

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7659500号

(P7659500)

(45)発行日 令和7年4月9日(2025.4.9)

(24)登録日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N Z N A

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/56 (2006.01)

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 K 38/21

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

D

請求項の数 31 (全52頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-556432(P2021-556432)

(86)(22)出願日 令和2年3月20日(2020.3.20)

(65)公表番号 特表2022-526738(P2022-526738
A)

(43)公表日 令和4年5月26日(2022.5.26)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/023988

(87)国際公開番号 WO2020/191346

(87)国際公開日 令和2年9月24日(2020.9.24)

審査請求日 令和5年3月9日(2023.3.9)

(31)優先権主張番号 62/822,022

(32)優先日 平成31年3月21日(2019.3.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/957,550

(32)優先日 令和2年1月6日(2020.1.6)

最終頁に続く

(73)特許権者 597160510

リジェネロン・ファーマシューティカル

ズ・インコーポレイテッド

REGENERON PHARMACE

UTICALS, INC.

アメリカ合衆国10591-6707ニ

ューヨーク州タリータウン、オールド・

ソー・ミル・リバー・ロード777番

(74)代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74)代理人 100216105

弁理士 守安 智

(72)発明者 セブレウオンゲル・アスラット

アメリカ合衆国ニューヨーク州1059

1. タリータウン、オールドソーミルリ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アレルギーを治療するためのIL-4/IL-13経路阻害剤と形質細胞除去の組み合わせ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象におけるアレルゲン特異的血清IgEを低減または排除する方法において使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物はIL-4/IL-13経路阻害剤を含み、ここで、該IL-4/IL-13経路阻害剤は、抗IL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントであって、3つの重鎖相補性決定領域(CDR)(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)、ならびに3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含み、ここで、HCDR1は配列番号3のアミノ酸配列を有し、HCDR2は配列番号4のアミノ酸配列を有し、HCDR3は配列番号5のアミノ酸配列を有し、LCDR1は配列番号6のアミノ酸配列を有し、LCDR2は配列番号7のアミノ酸配列を有し、LCDR3は配列番号8のアミノ酸配列を有し、

前記方法は、(a)アレルギー性疾患もしくは障害、肥満細胞活性化障害または肥満細胞症を有する対象を選択すること；ならびに(b)治療有効量の形質細胞除去剤と組み合わせ、治療有効量のIL-4/IL-13経路阻害剤を含む前記医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、

前記形質細胞除去剤は、(a)BCMAに特異的に結合する第1の抗原結合ドメイン、ここで、該第1の抗原結合ドメインは、3つの重鎖CDR(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)と3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含み、HCDR1が配列番号14のアミノ酸配列を有し、HCDR2が配列番号16のアミノ酸配列を有し、HCDR3が配列番号18のアミノ酸配列を有し、LCDR1が配列番号2

2のアミノ酸配列を有し、L C D R 2が配列番号24のアミノ酸配列を有し、L C D R 3が配列番号26のアミノ酸配列を有する；および（b）C D 3に特異的に結合する第2の抗原結合ドメイン、ここで、該第2の抗原結合ドメインは、3つの重鎖C D R（H C D R 1、H C D R 2およびH C D R 3）と3つの軽鎖C D R（L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3）を含み、H C D R 1が配列番号30または38のアミノ酸配列を有し、H C D R 2が配列番号32または40のアミノ酸配列を有し、H C D R 3が配列番号34または42のアミノ酸配列を有し、L C D R 1が配列番号22のアミノ酸配列を有し、L C D R 2が配列番号24のアミノ酸配列を有し、L C D R 3が配列番号26のアミノ酸配列を有する、を含む抗B C M A／抗C D 3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントである、前記医薬組成物。

【請求項2】

アレルギーを治療する方法、またはアレルゲンに対するアレルギー反応の重症度を予防または低減する方法において使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物はI L－4／I L－13経路阻害剤を含み、ここで、該I L－4／I L－13経路阻害剤は、抗I L－4 R抗体またはその抗原結合フラグメントであって、3つの重鎖相補性決定領域（C D R）（H C D R 1、H C D R 2およびH C D R 3）、ならびに3つの軽鎖C D R（L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3）を含み、ここで、H C D R 1は配列番号3のアミノ酸配列を有し、H C D R 2は配列番号4のアミノ酸配列を有し、H C D R 3は配列番号5のアミノ酸配列を有し、L C D R 1は配列番号6のアミノ酸配列を有し、L C D R 2は配列番号7のアミノ酸配列を有し、L C D R 3は配列番号8のアミノ酸配列を有し、

前記方法は、（a）アレルギー性疾患もしくは障害、肥満細胞活性化障害、または肥満細胞症を有する対象を選択すること；ならびに（b）治療有効量の形質細胞除去剤と組み合わせ、治療有効量のI L－4／I L－13経路阻害剤を含む前記医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、

前記形質細胞除去剤は、（a）B C M Aに特異的に結合する第1の抗原結合ドメイン、ここで、該第1の抗原結合ドメインは、3つの重鎖C D R（H C D R 1、H C D R 2およびH C D R 3）と3つの軽鎖C D R（L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3）を含み、H C D R 1が配列番号14のアミノ酸配列を有し、H C D R 2が配列番号16のアミノ酸配列を有し、H C D R 3が配列番号18のアミノ酸配列を有し、L C D R 1が配列番号22のアミノ酸配列を有し、L C D R 2が配列番号24のアミノ酸配列を有し、L C D R 3が配列番号26のアミノ酸配列を有する；および（b）C D 3に特異的に結合する第2の抗原結合ドメイン、ここで、該第2の抗原結合ドメインは、3つの重鎖C D R（H C D R 1、H C D R 2およびH C D R 3）と3つの軽鎖C D R（L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3）を含み、H C D R 1が配列番号30または38のアミノ酸配列を有し、H C D R 2が配列番号32または40のアミノ酸配列を有し、H C D R 3が配列番号34または42のアミノ酸配列を有し、L C D R 1が配列番号22のアミノ酸配列を有し、L C D R 2が配列番号24のアミノ酸配列を有し、L C D R 3が配列番号26のアミノ酸配列を有する、を含む抗B C M A／抗C D 3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントである、前記医薬組成物。

【請求項3】

アレルギーを治療するための方法、またはアレルゲンに対するアレルギー反応の重症度を予防または低減するための方法において使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は形質細胞除去剤を含み、ここで、該形質細胞除去剤は、（a）B C M Aに特異的に結合する第1の抗原結合ドメイン、ここで、該第1の抗原結合ドメインは、3つの重鎖C D R（H C D R 1、H C D R 2およびH C D R 3）と3つの軽鎖C D R（L C D R 1、L C D R 2およびL C D R 3）を含み、H C D R 1が配列番号14のアミノ酸配列を有し、H C D R 2が配列番号16のアミノ酸配列を有し、H C D R 3が配列番号18のアミノ酸配列を有し、L C D R 1が配列番号22のアミノ酸配列を有し、L C D R 2が配列番号24のアミノ酸配列を有し、L C D R 3が配列番号26のアミノ酸配列を有する；および（b）C D 3に特異的に結合する第2の抗原結合ドメイン、ここで、該第2の抗原結合ド

メインは、3つの重鎖CDR（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）と3つの軽鎖CDR（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）を含み、HCDR1が配列番号30または38のアミノ酸配列を有し、HCDR2が配列番号32または40のアミノ酸配列を有し、HCDR3が配列番号34または42のアミノ酸配列を有し、LCDR1が配列番号22のアミノ酸配列を有し、LCDR2が配列番号24のアミノ酸配列を有し、LCDR3が配列番号26のアミノ酸配列を有する、を含む抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントであり、

前記方法は、（a）アレルギー性疾患もしくは障害、肥満細胞活性化障害、または肥満細胞症を有する対象であって、1つまたはそれ以上の用量のIL-4／IL-13経路阻害剤を含むバックグラウンド治療レジメンを受けている対象を選択すること、ここで、該IL-4／IL-13経路阻害剤は、抗IL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントであって、3つの重鎖相補性決定領域（CDR）（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）、ならびに3つの軽鎖CDR（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）を含み、ここで、HCDR1は配列番号3のアミノ酸配列を有し、HCDR2は配列番号4のアミノ酸配列を有し、HCDR3は配列番号5のアミノ酸配列を有し、LCDR1は配列番号6のアミノ酸配列を有し、LCDR2は配列番号7のアミノ酸配列を有し、LCDR3は配列番号8のアミノ酸配列を有する；ならびに（b）該対象に少なくとも1用量の形質細胞除去剤を含む前記医薬組成物を投与することを含む、前記医薬組成物。

【請求項4】

アレルギー性疾患または障害は、アレルギー性喘息、枯草熱、慢性蕁麻疹、食物アレルギー、花粉アレルギー、および環境（非食物）アレルゲンによるアレルギーから成る群から選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

対象にアレルゲンによるアナフィラキシーのリスクがある、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

対象が季節性のアレルギーを有する、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

対象が重度のアレルギーを有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

対象は、ミルク、乳製品、卵、セロリ、ゴマ、小麦、肉、大豆、魚、果物、甲殻類、砂糖、ピーナッツ、マメ科植物、木の実、ほこり、チリダニ、花粉、昆虫毒、カビ、動物の毛皮、動物の鱗屑、羊毛、ラテックス、金属、家庭用クリーナー、洗剤、薬、化粧品、香水、ペニシリン、スルホンアミド、またはサリチル酸塩のような薬剤、治療用モノクローナル抗体（例えば、セツキシマブ）、ブタクサ、草およびカバノキから成る群から選択される1つまたはそれ以上のアレルゲンに起因するアレルギーを有する、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

アレルゲンは、ミルク、乳製品、卵、セロリ、ゴマ、小麦、肉、果物、大豆、魚、甲殻類、砂糖、ピーナッツ、マメ科植物、および木の実から成る群から選択される食品に含まれるか、またはそれらに由来する、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

アレルゲンは、ほこり、チリダニ、花粉、昆虫毒、カビ、動物の毛皮、動物の鱗屑、羊毛、ラテックス、金属、家庭用クリーナー、洗剤、薬、化粧品、香水、ペニシリン、スルホンアミド、またはサリチル酸塩のような薬剤、治療用モノクローナル抗体（例えば、セツキシマブ）、ブタクサ、グラスおよびカバノキから成る群から選択される非食物アレルゲンである、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

アレルギーを有する対象における免疫療法レジメンの有効性および／または耐容性を高める方法において使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物はIL-4／IL

10

20

30

40

50

ー 1 3 経路阻害剤を含み、ここで、該 I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤は、抗 I L - 4 R 抗体またはその抗原結合フラグメントであって、3つの重鎖相補性決定領域（C D R）（H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3）、ならびに3つの軽鎖 C D R（L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3）を含み、ここで、H C D R 1 は配列番号 3 のアミノ酸配列を有し、H C D R 2 は配列番号 4 のアミノ酸配列を有し、H C D R 3 は配列番号 5 のアミノ酸配列を有し、L C D R 1 は配列番号 6 のアミノ酸配列を有し、L C D R 2 は配列番号 7 のアミノ酸配列を有し、L C D R 3 は配列番号 8 のアミノ酸配列を有し、

前記方法は、該免疫療法レジメンの前または同時に、治療有効量の形質細胞除去剤と組み合わせ、I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤を含む前記医薬組成物を該対象に投与することを含み、形質細胞除去剤は、（a）B C M A に特異的に結合する第 1 の抗原結合ドメイン、ここで、該第 1 の抗原結合ドメインは、3つの重鎖 C D R（H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3）と3つの軽鎖 C D R（L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3）を含み、H C D R 1 が配列番号 1 4 のアミノ酸配列を有し、H C D R 2 が配列番号 1 6 のアミノ酸配列を有し、H C D R 3 が配列番号 1 8 のアミノ酸配列を有し、L C D R 1 が配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有し、L C D R 2 が配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有し、L C D R 3 が配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する；および（b）C D 3 に特異的に結合する第 2 の抗原結合ドメイン、ここで、該第 2 の抗原結合ドメインは、3つの重鎖 C D R（H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3）と3つの軽鎖 C D R（L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3）を含み、H C D R 1 が配列番号 3 0 または 3 8 のアミノ酸配列を有し、H C D R 2 が配列番号 3 2 または 4 0 のアミノ酸配列を有し、H C D R 3 が配列番号 3 4 または 4 2 のアミノ酸配列を有し、L C D R 1 が配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有し、L C D R 2 が配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有し、L C D R 3 が配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する、を含む抗 B C M A / 抗 C D 3 二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントである、前記医薬組成物。

【請求項 1 2】

免疫療法が経口免疫療法である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

免疫療法が皮下免疫療法である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

対象が食物アレルギーを有する、請求項 1 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

対象は、ミルク、乳製品、卵、セロリ、ゴマ、小麦、肉、果実、大豆、魚、甲殻類、砂糖、ピーナッツ、マメ科植物、または木の実に対するアレルギーを有する、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

対象は、ほこり、チリダニ、花粉、昆虫毒、カビ、動物の毛皮、動物の鱗屑、羊毛、ラテックス、金属、家庭用クリーナー、洗剤、化粧品、香水、薬、治療用モノクローナル抗体、ブタクサ、草およびカバノキから成る群から選択される非食物アレルギーに対してアレルギーを有する、請求項 1 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

形質細胞除去剤は、免疫療法レジメンの開始前に投与される、請求項 1 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

免疫療法レジメンの開始前に、少なくとも 1 用量の I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤が投与される、請求項 1 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤は、免疫療法レジメンと同時に投与される、請求項 1 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

抗 I L - 4 R 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（H C V R）と、

10

20

30

40

50

配列番号 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）を含む、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

抗 IL-4R 抗体は、重鎖および軽鎖を含み、該重鎖が配列番号 9 のアミノ酸配列を有する、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

抗 IL-4R 抗体は、重鎖および軽鎖を含み、該軽鎖が配列番号 10 のアミノ酸配列を有する、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

抗 IL-4R 抗体は、重鎖および軽鎖を含み、該重鎖が配列番号 9 のアミノ酸配列を有し、該軽鎖が配列番号 10 のアミノ酸配列を有する、請求項 20 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 24】

IL-4 / IL-13 経路阻害剤がデュピルマブである、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

抗 BCMA / 抗 CD3 二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、

(a) 配列番号 14、16 および 18 のアミノ酸配列をそれぞれ含む HCDR1、HCDR2 および HCDR3 ドメイン、ならびに配列番号 22、24 および 26 のアミノ酸配列をそれぞれ含む LCDR1、LCDR2 および LCDR3 ドメインを含む第 1 の抗原結合ドメイン：ならびに

20

(b) 配列番号 30、32 および 34 のアミノ酸配列をそれぞれ含む HCDR1、HCDR2 および HCDR3 ドメイン、ならびに配列番号 22、24 および 26 のアミノ酸配列をそれぞれ含む LCDR1、LCDR2 および LCDR3 ドメインを含む第 2 の抗原結合ドメイン

を含む、請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

抗 BCMA / 抗 CD3 二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、

(a) 配列番号 14、16 および 18 のアミノ酸配列をそれぞれ含む HCDR1、HCDR2 および HCDR3 ドメイン、ならびに配列番号 22、24 および 26 のアミノ酸配列をそれぞれ含む LCDR1、LCDR2 および LCDR3 ドメインを含む第 1 の抗原結合ドメイン：ならびに

30

(b) 配列番号 38、40 および 42 のアミノ酸配列をそれぞれ含む HCDR1、HCDR2 および HCDR3 ドメイン、ならびに配列番号 22、24 および 26 のアミノ酸配列をそれぞれ含む LCDR1、LCDR2 および LCDR3 ドメインを含む第 2 の抗原結合ドメイン

を含む、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

IL-4 / IL-13 経路阻害剤は、形質細胞除去剤の前に投与される、請求項 1 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

IL-4 / IL-13 経路阻害剤は、形質細胞除去剤の後に投与される、請求項 1 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 29】

IL-4 / IL-13 経路阻害剤および形質細胞除去剤が同時に投与される、請求項 1 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

方法が、少なくとも 1 つの追加の治療薬または治療法を施すことをさらに含む、請求項 1 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

追加の治療薬は、IgE アンタゴニスト、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、コルチコステロ

50

イド、ロイコトリエンアンタゴニスト、肥満細胞阻害薬、気管支拡張薬、充血除去薬、エピネフリン、ＩＬ－１アンタゴニスト、ＩＬ－５アンタゴニスト、ＩＬ－３１アンタゴニスト、ＩＬ－３３アンタゴニスト、ＩＬ－２５アンタゴニスト、インターフェロン γ 、ＴＮＦアンタゴニスト、およびＴＳＬＰアンタゴニストから成る群から選択される、請求項３０に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

この出願は、ＰＣＴ国際特許出願として２０２０年３月２０日に出願され、２０１９年３月２１日に出願された米国仮特許出願第６２／８２２，０２２号および２０２０年１月６日に出願された米国仮特許出願第６２／９５７，５５０号に対する優先権を主張しており、そのそれぞれの内容全体が、参照によって本明細書に組み入れられる。

【０００２】

本開示は、治療を必要とする対象に、治療有効量の形質細胞除去剤と組み合わせて、治療有効量のＩＬ－４／ＩＬ－１３経路阻害剤を投与することを含む、アレルギーを治療するための方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

アレルギーおよびアレルギー性疾患は、時間と共に解消する生命を脅かさない反応から、アナフィラキシーのような生命を脅かす影響にまで及ぶ範囲の転帰を伴う深刻な病状である。アレルギー反応は、特定の食品、昆虫毒、植物由来の物質（例えば、花粉）、化学物質、薬物／医薬品、および動物の鱗屑のような様々な産物への接触または曝露から生じ得る。アレルギーの病態生理学は、免疫グロブリンＥ（ＩｇＥ）を介した感作、免疫系、および環境要因の間の複雑な相互作用によって影響される。アレルギーの現在の治療選択肢は、回避、薬理的な症状の治療、およびアレルゲン特異的免疫療法（ＳＩＴ）を用いた予防を含む。残念ながら、これらの現在の治療戦略は、しばしば不十分で、費用がかかり、実用的でないか、重大なリスクを伴う。例えば、アレルゲンの回避は、常に可能であるとは限らず、患者と介護者の生活の質にネガティブな影響を与え得る。他方、免疫療法アプローチは、感受性の高い個人へのアレルゲンの意図的な投与を含み、したがって、望ましくない重度のアレルギー反応またはアナフィラキシーの可能性があり、本質的に危険である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

したがって、アレルギーまたはアレルギー反応を予防または治療し、アレルギー反応を発症するリスクを低減する新規の治療アプローチに対する満たされていない必要性が当技術分野に存在する。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

一つの態様において、本開示は、対象におけるアレルギー、アレルギー反応、もしくはアレルギー性障害を治療するための方法、アレルギー反応の重症度を予防もしくは低減するための方法、またはアレルゲン特異的血清ＩｇＥを低減もしくは排除するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、対象（例えば、アレルギー、アレルギー性障害、肥満細胞活性化障害、または肥満細胞症を有する対象）にＩＬ－４／ＩＬ－１３経路阻害剤および形質細胞除去剤を投与することを含む。

【０００６】

特定の実施形態において、本開示は、（ａ）アレルギー性疾患もしくは障害、肥満細胞活性化障害または肥満細胞症を有する対象を選択すること；ならびに（ｂ）それを必要とする対象に、治療有効量のＩＬ－４／ＩＬ－１３経路阻害剤および治療有効量の形質細胞

10

20

30

40

50

除去剤を投与することを含む、アレルギーを治療する方法、またはアレルギー反応の重症度を予防もしくは低減する方法を含む。

【0007】

特定の実施形態において、本開示は、(a) アレルギー性疾患もしくは障害、肥満細胞活性化障害、または肥満細胞症を有する対象を選択すること；ならびに (b) それを必要とする対象に、治療有効量の IL-4 / IL-13 経路阻害剤および形質細胞除去剤を投与することを含む、アレルギーを治療する方法、またはアレルギー反応の重症度を予防もしくは低減する方法を含む。

【0008】

特定の実施形態において、本開示は、(a) アレルギー性疾患もしくは障害、肥満細胞活性化障害、または肥満細胞症を有する対象であって、IL-4 / IL-13 経路阻害剤の1つまたはそれ以上の用量を含むバックグラウンド治療レジメンを受けている対象を選択すること；ならびに (b) 少なくとも1用量の形質細胞除去剤を投与することを含む、アレルギーを治療する方法、またはアレルギー反応の重症度を予防もしくは低減するための方法を含む。

【0009】

一つの実施形態において、IL-4 / IL-13 経路阻害剤の投与は、新しい IgE + 形質細胞の生成を防ぎ、形質細胞除去剤の投与は、骨髄に存在する IgE + 形質細胞の排除を導き、よって、アレルゲン特異的血清 IgE を排除する。

【0010】

特定の実施形態において、本開示は、アレルギーを有する対象における免疫療法レジメンの有効性および／または耐容性を増大させるための方法を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、免疫療法レジメンの前または同時に、IL-4 / IL-13 経路阻害剤および形質細胞除去剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、免疫療法レジメンは、経口免疫療法 (OIT) レジメンである。いくつかの実施形態では、免疫療法レジメンは、皮下免疫療法 (SCIT) レジメンである。いくつかの実施形態では、免疫療法は、食物アレルゲン (例えば、ピーナッツアレルゲン) のためのアレルゲン特異的免疫療法レジメンである。いくつかの実施形態では、免疫療法は、環境アレルゲンに対するアレルゲン特異的免疫療法レジメンである。

【0011】

本明細書に開示される方法の一つの実施形態において、アレルギー性疾患または障害は、アレルギー性喘息、枯草熱、慢性蕁麻疹、食物アレルギー、花粉アレルギー、および環境アレルゲンによるアレルギーから成る群から選択される。一つの実施形態では、対象はアレルゲンによるアナフィラキシーのリスクがある。一つの実施形態では、対象は季節性アレルギーを有する。一つの実施形態では、対象は重度のアレルギーを有する。一つの実施形態において、対象は、ミルク、乳製品、卵、セロリ、ゴマ、小麦、肉、果物、大豆、魚、甲殻類、砂糖、ピーナッツ、マメ科植物、木の実、ほこり、チリダニ、花粉、昆虫毒、カビ、動物の毛皮、動物の鱗屑、羊毛、ラテックス、金属、家庭用クリーナー、洗剤、薬、化粧品、香水、ペニシリン、スルホンアミド、サリチル酸塩のような薬剤、治療用モノクローナル抗体 (例えば、セツキシマブ)、ブタクサ、草、およびカバノキから成る群から選択された1つまたはそれ以上のアレルゲンによるアレルギーを有する。一つの実施形態では、アレルゲンは、ミルク、乳製品、卵、セロリ、ゴマ、小麦、肉、果物、大豆、魚、甲殻類、砂糖、ピーナッツ、マメ科植物、および木の実から成る群から選択される食品中に含まれる。一つの実施形態では、アレルゲンは、ほこり、チリダニ、花粉、昆虫毒、カビ、動物の毛皮、動物の鱗屑、羊毛、ラテックス、金属、家庭用クリーナー、洗剤、薬、化粧品、香水、ペニシリン、スルホンアミド、サリチル酸塩のような薬剤、治療用モノクローナル抗体 (例えば、セツキシマブ)、ブタクサ、草、およびカバノキから成る群から選択される非食物アレルゲンである。

【0012】

本明細書に開示される方法の一つの実施形態において、IL-4 / IL-13 経路阻害

10

20

30

40

50

剤は、抗IL-4抗体、抗IL-13抗体、抗IL-4/IL-13二重特異性抗体、IL-4受容体(IL-4R)阻害剤、IL-4トラップ、IL-13トラップ、および抗IL-4R抗体から成る群から選択される。一つの実施形態では、IL-4/IL-13経路阻害剤は、抗IL-4抗体(例えば、パスコリズマブ)である。別の実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤は、抗IL-13抗体(例えば、トラロキヌマブ、レブリキズマブ、デクトレクマブ、GSK679586、またはMEDI7836)である。別の実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤は、抗IL-4/IL-13二重特異性抗体(例えば、ロミルキマブ)である。別の実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤は、IL-4R阻害剤(例えば、ピトラキンラまたは抗IL-4R抗体のようなIL-4ミューテイン)である。別の実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤は、抗IL-4R抗体である。別の実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤は、IL-4トラップまたはIL-13トラップである。

【0013】

一つの実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤は、抗IL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントである。一つの実施形態において、抗IL-4R抗体は、3つの重鎖相補性決定領域(CDR)(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)を含む重鎖可変領域(HCVR)、ならびに3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含む軽鎖可変領域(LCVR)を含み、ここで：HCDR1は配列番号3のアミノ酸配列を有し；HCDR2は配列番号4のアミノ酸配列を有し；HCDR3は配列番号5のアミノ酸配列を有し；LCDR1は配列番号6のアミノ酸配列を有し；LCDR2は配列番号7のアミノ酸配列を有し；LCDR3は配列番号8のアミノ酸配列を有する。別の実施形態において、抗IL-4R抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)および配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)を含む。別の実施形態において、抗IL-4R抗体は、重鎖および軽鎖を含み、ここで、重鎖は配列番号9のアミノ酸配列を有する。別の実施形態では、抗IL-4R抗体は、重鎖および軽鎖を含み、軽鎖は配列番号10のアミノ酸配列を有する。別の実施形態において、抗IL-4R抗体は、重鎖および軽鎖を含み、ここで、重鎖は配列番号9のアミノ酸配列を有し、軽鎖は配列番号10のアミノ酸配列を有する。別の実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤は、デュピルマブまたはその生物学的同等物である。別の実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤は、デュピルマブ、パスコリズマブ、AMG317、MEDI2045、MEDI9314、トラロキヌマブ、レブリクジマブ、アンルキンズマブ、デクトレクマブ、GSK679586、MEDI7836、ロミルキマブ、IL-4トラップ、IL-13トラップ、AER-003、およびピトラキンラから成る群から選択される。

【0014】

本明細書に開示される方法の一つの実施形態では、形質細胞除去剤は、B細胞成熟抗原(BCMA)標的化剤、プロテアソーム阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、B細胞活性化因子(BAFF)阻害剤、および増殖誘導リガンド(APRIL；CD256)の阻害剤から成る群から選択される。一つの実施形態では、BCMA標的化剤は、抗BCMA/抗CD3二重特異性抗体、BCMAに対するキメラ抗原受容体、および細胞障害性薬物にコンジュゲートした抗BCMA抗体から成る群から選択される。

【0015】

一つの実施形態では、形質細胞除去剤は、抗BCMA/抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントであり、(a)BCMAに特異的に結合する第1の抗原結合ドメイン；および(b)CD3に特異的に結合する2番目の抗原結合ドメインを含む。一つの実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、配列番号12のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)と共に含まれる3つの重鎖CDR(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)；ならびに配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)と共に含まれる3つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含む。さらなる実施形態において、HCDR1は配列番号14のアミノ酸配列を有し；HCDR2は

配列番号16のアミノ酸配列を有し；HCDR3は配列番号18のアミノ酸配列を有し；LCDR1は配列番号22のアミノ酸配列を有し；LCDR2は配列番号24のアミノ酸配列を有し；LCDR3は配列番号26のアミノ酸配列を有する。別の実施形態では、第2の抗原結合ドメインは、配列番号28および36から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）と共に含まれる3つの重鎖CDR（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）；ならびに配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）と共に含まれる3つの軽鎖CDR（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）を含む。さらなる実施形態において、HCDR1は配列番号30または38のアミノ酸配列を有し；HCDR2は配列番号32または40のアミノ酸配列を有し；HCDR3は配列番号34または42のアミノ酸配列を有し；LCDR1は配列番号22のアミノ酸配列を有し；LCDR2は配列番号24のアミノ酸配列を有し；LCDR3は配列番号26のアミノ酸配列を有する。一つの実施形態において、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体は、以下を含む：（a）BCMAに特異的に結合し、3つの重鎖CDRおよび3つの軽鎖CDRを含み、ここで6つのCDR、HCDR1－HCDR2－HCDR3－LCDR1－LCDR2－LCDR3は、配列番号14－16－18－22－24－26のアミノ酸配列を含む、第1の抗原結合ドメイン；ならびに（b）CD3に特異的に結合し、3つの重鎖CDRと3つの軽鎖CDRを含み、ここで6つのCDR、HCDR1－HCDR2－HCDR3－LCDR1－LCDR2－LCDR3は、配列番号30－32－34－22－24－26のアミノ酸配列を含む、第2の抗原結合ドメインを含む。一つの実施形態において、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体は、以下を含む：（a）BCMAに特異的に結合し、3つの重鎖CDRおよび3つの軽鎖CDRを含み、ここで6つのCDR、HCDR1－HCDR2－HCDR3－LCDR1－LCDR2－LCDR3は、配列番号14－16－18－22－24－26のアミノ酸配列を含む、第1の抗原結合ドメイン；ならびに（b）CD3に特異的に結合し、3つの重鎖CDRと3つの軽鎖CDRを含み、ここで6つのCDR、HCDR1－HCDR2－HCDR3－LCDR1－LCDR2－LCDR3は、配列番号38－40－42－22－24－26のアミノ酸配列を含む、第2の抗原結合ドメイン。一つの実施形態では、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体は、以下を含む：（a）配列番号12のHCVRおよび配列番号20のLCVRを含む第1の抗原結合ドメイン；ならびに（b）配列番号28のHCVRおよび配列番号20のLCVRを含む第2の抗原結合ドメイン。一つの実施形態では、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体は、以下を含む：（a）配列番号12のHCVRおよび配列番号20のLCVRを含む第1の抗原結合ドメイン；ならびに（b）配列番号36のHCVRおよび配列番号20のLCVRを含む第2の抗原結合ドメイン。

【0016】

一つの実施形態では、IL－4／IL－13経路阻害剤は、形質細胞除去剤の前に投与される。一つの実施形態では、IL－4／IL－13経路阻害剤は、形質細胞除去剤の後に投与される。一つの実施形態では、形質細胞除去剤と組み合わせたIL－4／IL－13経路阻害剤の投与は、IGE産生を遮断し、単剤療法としていずれかの治療薬で治療された対象と比較して、患者の血清からアレルゲン特異的IGEを排除する。

【0017】

別の実施形態において、1つまたはそれ以上の用量のIL－4／IL－13経路阻害剤は、1つまたはそれ以上の用量の形質細胞除去剤と組み合わせて投与される。別の実施形態において、IL－4／IL－13経路阻害剤の少なくとも1つの用量は、対象の体重1kgあたり約0.1から約50mgを含む。別の実施形態において、IL－4／IL－13経路阻害剤の少なくとも1つの用量は、約0.05から約600mgの阻害剤を含む。別の実施形態において、形質細胞除去剤の少なくとも1つの用量は、対象の体重1kgあたり約0.1mgから約20mgを含む。別の実施形態において、形質細胞除去剤の少なくとも1つの用量は、約0.05から約500mgの薬剤を含む。

【0018】

別の実施形態において、本方法は、少なくとも1つの追加の治療薬または治療法を施す

10

20

30

40

50

ことをさらに含む。別の実施形態において、追加の治療薬または治療法は、I g E アンタゴニスト、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、コルチコステロイド、ロイコトリエンアンタゴニスト、肥満細胞阻害薬、気管支拡張薬、充血除去薬、エピネフリン、I L - 1 アンタゴニスト、I L - 5 アンタゴニスト、I L - 3 1 アンタゴニスト、I L - 3 3 アンタゴニスト、I L - 2 5 アンタゴニスト、インターフェロン γ 、T N F アンタゴニスト、および／または T S L P アンタゴニストを含む。

【0019】

一つの態様において、本開示は、アレルギーを有する対象におけるアレルギー、アレルギー反応もしくはアレルギー性障害を治療するため、アレルギー反応の重症度を予防もしくは低減するため、対象のアレルゲン特異的血清 I g E を低減もしくは排除するため、または免疫療法レジメンの有効性および／もしくは耐容性を高めるための、医薬組成物および組み合わせを提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物または組み合わせは、I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤（例えば、抗 I L - 4 R α 抗体）および形質細胞除去剤（例えば、B C M A 標的化剤）を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物または組み合わせは、治療有効量の I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤（例えば、抗 I L - 4 R α 抗体）および治療有効量の形質細胞除去剤（例えば、B C M A 標的化剤）を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物または組み合わせは、治療量以下の用量の I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤（例えば、抗 I L - 4 R α 抗体）および／または形質細胞除去剤（例えば、B C M A 標的化剤）を含む。

【0020】

さらに別の態様では、本開示は、アレルギーを有する対象におけるアレルギー、アレルギー反応もしくはアレルギー性障害を治療するため、アレルギー反応の重症度を予防もしくは低減するため、対象のアレルゲン特異的血清 I g E を低減もしくは排除するため、または免疫療法レジメンの有効性および／もしくは耐容性を高めるための、医薬品の製造における I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤（例えば、抗 I L - 4 R α 抗体）および形質細胞除去剤（例えば、B C M A 標的化剤）の使用を提供する。いくつかの実施形態では、I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤および形質細胞除去剤の一方または両方が、治療有効量で使用される。いくつかの実施形態では、I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤および形質細胞除去剤の一方または両方が、治療量以下の用量で使用される。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】図1は、実施例1に記載された試験に従うヒョウヒダニ（HDM）曝露および抗体治療プロトコルの概略図である。

【図2A】図2Aは、実施例1に記載された試験に従って、HDMに11週間曝露した後、1週間安静にさせた、生理食塩水、抗体なし、アイソタイプ対照抗体、R E G N 5 4 5 9（抗 B C M A $\times$ 抗 C D 3 二重特異性抗体）、R E G N 1 1 0 3（抗 I L - 4 R 抗体）、または R E G N 5 4 5 9 と R E G N 1 1 0 3 の組み合わせのいずれかで処置したマウスにおける血清 I g E レベルを示している。アスタリスク（*）は、アイソタイプ対照（I g G）と比較した統計的有意性の程度を示している。

【図2B】図2Bは、実施例1に記載された試験に従って、HDMに11週間曝露した後、6週間安静にさせた、生理食塩水、抗体なし、アイソタイプ対照抗体、R E G N 5 4 5 9（抗 B C M A $\times$ 抗 C D 3 二重特異性抗体）、R E G N 1 1 0 3（抗 I L - 4 R 抗体）、または R E G N 5 4 5 9 と R E G N 1 1 0 3 の組み合わせのいずれかで処置したマウスにおける血清 I g E レベルを示している。アスタリスク（*）は、アイソタイプ対照（I g G）と比較した統計的有意性の程度を示している。

【図3】図3は、実施例2に記載された試験に従うHDM曝露および抗体治療プロトコルの概略図である。

【図4A】図4Aは、実施例2に記載された試験に従うHDMへの継続的な曝露、および抗 B C M A $\times$ 抗 C D 3 二重特異性抗体（R E G N 5 4 5 9）またはアイソタイプ対照（R E G N 4 4 6 0）による治療の1週間後のマウスにおけるHDM特異的血清 I g E レベル

を示している。アスタリスク (*) は、アイソタイプ対照 (I g G) と比較した統計的有意性の程度を示している。L L O Q = 定量の下限。

【図 4 B】図 4 B は、実施例 2 に記載された試験に従う H D M への継続的な曝露、および抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体 (R E G N 5 4 5 9) またはアイソタイプ対照 (R E G N 4 4 6 0) による治療の 3 週間後のマウスにおける H D M 特異的血清 I g E レベルを示している。アスタリスク (*) は、アイソタイプ対照 (I g G) と比較した統計的有意性の程度を示している。

【図 4 C】図 4 C は、実施例 2 に記載された試験に従う H D M への継続的な曝露、および抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体 (R E G N 5 4 5 9) またはアイソタイプ対照 (R E G N 4 4 6 0) による治療の 5 週間後のマウスにおける H D M 特異的血清 I g E レベルを示している。アスタリスク (*) は、アイソタイプ対照 (I g G) と比較した統計的有意性の程度を示している。

【図 5】図 5 は、抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体の投与の 5 週間後における、抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体および抗 I L - 4 R α 抗体の単独または組み合わせの I g E 骨髄形質細胞に対する効果を示している。アスタリスク (*) は、アイソタイプ対照 (I g G) と比較した統計的有意性の程度を示している；* $p \leq 0.05$ ；** $p \leq 0.01$ ；*** $p \leq 0.001$ ；**** $p \leq 0.0001$ 。

【図 6】図 6 は、実施例 4 に記載された試験に従う H D M 曝露および抗体治療プロトコールの概略図である。

【図 7】図 7 は、抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体および抗 I L - 4 R α 抗体の単独または組み合わせの血清 H D M 特異的 I g E レベルに対する効果を示している。治療群は実施例 4 および表 7 に記載されており、A 群 (生理食塩水)、B 群 (12 週間の H D M、抗体なし)、C 群 (15 週間の H D M、抗体なし)、D 群 (15 週間の H D M、アイソタイプ対照抗体)、E 群 (15 週間の H D M、抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体)、F 群 (15 週間の H D M、抗 I L - 4 R α 抗体)、ならびに G 群 (15 週間の H D M、抗 I L - 4 R α 抗体および抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体) である。挿入図に示されているように、統計的有意性は処置群間で比較されている。n s = 統計的に有意ではない；* $p \leq 0.05$ ；** $p \leq 0.01$ ；*** $p \leq 0.001$ ；**** $p \leq 0.0001$ 。L L O Q = 定量の下限。

【図 8 A】図 8 A ~ 8 D は、総骨髄形質細胞 (図 8 A)、I g E 骨髄形質細胞 (図 8 B)、総脾臓形質細胞 (図 8 C)、および I g E 脾臓形質細胞 (図 8 D) に対する抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体単独または抗 I L - 4 R α 抗体との組み合わせの効果を示している。治療群は実施例 4 および表 7 に記載されており、A 群 (生理食塩水)、B 群 (12 週間の H D M、抗体なし)、C 群 (15 週間の H D M、抗体なし)、D 群 (15 週間の H D M、アイソタイプ対照抗体)、E 群 (15 週間の H D M、抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体)、F 群 (15 週間の H D M、抗 I L - 4 R α 抗体)、ならびに G 群 (15 週間の H D M、抗 I L - 4 R α 抗体および抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体) である。挿入図に示されているように、統計的有意性は処置群間で比較されている。n s = 統計的に有意ではない；* $p \leq 0.05$ ；** $p \leq 0.01$ ；*** $p \leq 0.001$ ；**** $p \leq 0.0001$ 。

【図 8 B】図 8 A ~ 8 D は、総骨髄形質細胞 (図 8 A)、I g E 骨髄形質細胞 (図 8 B)、総脾臓形質細胞 (図 8 C)、および I g E 脾臓形質細胞 (図 8 D) に対する抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体単独または抗 I L - 4 R α 抗体との組み合わせの効果を示している。治療群は実施例 4 および表 7 に記載されており、A 群 (生理食塩水)、B 群 (12 週間の H D M、抗体なし)、C 群 (15 週間の H D M、抗体なし)、D 群 (15 週間の H D M、アイソタイプ対照抗体)、E 群 (15 週間の H D M、抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体)、F 群 (15 週間の H D M、抗 I L - 4 R α 抗体)、ならびに G 群 (15 週間の H D M、抗 I L - 4 R α 抗体および抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体) である。挿入図に示されているように、統計的有意性は処置群間で比較されている。n s = 統計的に有意ではない；* $p \leq 0.05$ ；** $p \leq 0.01$ ；*** $p \leq 0.001$ ；**** $p \leq$

0.0001。

【図8C】図8A～8Dは、総骨髄形質細胞（図8A）、IgE骨髄形質細胞（図8B）、総脾臓形質細胞（図8C）、およびIgE脾臓形質細胞（図8D）に対する抗BCMA×抗CD3二重特異性抗体単独または抗IL-4Rα抗体との組み合わせの効果を示している。治療群は実施例4および表7に記載されており、A群（生理食塩水）、B群（12週間のHDM、抗体なし）、C群（15週間のHDM、抗体なし）、D群（15週間のHDM、アイソタイプ対照抗体）、E群（15週間のHDM、抗BCMA×抗CD3二重特異性抗体）、F群（15週間のHDM、抗IL-4Rα抗体）、ならびにG群（15週間のHDM、抗IL-4Rα抗体および抗BCMA×抗CD3二重特異性抗体）である。挿入図に示されているように、統計的有意性は処置群間で比較されている。ns＝統計的に有意ではない；* $p \leq 0.05$ ；** $p \leq 0.01$ ；*** $p \leq 0.001$ ；**** $p \leq 0.0001$ 。

10

【図8D】図8A～8Dは、総骨髄形質細胞（図8A）、IgE骨髄形質細胞（図8B）、総脾臓形質細胞（図8C）、およびIgE脾臓形質細胞（図8D）に対する抗BCMA×抗CD3二重特異性抗体単独または抗IL-4Rα抗体との組み合わせの効果を示している。治療群は実施例4および表7に記載されており、A群（生理食塩水）、B群（12週間のHDM、抗体なし）、C群（15週間のHDM、抗体なし）、D群（15週間のHDM、アイソタイプ対照抗体）、E群（15週間のHDM、抗BCMA×抗CD3二重特異性抗体）、F群（15週間のHDM、抗IL-4Rα抗体）、ならびにG群（15週間のHDM、抗IL-4Rα抗体および抗BCMA×抗CD3二重特異性抗体）である。挿入図に示されているように、統計的有意性は処置群間で比較されている。ns＝統計的に有意ではない；* $p \leq 0.05$ ；** $p \leq 0.01$ ；*** $p \leq 0.001$ ；**** $p \leq 0.0001$ 。

20

【発明を実施するための形態】

【0022】

本開示は、記載された特定の方法および実験条件に限定されないことが、そのような方法および条件は変化し得るため、理解されるべきである。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定することを意図するものではなく、本開示の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることも理解されるべきである。

30

【0023】

特に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術的および科学的な用語は、本開示の属する当該技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において使用される場合、「約」という用語は、特定の記載された数値に関して使用される場合、その値が記載された値から1%以下だけ変化し得ることを意味する。例えば、本明細書で使用される場合、「約100」という表現は、99および101、ならびにその間の全ての値（例えば、99.1、99.2、99.3、99.4など）を含む。

【0024】

本明細書中で記載されるものと類似もしくは等価なあらゆる方法および材料が本開示の実施において使用され得るが、好ましい方法および材料がこれから記述される。

40

【0025】

イントロダクション

アナフィラキシーを含むアレルギー症状は、肥満細胞の脱顆粒を誘発し得るエフェクター細胞（肥満細胞および好塩基球）上のFcεRに結合したアレルギー特異的IgEのアレルギー誘発性架橋によって引き起こされる。アレルギー性の個体において、循環IgEは骨髄の抗体分泌細胞と、クラススイッチして新しいIgE産生細胞を産生するB細胞から発生する。骨髄に蓄積する抗体分泌細胞は長寿命であり、アレルギーが存在しない場合においても、アレルギー特異的IgEの供給源となる。さらに、アレルギー特異的IgEは、少なくとも以下によって証明されるように、個体において長命であり得る：（1）IgEは、アレルギーの非存在下でアトピー患者において維持される（Lugerら、Al

50

l e r g o l I n t 2010年、59:1~8頁) ; (2) アレルギーは、アトピー患者から非アトピー個体への骨髄移植の際に、前者から後者に移行し得る (G a r z o r z ら、J E u r A c a d D e r m a t o l V e n e r e o l 2016年、30:1136~1139頁; H a l l s t r a n d ら、B l o o d 2004年、104:3086~3090頁) ; および (3) 血清 I g E は、I g E + B 細胞除去アプローチでは患者において消滅しない (G a u v r e a u ら、S c i T r a n s l M e d 2014年、6:243 r a 85) 。

【0026】

初期の研究において、本開示の発明者らは、抗 I L - 4 R 抗体による治療が、アレルギー誘発性肺炎症のマウスモデルにおいて、B 細胞の I g E 産生形質細胞へのクラススイッチと分化を防ぐが、慢性的なアレルギー曝露における骨髄中の I g E + 形質細胞には影響を与えないことを観察した。したがって、本発明者らは、長寿命の形質細胞 (I g E + 形質細胞を含む) を標的にした除去と組み合わせた I L - 4 / I L - 13 経路阻害剤による治療が、骨髄における I g E + 形質細胞と同様に、新たに生成された I g E + 形質細胞からの I g E 産生の遮断を導き得ると仮定した。本明細書に示されるように、この治療の組み合わせは、アレルギー (H D M) 誘発性 2 型肺炎症の動物モデルにおけるアレルギー特異的 I g E の産生を有意に低減させるか、または完全に遮断することができる。したがって、このような治療薬の組み合わせは、アトピー性の対象におけるアレルギー性疾患の治療にも有用となり得る。

【0027】

アレルギーの治療方法

一つの態様において、本開示は、慢性アレルギー誘発性肺炎症モデルにおいて、形質細胞除去剤 (例えば、抗 B C M A / 抗 C D 3 二重特異性抗体) と組み合わせた I L - 4 / I L - 13 経路阻害剤 (例えば、抗 I L - 4 R 抗体) の投与が、対象の血清中におけるアレルギー特異的 I g E の完全な排除をもたらしたという、本発明者らによって得られた驚くべき結果に関する。

【0028】

したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、対象における少なくとも 1 つのアレルギーの症状または徴候の重症度を治療、改善、または低減するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアレルギー反応の重症度を予防または低減するための方法を提供する。一つの態様において、開示される方法は、アレルギー性疾患または障害、肥満細胞活性化障害、または肥満細胞症を有する対象を選択すること、ならびに治療有効量の I L - 4 / I L - 13 経路阻害剤 (例えば、抗 I L - 4 抗体、抗 I L - 13 抗体、抗 I L - 4 / I L - 13 二重特異性抗体、I L - 4 受容体 (I L - 4 R) 阻害剤、抗 I L - 4 R 抗体、または本明細書に記載のその他の「I L - 4 / I L - 13 経路阻害剤」) および治療有効量の形質細胞除去剤 (例えば、抗 B C M A / 抗 C D 3 二重特異性抗体、または本明細書に記載のその他の「形質細胞除去剤」) をそれを必要とする対象に投与することを含む。

【0029】

本開示において、任意の特定の抗 I L - 4 R 抗体および / または任意の特定の形質細胞除去剤への言及は、代表的な I L - 4 / I L - 13 経路阻害剤および代表的な形質細胞除去剤をそれぞれ説明するために提供され、他の I L - 4 / I L - 13 経路阻害剤および形質細胞除去剤の組み合わせもまた使用され得ることから、本開示の範囲を制限はしない。

【0030】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療的」などの用語は、対象におけるアレルギー症状を軽減すること、一時的または永続的にアレルギー症状の原因を排除すること、またはアレルギー症状の出現を予防または遅らせることを意味する。本明細書で使用される用語はまた、アレルギー反応を防ぐためにアレルギー特異的血清 I g E を低減または無効化することを含む。いくつかの実施形態において、これらの用語は、本開示の方法によって提供される形質細胞除去剤と組み合わせた I L - 4 / I L - 13 経路阻害剤の投

与時に、ベースラインと比較して、血清アレルギー特異的IgEのレベルを少なくとも50%、60%、70%、80%またはそれ以上減少させることを指す。特定の実施形態において、これらの用語は、本開示の方法によって提供される形質細胞除去剤と組み合わせたIL-4/IL-13経路阻害剤の投与時に、ベースラインと比較して、血清アレルギー特異的IgEのレベルを下げることを指す。

【0031】

本明細書で使用される場合、「それを必要とする対象」という表現は、アレルギーまたはアトピーの1つまたはそれ以上の症状または徴候を示す、および／またはアレルギーに対するアレルギーと診断されたヒトまたは非ヒト動物を意味する。「対象」および「患者」という用語は、本明細書では交換可能に使用される。特定の実施形態において、「それを必要とする対象」という用語はアレルギー、またはアレルギーに対するアレルギー反応を発症するリスクが高い対象を含む。特定の実施形態において、本用語は、1つまたはそれ以上のアレルギーに対してアレルギー感作を示す対象を含む。特定の実施形態において、本開示の方法は、総IgE、アレルギー特異的IgE、胸腺および活性化調節ケモカイン（TARC）、肺および活性化調節ケモカイン（PARC）、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）、および／またはペリオスチンを含むがこれらに限定されない、1つまたはそれ以上の血清バイオマーカーの上昇したレベルを示す対象を治療するために使用され得る。例えば、いくつかの実施形態において、本開示の方法は、上昇したレベルのアレルギー特異的血清IgEを有する患者に、形質細胞除去剤と組み合わせてIL-4/IL-13経路阻害剤を投与することを含む。

【0032】

「それを必要とする対象」という用語はまた、アレルギー性喘息、枯草熱、慢性蕁麻疹、食物アレルギー、花粉アレルギー、および環境（非食物）アレルギーによるアレルギーから成る群から選択されるアレルギー性疾患または障害を有する対象を含む。この用語はまた、1つまたはそれ以上のアレルギーによる重度のアレルギーに苦しむ対象も含む。例えば、いくつかの実施形態では、対象がアナフィラキシーの症状（例えば、呼吸困難／喘鳴、舌の腫れ、喉の腫れ／圧迫感、会話の困難および／または嘔吐、喘鳴または持続性の咳、吐き気／嘔吐、持続性のめまい、虚脱、または意識喪失）のようなアレルギー反応の1つまたはそれ以上の重度の症状を示している場合、対象は「重度の」アレルギーを有する。

【0033】

特定の実施形態において、「それを必要とする対象」という用語は、アレルギー反応に感受性であるか、またはアレルギーに対するアレルギー反応を発症するリスクが高い対象を含む。例えば、この用語は、ピーナッツまたはペニシリンのようなアレルギーによるアナフィラキシーのリスクがある対象を含む。特定の実施形態において、対象は、前記アレルギーに対する感作のために、アレルギーまたはアレルギーに対するアレルギー反応を発症するリスクが高い場合がある。例えば、本用語は、1つまたはそれ以上のアレルギー、例えば1つまたはそれ以上の食物アレルギーおよび／または環境アレルギーに対して特異的な血清IgEの増加したレベル（「アレルギー感作」）を示す対象を含む。いくつかの実施形態において、対象は（例えば、食物アレルギーもしくは環境アレルギー、または、ミルク、乳製品、卵、セロリ、ゴマ、小麦、肉、果物、大豆、魚、甲殻類、砂糖、ピーナッツ、マメ科植物、木の実、ほこり、チリダニ、花粉、昆虫毒、カビ、動物の毛皮、動物の鱗屑、羊毛、ラテックス、金属、家庭用クリーナー、洗剤、薬、化粧品、香水、ペニシリン、スルホンアミド、サリチル酸塩のような薬剤、治療用モノクローナル抗体、ブタクサ、草、およびカバノキから成る群から選択されるアレルギーのような、本明細書に開示される1つまたはそれ以上のアレルギーについて）少なくとも約0.35 kU/Lのアレルギー特異的IgEレベルを有する。本開示の文脈において、「それを必要とする対象」という用語はまた、アトピー性疾患を有する対象、およびアトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎および食物アレルギーから成る群から選択される疾患または障害を有する対象も含む。「対象」という用語はまた、アレルギー反応を発症する増加

したリスクを有し得る、血清総 I g E およびアレルゲン特異的 I g E、または血清ケモカイン（例えば、C C L 1 7 または C C L 2 7）のレベルが上昇している対象も含む。一つの態様において、本開示は、感受性の高い対象においてアレルギーまたはアレルギー反応を発症するリスクを減らすための方法を提供する。

【0034】

本明細書で使用される場合、「アレルギー応答」、「アレルギー反応」、「アレルギー症状」などの用語は、蕁麻疹（例えば、発疹）、血管浮腫、鼻炎、喘息、嘔吐、くしゃみ、鼻水、副鼻腔炎、涙目、喘鳴、気管支痙攣、最大呼気流量（P E F）の低下、胃腸障害、紅潮、唇の腫れ、舌の腫れ、血圧低下、アナフィラキシー、および臓器の機能不全／障害から成る群から選択される1つまたはそれ以上の徴候または症状を含む。「アレルギー応答」、「アレルギー反応」、「アレルギー症状」などはまた、例えば、I g E 産生の増加および／またはアレルゲン特異的免疫グロブリン産生の増加のような免疫学的応答および反応を含む。

10

【0035】

本明細書で使用される「アレルゲン」という用語は、感受性のある個体のアレルギー反応を刺激することができる任意の物質、化学物質、粒子または組成物を含む。アレルゲンは、例えば、乳製品（例えば、牛乳）、卵、セロリ、ゴマ、小麦、肉、大豆、魚、甲殻類、糖（例えば、アルファガラクトースのような肉に存在する糖）、ピーナッツ、他のマメ科植物（例えば、豆、エンドウ豆、大豆など）、および木の実のような食品に含まれ得る、または食品に由来し得る；食品に含まれる、または食品に由来するアレルゲンは、本明細書では「食物アレルゲン」と呼ばれる。あるいは、アレルゲンは、例えば、ほこり（例えば、チリダニを含む）、花粉、昆虫の毒（例えば、ミツバチ、ハチ、蚊、ヒアリなどの毒）、カビ、動物の毛皮、動物の鱗屑、羊毛、ラテックス、金属（例えば、ニッケル）、家庭用クリーナー、洗剤、医薬品、化粧品（例えば、香水など）、薬剤（例えば、ペニシリン、スルホンアミド、サリチル酸塩など）、治療用モノクローナル抗体（例えば、セツキシマブ）、ブタクサ、草およびカバノキのような屋内または屋外の環境アレルゲンといった非食品に含まれるか、または非食品に由来してもよい。例示的な花粉アレルゲンは、例えば、カバノキ花粉、ヒマラヤスギ花粉、オーク花粉、アルダー花粉、ホーンビーム花粉、エスキュラス花粉、ヤナギ花粉、ポプラ花粉、ブランタヌス花粉、ティリア花粉、オレア花粉、アッシュジュニパー花粉、およびアルストニア・スコラリ（*A l s t o n i a s c h o l a r i s*）花粉のような樹木花粉を含む。アレルゲンの他の例は、本明細書の他の場所に見出され得る。

20

30

【0036】

本開示は、それを必要とする対象に、治療有効量の I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤（例えば、本明細書に記載の抗 I L - 4 R 抗体）を、治療有効量の形質細胞除去剤（例えば、本明細書に記載の抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体）と組み合わせて投与することを含む、重度のアレルギーを含むアレルギーを治療するための方法、またはアレルギー反応の重症度を予防または低減するための方法を含む。いくつかの実施形態において、開示される方法は、アレルギー性疾患または障害、肥満細胞活性化障害、または肥満細胞症を標的とする。一つの実施形態では、アレルギー性疾患またはアレルギー性障害は、アレルギー性喘息、枯草熱、慢性蕁麻疹、食物アレルギー、花粉アレルギー、および環境（非食物）アレルゲンによるアレルギーから成る群から選択される。いくつかの実施形態において、アレルギー性疾患は食物アレルギー、例えば、ピーナッツアレルギーである。いくつかの実施形態において、アレルギー性疾患は、重度の食物アレルギーである。

40

【0037】

特定の実施形態によれば、本開示は、（a）アレルギー性疾患もしくは障害、肥満細胞活性化障害、または肥満細胞症を有する患者であって、I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤の1つまたはそれ以上の用量を含むバックグラウンド治療レジメンを受けている患者を選択すること；ならびに（b）少なくとも1用量の形質細胞除去剤を投与することを含む、アレルギーを治療する方法、またはアレルギー反応の重症度を予防または低減するための

50

方法を含む。この態様において、本方法は、アレルゲン特異的 I g E の血清レベルを低減することにおける I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤の治療効果を高める。特定の実施形態において、患者は、1つまたはそれ以上の用量の I L - 4 / I L - 1 3 経路を含む治療レジメンを受けており、1つまたはそれ以上の用量の形質細胞除去剤を投与されて、それにより、I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤の抗アレルギー効果が増強される。

【0038】

いくつかの実施形態において、開示される方法は、治療有効量の I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤および治療有効量の形質細胞除去剤を、追加の治療薬または治療法（例えば、レジメンまたは手順）と組み合わせて投与することを含む。追加の治療薬または治療法は、抗アレルギー効果を高めるため、1つまたはそれ以上の治療法の毒性効果を低減するため、および／または1つまたはそれ以上の治療法の投与量を低減するために投与され得る。様々な実施形態において、追加の治療薬または治療法は、1つまたはそれ以上の I g E アンタゴニスト、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、コルチコステロイド、ロイコトリエンアンタゴニスト、肥満細胞阻害薬、気管支拡張薬、充血除去薬、エピネフリン、I L - 1 アンタゴニスト、I L - 5 アンタゴニスト、I L - 3 1 アンタゴニスト、I L - 3 3 アンタゴニスト、I L - 2 5 アンタゴニスト、インターフェロン γ 、T N F アンタゴニスト、および T S L P アンタゴニストを含み得る。

【0039】

追加の治療薬は、例えば、別の I L - 4 R アンタゴニスト、I L - 1 アンタゴニスト（例えば、米国特許第 6, 927, 044 号に記載の I L - 1 アンタゴニストを含む）、I L - 6 アンタゴニスト、I L - 6 R アンタゴニスト（例えば、米国特許第 7, 582, 298 号に記載の抗 I L - 6 R 抗体を含む）、I L - 1 3 アンタゴニスト、腫瘍壊死因子（T N F）アンタゴニスト、I L - 8 アンタゴニスト、I L - 9 アンタゴニスト、I L - 1 7 アンタゴニスト、I L - 5 アンタゴニスト、I g E アンタゴニスト（例えば、オマリズマブのような抗 I g E 抗体）、C D 4 8 アンタゴニスト、I L - 3 1 アンタゴニスト（例えば、米国特許第 7, 531, 637 号に記載されているものを含む）、胸腺間質リンホポイエチン（T S L P）アンタゴニスト（例えば、米国 2011 / 027468 に記載されているものを含む）、インターフェロン-ガンマ（I F N γ ）、抗生物質、局所コルチコステロイド、タクロリムス、ピメクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、クロモリンナトリウム、プロテイナーゼ阻害剤、全身性コルチコステロイド、全身性免疫療法、抗ヒスタミン薬、またはそれらの組み合わせであり得る。

【0040】

特定の実施形態において、開示される治療有効量の I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤および治療有効量の形質細胞除去剤を投与する方法は、未治療の対象または単剤療法としていずれかの阻害剤で治療された対象と比較して、1つまたはそれ以上のアレルギーの症状または適応症の低減または抑制を導く。

【0041】

特定の実施形態において、開示される方法は、治療された対象におけるアレルゲン特異的 I g E の低減、好ましくは完全な排除を導く。例えば、開示される治療有効量の I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤および治療有効量の形質細胞除去剤を投与する方法は、未治療の対象または単剤療法としていずれかの阻害剤で治療された対象と比較して、治療された対象におけるアレルゲン特異的 I g E の血清レベルの少なくとも約 50 %、約 60 %、約 70 % または約 80 % 以上の減少を促進する。特定の実施形態において、開示される方法は、単剤療法としていずれかの薬剤で治療された対象と比較して、治療された対象におけるアレルゲン特異的血清 I g E の完全な排除を導く。

【0042】

特定の実施形態によれば、対象は、1つまたはそれ以上の用量の形質細胞除去剤（例えば、抗 B C M A / 抗 C D 3 二重特異性抗体）と組み合わせた1つまたはそれ以上の用量の I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤（例えば、抗 I L - 4 R 抗体）の投与後に、1つまたはそれ以上のアレルゲンに特異的な血清 I g E のレベルの減少を示し得る。例えば、形質細胞

10

20

30

40

50

胞除去剤と組み合わせた抗IL-4R抗体（例えば、デュピルマブ）の1つまたはそれ以上の用量の投与後、約8日目、15日目、22日目、25日目、29日目、36日目、43日目、50日目、57日目、64日目、71日目、85日目、または112日目において、本開示によれば、対象は、ベースラインから約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%またはそれ以上のアレルゲン特異的IgEの減少を示し得る（ここで、「ベースライン」は、最初の投与直前の対象におけるアレルゲン特異的IgEのレベルとして定義される）。

【0043】

血清中のアレルゲン特異的IgEまたは総IgEを検出および／または定量化するための方法は、当技術分野で知られている；そのようなものを測定するためのキットは、様々な商業的供給元から入手可能である；また、様々な商業的に診断に関わる研究所が、そのようなレベルの測定を同様に提供するサービスを提供している。

【0044】

例えば、ファディアトープ（商標）は、アレルギー感作のスクリーニングのために導入された血清特異的または抗原特異的IgEアッセイ試験の商業的に利用可能な変種である（Merrittら、1987年、Allergy 17:409~416頁）。この試験は、一般的な吸入アレルギーを引き起こす関連するアレルゲンの混合物に対する血清特異的IgEの同時試験を提供する。この試験は、得られた蛍光反応に応じて、陽性または陰性の定性的な結果を与える。患者のサンプルが参照以上の蛍光反応を与える場合、陽性の試験結果が指し示される。蛍光反応が低い患者サンプルは、陰性の試験結果を指し示す。本開示は、陽性の試験結果を示す対象を選択すること、および形質細胞除去剤と組み合わせて治療有効量のIL-4／IL-13経路阻害剤を対象に投与することを含む方法を含む。

【0045】

特定の実施形態において、投与された治療薬の組み合わせは、単剤療法としていずれかの治療薬で治療された対象と比較して、有害な副作用の増加が無いように、安全で、対象によって十分に耐容される。

【0046】

IL-4／IL-13経路阻害剤

本明細書に開示される方法は、治療有効量のIL-4／IL-13経路阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。本明細書で使用される場合、「IL-4／IL-13経路阻害剤」（本明細書では「IL-4／IL-13経路アンタゴニスト」、「IL-4／IL-13経路遮断薬」などとも呼ばれる）は、以下のうちの少なくとも1つを阻害または減弱させる任意の薬剤である：(i) IL-4および／もしくはIL-13のそれぞれの受容体への結合；(ii) IL-4および／もしくはIL-13のシグナル伝達および／もしくは活性；ならびに／または(iii) IL-4および／もしくはIL-13のそれぞれの受容体への結合から生じる下流のシグナル伝達／活性。例示的なIL-4／IL-13経路阻害剤は、抗IL-4抗体（例えば、米国特許第7,740,843号、および米国特許出願公開第2010/0297110号および第2016/0207995号に開示されている抗体）、抗IL-13抗体（例えば、米国特許第7,501,121号、第7,674,459号、第7,807,788号、第7,910,708号、第7,915,388号、第7,935,343号、第8,088,618号、第8,691,233号、および第9,605,065号、米国特許出願公開第2006/0073148号および第2008/0044420号、ならびにEP2627673B1に開示されている抗体）、IL-4およびIL-13に結合する二重特異性抗体（例えば、米国特許第8,388,965号に開示されている抗体、ならびに米国特許出願公開第2011/0008345号、第2013/0251718号、および第2016/0207995号）、ならびにIL-4受容体（IL-4R）阻害剤（以下に記載）を含むが、これらに限定されない。本明細書において引用されたIL-4／IL-13経路阻害剤を同定する刊行物の部分は、参照によって本明細書に組み入れられる。

【0047】

いくつかの実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤は、抗体、低分子化合物、核酸、ポリペプチド、またはそれらの機能的フラグメントまたはバリエーションであり得る。適切なIL-4/IL-13経路阻害剤抗体の非限定的な例は、抗IL-4抗体、抗IL-13抗体、および抗IL-4/IL-13二重特異性抗体、抗IL-4R抗体、ならびに前述の抗体の任意の抗原結合フラグメントを含む。適切なIL-4/IL-13経路阻害剤の他の非限定的な例は、抗IL-4 RNAi分子および抗IL-13 RNAiのようなRNAi分子、抗IL-4アンチセンスRNAおよび抗IL-13アンチセンスRNAのようなアンチセンス分子、ならびにドミナントネガティブIL-4タンパク質、ドミナントネガティブIL-13タンパク質のようなドミナントネガティブタンパク質を含む。

10

【0048】

本明細書で使用される場合、「IL-4R阻害剤」（本明細書では「IL-4/IL-13経路阻害剤」、「IL-4R α アンタゴニスト」、「IL-4R遮断薬」、「IL-4R α 遮断薬」などとも呼ばれる）は、IL-4R α またはIL-4Rリガンドに結合または相互作用し、1型および/または2型IL-4受容体の通常の生物学的シグナル伝達機能を阻害または減弱させる任意の薬剤である。1型IL-4受容体は、IL-4R α 鎖と γ c鎖を含む二量体の受容体である。2型IL-4受容体は、IL-4R α 鎖とIL-13R α 1鎖を含む二量体の受容体である。1型IL-4受容体はIL-4と相互作用して刺激される一方、2型IL-4受容体はIL-4とIL-13の両方と相互作用して刺激される。したがって、本開示の方法において使用され得るIL-4R阻害剤は、IL-4媒介シグナル伝達、IL-13媒介シグナル伝達、またはIL-4およびIL-13媒介シグナル伝達の両方を遮断することによって機能し得る。したがって、本開示のIL-4R阻害剤は、IL-4および/またはIL-13と、1型または2型受容体との相互作用を防ぎ得る。

20

【0049】

IL-4R阻害剤のカテゴリーの非限定的な例は、IL-4ミューテイン（例えば、ピトラキンラ）、低分子IL-4R阻害剤、抗IL-4Rアプタマー、ペプチドベースのIL-4R阻害剤（例えば、「ペプチボディ」分子）、「レセプターボディ」（例えば、IL-4R成分のリガンド結合ドメインを含む改変された分子）、およびヒトIL-4R α に特異的に結合する抗体または抗体の抗原結合フラグメントを含む。本明細書で使用される場合、IL-4R阻害剤はまた、IL-4および/またはIL-13に特異的に結合する抗原結合タンパク質も含む。

30

【0050】

本開示の文脈で使用され得る適切なIL-4/IL-13経路阻害剤の他の非限定的な例は、例えば、ピトラキンラ（AER-001；BAY-16-9996）、エアロダーム（AER-003）、および当技術分野でデュピルマブ、パスコリズマブ、AMG-317、MILR1444A、CAT-354、QAX576、アンルキンズマブ（IMA-638）、ISIS-369645（AIR-645）、IMA-026、APG-201、CNTO-607、MK-6105、MEDI9314、MEDI2045、トラロキヌマブ、レプリキズマブ、ロミルキマブ、およびDOM-0910と呼ばれ、知られている抗体を含む。

40

【0051】

抗IL-4R α 抗体およびその抗原結合フラグメント

本開示の特定の例示的な実施形態によれば、IL-4/IL-13経路阻害剤は、抗IL-4R α 抗体またはその抗原結合フラグメントである。本開示を通して使用される「抗体」という用語は、ジスルフィド結合によって相互に連結された4つのポリペプチド鎖、2つの重（H）鎖および2つの軽（L）鎖を含む免疫グロブリン分子、ならびにそれらの多量体（例えば、IgM）を含む。典型的な抗体では、各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではHCVRまたはV_Hと略される）および重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は3つ

50

のドメイン、 C_H1 、 C_H2 および C_H3 を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書では $LCVR$ または V_L と略される）および軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、1つのドメイン（ $CL1$ ）を含む。 V_H および V_L 領域は、相補性決定領域（ CDR ）と呼ばれる超可変性の領域にさらに細分化でき、そこにはフレームワーク領域（ FR ）と呼ばれる、より保存された領域が散在している。各 V_H および V_L は、3つの CDR と4つの FR で構成され、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって、 $FR1$ 、 $CDR1$ 、 $FR2$ 、 $CDR2$ 、 $FR3$ 、 $CDR3$ 、 $FR4$ の順序で配置されている。本開示の異なる実施形態において、抗体（またはその抗原結合部分）の FR は、ヒト生殖系列配列と同一であっても、または自然に、もしくは人工的に改変されていてもよい。アミノ酸コンセンサス配列は、2つまたはそれ以上の CDR のサイドバイサイド分析に基づいて定義され得る。

10

【0052】

本開示を通して使用される「抗体」という用語は、その抗原結合フラグメント、すなわち、抗体分子全体の抗原結合フラグメントを含む。本開示を通して使用される、抗体の「抗原結合部分」、抗体の「抗原結合フラグメント」などの用語は、天然に存在する、酵素的に得られる、合成の、または遺伝子改変された、抗原に特異的に結合して複合体を形成する任意のポリペプチドもしくは糖タンパク質を含む。抗体の抗原結合フラグメントは、例えば、タンパク質分解などの任意の適切な標準的技法、または抗体可変ドメイン、場合により定常ドメインをコードするDNAの操作および発現を含む組換え遺伝子工学技術を使用して、全長の抗体分子から得られ得る。そのようなDNAは既知であり、および／または、例えば、商業的供給源、DNAライブラリー（例えば、ファージ抗体ライブラリーを含む）から容易に入手可能であるか、または合成され得る。DNAは化学的に、または分子生物学的手法を使用して、配列決定され、操作されて、例えば、1つまたはそれ以上の可変ドメインおよび／または定数ドメインを適切な構成に配置してもよく、あるいはコドンを導入、システイン残基を作製、アミノ酸を修飾、追加、もしくは削除などしてもよい。

20

【0053】

抗原結合フラグメントの非限定的な例は、(i) Fabフラグメント；(ii) F(ab')₂フラグメント；(iii) Fdフラグメント。(iv) Fvフラグメント；(v) 単鎖Fv(scFv)分子；(vi) dAbフラグメント；および(vii) 抗体の超可変領域を模倣するアミノ酸残基から成る最小認識ユニット（例えば、 $CDR3$ ペプチドのような単離された相補性決定領域（ CDR ））、または拘束された $FR3-CDR3-FR4$ ペプチドを含む。ドメイン特異的抗体、単ドメイン抗体、ドメイン欠失抗体、キメラ抗体、 CDR グラフト化抗体、ダイアボディ、トライアボディ、テトラボディ、ミニボディ、ナノボディ（例えば、一価ナノボディ、二価ナノボディなど）、小型モジュラー免疫医薬品（SMIP）、およびサメ可変IgNARDメインのような他の改変分子も、本開示全体で使用される「抗原結合フラグメント」という表現に含まれる。

30

【0054】

抗体の抗原結合フラグメントは、典型的には少なくとも1つの可変ドメインを含むであろう。可変ドメインは、任意のサイズまたはアミノ酸組成であり得るが、一般に、1つまたはそれ以上のフレームワーク配列に隣接するか、インフレームとなる少なくとも1つの CDR を含む。 V_L ドメインに関連する V_H ドメインを有する抗原結合フラグメントにおいて、 V_H ドメインと V_L ドメインは、任意の適切な配置で互いに対して配置され得る。例えば、可変領域は二量体であってもよく、 V_H-V_H 、 V_H-V_L または V_L-V_L 二量体を含み得る。あるいは、抗体の抗原結合フラグメントは、単量体の V_H または V_L ドメインを含み得る。

40

【0055】

特定の実施形態において、抗体の抗原結合フラグメントは、少なくとも1つの定常ドメインに共有結合した少なくとも1つの可変ドメインを含み得る。本開示の抗体の抗原結合フラグメント内に見出され得る可変ドメインおよび定常ドメインの非限定的で例示的な構成は、(i) V_H-C_H1 ；(ii) V_H-C_H2 ；(iii) V_H-C_H3 ；(iv) V

50

$H-CH_1-CH_2$; (v) $V_H-CH_1-CH_2-CH_3$; (vi) $V_H-CH_2-CH_3$; (vii) V_H-CL ; (viii) V_L-CH_1 ; (ix) V_L-CH_2 ; (x) V_L-CH_3 ; (xi) $V_L-CH_1-CH_2$; (xii) $V_L-CH_1-CH_2-CH_3$; (xiii) $V_L-CH_2-CH_3$; および (xiv) V_L-CL を含む。上に列挙された例示的な構成のいずれかを含む、可変ドメインおよび定常ドメインの任意の構成において、可変ドメインおよび定常ドメインは、互いに直接連結されていても、または完全または部分的なヒンジまたはリンカー領域によって連結されていてもよい。ヒンジ領域は、単一のポリペプチド分子内の隣接する可変および／または定常ドメイン間のフレキシブルまたはセミフレキシブル連結をもたらす少なくとも2つ（例えば、5、10、15、20、40、60またはそれ以上）のアミノ酸からなり得る。さらに、本開示の抗体の抗原結合フラグメントは、（例えば、ジスルフィド結合によって）互いに、および／または1つもしくはそれ以上の単量体 V_H または V_L ドメインと非共有結合した、上に列挙された可変および定常ドメイン構成のいずれかのホモ二量体またはヘテロ二量体（または他の多量体）を含んでいてもよい。

【0056】

本開示を通して使用される「抗体」という用語はまた、多重特異性（例えば、二重特異性）抗体も含む。多重特異性抗体または抗体の抗原結合フラグメントは、典型的には、少なくとも2つの異なる可変ドメインを含み、ここで、各可変ドメインは、別個の抗原または同じ抗原上の異なるエピトープに特異的に結合することができる。任意の多重特異性抗体のフォーマットが、当技術分野で利用可能な日常的な技法を使用して、本開示の抗体または抗体の抗原結合フラグメントの文脈での使用に適合され得る。例えば、本開示は、免疫グロブリンの一方のアームが $IL-4R\alpha$ またはそのフラグメントに特異的であり、免疫グロブリンの他方のアームが第2の治療標的に特異的であるか、または治療薬物部分にコンジュゲートされている、二重特異性抗体の使用を含む方法を含む。本開示の文脈で使用され得る例示的な二重特異性フォーマットは、限定はされないが、例えば、 $scFv$ ベースのフォーマットまたはダイアボディ二重特異性フォーマット、 $IgG-scFv$ フュージョン、デュアル可変ドメイン (DVD) - Ig 、クアドローマ、ノブ・イントウ・ホール (knobs-into-holes)、共通軽鎖（例えば、ノブ・イントウ・ホールを有する共通軽鎖など）、クロス Mab 、クロス Fab 、(シード) ボディ、ロイシンジッパー、デュオボディ、 $IgG1/IgG2$ 、二重作用性 $Fab (DAF) - IgG$ 、および Mab^2 二重特異性フォーマット（前述のフォーマットの総説については、例えば、Kleinら、2012年、*mAbs* 4(6): 653~663頁、およびそこに引用されている参考文献を参照）を含む。二重特異性抗体は、ペプチド／核酸結合を使用して構築することもでき、例えば、直交性の化学反応性を持つ非天然アミノ酸を使用して、定義された組成、結合価、および形状を持つ多量体複合体へと自己集合する、部位特異的な抗体-オリゴヌクレオチドコンジュゲートを生成することができる。（例えば、Kazaneら、*J. Am. Chem. Soc.*, 2013年, 135(1): 340~46頁を参照）。

【0057】

本開示の方法で使用される抗体は、ヒト抗体であり得る。本開示を通して使用される「ヒト抗体」という用語は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する抗体を含むことが意図される。本開示のヒト抗体はそれでもなお、例えば CDR 、特に $CDR3$ 中にヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、*in vitro*でのランダムまたは部位特異的な突然変異誘発または *in vivo*での体細胞突然変異によって導入される変異）を含み得る。しかしながら、本開示を通して使用される「ヒト抗体」という用語は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖系列に由来する CDR 配列がヒトフレームワーク配列に移植された抗体を含むことは意図されない。

【0058】

本開示の方法で使用される抗体は、組換えヒト抗体であり得る。本開示を通して使用さ

れる「組換えヒト抗体」という用語は、宿主細胞にトランスフェクトされた組換え発現ベクター（以下でさらに説明される）を使用して発現された抗体、組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリー（以下でさらに説明される）から単離された抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子のトランスジェニック動物（例えば、マウス）から単離された抗体（例えば、Taylorら、（1992年）*Nucl. Acids Res.*、20:6287~6295頁を参照）、またはヒト免疫グロブリン遺伝子配列を他のDNA配列にスプライシングすることを含む任意の他の手段によって調製、発現、作製、または単離された抗体のような、組換え法によって調製、発現、作製、または単離される全てのヒト抗体を含むことが意図されている。そのような組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する。しかしながら、特定の実施形態では、そのような組換えヒト抗体は、*in vitro*突然変異誘発（または、ヒトIg配列のトランスジェニック動物が使用される場合は、*in vivo*体細胞突然変異誘発）に供され、したがって、組換え抗体のV_HおよびV_L領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系V_HおよびV_L配列に由来し、関連しているが、*in vivo*のヒト抗体生殖細胞系列レパートリー内に天然には存在しない可能性がある配列である。

【0059】

特定の実施形態によれば、本開示の方法で使用される抗体は、IL-4R α に特異的に結合する。「特異的に結合する」などの用語は、抗体またはその抗原結合フラグメントが、生理学的条件下で比較的安定な複合体を抗原と形成することを意味する。抗体が抗原に特異的に結合するかどうかを決定するための方法は、当技術分野で周知であり、例えば、平衡透析、表面プラズモン共鳴などを含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示の文脈で使用されるIL-4R α に「特異的に結合する」抗体は、表面プラズモン共鳴アッセイで測定した場合、約500nM未満、約300nM未満、約200nM未満、約100nM未満、約90nM未満、約80nM未満、約70nM未満、約60nM未満、約50nM未満、約40nM未満、約30nM未満、約20nM未満、約10nM未満、約5nM未満、約4nM未満、約3nM未満、約2nM未満、約1nM未満、または約0.5nM未満のK_DでIL-4R α またはその一部に結合する抗体を含む。しかしながら、ヒトIL-4R α に特異的に結合する単離された抗体は、他の（非ヒト）種由来のIL-4R α 分子のような、他の抗原に対して交差反応性を有していてもよい。

【0060】

本開示の特定の例示的な実施形態によれば、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第7,608,693号に記載されている抗IL-4R抗体のアミノ酸配列のいずれかを含む、重鎖可変領域（HCVR）、軽鎖可変領域（LCVR）、および／または相補性決定領域（CDR）を含む、IL-4/IL-13経路阻害剤は、抗IL-4R α 抗体またはその抗原結合フラグメントである。特定の例示的な実施形態において、本開示の方法の文脈で使用され得る抗IL-4R α 抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）の重鎖相補性決定領域（HCDR）、および配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）の軽鎖相補性決定領域（LCDR）を含む。特定の実施形態によれば、抗IL-4R α 抗体またはその抗原結合フラグメントは、3つのHCDR（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）ならびに3つのLCDR（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）を含み、ここで、HCDR1は配列番号3のアミノ酸配列を含み；HCDR2は配列番号4のアミノ酸配列を含み；HCDR3は配列番号5のアミノ酸配列を含み；LCDR1は配列番号6のアミノ酸配列を含み；LCDR2は配列番号7のアミノ酸配列を含み；LCDR3は配列番号8のアミノ酸配列を含む。さらに他の実施形態では、抗IL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号1を含むHCVRおよび配列番号2を含むLCVRを含む。特定の実施形態において、本開示の方法は、抗IL-4R抗体の使用を含み、ここで、抗体は配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態において、抗IL-4R抗体は、配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む例示的な抗体は、デュピルマ

ブ（デュピクセント（商標））として知られる完全ヒト抗IL-4R抗体である。特定の例示的な実施形態によれば、本開示の方法は、デュピルマブまたはその生物学的同等物の使用を含む。デュピルマブに関する「生物学的同等物」という用語は、単回投与または複数回投与のいずれかの同様な実験条件下において同じモル用量で投与された場合にデュピルマブの吸収率および／または吸収の程度と有意な差を示さない医薬品同等物または医薬品代替物である、抗IL-4R抗体またはIL-4R結合タンパク質またはそれらのフラグメントを指す。本開示の文脈において、本用語は、安全性、純度、および／または効力においてデュピルマブと臨床的に有意な差を有さない、IL-4Rに結合する抗原結合タンパク質を指す。

【0061】

本開示の特定の実施形態によれば、抗ヒトIL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号1に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するHCVRを含む。いくつかの実施形態では、抗ヒトIL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントは、それぞれ配列番号3、4および5のアミノ酸配列を含む3つのHCDR（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）を含み、配列番号1に対して少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の配列同一性を有するHCVRを含む。

【0062】

本開示の特定の実施形態によれば、抗ヒトIL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号2に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するLCVRを含む。いくつかの実施形態において、抗ヒトIL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントは、それぞれ配列番号6、7および8のアミノ酸配列を含む3つのLCDR（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）を含み、配列番号2に対して少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の配列同一性を有するLCVRを含む。

【0063】

本開示の特定の実施形態によれば、抗ヒトIL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントは、5以下のアミノ酸置換を有する配列番号1のアミノ酸配列を含むHCVRを含む。本開示の特定の実施形態によれば、抗ヒトIL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントは、2以下のアミノ酸置換を有する配列番号2のアミノ酸配列を含むLCVRを含む。

【0064】

いくつかの実施形態において、抗ヒトIL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号1に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するHCVR、および配列番号2に対して90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するLCVRを含む。いくつかの実施形態において、抗ヒトIL-4R抗体またはその抗原結合フラグメントは、（a）配列番号3、4および5のアミノ酸配列をそれぞれ含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3、ならびに配列番号1に対して少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の配列同一性を有するHCVR；ならびに（b）配列番号6、7および8のアミノ酸配列をそれぞれ含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3、ならびに配列番号2に対して少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の配列同一性を有するLCVRを含む。

10

20

30

40

50

【0065】

配列同一性は、当技術分野で知られている方法（例えば、GAP、BESTFIT、およびBLAST）によって測定され得る。

【0066】

本開示はまた、対象におけるアレルギーを治療するための、またはアレルゲン特異的IgEを排除するための方法における抗IL-4R抗体の使用を含み、ここで、抗IL-4R抗体は1つまたはそれ以上の保存的アミノ酸置換を有する、本明細書に開示のHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列のいずれかのバリエーションを含む。例えば、本開示は、本明細書に開示のHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列のいずれかと比較して、例えば、10以下、8以下、6以下、4以下などの保存的アミノ酸置換を有するHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列を有する抗IL-4R抗体の使用を含む。いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示のHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列のいずれかと比較して1、2、3、または4個の保存的アミノ酸置換を有するHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列を有する抗IL-4R抗体の使用を含む。

10

【0067】

本開示の方法の文脈で使用され得る他の抗IL-4R α 抗体は、例えば、AMG317（Correnら、2010年、Am J Respir Crit Care Med、181（8）：788～796頁）と呼ばれ、当技術分野で知られている抗体、またはMEDI9314、または米国特許第7,186,809号、米国特許第7,605,237号、米国特許第7,638,606号、米国特許第8,092,804号、米国特許第8,679,487号、または米国特許第8,877,189号に記載されている抗IL-4R α 抗体のいずれかを含む。本明細書に引用された抗IL-4R α 抗体を同定する刊行物の部分は、参照によって本明細書に組み入れられる。

20

【0068】

本開示の方法の文脈で使用される抗IL-4R α 抗体は、pH依存的な結合特性を有し得る。例えば、本開示の方法で使用するための抗IL-4R α 抗体は、中性pHと比較して、酸性pHにおいてIL-4R α への結合の低減を示し得る。あるいは、本開示の抗IL-4R α 抗体は、中性pHと比較して、酸性pHにおいてその抗原への増強された結合を示し得る。「酸性pH」という表現は、約6.2未満、例えば、約6.0、5.95、5.9、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0またはそれ以下のpH値を含む。本開示を通して使用される「中性pH」という表現は、約7.0から約7.4のpHを意味する。「中性pH」という表現は、約7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35および7.4のpH値を含む。

30

【0069】

特定の例において、「中性pHと比較して、酸性pHにおけるIL-4R α への結合の低減」は、酸性pHにおいてIL-4R α に結合する抗体のK_D値と、中性pHにおいてIL-4R α に結合する抗体のK_D値との比（またはその逆）の点から表される。例えば、本開示の目的のために、抗体またはその抗原結合フラグメントは、抗体またはその抗原結合フラグメントが約3.0以上の酸性／中性K_D比を示す場合、「中性pHと比較して、酸性pHにおけるIL-4R α への結合の低減」を示すと見なされ得る。特定の例示的な実施形態において、本開示の抗体または抗原結合フラグメントの酸性／中性K_D比は、約3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0、またはそれ以上であり得る。

40

【0070】

50

pH 依存的な結合特性を有する抗体は、例えば、中性 pH と比較した酸性 pH における特定の抗原への結合の低減（または増強）について、抗体の集団をスクリーニングすることによって得られ得る。さらに、アミノ酸レベルでの抗原結合ドメインの修飾は、pH 依存的な特徴を有する抗体を生じ得る。例えば、抗原結合ドメインの 1 つまたはそれ以上のアミノ酸（例えば、CDR 内）をヒスチジン残基で置換することにより、中性 pH と比較して、酸性 pH における抗原結合が低減した抗体が得られ得る。本開示を通して使用される「酸性 pH」という表現は、6.0 以下の pH を意味する。

【0071】

形質細胞除去剤

本明細書に開示される方法は、治療有効量の形質細胞除去剤を、それを必要とする対象に投与することを含む。本明細書で使用される場合、「形質細胞除去剤」は、形質細胞上の表面抗原に特異的に結合し、前記形質細胞を死滅または除去することができる任意の分子を指す。いくつかの実施形態において、形質細胞除去剤は、抗体、低分子化合物、核酸、ポリペプチド、またはそれらの機能的フラグメントまたはバリエーションであり得る。本開示の文脈において、形質細胞除去剤は、開示された方法において IL-4 / IL-13 経路阻害剤と組み合わせて使用される。

【0072】

適切な形質細胞除去剤の非限定的な例は、BCMA 標的化剤（本明細書の他の場所に記載されている）、プロテアソーム阻害剤 [例えば、ボルテゾミブ（ベルケイド）、カルフィルゾミブ（キプロリス）、イキサゾミブ（ニンラーロ）]、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤 [例えば、パノビノスタット（ファリダック）]、B 細胞活性化因子（BAFF；BlyS、TALL-1、または CD257 と呼ばれる）阻害剤（例えば、ベリムマブ、タバルマブ、AMG570 のような抗 BAFF 抗体、またはイアナルマブのような抗 BAFF 受容体抗体）、および増殖誘導リガンド（APRIL；TNFSF13 または CD256 と呼ばれる）阻害剤（例えば、BION-1301 または VIS624 のような抗 APRIL 抗体）を含む。

【0073】

BCMA 標的化剤

特定の例示的な実施形態によれば、本明細書に開示される方法で使用される形質細胞除去剤は、BCMA 標的化剤である。

【0074】

本明細書で使用される場合、「BCMA 標的化剤」という用語は、対象の細胞の表面に発現される BCMA に特異的に結合することができ、よって、前記細胞を破壊の標的にすることができる任意の分子を指す。BCMA は、B 細胞系統細胞、特に胚中心の濾胞間領域、ならびに形質芽細胞および分化した形質細胞で排他的に発現する。BCMA は形質細胞の分化中に選択的に誘導され、骨髄内の長寿命の形質細胞の最適な生存に必要とされる。したがって、BCMA 標的化剤は、形質細胞表面に発現される BCMA に結合し、BCMA を発現する細胞の死滅または除去（形質細胞除去）を媒介する。本開示の文脈において、いくつかの実施形態において、BCMA 標的化剤は、形質細胞表面発現 BCMA に結合する結合部分（抗原結合部分またはその抗原結合フラグメント）および前記の形質細胞の殺傷を促進する部分を含む。特定の実施形態において、形質細胞表面に発現される BCMA に結合する部分は、BCMA に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである。そのような BCMA 結合部分は、標的形質細胞の死滅または破壊を助長する部分に連結されている（例えば、共有結合されている）。結合した形質細胞を標的にした殺傷を促進する部分は、標的細胞を直接殺傷する分子（例えば、細胞障害剤）であり得るか、または免疫細胞、例えば T 細胞による標的細胞の殺傷を媒介するタンパク質またはそのフラグメントであり得る。本開示の文脈において、「BCMA 標的化剤」という用語は、細胞障害性薬物のような治療薬にコンジュゲートされた抗 BCMA 抗体（「BCMA ADC」または「抗 BCMA ADC」）、BCMA に特異的に結合するキメラ抗原受容体（CAR）（「BCMA CAR」または「抗 BCMA CAR」）および抗 BCMA / 抗

10

20

30

40

50

C D 3 二重特異性抗体を含むが、これらに限定はされない。

【0075】

特定の実施形態によれば、開示の方法の文脈において使用されるBCMA標的化剤は、抗BCMA抗体および細胞障害性薬物を含む抗体薬物複合体(ADC)である。いくつかの実施形態において、抗BCMA抗体もしくはその抗原結合フラグメントと細胞障害剤は、リンカーを介して共有結合されている。一般的な用語では、ADCは $A-[L-P]_y$ を含み、ここで、Aは抗原結合分子、例えば、抗BCMA抗体またはそのフラグメントであり、Lはリンカーであり、Pはペイロードまたは治療薬部分(例えば、細胞障害剤)であり、yは1から30までの整数である。ADCを形成するための適切な細胞障害剤および化学療法剤の例は、当技術分野で知られている。開示の方法における使用のために抗BCMA抗体にコンジュゲートされ得る適切な細胞障害剤の非限定的な例は、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)もしくはモノメチルアウリスタチンF(MMAF)のようなオーリスタチン、TUB-OHもしくはTUB-OMOMのようなツブリシン、トマイマイシン誘導体、ドラスタチン誘導体、またはDM1もしくはDM4のようなメイトンシノイドである。特定の例示的な実施形態によれば、本開示は、アレルギーを治療する方法における抗BCMA ADCの使用を含み、ここで、抗BCMA ADCは、本明細書の他の場所を開示されるHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列のいずれかを含む。

10

【0076】

本開示はまた、アレルギーを治療する方法における抗BCMA ADCの使用を含み、ここで、抗体は1つまたはそれ以上の保存的アミノ酸置換を有する、本明細書に開示のHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列のいずれかのバリエーションを含む。例えば、本開示は、本明細書に開示のHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列のいずれかと比較して、例えば、10以下、8以下、6以下、4以下などの保存的アミノ酸置換を有するHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列を有する抗体の使用を含む。いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示のHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列のいずれかと比較して1、2、3、または4個の保存的アミノ酸置換を有するHCVR、LCVRおよび／またはCDRのアミノ酸配列を有する抗体の使用を含む。

20

【0077】

本開示の方法の文脈で使用され得る他の抗BCMA ADCは、例えば、当技術分野でベランタマブマフォドチン、GSK2857916、AMG224、HDP-101、MED12228、およびTBL-CLN1と呼ばれ、知られているADC、または、例えば、特許公開WO2011/108008、WO2014/089335、WO2017/093942、WO2017/143069、WO2019/025983に記載されている抗BCMA ADCのいずれかを含む。本明細書に引用された抗BCMA ADCを同定する刊行物の部分は、参照によって本明細書に組み入れられる。

30

【0078】

特定の実施形態によれば、開示の方法の文脈において使用されるBCMA標的化剤は、BCMAに特異的に結合するキメラ抗原受容体(CAR)である(「BCMA CAR」)。「キメラ抗原受容体」(CAR)という用語は、特定の抗標的細胞免疫活性を示すキメラタンパク質を生成するために、標的細胞上に存在する成分に対する結合ドメイン、例えば、所望の抗原(例えば、形質細胞上のBCMA)に対する抗体ベースの特異性をT細胞受容体活性化細胞内ドメインと組み合わせる分子を指す。一般にCARは、T細胞抗原受容体複合体ゼータ鎖の細胞内シグナル伝達ドメインに融合した細胞外一本鎖抗体結合ドメイン(scFv)から成り、T細胞において発現されると、モノクローナル抗体の特異性に基いて抗原認識を切り換える能力を有する。特定の実施形態において、BCMA CARまたはその抗原結合フラグメントは、参照によってその全体が本明細書に組み入れられる2018年7月19日に出願された米国仮特許出願第62/700,615号または国際特許出願第PCT/US2019/042452号に記載されている抗体のいずれ

40

50

かのアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域（H C V R）、軽鎖可変領域（L C V R）、および／または相補性決定領域（C D R）を含む。特定の例示的な実施形態によれば、本開示は、アレルギーを治療する方法における抗 B C M A C A Rの使用を含み、ここで、抗 B C M A C A Rは、本明細書の他の場所に開示されるH C V R、L C V Rおよび／またはC D Rのアミノ酸配列のいずれかを含む。

【0079】

本開示はまた、アレルギーを治療する方法における抗 B C M A C A Rの使用を含み、ここで、C A Rは1つまたはそれ以上の保存的アミノ酸置換を有する、本明細書に開示のH C V R、L C V Rおよび／またはC D Rのアミノ酸配列のいずれかのバリエーションを含む。例えば、本開示は、本明細書に開示のH C V R、L C V Rおよび／またはC D Rのアミノ酸配列のいずれかと比較して、例えば、10以下、8以下、6以下、4以下などの保存的アミノ酸置換を有するH C V R、L C V Rおよび／またはC D Rのアミノ酸配列を有する抗 B C M A C A Rの使用を含む。いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示のH C V R、L C V Rおよび／またはC D Rのアミノ酸配列のいずれかと比較して1、2、3、または4個の保存的アミノ酸置換を有するH C V R、L C V Rおよび／またはC D Rのアミノ酸配列を有する抗 B C M A C A Rの使用を含む。

【0080】

本開示の方法の文脈で使用され得る他の抗 B C M A C A Rは、例えば、当技術分野でb b 2 1 2 1、L C A R-B 3 8 M、および4 C 8 Aと呼ばれ、知られているC A R、または例えば、特許文献WO 2 0 1 5 / 0 5 2 5 3 8、WO 2 0 1 5 / 0 5 2 5 3 6、WO 2 0 1 6 / 0 9 4 3 0 4、WO 2 0 1 6 / 1 6 6 6 3 0、WO 2 0 1 6 / 1 5 1 3 1 5、WO 2 0 1 6 / 1 3 0 5 9 8、WO 2 0 1 7 / 1 8 3 4 1 8、WO 2 0 1 7 / 1 7 3 2 5 6、WO 2 0 1 7 2 1 1 9 0 0、WO 2 0 1 7 / 1 3 0 2 2 3、WO 2 0 1 8 / 2 2 9 4 9 2、WO 2 0 1 8 / 0 8 5 6 9 0、WO 2 0 1 8 / 1 5 1 8 3 6、WO 2 0 1 8 / 0 2 8 6 4 7、WO 2 0 1 9 / 0 0 6 0 7 2に記載されている抗 B C M A C A Rのいずれかを含む。本明細書に引用された抗 B C M A C A Rを同定する刊行物の部分は、参照によって本明細書に組み入れられる。

【0081】

特定の例示的な実施形態によれば、開示の方法の文脈で使用されるB C M A標的化剤は、抗 B C M A / 抗 C D 3二重特異性抗体（本明細書では「抗 B C M A × 抗 C D 3二重特異性抗体」とも呼ばれる）である。抗 B C M A / 抗 C D 3二重特異性抗体は、B C M Aを発現する細胞の特異的な標的化とT細胞を介した殺傷に有用である。「抗体」、「抗原結合フラグメント」、「ヒト抗体」、「組換え抗体」という用語、および他の関連する用語は、上記で定義されている。抗 B C M A / 抗 C D 3抗体およびその抗原結合フラグメントの文脈において、本開示は、免疫グロブリンの片方のアームが、B C M Aまたはそのフラグメントに特異的であり、免疫グロブリンのもう一方のアームが、第2の治療標的（例えば、T細胞上のC D 3）に特異的である、二重特異性抗体の使用を含む。本開示の文脈で使用され得る例示的な二重特異性フォーマットは、限定はされないが、例えば、s c F vベースのフォーマットまたはダイアボディ二重特異性フォーマット、I g G-s c F vフュージョン、デュアル可変ドメイン（D V D）-I g、クアドローマ、ノブ・イントゥ・ホール、共通軽鎖（例えば、ノブ・イントゥ・ホールを有する共通軽鎖など）、クロスM a b、クロスF a b、（シード）ボディ、ロイシンジッパー、デュオボディ、I g G 1 / I g G 2、二重作用性F a b（D A F）-I g G、およびM a b²二重特異性フォーマット（前述のフォーマットの総説については、例えば、K l e i nら、2012年、m A b s 4（6）：653～663頁、およびそこに引用されている参考文献を参照）を含む。二重特異性抗体は、ペプチド／核酸結合を使用して構築することもでき、例えば、直交性の化学反応性を持つ非天然アミノ酸を使用して、定義された組成、結合価、および形状を持つ多量体複合体へと自己集合する、部位特異的な抗体-オリゴヌクレオチドコンジュゲートを生成することができる。（例えば、K a z a n eら、J. A m. C h e m. S o c. , 2013年、135（1）：340～46頁を参照）。

【0082】

「特異的に結合する」などの用語は、抗体またはその抗原結合フラグメントが、生理学的条件下で比較的安定な複合体を抗原と形成することを意味する。抗体が抗原に特異的に結合するかどうかを決定するための方法は、当技術分野で周知であり、例えば、平衡透析、表面プラズモン共鳴などを含む。例えば、本開示の文脈で使用されるBCMAに「特異的に結合する」抗体は、表面プラズモン共鳴アッセイで測定した場合、約100 nM未満、約50 nM未満、約20 nM未満、約10 nM未満、約5 nM未満、約1 nM未満、約500 pM未満、約200 pM未満、約100 pM未満、または約50 pM未満の K_D でBCMAまたはその一部に結合する抗体を含む。しかしながら、ヒトBCMAに特異的に結合する単離された抗体は、他の（非ヒト）種由来のBCMA分子のような、他の抗原に対して交差反応性を有していてもよい。

10

【0083】

特定の例示的な実施形態によれば、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、参照によってその全体が本明細書に組み入れられる2019年1月17日に出願された米国仮特許出願第62／793,645号または国際特許出願第PCT／US2019／042447号に記載されている抗体のいずれかのアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域（HCVR）、軽鎖可変領域（LCVR）、および／または相補性決定領域（CDR）を含む。特定の例示的な実施形態において、本開示の文脈で使用され得る抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、（a）BCMAに特異的に結合する第1の抗原結合ドメイン；および（b）CD3に特異的に結合する第2の抗原結合ドメインを含む。一つの実施形態では、第1の抗原結合ドメインは、配列番号12のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）の重鎖相補性決定領域（HCDR）および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）の軽鎖相補性決定領域（LCDR）を含む。特定の実施形態によれば、第1の抗原結合ドメインは、3つのHCDR（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）ならびに3つのLCDR（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）を含み、ここで、HCDR1は配列番号14のアミノ酸配列を含み；HCDR2は配列番号16のアミノ酸配列を含み；HCDR3は配列番号18のアミノ酸配列を含み；LCDR1は配列番号22のアミノ酸配列を含み；LCDR2は配列番号24のアミノ酸配列を含み；LCDR3は配列番号26のアミノ酸配列を含む。一つの実施形態では、第2の抗原結合ドメインは、配列番号28または配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（HCVR）の重鎖相補性決定領域（HCDR）および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（LCVR）の軽鎖相補性決定領域（LCDR）を含む。一つの実施形態では、第2の抗原結合ドメインは、3つのHCDR（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）と3つのLCDR（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）を含み、ここで、HCDR1は配列番号30または38のアミノ酸配列を含み；HCDR2は配列番号32または40のアミノ酸配列を含み；HCDR3は配列番号34または42のアミノ酸配列を含み；LCDR1は配列番号22のアミノ酸配列を含み；LCDR2は配列番号24のアミノ酸配列を含み；LCDR3は配列番号26のアミノ酸配列を含む。

20

30

【0084】

一つの実施形態では、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、（a）それぞれ配列番号14、16および18のアミノ酸配列を含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号22、24および26のアミノ酸配列を含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3ドメインを含む第1の抗原結合ドメイン；ならびに（b）それぞれ配列番号30、32および34のアミノ酸配列を含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号22、24および26のアミノ酸配列を含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3ドメインを含む第2の抗原結合ドメインを含む。一つの実施形態では、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下を含む：（a）配列番号12のアミノ酸配列を含むHCVRおよび配列番号20のアミノ酸配列を含むLCVRを含

40

50

む第1の抗原結合ドメイン；ならびに（b）配列番号28のアミノ酸配列を含むHCVRおよび配列番号20のアミノ酸配列を含むLCVRを含む第2の抗原結合ドメイン。

【0085】

一つの実施形態では、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、（a）それぞれ配列番号14、16および18のアミノ酸配列を含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号22、24および26のアミノ酸配列を含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3ドメインを含む第1の抗原結合ドメイン；ならびに（b）それぞれ配列番号38、40および42のアミノ酸配列を含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号22、24および26のアミノ酸配列を含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3ドメインを含む第2の抗原結合ドメインを含む。一つの実施形態では、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下を含む：（a）配列番号12のアミノ酸配列を含むHCVRおよび配列番号20のアミノ酸配列を含むLCVRを含む第1の抗原結合ドメイン；ならびに（b）配列番号36のアミノ酸配列を含むHCVRおよび配列番号20のアミノ酸配列を含むLCVRを含む第2の抗原結合ドメイン。

【0086】

例示的な抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体は、REGN5458およびREGN5459として知られる完全ヒト二重特異性抗体を含む。特定の例示的な実施形態によれば、本開示の方法は、REGN5458もしくはREGN5459、またはそれらの生物学的同等物の使用を含む。本明細書で使用される場合、抗BCMA／抗CD3抗体に関する「生物学的同等物」という用語は、同様な実験条件下、同じモル用量で、単回投与または複数回投与のいずれかで投与された場合に、参照抗体（例えば、REGN5458またはREGN5459）と有意な差を示さない吸収の速度および／または程度を有する医薬品同等物または医薬品代替物である抗体またはBCMA／CD3結合タンパク質またはそのフラグメントを指す；「生物学的同等物」という用語はまた、BCMA／CD3に結合し、安全性、純度および／または効力に関して参照抗体（例えば、REGN5458またはREGN5459）と臨床的に有意な差を有さない抗原結合タンパク質も含む。

【0087】

いくつかの実施形態において、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下を含む：（a）配列番号12のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するHCVR、および配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するLCVRを含む第1の抗原結合ドメイン；ならびに（b）配列番号28のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するHCVR、および配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するLCVRを含む第2の抗原結合ドメイン。いくつかの実施形態において、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下を含む：（a）それぞれ配列番号14、16および18のアミノ酸配列を含む3つのHCDR（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）、ならびに配列番号12のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するHCVRを含み、それぞれ配列番号22、24および26のアミノ酸配列を含む3つのLCDR（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）、ならびに配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するLCVRを含む第1の抗原結合ドメイン；ならびに（b）それぞれ配列番号30、32および34のアミノ酸配列を含む3つのHCDR（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）、ならびに配列番号28のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、9

5%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するHCV Rを含み、それぞれ配列番号22、24および26のアミノ酸配列を含む3つのLCD R (LCD R 1、LCD R 2およびLCD R 3)、ならびに配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するLCV Rを含む第2の抗原結合ドメイン。

【0088】

いくつかの実施形態において、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下を含む：(a) 配列番号12のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するHCV R、および配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するLCV Rを含む第1の抗原結合ドメイン；ならびに(b) 配列番号36のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するHCV R、および配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するLCV Rを含む第2の抗原結合ドメイン。いくつかの実施形態において、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下を含む：(a) それぞれ配列番号14、16および18のアミノ酸配列を含む3つのHCD R (HCD R 1、HCD R 2およびHCD R 3)、ならびに配列番号12のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するHCV Rを含み、それぞれ配列番号22、24および26のアミノ酸配列を含む3つのLCD R (LCD R 1、LCD R 2およびLCD R 3)、ならびに配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するLCV Rを含む第1の抗原結合ドメイン；ならびに(b) それぞれ配列番号38、40および42のアミノ酸配列を含む3つのHCD R (HCD R 1、HCD R 2およびHCD R 3)、ならびに配列番号36のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するHCV Rを含み、それぞれ配列番号22、24および26のアミノ酸配列を含む3つのLCD R (LCD R 1、LCD R 2およびLCD R 3)、ならびに配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するLCV Rを含む第2の抗原結合ドメイン。

【0089】

本開示はまた、アレルギーを治療する方法における抗BCMA／抗CD3抗体の使用を含み、ここで、抗体は1つまたはそれ以上の保存的アミノ酸置換を有する、本明細書に開示のHCV R、LCV Rおよび／またはCD Rのアミノ酸配列のいずれかのバリエーションを含む。例えば、本開示は、本明細書に開示のHCV R、LCV Rおよび／またはCD Rのアミノ酸配列のいずれかと比較して、例えば、10以下、8以下、6以下、4以下などの保存的アミノ酸置換を有するHCV R、LCV Rおよび／またはCD Rのアミノ酸配列を有する抗BCMA／抗CD3抗体の使用を含む。いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示のHCV R、LCV Rおよび／またはCD Rのアミノ酸配列のいずれかと比較して1、2、3、または4個の保存的アミノ酸置換を有するHCV R、LCV Rおよび／またはCD Rのアミノ酸配列を有する抗BCMA／抗CD3抗体の使用を含む。

【0090】

本開示の方法の文脈で使用され得る他の抗BCMA／抗CD3抗体は、例えば、当技術分野でAMG420、AMG701、CC-93269、EM801、JNJ-64007957、およびTNB384Bと呼ばれ、知られている抗体、または例えば、特許文献WO2013/072415、WO2014/140248、WO2014/122144、WO2016/166629、WO2016/079177、WO2016/020

10

20

30

40

50

332、WO2017031104、WO2017/223111、WO2017/134134、WO2018/083204、WO2018/201051に記載されている抗BCMA／抗CD3抗体のいずれかを含む。本明細書に引用された抗BCMA／抗CD3抗体を同定する刊行物の部分は、参照によって本明細書に組み入れられる。

【0091】

アレルギー免疫療法と組み合わせたIgE枯渇

本開示はまた、アレルギーを有する対象における免疫療法レジメン（例えば、アレルギー特異的免疫療法レジメン）の有効性および／または耐容性を増強するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、免疫療法レジメンの前または同時に、（抗IL-4R抗体のような）IL-4／IL-13経路阻害剤および（抗BCMA／抗CD3抗体のような）形質細胞除去剤をアレルギーを有する対象に投与することを含む。

10

【0092】

いくつかの実施形態において、治療される対象は食物アレルギーを有する。例えば、いくつかの実施形態では、対象はミルク、乳製品、卵、セロリ、ゴマ、小麦、肉、果物、大豆、魚、甲殻類、砂糖、ピーナッツ、マメ科植物、木の実、またはそれらの組み合わせに対するアレルギーを有する。いくつかの実施形態では、対象はピーナッツアレルギーを有する。いくつかの実施形態では、治療される対象は、非食物アレルギー（例えば、環境アレルギーに対するアレルギー）を有する。例えば、いくつかの実施形態において、対象は、ほこり、チリダニ、花粉、昆虫毒、カビ、動物の毛皮、動物の鱗屑、羊毛、ラテックス、金属、家庭用クリーナー、洗剤、薬、化粧品、香水、ペニシリン、スルホンアミド、サリチル酸塩のような薬剤、治療用モノクローナル抗体（例えば、セツキシマブ）、ブタクサ、草、およびカバノキから成る群から選択される非食物アレルギーに対するアレルギーを有する。いくつかの実施形態において、治療される対象は、重度のアレルギー（例えば、重度の食物アレルギーまたは重度の非食物アレルギー）を有する。

20

【0093】

本明細書で使用される場合、「アレルギー特異的免疫療法」は、アレルギーおよびアレルギー反応を治療または予防するための手段として、またはアレルギー反応を低減もしくは排除するための手段として、経時的に対象にアレルギー（例えば、本明細書に開示されているアレルギー）を繰り返し投与することを指す。いくつかの実施形態において、アレルギー特異的免疫療法レジメンは、経口免疫療法を含む。いくつかの実施形態において、アレルギー特異的免疫療法レジメンは、皮下免疫療法を含む。いくつかの実施形態において、アレルギー特異的免疫療法レジメンは、舌下免疫療法を含む。一般に、免疫療法レジメンは、「従来の」免疫療法レジメンまたは「加速」免疫療法レジメンであり得る。典型的には、従来の免疫療法レジメンでは、増加する用量（「漸増」とも呼ばれる）のアレルギーが、厳重に監視された医学的監督の下で、数週間から数か月にわたって（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12か月またはそれ以上にわたって）週ごとの間隔で患者に投与され、その後、典型的には、漸増レジメン中に投与される最高の用量でアレルギーの1つまたはそれ以上の用量を投与することを含む維持レジメンが続く。加速免疫療法レジメンでは、従来の免疫療法と比較して、漸増スケジュールが加速される。加速免疫療法の例は、「ラッシュ」免疫療法および「クラスター」免疫療法を含む。ラッシュ免疫療法では、典型的には、増加する用量のアレルギーが、最大耐用量に達するまで連続して数日間にわたって（例えば、2日、3日、4日、5日、6日、または1週間にわたって）1日ごとに投与される。クラスター免疫療法では、典型的には数回（例えば、2～3回）の増加する用量のアレルギーが、最大耐用量に達するまで、通常は4～8週間以内に、非連続的に数日にわたって1日で投与される。

30

40

【0094】

いくつかの実施形態において、IL-4／IL-13経路阻害剤および形質細胞除去剤は、本明細書に開示されるように、アレルギー特異的免疫療法レジメンの前または同時に投与される（例えば、従来の免疫療法または加速免疫療法であり得る経口、舌下、または皮下免疫療法）。いくつかの実施形態では、形質細胞除去剤（例えば、1、2、3、4、

50

5 またはそれ以上の用量) が、免疫療法レジメンの開始前に投与される。いくつかの実施形態では、IL-4/IL-13 経路阻害剤 (例えば、1、2、3、4、5 またはそれ以上の用量) が、免疫療法レジメンの開始前に投与される。いくつかの実施形態では、形質細胞除去剤および IL-4/IL-13 経路阻害剤のそれぞれの少なくとも 1 用量が、免疫療法レジメンの開始前に投与される。いくつかの実施形態では、IL-4/IL-13 経路阻害剤は、免疫療法レジメンと同時に投与される。いくつかの実施形態では、形質細胞除去剤が、免疫療法レジメンと同時に投与される。

【0095】

医薬組成物および投与

開示される方法は、IL-4/IL-13 経路阻害剤を形質細胞除去剤と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含み、ここで、阻害剤は別個の医薬組成物または組み合わされた (単一の) 医薬組成物内に含まれる。本開示の医薬組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤、および適切な移動、送達、耐容性などを提供する他の薬剤と共に製剤化されてもよい。多数の適切な製剤が、あらゆる医薬品化学者に知られている処方集に見出され得る: Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、イーストン、ペンシルベニア州。これらの製剤は、例えば、粉末、ペースト、軟膏、ゼリー、ワックス、オイル、脂質、(リポフェクチン (商標) のような) 脂質 (カチオン性またはアニオン性) 含有ベシクル、DNA コンジュゲート、無水吸収ペースト、水中油型および油中水型エマルジョン、エマルジョンカーボワックス (様々な分子量のポリエチレングリコール)、半固体ゲル、およびカーボワックスを含む半固体混合物を含む。Powell ら、1998 年、J Pharm Sci Technol、52:238~311 頁も参照されたい。

【0096】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、治療有効量の IL-4/IL-13 経路阻害剤 (抗 IL-4 R 抗体など) および/または治療有効量の形質細胞除去剤 (抗 BCMA/抗 CD3 抗体など) ならびに薬学的に許容される担体を含む。特定の実施形態では、開示される医薬組成物は、静脈内注射のような注射による投与用に製剤化される。

【0097】

例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセルへのカプセル化、変異ウイルスを発現することができる組換え細胞、受容体媒介エンドサイトーシスなど、様々な送達系が知られており、本開示の医薬組成物を投与するために使用され得る (例えば、Wu ら、1987 年、J. Biol. Chem. 262:4429~4432 頁を参照)。投与方法は、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、および経口経路を含むが、これらに限定はされない。組成物は、都合のよい任意の経路によって、例えば、注入またはボーラス注射によって、上皮または粘膜皮膚内層 (例えば、口腔粘膜、直腸および腸粘膜など) を介した吸収によって投与されてもよく、また、他の生物学的に活性な薬剤と一緒に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、IL-4/IL-13 経路阻害剤および/または形質細胞除去剤は静脈内投与される。いくつかの実施形態では、IL-4/IL-13 経路阻害剤および/または形質細胞除去剤は皮下投与される。

【0098】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、容器内に収容されている。したがって、別の態様では、本明細書に開示される医薬組成物を含む容器が提供される。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物はガラスバイアル、シリンジ、ペン送達デバイス、およびオートインジェクターから成る群から選択される容器内に収容されている。

【0099】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、標準的なニードルおよびシリンジを用いて皮下または静脈内に送達される。いくつかの実施形態では、シリンジは、充填済みシリンジである。さらに、皮下送達に関して、ペン送達デバイスまたはオートインジェクターは、本開示の医薬組成物を容易に送達することに用途を有する。ペン送達デバイスは、再利用可能またはディスポーザブルであり得る。典型的には、再利用可能なペン送

10

20

30

40

50

達デバイスは、医薬組成物を含む交換可能なカートリッジを利用する。カートリッジ内の全ての医薬組成物が投与され、カートリッジが空になった後、空のカートリッジは容易に廃棄され、医薬組成物を含む新しいカートリッジと交換され得る。その後、ペン送達デバイスは再利用され得る。ディスポーザブルなペン送達デバイスには、交換可能なカートリッジは無い。むしろ、ディスポーザブルペン送達デバイスには、デバイス内のリザーバーに保持された医薬組成物が事前に充填されている。リザーバーの医薬組成物が空になると、デバイス全体が廃棄される。

【0100】

適切なペンおよびオートインジェクター送達デバイスの例は、オートペン（商標）（Owen Mumford、Inc.、ウッドストック、英国）、ディセトロニック（商標）ペン（Disetronic Medical Systems、スイス、ブルクドルフ）、ヒューマログMIX75/25（商標）ペン、ヒューマログ（商標）ペン、ヒューマリン70/30（商標）ペン（Eli Lilly and Co.、インディアナポリス、インディアナ州）、ノボペン（商標）I、IIおよびIII（Novo Nordisk、コペンハーゲン、デンマーク）、ノボペンジュニア（商標）（Novo Nordisk、コペンハーゲン、デンマーク）、BD（商標）ペン（Becton Dickinson、フランクリンレイクス、ニュージャージー州）、オブティペン（商標）、オブティペンプロ（商標）、オブティペンスターレット（商標）、およびオブティクリック（商標）（sanofi-aventis、フランクフルト、ドイツ）を含むが、これらに限定はされない。本開示の医薬組成物の皮下送達に用途を有するディスポーザブルペン送達デバイスの例は、ソロスター（商標）ペン（sanofi-aventis）、フレックスペン（商標）（Novo Nordisk）、およびクイックペン（商標）（Eli Lilly）、シュアクリック（商標）オートインジェクター（Amgen、サウザンドオークス、カリフォルニア州）、ペンレット（商標）（Haselmeier、シュトゥットガルト、ドイツ）、エピペン（Dey、L. P.）、およびヒューミラ（商標）ペン（Abbott Labs、アボットパーク、イリノイ州）を含むが、これらに限定されない。

【0101】

特定の状況においては、一方または両方の医薬組成物が、制御放出系で送達され得る。一つの実施形態では、ポンプが使用され得る。別の実施形態では、ポリマー材料が使用され得る。Medical Applications of Controlled Release、LangerおよびWise（編）、1974年、CRC Pres.、ボークラトーン、フロリダ州を参照されたい。さらに別の実施形態では、制御放出系は、組成物の標的の近くに配置することができ、したがって、全身用量のほんの一部しか必要とされない（例えば、Goodson、1984年、MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE、vol. 2、115～138頁を参照）。他の制御放出系は、Langer、1990年、Science 249:1527～1533頁において論ぜられている。

【0102】

適切な注射可能調製物は、静脈内、皮下、皮内および筋肉内注射、点滴注入などのための剤形を含み得る。これらの注射可能調製物は、既知の方法によって調製され得る。例えば、注射可能調製物は、例えば、上記の抗体またはその塩を注射に従来的に使用されている無菌の水性媒体または油性媒体中に溶解、懸濁または乳化することによって調製され得る。注射用の水性媒体としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖および他の補助剤を含む等張液などがあり、これらは、アルコール（例えば、エタノール）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤〔例えば、ポリソルベート80、HCO-50（硬化ヒマシ油のポリオキシエチレン（50mol）付加物）〕などのような適切な可溶化剤と組み合わせて使用され得る。油性媒体としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが使用され、これらは、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどのような可溶化剤と組み合わせて使用され得る。このように調製された注

射剤は、好ましくは適切なアンプルに充填される。

【0103】

いくつかの実施形態において、上記の経口または非経口使用のための医薬組成物は、有効成分の用量に適合するのに適した単位用量の剤形へと調製される。単位用量におけるそのような剤形は、例えば、錠剤、ピル、カプセル、注射剤（アンプル）、カートリッジ、坐剤などを含む。

【0104】

医薬組成物の注射可能な製剤は、既知の方法によって調製され得る。例えば、注射可能な製剤は、例えば、阻害剤（例えば、抗IL-4R抗体）またはその塩を注射に従来の使用されている無菌の水溶性媒体または油性媒体中に溶解、懸濁または乳化することによって調製され得る。注射用の水溶性媒体としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖および他の補助剤を含む等張液などがあり、これらは、アルコール（例えば、エタノール）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート80、HCO-50（硬化ヒマシ油のポリオキシエチレン（50mol）付加物））などのような適切な可溶化剤と組み合わせて使用され得る。油性媒体としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが使用され、これらは、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどのような可溶化剤と組み合わせて使用され得る。このように調製された注射可能な製剤は、好ましくは適切な注射アンプルに充填される。いくつかの実施形態において、注射可能な製剤は、ある濃度の阻害剤（例えば、抗IL-4R抗体）および1つまたはそれ以上の薬学的に許容される溶媒（例えば、蒸留水、生理食塩水など）を含み得る。

【0105】

本開示の文脈で使用され得る抗IL-4R抗体を含む例示的な医薬組成物は、例えば、米国特許第8,945,559号に開示されており、抗IL-4R抗体を含む医薬組成物を同定するその一部は参照によって本明細書に組み入れられる。

【0106】

キット

特定の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるIL-4/IL-13経路阻害剤および本明細書に開示される形質細胞除去剤を含む医薬の組み合わせおよびキットを提供する。いくつかの実施形態において、本組み合わせまたはキットは、本明細書に開示される抗IL-4R抗体（例えば、配列番号3、4および5のアミノ酸配列をそれぞれ含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3、ならびに配列番号6、7および8のアミノ酸配列をそれぞれ含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3を含む抗IL-4R抗体またはその抗原結合フラグメント）ならびに本明細書に開示される形質細胞除去剤（例えば、BCMAに特異的に結合する第1の抗原結合ドメイン；およびCD3に特異的に結合する第2の抗原結合ドメインを含む抗BCMA/抗CD3二重特異性抗体）を含み；ここで、第1の抗原結合ドメインは、配列番号14、16および18のアミノ酸配列をそれぞれ含むHCDR1、HCDR2およびHCDR3、ならびに配列番号22、24および26のアミノ酸配列をそれぞれ含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3を含み、第2の抗原結合ドメインは、配列番号30または38のアミノ酸配列を含むHCDR1、配列番号32または40のアミノ酸配列を含むHCDR2、配列番号34または42のアミノ酸配列を含むHCDR3、ならびに配列番号22、24および26のアミノ酸配列をそれぞれ含むLCDR1、LCDR2およびLCDR3を含む。

【0107】

いくつかの実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤および形質細胞除去剤を含む組み合わせまたはキットは、本明細書に開示される方法で使用するためのものである。いくつかの実施形態において、組み合わせまたはキットは、対象におけるアレルギーまたはアレルギー性障害を治療するため、またはアレルギー特異的血清IgEを低減または排除するために使用するためのものである。いくつかの実施形態では、組み合わせまたはキットは、本明細書に開示される1つまたはそれ以上の追加の治療薬をさらに含む。

【0108】

いくつかの実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤および形質細胞除去剤を含む組み合わせまたはキットは、アレルギーを有する対象における免疫療法レジメンの有効性および／または耐容性を高めるために使用するためのものである。したがって、いくつかの実施形態では、組み合わせまたはキットは、免疫療法レジメンのための1つまたはそれ以上の試薬をさらに含む。

【0109】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される使用のためのキットは、使用のための説明書をさらに含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される使用のためのキットは、IL-4/IL-13経路阻害剤および形質細胞除去剤を含む1つまたはそれ以上の容器を含む。いくつかの実施形態において、本キットは、IL-4/IL-13経路阻害剤を含む第1の容器と、形質細胞除去剤を含む第2の容器とを含む。

【0110】

投与レジメン

いくつかの実施形態において、開示される方法は、治療有効量のIL-4/IL-13経路阻害剤を治療有効量の形質細胞除去剤と組み合わせて、それを必要とする対象に連続的に投与することを含み、ここで、各治療薬は、例えば、特定の治療投薬レジメンの一部として、1つまたはそれ以上の用量で対象に投与される。特定の実施形態において、本開示の方法は、アレルギー性疾患または障害、肥満細胞活性化障害または肥満細胞症を治療するために、相加的または相乗的な活性のための阻害剤を投与することを含む。

【0111】

本明細書で使用される場合、「連続投与」は、阻害剤の各用量が、異なる時点で、例えば、所定の間隔（例えば、時間、日、週、または月）で隔てられた異なる日に、対象に投与されることを意味する。いくつかの実施形態において、開示される方法は、IL-4/IL-13経路阻害剤の単一の初期用量に続いて、IL-4/IL-13経路阻害剤の1つまたはそれ以上のその後の用量を対象に連続投与することを含む。特定の実施形態において、本方法は、形質細胞除去剤の単一の初期用量に続いて、形質細胞除去剤の1つまたはそれ以上のその後の用量を対象に連続投与することをさらに含む。

【0112】

いくつかの実施形態において、治療的投薬レジメンは、1つまたはそれ以上の用量の形質細胞除去剤と組み合わせて1つまたはそれ以上の用量のIL-4/IL-13経路阻害剤を投与することを含む。特定の実施形態では、IL-4/IL-13経路阻害剤の1つまたはそれ以上の用量および／または形質細胞除去剤の1つまたはそれ以上の用量が、約1日1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、週に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、月に1回、2か月に1回、3か月に1回、4か月に1回の頻度、またはそれ以下の頻度で対象に投与される。

【0113】

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」という表現は、IL-4/IL-13経路阻害剤が、形質細胞除去剤の前、後、または同時に投与されることを意味する。「組み合わせ」という用語はまた、IL-4/IL-13経路阻害剤および形質細胞除去剤の連続投与または同時投与も含む。

【0114】

例えば、IL-4/IL-13経路阻害剤が形質細胞除去剤の「前」に投与される場合、IL-4/IL-13経路阻害剤は、形質細胞除去剤の投与の150時間以上前、約150時間前、約100時間前、約72時間前、約60時間前、約48時間前、約36時間前、約24時間前、約12時間前、約10時間前、約8時間前、約6時間前、約4時間前、約2時間前、約1時間前、約30分前、または約15分前に投与され得る。IL-4/IL-13経路阻害剤が形質細胞除去剤の「後」に投与される場合、IL-4/IL-13経路阻害剤は、形質細胞除去剤の投与の約15分後、約30分後、約1時間後、約2時間後、約4時間後、約6時間後、約8時間後、約10時間後、約12時間後、約24時間

後、約36時間後、約48時間後、約60時間後、約72時間後、または72時間以上後に投与され得る。形質細胞除去剤と「同時」のIL-4/IL-13経路阻害剤の投与は、IL-4/IL-13経路阻害剤が、形質細胞除去剤の投与の10分以内（前、後、または同時）に別個の剤形で対象に投与されるか、またはIL-4/IL-13経路阻害剤および形質細胞除去剤の両方を含む単一の併用剤形として対象に投与されることを意味する。

【0115】

本明細書で使用される場合、「初期用量」は、治療レジメンの開始時に投与される用量（「ベースライン用量」とも呼ばれる）である。初期投与後に投与される1つまたはそれ以上のその後の投与は全て、同量のIL-4/IL-13経路阻害剤または形質細胞除去剤を含んでいてもよい。しかしながら、特定の実施形態では、初期用量およびその後の用量に含まれる量は、治療の過程に互いに変化する（例えば、上方または下方に適宜調整される）。特定の実施形態では、治療レジメンの開始時に1つまたはそれ以上（例えば、1、2、3、4、または5）の用量が「負荷用量」として投与され、その後に、より少ない頻度で投与される後続の用量（例えば、「維持用量」）が続く。例えば、IL-4/IL-13経路阻害剤または形質細胞除去剤は、患者の体重1kgあたり約1mgから約20mgの負荷用量と、それに続く患者の体重1kgあたり約0.1mgから約10mgの1つまたはそれ以上の維持用量でアレルギー性疾患を有する患者に投与され得る。

【0116】

本開示の1つの例示的な実施形態において、その後の各用量は、直前の用量の1/2から14週間またはそれ以上（例えば、1/2、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5週間またはそれ以上）後に投与される。本明細書で使用される「直前の用量」という句は、複数回の一連の投与において、介在する用量を伴わずに、次の一連の用量の投与の前に対象に投与された各阻害剤の用量を意味する。

【0117】

投与量

特定の実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤の少なくとも1つの用量は、対象の体重1kgあたり約0.1~50mg、例えば、約0.1~10mg/kgを含む。例えば、少なくとも1つの用量は、対象の体重1kgあたり約0.1、1、0.3、3、4、5、6、7、8、9または10mgを含み得る。特定の実施形態において、IL-4/IL-13経路阻害剤の少なくとも1つの用量は、約0.05~600mg、例えば、約5、10、15、20、25、40、45、50、60、70、80、90、100、200、300、400mg、500mg、600mgまたはそれ以上のIL-4/IL-13経路阻害剤のような、例えば、約5~600mg、約10~300mg、約50~600mg、または約50~300mgのIL-4/IL-13経路阻害剤を含む。一つの実施形態では、IL-4/IL-13経路阻害剤は、REGN668（デュピルマブ）である。

【0118】

特定の実施形態において、形質細胞除去剤の少なくとも1つの用量は、対象の体重1kgあたり約0.1、1、0.3、3、4、5、6、7、8、9または10mgのような、対象の体重1kgあたり約0.1~20mgを含む。特定の実施形態において、形質細胞除去剤の少なくとも1つの用量は、約0.05~500mgの形質細胞除去剤、例えば、約5、10、15、20、25、40、45、50、60、70、80、90、100mgまたはそれ以上の形質細胞除去剤を含む。一つの実施形態では、形質細胞除去剤は、抗BCMA/抗CD3二重特異性抗体（REGN5459など）である。一つの実施形態では、形質細胞除去剤は、ボルテゾミブのようなプロテアソーム阻害剤である。

【0119】

本明細書に開示される方法に従って対象に投与されるIL-4/IL-13経路阻害剤および形質細胞除去剤の量は、治療有効量である。本明細書で使用される場合、「治療有

10

20

30

40

50

効量」という用語は、以下のうちの1つまたはそれ以上をもたらす各治療薬の量を意味する：（a）アレルギーの症状または兆候、例えば、アナフィラキシーの重症度または期間の低減；（b）血清アレルギー特異的IgEのレベルの低減；（c）対象における血清IgEの除去；（d）アレルギー感作の低減；（e）アレルギー反応に対する感受性の低減、および／または；（f）未治療の対象または単剤療法としていずれかの治療薬で治療された対象と比較した、従来の抗アレルギー療法の使用または必要性の低減（例えば、コルチコステロイドの使用の低減または排除）。

【0120】

IL-4/IL-13経路阻害剤（例えば、抗IL-4R抗体）の場合、治療有効量は約0.05mgから約600mg、例えば、約0.05mg、約0.1mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、または約600mgのIL-4/IL-13経路阻害剤であり得る。特定の実施形態では、10mg、25mg、50mg、75mg、150mg、または300mgのIL-4/IL-13経路阻害剤が対象に投与される。

【0121】

形質細胞除去剤（例えば、抗BCMA/抗CD3二重特異性抗体）の場合、治療有効量は約0.05mgから約500mg、約1mgから約500mg、約10mgから約450mg、約50mgから約400mg、約75mgから約350mg、または約100mgから約300mgの抗体であり得る。例えば、様々な実施形態において、形質細胞除去剤の量は約0.05mg、約0.1mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、または約500mgの形質細胞除去剤である。

【0122】

特定の実施形態では、対象に投与されるIL-4/IL-13経路阻害剤（例えば、抗IL-4R抗体）および／または形質細胞除去剤（例えば、抗BCMA/抗CD3抗体）の個々の投与量は、治療有効量よりも少ない量、すなわち、治療量以下の用量であってもよい。例えば、阻害剤の治療有効量が3mg/kgを含む場合、治療量以下の用量は、3mg/kg未満の量、例えば、2mg/kg、1.5mg/kg、1mg/kg、0.5mg/kg、または0.3mg/kgを含む。本明細書で定義される「治療量以下の用量」は、それ自体では治療効果をもたらさない阻害剤の量を指す。しかしながら、特定の実施形態では、複数の治療量以下の用量の阻害剤を投与して、対象において治療効果を集合的に達成してもよい。

【0123】

実施例

次に、開示される技術について、以下の実施例を用いて説明する。これらおよび本明細書中における他の例の使用は、単なる例示であり、開示または例示された形式の範囲および意味を決して制限するものではない。同様に、本開示は、本明細書に記載された特定の好ましい実施形態には限定されない。実際、本開示の修正および変形は、本明細書を読んだ当業者には明らかとなり、その精神および範囲から逸脱することなく為され得る。したがって、本開示は、請求の範囲が権利を与えられる同等物の全ての範囲と共に、請求の範囲の用語によってのみ制限されるべきである。また、使用される数値（例えば、量、温度など）に関して正確さを確保するための努力がなされているとはいえ、いくらかの実験誤差と偏差が考慮されるべきである。特に明記されていない限り、部分は重量部、分子量は平均分子量、温度は摂氏温度、圧力は大気圧または近大気圧である。

10

【実施例 1】

【0124】

抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体と組み合わせた抗IL-4R抗体の効果

この実施例は、慢性アレルギー誘導性肺炎症のマウスモデルにおけるIgE産生の遮断における形質細胞除去剤と組み合わせたIL-4／IL-13経路阻害剤の増強された効力を実証する試験に関する。

【0125】

この実施例で使用されたIL-4／IL-13経路阻害剤は、REGN1103として同定されるマウス抗IL-4R抗体であったが、これは、REGN668（デュピルマブとしても知られる）として同定される、ヒトIL-4Rに対するヒトモノクローナル抗体のマウス代理抗体である。REGN1103は、配列番号43／44のHCVR／LCVRアミノ酸配列のペアを含み、ヒトIL-4Rに対するデュピルマブの親和性と同様な範囲にあるマウスIL-4Rに対する親和性を有する。さらに、REGN1103は、それぞれ1.9 nMおよび11 pMのIC50でIL-4およびIL-13依存的な細胞株の増殖を阻害する。

20

【0126】

この実施例で使用された形質細胞除去剤は、抗BCMA／抗CD3二重特異性抗体REGN5459であり、これは、配列番号12のHCVRおよび配列番号20のLCVRを含む抗BCMA結合ドメインと、配列番号36のHCVRおよび配列番号20のLCVRを含む抗CD3結合ドメインを含む。

30

【0127】

材料および方法

関連するin vivoモデルにおいてIgE産生に対する抗IL-4Rαおよび抗BCMA×抗CD3の組み合わせの効果を決定するために、マウスBCMAとCD3の代わりにヒトBCMAとヒトCD3についてホモ接合性であるマウスにおいて、慢性ヒョウヒダニ（HDM）誘導性肺炎症試験を実施した。1週間に3回、11週間、鼻腔内投与（i.n.）でマウスに20 μLの生理食塩水（Sigma、カタログ番号S8776）で希釈した25 μgのHDM（Greer、カタログ番号XBP70D3A25）または20 μLの生理食塩水（対照群）を曝露させることによって、慢性肺炎症および持続性のIgE産生を誘導した。このモデルは、二次リンパ器官におけるB細胞のIgE産生形質細胞へのクラススイッチを誘導し、骨髄におけるIgE形質細胞の蓄積を促進する。最初のHDM投与後8週目に、一部のマウスに対して実験が終わるまで続く25 mg/kgのREGN1103（抗IL-4Rα）または25 mg/kgのアイソタイプ対照の皮下注射が開始された。11週目に2用量のREGN5459（抗BCMA×抗CD3）または2用量のアイソタイプ対照抗体を皮下投与し、マウスを鼻腔内HDMの非存在下で9週間安静にさせた。HDM曝露と抗体治療プロトコルの詳細が表1と図1に概説されている。

40

【0128】

50

【表 1】

表 1:マウスの HDM 曝露と抗体治療プロトコール

群	BCMA×CD3 ヒト化マウス	鼻腔内(i.n.) (11 週間)	安静	抗体 (8 週目以降、 週 2 回)	抗体 (11 週目に 2 回 投与)
A	8	生理食塩水	9 週間	なし	なし
B	9	HDM	9 週間	なし	なし
C	10	HDM	9 週間	アイソタイプ対照	アイソタイプ対照
D	8	HDM	9 週間	アイソタイプ対照	REGN5459 (抗 BCMA×抗 CD3)
E	9	HDM	9 週間	REGN1103 (抗 IL-4Rα)	アイソタイプ対照
F	9	HDM	9 週間	REGN1103 (抗 IL-4Rα)	REGN5459 (抗 BCMA×抗 CD3)

【0129】

HDMの最後の投与から1週間後と6週間後に、眼窩後出血によってマウスの全ての群から約100μLの血液を採取し、血清单離のためにマイクロテナーチューブ（BD、カタログ番号365967）に移した。血清中の総IgE濃度は、OptEIA（商標）ELISAキット（BD Biosciences、#555248）を使用して、製造元の指示に従って決定した。簡単に説明すると、ELISAプレートをコーティングバッファー（炭酸塩-重炭酸塩バッファー、Sigma；カタログ番号C3041、100mL蒸留水で希釈、Gibco；カタログ番号15230-270）で希釈したIgE捕捉抗体により4°で一晩コーティングした。コーティングしたプレートを洗浄バッファー（DPBS、GE；カタログ番号SH3001304で希釈した0.05%ツイーン20、Sigma；カタログ番号P1379）で4回洗浄した。プレートをアッセイ希釈剤（BD；カタログ番号555213）により室温（RT）で1時間ブロッキングした。1：50または1：100の開始濃度でさらに3倍段階希釈で希釈した100μLの血清サンプルと、100ng/mLの開始濃度で希釈し、さらに2倍段階希釈したIgE標準をプレートに添加し、RTで2時間インキュベートした。次にプレートを洗浄バッファーで4回洗浄し、100μLの動作検出溶液（sAv-HRPを有する検出抗体）中、RTで1時間インキュベートした。プレートを7回洗浄し、洗浄バッファーに5分間浸し、再度4回洗浄して、結合していない検出抗体を除去した。100μLのTMB基質溶液（BD；カタログ番号555214）を各サンプルに加え、プレートを暗所で30分間インキュベートした後、50μLの停止溶液（2N硫酸、BDH VWR analytical；カタログ番号BDH7500）を添加した。吸光度を450nmで測定し、IgE濃度を検量線から計算した。血清IgE値はng/mLとして示される。統計的有意性は、ダンの事後多重比較検定を使用したクラスカル・ウォリス検定によって、GraphPad Prismで決定した。

【0130】

結果

慢性HDMモデルにおいて、抗IL4Rα治療は、それ自体で循環IgEを低減させた

が、排除はしなかった（図 2 A および 2 B ; 表 2 ）。

【 0 1 3 1 】

【表 2】

表 2:慢性 HDM モデルにおける血清 IgE に対する抗 IL-4R α および抗 BCMA $\times$ 抗 CD3

抗体治療の効果

群	血清 IgE(ng/mL) の平均 $\pm$ SD 1 週間の安静	アイソタイプ対照 と比較した平均 ランク差 1 週間の安静	血清 IgE(ng/mL) の平均 $\pm$ SD 6 週間の安静	アイソタイプ対照 と比較した平均 ランク差 6 週間の安静
A (生理食塩水)	308.5 $\pm$ 277.4 (n=8)	-25.58 (**)	610.8 $\pm$ 524.9 (n=8)	-18.85
B (HDM)	17981 $\pm$ 11162 (n=9)	3.578	8725 $\pm$ 4545 (n=9)	0.2333
C (アイソタイ プ対照)	12279 $\pm$ 15582 (n=10)	N/A	11997 $\pm$ 12524 (n=10)	N/A
D (抗 BCMA $\times$ 抗 CD3)	750.5 $\pm$ 596.1 (n=8)	-18.45	21995 $\pm$ 13734 (n=8)	8.025
E (抗 IL-4R α)	786.1 $\pm$ 300.4 (n=9)	- 16.76	528.5 $\pm$ 231.6 (n=9)	-17.99
F (抗 BCMA $\times$ 抗 CD3+ 抗 IL-4R α)	0 $\pm$ 0 (n=9)	- 37.2 (****)	0 $\pm$ 0 (n=9)	- 32.1 (****)

【 0 1 3 2 】

抗 B C M A $\times$ 抗 C D 3 治療単独では、I g E 産生が一時的に低減したが、6 週間の安静後には、血清 I g E レベルは回復した（図 2 A および 2 B ; 表 2 ）。抗 I L - 4 R α と抗 B C M A $\times$ 抗 C D 3 治療の組み合わせは、血清 I g E を排除し（I g E E L I S A では検出不可能）（図 2 A および 2 B ; 表 2 ）、これは、I g E 産生を遮断するための成功した戦略として、I L - 4 R α を遮断し、抗 B C M A $\times$ 抗 C D 3 で形質細胞を枯渇させることの有効性を示している。

【実施例 2】

【 0 1 3 3 】

B C M A $\times$ C D 3 二重特異性抗体と抗 I L - 4 R α 抗体との治療的組み合わせは、進行中の H D M 曝露の際の H D M 特異的 I g E 産生を完全に遮断する

この実施例は、継続的なアレルゲン曝露の存在下でさえ、I L - 4 R を遮断し、形質細胞を枯渇させることが、アレルゲン特異的 I g E 産生の遮断に有効であることを実証する。

【 0 1 3 4 】

この実施例で使用された I L - 4 / I L - 1 3 経路阻害剤は、マウス抗 I L - 4 R 抗体 R E G N 1 1 0 3 であったが、これは、R E G N 6 6 8（デュピルマブとしても知られる）として同定されるヒト I L - 4 R に対するヒトモノクローナル抗体のマウス代理抗体である。R E G N 1 1 0 3 は、上記の実施例 1 において説明されている。使用した形質細胞除去剤は、上記の実施例 1 に記載の抗 B C M A × 抗 C D 3 二重特異性抗体 R E G N 5 4 5 9 であった。マウス I g G 1 抗体（R E G N 1 0 9 4）およびヒト I g G 4 × 抗 C D 3 抗体（R E G N 4 4 6 0）をアイソタイプ対照として使用した。

【0135】

材料および方法

関連する *i n v i v o* モデルにおいて I g E 産生に対する抗 I L - 4 R α および抗 B C M A × 抗 C D 3 の組み合わせの効果を決定するために、マウス B C M A と C D 3 の代わりにヒト B C M A とヒト C D 3 についてホモ接合性であるマウスにおいて、慢性ヒョウヒダニ（HDM）誘導性肺炎症試験を実施した。1 週間に 3 回、1 9 週間、鼻腔内投与（*i . n .*）で 2 0 μ L の生理食塩水（S i g m a、カタログ番号 S 8 7 7 6）で希釈した 2 5 μ g の HDM（G r e e r、カタログ番号 X P B 7 0 D 3 A 2 5）または 2 0 μ L の生理食塩水（対照群）にマウスを曝露させることによって、慢性肺炎症および持続性の I g E 産生を誘導した。このモデルは、二次リンパ器官における B 細胞の I g E 産生形質細胞へのクラススイッチを誘導し、骨髄における I g E 形質細胞の蓄積を促進する。最初の HDM 投与後 1 2 週目に、一部のマウスに対して実験が終わるまで続く 2 5 m g / k g の R E G N 1 1 0 3（抗 I L - 4 R α）または 2 5 m g / k g の R E G N 1 0 9 4（アイソタイプ対照）の皮下注射が開始された。1 5 週目に、2 用量の R E G N 5 4 5 9（抗 B C M A × 抗 C D 3）または 2 用量の R E G N 4 4 6 0（アイソタイプ対照）を皮下投与し、マウスをさらに 4 週間 HDM に曝露した。HDM 曝露と抗体治療プロトコルの詳細が以下の表 3 と図 3 に示されている。

【0136】

【表 3】

表 3:慢性(19 週間)HDM モデルにおけるマウスの HDM 曝露と抗体治療プロトコル

群	BCMA×CD3 ヒト化マウス	鼻腔内(<i>i.n.</i>) (11 週間)	抗体 (8 週目以降、 週 2 回)	抗体 (11 週目に 2 回投与)
A	9	生理食塩水	なし	なし
B	11	HDM	なし	なし
C	10	HDM	REGN1094 (アイソタイプ対照)	REGN4460 (アイソタイプ対照)
D	9	HDM	REGN1094 (アイソタイプ対照)	REGN5459 (抗 BCMA×抗 CD3)
E	11	HDM	REGN1103 (抗 IL-4Rα)	REGN4460 (アイソタイプ対照)
F	10	HDM	REGN1103 (抗 IL-4Rα)	REGN5459 (抗 BCMA×抗 CD3)

【0137】

REGN5459投与から1週間後、3週間後および5週間後に、眼窩後出血によってマウスの全ての群から約100 μ Lの血液を採取し、血清单離のためにマイクロテナーチューブ（BD、カタログ番号365967）に移した。血清中のHDM特異的IgE濃度を、マウス血清抗HDM IgE抗体アッセイキット（Chondrexカタログ番号3037）を使用して、製造元の指示に従って決定した。簡単に説明すると、1:20または1:60の濃度で希釈した100 μ Lの血清サンプルと50 ng/mLの開始濃度で希釈し、さらに2倍段階希釈したHDM-IgE標準をキットに付属のプレコートプレートに添加し、4°Cで一晩インキュベートした。次にプレートを洗浄バッファーで3回洗浄し、100 μ Lのキットに付属のビオチン化HDM中でインキュベートした。次にプレートを洗浄バッファーで4回洗浄し、100 μ Lのストレプトアビジンペルオキシダーゼ（キットに付属）中、RTで30分間インキュベートした。プレートを7回洗浄し、100 μ LのTMB基質溶液（キットに付属）を各サンプルに加え、プレートを暗所で25分間インキュベートした後、50 μ Lの停止溶液（2N硫酸、キットに付属）を添加した。吸光度を450 nmで測定し、HDM-IgE濃度を検量線から計算した。血清IgE値はng/mLとして示される。HDM特異的IgEのELISAの定量下限（LLOQ）は15.62 ng/mLであった。統計的有意性は、ダンの事後多重比較検定を使用したクラスカル・ウォリス検定によって、GraphPad Prismで決定した。

【0138】

結果

慢性HDMモデルにおいて、抗IL4R α 治療は、統計的有意性には到達しなかったが、血清HDM特異的IgEレベルの低減に向かう傾向を示し、この傾向は調査した3つの時点にわたって維持されていた（図4A、4Bおよび4Cならびに表4を参照）。抗BCMA $\times$ 抗CD3治療は単独で、REGN5459投与の1週間後にアイソタイプ対照群と比較した循環HDM特異的IgEの有意な低減を導いたが（図4A）、この効果は短命であり、二重特異性抗体投与の3週間後または5週間後には、HDM特異的IgEのレベルは、アイソタイプ対照群と比較して有意に異ならなかった（図4Bおよび4Cおよび表4）。抗IL-4R α と抗BCMA $\times$ 抗CD3治療の組み合わせは、血清HDM特異的IgEを排除した（ELISAでは検出不可能）。この効果は、実験期間中維持され（図4A、4Bおよび4Cならびに表4を参照）、これは、継続的なアレルゲン曝露の存在下においても、アレルゲン特異的IgE産生を遮断するための成功した戦略として、IL-4R α を遮断し、抗BCMA $\times$ 抗CD3で形質細胞を枯渇させることの効果を実証している。

【0139】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4:抗 BCMA×CD3 治療から 1、3 および 5 週間後における HDM 特異的 IgE

群	血清 IgE(ng/mL) の平均±SD 1 週間の安 静	アイソタイ プ対照と比 較した平均 ランク差 BCMA×CD3 後 1 週間	血清 IgE(ng/mL)の 平均±SD BCMA×CD3 後 3 週間	アイソタイ プ対照と比 較した平均 ランク差 BCMA×CD3 後 3 週間	血清 IgE(ng/mL) の平均±SD BCMA×CD3 後 5 週間	アイソタイ プ対照と比 較した平均 ランク差 BCMA×CD3 後 5 週間
A (生理食 塩水)	LLOQ 以下 (n=9)	-37.47 (****)	LLOQ 以下 (n=9)	-32.61 (***)	LLOQ 以下 (n=9)	-32.9 (***)
B (HDM)	185.0 ±170.7 (n=11)	-2.273	202.3 ±179.4 (n=11)	-3.318	357.9 ±264.9 (n=11)	-0.2636
C (アイソ タイプ対 照)	175.0 ±97.56 (n=11)	N/A	248.7 ±131.8 (n=10)	N/A	352.4 ±229.5 (n=10)	N/A
D (抗 BCMA× 抗 CD3)	16.49 ±15.50 (n=9)	-24.64 (*)	733.9 ±571.3 (n=9)	1.056	930.3 ±887.6 (n=9)	2.433
E (抗 IL- 4Rα)	34.90 ±25.12 (n=11)	- 16.64	23.67 ±16.67 (n=11)	-18.05	24.4 ±17.23 (n=11)	-16.85
F (抗 BCMA× 抗 CD3+ 抗 IL- 4Rα)	LLOQ 以下 (n=11)	-42.23 (****)	LLOQ 以下 (n=10)	- 38.10 (****)	LLOQ 以下 (n=10)	- 34.15 (***)

【実施例 3】

【0140】

IgE 骨髄形質細胞に対する BCMA×CD3 二重特異性抗体と抗 IL-4Rα 抗体との併用治療の効果

実施例 2 に記載のマウスを IgE 骨髄形質細胞についても分析した。表 3 および図 3 に記載の HDM 曝露および抗体治療プロトコルに従って、マウスを 殺し、マウスから大腿骨を採取した。骨髄は、各骨の両端を切断し、各ウェルの底に穴を開けた 96 ウェル PCR プレートの個々のウェルに各骨を配置し、次に PCR プレートを 96 ウェル 2 mL ディープウェルコレクションプレートの上に置き、プレートを 500 g で 4 分間遠心分離することによって、大腿骨から抽出した。骨髄を 0.5 mL の RBC 溶解緩衝液に再懸濁し、室温で 3 分間インキュベートした後、1~2 mL の PBS を添加して溶解緩衝液を失活させた。細胞を 400 g で 4 分間遠心分離し、上清をデカントし、ペレットを 1 mL の DPBS に再懸濁し、ミリポアプレートフィルター (100 μm) で 2 mL ディープウェルプレート中に濾過した。次に、細胞を遠心分離し、200 μL の PBS に再懸濁した。次

に、骨髓細胞を96ウェルプレートにプレーティングし、生／死細胞マーカーで染色した後、抗体B220、CD138、IgM、IgG1、IgA、IgD、IgE（細胞外ブロック）、および「Dump」（TCRβ、CD200R3、Ly6G、CD49bおよびCD11bを含む）で抗体染色を行った。

【0141】

染色後、細胞をMACS緩衝液で2回洗浄し、PBSで1：4に希釈したBD Cyt of ix（カタログ番号554655）で15分間固定し、次にMACS緩衝液に再懸濁し、4℃で保存した。取得した日に細胞を洗浄し、BD Perm／洗浄バッファー（カタログ番号554723）中で10分間インキュベートし、細胞内抗体Light Chain κ、IgG1、およびIntra IgEで染色した。次に、LSRFortes sa機器で細胞を取得し、FlowJoソフトウェアを使用して分析した。成熟IgE骨髓形質細胞は、Live、Dump－B220－Light Chain κ＋IgE＋として同定された。個々の抗体投与マウスにおける形質細胞の減少率は、次の式で計算した： $100 - (100 \times \text{パーセント形質細胞} / \text{アイソタイプ群の平均パーセント形質細胞})$ 。ここで、パーセント形質細胞は、全生細胞に対して計算される。

【0142】

結果

抗体治療後の継続的なHDM曝露を伴う慢性HDMモデルでは、抗IL-4Rαによる治療がIgE骨髓形質細胞低減の傾向を示したものの、抗IL4RαまたはBCMA×CD3単独の投与はどちらも、採取時（BCMA×CD3投与の5週間後）にIgE骨髓形質細胞に有意な影響を示さなかった（図5および表5を参照）。対照的に、継続的な抗IL-4Rα投与と一過的な抗BCMA×抗CD3投与の組み合わせは、未処置およびアイソタイプ対照の両方と比較して、IgE骨髓形質細胞の有意な低減をもたらした（図5および表5を参照）。

【0143】

【表5】

表 5:抗体治療後における IgE 骨髓形質細胞(BMPC)

	治療	形質細胞 (生存のパーセント ±SD)	アイソタイプ対照群の 平均形質細胞と比較した 平均減少率
IgE BMPCs	抗 BCMA×抗 CD3	0.0378 ± 0.023	-5.72 (ns)
	抗 IL4Rα	0.017 ± 0.016	48.46 (ns)
	抗 BCMA×抗 CD3 +抗 IL4Rα	0.0013 ± 0.0005	96.14 (***)

【実施例4】

【0144】

IgE産生およびIgE産生細胞に対するBCMA×CD3二重特異性抗体と抗IL-4Rα抗体との併用治療の効果

関連するin vivoモデルにおいてIgE産生およびIgE産生細胞に対する抗IL-4Rαおよび抗BCMA×抗CD3との併用治療の効果を決定するために、上記の実施例1～2に記載されているようにマウスBCMAおよびCD3の代わりにヒトBCMAとヒトCD3についてホモ接合性であるマウスにおいて、HDM誘導性肺炎試験を実施した。1週間に3回、15週間、鼻腔内投与(i.n.)で20μLの生理食塩水で希釈した25μgのHDMまたは20μLの生理食塩水（対照群）にマウスを曝露させること

によって、慢性肺炎症および持続性のIgE産生を誘導した。このモデルは、二次リンパ器官におけるB細胞のIgE産生形質細胞へのクラススイッチを誘導し、骨髄におけるIgE形質細胞の蓄積を促進する。最初のHDM投与後12週目に、一部のマウスに対して実験が終わるまで続く25mg/kgのREGN1103（抗IL-4Rα）または25mg/kgのREGN1094（アイソタイプ対照）の皮下注射が開始された。15週目に、2用量のREGN5459（抗BCMA×抗CD3）または2用量のREGN4460（アイソタイプ対照）を皮下投与し、さらなるHDMの投与は行わずにマウスを2週間安静にさせた。HDM曝露と抗体治療プロトコルの詳細は、以下の図6と表6に概説されている。

【0145】

【表6】

表6:慢性(15週間)HDMモデルにおける骨髄形質細胞集団に対する抗IL-4Rαおよび抗BCMA×抗CD3抗体治療の効果を取り扱うためのマウスのHDM曝露および抗体治療プロトコール

群	BCMA× CD3 ヒト化 マウス(#)	鼻腔内(i.n.) (15 週間)	抗体 (12 週目以降、週 2 回)	抗体 (15 週目に 2 回投与)
A	9	生理食塩水	なし	なし
B	11	HDM (12 週間)	なし	なし
C	13	HDM	なし	なし
D	10	HDM	REGN1094 (アイソタイプ対照)	REGN4460 (アイソタイプ対照)
E	9	HDM	REGN1094 (アイソタイプ対照)	REGN5459 (抗 BCMA×抗 CD3)
F	10	HDM	REGN1103 (抗 IL-4Rα)	REGN4460 (アイソタイプ対照)
G	10	HDM	REGN1103 (抗 IL-4Rα)	REGN5459 (抗 BCMA×抗 CD3)

【0146】

HDM曝露および抗体治療プロトコールの後、マウスを殺し、血液、脾臓、および骨を採取した。心臓穿刺によってマウスの全ての群から血液を採取し、血清单離のためにマイクロテナーチューブ（BD、カタログ番号365967）に移した。血清中のHDM特異的IgE濃度を、マウス血清抗HDM IgE抗体アッセイキット（Chondrexカタログ番号3037）を使用して、製造元の指示に従って決定した。簡単に説明すると、1：10または1：60の濃度で希釈した100μLの血清サンプルと50ng/mLの開始濃度で希釈し、さらに2倍段階希釈したHDM-IgE標準をキットに付属のプレコートプレートに添加し、4℃で一晩インキュベートした。次にプレートを洗浄バッファーで3回洗浄し、100μLのキットに付属のビオチン化HDM中でインキュベートした。次にプレートを洗浄バッファーで4回洗浄し、100μLのストレプトアビジンペルオキシダーゼ（キットに付属）中、RTで30分間インキュベートした。プレートを7回洗

浄し、100 μ LのTMB基質溶液（キットに付属）を各サンプルに加え、プレートを暗所で25分間インキュベートした後、50 μ Lの停止溶液（2N硫酸、キットに付属）を添加した。吸光度を450 nmで測定し、HDM-IgE濃度を検量線から計算した。血清IgE値はng/mLとして示される。統計的有意性は、ダンの事後多重比較検定を使用したクラスカル・ウォリス検定によって、GraphPad Prismで決定した。

【0147】

脾臓および大腿骨もまたマウスから採取した。脾臓は、3 mLシリンジの後端を使用して2 mLのRPMI培地中で74ミクロンの細胞ストレーナー上で磨りつぶし、単一細胞の懸濁液を96ウェルプレートに移した。骨髄は、各骨の両端を切断し、各ウェルの底に穴を開けた96ウェルPCRプレートの個々のウェルに各骨を配置し、次にPCRプレートを96ウェルディープ2 mLディープウェルコレクションプレートの上に置き、プレートを500 gで4分間遠心分離することによって、大腿骨から抽出した。脾臓サンプルを1 mLのRBC溶解緩衝液に、骨髄を0.5 mLのRBC溶解緩衝液に再懸濁し、室温で3分間インキュベートした後、1~2 mLのPBSを添加して溶解緩衝液を失活させた。細胞を400 gで4分間遠心分離し、上清をデカントし、ペレットを1 mLのDPBSに再懸濁し、ミリポアプレートフィルター（100 μ m）で2 mLディープウェルプレート中に濾過した。次に、細胞を遠心分離し、脾臓細胞を1 mLのPBSに、骨髄を200 μ LのPBSに再懸濁した。次に、脾臓細胞の10分の1と全ての骨髄細胞を96ウェルプレートにプレATINGし、生/死細胞マーカーで染色した後、抗体B220、CD138、IgM、IgG1、IgA、IgD、IgE（細胞外ブロック）、および「Dump」（TCR β 、CD200R3、Ly6G、CD49bおよびCD11bを含む）で抗体染色を行った。染色後、細胞をMACS緩衝液で2回洗浄し、PBSで1:4に希釈したBD Cytifix（カタログ番号554655）で15分間固定し、MACS緩衝液に再懸濁して4度で保存した。取得した日に細胞を洗浄し、BD Perm/洗浄バッファ（カタログ番号554723）中で10分間インキュベートし、細胞内抗体Light Chain κ 、IgG1、およびIntra IgEで染色した。次に、LSRFortessa機器で細胞を取得し、FlowJoソフトウェアを使用して分析した。成熟形質細胞は、Live、Dump-（DumpはTCR β 、CD200R3、Ly6G、CD49bおよびCD11bを含む）B220-Light Chain κ +として同定された。個々の抗体投与マウスにおける形質細胞の減少率は、次の式で計算した：100 - (100 $\times$ パーセント形質細胞/アイソタイプ群の平均パーセント形質細胞)。ここで、パーセント形質細胞は全生細胞に対して計算される。結果は以下の表7に示されている。

【0148】

結果

慢性HDMモデルにおいて、抗IL4R α 治療（F群）は、血清HDM特異的IgEレベル低減の傾向を示したが、ほとんどのサンプルは検出可能なレベルのHDM特異的IgEを有していた（表7および図7を参照）。抗BCMA $\times$ 抗CD3治療単独（E群）および抗IL-4R α と抗BCMA $\times$ 抗CD3治療の組み合わせ（G群）の両方が、血清HDM特異的IgEを排除し、全てのマウスが定量化の下限未満のレベルを示した。これらのデータは、抗BCMA $\times$ 抗CD3治療が、投与2週間後において血清HDM特異的IgEを有意に低下させるのに十分であることを実証している。

【0149】

同じ実験において、抗IL4R α 治療は、総骨髄形質細胞には影響を与えず（図8A）、IgE骨髄形質細胞低減の傾向を示した（図8B）。抗BCMA $\times$ 抗CD3治療単独は、採取時（REGN5459投与の2週間後）に、未処置群とアイソタイプ対照処置群の両方と比較して、総骨髄形質細胞とIgE骨髄形質細胞の両方の有意な低減を導いた（図8A~8B）。抗IL-4R α と抗BCMA $\times$ 抗CD3治療の組み合わせも、抗BCMA $\times$ 抗CD3単独と同程度に、総骨髄形質細胞およびIgE特異的骨髄形質細胞を有意に低減させ、これは、後者の治療が骨髄形質細胞を枯渇させるのに十分であることを実証して

いる。同様な結果が脾臓でも観察された；抗IL-4R α 治療は、総またはIgE脾臓形質細胞に対して影響を与えなかった（図8C～8D）。抗BCMA $\times$ 抗CD3治療単独は、採取時（REGN5459投与の2週間後）に、未処置群とアイソタイプ対照処置群の両方と比較して、総脾臓形質細胞の有意な低減を導いた（図8C～8D）。抗IL-4R α と抗BCMA $\times$ 抗CD3治療の組み合わせも、抗BCMA $\times$ 抗CD3単独と同程度に、総脾臓形質細胞を有意に低減させ、後者の治療が脾臓形質細胞を枯渇させるのに十分であることを実証した。IgE形質細胞は、抗BCMA $\times$ 抗CD3治療単独および抗IL-4R α と抗BCMA $\times$ 抗CD3の組み合わせの両方で低減した。しかしながら、IgE脾臓形質細胞の低減は、抗体治療の非存在下で12週間HDMを受けた群またはアイソタイプ対照群と比較した場合にのみ統計的有意性を達成し、HDMを15週間受け、抗体治療を受けなかった群と比較した場合には、統計的有意性は達成されなかった。

【0150】

【表7】

表7:血清HDM特異的IgEレベルに対する抗BCMA $\times$ 抗CD3二重特異性抗体単独または抗IL-4R α 抗体との組み合わせの効果

群	A (生理食塩水)	B (HDM12週間)抗体なし	C (抗体なし)	D (IgG)	E (BCMA $\times$ CD3)	F (抗IL-4R α)	G (BCMA $\times$ CD3+ 抗IL-4R α)
血清 IgE(ng/mL) の平均 $\pm$ SD	0.223 $\pm$ 0.669	55.37 $\pm$ 34.3	112.28 $\pm$ 108.88	139.13 $\pm$ 48.02	0.79 $\pm$ 2.51	31.25 $\pm$ 32.73	0.06 $\pm$ 0.13
アイソタイプ対照と比較した平均 ランク差	-47.02 (****)	-13.5 (ns)	-9.185 (ns)	N/A	-46.9 (****)	-21.4 (ns)	-46.1 (****)

【0151】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8: 抗 BMCA×抗 CD3 二重特異性抗体単独または抗 IL-4R α 抗体との組み合わせによる
総および IgE 骨髄および脾臓形質細胞に対する効果

	治療	形質細胞 (生存のパーセント $\pm$ SD)	アイソタイプ対照群の 平均形質細胞と比較した 平均減少率
総 BMPC	抗 BCMA×抗 CD3	0.018 $\pm$ 0.006	95.76 (***)
	抗 IL4R α	0.437 $\pm$ 0.115	-2.10 (ns)
	抗 BCMA×抗 CD3+ 抗 IL4R α	0.021 $\pm$ 0.009	94.83 (***)
IgE BMPCs	抗 BCMA×抗 CD3	0.002 $\pm$ 0.001	91.08 (***)
	抗 IL4R α	0.014 $\pm$ 0.013	37.62 (ns)
	抗 BCMA×抗 CD3+ 抗 IL4R α	0.001 $\pm$ 0.0003	94.65 (****)
総脾臓 PC	抗 BCMA×抗 CD3	0.07 $\pm$ 0.03	84.67 (**)
	抗 IL4R α	0.448 $\pm$ 0.319	11.75 (ns)
	抗 BCMA×抗 CD3+ 抗 IL4R α	0.07 $\pm$ 0.024	86.64 (**)
IgE 脾臓 PC	抗 BCMA×抗 CD3	0.00079 $\pm$ 0.0004	75.98 (**)
	抗 IL4R α	0.0031 $\pm$ 0.002	14.97 (ns)
	抗 BCMA×抗 CD3+ 抗 IL4R α	0.0009 $\pm$ 0.001	73.81 (**)

【 0 1 5 2 】

本発明は、本明細書に記載の特定の実施形態によって範囲が限定されるべきではない。実際、本明細書中に記載されているものに加えて、本発明の様々な改変が、前述の説明および付随する図面から当業者には明らかとなるであろう。そのような修正は、添付の特許請求の範囲内におさまることが意図されている。

10

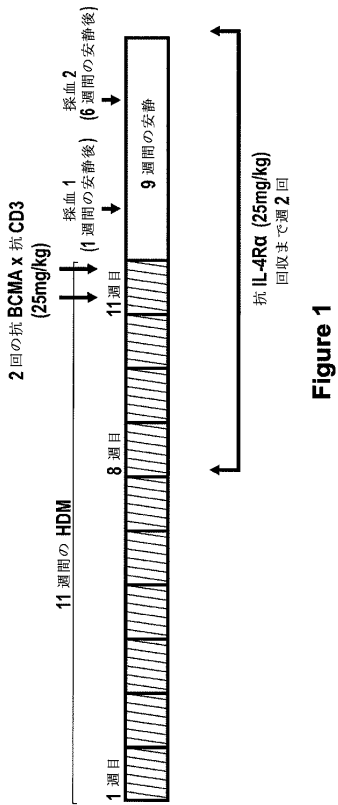
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



【図 2 A】

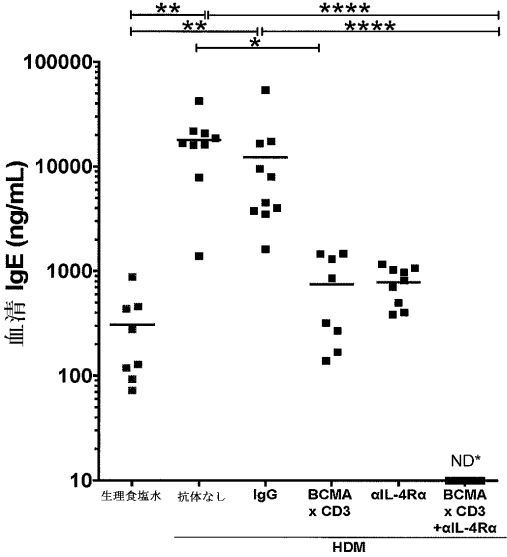


Figure 2A

【図 2 B】

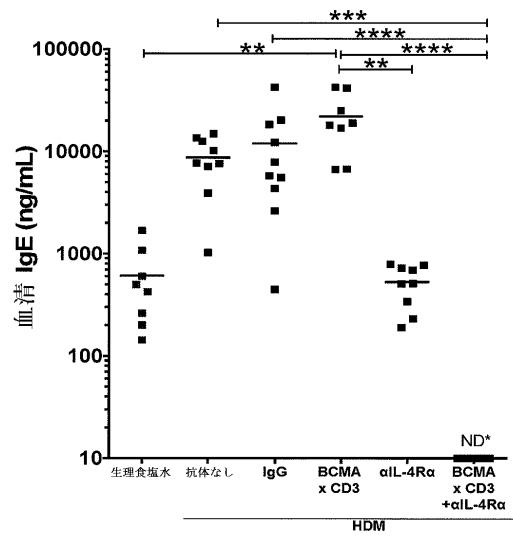


Figure 2B

【図 3】

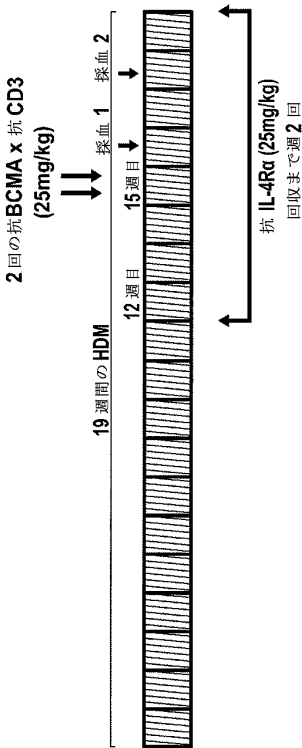


Figure 3

10

20

30

40

50

【図 4 A】

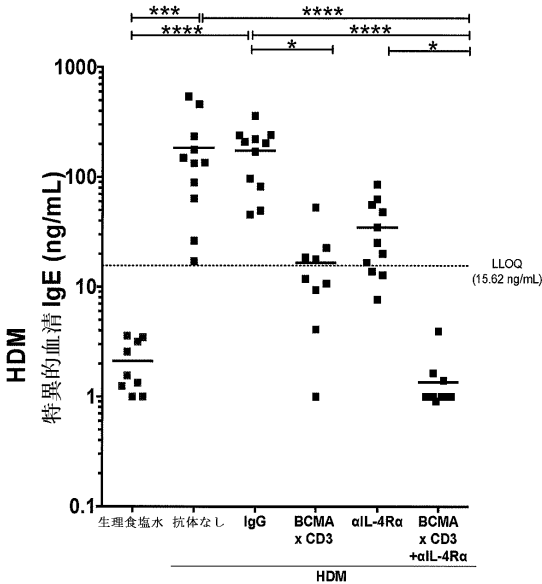


Figure 4A

【図 4 B】

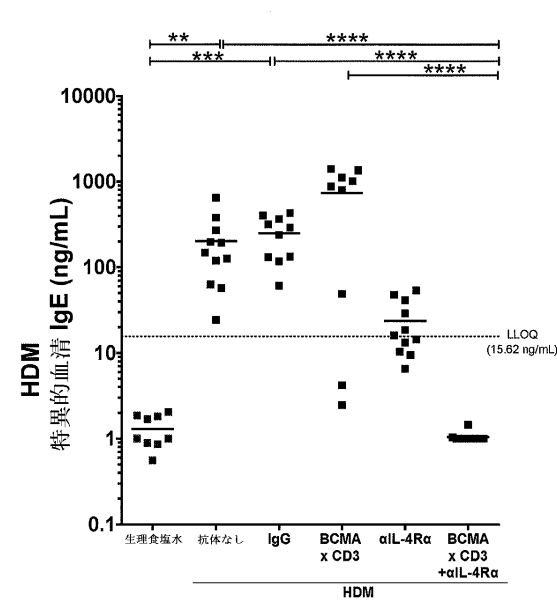


Figure 4B

【図 4 C】

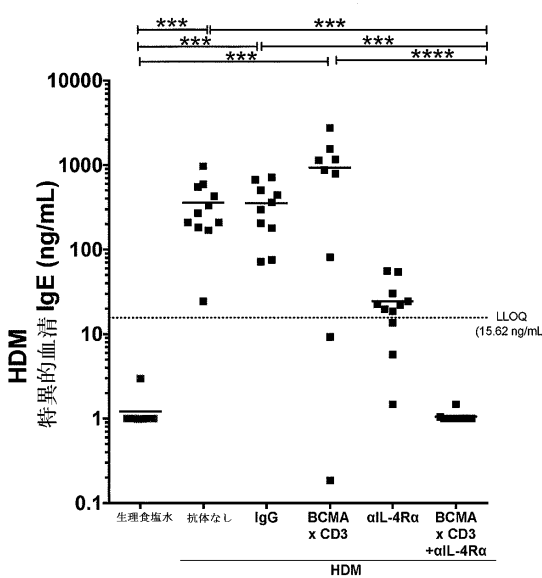


Figure 4C

【図 5】

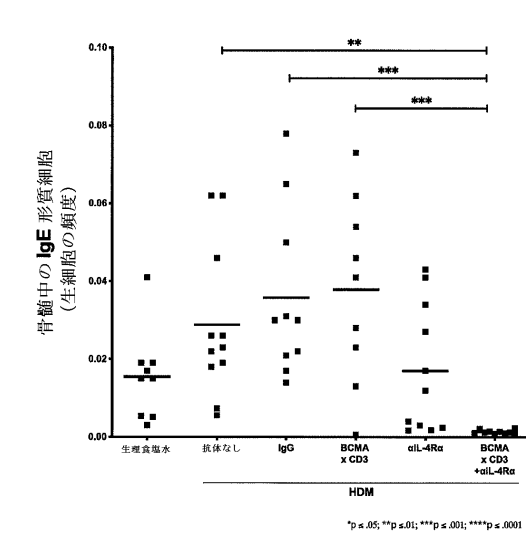


Figure 5

*p ≤ .05; **p ≤ .01; ***p ≤ .001; ****p ≤ .0001

【図 6】

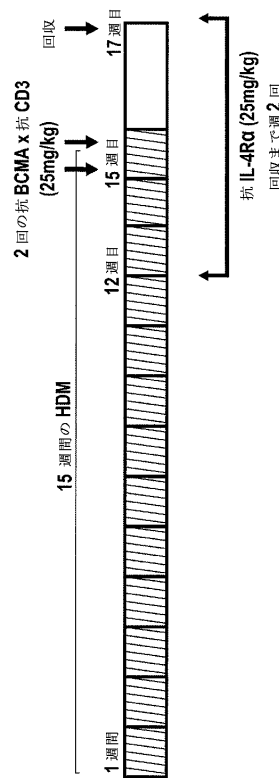


Figure 6

【図 7】

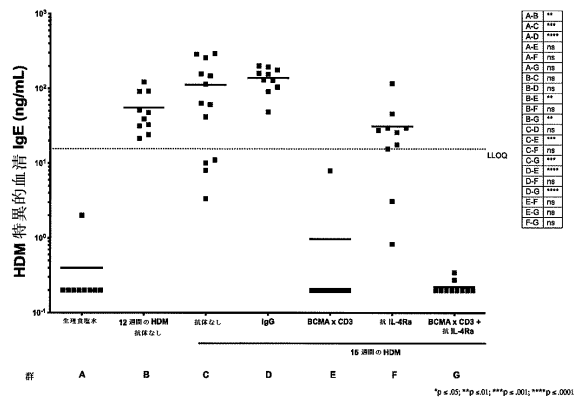


Figure 7

【図 8 A】

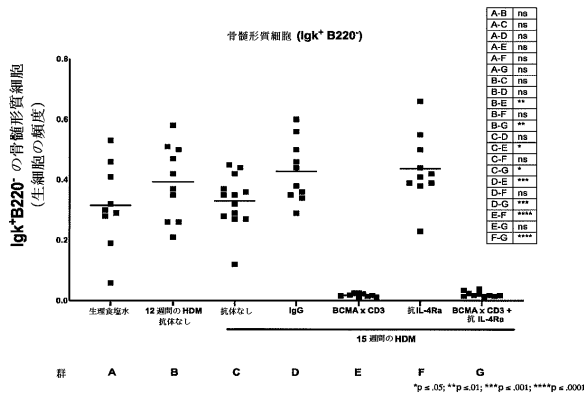


Figure 8A

【図 8 B】

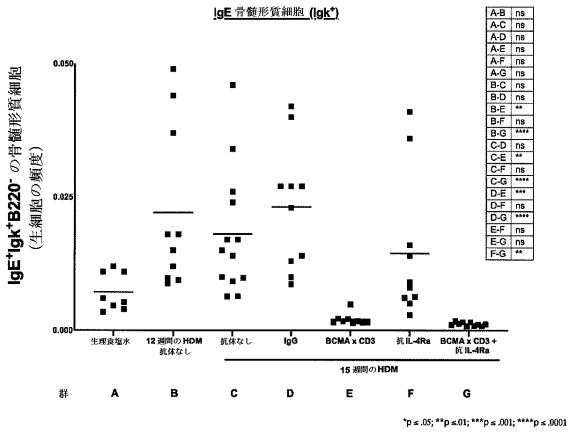


Figure 8B

10

20

30

40

50

【図 8 C】

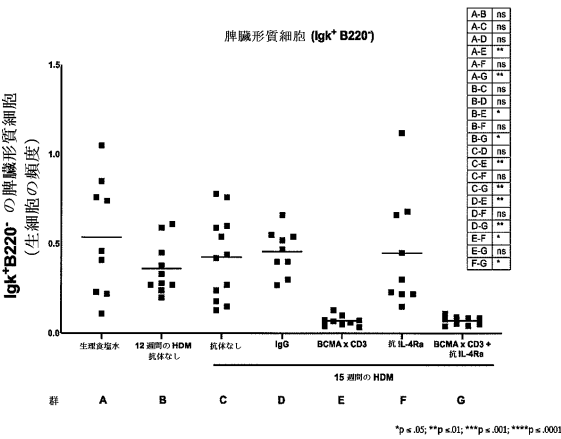


Figure 8C

【図 8 D】

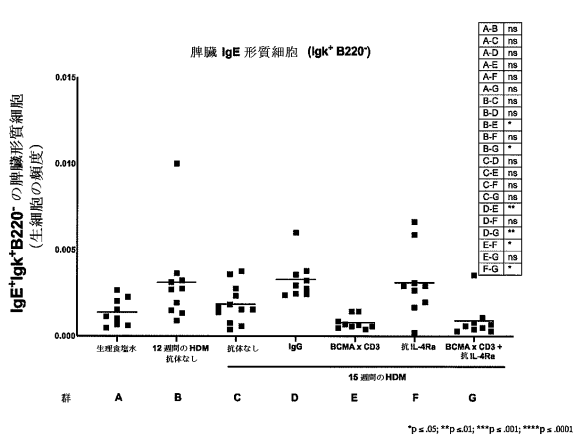


Figure 8D

【配列表】

0007659500000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 37/08

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

バーロード 7 7 7 . リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 アンドレ・リムナnder

アメリカ合衆国ニューヨーク州10591. タリータウン. オールドソーミルリバーロード777
. リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ジェイミー・オレンゴ

アメリカ合衆国ニューヨーク州10591. タリータウン. オールドソーミルリバーロード777
. リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ジョージ・ディー・ヤンコプロス

アメリカ合衆国ニューヨーク州10591. タリータウン. オールドソーミルリバーロード777
. リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 アンドリュウ・ジェイ・マーフィー

アメリカ合衆国ニューヨーク州10591. タリータウン. オールドソーミルリバーロード777
. リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

審査官 菊池 美香

(56)参考文献 国際公開第2018/045130 (WO, A1)

特表2018-516068 (JP, A)

特表2021-531005 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 39/395

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 38/21

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 37/08

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)