使用标准方案(Silacci等人, (2005), Proteomics 5, 2340-50)，通过噬菌体展示法实施亲本抗体ADI-34861和ADI-34857衍生的亲和力成熟Fab的产生。对亲本抗体ADI-34861，经多轮淘选后，初步获得亲和力成熟抗体ADI-38491(其具有SEQ ID NO:27所示的VH、SEQ ID NO:36所示

的VL序列)和抗体ADI-38497(其具有SEQ ID NO:45所示的VH、SEQ ID NO:54所示的VL序列);对亲本抗体ADI-34857，经多轮淘选后，初步获得亲和力成熟抗体ADI-38481(其具有SEQ ID NO:81所示的VH、SEQ ID NO:90所示的VL序列)和抗体ADI-38484(其具有SEQ ID NO:99所示的VH、SEQ ID NO:108所示的VL序列)

分别将编码抗体 ADI-38491 重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:26)和轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:35)、抗体 ADI-38497 重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:44)和轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:53)、抗体 ADI-38481 重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:80)和轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:89)、抗体 ADI-38484 重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:98)和轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:107)构建至经过改造的含有轻、重链恒定区片段的真核表达载体质粒 pcDNA3.3 (Invitrogen) 上，按照制造商的说明，使用 ExpiCHO 瞬转表达系统 (Thermo Fisher，A29133) 在 CHO-K 细胞中共表达抗体的全长重链和轻链，然后通过蛋白 A 亲和层析进行纯化，获得抗体 ADI-38491、抗体 ADI-38497、抗体 ADI-38481、抗体 ADI-38484。

实施例 2　Fortebio 检测抗体亲和力

利用 Fortebio 公司的 Octet QKe system 仪器，采用抗人抗体 Fc 段的捕获抗体(AHC)生物探针捕获抗体 Fc 段的方法测定抗体亲和力。具体操作如下。

将抗体 ADI-34861、抗体 ADI-38491、抗体 ADI-38497、抗体 ADI-34857、抗体 ADI-38481、抗体 ADI-38484 分别用 PBS 缓冲液稀释至 4μg/ml，流经 AHC 探针(Cat:18-0015，PALL)表面，时间为 120s。使用人、食蟹猴、小鼠 BCMA(60nM)作为流动相，结合时间为 180s，解离时间为 180s。实验完毕，扣除空白对照(PBS 缓冲液)响应值，用软件进行 1：1 Langmuir 结合模式拟合，计算抗原抗体结合的动力学常数。动力学常数如下表 1 所示。

结果表明，与相应的亲本抗体 ADI-34861 相比，突变后的抗体 ADI-38491、抗体 ADI-38497 亲和力显著提高；与相应的亲本抗体 ADI-34857 相比，突变后的抗体 ADI-38481、抗体 ADI-38484 亲和力显著提高。

表 1　各抗体与 BCMA 的结合亲和力

抗体	ForteBio IgG K_D 溶液中人BCMA-IHM (100 nM) [单价]	ForteBio IgG K_D 溶液中人BCMA 单体(100 nM) [单价]	ForteBio IgG K_D 溶液中食蟹猴 BCMA-Fc (100 nM) [Avid]	ForteBio IgG K_D 溶液中小鼠 BCMA-Fc(100 nM) [Avid]
ADI-34861	5.14E-08	1.73E-08	2.11E-09	3.68E-09
ADI-38491	2.62E-09	1.02E-09	1.27E-09	3.04E-09
ADI-38497	1.02E-09	6.21E-10	6.02E-10	5.03E-10
ADI-34857	4.40E-08	3.59E-08	1.47E-09	2.41E-09
ADI-38481	4.96E-10	1.00E-10	8.97E-10	2.44E-09
ADI-38484	5.39E-10	7.94E-11	1.07E-09	8.50E-10

实施例 3 基于细胞的抗体功能测定

为了测试抗体对细胞表面上表达的BCMA的结合亲和力，使用三种细胞(NCI-H929细胞、BCMA-KO-H929细胞和人BCMA CHO-S细胞)进行了测定。NCI-H929细胞(文中也简称为H929细胞)(购自南京科佰生物科技有限公司)是一种细胞表面天然表达BCMA分子的人多发性骨髓瘤细胞系，BCMA-KO-H929细胞是以H929细胞为基础，利用CRISPR-Cas9技术，特异性靶向BCMA基因，使其发生移码突变，进而无法正常表达BCMA分子的细胞系(委托南京金斯瑞生物科技有限公司构建)，人BCMA CHO-S细胞是将外源的人BCMA导入CHO-S细胞制备的。人BCMA CHO-S细胞的制备方法如下：将编码人BCMA (NP_001183.2，SEQ ID NO:109)的序列克隆入pcDNA3.3 (Invitrogen) 载体的多克隆位点，获得了表达人BCMA的表达载体；然后将该表达人BCMA的表达载体导入CHO-S细胞 (ATCC) 进行真核表达，获得了在细胞表面表达人BCMA的CHO-S细胞。

将人 BCMA CHO-S 细胞或 H929 细胞以 1.0×10^5 个细胞/孔接种到 96 孔板，并添加稀释的 10nM 各抗体(抗体 ADI-34861、抗体 ADI-38491、抗体 ADI-38497、抗体 ADI-34857、抗体 ADI-38481、抗体 ADI-38484)。在 4°C孵育 30 分钟后，洗涤细胞，并添加 100 μL APC 标记的山羊抗人 IgG 第二抗体 (Jackson ImmunoResearch Inc，货号：109-136-097，别藻蓝蛋白标记的特异性结合 $F(ab')_2$ 片段的山羊抗人 IgG 第二抗体 $F(ab')_2$ 片段(Allophycocyanin (APC) AffiniPure $F(ab')_2$ Fragment Goat Anti-Human IgG, $F(ab')_2$ fragment specific))，在 4°C孵育 30 分钟。然后洗涤细胞并通过流式细胞术 (Beckman Coulter) 检测各抗体与细胞表面表达的 BCMA 分子的结合。使用 CHO-S 细胞作为阴性对照。

表2. 各抗体与细胞表面表达的BCMA的结合

抗体	CHO-S 细胞 MFI (荧光强度中位值)	人BCMA CHO-S细胞 MFI	人BCMA CHO-S细胞 (FOB，相对于背景的倍数)	人BCMA H929细胞 MFI	人BCMA H929细胞 (FON，相对于阴性的倍数)
ADI-34861	252	1001	4	1397	6
ADI-38491	247	996	4	1098	5
ADI-38497	276	2316	8	5671	26
ADI-34857	304	877	3	2275	10
ADI-38481	270	2622	10	6659	31
ADI-38484	252	2725	11	7718	35

由表2可见，抗体ADI-34861、抗体ADI-38491、抗体ADI-38497均与细胞表面表达的BCMA结合，且抗体ADI-38497对细胞表面上表达的BCMA的结合亲和力显著性提高。抗体ADI-34857、抗体ADI-38481、抗体ADI-38484均与细胞表面表达的BCMA结合，且抗体ADI-38481、ADI-38484对细胞表面上表达的BCMA的结合亲和力显著性提高。

进一步地，将 H929 细胞和 BCMA-KO-H929 细胞以 3.0×10^5 个细胞/孔接种到 96 孔板，

并添加稀释的 ADI-38497 抗体(1 μg/孔)，阴性对照孔不加抗体。在 4℃孵育 30 分钟后，洗涤细胞，并添加 100 μL APC 标记的山羊抗人 IgG 第二抗体(Jackson ImmunoResearch Inc，货号：109-136-097)至所有细胞孔中，在 4℃孵育 30 分钟。然后洗涤细胞并通过流式细胞术检测抗体 ADI-38497 抗体与各细胞表面表达的 BCMA 分子的结合。

由图 1 可见，ADI-38497 抗体仅与表达 BCMA 抗原的 H929 细胞相结合，而与 BCMA 基因敲除的 BCMA-KO-H929 细胞不结合，因此，ADI-38497 抗体能与 BCMA 抗原特异性结合。

实施例 4　ADI-38497 WT 抗体、ADI-38497 PG 抗体、ADI-38484 WT 抗体和 ADI-38484 PG 抗体的制备和抗原结合活性检测

4.1 ADI-38497 WT 抗体、ADI-38497 PG 抗体、ADI-38484 WT 抗体和 ADI-38484 PG 抗体的制备

从US9273141B2专利中获得GSK公司BCMA抗体克隆J6M0轻重链可变区序列，作为对照抗体(GSK IgG)。

采用全基因合成GSK IgG、ADI-38497、ADI-38484抗体轻重链可变区序列，装入含有WT的人源IgG1重链恒定区(SEQ ID NO:110)或含有P329G点突变的人源IgG1重链恒定区(SEQ ID NO:111)和 κ 轻链恒定区(SEQ ID NO:112)的pcDNA3.4表达载体(购自上海伯英)上。将轻重链表达载体按照2:3摩尔比通过PEI共转染到HEK293细胞中，培养5~7天后收集培养基上清。含有抗体的上清培养基通过Protein A柱进行一步纯化，之后用PBS透析。采用NanoDrop仪器读取 280 nm吸光度值检测浓度，并用SDS-PAGE和SEC-HPLC方法检测样品纯度。获得了GSK WT抗体、GSK PG抗体；ADI-38497 WT抗体、ADI-38497 PG抗体；ADI-38484 WT抗体、ADI-38484 PG抗体。

4.2 ADI-38497 PG 抗体的亲和力检测

通过 Biacore T200 测定了 ADI-38497 PG 抗体与不同种属 BCMA 的亲和力，图 2A 显示了采用表面等离子共振法(SPR)测定抗体亲和力的方法示意图。

具体方法如下：将抗人 Fc IgG(Ab97221, Abcam)偶联到 CM5 芯片(29149603, Cytiva)表面后，将 ADI-38497 PG 抗体捕获在芯片表面，通过检测芯片表面抗体与流动相中的 BCMA 抗原之间的结合与解离获得亲和力及动力学常数。测定过程使用 10 倍稀释后的 10×HBS-EP+ (BR-1006-69, Cytiva) 作为实验缓冲液。亲和力检测中的每个循环包括捕获 ADI-38497 PG 抗体、结合一种浓度抗原及芯片再生。将梯度稀释后的抗原(抗原浓度梯度为 1.25-40nM，2 倍稀释)，以 30 μl/分钟的流速流由低浓度到高浓度的顺序流过芯片表面，结合时间 180 s，设定合适的解离时间(900s 或 600s 或 60s)。最后使用 10mM 甘氨酸-HCl, pH 1.5 (BR-1003-54, Cytiva)对芯片进行再生。

数据结果通过 Biacore T200 分析软件(版本号 3.1)，使用 1:1 结合模型进行分析。

图 2B 展示了采用 SPR 测定 ADI-38497 PG 抗体与重组人、食蟹猴、小鼠、大鼠和兔 BCMA 蛋白的代表性亲和力图谱。结果显示，ADI-38497 PG 抗体与上述不同种属来源的 BCMA 蛋白均可结合，其中结合活性的高低顺序依次为人 BCMA>猴 BCMA>小鼠 BCMA>大鼠 BCMA>兔 BCMA。

表 3 ADI-38497 PG 抗体与来自不同种属的 BCMA 蛋白的结合亲和力

抗原	抗体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
人 BCMA	ADI-38497 PG 抗体	2.878E+5	1.756E-5	6.101E-11
食蟹猴 BCMA		3.402E+5	1.025E-5	3.012E-11
小鼠 BCMA		4.920E+5	8.716E-4	1.772E-9
大鼠 BCMA		1.001E+6	8.314E-2	8.306E-8
兔 BCMA		5.830E+4	5.309E-2	9.106E-7

4.3 P329G BCMA 抗体与不同种属来源 BCMA 抗原结合活性检测

首先，制备了表达不同种属来源 BCMA 抗原的 CHO GS 细胞。具体而言，将人、小鼠、食蟹猴源的 BCMA 基因合成并克隆至慢病毒载体中，随后包装含不同种属来源 BCMA 基因的慢病毒，并用此慢病毒感染 CHO GS 细胞，后续经流式细胞术分选，得到表达不同种属来源 BCMA 抗原的 CHO GS 细胞系，即 hBCMA-CHO GS、mBCMA-CHO GS 和 cynoBCMA-CHO GS 细胞。

然后，用 FACS 缓冲液将 ADI-38497 PG 抗体及 GSK 来源的 BCMA 抗体(即，GSK PG IgG 用作 Benchmark)配制成 10 倍梯度稀释的不同浓度抗体溶液，分别与 1E5 个所制备的表达不同种属来源 BCMA 抗原的 CHO GS 细胞 4°C 孵育 30 分钟，用 FACS 缓冲液清洗后，再与 Fcγ 片段特异的 APC-山羊抗人 IgG(Jackson ImmunoResearch, 109-136-098)在 4°C 孵育 30 分钟。采用流式细胞术检测与细胞结合的 P329G 抗体，分析 APC 通道 MFI，以抗体浓度为 X 轴，APC 通道 MFI 为 Y 轴进行绘图并计算结合的 EC50。

图 2C 显示了不同浓度 P329G BCMA 抗体与稳定表达人、食蟹猴及小鼠 BCMA 的 CHO-GS 细胞的结合能力。由图 2C 可见，ADI-38497 PG IgG 抗体能够与细胞表面表达的不同种属 BCMA 结合，而 GSK 来源的 BCMA 抗体(Benchmark)具有较高的种属 BCMA 特异性，其不识别小鼠 BCMA，该结果与 SPR 检测结果一致。

表 4 P329G BCMA 抗体与表达不同种属 BCMA 的 CHO-GS 细胞的结合 EC50 值

	抗体的 EC50(nM)

细胞系	ADI-38497 PG IgG	GSK PG IgG
hBCMA-CHO-GS	1.490	5.002
mBCMA-CHO-GS	1.183	131.9
cynoBCMA-CHO-GS	1.692	10.01

4.4 P329G BCMA 抗体与肿瘤细胞表面 BCMA 抗原结合活性检测

取适量处于对数生长期的肿瘤细胞，FACS 缓冲液洗涤 2 次，加入 ADI-38497 PG 抗体、ADI-38484 PG 抗体及用作 Benchmark 的 GSK PG IgG，对作为染色对照的细胞加入同种型 hIgG1 抗体，4℃染色 30 分钟，洗涤两次，加入 APC-F(ab')$_2$片段的山羊抗人 IgG 抗体，4℃染色 30 分钟，细胞洗涤两次后 FACS 缓冲液重悬，采用流式细胞仪进行检测。

图 2D 显示不同浓度 P329G BCMA 抗体与表达 BCMA 的阳性多发性骨髓瘤细胞系 MM.1s、RPMI8226、U266、H929、L363 及 AMO1(MM.1s 购自南京科佰生物科技有限公司，CBP60239；RPMI8226 购自南京科佰生物科技有限公司，CBP60244；U266 购自武汉普诺赛生命科技有限公司，CL-0510；H929 购自南京科佰生物科技有限公司，CBP60243；L363 南京科佰生物科技有限公司，CBP6024；AMO1 购自南京科佰生物科技有限公司，CBP60242)的结合活性，ADI-38497 PG 抗体、ADI-38484 PG 抗体能够与表达 BCMA 的阳性肿瘤细胞结合并呈现浓度依赖性。在所述表达 BCMA 的阳性肿瘤细胞中，MM.1s 细胞有最高水平 BCMA 表达，RPMI8226、U266 和 H929 细胞以中等水平表达 BCMA，L363、AMO1 细胞以低水平表达 BCMA。

表 5 P329G BCMA 抗体与表达 BCMA 的阳性肿瘤细胞的结合 EC50 值

	抗体的 EC50(nM)		
细胞系名称	ADI-38497 PG IgG	ADI-38484 PG IgG	GSK PG IgG
MM.1s	1.007	1.953	7.535
RPMI8226	2.117	0.428	5.972
U266	1.795	2.789	8.736
H929	~ 1.713	~ 1.548	~ 7.686
L363	5.113	0.9341	10.39
AMO1	2.428	4.250	12.92

实施例 5 ADI-38497 WT 抗体和 ADI-38497 PG 抗体的生物学功能检测

5.1 ADCC 效应功能检测

复苏供者 3 的 PBMC 细胞(Peripheral Blood Mononuclear Cells，外周血单个核细胞)，用含有 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基重悬，并在 37℃稳定 1-2 小时。按照效靶比 25:1 混合 PBMC 和靶细胞，并与不同浓度的 BCMA 抗体进行混合，37℃分别继续培养 4 小时和 24 小时，用 LDH 检测试剂盒(Promega，G1780)检测抗体介导的 PBMC 对靶细胞的杀伤效应，并以抗体浓度为 X 轴，细胞裂解比例为 Y 轴进行绘图和分析。同时收集细胞，用 FACS 缓冲液洗涤 2 次，加入 CD3、CD56、CD16 及 CD107a 抗体，其中 CD107a 抗体需提前加入，与细胞在 37℃共孵育 1 小时。上述细胞抗体混合液于 4℃染色 30 分钟，洗涤两次，FACS 缓冲液重悬，采用流式细胞仪进行检测。

图 3A 显示 ADI-38497 WT 抗体和 ADI-38497 PG 抗体介导 ADCC 杀伤的能力，结果表明，当测试不同的孵育时间(4 小时、24 小时)和使用不同的检测指标(对靶细胞的细胞毒性、对 CD3、CD56、CD16 及 CD107a 表达的影响)，均显示只有 WT 抗体介导了对表达 BCMA 的阳性 H929 肿瘤细胞的 ADCC 细胞毒杀伤效应，而 P329G 突变抗体缺乏诱导 ADCC 效应的能力。

5.2 ADCP 效应功能检测

取对数生长期的 ADCP 报告细胞系(Promega, G9871)与 H929 细胞，按照效靶比 2:1、5:1 混合 ADCP 报告细胞和 H929 靶细胞，并与不同浓度的 BCMA 抗体进行混合，37℃继续培养 20 小时，用萤光素酶检测试剂盒(Promega，E2620)检测抗体介导的依赖靶细胞的报告细胞激活效应，并以抗体浓度为 X 轴，荧光读值变化为 Y 轴进行绘图和分析。

图 3B 显示 ADI-38497 WT 抗体和 ADI-38497 PG 抗体介导 ADCP 杀伤的能力。结果表明，当测试不同的效靶比(2:1 或 5:1)，均显示只有 ADI-38497 WT 抗体介导了对 BCMA 表达阳性 H929 肿瘤细胞的 ADCP 杀伤效应，而 P329G 突变抗体缺乏诱导 ADCP 杀伤效应的能力。

5.3 P329G 突变抗体的抗增殖功能检测

取对数生长期 H929 细胞和 L363 细胞，按一定数量铺于孔板中；并将一部分对数生长期 H929 细胞和 L363 细胞作为靶细胞经丝裂霉素 C 处理，用作阳性对照。随后加入不同浓度的 ADI-38497 PG 抗体进行混合，37℃继续分别培养 48 小时、72 小时及 120 小时，用 CellTiter-Glo (Promega, G9242)检测活细胞比例，以共孵育时间为 X 轴，荧光读值为 Y 轴进行绘图并分析。

图 3C 显示了 ADI-38497 PG 抗体是否具有抑制肿瘤细胞增殖能力，结果表明，测试的不同孵育时间(48 小时、72 小时及 120 小时)与不同 ADI-38497 PG 抗体浓度(5μg/ml、50μg/ml)，均显示 ADI-38497 PG 抗体本身缺乏抑制肿瘤细胞增殖的能力。

实施例 6 ADI-38497 PG 抗体的体内药代动力学研究

6.1 抗体注射及取样

将 BALB/c 小鼠(年龄 4-6 周，体重 15-17g，雌性)分成 3 组，即 ADI-38497 **PG** 抗体，1 mg/kg 抗体组；ADI-38497 **PG** 抗体，10 mg/kg 抗体组；和 ADI-38497 **PG 抗体**，200 mg/kg 抗体组，每组 9 只小鼠；用 1×PBS 将抗体分别稀释至 0.1 mg/mL, 1 mg/mL 和 20 mg/mL，每只小鼠给药体积 10 mL/kg，即抗体给药剂量分别为 1mg/kg，10 mg/mL 和 200 mg/mL；给药方式为静脉注射，给药频率为单次。抗体给药后 5 分钟、30 分钟、2 h、6 h、24 h、48 h、96 h、168 h、336 h 和 504 h 小鼠眼眶后静脉丛采集血样 100 μL，3000 g 离心，吸取上清液用于血药浓度测定。

6.2 ADI-38497 PG 抗体检测

提前一天包被 96 孔酶标板。用包被液(取一包碳酸盐(Thermo, 28382)粉末，溶解于 400 mL 超纯水，定容至 500 mL，混匀即为包被液)将 BCMA 抗原稀释至 1μg/ml，每孔 100 μL，封板膜封板，室温过夜。倒掉包被溶液，在吸水纸上拍干，然后每孔加入 300 μL 洗液，振荡混匀 10 秒，拍干洗液后，重复洗涤 3 次。排枪加入封闭液，每孔 200 μL，封板膜封板，室温孵育 2 h。随后洗板 1 次。将稀释好的标准曲线(由已知浓度的 BCMA 抗体梯度稀释，制备标准曲线(例如，使用已知浓度的 ADI-38497 PG 抗体制备标准曲线)、质量控制样品和待测样本每孔 100 μL，室温孵育 2 h。倒掉预包被溶液，在吸水纸上拍干，然后每孔加入 300 μL 洗液，振荡混匀 10 秒，拍干洗液后，重复洗涤 3 次。重复一次。将山羊抗人 IgG-Fc-HRP 抗体(BETHYL)1:10 万稀释，每孔加入 100 μL，室温避光孵育 1 h。随后洗板 1 次。将 TMB 底物加入到 96 孔酶标板中，每孔 100 μL，室温下避光显色 5 分钟。每孔加入 50 μL ELISA 终止液，震荡 10 秒，30 分钟内读取 OD450 nm 和 OD620 nm 值。

图 4A 和 4B 显示小鼠中 ADI-38497 **PG** 抗体(下文小鼠体内实验中也简称为 PG Ab)药代动力学实验结果。小鼠静脉注射 1 mg/kg、10 mg/kg、200 mg/kg 的 ADI-38497 PG 抗体后，血清中 ADI-38497 PG 抗体暴露量(Cmax 和 AUClast)呈现剂量依赖效应，其他药代动力学参数无明显差异，如表 6 所示，ADI-38497 **PG** 抗体 1 mg/kg：AUC0-inf，Cmax，CL，T1/2 分别为 2480 μg×h/mL，30 ug/ml，0.40 ml/kg/h、145 h；ADI-38497 PG 抗体 10 mg/kg：AUC0-inf，Cmax，CL，T1/2 分别为 24720 μg×h/mL，187 ug/ml，0.32 ml/kg/h、219 h；ADI-38497 PG 抗体 200 mg/kg: AUC0-inf, Cmax, CL, T1/2 分别为 397734 μg×h/mL, 3895 ug/ml, 0.43 ml/kg/h、197 h, ADI-38497 PG 抗体 1 mg/kg 半衰期略短于 ADI-38497 PG 抗体 10 mg/kg 和 200 mg/kg。

表 6 ADI-38497 PG 抗体药代动力学实验结果

组别	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg*h/mL)	AUC_{0-inf_obs} (μg*h/mL)	MRT_{0-inf_obs} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (ml/kg/h)	V_{ss} (ml/kg)
ADI-38497 PG 抗体，1 mg/kg	30	2273	2480	186	145	0.40	75
ADI-38497 PG 抗体，10 mg/kg	187	24720	30837	305	219	0.32	99
ADI-38497 PG 抗体，200 mg/kg	3895	397734	460828	229	197	0.43	100

实施例 7　ADI-38497 PG 抗体体内抗肿瘤效应

进行了小鼠肿瘤接种及处理。具体地，用 1×PBS 重悬 H929 细胞，制备成细胞浓度为 5×10^6 个/mL 细胞悬液。NOG 小鼠(年龄 4-6 周，体重 15-17g，雌性)右侧背部剃毛，皮下注射 H929 细胞悬液，注射体积 0.2 mL/只，即接种量为 1×10^6 个细胞/只小鼠。肿瘤细胞接种后 7 天，将小鼠肿瘤体积在 50.82~104.36 mm^3 的小鼠分组，分别为 PBS 载剂组、ADI-38497 PG 抗体组(文中也简称为“PG Ab 组”)，每组 7 只小鼠。分组完成后，于第 7 日进行抗体给药，每只小鼠给药体积 10 mL/kg，给药频率为每周 1 次，给药方式为腹腔注射。每周 2 次监测小鼠体重、肿瘤组织最大长轴(L)和最大宽轴(W)。

图 5A 显示在皮下接种人 BCMA 表达阳性 H929 肿瘤细胞的免疫缺陷荷瘤小鼠中 ADI-38497 PG 抗体的治疗效应。结果显示，在高表达 BCMA 的 H929 肿瘤模型中，施用 PG 抗体产生显著的抗肿瘤效应。

图 5B 显示了该实验中小鼠的体重变化。结果显示，在高表达 BCMA 的 H929 肿瘤模型中，施用 PG 抗体后，小鼠体重无显著性变化。

因此，ADI-38497 PG 抗体具有显著的抗 BCMA 高表达肿瘤效应，并且无明显毒副效应。

实施例 8　ADI-38497 PG 抗体在体内抗系统性肿瘤效应研究

首先，制备了 H929-luc 细胞。具体而言，用 H929 细胞(购自南京科佰生物科技有限公司)包装含 GFP-萤光素酶基因的慢病毒，并用获得的慢病毒感染 H929 细胞，后续经流式细胞术分选，得到 GFP 和萤光素酶双表达的 H929-luc 细胞系。

然后，用 1×PBS 重悬 H929-luc 细胞，制备成细胞浓度为 25×10^6 个/mL 细胞悬液。NOG

小鼠(年龄 4-6 周，体重 15-17g，雌性)尾静脉注射 H929-luc 细胞悬液，注射体积 0.2 mL/只。肿瘤细胞接种后 14 天，腹腔注射底物 D-Luciferin(15 mg/mL)，注射体积为 10 mL/kg/只小鼠，底物注射 10 分钟后用 IVIS spectrum 成像分析。将荧光信号在 1.17×10^7~1.43×10^8 photons/sec 的小鼠分组，分别为载剂组、PG Ab，0.3 mg/kg 组、PG Ab，3 mg/kg 组，每组 6-7 只小鼠。分别配置浓度为 0.03 mg/mL 和 0.3 mg/mL 的抗体，分组完成后，于第 14 日开始进行抗体给药，每只小鼠给药体积 10 mL/kg，给药频率为每周 1 次，给药方式为腹腔注射。

图 6A 显示在尾静脉接种人 H929-luc 肿瘤细胞的免疫缺陷荷瘤小鼠中不同剂量 PG 抗体抗肿瘤药效。结果显示，在系统性肿瘤模型中，PG 抗体在给药后 1 周左右开始产生抗肿瘤药效，并呈现剂量依赖性；药效维持 2 周后逐渐减弱。

图 6B 显示上述实验中小鼠体重变化。结果显示，治疗期间各处理组小鼠体重平稳上升，提示 PG 抗体处理未诱导明显毒性。

实施例 9　ADI-38497 PG 抗体的体内毒理研究

进行了小鼠肿瘤接种及处理。具体地，用 1×PBS 重悬 H929 细胞，制备成细胞浓度为 5×10^6 个/mL 细胞悬液。NOG 小鼠(年龄 4-6 周，体重 15-17g，雌性)右侧背部剃毛，皮下注射 5×10^6 个/mL 的 H929 细胞悬液，注射体积 0.2 mL/只。肿瘤细胞接种后 6 天，将小鼠肿瘤体积在 38.49~104.77 mm^3 的小鼠分组，如表 7 所示，分别为未荷瘤的载剂组、荷瘤的载剂组、PG Ab 组，每组 24 只小鼠。配置浓度为 1 mg/mL 的抗体，分组完成后，抗体给药，每只小鼠给药体积 10 mL/kg，给药频率为每周 1 次，给药次数 3 次，给药方式为腹腔注射。每周 2 次监测小鼠体重、肿瘤组织最大长轴(L)和最大宽轴(W)。第 1 次抗体给药前、第 3 次抗体给药前及实验终点取外周血，每组 4 只小鼠，用于血液学和血生化检测。

表 7　各组的处理和给药剂量

组别	细胞系	处理	浓度
1	无肿瘤负荷	载剂	N/A
2	H929	载剂	N/A
3	H929	PG 抗体	10 mg/kg (QW×3)

图 7A 显示在皮下接种人 H929 肿瘤细胞的免疫缺陷荷瘤小鼠中 PG 抗体的治疗效应。结果显示，PG 抗体具有抗肿瘤效应。

图 7B 显示本实验中小鼠体重变化。结果显示，PG 抗体治疗期间体重相较对照小鼠无明显变化，提示 PG 抗体未诱导明显毒性反应。

图 7C 和图 7D 显示上述实验中小鼠血液学和血生化检测结果。结果显示，PG 抗体治疗期间小鼠血液学和血生化指标较对照小鼠无明显变化，表明 PG 抗体治疗未产生毒性反应。

以上描述了本发明的示例性实施方案，本领域技术人员应当理解的是，这些公开内容仅是示例性的，在本发明的范围内可以进行各种其它替换、适应和修改。因此，本发明不限于文中列举的具体实施方案。

示例性序列

序列号 (SEQ ID NO:)	描述	氨基酸序列 / 核苷酸序列
1	ADI-34861 亲本抗体 VH CDR1	GSISSSSYYWG
2	ADI-34861 亲本抗体 VH CDR2	SISYSGSTYYNPSLKS
3	ADI-34861 亲本抗体 VH CDR3	ARDRGDTILDV
4	ADI-34861 亲本抗体 VH FR1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG
5	ADI-34861 亲本抗体 VH FR2	WIRQPPGKGLEWIG
6	ADI-34861 亲本抗体 VH FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
7	ADI-34861 亲本抗体 VH FR4	WGQGTMVTVSS
8	ADI-34861 亲本抗体 VH DNA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTGGAGACACCATACTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
9	ADI-34861 亲本抗体 VH 氨基酸	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGDTILDVWGQGTMVTVSS
10	ADI-34861 亲本抗体 VL CDR1	RASQSISRYLN
11	ADI-34861 亲本抗体 VL CDR2	AASSLQS
12	ADI-34861 亲本抗体 VL CDR3	QQKYFDIT
13	ADI-34861 亲本抗体 VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
14	ADI-34861 亲本抗体 VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
15	ADI-34861 亲本抗体 VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
16	ADI-34861 亲本抗体 VL FR4	FGGGTKVEIK
17	ADI-34861 亲本抗体 VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATC

		TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTACTACTGTCAGCAAAAATACTTCGACATCACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA
18	ADI-34861 亲本抗体 VL 氨基酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKYFDITFGGGTKVEIK
19	ADI-38491 抗体 VH CDR1	GSIVSSSYYWT
20	ADI-38491 抗体 VH CDR2	SISIAGSTYYNPSLKS
21	ADI-38491 抗体 VH CDR3	ARDRGDTILDV
22	ADI-38491 VH FR1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG
23	ADI-38491 抗体 VH FR2	WIRQPPGKGLEWIG
24	ADI-38491 抗体 VH FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
25	ADI-38491 抗体 VH FR4	WGQGTMVTVSS
26	ADI-38491 抗体 VH DNA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA CCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCGTCAGTAGTAGTT ACTACTGGACCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAT TGGGAGTATCTCCATAGCAGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGA GTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG CTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATCGTGGAGACACCATACTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCAC CGTCTCCTCA
27	ADI-38491 抗体 VH 氨基酸	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIVSSSYYWTWIRQPPGKGLEWIGSIS IAGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGDTILD VWGQGTMVTVSS
28	ADI-38491 抗体 VL CDR1	RASQSISRYLN
29	ADI-38491 抗体 VL CDR2	AASSLQS
30	ADI-38491 抗体 VL CDR3	QQKYFDIT
31	ADI-38491 抗体 VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
32	ADI-38491 抗体 VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
33	ADI-38491 抗体 VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
34	ADI-38491 抗体 VL FR4	FGGGTKVEIK
35	ADI-38491 抗体 VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGATATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTACTACTGTCAGCAAAAATACTTCGACATCACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA
36	ADI-38491 抗体 VL 氨基酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKYFDITFGGGTKVEIK
37	ADI-38497 抗体 VH CDR1	GSIVSSSYYWT
38	ADI-38497 抗体 VH CDR2	SISIAGSTYYNPSLKS
39	ADI-38497 抗体	ARDRGDQILDV

	VH CDR3	
40	ADI-38497 抗体 VH FR1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG
41	ADI-38497 抗体 VH FR2	WIRQPPGKGLEWIG
42	ADI-38497 抗体 VH FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
43	ADI-38497 抗体 VH FR4	WSQGTMVTVSS
44	ADI-38497 抗体 VH DNA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA CCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCGTCAGTAGTAGTT ACTACTGGACCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAT TGGGAGTATCTCCATAGCAGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGA GTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG CTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATCGTGGAGACCAGATTCTAGACGTATGGAGTCAGGGTACAATGGTCAC CGTCTCCTCA
45	ADI-38497 抗体 VH 氨基酸	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIVSSSYYWTWIRQPPGKGLEWIGSIS IAGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGDQILD VWSQGTMVTVSS
46	ADI-38497 抗体 VL CDR1	RASQSISRYLN
47	ADI-38497 抗体 VL CDR2	AASSLQS
48	ADI-38497 抗体 VL CDR3	QQKYFDIT
49	ADI-38497 抗体 VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
50	ADI-38497 抗体 VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
51	ADI-38497 抗体 VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
52	ADI-38497 抗体 VL FR4	FGGGTKVEIK
53	ADI-38497 抗体 VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGATATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTACTACTGTCAGCAAAAATACTTCGACATCACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA
54	ADI-38497 抗体 VL 氨基酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKYFDITFGGGTKVEIK
55	ADI-34857 亲本抗体 VH CDR1	GTFSNYAIS
56	ADI-34857 亲本抗体 VH CDR2	GIIPIFGTANYAQKFQG
57	ADI-34857 亲本抗体 VH CDR3	ARGRGYYSSWLFDI
58	ADI-34857 亲本抗体 VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
59	ADI-34857 亲本抗体 VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
60	ADI-34857 亲本抗体 VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
61	ADI-34857 亲本抗体 VH FR4	WGQGTMVTVSS
62	ADI-34857 亲本抗体	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCT

	VH DNA	CGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACTATGCT ATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAG GGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGC TGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGG CAGGGGATACTACTCAAGCTGGCTATTCGACATATGGGGTCAGGGTACA ATGGTCACCGTCTCCTCA
63	ADI-34857 亲本抗体 VH 氨基酸	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRGYY SSWLFDIWGQGTMVTVSS
64	ADI-34857 亲本抗体 VL CDR1	QASQDITNYLN
65	ADI-34857 亲本抗体 VL CDR2	DASNLET
66	ADI-34857 亲本抗体 VL CDR3	QQAFDLIT
67	ADI-34857 亲本抗体 VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
68	ADI-34857 亲本抗体 VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
69	ADI-34857 亲本抗体 VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC
70	ADI-34857 亲本抗体 VL FR4	FGGGTKVEIK
71	ADI-34857 亲本抗体 VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGA TGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGA TCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATAT TGCAACATATTACTGTCAGCAGGCCTTCGACCTCATCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
72	ADI-34857 亲本抗体 VL 氨基酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQAFDLITFGGGTKVEIK
73	ADI-38481 抗体 VH CDR1	GTFSNDVIS
74	ADI-38481 抗体 VH CDR2	VIIPIFGIANYAQKFQG
75	ADI-38481 抗体 VH CDR3	ARGRGYYSSWLLDI
76	ADI-38481 抗体 VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
77	ADI-38481 抗体 VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
78	ADI-38481 抗体 VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
79	ADI-38481 抗体 VH FR4	WGQGTMVTVSS
80	ADI-38481 抗体 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCT CGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACGACGTC ATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAG TCATCATCCCTATCTTCGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGC TGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGG CAGGGGATACTACTCAAGCTGGCTTTTGGACATATGGGGTCAGGGTACA ATGGTCACCGTCTCCTCA
81	ADI-38481 抗体 VH 氨基酸	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNDVISWVRQAPGQGLEWMGV IIPIFGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRGYY SSWLLDIWGQGTMVTVSS

82	ADI-38481 抗体 VL CDR1	QASQDITNYLN
83	ADI-38481 抗体 VL CDR2	DASNLET
84	ADI-38481 抗体 VL CDR3	QQAFDLIT
85	ADI-38481 抗体 VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
86	ADI-38481 抗体 VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
87	ADI-38481 抗体 VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC
88	ADI-38481 抗体 VL FR4	FGGGTKVEIK
89	ADI-38481 抗体 VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGA TGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGA TCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATAT TGCAACATATTACTGTCAGCAGGCCTTCGACCTCATCACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
90	ADI-38481 抗体 VL 氨基酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQAFDLITFGGGTKVEIK
91	ADI-38484 抗体 VH CDR1	GTFSNDVIS
92	ADI-38484 抗体 VH CDR2	VIIPIFGIANYAQKFQG
93	ADI-38484 抗体 VH CDR3	ARGRGYYSSWLHDI
94	ADI-38484 抗体 VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
95	ADI-38484 抗体 VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
96	ADI-38484 抗体 VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
97	ADI-38484 抗体 VH FR4	WGQGTMVTVSS
98	ADI-38484 抗体 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCT CGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACGACGTC ATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAG TCATCATCCCTATCTTCGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGC TGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGG CAGGGGATACTACTCAAGCTGGCTGCATGACATATGGGGTCAGGGTACA ATGGTCACCGTCTCCTCA
99	ADI-38484 抗体 VH 氨基酸	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNDVISWVRQAPGQGLEWMGV IIPIFGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRGYY SSWLHDIWGQGTMVTVSS
100	ADI-38484 抗体 VL CDR1	QASQDITNYLN
101	ADI-38484 抗体 VL CDR2	DASNLET
102	ADI-38484 抗体 VL CDR3	QQAFDLIT
103	ADI-38484 抗体 VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
104	ADI-38484 抗体 VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY

105	ADI-38484 抗体 VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC
106	ADI-38484 抗体 VL FR4	FGGGTKVEIK
107	ADI-38484 抗体 VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGA TGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGA TCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATAT TGCAACATATTACTGTCAGCAGGCCTTCGACCTCATCACTTTCGGCGGAG GGACCAAGGTGGAGATCAAA
108	ADI-38484 抗体 VL 氨基酸	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAS NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQAFDLITFGGGTKVEIK
109	人 BCMA 编码序列	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKG TNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLE KSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDHCFPLPAMEEGATILVTT KTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
110	WT IgG1 重链恒定区氨基酸序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	P329G IgG1 重链恒定区氨基酸序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
112	κ 轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC

权 利 要 求

1. 特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段，其包含

(a) SEQ ID NO: 27 所示的重链可变区氨基酸序列中的 3 个 CDR 和 SEQ ID NO: 36 所示的轻链可变区氨基酸序列中的 3 个 CDR；或者与所述 6 个 CDR 区具有单个 CDR 或者多个 CDR 不超过每个 CDR 区 2 个或 1 个氨基酸变化的变体；

(b) SEQ ID NO: 45 所示的重链可变区氨基酸序列中的 3 个 CDR 和 SEQ ID NO: 54 所示的轻链可变区氨基酸序列中的 3 个 CDR；或者与所述 6 个 CDR 区具有单个 CDR 或者多个 CDR 不超过每个 CDR 区 2 个或 1 个氨基酸变化的变体；

(c) SEQ ID NO: 81 所示的重链可变区氨基酸序列中的 3 个 CDR 和 SEQ ID NO: 90 所示的轻链可变区氨基酸序列中的 3 个 CDR；或者与所述 6 个 CDR 区具有单个 CDR 或者多个 CDR 不超过每个 CDR 区 2 个或 1 个氨基酸变化的变体；或

(d) SEQ ID NO: 99 所示的重链可变区氨基酸序列中的 3 个 CDR 和 SEQ ID NO: 108 所示的轻链可变区氨基酸序列中的 3 个 CDR；或者与所述 6 个 CDR 区具有单个 CDR 或者多个 CDR 不超过每个 CDR 区 2 个或 1 个氨基酸变化的变体；

其中所述氨基酸变化是氨基酸的添加、缺失或取代。

2. 特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段，其包含重链可变区和轻链可变区，其中：

(a) 所述重链可变区包含根据 Kabat 编号的 GSI**V**SSSYYW**T**（SEQ ID NO: 19）所示的 HCDR1、或所述 HCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；SI**SIA**GSTYYNPSLKS（SEQ ID NO: 20）所示的 HCDR2、或所述 HCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 ARDRGDTILDV（SEQ ID NO: 21）所示的 HCDR3、或所述 HCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据 Kabat 编号的 RASQSIS**R**YLN（SEQ ID NO: 28）所示的 LCDR1、或所述 LCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；AASSLQS（SEQ ID NO: 29）所示的 LCDR2、或所述 LCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 QQKYFDIT（SEQ ID NO: 30）所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；

(b) 所述重链可变区包含根据 Kabat 编号的 GSI**V**SSSYYW**T**（SEQ ID NO: 37）所示的 HCDR1、或所述 HCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；SI**SIA**GSTYYNPSLKS（SEQ ID NO: 38）所示的 HCDR2、或所述 HCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 ARDRGDQILDV（SEQ ID NO: 39）所示的 HCDR3、

或所述 HCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据 Kabat 编号的 RASQSIS**R**YLN（SEQ ID NO: 46）所示的 LCDR1、或所述 LCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；AASSLQS（SEQ ID NO: 47）所示的 LCDR2、或所述 LCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 QQKYFDIT（SEQ ID NO: 48）所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；

(c) 所述重链可变区包含根据 Kabat 编号的 GTFSNDVIS（SEQ ID NO: 73）所示的 HCDR1、或所述 HCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；VIIPIFGIANYAQKFQG（SEQ ID NO: 74）所示的 HCDR2、或所述 HCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 ARGRGYYSSWLLDI（SEQ ID NO: 75）所示的 HCDR3、或所述 HCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据 Kabat 编号的 QASQDITNYLN（SEQ ID NO: 82）所示的 LCDR1、或所述 LCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；DASNLET（SEQ ID NO: 83）所示的 LCDR2、或所述 LCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 QQAFDLIT（SEQ ID NO: 84）所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；或

(d) 所述重链可变区包含根据 Kabat 编号的 GTFSNDVIS（SEQ ID NO: 91）所示的 HCDR1、或所述 HCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；VIIPIFGIANYAQKFQG（SEQ ID NO: 92）所示的 HCDR2、或所述 HCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 ARGRGYYSSWLHDI（SEQ ID NO: 93）所示的 HCDR3、或所述 HCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；所述轻链可变区包含根据 Kabat 编号的 QASQDITNYLN（SEQ ID NO: 100）所示的 LCDR1、或所述 LCDR1 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；DASNLET（SEQ ID NO: 101）所示的 LCDR2、或所述 LCDR2 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；和 QQAFDLIT（SEQ ID NO: 102）所示的 LCDR3、或所述 LCDR3 的不超过 2 个氨基酸变化或不超过 1 个氨基酸变化的变体；

其中所述氨基酸变化是氨基酸的添加、缺失或取代。

3. 根据权利要求 2 所述的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段，其包含重链可变区和轻链可变区，其中

(a) 所述重链可变区包含 GSI**V**SSSYYW**T**（SEQ ID NO: 19）所示的 HCDR1；SI**SIA**GSTYYNPSLKS（SEQ ID NO: 20）所示的 HCDR2；和 ARDRGDTILDV（SEQ ID NO: 21）所示的 HCDR3；所述轻链可变区包含 RASQSIS**R**YLN（SEQ ID NO: 28）所示的 LCDR1；AASSLQS（SEQ ID NO: 29）所示的 LCDR2；和 QQKYFDIT（SEQ ID NO: 30）所示的 LCDR3；

(b) 所述重链可变区包含 GSI**V**SSSYYW**T**（SEQ ID NO: 37）所示的 HCDR1；SI**SIA**GSTYYNPSLKS（SEQ ID NO: 38）所示的 HCDR2；和 ARDRGDQILDV（SEQ ID NO: 39）所示的 HCDR3；所述轻链可变区包含 RASQSIS**R**YLN（SEQ ID NO: 46）所示的 LCDR1；

AASSLQS（SEQ ID NO: 47）所示的 LCDR2；和 QQKYFDIT（SEQ ID NO: 48）所示的 LCDR3;

(c) 所述重链可变区包含 GTFSNDVIS（SEQ ID NO: 73）所示的 HCDR1；VIIPIFGIANYAQKFQG（SEQ ID NO: 74）所示的 HCDR2；和 ARGRGYYSSWLLDI（SEQ ID NO: 75）所示的 HCDR3；所述轻链可变区包含 QASQDITNYLN（SEQ ID NO: 82）所示的 LCDR1；DASNLET（SEQ ID NO: 83）所示的 LCDR2；和 QQAFDLIT（SEQ ID NO: 84）所示的 LCDR3；或

(d) 所述重链可变区包含 GTFSNDVIS（SEQ ID NO: 91）所示的 HCDR1；VIIPIFGIANYAQKFQG（SEQ ID NO: 92）所示的 HCDR2；和 ARGRGYYSSWLHDI（SEQ ID NO: 93）所示的 HCDR3；所述轻链可变区包含 QASQDITNYLN（SEQ ID NO: 100）所示的 LCDR1；DASNLET（SEQ ID NO: 101）所示的 LCDR2；和 QQAFDLIT（SEQ ID NO: 102）所示的 LCDR3。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段，其包含重链可变区和轻链可变区，其中

(a) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 27 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 36 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；

(b) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 45 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 54 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列;

(c) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 81 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 90 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；或

(d) 重链可变区包含 SEQ ID NO: 99 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列，且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 108 的序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列。

5. 根据权利要 4 所述的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段，其包含重链可变区和轻链可变区，其中，所述抗体或抗原结合片段包含

(a) SEQ ID NO: 27 所示的重链可变区和 SEQ ID NO: 36 所示的轻链可变区；

(b) SEQ ID NO: 45 所示的重链可变区和 SEQ ID NO: 54 所示的轻链可变区；

(c) SEQ ID NO: 81 所示的重链可变区和 SEQ ID NO: 90 所示的轻链可变区； 或

(d) SEQ ID NO: 99 所示的重链可变区和 SEQ ID NO: 108 所示的轻链可变区。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段，其是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗体；任选地，其是 IgG1 或 IgG4 抗体；任选地，其是 IgG1 抗体。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段，其中所述抗原结合片段是 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、单链 Fv、单链 Fab 或双体抗体(diabody)。

8. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段，其还包含突变 Fc 结构域，其中根据 EU 编号的 P329 位置处的氨基酸突变为甘氨酸(G)，与未突变的亲本抗体 Fc 结构域的 Fcγ 受体结合相比，突变 Fc 结构域的 Fcγ 受体结合降低; 例如，所述突变 Fc 结构域是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗体的突变 Fc 结构域，优选地，所述突变 Fc 结构域是 IgG1 或 IgG4 抗体的突变 Fc 结构域；更优选地，所述突变 Fc 结构域是 IgG1 抗体的突变 Fc 结构域；

例如，所述抗体或抗原结合片段包含 SEQ ID NO:111 所示的重链恒定区序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列且其中根据 EU 编号的 P329 位置处的氨基酸突变为 G;

例如，所述抗体或抗原结合片段包含 SEQ ID NO: 111 所示的重链恒定区序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列且其中根据 EU 编号的 P329 位置处的氨基酸突变为 G; 和 SEQ ID NO: 112 所示的轻链恒定区序列或与其具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同一性的序列；

例如，所述抗体或抗原结合片段包含 SEQ ID NO: 111 所示的重链恒定区序列和 SEQ ID NO: 112 所示的轻链恒定区序列。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的特异性结合 BCMA 的抗体或抗原结合片段，其具有以下一个或多个特性：

（1）以高亲和力结合 BCMA，例如人 BCMA、食蟹猴 BCMA 和小鼠 BCMA，例如，所述抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段与 BCMA 之间结合的 K_D 是约 10^{-9}M 至约 10^{-12}M，如通过 ForteBio 动力学结合测定法所测量；

（2）特异性地与细胞表面表达的 BCMA 结合；

（3）对表达 BCMA 的细胞具有 ADCC 细胞毒杀伤效应；

（4）对表达 BCMA 的细胞具有 ADCP 杀伤效应；

（5）阻断、抑制表达人 BCMA 的细胞(尤其是多发性骨髓瘤细胞)的生长、和/或杀死所述细胞；和

（6）对表达 BCMA 的肿瘤具有体内抗肿瘤效应，并且无明显毒副效应。

10. 分离的核酸，其编码权利要求 1 至 9 中任一项的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段。

11. 包含权利要求 10 的核酸的载体，优选地所述载体是表达载体。

12. 包含权利要求 10 的核酸或权利要求 11 的载体的宿主细胞，优选地，所述宿主细胞是原核的或真核的，更优选的选自大肠杆菌细胞、酵母细胞、哺乳动物细胞或适用于制备抗体或其抗原结合片段的其它细胞，最优选地，所述宿主细胞是 HEK293 细胞或 CHO 细胞。

13. 制备权利要求 1 至 9 中任一项的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段的方法，所述方法包括在适于表达编码权利要求 1 至 9 中任一项的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段的核酸的条件下培养权利要求 12 的宿主细胞，任选地分离所述抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段，任选地所述方法还包括从所述宿主细胞回收所述抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段。

14. 包含权利要求 1 至 9 中任一项的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段的缀合物、融合物或双特异性抗体。

15. 药物组合物，其包含权利要求 1 至 9 中任一项的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段、或权利要求 14 的缀合物、融合物或双特异性抗体，以及任选地可药用载体。

16. 权利要求 1 至 9 中任一项的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段、权利要求 14 的缀合物、融合物或双特异性抗体、或权利要求 15 的药物组合物的用途，用于制备在受试者中预防或治疗 B 细胞相关疾病的药物，例如，所述 B 细胞相关病症选自：B 细胞恶性肿瘤、浆细胞恶性肿瘤、自身免疫疾病，优选地选自：多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性潜能不确定的 B 细胞增殖、淋巴瘤样肉芽肿病、移植后淋巴增生病症、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯病、格雷夫斯病、韦格纳肉芽肿、结节性多动脉炎、舍格伦氏综合征、寻常天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、ANCA 相关血管炎、古德帕斯丘氏病、川崎病、自身免疫性溶血性贫血和急进性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关的淀粉样变性、或意义未明的单克隆丙种球蛋白病，优选地，所述 B 细胞相关病况是 B 细胞恶性肿瘤，更优选地，多发性骨髓瘤(MM)或非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

17. 检测样品中 BCMA 的试剂盒，所述试剂盒包含权利要求 1 至 9 中任一项的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段，用于实施以下步骤：

(a) 将样品与权利要求 1 至 9 中任一项的抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段接触；和

(b) 检测所述抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段和 BCMA 间的复合物的形成；任选地，所述抗 BCMA 抗体或其抗原结合片段是被可检测地标记的。

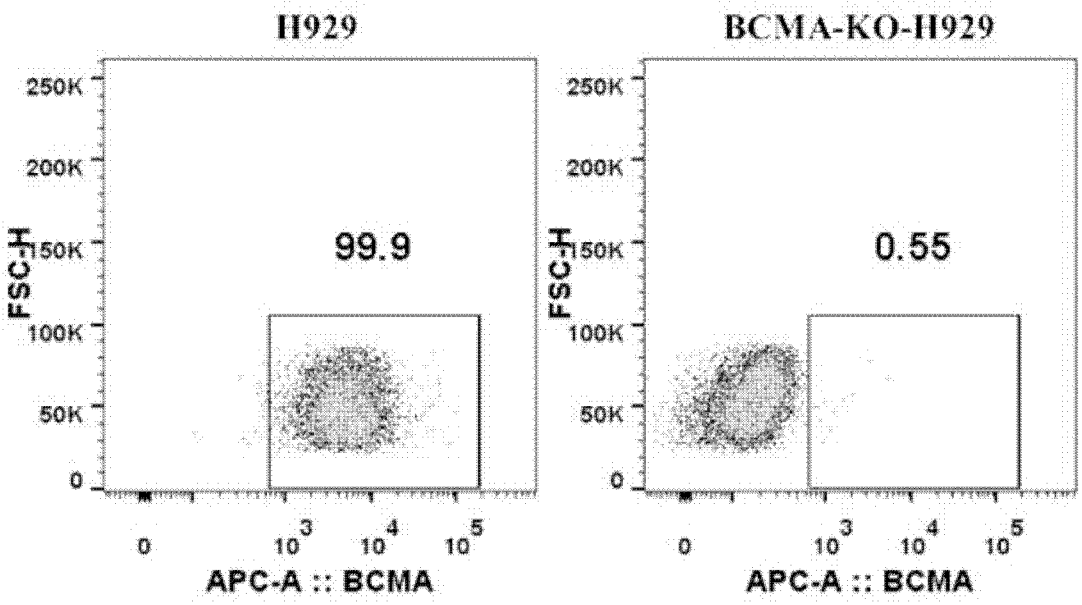

H929
BCMA-KO-H929
250K
200K
150K
100K
50K
0
FSC-H
99.9
0.55
0
10^3
10^4
10^5
APC-A :: BCMA

图 1

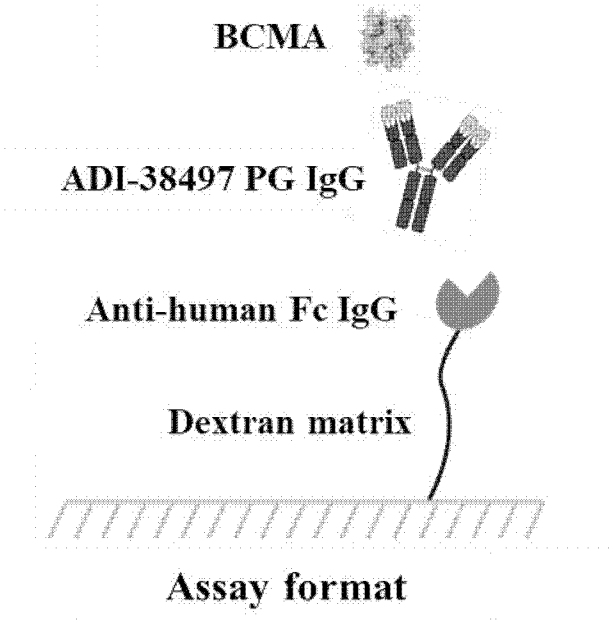

BCMA
ADI-38497 PG IgG
Anti-human Fc IgG
Dextran matrix
Assay format

图 2A

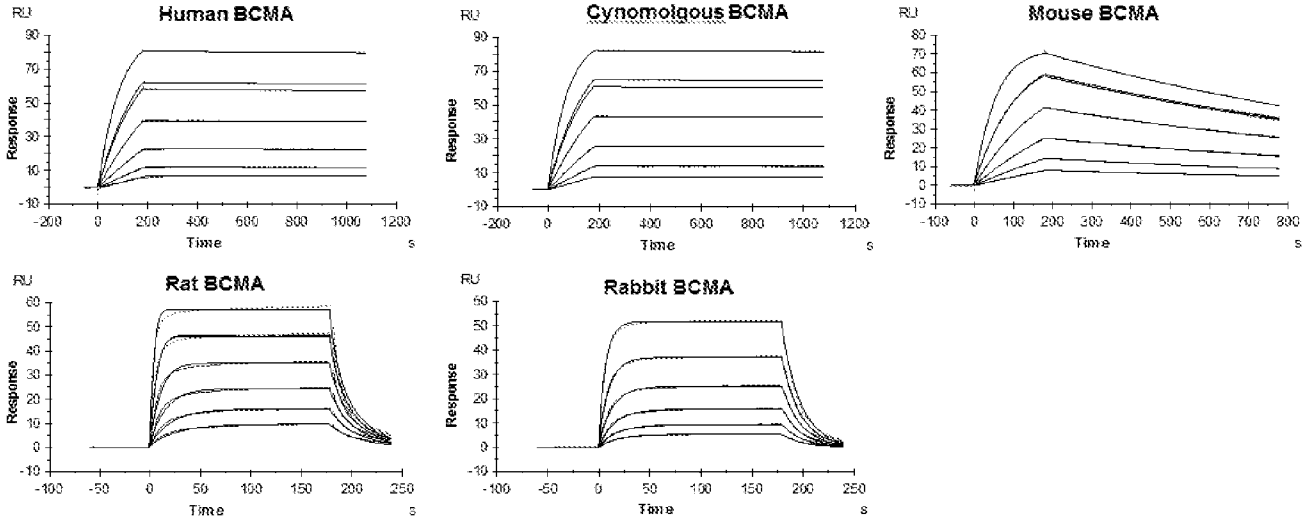

Human BCMA
Cynomolgous BCMA
Mouse BCMA
Rat BCMA
Rabbit BCMA
RU
Response
Time
s

图 2B

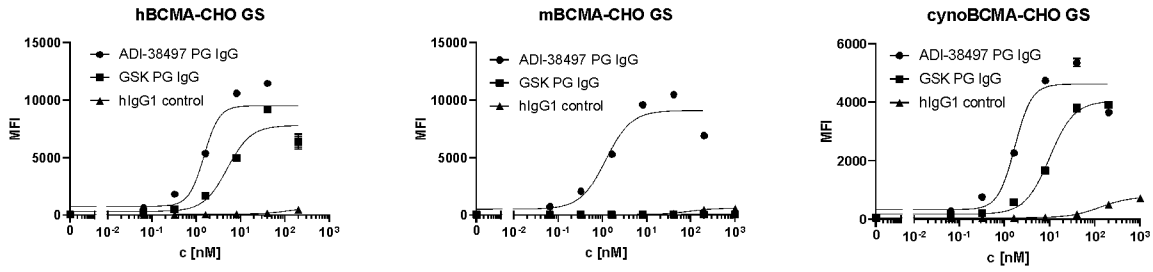

hBCMA-CHO GS
mBCMA-CHO GS
cynoBCMA-CHO GS
ADI-38497 PG IgG
GSK PG IgG
hIgG1 control
MFI
c [nM]

图 2C

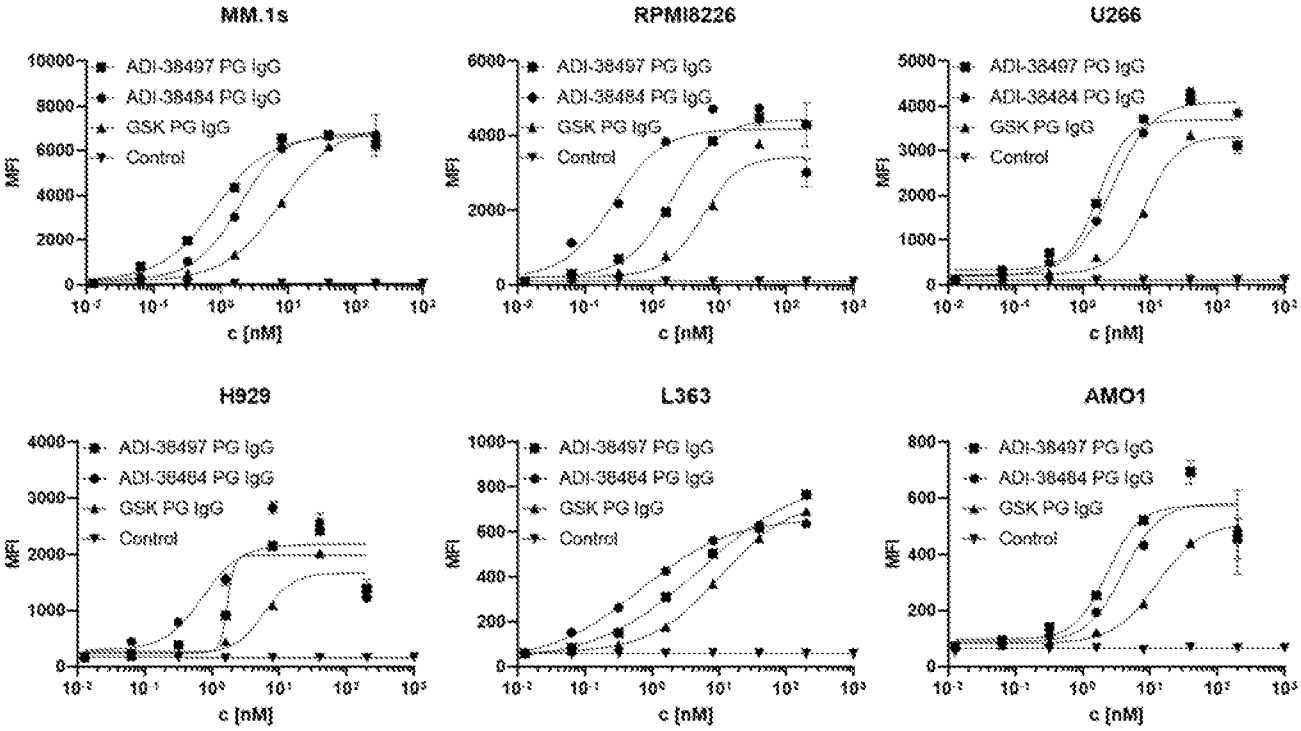

MM.1s
RPMI8226
U266
H929
L363
AMO1
ADI-38497 PG IgG
ADI-38484 PG IgG
GSK PG IgG
Control
MFI
c [nM]

图 2D

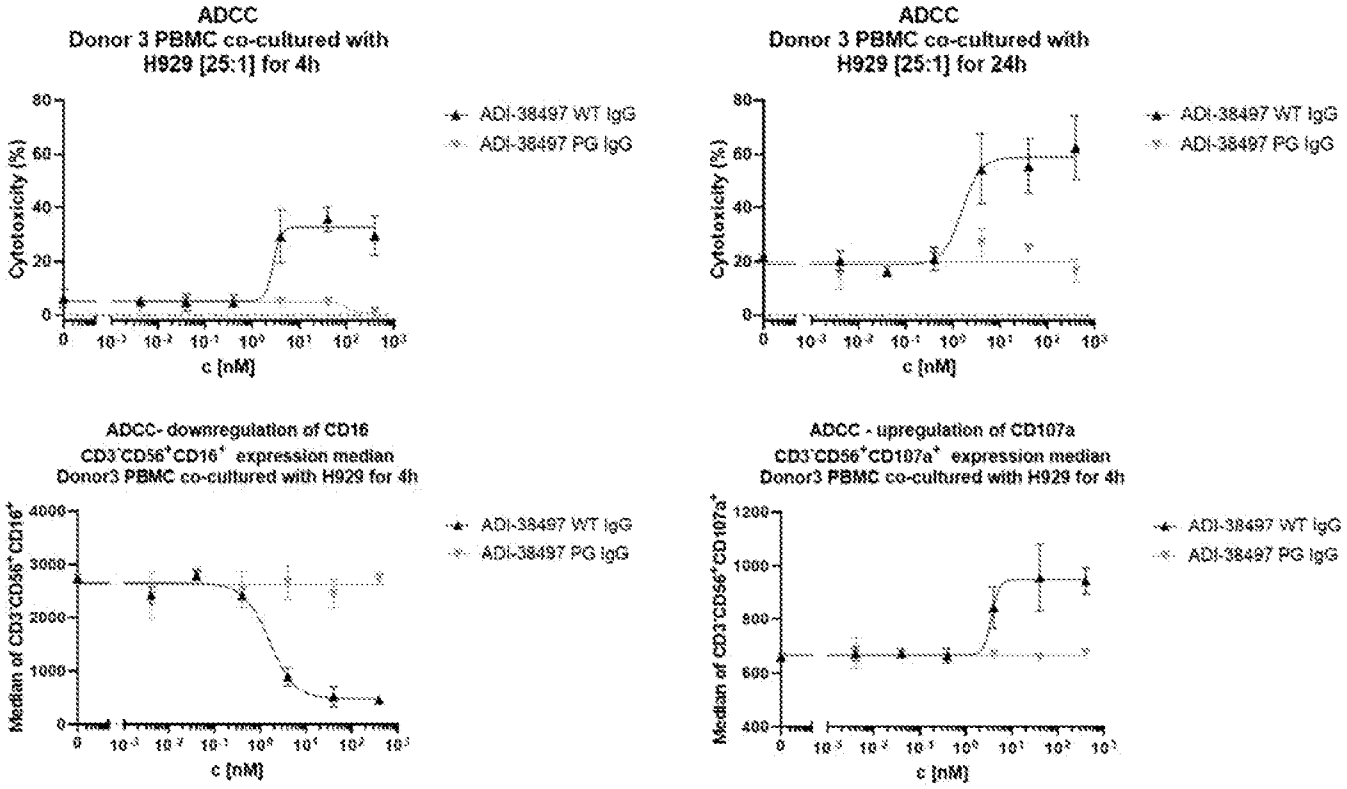

ADCC
Donor 3 PBMC co-cultured with
H929 [25:1] for 4h
Cytotoxicity (%)
c [nM]
ADI-38497 WT IgG
ADI-38497 PG IgG
ADCC
Donor 3 PBMC co-cultured with
H929 [25:1] for 24h
Cytotoxicity (%)
c [nM]
ADI-38497 WT IgG
ADI-38497 PG IgG
ADCC- downregulation of CD16
CD3-CD56+CD16+ expression median
Donor3 PBMC co-cultured with H929 for 4h
Median of CD3-CD56+CD16+
c [nM]
ADI-38497 WT IgG
ADI-38497 PG IgG
ADCC - upregulation of CD107a
CD3-CD56+CD107a+ expression median
Donor3 PBMC co-cultured with H929 for 4h
Median of CD3-CD56+CD107a+
c [nM]
ADI-38497 WT IgG
ADI-38497 PG IgG

图 3A

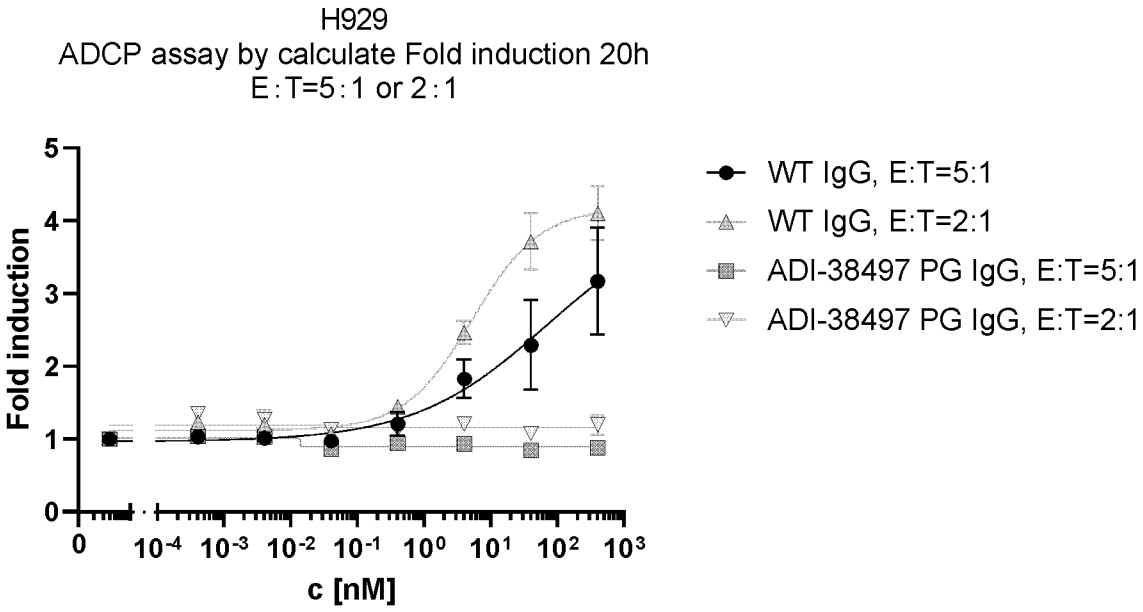

H929
ADCP assay by calculate Fold induction 20h
E:T=5:1 or 2:1
Fold induction
0
1
2
3
4
5
0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
c [nM]
WT IgG, E:T=5:1
WT IgG, E:T=2:1
ADI-38497 PG IgG, E:T=5:1
ADI-38497 PG IgG, E:T=2:1

图 3B

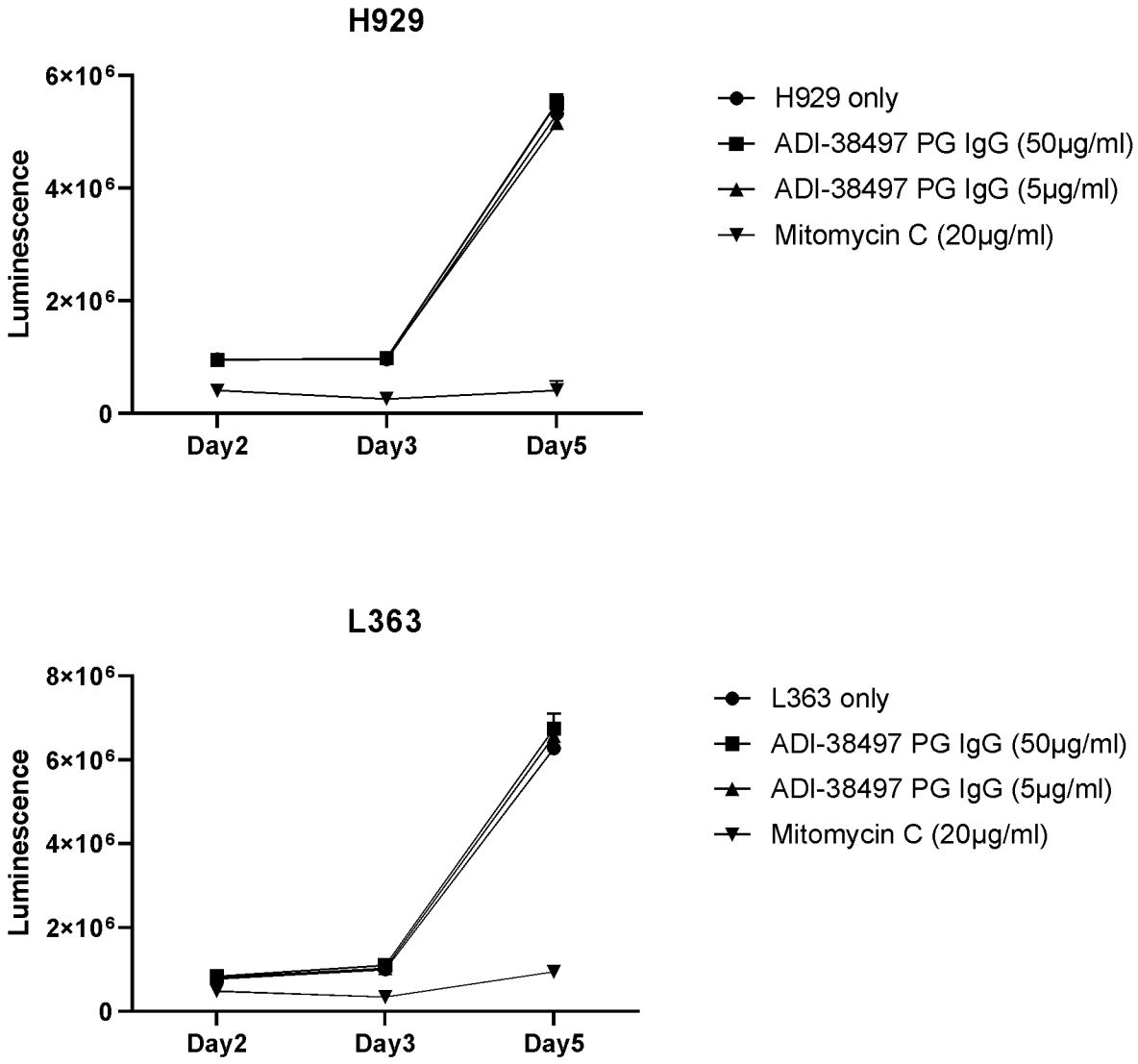

H929
Luminescence
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
Day2
Day3
Day5
H929 only
ADI-38497 PG IgG (50μg/ml)
ADI-38497 PG IgG (5μg/ml)
Mitomycin C (20μg/ml)
L363
Luminescence
8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
Day2
Day3
Day5
L363 only
ADI-38497 PG IgG (50μg/ml)
ADI-38497 PG IgG (5μg/ml)
Mitomycin C (20μg/ml)

图 3C

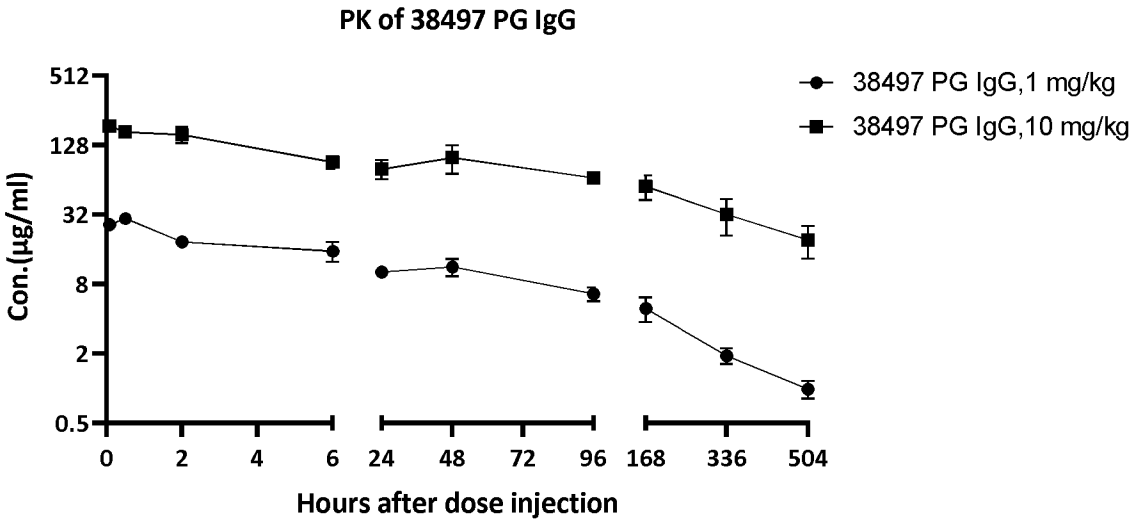

PK of 38497 PG IgG
38497 PG IgG,1 mg/kg
38497 PG IgG,10 mg/kg
Con.(μg/ml)
512
128
32
8
2
0.5
0
2
4
6
24
48
72
96
168
336
504
Hours after dose injection

图 4A

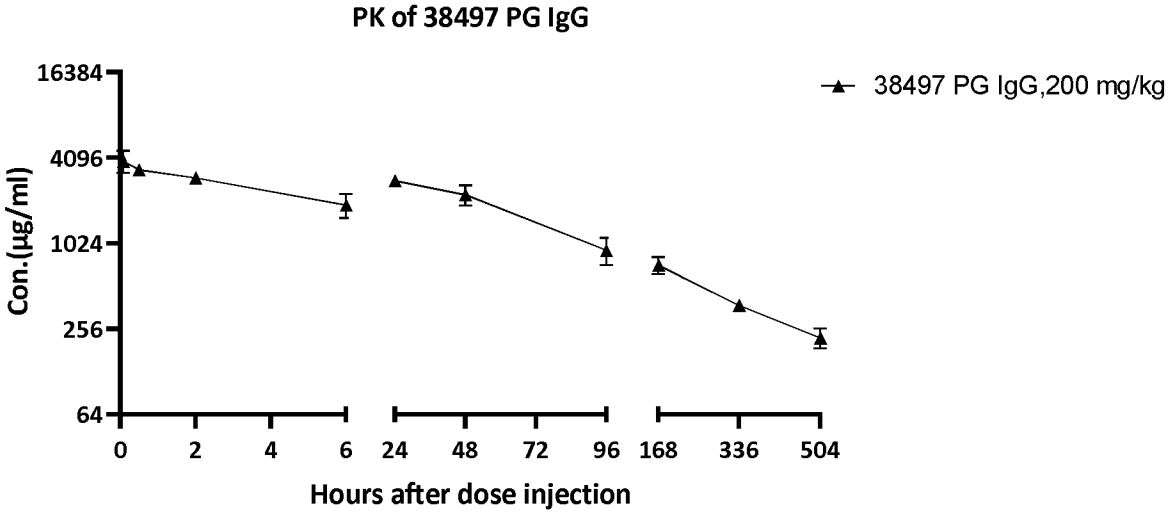

PK of 38497 PG IgG
38497 PG IgG,200 mg/kg
Con.(μg/ml)
16384
4096
1024
256
64
0
2
4
6
24
48
72
96
168
336
504
Hours after dose injection

图 4B

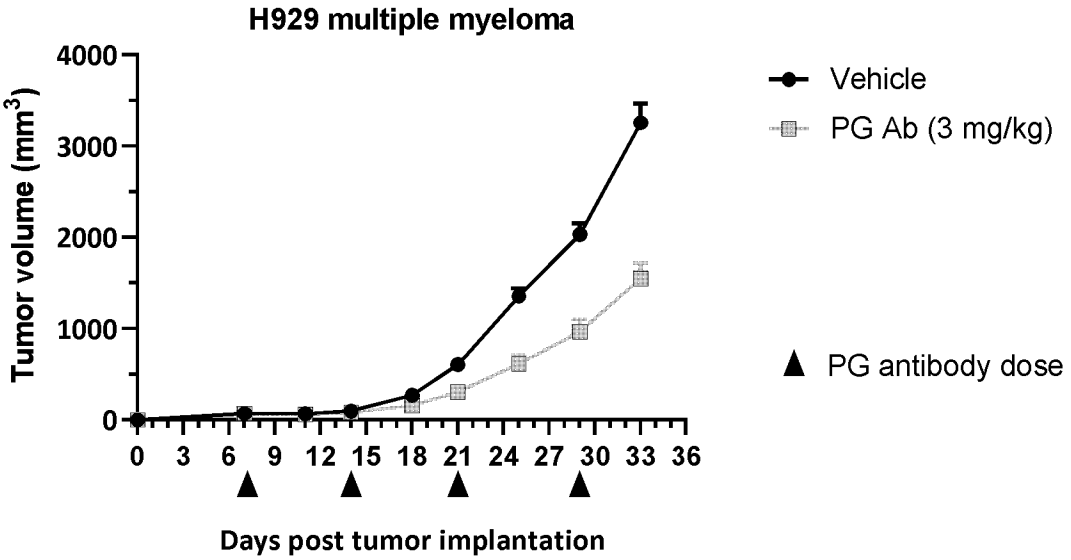

H929 multiple myeloma
Tumor volume (mm3)
4000
3000
2000
1000
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36
Days post tumor implantation
Vehicle
PG Ab (3 mg/kg)
PG antibody dose

图 5A

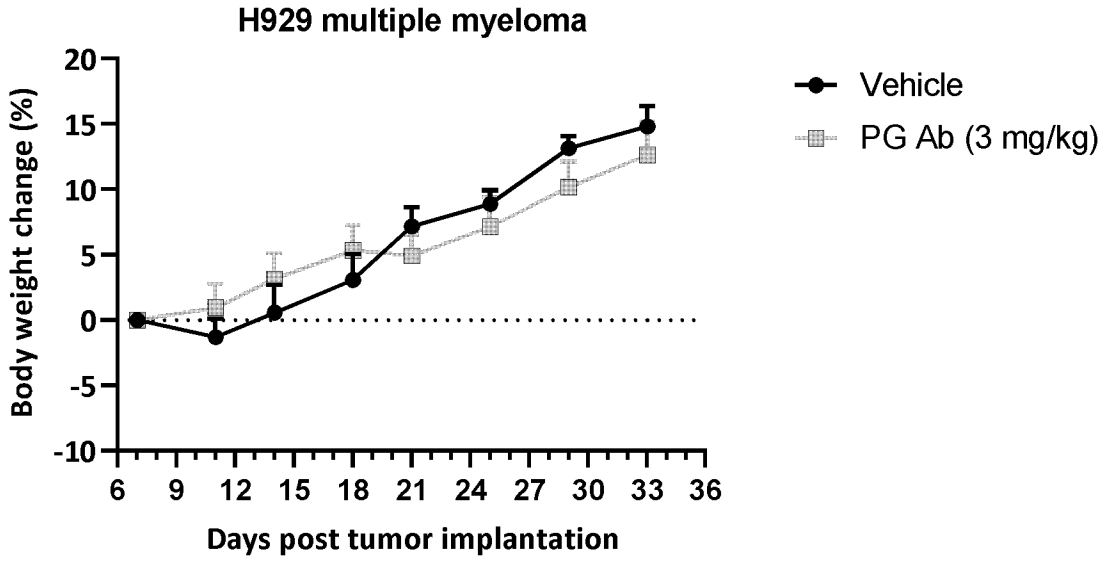

H929 multiple myeloma
Body weight change (%)
20
15
10
5
0
-5
-10
6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36
Days post tumor implantation
Vehicle
PG Ab (3 mg/kg)

图 5B

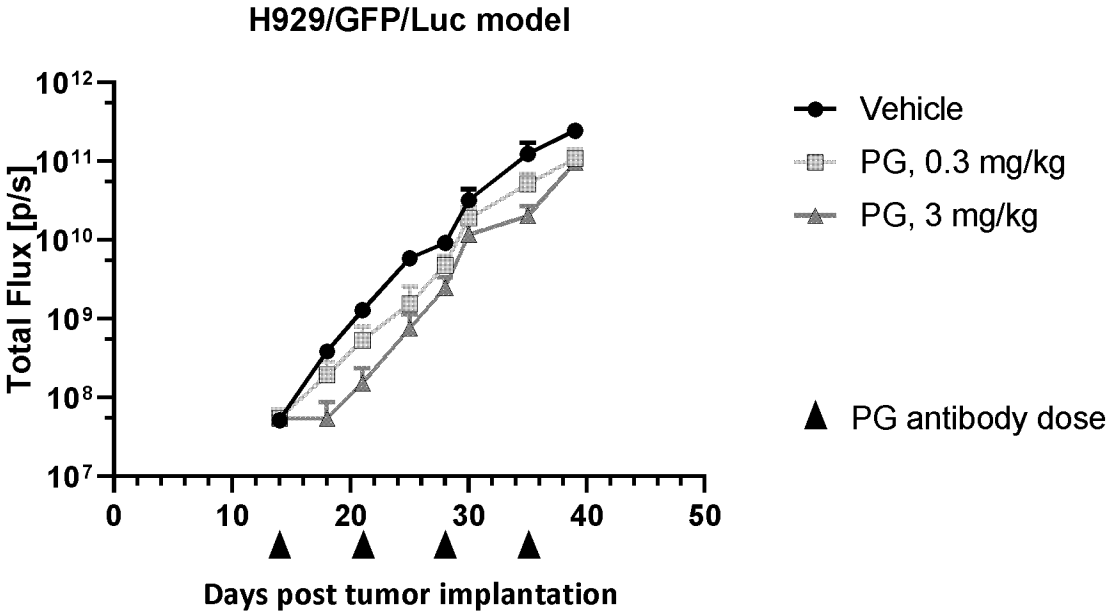

H929/GFP/Luc model
Total Flux [p/s]
10^{12}
10^{11}
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
0
10
20
30
40
50
Days post tumor implantation
Vehicle
PG, 0.3 mg/kg
PG, 3 mg/kg
PG antibody dose

图 6A

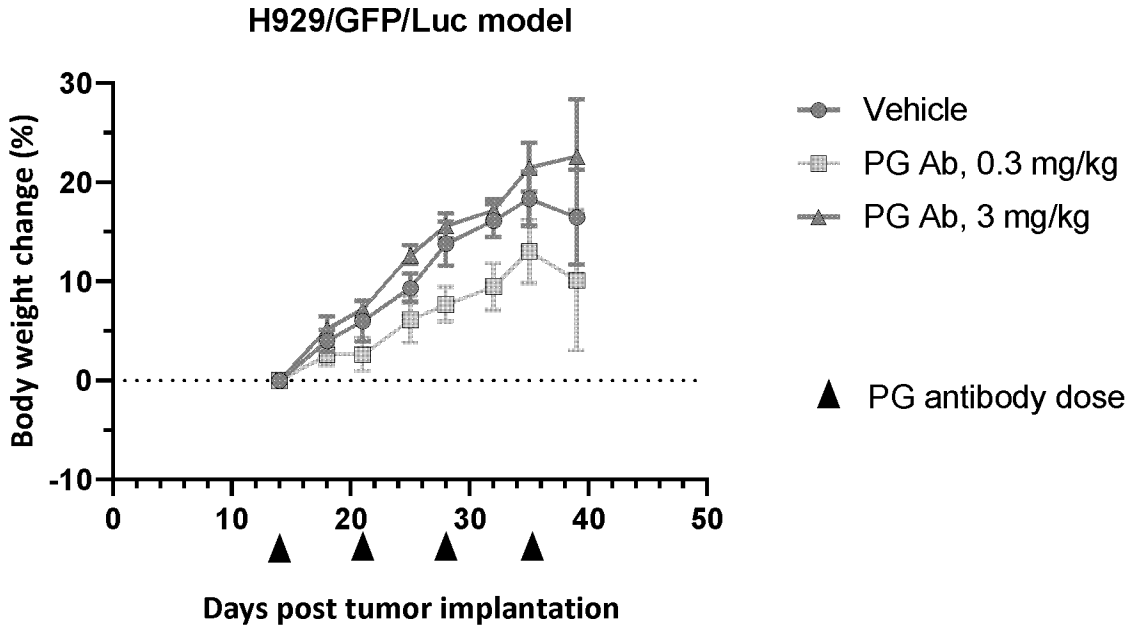

H929/GFP/Luc model
Body weight change (%)
30
20
10
0
-10
0
10
20
30
40
50
Days post tumor implantation
Vehicle
PG Ab, 0.3 mg/kg
PG Ab, 3 mg/kg
PG antibody dose

图 6B

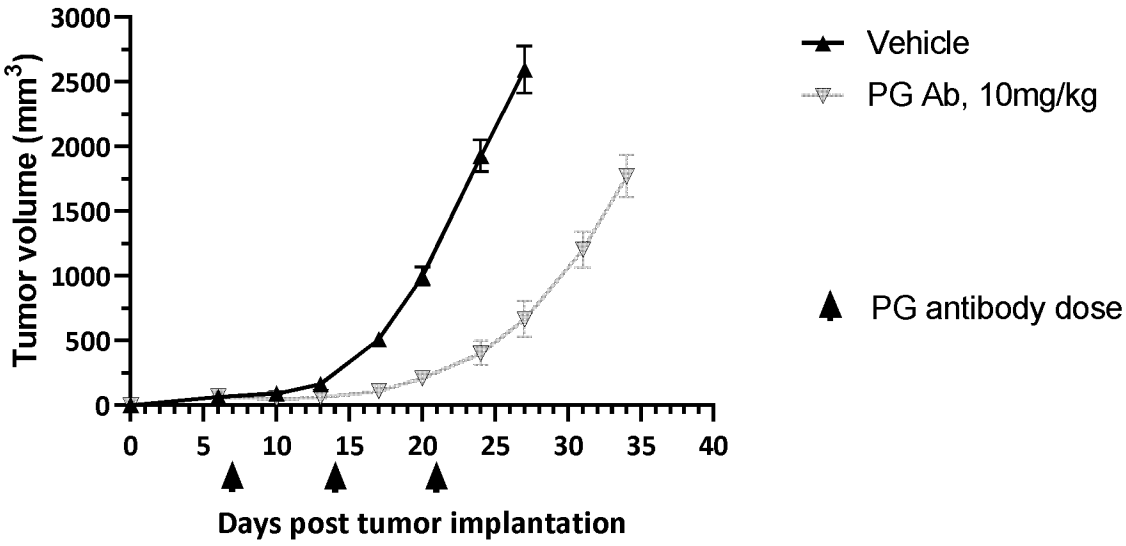

Tumor volume (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40
Days post tumor implantation
Vehicle
PG Ab, 10mg/kg
PG antibody dose

图 7A

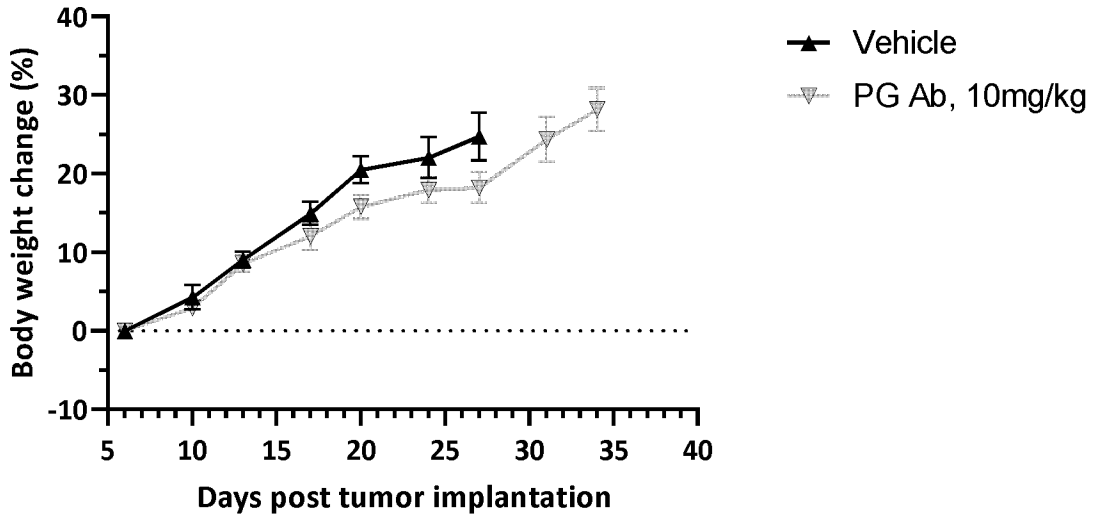

Body weight change (%)
40
30
20
10
0
-10
5 10 15 20 25 30 35 40
Days post tumor implantation
Vehicle
PG Ab, 10mg/kg

图 7B

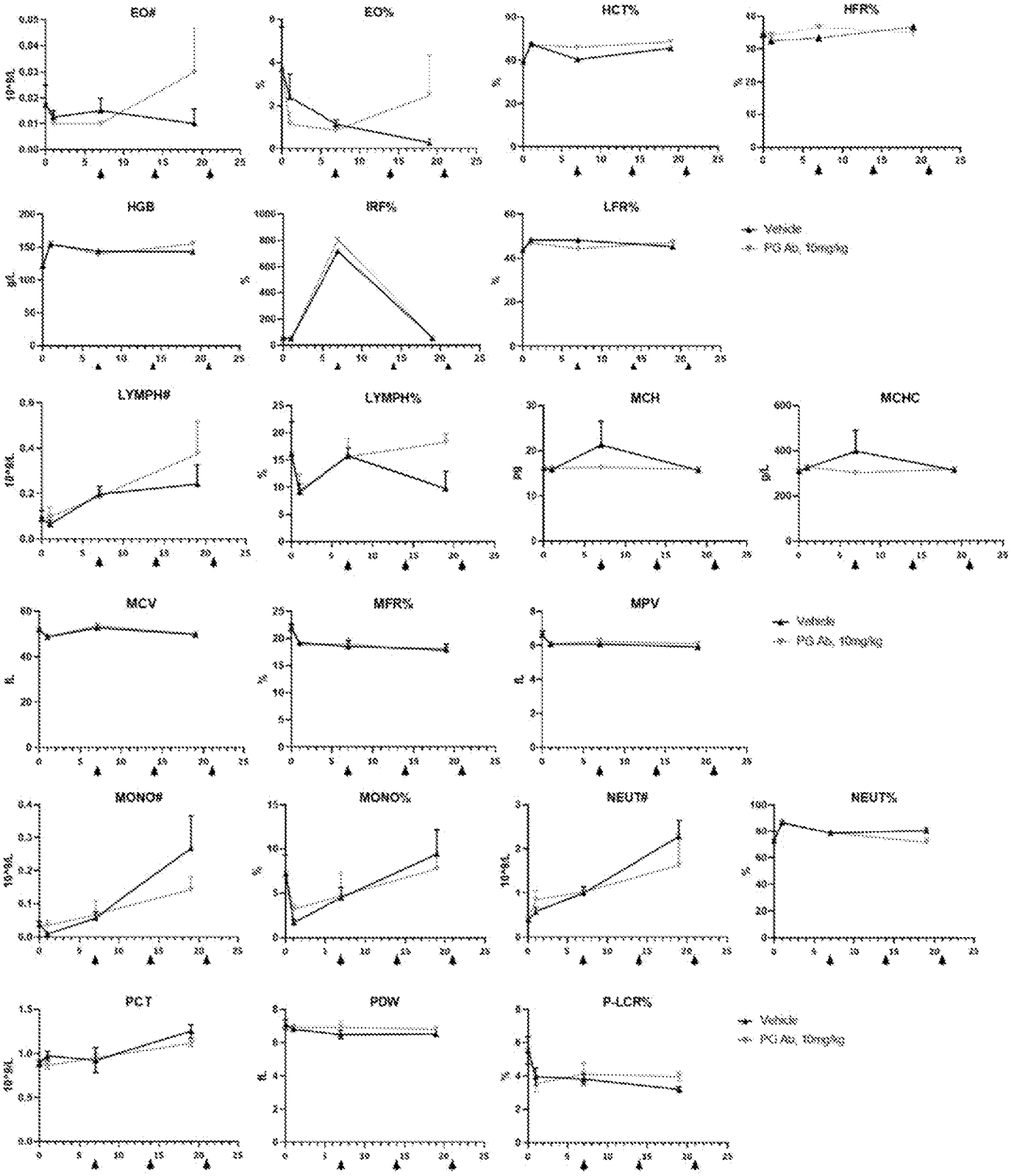

EO#
EO%
HCT%
HFR%
HGB
IRF%
LFR%
Vehicle
PG Ab, 10mg/kg
LYMPH#
LYMPH%
MCH
MCHC
MCV
MFR%
MPV
Vehicle
PG Ab, 10mg/kg
MONO#
MONO%
NEUT#
NEUT%
PCT
PDW
P-LCR%
Vehicle
PG Ab, 10mg/kg

图 7C

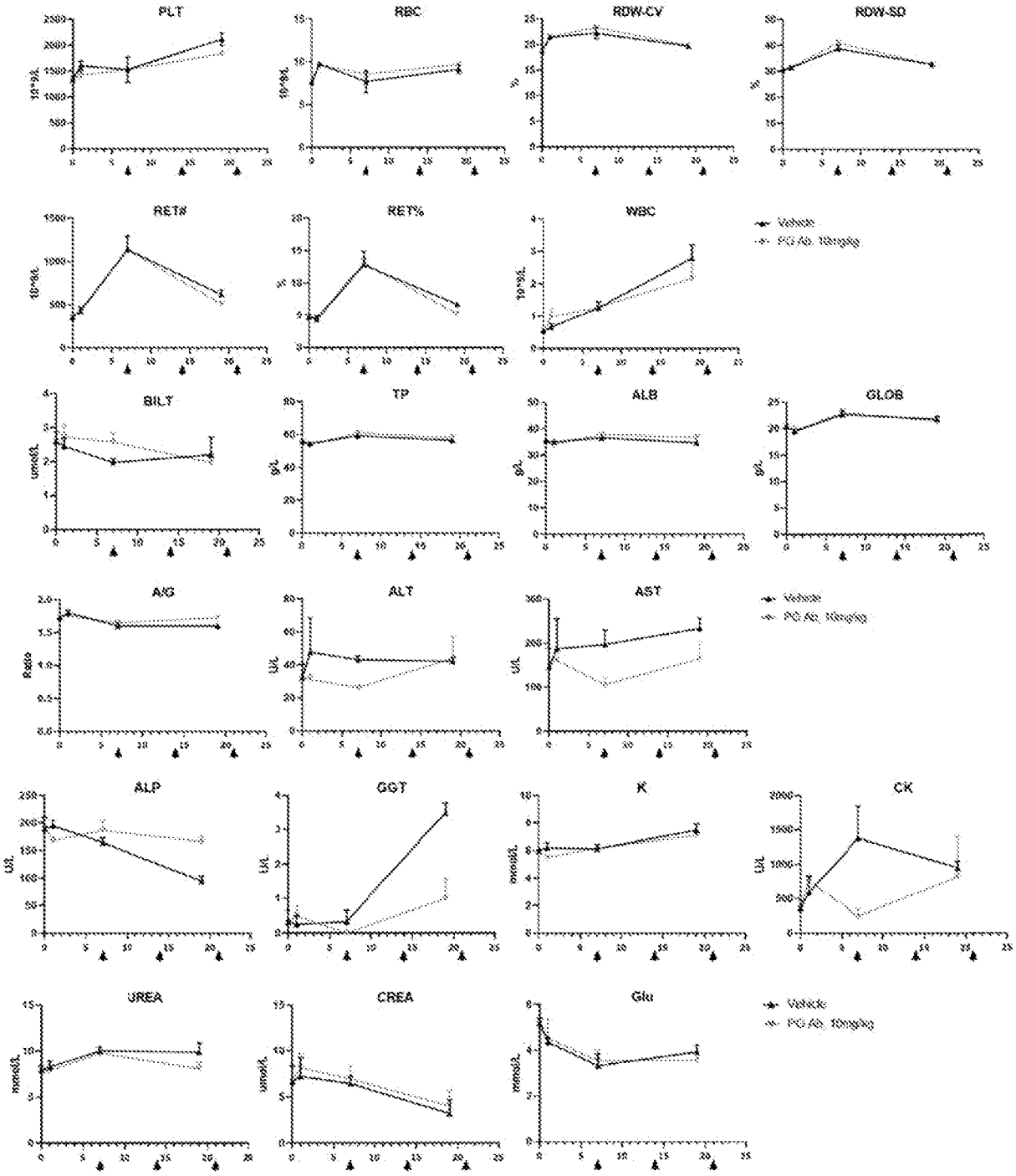

PLT
RBC
RDW-CV
RDW-SD
RET#
RET%
WBC
Vehicle
PG Ab 10mg/kg
BILT
TP
ALB
GLOB
A/G
ALT
AST
ALP
GGT
K
CK
UREA
CREA
Glu

图 7C(续)

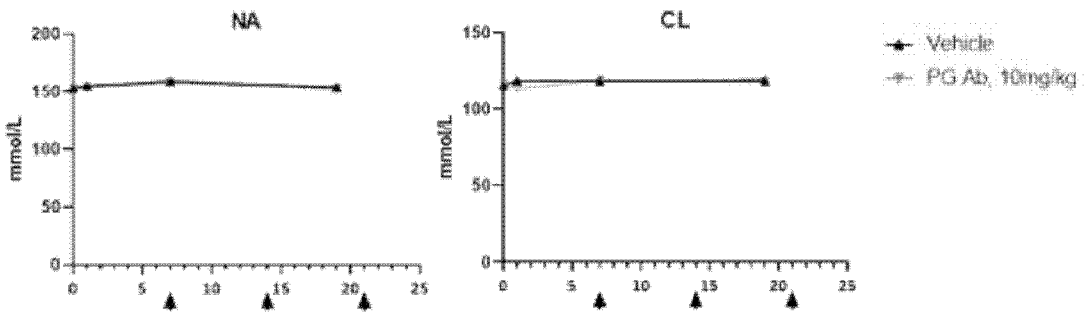

NA
CL
mmol/L
mmol/L
200
150
100
50
0
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
Vehicle
PG Ab, 10mg/kg

图 7D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/137266

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K16/28(2006.01)i;C07K19/00(2006.01)i;C07K14/725(2006.01)i;C12N15/62(2006.01)i;C12N15/13(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i;A61P37/02(2006.01)i;G01N33/68(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)

IPC: C07K C12N A61P G01N

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)

CNTXT, ENTXT, VEN, CNKI, 万方数据库, WANFANG DATA, NCBI, EBI, STN, Pubmed: BCMA, CD269, TNFRSF17, 抗体, 抗原结合片段, antibody, CDR, HV, LV, SEQ ID NOs: 1-112, 信达细胞制药（苏州）有限公司, 发明人

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019149269 A1 (INNOVENT BIOLOGICS (SUZHOU) CO., LTD.) 08 August 2019 (2019-08-08) claims 1-27, and description, page 2, paragraph 3 to page 3, paragraph 2, tables 1-3, and figures 4-6, and page 28, paragraph 4	1-2, 4, 6-17
X	WO 2021146147 A1 (NKARTA, INC.) 22 July 2021 (2021-07-22) description, paragraphs 0009-0010, and SEQ ID NO: 304	1-2, 4, 6-17
A	CN 108341872 A (KEJI BIOMEDICINE (SHANGHAI) CO., LTD.) 31 July 2018 (2018-07-31) entire document	1-17
A	CN 109265550 A (EAST CHINA NORMAL UNIVERSITY et al.) 25 January 2019 (2019-01-25) entire document	1-17
A	CN 113185615 A (NANJING LEGEND BIOTECH CO., LTD.) 30 July 2021 (2021-07-30) entire document	1-17

☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
13 February 2023	**20 February 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021284749 A1 (ABL BIO INC.) 16 September 2021 (2021-09-16) entire document	1-17
A	WO 2021051390 A1 (SHANGHAI JIBEI BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 25 March 2021 (2021-03-25) entire document	1-17
A	MONTES DE OCA, R. et al. "Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Drives Immunogenic Cell Death and Immune-mediated Antitumor Responses In Vivo" *MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS,* Vol. 20, No. 10, 31 October 2021 (2021-10-31), pages 1941-1955	1-17
A	栾春燕 等 (LUAN, Chunyan et al.). "B细胞成熟抗原(BCMA)靶向免疫治疗多发性骨髓瘤的研究进展 (Advance of Research on the Immunotherapy Targeting B Cell Maration Antigen for Multiple Myeloma--Review)" *中国实验血液学杂志 (Journal of Experimental Hematology),* Vol. 27, No. 5, 31 December 2019 (2019-12-31), pages 1701-1705	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/137266

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.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/137266

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2019149269 A1	08 August 2019	None	
WO 2021146147 A1	22 July 2021	None	
CN 108341872 A	31 July 2018	BR 112019014986 A2	28 April 2020
		BR 112019014986 A8	18 October 2022
		CA 3050835 A1	26 July 2018
		EP 3572427 A1	27 November 2019
		EP 3572427 A4	28 April 2021
		WO 2018133877 A1	26 July 2018
		AU 2018209012 A1	12 September 2019
		SG 11201906780 SA	27 August 2019
		RU 2019123366 A	24 February 2021
		RU 2019123366 A3	27 October 2021
		CL 2019002036 A1	04 October 2019
		US 2019359726 A1	28 November 2019
		US 11525006 B2	13 December 2022
		JP 2020506688 A	05 March 2020
		KR 20190130562 A	22 November 2019
		IL 268206 A	26 September 2019
CN 109265550 A	25 January 2019	None	
CN 113185615 A	30 July 2021	JP 2019527557 A	03 October 2019
		JP 6851461 B2	31 March 2021
		KR 20180035918 A	06 April 2018
		CR 20210225 A	24 June 2021
		CR 20180153 A	09 August 2018
		US 2018230225 A1	16 August 2018
		US 10934363 B2	02 March 2021
		SG 11201900635 QA	27 February 2019
		JP 2022183283 A	08 December 2022
		UA 126441 C2	05 October 2022
		CO 2018001405 A2	22 November 2018
		MX 2018001739 A	15 August 2018
		ZA 201807836 B	28 August 2019
		AU 2020200151 A1	30 January 2020
		AU 2020200151 B2	17 March 2022
		AU 2020200151 C1	08 September 2022
		CL 2019000326 A1	04 October 2019
		BR 112018002844 A2	30 April 2019
		MX 2019001294 A	25 April 2019
		WO 2017025038 A1	16 February 2017
		JP 2021087455 A	10 June 2021
		CL 2018000378 A1	17 August 2018
		CA 2994579 A1	16 February 2017
		BR 112019002687 A2	14 May 2019
		EP 3334765 A1	20 June 2018
		EP 3334765 A4	08 May 2019
		KR 20190065999 A	12 June 2019
		CL 2021001686 A1	28 January 2022
		AU 2017311089 A1	21 February 2019
		AU 2017311089 B2	19 November 2020
		WO 2018028647 A1	15 February 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/137266

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EP	3475307	A1	01 May 2019
				EP	3475307	A4	19 August 2020
				EP	4063397	A1	28 September 2022
				JP	2018525033	A	06 September 2018
				JP	6859347	B2	14 April 2021
				UA	125818	C2	15 June 2022
				EA	201890302	A1	31 October 2018
				PH	12018500295	A1	10 May 2021
				IL	264607	A	28 February 2019
				AU	2016305075	A1	08 March 2018
				AU	2016305075	B2	10 October 2019
				EP	3896091	A1	20 October 2021
				US	2020078399	A1	12 March 2020
				US	11535677	B2	27 December 2022
				AU	2022204180	A1	07 July 2022
				IL	294683	A	01 September 2022
				US	2021163615	A1	03 June 2021
				US	11186647	B2	30 November 2021
				SG	10201913485	QA	27 February 2020
				JP	2021094037	A	24 June 2021
				JP	7168173	B2	09 November 2022
				US	2022127371	A1	28 April 2022
				EA	201990208	A1	31 July 2019
				MY	188362	A	03 December 2021
				AU	2021200453	A1	25 February 2021
				CL	2021001706	A1	28 January 2022
				PH	12019500193	A1	29 July 2019
				CA	3019453	A1	15 February 2018
				ZA	201800703	B	19 December 2018
				IL	257297	A	29 March 2018
				IL	257297	B	01 August 2022
				US	2021261675	A1	26 August 2021
				CR	20190050	A	11 June 2019
				CO	2019000946	A2	08 February 2019
				CR	20210042	A	26 February 2021
US	2021284749	A1	16 September 2021	EP	3777895	A1	17 February 2021
				EP	3777895	A4	22 December 2021
				CA	3100187	A1	02 January 2020
				WO	2020004937	A1	02 January 2020
				WO	2020004934	A1	02 January 2020
				KR	20210016056	A	10 February 2021
				JP	2021528364	A	21 October 2021
WO	2021051390	A1	25 March 2021	None			

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/137266

A. 主题的分类

C07K16/28(2006.01)i;C07K19/00(2006.01)i;C07K14/725(2006.01)i;C12N15/62(2006.01)i;C12N15/13(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i;A61P37/02(2006.01)i;G01N33/68(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)

IPC：C07K C12N A61P G01N

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）)

CNTXT,ENTXT,VEN，CNKI,万方数据库,NCBI,EBI，STN，Pubmed:BCMA，CD269，TNFRSF17，抗体，抗原结合片段，antibody，CDR，HV，LV，SEQ ID NOs：1-112，信达细胞制药（苏州）有限公司，发明人

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
X	WO 2019149269 A1 (信达生物制药（苏州）有限公司) 2019年8月8日 (2019-08-08) 权利要求1-27，说明书第2页第3段至第3页第2段，表1-3，图4-6,第28页第4段	1-2，4，6-17
X	WO 2021146147 A1 (NKARTA，INC.) 2021年7月22日 (2021-07-22) 说明书第0009-0010段，SEQ ID NO：304	1-2，4，6-17
A	CN 108341872 A (科济生物医药（上海）有限公司) 2018年7月31日 (2018-07-31) 全文	1-17
A	CN 109265550 A (华东师范大学等) 2019年1月25日 (2019-01-25) 全文	1-17
A	CN 113185615 A (南京传奇生物科技有限公司) 2021年7月30日 (2021-07-30) 全文	1-17
A	US 2021284749 A1 (ABL BIO INC.) 2021年9月16日 (2021-09-16) 全文	1-17
A	WO 2021051390 A1 (上海吉倍生物技术有限公司) 2021年3月25日 (2021-03-25) 全文	1-17

☑ 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

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“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	国际检索报告邮寄日期
2023年2月13日	2023年2月20日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 武雪梅 电话号码 (+86) 010-53961961

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	MONTES DE OCA, R.等. "Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Drives Immunogenic Cell Death and Immune-mediated Antitumor Responses In Vivo" MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, 第20卷，第10期，2021年10月31日 (2021-10-31)， 第1941-1955页	1-17
A	栾春燕等. "B细胞成熟抗原（BCMA）靶向免疫治疗多发性骨髓瘤的研究进展" 中国实验血液学杂志, 第27卷，第5期，2019年12月31日 (2019-12-31)， 第1701-1705页	1-17

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/137266

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：

b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交（细则13之三.1(a)），

☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下，考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列，在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见：

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/137266

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)
WO	2019149269	A1	2019年8月8日	无			
WO	2021146147	A1	2021年7月22日	无			
CN	108341872	A	2018年7月31日	BR	112019014986	A2	2020年4月28日
				BR	112019014986	A8	2022年10月18日
				CA	3050835	A1	2018年7月26日
				EP	3572427	A1	2019年11月27日
				EP	3572427	A4	2021年4月28日
				WO	2018133877	A1	2018年7月26日
				AU	2018209012	A1	2019年9月12日
				SG	11201906780	SA	2019年8月27日
				RU	2019123366	A	2021年2月24日
				RU	2019123366	A3	2021年10月27日
				CL	2019002036	A1	2019年10月4日
				US	2019359726	A1	2019年11月28日
				US	11525006	B2	2022年12月13日
				JP	2020506688	A	2020年3月5日
				KR	20190130562	A	2019年11月22日
				IL	268206	A	2019年9月26日
CN	109265550	A	2019年1月25日	无			
CN	113185615	A	2021年7月30日	JP	2019527557	A	2019年10月3日
				JP	6851461	B2	2021年3月31日
				KR	20180035918	A	2018年4月6日
				CR	20210225	A	2021年6月24日
				CR	20180153	A	2018年8月9日
				US	2018230225	A1	2018年8月16日
				US	10934363	B2	2021年3月2日
				SG	11201900635	QA	2019年2月27日
				JP	2022183283	A	2022年12月8日
				UA	126441	C2	2022年10月5日
				CO	2018001405	A2	2018年11月22日
				MX	2018001739	A	2018年8月15日
				ZA	201807836	B	2019年8月28日
				AU	2020200151	A1	2020年1月30日
				AU	2020200151	B2	2022年3月17日
				AU	2020200151	C1	2022年9月8日
				CL	2019000326	A1	2019年10月4日
				BR	112018002844	A2	2019年4月30日
				MX	2019001294	A	2019年4月25日
				WO	2017025038	A1	2017年2月16日
				JP	2021087455	A	2021年6月10日
				CL	2018000378	A1	2018年8月17日
				CA	2994579	A1	2017年2月16日
				BR	112019002687	A2	2019年5月14日
				EP	3334765	A1	2018年6月20日
				EP	3334765	A4	2019年5月8日
				KR	20190065999	A	2019年6月12日
				CL	2021001686	A1	2022年1月28日
				AU	2017311089	A1	2019年2月21日
				AU	2017311089	B2	2020年11月19日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/137266

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)
				WO	2018028647	A1	2018年2月15日
				EP	3475307	A1	2019年5月1日
				EP	3475307	A4	2020年8月19日
				EP	4063397	A1	2022年9月28日
				JP	2018525033	A	2018年9月6日
				JP	6859347	B2	2021年4月14日
				UA	125818	C2	2022年6月15日
				EA	201890302	A1	2018年10月31日
				PH	12018500295	A1	2021年5月10日
				IL	264607	A	2019年2月28日
				AU	2016305075	A1	2018年3月8日
				AU	2016305075	B2	2019年10月10日
				EP	3896091	A1	2021年10月20日
				US	2020078399	A1	2020年3月12日
				US	11535677	B2	2022年12月27日
				AU	2022204180	A1	2022年7月7日
				IL	294683	A	2022年9月1日
				US	2021163615	A1	2021年6月3日
				US	11186647	B2	2021年11月30日
				SG	10201913485	QA	2020年2月27日
				JP	2021094037	A	2021年6月24日
				JP	7168173	B2	2022年11月9日
				US	2022127371	A1	2022年4月28日
				EA	201990208	A1	2019年7月31日
				MY	188362	A	2021年12月3日
				AU	2021200453	A1	2021年2月25日
				CL	2021001706	A1	2022年1月28日
				PH	12019500193	A1	2019年7月29日
				CA	3019453	A1	2018年2月15日
				ZA	201800703	B	2018年12月19日
				IL	257297	A	2018年3月29日
				IL	257297	B	2022年8月1日
				US	2021261675	A1	2021年8月26日
				CR	20190050	A	2019年6月11日
				CO	2019000946	A2	2019年2月8日
				CR	20210042	A	2021年2月26日
US	2021284749	A1	2021年9月16日	EP	3777895	A1	2021年2月17日
				EP	3777895	A4	2021年12月22日
				CA	3100187	A1	2020年1月2日
				WO	2020004937	A1	2020年1月2日
				WO	2020004934	A1	2020年1月2日
				KR	20210016056	A	2021年2月10日
				JP	2021528364	A	2021年10月21日
WO	2021051390	A1	2021年3月25日		无		