



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I856945 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：107112622

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30)優先權：2017/04/12 美國

62/484,864

2017/09/01 美國

62/553,477

2017/09/01 美國

62/553,575

(71)申請人：美商安進公司(美國) AMGEN INC. (US)

美國

美商麥迪紐有限責任公司(美國) MEDIMMUNE, LLC (US)

美國

(72)發明人：帕尼斯 珍 R PARNES, JANE R. (US)；格瑞福西斯 珍妮特 GRIFFITHS, JANET (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 1、Gauvreau, Gail M., et al. "Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses." New England Journal of Medicine 370.22 (2014): 2102-2110.

網路文獻 NCT02054130. A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adult Subjects With Inadequately Controlled, Severe Asthma. Submitted Date: January 6, 2017 (v9)

網路文獻 NCT02512900. A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of MEDI9929 (AMG 157) in Adolescents With Mild to Moderate Asthma. Results First Posted: 2017-02-23

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：6 共 172 頁

(54)名稱

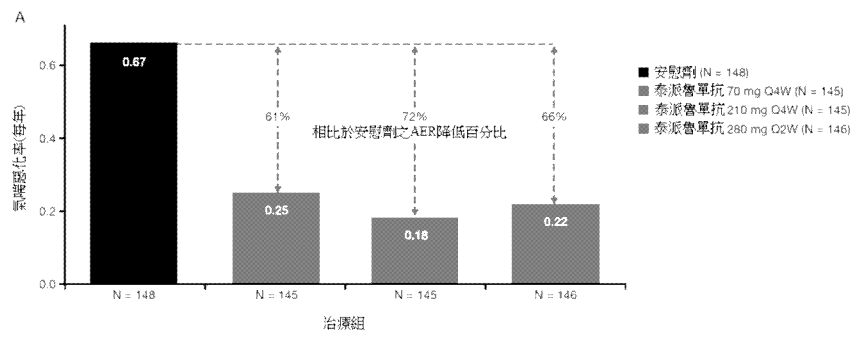
用抗 TSLP 抗體治療氣喘

(57)摘要

本發明大體上係關於使用對胸腺基質淋巴生成素(TSLP)具有特異性之抗體治療氣喘，包括重度氣喘及嗜伊紅性白血球氣喘之方法。

The present disclosure, relates, in general, to methods of treating asthma, including severe asthma and eosinophilic asthma, using an antibody specific for thymic stromal lymphopoietin (TSLP).

指定代表圖：



【圖 1A】



I856945

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用抗TSLP抗體治療氣喘

【英文發明名稱】

TREATMENT OF ASTHMA WITH ANTI-TSLP ANTIBODY

【中文】

本發明大體上係關於使用對胸腺基質淋巴生成素(TSLP)具有特異性之抗體治療氣喘，包括重度氣喘及嗜伊紅性白血球氣喘之方法。

【英文】

The present disclosure, relates, in general, to methods of treating asthma, including severe asthma and eosinophilic asthma, using an antibody specific for thymic stromal lymphopoietin (TSLP).

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用抗TSLP抗體治療氣喘

【英文發明名稱】

TREATMENT OF ASTHMA WITH ANTI-TSLP ANTIBODY

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於使用對胸腺基質淋巴生成素(TSLP)具有特異性之抗體治療氣喘，包括重度氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘及非/低嗜伊紅性白血球氣喘之方法。

【先前技術】

【0002】 據估計氣喘影響全世界3.15億人。¹其中，大約10%至15%患有重度氣喘²，且多達60%患有控制不足之疾病。³此等患者處於生活品質嚴重受損及復發性嚴重惡化之風險下。包括吸入型皮質類固醇(ICS)與長效 β -2促效劑(LABA)組合之氣喘療法無法充分控制疾病，尤其在患有重度疾病之患者中。^{2,4,5}對氣喘治療之不均一反應可能部分與氣道炎症模式及對皮質類固醇之抗性的差異有關。^{2,5,6}抑制特定分子標靶，包括免疫球蛋白E (IgE)、介白素-4、介白素-5、介白素-13及其相應受體之替代治療已顯示有益於最佳ICS/LABA療法未能完全控制之一些氣喘患者。⁷⁻¹⁸

【0003】 胸腺基質淋巴生成素(TSLP)為一種上皮細胞衍生之細胞介素，係對環境及促炎性刺激起反應而產生，其引起多種炎性細胞及下游路徑之活化。^{19,20}TSLP在氣喘患者之氣道中有所增加且與Th2細胞介素及趨化介素表現²¹及疾病嚴重度有關。^{22,23}雖然TSLP對Th2免疫性之調節很重要，但其亦可能在其他炎症路徑中起關鍵作用，因此與多種氣喘表型有

關。

【0004】 泰派魯單抗(Tezepelumab)為一種結合於TSLP之人類免疫球蛋白G2 (IgG2)單株抗體(mAb)，其防止TSLP與TSLP受體複合物相互作用。在輕度異位性氣喘患者中之概念驗證研究證明，泰派魯單抗抑制早期及晚期氣喘反應且在吸入性過敏原激發後壓製Th2發炎之生物標誌物。²⁴

【0005】 本發明描述一種關於泰派魯單抗在中等至高劑量之ICS/LABA控制疾病不足之患者中的隨機化之安慰劑對照之劑量變化試驗。

【發明內容】

【0006】 本文所述之抗TSLP抗體解決其他藥物治療無法控制中度至重度氣喘之氣喘患者中未滿足之需求。舉例而言，抗體療法可改善嗜伊紅性白血球(EOS)患者之氣喘且可更強大地減輕高EOS患者中之惡化。

【0007】 本發明提供一種用於治療個體之氣喘的方法，其包括以每2週之時間間隔以70 mg至280 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；及b. 重鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，及iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之

TSLP多肽。

【0008】亦涵蓋一種用於治療個體之氣喘的方法，其包括以每兩週之時間間隔以70 mg至280 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；或c. (a)之輕鏈可變域及(b)之重鏈可變域，其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【0009】在多個實施例中，抗體或抗體變異體每4週投與。

【0010】在多個實施例中，抗體或抗體變異體每2週或每4週以70 mg之劑量、以210 mg之劑量或280 mg之劑量投與。

【0011】本發明亦提供一種用於治療個體之氣喘的方法，其包括以每4週之時間間隔以210 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序

列；及b. 重鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，及iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【0012】 本發明進一步提供一種用於治療個體之氣喘的方法，其包括以每4週之時間間隔以210 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；或c. (a)之輕鏈可變域及(b)之重鏈可變域，其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【0013】 在多個實施例中，抗TSLP抗體變異體在人類中具有與泰派魯單抗(tezepelumab)基本上相似之pK特徵。

【0014】 在多個實施例中，抗體或抗體變異體投與至少4個月、6個月、9個月、1年或更長時間的時期。

【0015】 在多個實施例中，抗TSLP抗體或其抗體變異體為二價且

係選自由以下組成之群：人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、單株抗體、重組抗體、抗原結合抗體片段、單鏈抗體、單體抗體、雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、Fab片段、IgG1抗體、IgG2抗體、IgG3抗體及IgG4抗體。

【0016】 在一個實施例中，抗TSLP抗體變異體係選自由以下組成之群：雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、Fab片段、單域抗體、scFv，其中劑量經調整，使得該等結合位點相對於給與二價抗體的結合位點等莫耳。

【0017】 在多個實施例中，抗體為IgG2抗體。

【0018】 在一個實施例中，抗體或抗體變異體為人類抗體。

【0019】 在多個實施例中，抗體為泰派魯單抗。在多個實施例中，泰派魯單抗為具有分別在SEQ ID NO：105及106中所示之全長重鏈及輕鏈胺基酸序列的IgG2抗體。

【0020】 在多個實施例中，抗體或抗體變異體進一步包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0021】 在多個實施例中，氣喘為重度氣喘。進一步涵蓋氣喘為嗜伊紅性白血球或非嗜伊紅性白血球氣喘，視情況氣喘為低嗜伊紅性白血球氣喘。

【0022】 本文中呈現之資料證明抗TSLP抗體顯著地影響氣喘炎症之兩種重要標誌物：血液嗜伊紅性白血球計數及呼出氣一氧化氮分數。資料展示抗TSLP抗體降低兩種炎性標誌物之水準，降低氣喘惡化率，不管氣喘表型(嗜伊紅性白血球(過敏性及非過敏性)及非嗜伊紅性白血球/低嗜伊紅性白血球氣喘)如何均改善肺功能，且阻斷氣喘中之至少兩個重要炎

性路徑。因此，抗TSLP抗體能夠治療具有任一氣喘表型之患者：嗜伊紅性白血球(過敏性及非過敏性)或非嗜伊紅性白血球/低嗜伊紅性白血球。因此，本文提供一種治療患有低嗜伊紅性白血球氣喘之患者的方法，其包括投與如本文所述之抗TSLP抗體。亦涵蓋一種治療患有特徵為低Th2概況之氣喘之個體的方法，其包括投與抗TSLP抗體。在多個實施例中，抗體為泰派魯單抗或所屬領域中描述之另一抗TSLP抗體。實施方式中進一步描述例示性抗體。

【0023】 在多個實施例中，個體為成年人。在多個實施例中，個體為兒童或青少年。

【0024】 預期抗TSLP抗體或抗體變異體之投與減少個體之血液、痰液、枝氣管肺泡液或肺中的嗜伊紅性白血球。

【0025】 進一步預期投與抗TSLP抗體或抗體變異體將個體中之細胞計數自Th2高群體變成Th2低群體。

【0026】 在多個實施例中，投與抗TSLP抗體或抗體變異體改善個體中選自由以下組成之群的一或多個氣喘量度：用力呼氣量(FEV)、FEV₁可逆性、用力肺活量(FVC)、FeNO、氣喘控制問卷-6分數及AQLQ(S)+12分數。

【0027】 在一個實施例中，如藉由氣喘症狀日記所量測，投與改善氣喘之一或多種症狀。

【0028】 進一步提供一種用於治療個體之氣喘的方法，其包括以每2週之時間間隔以70 mg至280 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基

酸序列的輕鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；及b. 重鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，及iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽，其中該抗體為IgG2抗體。

【0029】 在多個實施例中，IgG2抗體每2週或每4週投與。

【0030】 在多個實施例中，IgG2抗體每2週或每4週以70 mg、210 mg或280 mg之劑量投與。

【0031】 亦提供一種用於降低個體中之氣喘惡化頻率的方法，其包括以每2週之時間間隔以70 mg至280 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；及b. 重鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，及iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，其中該抗原結合蛋白特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【0032】 進一步預期一種用於降低個體中之氣喘惡化頻率的方法，其包括以每2週之時間間隔以70 mg至280 mg之劑量投與治療有效量之抗

TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；或c. (a)之輕鏈可變區及(b)之重鏈可變域。

【0033】 涵蓋以上提及之劑量及抗體及抗體變異體類型適用於本文中涵蓋之各方法。

【0034】 在多個實施例中，抗體或抗體變異體進一步包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0035】 在多個實施例中，其中與未接受抗TSLP抗體之個體相比，投與延遲達到氣喘惡化之時間。

【0036】 在多個實施例中，投與降低該個體中共同投與之療法的頻率或程度。視情況，該共同投與之療法為吸入型皮質類固醇(ICS)、長效 β 2促效劑(LABA)、白三烯受體拮抗劑(LTRA)、長效抗毒蕈鹼藥(LAMA)、色甘酸鈉(cromone)、短效 β 2促效劑(SABA)及茶鹼或口服皮質類固醇。

【0037】 在多個實施例中，投與消除對皮質類固醇療法之需要。

【0038】 在多個實施例中，投與為皮下或靜脈內。

【0039】 本文亦提供一種治療慢性阻塞性肺病(COPD)之方法，其包括以每2週之時間間隔以70 mg至280 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；及b. 重鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，及iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，其中該抗原結合蛋白特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【0040】 本文亦提供一種治療個體之慢性阻塞性肺病(COPD)之方法，其包括以每2週之時間間隔以70 mg至280 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；或c. (a)之輕鏈可變區及(b)之重鏈可變域。

【0041】 本文亦提供一種用於降低個體中之ACQ-6分數的方法，其包括以每2週之時間間隔以70 mg至280 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；及b. 重鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，及iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，其中該抗原結合蛋白特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【0042】 進一步提供一種用於降低個體中之ACQ-6分數的方法，其包括以每2週之時間間隔以70 mg至280 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含：a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；或c. (a)之輕鏈可變區及(b)之重鏈可變域。

【0043】 本文提供一種用於降低具有低嗜伊紅性白血球概況之個體中之ACQ-6分數的方法，其包括投與治療有效量之抗TSLP或抗體變異體，其中該抗體或抗體變異體結合於TSLP會抑制TSLP活性。亦提供一種用於降低具有Th2低概況之個體中之ACQ-6分數的方法，其包括投與治療有效量之抗TSLP或抗體變異體，其中該抗體或抗體變異體結合於TSLP會抑制TSLP活性。

【0044】 亦涵蓋一種用於治療個體之氣喘，包括重度氣喘、嗜伊紅性白血球或非嗜伊紅性白血球氣喘及低嗜伊紅性白血球氣喘的方法，其包括投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體或抗體變異體結合於TSLP會抑制TSLP活性。

【0045】 在多個實施例中，個體在治療開始時嗜伊紅性白血球計數小於250個細胞/ μl 。

【0046】 亦提供一種用於治療具有Th2低概況之個體之氣喘的方法，其包括投與治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體，其中該抗體或抗體變異體結合於TSLP會抑制TSLP活性。

【0047】 在多個實施例中，個體在診斷時具有IgE小於或等於100 IU/ml之Th2概況或小於140個細胞/ μL 之嗜伊紅性白血球計數。

【0048】 在多個實施例中，抗體為泰派魯單抗或所屬領域中，例如表A中描述之另一抗TSLP抗體。實施方式中進一步描述例示性抗體。

【圖式簡單說明】

【0049】

圖1A-1D展示不同劑量之抗體治療在氣喘症狀之多種量度中的作用。圖1A，氣喘惡化率；圖1B，枝氣管擴張劑後FEV1自基線之變化；圖

1C，ACQ-6自基線之變化；圖1D，AQLQ分數自基線之變化。

圖2A-2B展示抗體治療在接受糖皮質激素之患者中的作用。圖2A：正方形內之線表示中位數，菱形符號表示平均數，箱表示第25至第75百分位數且須線表示範圍(最高值及最低值)。圖2B：基線吸入型糖皮質激素劑量(氟替卡松(fluticasone)同等物)之直方圖。

圖3展示在意向治療群體中至第52週首次氣喘惡化之時間的卡普蘭-梅耶曲線(Kaplan-Meier Curve)。*P值為標稱的且無多重調整。CI，置信區間；NA，不適用；Q2W：每2週；Q4W：每4週。

圖4A-4B展示在意向治療群體中隨著時間推移外周血嗜伊紅性白血球(細胞/ μ l) (圖4A)及總IgE (IU/ml) (圖4B)自基線之變化。誤差條代表標準誤差。IgE，免疫球蛋白E；Q2W，每2週；Q4W，每4週。

圖5展示經治療之個體中呼出氣一氧化氮分數(FENO)自基線之變化。CI條指示標準誤差。分析中包括之FENO值代表至多3個量測值之平均值，最小10%再現性。若不存在至少2個具有10%再現性之值，則利用第一次量測值。CI，置信區間。

圖6A-6B展示根據第52週之基線生物標誌物狀態(圖6A)及呼出氣一氧化氮分數(FENO)自基線之變化(圖6B)的年氣喘惡化率。圖6A中，展示與安慰劑組比較，小於0.05之標稱雙側P值。24 ppb之臨床上有意義之截止值用於FeNO亞群分析。關於2型輔助T (Th2)細胞之高狀態定義為IgE水準超過100 IU/ml及血液嗜伊紅性白血球計數為140個細胞/ μ l或更多；低Th2狀態定義為IgE水準為100 IU/ml或更少或血液嗜伊紅性白血球計數小於140個細胞/ μ l。

【實施方式】

表1A描述個體入選及排除標準。

表1B描述意向治療群體中之基線人口統計及臨床特徵。

表2展示年氣喘惡化率之降低，及 <250 個細胞/ μl 及 ≥ 250 個細胞/ μl 之嗜伊紅性白血球亞群中FEV₁、ACQ及AQLQ自基線之變化。

表3展示意向治療群體中ACQ-6 (第50週)及AQLQ(S)+12 (第48週)自基線之變化。

表4展示患者亞群中年氣喘惡化率降低及FEV₁ (第52週)、ACQ-6 (第50週)及AQLQ(S)+12 (第48週)自基線之變化：Th2狀態、血清骨膜蛋白。

表5展示患者亞群中年氣喘惡化率降低及FEV₁ (第52週)、ACQ-6 (第50週)及AQLQ(S)+12 (第48週)自基線之變化：FENO、過敏狀態、當前BD後可逆性。

表6展示在意向治療群體中在第52週BD後FEV₁及BD前後用力肺活量自基線之變化。

表7展示在意向治療群體中年重度氣喘惡化率、首次氣喘惡化/重度氣喘惡化之時間及在第52週具有一或多次氣喘惡化之患者的比例。

表8為至第52週，根據血液嗜伊紅性白血球計數 <400 個細胞/ μl 對比 ≥ 400 個細胞/ μl 分層的年氣喘惡化率降低的事後分析。

表9展示根據服用中等或高劑量吸入型糖皮質激素之患者及根據至第52週服用維持口服糖皮質激素之患者分層的年氣喘惡化率降低。

表10展示至第52週根據先前氣喘惡化次數及根據吸菸史*分層的年氣喘惡化率降低。

表11展示在第52週Medimmune ASMA分數自基線之變化。

表12展示所治療之群體中所有治療中發生之嚴重不良事件。

相關申請案之交叉引用

【0050】 本申請案主張2017年4月12日申請之美國臨時專利申請案第62/484,864號、2017年9月1日申請之美國臨時專利申請案第62/553,477號及2017年9月1日申請之美國臨時專利申請案第62/553,575號的優先權益，該等臨時專利申請案以引用之方式整體併入本文中。

【0051】 抗TSLP抗體之使用解決其他藥物治療無法控制中度至重度氣喘之氣喘患者中未滿足之需求。舉例而言，抗TSLP抗體泰派魯單抗可減少嗜伊紅性白血球(EOS)低及EOS高之患者中的惡化。進一步預期用泰派魯單抗治療可消除每日疾病活動性且使更多患者不用類固醇或減少使用類固醇治療氣喘之必要。

定義

【0052】 除非另有說明，否則用於本申請案中，包括說明書及申請專利範圍中之以下術語具有以下給出之定義。

【0053】 除非上下文另外清楚規定，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用，不定冠詞「一種(a/an)」及定冠詞「該」包括複數個以及單數指示物。

【0054】 除非另外定義，否則本文中所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域之一般技術人員通常所瞭解的含義相同的含義。以下參考文獻為技術人員提供關於本發明中所用之許多術語的通用定義，包括(但不限於)：Singleton等人，**DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY** (第2版1994)；**THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY** (Walker編輯，

1988)；THE GLOSSARY OF GENETICS, 第5版, R. Rieger等人 (編輯), Springer Verlag (1991)；以及Hale及Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY (1991)。

【0055】術語「約」或「大約」意謂如由所屬領域之一般技術人員所確定之特定值的可接受誤差，其部分地取決於值量測或測定之方式。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂1個、2個、3個或4個標準偏差內。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂給定值或範圍之30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%內。每當術語「約」或「大約」在一系列兩個或更多個數值中之第一數值前面時，應瞭解術語「約」或「大約」適用於該系列中之每個數值。

【0056】如本文所用之術語「氣喘」係指過敏性氣喘、非過敏性氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘及非嗜伊紅性白血球氣喘。

【0057】如本文所用之術語「過敏性氣喘」係指由一或多種吸入性過敏原引發之氣喘。此類患者對引發氣喘反應之一或多種過敏原具有陽性的IgE螢光酶免疫分析(FEIA)水準。

【0058】通常，大部分過敏性氣喘與Th2型炎症有關。

【0059】術語「非過敏性氣喘」係指在診斷時具有低嗜伊紅性白血球、低Th2或低IgE之患者。在IgE螢光酶免疫分析(FEIA)中，患有「非過敏性氣喘」之患者對包括地區特異性過敏原之一組過敏原的反應呈陰性。除低IgE之外，彼等患者經常在診斷時具有低嗜伊紅性白血球計數或無嗜伊紅性白血球計數及低Th2計數。

【0060】如本文所用之術語「重度氣喘」係指需要高強度治療(例如

GINA步驟4及步驟5)來維持良好控制或儘管進行高強度治療但仍未實現良好控制之氣喘(GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012年12月)。

【0061】如本文所用之術語「嗜伊紅性白血球氣喘」係指具有 ≥ 250 個細胞/ μl 之篩選血液嗜伊紅性白血球計數之氣喘患者。「低嗜伊紅性白血球」氣喘係指每 μl 血液或血清小於250個細胞之氣喘患者。

【0062】如本文所用之術語「Th2型炎症」係指具有 ≥ 140 個細胞/ μL 之篩選血液嗜伊紅性白血球計數及 $> 100 \text{ IU/mL}$ 之篩選總血清IgE水準的個體(Corren等人, N Engl J Med. 22;365(12):1088-98, 2011)。「Th2高」氣喘群體或概況係指IgE $> 100 \text{ IU/mL}$ 且血液嗜伊紅性白血球計數 ≥ 140 個細胞/ μL 之個體。「Th2低」氣喘群體係指IgE $< 100 \text{ IU/mL}$ 且血液嗜伊紅性白血球計數 ≤ 140 個細胞/ μL 之個體。

【0063】如本文所用之「高FeNO」(呼出氣一氧化氮分數)係指基線FeNO量測值大於或等於來自研究中之所有隨機化個體的中位數。高FeNO係指24或更高的FeNO水準。

【0064】如本文所用之術語「高血清骨膜蛋白水準」係指患者之基線血清骨膜蛋白水準大於或等於來自研究中之所有隨機化個體的中位數。已顯示骨膜蛋白與過敏性炎症之某些態樣相關，包括嗜伊紅性白血球募集、氣道重塑及顯現Th2表型(Li等人, Respir Res. 16(1):57, 2015)。

【0065】如本文所用之術語「當前枝氣管擴張劑(BD)後1秒用力呼氣量(FEV₁)可逆性」係指FEV₁之BD後變化 $\geq 12\%$ 及 $\geq 200 \text{ mL}$ 。

【0066】如本文所用之術語「氣喘惡化」係指引起以下任一者之氣喘惡化：使用全身性皮質類固醇至少3天；單一可儲存注射劑量之皮質類

固醇視為等於3天過程之全身性皮質類固醇；對於接受維持OCS之個體，維持劑量臨時加倍至少3天方為合格；由氣喘引起之急診，需要全身性皮質類固醇(根據上述)；由氣喘引起之住院治療。亦研究與氣喘惡化有關之其他量度以確定作用。此等量度包括與氣喘惡化(亦即重度氣喘惡化)相關之住院治療、首次氣喘惡化之時間及具有一或多次氣喘惡化/重度氣喘惡化之個體的比例。

【0067】 術語「氣喘惡化」係指經由ePRO裝置，可與個體相關(個體驅動)或者與氣喘每日日記警報相關(日記驅動)的新或增加的症狀及/或徵象(檢查或肺功能)。氣喘惡化閾值包括：與基線相比(導入期最後7天)，連續3天中至少2天早高峰流速下降 $\geq 30\%$ ，及/或與前一週之平均使用相比，連續3天中至少2天拯救藥物治療增加 $\geq 50\%$ (最少增加2次或更多次吹吸，或一種新的或另外的霧化 $\beta 2$ 促效劑)，及/或連續3晚中至少2晚，由氣喘引起夜醒，需要使用拯救藥物治療，及/或總氣喘症狀分數(白天[晚間評估]及夜間[早晨評估]之和)增加超過篩選/導入期平均值(篩選/導入期最後10天)至少2個單位，或連續3天中至少2天最高可能分數(每日分數6)。

【0068】 如本文所用之術語「細胞介素」係指由細胞釋放之一或多種小(5-20 kD)蛋白質，其對細胞之間的相互作用及通信或對諸如免疫細胞增殖及分化之細胞行為具有特定作用。免疫系統中細胞介素之功能包括促進循環白血球及淋巴細胞流入免疫碰撞位點；刺激B細胞、T細胞、外周血單核細胞(PBMC)及其他免疫細胞之發育及增殖；及提供抗微生物活性。例示性免疫細胞介素包括但不限於IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL17A、IL-17F、IL-18、IL-21、IL-22、干擾素(包括IFN α 、 β 及 γ)、腫瘤壞死因子(包括

TNF α 、 β)、轉型生長因子(包括TGF α 、 β)、粒細胞群落刺激因子(GCSF)、粒細胞巨噬細胞群落刺激因子(GMCSF)及胸腺基質淋巴生成素(TSLP)。

【0069】「輔助性T細胞(Th) 1細胞介素」或「Th1特異性細胞介素」係指由Th1 T細胞表現(細胞內及/或分泌)之細胞介素，且包括IFN-g、TNF-a及IL-12。「Th2細胞介素」或「Th2特異性細胞介素」係指由Th2 T細胞表現(細胞內及/或分泌)之細胞介素，包括IL-4、IL-5、IL-13及IL-10。「Th17細胞介素」或「Th17特異性細胞介素」係指由Th17 T細胞表現(細胞內及/或分泌)之細胞介素，包括IL-17A、IL-17F、IL-22及IL-21。除本文中所列出之Th17細胞介素之外，Th17細胞之某些群體亦表現IFN-g及/或IL-2。多功能CTL細胞介素包括IFN-g、TNF-a、IL-2及IL-17。

【0070】術語「特異性地結合」為「抗原特異性的」、「對抗原具有特異性」、「選擇性結合劑」、「特異性結合劑」、「抗原標靶」或與抗原「免疫反應」係指抗體或多肽以比相似序列之其他抗原更大的親和力結合標靶抗原。本文中預期該劑特異性地結合可用於鑑別免疫細胞類型之標靶蛋白，例如表面抗原(例如T細胞受體、CD3)、細胞介素(例如TSLP、IL-4、IL-5、IL-13、IL-17、IFN-g、TNF-a)及其類似物。在多個實施例中，抗體特異性地結合標靶抗原，但可與密切相關之物種的同源物反應，例如抗體可為人類蛋白且亦結合密切相關之靈長類動物蛋白質。

【0071】術語「抗體」或「免疫球蛋白」係指由各包括可變區及恆定區之兩條重鏈及兩條輕鏈組成之四聚體醣蛋白。「重鏈」及「輕鏈」係指基本上全長之標準免疫球蛋白之輕鏈及重鏈(參見例如Immunobiology,

第5版(Janeway及Travers等人編輯, 2001)。抗原結合部分可藉由重組DNA技術或藉由完整抗體之酶促或化學裂解產生。術語「抗體」包括單株抗體、多株抗體、嵌合抗體、人類抗體及人類化抗體。抗體變異體包括抗體片段及變為標準四聚體抗體之結構的類抗體蛋白。通常抗體變異體包括變為恆定區之V區, 或可替代地, 視情況以非標準方式添加V區至恆定區。實例包括多特異性抗體(例如具有額外V區之雙特異性抗體)、可結合抗原之抗體片段(例如Fab'、F' (ab)₂、Fv、單鏈抗體、雙鏈抗體)、包含前述之雙互補位及重組肽, 只要其展現所需生物活性即可。

【0072】 抗體片段包括抗體之抗原結合部分, 尤其包括Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、域抗體(dAb)、互補決定區(CDR)片段、CDR移植抗體、單鏈抗體(scFv)、單鏈抗體片段、嵌合抗體、雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、微型抗體、線性抗體; 螯合重組抗體、三鏈抗體或雙鏈抗體、細胞內抗體、奈米抗體、小模塊免疫藥物(SMIP)、抗原結合域免疫球蛋白融合蛋白、單域抗體(包括駱駝化抗體)、含VHH抗體或其變異體或衍生物, 以及含有免疫球蛋白之足夠賦予抗原特異性結合於多肽之至少一部分, 諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR序列的多肽, 只要抗體保留所需生物活性即可。

【0073】 「價數」係指靶向抗原決定基之各抗體或抗體片段上的抗原結合位點數目。典型全長IgG分子或F(ab)₂為「二價」, 因為其具有兩個相同的標靶結合位點。「單價」抗體片段, 諸如F(ab)'或scFc, 具有單個抗原結合位點。三價或四價抗原結合蛋白亦可工程改造成多價。

【0074】 術語「單株抗體」係指自基本上均質之抗體群體獲得之抗體, 亦即構成該群體之個別抗體除可少量存在之天然存在之可能突變外均

一致。

【0075】術語「抑制TSLP活性」包括抑制以下任一或多者：TSLP結合於其受體；在TSLP存在下表現TSLPR之細胞增殖、活化或分化；在極化分析中在TSLP存在下Th2細胞介素產生之抑制；在TSLP存在下樹突狀細胞活化或成熟；及在TSLP存在下肥大細胞細胞介素釋放。參見例如美國專利7982016 B2第6欄及實例8及US 2012/0020988 A1實例7-10。

【0076】術語「樣品」或「生物樣品」係指自個體獲得以用於本發明之方法中的樣品，且包括尿、全血、血漿、血清、唾液、痰液、組織切片、腦脊髓液、有活體外刺激之外周血單核細胞、無活體外刺激之外周血單核細胞、有活體外刺激之腸淋巴組織、無活體外刺激之腸淋巴組織、腸灌洗液、枝氣管肺泡灌洗液、鼻灌洗液及誘導之痰液。

【0077】術語「治療(treat、treating及treatment)」係指與本文所述之炎性病徵有關之事件、疾病或病狀的臨床症狀、表現或進展暫時或永久、部分或完全地消除、減少、壓製或改善。如相關領域中所認識到，用作治療劑之藥物可降低既定疾病病況之嚴重度，但不必消除疾病之每種表現才被認為係有用治療劑。類似地，預防性投與之治療不必完全有效地預防病狀發作才可成為適宜的預防劑。僅僅降低疾病之影響(例如藉由減少其症狀之次數或降低其症狀之嚴重度，或藉由增加另一治療之有效性，或藉由產生另一有益作用)或降低疾病在個體中發生或惡化之可能性即為足夠。本發明之一個實施例係針對一種用於確定治療功效之方法，其包括向患者投與治療劑，該治療劑投與之量及時間足以引起持續好轉，超越反映特定病症之嚴重度的指示劑之基線。

【0078】術語「治療有效量」係指治療劑有效改善或減輕與疾病或

病症有關之症狀或病徵的量。

氣喘

【0079】 氣喘係氣道之一種慢性炎性病症。據估計美國每年氣喘佔110萬門診病人就診、160萬急診、444,000住院治療，(Defrances等人，2008)可獲自：<http://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr005.pdf>，且3,500例死亡。在敏感個體中，氣喘炎症引起喘鳴、氣促、胸悶及咳嗽之復發性事件。認為哮喘之病因為多因素的，受遺傳環境機制^{1,2}與環境過敏原(一種重要起因)影響。大部分病例在一個人變得對過敏原超敏感時出現(特異反應性)。^{2,3}特異反應性之特徵在於Th2細胞增加以及Th2細胞介素表現及IgE產生。認為美國大約1000萬患者患有過敏症誘發之氣喘。儘管具有可利用之治療選擇，但氣喘仍然為主要健康問題。在世界範圍內，當前氣喘影響大約3億人；至2020年，預計氣喘影響4億人(Partridge, Eur Resp Rev. 16:67-72, 2007)。

【0080】 特異反應性氣喘患者吸入過敏原誘發一些氣喘表現，包括可逆的氣流阻塞、氣道高反應性及嗜伊紅性白血球及嗜鹼性細胞氣道炎症。過敏原吸入激發已成為許多物種中氣喘之主要模型(Bates等人，Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 297(3):L401-10, 2009；Diamant 等人，J Allergy Clin Immunol. 132(5):1045-1055, 2013)。

【0081】 已鑑別出難以用類固醇治療來治療之不同氣喘亞型。嗜伊紅性白血球為特有地由Th2型CD4+ T細胞介導之過敏性氣喘中的重要炎症細胞。在重度氣喘中嗜中性細胞氣道炎症與皮質類固醇治療有關且可由Th1或Th17型T細胞介導(Mishra等人，Dis. Model. Mech. 6:877-888, 2013)。

【0082】 診斷及評估氣喘之量度包括以下：

使用標準化單次呼吸之呼出氣一氧化氮分數(FeNO)(美國胸科學會(American Thoracic Society)；ATS, Am J Respir Crit Care Med. 171(8):912-30, 2005)測試評估之氣道炎症。舉例而言，個體經由NIOX MINO®氣道炎症監測器吸入至肺總量，接著以50 mL/sec呼出10秒(藉由視覺及聽覺提示輔助)。

【0083】 根據ATS/歐洲呼吸協會(European Respiratory Society，ERS)指南進行肺活量測定法(Miller等人，Eur Respir J. 26(1):153-61, 2005)。舉例而言，在各肺活量測定期進行多次用力呼氣嘗試(至少3次，但至多8次)，且記錄滿足ATS/ERS可接受性及可重現性標準之2次最佳嘗試。最佳嘗試將基於最高FEV₁。2次最佳嘗試之最大FEV₁將用於分析。將使用適當參考值記錄絕對量測值(FEV₁及FVC)與預測標準值百分比。不管進行最高FVC之嘗試如何(即使該嘗試未產生最高FEV₁)，亦報導最高FVC。

【0084】 在個體進行BD前肺活量測定法之後評估枝氣管擴張劑後(BD後)肺活量測試。使用SABA，諸如舒喘寧(albuterol) (90 µg計量之劑量)或沙丁胺醇(salbutamol) (100 µg計量之劑量)或同等物，利用隔離裝置，誘發最大枝氣管擴張，最多進行總共8次吹吸(Sorkness等人，J Appl Physiol. 104(2):394-403, 2008)。在4次、6次或8次吹吸之後獲得的最高BD前及BD後FEV₁用於測定可逆性及進行分析。可逆性算法如下：

$$\text{可逆性}\% = (\text{BD後FEV}_1 - \text{BD前FEV}_1) \times 100 / \text{BD前FEV}_1$$

自第2次就診之早晨(第-4週)至第64週，使用峰流速儀，在早晨醒來時及晚上就寢前，每日進行呼吸峰流速(PEFR)之家庭峰流速測試兩次。

可能時，在最後一次給與SABA拯救藥物治療之後至少6小時，應進行步行肺功能量測。

【0085】 氣喘每日日記包括以下每日評估：氣喘症狀；拯救藥物治療之吸入；夜間由於氣喘而醒來，需要使用拯救藥物治療；氣喘相關之活動限制、氣喘相關之應力及背景藥物治療順應性。每天早上及晚上完成氣喘每日日記。ePRO裝置中存在觸發器，用於警報個體氣喘惡化之徵象。

【0086】 氣喘控制問卷(ACQ) 6為評估氣喘症狀(亦即夜間醒來、醒來症狀、活動限制、呼吸淺短、喘鳴)及每日使用拯救枝氣管擴張劑及FEV₁之由患者報導之問卷(Juniper等人，1999年10月)。ACQ-6為ACQ之縮短版本，其自初始ACQ分數省略FEV₁量測。問題同等地進行加權處理且分數為0 (完全控制)至6 (嚴重不受控制)。平均ACQ分數為反應平均值。平均分數≤ 0.75指示氣喘控制良好，分數在0.75與≤ 1.5之間指示氣喘得到部分控制，且分數> 1.5指示氣喘不受控制(Juniper等人，Respir Med. 100(4):616-21, 2006)。認為至少0.5之個別變化為臨床上有意義的(Juniper等人，Respir Med. 99(5):553-8, 2005)。

【0087】 標準化氣喘生活品質問卷(AQLQ[S])+12 (AQLQ(S)+12) 為量測氣喘患者所經歷之HRQoL的32項問卷(Juniper等人，Chest. 115(5):1265-70, 1999年5月)。該問卷包含4個獨立領域(症狀、活動限制、情緒功能及環境刺激)。要求個體回憶其在前2週期間之經歷且基於在7 (無損害)至1 (重度損害)範圍內之7點量表，對32個問題中之每個問題評分。總分數計為對所有問題之平均反應。4個個別領域分數(症狀、活動限制、情緒功能及環境刺激)為對各領域中問題之反應的平均值。總分數與個別領域分數之0.5之個別改善已鑑別為最小重要變化，其中分數變化≥

1.5鑑別為大的有意義之變化(Juniper等人，J Clin Epidemiol. 47(1):81-7, 1994)。

TSLP

【0088】 胸腺基質淋巴生成素(TSLP)係一種上皮細胞衍生之細胞介素，其係對促炎性刺激起反應而產生，且主要經由其在樹突狀細胞(Gilliet, J Exp Med. 197:1059-1067, 2003；Soumelis, Nat Immunol. 3:673-680, 2002；Reche, J Immunol. 167:336-343, 2001)、肥大細胞(Allakhverdi, J Exp Med. 204:253-258, 2007)及CD34+祖細胞上之活性驅動過敏性炎性反應。⁹ TSLP經由由介白素(IL)-7受體 α (IL-7R α)鏈及常見 γ 鏈樣受體(TSLPR)組成之雜二聚體受體發信號(Pandey, Nat Immunol. 1:59-64, 2000；Park, J Exp Med. 192:659-669, 2000)。

【0089】 與對照相比，氣喘個體之氣道中人類TSLP mRNA^{10,11}及蛋白質水準¹¹有所增加，且此表現程度與疾病嚴重度相關。¹⁰近來之研究已證明人類TSLP基因座中單核苷酸多態性與預防氣喘、異位性氣喘及氣道過度反應有關，此表明TSLP基因表現之差別調節可影響罹病性。^{1,12,13}此等資料表明靶向TSLP可抑制與氣喘有關之多個生物路徑。

【0090】 TSLP之早期非臨床研究表明在自氣道上皮細胞或基質細胞釋放TSLP之後，其活化肥大細胞、樹突狀細胞及T細胞，從而釋放Th2細胞介素(例如IL-4/13/5)。最近公開之人類資料證明在重度氣喘中在組織TSLP基因與蛋白質表現、Th2基因特徵分數及組織嗜伊紅性白血球之間存在良好相關性。因此，抗TSLP標靶療法可在具有Th2型炎症之氣喘患者中為有效的(Shikotra等人，J Allergy Clin Immunol. 129(1):104-11, 2012)。

【0091】 來自其他研究之資料表明TSLP可經由與Th2無關之路徑，諸如氣道平滑肌與肥大細胞之間的串擾，引起氣道炎症(Allakhverdi等人，J Allergy Clin Immunol. 123(4):958-60, 2009；Shikotra等人，上述)。TSLP亦可促進誘導T細胞分化成產生Th-17-細胞介素之細胞，從而在更重度氣喘中常見到嗜中性細胞炎症增加(Tanaka等人，Clin Exp Allergy. 39(1):89-100, 2009)。此等資料及其他出現之證據表明阻斷TSLP可用於壓製多個生物路徑，包括但不限於涉及Th2細胞介素(IL-4/13/5)之路徑。

抗體

【0092】 預期對TSLP具有特異性之抗體或抗體變異體可用於治療氣喘，包括重度氣喘、嗜伊紅性白血球氣喘、非嗜伊紅性白血球/低嗜伊紅性白血球氣喘及本文所述之其他形式氣喘。

【0093】 諸如結合於標靶抗原，例如TSLP之抗體及抗體變異體或片段的特異性結合劑可用於本發明之方法中。在一個實施例中，特異性結合劑係抗體。抗體可為單株(MAb)；重組；嵌合；人類化，諸如互補決定區(CDR)移植；人類；抗體變異體，包括單鏈；及/或雙特異性；以及其片段；變異體；或衍生物。抗體片段包括抗體的結合於所關注之多肽上之抗原決定基的彼等部分。此類片段之實例包括由全長抗體之酶促裂解產生的Fab及F(ab')片段。其他結合片段包括由重組DNA技術產生之片段，該等技術諸如表現含有編碼抗體可變區之核酸序列的重組質體。

【0094】 單株抗體可經修飾用作治療劑或診斷劑。一個實施例為「嵌合」抗體，其中一部分重鏈(H)及/或輕鏈(L)與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類之抗體中的對應序列一致或同源，而鏈之剩餘部分

與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類之抗體中的對應序列一致或同源。亦包括此類抗體之片段，只要其展現所需生物活性即可。參見美國專利第4,816,567號；Morrison等人., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851-55。

【0095】 在另一實施例中，單株抗體為「人類化」抗體。用於將非人類抗體人類化之方法為所屬領域中所熟知。參見美國專利第5,585,089號及第5,693,762號。一般地，人類化抗體具有一或多個自非人類來源引入其中之胺基酸殘基。可例如使用所屬領域中所述之方法(Jones等人，1986, Nature 321:522-25；Riechmann等人，1998, Nature 332:323-27；Verhoeyen等人，1988, Science 239:1534-36)，藉由用嚙齒類動物互補決定區之至少一部分代替人類抗體之對應區域來進行人類化。

【0096】 本發明亦涵蓋結合TSLP之人類抗體及抗體變異體(包括抗體片段)。使用在缺少內源性免疫球蛋白產生時能夠產生人類抗體譜系之轉殖基因動物(例如小鼠)，藉由用多肽抗原(亦即具有至少6個相鄰胺基酸)進行免疫接種，來產生此類抗體，視情況結合於載劑。參見例如Jakobovits等人，1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:2551-55；Jakobovits等人，1993, Nature 362:255-58；Bruggermann等人，1993, Year in Immuno. 7:33。亦參見PCT申請案第PCT/US96/05928號及第PCT/US93/06926號。額外方法描述於美國專利第5,545,807號、PCT申請案第PCT/US91/245號及第PCT/GB89/01207號以及歐洲專利第546073B1號及第546073A1號中。人類抗體亦可藉由在宿主細胞中表現重組DNA或藉由在如本文所述之雜交瘤細胞中表現來產生。

【0097】 嵌合、CDR移植及人類化抗體及/或抗體變異體通常藉由

重組方法產生。將編碼抗體之核酸引入宿主細胞中且使用本文所述之材料及程序表現。在一較佳實施例中，在諸如CHO細胞之哺乳動物宿主細胞中產生抗體。單株(例如人類)抗體可藉由在宿主細胞中表現重組DNA或藉由在如本文所述之雜交瘤細胞中表現來產生。

【0098】 可用於本發明之方法中的抗體及抗體變異體(包括抗體片段)包含一種包含以下之抗TSLP抗體：a. 輕鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；及

b. 重鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，及iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，其中該抗體或抗體變異體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【0099】 亦涵蓋一種包含以下之抗體或抗體變異體：a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及

b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；或c. (a)之輕鏈可

變域及(b)之重鏈可變域，其中該抗體或抗體變異體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【0100】 泰派魯單抗為一種例示性抗TSLP抗體，其具有：a. i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；及b. 重鏈可變域，其包含：i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，及iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。

【0101】 泰派魯單抗亦包含具有SEQ ID NO:12中所示之由SEQ ID NO:11中所示之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列的輕鏈可變域；及具有SEQ ID NO:10中所示之由SEQ ID NO:9中所示之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列的重鏈可變域。

【0102】 泰派魯單抗為IgG2抗體。包括IgG2鏈的泰派魯單抗之全長重鏈及輕鏈之序列分別在SEQ ID NO：105及106中示出。

【0103】 在多個實施例中，抗TSLP抗體或其抗體變異體為二價且係選自由以下組成之群：人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、單株抗體、重組抗體、抗原結合抗體片段、單鏈抗體、單體抗體、雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、Fab片段、IgG1抗體、IgG2抗體、IgG3抗體及IgG4抗體。

【0104】 在多個實施例中，抗TSLP抗體變異體係選自由以下組成之群：雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、Fab片段、單域抗體、scFv，其中該劑量經調整，使得該等結合位點相對於給與二價抗體的結合位點等莫

耳。

【0105】 涵蓋抗體或抗體變異體為IgG2抗體。人類IgG2恆定區之例示性序列可以Uniprot編號P01859自Uniprot資料庫獲得，該Uniprot資料庫以引用之方式併入本文中。包括關於其他抗體重鏈及輕鏈恆定區之序列資訊的資訊亦可經由Uniprot資料庫以及在抗體工程改造及產生領域熟知之其他資料庫公開獲得。

【0106】 在某些實施例中，抗體衍生物包括四聚體糖基化抗體，其中與親本多肽之胺基酸序列相比，糖基化位點之數目及/或類型改變。在某些實施例中，變異體包含比天然蛋白質更多或更少數目的N連接之糖基化位點。可替代地，消除此序列之取代將移除已存在之N連接之碳水化合物鏈。亦提供N連接之碳水化合物鏈的重排，其中消除一或多個N連接之糖基化位點(通常天然存在之N連接之糖基化位點)且創造一或多個新的N連接之位點。其他較佳抗體變異體包括半胱胺酸變異體，其中與親本胺基酸序列相比，一或多個半胱胺酸殘基缺失或取代另一胺基酸(例如絲胺酸)。當抗體必須重新摺疊成生物學上活性構形時，諸如在分離不溶包涵體之後，半胱胺酸變異體可為有用的。半胱胺酸變異體一般具有比天然蛋白質少的半胱胺酸殘基，且通常具有偶數個，以使由未配對之半胱胺酸引起的相互作用最小。

【0107】 所需胺基酸取代(無論保守或非保守)可由所屬領域之技術人員在需要此類取代時來確定。在某些實施例中，胺基酸取代可用於鑑別人類TSLP之抗體的重要殘基，或增加或減少抗體對本文所述之人類TSLP之親和力。

【0108】 根據某些實施例，較佳胺基酸取代為以下彼等胺基酸取

代：(1)降低對蛋白質水解之敏感性；(2)降低對氧化之敏感性；(3)改變用於形成蛋白質複合物之結合親和力；(4)改變結合親和力及/或(4)賦予或改變此類多肽上之其他生理化學特性或功能特性。根據某些實施例，可在天然存在之序列中(在某些實施例中，在形成分子間接觸之結構域外的多肽部分中)進行單個或多個胺基酸取代(在某些實施例中為保守胺基酸取代)。在某些實施例中，保守胺基酸取代通常基本上不能改變親本序列之結構特性(例如替換胺基酸不應傾向於使親本序列中存在之螺旋斷裂，或破壞親本序列特徵性之其他類型二級結構)。技術公認之多肽二級及三級結構的實例描述於 *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton 編輯，W. H. Freeman and Company, New York (1984))；*Introduction to Protein Structure* (C. Branden及J. Tooze 編輯，Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))；及 Thornton 等人 *Nature* 354:105 (1991)，其各以引用之方式併入本文中。

投與方法

【0109】 在一個態樣中，本發明之方法包括投與本文所述之治療性抗TSLP抗體或抗體變異體的步驟，該抗體或抗體變異體視情況在醫藥學上可接受之載劑或賦形劑中。在某些實施例中，醫藥組合物為無菌組合物。

【0110】 本文中涵蓋用於治療個體之氣喘，包括重度氣喘、嗜伊紅性白血球或非嗜伊紅性白血球氣喘及低嗜伊紅性白血球氣喘的方法。意外地，本文中發現用抗TSLP抗體治療有效地減少非嗜伊紅性白血球/低嗜伊紅性白血球群體中之氣喘症狀，如同其在高嗜伊紅性白血球群體中一般。亦涵蓋一種降低個體之氣喘惡化頻率的方法。

【0111】本文中亦涵蓋治療具有Th2高氣喘概況或Th2低氣喘概況之個體的氣喘的方法。涵蓋抑制TSLP蛋白質與其受體複合物結合之TSLP拮抗劑將與本文所述之抗體一樣有效地治療低嗜伊紅性白血球氣喘群體。類似地，涵蓋抑制TSLP與其受體複合物結合之TSLP拮抗劑將有效地治療Th2低氣喘群體。

【0112】本文提供一種治療患有低嗜伊紅性白血球氣喘之患者的方法，其包括投與抗TSLP抗體。亦涵蓋一種治療患有特徵為低Th2概況之氣喘之個體的方法，其包括投與抗TSLP抗體。在多個實施例中，抗體為泰派魯單抗或所屬領域中描述之另一抗TSLP抗體。例示性抗TSLP抗體包括以引用之方式併入本文中的WO 2017/042701、WO 2016/142426、WO 2010/017468、US20170066823、US20120020988及US8637019中所述之抗體，其中一些描述於下表A中。在例示性態樣中，抗TSLP抗體係選自表A之抗體。

表A

WO2017/042701	包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO: 13之序列的重鏈(HC) CDR1、包含SEQ ID NO: 14之序列的HC CDR2及包含SEQ ID NO: 15之序列的HC CDR3； 包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO: 16之序列的輕鏈(LC) CDR1、包含SEQ ID NO: 17之序列的LC CDR2、包含SEQ ID NO: 18之序列的LC CDR3； 包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO: 19之序列的重鏈(HC) CDR1、包含SEQ ID NO: 20之序列的HC CDR2、包含SEQ ID NO:15之序列的HC CDR3； 包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO: 21之序列的輕鏈(LC) CDR1、包含SEQ ID NO: 22之序列的
---------------	--

	LC CDR2、包含SEQ ID NO: 23之序列的LC CDR3; 包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO: 26之序列的HC可變區及/或包含SEQ ID NO: 27之序列的LC可變區; 包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO: 28之序列的HC可變區及/或包含SEQ ID NO: 29之序列的LC可變區; 包含含有以下殘基中之至少一者之互補位的抗TSLP抗體：SEQ ID NO: 26之重鏈序列之Thr28、Asp31、Tyr32、Trp33、Asp56、Glu101、Ile102、Tyr103、Tyr104、Tyr105或SEQ ID NO:27之輕鏈序列之Gly28、Ser29、Lys30、Tyr31、Tyr48、Asp50、Asn51、Glu52、Asn65及Trp92; 特異性地結合人類TSLP中之抗原決定基之抗TSLP抗體，其中該抗原決定基包含以下殘基中之至少一者：SEQ ID NO: 30之Lys38、Ala41、Leu44、Ser45、Thr46、Ser48、Lys49、Ile52、Thr53、Ser56、Gly57、Thr58、Lys59、Lys101、Gln145及Arg149;
WO2016/142426	包含以下之抗TSLP抗體：SEQ ID NO: 31之胺基酸序列; 包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO: 32之序列的CDR1; 包含SEQ ID NO: 33之序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 34之序列的CDR3; 包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO: 32之序列的CDR1; 包含SEQ ID NO: 35之序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 34之序列的CDR3; 包含SEQ ID NO: 31之CDR1之變異體的抗TSLP抗體，其中對應於SEQ ID NO:31中之殘基28之殘基為Pro，對應於SEQ ID NO:31中之殘基30之殘基為Arg，對應於SEQ ID NO:31中之殘基31之殘基為Asn，對應於SEQ ID NO:31中之殘基32之殘基為Trp且對應於SEQ ID NO:31中之殘基34之殘基為Asp; 包含SEQ ID NO: 31之CDR2之變異體之抗TSLP抗體，其中對應於SEQ ID NO:31中之殘基50之殘基為Gly，對應於SEQ ID NO:31中之殘基53之殘基為His

	且對應於SEQ ID NO:31中之殘基55之殘基為Gln； 包含SEQ ID NO: 31之CDR3之變異體的抗TSLP抗體，其中對應於SEQ ID NO:31中之殘基91之殘基為He、Leu、Val或Phe，對應於SEQ ID NO:31中之殘基92之殘基為Gly或Ala，對應於SEQ ID NO:31中之殘基93之殘基為Glu、Phe、Asp或Ser，且對應於SEQ ID NO:31中之殘基94之殘基為Asp；
WO2010/017468	抗TSLP抗體(9B7)，其包含含有SEQ ID NO:38之序列的HC CDR3，其中HC及LC之其他CDR包含SEQ ID NO: 36、37及39-41之序列； 抗TSLP抗體(6C5)，其包含含有SEQ ID NO:44之序列的HC CDR3，其中HC及LC之其他CDR包含SEQ ID NO: 42、43及45-47之序列； 抗TSLP抗體(6A3)，其包含含有SEQ ID NO:50之序列的HC CDR3，其中HC及LC之其他CDR包含SEQ ID NO: 48、49及51-53之序列； 抗TSLP抗體(1A11)，其包含含有SEQ ID NO:56之序列的HC CDR3，其中HC及LC之其他CDR包含SEQ ID NO: 54、55及57-59之序列； 包含以下之抗TSLP抗體：(i) SEQ ID NO:60之重鏈可變區及/或SEQ ID NO:61之輕鏈可變區； 包含以下之抗TSLP抗體：(i) SEQ ID NO: 62之重鏈可變區及/或SEQ ID NO:63之輕鏈可變區； 包含以下之抗TSLP抗體：(i) SEQ ID NO: 64之重鏈可變區及/或SEQ ID NO:65之輕鏈可變區； 包含以下之抗TSLP抗體：(i) SEQ ID NO:66之重鏈可變區及/或SEQ ID NO: 67之輕鏈可變區； 包含以下之抗TSLP抗體：(i) SEQ ID NO: 68之重鏈可變區及/或SEQ ID NO: 69之輕鏈可變區； 包含以下之抗TSLP抗體：選自由SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:50及SEQ ID NO:56組成之群的HC CDR及其類似物； 包含以下之抗TSLP抗體：包含以下CDR或其類似物之重鏈：CDRH1: RYNVH (SEQ ID NO:36)，CDRH2: MIWDGGSTDYNSALKS (SEQ ID NO:37)，CDRH3: NRYESG (SEQ ID NO:38)，及包含以下CDR或其類似物之輕鏈：CDRL1:

	KSSQSLLNSG NRKNYLT (SEQ ID NO:39), CDRL2: WASTRES (SEQ ID NO:40)及CDRL3: QNDYTYPFTFGS (SEQ ID NO:41); 或 包含以下之抗TSLP抗體：包含以下CDR或其類似物 之重鏈：CRDH1: AYWMS (SEQ ID NO:42), CDRH2: EINPDSSTINCTPSLKD (SEQ ID NO:43), CDRH3: RLRPFWYFDVW (SEQ ID NO:44), 及包含以下CDR或其類似物之輕鏈： CDRL1: RSSQSIVQSNGNTYLE (SEQ ID NO:45), CDRL2: KVS NRFS (SEQ ID NO:46)及 CDRL3: FQGSHVPRT (SEQ ID NO:47); 包含以下之抗TSLP抗體：包含以下CDR或其類似物 之重鏈：CRDH1: TDYAWN (SEQ ID NO:48), CDRH2: YIFYSGSTTYTPSLKS (SEQ ID NO:49), CDRH3: GGYDVNYF (SEQ ID NO:50)及 包含以下CDR或其類似物之輕鏈：CDRL1: LASQTIGAWLA (SEQ ID NO:51), CDRL2: AATRLAD (SEQ ID NO:52)及CDRL3: QQFFSTPWT (SEQ ID NO:53); 包含以下之抗TSLP抗體：包含以下CDR或其類似物 之重鏈：CDRH1: GYTMN (SEQ ID NO:54), CDRH2: LINPYNGVTSYNQKFK (SEQ ID NO:55), CDRH3: GDGNYWYF (SEQ ID NO:56), 及包含以下CDR或其類似物之輕鏈： CDRL1: SASSSVTYMHW (SEQ ID NO:57), CDRL2: EISKLAS (SEQ ID NO:58)及CDRL3: QEWNPYPTF (SEQ ID NO:59); 包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO: 70之序 列的HC CDR1；包含SEQ ID NO: 71之序列的CDR2 及包含SEQ ID NO: 72之序列的CDR3； 包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO: 73之序 列的LC CDR1；包含SEQ ID NO: 74之序列的CDR2 及包含SEQ ID NO: 75之序列的CDR3；
US2012/0020988	包含以下之抗TSLP抗體：重鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 76之CDR1區、SEQ ID NO:77之CDR2區及 SEQ ID NO:78之CDR3區；及輕鏈可變域，其包含 SEQ ID NO: 79之CDR1區、SEQ ID NO:80之CDR2 區及SEQ ID NO:81之CDR3區；

	包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO:82之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:83之輕鏈可變域； 包含以下之抗TSLP抗體：重鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 76或84之CDR1區、SEQ ID NO: 77或85之CDR2區及SEQ ID NO: 78之CDR3區；及輕鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 79或86之CDR1區、SEQ ID NO: 80、87或88之CDR2區 及SEQ ID NO: 81之CDR3區； 包含以下之抗TSLP抗體：重鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 76之CDR1區、SEQ ID NO:85之CDR2區及SEQ ID NO: 78之CDR3區；及輕鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 86之CDR1區、SEQ ID NO:87之CDR2區及SEQ ID NO:81之CDR3區； 包含以下之抗TSLP抗體：重鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 76之CDR1區、SEQ ID NO:85之CDR2區及SEQ ID NO: 78之CDR3區；及輕鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 86之CDR1區、SEQ ID NO:88之CDR2區及SEQ ID NO:81之CDR3區； 包含以下之抗TSLP抗體：重鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 84之CDR1區、SEQ ID NO:85之CDR2區及SEQ ID NO: 78之CDR3區；及輕鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 86之CDR1區、SEQ ID NO:88之CDR2區及SEQ ID NO:81之CDR3區；或 包含以下之抗TSLP抗體：重鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 76之CDR1區、SEQ ID NO:85之CDR2區及SEQ ID NO: 78之CDR3區；及輕鏈可變域，其包含SEQ ID NO: 86之CDR1區、SEQ ID NO: 80之CDR2區及SEQ ID NO:81之CDR3區； 包含以下之抗TSLP抗體：重鏈可變域包含SEQ ID NO:89且輕鏈可變域包含SEQ ID NO:90； 包含以下之抗TSLP抗體：重鏈可變域包含SEQ ID NO:89且輕鏈可變域包含SEQ ID NO:91； 包含以下之抗TSLP抗體：重鏈可變域包含SEQ ID NO:92且輕鏈可變域包含SEQ ID NO:93； 包含以下之抗TSLP抗體：重鏈可變域包含SEQ ID NO:89且輕鏈可變域包含SEQ ID NO:94，
US8637019	包含以下之抗TSLP抗體：包含以下之重鏈可變區：

	包含SEQ ID NO:95之CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:96之CDR-H2序列及包含SEQ ID NO:97之CDR-H3序列；及/或抗體輕鏈可變區或其TSLP結合片段，該輕鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 98之CDR-L1序列、包含SEQ ID NO: 99之CDR-L2序列及包含SEQ ID NO: 100之CDR-L3序列； 包含以下之抗TSLP抗體：包含SEQ ID NO:101之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 102之胺基酸序列的輕鏈可變區； 包含以下之抗TSLP抗體：SEQ ID NO:103及SEQ ID NO:104。
--	--

【0113】 亦涵蓋用於治療個體之慢性阻塞性肺病(COPD)之方法，其包括投與抗TSLP抗體或抗體變異體。

【0114】 預期待治療之個體為人類。個體可為成人、青少年或兒童。

【0115】 治療抗體(或抗體變異體)組合物可在多個部位遞送至患者。多次投與可同時進行或可在一段時間內投與。在某些情況下，提供治療組合物之連續流動為有益的。可週期性投與額外療法，例如每小時、每日、每週、每2週、每3週、每月或以更長時間間隔。

【0116】 在多個實施例中，既定劑量之治療劑，諸如具有兩個TSLP結合位點之二價抗體的量可根據療法投與之個體的體型以及所治療之病症的特徵變化。

【0117】 在例示性治療中，抗TSLP抗體或抗體變異體以每日劑量約70 mg至約280 mg之劑量範圍投與。舉例而言，劑量可以約70 mg、210 mg或280 mg給與。在多個實施例中，抗TSLP抗體或抗體變異體可以每劑70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、10 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、

220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg或280 mg之劑量投與。此等濃度可呈單個劑型或多劑投與。以上劑量每兩週或每四週給與。在多個實施例中，抗TSLP抗體或抗體變異體以70 mg之單次劑量每兩週或每四週投與。在多個實施例中，抗TSLP抗體或抗體變異體以210 mg之單次劑量每兩週或每四週投與。在多個實施例中，抗TSLP抗體或抗體變異體以280 mg之單次劑量每兩週或每四週投與。

【0118】對於抗體變異體，抗體變異體之量應使劑量中之TSLP結合位點的數目與上述標準二價抗體之TSLP結合位點數目等莫耳。

【0119】預期抗TSLP抗體或抗體變異體每2週或每4週投與至少4個月、6個月、9個月、1年或更長時間的時期。在多個實施例中，投與為皮下或靜脈內。

【0120】預期用抗TSLP抗體或抗體變異體治療會減少個體之血液、痰液、枝氣管肺泡液或肺中的嗜伊紅性白血球。亦預期該投與將該個體中之細胞計數自Th2高群體變成Th2低群體。進一步預期投與抗TSLP抗體會改善個體中選自由以下組成之群的一或多個氣喘量度：用力呼氣量(FEV)、FEV1可逆性、用力肺活量(FVC)、FeNO、氣喘控制問卷-6分數及AQLQ(S) +12分數。

【0121】氣喘改善可量測為以下一個或多個：AER（年惡化率）降低；氣喘之住院治療/重度惡化減少；首次氣喘惡化(在開始用抗TSLP抗體治療後)之時間自基線之變化(增加)；在治療過程、例如52週中具有一或多次氣喘惡化或重度惡化之個體的比例相對於安慰劑減少；FEV1及FVC（枝氣管擴張劑前及枝氣管擴張劑後）自基線之變化(增加)；血液或痰液之嗜伊紅性白血球(或若獲得切片或BAL流體，則為肺嗜伊紅性白血球)

自基線之變化(減少)；FeNO自基線之變化(減少)；IgE自基線之變化(減少)；如藉由包括ACQ及變體、AQLQ及變體、SGRQ及氣喘症狀日記之PRO所量測，氣喘症狀及控制有所改善；拯救藥物治療之使用變化(減少)；全身性皮質類固醇之使用減少；血液中Th2/Th1細胞比率下降。大部分/所有此等量度應在總群體及亞群中，包括高及低嗜伊紅性白血球(大於或等於250為高；小於250為低)、過敏性及非過敏性、Th2高及低、骨膜蛋白高及低(與中位數值相比)及FeNO高及低(大於或等於24或小於24)。

【0122】 如藉由氣喘症狀日記所量測，治療亦改善氣喘之一或多種症狀。症狀包括(但不限於)白天及夜間症狀頻率及嚴重度、活動避免及限制、氣喘相關之應力及疲勞以及拯救氣喘藥物治療之使用)及如藉由省略FEV₁之氣喘控制問卷(ACQ-6)所量測的氣喘控制之其他量度。

【0123】 在多個實施例中，與未接受抗TSLP抗體之個體相比，用抗TSLP抗體治療延遲達到氣喘惡化之時間。

【0124】 本發明中亦涵蓋投與多種藥劑，諸如抗體組合物結合如本文所述之第二藥劑，包括但不限於消炎劑或氣喘療法。

【0125】 但是，預期在多個實施例中，該投與降低該個體中共同投與之療法的頻率或程度。例示性共同投與之療法包括(但不限於)吸入型皮質類固醇(ICS)、長效β₂促效劑(LABA)、白三烯受體拮抗劑[LTRA]、長效抗毒蕈鹼藥[LAMA]、色甘酸鈉(cromone)、短效β₂促效劑(SABA)及茶鹼或口服皮質類固醇。在多個實施例中，投與消除對皮質類固醇療法之需要。

調配物

【0126】 在一些實施例中，本發明涵蓋醫藥組合物之用途，該醫藥

組合物包含治療有效量之抗TSLP抗體或抗體變異體連同醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、增溶劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑。另外，本發明提供治療個體之方法，其係藉由投與此類醫藥組合物。

【0127】 在某些實施例中，可接受之調配物質較佳在所用劑量和濃度下對接受者無毒。在某些實施例中，醫藥組合物可含有用於改質、維持或保持例如組合物之pH值、滲透壓度、黏性、透明度、顏色、等滲性、氣味、無菌性、穩定性、分解或釋放速率、表面吸收或穿透的調配物質。在此類實施例中，合適調配物質包括(但不限於)胺基酸(諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、精胺酸或賴胺酸)；抗微生物劑；抗氧化劑(諸如抗壞血酸、亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉)；緩衝液(諸如硼酸鹽、碳酸氫鹽、Tris-HCl、檸檬酸鹽、磷酸鹽或其他有機酸)；增積劑(諸如甘露糖醇或甘胺酸)；螯合劑(諸如乙二胺四乙酸(EDTA))；複合劑(諸如咖啡因、聚乙烯吡咯啶酮、 β -環糊精或 γ -環糊精)；填充劑；單醣；二醣；及其他碳水化合物化合物(諸如葡萄糖、蔗糖、甘露糖或糊精)；蛋白質(諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白)；著色劑、調味劑及稀釋劑；乳化劑；親水性聚合物(諸如聚乙烯吡咯啶酮)；低分子量多肽；成鹽平衡離子(諸如鈉)；防腐劑(諸如氯化苯甲烴銨、苯甲酸、水楊酸、硫柳汞、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、洛赫西定(chlorhexidine)、山梨酸或過氧化氫)；溶劑(諸如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；糖醇(諸如甘露糖醇或山梨糖醇)；懸浮劑；界面活性劑或潤濕劑(諸如普朗尼克(pluronic)、PEG、脫水山梨糖醇酯、聚山梨酸酯(諸如聚山梨酸酯20、聚山梨酸酯)、曲通(triton)、緩血酸胺、卵磷脂、膽固醇、四丁酚醛)；穩定性增強劑(諸如蔗糖或山梨糖醇)；張力增強劑(諸如鹼金屬鹵化物，較佳氯化鈉或氯化鉀、

甘露糖醇山梨糖醇)；遞送媒劑；稀釋劑；賦形劑及/或醫藥佐劑。參見 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 第 18" 版, (A. R. Genrmo編輯), 1990, Mack Publishing Company。

【0128】合適媒劑或載劑可為注射用水、生理鹽水溶液或人造腦脊髓液，可能補充有非經腸投與組合物中常見之其他物質。中性緩衝鹽水或與血清白蛋白混合之鹽水為進一步例示性媒劑。在特定實施例中，醫藥組合物包含約pH 7.0-8.5之Tris緩衝液或約pH 4.0-5.5之乙酸鹽緩衝液，且可進一步包括山梨糖醇或其合適取代物。

【0129】調配組分較佳以投與部位可接受之濃度存在。在某些實施例中，緩衝液用於維持組合物處於生理pH值或稍微較低之pH值下，通常在約5至約8之pH值範圍內。包括約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9及約8.0。

【0130】在多個實施例中，抗TSLP抗體或抗體變異體呈含有乙酸钠以及脯胺酸、蔗糖、聚山梨酸酯20或聚山梨醇酯80中之一或多者的調配物。在多個實施例中，調配物包含1-50 mM乙酸钠、3-9% (w/v)蔗糖、0.015% (w/v) $\pm$ 0.005% (w/v)聚山梨酸酯20或聚山梨醇酯80，pH值在4.9與6.0之間。視情況，抗體或抗體片段處於70 mg/ml之濃度下。調配物可儲存在-20°C至-70°C下。

【0131】當涵蓋非經腸投與時，使用之治療組合物可呈包含所需抗TSLP抗體於醫藥學上可接受之媒劑中的無熱原之非經腸可接受之水溶液形式提供。一種尤其適合非經腸注射之媒劑為無菌蒸餾水，其中抗體調配

成無菌等滲溶液，適當防腐。在某些實施例中，製備可以包括用例如可注射微球體、生物蝕解性粒子、聚合物(諸如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂質體之可提供產物之控制或持續釋放的試劑調配所需分子，產物可經由儲存式注射來遞送。在某些實施例中，亦可使用透明質酸，具有促進在循環中之持續時間的作用。在某些實施例中，可植入之藥物遞送裝置可用於引入抗體。

實例

【0132】 本發明之抗TSLP抗體為第一種靶向上皮細胞之產品，其在患有嗜伊紅性白血球與嗜伊紅性白血球氣喘之患者中可具有破壞性功效。EOS高群體佔重度氣喘患者之大約50-70%。

【0133】 本實例描述一項在跨過12個國家之108個研究點進行的多中心、安慰劑對照、平行組雙盲2期研究。合格患者為目前未吸菸者(≥6個月及具有<10包/年之歷史)，年齡在18-75歲並且患有氣喘，儘管在招募前用LABA與中等劑量(藉助於乾粉吸入器投與每日250至500 µg氟替卡松或同等物)或大劑量(藉助於乾粉吸入器投與每日>500 µg氟替卡松或同等物)吸入型糖皮質激素組合治療至少6個月，但氣喘控制不佳(根據界定重度氣喘之GINA 2012指南²⁴)。亦要求患者在進入試驗前的12個月內具有至少兩次導致全身性糖皮質激素治療之氣喘惡化或一次導致住院治療之重度惡化的歷史。其他合格標準包括枝氣管擴張劑前1秒用力呼氣量(FEV₁)是至少12%及至少200 ml之預測枝氣管擴張劑後可逆性的至少40%且不超過80%，及在篩選期間六項氣喘控制問卷(ACQ-6) 25分數至少為1.5 (範圍0至6，分數較低指示疾病控制較好；最小臨床重要差異為0.5)。²⁶ 排除標準包括除氣喘以外的任何臨床重要之肺病。入選及排除標準之完整清單提

供於表1A中。

【0134】 根據中央交互式語音回應或網路回應系統，將患者隨機分配(1:1:1:1比率)，以接受三種不同劑量之一的皮下(SC)泰派魯單抗(具有與TSLP相同之結合位點的二價抗體)或安慰劑。藉由位置(日本或世界其他地方)、如藉由地方實驗室所量測之血液嗜伊紅性白血球計數(≥ 250 個細胞/ μl 或 < 250 個細胞/ μl)及吸入型糖皮質激素之劑量水準(根據GINA 2012指南，中等或高)將隨機化分層。²⁶ 接受口服糖皮質激素之維持方案的患者分配至高劑量吸入型糖皮質激素層。藉由清楚試驗組分配且不參與試驗評估之地點工作人員製備泰派魯單抗及安慰劑。試驗試劑在外觀上係相似的，且藉由不清楚試驗組分配之工作人員投與。整個治療期期間背景氣喘控制藥物治療維持在穩定劑量。

程序

【0135】 分配患者以在試驗持續時間內接受每4週70 mg (Q4W，低劑量)、210 mg Q4W (中等劑量)或每2週280 mg (Q2W，大劑量)泰派魯單抗或安慰劑Q2W之SC注射。為維持盲法，分配至隨機化進行Q4W給藥方案之患者在中間就診時接受安慰劑。

【0136】 在整個5週篩選期期間，獲得12歲以上人的呼出氣一氧化氮分數(FeNO)之枝氣管擴張劑前及枝氣管擴張劑後肺活量評估、血液嗜伊紅性白血球計數、ACQ-6分數及氣喘生活品質問卷上之分數(標準化)(AQLQ [S] +12此後稱為AQLQ)) 27的基線量測。使用電子裝置記錄ACQ-6分數、AQLQ分數及氣喘症狀分數(反映白天嚴重度、白天頻率及夜間嚴重度；範圍0 [無症狀]至4 [最壞可能症狀])。在各研究點，自招募至第64週隨訪，監測安全性。

終點及評估

【0137】 主要功效終點為第52週年氣喘惡化率(AER)。氣喘惡化定義為導致以下任一者之氣喘症狀惡化：1)使用全身性糖皮質激素(口服或注射)或在口服糖皮質激素之穩定維持方案的情況下，劑量加倍三天或更多天；2)由於氣喘而急診，導致全身性糖皮質激素治療；或3)由於氣喘而住院治療。氣喘惡化定義為令患者煩惱或者與氣喘日記驅動之警報相關的新的或增加的症狀或徵象。

【0138】 次要終點包括枝氣管擴張劑前及枝氣管擴張劑後FEV1 (增值指示肺功能得到改善；最小臨床重要差異為100至200 ml)、ACQ-6分數、AQLQ分數、氣喘症狀分數、用力肺活量(FVC)以及第52週年重度氣喘惡化率自基線之變化；首次氣喘惡化之時間、首次重度氣喘惡化之時間；具有至少一次氣喘惡化之患者的百分比及具有至少一次重度氣喘惡化之患者的百分比。

【0139】 亦在預先指定之亞群中根據血液嗜伊紅性白血球計數(≥ 250 或 < 250 個細胞/ μl)、Th2狀態(高[IgE水準 > 100 IU/毫升及血液嗜伊紅性白血球計數 ≥ 140 個細胞/ μl]或低[IgE水準 ≤ 100 IU/毫升或血液嗜伊紅性白血球計數 < 140 個細胞/ μl])、³⁰ FENO水準(根據中位數基線水準及24 ppb之臨床有意義之截止值)、³¹血清骨膜蛋白水準(根據中位數基線水準，高或低)、當前(在篩選期期間顯示)枝氣管擴張劑後FEV1可逆性及過敏狀態(藉由在基線處針對IgE之陽性或陰性螢光酶免疫分析定義)評估主要及次要終點(枝氣管擴張劑前FEV1、ACQ-6分數、AQLQ分數及氣喘症狀分數自基線之變化)。

【0140】 亦根據吸入型糖皮質激素之劑量水準(中等或高)、口服糖

皮質激素之維持方案的使用或不使用及前12個月內氣喘惡化次數(預先指定之子群分析)將主要終點分層。事後分析包括根據基線血液嗜伊紅性白血球計數(<400 或 ≥ 400 個細胞/ μl)及患者吸菸史將主要終點分層。

統計分析

【0141】 功效分析係基於意向治療(ITT)群體，該群體由隨機化之患者組成且接受至少一劑泰派魯單抗或安慰劑且根據隨機化之試驗組分析。安全性分析係基於已治療群體，且包括接受至少一劑泰派魯單抗或安慰劑之所有患者；根據所接受之試驗試劑評估患者。

【0142】 對於主要功效終點，要求每個試驗組138名患者具有80%能力來偵測各泰派魯單抗劑量組中比安慰劑組中低40%之年氣喘惡化率，其中假定安慰劑組中年氣喘惡化率為0.7個事件且負二項離散參數為0.7，雙側 α 水準為0.1且預期由於退出引起10%資訊損失。

【0143】 使用負二項模型分析年氣喘惡化率之主要功效終點，其中試驗組、基線血液嗜伊紅性白血球計數(≥ 250 或 < 250 個細胞/ μl)及糖皮質激素之基線劑量水準(中等或高)包括在模型內。使用混合效應模型進行重複量度分析來分析連續次要終點。使用Cox比例風險模型分析發生第一個事件之時間變數。使用皮爾遜 χ^2 檢驗(Pearson's chi-squared test)分析分類變數。

【0144】 連續測試主要終點以控制總I型誤差率在0.1。層次為泰派魯單抗大劑量泰派魯單抗(280 mg Q2W)對比安慰劑、中等劑量泰派魯單抗(210 mg Q4W)對比安慰劑及低劑量泰派魯單抗(70 mg Q4W)對比安慰劑。對次要終點不作多重調整。呈現標稱P值。所有分析均使用SAS 9.3版進行。

結果

患者

【0145】 分析A，資料庫鎖定之後的主要分析，包括所有地點：總體言之，篩選918名個體且584名患者進行隨機化：145名分配至低劑量泰派魯單抗(70 mg Q4W)，145名分配至中等劑量泰派魯單抗(210 mg Q4W)，146名分配至高劑量泰派魯單抗(280 mg Q2W)，且148名分配至安慰劑。在接受泰派魯單抗或安慰劑且包括於ITT群體中之患者中，分別391名(89.7%)及139名(93.9%)完成治療。基線及臨床特徵在各組之間為相似的。

【0146】 患者在基線處之吸入型糖皮質激素之劑量範圍展示於圖2A及2B中。中等劑量為中等劑量吸入型糖皮質激素層中藉助於乾粉吸入器投與之每日400 µg氟替卡松或同等物，其中73名患者在安慰劑組中，71名在低劑量泰派魯單抗組中，70名在中等劑量組中，且72名在高劑量組中；及高劑量吸入型糖皮質激素層中藉助於乾粉吸入器投與之每日1000 µg氟替卡松或同等物，其中75名、74名、75名及74名患者在相應試驗組中。

主要終點

【0147】 與安慰劑組中之0.67個事件相比，在低劑量組、中等劑量組及高劑量組中用泰派魯單抗治療分別產生0.25個、0.18個及0.22個事件的第52週年氣喘惡化率。因此，泰派魯單抗組中之惡化率分別比安慰劑組低61% (90% 置信區間[CI]，39至75；P<0.001)、72% (90% CI，54至83；P<0.001)及66% (90% CI，46至79；P<0.001) (表2及圖1A)。用於主要分析之氣喘惡化類型描述於表1B中。

次要終點

【0148】 不管基線嗜伊紅性白血球計數還是Th2狀態之其他評估指示物，泰派魯單抗組中之年氣喘惡化率均比安慰劑組中低(圖2A；圖6；表2；表4及表5、7、9及10)。與安慰劑之0.37個事件相比，在中等劑量吸入型糖皮質激素層中之患者中，低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗分別產生0.19個、0.14個及0.20個事件的第52週年氣喘惡化率。泰派魯單抗組中之惡化率比安慰劑組中之惡化率分別低49% (95% CI， -14至77；P = 0.10)、62% (95% CI， 8至84；P = 0.03)及47% (95% CI， 41-20至76；P = 0.13)。與安慰劑之0.96個事件相比，在高劑量吸入型糖皮質激素層中之患者中，低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗分別產生0.32個、0.23個及0.24個事件的第52週年氣喘惡化率。泰派魯單抗組中之惡化率比安慰劑組中之惡化率分別低67% (95% CI， 35至84；P = 0.002)、76% (95% CI， 49至89；P<0.001)及75% (95% CI， 47至88；P<0.001) (表9)。當根據前12個月內之氣喘惡化次數及在事後分析中根據吸菸史將患者分層時，一些但非所有泰派魯單抗組中之年氣喘惡化率比安慰劑組中低(表10)。

【0149】 泰派魯單抗組中首次氣喘惡化之時間比安慰劑組中長。低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗組中發生任何惡化之風險分別比安慰劑組低35% (風險比[HR] 0.65，95% CI 0.40，1.04；P=0.07)、53% (HR 0.47，95% CI 0.28，0.80；P=0.004)及43% (HR 0.57，95% CI 0.35至0.93；P=0.02) (圖3及表7)。

【0150】 在整個群體中，低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗組中第52週BD前FEV₁自基線之變化分別比安慰劑組中大0.12L (95% CI 0.02至0.21，P=0.01)、0.111L (95% CI 0.02至0.21，P=0.02)及0.15L

(95% CI 0.06至0.25， $P=0.002$) (表2及圖1B)。當BD前FEV1量測為預測值之百分比時觀察到相似差異(表2)。早在第4週(評估之第一個時間點)即觀察到治療作用，且在試驗持續期間持續(圖1B，表2)。

【0151】 泰派魯單抗對其他次要終點之作用呈現於表2以及圖1C及1D及表3、5、6及12中，該等次要終點包括具有至少一次氣喘惡化之患者之百分比、具有至少一次重度氣喘惡化之患者之百分比、年重度氣喘惡化率、首次重度氣喘惡化之時間及枝氣管擴張劑後FEV1、FVC、ACQ-6分數、AQLQ分數及氣喘症狀分數自基線之變化。泰派魯單抗對根據亞類之次要終點(枝氣管擴張劑後FEV1、ACQ-6分數、AQLQ分數及氣喘症狀分數)的作用展示於表2、4、5及12中。

生物標誌物

【0152】 在所有泰派魯單抗治療組中觀察到血液嗜伊紅性白血球及FeNO之顯著及持續減少，從治療開始後第4週開始且隨著時間推移維持(圖4、圖5、圖6)。在所有泰派魯單抗組中亦觀察到總血清IgE逐漸減少(圖4A)。

安全性及耐受性

【0153】 AE之總個體發生率在治療組之間相似(表3)。總計，安慰劑組中之62.2%患者、低劑量泰派魯單抗組中之65.5%患者、中等劑量泰派魯單抗組中之64.1%患者及高劑量泰派魯單抗組中之61.6%患者分別報導至少一個不良事件，且分別12.2%、11.7%、9.0%及12.3%報導至少一個嚴重不良事件。當自以上分析去除氣喘相關之不良事件時，不良事件之總發生率在試驗組之間相似。嚴重不良事件之完整清單提供於表12中。

【0154】 三個嚴重不良事件與試驗試劑有關；兩個(肺炎及中風)發

生在低劑量泰派魯單抗組中之同一患者中，且一個(格利安-巴瑞症候群(Guillain-Barre syndrome))發生在中等劑量泰派魯單抗組中。由不良事件引起之中止率在接受泰派魯單抗之患者中為1.1% (五名患者，包括中等劑量組中之兩名及高劑量組中之三名)且在安慰劑組中為0.7% (一名患者)。低劑量泰派魯單抗組中之一名患者在自治療相關之嚴重不良事件(上述同一患者中之中風)結束的治療期之後8週死亡。

【0155】 注射1 mL之後注射部位反應發生在安慰劑組中之3.4%患者、低劑量泰派魯單抗組中之2.8%患者、中等劑量組中之2.8%患者及高劑量中之1.4%患者中。注射1.5 mL之後的比率為相應組中之2.7%、2.1%、2.8%及3.4%。未報導研究用藥物相關之過敏反應。在基線之後，安慰劑組中148名患者中之13名(8.8%)、低劑量泰派魯單抗組中144名患者中之7名(4.9%)、中等劑量組中144名患者中之0名及高劑量組中143名患者中之3名(2.1%)中顯示陽性抗藥抗體。未偵測到中和抗體。

【0156】 分析B：資料庫鎖定之後的最終分析，包括所有地點：對於分析B，145名患者分配至低劑量泰派魯單抗(70 mg Q4W)，145名分配至中等劑量泰派魯單抗(210 mg Q4W)，146名分配至高劑量泰派魯單抗(280 mg Q2W)，且148名分配至安慰劑。在接受泰派魯單抗或安慰劑且包括於ITT群體中之患者中，分別391名(89.7%)及139名(93.9%)完成治療。基線及臨床特徵在各組之間為相似的。

【0157】 分析B的患者在基線處之吸入型糖皮質激素之劑量範圍與分析A相似。中等劑量為中等劑量吸入型糖皮質激素層中藉助於乾粉吸入器投與之每日400 µg氟替卡松或同等物，其中73名患者在安慰劑組中，71名在低劑量泰派魯單抗組中，70名在中等劑量組中，且72名在高劑量

組中；及高劑量吸入型糖皮質激素層中藉助於乾粉吸入器投與之每日 1000 μg 氟替卡松或同等物，其中75名、74名、75名及74名患者在相應試驗組中。

主要終點

【0158】 與安慰劑組中之0.67個事件相比，在低劑量、中等劑量及高劑量組中用泰派魯單抗治療分別產生0.26個、0.19個及0.22個事件的第52週年氣喘惡化率。因此，泰派魯單抗組中之惡化率分別比安慰劑組低61% (90% 置信區間[CI]，39至75； $P < 0.001$)、71% (90% CI，53至82； $P < 0.001$)及66% (90% CI，47至79； $P < 0.001$) (表2及圖1A)。用於主要分析之氣喘惡化類型描述於表1B中。

次要終點

【0159】 不管基線嗜伊紅性白血球計數還是Th2狀態之其他評估指示物，泰派魯單抗組中之年氣喘惡化率均比安慰劑組中低(圖2A；表2；表4及表5、7、9及10)。與安慰劑之0.38個事件相比，在中等劑量吸入型糖皮質激素層中之患者中，低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗分別產生0.19個、0.15個及0.20個事件的第52週年氣喘惡化率。泰派魯單抗組中之惡化率比安慰劑組中之惡化率分別低51% (95% CI，-8至78； $P = 0.08$)、60% (95% CI，5至83； $P = 0.04$)及49% (95% CI，-13至77； $P = 0.10$)。與安慰劑之0.96個事件相比，在高劑量吸入型糖皮質激素層中之患者中，低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗分別產生0.33個、0.23個及0.24個事件的第52週年氣喘惡化率。泰派魯單抗組中之惡化率比安慰劑組中之惡化率分別低66% (95% CI，33至83； $P = 0.002$)、76% (95% CI，49至89； $P < 0.001$)及75% (95% CI，47至88； $P < 0.001$) (表9)。當根

據前12個月內之氣喘惡化次數及在事後分析中根據吸菸史將患者分層時，一些但非所有泰派魯單抗組中之年氣喘惡化率比安慰劑組中低(表10)。

【0160】 泰派魯單抗組中首次氣喘惡化之時間比安慰劑組中長。低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗組中發生任何惡化之風險分別比安慰劑組低34% (風險比[HR] 0.66，95% CI 0.41，1.05；P=0.08)、54% (HR 0.46，95% CI 0.27，0.78；P=0.003)及45% (HR 0.55，95% CI 0.34至0.90；P=0.02) (圖3及表7)。

【0161】 在整個群體中，低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗組中第52週BD前FEV1自基線之變化分別比安慰劑組中大0.12L (95% CI 0.02至0.21，P=0.01)、0.11L (95% CI 0.02至0.20，P=0.02)及0.15L (95% CI 0.06至0.25，P=0.002) (表2及圖1B)。當BD前FEV1量測為預測值之百分比時觀察到相似差異(表2)。早在第4週(評估之第一個時間點)即觀察到治療作用，且在試驗持續期間持續(圖1B，表2)。

【0162】 分析B的泰派魯單抗對其他次要終點之作用與以上論述之分析A一致，且結果呈現於表2以及圖1C及1D及表3、5、6及12中，該等次要終點包括具有至少一次氣喘惡化之患者之百分比、具有至少一次重度氣喘惡化之患者之百分比、年重度氣喘惡化率、首次重度氣喘惡化之時間及枝氣管擴張劑後FEV1、FVC、ACQ-6分數、AQLQ分數及氣喘症狀分數自基線之變化。泰派魯單抗對根據亞類之次要終點(枝氣管擴張劑後FEV1、ACQ-6分數、AQLQ分數及氣喘症狀分數)的作用展示於表2、4、5及12中。

生物標誌物

【0163】 在所有泰派魯單抗治療組中觀察到血液嗜伊紅性白血球及

FeNO之顯著及持續減少，從治療開始後第4週開始且隨著時間推移維持(圖2及圖4)。在所有泰派魯單抗組中亦觀察到總血清IgE逐漸減少(圖2B)。

安全性及耐受性

【0164】 分析B中之AE之總個體發生率與分析A一致，且在治療組之間相似(表3)。總計，安慰劑組中之62.2%患者、低劑量泰派魯單抗組中之66.2%患者、中等劑量泰派魯單抗組中之64.8%患者及高劑量泰派魯單抗組中之61.6%患者分別報導至少一個不良事件，且分別12.2%、11.7%、9.0%及12.3%報導至少一個嚴重不良事件。當自以上分析去除氣喘相關之不良事件時，不良事件之總發生率在試驗組之間相似。嚴重不良事件之完整清單提供於表12中。

【0165】 三個嚴重不良事件與試驗試劑有關；兩個(肺炎及中風)發生在低劑量泰派魯單抗組中之同一患者中，且一個(格利安-巴瑞症候群)發生在中等劑量泰派魯單抗組中。由不良事件引起之中止率在接受泰派魯單抗之患者中為1.1% (五名患者，包括中等劑量組中之兩名及高劑量組中之三名)且在安慰劑組中為0.7% (一名患者)。低劑量泰派魯單抗組中之一名患者在自治療相關之嚴重不良事件(上述同一患者中之中風)結束的治療期之後8週死亡。

【0166】 對於分析B，注射1 mL之後注射部位反應發生在安慰劑組中之3.4%患者、低劑量泰派魯單抗組中之2.8%患者、中等劑量組中之2.8%患者及高劑量中之1.4%患者中。注射1.5 mL之後的比率為相應組中之2.7%、2.1%、2.8%及3.4%。未報導研究用藥物相關之過敏反應。在基線之後，安慰劑組中148名患者中之13名(8.8%)、低劑量泰派魯單抗組中

144名患者中之7名(4.9%)、中等劑量組中140名患者中之1名(0.7%)及高劑量組中142名患者中之3名(2.1%)中顯示陽性抗藥抗體。未偵測到中和抗體。

【0167】 概言之，分析A與分析B之總結果一致。

【0168】 分析C，在資料鎖定之後，略去單個地點結果。基於研究資助人對在2期研究中招募之一個臨床地點之數據完整性的擔憂，在資料鎖定之後來自分析B之資料用來自略去之此地點的患者再次分析。對於此第二次分析，接受泰派魯單抗或安慰劑且包括於ITT群體中之患者中，分別367名(89.1%)及129名(93.5%)完成治療。基線及臨床特徵在各組之間為相似的。分析C與前述分析之結果一致。

【0169】 對於分析C，138名患者分配至低劑量泰派魯單抗(70 mg Q4W)，137名分配至中等劑量泰派魯單抗(210 mg Q4W)，137名分配至高劑量泰派魯單抗(280 mg Q2W)，且138名分配至安慰劑。在接受泰派魯單抗或安慰劑且包括於ITT群體中之患者(排除來自略去地點之患者)中，分別367名(89.1%)及129名(93.5%)完成治療。基線及臨床特徵在各組之間為相似的。

【0170】 分析B的患者在基線處之吸入型糖皮質激素之劑量範圍與分析A及B相似，如圖2A及2B中所示。中等劑量為中等劑量吸入型糖皮質激素層中藉助於乾粉吸入器投與之每日400 µg氟替卡松或同等物，其中73名患者在安慰劑組中，67名在低劑量泰派魯單抗組中，70名在中等劑量組中，且71名在高劑量組中；及高劑量吸入型糖皮質激素層中藉助於乾粉吸入器投與之每日1000 µg氟替卡松或同等物，其中65名、71名、67名及66名患者在相應試驗組中。

主要終點

【0171】 與安慰劑組中之0.72個事件相比，在低劑量、中等劑量及高劑量組中用泰派魯單抗治療分別產生0.27個、0.20個及0.23個事件的第52週年氣喘惡化率。因此，泰派魯單抗組中之惡化率分別比安慰劑組低62% (90%置信區間[CI]，42至75； $P<0.001$)、71% (90% CI，54至82； $P<0.001$)及66% (90% CI，47至79； $P<0.001$)。用於主要分析之氣喘惡化類型描述於表1B中。

次要終點

【0172】 不管基線嗜伊紅性白血球計數還是Th2狀態之其他評估指示物，泰派魯單抗組中之年氣喘惡化率均比安慰劑組中低。與安慰劑之0.38個事件相比，在中等劑量吸入型糖皮質激素層中之患者中，低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗分別產生0.20個、0.15個及0.20個事件的第52週年氣喘惡化率。泰派魯單抗組中之惡化率比安慰劑組中之惡化率分別低48% (95% CI，-15至76； $P = 0.11$)、60% (95% CI，5至83； $P = 0.04$)及48% (95% CI，-14至76； $P = 0.10$)。與安慰劑之1.12個事件相比，在高劑量吸入型糖皮質激素層中之患者中，低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗分別產生0.35個、0.26個及0.27個事件的第52週年氣喘惡化率。泰派魯單抗組中之惡化率比安慰劑組中之惡化率分別低70% (95% CI，41至84； $P = <0.001$)、77% (95% CI，52至89； $P<0.001$)及76% (95% CI，50至88； $P<0.001$)。當根據前12個月內之氣喘惡化次數及在事後分析中根據吸菸史將患者分層時，一些但非所有泰派魯單抗組中之年氣喘惡化率比安慰劑組中低。

【0173】 泰派魯單抗組中首次氣喘惡化之時間比安慰劑組中長。低

劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗組中發生任何惡化之風險分別比安慰劑組低38% (風險比[HR] 0.62, 95% CI 0.39, 0.99; P=0.04)、55% (HR 0.45, 95% CI 0.26, 0.75; P=0.002)及46% (HR 0.54, 95% CI 0.33至0.88; P=0.01)。

【0174】 在所分析的群體中，低劑量、中等劑量及高劑量泰派魯單抗組中第52週BD前FEV1自基線之變化分別比安慰劑組中大0.12L (95% CI 0.02至0.22, P=0.02)、0.13L (95% CI 0.03至0.23, P=0.01)及0.15L (95% CI 0.05至0.25, P=0.002)。當BD前FEV1量測為預測值之百分比時觀察到相似差異(表2)。早在第4週(評估之第一個時間點)即觀察到治療作用，且在試驗持續期間持續。

【0175】 分析C的泰派魯單抗對其他次要終點之作用與以上論述之分析A及B一致，該等次要終點包括具有至少一次氣喘惡化之患者之百分比、具有至少一次重度氣喘惡化之患者之百分比、年重度氣喘惡化率、首次重度氣喘惡化之時間及枝氣管擴張劑後FEV1、FVC、ACQ-6分數、AQLQ分數及氣喘症狀分數自基線之變化。泰派魯單抗對根據亞類之次要終點(枝氣管擴張劑後FEV1、ACQ-6分數、AQLQ分數及氣喘症狀分數)的作用亦與以上分析A及B一致。

生物標誌物

【0176】 在所有泰派魯單抗治療組中觀察到血液嗜伊紅性白血球及FeNO之顯著及持續減少，從治療開始後第4週開始且隨著時間推移維持。在所有泰派魯單抗組中亦觀察到總血清IgE逐漸減少。

安全性及耐受性

【0177】 分析C中之AE之總個體發生率在治療組之間相似。總計，

安慰劑組中之65.9%患者、低劑量泰派魯單抗組中之67.4%患者、中等劑量泰派魯單抗組中之65.7%患者及高劑量泰派魯單抗組中之65.0%患者分別報導至少一個不良事件，且分別13.0%、12.3%、9.5%及13.1%報導至少一個嚴重不良事件。當自以上分析去除氣喘相關之不良事件時，不良事件之總發生率在試驗組之間相似。

【0178】 三個嚴重不良事件與試驗試劑有關；兩個(肺炎及中風)發生在低劑量泰派魯單抗組中之同一患者中，且一個(格利安-巴瑞症候群)發生在中等劑量泰派魯單抗組中。由不良事件引起之中止率在接受泰派魯單抗之患者中為1.2% (五名患者，包括中等劑量組中之兩名及高劑量組中之三名)且在安慰劑組中為0.7% (一名患者)。低劑量泰派魯單抗組中之一名患者在自治療相關之嚴重不良事件(上述同一患者中之中風)結束的治療期之後8週死亡。

【0179】 對於分析C，注射1 mL之後注射部位反應發生在安慰劑組中之3.6%患者、低劑量泰派魯單抗組中之2.9%患者、中等劑量組中之2.9%患者及高劑量中之1.5%患者中。注射1.5 mL之後的比率為相應組中之2.9%、2.2%、2.9%及3.6%。未報導研究用藥物相關之過敏反應。在基線之後，安慰劑組中138名患者中之13名(9.4%)、低劑量泰派魯單抗組中136名患者中之5名(3.7%)、中等劑量組中131名患者中之1名(0.8%)及高劑量組中131名患者中之3名(2.3%)中顯示陽性抗藥抗體。未偵測到中和抗體。

【0180】 概言之，分析A、分析B及分析C之總結果一致。

【0181】 有趣地，關於抗TSLP治療對不同的高嗜伊紅性白血球及非嗜伊紅性白血球患者/低嗜伊紅性白血球患者之作用的評述說明用抗

TSLP治療進行治療在高嗜伊紅性白血球與低嗜伊紅性白血球患者群體中均非常有效，此在低嗜伊紅性白血球群體中未預計到。表2及圖3展示抗TSLP治療顯著降低高嗜伊紅性白血球與低嗜伊紅性白血球群體中之惡化率。

【0182】 個體中之嗜伊紅性白血球細胞水準為個體中之Th2炎症的標誌物。鑒於嗜伊紅性白血球與Th2水準之間的此相關性，研究個體亦基於開始治療時之相對Th2水準分成各群體，例如Th2高或低群體，且分析抗體功效。結果顯示用抗TSLP治療在Th2高與Th2低患者群體中均非常有效。表4展示抗TSLP治療顯著降低Th2高與低群體中之惡化率，但Th2低患者中之程度更大。

討論

【0183】 在儘管用LABA及中等至高劑量吸入型糖皮質激素治療但氣喘仍然不受控制的患者中，用泰派魯單抗治療引起年氣喘惡化率顯著低於安慰劑之惡化率。泰派魯單抗的一些但非所有次要結果比安慰劑佳。在治療開始之後不久觀察到治療作用且在整個試驗中維持。泰派魯單抗及安慰劑組中不良事件之發生率相似，不管氣喘相關之不良事件如何，均具有相似之中止水準。

【0184】 泰派魯單抗降低血液嗜伊紅性白血球計數、FeNO水準及總血清IgE水準；嗜伊紅性白血球計數及FeNO水準之變化自第4週迅速發生且與臨床終點之變化同時。此等發現與來自患有輕度氣喘之患者中之前述過敏原激發研究的結果一致，其中泰派魯單抗消除痰液及血液嗜伊紅性白血球及FeNO之過敏原激發後的增加。²⁴ 生物標誌物水準之此等變化說明TSLP係Th2活化及/或功能之關鍵上游調節因子，對介白素-4、介白素-

5及介白素-13路徑具有作用，且指示TSLP之抑制可具有比個別Th2細胞介素抑制劑更泛的生理作用。另外，上皮細胞衍生之細胞介素介白素-25及介白素-33可與TSLP一起用以起始及擴大Th2炎症，不過此等細胞介素之相互作用需要進一步的調查。^{32,33}

【0185】 在所有劑量組中泰派魯單抗耐受性良好，其中與安慰劑相比，報導之感染未有增加。

【0186】 在用泰派魯單抗治療後觀察到之疾病控制改善突出TSLP在一系列氣喘表型中之可能病原作用。包括菸草煙霧、柴油微粒及病毒之非過敏因素已顯示觸發TSLP釋放，且引起氣喘中之非Th2炎症反應活化。³⁴⁻³⁷ 由TSLP活化且可參與此等路徑之細胞類型包括肥大細胞、嗜鹼細胞、天然殺手T細胞、第2組先天淋巴樣細胞及可能嗜中性白血球及介白素-17細胞。^{20,36-39}

【0187】 本發明之資料提供第一臨床證據，即TSLP之抑制引起年氣喘惡化率比無此抑制下低，與基線嗜伊紅性白血球計數或其他Th2生物標誌物無關，且在接受LABA及中等至高劑量吸入型糖皮質激素之氣喘不受控制的患者中其他臨床終點的結果更佳。此等發現突出靶向諸如TSLP之上游細胞介素的可能優點，此可比單個下游路徑之抑制更廣泛地影響疾病活性。

【0188】 預計所屬領域之技術人員能夠想到如以上說明性實例中所闡述的本發明之許多修改及變體。因此，僅僅諸如隨附申請專利範圍中出現之限制將施加於本發明上。

[illegible]

第 59 頁(發明說明書)

表1B：意向治療群體中之基線人口統計及臨床特徵

人口統計		安慰劑 (N = 148)	低劑量 泰派魯單抗 (70 mg Q4W) (N = 145)	中等劑量 泰派魯單抗 (210 mg Q4W) (N = 145)	高劑量 泰派魯單抗 (280 mg Q2W) (N = 146)	泰派魯單抗 總計 (N = 436)
年齡 (歲)	平均值 (SD)	52.2 (11.5)	50.6 (12.4)	52.6 (12.5)	50.1 (12.2)	51.1 (12.4)
男性	數目 (%)	48 (32.4)	50 (34.5)	54 (37.2)	50 (34.3)	157 (36.1)
種族	數目 (%)					
亞洲人		6 (4.1)	3 (2.1)	5 (3.4)	5 (3.4)	13 (3.0)
黑人		6 (4.1)	4 (2.8)	3 (2.1)	5 (3.5)	15 (3.4)
白人		133 (89.9)	138 (95.2)	136 (93.8)	119 (88.4)	402 (92.4)
其他		2 (1.4)	0	0	2 (1.4)	2 (0.5)
BMI (kg/m ²)	平均值 (SD)	28.5 (5.5)	28.3 (5.1)	28.4 (4.5)	27.7 (5.0)	28.1 (5.1)
曾吸菸者	是否 (%)	16 (10)	25 (17)	35 (24)	19 (13)	85 (19)
臨床特徵		安慰劑 (N = 148)	低劑量 泰派魯單抗 (N = 145)	中等劑量 泰派魯單抗 (N = 145)	高劑量 泰派魯單抗 (N = 146)	泰派魯單抗 總計 (N = 436)
BD前FEV1 (L)	平均值 (SD)	1.83 (0.58)	1.91 (0.66)	1.83 (0.58)	1.87 (0.60)	1.87 (0.61)
預期FEV1 > 可逆性	平均值 (SD)	60.4 (13.6) / 21.5 (13.9)	60.7 (13.5) / 23.7 (13.9)	59.2 (12.4) / 20.5 (13.6)	59.3 (11.8) / 23.1 (23.0)	59.7 (12.6) / 22.5 (20.3)
平均 AQLQ ^a	平均值 (SD)	2.66 (0.67)	2.76 (0.80)	2.71 (0.81)	2.63 (0.75)	2.70 (0.78)
總 AQLQ (5-12) ^a	平均值 (SD)	4.06 (2.86)	4.14 (2.94)	4.19 (2.90)	4.09 (2.90)	4.14 (2.91)
氣喘症狀指數 ^b	平均值 (SD)	1.72 (0.58)	1.70 (0.63)	1.76 (0.57)	1.68 (0.61)	1.72 (0.60)
吸入型糖皮質劑常劑量水平	中等 (%) 高 (%)	73 (49.3) / 75 (50.7)	71 (49.0) / 74 (51.0)	70 (48.3) / 75 (51.7)	72 (49.3) / 74 (50.7)	213 (48.5) / 223 (51.5)
FEV1 ^c ≥ 80%	陽性 (%) 陰性 (%)	81 (61.5) / 52 (38.5)	71 (53.0) / 63 (47.0)	80 (60.2) / 53 (39.8)	74 (55.2) / 60 (44.8)	225 (56.1) / 176 (43.9)
嗜伊紅性白血球計數 (細胞/mm ³)	平均值 (SD) 中位數 (最小值, 最大值) ≥250 (數目 (%)) ≥250 (數目 (%))	366 (123) 270.0 (0.1870) 86 (58.1) 62 (41.9)	345 (284) 270.0 (0.1600) 85 (58.6) 60 (41.4)	359 (347) 275.0 (0.3180) 83 (57.2) 62 (42.8)	378 (423) 265.0 (0.3990) 85 (58.2) 61 (41.8)	361 (356) 270.0 (0.3890) 153 (58.0) 103 (42.0)
總血清IgE	平均值 (SD)	447 (1232)	314 (870)	464 (1366)	344 (579)	374 (982)

項目	中位數、最小值、 最大值	135-014、11660 ^a	109-512、7423 ^a	135-412、11430 ^a	138-112、3814 ^a	126-812、11450 ^a
TL251解	低，數目 (%)	71 (48.3)	81 (56.5)	78 (53.1)	78 (53.8)	235 (54.4)
	高，數目 (%)	76 (51.7)	63 (43.8)	67 (46.9)	67 (46.2)	197 (45.6)
FENO (ppb)	低，平均值 (SD)	146 (35.5) (58.9)	144 (34.5) (46.9)	143 (30.4) (29.4)	141 (32.6) (33.9)	142 (32.5) (37.5)
	中位數、最小值、 最大值	21.5 (2.5) (26.3)	21.0 (2.5) (34.9)	20.5 (4.0) (52.5)	19.7 (2.0) (27.5)	21.0 (2.0) (34.9)
	<24 ppb，數目 (%)	80 (54.8)	77 (53.5)	83 (58.0)	79 (56.0)	238 (55.8)
	≥24 ppb，數目 (%)	66 (45.2)	67 (46.5)	60 (42.0)	62 (44.0)	189 (44.2)
過去12個月內 氣喘發作次數	1或2次 (1/23%)	120 (81.1) (28 (19.9))	116 (80.0) (29 (20.0))	113 (77.9) (32 (22.1))	116 (86.3) (20 (13.7))	355 (81.4) (81 (18.6))

[illegible]

2014年10月1日 = 文華出版 = 附贈書信

[illegible]

7. 附註：(1) 本公司之會計年度係自一月一日起至十二月三十一日止。

1. 1990年1月1日至1990年12月31日止的年度内，各企业、事业单位、社会团体、个体工商户、其他经济组织、个人等，凡在本市行政区域内，从事生产、经营活动，取得收入，依法应当缴纳企业所得税的，均应当依法申报纳税。

[illegible][illegible]

	安慰劑 (N = 143)	低劑量奈派普生抗 (70 mg Q4W) (N = 145)	中等劑量 奈派普生抗 (210 mg Q4W) (N = 145)	高劑量奈派普生抗 (280 mg Q2W) (N = 146)
≥250個嗜伊紅性白血球/μl				
n	86	85	83	84
片 AER (95% CI)	0.1 (0.04, 0.21)	0.1 (0.01, 0.41)	0.24 (0.14, 0.38)	0.29 (0.11, 0.51)
相對於安慰劑降低 (95% CI)	-	62% (-24%, 81%)*	65% (26%, 84%)*	75% (-41%, 88%)*
P值†	-	<0.001	<0.001	<0.001
n	84	82	72	72
第5天測BD前HbA _{1c} 自基線 1.5%的變化	0.65	1.35	1.17	14.87
相對於安慰劑的差異 (95% CI) P值†	-	10.21 (2.34, 17.69) <0.008	9.60 (1.81, 17.29) <0.01	13.91 (6.28, 21.54) <0.001
第5天測BD前HbA _{1c} 自基線 1.5%的變化	0.63	0.12	0.10	0.17
相對於安慰劑的差異 (95% CI) P值†	-	0.15 (0.63, 0.27) 0.617	0.15 (0.21, 0.26) 0.941	0.29 (0.07, 0.32) 0.602
n	82	79	69	66
第5天測ACQ-6自基線至1.5%的變化†	-0.86	-1.07	-1.29	-1.11
相對於安慰劑的差異 (95% CI) P值†	-	-0.22 (0.03, 0.08) 0.112	-0.43 (0.04, 0.43) 0.009	-0.29 (0.09, 0.11) 0.02

n	62	69	64	55
第4週AQLQ S-12自基線前 LS平均變化	-0.87	-1.04	-1.27	-1.18
相比於安慰劑的差異(95% CI) P值 ^a		-0.17 (-0.16, 0.49) 0.312	-0.38 (-0.02, 0.70) 0.038	-0.31 (-0.03, 0.64) 0.071
250個嗜伊紅性白血球				
n	62	60	62	61
第4週AER (95% CI)	-0.87 (-0.45, -0.87)	-0.71 (-0.13, -41)	-0.13 (-1.38, 0.26)	-0.60 (-0.14, 0.15)
相比於安慰劑的降低(95% CI) P值 ^a		-0.89 (-0.11%, 81%)	-0.94 (-0.6%, 91%)	-0.68 (-0.7%, 80%)
P值 ^a		0.24	0.001	0.0008
n	57	55	56	55
第8週BD前FEV ₁ (L) 自基線前 LS平均變化	-0.26	-1.04	-1.84	-1.09
相比於安慰劑的差異(95% CI) P值 ^a		-0.25 (-0.71, 0.21) 0.351	-0.14 (-1.69, 14.97) 0.132	-0.30 (-0.64, 14.24) 0.244
第8週BD前FEV ₁ (L) 自基線前 LS平均變化	-0.3	-0.32	-0.71	-0.02
相比於安慰劑的差異(95% CI) P值 ^a		-0.06 (-0.59, 0.20) 0.484	-0.08 (-0.06, 0.23) 0.268	-0.09 (-0.08, 0.24) 0.231
n	44	47	47	47
第4週AQLQ S-12自基線前LS平均變化	-0.91	-1.09	-1.15	-1.29
相比於安慰劑的差異(95% CI) P值 ^a		-0.18 (-0.42, 0.15) 0.284	-0.25 (-0.45, 0.09) 0.147	-0.38 (-0.72, 0.04) 0.025
n	43	42	43	43
第4週AQLQ S-12自基線前 LS平均變化	-0.92	-1.07	-1.15	-1.43

相比於安慰劑的差異(95% CI) P值 ^a	-0.07 (-0.28, 0.41) 0.567	-0.26 (-0.08, 0.60) 0.131	-0.81 (-0.17, 0.83) 0.025
-----------------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

^a P值為根據的比較多調整後。

FEV₁ (L) 係指患者在第4週前所有觀察的程式30秒，所得第4週結果，該結果與第8週(Day8)的差值的平均值。

FEV₁ (L) 係指患者改善，MOHD (100ml) 至200ml。

AQLQ S-12 係指改善，MOHD (0.5)

AQLQ S-12 係指改善，MOHD (0.5)

AER = 咳嗽惡化；AQLQ = 早期控制問卷；AQLQ S-12 = 早期控制問卷；BD = 肺病發作前FEV₁ (L) 係指患者改善，MOHD (100ml) 至200ml。

表3 意向治療群體中AQLQ S-12第4週及AQLQ S-12第8週自基線前變化

	安慰劑 (N = 148)	低劑量 奈派德單抗 (70 mg Q4W) (N = 145)	中等劑量奈派德單抗 (210 mg Q4W) (N = 145)	高劑量奈派德單抗 (280 mg Q2W) (N = 146)
n	112	117	110	103
第4週AQLQ S-12自基線前LS平均變化	-0.88	-1.08	-1.27	-1.21
相比於安慰劑的差異(95% CI)		-0.20 (-0.42, 0.02)	-0.34 (-0.57, -0.12)	-0.33 (-0.56, -0.10)
P值 ^a		0.077	0.003	0.004
n	105	111	97	100
第8週AQLQ S-12自基線前LS平均變化	-0.89	-1.02	-1.21	-1.29
相比於安慰劑的差異(95% CI)		0.13 (-0.10, 0.37)	0.32 (0.08, 0.56)	0.40 (0.16, 0.64)
P值 ^a		0.268	0.009	0.001

(表4) 患者亞群中肺炎風險的降低及FEV ₁ (第52週) - AQLQ (第52週) 及AQLQ(S)+12 (第52週) 自基線之變化；Tb2狀態 (血清嗜酸性蛋白)										
		安慰劑 (N = 148)	低劑量泰派魯单抗 (70 mg Q4W) (N = 145)		中等劑量 泰派魯单抗 (110 mg Q4W) (N = 145)		高劑量泰派魯单抗 (280 mg Q2W) (N = 146)			
Tb2狀態(高 - IgE ≥100 IU/ml及嗜伊紅性白血球計數 ≥140個細胞/μl；低 - IgE <100 IU/ml 或嗜伊紅性白血球計數 <140個細胞/μl)										
		高	低	高	低	高	低	高	低	
年 AER	n	76	71	63	81	67	76	67	78	
	AER	0.61	0.75	0.32	0.22	0.24	0.14	0.19	0.25	
	(95% CI)	(0.45, 0.81)	(0.56, 0.98)	(0.20, 0.50)	(0.13, 0.35)	(0.13, 0.40)	(0.07, 0.26)	(0.10, 0.34)	(0.15, 0.39)	
	相對於安慰劑之 AER降低 (95% CI)			-0.5 (-0.7, -0.3)	-0.5 (-0.7, -0.3)	-0.5 (-0.7, -0.3)	-0.5 (-0.7, -0.3)	-0.5 (-0.7, -0.3)	-0.5 (-0.7, -0.3)	
	P值*	-	-	0.067	0.004	0.019	<0.001	0.005	0.008	
BD前FEV ₁	n	74	66	60	76	59	67	58	66	
	LS平均	1.85	-2.64	8.79	7.52	9.55	6.61	16.25	6.44	
	相對於安慰劑之差異 (95% CI)			6.94 (-1.96, 15.83)	5.67 (2.05, 9.29)	7.70 (-1.11, 21.50)	4.76 (0.47, 9.04)	14.40 (5.54, 23.25)	4.59 (0.86, 8.31)	
	P值*	-	-	0.126	0.033	0.082	0.027	0.002	0.031	
	BD前FEV ₁ (L) 自基線之變化 (第52週)	LS平均	-0.07	-0.03	0.04	0.04	0.04	0.16	0.16	0.08
相對於安慰劑之差異 (95% CI)				0.09 (-0.06, 0.23)	0.15 (0.03, 0.27)	0.09 (-0.05, 0.24)	0.11 (0.00, 0.25)	0.23 (0.09, 0.38)	0.11 (-0.01, 0.24)	
P值*		-	-	0.231	0.018	0.207	0.353	0.001	0.076	
AQLQ (第52週)		n	64	47	54	62	52	56	46	56
		LS平均	1.00	0.49	1.06	1.08	1.19	1.11	1.20	1.18
	相對於安慰劑之差異 (95% CI)			0.06 (-0.37, 0.49)	0.18 (-0.20, 0.06)	0.30 (-0.61, 0.02)	0.43 (-0.26, 0.11)	0.20 (-0.52, 0.12)	0.49 (-0.81, 0.16)	
	P值*	-	-	0.725	0.035	0.065	0.009	0.234	0.073	
	AQLQ(S)+12 (第	n	60	44	52	58	45	51	45	54
LS平均		1.00	0.49	1.06	1.08	1.19	1.11	1.20	1.18	
相對於安慰劑之差異 (95% CI)				0.06 (-0.37, 0.49)	0.18 (-0.20, 0.06)	0.30 (-0.61, 0.02)	0.43 (-0.26, 0.11)	0.20 (-0.52, 0.12)	0.49 (-0.81, 0.16)	
P值*		-	-	0.725	0.035	0.065	0.009	0.234	0.073	
P值*		-	-	0.725	0.035	0.065	0.009	0.234	0.073	

(第49測)		LS平均	1.38	1.61	1.17	0.89	1.18	1.19	1.37
相對於安慰劑的差異					0.08	0.28	0.09	0.58	0.72
(95% CI)					(-0.26, 0.42)	(-0.06, 0.61)	(-0.25, 0.44)	(0.23, 0.92)	(-0.24, 0.45)
P值*					0.631	0.174	0.505	0.201	0.356
血清骨胺蛋白(高 - 中位數, 低 - 中位數)									
		高	低	高	低	高	低	高	低
年 AER	n	72	70	65	79	79	65	74	69
	AER	0.75	0.60	0.28	0.25	0.19	0.22	0.20	0.25
	(95% CI)	(0.56, 0.98)	(0.43, 0.80)	(0.16, 0.44)	(0.15, 0.39)	(0.09, 0.30)	(0.11, 0.37)	(0.11, 0.34)	(0.14, 0.41)
	相對於安慰劑的 AER 降低(95% CI)	-	-	68%	57%	70%	67%	71%	56%
	P值*	-	-	0.005	0.027	<0.001	0.645	<0.001	0.041
BD前FEV ₁ (L) 自基線之變化 (百分比(第52測))	n	70	71	63	73	71	56	57	55
	LS平均	-0.45	1.40	11.69	6.82	14.03	2.48	14.34	6.31
	相對於安慰劑的差異			12.15	5.42	14.48	1.69	14.86	4.93
	(95% CI)			(2.84, 21.46)	(1.12, 11.93)	(5.59, 23.42)	(-3.83, 8.00)	(5.79, 23.82)	(1.71, 11.72)
	P值*	-	-	0.011	0.103	0.002	0.756	0.001	0.157
BD前FEV ₁ (L) 自基線之變化 (第52測)	LS平均	-0.02	0.03	0.25	0.06	0.17	-0.02	0.14	0.08
	相對於安慰劑的差異			0.16	0.09	0.18	0.02	0.20	0.10
	(95% CI)			(0.02, 0.30)	(-0.03, 0.21)	(0.05, 0.32)	(-0.11, 0.15)	(0.06, 0.34)	(-0.02, 0.23)
	P值*			0.024	0.122	0.006	0.755	0.005	0.109
ACQ-6 (第50測)	n	60	52	56	60	58	51	55	46
	LS平均	-0.39	0.37	1.01	1.13	-1.46	-0.94	1.18	1.26
	相對於安慰劑的差異			-0.12	-0.25	-0.57	-0.06	-0.29	-0.39
	(95% CI)			(-0.44, 0.21)	(-0.56, 0.05)	(-0.89, -0.26)	(-0.38, 0.26)	(-0.61, 0.03)	(-0.71, -0.06)
	P值*			0.475	0.171	0.001	0.634	0.025	0.019
AQOQ(S)+12 (第48測)	n	59	46	53	57	47	49	55	43
	LS平均	0.59	0.60	1.01	1.01	1.10	0.95	1.09	1.28
	相對於安慰劑的差異			0.13	0.10	0.52	0.09	0.40	0.38
	(95% CI)			(-0.22, 0.48)	(-0.22, 0.43)	(0.17, 0.86)	(-0.25, 0.42)	(0.06, 0.74)	(0.04, 0.72)
	P值*			0.470	0.524	0.004	0.621	0.020	0.123

(表5) 患者亞群中年氣喘惡化率降低及FEV ₁ (第52週)、ACQ-6 (第50週)及AQLQ(S)+12 (第48週)自基線之變化 (L) (透過試驗、當前BD)可逆性。									
		安慰劑 (N = 148)		低劑量奈派魯单抗 (70 mg Q4W) (N = 145)		中等劑量奈派魯单抗 (210 mg Q4W) (N = 145)		高劑量奈派魯单抗 (280 mg Q2W) (N = 146)	
FE ₅₀ <24 ppb 及 >24 ppb									
		≥24 ppb	<24 ppb	≥24 ppb	<24 ppb	≥24 ppb	<24 ppb	≥24 ppb	<24 ppb
年 AER	n	66	80	67	77	60	83	62	79
	AER	0.98	0.44	0.28	0.25	0.20	0.19	0.21	0.24
	(95% CI)	(0.75, 1.25)	(0.31, 0.61)	(0.17, 0.44)	(0.15, 0.39)	(0.10, 0.35)	(0.11, 0.32)	(0.11, 0.36)	(0.14, 0.38)
	相對於安慰劑的差異 AER (41%至55%)			27%	43%	33%	62%	28%	46%
				(42%, 86%)	(12%, 78%)	(50%, 90%)	(9%, 64%)	(53%, 90%)	(17%, 75%)
	P值 [†]			<0.001	0.127	<0.001	0.030	<0.001	0.118
BD前FEV ₁ (L)		61	78	61	75	52	74	52	69

自基線之變化 百分比(第52週)	LS平均	-1.55	1.93	8.51	7.99	12.09	6.47	11.18	10.51
	相對於安慰劑的差異 (95% CI)			10.06	6.06	13.64	4.55	12.73	12.59
				(1.72, 19.40)	(-10.15, 22.27)	(5.95, 21.32)	(-2.55, 11.64)	(3.09, 22.37)	(1.32, 15.90)
	P值 [†]	-		0.035	0.096	0.006	0.208	0.010	0.020
BD前FEV ₁ (L) 自基線之變化 (第52週)	LS平均	0.05	0.05	0.10	0.13	0.15	0.09	0.14	0.17
	相對於安慰劑的差異 (95% CI)	-		0.05	0.08	0.21	0.04	0.20	0.12
				(0.00, 0.31)	(-0.03, 0.20)	(0.05, 0.37)	(-0.07, 0.16)	(0.04, 0.36)	(0.00, 0.23)
	P值 [†]	-		0.050	0.164	0.011	0.445	0.015	0.045
ACQ-6 (第50週)	n	50	62	52	64	48	60	40	60
	LS平均	0.85	0.89	1.18	1.03	1.50	0.99	1.27	1.15
	相對於安慰劑的差異 (95% CI)	-		-0.35	-0.14	-0.67	-0.10	-0.44	-0.26
				(-0.69, -0.01)	(-0.43, 0.15)	(-1.02, -0.32)	(-0.39, 0.19)	(-0.79, -0.06)	(-0.55, 0.04)
	P值 [†]			0.040	0.345	0.001	0.507	0.016	0.086
AQLQ(S)+12 (第48	n	49	56	49	62	44	51	39	58

過敏狀態(過敏/非過敏)		過敏		非過敏		過敏		非過敏	
年AER		n	83	52	71	63	80	53	74
AER			0.74	0.62	0.24	0.21	0.13	0.24	0.22
(95% CI)			(0.55, 0.94)	(0.43, 0.88)	(0.14, 0.38)	(0.11, 0.37)	(0.06, 0.25)	(0.13, 0.42)	(0.12, 0.36)
相比於安慰劑的差異									
(95% CI)									
P值									
BD前FEV ₁ (L)自基線之變化百分比		n	78	50	68	59	73	44	60
LS平均			-0.52	-3.38	11.61	3.00	8.35	8.15	6.52
相比於安慰劑的差異									
(95% CI)									
P值									
ACQ 6 (第50週)		n	66	39	60	50	62	40	50
LS平均			0.99	-0.75	1.18	0.96	1.24	1.13	1.31
相比於安慰劑的差異									
(95% CI)									
P值									
AQLQ(5)+12 (第48週)		n	63	35	57	47	57	34	49
LS平均			1.05	0.53	1.25	0.88	1.18	1.20	1.44

		相比於安慰劑之差異		0.09	0.35	0.13	0.66	0.15	0.91
		(95% CI)		{-0.22, 0.41}	{-0.04, 0.73}	{-0.19, 0.44}	{0.25, 1.08}	{-0.12, 0.42}	{0.51, 1.30}
		P值*		-	0.555	0.076	0.001	0.367	<0.001
當前BD後可達性(是[>12%且>200 ml]或否[<12%且< 200 ml])									
		是	否	是	否	是	否	是	否
年 AER	n	135	13	129	16	121	24	134	12
	AER	0.56	1.85	0.25	0.38	0.16	0.37	0.20	0.44
	(95% CI)	0.44, 0.68 (118.2%)		{0.17, 0.35}	{0.14, 0.83}	{0.09, 0.25}	{0.16, 0.73}	{0.13, 0.29}	{0.14, 1.03}
	相比於安慰劑之差異	5.0%		8.0%	12%	7%	6%	6%	7%
	(95% CI)	{2.4%, 7.5%}		{5.0%, 9.5%}	{4.0%, 18.5%}	{4.0%, 9.7%}	{4.0%, 9.7%}	{4.0%, 9.7%}	{3.9%, 9.7%}
		P值*		-	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.029
BD前FEV ₁ (L) 自基線之變化 百分比(第52週)	n	129	12	126	14	103	20	114	11
	LS平均	-1.08	-4.44	7.60	4.35	6.98	11.70	8.97	13.15
	相比於安慰劑之差異	3.58		8.79	3.9%	16.14	10.6%	17.59	
		(95% CI)		{2.48, 14.88}		{-1.75, 13.35}	{1.69, 14.48}	{4.7%, 22.72}	{3.79, 16.30}
		P值*		-	-	0.006	0.133	0.013	0.007
BD前FEV ₁ (L) 自基線之變化 (第52週)	LS平均	-1.07	-4.10	0.0%	3.02	0.0%	0.1%	0.08	0.21
	相比於安慰劑之差異	-		0.13	0.12	0.11	0.26	0.15	0.31
	(95% CI)	-		{0.03, 0.23}	{-0.08, 0.33}	{0.00, 0.21}	{0.06, 0.46}	{0.05, 0.25}	{0.05, 0.53}
	P值*	-		0.013	0.226	0.045	0.013	0.005	0.008
	ACQ-6(第50週)	n	104	8	103	14	91	19	92
ACQ-6(第50週)	LS平均	0.37	1.11	1.08	1.10	1.13	1.73	1.21	1.33
	相比於安慰劑之差異	-		-0.21	0.01	-0.25	-0.62	-0.34	-0.22
	(95% CI)	-		{-0.44, 0.03}	{-0.66, 0.68}	{-0.50, -0.02}	{-1.26, 0.02}	{-1.07, -0.10}	{-0.93, 0.50}
	P值*	-		0.085	0.980	0.014	0.057	0.006	0.555
	ACQ(5)+12 (第48週)	n	98	7	98	13	79	18	89
ACQ(5)+12 (第48週)	LS平均	0.89	0.98	1.00	1.22	1.19	1.38	1.26	1.29
	相比於安慰劑之差異	-		0.11	0.24	0.30	0.40	0.39	0.41
	(95% CI)	-		{-0.14, 0.35}	{0.50, 0.98}	{0.04, 0.56}	{0.29, 1.10}	{0.14, 0.64}	{0.36, 1.15}
	P值*	-		0.405	0.520	0.026	0.156	0.003	0.286

(表6) 在意向治療群體中在第三週BD後FEV ₁ 及BD前後用力肺活量自基線之變化					
		安慰劑 (N = 148)	低劑量泰派魯單抗 (70 mg Q4W) (N = 145)	中等劑量泰派魯單抗 (210 mg Q4W) (N = 145)	高劑量泰派魯單抗 (280 mg Q2W) (N = 146)
BD後FEV ₁ (L)					
自基線之變化	n	140	137	128	124
	平均值	-0.05	0.11	0.08	0.11
	SD	0.35	0.39	0.45	0.47
	中位數	-0.02	0.04	0.04	0.04
	(最小值, 最大值)	(-1.31, 0.94)	(-0.76, 2.31)	(-1.94, 2.68)	(-1.10, 2.37)
自基線之變化 百分比	n	140	137	128	124
	平均值	-1.35	6.14	6.69	7.43
BD後FVC (L)					
自基線之變化	SD	16.33	20.19	27.35	22.52
	中位數	-1.07	1.46	1.32	2.11
	(最小值, 最大值)	(-45.92, 51.16)	(-26.77, 126.23)	(-30.54, 185.73)	(-37.50, 118.35)
	平均值	0.08	0.24	0.19	0.20
	SD	0.47	0.55	0.60	0.48
BD後FVC (L)	中位數	0.03	0.12	0.09	0.08
	(最小值, 最大值)	(-1.25, 2.00)	(-0.85, 2.39)	(-2.22, 2.55)	(-0.91, 2.14)
自基線之變化 百分比	n	141	137	128	125
	平均值	3.91	10.14	9.95	8.34
	SD	18.02	23.25	25.45	19.88

中位數		1.22	4.35	3.65	3.35
[最小值，最大值]		(-32.76, 84.62)	(-30.83, 134.52)	(-49.12, 133.73)	(-22.81, 110.88)
BD後 FVC (L)	n	140	137	128	124
	平均值	-0.07	0.08	0.09	0.07
	SD	0.36	0.43	0.50	0.43
	中位數	-0.05	0.05	0.03	0.01
[最小值，最大值]		(-1.69, 1.03)	(-0.76, 2.23)	(-1.32, 2.28)	(-0.94, 1.81)
自基線之變化 百分比	n	140	137	128	124
	平均值	-1.57	3.43	4.26	2.93
	SD	11.73	17.45	19.14	14.49
	中位數	-1.30	1.29	0.90	0.13
[最小值，最大值]		(-50.60, 47.69)	(-21.44, 117.99)	(-29.91, 125.97)	(-26.21, 85.38)

(表 7) 在專科治療群體中年重年氣喘惡化率、首次氣喘惡化、年度氣喘惡化之時間及在基線時具有一或多次氣喘惡化之患者的比例				
	安慰劑 (N = 148)	低劑量 奈派魯單抗 (20 mg Q4W) (N = 145)	中等劑量 奈派魯單抗 (210 mg Q4W) (N = 145)	高劑量 奈派魯單抗 (280 mg Q4W) (N = 146)
年重年氣喘惡化率				
年度氣喘惡化率	0.14	0.04	0.02	0.01
95% CI	(0.08, 0.22)	(0.01, 0.08)	(0.01, 0.05)	(0.01, 0.03)
相對於安慰劑之降低		72%	85%	94%
95% CI		(-6%, 80%)	(-2%, 93%)	(-10%, 94%)
P值*		0.060	0.019	0.007
氣喘惡化之時間				
事件	43	30	21	25
總量	105	115	124	121

風險比		0.66	0.46	0.55	
95% CI		0.41, 1.05	0.27, 0.79	0.34, 0.90	
P值		0.036	0.003	0.019	
中度惡化之時間					
事件		6	4	3	4
n/N		139	141	141	141
風險比		0.55	0.54	0.45	
95% CI		0.17, 1.74	0.17, 1.54	0.14, 1.4	
P值		0.264	0.085	0.168	
具有氣喘惡化/重度氣喘惡化之患者					
具有中度氣喘惡化之患者，n/N		是	43/129 (33)	33/129 (25)	21/141 (15)
		否	96/141 (68)	116/141 (83)	120/141 (85)
P值			0.076	0.001	0.01*
具有中度至重度氣喘惡化之患者，n/N		是	4/61 (6)	5/114 (4)	1/111 (1)
		否	119/191 (62)	140/196 (71)	142/197 (72)
P值			0.141	0.6	0.152

(表S) 至第42週，根據血嗜伊紅性白血球計數(嗜伊紅細胞)或對比嗜伊紅細胞計分層的年氣喘惡化率降低的事後分析									
		安慰劑 (N = 148)		低劑量奈派魯單抗 (70 mg Q4W) (N = 145)		中等劑量奈派魯單抗 (210 mg Q4W) (N = 145)		高劑量奈派魯單抗 (280 mg Q2W) (N = 146)	
每卅之嗜伊紅性白血球		<400	>400	<400	>400	<400	>400	<400	>400
年 AER	n	98	50	100	45	100	45	96	50
	AER	0.59	0.84	0.24	0.32	0.19	0.19	0.27	0.13
	[95% CI]	[0.44, 0.76]	[0.61, 1.14]	[0.15, 0.35]	[0.17, 0.53]	[0.11, 0.30]	[0.08, 0.32]	[0.17, 0.40]	[0.05, 0.27]
	相對於安慰劑之 AER降低 (95% CI)			60% [24%, 79%]	58% [29%, 82%]	68% [34%, 84%]	75% [31%, 91%]	53% [11%, 75%]	84% [53%, 95%]
	P值	-	-	0.005	0.050	0.002	0.007	0.021	<0.001

*P值未經補正且無多重調整
AER，年氣喘惡化率；CI，置信區間；Q4W，每4週；Q2W，每2週

(表9) 根據服用中等或高劑量吸入型糖皮質激素之患者至研究至第12週服用維持口服糖皮質激素之患者分層的年氣喘惡化率降低									
		安慰劑 (N = 148)		低劑量泰派魯单抗 (70 mg Q4W) (N = 145)		中等劑量泰派魯单抗 (210 mg Q4W) (N = 145)		高劑量泰派魯单抗 (280 mg Q2W) (N = 146)	
吸入型糖皮質激素劑量		中等吸入型 糖皮質激素	高吸入型 糖皮質激素	中等吸入型 糖皮質激素	高吸入型 糖皮質激素	中等吸入型 糖皮質激素	高吸入型 糖皮質激素	中等吸入型 糖皮質激素	高吸入型 糖皮質激素
年 AER	n	72	75	71	74	70	75	72	74
AER		0.33	0.36	0.31	0.33	0.31	0.33	0.30	0.34
(95% CI)		(0.26, 0.39)	(0.29, 0.42)	(0.24, 0.32)	(0.27, 0.39)	(0.24, 0.38)	(0.27, 0.37)	(0.23, 0.34)	(0.24, 0.39)
相比於安慰劑之 AER降低 (95% CI)		-	-	51% (-8%, 76%)	66% (13%, 81%)	60% (5%, 83%)	75% (49%, 89%)	49% (-13%, 72%)	75% (47%, 88%)
P值*		-	-	0.006	0.001	0.008	0.001	0.09%	0.001
維持口服糖皮質激素之使用		是	否	是	否	是	否	是	否
年 AER	n	14	14	15	16	9	16	13	13
AER		0.08	0.04	0.11	0.12	0.01	0.12	0.14	0.12
(95% CI)		(0.01, 0.09)	(0.01, 0.09)	(0.08, 0.16)	(0.05, 0.32)	(0.04, 0.12)	(0.01, 0.26)	(0.05, 0.20)	(0.04, 0.32)
相比於安慰劑之 AER降低 (95% CI)		-	-	72% (31%, 89%)	59% (25%, 77%)	79% (11%, 93%)	68% (40%, 83%)	88% (49%, 97%)	59% (27%, 72%)
P值*		-	-	0.006	0.001	0.01	0.001	0.004	0.001

(表10) 至第12週根據先前氣喘惡化次數及根據吸菸史*分層的年氣喘惡化率降低*									
		安慰劑 (N = 148)		低劑量泰派魯单抗 (70 mg Q4W) (N = 145)		中等劑量泰派魯单抗 (210 mg Q4W) (N = 145)		高劑量泰派魯单抗 (280 mg Q2W) (N = 146)	
前12個月內先前氣喘惡化次數		1或2	≥3	1或2	≥3	1或2	≥3	1或2	≥3
年 AER	n	120	28	117	29	113	32	128	22
AER		0.64	1.14	0.68	0.66	0.61	0.54	0.68	0.46

	(95% CI)	(0.24, 0.46)	(1.62, 2.75)	(0.11, 0.27)	(0.35, 0.55)	(0.05, 0.19)	(0.29, 0.85)	(0.11, 0.27)	(0.21, 0.91)
相比於安慰劑之 AER降低 (95% CI)			49% (-1%, 74%)	70% (45%, 84%)	70% (34%, 87%)	75% (51%, 87%)	50% (31, 75%)	74% (43%, 88%)	
P值*			0.052	<0.001	0.001	<0.001	0.043	<0.001	
吸菸史		曾吸菸者	非吸菸者	曾吸菸者	非吸菸者	曾吸菸者	非吸菸者	曾吸菸者	非吸菸者
年 AER	n	16	132	25	120	55	110	25	115
AER		0.72	0.67	0.51	0.30	0.15	0.19	0.15	0.11
(95% CI)		(0.16, 1.29)	(0.33, 1.01)	(0.28, 0.60)	(0.13, 0.31)	(0.07, 0.40)	(0.11, 0.30)	(0.29, 0.53)	(0.14, 0.31)
相比於安慰劑之 AER降低 (95% CI)			28% (-72%, 70%)	69% (42%, 83%)	72% (19%, 90%)	70% (41%, 85%)	61% (-13%, 82%)	67% (39%, 83%)	
P值*			0.455	<0.001	0.018	<0.001	0.033	0.001	

表 11：在第 52 週 MedImmune ASSTA 分數自基線之變化

	安慰劑 (N = 148)		低劑量泰派魯單抗 (70 mg Q4W) (N = 145)		中等劑量泰派魯單抗 (210 mg Q4W) (N = 145)		高劑量泰派魯單抗 (280 mg Q2W) (N = 146)	
總意向治療群體								
n	138		135		133		111	
LS 平均	-0.53		-0.60		-0.67		-0.74	
相比於安慰劑之差異 (95% CI)			(-0.07 (-0.21, 0.07)		(-0.13 (-0.28, 0.01)		(-0.21 (-0.35, -0.06)	
P值*			0.329		0.061		0.005	
嗜伊紅性白血球(每μl)								
	≥250	<250	≥250	<250	≥250	<250	≥250	<250
n	18	50	17	48	65	48	67	49
LS 平均	-0.56	-0.51	-0.61	-0.60	-0.74	-0.58	-0.75	-0.73

相比於安慰劑(至異)		-0.06		-0.09		-0.18		-0.08		-0.10		-0.21	
(95% CI)		(-0.25, 0.13)		(-0.30, 0.13)		(-0.38, 0.01)		(-0.29, 0.14)		(-0.39, 0.00)		(-0.44, 0.00)	
P值		0.539		0.431		0.093		0.433		0.947		0.943	
Tb2狀態(高 = IgE ≥100 IU/ml及嗜伊紅性白血球計數 ≥140個細胞/ml；低 = IgE <100 IU/ml或嗜伊紅性白血球計數 <140個細胞/ml)													
	高	低	高	低	高	低	高	低	高	低	高	低	
n	56	61	55	65	53	58	51	58	51	58	51	58	
LS平均	-0.55	-0.50	-0.57	-0.55	-0.59	-0.72	-0.76	-0.73	-0.55	-0.50	-0.57	-0.55	
相比於安慰劑(至異)		0.12		0.05		0.05		0.21		0.21		0.23	
(95% CI)		(-0.12, 0.09)		(-0.26, 0.36)		(-0.25, 0.35)		(-0.44, 0.02)		(-0.41, 0.02)		(-0.44, 0.02)	
P值		0.229		0.639		0.631		0.036		0.035		0.032	
FEV ₁ <24 ppb 及 ≥24 ppb													
	≥24 ppb	<24 ppb	≥24 ppb	<24 ppb	≥24 ppb	<24 ppb	≥24 ppb	<24 ppb	≥24 ppb	<24 ppb	≥24 ppb	<24 ppb	
n	57	70	55	69	44	67	42	66	42	67	42	66	
LS平均	-0.49	-0.51	-0.58	-0.54	-0.76	-0.59	-0.74	-0.71	-0.49	-0.51	-0.58	-0.54	
血清骨膠蛋白(高 = 中位數，低 = 中位數)													
	高	低	高	低	高	低	高	低	高	低	高	低	
n	61	62	59	61	62	59	59	59	59	59	59	59	
LS平均	-0.51	-0.55	-0.57	-0.60	-0.82	-0.47	-0.74	-0.74	-0.51	-0.55	-0.57	-0.60	
相比於安慰劑(至異)		0.05		-0.06		0.21		0.28		0.27		0.19	
(95% CI)		(-0.26, 0.36)		(-0.25, 0.14)		(-0.51, 0.10)		(-0.13, 0.28)		(-0.43, 0.02)		(-0.39, 0.01)	
P值		0.619		0.569		0.003		0.464		0.030		0.058	
過敏狀態(過敏/非過敏)													
	過敏	非過敏	過敏	非過敏	過敏	非過敏	過敏	非過敏	過敏	非過敏	過敏	非過敏	
n	69	48	59	57	63	39	51	49	63	39	51	49	

LS 平均	-0.53	-0.51	-0.59	-0.58	-0.53	-0.56	-0.67	-0.66
相比於安慰劑之差異 (95% CI)			(-0.07, 0.13)	(-0.31, 0.14)	(-0.29, 0.09)	(-0.41, 0.07)	(-0.34, 0.05)	(-0.59, -0.13)
P 值 [†]	-	-	0.520	0.457	0.300	0.162	0.144	0.002
當前BD後可變性(是[≥12%且≥200 ml]或否[<12%且<200 ml])								
	是	否	是	否	是	否	是	否
n	117	11	112	17	94	19	101	11
LS 平均	-0.55	-0.35	-0.59	-0.62	-0.63	-0.87	-0.73	-0.84
相比於安慰劑之差異 (95% CI)			(-0.19, 0.11)	(-0.69, 0.15)	(-0.23, 0.08)	(-0.91, 0.14)	(-0.33, 0.01)	(-0.92, -0.05)
P 值 [†]	-	-	0.580	0.183	0.348	0.008	0.022	0.030

表1：所有治療群體中所有治療中發生之嚴重不良事件

具有至少一次嚴重不良事件之患者 [†]					
	安慰劑 (N = 148)	低劑量泰派魯單抗 (70 mg Q4W) (N = 145)	中等劑量 泰派魯單抗 (210 mg Q4W) (N = 145)	高劑量 泰派魯單抗 (280 mg Q2W) (N = 146)	泰派魯單抗 總計 (N = 436)
心臟病發	2 (1.4%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	3 (0.7%)
心室衰竭	1 (0.7%)	0	0	0	0
心房撲動	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
心臟衰竭	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.5%)
心臟傳導	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
胃腸病變	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	4 (0.9%)
腹痛	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
胃脹滿	1 (0.7%)	0	0	0	1
裂孔靜	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)
胃酸逆流	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)
急性腸胃炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)
鉅細胞性淋巴瘤前驅症狀	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	2 (0.4%)

非心源性胸痛	1(0.7%)	0	1(0.7%)	0	1(0.2%)
肺結核	0	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)
膽石症	0	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)
免疫功能亢進	0	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)
過敏性休克	0	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)
泌尿系感染	4(2.7%)	5(4.2%)	1(0.7%)	4(2.7%)	11(1.5%)
肺動脈炎	0	1(0.7%)	0	0	1(0.2%)
肺動脈炎	1(0.7%)	0	0	0	0
慢性囊腫炎	1(0.7%)	1(0.7%)	0	0	1(0.2%)
梅毒	0	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)
初生生殖道感染	0	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)
疥瘡	0	1(0.7%)	0	0	1(0.2%)
肺炎	1(0.7%)	3(2.1%)	0	2(1.4%)	5(1.2%)
慢性腎臟病變	0	1(0.7%)	0	0	1(0.2%)
囊腫炎	1(0.7%)	0	0	0	0
肺結核感染	0	0	1(0.7%)	0	1(0.2%)

干眼症	1(0.7%)	0	0	0	0
耳鳴/耳痛	0	1(0.7%)	0	0	1(0.2%)
肺囊腫炎	0	0	1(0.7%)	0	1(0.2%)
頑癬（由真菌引起所致）	0	2(1.4%)	2(1.4%)	1(1.4%)	5(1.4%)
軟骨損傷	0	0	1(0.7%)	0	1(0.2%)
梅毒	0	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)
鼻痔脫肛	0	0	1(0.7%)	0	1(0.2%)
結核性瘻	0	0	1(0.7%)	0	1(0.2%)
下肢骨折	0	1(0.7%)	0	0	1(0.2%)
纖維骨折	0	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)
手術後感染症	0	1(0.7%)	0	0	1(0.2%)
上肢骨折	0	1(0.7%)	0	0	1(0.2%)
肺結核感染結核性感染症	1(0.7%)	0	1(1.4%)	1(0.7%)	4(1.9%)
椎間椎管炎	0	0	1(0.7%)	0	1(0.2%)
骨關節炎	1(0.7%)	0	1(0.7%)	0	1(0.2%)
骨軟骨炎	0	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)
橫紋肌溶解	0	0	1(0.7%)	0	1(0.2%)

良性、惡性未指定 (包括囊腫及肉瘤、腫瘤)	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	2 (1.4%)	5 (1.1%)
結腸腫瘤	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)
基底細胞癌	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.2%)
脂肪瘤	0	0	-	1 (0.7%)	1 (0.2%)
轉移性肺腺癌	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.2%)
前列腺癌	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.2%)
神經系統癌症	0	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	4 (0.9%)
泌尿管癌(含尿管癌)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
頭頸部癌症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.2%)
骨和軟組織癌症	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.2%)
平滑神經瘤	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
分期、產後期及產後併發	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
先兆流產	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
妊娠劇吐	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.2%)
腎臟及泌尿癌症	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
結核菌	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
生殖系統及乳房癌症	0	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	3 (0.7%)
子宮頸癌癌前	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)
卵巢囊腫	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)
子宮癌	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
呼吸、胸部及縱膈癌症	10 (6.8%)	6 (4.1%)	4 (2.8%)	6 (4.1%)	16 (3.7%)
肺癌	10 (6.8%)	5 (3.4%)	4 (2.8%)	5 (3.4%)	15 (3.4%)
肺栓塞	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
皮膚及皮下組織癌症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
異位性皮膚炎	1 (0.7%)	0	0	0	0
接觸性皮膚炎	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
血管癌症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (0.7%)
動脈血管炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	2 (0.5%)
高血壓併發	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)

生殖系統及乳房癌症	0	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	3 (0.7%)
子宮頸癌癌前	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)
卵巢囊腫	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)
子宮癌	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
呼吸、胸部及縱膈癌症	10 (6.8%)	6 (4.1%)	4 (2.8%)	6 (4.1%)	16 (3.7%)
肺癌	10 (6.8%)	5 (3.4%)	4 (2.8%)	5 (3.4%)	15 (3.4%)
肺栓塞	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
皮膚及皮下組織癌症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
異位性皮膚炎	1 (0.7%)	0	0	0	0
接觸性皮膚炎	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)
血管癌症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (0.7%)
動脈血管炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	2 (0.5%)
高血壓併發	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)

參考文獻

1. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. BMC Public Health 2012;12:204.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. Eur Respir J 2014;43:343-73.
3. Pavord ID, et al., NPJ Prim Care Respir Med 2017;27:17.
4. Bateman ED, et al. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-44.
5. GINA Report. Global strategy for asthma management and prevention. August 2014. <http://www.ginaasthma.org>2014.
6. Woodruff PG, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:388-95.
7. Wenzel SE. Am J Respir Cell Mol Biol 2016;55:1-4.
8. Froidure A, et al., Eur Respir J 2016;47:304-19.
9. Swedin L, et al. Pharmacol Ther 2017;169:13-34.
10. Brightling C, Berry M, Amrani Y. J Allergy Clin Immunol 2008;121:5-10; quiz 1-2.
11. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. N Engl J Med 2014;371:1198-207.
12. XOLAIR® (omalizumab): Highlights of Prescribing Information 2016. (at https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf.)
13. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. The Lancet 2016;388:2115-27.

14. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. The Lancet 2016;388:2128-41.
15. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Lancet 2016;388:31-44.
16. Castro M, et al. Lancet Respir Med 2015;Epub, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
17. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, et al. Lancet Respir Med 2015;3:692-701.
18. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. N Engl J Med 2014;371:1189-97.
19. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Nat Immunol 2002;3:673-80.
20. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al. J Exp Med 2007;204:253-8.
21. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. J Allergy Clin Immunol 2012;129:104-11 e1-9.
22. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. J Immunol 2005;174:8183-90.
23. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. J Immunol 2008;181:2790-8.
24. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. N Engl J Med 2014;370:2102-10.
25. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Eur Respir J 1999;14:902-7.

26. Global Stratgey for Asthma Management and Prevention 2012. 2012, at [http://ginasthma.org/.](http://ginasthma.org/))
27. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Chest 1999;115:1265-70.
28. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. N Engl J Med 2011;365:1088–98.
29. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al.. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:602-15.
30. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al.. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:804-11.
31. Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. AAPS J 2010;12:33-43.
32. Paul WE, Zhu J. Nat Rev Immunol 2010;10:225-35.
33. Gavalá ML, Bashir H, Gern JE. Curr Allergy Asthma Rep 2013;13:298-307.
34. Nakamura Y, Miyata M, Ohba T, et al. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1208-14.
35. Bleck B, et al., Journal of clinical immunology 2008;28:147-56.
36. Lee HC, Headley MB, Loo YM, et al. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1187-96 e5.
37. Calven J, Yudina Y, Hallgren O, et al. J Innate Immun 2012;4:86-99.
38. Nagata Y, et al., Int Arch Allergy Immunol 2007;144:305-14.
39. Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, et al. Sci Transl Med 2013;5:170ra16.

【序列表】

<110> 美商安進公司 (Amgen Inc.)
美商麥迪紐有限責任公司 (MedImmune LLC)

<120> 用抗 TSLP 抗體治療氣喘

<130> 32053/51920

<140> TW 107112622
<141> 2018-04-12

<150> US 62/484, 864
<151> 2017-04-12

<150> US 62/553, 477
<151> 2017-09-01

<150> US 62/553, 575
<151> 2017-09-01

<160> 106

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 743
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<223> TSLP

<220>
<221> CDS
<222> (200).. (676)

<400> 1
gcagccagaa agctctggag catcaggag actccaactt aaggcaacag catgggtgaa 60

taagggttc ctgtggactg gcaatgagag gcaaacctg gtgcttgagc actggcccct 120

aaggcaggcc ttacagatct cttacactcg tgggtgggaag agtttagtgt gaaactgggg	180
tggaattggg tgtccacgt atg ttc cct ttt gcc tta cta tat gtt ctg tca	232
Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser	
15	10
gtt tct ttc agg aaa atc ttc atc tta caa ctt gta ggg ctg gtg tta	280
Val Ser Phe Arg Lys Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu	
15	20
act tac gac ttc act aac tgt gac ttt gag aag att aaa gca gcc tat	328
Thr Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr	
30	40
ctc agt act att tct aaa gac ctg att aca tat atg agt ggg acc aaa	376
Leu Ser Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys	
45	55
agt acc gag ttc aac aac acc gtc tct tgt agc aat cgg cca cat tgc	424
Ser Thr Glu Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys	
60	75
ctt act gaa atc cag agc cta acc ttc aat ccc acc gcc ggc tgc gcg	472
Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala	
80	90
tcg ctc gcc aaa gaa atg ttc gcc atg aaa act aag gct gcc tta gct	520
Ser Leu Ala Lys Glu Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala	
95	105
atc tgg tgc cca ggc tat tcg gaa act cag ata aat gct act cag gca	568
Ile Trp Cys Pro Gly Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala	
110	120
atg aag aag agg aga aaa agg aaa gtc aca acc aat aaa tgt ctg gaa	616
Met Lys Lys Arg Arg Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu	
125	135
caa gtg tca caa tta caa gga ttg tgg cgt cgc ttc aat cga cct tta	664
Gln Val Ser Gln Leu Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu	
140	155
ctg aaa caa cag taaacctct ttattatgggt catatttcac agcccaaaat	716
Leu Lys Gln Gln	

Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu
130 135 140

Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln
145 150 155

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> LCDR1

<400> 3

Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> LCDR2

<400> 4

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> LCDR3

<400> 5

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> HCDR1

<400> 6

Thr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> HCDR2

<400> 7

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> HCDR3

<400> 8

Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 9
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<223> 重鏈 VH

<400> 9
cagatgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaga acctatggca tgcactgggt ccgccagget 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc accagagaca attccaagaa cactctgaat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcccct 300

cagtgggagc tagttcatga agcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360

tcttca 366

<210> 10
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 重鏈 VH

<400> 10

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Thr Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 11
<211> 325
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<223> 輕鏈 VL

<400> 11
tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacct tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcatggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggg cgaagccggg 240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtatttcgg 300

cggagggacc aagctgaccg tccta 325

<210> 12
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 輕鏈 VL

<400> 12

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Trp Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Gly Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 13

Asp Tyr Trp Met His
1 5

<210> 14
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 14

His Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 15

Glu Ile Tyr Tyr Tyr Ala Phe Asp Ser
1 5

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 16

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val His
1 5 10

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 17

Gly Asp Asn Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 18

Gln Ala Ala Asp Trp Val Asp Phe Tyr Val
1 5 10

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 19

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 20

Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr
1 5

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 21

Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr
1 5

<210> 22

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 22

Gly Asp Asn
1

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 23

Ala Asp Trp Val Asp Phe Tyr
1 5

<210> 24
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 24

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly His Ile Lys Ser Lys Thr Asp Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Ile Tyr Tyr Tyr Ala Phe Asp Ser Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 25

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val
20 25 30

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

Gly Asp Asn Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 26
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> 27
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 27

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val
20 25 30

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

Gly Asp Asn Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

- <210> 28
- <211> 450
- <212> PRT
- <213> 人工序列

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

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

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 29

Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Leu	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln
1				5				10						15	
Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Ser	Gly	Asp	Asn	Ile	Gly	Ser	Lys	Tyr	Val
		20					25						30		
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
		35					40					45			
Gly	Asp	Asn	Glu	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				
Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Gln	Ala	Gly
65					70					75					80
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Trp	Val	Asp	Phe	Tyr
				85					90					95	
Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys	Ala
		100						105						110	
Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln	Ala
		115					120					125			
Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Gly	Ala
	130					135						140			
Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	Ala	Gly	Val
145					150					155					160
Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	Ala	Ala	Ser
				165					170					175	

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 30
<211> 149
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 30

Met Gly Ser Ser His His His His His His Leu Glu Val Leu Phe Gln
1 5 10 15

Gly Pro Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala
20 25 30

Tyr Leu Ser Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr
35 40 45

Lys Ser Thr Glu Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His
50 55 60

Cys Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys
65 70 75 80

Ala Ser Leu Ala Lys Glu Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu
85 90 95

Ala Ile Trp Cys Pro Gly Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln
100 105 110

Ala Met Lys Lys Arg Arg Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu
115 120 125

Glu Gln Val Ser Gln Leu Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro
130 135 140

Leu Leu Lys Gln Gln
145

<210> 31
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> Dom30h-440-81/86 胺基酸序列

<400> 31

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Arg Asn Trp
20 25 30

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

Trp Gly Ala Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> Dom30h-440-81/86 及 Dom30h-440-55 之 CDRL3 (Kabat、Chothia、AbM CDR 定義)

<400> 34

Val Gln Ile Gly Glu Asp Pro Val Thr
1 5

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> Dom30h-440-81/86 之 CDRL2 (接觸 CDR 定義)

<400> 35

Leu Leu Ile Trp Gly Ala Ser His Leu Gln
1 5 10

<210> 36
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 36

Arg Tyr Asn Val His
1 5

<210> 37
<211> 16

<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 37

Met Ile Trp Asp Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 38
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 38

Asn Arg Tyr Glu Ser Gly
1 5

<210> 39
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 39

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 40

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 41
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 41

Gln Asn Asp Tyr Thr Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser
1 5 10

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 42

Ala Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 43

Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Cys Thr Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 44

Arg Leu Arg Pro Phe Trp Tyr Phe Asp Val Trp
1 5 10

<210> 45

<211> 16

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 45

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Gln Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 46

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 47

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Arg Thr
1 5

<210> 48

<211> 6

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 48

Thr Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5

<210> 49

<211> 16

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 49

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

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 50

Gly Gly Tyr Asp Val Asn Tyr Phe
1 5

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 51

Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Ala Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 52

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 52

Ala Ala Thr Arg Leu Ala Asp
1 5

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 53

Gln Gln Phe Phe Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 54

<211> 5

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 54

Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 55

<211> 16

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 55

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 56

Gly Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe
1 5

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 57

Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met His Trp
1 5 10

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 58

Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 59

Gln Glu Trp Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
1 5

<210> 60

<211> 117

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 60

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

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

Asn Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Met Ile Trp Asp Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Arg Tyr Glu Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

- <210> 61
- <211> 114
- <212> PRT
- <213> 小家鼠

<400> 61

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Arg Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ile
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Thr Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

- <210> 62
- <211> 119
- <212> PRT
- <213> 小家鼠

<400> 62

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Cys Thr Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Leu Arg Pro Phe Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

- <210> 63
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> 小家鼠

<400> 63

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Gln Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	7580
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
85	90	95
Ser His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
<210> 64		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> 小家鼠		
<400> 64		
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
1	5	1015
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Thr Asp		
20	25	30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp		
35	40	45
Met Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Thr Pro Ser Leu		
50	55	60
Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe		
65	70	7580
Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys		
85	90	95

Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Val Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 65

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

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Ala Trp
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Thr Arg Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Phe Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<400> 66

$\langle 210 \rangle$	67
$\langle 211 \rangle$	105
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	小家鼠

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Ile Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Asn Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 105
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 69

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

Gln Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Tyr Trp Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 70
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 70

Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 71
<211> 16
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 71

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

<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 72

Gly Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe
1 5

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 73

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp
1 5 10

<210> 74

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 74

Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 75

Gln Tyr Trp Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe
1 5

<210> 76

<211> 12

<212> PRT

<213> 灰倉鼠

<400> 76

Gly Phe Ser Ile Thr Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Thr
1 5 10

<210> 77

<211> 16

<212> PRT

<213> 灰倉鼠

<400> 77

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

<210> 78

<211> 12

<212> PRT

<213> 灰倉鼠

<400> 78

Ser Leu Tyr Gly Gly Tyr Lys Asp Ala Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> 灰倉鼠

<400> 79

Lys Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser Leu His
1 5 10

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> 灰倉鼠

<400> 80

Phe Ala Ser Arg Ser Ile Thr
1 5

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> 灰倉鼠

<400> 81

Gln Gln Ser Pro Gly Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 82

<211> 122

<212> PRT

<213> 灰倉鼠

<400> 82

Gln Ile Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Leu His Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Leu Tyr Gly Gly Tyr Lys Asp Ala Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 83
<211> 108
<212> PRT
<213> 灰倉鼠

<400> 83

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln His Arg Pro Asn Glu Thr Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gly Ile Asn Asn Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Pro Gly Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

100105

<210> 84<211> 12<212> PRT<213> 人工<220><223> hCDR1 TSLPR-012_166

<400> 84

Gly Phe Ser Ile Thr Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser1510

<210> 85<211> 16<212> PRT<213> 人工<220><223> hCDR2 TSLPR-012_141

<400> 85

Tyr Ile Gly Tyr Asn Ser Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser151015

<210> 86<211> 11<212> PRT<213> 人工<220><223> lCDR1 TSLPR-012_141

<400> 86

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser Leu His1510

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 1CDR2 TSLPR-012_141

<400> 87

Phe Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 88
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 1CDR2 TSLPR-012_75

<400> 88

Phe Ala Ser Arg Ser Ile Ser
1 5

<210> 89
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 序列 TSLPR-012_141 (人類化) HC 可變區

<400> 89

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Ser

202530

Gly Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu

354045

505560

Trp Met Gly Tyr Ile Gly Tyr Asn Ser Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ala

65707580

Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu

859095

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

100105110

Cys Ala Arg Ser Leu Tyr Gly Gly Tyr Lys Asp Ala Phe Asp Ser Trp

115120

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

- <210> 90
- <211> 108
- <212> PRT
- <213> 人工
- <220>
- <223> 序列 TSLPR-012_141 (人類化) LC 可變區
- <400> 90

151015

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

202530

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser

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

Lys Phe Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Pro Gly Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

- <210> 91
- <211> 108
- <212> PRT
- <213> 人工

- <220>
- <223> 序列 TSLPR-012_75 (人類化) LC 可變區

- <400> 91

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Phe Ala Ser Arg Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala		
65	70	7580
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Pro Gly Phe Pro Pro		
	85	9095
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg		
	100	105
<210> 92		
<211> 122		
<212> PRT		
<213> 人工		
<220>		
<223> 序列 TSLPR-012_166 (人類化) HC 可變區		
<400> 92		
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
1	5	1015
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Ser		
	20	2530
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
	35	4045
Trp Ile Gly Tyr Ile Gly Tyr Asn Ser Lys Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser		
50	55	60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
65	70	7580

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

Cys Ala Arg Ser Leu Tyr Gly Gly Tyr Lys Asp Ala Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

- <210> 93
- <211> 108
- <212> PRT
- <213> 人工

- <220>
- <223> 序列 TSLPR-012_166 (人類化) LC 可變區

- <400> 93

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

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

Lys Phe Ala Ser Arg Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Pro Gly Phe Pro Pro

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 95

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 96
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 96

Thr Phe Ile Pro Leu Leu Asp Thr Ser Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 97

Met Gly Val Thr His Ser Tyr Val Met Asp Ala

1510

<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 98

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Ser Ile Ser Val His
1510

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 99

Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser
15

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 100

Gln Gln Thr Phe Ser Leu Pro Tyr Thr
15

<210> 101
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 101

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Thr Phe Ile Pro Leu Leu Asp Thr Ser Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Gly Val Thr His Ser Tyr Val Met Asp Ala Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102

<400> 102

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

<220>
 <223> 合成肽

<400> 103

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Thr Phe Ile Pro Leu Leu Asp Thr Ser Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Gly Val Thr His Ser Tyr Val Met Asp Ala Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

第 57 頁(序列表)

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Ser Ile Ser
20 25 30

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

Tyr Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Phe Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 105
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 重鏈

<400> 105

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Thr Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Arg	Ala	Pro	Gln	Trp	Glu	Leu	Val	His	Glu	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp
100				105				110							
Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
115				120				125							
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
130				135				140							
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
145				150				155				160			
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
165				170				175							
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
180				185				190							
Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
195				200				205							
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys
210				215				220							
Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser
225				230				235				240			
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
245				250				255							

Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
260				265				270							
Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
275				280				285							
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val
290				295				300							
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305				310				315				320			
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
				325				330				335			
Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
340				345				350							
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
355				360				365							
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
370				375				380							
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp
385				390				395				400			
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
				405				410				415			
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
420				425				430							

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

- <210> 106
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多肽

- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> 輕鏈

- <400> 106

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Trp Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Gly Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys

				100					105							110	
Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln		
		115					120					125					
Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Gly		
	130					135					140						
Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	Ala	Gly		
145					150					155					160		
Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	Ala	Ala		
				165					170					175			
Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His	Arg	Ser		
			180					185					190				
Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	Thr	Val		
		195					200					205					
Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser												
	210																

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備治療個體之氣喘的藥劑，其中該治療包括以每2週或每4週之時間間隔以70 mg、210 mg或280 mg之劑量投與治療有效量之該抗TSLP抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及
- iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

b. 重鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，

及

- iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，

其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【請求項2】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備治療個體之氣喘的藥劑，其中該治療包括以每2週或每4週之時間間隔以70 mg、210 mg或280 mg之劑量投與治療有效量之該抗TSLP抗體或其抗原結合片

段，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含

- a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：
 - i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；
 - ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或
 - iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及
- b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：
 - i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；
 - ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或
 - iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽，其中該抗體或其抗原結合片段包含
- c. 輕鏈可變域，其包含：
 - i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；
 - ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及
 - iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；及
- d. 重鏈可變域，其包含：
 - i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；

- ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列；
及
- iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中該抗體或其抗原結合片段每4週投與；及/或其中該抗體或其抗原結合片段以(a) 70 mg之劑量；(b) 210 mg之劑量；或(c) 280 mg之劑量投與。

【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中該治療包括以每4週之時間間隔以210 mg之劑量投與治療有效量之抗TSLP抗體或其抗原結合片段。

【請求項5】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備治療個體之氣喘的藥劑，其中該治療包括以每4週之時間間隔以210 mg之劑量投與治療有效量之該抗TSLP抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：

- i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；
- ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或
- iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及

b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：

- i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；

ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或

iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽，其中

c. 該(a)之輕鏈可變域包含

i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及

iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

d. 該(b)之重鏈可變域包含：

i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列；

及

iii. 包含SEQ ID NO: 8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。

【請求項6】

如請求項1、2及5中任一項之用途，其中

(a) 該抗體或其抗原結合片段投與至少4個月、6個月、9個月、1年或更長時間的時期；及/或

(b) 該抗TSLP抗體或其抗原結合片段為二價且係選自由以下組成之群：人類抗體、嵌合抗體、單株抗體、重組抗體、抗原結合抗體片段、單體抗體、Fab片段、IgG1抗體、IgG2抗體、IgG3抗體及IgG4抗

體。

【請求項7】

如請求項5之用途，其中該抗TSLP抗體或其抗原結合片段係選自由以下組成之群：Fab片段、scFv，其中該劑量經調整，使得該等結合位點相對於給與二價抗體的結合位點等莫耳。

【請求項8】

如請求項1、2、5及7中任一項之用途，其中

- (a) 該抗體為IgG2抗體；
- (b) 該抗體或其抗原結合片段為人類抗體；
- (c) 該抗體或其抗原結合片段進一步包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑；
- (d) 該氣喘為重度氣喘；
- (e) 該氣喘為嗜伊紅性白血球氣喘或非嗜伊紅性白血球氣喘；
- (f) 該氣喘為低嗜伊紅性白血球氣喘；
- (g) 該個體為成年人；
- (h) 該個體為兒童或青少年；
- (i) 該投與減少該個體之血液、痰液、枝氣管肺泡液或肺中的嗜伊紅性白血球；
- (j) 該投與將該個體中之細胞計數自Th2高群體變成Th2低群體；
- (k) 該投與改善個體中選自由以下組成之群的一或多個氣喘量度：用力呼氣量(FEV)、FEV₁可逆性、用力肺活量(FCV)、FeNO、氣喘控制問卷-6分數及AQLQ(S) +12分數；及/或
- (l) 如藉由氣喘症狀日記所量測，該投與改善氣喘之一或多種症狀。

【請求項9】

如請求項1、2、5及7中任一項之用途，其中該抗體為IgG2抗體。

【請求項10】

如請求項9之用途，其中該抗體每4週投與；及/或其中該抗體：(a) 以70 mg之劑量；(b) 以210 mg之劑量；或(c) 以280 mg之劑量投與。

【請求項11】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備降低個體之氣喘惡化頻率的藥劑，其中該藥劑以每2週或每4週之時間間隔以70 mg、210 mg或280 mg之劑量投與治療有效量之該抗TSLP抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及
- iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

b. 重鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，

及

- iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，

其中該抗原結合蛋白特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【請求項12】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備降低個體之氣喘惡化頻率的藥劑，其中該藥劑以每2週或每4週之時間間隔以70 mg、210 mg或280 mg之劑量投與治療有效量之該抗TSLP抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含

- a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：
 - i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；
 - ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或
 - iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及
 - b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：
 - i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；
 - ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或
 - iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；其中
 - c. 該(a)之輕鏈可變域包含
 - i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；
 - ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及
 - iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；
- 及

d. 該(b)之重鏈可變域包含：

- i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列；及
- iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。

【請求項13】

如請求項11或12之用途，其中

- (a) 該抗體或其抗原結合片段以每4週投與；
- (b) 該抗體或其抗原結合片段以70 mg之劑量投與；
- (c) 該抗體或其抗原結合片段以210 mg之劑量投與；或
- (d) 該抗體或其抗原結合片段以280 mg之劑量投與。

【請求項14】

如請求項11或12之用途，其中

- (a) 該抗體或其抗原結合片段投與至少4個月、6個月、9個月、1年或更長時間的時期；
- (b) 該抗TSLP抗體或其抗原結合片段係選自由以下組成之群：人類抗體、嵌合抗體、單株抗體、重組抗體、抗原結合抗體片段、單體抗體、Fab片段、IgG1抗體、IgG2抗體、IgG3抗體及IgG4抗體；
- (c) 抗體或其抗原結合片段為IgG2抗體；
- (d) 該抗體或其抗原結合片段為人類抗體；
- (e) 該抗體或其抗原結合片段進一步包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑；
- (f) 與未接受該抗TSLP抗體之個體相比，該投與延遲達到氣喘惡化之時間；及/或

(g) 該投與降低該個體中共同投與之療法的頻率或程度；

視情況其中

(i) 該共同投與之療法為吸入型皮質類固醇(ICS)、長效 β 2促效劑(LABA)、白三烯受體拮抗劑(LTRA)、長效抗毒蕈鹼藥(LAMA)、色甘酸鈉(cromone)、短效 β 2促效劑(SABA)及茶鹼或口服皮質類固醇；或

(ii) 該投與消除對皮質類固醇療法之需要。

【請求項15】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備降低個體中之ACQ-6分數的藥劑，其中該藥劑以每2週之時間間隔以70 mg、210 mg或280 mg之劑量投與治療有效量之該抗TSLP抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其包含：

i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及

iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

b. 重鏈可變域，其包含：

i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，

及

iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，

其中該抗原結合蛋白特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-

159中所示之TSLP多肽。

【請求項16】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備降低個體中之ACQ-6分數的藥劑，其中該藥劑以每2週之時間間隔以70 mg、210 mg或280 mg之劑量投與治療有效量之該抗TSLP抗體或其抗原結合片段，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：

i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；

ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或

iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及

b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：

i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；

ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或

iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；其中

c. 該(a)之輕鏈可變域包含：

i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及

iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

d. 該(b)之重鏈可變域包含：

- i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列；
- 及
- iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。

【請求項17】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備治療具有非嗜伊紅性白血球概況或低嗜伊紅性白血球概況之個體之氣喘的藥劑，其中該抗TSLP抗體或其抗原結合片段以每2週或每4週之時間間隔投與70 mg、210 mg或280 mg之劑量，其中該抗體或其抗原結合片段結合於TSLP會抑制TSLP活性；視情況其中該個體在治療開始時具有少於250個細胞/ μ l之嗜伊紅性白血球計數，其中該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及
- iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

b. 重鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，
- 及
- iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，

其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159

中所示之TSLP多肽。

【請求項18】

如請求項1、2、5、7、11、12及15至17中任一項之用途，其中

- (a) 該抗TSLP抗體為泰派魯單抗(tezepelumab)，視情況其中該抗體係IgG2抗體，且具有SEQ ID NO:105及106中分別所示之全長重鏈及輕鏈序列；及/或
- (b) 該抗TSLP抗體或其抗原結合片段在人類中具有與泰派魯單抗基本上類似之pK特徵。

【請求項19】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備治療具有Th2低概況之個體之氣喘的藥劑，其中該抗TSLP抗體或其抗原結合片段以每2週或每4週之時間間隔投與70 mg、210 mg或280 mg之劑量，其中該抗體或其抗原結合片段結合於TSLP會抑制TSLP活性；視情況其中該個體在診斷時具有IgE小於或等於100 IU/ml之Th2概況或小於140個細胞/ μ L之嗜伊紅性白血球計數，其中該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及
- iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

b. 重鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，

及

- iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，
其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159
中所示之TSLP多肽。

【請求項20】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備降低具有低嗜伊紅性白血球概況之個體中之ACQ-6分數的藥劑，其中該抗TSLP抗體或其抗原結合片段以每2週或每4週之時間間隔投與70 mg、210 mg或280 mg之劑量，其中該抗體或其抗原結合片段結合於TSLP會抑制TSLP活性；視情況其中該個體在治療開始時具有小於250個細胞/ μ L之嗜伊紅性白血球計數，其中該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及
- iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

b. 重鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，

及

- iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，
其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159
中所示之TSLP多肽。

【請求項21】

一種抗TSLP抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備降低具有Th2低概況之個體中之ACQ-6分數的藥劑，其中該抗TSLP抗體或其抗原結合片段以每2週或每4週之時間間隔投與70 mg、210 mg或280 mg之劑量，其中該抗體或其抗原結合片段結合於TSLP會抑制TSLP活性；視情況其中該個體在診斷時具有IgE小於或等於100 IU/ml之Th2概況或小於140個細胞/ μ L之嗜伊紅性白血球計數，其中該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及
- iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

b. 重鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，

及

- iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【請求項22】

如請求項19至21中任一項之用途，其中該抗體或其抗原結合片段係泰派魯單抗，視情況其中該抗體係IgG2抗體，且具有SEQ ID NO:105及106中分別所示之全長重鏈及輕鏈序列。

【請求項23】

如請求項17及19至21中任一項之用途，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及
- iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

b. 重鏈可變域，其包含：

- i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，

及

- iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列，

其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽。

【請求項24】

如請求項17及19至21中任一項之用途，其中該抗體之兩個結合位點具有相同的與TSLP之結合，且該抗體包含

a. 輕鏈可變域，其係選自由以下組成之群：

- i. 與SEQ ID NO:12至少80%一致之胺基酸序列；
- ii. 由與SEQ ID NO:11至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或
- iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:11組成之多核苷酸互

補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；及

b. 重鏈可變域，其係選自由以下組成之群：

i. 與SEQ ID NO:10至少80%一致之胺基酸序列；

ii. 由與SEQ ID NO:9至少80%一致之多核苷酸序列編碼的胺基酸序列；或

iii. 由在中等嚴格條件下與由SEQ ID NO:9組成之多核苷酸互補序列雜交之多核苷酸編碼的胺基酸序列；其中該抗體特異性地結合於如SEQ ID NO:2之胺基酸29-159中所示之TSLP多肽，

其中

c. 該(a)之輕鏈可變域包含：

i. 包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列；及

iii. 包含SEQ ID NO:5中所示之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列；

及

d. 該(b)之重鏈可變域包含：

i. 包含SEQ ID NO:6中所示之胺基酸序列的重鏈CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO:7中所示之胺基酸序列的重鏈CDR2序列，及

iii. 包含SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。

【請求項25】

如請求項1、2、5、7、11、12、15至17及19至21中任一項之用途，其中該投與為皮下或靜脈內。

【請求項26】

如請求項17及19至21中任一項之用途，其中該抗體或其抗原結合片段每4週投與。

【請求項27】

如請求項17及19至21中任一項之用途，其中該抗體或其抗原結合片段每2週投與。

【請求項28】

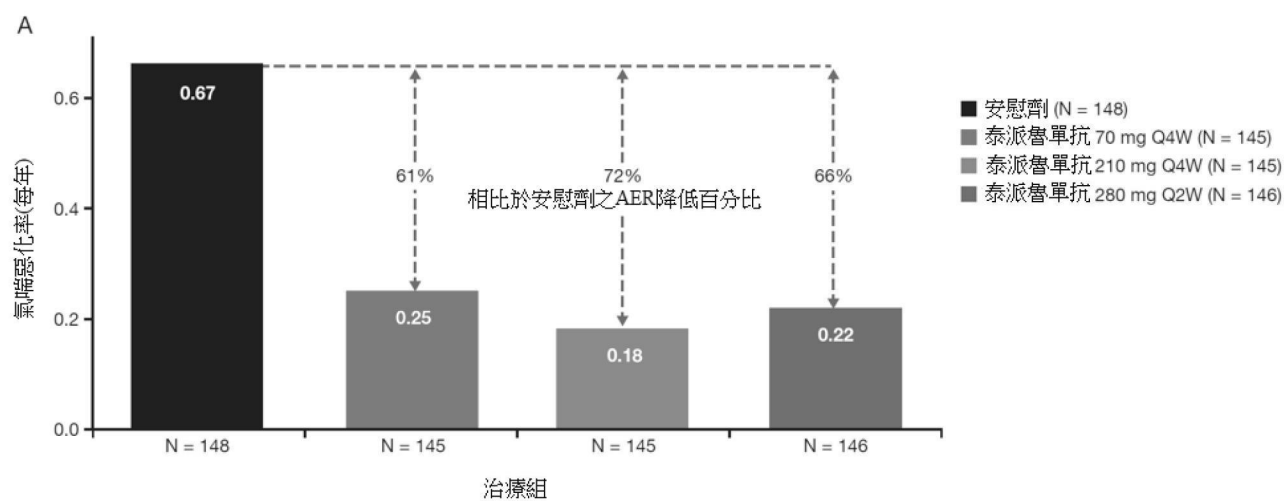
如請求項17及19至21中任一項之用途，其中該抗體或其抗原結合片段每2週投與；及/或其中該抗體或其抗原結合片段以下列劑量投與：

- (a) 70 mg之劑量；
- (b) 210 mg之劑量；或
- (c) 280 mg之劑量。

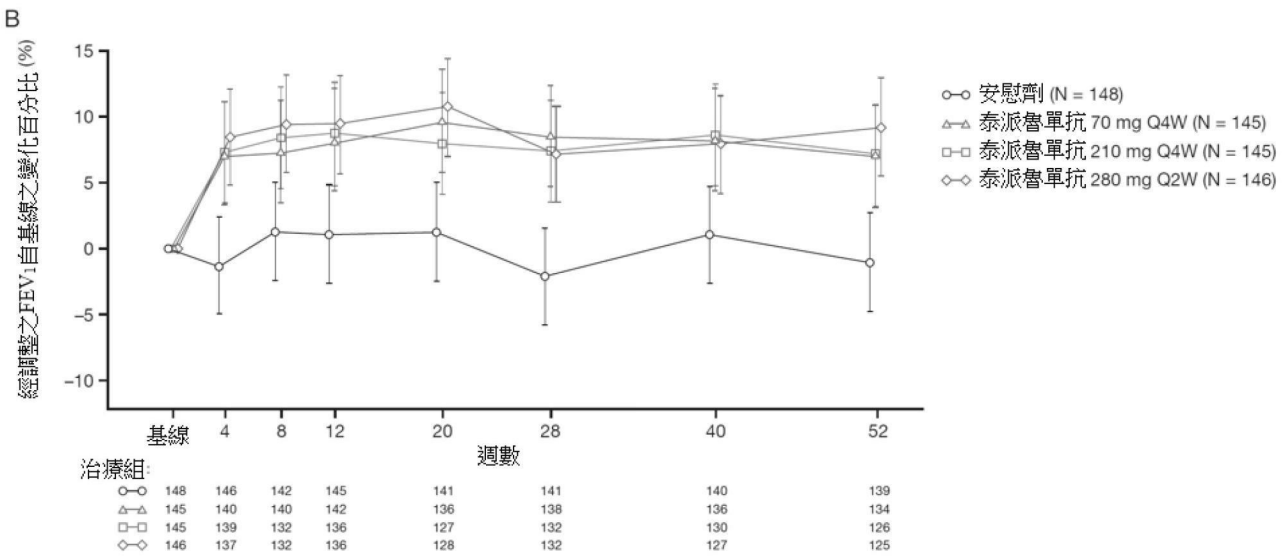
【請求項29】

如請求項17及19至21中任一項之用途，其中該抗體或其抗原結合片段每4週投與；及/或其中該抗體或其抗原結合片段以下列劑量投與：

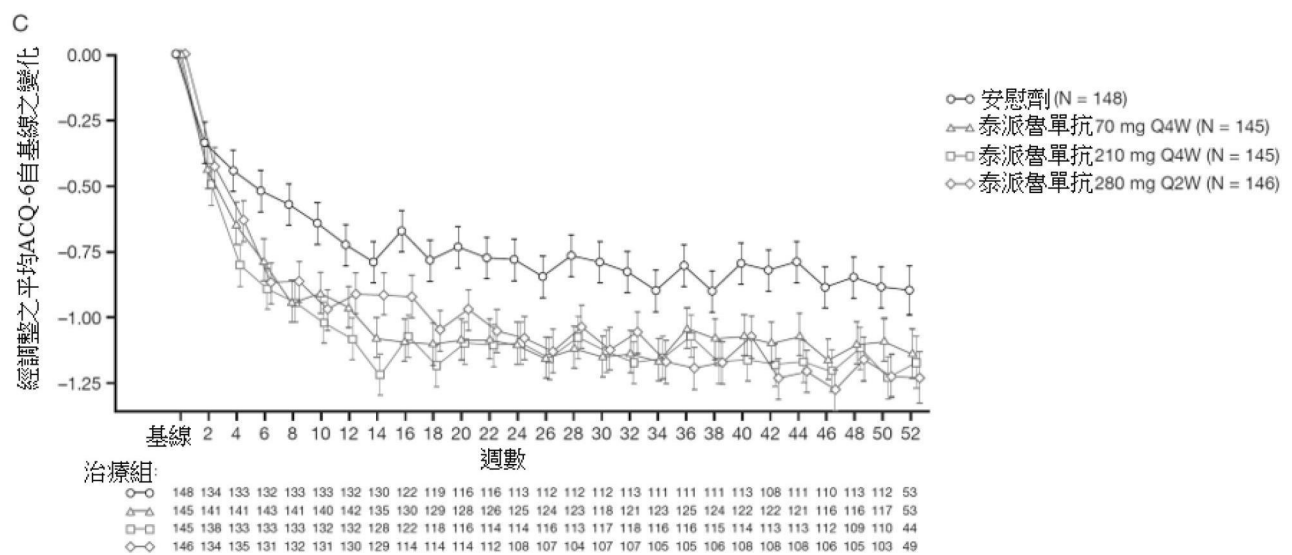
- (a) 70 mg之劑量；
- (b) 210 mg之劑量；或
- (c) 280 mg之劑量。



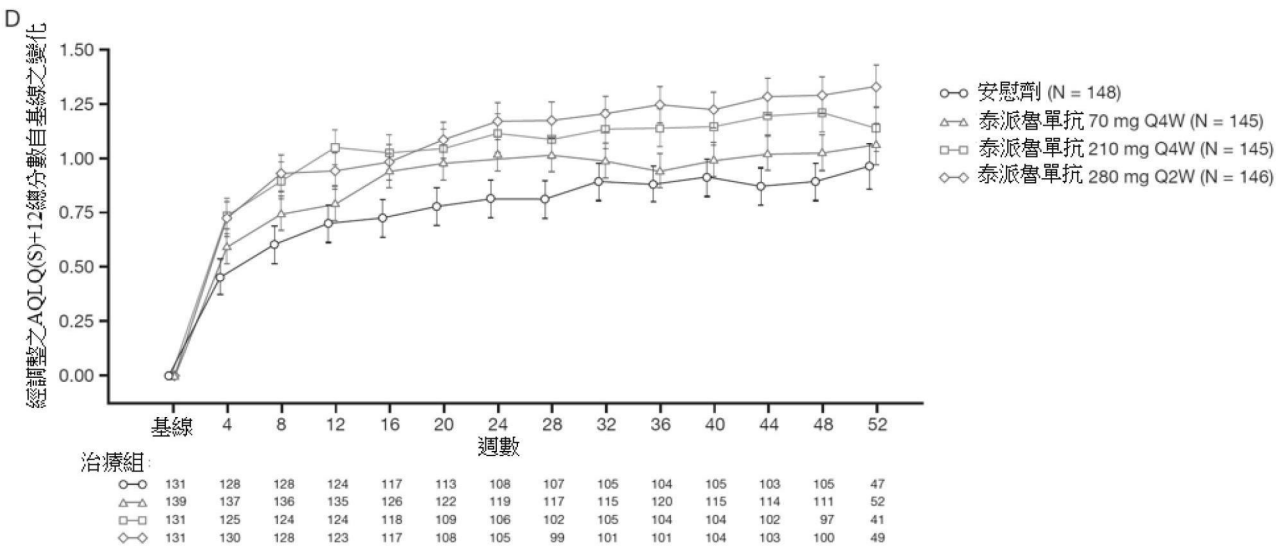
【圖 1A】



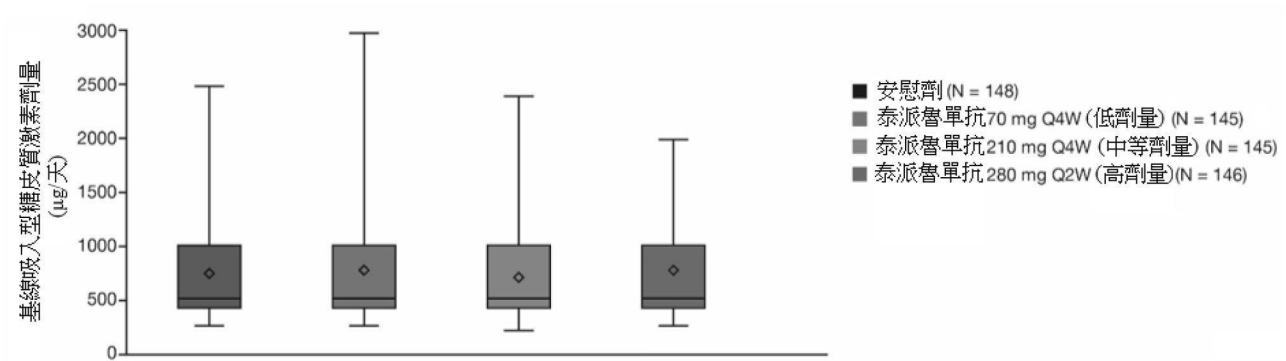
【圖 1B】



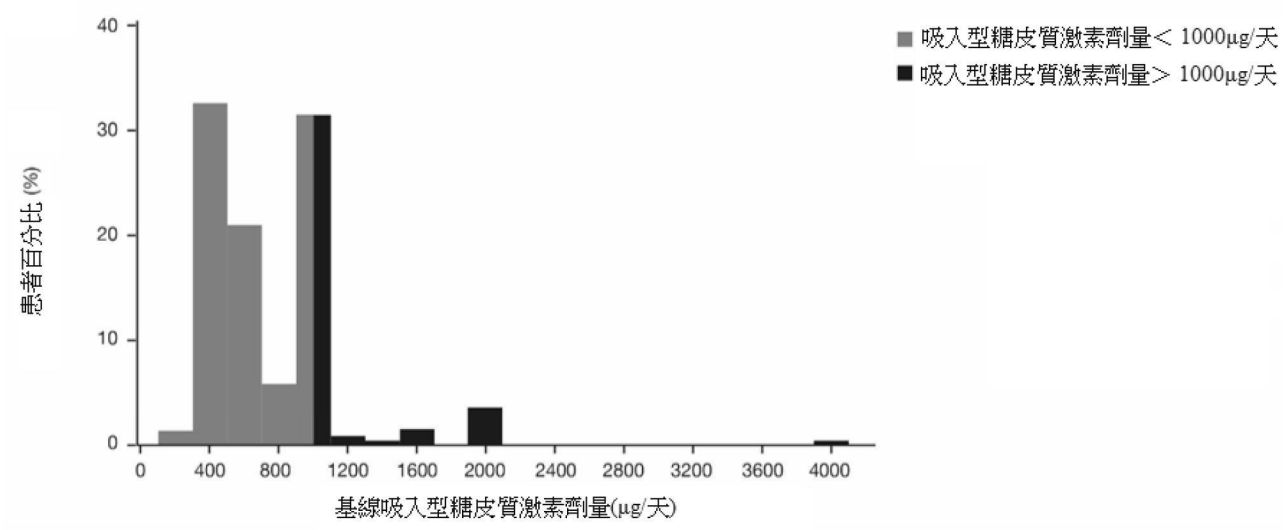
【圖 1C】



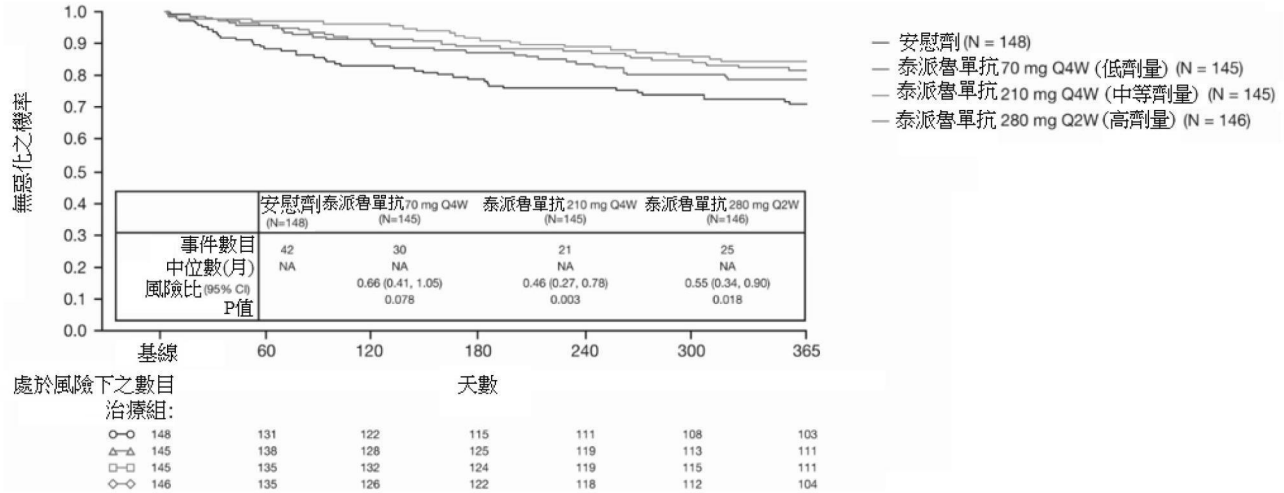
【圖 1D】



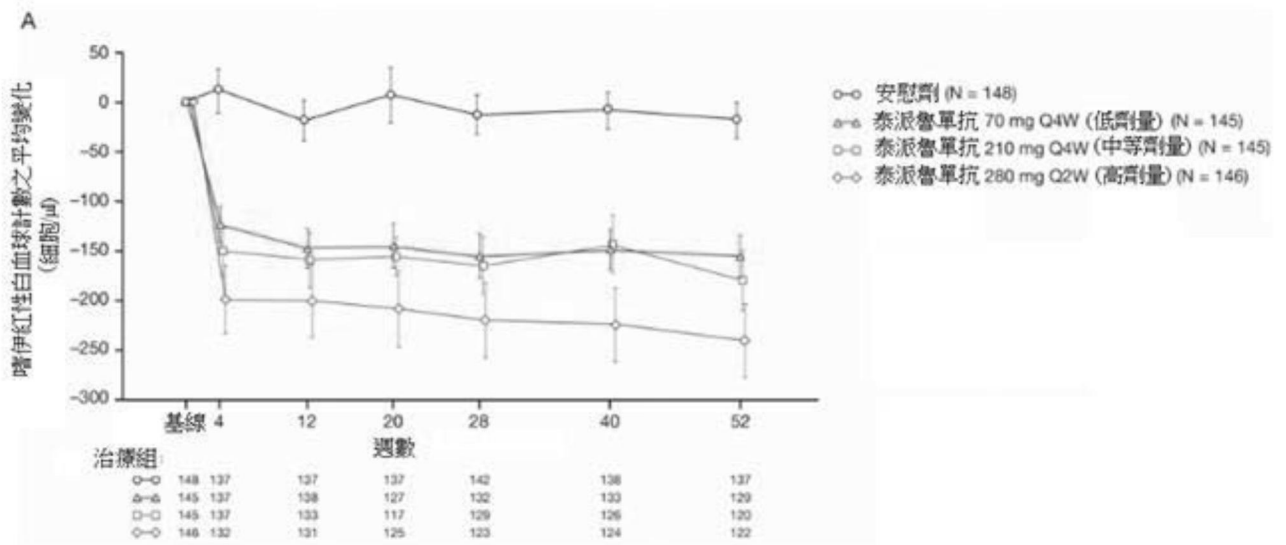
【圖 2A】



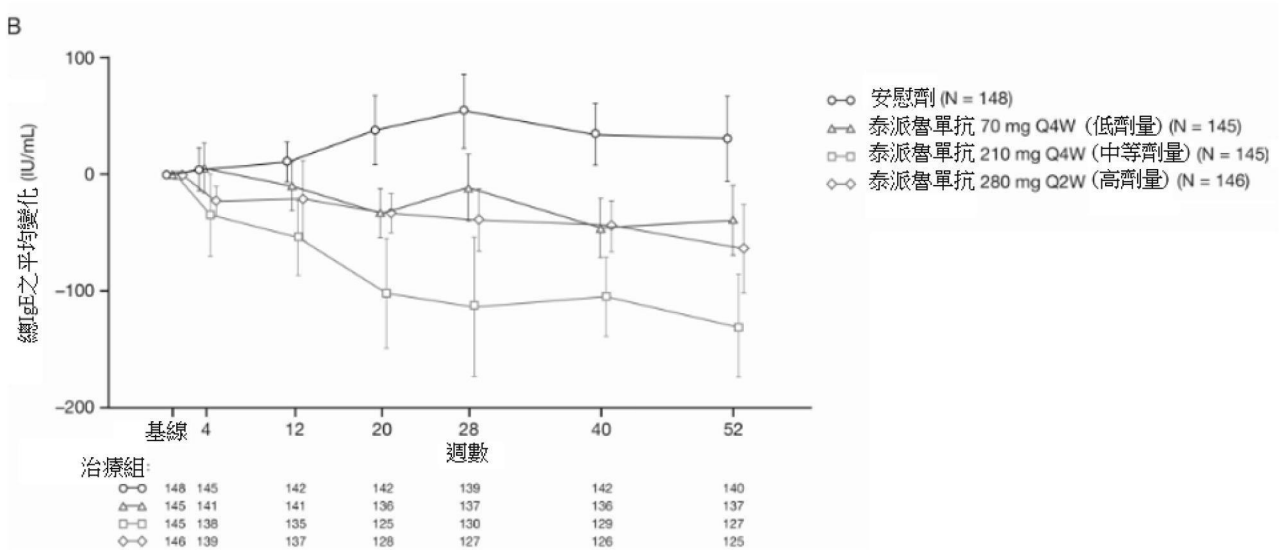
【圖 2B】



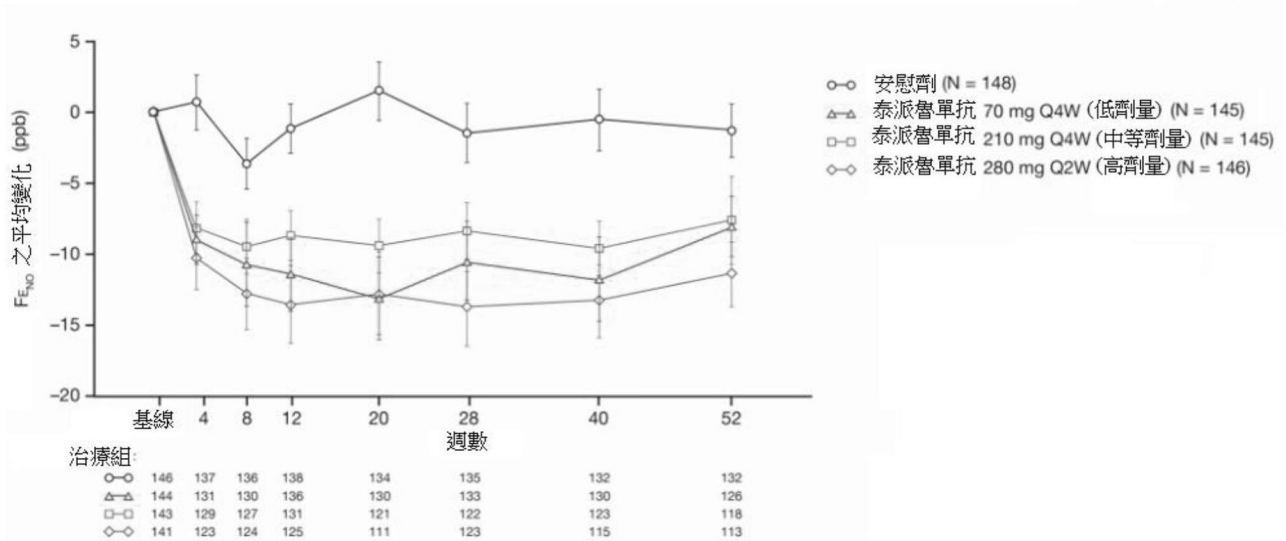
【圖 3】



【圖 4A】

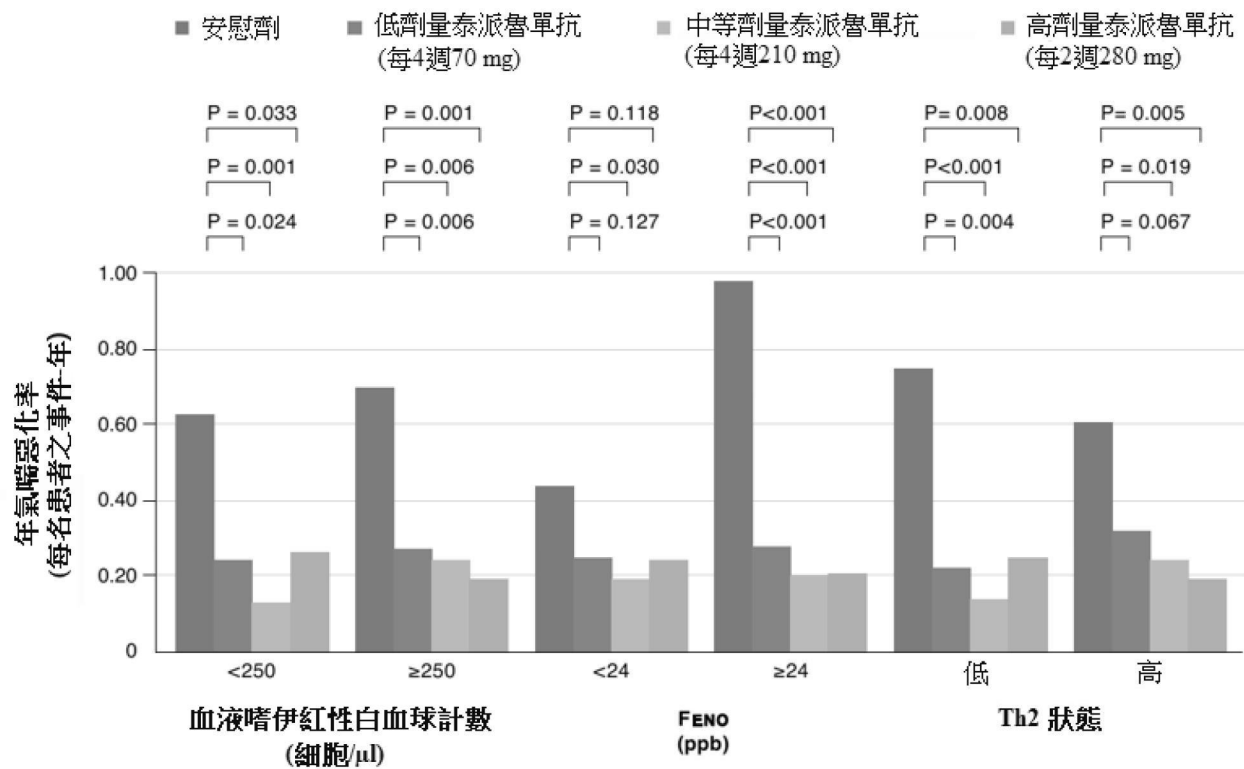


【圖 4B】



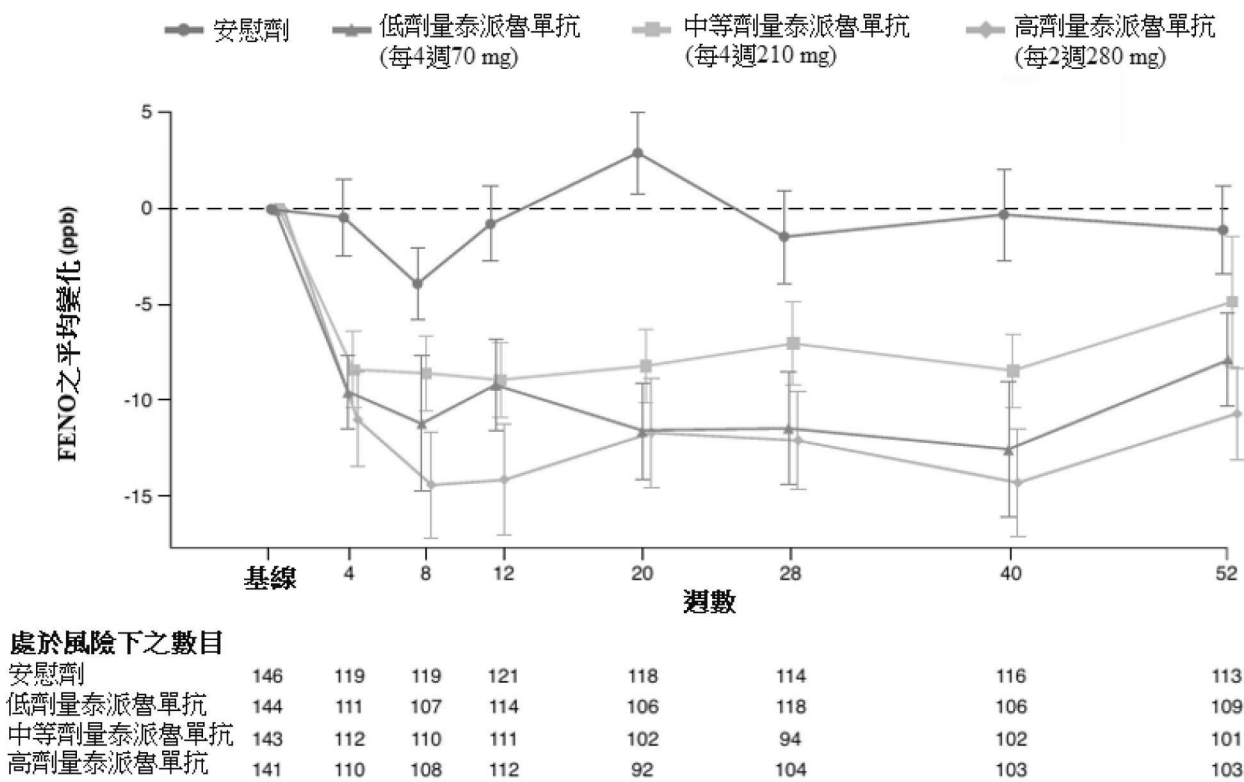
【圖 5】

亞群分析



【圖 6A】

FENO變化



【圖 6B】