



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202317622 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111121634

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 10 日

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

A61K39/395 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/06/11 美國

63/209,624

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：格林堡德斯坦 米歇爾 安妮 GRIMBALDESTON, MICHELE ANNE (AU)；莫漢
狄維亞 MOHAN, DIVYA (GB)；尤瑟夫 艾哈邁德 YOUSUF, AHMED (GB)；
布萊特林 克里斯托弗 BRIGHTLING, CHRISTOPHER (GB)；張 施穎 CHEUNG,
DOROTHY SZE-WING (US)；蔡 大衛 楓 CHOY, DAVID FONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：145 項 圖式數：16 共 188 頁

(54)名稱

以 S T 2 拮抗劑治療慢性阻塞性肺病的方法

(57)摘要

本案描述一種治療患者之慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法，該方法包含在治療期的第 1 天向該患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。本案亦描述治療或預防患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，該方法包含投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於照護標準 (SOC) 達到至少 10%、至少 20%、至少 21%、至少 22%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40% 或至少 45% 年化惡化率降低的臨床改善。

The application describes a method of treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a patient comprising administering 476 mg of an ST2 antagonist to the patient on Day 1 of a treatment period. The application also describes methods of treating or preventing frequency of moderate to severe exacerbations in a patient having COPD comprising administering an effective amount of an ST2 antagonist to achieve a clinical improvement of at least 10%, at least 20%, at least 21%, at least 22%, at least 25%, at least 30%, at least 35%, at least 40% or at least 45% annualized exacerbation rate reduction than standard of care (SOC).

指定代表圖：

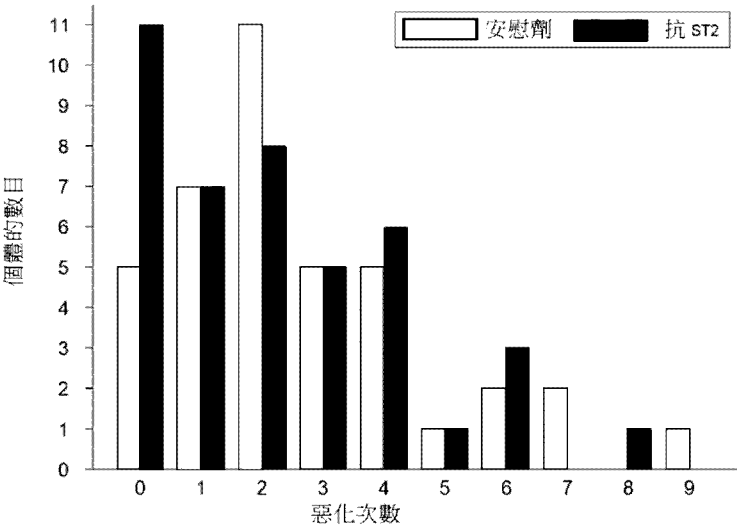


圖 1



【發明摘要】

【中文發明名稱】 以 ST2 拮抗劑治療慢性阻塞性肺病的方法

【英文發明名稱】 METHOD FOR TREATING CHRONIC OBSTRUCTIVE

PULMONARY DISEASE WITH AN ST2 ANTAGONIST

【中文】 本案描述一種治療患者之慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法，該方法包含在治療期的第 1 天向該患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。本案亦描述治療或預防患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，該方法包含投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於照護標準 (SOC) 達到至少 10%、至少 20%、至少 21%、至少 22%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40% 或至少 45% 年化惡化率降低的臨床改善。

【英文】 The application describes a method of treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a patient comprising administering 476 mg of an ST2 antagonist to the patient on Day 1 of a treatment period. The application also describes methods of treating or preventing frequency of moderate to severe exacerbations in a patient having COPD comprising administering an effective amount of an ST2 antagonist to achieve a clinical improvement of at least 10%, at least 20%, at least 21%, at least 22%, at least 25%, at least 30%, at least 35%, at least 40% or at least 45% annualized exacerbation rate reduction than standard of care (SOC).

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 以 ST2 拮抗劑治療慢性阻塞性肺病的方法

【英文發明名稱】 METHOD FOR TREATING CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE WITH AN ST2 ANTAGONIST

【技術領域】

【0001】 本發明涉及用 ST2 拮抗劑治療患者之慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法。

【先前技術】

【0002】 ST2 為間白素 33 (IL-33) 之結合受體，間白素 33 為一種與 IL-1 及 IL-18 有關的細胞激素，亦稱為 NF-HEV 或 IL-1F11。ST2 表現為可溶性非傳訊變異體 (可溶性 ST2 或 sST2) 及介導細胞對 IL-33 之反應的全長跨膜形式 (FL ST2、ST2 或 ST2L) 兩者。後一種形式在多種疾病環境中與牽涉到病理性發炎中的廣泛細胞類型上表現。此等細胞類型包括淋巴球，特定而言表現 IL-5 及 IL-13 的 T 輔助細胞、自然殺手 (NK) 及自然殺手-T (NKT) 細胞，以及許多所謂先天免疫細胞，諸如肥大細胞、嗜鹼性球、嗜酸性球、巨噬細胞及 2 型先天性類淋巴細胞 (ILC2) (Neill, Wong et al. 2010)。IL-33 結合至此等細胞上的 ST2 導致稱為 IL-1R 輔助蛋白 (AcP) 的經廣泛表現之共受體的募集及促發炎性傳訊的活化，類似於 IL-1 及 IL-18。因此，當存在其他活化刺激時，IL-33 能夠直接活化表現 ST2 的細胞或增強其等之活化。IL-33 誘導之細胞反應的示例包括發炎性細胞激素諸如 IL-5、IL-6、IL-13、TNF、IFN- γ 及 GM-CSF 的產生，

以及趨化因子諸如 CXCL8、CCL17 及 CCL24 的產生。亦已證明，IL-33 藉由擴大由 IgE 受體傳訊或其他肥大細胞及嗜鹼性球活化劑觸發的肥大細胞及嗜鹼性球活化來增強急性變態性反應。IL-33 亦將會增強表現 ST2 之免疫細胞的募集、存活及黏附特性，並因此對於引發及維持局部組織中的細胞發炎很重要。

【0003】 IL-33 對先天性及適應性免疫細胞的促發炎性作用最終促進了許多病理過程。在肺部，此等包括增加的氣道發炎、黏液產生、氣道高反應性及纖維化重塑。藉由促進促發炎性細胞激素的產生，IL-33 亦可促進關節之局部發炎以及皮膚及關節的過度傷痛覺 (Verri, Guerrero et al. 2008; Xu, Jiang et al. 2008)。過量的 IL-33 與病理性膠原沉積及纖維化關聯，並且亦導致發炎性腸病環境中的上皮傷害。通過對嗜鹼性球及 IgE 致敏之肥大細胞的強力效應，IL-33 亦可觸發過敏性休克 (Pushparaj, Tay et al. 2009) 並可能在過敏性疾病中發揮促進性作用。許多此等疾病本質上為慢性的及進行性的並且難以治療，因此需要更有效的治療方法。

【0004】 將 IL-33/ST2 途徑與人類疾病關聯起來的其他證據係藉由遺傳學研究提供，此等研究已在普通群體中鑑定 IL-33 及/或 ST2 基因多型性與疾病風險增加或疾病嚴重程度參數顯著相關。幾項大型全基因體關聯研究已將 ST2 (IL1RL1) 或 IL-33 中之遺傳變異與哮喘風險增加關聯起來 (Gudbjartsson, Bjornsdottir et al. 2009 ; Moffatt, Gut et al. 2010; ; Wu, Romieu et al. 2010)，並且其他研究已將該途徑與哮喘嚴重程度增加 (Ali, Zhang et al. 2009) 及支氣管高反應性 (Reijmerink, Postma et al. 2008) 在基因上關聯起來。類似的發現已在遺傳上表明該途徑牽涉到過敏性疾患諸如異位性皮膚炎 (Shimizu, Matsuda et al.

2005)、鼻竇炎 (Sakashita, Yoshimoto et al. 2008 ; Castano R 2009) 以及鼻癌肉 (Buysschaert, Grulois et al. 2010) 中。

【0005】慢性阻塞性肺病 (COPD) 為 2019 年全球第三大死因，約佔全球總死亡人數的 6% (WHO Factsheet 2020)。世界衛生組織估計，目前有 6500 萬人患有中度至重度 COPD (WHO 2021)。COPD 的發展歸因於長期曝露於吸入的香煙煙霧或有毒顆粒，諸如來自生物質燃料的煙霧。儘管吸菸在傳統上為 COPD 最重要的單一風險因素，但有一致的證據表明非吸菸者亦可能發展出 COPD (Lamprecht et al. 2011)。COPD 的風險隨著年齡增長而增加，通常發生在 40 歲以上的患者中；男性的患病率高於女性 (Landis et al. 2014)。

【0006】COPD 的特徵為由氣道及/或肺泡異常引起的持續性呼吸症狀及氣流受限，通常為大量曝露於有毒氣體或顆粒的結果 (GOLD 2021)。慢性氣流受限係由小氣道疾病及肺實質破壞 (肺氣腫) 所共同引起的，這可能與小氣道變窄及肺彈性回縮力降低有關 (GOLD 2021)。臨床上，COPD 的特徵性症狀可包括呼吸困難、咳嗽及痰產生。COPD 為一種異質性及進行性疾病，其進展與氣道壁增厚及氣流受限密切相關。慢性阻塞性肺病治療指引 (GOLD) 已引入氣流受限嚴重程度的分類，該分類基於 1 秒鐘用力呼氣量 (FEV1) 以及 FEV1 與用力肺活量 (FVC) 的比值。該評估已被廣泛接受為疾病進展的關鍵標誌 (Hogg et al. 2004, Celli et al. 2008, GOLD 2021)。

【0007】疾病活動的另一關鍵標誌為 COPD 惡化 (exacerbation)，定義為導致額外療法的呼吸症狀急性加劇 (worsening) (GOLD 2021)。雖然惡化嚴重程度的定義存在一些差異，但嚴重程度通常分類為輕度 (呼吸症狀的增加可藉由增加常規用藥來控制)、中度 (需要用全身性皮質類固醇及/或抗生素治療) 或重

度 (需要住院治療) (Solem et al., 2013, GOLD 2021)。COPD 惡化率的增加與肺功能下降、生活品質降低及死亡有關 (Miravittles et al. 2004, Halpin et al. 2012)。儘管病情惡化的頻率隨著疾病的嚴重程度而增加 (Halpin et al. 2012)，但惡化也會影響即使患有中度 COPD 的個體。既往惡化史，而非氣流受限，為未來惡化風險增加的單一最佳預測指標 (Hurst et al. 2010)。COPD 惡化不僅是發病率及死亡率的主要原因，而且在 COPD 總醫療費用中佔最大比例 (AbuDagga et al. 2013，Solem et al. 2013)。

【0008】目前 COPD 的治療選擇包括非藥理性及藥理性措施。對於繼續吸菸的患者，戒菸是一項至關重要的干預措施，對 COPD 的自然病程具有最大的潛在影響。肺復健同樣代表了對患有 COPD 之人士的一項重要干預措施，但由於交通、成本及訪問等多種因素，應用仍然很低。藥理性治療選擇包括吸入性支氣管擴張劑 (β -促效劑及抗膽鹼藥)、吸入性及全身性皮質類固醇、亞藥索黴素 (azithromycin) 及磷酸二酯酶抑制劑 (GOLD 2021)。儘管有此等治療方案，但減緩疾病進展及預防 COPD 惡化的需求仍未得到滿足 (Patalano et al. 2014，Diette et al. 2015)。迫切需要替代性且更有效的治療方法來緩解患者症狀並改變疾病軌跡 (Cazzola et al. 2016)。因此，仍然亟需對於慢性阻塞性肺病的有效治療。

【發明內容】

【0009】在一些實施例中，本發明提供使用 ST2 拮抗劑治療慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法。

實施例 1. 一種治療患者之慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法，其包含在治療期的第 1 天向患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 2. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含在治療期的第 1 天向患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 3. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於照護標準 (SOC) 達到至少 10%、至少 20%、至少 21%、至少 22%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40% 或至少 45% 年化惡化率降低的臨床改善。

實施例 4. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於照護標準 (SOC) 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 < 300 個嗜酸性球/ μL 之基線血液嗜酸性球計數。

實施例 5. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 ≤ 170 個嗜酸性球/ μL 之基線血液嗜酸性球計數。

實施例 6. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有藉由一秒用力呼氣量 (FEV1) 及/或用力肺活量 (FVC) 所測量的 < 0.7 之支氣管擴張劑後 (BD 後) 肺活量測量值。

實施例 7. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 ≥ 2 之修改的英國醫學研究委員會 (mMRC) 呼吸困難量表評分及 ≥ 10 之 COPD 評估測試評分 (CAT)。

實施例 8. 一種治療或預防 COPD 之方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 達到藉由患者報告結果 (PRO) 所測量的更大的臨床改善，其中在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週，在 COPD 患者的聖喬治呼吸問卷 (SGRQ-C) 中該 PRO 從基線改善至少約 1 分、至少約 2 分、至少約 3 分或至少約 4 分。

實施例 9. 一種維持及/或改善患有 COPD 之患者的肺功能的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在肺功能方面達到更大的臨床改善，其中臨床改善係藉由相較於基線至少 0.04L、0.05L、0.06L、0.07L、0.08L 或 0.09 L 之平均差異來證明，該平均差異係在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週藉由 BD 後 FEV1 所測量。

實施例 10. 一種改善患有 COPD 之患者的基線血液嗜酸性球計數的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以在投予 ST2 拮抗劑之第一劑量後約 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週之後，使平均血液嗜酸性球計數相較於基線降低至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40 %、至少約 45%。

實施例 11. 一種改善患有 COPD 之患者的基線血液嗜酸性球計數的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以在投予 ST2 拮抗劑之第一劑量後約 4 週之後，使平均血液嗜酸性球計數相較於基線降低至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40 %、至少約 45%。

實施例 12. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC，在從治療開始起的 50 週及/或 52 週，在中度至重度惡化次數方面達到藉由年化惡化率所測量的至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40% 或至少約 45% 之減少。

實施例 13. 一種維持及/或改善患有 COPD 之患者的肺功能的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在肺功能方面達到更大的臨床改善，其中臨床改善係藉由相較於基線至少約 5% 之平均差異來證明，該平均差異係在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週藉由 BD 後 FEV1 所測量。

實施例 14. 一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於該患者之基因型選擇該患者進行治療，該基因型經確定在多型性 rs10206753 處包含 TT 等位基因或 CT 等位基因。

實施例 15. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於該患者之基因型選擇該患者進行治療，該基因型經確定在多型性 rs10206753 處包含 TT 等位基因或 CT 等位基因。

實施例 16. 一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中 sST2 之量選擇該患者進行治療，sST2 之該量係經確定處於或高於 sST2 之參考量。

實施例 17. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中 sST2 之量選擇該患者進行治療，sST2 之該量係經確定處於或高於 sST2 之參考量。

實施例 18. 如實施例 16 或實施例 17 之方法，其中 sST2 之參考量為至少 1 ng/mL、5 ng/mL、10 ng/mL、15 ng/mL、19 ng/mL。

實施例 19. 一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於一種或多種生物標記物之量選擇該患者進行治療，該生物標記物係選自源自該患者之樣品中之嗜酸性球、IL-33 途徑標記物、發炎

性蛋白 (例如，纖維蛋白原、C 反應蛋白) 及 COPD 相關基因 (例如 *IL1RL1*、*IL33*) 之單核苷酸多型性 (SNP)。

實施例 20. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於一種或多種生物標記物之量選擇該患者進行治療，該生物標記物係選自源自該患者之樣品中之嗜酸性球、IL-33 途徑標記物、發炎性蛋白 (例如，纖維蛋白原、C 反應蛋白) 及 COPD 相關基因 (例如 *IL1RL1*、*IL33*) 之單核苷酸多型性 (SNP)。

實施例 21. 一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中基線 α -多樣性之量選擇該患者進行治療，基線 α -多樣性之該量係經確定低於 α -多樣性指數之參考量。

實施例 22. 一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中基線 α -多樣性之量選擇該患者進行治療，基線 α -多樣性之該量係經確定低於 α -多樣性之參考量。

實施例 23. 如實施例 21 或實施例 22 之方法，其中基線 α -多樣性之參考量為藉由香農-韋弗 (Shannon-Weaver) 法所計算的約 3.4 之 α -多樣性指數。

實施例 24. 如實施例 21 或實施例 22 之方法，其中基線 α -多樣性之該參考量為藉由香農-韋弗法所計算的約 0 至 5 範圍內之 α -多樣性指數。

實施例 25. 如實施例 16 至 24 中任一項之方法，其中樣品為血液、血清、血漿或尿液樣品。

實施例 26. 如實施例 16 至 24 中任一項之方法，其中樣品為血清樣品。

實施例 27. 如實施例 3 至 26 中任一項之方法，其包含在治療期的第 1 天向患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 28. 如前述實施例中任一項之方法，其包含每 4 週投予 ST2 拮抗劑。

實施例 29. 如前述實施例中任一項之方法，其包含每 2 週投予 ST2 拮抗劑。

實施例 30. 如前述實施例中任一項之方法，其包含每 4 週投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 31. 如前述實施例中任一項之方法，其包含每 2 週投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 32. 如實施例 3 至 26、28 或 29 中任一項之方法，其包含投予 490 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 33. 如實施例 3 至 26、28 或 29 中任一項之方法，其包含每 4 週投予 490 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 34. 如實施例 3 至 26、28 或 29 中任一項之方法，其包含每 2 週投予 490 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 35. 如前述實施例中任一項之方法，其包含皮下投予 ST2 拮抗劑。

實施例 36. 如前述實施例中任一項之方法，其中患者在治療前的 12 個月內已有兩次或更多次中度至重度惡化。

實施例 37. 如前述實施例中任一項之方法，其中該患者具有 ≥ 2 的 mMRC 呼吸困難評分。

實施例 38. 如前述實施例中任一項之方法，其中患者具有支氣管擴張劑後 FEV1 $\geq 20\%$ 且 $< 80\%$ 之預測正常值。

實施例 39. 如前述實施例中任一項之方法，其中患者具有 < 0.7 的支氣管擴張劑後 FEV1/FVC。

實施例 40. 如前述實施例中任一項之方法，其相較於照護標準 (SOC)，其在臨床結果方面達到更大改善。

實施例 41. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，相較於 SOC，其減少藉由年化惡化率降低 (AERR) 所測量的中度至重度惡化之次數。

實施例 42. 如前述實施例中任一項之方法，相較於 SOC，其使藉由 AERR 所測量的中度至重度惡化之次數減少至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40% 或至少約 45%。

實施例 43. 如前述實施例中任一項之方法，相較於 SOC，其增加距第一次中度或重度 COPD 惡化的時間。

實施例 44. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，相較於 SOC，其在健康相關生活品質 (HRQoL) 方面改善從基線的絕對變化，該絕對變化係經由針對 COPD 患者之聖喬治呼吸問卷 (SGRQ-C) 總評分所評估。

實施例 45. 如前述實施例中任一項之方法，其改善具 HRQoL 之改善的患者之比例，該改善定義為在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週在 SGRQ-C 總評分方面從基線下降 ≥ 4 分。

實施例 46. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在支氣管擴張劑後一秒用力呼氣量 (FEV1) (升) 方面改善從基線的絕對變化。

實施例 47. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在評估 COPD 呼吸症狀 (Evaluating Respiratory Symptoms in COPD, ERS:COPD) 總評分方面改善從基線的絕對變化。

實施例 48. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其改善重度 COPD 惡化之年化率。

實施例 49. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在五次重複坐站測試 (5STS) 時間 (秒) 方面改善從基線的絕對變化。

實施例 50. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使慢性肺病惡化工具 (EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool) 及評估 COPD 呼吸症狀 (EXACT) 所定義之惡化事件的年化率從基線改善。

實施例 51. 如前述實施例中任一項之方法，其改善 EXACT 惡化事件。

實施例 52. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使至少一種非 E-RS COPD 域從基線改善。

實施例 53. 如實施例 52 之方法，其中該非 E-RS COPD 域為疲倦/虛弱、睡眠障礙或恐懼/憂慮。

實施例 54. 如前述實施例中任一項之方法，其改善具 HRQoL 改善的患者之比例，該改善定義為在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週在 SGRQ-C 總評分方面從基線下降 ≥ 4 分。

實施例 55. 如前述實施例中任一項之方法，其改善具症狀改善的患者之比例，該改善定義為在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週在 E-RS:COPD 總評分方面從基線下降 ≥ 2 分。

實施例 56. 如前述實施例中任一項之方法，其造成患者之症狀改善，該改善定義為在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週在 E-RS:COPD 總評分方面從基線下降 ≥ 2 分。

實施例 57. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使 E-RS:COPD 咳嗽及痰域從基線改善。

實施例 58. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使 E-RS:COPD 呼吸困難域從基線改善。

實施例 59. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使 E-RS:COPD 胸部症狀域從基線改善。

實施例 60. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在支氣管擴張劑後 FEV1 (升) 方面改善從基線的絕對變化。

實施例 61. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其改善中度 COPD 惡化之年化率。

實施例 62. 如前述實施例中任一項之方法，其改善重度 COPD 惡化的住院持續時間。

實施例 63. 如前述實施例中任一項之方法，其降低重度 COPD 惡化之健康照護利用率。

實施例 64. 如前述實施例中任一項之方法，其改善需在 30 天內再次入院之重度 COPD 惡化的比例。

實施例 65. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在餘氣量/用力肺活量比方面改善從基線的絕對變化。

實施例 66. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在每日步數方面改善從基線的絕對變化。

實施例 67. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其中度及劇烈的體能活動時間方面改善從基線的絕對變化。

實施例 68. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在 COPD 評估測試 (CAT) 評分方面改善從基線的絕對變化。

實施例 69. 如前述實施例中任一項之方法，其歷經盲治療期改善中度及重度 COPD 惡化之年化率。

實施例 70. 如前述實施例中任一項之方法，相較於 SOC，其改善如藉由患者報告結果 (PRO) 所測量的健康相關生活品質。

實施例 71. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使通過 SGRQ-C 評估的 PRO 從基線改善至少約 1 分、至少約 2 分、至少約 3 分或至少約 4 分。

實施例 72. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使 FEV1 從基線改善至少 5%。

實施例 73. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使 ERS:COPD 總評分從基線改善，下降至少約 2 分。

實施例 74. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在救援吸入器使用方面改善從基線的絕對變化。

實施例 75. 如前述實施例中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在夜間總睡眠時間方面改善從基線的絕對變化。

實施例 76. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑係與 SOC 組合投予患者。

實施例 77. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑係與吸入皮質類固醇 (ICS) 組合投予患者。

實施例 78. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑係與 ICS $\geq$ 500 mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量組合投予患者。

實施例 79. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑係與 ICS 加長效 β -促效劑 (LABA) 組合投予患者。

實施例 80. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑係與 ICS $\geq$ 500 mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加 LABA 組合投予患者。

實施例 81. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑係與長效毒蕈鹼拮抗劑 (LAMA) 加 LABA 組合投予患者。

實施例 82. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑係與 ICS 加 LAMA 加 LABA 組合投予患者。

實施例 83. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑係與 ICS $\geq$ 500 mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加 LAMA 加 LABA 組合投予患者。

實施例 84. 如前述實施例中任一項之方法，相較於照護標準，其與可接受之安全結果相關。

實施例 85. 如實施例 84 之方法，其中該安全結果係選自以下中之任一者或多者：不良事件之發生率及嚴重程度，其中嚴重程度根據關於成人及兒童不良事件嚴重程度分級之 AIDS 分類量表第 2.1 版 (Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, DAIDS 量表 v2.1) 毒性量表所確定；在目標生命徵象方面從基線的變化；及/或在目標臨床實驗室測試結果及 ECG 方面從基線的變化。

實施例 86. 如前述實施例中任一項之方法，其中患者為先前吸菸者。

實施例 87. 如實施例 1 至 85 中任一項之方法，其中患者為當前吸菸者。

實施例 88. 如前述實施例中任一項之方法，其中患者具有 < 300 個嗜酸性球/ μ L 之基線血液嗜酸性球計數。

實施例 89. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑為 ST2 生物活性抑制劑。

實施例 90. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑與人類 ST2 或人類 IL-33 結合。

實施例 91. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑為抗 ST2 抗體。

實施例 92. 如前述實施例中任一項之方法，其中 ST2 拮抗劑為艾特利單抗 (astegolimab)。

實施例 93. 如實施例 92 之方法，其中抗 ST2 抗體為人類抗體。

實施例 94. 如實施例 92 或實施例 93 之方法，其中該抗-ST2 抗體包含：

a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列

至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 2 或 SEQ

ID NO: 31 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；

b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；

c) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；或

d) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 22 之胺

基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列。

實施例 95. 如實施例 92 或實施例 93 之方法，其中該抗-ST2 抗體包含：

a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；

c) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；或

d) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列。

實施例 96. 如實施例 92 或實施例 93 之方法，其中抗 ST2 抗體包含：

(a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；或 (b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列。

實施例 97. 如實施例 92 至 96 中任一項之方法，其中抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；

b) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；或

c) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列。

實施例 98. 如實施例 92 至 97 中任一項之方法，其中抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；

b) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；或

c) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列。

實施例 99. 如實施例 92 至 97 中任一項之方法，其中抗 ST2 抗體包含：重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

實施例 100. 如實施例 92 至 99 中任一項之方法，其中抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；

b) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；或

c) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列。

實施例 101. 如實施例 92 至 100 中任一項之方法，其中抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；

b) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；或

c) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列。

實施例 102. 如實施例 92 至 101 中任一項之方法，其中抗 ST2 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

實施例 103. 一種套組，其包含 ST2 拮抗劑及根據如實施例 1 至 102 中任一項之方法向患者投予該 ST2 拮抗劑之說明書。

實施例 104. 一種 ST2 拮抗劑，其在治療患者之慢性阻塞性肺病 (COPD) 之方法中使用，該方法包含在治療期的第 1 天向患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 105. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含在治療期的第 1 天向患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 106. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於

照護標準 (SOC) 達到至少 10%、至少 20%、至少 21%、至少 22%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40% 或至少 45% 年化惡化率降低的臨床改善。

實施例 107. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於照護標準 (SOC) 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 < 300 個嗜酸性球/ μL 之基線血液嗜酸性球計數。

實施例 108. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 ≤ 170 個嗜酸性球/ μL 之基線血液嗜酸性球計數。

實施例 109. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有藉由一秒用力呼氣量 (FEV1) 及/或用力肺活量 (FVC) 所測量的 < 0.7 之支氣管擴張劑後 (BD 後) 肺活量測量值。

實施例 110. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 ≥ 2 之修改的英國醫學研究委員會 (mMRC) 呼吸困難量表評分及 ≥ 10 之 COPD 評估測試評分 (CAT)。

實施例 111. 一種 ST2 拮抗劑，其在治療或預防 COPD 之方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 達到藉由患者報告結果 (PRO) 所測量的更大的臨床改善，其中在從治療開始起的 4 週、12 週、

24 週、36 週或 48 週，在 COPD 患者的聖喬治呼吸問卷 (SGRQ-C) 中該 PRO 從基線改善至少約 1 分、至少約 2 分、至少約 3 分或至少約 4 分。

實施例 112. 一種 ST2 拮抗劑，其在維持及/或改善患有 COPD 之患者的肺功能的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在肺功能方面達到更大的臨床改善，其中臨床改善係藉由相較於基線至少 0.04L、0.05L、0.06L、0.07L、0.08L 或 0.09 L 之平均差異來證明，該平均差異係在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週藉由 BD 後 FEV1 所測量。

實施例 113. 一種 ST2 拮抗劑，其在改善患有 COPD 之患者的基線血液嗜酸性球計數的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以在投予 ST2 拮抗劑之第一劑量後約 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週之後，使平均血液嗜酸性球計數相較於基線降低至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40 %、至少約 45%。

實施例 114. 一種 ST2 拮抗劑，其在改善患有 COPD 之患者的基線血液嗜酸性球計數的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以在投予 ST2 拮抗劑之第一劑量後約 4 週之後，使平均血液嗜酸性球計數相較於基線降低至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40 %、至少約 45%。

實施例 115. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC，在從治療開始起的 50 週及/或 52 週，如藉由年化惡化率所測量的，在中度至重度惡化次數方面達到至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40% 或至少約 45% 之減少。

實施例 116. 一種 ST2 拮抗劑，其在維持及/或改善患有 COPD 之患者的肺功能的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在肺功能方面達到大的臨床改善，其中臨床改善係藉由相較於基線至少約 5% 之平均差異來證明，該平均差異係在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週藉由 BD 後 FEV1 所測量。

實施例 117. 一種 ST2 拮抗劑，其在治療患者之慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中 sST2 之量選擇該患者進行治療，sST2 之該量係經確定處於或高於 sST2 之參考量。

實施例 118. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中 sST2 之量選擇該患者進行治療，sST2 之該量係經確定處於或高於 sST2 之參考量。

實施例 119. 一種 ST2 拮抗劑，其在治療患者之 COPD 的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於該患者之基因型選擇該患者進行治療，該基因型經確定在多型性 rs10206753 處包含 TT 等位基因或 CT 等位基因。

實施例 120. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於患者之基因型選擇該患者進行治療，該基因型經確定在多型性 rs10206753 處包含 TT 等位基因或 CT 等位基因。

實施例 121. 一種 ST2 拮抗劑，其在治療患者之 COPD 的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於一種或多種生物標記物之量選擇該患者進行治療，該生物標記物係選自源自該患者之樣品中之嗜酸性

球、IL-33 途徑標記物、發炎性蛋白 (例如，纖維蛋白原、C 反應蛋白) 及 COPD 相關基因 (例如 *IL1RL1*、*IL33*) 之單核苷酸多型性 (SNP)。

實施例 122. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於一種或多種生物標記物之量選擇該患者進行治療，該生物標記物係選自源自該患者之樣品中之嗜酸性球、IL-33 途徑標記物、發炎性蛋白 (例如，纖維蛋白原、C 反應蛋白) 及 COPD 相關基因 (例如 *IL1RL1*、*IL33*) 之單核苷酸多型性 (SNP)。

實施例 123. 一種 ST2 拮抗劑，其在治療患者之 COPD 的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中基線 α -多樣性之量選擇該患者進行治療，基線 α -多樣性之該量係經確定低於 α -多樣性指數之參考量。

實施例 124. 一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中基線 α -多樣性之量選擇該患者進行治療，基線 α -多樣性之該量係經確定低於 α -多樣性之參考量。

實施例 125. 如實施例 106 至 124 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含在治療期的第 1 天向患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 126. 如實施例 104 至 125 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 4 週投予 ST2 拮抗劑。

實施例 127. 如實施例 104 至 125 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 2 週投予 ST2 拮抗劑。

實施例 128. 如實施例 104 至 125 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 4 週投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 129. 如實施例 104 至 125 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 2 週投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 130. 如實施例 106 至 124 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含投予 490 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 131. 如實施例 106 至 124 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 4 週投予 490 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 132. 如實施例 106 至 124 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 2 週投予 490 mg 之 ST2 拮抗劑。

實施例 133. 如實施例 104 至 132 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中 ST2 拮抗劑為 ST2 生物活性抑制劑。

實施例 134. 如實施例 102 至 133 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中 ST2 拮抗劑與人類 ST2 或人類 IL-33 結合。

實施例 135. 如實施例 102 至 134 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中 ST2 拮抗劑為抗 ST2 抗體。

實施例 136. 如實施例 135 之 ST2 拮抗劑，其中抗 ST2 抗體為人類抗體。

實施例 137. 如實施例 135 或實施例 136 之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

- a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；

基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；

b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；

c) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；或

d) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序

列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列。

實施例 138. 如實施例 135 或實施例 136 之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；

c) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；或

d) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列。

實施例 139. 如實施例 135 或實施例 136 之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：(a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；或 (b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列。

實施例 140. 如實施例 135 至 139 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；

b) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；或

c) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列。

實施例 141. 如實施例 135 至 140 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

- a) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；
- b) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；或
- c) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列。

實施例 142. 如實施例 135 至 141 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

實施例 143. 如實施例 135 至 142 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

- a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；
- b) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；或
- c) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列。

實施例 144. 如實施例 135 至 143 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

- a) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；
- b) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；或
- c) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列。

實施例 145. 如實施例 135 至 144 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

【圖式簡單說明】

【0010】

圖 1 顯示個體中的中度至重度惡化次數按安慰劑及抗 ST2 治療組的分布。

圖 2 顯示安慰劑或抗 ST2 治療組之全部參與者的年化惡化率。對於全部參與者，相較於接受安慰劑者，彼等接受艾特利單抗者在中度/重度 COPD 惡化之年化率方面降低 22%。

圖 3A 至 3B 顯示安慰劑及艾特利單抗治療組的每個基線血液嗜酸性球亞組的年化惡化率。

圖 4 顯示在 48 週期間，全部參與者之聖喬治呼吸問卷-COPD (SGRQ-C) 總評分從基線的變化。艾特利單抗治療表明安慰劑及抗 ST2 治療組的 SGRQ-C 從基線的改善。

圖 5A 至 5B 顯示安慰劑及抗 ST2 治療組的基於基線血嗜酸性球亞組的 SGRQ-C 總評分。

圖 6 顯示在 48 週期間，安慰劑及艾特利單抗治療組的全部參與者在支氣管擴張劑後用力呼氣量 (BD 後 FEV1) 方面從基線的變化。艾特利單抗治療表明 FEV1 改善的趨勢。

圖 7A 至 7B 顯示針對安慰劑及抗 ST2 治療組 BD 後 FEV1 的基線血液嗜酸性球亞組分析。

圖 8A 至 8B 顯示歷經 48 週，安慰劑及抗 ST2 治療組在血液嗜酸性球之量方面從基線的變化。

圖 9 顯示安慰劑及抗 ST2 治療組在痰嗜酸性球計數百分比方面從基線的變化。

圖 10A 至 10C 顯示相較於安慰劑，治療的某些不良事件 (包括嚴重不良事件) 的頻率 (圖 10A) 或每位患者的不良事件次數 (圖 10B 至 10C)。

圖 11.按 *IL1RL1* TIR 域標籤 SNP (rs10206753) 基因型將每個治療組的治療效應 (惡化率百分比降低，上) 及年化惡化率 (下) 繪製並分面。

圖 12.按血清 sST2 之量 (< 或 ≥ 中位數) 的治療前類別將 ZENYATTA 治療效應 (惡化率百分比降低，上) 及每個治療組的年化惡化率 (下) 繪製並分面。

圖 13.按血清 sST2 之量 (< 或 ≥ 中位數) 的治療前類別將 ST2OP 治療效應 (惡化率百分比降低，上) 及每個治療組的年化惡化率 (下) 繪製並分面。

圖 14.藉由評估由基線血清 sST2 之重疊範圍定義的亞群的治療效應執行 STEPP 分析，如繪圖邊緣註釋。繪製了年化惡化率。

圖 15.按基線肺 α -多樣性 (< 或 ≥ 中位數) 的治療前類別將 ST2OP 治療效應 (惡化率百分比降低，上) 及每個治療組的年化惡化率 (下) 繪製並分面。

圖 16.藉由評估由基線 α -多樣性之重疊範圍定義的亞群的治療效應執行 STEPP 分析，如繪圖邊緣註釋。繪製了年化惡化率。

【實施方式】**相關申請的交叉引用**

【0011】 本申請案主張 2021 年 6 月 11 日提出之美國臨時申請案第 63/209,624 號之優先權權益，其以引用方式整體併入本文中用於任意目的。

【0012】 ST2 在發炎細胞 (包括肥大細胞、嗜鹼性球、先天性類淋巴細胞、T 淋巴細胞及巨噬細胞) 上表現。IL33 在黏膜組織，特別而言肺的上皮細胞中以高量表現，並用為「警報素」，在發炎細胞死亡、感染或損傷時釋放，以啟動先天性免疫反應。IL33 活性在多種人類呼吸系統疾病 (包括哮喘、COPD、IPF 及 ARDS) 中升高。臨床前研究已顯示，治療性 IL33 抑制在肺 ARDS 模型中具有保護作用，且曝露於香煙煙霧的 ST2 或 IL33 缺陷小鼠因應於後續呼吸道病毒感染的發炎反應減少而不損害抗病毒宿主防禦。

【0013】 一項調查者發起的關於抗 ST2 抗體對於慢性阻塞性肺病之效應的研究 (IIS) 顯示，抗 ST2 抗體具有良好的耐受性，並且在降低惡化、肺功能及生活品質方面具有潛在療效。

【0014】 一項 II 期研究已設計為調查抗 ST2 抗體對於慢性阻塞性肺病的效應。該研究為一項隨機、雙盲、安慰劑對照研究。一個研究組將每兩週經靜脈內給藥抗 ST2 抗體。一個研究組將每四週經靜脈內給藥抗 ST2 抗體。另一組將接受安慰劑。全部個體將繼續接受其等在進入研究時接受的照護標準療法。

I. 定義

【0015】 本說明中可能使用的縮寫：

縮寫	定義
5STS	五次重複坐站 (測試)
ADA	抗藥物抗體
AER	年化惡化率
AERR	年化惡化率降低
AHR	氣道高反應性
ATS	美國胸腔學會
AUC	濃度-時間曲線下面積
CAT™	COPD 評估測試™
C _{max}	最大濃度
COPD	慢性阻塞性肺病
COVID-19	冠狀病毒病 2019
CRO	受託研究機構
DMC	資料監測委員會
EC	倫理委員會
eCRF	電子病例報表
EDC	電子資料擷取
eDiary	電子日記
ERS	歐洲呼吸學會
E-RS®:COPD	評估 COPD 中之呼吸症狀
EXACT®	慢性肺病惡化工具
Fc	分段結晶區
FEV1	用力呼氣量
FVC	用力肺活量
HbA _{1c}	血紅素 A _{1c}
HIPAA	健康保險可攜性與責任法案
HRCT	高解析度電腦斷層攝影
HRQoL	健康相關生活品質
HV	健康志工
ICH	國際調和委員會
ICS	吸入皮質類固醇
iDMC	獨立的資料監測委員會
IgG	免疫球蛋白 G
IIS	調查者發起的研究
IL-1	間白素-1
IL-1RL1	IL-1 受體樣 1
IL-1R AcP	間白素 1 受體輔助蛋白
IL-33	間白素-33
IM	肌肉內
IMP	試驗用藥
IND	試驗中新藥 (申請)
IRB	人體試驗審查委員會

縮寫	定義
IV	靜脈內
LABA	長效 β 促效劑
LAMA	長效毒蕈鹼拮抗劑
LPLV	最後一位患者最後一次訪視
MACE	重型不良心血管事件
MAD	多次遞增劑量
mITT	修改的治療意向
mMRC	修改的英國醫學研究委員會 (呼吸困難量表)
MN	流動護理
MTD	最大耐受劑量
NGS	次世代定序
NK	自然殺手 (細胞)
OLE	開放標籤擴展
PD	藥效動力學
PK	藥物動力學
PRO	患者報告結果
Q2W	每 2 週
Q4W	每 4 週
QTcF	通過使用 Fridericia 公式校正 QT 間期
RBR	研究生物樣品庫
SAD	單次遞增劑量
SAE	嚴重不良事件
SARS	嚴重急性呼吸道症候群
SARS-CoV-2	SARS 冠狀病毒-2
SC	皮下
SGRQ-C	聖喬治呼吸問卷-COPD
SOC	照護標準
sST2	分泌的可溶形式之 ST2
Th2	第 2 型 T 輔助 (細胞)
ULN	正常上限
WES	全外顯體定序
WGS	全基因體定序
WHO	世界衛生組織

【0016】 出於本文的目的，「發炎」是指針對感染的免疫防禦，其特徵在於區域血流量增加、白血球遷移、和化學毒素釋放。發炎是身體用來保護本身免受感染的一種方式。發炎的臨床特徵包括發紅、發熱、腫脹、疼痛、和身體部位功能喪失。全身性地，發炎可能產生發燒、關節和肌肉疼痛、器官功能障礙、和不適。

【0017】 術語「患者」在本文中係指人患者。

【0018】「慢性阻塞性肺病」簡稱 COPD，指代以咳嗽、痰及呼吸困難為特徵的肺疾患。COPD 為一種進行性疾病，亦即，症狀的嚴重程度通常隨著疾病的持續時間而增加。在大多數 COPD 病例中，尤其在晚期病例中，治癒是不可能的。相反，療法旨在減緩疾病的進展及緩解症狀。在大多數情況下，曝露於吸入的毒素，通常是菸草煙霧，導致慢性支氣管炎。慢性支氣管炎導致黏液分泌增加、黏膜腫脹及支氣管痙攣。與發炎相關的腫脹與受影響組織的代謝活動增加組合，導致發炎部位缺血。因此，肺內的氣流受到阻塞。職業曝露於粉塵、異氰酸酯及焊接煙氣亦為 COPD 的重要原因。在非吸菸者中，COPD 亦可能由 1-抗胰蛋白酶缺乏引起。

【0019】在大多數情況下，COPD 並非穩步地進展，而是顯示穩定症狀期，此等穩定症狀期被疾病突然加劇期，即急性惡化打斷。因此，在一些實施例中，COPD 伴有急性惡化。

【0020】在一些實施例中，COPD 定義為 FEV1/FVC 比率 < 0.7 且支氣管擴張劑反應 $< 12\%$ 。

【0021】術語「惡化」指代新的或進行性增加的呼吸急促、咳嗽(痰產生及/或痰品質及/或咳嗽頻率及/或呼吸困難增加)、喘息、胸悶、歸因於上述症狀之一或此等症狀之組合的夜間清醒的發作。惡化的嚴重程度範圍從輕微到危及生命，並且可基於症狀及肺功能兩者進行評估。在一些實施例中，惡化為 COPD 惡化，其為可能導致額外療法的呼吸症狀之急性加劇 (GOLD 2021)。

【0022】術語「急性惡化」指代由氣道的細菌或病毒感染或由環境污染物觸發的 COPD 惡化。發炎在急性惡化期間增加。COPD 的急性惡化通常持續

數天。氣道發炎在惡化期間增加，導致過度充氣增加、呼氣氣流減少及氣體轉移惡化。

【0023】術語「中度惡化」指代需要用皮質類固醇及/或抗生素治療的 COPD 惡化。

【0024】術語「重度惡化」指代需要住院或導致死亡的 COPD 惡化。

【0025】術語「FEV1」指代從最大吸氣位置開始且個體做出最大努力的情況下，在空氣從肺部排出的用力呼氣之第一秒內呼出的空氣體積。其為氣道阻塞的量度。

【0026】術語「FVC」或「用力肺活量」指代在個體做出最大努力的情況下，從最大吸氣位置從肺部排出的空氣總體積。

【0027】術語「LABA」指代長效 β -2 促效劑，該促效劑包括，舉例而言，沙美特羅 (salmeterol)、福莫特羅 (formoterol)、班布特羅 (bambuterol)、沙丁胺醇 (albuterol)、茛達特羅 (indacaterol)、阿福萊特羅 (arforaioterol) 及西恩特羅 (cienbuterol)。

【0028】術語「LAMA」指代長效毒蕈鹼拮抗劑，其促效劑包括，舉例而言，噻托溴銨 (tiotropium)。

【0029】LABA/LAMA 組合之示例包括但不限於：奧達特羅噻托溴銨 (olodaterol tiotropium) (Boehringer Ingeiheim's) 及茛達特吡咯醯 (indacaterol glycopyrronium) (Novartis)。

【0030】藥物的「靜脈內」或「iv」劑量、投予或劑型為經由靜脈，例如，藉由輸注投予者。

【0031】藥物的「皮下」或「sc」劑量、投予或劑型為在皮膚下，例如，經由預填充注射器、自動注射器或其他裝置投予者。

【0032】藥物的「固定劑量」是指在不考慮患者體重所投予的劑量。在一些實施例中，本文提供的抗 ST2 抗體的固定劑量為 476 mg、700 mg、490 mg、350 mg 或 280 mg 劑量。

【0033】出於本文的目的，「臨床狀態」是指患者的健康狀況。實例包括患者正在改善或惡化。在一些實施例中，臨床狀態係基於臨床狀態的順序量表 (ordinal scale)。在一些實施例中，臨床狀態不基於患者是否發燒。

【0034】術語「患者報告結果」或「PRO」指代完成的用以評估 Ab2 之治療益處及患者體驗的工具。在一些實施例中，PRO 包括 SGRQ-C、mMRC、CAT 及/或 EXACT。

【0035】術語「聖喬治呼吸問卷-COPD」或「SGRQ-C」或「SGRQ」指代一種自我報告問卷，其設計為通過患者對 COPD 相關體驗的感知來測量 COPD 對健康及福祉的影響 (Meguro et al. 2007)。SGRQ-C 由 3 個域內的 40 個問題組成：症狀 (7 項)、活動 (13 項) 及影響 (20 項)。各反應皆具有獨特的、憑經驗得出的權重。亦產生一個總評分。SGRQ-C 評分愈低指示健康相關生活品質愈好。除了一項評估過去一年胸部不適發作頻率的項目之外，SGRQ-C 沒有具體的回顧期。完成 SGRQ-C 需要大約 10 分鐘。

【0036】術語「修改的英國醫學研究委員會呼吸困難量表」或「mMRC」指代經由單個項目評估活動相關呼吸困難，其要求患者選擇最能描述其等之呼吸困難程度的五項陳述之一，評分愈低對應於呼吸困難影響愈少。mMRC 沒有規定的回顧期；其擷取患者在投予時間點的當前狀態。

【0037】術語「COPD 評估測試」或「CAT」指代經驗證之 PRO，其測量 COPD 對健康狀態的影響。CAT 為一個 8 項問卷，包括涉及咳嗽、痰多、胸悶、上山/樓梯時呼吸困難、在家活動受限、離家的信心、睡眠及精力的項目。CAT 使用 6 級順序量表，範圍從 0 (無損害) 到 5 (最大損害)，評分範圍為 0 至 40，評分愈高表明疾病影響愈大。沒有規定的回顧期 (問題參考日常生活回答)；完成該問卷需要 1 至 2 分鐘。

【0038】術語「慢性肺病惡化工具及評估 COPD 呼吸症狀」或「EXACT」問卷及術語「評估 COPD 呼吸症狀」或「E-RS:COPD」子集指代評估 COPD 惡化的每日 eDiary (Leidy et al. 2010)。該 14 項問卷含有四個域：呼吸困難 (5 項)、咳嗽及痰 (3 項)、胸部症狀 (3 項) 及額外屬性 (3 項)，其包括疲倦/虛弱、睡眠障礙及恐懼/憂慮。EXACT 的回顧期為「今天」。子集 E-RS:COPD 由 EXACT 的呼吸困難、咳嗽及痰、以及胸部症狀域 (總計 11 項) 構成，並且，因此，其專門評估 COPD 症狀 (Leidy et al. 2014)。E-RS:COPD 總評分係基於三個域得出。完成每日 eDiary 條目，包括 EXACT 加關於救援吸入器使用的短效救援藥物問題，大約需要 5 分鐘。要求患者每天晚上睡覺前完成日記。

【0039】「順序量表」指代用於將無因次 (non-dimensional) 的結果定量的量表。其等可包括單一時間點的結果，或者可檢查兩個時間點之間發生的變化。在一些實施例中，兩個時間點為「第 1 天」(當投予 ST2 拮抗劑的第一劑量時) 與後來的一天 (當評估患者時) 並且視情況在後來的一天 (當進一步評估患者時) 比較。順序尺度包括各種「類別」，每個類別評估患者狀態或結果。在一些實施例中，順序量表為「6 級順序量表」。

【0040】就本文中之目的而言，「照護標準」或「SOC」指代通常用於治療 COPD 患者的治療或藥物，包括以下經優化的、穩定的維持療法組合中之一者：

- ICS $\geq$ 500 mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加長效 β 促效劑 (LABA)
- 長效毒蕈鹼拮抗劑 (LAMA) 加 LABA
- ICS $\geq$ 500 mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加 LAMA 加 LABA

【0041】在一些實施例中，照護標準包括以下療法組合中之一者：ICS + LABA、LAMA + LABA 或 ICS + LAMA + LABA。

【0042】「皮質類固醇」是指具有類固醇的一般化學結構的幾種合成或天然存在的物質中的任何一種，其模擬或增強天然存在的皮質類固醇的作用。合成皮質類固醇之示例包括強體松 (prednisone)、培尼皮質醇 (prednisolone) (包括甲基培尼皮質醇 (methylprednisolone)，諸如甲基培尼皮質醇琥珀酸鈉)、地塞米松 (dexamethasone) 或地塞米松特安皮質醇 (dexamethasone triamcinolone)、氫化可體松 (hydrocortisone) 及貝皮質醇 (betamethasone)。在一些實施例中，皮質類固醇係選自強體松、甲基培尼皮質醇、氫化可體松及地塞米松。在一些實施例中，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。在一些實施例中，皮質類固醇為「低劑量」糖皮質素 (例如 $\leq 1-2$ mg/kg/天的甲基培尼皮質醇，例如持續 3 至 5 天)。

【0043】基因體中的可能在群體中存在超過一個序列之核苷酸位置在本文中稱為「多型性」或「多型位點」。舉例而言，多型位點可以是兩個或更多個核苷酸的核苷酸序列、插入的核苷酸或核苷酸序列、缺失的核苷酸或核苷酸序列、或微衛星。長度為單個核苷酸的多型位點在本文中稱為單核苷酸多型性

(SNP)。當在一個多型位點處有兩個、三個或四個替代性核苷酸序列時，每個核苷酸序列稱為「多型變異體」或「核酸變異體」。DNA 序列中各可能變異體皆稱為「等位基因」。在存在兩個多型性變異體的情況下，來自群體的大多數樣品中代表性的多型性變異體稱為「普遍等位基因」或「主要等位基因」，而在群體中不太普遍的多型性變異體稱為「罕見等位基因」或「次要等位基因」。

【0044】術語「基因型」指代個體或樣品中含有之基因的等位基因的描述。在本發明的上下文中，個體之基因型與起源於該個體之樣品的基因型之間不作區分。

【0045】本文中，「人類 ST2」為一種受體，亦稱為間白素 1 受體樣 1 (IL1RL1)。ST2 在發炎細胞 (包括肥大細胞、嗜鹼性球、先天性類淋巴細胞、T 淋巴細胞及巨噬細胞) 上表現，其配體 IL33 在黏膜組織，特定而言肺的上皮細胞中以高量表現，並用為「警報素」，在發炎細胞死亡、感染或損傷時釋放，以啟動先天性免疫反應。天然存在的人 ST2 變體是已知的並包含在此定義中。人類 ST2 胺基酸序列資訊已經揭示，參見，舉例而言，UniProtKB/Swiss-Prot Q01638.4。人類 IL-33 胺基酸序列資訊已經揭示，參見，舉例而言，UniProtKB/Swiss-Prot：O95760.1。

【0046】「ST2 拮抗劑」指代抑制或阻斷 ST2 生物活性的藥劑。在一些實施例中，ST2 拮抗劑經由結合至人類 ST2 或人類 IL-33 來抑制或阻斷 ST2 生物活性。在一些實施例中，ST2 拮抗劑為抗體。在一些實施例中，ST2 拮抗劑為結合 ST2 的單株抗體。在一些實施例中，ST2 拮抗劑為結合 IL-33 的單株抗體。

【0047】本文中的「中和」抗 ST2 抗體是結合 ST2 並且能夠在可測量的程度上抑制 IL-33 結合及/或活化 ST2 的能力的抗體。本文提供非限制性示例性中和抗 ST2 抗體。

【0048】本文中的「天然序列」蛋白質是指包含自然界中發現的蛋白質的胺基酸序列的蛋白質，包括蛋白質的天然存在的變異體。本文使用的術語包括從其天然來源分離的或重組產生的蛋白質。

【0049】術語「抗體」在本文中以最廣義使用，且具體地涵蓋由至少兩種完整抗體形成的單株抗體、多株抗體、多特異性抗體 (例如雙特異性抗體) 及抗體片段，只要其等展現出所欲之生物活性即可。

【0050】本文中之「抗體片段」包含完整抗體的一部分，其保留結合抗原的能力。抗體片段之示例包括 Fab、Fab'、F(ab')₂ 及 Fv 片段；雙抗體；線性抗體；單鏈抗體分子；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0051】如本文所用，術語「單株抗體」指代獲自實質上同源抗體之群體的抗體，亦即，該群體中所包含之個別抗體為相同的及/或結合同一表位，但不包括可在單株抗體之產生期間出現的可能變異體，此類變異體一般以少量存在。與通常包括針對不同決定體（抗原決定基）之不同抗體之多株抗體製劑相反，每個單株抗體係針對於抗原上的單一決定體。除特異性以外，單株抗體之優勢在於它們不受其他免疫球蛋白污染。因此，修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同質之抗體群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。舉例而言，待根據本發明使用的單株抗體可藉由 y Kohler *et al.*, *Nature*, 256:495 (1975) 首次描述的融合瘤方法製備，或可藉由重組 DNA 方法 (參見例如，美國專利第 4,816,567 號) 製備。舉例而言，「單株抗體」亦可使用

Clackson *et al.*, *Nature*, 352:624-628 (1991) 及 Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991) 中所述之技術從噬菌體抗體文庫中分離。本文中單株抗體的具體示例包括嵌合抗體、人源化抗體及人類抗體，包括其抗原結合片段。

【0052】 本文之單株抗體具體地包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中，重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定物種或屬於特定抗體類別或子類別之抗體中的對應序列相同或同源，而鏈之其餘部分與源自另一物種或屬於另一抗體類別或子類別之抗體以及此類抗體之片段中的對應序列相同或同源，只要其等展現出所欲之生物學活性即可(美國專利第 4,816,567 號；Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))。本文之關注嵌合抗體包括「靈長類化」抗體，該等抗體包含源自非人靈長類動物(例如，舊大陸猴，諸如狒狒、獼猴或食蟹獼猴)的可變域抗原結合序列及人類恆定區序列(美國專利第 5,693,780 號)。

【0053】 非人類(例如，鼠)抗體之「人源化」形式為含有源自非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合抗體。大部分人類化抗體為人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者的超變區的殘基由非人類物種(提供者抗體)(例如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物)的超變區中具有期望特異性、親和力及能力的殘基代替。在一些情況下，人類免疫球蛋白的骨架區(FR)殘基被相應的非人類殘基取代。此外，人源化抗體可包含不存在於受體抗體或供體抗體中之殘基。這些修飾是進行以進一步改善抗體效能。通常，人源化抗體將包括實質上全部至少一個(且通常兩個)可變域，其中，全部或實質上全部高度可變區對應於非人類免疫球蛋白之高度可變區，並且除如上所述之 FR 取代基外，全部或實質上全部 FR 為人類免疫球蛋白序列之 FR。人源化抗體亦視情況地將包含免

疫球蛋白恆定區的至少一部分，通常是人類免疫球蛋白的恆定區。關於其他細節，參見 Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525, 1986；Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329, 1988；及 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596, 1992。本文中的人源化抗體具體地包括如美國專利第 5,795,965 號中所述的「重塑」抗體，該專利藉由引用明確併入本文。

【0054】本文中的「人類抗體」為包含對應於可從人類 B 細胞獲得的抗體之胺基酸序列結構的胺基酸序列結構的抗體，並且包括人類抗體的抗原結合片段。此類抗體可藉由多種技術鑑定或製備，包括但不限於：藉由基因轉殖動物（例如，小鼠）產生，該等動物在免疫後能夠在不存在內源性免疫球蛋白產生的情形下產生人類抗體（參見，例如，Jakobovits *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:2551 (1993)；Jakobovits *et al.*, *Nature*, 362:255-258 (1993)；Bruggermann *et al.*, *Year in Immuno.*, 7:33 (1993)；及美國專利第 5,591,669 號、第 5,589,369 號及第 5,545,807 號)；從表現人類抗體或人類抗體片段的噬菌體展示文庫中選擇（參見，舉例而言，McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-553 (1990)；Johnson *et al.*, *Current Opinion in Structural Biology* 3:564-571 (1993)；Clackson *et al.*, *Nature*, 352:624-628 (1991)；Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1991)；Griffith *et al.*, *EMBO J.* 12:725-734 (1993)；美國專利第 5,565,332 號及第 5,573,905 號)；經由活體外活化之 B 細胞產生（參見美國專利第 5,567,610 號及第 5,229,275 號)；以及從產生人類抗體之融合瘤分離。

【0055】本文中的「多特異性抗體」為對至少兩個不同表位具有結合特異性的抗體。示例性多特異性抗體可結合至 ST2 的兩個不同表位。替代性地，抗 ST2 結合臂可以與結合至第二抗原的臂組合。多特異性抗體可以製備為全長

抗體或抗體片段 (例如 F(ab')₂ 雙特異性抗體)。具有三個或更多個 (較佳四個) 功能抗原結合位點的經工程化之抗體亦已考慮 (參見例如，美國申請第 US 2002/0004587 A1 號，Miller *et al.*)。

【0056】 本文中的抗體包括具有經改變之抗原結合或生物活性的「胺基酸序列變異體」。此類胺基酸改變的示例包括對抗原具有增強的親和力的抗體 (例如親和力成熟的抗體)，以及具有改變的 Fc 區 (若存在) 的抗體，例如具有改變的 (增加或減少的) 抗體依賴性細胞毒性 (ADCC) 及/或補體依賴性細胞毒性 (CDC) (參見，舉例而言，WO 00/42072，Presta, L.；及 WO 99/51642，)；及/或增加或減少的血清半衰期 (參見，舉例而言，WO00/42072，Presta, L.)。

【0057】 本文的抗體可以與「異源分子」結合，舉例而言，以增加半衰期或穩定性或以其他方式改善抗體。舉例而言，抗體可以與多種非蛋白質聚合物中之一者連接，例如，聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯、或聚乙二醇與聚丙二醇的共聚物。與一個或多個 PEG 分子連接的抗體片段，諸如 Fab'，為本發明的示例性實施例。

【0058】 本文中的抗體可以是「醣基化變異體」，使得接附至 Fc 區 (若存在) 的任何碳水化合物被改變。舉例而言，在美國專利申請第 US 2003/0157108 號 (Presta, L.) 中描述了具有成熟碳水化合物結構的抗體，該抗體缺少接附至抗體之 Fc 區的岩藻醣。亦參見 US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。在接附至抗體之 Fc 區的碳水化合物中具有二分體 N-乙醯葡萄糖胺 (GlcNAc) 的抗體係在以下文獻中引用：WO 2003/011878，Jean-Mairet *et al.* 及美國專利第 6,602,684 號，Umana *et al.*。在接附至抗體之 Fc 區的寡醣中具有至少一個半乳糖殘基的抗體係報導於 WO 1997/30087，Patel *et al.* 中。亦參

見，WO 1998/58964 (Raju, S.) 及 WO 1999/22764 (Raju, S.)，其等涉及具有接附至其 Fc 區的經改變之碳水化合物的抗體。亦參見 US 2005/0123546 (Umana et al.)，其描述具有經修飾之醣基化的抗體。

【0059】 本文所用之術語「高度可變區」係指抗體中負責抗原結合之胺基酸殘基。在一些實施例中，高度可變區包含來自「互補決定區」或「CDR」的胺基酸殘基 (例如，如藉由 Kabat 所確定的：輕鏈可變域中的殘基 24 至 34 (L1)、50 至 56 (L2) 及 89 至 97 (L3)，以及重鏈可變域中的 31 至 35 (H1)、50 至 65 (H2) 及 95 至 102 (H3)；Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)) 及/或來自「高度可變環」之彼等殘基 (例如，如藉由 Chothia 所確定的：輕鏈可變域中的殘基 26 至 32 (L1)、50 至 52 (L2) 及 91 至 96 (L3)，以及重鏈可變域中的 26 至 32 (H1)、53 至 55 (H2) 及 96 至 101 (H3)；Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。在一些實施例中，CDR 係根據 IMGT 確定 (參見例如，www.imgt.org/IMGTindex/CDR.php)。「框架」或「FR」殘基為除如本文所定義之高度可變區殘基外的彼等可變域殘基。

【0060】 「全長抗體」為包含抗原結合可變區以及輕鏈恆定域 (CL) 及重鏈恆定域 CH1、CH2 及 CH3 的抗體。恆定域可以是天然序列恆定域 (例如，人類天然序列恆定域) 或其胺基酸序列變異體。較佳地，全長抗體具有一種或多種效應功能 (effector function)。

【0061】 「裸抗體」為未與異源分子 (諸如細胞毒性部分、聚合物或放射性標記物) 結合之抗體 (如本文所定義的)。

【0062】 抗體「效應功能」指代彼等可歸因於抗體的 Fc 區 (天然序列 Fc 區或胺基酸序列變異體 Fc 區) 的生物學活性。抗體效應功能的示例包括 C1q 結合、補體依賴性細胞毒性 (CDC)、Fc 受體結合、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性 (ADCC) 等。

【0063】 取決於全長抗體之重鏈的恆定域之胺基酸序列，全長抗體可歸類為不同「類別」。有五個主要類別的全長抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且此等中之若干者可進一步分成「子類別」(同型)，例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA 及 IgA2。對應於不同類別之抗體的重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同類別免疫球蛋白的次單元結構及三維構型是本領域所熟知的。

【0064】 如本文所用，術語「重組抗體」指代由包含編碼該抗體之核酸的重組宿主細胞表現的抗體 (例如嵌合、人源化或人類抗體或其抗原結合片段)。用於產生重組抗體的「宿主細胞」的示例包括：(1) 哺乳動物細胞，舉例而言，中華倉鼠卵巢 (CHO)、COS、骨髓瘤細胞 (包括 Y0 及 NS0 細胞)、幼倉鼠腎 (BHK)、Hela 及 Vero 細胞；(2) 昆蟲細胞，舉例而言，sf9、sf21 及 Tn5；(3) 植物細胞，舉例而言，屬於菸草屬 (*Nicotiana*) 的植物 (例如菸草 (*Nicotiana tabacum*))；(4) 酵母細胞，舉例而言，彼等屬於酵母屬 (*Saccharomyces*) 者 (例如酵母菌 (*Saccharomyces cerevisiae*)) 或曲霉屬 (*Aspergillus*) 者 (例如黑麴菌 (*Aspergillus niger*))；(5) 細菌細胞，舉例而言，大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 細胞或枯草芽孢桿菌 (*Bacillus subtilis*) 細胞等。

【0065】 如本文所用，「特異性地結合」或「特異性地結合至」指代抗體選擇性地或優先結合至 ST2 抗原。較佳地，對抗原之結合親和力 K_d 值為 10^{-}

9 mol/l 或更低 (例如 10^{-10} mol/l)，較佳地 K_d 值為 10^{-10} mol/l 或更低 (例如 10^{-12} mol/l)。使用標準結合分析 (例如表面電漿共振技術 (BIAcore®)) 來測定結合親和力。

【0066】藥劑例如 ST2 拮抗劑或其醫藥調配物的「有效量」或「治療有效量」指代在必需之給藥劑量及時間段內有效達到所欲治療性或預防性結果的量。舉例而言，在一些實施例中，表述「有效量」指代對於治療或預防 COPD 有效的 ST2 拮抗劑的量。在一些實施例中，有效量為 476 mg 之 ST2 拮抗劑。在一些實施例中，有效量為每 2 週 476 mg SC。在一些實施例中，有效量為每 4 週 476 SC。在一些實施例中，有效量為每 4 週 490 mg SC。

【0067】術語"醫藥製劑 (pharmaceutical formulation)"係指一種製劑，其呈允許活性成分之生物活性有效之形式，且其不含對調配物所投予之受試者具有不可接受之毒性的其他組分。此類調配物為無菌的。在一些實施例中，調配物係用於靜脈內 (iv) 投予。在另一實施例中，該調配物係用於皮下 (sc) 投予。

【0068】「無菌」調配物係無菌的或不含所有活的微生物及其孢子。

【0069】根據本發明的「液體調配物」或「水性調配物」表示在至少約 2 至約 8°C 之溫度為液體的調配物。

【0070】術語「凍乾調配物」表示藉由將調配物冷凍並隨後藉由本域已知的任何冷凍乾燥方法 (舉例而言，可商購之冷凍乾燥裝置) 使冰從冷凍內容物昇華來乾燥的調配物。此類調配物可以在諸如水、注射用無菌水、生理食鹽水等合適的稀釋劑中重構，以形成適合向個體投予的重構液體調配物。

【0071】「藥品仿單」係用於指代通常包括在治療性產品的商業包裝中的說明，其含有關於使用此類治療性產品的適應症、用法、劑量、投予、禁忌症、與包裝產品組合的其他治療性產品及/或警告等的資訊。

【0072】生物標記的「升高」量是指患者的該生物標記的量高於正常上限 (ULN)。

II. ST2 拮抗劑

【0073】本文考慮的 ST2 拮抗劑包括結合至 ST2 或其配體 IL-33 的拮抗劑。

【0074】在一些實施例中，ST2 拮抗劑為抗體。

【0075】在一些實施例中，ST2 拮抗劑為與 ST2 結合的抗體。

【0076】在一些實施例中，ST2 拮抗劑阻斷 IL-33/ST2 受體複合物。

【0077】在一些實施例中，ST2 拮抗劑阻斷 IL-33 介導之 ST2 傳訊。

【0078】結合 ST2 的抗體包括在 WO 2013/173761 A2 中描述的人抗 ST2 抗體，該專利出於任何目的藉由引用整體併入本文。非限制性的此類抗體包括 Ab2、Ab5 及 Ab7，其序列在本文的某些序列之表中提供。在一些實施例中，CDR 係根據 Kabat 確定。在一些實施例中，CDR 係根據 IMGT 確定。

【0079】抗 ST2 抗體 Ab2 之重鏈及輕鏈的胺基酸序列分別顯示在 SEQ ID NO: 9 (或 SEQ ID NO: 32，其缺少 C 端離胺酸) 及 SEQ ID NO: 10 中。抗 ST2 抗體 Ab2 之重鏈可變域及輕鏈可變域的胺基酸序列分別顯示在 SEQ ID NO: 7 及 8 中。抗 ST2 抗體 Ab2 之重鏈互補決定區 H-CDR1、H-CDR2、H-CDR3 以及輕鏈互補決定區 L-CDR1、L-CDR2 及 L-CDR3 的胺基酸序列分別顯示在 SEQ ID NO: 1、2 或 31、3、4、5 及 6 中，舉例而言，如藉由 Kabat 所確定

的。抗 ST2 抗體 Ab2 之重鏈互補決定區 H-CDR1、H-CDR2、H-CDR3 以及輕鏈互補決定區 L-CDR1、L-CDR2 及 L-CDR3 的胺基酸序列分別顯示在 SEQ ID NO: 35、36、37、38、39 及 40 中，舉例而言，如藉由 IMGT 所確定的。

【0080】 抗 ST2 抗體 Ab5 之重鏈及輕鏈的胺基酸序列分別顯示在 SEQ ID NO: 19 (或 SEQ ID NO: 33，其缺少 C 端離胺酸) 及 SEQ ID NO: 20 中。抗 ST2 抗體 Ab5 之重鏈可變域及輕鏈可變域的胺基酸序列分別顯示在 SEQ ID NO: 17 及 18 中。抗 ST2 抗體 Ab5 之重鏈互補決定區 H-CDR1、H-CDR2、H-CDR3 以及輕鏈互補決定區 L-CDR1、L-CDR2 及 L-CDR3 的胺基酸序列分別顯示在 SEQ ID NO: 11、12、13、14、15 及 16 中。

【0081】 抗 ST2 抗體 Ab7 之重鏈及輕鏈的胺基酸序列分別顯示在 SEQ ID NO: 29 (或 SEQ ID NO: 34，其缺少 C 端離胺酸) 及 SEQ ID NO: 30 中。抗 ST2 抗體 Ab7 之重鏈可變域及輕鏈可變域的胺基酸序列分別顯示在 SEQ ID NO: 27 及 28 中。抗 ST2 抗體 Ab7 之重鏈互補決定區 H-CDR1、H-CDR2、H-CDR3 以及輕鏈互補決定區 L-CDR1、L-CDR2 及 L-CDR3 的胺基酸序列分別顯示在 SEQ ID NO: 21、22、23、24、25 及 26 中。

【0082】 在一些實施例中，ST2 拮抗劑為 Ab2。Ab2 輕鏈的胺基酸序列如下 (SEQ ID NO: 10)：

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCQASQDIS	NYLNWYQQKP	GKAPKLLIYD	50
ASNLETGVPS	RFSGSGSGTD	FTFTISSLQP	EDIATYYCQQ	DDNFPLTFGG	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214。

Ab2 重鏈的胺基酸序列如下 (SEQ ID NO: 9)：

EVQLVQSGAE	VKKPGESLKI	SCKGSGYSFT	NYWIGWVRQM	PGKGLEWMGI	50
IYPGNSDTRF	SPSFQGQVTI	SADKSITTAY	LQWSSLKASD	TAMYYCARHG	100
TSSDYYGLDV	WGQGTTVTVS	SASTKGPSVF	PLAPCSRSTS	ESTAALGCLV	150
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSNFGTQ	200
TYTCNVDHKP	SNTKVDKTVE	RKCCVECPPC	PAPPVAGPSV	FLFPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVQFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQFNSTF	300
RVVSVLTVVH	QDWLNGKEYK	CKVSNKGLPA	PIEKTISKTK	GQPREPQVYT	250
LPPSREEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTPPMLDS	400
DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSV MHE	ALHNHYTQKS	LSLSPGK	447。

Ab2 重鏈的替代性胺基酸序列如下 (SEQ ID NO: 32)，其缺少 C 端離胺酸：

EVQLVQSGAE	VKKPGESLKI	SCKGSGYSFT	NYWIGWVRQM	PGKGLEWMGI	50
IYPGNSDTRF	SPSFQGQVTI	SADKSITTAY	LQWSSLKASD	TAMYYCARHG	100
TSSDYYGLDV	WGQGTTVTVS	SASTKGPSVF	PLAPCSRSTS	ESTAALGCLV	150
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSNFGTQ	200
TYTCNVDHKP	SNTKVDKTVE	RKCCVECPPC	PAPPVAGPSV	FLFPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVQFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQFNSTF	300
RVVSVLTVVH	QDWLNGKEYK	CKVSNKGLPA	PIEKTISKTK	GQPREPQVYT	250
LPPSREEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTPPMLDS	400
DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSV MHE	ALHNHYTQKS	LSLSPG	446。

【0083】 在一些實施例中，ST2 拮抗劑為結合 IL-33 的單株抗體。

【0084】 在一個較佳實施例中，本發明的方法及製成品使用或併入結合至人類 ST2 的抗體。待用於產生或篩選抗體的 ST2 抗原可以是，例如，可溶形

式的 ST2 或其一部分 (例如胞外域)，其含有所需之表位。替代性地或另外地，在其等之細胞表面表現 ST2 的細胞可用於產生或篩選抗體。可用於生成抗體的其他形式的 ST2 受體對於彼等熟習此項技術者為顯而易見。

【0085】 在一些實施例中，抗體為抗體片段，多種此類片段於上文揭示。

【0086】 在另一實施例中，抗體為完整的或全長抗體。取決於完整抗體之重鏈恆定域的胺基酸序列，完整抗體可歸類為不同類別。存在以下五大類完整抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且此等中之若干者可進一步分成子類別 (同型)，例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA 及 IgA2。對應於不同種類之抗體的重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同類別免疫球蛋白的次單元結構及三維構型是本領域所熟知的。在較佳實施例中，抗 ST2 抗體為 IgG2a 抗體。

【0087】 用於生成抗體的技術為已知的，並且示例在上文的本檔案之定義部分中提供。在較佳實施例中，抗體為嵌合抗體、人源化抗體或人類抗體或其抗原結合片段。較佳地，抗體為人源化全長抗體。

【0088】 多種技術可用於確定抗體與 ST2 的結合。一種此類測定為用於確認結合至人類 ST2 的能力的酶聯免疫吸附測定 (ELISA)。根據該測定，將以 ST2 (例如重組 sST2) 塗布的板與包含抗 ST2 抗體的樣品一起孵育，並確定抗體與 sST2 的結合。

【0089】 較佳地，抗 ST2 抗體中和 IL-33 活性，例如藉由抑制 IL-33 與 ST2 的結合。舉例而言，用於評估此抑制的示例性方法揭示於 WO 2013/173761 A2 中。根據該方法，評估抗體與 IL-33 競爭 ST2 的能力。舉例而言，用 ST2 (例如重組 ST2 或 sST2) 塗被板，添加包含具有經標記之 IL-33 的抗 ST2 抗體的

樣品，並且測量抗體阻斷經標記之 IL-33 與 ST2 結合的能力。替代性地或另外地，確定抗 ST2 抗體抑制 IL-33 介導之 ST2 與輔助受體 AcP 締合的能力。參見 WO 2013/173761 A2。

【0090】本文中的抗 ST2 抗體的非限制性示例包括 Ab2、Ab5 及 Ab7 (WO 2013/173761 A2)。

【0091】本文中的抗體較佳地在用編碼其重鏈及輕鏈的核酸序列轉化的宿主細胞中重組產生 (例如，其中宿主細胞已藉由一種或多種其中具有核酸的載體轉化)。較佳的宿主細胞為哺乳動物細胞，最佳為中華倉鼠卵巢 (CHO) 細胞。

III. 醫藥製劑

【0092】藉由將具有所欲純度的抗體與視情況選用的醫藥上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑混合來製備用於儲存的根據本發明的抗體的治療性調配物 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))，以凍乾調配物或水性溶液的形式。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所採用的劑量及濃度下對接受者無毒，並且包括：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑 (諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六羥季銨；氯化苯二甲烴銨；氯化本索寧；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；鄰苯二酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量 (小於約 10 個殘基) 多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯

合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬複合物 (例如 Zn-蛋白複合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如 TWEEN™、PLURONICS™ 或聚乙二醇 (PEG)。

【0093】如必要，本文的調配物亦可含有超過一種活性化合物，較佳為彼等具有互補活性且彼此無不利影響者。舉例而言，此類藥物的類型及有效量取決於調配物中存在的抗體之量以及個體的臨床參數。示例性的此類藥物論述如下。

【0094】活性成分也可包埋在例如透過凝聚技術或透過介面聚合製備的微囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微囊或明膠微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊) 中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒和奈米微囊 (nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。該等技術公開於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第 16 版，Osol, A. 主編，1980 年)。

【0095】可以製備緩釋製劑。緩釋製劑的適宜的實例包括含有抗體的固體疏水聚合物的半透性基質，該基質是成形物品的形式，例如膜或微囊。緩釋基質的實例包括聚酯、水凝膠 (例如，聚(2-羥乙基甲基丙烯酸酯) 或聚(乙烯醇))、聚丙交酯 (美國第 3,773,919 號專利)、L-谷胺酸和 γ -L-谷胺酸乙酯的共聚物、不可降解的乙烯-醋酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物諸如 LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林組成的可注射微球) 和聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

【0096】用於體內給藥的製劑必須是無菌的。這可以透過無菌濾膜過濾輕鬆實現。

【0097】 在一些實施例中，調配物係適用於靜脈內 (iv) 輸注。在一些實施例中，iv 調配物為用於在靜脈內輸注之前進一步稀釋的無菌、澄清、無色至淡黃色、不含防腐劑之溶液，其 pH 為大約 6.5。在一些實施例中，iv 調配物係提供在單次劑量小瓶中。

【0098】 在一些實施例中，調配物係適用於皮下 (sc) 投予。在一些實施例中，sc 調配物為用於皮下用途的無菌、澄清、無色至微黃色、不含防腐劑的組胺酸緩衝溶液，其 pH 為大約 6.0。在一些實施例中，sc 調配物係提供在帶有針頭安全裝置的即用型單次劑量 0.9 mL 預填充注射器 (PFS) 或即用型單次劑量 0.9 mL 自動注射器中。

【0099】 較佳地，調配物為等張的。

IV. ST2 拮抗劑的治療性用途

【0100】 本發明提供一種治療患者之慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法，其包含在治療期的第 1 天向患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。在一些實施例中，提供一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含在治療期的第 1 天向患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

【0101】 本發明提供一種治療或預防患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含投予有效量的 ST2 拮抗劑以相對於照護標準 (SOC) 達到至少 10%、至少 20%、至少 21%、至少 22%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40% 或至少 45% 年化惡化率降低的臨床改善。在一些實施例中，臨床改善為在惡化次數方面比 SOC 降低至少 25%。在一些實施例中，臨床改善為在惡化次數方面比 SOC 降低至少 35%。在一些實施例中，臨床改善為在惡化次數方面比 SOC 降低至少 45%。在一些實施例中，臨床改善為在惡化次

數方面比 SOC 降低 25% 與 75% 之間。在一些實施例中，臨床改善為在惡化次數方面比 SOC 降低 25% 與 50% 之間。在一些實施例中，提供一種治療或預防患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於照護標準 (SOC) 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 < 300 個嗜酸性球/ μL 之基線血液嗜酸性球計數。在一些實施例中，提供一種治療或預防患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 ≤ 170 個嗜酸性球/ μL 之基線血液嗜酸性球計數。在一些實施例中，提供一種治療或預防患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有藉由一秒用力呼氣量 (FEV1) 及/或用力肺活量 (FVC) 所測量的 < 0.7 之支氣管擴張劑後 (BD 後) 肺活量測量值。在一些實施例中，提供一種治療或預防患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 ≥ 2 之修改的英國醫學研究委員會 (mMRC) 呼吸困難量表評分及 ≥ 10 之 COPD 評估測試評分 (CAT)。在一些實施例中，提供一種治療或預防 COPD 的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 達到藉由患者報告結果 (PRO) 所測量的更大的臨床改善，其中在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週，在 COPD 患者的聖喬治呼吸問卷 (SGRQ-C) 中該 PRO 從基線改善至少約 1 分、至少約 2 分、至少約 3 分或至少約 4 分。在一些實施例中，提供一種用於維持及/或改善患有 COPD 之患者的肺功能的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，

以相較於 SOC 在肺功能方面達到更大的臨床改善，其中臨床改善係藉由相較於基線至少 0.04L、0.05L、0.06L、0.07L、0.08L 或 0.09 L 之平均差異來證明，該平均差異係在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週藉由 BD 後 FEV1 所測量。在一些實施例中，提供一種改善患有 COPD 之患者的基線血液嗜酸性球計數的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以在投予 ST2 拮抗劑之第一劑量後約 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週之後，使平均血液嗜酸性球計數相較於基線降低至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40 %、至少約 45%。在一些實施例中，提供一種改善患有 COPD 之患者的基線血液嗜酸性球計數的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以在投予 ST2 拮抗劑之第一劑量後約 4 週之後，使平均血液嗜酸性球計數相較於基線降低至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40 %、至少約 45%。在一些實施例中，提供一種治療或預防患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC，在從治療開始起的 50 週及/或 52 週，在中度至重度惡化次數方面達到藉由年化惡化率所測量的至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40% 或至少約 45% 之減少。在一些實施例中，提供一種用於維持及/或改善患有 COPD 之患者的肺功能的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在肺功能方面達到更大的臨床改善，其中臨床改善係藉由相較於基線至少約 5% 之平均差異來證明，該平均差異係在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週藉由 BD 後 FEV1 所測量。本發明提供一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中 sST2 之量選擇該患者進行治療，sST2 之該量係經確定處於或高於

sST2 之參考量。在一些實施例中，提供一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中 sST2 之量選擇該患者進行治療，sST2 之該量係經確定處於或高於 sST2 之參考量。在一些實施例中，sST2 之參考量為至少 1 ng/mL、5 ng/mL、10 ng/mL、15 ng/mL、或 19 ng/mL。在一些實施例中，sST2 之參考量為至少 1 ng/mL。在一些實施例中，sST2 之參考量為至少 5 ng/mL。在一些實施例中，sST2 之參考量為至少 10 ng/mL。在一些實施例中，sST2 之參考量為至少 15 ng/mL。在一些實施例中，sST2 之參考量為至少 19 ng/mL。在一些實施例中，sST2 之參考量為至少 19.1 ng/mL。

【0102】本發明提供一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於該患者之基因型選擇該患者進行治療，該基因型經確定在多型性 rs10206753 處包含 TT 等位基因或 CT 等位基因。在一些實施例中，提供一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於該患者之基因型選擇該患者進行治療，該基因型經確定在多型性 rs10206753 處包含 TT 等位基因或 CT 等位基因。

【0103】本發明提供一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於一種或多種生物標記物之量選擇該患者進行治療，該生物標記物係選自源自該患者之樣品中之嗜酸性球、IL-33 途徑標記物、發炎性蛋白 (例如，纖維蛋白原、C 反應蛋白) 及 COPD 相關基因 (例如 *IL1RL1*、*IL33*) 之單核苷酸多型性 (SNP)。在一些實施例中，提供一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之

ST2 拮抗劑，其中基於一種或多種生物標記物之量選擇該患者進行治療，該生物標記物係選自源自該患者之樣品中之嗜酸性球、IL-33 途徑標記物、發炎性蛋白 (例如，纖維蛋白原、C 反應蛋白) 及 COPD 相關基因 (例如 *IL1RL1*、*IL33*) 之單核苷酸多型性 (SNP)。

【0104】 本發明提供一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中基線 α -多樣性之量選擇該患者進行治療，基線 α -多樣性之該量係經確定低於 α -多樣性指數之參考量。在一些實施例中，提供一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中基線 α -多樣性之量選擇該患者進行治療，基線 α -多樣性之該量係經確定低於 α -多樣性之參考量。在一些實施例中，基線 α -多樣性之參考量為藉由香農-韋弗法所計算的約 3.4 之 α -多樣性指數。在一些實施例中，基線 α -多樣性之參考量為藉由香農-韋弗法所計算的約 0 至 5 範圍內之 α -多樣性指數。在一些實施例中， α -多樣性之參考量為藉由香農-韋弗法所計算的為 10 之 α -多樣性指數。

【0105】 在多種實施例中，劑量為 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

【0106】 在多種實施例中，ST2 拮抗劑的劑量係每 4 週投予。在一些實施例中，ST2 拮抗劑的劑量係每 2 週投予。

【0107】 在多種實施例中，劑量為每 4 週 476 mg 之 ST2 拮抗劑。在一些實施例中，劑量為每 2 週 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

【0108】 在一些實施例中，劑量為 490 mg 之 ST2 拮抗劑。在一些實施例中，劑量為每 4 週 490 mg 之 ST2 拮抗劑。

【0109】 本發明提供用 ST2 拮抗劑治療 COPD 的方法，其在臨床結果方面達到比照護標準更大的改善。

【0110】 用於確認在臨床結果方面相較於 SOC 之改善的方法包括但不限於 COPD 惡化之頻率降低。在一些實施例中，改善包含：作為照護標準之補充，在 48 週內中度至重度惡化之頻率降低 (分別導致全身性皮質類固醇及/或抗生素治療或因 COPD 住院或死亡的健康照護利用率)。在一些實施例中，改善包含：歷經 52 週治療期，在中度及重度 COPD 惡化之年化率方面的改善。

【0111】 在一些實施例中，用於確認在臨床結果方面相較於 SOC 之改善的方法包括但不限於：

- 在 52 週治療期期間，距首次中度或重度 COPD 惡化的時間
- 例如，在第 52 週，在健康相關生活品質 (HRQoL) 方面從基線的絕對變化，如通過聖喬治呼吸問卷-COPD (SGRQ-C) 總評分所評估的
- 例如，在第 52 週，具有在 HRQoL 方面之改善的患者之比例，該改善定義為 SGRQ-C 總評分從基線下降 ≥ 4 分
- 例如，在第 52 週，在支氣管擴張劑後 FEV1 (升) 方面從基線的絕對變化
- 例如，在第 52 週，在評估 COPD 呼吸症狀 (E-RS®:COPD) 總評分方面從基線的絕對變化
- 例如，歷經 52 週治療期，重度 COPD 惡化的年化率
- 例如，在第 52 週，在五次重複坐站測試 (5STS) 時間 (秒) 方面從基線的絕對變化

【0112】 在一些實施例中，用於確認在臨床結果方面相較於 SOC 之改善的方法包括但不限於：

- 例如，歷經 52 週治療期，慢性肺病惡化工具 (EXACT®) 定義之惡化事件的年化率
- EXACT 惡化事件係定義為 EXACT 總評分 ≥ 12 分，持續 2 天；或 ≥ 9 分，持續 3 天。
- 例如，在第 12 週及第 24 週，具有 HRQoL 改善的患者之比例，該 HRQoL 改善定義為在 SGRQ-C 總評分方面從基線下降 ≥ 4 分
- 例如，在第 24 週及第 52 週，具有症狀改善的患者之比例，該症狀改善定義為在 E-RS:COPD 總評分方面從基線下降 ≥ 2 分
- 例如，在第 12、24 及 36 週，在支氣管擴張劑後 FEV1 (升) 方面從基線的絕對變化
- 例如，在第 24 週，在 5STS 時間 (秒) 方面從基線的絕對變化
- 例如，歷經 52 週治療期，中度 COPD 惡化的年化率
- 針對重度 COPD 惡化的住院持續時間
- 需在例如 30 天內再次入院的重度 COPD 惡化的比例
- 例如，在第 52 週，在餘氣量/肺總量比率方面從基線的絕對變化
- 例如，在第 12、24 及 52 週，在每日步數方面從基線的絕對變化
- 例如，在第 12、24 及 52 週，在中度及劇烈的體能活動時間方面從基線的絕對變化
- 例如，在第 52 週，在 COPD 評估測試 (CAT) 評分方面從基線的絕對變化
- 例如，歷經盲治療期，中度及重度 COPD 惡化的年化率

【0113】 在一些實施例中，相較於照護標準，用 ST2 拮抗劑治療的方法與可接受的安全結果相關。示例性安全結果包括以下任何一項或多項：

- 不良事件的發生率及嚴重程度，其中嚴重程度係根據關於成人及兒童不良事件嚴重程度分級之 AIDS 分類量表第 2.1 版 (DAIDS 量表 v2.1) 毒性量表確定

- 目標生命徵象相較於基線的變化
- 在目標臨床實驗室測試結果及 ECG 方面從基線的變化

【0114】 在本文中任何方法的另一實施例中，用 SOC 連同 ST2 拮抗劑治療患者。SOC 在上文揭示，並且包括，舉例而言，與吸入皮質類固醇組合。在一些實施例中，照護標準包括 $ICS \geq 500$ mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量。在一些實施例中，照護標準包括 ICS 加長效 β 促效劑 (LABA)。在一些實施例中，照護標準包括 $ICS \geq 500$ mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加 LABA。在一些實施例中，照護標準包括長效毒蕈鹼拮抗劑 (LAMA) 加 LABA。在一些實施例中，照護標準包括 ICS 加 LAMA 加 LABA。在一些實施例中，照護標準包括 $ICS \geq 500$ mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加 LAMA 加 LABA。

【0115】 在一些實施例中，ST2 拮抗劑與 ST2 結合。在一些實施例中，ST2 拮抗劑與 IL-33 結合。在一些實施例中，ST2 拮抗劑為抗 ST2 抗體。

【0116】 在一些實施例中，ST2 拮抗劑 為 Ab2、Ab5 或 Ab7。

【0117】 在另一實施例中，本發明提供治療患者之 COPD 的方法，其包含向患者投予 ST2 拮抗劑 (例如，抗 ST2 抗體諸如 Ab2、Ab5 或 Ab7)。

【0118】 本文所述的此等額外藥物一般以與前文所用者相同的劑量及投予路徑使用，或為迄今所用劑量的約 1% 至 99%。如果完全使用此等額外藥物，較佳地，其等係以低於如果第一種藥物不存在時的量使用，尤其在用第一種藥物進行初始給藥之後的後續給藥中，以消除或降低由此引起的副效應。

【0119】額外藥物的組合投予包括共同投予 (同時投予)、使用單獨的調配物或單一的醫藥調配物、以及以任何順序連續投予，其中，較佳地，存在一個兩種 (或全部) 活性劑 (藥物) 同時發揮其生物活性的時間段。

V. 製成品

【0120】在本發明的另一實施例中，提供含有上述可用於治療 COPD 之材料的製成品。

【0121】該製成品視情況進一步包含帶有用於在個體中治療 COPD 之說明書的藥品仿單，其中該說明書指示本文所揭示之使用抗體的治療方法治療 COPD。

【0122】本發明之其他細節係藉由以下非限制性實例進行說明。說明書中的全部引證文件之揭示係藉由引用明確地併入本文。

實例 1：抗 ST2 在 COPD 中的隨機安慰劑對照試驗 (COPD-ST2OP)

【0123】這是一項單中心、雙盲、安慰劑對照、平行群組、隨機對照試驗，其在 COPD 中將 MSTT1041A (艾特利單抗，Ab2，抗 ST2 抗體) 與安慰劑進行比較。MSTT1041A 490 mg 皮下 (s/c) 或匹配的安慰劑係每 4 週給藥，持續總計 12 個劑量。患者將會被追蹤 60 週 (亦即 48 週的治療期及 12 週的追蹤)，在基線、4、12、24、36、48 及 60 週時以及在治療開始前呈現惡化事件時進行次要結果測量。劑量及給藥間期源自較早的 PK/PD 建模，且為正在進行之 2b 期哮喘研究中所包括的最高劑量。主要結果測量為惡化之頻率。惡化事件相對不頻繁且可能受季節影響，因此我們已選擇 48 週的治療持續時間及長達 12 個月的追蹤。

主要目標

【0124】 我們假設抗 ST2 將影響 COPD 中的氣道發炎，並因此將降低 COPD 惡化之頻率。

【0125】 該試驗的主要目標為作為照護標準之補充，評估抗 ST2 與安慰劑相比，在 48 週內對於中度至重度惡化之頻率的療效 (分別導致全身性皮質類固醇及/或抗生素治療或因 COPD 住院或死亡的健康照護利用率)。

次要目標

【0126】 另一關鍵目標為評估相較於安慰劑，皮下劑量的抗 ST2 在成年中度至重度 COPD 患者中的安全性及耐受性。

【0127】 此外，為了評估抗 ST2 與安慰劑相比，在穩定就診期間和惡化事件中對以下各項的影響：

1. 症狀
2. 健康狀態
3. 肺功能
4. 痰氣道發炎
5. 上氣道發炎
6. 全身性發炎
7. 氣道感染與生態學
8. 呼吸揮發性有機化合物剖析
9. 氣道形態測量及肺密度測量
10. 藥物基因體學
11. 藥物動力學及 ADA 之量

結果測量

主要結果

【0128】 主要結果為：在 48 週內，中度至重度惡化之頻率 (定義為需要在社區或醫院用全身性皮質類固醇及/或抗生素治療或住院治療)。

【0129】 如果 COPD 惡化定義為 COPD 的症狀加劇，則需要：

- 使用全身性皮質類固醇至少 3 天；單次長效注射劑量的皮質類固醇將被視為相當於為期 3 天的全身性皮質類固醇療程；及/或
- 使用抗生素；及/或
- 因 COPD 住院或死亡

次要結果

- 1.在從第一劑量起的試驗的 48 週內，每年的 AE 事件發生率
- 2.在從第一劑量起的試驗的 48 週內，每年的 SAE 事件發生率
- 3.實驗室量度
- 4.生命徵象 (脈搏、BP、體溫、氧飽和度 (O2 sats))
- 5.心臟功能：
 - 超音波心動圖 (ECHO)
 - 12 引線心電圖 (ECG)

(如果，根據調查者的意見，ECG 極為異常 (例如左心束支傳導阻斷 (LBBB)、QTc 延長)，則將其與舊 ECG 比較。如果沒有舊 ECG 可供比較，調查者將對患者是否適合參加試驗做出臨床判斷。)

6.肺功能：

- 全身體積描記 (身體箱 (body box)) (在篩查與第 12 週之間的任何時間進行，除非患者在篩查訪視前的 12 個月內接受過該測試)
- BD 前及 BD 後肺活量測量
- BD 後的 1 秒用力呼氣量 (FEV1)

- 轉移因子

7. 痰氣道發炎

- 痰細胞學
- 介質剖析 (生物標記)

8. 上氣道發炎：

- 鼻吸附作用 (nasosorption)
- 鼻上皮取樣

9. 全身性發炎：

- 血液發炎性細胞分化
- 介質
- 細胞亞群分析，包括但不限於探索 ILC2 細胞
- 發炎的尿液生物標記

10. 氣道感染與生態學：

針對常見氣道病原體的靶向 qPCR (細菌及病毒)

- 微生物群系學

11. 呼吸揮發性有機化合物 (VOC) 剖析 (PTRMS & ADVION) – 呼吸組

學

12. 氣道形態測量及肺密度測量：

- 胸部 CT 得出的結果 (非增強 CT 掃描)
- 胸部 X 射線 (CXR)

13. 針對與 IL33/ST2 軸相關之等位基因，藉由 SNP 確定的亞組中的藥

物基因體學反應分析。

14. 藥物動力學 PK 及 ADA 之量

15. 問卷及評分：

- SGRQ-c 及 CAT - 用以評估健康狀態
- mMRC 呼吸困難量表 - 用以評估呼吸症狀
- 呼吸困難、咳痰產生 (100 mm) 的視覺模擬評分 – 用以評估呼吸症狀
- 痰膿色卡 – 用以評估呼吸症狀

16.血液測試：

- 全血計數 (FBC)
- 尿素 & 電解質 (U & E)
- 肝功能測試 (LFT)
- C 反應蛋白 (CRP)
- RNA (PAXgene)
- DNA (PAXgene)
- 總 IgE & RAST (HDM、花粉、貓、狗)
- 血清/血漿，針對發炎性生物標記
- 脂質剖析
- N 端 pro b 型利鈉肽 (NTproBNP)
- HbA1c
- 藥物動力學 (PK) 及抗藥抗體 (ADA)
- (Pk 樣品應在給藥訪視前進行給藥前採集)

試驗設計

【0130】這是一項單中心、雙盲、安慰劑對照、平行群組、隨機對照試驗，用以評估相較於安慰劑，抗 ST2 在中度至極重度 COPD (GOLD II 至 IV) 患者中的療效及安全性。在 48 週治療期期間，抗 ST2 將會每 4 週 (第 0、4、

8、12、16、20、24、28、32、36、40 及 44 週) 一次經由皮下注射投予。治療期之後為 12 週的追蹤期 (亦即清除期)。

【0131】 在初次訪視時簽署知情同意書後，患者將在隨機分組 7 至 14 天內進入篩選期。符合參與試驗條件的患者將被隨機分組到 48 週治療期中，在該治療期內，他們將接受 490 mg 抗 ST2 或匹配的安慰劑。在隨機治療期完成後，將對患者進行額外 12 週的評估。當最後一位患者完成 48 週治療期時，計劃進行中期分析。治療群組將保持設盲，直到 48 週的追蹤期完成，並且鎖定試驗資料集。

患者適格標準

入選標準

- 1.穩定時 COPD 的典型症狀 (基線 mMRC 呼吸困難評分 ≥ 2)
- 2.GOLD COPD 2 至 4 期
- 3.吸菸包年 (pack year) ≥ 10 年
- 4.年齡 > 40 歲
- 5.根據針對 COPD 的 BTS 指南接受照護標準藥物療法
- 6.過去 12 個月內有 ≥ 2 次中度至重度惡化史。
- 7.能夠給出有效的書面同意；依從試驗程序及試驗訪視。
- 8.能夠理解書面及口頭英語

排除標準

- 1.就調查者之觀點而言，除 COPD 外，將會影響試驗的重大已知呼吸道疾患
- 2.其治療被視為姑息性的患者 (預期壽命 < 12 個月)
- 3.已知對 IMP 的活性物質或任何賦形劑超敏反應

4.已知的過敏史

5.在第 1 次訪視前的 4 週內具有 COPD 惡化及/或肺炎的患者

6.根據調查者的意見，有將會影響試驗的不受控制的合併症，諸如糖尿病、高血壓及心力衰竭 [例如 III 類 NYHA (例如，低於正常活動引起疲勞、心悸或呼吸困難) 患者如果在過去 6 個月內具有其等 HF 之惡化，將被排除在外；以及 IV 類 (例如靜息時心力衰竭症狀)]。

7.在篩查前的 12 個月內發生心肌梗塞、不穩定型心絞痛或中風

8.第 1 次訪視後 5 年內診斷出惡性腫瘤 (切除的局部皮膚癌 (不包括惡性黑色素瘤) 除外)

9.根據調查者的意見，需要進一步調查的臨床上顯著的 ECG 變化

10.根據調查者的意見，需要進一步調查的實驗室異常

11.根據調查者的意見，有酒精、藥物或溶劑濫用的證據。

12.妊娠期、哺乳期或泌乳期婦女。有生育能力的女性在篩查訪視時進行的血清妊娠測試必須為陰性，並且必須同意使用兩種避孕方法 (其中一種必須為障礙避孕法)。

13.在第 1 次訪視後 3 個月內參與介入性臨床試驗或在 3 個月或 5 個半衰期內接受任何研究性藥品。

14.詢問時，患者具有血源性感染 (例如 HIV、B 型或 C 型肝炎)。

調配物

【0132】 抗 ST2 呈現為無菌、澄清、無色至微黃色液體。各無菌小瓶皆填充有 70 mg/mL 的 1 mL 可輸送體積。它由 15 mM 醋酸鈉、9.0% (w/v) 蔗糖、0.01% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 5.2 調配。

【0133】 針對抗 ST2 的安慰劑 (MSTT1041A) 由 10 mM 醋酸鈉、9.0% (w/v) 蔗糖、0.004% (w/v) 聚山梨醇酯 20，pH 5.2 調配，並以相同的小瓶組態提供。

結果及結論

【0134】 將 81 位參與者隨機分到 COPD-ST2OP 試驗。39 位參與者被分配到安慰劑組。42 位被分配到抗 ST2 (艾特利單抗) 組。根據其等被分配的治療，全部 81 位患者皆接受至少一個劑量。總計 67 位參與者完成全部給藥訪視 (總計 12 次)。

【0135】 患者呈現表 1 至 4 中所示的特徵。

表 1. 臨床特徵 – 人口統計學與惡化史

特征	艾特利單抗，n = 42	安慰劑，n = 39	總計，n = 81
年齡 - 歲	67.6 ± 8.2	70.8 ± 6.2	69.1 ± 7.5
男性-數目 (%)	25 (59.5)	26 (66.7)	51 (63.0)
白人種族 - 數目 (%)	41 (97.6)	39 (100.0)	80 (98.8)
BMI	27.5 ± 6.1	26.1 ± 4.9	26.8 ± 5.5
當前	10 (23.8)	6 (15.4)	16 (19.8)
前吸菸者	32 (76.2)	33 (84.6)	65 (80.2)
香煙消費 - 包年	57.8 ± 30	52.1 ± 23.3	55.1 ± 27
過去 12 個月內的惡化次數	3.1 ± 1.7	3.1 ± 1.5	3.1 ± 1.6
過去 12 個月內 2 次惡化，(%)	20 (47.6)	20 (51.3)	40 (49.4)
過去 12 個月內 3 次惡化，(%)	10 (23.8)	7 (17.9)	17 (21.0)
過去 12 個月內 ≥ 4 次惡化，(%)	12 (28.6)	12 (30.8)	24 (29.6)

表 2. 臨床特徵 - 患者報告結果 (PRO)

PRO	艾特利單抗，n = 42	安慰劑，n = 39	總計，n = 81
SGQR-c 總評分	60.1±13.7	58.4±17.6	59.3±15.6
mMRC 評分	2.2±0.9	2.3±0.8	2.2±0.9
CAT 分數	22.1±6.6	22.6±5.7	22.4±6.2

VAS 呼吸困難評分 (mm)	52.5±20.3	53.5±22.1	53.0±21.0
VAS 咳嗽評分 (mm)	49.7±23.7	47.5±22.7	48.7±23.1
VAS 痰評分 (mm)	40.5±25.5	42.8±24.5	41.6±24.9

表 3.臨床特徵－肺功能

肺功能	艾特利單抗，n = 42	安慰劑，n = 39	總計，n = 81
BD 後 FEV1，升	1.20±0.5	1.10±0.5	1.20±0.5
BD 後 FEV1，預期百分比	48.20±17.9	44.90±15.6	46.60±16.8
BD 後 FEV1/FVC 比率，%	45.00±12.5	43.70±11.9	44.40±12.1

表 4.臨床特徵 - 發炎

發炎性標記物	艾特利單抗，n = 42	安慰劑，n = 39	總計，n = 81
血液嗜酸性球細胞 /μL，中位數 [IQR]	220 [110，300]	160 [120, 310]	170 [120, 300]
血液嗜中性球細胞 /10 ⁹ /L，中位數 [IQR]	5.5 [4.2, 7.4]	5.4 [4.0, 6.0]	5.4 [4.2, 6.3]
痰嗜酸性球，% 中位數 [IQR]	0.8 (0.0, 3.0)	2.0 (0.5, 4.0)	1.0 (0.3, 3.0)
痰嗜中性球，% 中位數 [IQR]	83.5 (55.5, 95.3)	84.3 (70.0, 92.0)	84.0 (69.0, 93.5)

【0136】 主要結果為在 48 週內中度至重度惡化之頻率 (定義為需要在社區或醫院用全身性皮質類固醇及/或抗生素治療或住院治療)。艾特利單抗治療表明在 COPD 惡化方面的數值性降低。

【0137】 圖 1 顯示個體中的中度至重度惡化次數按治療組的分布。

【0138】圖 2 顯示全部參與者的年化惡化率，其中安慰劑及艾特利單抗歷經 48 週的年化中度/重度 COPD 惡化的平均數分別為 2.81 [2.05 至 3.58] 及 2.18 [1.59 至 2.78]。對於全部參與者，相較於接受安慰劑者，彼等接受艾特利單抗者在中度/重度 COPD 惡化之年化率方面降低 22%。圖 3A 至 3B 表明每個基線血液嗜酸性球亞組的年化惡化率，基線血液嗜酸性球計數分別為 ≤ 170 個嗜酸性球/ μL 及 > 170 個嗜酸性球/ μL ，或 < 300 個嗜酸性球/ μL 及 ≥ 300 個嗜酸性球/ μL 。如圖 3A 所示，具有基線血液嗜酸性球 ≤ 170 個嗜酸性球/ μL 的亞組顯示 31% 的 AERR，且具有基線血嗜酸性球 > 170 個嗜酸性球/ μL 的亞組顯示 17% 的 AERR。圖 3B 顯示，具有基線血液嗜酸性球計數 < 300 個嗜酸性球/ μL 的亞組的 AERR 為 37%。

【0139】艾特利單抗治療亦表明 SGRQ-C 從基線的改善。圖 4 顯示在 48 週期間，全部參與者在 SGRQ 總評分方面從基線的變化，其中歷經 48 週，艾特利單抗與安慰劑相比的經調整之平均 SGRQ-C 總評分差異 = -3.3 (95% CI, -6.4 至 -0.2; $p = 0.039$)。圖 5A 至 5B 顯示基於基線血液嗜酸性球亞組的 SGRQ 總評分，分別針對具有低 ($\leq$) 或高 ($>$) 170 個嗜酸性球/ μL (圖 5A) 或者 $<$ 或 ≥ 300 個嗜酸性球/ μL 的嗜酸性球群組 (圖 5B)。

【0140】圖 6 顯示全部參與者在 48 週期間在 BD 後 FEV1 後從基線的變化。歷經 48 週，艾特利單抗與安慰劑相比的經調整之平均差異 FEV1 (L) 為 0.04L (95% CI, -0.01 至 0.09; $p=0.094$)。圖 7A 至 7B 顯示基線血液嗜酸性球亞組在 BD 後 FEV1 方面的變化，該等亞組分別具有低 ($\leq$) 或高 ($>$) 170 個嗜酸性球/ μL (圖 7A) 或者 $<$ 或 ≥ 300 個嗜酸性球/ μL (圖 7B)。

【0141】圖 8A 至 8B 顯示，歷經 48 週，在血液嗜酸性球之量方面從基線的變化。中位血液嗜酸性球計數為 170 個細胞/ μL 。相較於安慰劑，血液嗜酸性球計數從基線到第 48 週的幾何平均比率為 0.61 (0.50 至 0.73； $p<0.001$)。

【0142】圖 9 顯示歷經 48 週，在痰嗜酸性球計數百分比方面從基線的變化。

【0143】圖 10A 至 10C 顯示，相較於安慰劑，治療的某些不良事件。圖 10A 提供某些不良事件 (AE) 的頻率，而圖 10B 至 10C 提供每位患者的不良事件次數或嚴重不良事件 (SAE) 次數。

【0144】總之，在本研究中觀察到年化惡化率的數值降低，以及在 SGRQ 方面的統計學顯著改善。FEV1 亦有改善的趨勢。早在第 4 週就觀察到血液嗜酸性球降低，提供藥效學生物標記。治療中出現的不良事件及嚴重不良事件的發生率在各群組之間類似，並且並未改變來自其他研究的艾特利單抗的安全性。

實例 2：一項隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心研究，以在慢性阻塞性肺病患者中評估艾特利單抗的安全性及有效性

【0145】這是一項 II 期、隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心研究，用以評估艾特利單抗與照護標準組合相較於安慰劑與 SOC 組合在作為先前吸菸者或當前吸菸者且具有頻繁惡化史的 COPD 患者中的療效、安全性及藥物動力學。大約 930 位符合中心入組標準的患者將接受治療。研究的具體目標及相應的終點概述如下。

主要療效目標

【0146】本研究的主要療效目標為是基於以下終點來評估艾特利單抗相較於安慰劑的療效：

- 歷經 52 週治療期，中度及重度 COPD 惡化的年化率

中度 COPD 惡化係定義為新的或增加的 COPD 症狀 (例如，呼吸困難、痰量及痰膿)，該等症狀導致以 > 10 mg/天之培尼皮質醇等效劑量用全身性皮質類固醇 (口服、IV 或肌肉內 [IM]) 及/或抗生素治療 (持續時間 ≥ 3 天)。

重度 COPD 惡化係定義為導致住院 (持續時間 > 24 小時) 或導致死亡之新的或增加的 COPD 症狀。

次要療效目標

【0147】本研究的次要功效目標為基於以下終點來評估艾特利單抗相較於安慰劑的功效：

- 在 52 週治療期期間，距首次中度或重度 COPD 惡化的時間
- 在第 52 週，在健康相關生活品質 (HRQoL) 方面從基線的絕對變化，如通過聖喬治呼吸問卷-COPD (SGRQ-C) 總評分所評估的
- 在 HRQoL 方面具有改善的患者之比例，該改善係定義為在第 52 週，在 SGRQ-C 總評分方面從基線減少 ≥ 4 分
- 在第 52 週，在支氣管擴張劑後 FEV1 (升) 方面從基線的絕對變化
- 在第 52 週，在評估 COPD 呼吸症狀 (E-RS®:COPD) 總評分方面從基線的絕對變化
- 歷經 52 週治療期，重度 COPD 惡化的年化率
- 在第 52 週，在五次重複坐站測試 (5STS) 時間 (秒) 方面從基線的絕對變化

額外療效目標

【0148】 本研究的其他療效目標為基於以下終點來評估艾特利單抗相較於安慰劑的療效：

- 歷經 52 週治療期，慢性肺病惡化工具 (EXACT®) 定義之惡化事件的年化率

EXACT 惡化事件係定義為 EXACT 總評分 ≥ 12 分，持續 2 天；或 ≥ 9 分，持續 3 天。

- 在第 12 週及第 24 週，具有 HRQoL 改善的患者之比例，該 HRQoL 改善定義為在 SGRQ-C 總評分方面從基線下降 ≥ 4 分

- 在第 24 週及第 52 週，具有症狀改善的患者之比例，該症狀改善定義為在 E-RS:COPD 總評分方面從基線下降 ≥ 2 分

- 在第 12、24 及 36 週，在支氣管擴張劑後 FEV1 (升) 方面從基線的絕對變化

- 在第 24 週，在 5STS 時間 (秒) 方面從基線的絕對變化

- 歷經 52 週治療期，中度 COPD 惡化的年化率

- 針對重度 COPD 惡化的住院持續時間

- 需在 30 天內再次入院的重度 COPD 惡化的比例

- 在第 52 週，在餘氣量/肺總量比率方面從基線的絕對變化

- 在第 12、24 及 52 週，在每日步數方面從基線的絕對變化

- 在第 12、24 及 52 週，在中度及劇烈的體能活動時間方面從基線的絕對變化

- 在第 52 週，在 COPD 評估測試™ (CAT™) 評分方面從基線的絕對變化

- 歷經盲治療期，中度及重度 COPD 惡化的年化率
- 在短效救援吸入器使用方面從基線的絕對變化
- 夜間總睡眠時間的絕對變化，如藉由活動記錄儀所測量的

安全目標

【0149】 本研究的安全性目標為基於下列終點來評估艾特利單抗相較於安慰劑的安全性：

- 不良事件的發生率及嚴重程度，其中嚴重程度係根據關於成人及兒童不良事件嚴重程度分級之 AIDS 分類量表第 2.1 版 (DAIDS 量表 v2.1) 毒性量表確定
- 目標生命徵象相較於基線的變化
- 在目標臨床實驗室測試結果及 ECG 方面從基線的變化

藥物動力學目標

【0150】 此研究的藥物動力學 (PK) 目標為於下列終點來表徵艾特利單抗 PK 特徵：

- 指定時間點的艾特利單抗血清濃度

【0151】 本研究的探索性 PK 目標如下：

- 基於以下終點來評估艾特利單抗的藥物曝露量與療效及安全性的潛在關係：
 - 艾特利單抗之血清濃度或 PK 參數與療效終點之間的關係
 - 艾特利單抗之血清濃度或 PK 參數與安全性終點之間的關係
- 基於以下終點來評估選定共變量與曝露於艾特利單抗之間的潛在關係：
 - 選定共變量與艾特利單抗之血清濃度或 PK 參數之間的關係

免疫原性目標

【0152】 本研究的免疫原性目標為基於以下終點來評估對艾特利單抗的免疫反應：

- 基線期抗藥物抗體 (ADA) 發生率和研究期間 ADA 的發生率

【0153】 本研究的探索性免疫原性目標為基於以下終點來評估 ADA 的潛在效應：

- ADA 狀態與療效、安全性或 PK 終點之間的關係

生物標記物目標

【0154】 本研究的探索性生物標記物目標為鑑定及/或評估生物標記物，該等生物標記物可預測對艾特利單抗之反應 (亦即，預測性生物標記物)，與進展到更嚴重的疾病狀態相關 (亦即，預後性生物標記物)，可提供艾特利單抗活性之證據 (亦即，藥效學生物標記物)，或可增加對疾病生物學及藥物安全性的認識與理解，基於以下終點進行：

- 血液、血漿、血清以及痰及 nasosorption™ 樣品中的生物標記物與療效、安全性、PK、免疫原性或其他生物標記物終點之間的關係

【0155】 探索性生物標記物包括但不限於，嗜酸性球、IL-33 途徑標記物 (例如，sST2)、發炎性蛋白 (例如，纖維蛋白原、C 反應蛋白)、及選定基因 (例如，*IL1RL1*、*IL33* 及其他與 COPD 相關的基因) 單核苷酸多型性的分析。

間白素 33 及 ST2

【0156】 艾特利單抗 (亦稱為 MSTT1041A 或 Ab2) 位一種完全人類 IgG2 單株抗體，其以高親和力結合至 IL-33 受體 ST2，從而阻斷間白素 33 (IL-33) 的傳訊，間白素 33 為間白素-1 (IL-1) 家族的一種發炎性細胞激素且為「警報素

(alarmin)」類分子的成員。艾特利單抗具有亞奈米莫耳親和力及效力，在血液中具有活性，並且缺少促效活性。

【0157】 IL-33 被視為一種「警報素」或與傷害相關的分子模式分子，其在上皮細胞上組成性地表現，並在細胞損傷或因曝露於諸如過敏原、毒素或感染之外源性刺激而受到壓力時釋放。IL-33 為 IL-1 細胞激素家族的成員 (Sims and Smith 2010)，具有在哮喘、COPD 及異位性皮炎之治療中作為標靶的潛力。

【0158】 高量的 IL-33 係見於基質細胞中，特定而言在障礙表面處，諸如肺及胃腸道。在肺內，在多種細胞類型中偵測到 IL-33，包括上皮細胞、內皮細胞及纖維母細胞 (Liew et al. 2016)。IL-33 生物利用度受到嚴格調節，並且在體內恆定條件下，該蛋白質被隔離在此等細胞的細胞核中。由損傷、機械應力或死亡引起的細胞傷害導致生物活性 IL-33 釋放到循環中，啟動並傳播先天性和適應性免疫反應。IL-33 的受體 ST2 在牽涉到肺部發炎及疾病中的多種細胞類型 (包括肥大細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球、先天性類淋巴細胞、T 淋巴球、巨噬細胞及內皮細胞) 上表現。

【0159】 IL-33 亦與第 2 型先天性淋巴球的功能關聯，該等淋巴球在肺中積聚並促進第 2 型 T 輔助 (Th2) 細胞發炎，即使在沒有不存在抗原刺激的情形下亦如此 (Scanlon and McKenzie 2012)。在一些情況下，IL-33 亦將促進第 1 型反應，諸如從自然殺手 (NK) 細胞或 NK T 細胞產生干擾素 (IFN)- γ 。因此，IL-33 可能涉及多種牽涉到 COPD 中的發炎性途徑。

【0160】 IL-33 通過其受體 ST2 活化此等多種免疫細胞，該受體亦稱為 IL-1 受體樣 1 (IL-1RL1) (Nabe 2014)。IL-33 與 ST2 的結合促進與共享之 IL-1 家族

次單元 IL-1RAcP 的締合，以形成活性 IL-33 受體。由 IL-33 誘導的細胞內傳訊促進發炎性基因的表現。ST2 (sST2) 的分泌型可溶性形式來自選擇式剪接，在發炎情況下升高，並用為誘餌以結合並抑制經釋放之 IL-33 (Hayakawa *et al.* 2007)。

【0161】過量的細胞外 IL-33 在肺組織中具有高度發炎性並且能夠觸發局部發炎，從而可導致氣道高反應性 (AHR) 及黏液產生，此等為惡化的重要組成部分。氣道投予 IL-33 在小鼠中導致支氣管肺泡灌洗液中的發炎細胞浸潤，包括嗜酸性球及嗜中性球，以及升高的間白素 5、間白素 13、伊紅趨素、以及胸腺及活化調節的趨化因子 (亦稱為 TARC/CCL17) (Louten *et al.* 2011)。鑒於導致 IL-33 釋放之訊號的多樣性及廣泛的標靶細胞，IL-33 牽涉到許多病理途徑中。IL-33 釋放可觸發哮喘、COPD、自發性肺纖維化及急性呼吸窘迫症候群的急性惡化及/或疾病進展。IL-33 活性在病毒感染後升高，且抑制該途徑在嚙齒動物哮喘及 COPD 模型中降低病毒誘導的惡化 (Werder *et al.* 2018；Ravanetti *et al.* 2019)。曝露於香煙煙霧的 ST2 或 IL-33 缺陷小鼠對後續呼吸道病毒感染的發炎反應減少，而不破壞抗病毒宿主防禦 (Kearley *et al.* 2015)。IL-33 途徑的不存在顯著降低病毒誘導的白血球遷移到肺內、發炎性細胞激素表現及後續肺部病理學。出於此等原因，假設抑制 ST2 藉由限制過度發炎性後遺症來賦予 COPD 患者以臨床益處。

研究設計概述

【0162】這是一項 IIb 期、隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心研究，用以評估艾特利單抗與照護標準 (SOC) 組合相較於安慰劑與 SOC 組合在作為先前

吸菸者或當前吸菸者且具有頻繁惡化史的 COPD 患者中的療效、安全性及藥物動力學。預計在全球範圍內將招募大約 930 位 COPD 患者。

【0163】 在至少 7 天到至多 4 週的篩查期後，患者將以 1:1:1 的比率隨機分到三個治療組中之一者，以接受用艾特利單抗或安慰劑設盲治療。隨機分組將根據篩查時的吸菸狀態 (先前吸菸者與當前吸菸者) 及地區進行分層。

【0164】 研究藥物 (艾特利單抗或安慰劑) 之第一劑量將在第 1 天投予；治療將持續到至少第 50 週，然後為 12 週的安全性追蹤期。各組的治療方案如下：

- 艾特利單抗 476 mg SC，每 2 週 (Q2W)
- 艾特利單抗 476 mg SC，每 4 週 (Q4W)

為確保全部研究患者皆經歷相同的訪視時間表，隨機分到 Q4W 給藥組的患者將每 2 週交替注射艾特利單抗及安慰劑 (在第 1 天以艾特利單抗開始)，因此每 4 週接受艾特利單抗。

- 安慰劑 SC Q2W

【0165】 患者將每 2 週返回診所，直到在第 52 週的治療完成訪視 (或額外治療期結束，如下所述，如果適用)。主要終點分析將使用全部患者的 52 週治療期資料執行。

調配物

【0166】 有利地，476 mg 艾特利單抗可以經由用於皮下投予的單次預填充注射器投予。艾特利單抗及安慰劑將作為無菌液體提供在帶有針頭安全裝置的 2.25 mL 預填充注射器中，提供 238 mg/1.7 mL 的艾特利單抗或安慰劑。

標靶產品簡介概況

【0167】 群體為成年 COPD 患者，且儘管在第 1 次訪視前用 ICS 療法加 LABA 及/或 LAMA 治療 ≥ 12 個月，仍有 ≥ 2 次惡化史。COPD 係定義為 FEV1/FVC 比率 < 0.7 ，支氣管擴張劑反應 $< 12\%$ 。FEV1 20-80%；吸菸量 ≥ 10 包年的當前吸菸者及先前吸菸者，先前一年內有 ≥ 1 次惡化，對照護標準療法進行優化以包括 ≥ 2 個長效吸入器。

【0168】 在 52 週，年度惡化 (中度及重度) 率降低 (AERR) 的主要終點為在全部參與者中 $> 25\%$ ，在全部參與者中 $> 35\%$ ，或在全部參與者中 $> 45\%$ 。

【0169】 次要終點為在健康相關生活品質方面的改善，如藉由 4 分的 SGRQ 所測量的。

【0170】 次要終點為在 FEV1 方面的 5% 改善。

患者群體的基本原理

【0171】 頻繁惡化顯著影響 COPD 的症狀、健康相關生活品質、身體機能、疾病進展、健康照護利用率及死亡率 (Anzueto 2010)。在 12 個月內具有兩次或兩次以上中度至重度惡化的 COPD 患者未來惡化的持續風險最大 (Han 2017)。因此，預計該群組中的患者從惡化降低中獲得的益處最大。與氣流阻塞的嚴重程度、發炎標記物及功能或臨床標記物相比，既往惡化史更能預測未來惡化風險 (Hurst 2010)。雖然惡化的頻率隨著氣流阻塞的嚴重程度而增加，但很大一部分中度氣流阻塞患者經歷高頻率的惡化 (Decramer 2009)。因此，本研究將招募有頻繁惡化史 (定義為兩次或更多次惡化的年率) 的中度至極重度氣流阻塞患者。

對照群組的基本原理

【0172】該研究將比較艾特利單抗與 SOC 組合相較於安慰劑與 SOC 組合在 COPD 患者中的療效、安全性及藥物動力學。用 SOC 治療確保全部患者接受針對 COPD 之療法；安慰劑對照群組在研究艾特利單抗之效應時考慮了安全性、療效及倫理考量。

生物標記物評估的基本原理

【0173】COPD 為一種異質性疾病，且 IL33 與 sST2 的表現已顯示在患者之間存在差異。因此，並非全部患者皆可能同樣受益於用艾特利單抗治療。在治療前及在治療後不同時間點的生物標記物評估將用於提供艾特利單抗在患者中之生物學活性的證據，鑑定可預測對艾特利單抗之反應的生物標記物，定義 PK 及/或 PD 關係，深入對艾特利單抗在患者中之作用機制的理解，支持選擇推薦的劑量方案，並增加對疾病生物學的認識與理解。探索性生物標記物分析可包括但不限於嗜酸性球、IL-33 途徑標記物 (例如，sST2) 及發炎介質 (例如，纖維蛋白原及 C 反應蛋白) 的分析。舉例而言，可以藉由嗜酸性球計數對患者進行分層，諸如基線血液嗜酸性球計數 < 300 個嗜酸性球/ μ L、基線血液嗜酸性球計數 $\leq$ 170 個嗜酸性球/ μ L，或基線血液嗜酸性球計數 $\leq$ 150 個嗜酸性球/ μ L。

【0174】血液樣品將被收集用於 DNA 提取，以使得能夠鑑定 IL1RL 及 IL33 以及其他與 COPD 相關的基因中的特定種系突變，該等突變可能可預測對研究藥物的反應，與疾病進展相關，或者可以增加對疾病生物學的認識與理解。

【0175】可以執行對安全性生物標記物的探索性研究，以支持未來的藥物開發。研究可包括安全性生物標記物的進一步表徵或者與發展不良事件的易

感性相關或可導致改善的不良事件監測或調查的安全性生物標記物的鑑定。試驗委託者不會從安全性生物標記物資料中得出不良事件報告，並且安全性生物標記物資料將不包括在本研究的正式安全性分析中。此外，安全性生物標記物資料不會為患者管理決策提供資訊。

患者

【0176】 本研究將招募大約 930 位具有頻繁惡化史的 COPD 患者。

入選標準

【0177】 患者必須滿足以下研究入組條件：

- 簽署知情同意書
- 簽署知情同意書時的年齡為 40 至 90 歲
- 能夠遵守研究方案
- 在篩查前至少 12 個月作出的 COPD 存檔醫師診斷
- 頻繁惡化史，定義為在篩查前的 24 個月內之 12 個月時間段內已發生兩次或更多次中度或重度惡化

惡化應已用全身性皮質類固醇及/或抗生素治療。

中度 COPD 惡化係定義為新的或增加的 COPD 症狀 (例如，呼吸困難、痰量及痰膿)，該等症狀導致以 > 10 mg/天之培尼皮質醇等效劑量用全身性皮質類固醇 (口服、IV 或 IM) 及/或抗生素治療 (持續時間 ≥ 3 天)。抗生素之既往單獨使用不定性為中度惡化，除非該使用專門用於治療 COPD 的加劇症狀。

重度 COPD 惡化係定義為導致住院 (持續時間 > 24 小時) 或導致死亡之新的或增加的 COPD 症狀。

- 支氣管擴張劑後 FEV1 $\geq 20\%$ 且 $< 80\%$ 之在篩查時的預測正常值，如由整體閱讀者 (over-reader) 所驗證的
- 支氣管擴張劑後 FEV1/FVC 在篩查時 < 0.70 ，如由整體閱讀者所驗證的
- 在篩查時 mMRC 評分 ≥ 2
- 在篩查時，能夠在 60 秒內進行 5STS
- 當前吸菸者或先前吸菸者至少有 10 包年的歷史 (例如，20 支香煙/天，持續 10 年)

前吸菸者係定義為符合上述標準，但在篩查前的 6 個月內未通過使用香煙、雪茄、電子煙、汽化裝置或煙斗使用吸入菸草產品或吸入大麻。

請注意，在篩查時，符合當前吸菸者協議定義的患者將接受戒菸諮詢。

- 在篩查前有至少 4 週的以下優化、穩定、照護標準 COPD 維持療法之組合中之一者的歷史，且在啟動研究藥物之前及整個研究期間沒有療法方面的預期變化：

– 吸入皮質類固醇 (ICS) ≥ 500 mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加長效 β 促效劑 (LABA)

– 長效毒蕈鹼拮抗劑 (LAMA) 加 LABA

– ICS ≥ 500 mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加 LAMA 加 LABA

- 有能力使用及依從電子日記 (eDiary) 要求，定義為在篩查訪視後的 14 天內在連續 7 天中至少有 5 天完成全部問題

在篩查的前 2 週內無法證明依從 eDiary 的患者將是未通過篩查的。如果重新篩查，患者將有機會證明 eDiary 依從性。

- 對於有生育能力的女性：同意禁欲 (避免異性性交) 或使用避孕措施，其定義如下：

女性在治療期期間並且在艾特利單抗之最後一個劑量後的 12 週內必須保持禁慾或使用每年失敗率 < 1% 的避孕方法。

如果女性處於月經初潮後且未達到停經後狀態 (連續 ≥ 12 個月停經，且無更年期以外的其他原因)，並且未因手術 (亦即，移除卵巢、輸卵管及/或子宮) 或由調查者確定的其他原因 (例如，Müller 氏管發育不全) 而永久性不育，則視為具有生育能力。生育潛力的定義可以與本地的指南或法規相適應。

年失敗率 < 1% 之避孕方法的實例包括雙側輸卵管結紮術、男性絕育術、抑制排卵的激素避孕藥、子宮內激素釋放裝置及宮內銅節育器。

應根據臨床試驗的持續時間以及患者之優選和慣常生活方式來評估性禁慾的可靠性。週期性禁慾 (例如，日曆、排卵、症狀熱或排卵後方法) 和戒斷都不是足夠有效的避孕方法。如果當地指南或法規有要求，請在當地知情同意書中說明當地公認之合適避孕方法以及有關禁慾可靠性的資訊。

- 對於男性：同意禁欲 (避免異性性交) 或使用避孕套，並且同意不捐贈精子，其定義如下：

對於有生育能力的女性伴侶或妊娠的女性伴侶，男性必須在治療期期間及艾特利單抗之最後一個劑量後的 12 週保持禁慾或使用避孕套，以免使胚胎曝露於藥物。在同一時期，男性必須避免捐獻精子。

應根據臨床試驗的持續時間以及患者之優選和慣常生活方式來評估性禁慾的可靠性。週期性禁慾 (例如，日曆、排卵、症狀熱或排卵後

- 對生物藥劑有重度過敏性反應或過敏反應史，已知對研究藥物的任何成分超敏反應

- 在篩查前的 12 個月內進行肺減容手術或程序

- 在篩查前的 4 週內及在整個研究治療期內參與或計劃參與新的肺復健計畫

處於復健計畫維持階段的患者為適格者。

- 肺移植史

- 在啟動研究藥物前的 4 週內發生中度或重度 COPD 惡化、COVID-19、上呼吸道或下呼吸道感染、肺炎或持續時間 ≥ 24 小時的住院

- 用艾特利單抗進行的任何既往治療

- 在啟動研究藥物前的 4 週內用口服、IV 或 IM 皮質類固醇 (> 10 mg/天的培尼皮質醇當量) 治療

- 在篩查前的 3 個月內或 5 個藥物排泄半衰期內 (以較長者為準) 用研究性療法治療

- 在篩查前的 3 個月內或 5 個藥物排泄半衰期內 (以較長者為準) 用許可的生物藥劑 (例如，奧馬珠單抗 (omalizumab)、度匹魯單抗 (dupilumab) 及/或抗 IL-5 療法) 治療

- 在篩查前的 4 週內啟動甲基黃嘌呤製劑、維持性大環內酯療法及/或 PDE4 抑制劑

- 在篩查前的 3 個月內啟動或改變非生物免疫調節性或免疫抑制性療法

- 被視為姑息性的治療 (例如，預期壽命 < 12 個月)

- 在篩查前的 4 週內使用以下任何一種治療方法，或根據調查者的意見，在研究過程中可能需要此類治療的任何情況，除非在與醫學監測者協商後認為可以接受：

- 用免疫球蛋白或血液產品治療。

- 在篩查前的 4 週內或在篩查期期間用任何活疫苗或減毒疫苗 (包括任何批准的活 SARS-CoV-2 疫苗) 治療，或在研究過程中預期需要活的減毒疫苗，除非疫苗被認為在醫學上是必要的並且沒有可用的減活疫苗替代品。

- 在篩查前的 7 天內，投予非活 SARS-CoV-2 疫苗 (具有完全上市許可或臨時許可)，包括彼等藉由非複製病毒載體遞送者

- 研究期間計劃進行手術干預

- C 型肝炎病毒 (HCV) 抗體測試結果呈陽性，伴隨在篩查時 HCV RNA 測試呈陽性

- 在篩查時 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎表面抗體 (HBsAb) 及總 B 型肝炎核心抗體 (HBcAb) 的測試結果不可接受，定義為滿足以下任一標準：

- 在篩查時 HBsAg 測試呈陽性。

- 在篩查時 HBsAg 測試呈陰性，HBsAb 測試呈陰性，伴隨總 HBcAb 測試呈陽性，然後是定量 B 型肝炎病毒 (HBV) DNA ≥ 20 IU/mL。無法進行 HBV DNA 測試是排除性的。

HBsAg 測試呈陰性及 HBsAb 測試呈陽性的患者為適格者。

- 已知的免疫缺陷，包括但不限於 HIV 感染

- 活動性或未經治療的潛伏性結核病的已知證據

- 在篩查前的 12 個月內，藥物濫用，如由調查者所確定的

- 在篩查前的 5 年內有惡性腫瘤病史，但轉移或死亡風險可忽略不計 (例如，5 年總體存活率 > 90%) 的惡性腫瘤，諸如經恰當治療的子宮頸原位癌、非黑色素瘤皮膚癌、局部前列腺癌或原位管癌除外
- 根據調查者的判斷，妨礙患者安全參與並完成研究的任何其他嚴重的醫學狀況或臨床實驗室測試中之異常
- 在篩查前的 12 個月內有不穩定的心臟病、心肌梗塞或紐約心臟協會 III 或 IV 類心力衰竭
- 調查者認為有臨床意義的異常 ECG 的歷史或存在 (如由整體閱讀者所驗證的)，包括完全左心束支傳導阻斷或者第二級或第三級房室性心臟傳導阻斷
- 如果患者是男性，則通過使用 Fridericia 公式校正的 QT 間期 (QTcF) (如由整體閱讀者所驗證的) 為 > 450 ms，或者如果患者是女性，QTcF > 470 ms
對於 QRS > 120 的男性或女性患者：QTcF > 480 ms。
- 心室性節律異常病史或心室性節律異常的危險因素，諸如結構性心臟病 (例如，重度左心室收縮功能障礙、明顯的左心室肥大伴過勞)，或不明原因猝死或長 QT 症候群的家族史

照護標準 COPD 維持性療法

【0179】全部患者必須在篩查前進行至少 4 週的以下優化、穩定、照護標準 COPD 維持療法之組合中之一者，且在啟動研究藥物之前及整個研究期間沒有療法方面的預期變化：

- ICS $\geq$ 500 mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加長效 β 促效劑 (LABA)

- 長效毒蕈鹼拮抗劑 (LAMA) 加 LABA
- ICS $\geq$ 500 mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加 LAMA 加 LABA

【0180】 在篩查時，將告知患者推薦的用於其等之 ICS 投予及吸入型支氣管擴張劑療法的適當技術。從篩查前的 4 週到完成研究，背景 COPD 用藥的劑量應保持穩定。如果背景 COPD 用藥的變化不可避免，則可以將患者轉入另一個品牌或調配物，其劑量應等效於患者在研究入組時接受的用藥。建議的變化應與醫療監察者討論。患者背景用藥的全部變化皆應記錄在合併用藥 eCRF 中。

COPD 惡化評估

【0181】 在每次研究訪視時，將執行評估以確定患者自上次研究訪視以來是否經歷了方案定義的任何急性 COPD 惡化。

【0182】 急性 COPD 惡化係定義為符合以下中度或重度惡化標準的惡化：

- 中度 COPD 惡化係定義為新的或增加的 COPD 症狀 (例如，呼吸困難、痰量及痰膿)，該等症狀導致以 > 10 mg/天之培尼皮質醇等效劑量用全身性皮質類固醇 (口服、IV 或 IM) 及/或抗生素治療 (持續時間 ≥ 3 天)。
- 重度 COPD 惡化係定義為導致住院 (持續時間 > 24 小時) 或導致死亡之新的或增加的 COPD 症狀。

【0183】 在適用於上次惡化的全身性皮質類固醇之最後一個劑量 (口服、IM 或 IV) 及/或抗生素療法後 ≤ 7 天發生的急性 COPD 惡化將被擷取為單次惡化事件。

【0184】鑒於 COPD 惡化的年化率為本研究的主要終點，專用 eCRF 將用於記錄有關準則定義的急性惡化事件的資訊。急性 COPD 惡化也必須報告為不良事件 (或若適用，嚴重不良事件)。站點應在適當的 eCRF 中記錄用於治療任何 COPD 惡化的全部藥物。

結果及結論

【0185】預計本文中用 Ab2 進行的治療將達到主要、次要或額外終點中之任何一者或多者，同時根據本文指定的安全性終點具有可接受的毒性。

實例 3：copd 惡化及治療反應的預後性及預測性生物標記物

【0186】執行 ST2OP 研究 (實例 1) 的事後分析以評估某些生物標記物針對 COPD 的預後及預測性能。

基因分型及樣品位準的遺傳估計

【0187】針對與 IL33/ST2 軸相關之等位基因，藉由 SNP 確定的亞組中的反應分析。已知胺基酸使得對功能有影響的 SNP 發生變化 (Ramirez-Carrozzi V *JACI* 2014) 被視為與患者對 aST2 的反應有關。確定患者的基因型涉及分子遺傳學領域中眾所周知的程序。這裡，在投予 ST2 拮抗劑之前收集的患者樣品在全球篩選陣列 (GSA) 上進行基因分型，並使用 BEAGLE v5.0 (Browning et al., *Am J Hum Genet*, 2018) 與 1000 個基因體參考單倍型 (The 1000 Genomes Project Consortium *Nature*, 2015) 輸入額外變異體。

【0188】使用 PLINK v1.90b3.42 (Chang et al *GigaScience*, 2015) 及 plink 函數的「--genome」參數估計樣品親緣。使用 ADMIXTURE v1.3.0 (Alexander et al *BMC Bioinformatics*, 2011) 得出每個個體的遺傳血統估計。使用 EIGENSOFT v 6.1.4 (Price et al *Nature Genetics*, 2006) 估計具有歐洲血統分數 >

0.7 的樣品的主成分 (PC)。PC 係在不相關個體的子集上推斷得出，而剩餘相關個體的 PC 係藉由將遺傳資料投射到經推斷之 PC 上來估計。

【0189】 功能性 *IL1RL1 TIR* 域標記 SNP (Ramirez-Carrozzi V. JACI 2014) 的 ST2OP 藥物基因體學分析係藉由惡化計數的混合效應負二項回歸 (negative binomial regression) 進行，包括基因型、研究分層項 (治療組及惡化史)、PC1、PC2、及作為隨機效應的第 1 級家族成員資格。將處於風險下之時間作為補償項包括在內，以針對研究參與者說明安慰劑對照期的可變性。該分析中僅包括處於意向治療 (ITT) 群體中且具有主要歐洲血統 (藉由 ADMIXTURE 估計的歐洲血統分數 > 0.7) 的個體。藉由從回歸模型中抽取的線性對比來估計安慰劑校正的治療效應。

血清可溶性 ST2 (sST2)

【0190】 可溶性 ST2 (sST2) 係使用來自 R&D Systems 的 ELISA (目錄號 DST200，Quantikine) 在血清中測量。

【0191】 可溶性 ST2 (sST2) 的預測性生物標記物效應係藉由惡化計數的負二項回歸執行，包括篩查訪視 sST2 狀態 (< 或 > 篩查訪視 sST2 中位數)、研究分層項 (治療組及惡化史) 及性別。將處於風險下之時間作為補償項包括在內，以針對研究參與者說明安慰劑對照期的可變性。該分析中僅包括處於意向治療 (ITT) 群體中的個體。藉由從回歸模型中抽取的線性對比來估計安慰劑校正的治療效應。

【0192】 ZENYATTA 可溶性 ST2 預測性生物標記物分析 可溶性 ST2 (sST2) 的預測性生物標記物效應係藉由惡化計數的負二項回歸執行，包括篩查訪視 sST2 狀態 (< 或 > 篩查訪視 sST2 中位數)、研究分層項 (治療組、惡化、

ICS 劑量及地區) 及性別。將處於風險下之時間作為補償項包括在內，以針對研究參與者說明安慰劑對照期的可變性。該分析中僅包括處於意向治療 (ITT) 群體中的個體。藉由從回歸模型中抽取的線性對比來估計安慰劑校正的治療效應。

α -多樣性微生物群系

【0193】 Alpha-多樣性或 α -多樣性為生態多樣性的量度，且可用於使用高維微生物群系測定法 (例如定序) 估計特定樣品中的微生物群系多樣性。採用痰 16s rRNA v4 擴增子定序進行微生物群系分析及負二項回歸，包括研究分層因數及在觀察到的中位數處二分的基線 α -多樣性作為模型項，以估計治療效應及年化惡化率。模型估計值表示為 lsmeans [5% 信賴區間]。Shannon-Weaver 方法用於計算 α -多樣性指數 (Hurlbert, S.H.Ecology 1971)。

統計

【0194】 使用統計程式化環境 R (可在 r-project.org 獲得) 進行統計分析。全部分析皆呈現 95% 的信賴區間。

結果及論述

標記 *IL1RL1* TIR 域功能性變異體的單核苷酸多型性 (SNP) 可預測對於針對 IL-33 介導之疾患之靶向療法的反應。

【0195】 Toll/IL-1R (TIR) 域功能性變異體先前已描述為影響 IL-33 傳訊強度並且與哮喘風險基因座處於連鎖不平衡 (LD) 中 (Ramirez-Carrozzi, 2014)。處於 LD 中的此等功能性變異體將會鑑定增強的 IL-33 介導之疾病患者，並因此可能受益於 IL-33/ST2 途徑抑制。*IL1RL1* TIR 域功能性變異體的藥物遺傳學效應係在一項用抗 ST2 (艾特利單抗) 治療之 COPD 患者的安慰劑對照干預研究

(ST2OP，實例 1) 中針對該研究的主要結果進行評估。多型性 rs10206753 (SEQ ID NO: 41) 係與常見的功能性 *IL1RL1* TIR 域變異體處於連鎖不平衡狀態 (Ramirez-Carrozzi, 2014)，且用為該單倍型的標籤 SNP。與我們的假設一致，在基因型中，與 IL-33 傳訊減弱相關之交替等位基因 (CC) 的同型結合載劑得出最低的療效 (-12.2 [-8.0, 29.8]%)；相比之下，與 IL-33 傳訊增強相關之共同等位基因 (TT) 的同型結合載劑得出最大的臨床益處 (圖 11) (41.1 [6.4, 62.9]%)。異型結合載劑 (CT) 得出中等程度的療效 (26.6 [-19.1, 54.8]%)。總之，此等資料表明此係一種藥物基因體學效應的可加性模型。

周邊血可溶性 ST2 量可預測對於 IL-33 介導之疾患之靶向療法的反應。

【0196】 IL-33、ST2-L 及誘餌可溶性 ST2 (sST2) 的受體由 *IL1RL1* 表現，且其等之表現由替代性啟動子的使用及剪接決定。sST2 表現可以由 IL-33 傳訊以及其他活化 NFB 及 MAPKK 傳訊途徑的介質誘導，因此 sST2 量可能是該途徑之活化的生物標記物 (Ho JE J CI 2013)。我們假設 sST2 的血清量可能反映 IL-33 介導之疾病的程度，並因此可以預測對 IL-33/ST2 途徑抑制劑的反應。為了測試這一點，治療前血清 sST2 量的預測性效應係在哮喘 (ZENYATTA，在別處描述) 及抗 ST2 (艾特利單抗) 治療的 COPD (ST2OP，實例 1) 患者的安慰劑對照干預研究中針對各自研究之主要結果進行評估。基於 sST2 量的低或高 (< 或 > 中位數) 對患者群體進行分類。基線時的中位 sST2 量為 19.1 ng/mL。

【0197】 與假設一致，在 ZENYATTA (圖 12) 中，相較於具有低血清 sST2 量 (< 中位數) 的個體用抗 ST2 得出的治療益處 (70 mg 10%，210 mg 9%，490 mg 36%)，具有高量 (> 中位數) 的個體得出增強的治療益處 (70 mg 51%，210 mg 19%，490 mg 43%)。

【0198】 確認在 ZENYATTA 中的觀察結果，相較於具有低血清 sST2 量 (< 中位數) 的個體用抗 ST2 得出的治療益處 (8.6 [-67.5, 50.1]%)，具有高量 (> 中位數) 的 ST2OP 參與者得出增強的治療益處 (31.1 [-12.3, 57.7]%) (圖 13)。

【0199】 由於血清 sST2 為連續的，而不是沒有任何既定參考範圍的分類生物標記物，因此進行 STEPP 分析 (Lazar AA, J. Clin. Oncol. 2010 Oct 10;28(29):4539-44) 以更好地理解治療前 sST2 之量與治療效應之間的關係 (圖 14)。STEPP 分析支持，sST2 量範圍的增加與更大的治療效應及關於經安慰劑治療之個體的惡化的預後相關。

氣道微生物群系多樣性為 COPD 惡化及對於抗 ST2 療法之治療反應的預後因素。

【0200】 COPD 惡化係關於氣道宿主發炎表型及相關微生物譜為異質性。以氣道先天細胞激素 (亦即 IL-1 β 及 TNF α) 含量升高為特徵的惡化係與細菌感染、嗜中性球性發炎及肺微生物失調有關 (Ghebre MA JACI 2018)。由於該惡化子類型係以疾病穩定期間的肺微生物生態失調為先導 (Chakrabarti A ERJ OR 2021)，我們假設肺微生物群系 α -多樣性可以在用抗 ST2 治療之 COPD 患者的隨機、安慰劑對照研究中預測結果。

【0201】 獲得了 ST2OP 研究的 81 位參與者中 65 位的基線痰 16s rRNA 定序資料。具有低於中位數之基線 α -多樣性的經安慰劑治療之個體的年化惡化率高於具有大於或等於中位數之基線 α -多樣性的安慰劑個體 (每年 3.9 [2.4, 5.4] 次惡化與 2.3 [1.3, 3.4] 次惡化) (圖 15)。此外，具有低於中位數之基線 α -多樣性的個體得出更大的經安慰劑調整之治療益處 (37.1 [-12.1, 64.7] 與 2.5 [-

93.7，50.9] 的相對降低百分比) (圖 15)。該研究中基線 α -多樣性指數的中位數為 3.42。

【0202】 由於基線 α -多樣性為連續的，而不是沒有任何既定參考範圍的分類生物標記物，因此進行 STEPP 分析 (Lazar AA, J. Clin. Oncol.2010 Oct 10;28(29):4539-44) 以更好地理解治療前 α -多樣性之量與治療效應之間的關係 (圖 16)。STEPP 分析支持， α -多樣性之量範圍的增加與更大的治療效應及關於經安慰劑治療之個體的惡化的預後相關。

【0203】 因此，治療前的肺微生物 α -多樣性預示增加的 COPD 惡化及來自抗 ST2 療法的治療益處。此等資料突出表明，構成 COPD 惡化之基礎的分子途徑及因素為異質的，且僅靶向 IL-33 生物學的治療策略可能對肺生態失調之個體具有最大的療效。

特定序列表

SEQ ID NO	名稱	序列
1	Ab2 重鏈互補決定區 1 (H-CDR1)；Kabat	NYWIG
2	Ab2 H-CDR2；Kabat	IIYPGNSDTRFSPSFQ
31	Ab2 H-CDR2 替代物；Kabat	IIYPGNSDTRFSPSFQG
3	Ab2 H-CDR3；Kabat	HGTSSDYGLDV
4	Ab2 輕鏈 CDR1 (L-CDR1)；Kabat	QASQDISNYLN
5	Ab2 L-CDR2；Kabat	DASNLET
6	Ab2 L-CDR3；Kabat	QQDDNFPLT
7	Ab2 重鏈可變域	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIPGNSDTRFSPSFQGGQVTISADKSITTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGTSSDYGLDVWGQGTTVTVSS
8	Ab2 輕鏈可變域	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGTDFTFTISSLPEDATYYCQQ DDNFPLTFGGGTKEIKR
9	Ab2 重鏈	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IYPGNSDTRF SPSFQGGQVTI SADKSITTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHG TSSDYGLDV WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPPTV

		SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPKPT SNTKVDKTVK RKCCVECPCP PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK
32	缺少 C 端離胺酸的 Ab2 重鏈	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IYPGNSDTRF SPSFQGQVTI SADKSITTAY LQWSSLKASD TAMYCARHG TSSDYGLDV WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPKPT SNTKVDKTVK RKCCVECPCP PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG
10	Ab2 輕鏈	DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCQASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYD ASNLETGVPS RFGSGSGTD FTFTISLQP EDIATYYCQQ DDNPLTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEK
35	Ab2 H-CDR1 ; IMGT	GYSFTNYW
36	Ab2 H-CDR2 ; IMGT	IYPGNS
37	Ab2 H-CDR3 ; IMGT	YCARHGTSSDYGLDV
38	Ab2 L-CDR1 ; IMGT	QDISNY
39	Ab2 L-CDR2 ; IMGT	DAS
40	Ab2 L-CDR3 ; IMGT	YCQQDDNPLT
11	Ab5 H-CDR1 ; Kabat	SYDMY
12	Ab5 H-CDR2 ; Kabat	GIDTVGDTYYPDSVKG
13	Ab5 H-CDR3 ; Kabat	GIYGDFYYYGLDV
14	Ab5 L-CDR1 ; Kabat	RSSQSLLYSDGNNYLD
15	Ab5 L-CDR2 ; Kabat	LGSNRAS
16	Ab5 L-CDR3 ; Kabat	MQALQTLT
17	Ab5 重鏈可變域	EVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMYWVRQATG KGLEWVSGIDTVGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSVYLQMNTL RAGDTAVYYCVRGIYGDFYYYGLDVWGHGTTVTVS
18	Ab5 輕鏈可變域	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSDGNNYLDWYLQKP GQSPHLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDVG VYYCMQALQTLTFGGGTKVEIKR
19	Ab5 重鏈	EVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMYWVRQATG KGLEWVSGIDTVGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSVYLQMNTL RAGDTAVYYCVRGIYGDFYYYGLDVWGHGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPT SNTKV DKTVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE

		NYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
33	缺少 C 端離胺酸的 Ab5 重鏈	EVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMYWVRQATG KGLEWVSGIDTVGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSVYLQMNLT RAGDTAVYYCVRGIYGDFYYGLDVWGHGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKV DKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
20	Ab5 輕鏈	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSDGNNYLDWYLQKP GQSPHLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDDVG VYYCMQALQTLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
21	Ab7 H-CDR1 ； Kabat	TYDMH
22	Ab7 H-CDR2 ； Kabat	AIDLAGDTYYPGSVKG
23	Ab7 H-CDR3 ； Kabat	GGDGYNDYYGIDV
24	Ab7 L-CDR1 ； Kabat	RSSQSLLHSDGYHYLD
25	Ab7 L-CDR2 ； Kabat	LGSNRAS
26	Ab7 L-CDR3 ； Kabat	MQALQTLT
27	Ab7 重鏈可變域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYDMHWVRQTTGK GLEWVSAIDLAGDTYYPGSVKGRFTISREDAKNSLYLQMNSLR AGDTAVYYCARGGDGYNDYYGIDVWGQGTITVTVSS
28	Ab7 輕鏈可變域	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHSDGYHYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLNISRVEAEDVGV YYCMQALQTLTFGGGTKEIKR
29	Ab7 重鏈	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYDMHWVRQTTGK GLEWVSAIDLAGDTYYPGSVKGRFTISREDAKNSLYLQMNSLR AGDTAVYYCARGGDGYNDYYGIDVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKV DKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
34	缺少 C 端離胺酸的 Ab7 重鏈	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYDMHWVRQTTGK GLEWVSAIDLAGDTYYPGSVKGRFTISREDAKNSLYLQMNSLR AGDTAVYYCARGGDGYNDYYGIDVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKV DKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
30	Ab7 輕鏈	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHSDGYHYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLNISRVEAEDVGV YYCMQALQTLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA

		SVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
41	rs10206753	AGAAAGGCCTCTAGTTTGACTCCCT[C/T]GGCTGCCCAGAAGC AATAGTGCCTG

參考文獻

Abston ED, Baron JG, Cihakova D, et al. IL-33 independently induces eosinophilic pericarditis and cardiac dilation: ST2 improves cardiac function. Circ Heart Fail 2012;5:366-75.

AbuDagga A, Sun SX, Tan H, et al. Healthcare utilization and costs among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population. J Med Econ 2013;16:421-9.

Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. Eur Respri Rev 2010;19:113-18.

Byers DE, Alexander-Brett J, Patel AC, et al. Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease. J Clin Invest 2013;123:3967-82.

Campbell RL, Li JTC, Nicklas RA, et al. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:599-608.

Cayrol, C. and J.P. Girard, Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. Immunol Rev, 2018. 281(1): p. 154-168.

Cayrol, C. and J.P. Girard, IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. Curr Opin Immunol, 2014. 31: p. 31-7.

Cazzola M, Ora J, Puxeddu E. Dual bronchodilation and exacerbations of COPD. J Thorac Dis 2016;8:2383-6.

- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
- Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:212.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
- Demyanets S, Konya V, Kastl SP, et al. Interleukin-33 induces expression of adhesion molecules and inflammatory activation in human endothelial cells and in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2080-89.
- Diette GB, Dalal AA, D'Souza AO, et al. Treatment patterns of chronic obstructive pulmonary disease in employed adults in the United States. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;415-22.
- Ford, E.S., et al., COPD surveillance--United States, 1999-2011. *Chest*, 2013. 144(1): p. 284-305.
- The global burden of disease. [Report] [cited 2017 12/12/2017]; Available on the Internet at www.who.int/respiratory/copd/en/.
- [GOLD 2017] Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017 [cited 2017 02/10/2017]; Available from: <http://goldcopd.org>.
- [GOLD 2021] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

pulmonary disease, 2021 report. 2021 [cited 11 February 2021]. Available from on the Internet at goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf.

Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e70-e88.

Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49:M85-94.

Halpin DMG, Decramer M, Celli B, et al. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:653-61.

Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017;5:619-26.

Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, et al. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem* 2007;282:26369-380.

Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.

Hurlbert, S.H. (1971). The nonconcept of species diversity: a critique and alternative parameters. *Ecology* 52, 577–586.

Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.

- Jackson, D.J., et al., IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 190(12): p. 1373-82.
- Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
- Jones SE, Kon SSC, Canavan JL, et al. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. *Thorax* 2013;68:1015-20.
- Kaur, D., et al., IL-33 drives airway hyper-responsiveness through IL-13-mediated mast cell: airway smooth muscle crosstalk. *Allergy*, 2015. 70(5): p. 556-67.
- Kearley J, Silver JS, Sanden C, et al. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection. *Immunity* 2015;42:566-79.
- Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:597-611.
- Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, et al., EXACT-PRO Study Group. Development of the EXAcerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool (EXACT): a patient-reported outcome (PRO) measure. *Value Health* 2010;13:965-75.
- Leidy NK, Murray LT, Monz BU, et al. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir Res* 2014;15:124.
- Liew FY, Girard J-P, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2016; 16:676-89.

- Louten J, Rankin AL, Li Y, et al. Endogenous IL-33 enhances Th2 cytokine production and T-cell responses during allergic airway inflammation. *Int Immunol* 2011;23:307-15.
- Martin P, Palmer G, Rodriguez E, et al. Atherosclerosis severity is not affected by a deficiency in IL-33/ST2 signaling. *Immun Inflamm Dis* 2015;3:239-46.
- McLaren JE, Michael DR, Salter RC, et al. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J Immunol* 2010;185:1222-29.
- Meguro M, Barley EA, Spencer S, et al. Development and validation of an improved, COPD-specific version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest* 2007;132:456-63.
- Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* 2008;205:339-46.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004;59:387-95.
- Molofsky AB, Savage AK, Locksley RM. Interleukin-33 in tissue homeostasis, injury, and inflammation. *Immunity* 2015;42:1005–19.
- Nabe T. Interleukin (IL)-33: new therapeutic target for atopic diseases. *J Pharmacol Sci* 2014;126:85-91.
- Patalano F, Banerji D, D'Andrea PD, et al. Addressing unmet needs in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev* 2014;23:333-44.
- Ramirez-Carrozzi V, Dressen A, Lupardus P, Yaspan B, Pappu R. Functional analysis of protective IL1RL1 variants associated with asthma risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;135(4):1080-1083.e3.

- Ravanetti L, Dijkhuis A, Dekker T. IL-33 drives influenza-induced asthma exacerbations by halting innate and adaptive antiviral immunity; J Allergy Clin Immunol 2019;143:1355-70.
- Sabatine MS, Morrow, DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2008;117:1936-44.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:391-7.
- Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. J Clin Invest 2007;117:1538-49.
- Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. Curr Opin Immunol 2012;24:707-12.
- Seki K, Sanada S, Kudinova AY, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. Circ Heart Fail 2009;2:684-91.
- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. Circ Heart Fail 2009;2:311-19.
- Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. Nat Rev Immunol 2010;10:89-102.

Solem CT, Sun SX, Sudharshan L, et al. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:641-52.

Wasserman A, Ben-Shoshan J, Entin-Meer M, et al. Interleukin-33 augments Treg cell levels: a flawed mechanism in atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 2012;14:620-23.

Weir RA, Miller AM, Murphy GEJ, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:243-50.

Werder RB, Zhang V, Lynch JP. Chronic IL-33 expression predisposes to virus-induced asthma exacerbations by increasing type 2 inflammation and dampening antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1607-19.

[WHO] World Health Organization. The top 10 causes of death the top ten causes of death [resource on the Internet]. 2020 [cited 30 March 2021]. Available on the Internet at www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

[WHO] World Health Organization. Burden of COPD [resource on the Internet]. 2021 [cited 30 March 2021]. Available on the Internet at: www.who.int/respiratory/copd/burden/en.

【序列表】

<110> 建南德克公司(Genentech, Inc.)

<120> 以 ST2 拮抗劑治療慢性阻塞性肺病的方法

<130> 01146-0108-00PCT

<150> US 63/209,624

<151> 2021-06-11

<160> 41

<170> PatentIn 第 3.5 版

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab2 重鏈互補決定區 1 (H-CDR1) ;
Kabat

<400> 1

Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab2 H-CDR2 ; Kabat

<400> 2

Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Arg Phe Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 H-CDR3 ; Kabat

<400> 3

His Gly Thr Ser Ser Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 輕鏈 CDR1 (L-CDR1) ; Kabat

<400> 4

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 L-CDR2 ; Kabat

<400> 5

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 L-CDR3 ; Kabat

<400> 6

Gln Gln Asp Asp Asn Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 7
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 重鏈可變域

<400> 7

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Arg Phe Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 輕鏈可變域

<400> 8

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 9

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab2 重鏈

<400> 9

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Arg Phe Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

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

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

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 10
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 輕鏈

<400> 10

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly 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> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab5 H-CDR1 ; Kabat

<400> 11

Ser Tyr Asp Met Tyr
1 5

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab5 H-CDR2 ; Kabat

<400> 12

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

<210> 13
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab5 H-CDR3 ; Kabat

<400> 13

Gly Ile Tyr Gly Asp Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab5 L-CDR1 ; Kabat

<400> 14

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

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab5 L-CDR2 ; Kabat

<400> 15

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab5 L-CDR3 ; Kabat

<400> 16

Met Gln Ala Leu Gln Thr Leu Thr

1 5

<210> 17
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab5 重鏈可變域

<400> 17

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

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

Asp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asp Thr Val Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

Arg Gly Ile Tyr Gly Asp Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 18
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab5 輕鏈可變域

<400> 18

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

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

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

Pro His Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala 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 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 19
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab5 重鏈

<400> 19

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

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

Asp	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Thr	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
	35						40					45				
Ser	Gly	Ile	Asp	Thr	Val	Gly	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	
	50					55					60					
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Val	Tyr	Leu	
65					70					75					80	
Gln	Met	Asn	Thr	Leu	Arg	Ala	Gly	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	
				85					90					95		
Arg	Gly	Ile	Tyr	Gly	Asp	Phe	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Asp	Val	Trp	Gly	
		100					105						110			
His	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	
	115						120					125				
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	
	130					135					140					
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	
145					150					155					160	
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	
			165					170					175			
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	
		180					185						190			
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	
	195						200					205				
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	
	210					215					220					
Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	

202317622

225 230 235 240

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

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

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 20
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab5 輕鏈

<400> 20

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

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

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

Pro His Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala 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 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab7 H-CDR1 ; Kabat

<400> 21

Thr Tyr Asp Met His
1 5

<210> 22
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab7 H-CDR2 ; Kabat

<400> 22

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

<210> 23

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab7 H-CDR3 ; Kabat

<400> 23

Gly Gly Asp Gly Tyr Asn Tyr Asp Tyr Tyr Gly Ile Asp Val
1 5 10

<210> 24
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab7 L-CDR1 ; Kabat

<400> 24

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr His Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab7 L-CDR2 ; Kabat

<400> 25

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab7 L-CDR3 ; Kabat

<400> 26

Met Gln Ala Leu Gln Thr Leu Thr
1 5

<210> 27
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab7 重鏈可變域

<400> 27

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

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

Asp Met His Trp Val Arg Gln Thr Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Arg Gly Gly Asp Gly Tyr Asn Tyr Asp Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 28
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab7 輕鏈可變域

<400> 28

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

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 29

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab7 重鏈

<400> 29

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

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

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Thr Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Arg Gly Gly Asp Gly Tyr Asn Tyr Asp Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr 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> 30
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab7 輕鏈

<400> 30

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

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130

135

140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145150155160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165170175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180185190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195200205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210215

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab2 H-CDR2 替代物：Kabat

<400> 31

Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Arg Phe Ser Pro Ser Phe Gln

151015

Gly

<210> 32

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 缺少 C 端離胺酸的 Ab2 重鏈

<400> 32

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1			5					10						15	
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asn	Tyr
		20					25					30			
Trp	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Ile	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Ser	Asp	Thr	Arg	Phe	Ser	Pro	Ser	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Thr	Thr	Ala	Tyr
65				70					75					80	
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	His	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Asp	Val	Trp	Gly
		100					105						110		
Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
	130					135				140					
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145				150					155					160	
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
		165					170						175		
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
		180					185					190			
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His

195200205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210215220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225230235240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245250255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260265270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275280285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290295300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305310315320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325330335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340345350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355360365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370375380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385390395400

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 33
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 缺少 C 端離胺酸的 Ab5 重鏈

<400> 33

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

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

Asp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asp Thr Val Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

Arg Gly Ile Tyr Gly Asp Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

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

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

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 34
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 缺少 C 端離胺酸的 Ab7 重鏈

<400> 34

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

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

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Thr Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Arg Gly Gly Asp Gly Tyr Asn Tyr Asp Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr 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
435 440 445

<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 H-CDR1；IMGT

<400> 35

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 H-CDR2；IMGT

<400> 36

Ile Tyr Pro Gly Asn Ser
1 5

<210> 37
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 H-CDR3；IMGT

<400> 37

Tyr Cys Ala Arg His Gly Thr Ser Ser Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 38

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 L-CDR1 ； IMGT

<400> 38

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 39
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 L-CDR2 ； IMGT

<400> 39

Asp Ala Ser
1

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab2 L-CDR3 ； IMGT

<400> 40

Tyr Cys Gln Gln Asp Asp Asn Phe Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 41
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> rs10206753

<220>

<221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> n 爲 c 或 t

<400> 41

agaaaggcct ctagtttgac tccctnggct gcccagaagc aatagtcct g 51

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療患者之慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法，其包含在治療期的第 1 天向該患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

【請求項2】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含在治療期的第 1 天向該患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

【請求項3】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於照護標準 (SOC) 達到至少 10%、至少 20%、至少 21%、至少 22%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40% 或至少 45% 年化惡化率降低的臨床改善。

【請求項4】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於照護標準 (SOC) 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 < 300 個嗜酸性球/ μL 之基線血液嗜酸性球計數。

【請求項5】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 ≤ 170 個嗜酸性球/ μL 之基線血液嗜酸性球計數。

【請求項6】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有藉由一秒用力呼氣量 (FEV1) 及/或用力肺活量 (FVC) 所測量的 < 0.7 之支氣管擴張劑後 (BD 後) 肺活量測量值。

【請求項7】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 ≥ 2 之修改的英國醫學研究委員會 (mMRC) 呼吸困難量表評分及 ≥ 10 之 COPD 評估測試評分 (CAT)。

【請求項8】

一種治療或預防 COPD 之方法，其包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 達到藉由患者報告結果 (PRO) 所測量的更大的臨床改善，其中在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週，在 COPD 患者的聖喬治呼吸問卷 (SGRQ-C) 中該 PRO 從基線改善至少約 1 分、至少約 2 分、至少約 3 分或至少約 4 分。

【請求項9】

一種維持及/或改善患有 COPD 之患者的肺功能的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在肺功能方面達到更大的臨床改善，其中臨床改善係藉由相較於基線至少 0.04L、0.05L、0.06L、0.07L、0.08L 或 0.09 L 之平均差異來證明，該平均差異係在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週藉由 BD 後 FEV1 所測量。

【請求項10】

一種改善患有 COPD 之患者的基線血液嗜酸性球計數的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以在投予 ST2 拮抗劑之第一劑量

後約 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週之後，使平均血液嗜酸性球計數相較於基線降低至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%。

【請求項11】

一種改善患有 COPD 之患者的基線血液嗜酸性球計數的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以在投予 ST2 拮抗劑之第一劑量後約 4 週之後，使平均血液嗜酸性球計數相較於基線降低至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40 %、至少約 45%。

【請求項12】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC，在從治療開始起的 50 週及/或 52 週，在中度至重度惡化次數方面達到藉由年化惡化率所測量的至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40% 或至少約 45% 之減少。

【請求項13】

一種維持及/或改善患有 COPD 之患者的肺功能的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在肺功能方面達到更大的臨床改善，其中臨床改善係藉由相較於基線至少約 5% 之平均差異來證明，該平均差異係在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週藉由 BD 後 FEV1 所測量。

【請求項14】

一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於該患者之基因型選擇該患者進行治療，該基因型經確定在多型性 rs10206753 處包含 TT 等位基因或 CT 等位基因。

【請求項15】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於該患者之基因型選擇該患者進行治療，該基因型經確定在多型性 rs10206753 處包含 TT 等位基因或 CT 等位基因。

【請求項16】

一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中 sST2 之量選擇該患者進行治療，sST2 之該量係經確定處於或高於 sST2 之參考量。

【請求項17】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中 sST2 之量選擇該患者進行治療，sST2 之該量係經確定處於或高於 sST2 之參考量。

【請求項18】

如請求項 16 或請求項 17 之方法，其中 sST2 之該參考量為至少 1 ng/mL、5 ng/mL、10 ng/mL、15 ng/mL、19 ng/mL。

【請求項19】

一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於一種或多種生物標記物之量選擇該患者進行治療，該生物標記物係選自源自該患者之樣品中之嗜酸性球、IL-33 途徑標記物、發炎性蛋白 (例如，纖維蛋白原、C 反應蛋白) 及 COPD 相關基因 (例如 *IL1RL1*、*IL33*) 之單核苷酸多型性 (SNP)。

【請求項20】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於一種或多種生物標記物之量選擇該患者進行治療，該生物標記物係選自源自該患者之樣品中之嗜酸性球、IL-33 途徑標記物、發炎性蛋白（例如，纖維蛋白原、C 反應蛋白）及 COPD 相關基因（例如 *IL1RL1*、*IL33*）之單核苷酸多型性 (SNP)。

【請求項21】

一種治療患者之 COPD 的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中基線 α -多樣性之量選擇該患者進行治療，基線 α -多樣性之該量係經確定低於 α -多樣性指數之參考量。

【請求項22】

一種降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法，其包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中基線 α -多樣性之量選擇該患者進行治療，基線 α -多樣性之該量係經確定低於 α -多樣性之參考量。

【請求項23】

如請求項 21 或請求項 22 之方法，其中基線 α -多樣性之參考量為藉由香農-韋弗 (Shannon-Weaver) 法所計算的約 3.4 之 α -多樣性指數。

【請求項24】

如請求項 21 或請求項 22 之方法，其中基線 α -多樣性之該參考量為藉由香農-韋弗法所計算的約 0 至 5 範圍內之 α -多樣性指數。

【請求項25】

如請求項 16 至 24 中任一項之方法，其中該樣品為血液、血清、血漿或尿液樣品。

【請求項26】

如請求項 16 至 24 中任一項之方法，其中該樣品為血清樣品。

【請求項27】

如請求項 3 至 26 中任一項之方法，其包含在治療期的第 1 天向該患者投予 476 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項28】

如前述請求項中任一項之方法，其包含每 4 週投予該 ST2 拮抗劑。

【請求項29】

如前述請求項中任一項之方法，其包含每 2 週投予該 ST2 拮抗劑。

【請求項30】

如前述請求項中任一項之方法，其包含每 4 週投予 476 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項31】

如前述請求項中任一項之方法，其包含每 2 週投予 476 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項32】

如請求項 3 至 26、28 或 29 中任一項之方法，其包含投予 490 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項33】

如請求項 3 至 26、28 或 29 中任一項之方法，其包含每 4 週投予 490 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項34】

如請求項 3 至 26、28 或 29 中任一項之方法，其包含每 2 週投予 490 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項35】

如前述請求項中任一項之方法，其包含皮下投予該 ST2 拮抗劑。

【請求項36】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者在治療前之 12 個月內已有兩次或更多次中度至重度惡化。

【請求項37】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者具有 ≥ 2 之 mMRC 呼吸困難評分。

【請求項38】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者具有支氣管擴張劑後 FEV1 $\geq 20\%$ 且 $< 80\%$ 之預測正常值。

【請求項39】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者具有 < 0.7 之支氣管擴張劑後 FEV1/FVC。

【請求項40】

如前述請求項中任一項之方法，相較於照護標準 (SOC)，其在臨床結果方面達到更大改善。

【請求項41】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，相較於 SOC，其減少藉由年化惡化率降低 (AERR) 所測量的中度至重度惡化之次數。

【請求項42】

如前述請求項中任一項之方法，相較於 SOC，其使藉由 AERR 所測量的中度至重度惡化之該次數減少至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40% 或至少約 45%。

【請求項43】

如前述請求項中任一項之方法，相較於 SOC，其增加距第一次中度或重度 COPD 惡化的時間。

【請求項44】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，相較於 SOC，其在健康相關生活品質 (HRQoL) 方面改善從基線的絕對變化，該絕對變化係經由針對 COPD 患者之聖喬治呼吸問卷 (SGRQ-C) 總評分所評估。

【請求項45】

如前述請求項中任一項之方法，其改善具 HRQoL 之改善的患者之比例，該改善定義為在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週在 SGRQ-C 總評分方面從基線下降 ≥ 4 分。

【請求項46】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在支氣管擴張劑後一秒用力呼氣量 (FEV1) (升) 方面改善從基線的絕對變化。

【請求項47】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在評估 COPD 呼吸症狀 (Evaluating Respiratory Symptoms in COPD, ERS:COPD) 總評分方面改善從基線的絕對變化。

【請求項48】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其改善重度 COPD 惡化之年化率。

【請求項49】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在五次重複坐站測試 (5STS) 時間(秒) 方面改善從基線的絕對變化。

【請求項50】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使慢性肺病惡化工具及評估 COPD 呼吸症狀 (EXACT) 所定義之惡化事件的年化率從基線改善。

【請求項51】

如前述請求項中任一項之方法，其改善 EXACT 惡化事件。

【請求項52】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使至少一種非 E-RS COPD 域從基線改善。

【請求項53】

如請求項 52 之方法，其中該非 E-RS COPD 域為疲倦/虛弱、睡眠障礙或恐懼/憂慮。

【請求項54】

如前述請求項中任一項之方法，其改善具 HRQoL 改善的患者之比例，該改善定義為在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週在 SGRQ-C 總評分方面從基線下降 ≥ 4 分。

【請求項55】

如前述請求項中任一項之方法，其改善具症狀改善的患者之比例，該改善定義為在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週

或 52 週在 E-RS:COPD 總評分方面從基線下降 ≥ 2 分。

【請求項56】

如前述請求項中任一項之方法，其造成該患者之症狀改善，該改善定義為在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週在 E-RS:COPD 總評分方面從基線下降 ≥ 2 分。

【請求項57】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使 E-RS:COPD 咳嗽及痰域從基線改善。

【請求項58】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使 E-RS:COPD 呼吸困難域從基線改善。

【請求項59】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使 E-RS:COPD 胸部症狀域從基線改善。

【請求項60】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在支氣管擴張劑後 FEV1 (升) 方面改善從基線的絕對變化。

【請求項61】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其改善中度 COPD 惡化之年化率。

【請求項62】

如前述請求項中任一項之方法，其改善重度 COPD 惡化之住院持續時間。

【請求項63】

如前述請求項中任一項之方法，其降低重度 COPD 惡化之健康照護利用率。

【請求項64】

如前述請求項中任一項之方法，其改善需在 30 天內再次入院之重度 COPD 惡化的比例。

【請求項65】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在餘氣量/用力肺活量比方面改善從基線的絕對變化。

【請求項66】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在每日步數方面改善從基線的絕對變化。

【請求項67】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其中度及劇烈的體能活動時間方面改善從基線的絕對變化。

【請求項68】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在 COPD 評估測試 (CAT) 評分方面

改善從基線的絕對變化。

【請求項69】

如前述請求項中任一項之方法，其在盲治療期改善中度及重度 COPD 惡化之年化率。

【請求項70】

如前述請求項中任一項之方法，相較於 SOC，其改善藉由患者報告結果 (PRO) 所測量的健康相關生活品質。

【請求項71】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使通過 SGRQ-C 評估的 PRO 從基線改善至少約 1 分、至少約 2 分、至少約 3 分或至少約 4 分。

【請求項72】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使 FEV1 從基線改善至少 5%。

【請求項73】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其使 ERS:COPD 總評分從基線改善，下降至少約 2 分。

【請求項74】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在救援吸入器使用方面改善從基線的絕對變化。

【請求項75】

如前述請求項中任一項之方法，在從治療開始起的 4 週、12 週、24

週、36 週、48 週、50 週或 52 週，其在夜間總睡眠時間方面改善從基線的絕對變化。

【請求項76】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑係與 SOC 組合投予該患者。

【請求項77】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑係與吸入皮質類固醇 (ICS) 組合投予該患者。

【請求項78】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑係與 $ICS \geq 500$ mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量組合投予該患者。

【請求項79】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑係與 ICS 加長效 β 促效劑 (LABA) 組合投予該患者。

【請求項80】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑係與 $ICS \geq 500$ mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加 LABA 組合投予該患者。

【請求項81】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑係與長效毒蕈鹼拮抗劑 (LAMA) 加 LABA 組合投予該患者。

【請求項82】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑係與 ICS 加 LAMA 加 LABA 組合投予該患者。

【請求項83】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑係與 $ICS \geq 500$ mcg/天之丙酸氟替皮質醇等效劑量加 LAMA 加 LABA 組合投予該患者。

【請求項84】

如前述請求項中任一項之方法，相較於照護標準，其與可接受之安全結果相關。

【請求項85】

如請求項 84 之方法，其中該安全結果係選自以下中之任一者或多者：不良事件之發生率及嚴重程度，其中嚴重程度根據關於成人及兒童不良事件嚴重程度分級之 AIDS 分類量表第 2.1 版 (Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1, DAIDS 量表 v2.1) 毒性量表所確定；在目標生命徵象方面從基線的變化；及/或在目標臨床實驗室測試結果及 ECG 方面從基線的變化。

【請求項86】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者為先前吸菸者。

【請求項87】

如請求項 1 至 85 中任一項之方法，其中該患者為當前吸菸者。

【請求項88】

如前述請求項中任一項之方法，其中該患者具有 < 300 個嗜酸性球/ μ L 之基線血液嗜酸性球計數。

【請求項89】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑為 ST2 生物活性抑制劑。

【請求項90】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑與人類 ST2 或人

類 IL-33 結合。

【請求項91】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑為抗 ST2 抗體。

【請求項92】

如前述請求項中任一項之方法，其中該 ST2 拮抗劑為艾特利單抗 (astegolimab)。

【請求項93】

如請求項 92 之方法，其中該抗 ST2 抗體為人類抗體。

【請求項94】

如請求項 92 或請求項 93 之方法，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；

b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 39 之胺基

酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；

c) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；或

d) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列。

【請求項95】

如請求項 92 或請求項 93 之方法，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；L-CDR2，

其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列；

c) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；或

d) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列。

【請求項96】

如請求項 92 或請求項 93 之方法，其中該抗 ST2 抗體包含：(a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列；H-

CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；或 (b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列。

【請求項97】

如請求項 92 至 96 中任一項之方法，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；

b) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；或

c) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列。

【請求項98】

如請求項 92 至 97 中任一項之方法，其中該抗 ST2 抗體包含：

- a) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；
- b) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；或
- c) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列。

【請求項99】

如請求項 92 至 97 中任一項之方法，其中該抗 ST2 抗體包含：重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【請求項100】

如請求項 92 至 99 中任一項之方法，其中該抗 ST2 抗體包含：

- a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；
- b) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；或
- c) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序

列。

【請求項101】

如請求項 92 至 100 中任一項之方法，其中該抗 ST2 抗體包含：

- a) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；
- b) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；或
- c) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列。

【請求項102】

如請求項 92 至 101 中任一項之方法，其中該抗 ST2 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

【請求項103】

一種套組，其包含 ST2 拮抗劑及根據如請求項 1 至 102 中任一項之方法向患者投予該 ST2 拮抗劑之說明書。

【請求項104】

一種 ST2 拮抗劑，其在治療患者之慢性阻塞性肺病 (COPD) 之方法中使用，該方法包含在治療期的第 1 天向該患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

【請求項105】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含在治療期的第 1 天向該患者投予 476 mg 之 ST2 拮抗劑。

【請求項106】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於照護標準 (SOC) 達到至少 10%、至少 20%、至少 21%、至少 22%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40% 或至少 45% 年化惡化率降低的臨床改善。

【請求項107】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於照護標準 (SOC) 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 < 300 個嗜酸性球/ μL 之基線血液嗜酸性球計數。

【請求項108】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 ≤ 170 個嗜酸性球/ μL 之基線血液嗜酸性球計數。

【請求項109】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有藉由一秒用力呼氣量 (FEV1) 及/或用力肺活量 (FVC) 所測量的 < 0.7 之支氣管擴張劑後 (BD 後) 肺活量測量值。

【請求項110】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之

頻率的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在惡化次數方面達到更大的臨床改善，該患者具有 ≥ 2 之修改的英國醫學研究委員會 (mMRC) 呼吸困難量表評分及 ≥ 10 之 COPD 評估測試評分 (CAT)。

【請求項111】

一種 ST2 拮抗劑，其在治療或預防 COPD 之方法中使用，該方法包含向患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 達到藉由患者報告結果 (PRO) 所測量的更大的臨床改善，其中在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週，在 COPD 患者的聖喬治呼吸問卷 (SGRQ-C) 中該 PRO 從基線改善至少約 1 分、至少約 2 分、至少約 3 分或至少約 4 分。

【請求項112】

一種 ST2 拮抗劑，其在維持及/或改善患有 COPD 之患者的肺功能的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在肺功能方面達到更大的臨床改善，其中臨床改善係藉由相較於基線至少 0.04L、0.05L、0.06L、0.07L、0.08L 或 0.09 L 之平均差異來證明，該平均差異係在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週藉由 BD 後 FEV1 所測量。

【請求項113】

一種 ST2 拮抗劑，其在改善患有 COPD 之患者的基線血液嗜酸性球計數的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以在投予 ST2 拮抗劑之第一劑量後約 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週之後，使平均血液嗜酸性球計數相較於基線降低至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40 %、至少約 45%。

【請求項114】

一種 ST2 拮抗劑，其在改善患有 COPD 之患者的基線血液嗜酸性球計數的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以在投予 ST2 拮抗劑之第一劑量後約 4 週之後，使平均血液嗜酸性球計數相較於基線降低至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40 %、至少約 45%。

【請求項115】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC，在從治療開始起的 50 週及/或 52 週，如藉由年化惡化率所測量的，在中度至重度惡化次數方面達到至少約 25%，例如至少約 30%、至少約 35%、至少約 40% 或至少約 45% 之減少。

【請求項116】

一種 ST2 拮抗劑，其在維持及/或改善患有 COPD 之患者的肺功能的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，以相較於 SOC 在肺功能方面達到大的臨床改善，其中臨床改善係藉由相較於基線至少約 5% 之平均差異來證明，該平均差異係在從治療開始起的 4 週、12 週、24 週、36 週或 48 週藉由 BD 後 FEV1 所測量。

【請求項117】

一種 ST2 拮抗劑，其在治療患者之慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中 sST2 之量選擇該患者進行治療，sST2 之該量係經確定處於或高於 sST2 之參考量。

【請求項118】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之

頻率的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中 sST2 之量選擇該患者進行治療，sST2 之該量係經確定處於或高於 sST2 之參考量。

【請求項119】

一種 ST2 拮抗劑，其在治療患者之 COPD 的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於該患者之基因型選擇該患者進行治療，該基因型經確定在多型性 rs10206753 處包含 TT 等位基因或 CT 等位基因。

【請求項120】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於該患者之基因型選擇該患者進行治療，該基因型經確定在多型性 rs10206753 處包含 TT 等位基因或 CT 等位基因。

【請求項121】

一種 ST2 拮抗劑，其在治療患者之 COPD 的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於一種或多種生物標記物之量選擇該患者進行治療，該生物標記物係選自源自該患者之樣品中之嗜酸性球、IL-33 途徑標記物、發炎性蛋白（例如，纖維蛋白原、C 反應蛋白）及 COPD 相關基因（例如 *IL1RL1*、*IL33*）之單核苷酸多型性 (SNP)。

【請求項122】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於一種或多種生物標記物之量選擇該患者進行治療，該生物標記物係選自源自該患者之樣品中之嗜酸性球、IL-33 途徑標記物、發炎性蛋白（例如，

纖維蛋白原、C 反應蛋白) 及 COPD 相關基因 (例如 *IL1RL1*、*IL33*) 之單核苷酸多型性 (SNP)。

【請求項123】

一種 ST2 拮抗劑，其在治療患者之 COPD 的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中基線 α -多樣性之量選擇該患者進行治療，基線 α -多樣性之該量係經確定低於 α -多樣性指數之參考量。

【請求項124】

一種 ST2 拮抗劑，其在降低患有 COPD 之患者的中度至重度惡化之頻率的方法中使用，該方法包含向該患者投予有效量之 ST2 拮抗劑，其中基於源自該患者之樣品中基線 α -多樣性之量選擇該患者進行治療，基線 α -多樣性之該量係經確定低於 α -多樣性之參考量。

【請求項125】

如請求項 106 至 124 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含在治療期的第 1 天向該患者投予 476 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項126】

如請求項 104 至 125 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 4 週投予該 ST2 拮抗劑。

【請求項127】

如請求項 104 至 125 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 2 週投予該 ST2 拮抗劑。

【請求項128】

如請求項 104 至 125 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 4 週投予 476 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項129】

如請求項 104 至 125 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 2 週投予 476 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項130】

如請求項 106 至 124 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含投予 490 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項131】

如請求項 106 至 124 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 4 週投予 490 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項132】

如請求項 106 至 124 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該使用包含每 2 週投予 490 mg 之該 ST2 拮抗劑。

【請求項133】

如請求項 104 至 132 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該 ST2 拮抗劑為 ST2 生物活性抑制劑。

【請求項134】

如請求項 102 至 133 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該 ST2 拮抗劑與人類 ST2 或與人類 IL-33 結合。

【請求項135】

如請求項 102 至 134 中任一項之 ST2 拮抗劑，其中該 ST2 拮抗劑為抗 ST2 抗體。

【請求項136】

如請求項 135 之 ST2 拮抗劑，其中該抗 ST2 抗體為人類抗體。

【請求項137】

如請求項 135 或請求項 136 之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；

b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；

c) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基

酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；或

d) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；H-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；L-CDR2，其包含與 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列至少 90% 相同之胺基酸序列。

【請求項138】

如請求項 135 或請求項 136 之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序

列；

c) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；或

d) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列。

【請求項139】

如請求項 135 或請求項 136 之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：(a) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；或 (b) 重鏈互補決定區 (H-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；H-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；H-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 (L-CDR) 1，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列；L-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；

及 L-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列。

【請求項140】

如請求項 135 至 139 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；

b) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；或

c) 重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列。

【請求項141】

如請求項 135 至 140 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；

b) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；或

c) 重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列；及輕鏈可

變區，其包含 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列。

【請求項142】

如請求項 135 至 141 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【請求項143】

如請求項 135 至 142 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；

b) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；或

c) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列至少 90%、至少 95% 或至少 98% 相同之胺基酸序列。

【請求項144】

如請求項 135 至 143 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：

a) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序

列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；

b) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；或

c) 重鏈，其包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列。

【請求項145】

如請求項 135 至 144 中任一項之抗 ST2 抗體，其中該抗 ST2 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

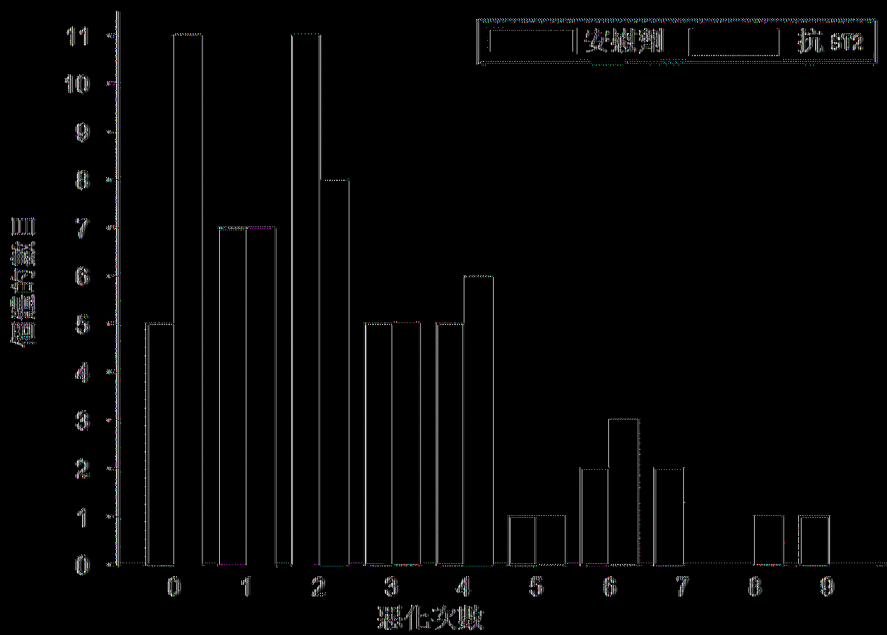


圖 1

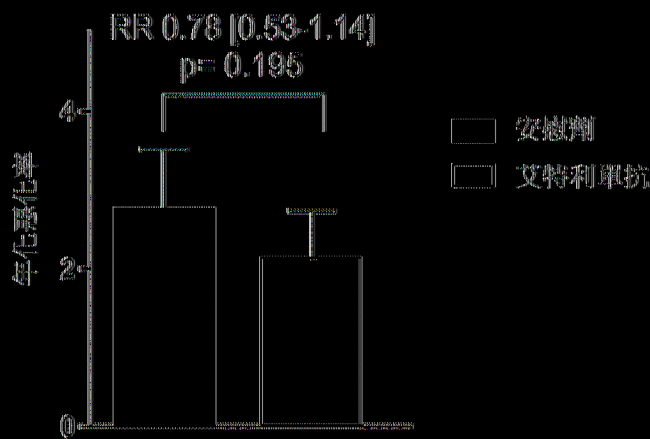


圖 2

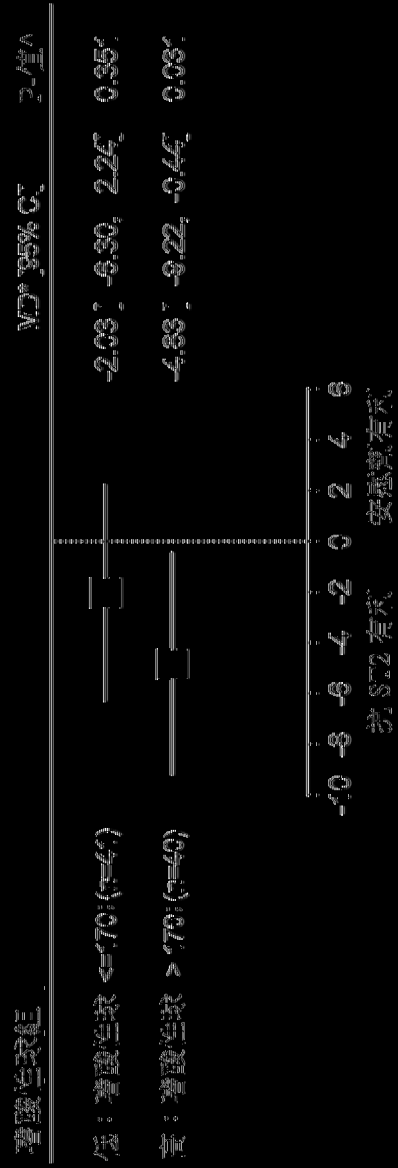


圖 5A

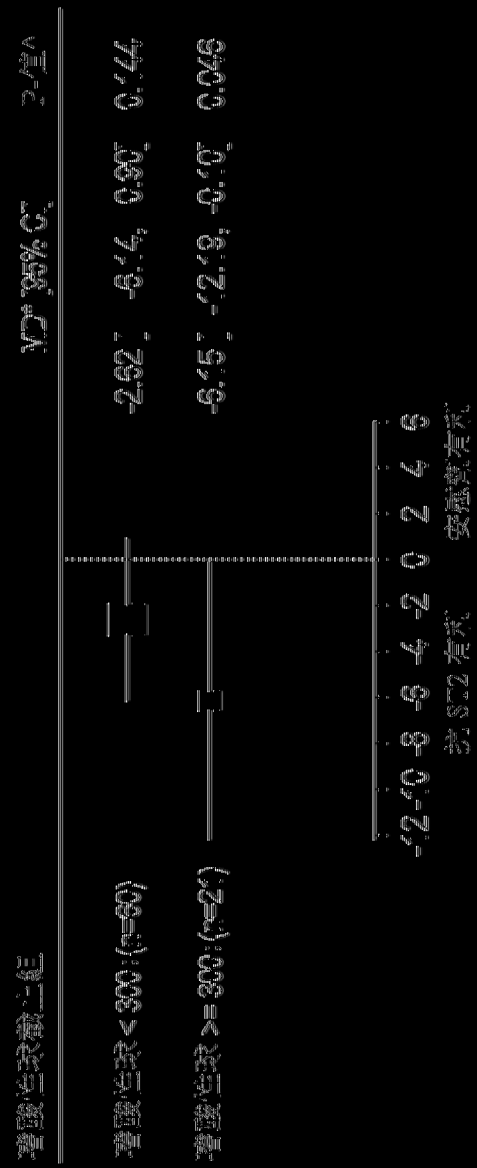


圖 5B

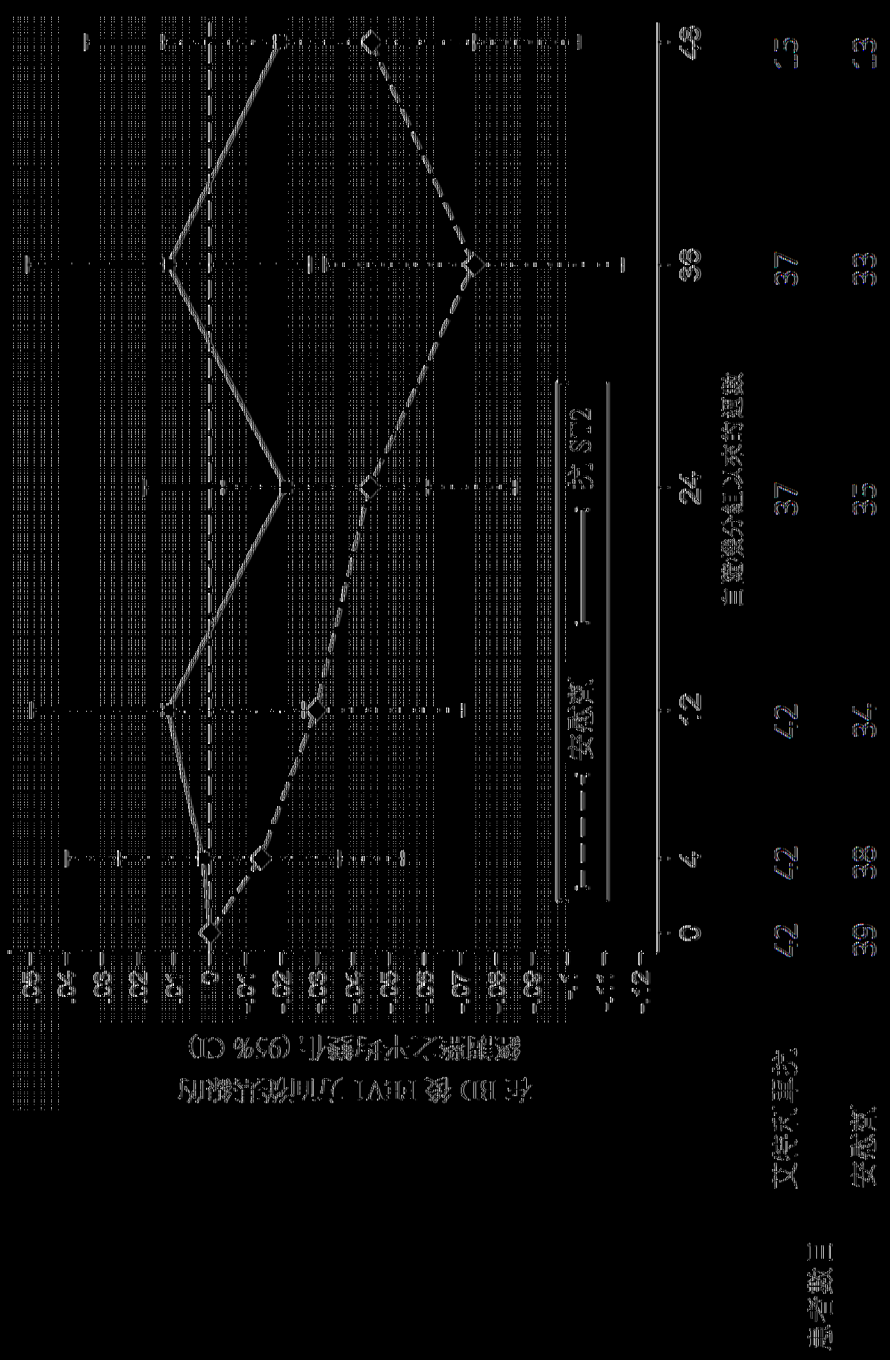
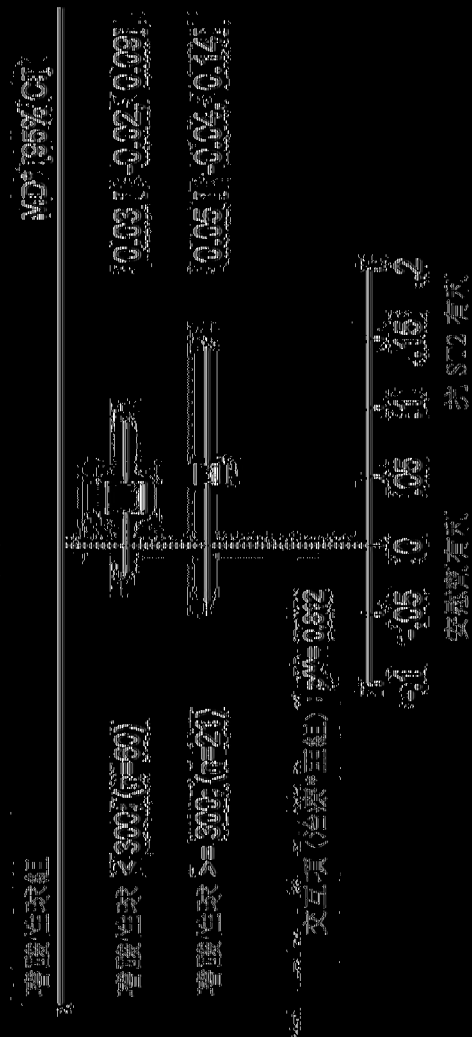
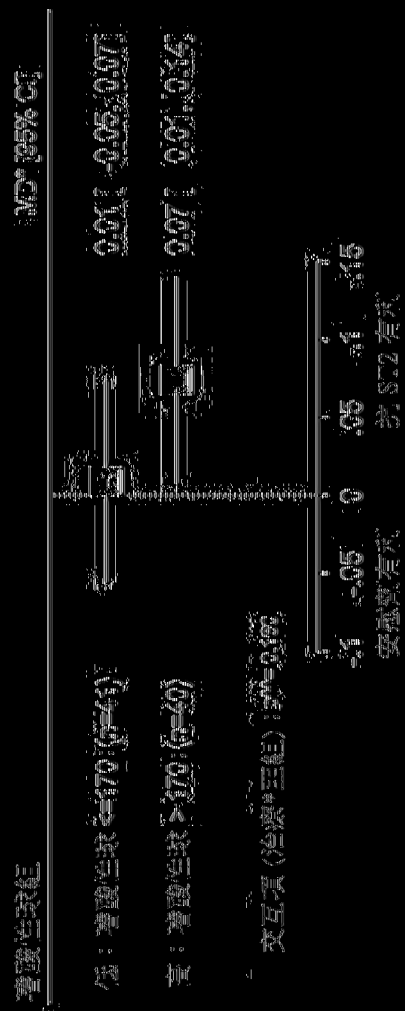


圖 6



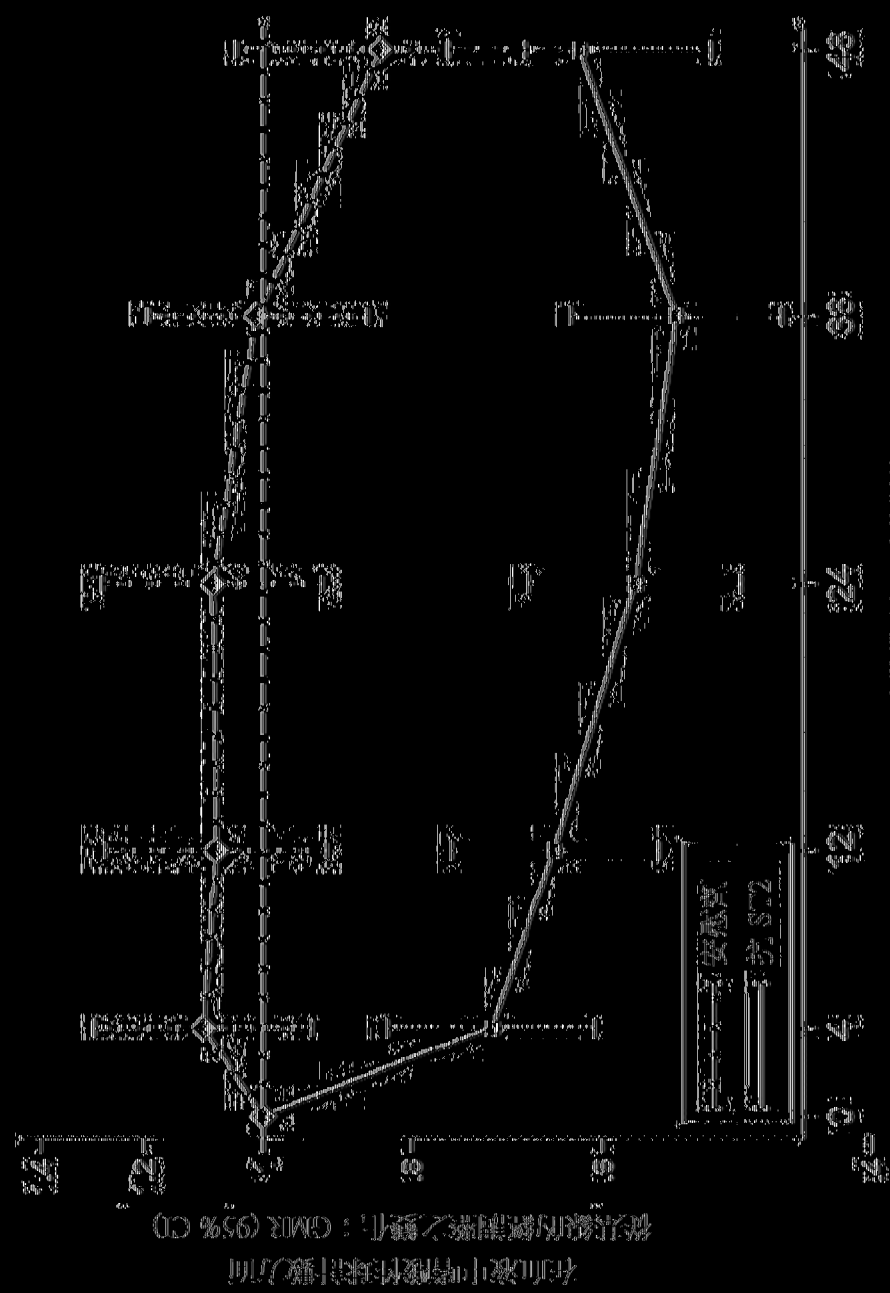
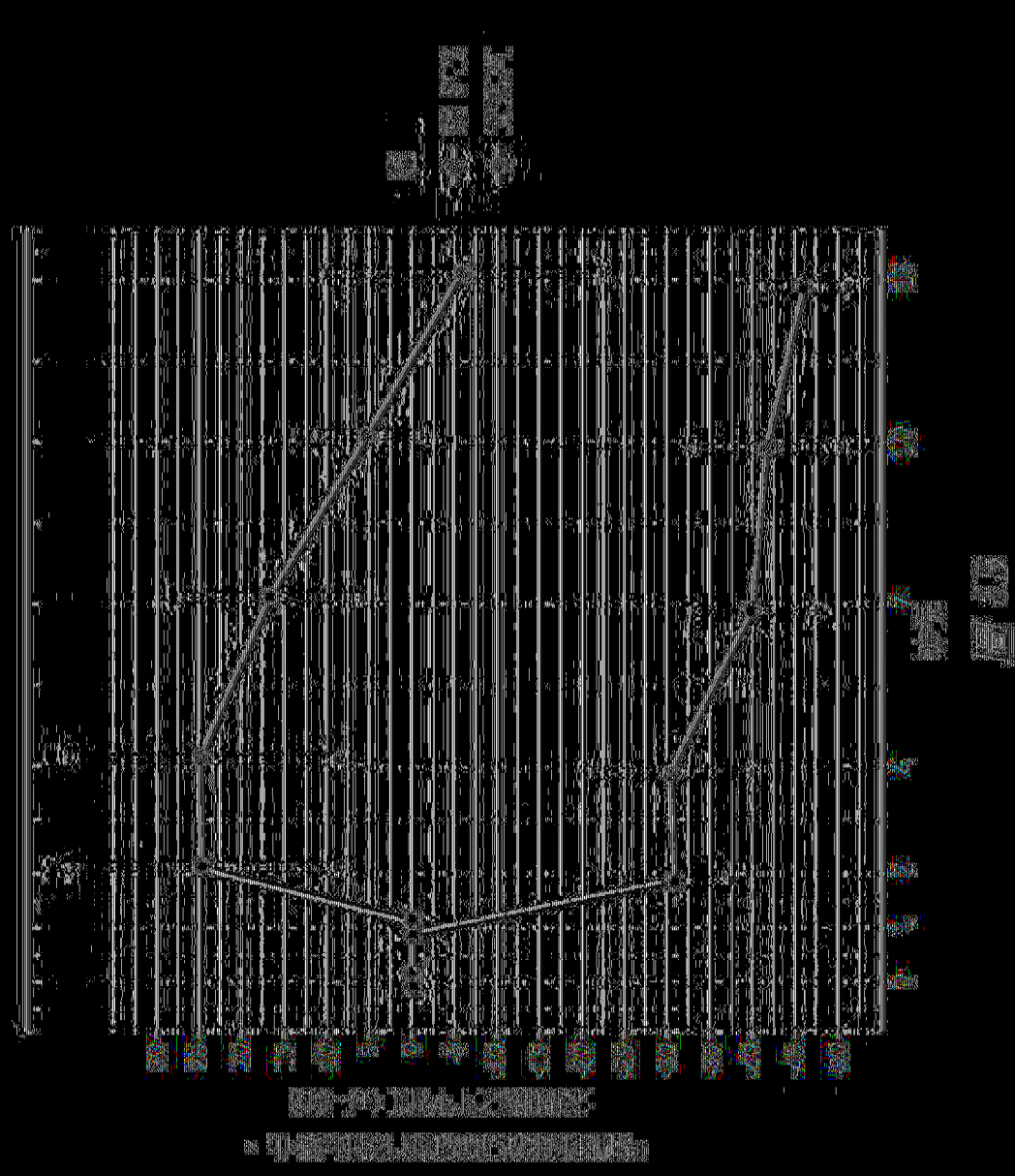
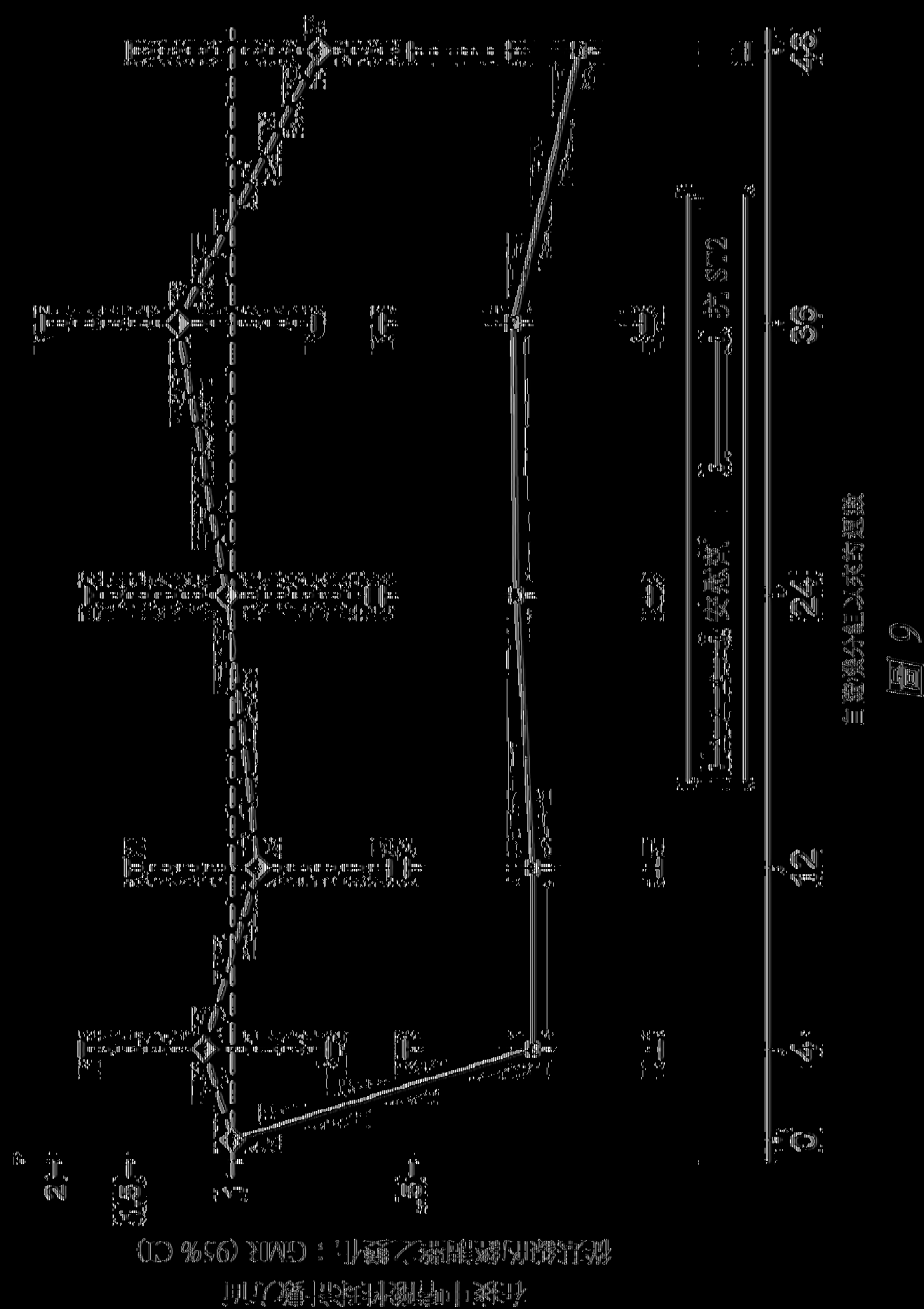
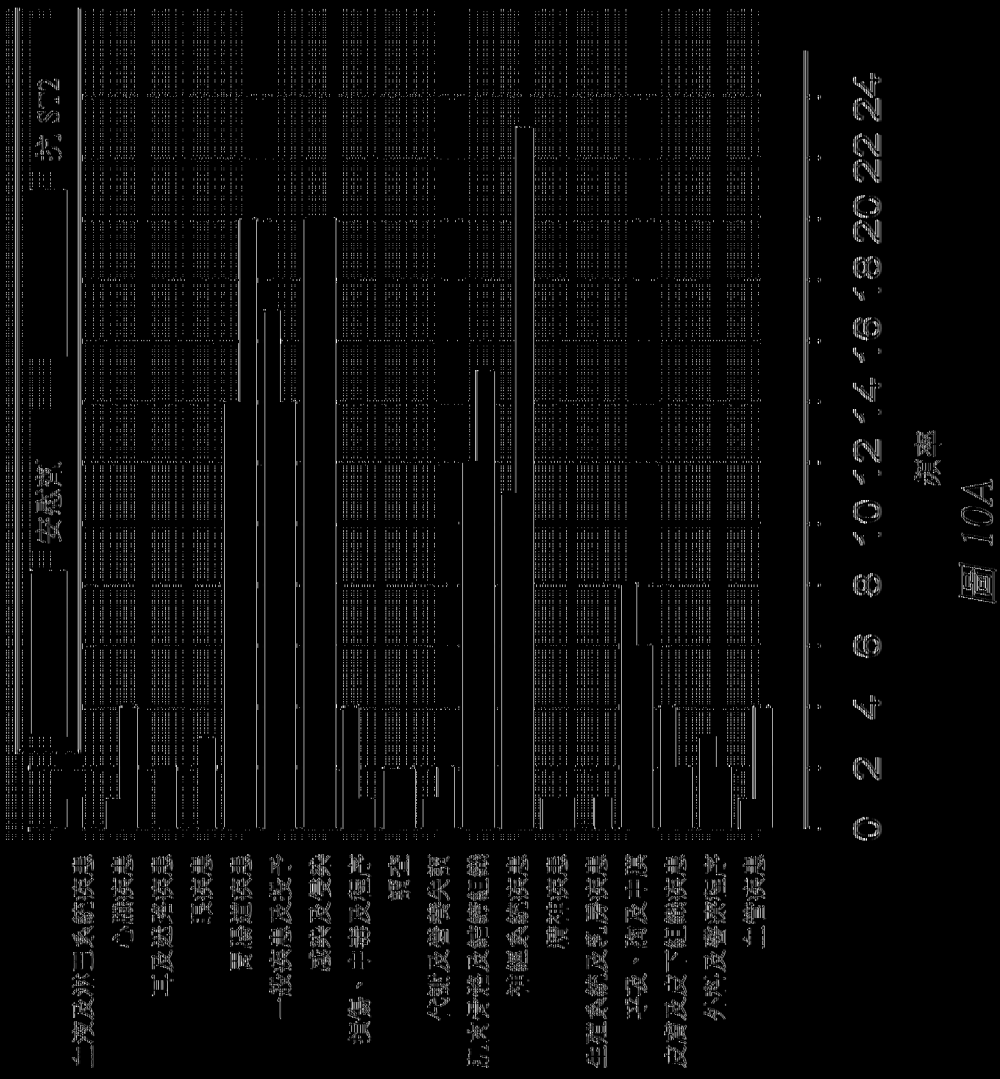
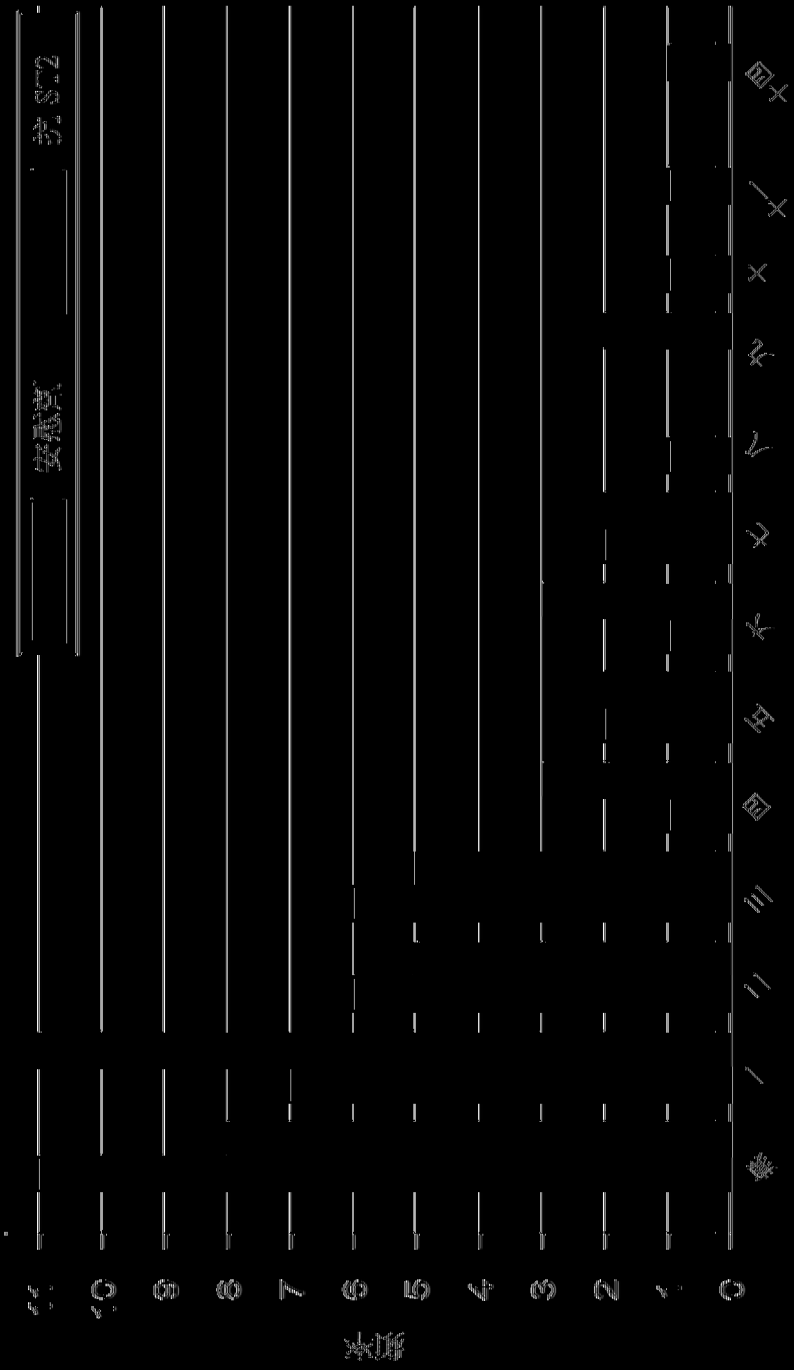


圖 8A









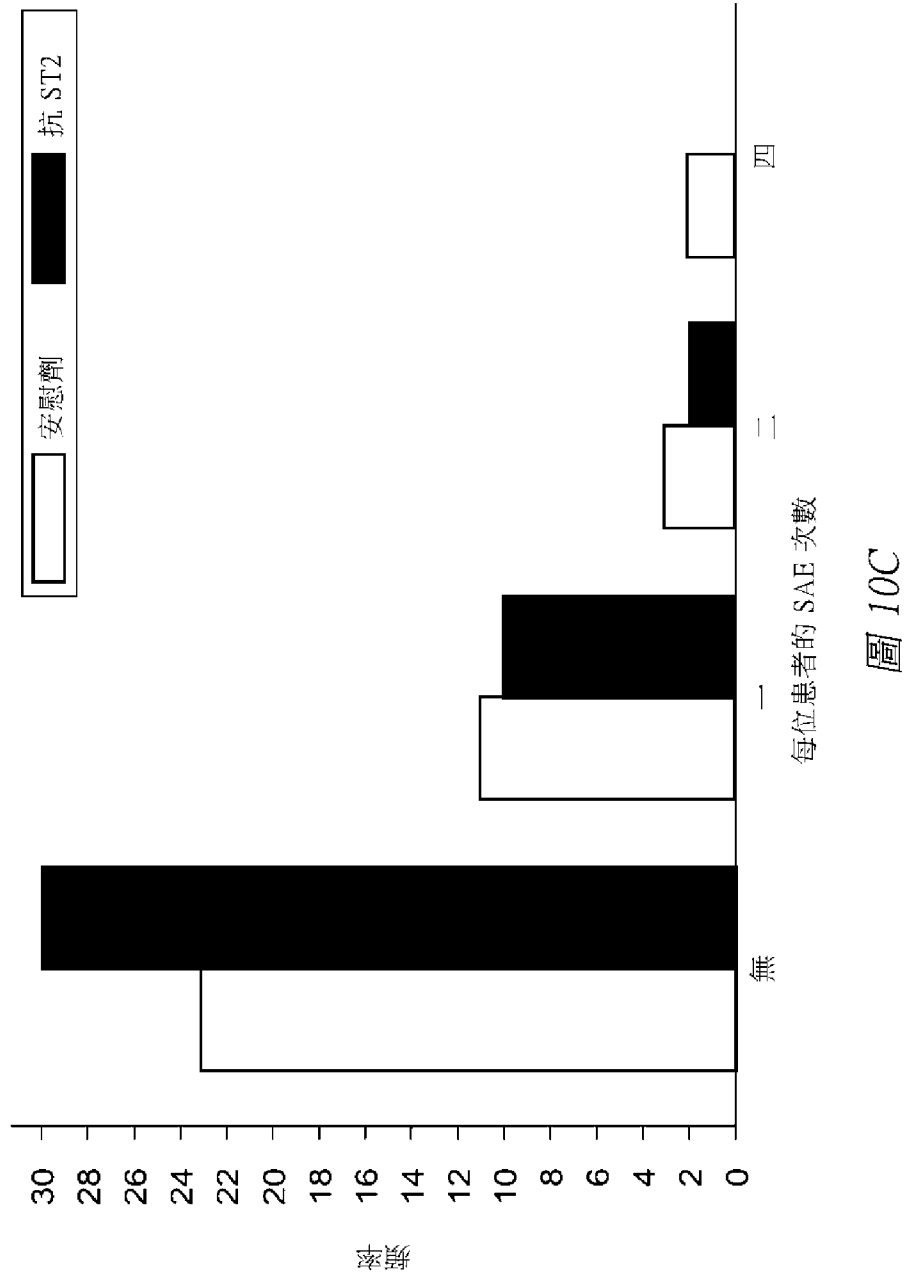


圖 10C

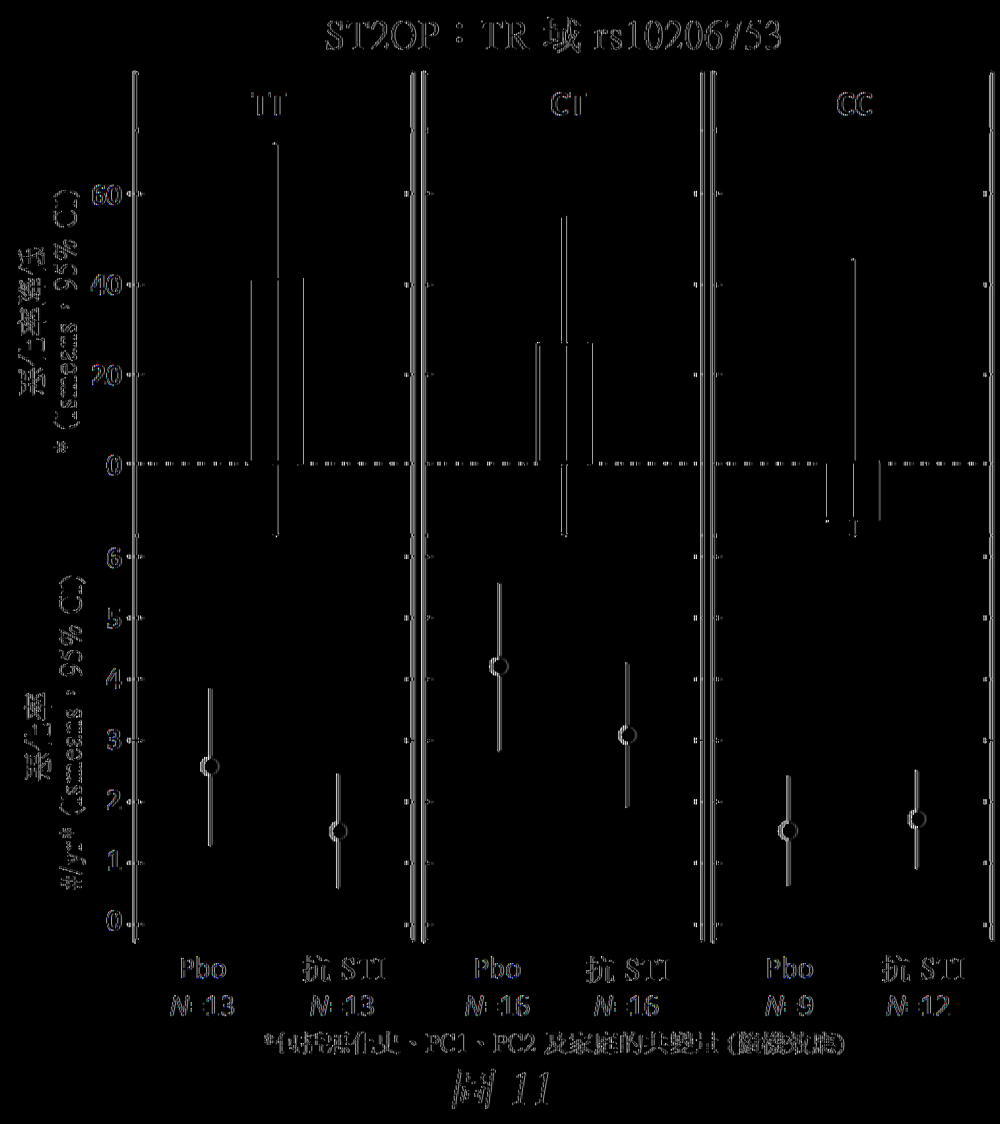


表 16 臺灣 A-多量性 ST322 分析

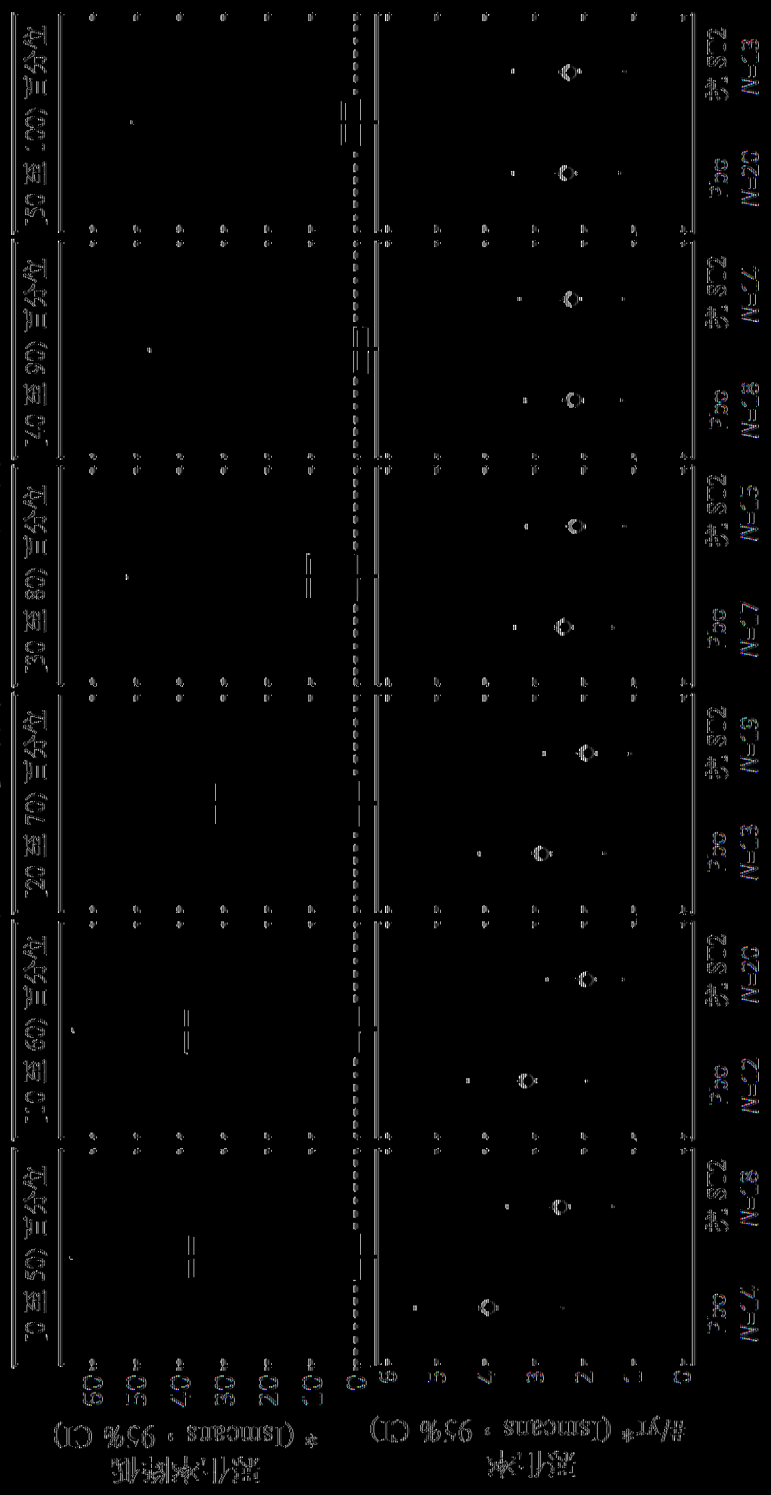


圖 16