



(21) 申請案號：111138537 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 12 日

(51) Int. Cl. : *C07K16/18 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
C12P21/08 (2006.01) *A61P11/06 (2006.01)*
A61P37/08 (2006.01)

(30) 優先權：2021/10/12 美國 63/254,729

(71) 申請人：聯合生物製藥股份有限公司 (中華民國) (TW)
 新竹縣湖口鄉光復北路 45-1 號

(72) 發明人：郭必盛 KUO, BE-SHENG (TW)；李昭鎰 LI, CHAO-HUNG (TW)；李元鳳 LI, YWAN-FENG (TW)；林淑菁 LYNN, SHUGENE (TW)；王 長怡 WANG, CHANG YI (US)

(74) 代理人：鄭志玲

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：15 共 79 頁

(54) 名稱

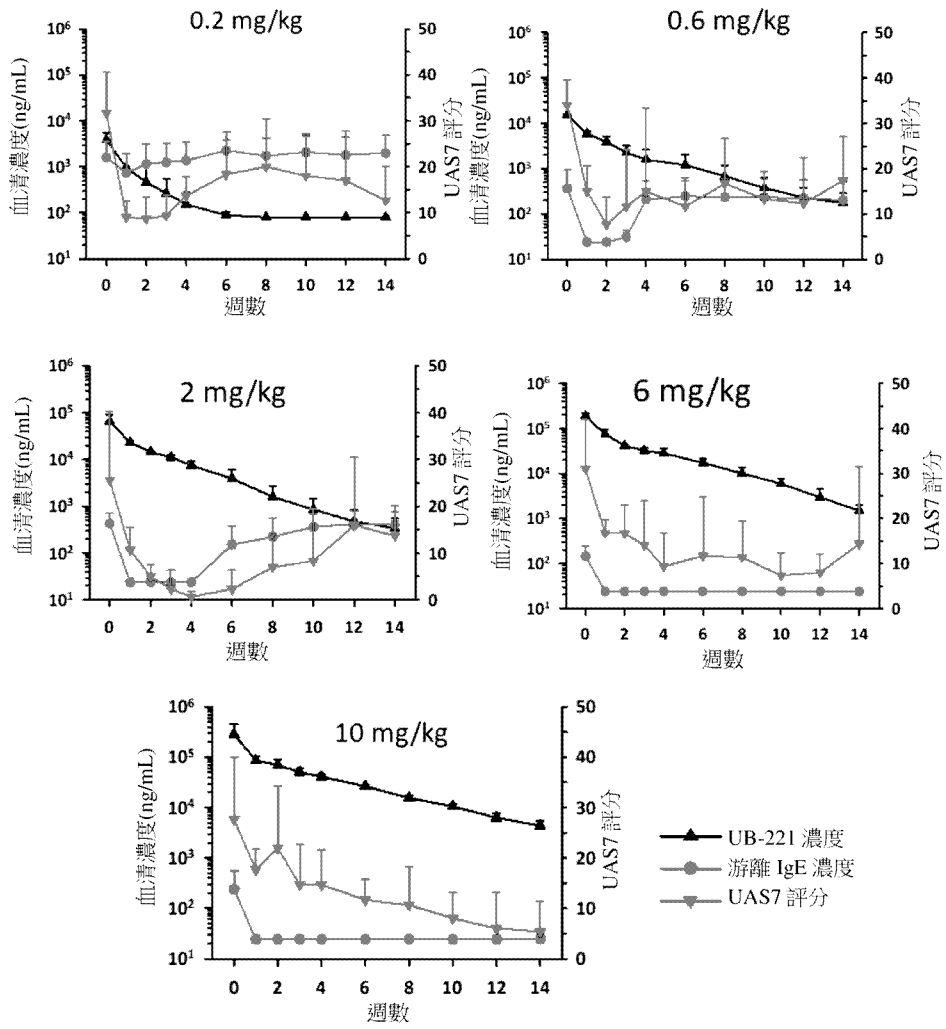
IGE 調節的疾病的治療

(57) 摘要

本發明係有關使用抗 IgE 抗體治療 IgE 調節之疾病。特別是，抗 IgE 抗體為針對 IgE 之多功能性抗體，其中和 IgE 並抑制 IgE 合成。特定而言，本發明之治療有效提供快速及/或持續抑制疾病症狀。

The present invention relates to the treatment of IgE mediated diseases using an anti-IgE antibody. In particular, the anti-IgE antibody is a multifunctional antibody against IgE, which neutralizes IgE and inhibits IgE synthesis. Specifically, the treatment of the present invention is effective in providing a rapid and/or sustained suppression of disease symptoms.

指定代表圖：



【圖14】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 IGE調節的疾病的治療

【英文發明名稱】 TREATMENT OF IGE-MEDIATED DISEASES

【中文】 本發明係有關使用抗IgE抗體治療IgE調節之疾病。特別是，抗IgE抗體為針對IgE之多功能性抗體，其中和IgE並抑制IgE合成。特定而言，本發明之治療有效提供快速及/或持續抑制疾病症狀。

【英文】 The present invention relates to the treatment of IgE mediated diseases using an anti-IgE antibody. In particular, the anti-IgE antibody is a multifunctional antibody against IgE, which neutralizes IgE and inhibits IgE synthesis. Specifically, the treatment of the present invention is effective in providing a rapid and/or sustained suppression of disease symptoms.

【指定代表圖】 圖14

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 IGE調節的疾病的治療

【英文發明名稱】 TREATMENT OF IGE-MEDIATED DISEASES

【技術領域】

【0001】 參考相關申請案。本申請案係主張美國暫時專利申請號63/254,729於2021年10月12日提申之內容，其內容在此通過引用整體併入本案。

【0002】 本發明係有關使用抗IgE抗體治療IgE調節之疾病。特別是，抗IgE抗體為針對IgE之多功能性抗體，其中和IgE並抑制IgE合成。具體而言，本發明之治療有效提供快速及/或持續抑制疾病症狀。

【先前技術】

【0003】 針對各種過敏性疾病之醫療需求仍未得到滿足，其中綜合疾病之盛行率急劇上升，影響了全世界25%以上的人口，造成全球健康威脅及日益增加的經濟負擔^{1,2}。過敏性（異位性）疾病，例如食物過敏、異位性皮膚炎、氣喘及過敏性鼻炎，可能相互關聯，有時稱為「過敏進行曲（Atopic March）」³⁻⁵，其可能從兒童時期開始，且主要由IgE調節。非過敏性疾病亦可能與IgE相關聯，其不參與對外來抗原的免疫反應，特別是發炎性皮膚病，包括慢性自發性蕁麻疹（chronic spontaneous urticaria，CSU）。

【0004】 IgE之功能取決於其Fc區（Cε2-Cε4）與兩個主要受體的交互作用：高親和性FcεRI（K_D，大約10⁻¹⁰至10⁻¹¹M）⁶，主要表達在肥大細胞及嗜鹼性球上，其負責過敏性過敏反應及發炎反應；以及低親和性之單體型CD23（FcεRII）（K_D，

大約 10^{-6} 至 10^{-7} M)⁷，主要表達在B細胞上，其參與IgE合成及IgE清除之調節，且為其他免疫學功能之宿主⁸⁻¹¹。細胞表面上之CD23通常以同元三聚體形式存在。IgE與游離三聚體CD23之結合親和力，或以IgE免疫複合體(IgE-IC)形式與CD23之交互作用，可產生接近IgE-Fc ϵ RI交互作用的親和力強度(K_D ， 10^{-9} 至 10^{-10} M)¹²。

【0005】 鑑於IgE對蠕蟲及癌症之有益保護作用的報導^{13,14}，由於IgE表現在過敏症狀中之有害效應功能，通常被認為在生理上是可有可無的，且為藥物開發之合法、安全性標靶。奧馬佐單抗(omalizumab)為迄今唯一獲批准之抗IgE抗體，其用於少數IgE相關疾病，且僅限於作為中重度持續性過敏性氣喘(2003)、慢性自發性蕁麻疹(CSU，2014)及鼻息肉(2020)的第三線附加治療劑¹⁵。新的抗IgE生物製劑已在臨床前及臨床上使用^{16,17}。然而，在後期臨床試驗中探索並保持可行的替代性IgE標靶抗體(抗C ϵ)僅有利格珠單抗(ligelizumab)(QGE031)^{18,19}。

【0006】 作為CSU之標準第一線治療，小分子藥物(例如，抗組織胺)或環狀胜肽藥物(例如，環孢素)通常以高的投劑頻率投予。然而，每日服用藥丸或膠囊長達數週，通常會導致不順從性，從而使其等之疾病難以控制。當第一線治療無效時，患者需要求助於生物製劑，亦即唯一獲批准的奧馬佐單抗或利格珠單抗，其已在關鍵的3期試驗中進行過測試，但最終在後期開發中失敗。同時，彼等兩種抗IgE單株抗體係每4週投予。

【0007】 在本領域中，仍然需要有效且改進的抗IgE抗體，以治療IgE調節之疾病。

【發明內容】

【0008】 本發明至少基於所述發現，亦即多功能性抗IgE抗體（其中和IgE並抑制IgE合成）在治療IgE調節之疾病中提供有效及改進的效果。特別是，抗IgE抗體抑制或阻斷CD23調節之IgE產生的下調。具體而言，使用此類多功能性抗IgE抗體之治療提供快速及/或持續症狀緩解，且需要較不頻繁投劑，其增加患者舒適性及便利性。

【0009】 在一態樣中，本發明提供一種治療IgE調節之疾病的方法，其包含投予有需求之個體抗IgE抗體，其中抗體為多功能性抗體，其中和IgE並抑制IgE合成。具體而言，本發明之方法在個體中提供快速及/或持續症狀緩解。

【0010】 在一些具體實施例中，該抗體結合至游離IgE、B淋巴球上之膜結合IgE，及/或CD23結合之IgE，但不結合至肥大細胞上FcεRI結合之IgE。

【0011】 在一些具體實施例中，該抗體以游離形式與CD23結合之IgE結合，並以IgE複合物形式與CD23結合。

【0012】 在一些具體實施例中，該抗體為其抗原結合片段。

【0013】 在一些具體實施例中，該抗體係經人源化。

【0014】 在一些具體實施例中，該抗體或抗原結合片段包含

- (a) 重鏈可變區（VH），其包括包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈互補決定區1（HC CDR1）、包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈互補決定區2（HC CDR2），以及包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的重鏈互補決定區3（HC CDR3）；以及
- (b) 輕鏈可變區（VL），其包括包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1（LC CDR1）、包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的輕

鏈互補決定區2 (LC CDR2)，以及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3 (LC CDR3)。

【0015】 在一些具體實施例中，該VH包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列。

【0016】 在一些具體實施例中，該VL包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列。

【0017】 在一些具體實施例中，該症狀緩解包括IgE減少、緩解瘙癢，及/或蕁麻疹次數減少。

【0018】 在一些具體實施例中，該症狀緩解係在投予後持續2至14週或更久。

【0019】 在一些具體實施例中，該症狀緩解在投予後1週或更快時間內發生症狀緩解。

【0020】 在一些具體實施例中，該抗體係每2至14週或較不頻繁投予。

【0021】 在一些具體實施例中，該抗體係每4週或較不頻繁投予。

【0022】 在一些具體實施例中，該抗體係每12至24週投予。

【0023】 在一些具體實施例中，該抗體之投予劑量為每1公斤個體體重0.1至10毫克。

【0024】 在一些具體實施例中，該抗體以整個劑量包括在組合物中，並以單一劑量投予個體。

【0025】 在一些具體實施例中，該抗體係藉由靜脈或皮下注射投予。

【0026】 在一些具體實施例中，該IgE調節之疾病為過敏性氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、食物過敏、慢性自發性（特發性）蕁麻疹、慢性鼻竇炎、全身性肥大細胞增生症、皮膚肥胖細胞增多症、過敏性支氣管與肺的麴菌病、復發性特發性血管性水腫，或嗜酸性球相關胃腸道疾病。

【0027】本發明亦提供如本文所述之一種抗IgE抗體或包含其之醫藥組合物以用於治療抗IgE調節之疾病。進一步之揭示內容為如本文所述之抗IgE抗體在製造用於治療抗IgE調節之疾病之藥劑的用途。

【0028】本發明之一或多個具體實施例之細節闡述於以下描述中。本發明之其他特徵或優勢將因以下數個具體實施例之詳細描述以及所附之申請專利範圍而顯見。

【圖式簡單說明】

【0029】當結合附圖閱讀時，將更好地理解上述發明內容及以下本發明的實施方式。為了說明本發明，在圖示中顯示目前較佳之具體實施例。然而，應當理解，本發明不限於所示之精準安排及手段。

【0030】在下圖中：

【0031】圖1顯示藉由表面電漿共振（SPR）進行之IgE結合至抗IgE單株抗體UB-221與奧馬佐單抗的動力學分析。

【0032】圖2顯示藉由表面電漿共振（SPR）進行之IgE結合至抗IgE單株抗體UB-221與利格珠單抗與奧馬佐單抗的動力學分析。

【0033】圖3顯示IgE結合至UB-221與奧馬佐單抗的競爭性中和反應（上圖），以及抑制由IgE特異性卵白蛋白（OVA）誘導之嗜鹼性FcεRI表達之RBX SX-38的去顆粒作用（下圖）。

【0034】圖4顯示以單一靜脈注射（IV）劑量之UB-221與奧馬佐單抗處理之hIGHE嵌入小鼠中血清人源化IgE的減少。

【0035】 圖5A至圖5C顯示藉由UB-221與利格珠單抗與奧馬佐單抗之異位性皮膚炎患者血清中高水平IgE之離體中和反應，其包括低IgE (< 4,800 ng/mL，圖5A)、中IgE (4,800-24,000 ng/mL，圖5B)，以及高IgE (> 24,000 ng/mL，圖5C)。

【0036】 圖6顯示游離形式之UB-221與利格珠單抗與奧馬佐單抗與CD23結合之IgE的結合(上圖)以及mAb:IgE複合物形式與CD23的結合(下圖)。

【0037】 圖7A及圖7B顯示UB-221與利格珠單抗與奧馬佐單抗對人類PBMC中之IgE新合成的影響，其包括劑量為1、3及10 µg/mL之數據(圖7A)及劑量為10、20及80 µg/mL之數據(圖7B)。

【0038】 圖8A至圖8D顯示UB-221可結合石蟹獼猴之IgE及CD23結合之IgE，並在單一IV劑量之後誘導快速、顯著的血清IgE減少，其包括顯示UB-221可結合至cIgE的數據(圖8A)、顯示UB-221可劑量依賴性地結合至cCD23結合之cIgE的數據(圖8B)、UB-221在IV 5 mg/kg劑量之後的藥物動力學(PK)數據(圖8C)，以及顯示出UB-221可誘導快速、顯著減少血清游離cIgE的數據(圖8D)。

【0039】 圖9顯示第期臨床試驗之設計，以評估15名慢性自發性蕁麻疹患者在0.2、0.6、2、6及10 mg/kg之單一IV劑量的UB-221投予後的安全性、耐受性、藥物動力學(PK)，以及藥效動力學(PD)。

【0040】 圖10顯示慢性自發性蕁麻疹患者在以單一IV劑量之UB-221治療後血清中UB-221濃度以劑量依賴性半衰期衰減長達22天。

【0041】 圖11A至圖11C顯示單一IV劑量之UB-221可有效治療慢性自發性蕁麻疹，如UAS7疾病評分、個體（圖11A）及平均值（圖11B）之快速降低，以及UAS疾病評分之每日變化（圖11C）所證實。

【0042】 圖12A及圖12B顯示單一IV劑量之UB-221可有效治療慢性自發性蕁麻疹，如HSS7評分、個體（圖12A）及平均值（圖12B）之快速降低所證實。

【0043】 圖13顯示慢性自發性蕁麻疹患者在以單一IV劑量之UB-221治療後血清中個別游離IgE濃度。

【0044】 圖14顯示接受單一IV劑量之UB-221的慢性自發性蕁麻疹患者中同時的平均血清UB-221、游離IgE濃度及UAS7評分。

【0045】 圖15顯示UB-221之重鏈可變區（V_H）與輕鏈可變區（V_L）的胺基酸序列。互補決定區（CDR）以下劃線表示，其包括GYTFNGYWMH（HC CDR1，SEQ ID NO: 2）、YINPTTGHTTEYNQKFKD（HC CDR2，SEQ ID NO: 4）、ARQEYRHSWFAY（HC CDR3，SEQ ID NO: 6）、QSVDYDGDITYM（LC CDR1，SEQ ID NO: 9）、AASNLD（LC CDR2，SEQ ID NO: 11），以及QQTNEDPWT（LC CDR3，SEQ ID NO: 13）。

【實施方式】

【0046】 下列描述僅旨在說明本發明之各種具體實施例。因此，本文所論及之特定具體實施例或修改不應解釋為限制本發明之範疇。對本領域技術人員顯見的是，在不背離本發明範疇之情況下可進行各種改變或等效物。

【0047】 I. 定義

【0048】 為了提供對本發明之清晰及易懂的理解，首先定義某些術語。在整個實施方式中闡述了額外的定義。除非另有定義，否則本文使用之所有技術與科學術語具有與本發明所屬領域之技術人員通常理解的相同含義。

【0049】 如本文所用，單數形式「一」、「一者」及「該」包括複數參考體，除非上下文另有明確規定。因此，例如，提及「組分」包括本領域技術人員已知之複數個此類組分及其等同物。

【0050】 術語「包含有」或「包含」通常以包括了/包括的含義使用，其意指允許存在一或多個特徵、成分或組分。術語「包含有」或「包含」涵蓋了術語「組成自」或「由~組成」。

【0051】 如本文所用，術語「多胜肽」意指由胺基酸殘基經由胜肽鍵連接所組成的聚合物。術語「蛋白」通常意指相對較大的多胜肽。術語「胜肽」通常意指相對較短的多胜肽（例如，含有多達100、90、70、50、30、20或10個胺基酸殘基）。

【0052】 如本文所用，術語「大約」或「約」意指本領域普通技術人員將理解之可接受偏差的程度，可根據使用其之上下文而在一定程度上變化。具體而言，「大約」或「約」可指具有在引用值附近 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 或 $\pm 3\%$ 之範圍內的數值。

【0053】 如本文所用，術語「實質上一致」意指兩序列具有80%或更多，較佳為85%或更多，更佳為90%或更多，甚至更佳為95%或更多的同源性。

【0054】 如本文所用，術語「抗體」（與複數形式之抗體可互換使用）意指具有特異性結合特定標靶抗原分子能力之免疫球蛋白分子。如本文所用，術語「抗體」不僅包括完整（亦即，全長）抗體分子，還包括保留了抗原結合能力之抗原結合片段，例如，Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv。此類片段為本領域中熟知且經

常用於體外及體內。術語「抗體」亦包括嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體、雙價抗體、線型抗體、單鏈抗體、多特異性抗體（例如，雙特異性抗體），以及免疫球蛋白分子之任何其他修飾配置（包含所需特異性之抗原辨識位點），包括抗體之胺基酸序列變體、抗體的醣基化變體及共價修飾之抗體。

【0055】 完整或完全抗體包含兩條重鏈及兩條輕鏈。每條重鏈包含可變區（ V_H ）與第一、第二及第三恆定區（ C_{H1} 、 C_{H2} 及 C_{H3} ）；且每條輕鏈含有可變區（ V_L ）及恆定區（ C_L ）。抗體呈「Y」形，其中Y之主幹由通過雙硫鍵接結合在一起的兩條重鏈的第二及第三恆定區組成。Y之每一臂包括單一重鏈之可變區及第一恆定區，其結合至單一輕鏈之可變區及恆定區。輕鏈及該等重鏈之可變區負責抗原結合。兩條鏈之可變區通常負責抗原結合，其之每一者含有三個高度可變區，稱為互補決定區（CDR）；亦即，重（H）鏈CDR，包括HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3，以及輕（L）鏈CDR，包括LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。三個CDR由框架區（FR1、FR2、FR3及FR4）隔開，其等比CDR更高度保留，並形成支持高度可變區的骨架。重鏈及輕鏈之恆定區不負責抗原結合，但參與各種效應功能。根據其重鏈之恆定結構域的抗體胺基酸序列，免疫球蛋白可分為不同類別。免疫球蛋白有五種主要類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定結構域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

【0056】 如本文所用，術語「抗原結合片段」或「抗原結合結構域」意指負責抗原結合之完整抗體分子的部分或區域。抗原結合片段能結合與親代抗體所結合的相同抗原。抗原結合片段之實例包括但不限於：（i）Fab片段，其可為由 V_H - C_{H1} 鏈與 V_L - C_L 鏈組成之單價片段；（ii）F(ab')₂片段，其可為由在鉸鏈區處藉由雙硫鍵連接兩個Fab片段而組成之雙價片段；（iii）Fv片段，其由藉由非共

價交互作用而結合在一起之抗體分子的 V_H 與 V_L 結構域組成；(iv)單鏈Fv(scFv)，其可為由 V_H 結構域與 V_L 結構域經由胜肽連接子組成之單一多胜肽鏈；以及(v)(scFv)₂，其可含有藉由胜肽連接子連接的兩個 V_H 結構域與兩個 V_L 結構域，該兩個 V_L 結構域經由雙硫鍵與兩個 V_H 結構域相連接。

【0057】 如本文所用，術語「嵌合抗體」意指含有來自不同來源（例如，不同物種）之多胜肽的抗體。在一些具體實施例中，在嵌合抗體中，輕鏈及重鏈兩者之可變區可模擬源自一哺乳動物物種（例如，非人類哺乳動物，例如小鼠、兔及大鼠）的抗體的可變區，而恆定區可與源自另一哺乳動物（例如，人類）之抗體序列同源。

【0058】 如本文所用，術語「人源化抗體」意指包含源自人類抗體之框架區及來自非人類（通常為小鼠或大鼠）免疫球蛋白之一或多個CDR的抗體。

【0059】 如本文所用，術語「人類抗體」意指基本上輕鏈及重鏈序列之整個序列，包括互補決定區（CDR），皆來自人類基因的抗體。在一些情況下，人類抗體可包括一或多個不由人類種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基，例如，藉由CDR之一或多者的突變，或FR之一或多者的突變，例如，以降低可能的免疫原性、增加親和力，以及去除可能導致不期望之折疊的半胱胺酸。

【0060】 如本文所用，術語「特異性結合」或「特異性地結合」意指兩個分子之間的非隨機結合反應，例如抗體與其標靶抗原之表位的結合。「特異性地結合」至標靶抗原或表位的抗體為本領域熟習之術語，且用以確定此特異性結合之方法亦為本領域熟習。若抗體以比其與其他物質結合更大的親和性/親和力、更容易及/或更長的持續時間結合至標靶抗原，則稱為抗體「特異性地結合」至標靶抗原。換言之，藉由閱讀此定義亦可理解到，例如，特異性地結合至第一個

標靶抗原的抗體可能或可能不特異性地或偏好地結合至第二個標靶抗原。因此，「特異性結合」或「偏好結合」不一定需要（儘管其可包括）排他的結合。通常，結合之親和力可以解離常數（ K_D ）定義。通常，當用於抗體時，特異性地結合可指以小於約 10^{-8} M，例如約 10^{-9} M或更小、約 10^{-10} M或更小、約 10^{-11} M或更小、約 10^{-12} M或更小，或甚至更小之 K_D 值特異性地結合至（辨識）其標靶的抗體，並以相應於低於結合至非特異性抗原（例如，BSA或酪蛋白）之親和力至少10倍，例如低於至少100倍，例如低於至少1,000倍或低於至少10,000倍的 K_D 結合至特定標靶。

【0061】 如本文所用，術語「核酸」或「多核苷酸」可指由核苷酸單元組成之聚合物。多核苷酸包括天然存在之核酸，例如去氧核糖核酸（「DNA」）與核糖核酸（「RNA」）以及核酸類似物，包括具有非天然存在之核苷酸的該等。多核苷酸可例如使用自動化DNA合成儀合成。將理解到，當核苷酸序列以DNA序列（亦即，A、T、G、C）表示時，此亦包括RNA序列（亦即，A、U、G、C），其中「U」代替「T」。術語「cDNA」意指與mRNA互補或一致的DNA，不論是單股或雙股形式。

【0062】 如本文所用，術語「互補」意指兩條多核苷酸之交互作用表面的拓撲學相容性或匹配在一起。當第一條多核苷酸之核苷酸序列與第二條多核苷酸之多核苷酸結合伴侶的核苷酸序列一致時，第一條多核苷酸與第二條多核苷酸互補。因此，序列為5'-ATATC-3'之多核苷酸與序列為5'-GATAT-3'之多核苷酸互補。

【0063】 如本文所用，術語「編碼」意指多核苷酸（例如，基因、cDNA或mRNA）中特定核苷酸序列之天然性質，可用作在具有給定之RNA轉錄本（亦即，

rRNA、tRNA及mRNA) 序列或給定之胺基酸序列的生物過程中合成其他聚合物與大分子的模板，以及由此產生之生物學性質。因此，若由該基因產生之mRNA的轉錄及轉譯在細胞或其他生物系統中產生蛋白，則該基因編碼蛋白。本領域技術人員應當理解，由於遺傳密碼的退化性，許多不同的多核苷酸及核酸可編碼相同的多肽。亦應理解，本領域技術人員可使用常規技術進行不影響由此處所述多核苷酸編碼之多胜肽序列的核苷酸取代，以反映欲於其中表達多胜肽之任何特定宿主生物體的密碼子使用。因此，除非另有說明，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」涵蓋彼此為退化形式且編碼相同胺基酸序列的所有核苷酸序列。

【0064】如本文所用，術語「重組核酸」意指具有非天然連接在一起之序列的多核苷酸或核酸。重組核酸可以載體之形式存在。「載體」可含有給定之感興趣核苷酸序列及調節序列。載體可用於表達給定之核苷酸序列(表達載體)或維持給定之核苷酸序列以將其複製、將其操縱，或在不同位置之間(例如，在不同生物體之間)將其轉移。載體可被導入適用之宿主細胞中以用於上述目的。「重組細胞」意指已將重組核酸導入其中的宿主細胞。「轉形之細胞」意指透過重組DNA技術而使編碼感興趣蛋白之DNA分子被導入的細胞。

【0065】載體可為多種類型，包括質體、黏粒、游離基因組、F型黏接質體、人工染色體、噬菌體、病毒載體等。通常，在載體中，給定之核苷酸序列係可操作地連接至調節序列，使得當載體被導入宿主細胞時，給定之核苷酸序列可在調節序列之控制下表達在宿主細胞中。調節序列可包含，例如但不限於，啟動子序列(例如，巨細胞病毒(CMV)啟動子、猴病毒40(SV40)早期啟動子、T7啟動子、及酒精氧化酶基因(AOX1)啟動子)、起始密碼子、複製起點、增強子、分泌訊號序列(例如， α 交配因子訊號)、終止密碼子，以及其他控制序列(例

如，Shine-Dalgarno序列及終止序列）。較佳地，載體可進一步含有用於後續篩選/選擇程序的標記序列（例如，抗生素抗性標記序列）。為了蛋白生產之目的，在載體中，給定之感興趣核苷酸序列可連接至除上述調節序列以外的另一核苷酸序列，使得產生融合之多胜肽且有利於後續之純化程序。該融合多胜肽包括用於純化目的之標籤，例如His標籤。

【0066】 如本文所用，術語「治療」意指將一或多種活性劑施用或投予患有病症、病症之症狀或病況，或病症之進展的個體，目的在於治癒、癒合、減輕、緩解、改變、補救、改善、改進，或影響病症、病症之症狀或病況、由病症引起之失能，或病症之進展或預先傾向性。

【0067】 II. 針對IgE之抗體

【0068】 根據本發明，如本文所用，抗IgE抗體為多功能性抗IgE抗體，其中和IgE並抑制IgE合成。

【0069】 如本文所述，中和抗IgE抗體可部分或完全抑制IgE與肥大細胞和嗜鹼性球上之FcεRI的結合，並可能導致通過FcεRI之IgE傳訊的任何實質抑制或阻斷，其負責過敏反應及發炎反應。中和作用可藉由任何適用方法測量。在一態樣中，相較於不存在中和抗體之實質上相同條件中通常發生之去顆粒作用的量，IgE中和作用反映在中和抗體可引起至少約30%，較佳為至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約75%或更多（例如，約25至100%）之抑制由IgE調節之抗原刺激所誘導的去顆粒作用。

【0070】 如本文所述，IgE合成包括從新產生IgE。IgE水平及IgE合成之抑制可藉由任何適用方法測量。在一態樣中，相較於來自不存在抑制性抗體之實質上相同條件下之細胞的IgE水平，在以抑制性抗體處理之細胞中，實質上抑制IgE

合成之抑制性抗體可導致35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多的IgE水平降低。具體而言，抑制IgE合成之抑制性抗體涉及以游離形式或IgE複合物形式或兩者與CD23交互作用。更具體而言，抑制性抗體經由以游離形式及IgE複合物形式與CD23交互作用而抑制IgE合成，從而實質上抑制或阻斷CD23調節之IgE產生的下調。

【0071】 在一些具體實施例中，如本文所述，抗IgE抗體為抗IgE單株抗體UB-221 mAb。UB-221 mAb之重鏈可變區（V_H）及輕鏈可變區（V_L）之胺基酸序列，以及其等之互補決定區（HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3）（LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3）係如下表1所示。本發明之抗IgE抗體包括UB-221 mAb及其功能性變體。

V_H結構域			
FR1	CDR1	FR2	CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSKAS (SEQ ID NO: 1)	GYTFNGYWMH (SEQ ID NO: 2)	WVRQAPGQGLEWIG (SEQ ID NO: 3)	YINPTTGHT EYN QKFKD (SEQ ID NO: 4)
FR3	CDR3	FR4	
KATITADESTNTAYMELSS LRSEDTAVYYC (SEQ ID NO: 5)	ARQEYRHSWF AY (SEQ ID NO: 6)	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 7)	
V_L結構域			
FR1	CDR1	FR2	CDR2
DIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRAS (SEQ ID NO: 8)	QSVVDYDGDY M (SEQ ID NO: 9)	NWYQQKPGKAPKLLI Y (SEQ ID NO: 10)	AASNLDS (SEQ ID NO: 11)
FR3	CDR3	FR4	
GVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 12)	QQTNEDPWT (SEQ ID NO: 13)	FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 14)	
重鏈及輕鏈之全長胺基酸序列			
重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFNGYWMHWVRQAPGQGLEWIGYINP TTGHT EYNQKFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQEYRHSWFAY WGQGLTVTVSS		

	(SEQ ID NO: 15)
輕鏈	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSVDYDGDITYMWNWYQQKPGKAPKLLIYAAS NLDSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNEPWFVGGTKVEIKR
	(SEQ ID NO: 16)

【0072】 在一些具體實施例中，本發明之抗IgE抗體為UB-221 mAb之功能性變體，其特徵在於包含 (a) V_H，其包含SEQ ID NO: 2之HC CDR1、SEQ ID NO: 4之HC CDR2，以及SEQ ID NO: 6之HC CDR3；以及 (b) V_L，其包含SEQ ID NO: 9之LC CDR1、SEQ ID NO: 11之LC CDR2，以及SEQ ID NO: 13之HC CDR3，或其抗原結合片段。

【0073】 在一些具體實施例中，本發明之抗IgE抗體具有 (a) V_H，其包含SEQ ID NO: 2之HC CDR1、SEQ ID NO: 4之HC CDR2，以及SEQ ID NO: 6之HC CDR3；以及 (b) V_L，其包含SEQ ID NO: 9之LC CDR1、SEQ ID NO: 11之LC CDR2，以及SEQ ID NO: 13之HC CDR3，可包含V_H，其包含SEQ ID NO: 15或實質上與其一致之胺基酸序列，以及V_L，其包含SEQ ID NO: 16或實質上與其一致之胺基酸序列。具體而言，本發明之抗IgE抗體包括V_H，其包含與SEQ ID NO: 15具有至少80%（例如，82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、98%或99%）一致性之胺基酸序列，以及V_L，其包含與SEQ ID NO: 16具有至少80%（例如，82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、98%或99%）一致性之胺基酸序列。本發明之抗IgE抗體亦包括由編碼如本文所述之相關V_H或V_L胺基酸序列之多核苷酸序列所編碼之任何以重組方式(工程化)衍生的抗體。

【0074】 美國專利號10,047,166描述了本發明抗IgE抗體之一實例，其之每一相關揭示內容皆通過引用併入本文中以針對本文提及之目的或主題。

【0075】術語「實質上一致」可指變體之相關胺基酸序列（例如，在FRs、CDR、V_H或V_L中）與參考抗體相比幾乎無差異，使得變體相對於參考抗體具有實質上類似的結合活性（例如，親和力、特異性或兩者）及生物活性。此變體可能包括較小的胺基酸變化。可理解的是，多胜肽可能具有數量有限的變化或修飾，彼等可在與其活性或功能無關之多胜肽的某個部分內進行，但仍會產生具有可接受水平之等效或類似生物活性或功能的變體。在一些實例中，胺基酸殘基變化為保留性胺基酸取代，意指胺基酸殘基與另一胺基酸殘基具有類似之化學結構，而對多胜肽功能、活性或其他生物作用的影響較小或實質上無影響。通常，與CDR區相比，FR區可進行相對更多的取代，只要其等不會對抗體之結合功能及生物活性產生不利影響（例如，相較於原始抗體，結合親和力降低超過50%）。在一些具體實施例中，在參考抗體與變體之間，序列一致性可為約80%、82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、98%，或99%或更高。可根據本領域普通技術人員已知之用於改變多胜肽序列的方法製備變體，例如結合此類方法之該等參考文獻，例如，Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook等人，第二版，Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，New York，1989。舉例而言，胺基酸之保留性取代包括在下列群組內之胺基酸之間進行的取代：(i) A、G；(ii) S、T；(iii) Q、N；(iv) E、D；(v) M、I、L、V；(vi) F、Y、W；以及(vii) K、R、H。

【0076】本文所述之抗體可為動物抗體（例如，小鼠衍生之抗體）、嵌合抗體（例如，小鼠-人類嵌合抗體）、人源化抗體，或人類抗體。本文所述之抗體亦可包括其等之抗原結合片段，例如，Fab片段、F(ab')₂片段、Fv片段、單鏈

Fv (scFv)，以及(scFv)₂。抗體或其等之抗原結合片段可藉由本領域已知之方法製備。

【0077】 III. 抗體之製備

【0078】 本領域之許多常規方法可用於獲得抗體或其抗原結合片段。

【0079】 在一些具體實施例中，本文提供之抗體可藉由常規雜交瘤技術製備。通常，可選地與載體蛋白耦接及/或與佐劑混合之標靶抗原可用於使宿主動物進行免疫以產生結合至該抗原的抗體。收取分泌單株抗體之淋巴球並與骨髓瘤細胞融合以產生雜交瘤。隨後，篩選以此方式形成的雜交瘤殖株，以確定及選擇分泌所需單株抗體之該等。

【0080】 在一些具體實施例中，本文提供之抗體可經由重組技術製備。在相關態樣中，亦提供編碼所揭示胺基酸序列之分離的核酸，以及包含此類核酸之載體，以及以該核酸轉形或轉染的宿主細胞。

【0081】 舉例而言，可將包含編碼此類抗體之重鏈及輕鏈可變區之核苷酸序列的核酸經由常規技術選殖至表達載體（例如，細菌載體，例如大腸桿菌載體、酵母菌載體、病毒載體，或哺乳動物載體）中，並可將任何載體導入適用之細胞（例如，細菌細胞、酵母菌細胞、植物細胞，或哺乳動物細胞）中以表達抗體。哺乳動物宿主細胞株之實例為人類胚胎腎細胞株（293細胞）、幼倉鼠腎細胞（BHK細胞）、中國倉鼠卵巢細胞（CHO細胞）、非洲綠猴腎細胞（VERO細胞），以及人類肝細胞（Hep G2細胞）。用於表達本文所述抗體之重組載體通常含有編碼抗體胺基酸序列的核酸，該核酸可操作地連接至組成型或誘導型啟動子。典型的載體含有用於調節編碼抗體之核酸表達的轉錄及轉譯終止子、起始序列，以及啟動子。載體可選地含有用於原核及真核系統的選擇標記。在一些實例中，重鏈

及輕鏈編碼序列皆包括在相同的表達載體中。在其他實例中，抗體之每條重鏈及輕鏈係選殖至單獨載體中並分開產生，其隨後可在適用條件下培養以進行抗體組裝。

【0082】 用於表達本文所述抗體之重組載體通常含有編碼抗體胺基酸序列的核酸，該核酸可操作地連接至組成型或誘導型啟動子。重組抗體可在原核或真核表達系統中產生，例如細菌、酵母菌、昆蟲，以及哺乳動物細胞。典型的載體含有用於調節編碼抗體之核酸表達的轉錄及轉譯終止子、起始序列，以及啟動子。載體可選地含有用於原核及真核系統的選擇標記。可進一步分離或純化所產生之抗體蛋白，以獲得實質上均質的製備物，其係用於進一步之試驗及應用。適用之純化程序，例如，可包括在免疫親和性或離子交換管柱上的分離、乙醇沉澱、十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)、高效能液相層析術(HPLC)、硫酸銨沉澱，以及凝膠過濾。

【0083】 當需要全長抗體時，本文所述之任何 V_H 及 V_L 鏈的編碼序列可連接至免疫球蛋白之Fc區的編碼序列，從而所得之編碼全長抗體重鏈及輕鏈之基因可在適用之宿主細胞（例如，植物細胞、哺乳動物細胞、酵母菌細胞，或昆蟲細胞）中表達及組裝。

【0084】 抗原結合片段可經由常規方法製備。舉例而言， $F(ab')_2$ 片段可藉由全長抗體分子之胃蛋白酶消化生成，而Fab片段可藉由還原 $F(ab')_2$ 片段之雙硫鍵而產生。或者，此類片段亦可經由重組技術製備，其係藉由在適用之宿主細胞中表達重鏈及輕鏈片段，並在體內或體外使其等組裝以形成所需之抗原結合片段。單鏈抗體可經由重組技術製備，其係藉由連接編碼重鏈可變區之核苷酸序列與編碼輕鏈可變區之核苷酸序列。較佳地，在兩個可變區之間併入撓性連接子。

【0085】 IV. 組合物

【0086】 根據本發明，抗IgE抗體可與醫藥上可接受之載體一起配製成組合物，其係用於輸送及吸收。

【0087】 如本文所用，「醫藥上可接受」意指載體與組合物中之活性成分相容，且較佳為可穩定該活性成分，並對接受個體具有安全性。該載體可為活性成分之稀釋劑、載具、賦形劑，或基質。通常，包含如本文所述之抗IgE抗體以作為活性成分的組合物可為溶液形式，例如水溶液（亦即，鹽溶液），或其可以粉末形式提供。組合物可進一步含有所需之醫藥上可接受輔助物質以近似於生理條件，例如，pH調節劑及緩衝劑，例如乙酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、乳酸鈉等。組合物之形式可為懸浮劑、洗劑、溶液、無菌注射液，以及包裝粉末。本發明之組合物可經由任何生理上可接受之途徑輸送，例如腸胃外（例如，肌內、靜脈內、皮下，以及腹腔）及鼻內方法。在某些具體實施例中，本發明之組合物作為液體可注射製劑投予，其可作為即用劑型或作為可重構之穩定粉末提供。

【0088】 V. 治療

【0089】 本發明提供一種治療IgE調節之疾病的方法，其係藉由投予如本文所述之多功能性抗IgE抗體。本發明之方法可有效提供快速及/或持續症狀緩解，且投劑較不頻繁，以增加患者之舒適性及便利性。

【0090】 如本文所用，術語「症狀緩解」可指減少或消除疾病或其他異常狀態之一或多個感知症狀的活性劑。疾病之症狀嚴重程度可藉由本領域已知之任何適用指數或評分而確定。通常，指數水平愈高或評分愈高表示疾病嚴重程度愈高。在一些具體實施例中，相較於本領域普通技術人員及/或醫療專業人員（例如，醫生）期望具有類似身體特徵及病史之患病個體或群體的患病指數水平或患

病評分，症狀緩解可包括此類指數水平下降或評分減少，例如，5%、10%、15%、20%、25%、30%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多。在一些具體實施例中，症狀緩解可指疾病或其他異常狀態之一或多個感知症狀被減輕至正常狀態。

【0091】 在一些具體實施例中，如本文所述之症狀緩解可包括IgE減少、瘙癢緩解，及/或CSU蕁麻疹次數減少。具體而言，已使用兩種評分系統進行CSU之體徵及症狀的評分，包括：1) 基於UAS7（蕁麻疹活動評分）之每日評分，在7天內以0至3的等級評分每日風疹數量及瘙癢強度；以及2) HSS7（蕁麻疹嚴重程度評分），基於在7天內以0至3之等級評分蕁麻疹的數量。UAS7評分分為5個評分段：(i) 無蕁麻疹，評分0，(ii) 蕁麻疹控制良好，評分1至6；(iii) 輕度蕁麻疹，評分7至15；(iv) 中度蕁麻疹，評分16至27；以及(v) 重度蕁麻疹，評分28至42。HSS7評分分為4個評分段：(i) 無，評分0；(ii) 輕度（1至6次蕁麻疹/12小時）；(iii) 中度（7至12次蕁麻疹/12小時）；以及(iv) 重度（>12次蕁麻疹/12小時）。在某些實例中，如本文所述之症狀緩解可指患者的狀況從重度狀態改善為中度、輕度或無症狀狀態。

【0092】 如本文所用，術語「快速緩解」可指在投予活性劑後疾病之症狀緩解發生在1週或更快時間內（例如，在7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天內，亦即24小時內）。關於「持續緩解」，其意指在投予活性劑後疾病之症狀緩解持續2週或更久時間（例如，2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週）。具體而言，術語「快速及持續緩解」可指在投予活性劑後在1週或更快時間內（例如，在7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天內，亦即24小時或更短）立即緩解，並持續保持恆定與穩定長達至少2週或更久（例

如，2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週或更久），特別是至少3週或更久（例如，3至14週或更久）、至少4週或更久（例如，4至14週或更久）、至少5週或更久（例如，5至14週或更久）、至少6週或更久（例如，6至14週或更久）、至少7週或更久（例如，7至14週或更久）、至少8週或更久（例如，8至14週或更久）、至少9週或更久（例如，9至14週或更久）、至少10週或更久（例如，10至14週或更久）、至少11週或更久（例如，11至14週或更久）、至少12週或更久（例如，12至14週或更久）、至少13週或更久（例如，13至14週或更久），或至少14週或更久。在一些具體實施例中，緩解可持續至少8至24週（2至6個月）、至少12至24週（3至6個月）、至少16至24週（4至6個月）、至少20至24週（5至6個月），或至少24週（6個月）。

【0093】 如本文所用，關於投劑之術語「較不頻繁」或「較不頻繁地」可指治療疾病之活性劑（例如，UB-221）係每2至14週或較不頻繁投予，例如，每3週、每4週、每5週、每6週、每7週、每8週、每9週、每10週、每11週、每12週、每13週，或每14週或較不頻繁投予。在一些具體實施例中，活性劑（例如，UB-221）係每3至14週或較不頻繁、每4至14週或較不頻繁、每5至14週或較不頻繁、每6至14週或較不頻繁、每7至14週或較不頻繁、每8至14週或較不頻繁、每9至14週或較不頻繁、每10至14週或較不頻繁、每11至14週或較不頻繁、每12至14週或較不頻繁、每13至14週或較不頻繁，或每14週或較不頻繁投予。在一些具體實施例中，活性劑（例如，UB-221）係每8至24週（每2至6個月）、每12至24週（每3至6個月）、每16至24週（每4至6個月）、每20至24週（每5至6個月），或每24週（每6個月）投予。

【0094】 在一些具體實施例中，如本文所述之多功能性抗IgE抗體作為治療IgE調節之疾病的活性劑可提供持續症狀緩解，其與個體接受其他治療（例如，小分子藥物、環狀胜肽藥物或其他生物製劑）時相比，可持續更長時間且投劑較不頻繁。小分子藥物（例如，抗組織胺與環狀胜肽藥物[例如，環孢素]）通常以高的投劑頻率投予，例如每日服用藥丸或膠囊長達數週週。其他生物製劑之實施例，例如奧馬佐單抗與利格珠單抗（抗IgE抗體）係每2或4週投予。此類抗IgE抗體被視為單功能性抗IgE抗體（或稱為普通IgE中和劑），其等能中和IgE，但無法提供實質上抑制從頭產生IgE（例如，導致35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多的IgE水平下降）。具體而言，此類單功能性抗IgE抗體對CD23之反應有限或保持惰性，從而實質上不會抑制CD23調節之IgE產生的下調。

【0095】 本發明之方法可有效治療IgE調節之疾病，包括過敏性或非過敏性。如本文所述之IgE調節之疾病的實施例包括但不限於過敏性氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、食物過敏、慢性自發性（特發性）蕁麻疹、慢性鼻竇炎、全身性肥大細胞增生症、皮膚肥胖細胞增多症、過敏性支氣管與肺的麴菌病、復發性特發性血管性水腫，或嗜酸性球相關胃腸道疾病。

【0096】 本文所用之術語「有效量」意指在受治療之個體或細胞中賦予所需生物效果之活性成分的量。舉例而言，如本文所述，有效量可為作為活性劑之多功能性抗IgE抗體的量，其可提供實質抑制從頭產生IgE，並導致IgE調節之疾病的快速及/或持續症狀緩解。有效量可根據各種原因而改變，例如投予途徑及頻率、接受該醫藥之個體的體重及物種，以及投予目的。本領域技術人員可基於本文揭示內容、建立之方法，以及其等自身經驗確定每一情況下的劑量。

【0097】 在一些具體實施例中，如本文所述之多功能性抗IgE抗體係以個體每公斤體重0.1至10 mg，較佳為0.3至10 mg，更佳為0.5至10 mg，又更佳為1至10 mg，以及甚至更佳為2至10 mg、3至10 mg、4至10 mg、5至10 mg、6至10 mg、7至10 mg、8至10 mg之範圍，或10 mg投予。

【0098】 在一些具體實施例中，抗體以整個劑量包括在組合物中，並以單一劑量投予個體。

【0099】 欲藉由本文所述治療方法治療之個體可為哺乳動物，更佳為人類。哺乳動物包括但不限於農場動物、運動動物、寵物、靈長類、馬、狗、貓、小鼠及大鼠。需要治療之人類個體可為患有、處於風險中或懷疑患有標靶疾病/病症的人類患者。懷疑患有任何此類標靶疾病/病症之個體可能表現出疾病/病症之一或多個症狀。處於疾病/病症風險中之個體可為具有該疾病/病症之一或多個風險因子的個體。

【0100】 本發明藉由下列實施例進一步說明，其等之提供目的出於說明而非限制。鑑於本揭示內容，本領域之技術人員應理解到，在不脫離本發明之精神及範疇的情況下，可對所揭示之特定具體實施例進行許多改變且仍獲得相似或類似的結果。

【0101】 實施例

【0102】 實施例1：在表面電漿共振 (SPR) 分析中確定UB-221與奧馬佐單抗之IgE結合親和力

【0103】 IgE結合至抗IgE單株抗體UB-221 (UBP產品，來自親代CHO-S殖株) 與奧馬佐單抗 (Novartis, Xolair®CA-075) 之動力學分析係藉由表面電漿共振 (SPR) 技術進行，其使用Biacore X100儀器 (GE Healthcare)。首先藉由

胺基耦合將抗人類IgG Fc片段抗體（BR-1008-39，GE）固定在CM5金感應器晶片表面，其中捕獲1 $\mu\text{g/mL}$ 之稀釋的抗IgE抗體。將在HBS-EP緩衝液中稀釋之0.312-50 nM Expi293表達的人類全長IgE樣本注射120秒，並在恆定緩衝液流下測量解離720秒。使用1:1朗繆耳曲線擬合模型（Langmuir curve fitting model）計算解離速率常數（ K_d ）、結合速率常數（ K_a ）及平衡解離速率常數（ K_D ）。結果指出，UB-221與IgE之結合親和力（ K_D ， $1.15 \times 10^{-11} \text{ M}$ ）比奧馬佐單抗（ K_D ， $8.98 \times 10^{-11} \text{ M}$ ）的高約8倍。動力學傳感圖及結合親和力值如圖1所示。

【0104】 實施例2：在表面電漿共振（SPR）分析中確定UB-221與利格珠單抗與奧馬佐單抗之IgE結合親和力

【0105】 IgE結合至抗IgE單株抗體UB-221（UBP產品，來自穩定CHO-S殖株）、利格珠單抗之替代抗體（SA）（Creative Biolabs，CB190513）及奧馬佐單抗（Novartis，Xolair[®] CA-075）之動力學分析係藉由表面電漿共振（SPR）技術進行，其使用Biacore X100儀器（GE Healthcare）。首先藉由胺基耦合將抗人類IgG Fc片段抗體（BR-1008-39，GE）固定至CM5金感應器晶片表面，其中捕獲1 $\mu\text{g/mL}$ 之稀釋的抗IgE抗體。將在HBS-EP緩衝液中稀釋之0.312-50 nM Expi293表達的人類全長IgE樣本注射120秒，並在恆定緩衝液流下測量解離720秒。使用1:1朗繆耳曲線擬合模型計算解離速率常數（ K_d ）、結合速率常數（ K_a ），以及平衡解離速率常數（ K_D ）。結果指出，利格珠單抗以最大親和力結合至IgE（ K_D ， $1.61 \times 10^{-11} \text{ M}$ ），其比UB-221的高約4倍（ K_D ， $5.85 \times 10^{-11} \text{ M}$ ），且比奧馬佐單抗的高約14倍。動力學傳感圖及結合親和力值如圖2所示。

【0106】 實施例3：IgE:Fc ϵ RI交互作用之競爭性抑制及嗜鹼性球去顆粒作用

【0107】 3.1 抑制IgE與表達Fc ϵ RI之RBL SX-38細胞的結合

【0108】 將 1×10^5 個RBL SX-38細胞與400 ng/mL之重組人類IgE在冰上混合1小時。在以1% BSA/PBS洗滌3次後，將濃度範圍為25,000至6 ng/mL的UB-221及奧馬佐單抗添加至細胞中並在冰上培養1小時。最後，細胞以1% BSA/PBS洗滌3次，並以0.75 μ g/mL之PE鍵接的抗人類IgE（eBioscience，CN. 12-6986，Lot. E11877-1636）在冰上培養30分鐘。經染色之細胞於洗滌三次後在FACS Verse細胞儀上進行分析。如圖3（上圖）所示，在IgE與表達Fc ϵ RI之RBL SX-38結合的競爭抑制（平均值 \pm SD， $n = 3$ ）中，UB-221抑制IgE結合優於奧馬佐單抗3倍（ IC_{50} ：0.035與0.106 mg/mL）。

【0109】 3.2 RBL SX-38去顆粒試驗

【0110】 β -己醯胺酶為一種在刺激後釋放的溶酶體酵素，其與組織胺的釋放密切相關，從而可用於測量去顆粒作用。RBL SX-38細胞（表達人類Fc ϵ RI之大鼠嗜鹼性球細胞）與1 μ g/mL之OVA特異性hIgE（AllerMAbs，CN: OVA8G9-02）及0.002至15 μ g/mL之抗IgE抗體（UB-221或奧馬佐單抗）在37°C下共同培養2小時。隨後，以培養基洗滌細胞兩次，並以OVA/ Triton X-100（含有10 μ g/ml OVA之1% Triton X-100）誘導去顆粒反應30分鐘。收取細胞上清液中之 β -己醯胺酶，並藉由添加含有4-MUG（4-甲基繖形基-N-乙醯基-b-D-葡萄糖胺糖苷，Sigma-Aldrich，CN: M2133）之檸檬酸而反應1小時。藉由螢光讀取儀測量產生的螢光（激發波長355 nm；發射波長460 nm）。去顆粒百分比表示為 β -己醯胺酶釋放百分比。如圖3（下圖）所示，在抑制由IgE特異性卵白蛋白（OVA）-IgE複合物誘導的RBL SX-38去顆粒時（平均值 \pm SD， $n = 6$ ），UB-221顯示出優於奧馬佐單抗7倍的抑制效果（ IC_{50} ：0.14與0.94 mg/mL）。

【0111】 實施例4：以單一IV劑量之UB-221與奧馬佐單抗治療的hIGHE嵌入小鼠中血清人源化IgE減少

【0112】 在人類IgE嵌入C57BL/6小鼠中，在其等基因體中Cg1與Ck恆定區係替換為人類Ce與Ck恆定區，其等之分泌IgE的B細胞可產生遠高於小鼠IgE水平的人源化IgE。在接受單一i.p.劑量（0.3或3.0 mg/kg）之UB-221或奧馬佐單抗的hIGHE嵌入小鼠（n=6）中，如圖4所示，觀察到UB-221在低的0.3 mg/kg劑量下誘導血清游離IgE快速減少>90%，而奧馬佐單抗需要10倍以上的劑量（3.0 mg/kg）才能達到IgE水平減少。數據以平均值±SEM表示。* $P < 0.05$ 表示具有統計學上意義。

【0113】 實施例5：異位性皮膚炎患者血清中高水平IgE之離體中和反應

【0114】 基於IgE與ELISA上固定之FcεRI結合的競爭性抑制，比較了UB-221、利格珠單抗及奧馬佐單抗在30名異位性皮膚炎患者中降低血清中高IgE的效力。將收集之血清樣本分為三個IgE範圍：低（< 4,800 ng/mL，n = 9）、中（4,800 - 24,000 ng/mL，n = 11），以及高IgE（> 24,000 ng/mL，n = 10）。將血清樣本與三個遞增之抗IgE mAb濃度一起培養。利用Mann-Whitney U檢定（ $P < 0.001$ ，ns = 不顯著）進行估計比較。結果指出，UB-221與利格珠單抗在中和血清IgE方面係等效，而奧馬佐單抗效力較低，如圖5A至5C所示，以低IgE組為例（圖5A），UB-221、利格珠單抗及奧馬佐單抗達到50% IgE減少之mAb藥物濃度（EC₅₀，平均值±SEM）據估計分別為450 ± 100、419 ± 100及1,647 ± 317 ng/mL。

【0115】 實施例6：游離或IgE複合物形式之抗IgE mAb與CD23的交互作用

【0116】 96孔ELISA盤以100 μL之5 mg/mL CD23塗覆，並以PBS-0.5% BSA阻斷。針對mAb與CD23結合之IgE的結合試驗，添加100 μL含有100 ng/mL IgE之

PBS-0.5% BSA，並在室溫下培養1小時。在洗滌後，添加以濃度0.0001至100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 連續稀釋之UB-221、奧馬佐單抗及利格珠單抗，並在室溫下培養1小時。以山羊抗人類IgG Fc-HRP (Jackson Immuno Research, Inc. Cat. 109-035-098) 檢測抗IgE mAb的結合。利用相同的ELISA研究以預先形成之IgE複合物形式的抗IgE mAb與CD23的結合，其中一個改進為，UB-221、奧馬佐單抗及利格珠單抗以1.0至200 ng/mL 之濃度在室溫下培養1小時以允許形成複合物，並將混合物添加至CD23固定之ELISA盤中，接著以山羊抗人類IgG Fc-HRP檢測結合在CD23上的抗IgE mAb。

【0117】 在預填載IgE之CD23固定的ELISA上，游離形式之UB-221表現出與CD23結合之IgE有強的濃度依賴性結合，如圖6（上圖）所示，估計為利格珠單抗的10倍以上，如 38.4 ± 3.6 與 402 ± 47.3 ng/mL 之 EC_{50} 值（平均值 \pm SD）所示，而奧馬佐單抗無活性。預先形成之UB-221:IgE複合物亦表現出與CD23的強結合，如圖6（下圖）所示，其中 EC_{50} 為 41.6 ± 4.6 ng/mL ，幾乎與CD23結合之IgE的結合相同，而利格珠單抗與IgE之複合物完全失去結合CD23的能力，且奧馬佐單抗:IgE複合物對CD23保持惰性。

【0118】 實施例7：UB-221、利格珠單抗及奧馬佐單抗減少人類PBMC中的IgE新合成

【0119】 在UB-221、奧馬佐單抗或利格珠單抗存在下，以人類重組IL-4及抗人類CD40抗體刺激來自健康供體的人類PBMC而進行從頭IgE合成。在一項以來自14名捐血者（ $n = 14$ ）之PBMC的研究中，研究了UB-221對第7天與第11天IgE產生的影響，並與藥物劑量為（a）1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，（b）3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，以及（c）10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之奧馬佐單抗進行比較。在另一項以3至5名捐血者之研究中，聚焦在以藥物劑量

為 (d) 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($n = 3$)，(e) 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($n = 5$)，以及 (f) 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($n = 5$) 之 UB-221、奧馬佐單抗及利格珠單抗對第11天 IgE 產生的影響。利用 ELISA 對細胞培養基上清液樣本中之總 IgE 進行定量。IgE 減少之百分比係以來自個別未經處理細胞之 IgE 水平設為 100% 而計算。數據以平均值 \pm SEM 表示。使用雙因子 ANOVA 搭配參考未治療之對照的 Tukey 氏多重比較，將不同的治療組與未治療組進行比較。* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ 。

【0120】 結果顯示於圖7A中，其指出 UB-221 在 1、3 及 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之所有劑量水平下顯示總 IgE 總體減少 87 至 94%，其優於奧馬佐單抗，係因後者以 7.9 至 53.5% 之較低速率減少 IgE。以劑量為 10、20 及 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之額外研究 (圖7B) 確認了 UB-221 優於奧馬佐單抗，較高 69% 至 74% 之減少對比較低 4.9% 至 31% 之減少。利格珠單抗總體上使 IgE 減少 16% 至 31%，具有比奧馬珠單抗更好的減少趨勢，但沒有統計學上意義。因此，UB-221 在 CD23 調節之 IgE 產生下調中超越利格珠單抗及奧馬佐單抗，其與游離形式之 UB-221 大量結合至佔據 CD23 之 IgE 以及 IgE:mAb 複合物形式 UB-221 自由地結合 CD23 的結果 (圖6) 一致，而利格珠單抗反應受限且奧馬佐單抗對 CD23 保持惰性。

【0121】 實施例8： UB-221 可結合石蟹獼猴之 IgE 及 CD23 結合之 IgE，並在單一 IV 劑量後誘導血清 IgE 快速、顯著的減少。

【0122】 UB-221 可結合至石蟹獼猴 cIgE (圖8A)，並以劑量依賴性方式結合 cCD23 結合之 cIgE (圖8B)，證明了石蟹獼猴可作為適當的藥理學及毒理學動物模型。在接受單一 IV 劑量之 5.0 mg/kg UB-221 的石蟹獼猴 ($n = 3$) 中，血清中之抗體減少，其中平均消除半衰期為 6.3 天 (圖8C)，其中 UB-221 可誘導血清游

離cIgE從其等之基礎水平約400 ng/mL快速、顯著的減少90%至100%（圖8D）。針對1號、2號及3號獼猴，基礎IgE水平分別為434、399及411 ng/mL。

【0123】 實施例9：首次人體1期臨床試驗之設計證實UB-221安全且耐受性良好，並在以單一IV劑量治療之慢性自發性蕁麻疹患者中能誘導持久（3至6個月）的疾病改進效果（UAS7評分及HSS7評分）

【0124】 進行1期、單劑量、劑量遞增之UB-221的藉由IV輸注的附加療法，以評估慢性自發性蕁麻疹（CSU）個體在第一線H1抗組織胺治療下的安全性、耐受性、藥物動力學（PK），以及藥效動力學（PD）。從台灣的兩個研究地點招募了總共15名符合條件的個體，並分配至5個群中之每一者，以接受單一IV輸注劑量的UB-221，分別為0.2（群1）、0.6（群2）、2.0（群3）、6.0（群4）及10 mg/kg（群5）（圖9）。所有15名入選之個體皆為亞裔成人，包括8名男性及7名女性，年在21至72歲之間，且體重在49.0至87.6公斤之間。使用兩種評分系統進行CSU之體徵及症狀的評分：1）基於UAS7（蕁麻疹活動評分）之每日評分，在7天內以0至3的等級評分每日風疹數量及瘙癢強度；以及2）HSS7（蕁麻疹嚴重程度評分），基於在7天內以0至3之等級評分蕁麻疹的數量。在15名個體中，在基線時有9名個體具有重度CSU（UAS7評分28至42）、有4名個體具有中度CSU（UAS7評分16至27）且2名個體具有輕度CSU（UAS7評分7至15）。

【0125】 UB-221安全且耐受性良好。所有15名個體皆完成研究。其等未有停止治療、退出或失聯。由於未觀察到劑量限制性毒性，因此將10 mg/kg時之群5的劑量水平判定為最大耐受劑量。39起治療緊急不良事件（treatment emergent adverse event, TEAE）中之大多數皆為輕度或中度，並與UB-221無關。在2.0 mg/kg及更高之劑量下觀察到疾病症狀的持久性抑制持續2個月或更久的時間。

【0126】 實施例10：在單一IV輸注UB-221後蕁麻疹患者中血清濃度曲線及藥物動力學輪廓

【0127】 藉由ELISA測定單一IV輸注劑量後UB-221之血清中濃度，其係使用中和抗UB-221特應單株抗體（其可特異性地結合至UB-221）以作為塗覆在盤上的捕獲抗體。小鼠抗人類IgG Fc-HRP作為檢測抗體。結果證實UB-221暴露期間之劑量依賴性方式。在0.6至10 mg/kg之劑量下，UB-221之半衰期據估計在16至22天之範圍內（圖10）。

【0128】 實施例11：以UB-221治療之蕁麻疹患者的功效評分UAS

【0129】 11.1 7天內之蕁麻疹活動評分（UAS7）

【0130】 UB-221之另一功效標記為藉由緩解疾病症狀（如UAS7相對於基線之變化）而評估。在14週內5個劑量群之每一者中疾病評分UAS7的個體每週變化如圖11A所示。從每一劑量群之3名個別個體（ $n = 3$ ）中計算出平均（平均值 \pm SD）（圖11B）。UAS7評分愈高，表示疾病嚴重程度愈高。結果顯示，在基線時具有重度至中度CSU（UAS7評分 ≥ 16 ）的所有13名個體中，在接受單一劑量之UB-221 IV輸注後的第一週內發生UAS7快速減少。CSU較輕之個體，例如在基線時UAS7評分為14之群5的個體，在接受單一劑量之10 mg/kg UB-221後延遲反應直至第8週為止。症狀緩解至控制良好/無病階段（UAS7 ≤ 6 ）似乎具有劑量依賴性，且在15名個體中有10名達成（圖11A）。特別是，群3之所有3名個體（2 mg/kg）、群4之所有3名個體（6 mg/kg）皆經歷持續無病階段，亦即，在2至14週之追蹤期間完全反應（UAS7 = 0）。單一劑量之UB-221保留了達到平均評分UAS7 ≤ 6 （疾病得到良好控制）的潛力（圖11B），顯示單一劑量之 > 2 mg/kg可有效抑制疾病3至6個月。

【0131】 11.2 UAS疾病評分之每日變化

【0132】 每日收集來自每群3名個體之UAS評分並取平均。將輸注後之每日平均值與基線值進行比較，基線值為在UB-221輸注前7天內來自相同個體之平均每日UAS評分。表2及圖11C顯示結果。

群	輸注前(W-1)	UB-221 輸注後(W1)						
	每日平均值	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
1	4.5	1.0	2.0	1.0	1.0	1.7	1.3	1.0
2	4.9	3.0	3.0	2.0	2.3	2.0	1.3	1.3
3	3.0	2.7	1.7	1.7	1.0	1.0	1.7	1.0
4	4.4	2.0	2.7	2.0	2.0	2.7	3.3	2.0
5	4.0	3.0	2.3	2.3	3.0	2.3	2.3	2.3

【0133】 該輪廓顯示，UAS疾病評分在第1天及之後迅速下降，顯示CSU患者在投予UB-221之24小時內經歷快速症狀緩解。

【0134】 實施例12：以UB-221治療之蕁麻疹患者的功效評分HSS7

【0135】 UB-221之一功效標記係藉由緩解疾病症狀（如7天內蕁麻疹嚴重程度評分（HSS7）相對於基線之變化）而評估。在14週內5個劑量群之每一者中疾病評分HSS7的個體每週變化如圖12A所示。從每一劑量群之3名個別個體（n = 3）中計算出平均（平均值±SD）（圖12B）。HSS7評分愈高，表示疾病嚴重程度愈高。結果顯示，在所有個體中，HSS7評分類似於UAS7評分（圖11A至圖11C）。在接受UB-221之單一IV輸注後的第一週內發生HSS7快速減少。症狀緩解至控制良好/無病階段（HSS7 ≤ 6）似乎具有劑量依賴性，且在15名個體中有12名達成（圖12A）。特別是，群1之2名個體（0.2 mg/kg）、群2之2名個體（0.6 mg/kg）、群3之所有3名個體（2 mg/kg）、群4之所有3名個體（6 mg/kg），以及群5之2名個體（10 mg/kg）皆經歷持續無病階段，亦即，在2至14週之追蹤期間完全反應（HSS7 = 0）。如同對HSS7評分之影響，單一劑量之UB-221保留了達到平均評

分HSS7 \leq 6（疾病得到良好控制）的潛力（圖12B），顯示單一劑量之 > 2 mg/kg可有效抑制疾病3至6個月。

【0136】 實施例13：以UB-221治療之蕁麻疹患者中游離IgE的血清中濃度

【0137】 投予蕁麻疹患者單一IV劑量之UB-221可誘導快速、顯著的血清游離IgE減少（圖13）。血清游離IgE由ELISA測定，其使用重組Fc ϵ R1 α -IgG.Fc融合蛋白作為捕獲蛋白以及生物素鍵結之小鼠抗人類IgE單株抗體，隨後添加鏈黴親和素-聚HRP以增強信號。游離IgE之定量下限（lower limit of quantification，LLOQ）為24 ng/mL。在UB-221輸注前，基線處之游離IgE濃度範圍在群1（0.2 mg/kg）中為3999至272 ng/mL、在群2（0.6 mg/kg）中為1015至 < 24 ng/mL、在群3（2 mg/kg）中為129至697 ng/mL、在群4（6 mg/kg）中為48.9至233 ng/mL，以及在群5（10 mg/kg）中為593至 < 24 ng/mL。針對所有15名個體，血清IgE在UB-221輸注後4小時內被UB-221完全中和（游離IgE水平 $< LLOQ$ ）。完全IgE中和在群1（0.2 mg/kg）中持續2至22天、在群2（0.6 mg/kg）中持續15至99天、在群3（2 mg/kg）中持續29至85天、在群4（6 mg/kg）中持續 > 99 天，以及在群5（10 mg/kg）中持續85至 > 99 天。彼等數據顯示，UB-221之功效係有效且持久。

【0138】 實施例14：蕁麻疹患者在單一IV劑量之UB-221後血清UB-211濃度、血清游離IgE水平及UAS7疾病評分的同時變化

【0139】 並列顯示在14週之單一劑量試驗期內參與5個劑量群之每一者的個體的UB-221之平均血清濃度、血清游離IgE水平及UAS7疾病評分。從每一群之3名個別個體（ $n=3$ ）中計算出平均（平均值）及SD。彼等三個參數之間存在良好的相關性，亦即在較高之UB-221血清濃度下，血清游離IgE水平被完全抑制，且UAS7疾病評分之下降維持較長時間（圖14）。劑量依賴性相關性顯示， > 2.0

mg/kg之單一IV劑量可能允許每3至6個月投予UB-221，且在慢性自發性蕁麻疹（CSU）（一種血清IgE水平扮演關鍵角色的疾病）之治療中達到完全反應（UAS7 = 0）或良好控制階段（UAS7 ≤ 6）。

【0140】 結論

【0141】 本發明係有關發現UB-221單株抗體，一種在CHO-S細胞株中表達的人源化抗IgE IgG1，其可能每3至6個月投予，以有效治療與IgE相關聯之慢性自發性蕁麻疹。此在單一劑量1期UB-221試驗（實施例9）之實施中得到證實，其支持性結果如上述（實施例9至14）。此種每3個月（12週）或6個月（24週）較不頻繁劑量方案與其他兩種抗IgE mAb形成鮮明對比，亦即唯一批准的奧馬佐單抗及3期試驗利格珠單抗無法進一步開發，其等在CSU的管理中每4週投予。²⁴

【0142】 相較於奧馬佐單抗及利格珠單抗，較不頻繁劑量方案之效用係由於UB-221之獨特結合及功能性輪廓。UB-221以強的親和力結合IgE（實施例1及2），其在IgE中和（實施例3）及在經處理之hIGHE嵌入小鼠血清中游離IgE減少（實施例4）方面優於奧馬佐單抗。UB-221及利格珠單抗在中和異位性皮膚炎患者之高血清IgE方面係等效，而奧馬佐單抗係低效（實施例5）。在石蟹獼猴中，單一劑量之UB-221可快速、顯著降低血清IgE水平（實施例8）。彼等觀察指出，UB-221為有效的IgE中和劑。

【0143】 UB-221 mAb為一類較新穎的人源化抗IgE IgG1，其在與CD23之交互作用方式不同於奧馬佐單抗及利格珠單抗。游離形式之UB-221結合至CD23結合之IgE，且IgE:mAb複合物形式以不受限之方式結合CD23，而利格珠單抗及奧馬佐單抗兩者在與CD23之任何間接交互作用方式皆受限（實施例6），其與UB-221下調人類PBMC中CD23調節之IgE新合成的最大水平（實施例7）的發現相關。

彼等觀察指出，UB-221除了是有效的IgE中和劑以外，亦為多功能性抗IgE抗體，其亦充當重要的IgE合成抑制劑，導致成為有效的IgE捕獲劑：1) 以清除循環中之可溶性游離IgE及IgE:CD23複合物，2) 以形成UB-221:IgE複合物，其結合CD23以進行CD23依賴性轉胞吞作用及清除²³)，以透過UB-221:IgE複合物運輸穿過胃腸腔及支氣管肺泡之上皮細胞而移除IgE:過敏原複合物及IgE:自體抗體複合物。CD23在多種類型之細胞中表達¹⁰。相比之下，奧馬佐單抗及利格珠單抗主要用作普通IgE中和劑。

【0144】 UB-221作為有效的IgE中和劑及重要的IgE合成抑制劑而發揮雙重角色的獨特特徵與UB-221的有效IgE下調及其在治療蕁麻疹中的持久疾病改善效果相關。因此，較不頻繁劑量方案之效用，亦即，每3個月（12週）或6個月（24週），可應用於IgE調節或IgE相關聯之各種過敏性與非過敏性疾病。

參考文獻

1. Awankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7:12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12
2. Dierick BJH , van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, JWH Kocks, van Boven JFM. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2020;20:437-453.
3. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5:202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202

4. Hill DA, Spergel JM. The atopic march - Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120: 131-137.
5. Paller Amy SAS. The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:46–55.
6. Kinet J-P. The high-affinity IgE receptor (FcεRI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol* 1999;17:931–972.
7. Conrad DH. FcεRII/CD23: the low affinity receptor for IgE. *Annu Rev Immunol* 1990;8:623–645.
8. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008;8(3):205-217.
9. Sutton BJ, Davies AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interaction :FcεRI and CD23/FcεRII. *Immunol. Rev.* 2015;268:222-235.
10. Acharya, M. *et al.* CD23/FcεRII: molecular multi-tasking. *Clin. Exp. Immunol.* 2010;162:12–23.
11. Conrad, D. H., Ford, J. W., Sturgill, J. L. & Gibb, D. R. CD23: an overlooked regulator of allergic disease. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2007;7:331–337.
12. Kelly AE, Chen B-H, Woodward EC, Conrad DH. Production of a chimeric form of CD23 that is oligomeric and blocks IgE binding to the FcεRI. *J Immunol* 1998;161:6696–6704.
13. Schwartz C, Turqueti-Neves A, Hartmann S, Yu P, Nimmerjahn F, Voehringer D. Basophil-mediated protection against gastrointestinal helminths requires IgE-induced cytokine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E5169-5177.
14. Ferastraoaru D, Jordakieva G, Jensen-Jarolim E. The other side of the coin: IgE deficiency, a susceptibility factor for malignancy occurrence. *World Allergy*

Organization J. 2021;14:100505. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100505>

15. Xolair FDA Approval History. *Drug.com*
<https://www.drugs.com/history/xolair.html>
16. Guntern P, Eggel A. Past, present, and future of anti-IgE biologics. *Allergy* 2020;75:2491-2502.
17. Balbino B, Conde E, Marichal T, Starkl P, Reber LL. Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases. *Pharmacol. Ther.* 2018;191:50-64.
18. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1371-1385.
19. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, et al. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *New Engl J Med.* 2019;381:1321-1332.
20. Gasser P, Tarchevkaya SS, Guntern P, Brigger D, Ruppli R, et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Communication* 2020;11:165 DOI: 10.1038/s41467-019-13815-w
21. Chen J-B, Ramadani F, Pang MOY, Rebecca L. Beavil RL, et al. Structural basis for selective inhibition of immunoglobulin E-receptor interactions by an anti-IgE antibody. *Sci Rep.* 2018;8:11548. DOI:10.1038/s41598-018-29664-4.
22. Shiung Y-Y, Chiang C-Y, Chen J-B, Wu PC, Hung AF-H, et al. An anti-IgE monoclonal antibody that binds to IgE on CD23 but not on high-affinity IgE.Fc receptors. *Immunobiol.* 2012;217:676–683.
23. Tu Y, Salim S, Bourgeois J, et al. CD23-Mediated IgE Transport Across Human

第 36 頁，共 37 頁(發明說明書)

Intestinal Epithelium: Inhibition by Blocking Sites of Translation or Binding”,
Gasgthroenterol. 2005;129:928-940.

24. Maurer M, Eggel A, Bernstein JA, Gimenez AM, Soong W. Breakthrough in the understanding of the anti-IgE pathway in chronic spontaneous urticaria and the potential of ligelizumab. *EMJ Allerg Immuno*, 2020;5:20-27.

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="20230329-UB0001TW-中文序列表 ST26.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.1.1" productionDate="2023-03-29">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>111138537</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-10-12</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>UB0001WO</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/254, 729</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-10-12</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">聯合生物製藥股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>United BioPharma, Inc.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">IGE調節的疾病的治療</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>16</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q20">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Homo sp.</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 2" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GYTFNGYWMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q22">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WVRQAPGQGLEWIG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q23">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YINPTTGHTTEYNQKFKD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q24">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q25">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ARQEYRHSWFAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sp.</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>26</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q27">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q28">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVDYDGD TYM</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q29">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sp.</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NWYQQKPGKAPKLLIY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q30">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AASNLD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q31">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>Homo sp.</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>小鼠</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQTNEDPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q33">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sp.</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FGQGTKVEIKR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSCASGYTFNGYWMHWVRQAPGQGLEWIGYINPTTGHTTEYNQ
KFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQEYRHSWFAYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q35">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLASVGDRTVITCRASQSVDDYDGDYMNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLDLSDGV
PSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTNEPWTFGQGTKVEIKR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療IgE調節之疾病的方法，其包含投予有需求之個體抗IgE抗體，其中該抗體為針對IgE之多功能性抗體，其中和IgE並抑制IgE合成。

【請求項2】 如請求項1之方法，其中該抗體以有效提供IgE調節之疾病快速及/或持續症狀緩解的量投予。

【請求項3】 如請求項1或2之方法，其中該抗體結合至游離IgE、B淋巴球上之膜結合IgE，及/或CD23結合之IgE，但不結合至肥大細胞上FcεRI結合之IgE。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項之方法，其中該抗體以游離形式與CD23結合之IgE結合，並以IgE複合物形式與CD23結合。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項之方法，其中該抗體為其抗原結合片段。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項之方法，其中該抗體係經人源化。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項之方法，其中該抗體或抗原結合片段包含

(a) 重鏈可變區 (VH)，其包括包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (HC CDR1)、包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 2 (HC CDR2)，以及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 3 (HC CDR3)；以及

(b) 輕鏈可變區 (VL)，其包括包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列的一輕鏈互補決定區 1 (LC CDR1)、包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的一輕鏈互補決定區 (LC CDR2)，以及包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 3 (LC CDR3)。

【請求項8】 如請求項7之方法，其中

該 VH 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及/或

該 VL 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【請求項9】 如請求項2至8中任一項之方法，其中該症狀緩解包括IgE減少、緩解瘙癢，及/或蕁麻疹次數減少。

【請求項10】 如請求項2至9中任一項之方法，其中該症狀緩解係在投予後持續2至14週或更久。

【請求項11】 如請求項2至10中任一項之方法，其中該症狀緩解係在投予後1週或更快時間內發生。

【請求項12】 如請求項1至11中任一項之方法，其中該抗體係每2至14週或較不頻繁投予。

【請求項13】 如請求項1至12中任一項之方法，其中該抗體係每4週或較不頻繁投予。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項之方法，其中該抗體係每12至24週投予。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項之方法，其中該抗體之投予劑量為每1公斤個體體重0.1至10毫克。

【請求項16】 如請求項1至15中任一項之方法，其中該抗體以整個劑量包括在組合物中，並以單一劑量投予該個體。

【請求項17】 如請求項1至16中任一項之方法，其中該抗體係藉由靜脈或皮下注射投予。

【請求項18】 如請求項1至17中任一項之方法，其中該IgE調節之疾病為過敏性氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、食物過敏、慢性自發性（特發性）蕁麻疹、

慢性鼻竇炎、全身性肥大細胞增生症、皮膚肥胖細胞增多症、過敏性支氣管與肺的麴菌病、復發性特發性血管性水腫，或嗜酸性球相關胃腸道疾病。

【請求項19】 一種用於治療有需求之個體中IgE調節之疾病的抗IgE抗體，其中該抗體為針對IgE之多功能性抗體，其中和游離IgE並抑制IgE合成。

【請求項20】 如請求項19使用之抗IgE抗體，其在該個體中提供快速及/或持續症狀緩解。

【請求項21】 如請求項19或20使用之抗IgE抗體，其中該抗體結合至游離IgE、B淋巴球上之膜結合IgE或CD23結合之IgE，但不結合至肥大細胞上FcεRI結合之IgE。

【請求項22】 如請求項19至21中任一項使用之抗IgE抗體，其中該抗體以游離形式與CD23結合之IgE結合，並以IgE複合物形式與CD23結合。

【請求項23】 如請求項19至22中任一項使用之抗IgE抗體，其中該抗體為其抗原結合片段。

【請求項24】 如請求項19至23中任一項使用之抗IgE抗體，其中該抗體係經人源化。

【請求項25】 如請求項19至24中任一項使用之抗IgE抗體，其中該抗體或抗原結合片段包含

- (a) 重鏈可變區 (VH)，其包括包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的一重鏈互補決定區 1 (HC CDR1)、包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 2 (HC CDR2)，以及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的一重鏈互補決定區 3 (HC CDR3)；以及
- (b) 輕鏈可變區 (VL)，其包括包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列的輕鏈互

補決定區 1 (LC CDR1)、包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 (LC CDR2)，以及包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 3 (LC CDR3)。

【請求項26】 如請求項25使用之抗IgE抗體，其中

該 VH 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及/或

該 VL 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【請求項27】 如請求項20至26中任一項使用之抗IgE抗體，其中該症狀緩解包括IgE減少、緩解瘙癢，及/或蕁麻疹次數減少。

【請求項28】 如請求項20至27中任一項使用之抗IgE抗體，其中該症狀緩解係在投予後持續2至14週或更久。

【請求項29】 如請求項20至28中任一項使用之抗IgE抗體，其中該症狀緩解係在投予後1週或更快時間內發生。

【請求項30】 如請求項19至29中任一項使用之抗IgE抗體，其中該抗體係每2至14週或較不頻繁投予。

【請求項31】 如請求項19至30中任一項使用之抗IgE抗體，其中該抗體係每4週或較不頻繁投予。

【請求項32】 如請求項19至31中任一項使用之抗IgE抗體，其中該抗體係每12至24週投予。

【請求項33】 如請求項19至32中任一項使用之抗IgE抗體，其中該抗體之投予劑量為每1公斤個體體重0.1至10毫克。

【請求項34】 如請求項19至33中任一項使用之抗IgE抗體，其中該抗體以整個劑量包括在組合物中，並以單一劑量投予該個體。

【請求項35】 如請求項19至34中任一項使用之抗IgE抗體，其中該抗體係藉由靜脈或皮下注射投予。

【請求項36】 如請求項19至35中任一項使用之抗IgE抗體，其中該IgE調節之疾病為過敏性氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、食物過敏、慢性自發性（特發性）蕁麻疹、慢性鼻竇炎、全身性肥大細胞增生症、皮膚肥胖細胞增多症、過敏性支氣管與肺的麴菌病、復發性特發性血管性水腫，或嗜酸性球相關胃腸道疾病。

【請求項37】 一種抗IgE抗體在製造用於治療IgE調節之疾病之藥劑的用途，其中該抗體為針對IgE之多功能性抗體，其中和反應游離IgE並抑制IgE合成。

【請求項38】 如請求項37之用途，其提供該個體快速及/或持續症狀緩解。

【請求項39】 如請求項37或38之用途，其中

該抗體結合至游離 IgE、B 淋巴球上之膜結合 IgE，及/或 CD23 結合之 IgE，但不結合至肥大細胞上 FcεRI 結合之 IgE；

該抗體以游離形式與 CD23 結合之 IgE 結合，並以 IgE 複合物形式與 CD23 結合；

該抗體為其抗原結合片段；

該抗體係經人源化；及/或

該抗體或抗原結合片段包含

(a) 重鏈可變區（VH），其包括包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1（HC CDR1）、包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 2（HC CDR2），以及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 3（HC CDR3）；以及

(b) 輕鏈可變區 (VL)，其包括包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (LC CDR1)、包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 (LC CDR2)，以及包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 3 (LC CDR3)；

較佳為該 VH 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及/或

較佳為該 VL 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【請求項40】 如請求項38或39之用途，其中

該症狀緩解包括 IgE 減少、緩解瘙癢，及/或蕁麻疹次數減少；

該症狀緩解係在投予後持續 2 至 14 週或更久；及/或

該症狀緩解係在投予後 1 週或更快時間內發生。

【請求項41】 如請求項37至40中任一項之用途，其中

該抗體係每 2 至 14 週或較不頻繁投予；

該抗體係每 4 週或較不頻繁投予；

該抗體係每 12 至 24 週投予；

該抗體之投予劑量為每 1 公斤個體體重 0.1 至 10 毫克；

該抗體以整個劑量包括在組合物中，並以單一劑量投予該個體；及/或

該抗體係藉由靜脈或皮下注射投予。

【請求項42】 如請求項37至41中任一項之用途，其中

該 IgE 調節之疾病為過敏性氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、食物過敏、慢性自發性（特發性）蕁麻疹、慢性鼻竇炎、全身性肥大細胞增生症、皮膚肥胖細胞增多症、過敏性支氣管與肺的黴菌病、復發性特發性血管性水腫，或嗜酸性球相關胃腸道疾病。

【請求項43】 一種用於治療IgE調節之疾病的醫藥組合物，其包含抗IgE抗體及醫藥上可接受賦形劑，其中該抗體為針對IgE之多功能性抗體，其中和反應游離IgE並抑制IgE合成。

【請求項44】 如請求項43之醫藥組合物，其在有需求之個體中有效提供快速及/或持續症狀緩解。

【請求項45】 如請求項43或44之醫藥組合物，其中

該抗體結合至游離 IgE、B 淋巴球上之膜結合 IgE，及/或 CD23 結合之 IgE，但不結合至肥大細胞上 FcεRI 結合之 IgE；

該抗體以游離形式與 CD23 結合之 IgE 結合，並以 IgE 複合物形式與 CD23 結合；

該抗體為其抗原結合片段；

該抗體係經人源化；及/或

該抗體或抗原結合片段包含

- (a) 重鏈可變區 (VH)，其包括包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (HC CDR1)、包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 2 (HC CDR2)，以及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 3 (HC CDR3)；以及
- (b) 輕鏈可變區 (VL)，其包括包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (LC CDR1)、包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 (LC CDR2)，以及包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 3 (LC CDR3)；

較佳為該 VH 包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及/或

較佳為該 VL 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【請求項46】 如請求項44或45之醫藥組合物，其中

該症狀緩解包括 IgE 減少、緩解瘙癢，及/或蕁麻疹次數減少；

該症狀緩解係在投予後持續 2 至 14 週或更久；及/或

該症狀緩解係在投予後 1 週或更快時間內發生。

【請求項47】 如請求項43至46中任一項之醫藥組合物，其中

該抗體係每 2 至 14 週或較不頻繁投予；

該抗體係每 4 週或較不頻繁投予；

該抗體係每 12 至 24 週投予；

該抗體之投予劑量為每 1 公斤個體體重 0.1 至 10 毫克；

該抗體以整個劑量包括在組合物中，並以單一劑量投予該個體；及/或

該抗體係藉由靜脈或皮下注射投予。

【請求項48】 如請求項43至47中任一項之醫藥組合物，其中

該 IgE 調節之疾病為過敏性氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、食物過敏、慢性自發性（特發性）蕁麻疹、慢性鼻竇炎、全身性肥大細胞增生症、皮膚肥胖細胞增多症、過敏性支氣管與肺的麴菌病、復發性特發性血管性水腫，或嗜酸性球相關胃腸道疾病。

【請求項49】 一種抗IgE抗體在製造用於治療IgE調節之疾病之藥劑及提供有需求之個體快速及/或持續症狀緩解的用途，

其中該抗體包含

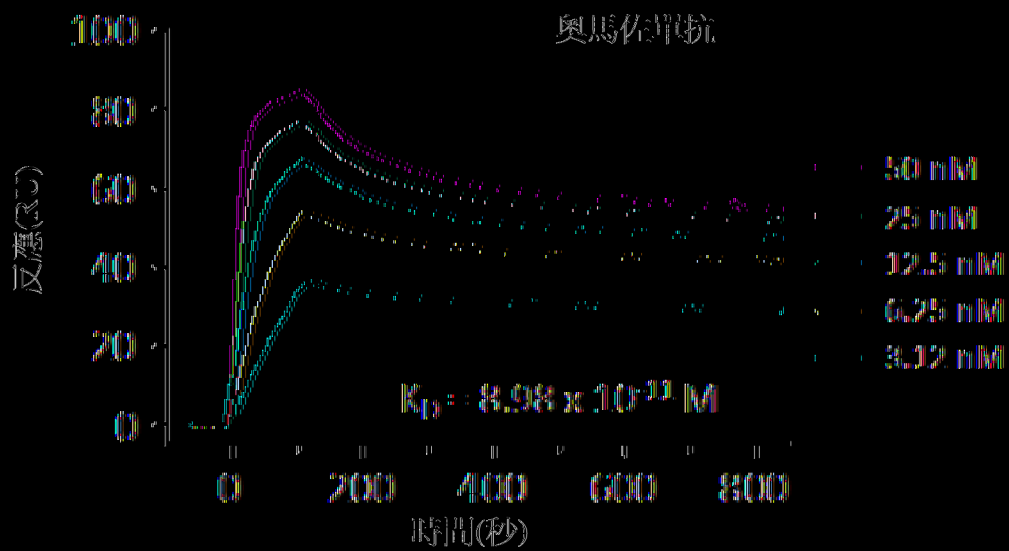
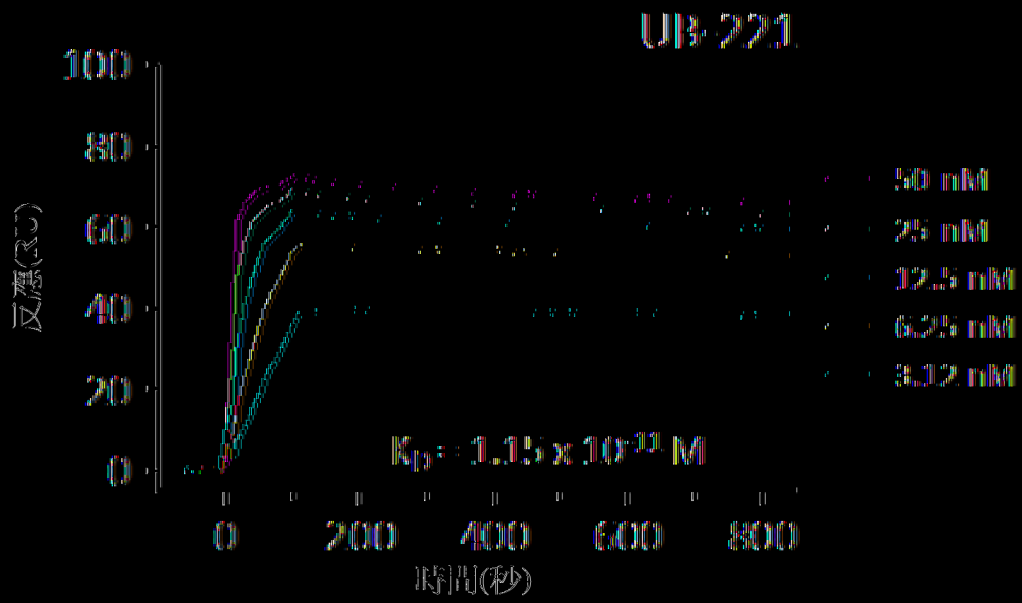
(a) 重鏈可變區（VH），其包括包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1（HC CDR1）、包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的

重鏈互補決定區 2 (HC CDR2)，以及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 3 (HC CDR3)；以及

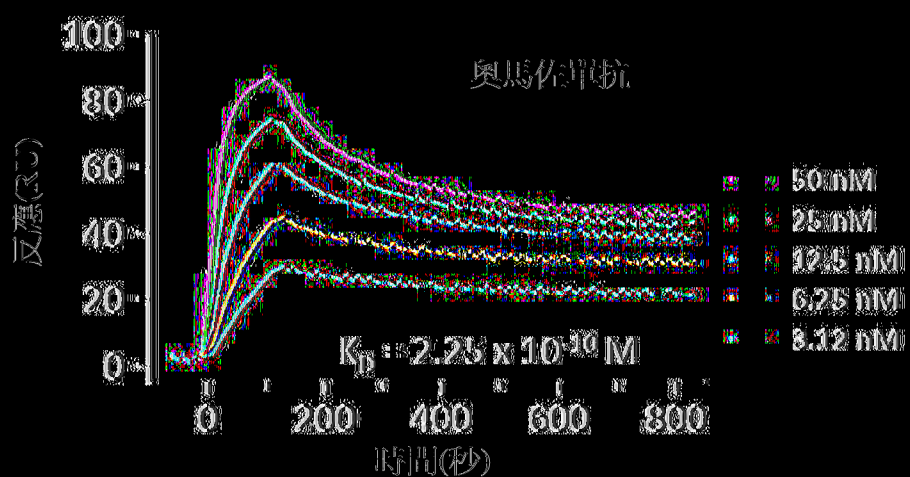
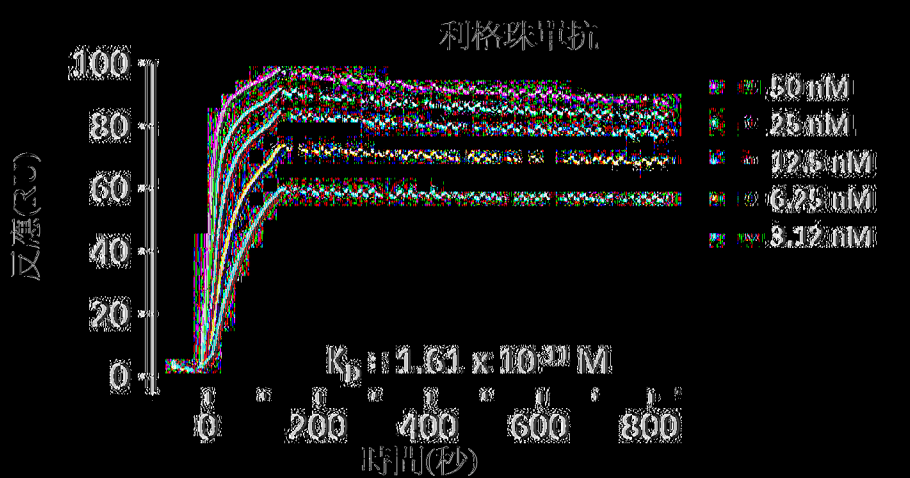
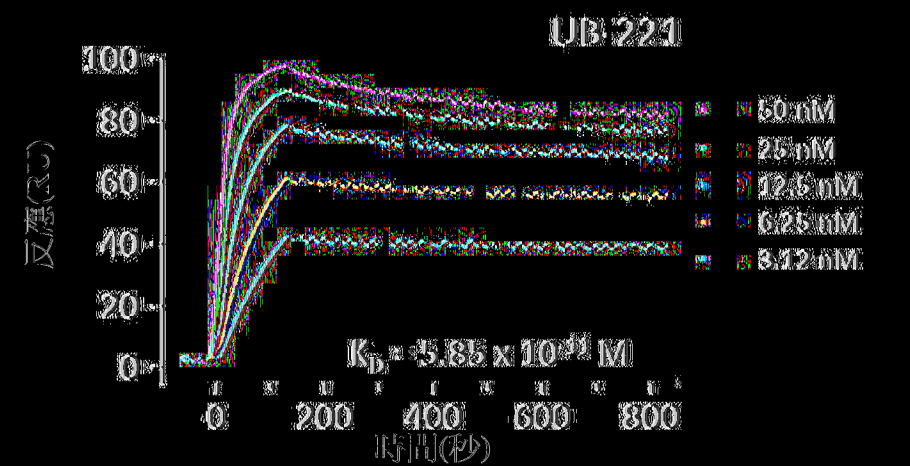
- (b) 輕鏈可變區 (VL)，其包括包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 1 (LC CDR1)、包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 (LC CDR2)，以及包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列的輕鏈互補決定區 3 (LC CDR3)；以及

其中該抗體係每 4 週或較不頻繁地以單一劑量投予。

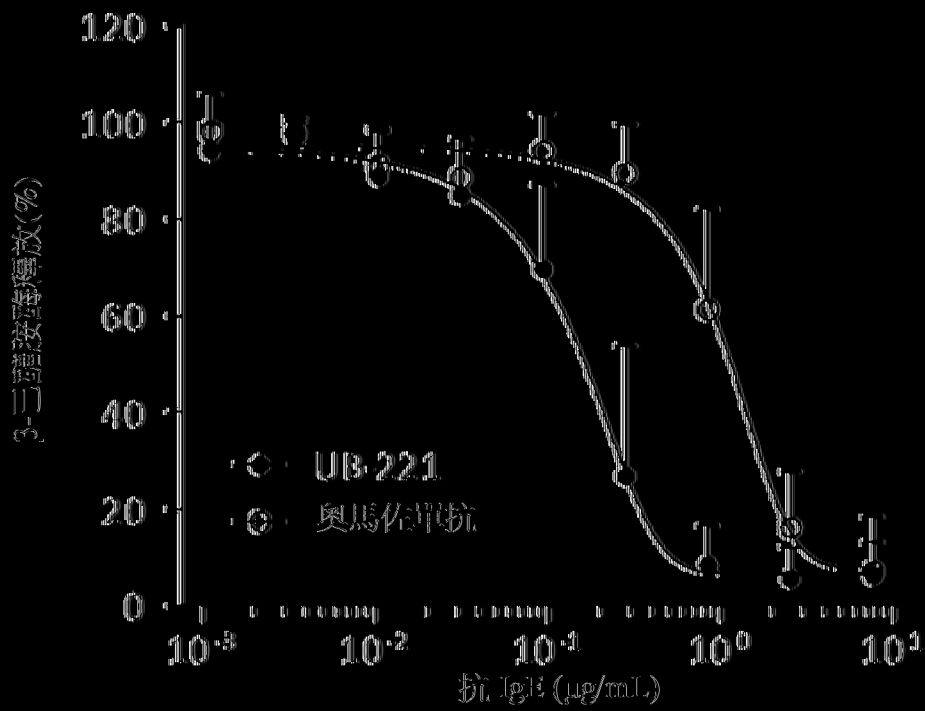
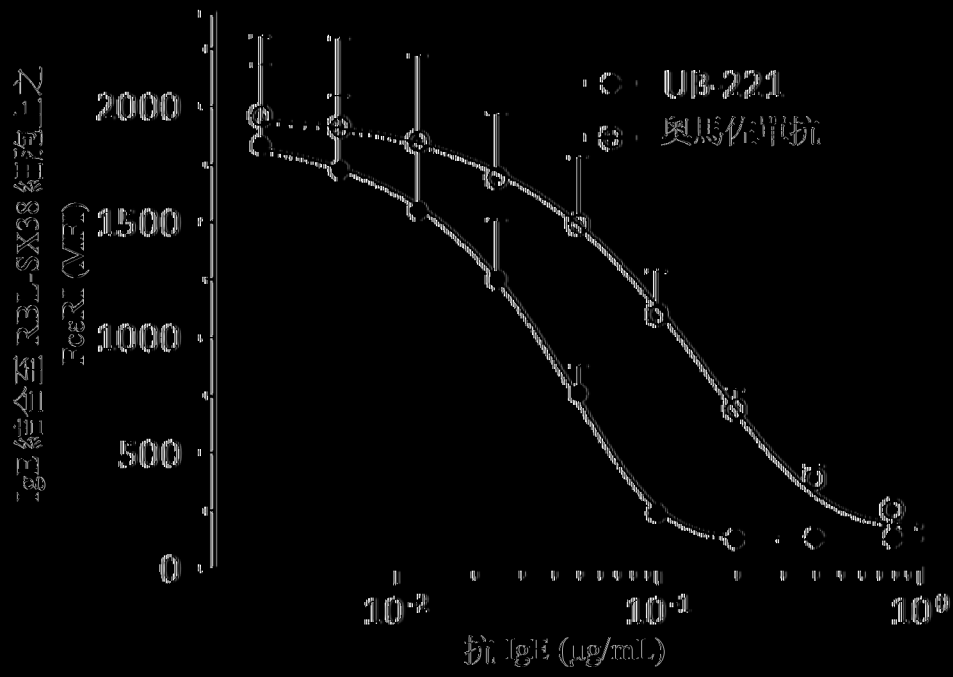
(發明圖式)



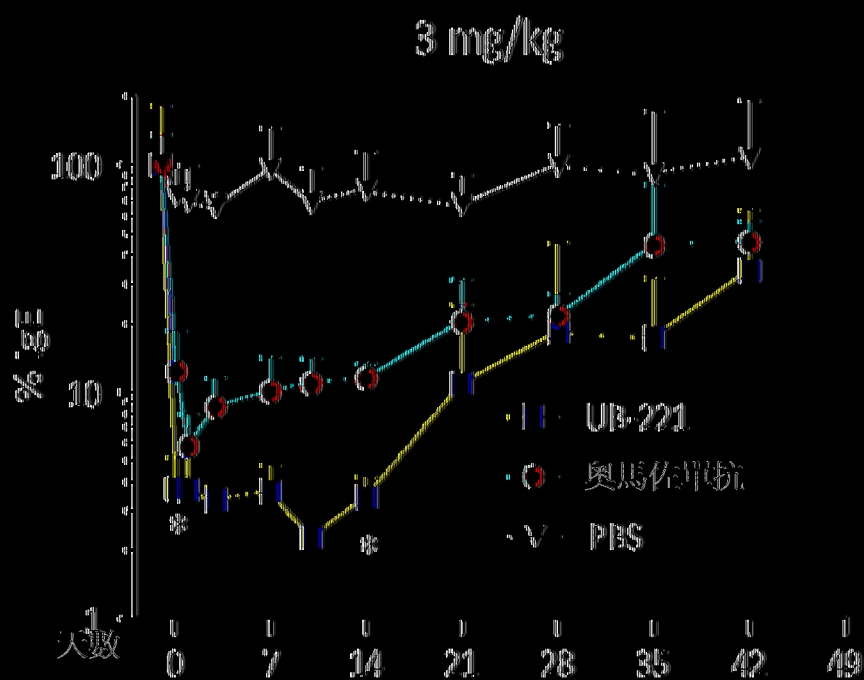
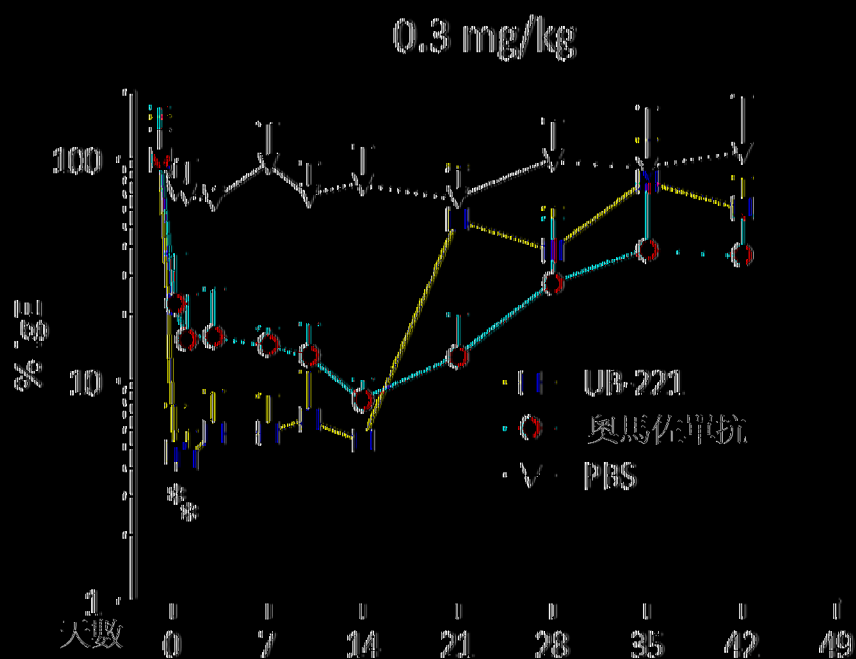
(同1)



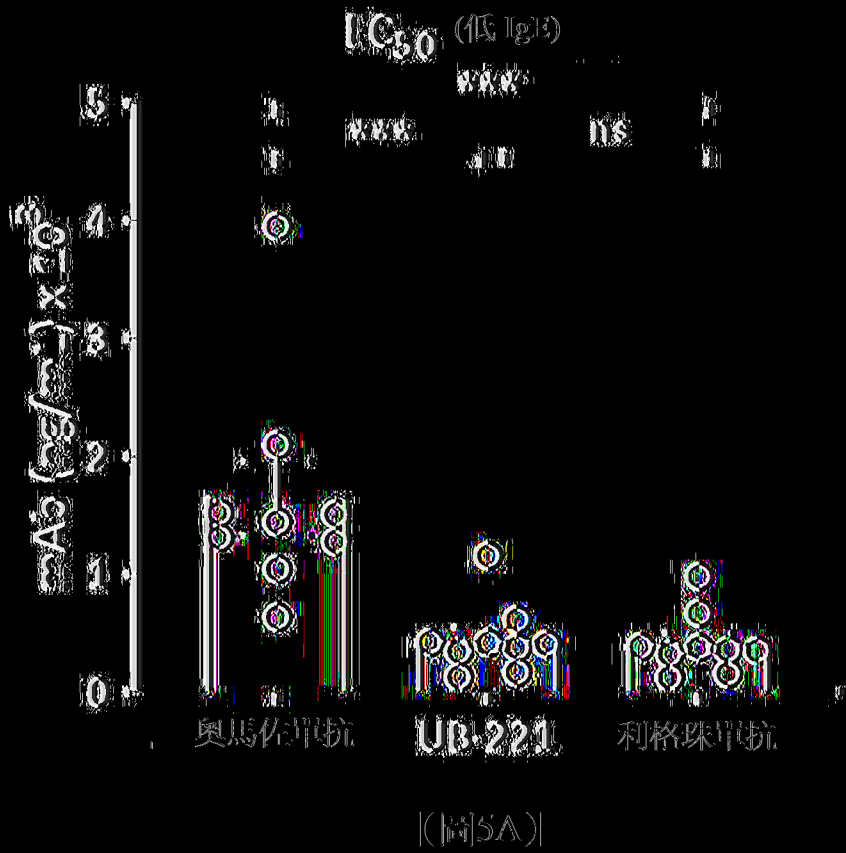
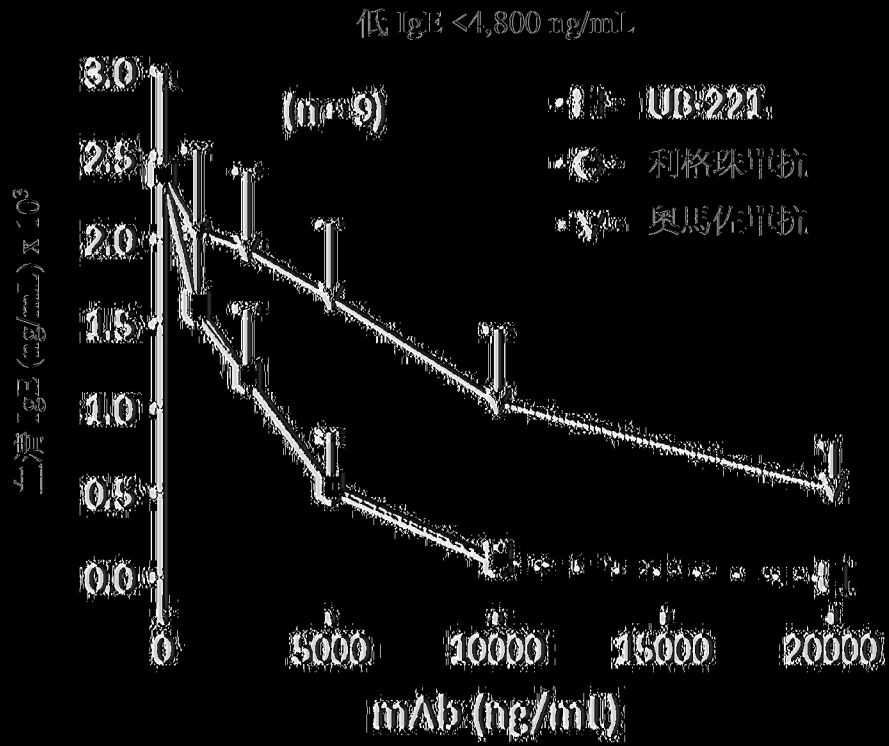
(圖2)

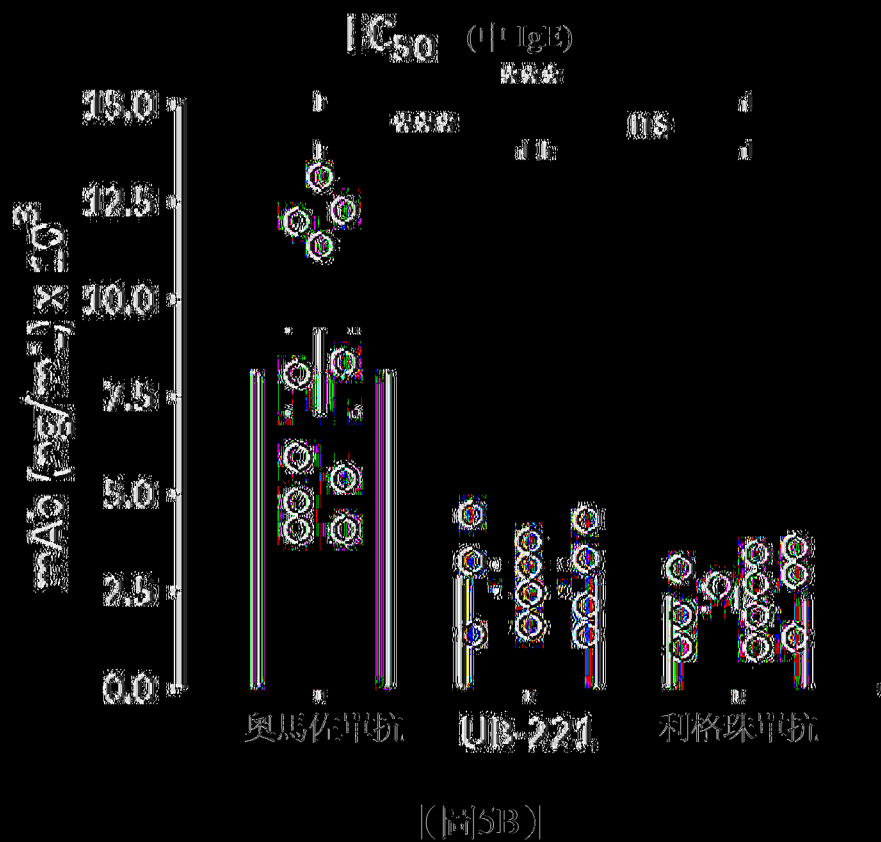
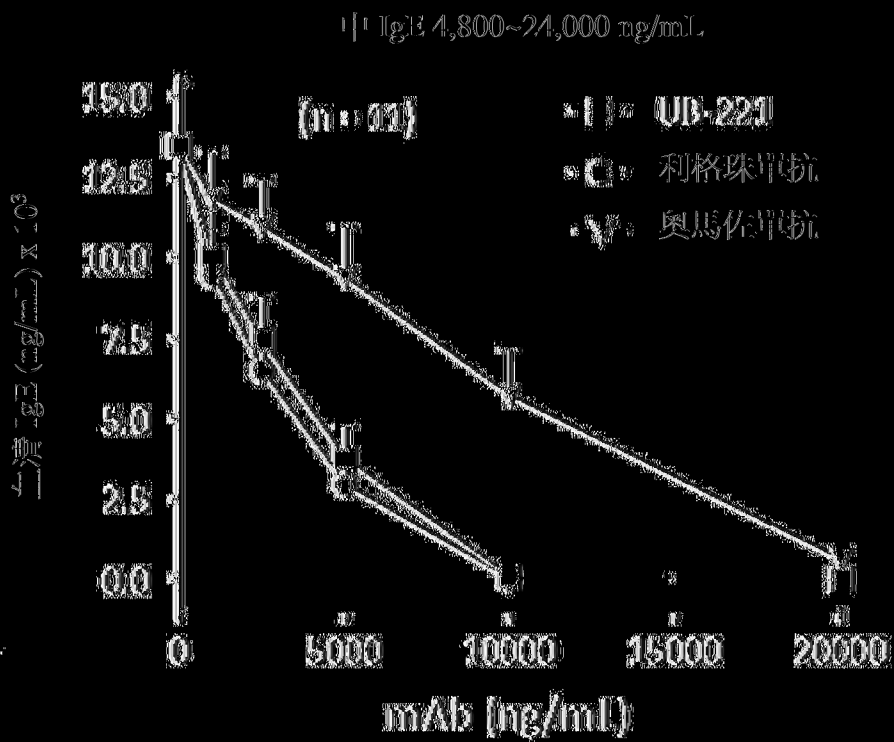


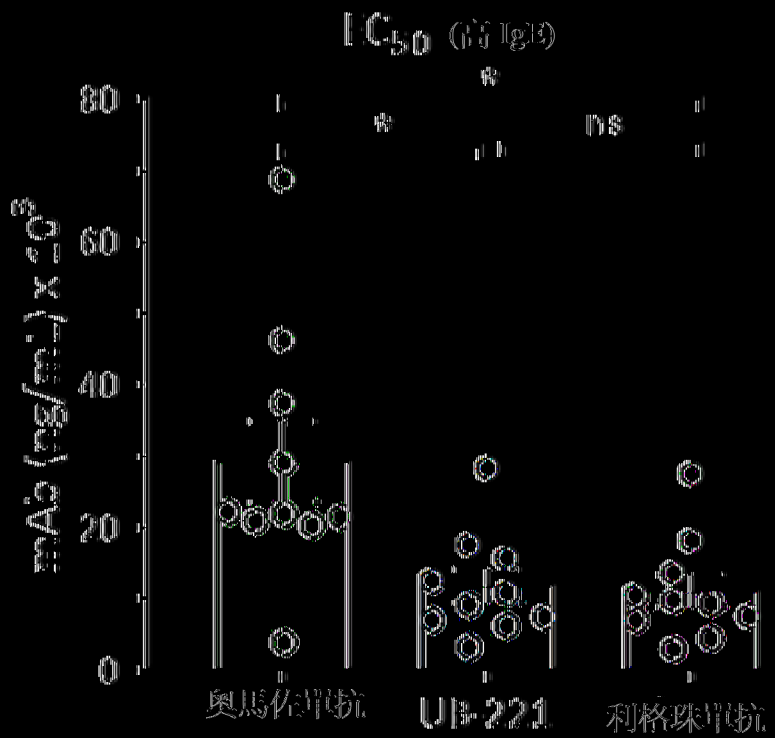
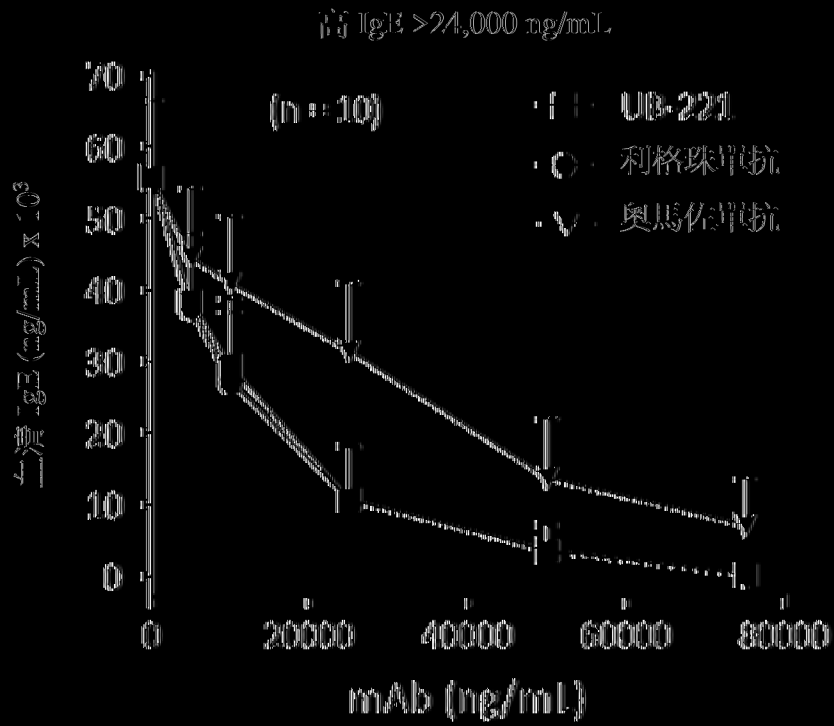
(圖3)



(圖4)

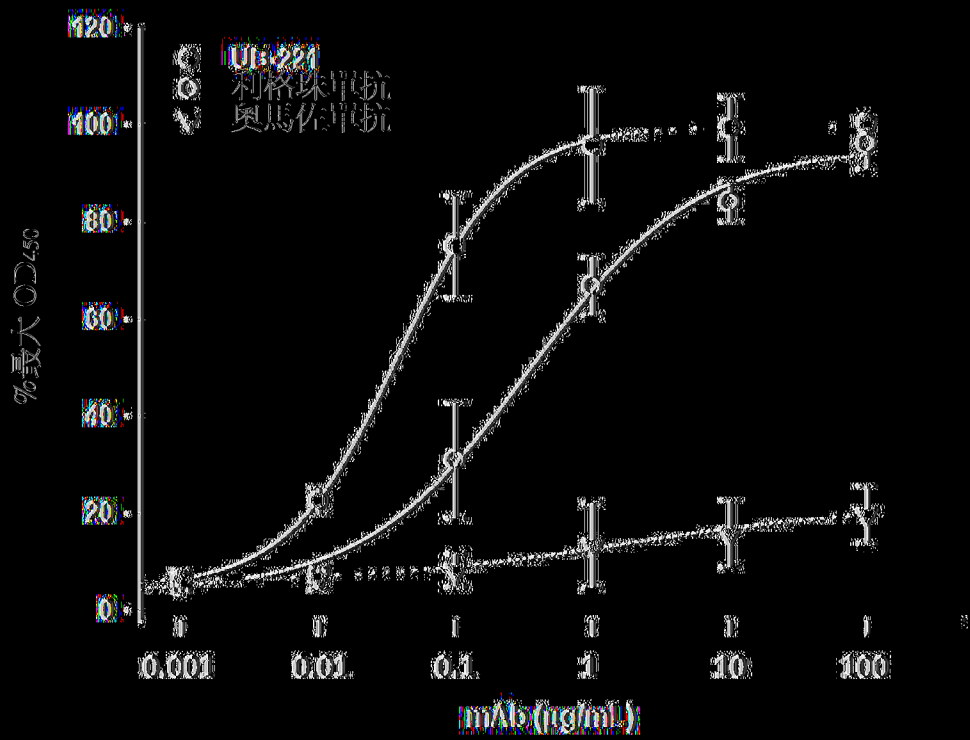




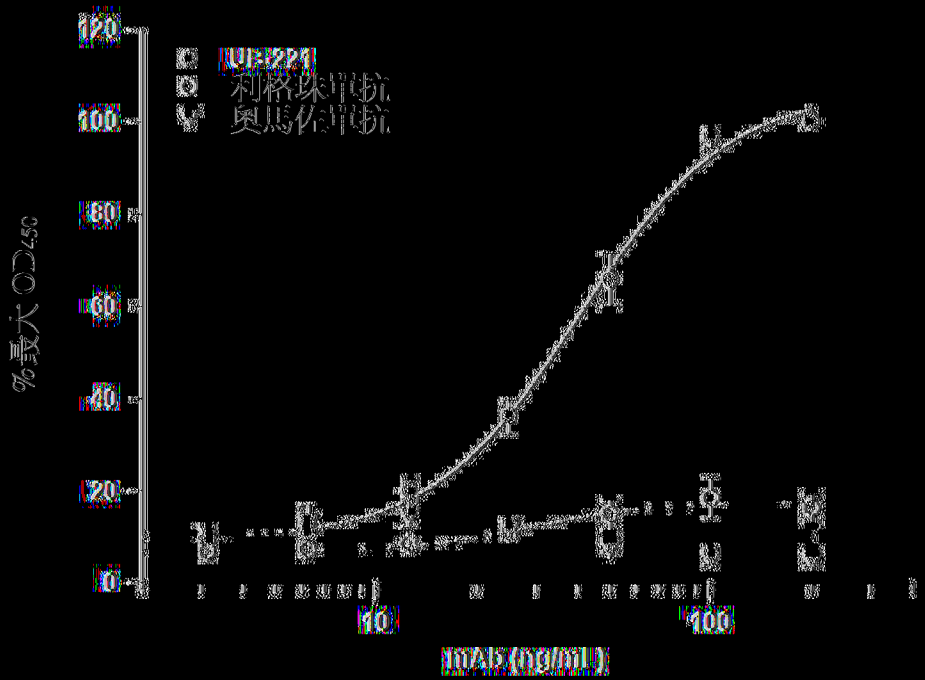


(圖5C)

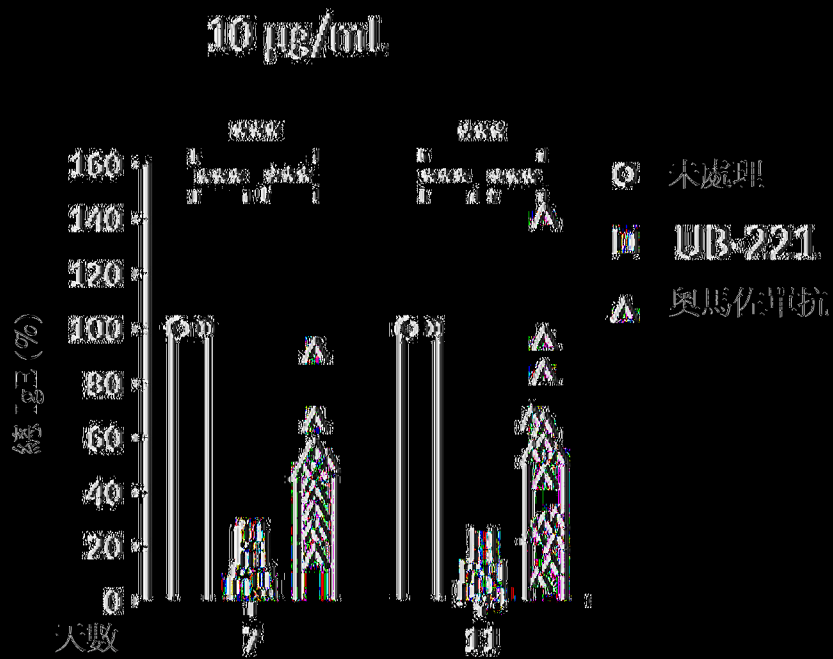
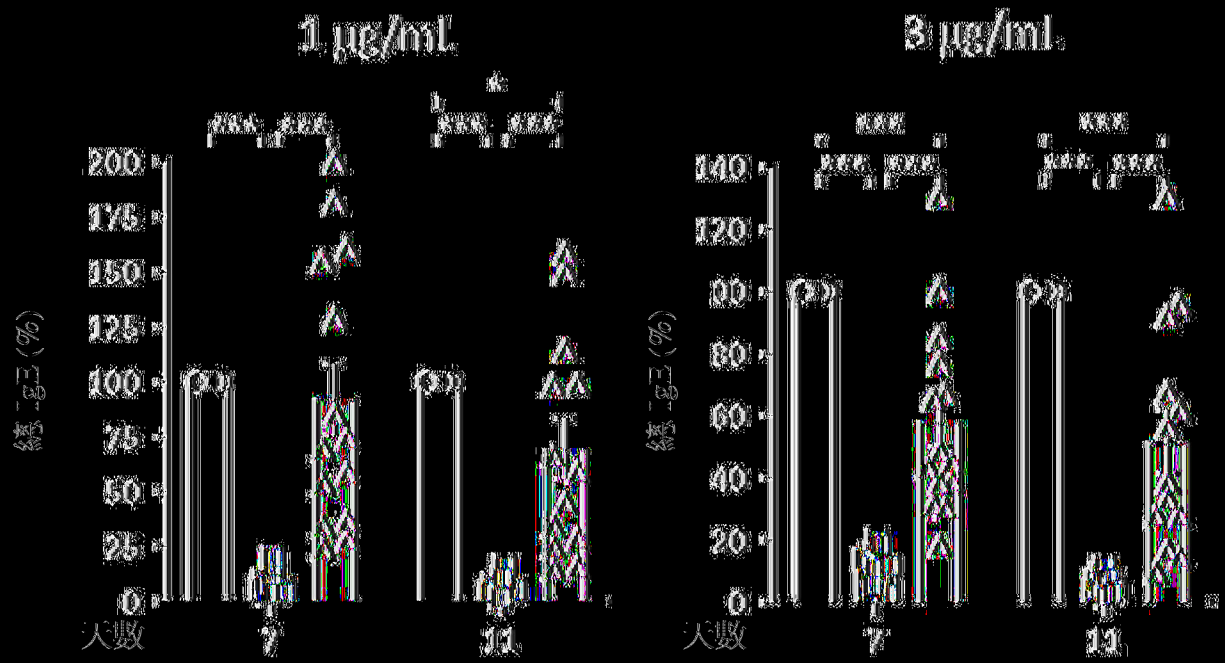
mAb 結合至 CD23 結合之 IgE (ELISA)



IgE:mAb 複合物結合至 CD23 (ELISA)

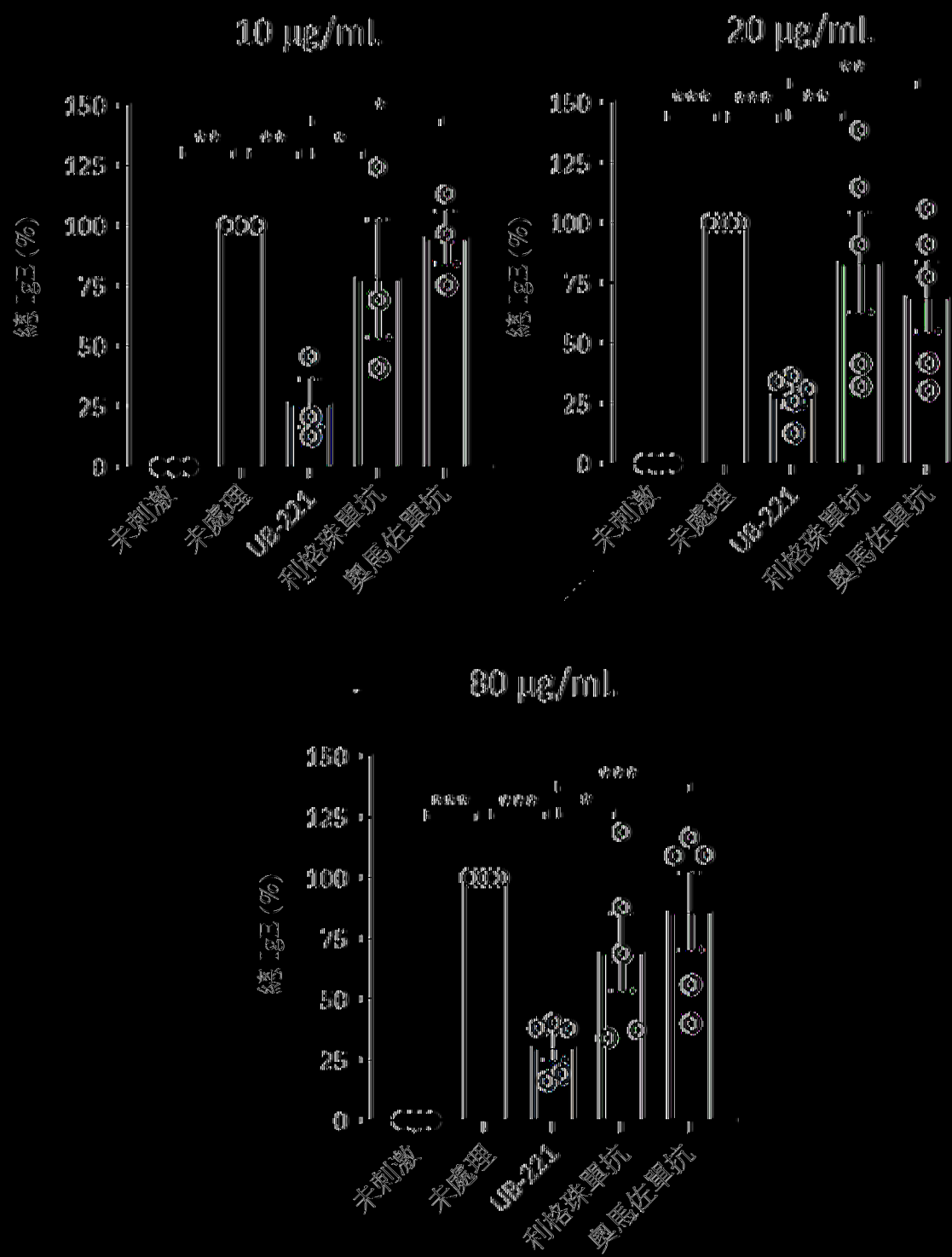


(圖6)

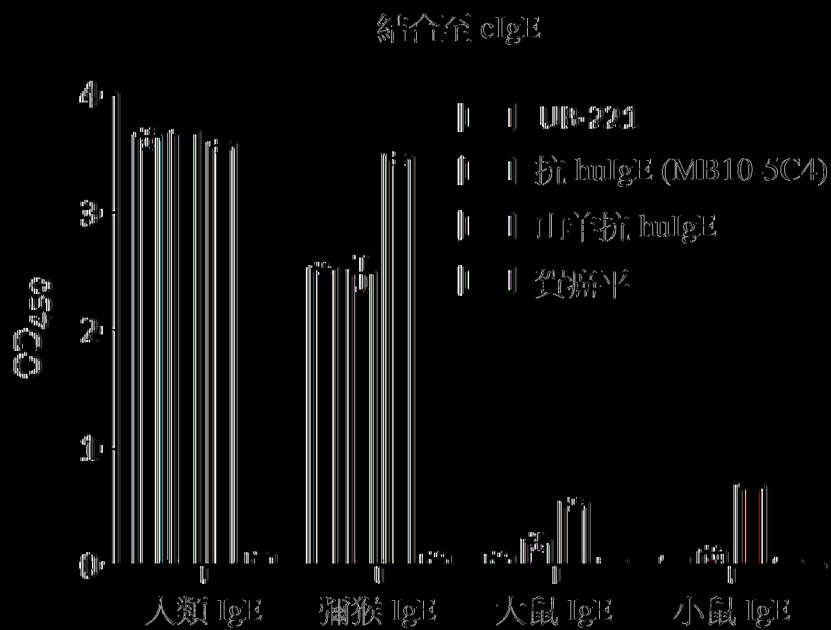


- 未處理
- ▨ UB-221
- △ 奧馬佐單抗

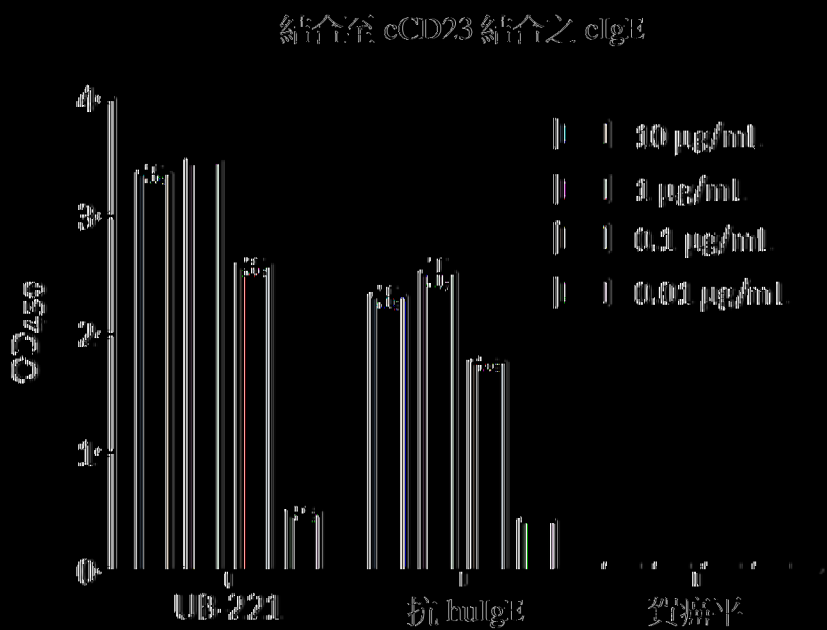
(同/A)



(圖 13)

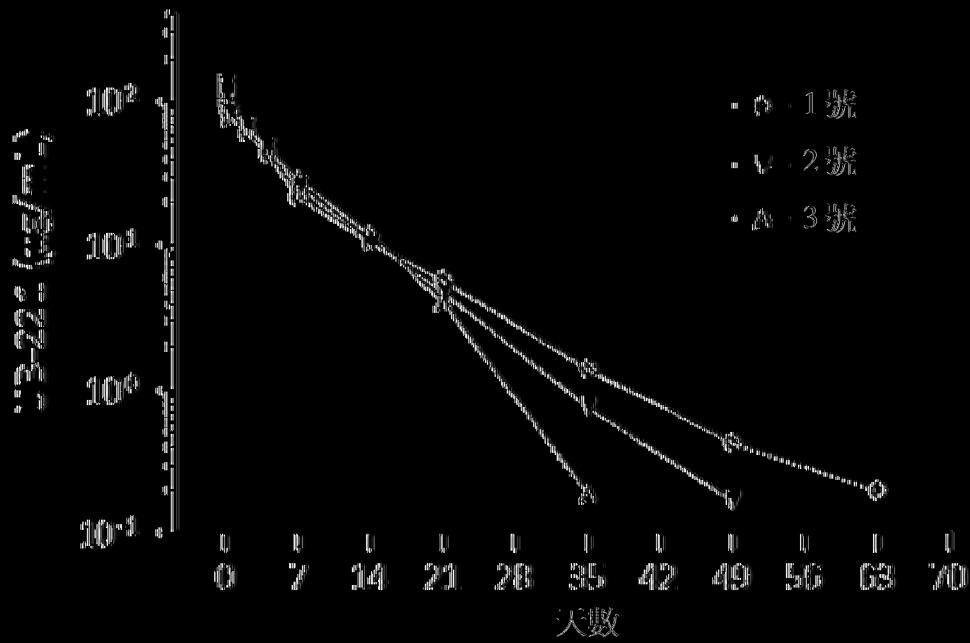


[(圖)8A]



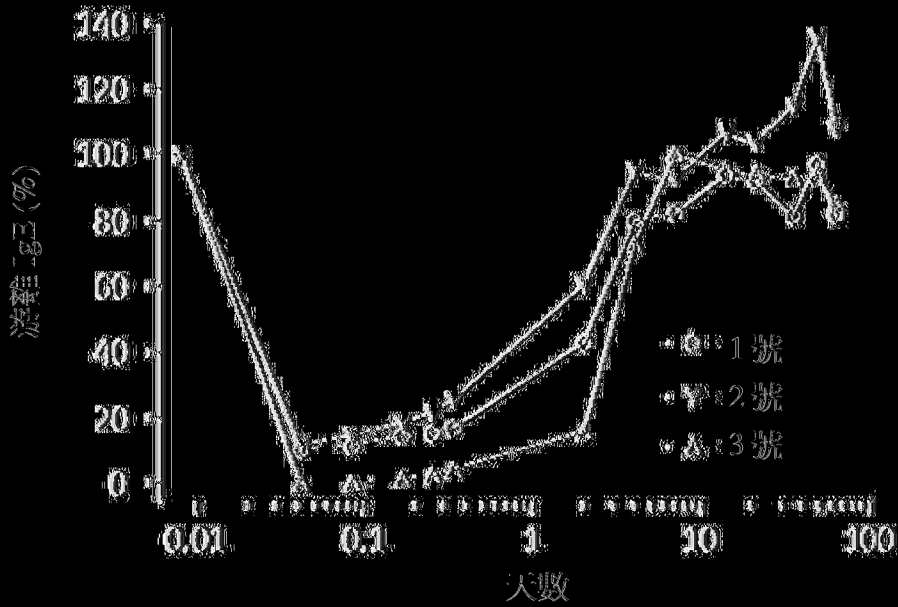
[(圖)8B]

在 IV 5 mg/kg 劑量後之 PK



(圖8C)

在 IV 5 mg/kg 劑量後之游離 cIgE



(圖8D)

群	劑量 (mg/kg)	患者(n)
1	0.2	3
2	0.6	3
3	2	3
4	6	3
5	10	3

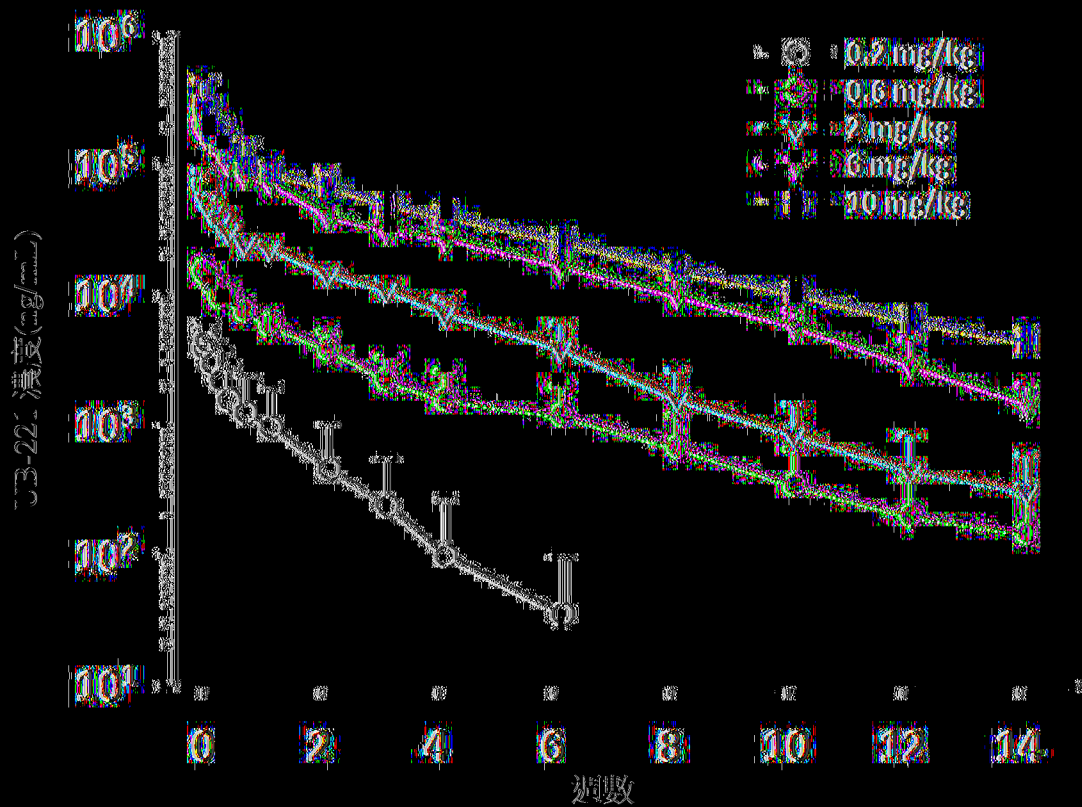
UB 221 單 IV 劑量 (mg/kg)

劑量遞增前之第 15 天安全性評估

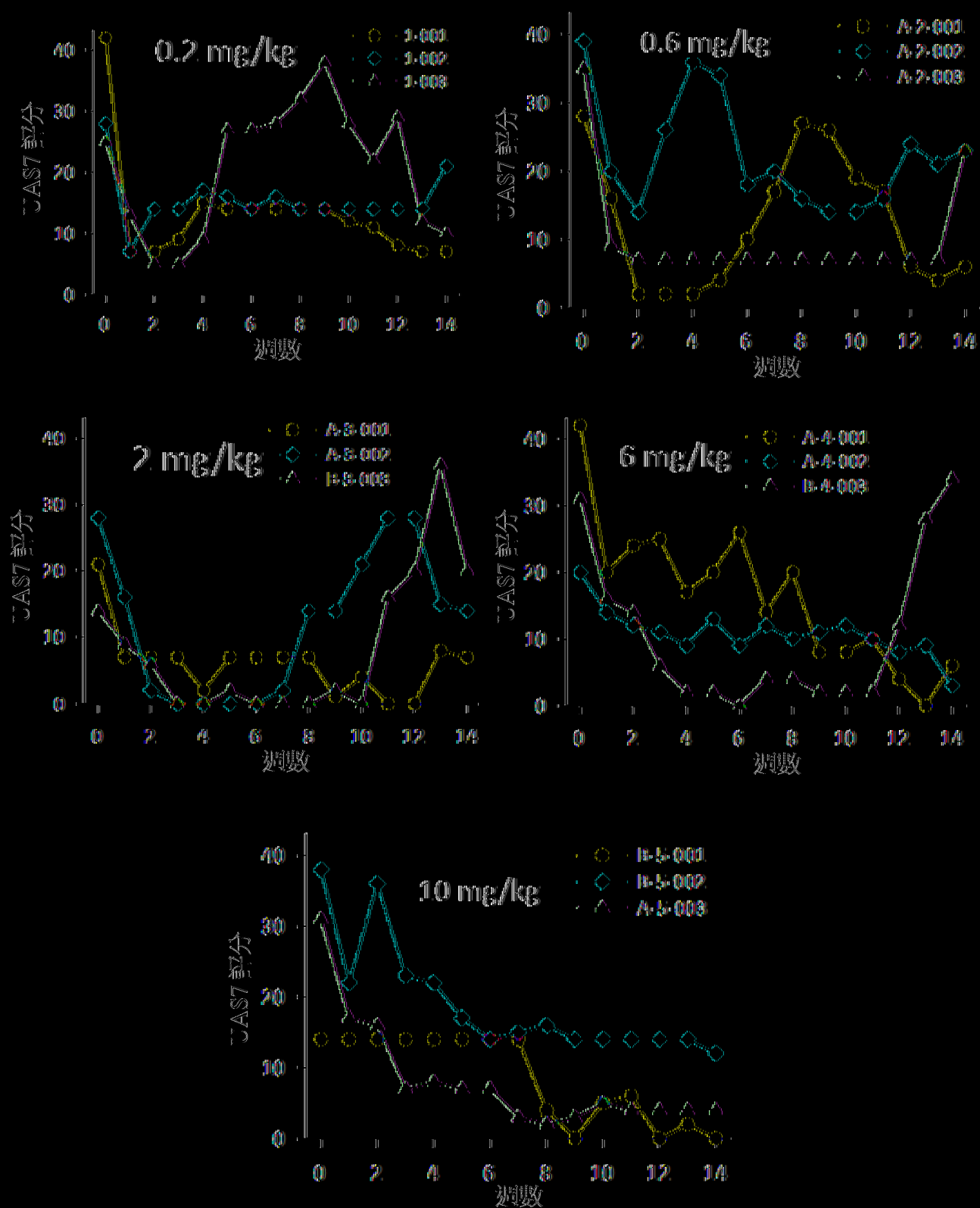
追蹤至第 99 天 (安全性、耐受性、PK、PD)

安全數據審查

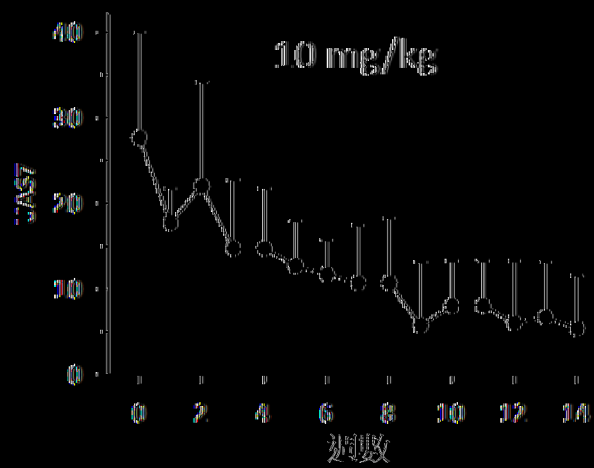
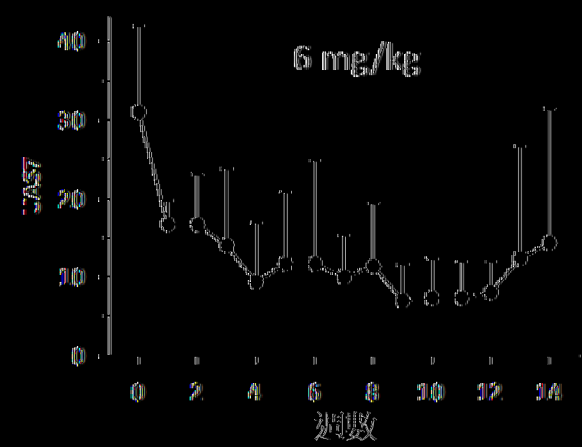
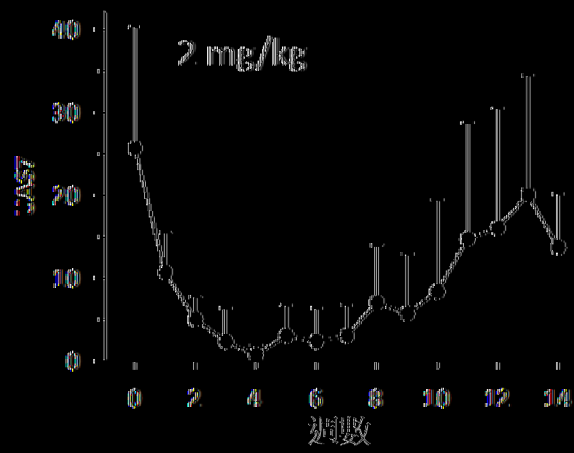
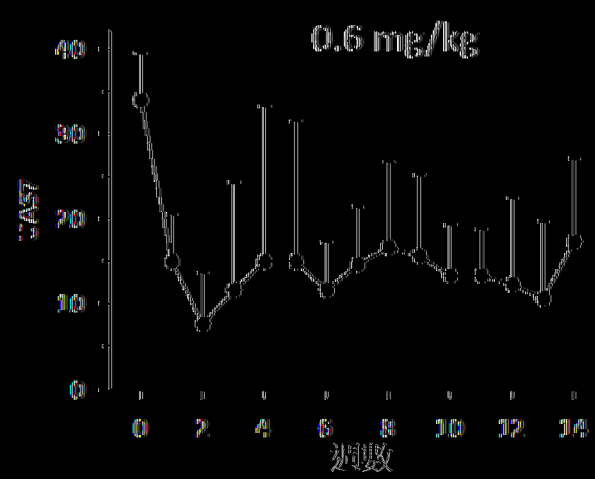
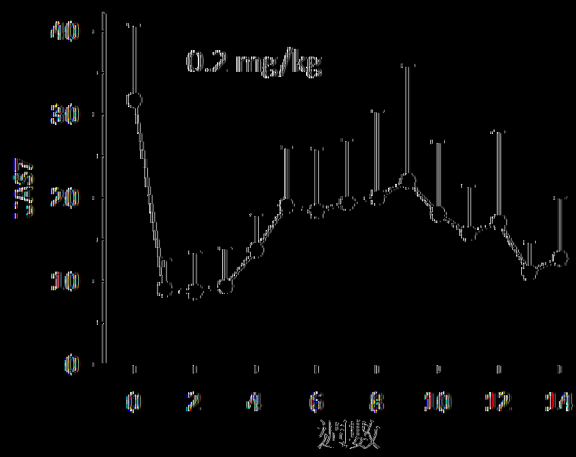
(圖9)



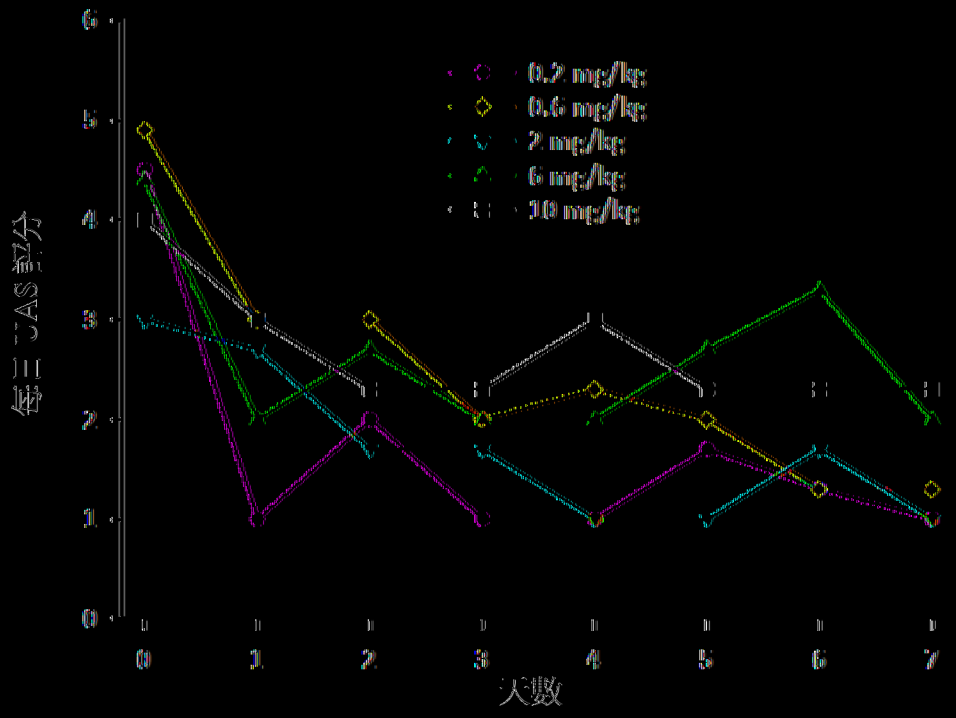
(圖10)



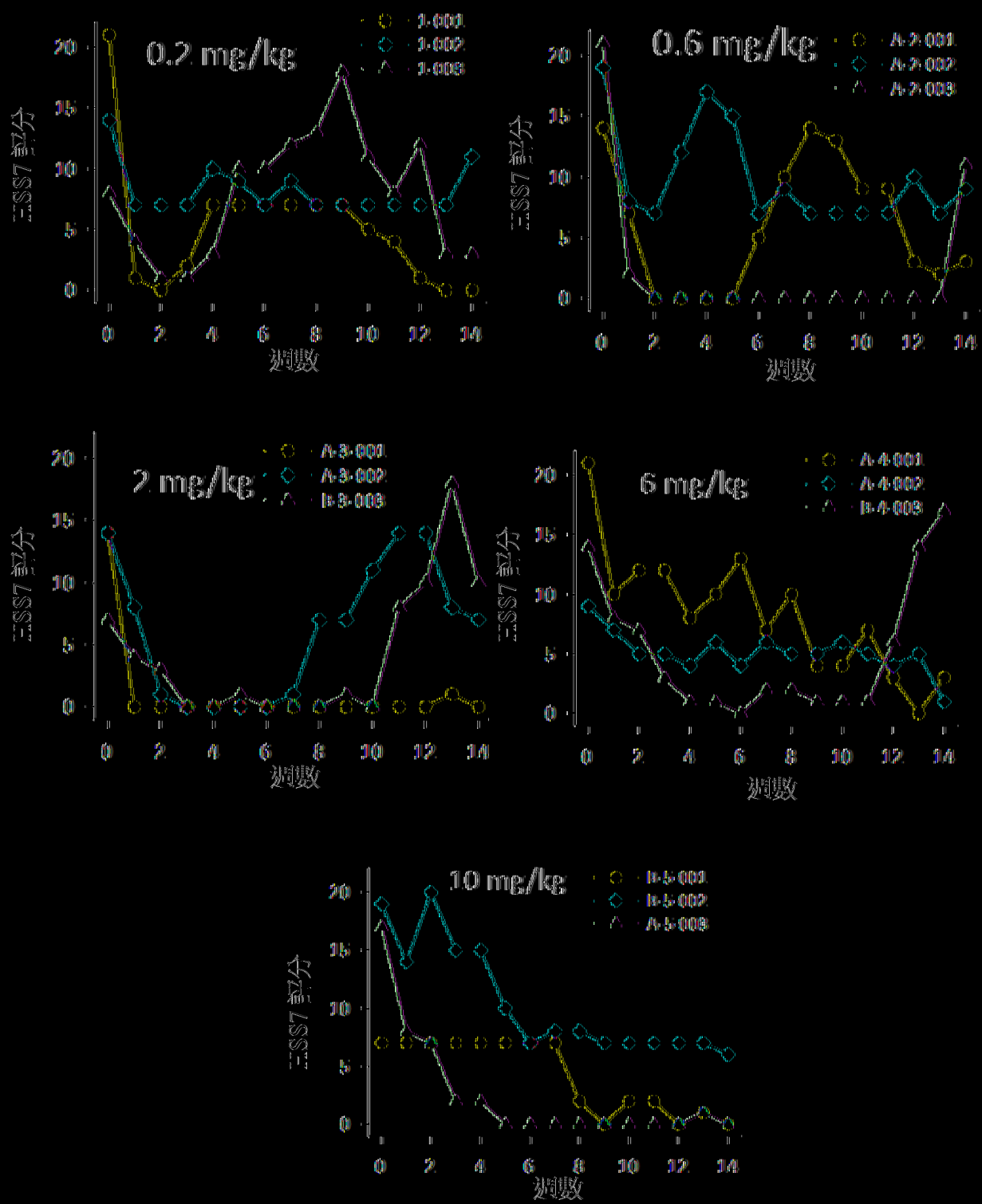
[(同)11A]



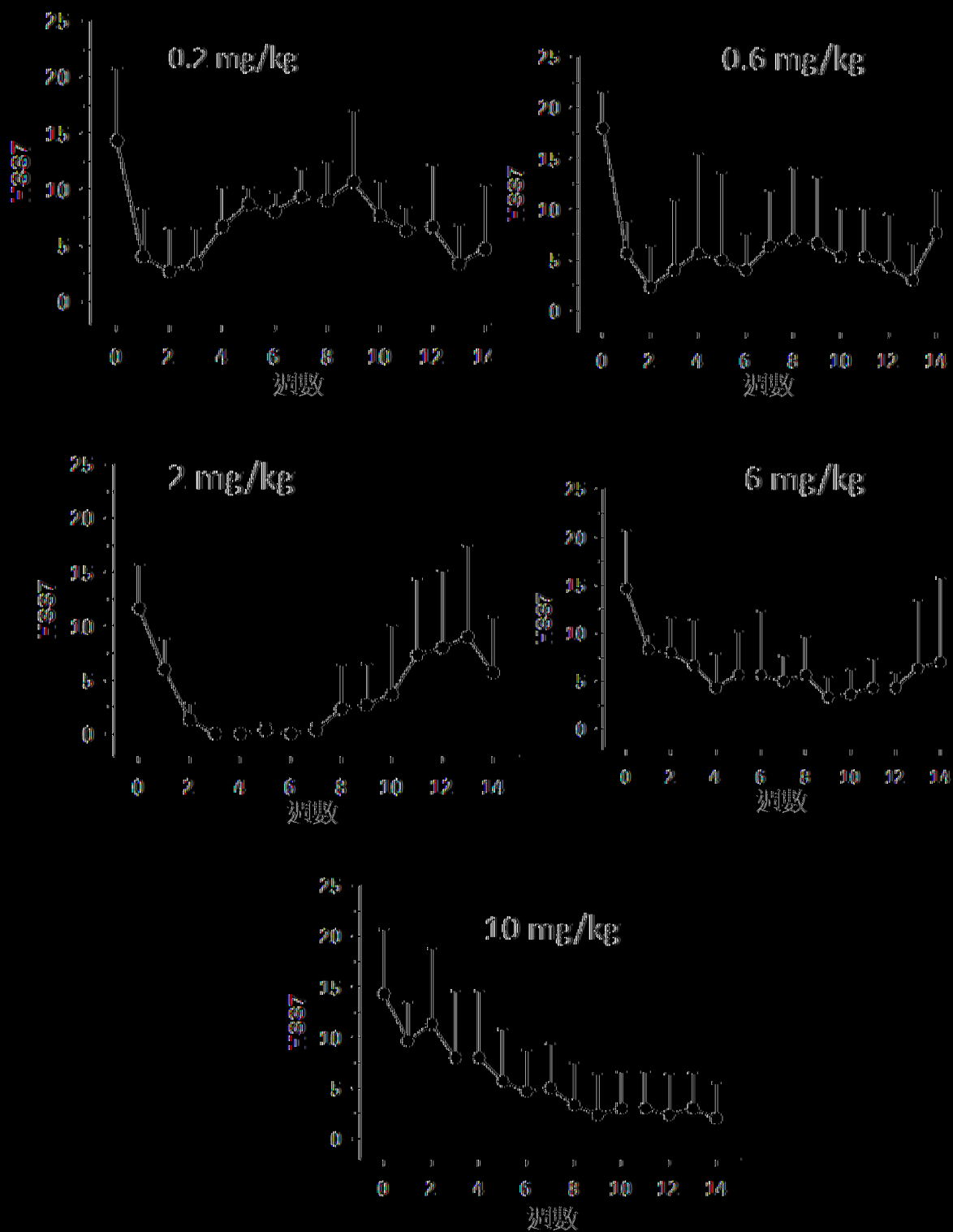
(圖11B)



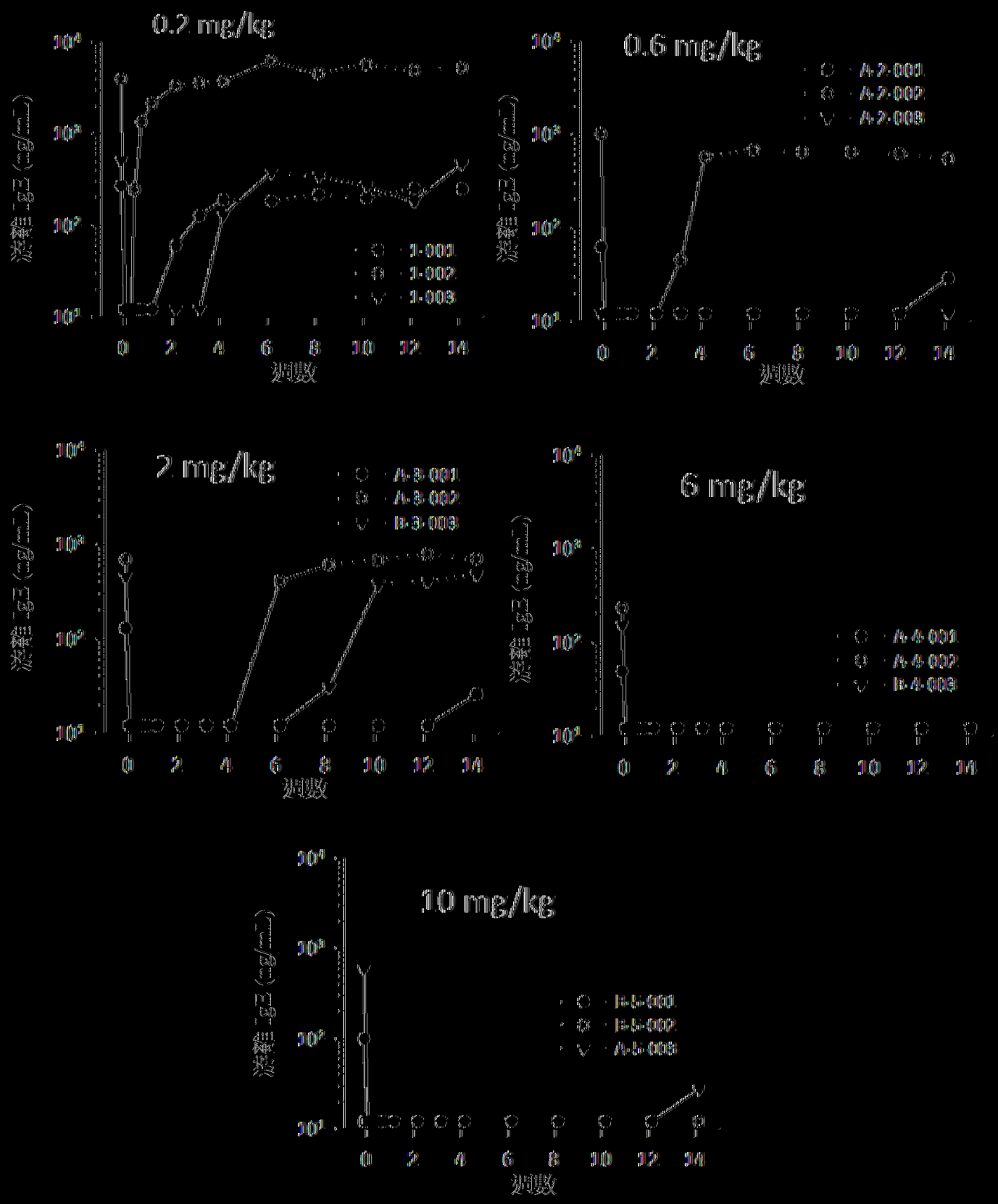
[(圖11C)]



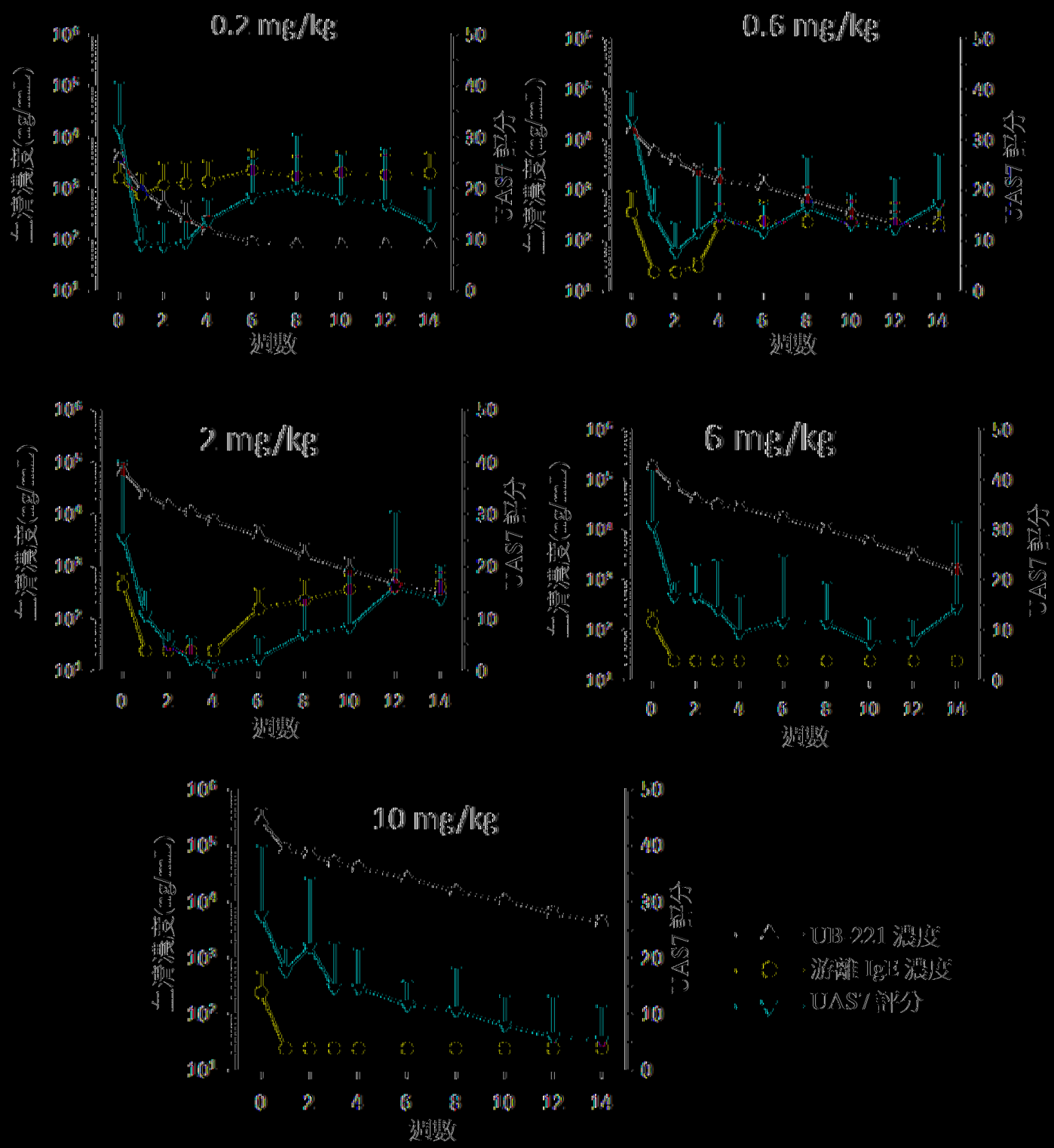
[(圖]12A)



[(圖12B)]



(圖13)



(圖14)

