



(21)申請案號：104104194

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07K16/18 (2006.01)
C12N15/63 (2006.01)

C12N5/12 (2006.01)

(30)優先權：2014/02/07 美國

61/936,967

(71)申請人：麥迪紐有限責任公司 (美國) MEDIMMUNE, LLC (US)

美國

(72)發明人：裘德瑞 帕莎 S CHOWDHURY, PARTHA S. (IN)；瓦爾奇 里娜 VARKEY, REENA (US)；梁 美納 LIANG, MEINA (US)；李 延偉 LEE, YEN-WAH (US)；史崔齊爾 凱蒂 STREICHER, KATIE (US)；藍納德 庫斯圖柏 RANADE, KOUSTUBH (US)；葛蘭特 伊森 GRANT, ETHAN (US)；葛林里斯 立提雅 GREENLEES, LYDIA (US)；姚 一鴻 YAO, YIHONG (US)；帕克 梅里莎 PARKER, MELISSA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：15 共 201 頁

(54)名稱

偵測人類 P E R I O S T I N 之新穎分析法

NOVEL ASSAY TO DETECT HUMAN PERIOSTIN

(57)摘要

本發明提供一種用於偵測及量測自患有或懷疑患有 IL-13 介導之疾病或病症的人類患者獲得之樣品中之 periostin 含量的穩定、靈敏及特異性分析法。本發明另外提供至少識別人類 periostin 之同功型 1、2、3、4、7 及 8 的新穎抗 periostin 單株抗體以及包含此等抗體中之一或多者的分析套組。

This disclosure provides a robust, sensitive, and specific assay for the detection and measurement of periostin levels in samples obtained from human patients having, or suspected of having an IL-13-mediated disease or disorder. The disclosure further provides novel anti-periostin monoclonal antibodies that recognize at least isoforms 1, 2, 3, 4, 7, and 8 of human periostin, and assay kits comprising one or more of these antibodies.

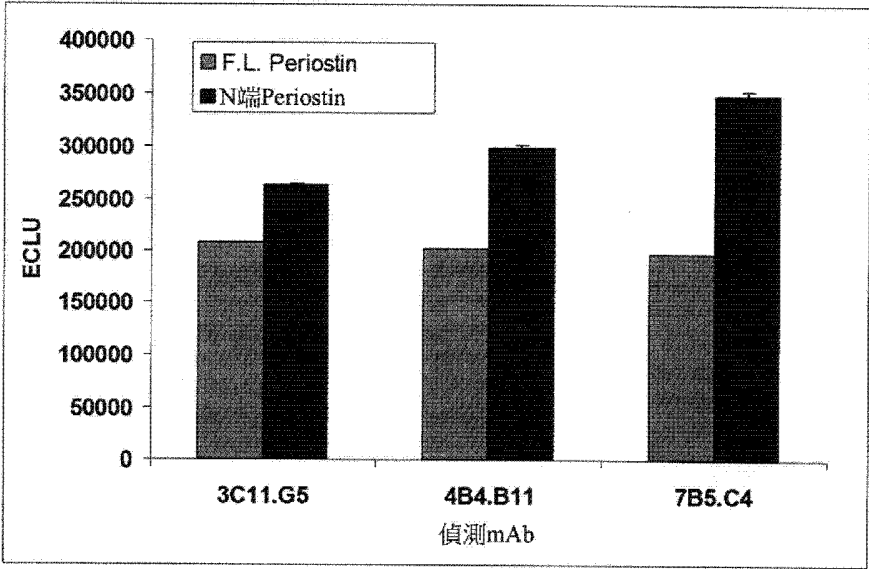


圖2A

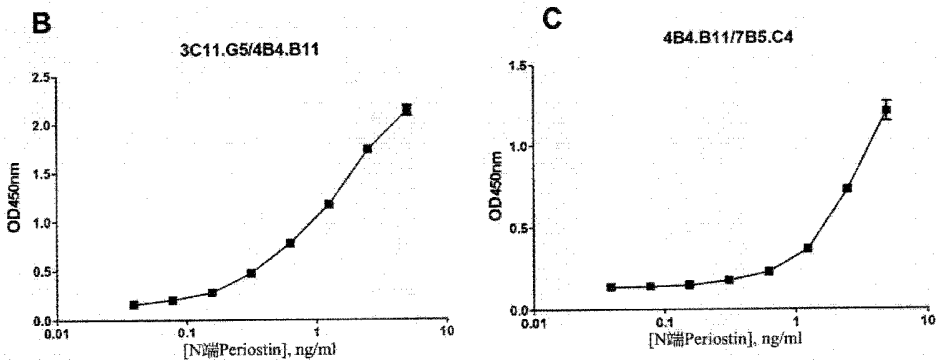


圖2B及圖2C

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

偵測人類PERIOSTIN之新穎分析法

NOVEL ASSAY TO DETECT HUMAN PERIOSTIN

相關申請案之交叉引用

本專利申請案主張2014年2月7日提交之美國臨時專利申請案第61/936,967號之優先權，其內容以引用的方式併入本文中。

電子方式提交之序列表之參考

與本申請案一起遞交的用電子方式提交之ASCII文本文件序列表(名稱SequenceListing-Text；大小：73,429位元組；及創建日期：2015年2月2日)之內容以全文引用之方式併入本文中。

【先前技術】

介白素(IL)-13為114個胺基酸的細胞激素，其具有約12 kDa的未經修飾之分子量(McKenzie, A. N.等人, J Immunol, 1993. 150:5436-44；Minty, A.等人, Nature, 1993. 362:248-50)。已顯示IL-13含量與哮喘及過敏性發炎齧齒動物模型中之疾病嚴重程度相關(參看美國專利申請公開案第2012-0052060號，其在2012年3月1日公開且以全文引用之方式併入本文中)。

支氣管哮喘為一種常見持續性發炎性疾病，其肺部特徵為氣管過度反應、黏液過度產生、纖維化及血清IgE含量升高。氣管過度反應(AHR)為呼吸道因諸如冷空氣之非特異性刺激誇大收縮。AHR及黏液過度產生皆認為造成可變氣管堵塞，此導致作為哮喘發作(惡化)之特徵的呼吸短促且造成與此疾病有關之死亡。

目前英國胸科協會(BTS)及全球哮喘防治創議(GINA)準則表明治

療哮喘之逐步方法(Society, B. T., Thorax, 2003. 58 增刊1:1-94; GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2002, National Institute of Health)。輕度至中度哮喘一般可藉由使用吸入之皮質類固醇與 β -促效劑或白三烯抑制劑之組合來控制。然而，由於記載之皮質類固醇副作用，患者傾向於不遵守治療方案，此降低治療效用(Milgrom, H.等人, Ann Allergy Asthma Immunol, 2002. 88:429-31；Fish, L.及C. L. Lung, Ann Allergy Asthma Immunol, 2001. 86:24-30；Bender, B. G. J Allergy Clin Immunol, 2002. 109:S554-9)。

慢性阻塞性肺病(COPD)包括患有不同程度慢性支氣管炎、小氣管疾病及肺氣腫之患者群體且特徵為對當前基於哮喘之療法反應不佳的進行性不可逆肺功能衰退。Zheng 等人(J Clin Invest, 2000. 106:1081-93)已論證小鼠肺中IL-13之過度表現引起肺氣腫、升高之黏液產量及發炎，反映人類COPD之態樣。病徵因此為IL-13在COPD發病機制，尤其具有哮喘樣特徵之患者中起重要作用。

IL-13亦可在發炎性腸病之發病機制中起作用，且與諸如特發性肺纖維化(IPF)之纖維化病狀有關。參看例如Jovani, M.等人, Curr Drug Targets. 2013.12:1444-52；及Rafii, R.等人, J Thorac Dis. 2013. 1:48-73

Periostin (亦稱為成骨細胞特異性因子2)為屬於成束蛋白家族之基質細胞蛋白(Masuoka, M.等人, J Clin Invest 2012. 122:2590-2600)。Periostin為肺纖維母細胞中IL-4或IL-13之高度誘導型產物，且涉及於支氣管哮喘之纖維化及其他形式之過敏性發炎(Id.)中。儘管已知periostin含量升高與某些IL-13介導之疾病或病症相關，但仍需要判斷懷疑或已知患有IL-13介導之疾病或病症的患者中periostin含量之變化的特異性及靈敏分析法。

【發明內容】

本發明提供用於藉由量測個體或患者體內之periostin含量來治療及診斷IL-13介導之疾病或病症的方法及組合物。本文提供之方法可包括採用一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法，其中抗體或其片段識別人類periostin之同功型1、2、3及4。本文提供之組合物可包括識別人類periostin之同功型1、2、3及4之抗體或其片段。

在一個態樣中，本發明提供一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含若取自患者之樣品中periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。在某些態樣中，患者可藉由升高之periostin含量鑑別為治療候選。根據此等態樣，患者之periostin含量可在採用一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段的免疫分析法中量測，其中抗體或其片段識別人類periostin之同功型1、2、3及4。在某些態樣中，藉由例如保健提供者取自患者之樣品可提交給例如臨床實驗室，該實驗室進行免疫分析量測樣品中之periostin含量。

本發明另外提供治療患有或懷疑患有IL-13介導之疾病或病症的患者之方法，其中該方法包括提交取自患者之第一樣品(例如體液或組織)用於量測樣品中之第一periostin含量。如上文，患者之periostin含量可在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。該方法進一步包括若第一樣品中患者(例如鑑別治療IL-13介導之疾病或病症的患者)之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。此方法可另外包含提交取自患者之第二樣品用於量測樣品中之第二periostin含量。如上文，患者之第二periostin含量可在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法

中量測。該方法另外包括若第二樣品中患者之periostin含量高於第一樣品中之periostin含量，則提高或維持向患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率，或若第二樣品中之患者(例如鑑別治療IL-13介導之疾病或病症的患者)之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率。

在另一態樣中，本發明提供一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其中該方法包含量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量。此外，第一樣品中患者之periostin含量可在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。該方法另外包括判斷第一樣品中患者之periostin含量是否高於預定臨限含量，或是否相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，建議保健提供者向患者投與IL-13拮抗劑。此方法可另外包含量測獲自患者之第二樣品中之periostin含量，其中此外第二樣品中患者之periostin含量可在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4之抗periostin抗體或其抗原結合片段的免疫分析法中量測。該方法另外包括判斷第二樣品中患者之periostin含量與第一樣品中量測之periostin含量相比是高、大致相同還是低；且若第二樣品中患者之periostin含量高於第一樣品中之periostin含量，則進一步建議保健提供者提高或維持向患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率，或若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率。

本發明另外提供一種監測IL-13拮抗劑治療方案在患有IL-13介導之疾病或病症的患者中之治療功效，其中該方法包括量測或指示臨床實驗室量測獲自患有或懷疑患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量。如上文，患者之periostin含量在採用一或

多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。該方法另外包括若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與或建議保健提供者向患者投與IL-13拮抗劑。該方法可另外包括例如在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測獲自患者之第二樣品中之periostin含量，且判斷或獲得結果指示第二樣品中患者之periostin含量相比於第一樣品中量測之periostin含量高、大致相同還是低。根據此方法，若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則IL-13拮抗劑治療方案可視為有效。

在上文提供之任何方法中，患有或懷疑患有IL-13介導之疾病或病症的患者可診斷為患有肺病(例如哮喘、特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)中之一或多者)、過敏性鼻炎、慢性鼻竇炎，或發炎性腸疾病或病症，例如潰瘍性結腸炎(UC)。可藉由包括測試IL-13介導之疾病或病症的不同診斷實現診斷。不同診斷之量測可包括量測以下中之一或多者：患者之IgE含量、量測患者之嗜伊紅血球計數、進行症狀分析、測定患者之呼出一氧化碳分數(FENO)、測定患者之嗜伊紅血球/淋巴細胞及嗜伊紅血球/嗜中性白血球(ELEN)指標或其組合。

本發明另外提供一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其中該方法包括若取自患者(例如識別為治療候選之患者)之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。此外，患者之periostin含量可在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

本發明另外提供一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其中該方法包括提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中此外患者之periostin含量可在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。該方法另外包括若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者(例如識別為治療候選之患者)投與IL-13拮抗劑。此方法可另外包括提交取自患者之第二樣品用於量測樣品中之第二periostin含量，其此外可在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測，且若第二樣品中患者之periostin含量高於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則提高或維持向患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率，或若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量，則維持或降低向患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率。

本發明另外提供一種判斷是否用IL-13拮抗劑治療方案治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其中該方法包含量測或指示臨床實驗室量測獲自診斷為患有肺部疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量。如上文，患者之periostin含量可在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。該方法另外包括若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者或指示保健提供者使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者。

在上文提供之任何方法中，該肺部疾病或病症可為例如哮喘、特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、過敏性鼻炎、慢性

鼻竇炎中之一或多者。

在上文提供之任何方法中，IL-13拮抗劑可包括以下中之一或多者：抗IL-13抗體或其抗原結合片段、IL-13突變蛋白、IL-4突變蛋白、抗IL-13R α 1抗體或其抗原結合片段或抗IL-4R α 抗體或其抗原結合片段。在上文提供之任何方法中，患者在上文提供之治療或診斷方法之前、同時或之後可進行其他治療方案或藥劑。額外藥劑之實例包括（但不限於）類固醇，例如氟替卡松 (fluticasone) 或布地奈德 (budesonide)，支氣管擴張劑，例如羥甲叔丁腎上腺素，或其組合。一或多種額外藥劑可藉由吸入、經口投與、注射或其組合投與。

在某些態樣中，IL-13拮抗劑為抗IL13抗體或其抗原結合片段。在某些態樣中，抗體或其片段與塔羅金單抗(tralokinumab)結合於相同IL-13抗原決定基，競爭性抑制塔羅金單抗與IL-13之結合或其兩者。在一些態樣中，抗體或其片段為塔羅金單抗或其抗原結合片段。在某些態樣中，抗體或其片段與雷布瑞奇單抗(lebrikizumab)結合於相同IL-13抗原決定基，競爭性抑制雷布瑞奇單抗與IL-13之結合，或其兩者。在一些態樣中，抗體或其片段為雷布瑞奇單抗或其抗原結合片段。

在本文所提供之方法的某些態樣中，患者為哮喘患者，且取自患者之樣品可為血清。根據此態樣，預定臨限periostin含量可為例如至少約15 ng/mL，在約15 ng/mL至約25 ng/mL範圍內，或至少約25 ng/mL，或在約25 ng/mL至約50 ng/mL範圍內，或至少約50 ng/mL。

在本文所提供之方法的某些態樣中，患者為特發性肺纖維化 (IPF) 患者，且取自患者之樣品可為血清。根據此態樣，預定臨限periostin含量可為例如至少約40 ng/mL，在約40 ng/mL至約60 ng/mL範圍內，或至少約60 ng/mL。

在本文所提供之方法的某些態樣中，患者為潰瘍性結腸炎(UC)

患者，且取自患者之樣品可為血清。根據此態樣，預定臨限periostin含量可為例如至少約20 ng/mL，在約20 ng/mL至約40 ng/mL範圍內，或至少約40 ng/mL。

在本文所提供之方法的某些態樣中，患者為特發性肺纖維化(IPF)患者，且取自患者之樣品可為肺組織提取物。根據此態樣，預定臨限periostin含量可為例如至少約5 pg/mg總蛋白質，在約5 pg/mg總蛋白質至約10 mg/pg總蛋白質範圍內，或至約25 mg/pg總蛋白質或至少約10 pg/mg總蛋白質。在本文所提供之方法的某些其他態樣中，患者為IPF患者，且取自患者之樣品可為肺組織提取物。根據此態樣，預定臨限periostin含量可為例如至少約15 pg/mg總蛋白質，在約15 pg/mg總蛋白質至約25 pg/mg總蛋白質範圍內或至少約25 pg/mg總蛋白質。

如上文順便提及，本發明提供一種量測獲自個體之樣品中之periostin含量的方法，其中該方法包括在採用一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法分析樣品。在某些態樣中，抗periostin抗體識別人類periostin之同功型1、2、3及4。用於本文提供方法及/或免疫分析法之抗periostin抗體或其抗原結合片段可包括以下中之一或多者：與由美國菌種保存中心(ATCC)以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基的經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物。在某些態樣中，經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物可競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5中之一或多者

結合至periostin。在某些態樣中，一或多種抗periostin抗體中之每一者可為經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其包括具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變域(VH)，及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變域(VL)，其中經分離抗體或其片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的CDR相同。在某些態樣中，一或多種抗periostin抗體中之每一者可為經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其包括與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之VH及VL相同的VH及VL。

在本文所提供之任何方法中，患者樣品可包括全血、血清、血漿、唾液、痰、支氣管肺泡灌洗術流體、肺上皮細胞或鼻息肉中之一或多者。此外，一或多個對照樣品可獲自正常健康個體；患有非IL-13介導之哮喘亞型、COPD、IPF或UC之患者；預定標準量之經分離periostin；或其組合。對照樣品可為全血、血清、血漿、唾液、痰、支氣管肺泡灌洗術流體、肺上皮細胞或其組合中之一或多者。在某些態樣中，對照樣品與取自患者之樣品匹配。

本發明另外提供用於本文所提供之任何方法的免疫分析法。在某些態樣中，免疫分析法可包括夾層免疫分析法，例如夾層ELISA，其可包括連接至固體支撐物的第一抗periostin「捕捉」抗體或其抗原結合片段，及第二抗periostin「偵測」抗體或其抗原結合片段。如本文提供之免疫分析法可包括將捕捉抗體或其抗原結合片段連接至固體支撐物；在足以允許periostin (若樣品中存在)結合於捕捉抗體或其抗

原結合片段之條件下塗覆患者樣品或對照樣品；在足以允許與已結合於捕捉抗體或其抗原結合片段之periostin結合的條件下塗覆偵測抗體或其抗原結合片段；及量測結合於periostin之偵測抗體或其抗原結合片段的量。根據此態樣，偵測抗體或其片段可包括可偵測標記，例如生物素及/或釷螯合劑。在某些態樣中，捕捉抗體可為本文提供之融合瘤產生的3C11.G5或7B5.C4，且偵測抗體可為本文提供之融合瘤產生的4B4.B11或7B5.C4。在一個態樣中，捕捉抗體為7B5.C4且偵測抗體為4B4.B11。

另外提供一種經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其可與由美國菌種保存中心(ATCC)以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基。同樣，本發明提供一種經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其可競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5與periostin結合。在另一態樣中，本發明提供一種經分離抗體或其片段或衍生物，其包括具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變域(VH)及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變域(VL)，其中該經分離抗體或其片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之CDR相同。本發明另外提供一種經分離抗體或其片段或衍生物，其包含與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存

之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之VH及VL相同的VH及VL。

在某些態樣中，如上文所述之經分離抗體片段可為Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段或單鏈抗體分子。

亦提供一種融合瘤，其可為由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤或其組合。本發明另外提供一種產生抗體之細胞培養物，其包括ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤或其組合。如上文所述可由上文所述之融合瘤或細胞培養物產生的抗體或其片段可另外包含與其融合之異源多肽或其上結合之異源部分。

本發明所提供之抗periostin抗體或其片段中之任一者可另外包括與其融合之異源多肽或其上結合之異源部分。異源多肽可為穩定多肽、標籤、標記或其組合，且異源部分可為以下中之一或多者：肽、蛋白質、酶、脂質、異源抗體或其片段、可偵測標記或聚乙二醇(PEG)。在某些態樣中，異源部分可包括生物素或釐螯合劑。

在其他態樣中，本發明提供包含本文所提供之抗體或其片段中之一或多者的組合物。本發明另外提供一種用於量測樣品中之periostin含量之套組，其中該套組含有本文所提供之抗體或其片段中之一或多者。該套組可另外包括固體支撐物及偵測試劑。所提供之抗體可為捕捉抗體或其片段及/或偵測抗體或其片段。在某些態樣中，捕捉抗體為7B5.C4或其抗原結合片段且偵測抗體為4B4.B11或其抗原結合片段。在某些態樣中，偵測抗體包含可偵測標記，例如生物素或釐螯合劑，且套組包括偵測試劑，諸如抗生蛋白鏈菌素-辣根過氧化

酶(HRP)結合物及用於HRP之比色受質。

本發明提供用於治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法及組合物。本文中提供之方法可包括若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑；其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

在另一態樣中，本發明提供一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其中該方法可包括向患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者藉由取自患者之樣品中periostin含量高於預定臨限含量或periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高識別為治療候選；且其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

本發明另外提供一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其中該方法可包括提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。

本發明另外提供一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其中該方法可包括提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；且向患者投與IL-13拮抗劑，該患者藉

由第一樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高而識別為治療候選。

本發明另外提供一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其中該方法可包括量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中第一樣品中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；判斷第一樣品中患者之periostin含量是否高於預定臨限含量，或是否相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高；及若患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則建議保健提供者向患者投與IL-13拮抗劑。

本發明另外提供一種監測IL-13拮抗劑治療方案於患有IL-13介導之疾病或病症的患者中之治療功效的方法。該方法可包括量測或指示臨床實驗室量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與或建議保健專家向患者投與IL-13拮抗劑；量測獲自患者之第二樣品中之periostin含量，其中第二樣品中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及判斷或獲得結果指示第二樣品中患者之periostin含量相比於第一樣品中量測之periostin含量高、大致相同還是低；其中若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則IL-13拮抗劑治療方案有效。

本發明另外提供一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法。該方法可包括若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑；其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

本發明另外提供一種治療診斷患有肺部疾病或病症之患者的方法，其中該方法可包括向患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者藉由取自患者之樣品中periostin含量高於預定臨限含量或periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高識別為治療候選；且其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

本發明另外提供一種治療診斷患有肺部疾病或病症之患者的方法，其中該方法可包括提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。

本發明另外提供一種治療診斷患有肺部疾病或病症之患者的方法，其中該方法可包括提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；且向患者投與IL-13拮抗劑，該患者藉由第一樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相

對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高而識別為治療候選。

本發明另外提供一種判斷是否使用IL-13拮抗劑治療方案治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法。該方法可包括量測或指示臨床實驗室量測獲自診斷患有肺部疾病或病症之患者之第一樣品中之periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則用IL-13拮抗劑治療方案治療患者或指示保健提供者用IL-13拮抗劑治療方案治療患者。

本發明另外提供一種量測獲自個體之樣品中之periostin含量之方法。該方法可包括採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法分析樣品。

本發明另外提供一種包括抗體或其片段之組合物，該抗體或其片段與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基。

本發明另外提供一種包括兩種或兩種以上抗體或其片段之組合，該等抗體或其片段與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基。

本發明另外提供一種用於量測樣品中之periostin含量的套組。該套組可包括抗體或其片段中之一或多者，該抗體或其片段中之一或多

者與由 ATCC 以寄存號 PTA-120210 寄存之融合瘤產生的單株抗體 4B4.B11、由 ATCC 以寄存號 PTA-120211 寄存之融合瘤產生的單株抗體 7B5.C4 或由 ATCC 以寄存號 PTA-120209 寄存之融合瘤產生的單株抗體 3C11.G5 結合於相同 periostin 抗原決定基。

本發明另外提供一種用於偵測一或多種樣品中之 periostin 含量的免疫分析。該免疫分析法可包括使用一或多種抗 periostin 抗體或其抗原結合片段，其中該一或多種抗體或其抗原結合片段識別人類 periostin 之同功型 1、2、3、4、7 及 8。

本發明另外提供一種用於測定測試樣品中之 periostin 含量的方法。本文所提供之方法可包括 (a) 使測試樣品與至少一種捕捉抗體接觸，其中該捕捉抗體結合於 periostin 或 periostin 片段上之抗原決定基形成捕捉抗體 - periostin 抗原複合物；(b) 使捕捉抗體 - periostin 抗原複合物與至少一種包含可偵測標記之偵測抗體接觸，其中偵測抗體結合於未經捕捉抗體結合之 periostin 上之抗原決定基且形成捕捉抗體 - periostin 抗原 - 偵測抗體複合物；及 (c) 基於 (b) 中形成之捕捉抗體 - periostin 抗原 - 偵測抗體複合物中之可偵測標記產生之信號測定測試樣本中之 periostin 濃度。至少一種捕捉抗體包含如上文所述之經分離抗體或抗體片段且至少一種偵測抗體包含如上文所述之經分離抗體或片段抗體，且其中該至少一種捕捉抗體不同於至少一種偵測抗體。

【圖式簡單說明】

圖 1A 及圖 1B：N 端結構域 periostin 構築體 (SEQ ID NO：5) 與四個內源產生之同功型 (SEQ ID NO 1-4) 的多個序列比對。

圖 2A- 圖 2C：圖 2A. 如 ECL 免疫分析法中所測定之 7B5.C4、4B4.B11 及 3C11.G5 mAb 之結合特異性。圖 2B 及圖 2C：如使用 3C11.G5 作為捕捉抗體及生物素標記之 4B4.B11 作為偵測抗體 (圖 2B) 或 4B4.B11 作為捕捉抗體及生物素標記之 7B5.C4 作為偵測抗體 (圖 2C) 的

生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP夾層ELISA分析法中所測定之7B5.C4、4B4.B11及3C11.G5 mAb與人類periostin之常見N端片段之結合特異性。

圖3A-圖3C：圖3A.用於測定7B5.C4、4B4.B11及3C11.G5之相對結合特異性的分析法之示意圖。圖3B.顯示競爭分析結果之曲線顯示添加增加量之未經標記7B5.C4、4B4.B11及3C11.G5 mAb時使用Ru標記之3C11.G5觀測到的最大反應百分比。圖3C.顯示7B5.C4、4B4.B11及3C11.G5 mAb之相對結合特異性的簡圖。

圖4A及圖4B：在使用3C11.G5作為捕捉抗體及生物素標記之4B4.B11作為偵測抗體(圖4A)或4B4.B11作為捕捉抗體及生物素標記之7B5.C4作為偵測抗體(圖4B)之生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP夾層ELISA分析法中偵測MRC5細胞清液層中之自發及IL-13誘導之periostin。

圖5A-圖5B：圖5A.在來自哮喘患者及正常人類供體之血清樣品中偵測periostin含量。使用生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP夾層ELISA分析法使用4B4.B11作為捕捉抗體及生物素標記之7B5.C4作為偵測抗體測定Periostin含量。圖5B.與圖5A中之結果相同，但哮喘患者基於用藥狀況分組。兩個圖之散佈圖中之線指示平均periostin含量。

圖6：IL-13刺激之EPIAIRWAY™模型(正常及哮喘肺上皮細胞)中之Periostin含量。獲自正常健康個體或各自接受不同治療(僅Advair；經口及吸入之類固醇；無藥物；或僅沙丁胺醇)之哮喘患者之EPIAIRWAY™組織中之periostin含量的偵測。使用生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP夾層ELISA分析法使用4B4.B11作為捕捉抗體及生物素標記之7B5.C4作為偵測抗體測定Periostin含量。接受類固醇之樣品用100 nM布地奈德(budesonide)預處理6小時。樣品未經刺激或用50 ng/mL IL-13 ±布地奈德刺激48小時。用IL-13刺激後，Periostin含量增加。此

增加隨著類固醇治療降低。

圖7A-圖7D：圖7A-7B.在來自IPF患者及正常人類供體之血清樣品中偵測periostin含量。使用生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP夾層ELISA分析法使用3C11.G5作為捕捉抗體及生物素標記之4B4.B11作為偵測抗體(圖7A)或4B4.B11作為捕捉抗體及生物素標記之7B5.C4作為偵測抗體(圖7B)測定Periostin含量。圖C-D.在IPF及正常血清樣品子組中使用3C11.G5作為捕捉抗體及生物素標記之4B4.B11作為偵測抗體之生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP分析法(圖7C)與市售periostin分析法(人類Periostin/OSF-2 DuoSet, 目錄號DY3548, 獲自R & D Systems) (圖7D)之比較。圖之散佈圖中之線指示平均periostin含量。

圖8：使用生物素/抗生蛋白ELISA分析法使用3C11.G5作為捕捉抗體及生物素標記之4B4.B11作為偵測抗體或4B4.B11作為捕捉抗體及生物素標記之7B5.C4作為偵測抗體偵測IPF肺提取物中之periostin蛋白質。兩個圖之散佈圖中之線指示平均periostin含量。

圖9：在來自正常供體及患有哮喘、IPF或UC之患者的血清中測定分析特異性。使用MSD分析法，使用7B5.C4作為捕捉抗體及Ru標記之4B4.B11作為偵測抗體。在有或無外加3C11抗體存在下測定Periostin濃度，3C11抗體為7B5.C4之競爭性抑制劑。繪製各群體之平均值 $\pm$ 95%信賴區間。LLOQ=定量下限(2 ng/mL)。

圖10A-圖10B：哮喘惡化速率(AER)降低及根據基線血清periostin含量患者在第53週時支氣管擴張劑前FEV1相對於基線之平均改變百分比。圖10A為用塔羅金單抗治療之哮喘患者中血清periostin含量的AER降低(95% CI)之連續表示，其顯示患者之中位periostin值及第53週時改變中位periostin值(基線periostin割點)對AER降低之作用。圖10B為用塔羅金單抗治療之哮喘患者中根據血清periostin含量之支氣管擴張劑前FEV1相對於基線之改變百分比(95% CI)之連續表示，其

顯示患者之中位periostin值及改變中位periostin值(基線periostin割點)對第53週時支氣管擴張劑前FEV1相對於基線之改變百分比的作用。Q2W=每2週；AER=哮喘惡化速率；FEV1=1秒內用力呼氣體積；CI=信賴區間。

圖11A：當用塔羅金單抗治療之患者中periostin $\geq$ 中位值時，支氣管擴張劑前FEV1隨時間相對於基線之改變百分比。在periostin含量 $\geq$ 中位值之患者中在300 mg塔羅金單抗Q2W組中觀測FEV1中之相對增加直至第53週。FEV1=1秒內用力呼氣流率；ITT=意向性治療；Q2W=每2週；Q2/4W=2次注射Q2W持續12週，隨後Q4W持續38週；CAT-354=塔羅金單抗。

圖11B：當periostin<用塔羅金單抗治療之患者中之中位值時，支氣管擴張劑前FEV1隨時間相對於基線之改變百分比。在300 mg塔羅金單抗Q2W組或Q2/4W中未觀測到顯著FEV1增加，直至第53週。FEV1=1秒內用力呼氣流率；ITT=意向性治療；Q2W=每2週；Q2/4W=2次注射Q2W持續12週，隨後Q4W持續38週；CAT-354=塔羅金單抗。

圖12：periostin同功型2、3、4、7及8相對於同功型1之外顯子圖譜。

圖13：periostin同功型之非變性SDS-PAGE凝膠。

圖14A-圖14B：結合於periostin同功型之抗體(圖14A) 4B4.B11及(圖14B) 7B5.C4之西方墨點法。

圖15：ARCHITECT®夾層免疫分析原理之示意圖。

【實施方式】

本發明提供用於診斷及治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法及系統，其包含若取自患者之樣品中periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者

投與IL-13拮抗劑。

除非上下文另外明確指示，否則在本說明書及隨附申請專利範圍中，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。術語「一」以及術語「一或多個/種」及「至少一個/種」在本文中可互換使用。

此外，本文所用之「及/或」應視為兩種指定特徵或組分中之每一者具有或不具有另一者之特定揭示內容。因此，諸如本文「A及/或B」之短語中所用之術語「及/或」意欲包括「A及B」、「A或B」、「A」(單獨)及「B」(單獨)。同樣，諸如「A、B及/或C」之短語中所用之術語「及/或」意欲涵蓋以下態樣中之每一者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A (單獨)；B (單獨)；及C (單獨)。

當態樣在本文中使用措辭「包含」描述時，亦提供以術語「由……組成」及/或「基本上由……組成」之其他類似態樣。

貫穿說明書及申請專利範圍的與數值結合使用之術語「約」指示熟習此項技術者熟悉及可接受的精確度區間。一般而言，此類精確度區間為 $\pm 10\%$ 。

除非另外規定，否則本文中所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域之一般技術者通常所理解相同之含義。舉例而言，the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic Press；及the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press，向此項技術者提供本發明中所用之許多術語的通用辭典。

單位、前綴及符號以其國際單位體系Système International de Unites (SI)接受之形式表示。數值範圍包括界定該範圍之數字。除非

另外指示，否則胺基酸序列以胺基至羧基方向從左向右書寫。本文提供之標題並非本發明之各種態樣或態樣的限制，其可作為整體由說明書提及。因此，下文緊接著定義之術語由整個說明書充分定義。

如本文所用之術語「periostin」係指periostin蛋白，亦稱為成骨細胞特異性因子2 (OSF-2)。全長同功型1中已鑑別出總計23個外顯子，且人類periostin以至少六個同功型存在：1、2、3、4、7及8。全部同功型之外顯子圖譜顯示於圖12中，且同功型1、2、3、4、7及8之長度及分子量顯示於表1中。外顯子1-17及22-23在全部同功型之間保守，但含有外顯子17-21之區域可變。詳言之，該術語係指任何哺乳動物periostin，例如哺乳動物periostin之同功型1、2、3及4。舉例而言，術語「periostin」可指哺乳動物periostin之同功型1、2、3、4、7及8。在某些態樣中，periostin為人類periostin。人類periostin以至少四個同功型1、2、3及4形式存在，根據NCBI資料庫分別包含以下胺基酸序列：NP__006466.2 (SEQ ID NO:1)、NP__001129406.1 (SEQ ID NO:2)、NP__001129407.1 (SEQ ID NO:3)及NP__001129408.1 (SEQ ID NO:4)。人類periostin亦可以同功型7及8形式存在，包含以下胺基酸序列SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17。上文所列之四個成熟人類periostin同功型之常見N端區亦顯示於圖1中，且在本文中作為SEQ ID NO:5提出。N端信號序列促進自細胞分泌。Periostin同功型1、2、3、4、7及8藉由聚核苷酸序列SEQ ID NO:10-15編碼。已發現正常肺組織中存在5種同功型：同功型2、3、4、7及8 (Morra等人, Lung Cancer. 2012. 76(2):183-190)。

表1. Periostin同功型.

同功型	胺基酸	MW (不具有信號肽)
1	829	92492
2	772	86199
3	774	86432
4	744	83028

7	742	82676
8	712	79289

如本文所用，術語「抗體」(或其片段、變異體或衍生物)係指能夠結合於抗原的抗體之至少最小部分，例如在B細胞產生之典型抗體的情形中至少重鏈之可變域(VH)及輕鏈之可變域(VL)。脊椎動物系統中的基本抗體結構相對充分理解。參看例如Harlow等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版, 1988)。

將輕鏈和重鏈分成具有結構和功能同源性的結構域。術語「恆定」及「可變」功能上使用。就此而言，應瞭解輕鏈(VL)及重鏈(VH)部分之可變域測定抗原識別及特異性。相對而言，輕鏈(CL)及重鏈(CH1、CH2或CH3)之恆定域賦予重要生物特性，諸如分泌、經胎盤移動性、Fc受體結合、補體結合及其類似特性。

如上文所指出，可變區使結合分子選擇性識別及特異性結合抗原上之抗原決定基。亦即，抗體之VL結構域及VH結構域或互補決定區(CDR)之子組組合形成界定三維抗原結合位點之可變區。此四元結合分子結構形成Y之各臂末端處存在之抗原結合位點。更特定言之，抗原結合位點由VH及VL鏈之每一者上的三個CDR界定。

在天然存在之抗體中，各抗原結合域中存在之六個「互補決定區」或「CDR」為胺基酸的非鄰接短序列，當抗體假設為其水性環境中之三維組態時，該等短序列特異性定位以形成抗原結合域。抗原結合域中之胺基酸的其餘部分稱為「構架」區，顯示較少分子間變化性。構架區主要採用 β -薄片構形且CDR形成環，該等環連接 β -薄片結構且在一些情形中形成 β -薄片結構之部分。因此，構架區用於形成骨架，該骨架藉由鏈間非共價相互作用提供CDR在正確方向中之定位。藉由定位之CDR形成的抗原結合域界定與免疫反應性抗原上之抗原決

定基互補的表面。此互補表面促進抗體與其同源抗原決定基非共價結合。一般技術者容易鑑別包含CDR及構架區之胺基酸的任何既定重鏈或輕鏈可變區，因為其已精確定義(參看「Sequences of Proteins of Immunological Interest,」Kabat, E.等人, U.S. Department of Health and Human Services, (1983)；以及 Chothia 及 Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987)，其以全文引用的方式併入本文中)。

在存在兩種或兩種以上在此項技術中所用及/或所接受之術語之定義的情況下，除非另外明確說明，否則如本文中所用之術語之定義意欲包括所有此類含義。特定實例為使用術語「互補決定區」(「CDR」)來描述重鏈與輕鏈多肽之可變區中存在的非鄰接抗原組合位點。此特定區域已由Kabat等人, U.S. Dept. of Health and Human Services, 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」(1983)及Chothia等人, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)描述，其以引入的方式併入本文中，其中該等定義包括當相互比較時胺基酸殘基之重疊或子集。然而，涉及抗體或其變異體之CDR之任何定義的應用意欲處於如本文中所定義及使用之術語的範疇內。

抗體或其抗原結合片段、變異體或衍生物包括(但不限於)多株、單株、人類、人類化或嵌合抗體、單鏈抗體、抗原決定基結合片段(例如Fab、Fab'及F(ab')₂)、Fd、Fv、單鏈Fv (scFv)、單鏈抗體、二硫鍵聯之Fv (sdFv)、包含VL或VH結構域之片段、Fab表現文庫產生之片段。ScFv分子為此項技術中已知且描述於例如美國專利5,892,019中。本發明所涵蓋之免疫球蛋白或抗體分子可為任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或免疫球蛋白分子子類。

「特異性結合」一般意謂抗體或其片段、變異體或衍生物經其抗原結合域結合於抗原決定基，且該結合需要抗原結合域與抗原決定基

之間的一些互補。根據此定義，當抗體經其抗原結合域結合於抗原決定基抗體比其結合於隨機不相關抗原決定基更容易，則抗體稱為「特異性結合」至抗原決定基。

若抗體或其片段、變異體或衍生物優先結合於既定抗原決定基的程度達到其一定程度上阻斷參考抗體或抗原結合片段結合於抗原決定基的程度，則該抗體或其片段、變異體或衍生物稱為競爭性抑制參考抗體或抗原結合片段與既定抗原決定基結合。競爭性抑制可藉由此項技術中已知之任何方法測定，例如競爭ELISA分析法。結合分子可稱為競爭性抑制參考抗體或抗原結合片段與既定抗原決定基之結合達至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。

本文所揭示之抗體或其抗原結合片段、變異體或衍生物可根據抗原決定基或抗原之部分(例如其識別或特異性結合之目標多醣)描述或說明。舉例而言，於本發明中所提供之抗體的抗原結合域特異性相互作用之人類periostin部分為「抗原決定基」。

如本文所用，術語「IL-13介導之疾病或病症」係指患有病症之個體中IL-13含量異常引起(單獨或與其他介體結合)、加劇、相關或延長的任何病變。在一些實施例中，IL-13介導之疾病或病症可為肺部疾病或病症、慢性發炎性皮膚疾病或病症、發炎性腸疾病或病症。IL-13介導之疾病或病症的非限制性實例包括哮喘、特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、潰瘍性結腸炎(UC)、過敏性鼻炎或慢性鼻竇炎。IL-13介導之疾病或病症的非限制性實例包括異位性皮炎。

如本文所用，術語「肺部疾病或病症」係指至少部分影響肺或呼吸系統的任何病變。非限制性實例包括哮喘、IPF、COPD、過敏性鼻炎或慢性鼻竇炎。在某些態樣中，肺部疾病或病症為IL-13介導的。

術語「哮喘」係指可能與潛在發炎有關或無關之可逆氣流堵塞及/或支氣管高反應性形式存在的疾病。哮喘之實例包括過敏性哮喘、異位性哮喘、未經皮質類固醇治療之哮喘、慢性哮喘、耐皮質類固醇哮喘、皮質類固醇難治癒哮喘、抽菸引起之哮喘、皮質類固醇不能控制之哮喘及例如以全文引用之方式併入本文中的Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, National Asthma Education and Prevention Program (2007) (「NAEPP Guidelines」)中所提及之其他哮喘。

如本文所用之術語「COPD」係指慢性阻塞性肺病。術語「COPD」包括兩種主要病狀：肺氣腫及慢性阻塞性支氣管炎。

術語「特發性肺纖維化」(IPF)係指特徵為肺進行性結疤或纖維化之疾病。其為肺泡逐漸替換為纖維化組織的特定類型之間質性肺病。關於IPF，進行性結疤使正常薄且柔韌組織變稠及變硬，使肺難以擴張，防止氧氣容易進入血流。參看例如Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. 161:646-664。

術語「潰瘍性結腸炎」(UC)係指影響結腸直腸的胃腸(GI)道之發炎性病變，其包括潰爛或開放性潰瘍之特徵。UC為間歇性疾病，具有症狀加劇週期及相對無症狀週期。活動性疾病之症狀包括長時間(數週)持續的與血液混合之持續腹瀉、體重減輕、GI道慢性損耗血液、貧血、腹痛及輕度不適至疼痛腸蠕動或伴隨腸蠕動之疼痛性腹部痙攣。參看例如Danese等人, N Engl J Med. 2011 365(18):1713-25。

術語「慢性發炎性皮膚疾病或病症」係指至少部分影響皮膚之任何病變。非限制性實例包括異位性皮炎、皮膚纖維化、過敏性接觸性皮炎、濕疹或牛皮癬。

如本文所用，術語「治療」(例如在短語「治療患有IL-13介導之疾病或病症的患者」中)係指降低IL-13介導之疾病或病症的可能性、

減少IL-13介導之疾病或病症出現及/或減輕IL-13介導之疾病或病症的嚴重程度，較佳至個體不再遭受因其引起之不適及/或功能改變(例如相較於未經治療之患者，哮喘惡化相對減輕)的程度。舉例而言，治療可指當向個體投與時的療法防止IL-13介導之疾病或病症發生及/或治癒或減輕IL-13介導之疾病症狀、病徵或起因的能力。治療亦指減少或減輕至少一種臨床症狀及/或抑制或延遲病狀進展及/或預防或延遲疾病或病痛發作。因此，術語「治療」(或語法上等效之術語)係指防治性及治療性治療方案。

本發明提供在IL-13介導之疾病或病症的治療中提供治療益處之方法及系統。治療益處並非必須治癒特定IL-13介導之疾病或病症，而是涵蓋最通常包括以下之結果：緩解IL-13介導之疾病或病症或提高存活率、消除IL-13介導之疾病或病症、減輕與IL-13介導之疾病或病症有關之症狀、預防或緩解出現一級IL-13介導之疾病或病症引起的二級疾病、病症或病狀及/或預防IL-13介導之疾病或病症。

如本文所用之術語「個體」或「患者」係指任何個體，特定言之哺乳動物個體，其需要IL-13介導之疾病或病症的診斷、預後或療法。如本文中所用，術語「個體」或「患者」包括任何人類或非人類動物。術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、綿羊、犬、貓、馬、牛、熊、雞、兩棲動物、爬行動物等。如本文所用，諸如「患有IL-13介導之疾病或病症的患者」之短語包括將受益於投與治療、成像或其他診斷程序，及/或預防性治療IL-13介導之疾病或病症的個體，諸如哺乳動物個體。

在本發明之一些態樣中，個體為原生個體。原生個體為未投與例如治療劑之療法的個體。在一些態樣中，原生個體在診斷為患有IL-13介導之疾病或病症(例如哮喘、IFP、COPD或UC)之前未使用治

療劑治療過。在一些態樣中，原生個體在診斷為患有IL-13介導之疾病或病症(例如異位性皮炎)之前未使用治療劑治療過。在另一態樣中，個體在診斷為患有IL-13介導之疾病或病症之前已接受治療及/或一或多次治療劑給藥(例如能夠調節與IL-13介導之疾病或病症、肺部疾病或病症或發炎性腸疾病或病症有關的發炎反應之治療劑)。在另一態樣中，個體在診斷為患有IL-13介導之疾病或病症之前已接受治療及/或一或多次治療劑給藥(例如能夠調節與IL-13介導之疾病或病症、肺部疾病或病症、發炎性腸疾病或病症或慢性發炎性皮膚疾病或病症有關的發炎反應之治療劑)。在一個態樣中，治療劑為小分子藥物。在一特定態樣中，試劑為皮質類固醇。在另一態樣中，試劑可為白三烯改質劑，諸如孟魯司特(montelukast)、紮魯司特(zafirlukast)或齊留通(zileuton)。在另一態樣中，治療劑可為甲基黃嘌呤(例如茶鹼)或色烯(例如色甘酸鈉及奈多羅米(nedocromil))。在另一態樣中，治療劑可為長效 β -2促效劑，諸如沙美特羅(salmeterol)、福莫特羅(fomoterol)或茚達特羅(indacaterol)。在另一態樣中，該試劑可為甲胺喋呤或環孢靈。

在某些態樣中，治療劑可為用於預防、治療、處理或改善哮喘之試劑。用於哮喘之療法的非限制性實例包括抗類膽鹼(例如異丙托溴銨(ipratropium bromide)及氧托溴銨(oxitropium bromide))、 β -2拮抗劑(例如沙丁胺醇(PROVENTIL®或VENTOLIN®)、比托特羅(bitolterol)(TOMALATE®)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅、異他林(isoetharine)、間羟異丙腎上腺素(metaproterenol)、吡布特羅(pibuterol)(MAXAIR®)、羟甲異丁腎上腺素(salbutamol)、羟甲異丁腎上腺素特布他林及沙美特羅(salmeterol)、特布他林(BRETHAIRE®))、皮質類固醇(例如潑尼松、倍氯米松二丙酸酯(VANCERIL®或BECLOVENT®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)

(AZMACORF®)、氟尼縮松(flunisolide) (AEROBID®)及丙酸氟替卡松(fluticasone propionate) (FLOVENT®)、白三烯拮抗劑(例如孟魯司特、紫魯司特及齊留通)、茶鹼(THEO-DUR®、UNIDUR®錠劑及SLO-BID® Gyrocaps)及沙美特羅(SEREVENT®)、色甘酸及內多克米(nedorchromil) (INTAL®及TILADE®)、IgE拮抗劑、IL-4拮抗劑(包括抗體)、IL-5拮抗劑(包括抗體)、PDE4抑制劑、NF- κ -B抑制劑、IL-13拮抗劑(包括抗體)、CpG、CD23拮抗劑、選擇素拮抗劑(例如TBC 1269)、肥大細胞蛋白酶抑制劑(例如類胰蛋白酶激酶抑制劑(例如GW-45、GW-58及染料木黃酮)、磷脂酰肌醇-3' (PI3)-激酶抑制劑(例如鈣磷酸蛋白C)及其他激酶抑制劑(例如星形孢菌素)、C2a受體拮抗劑(包括抗體)及支持性呼吸道療法，諸如補充及機械換氣。

在一些態樣中，個體接受至少一種治療有效劑量之經口或吸入皮質類固醇。在某些態樣中，個體已接受長效 β 2腎上腺素促效劑，例如羥萘甲酸沙美特羅。在一些態樣中，個體已接受合成糖皮質激素，例如丙酸氟替卡松。在某些態樣中，個體已接受羥萘甲酸沙美特羅與丙酸氟替卡松(ADVAIR®)之組合。在某些態樣中，個體已接受 β 2-腎上腺素支氣管擴張劑，例如硫酸沙丁胺醇。在其他態樣中，個體已接受至少一種治療有效劑量之能夠中和IL-13介導之病變的抗體(例如抗IL-13抗體，例如塔羅金單抗(SEQ ID NO 8-9))。可使用之其他抗IL-13單株抗體包括2012年3月1日公開之美國專利申請公開案第2012-0052060號中所述者。其他IL-13拮抗劑包括(但不限於)：(a)抗人類IL-13抗體，例如雷布瑞奇單抗(Lebrikizumab) (SEQ ID NO 6-7) (MILR1444A/RG3637, Roche/Genentech)、ABT-308 (Abbott)、GSK679586 (GlaxoSmithKline)或QAX576 (Novartis)；(b)抗人類IL-13R α 1抗體，例如Merck MK6105；(c) IL-13-毒素結合物，諸如IL-13-PE38QQR (NeoPharm, Inc.)；(d) IL-4突變蛋白Aerovant™ (Aerovance,

Inc.)；(e) 抗 IL-4R α 抗體，諸如多普魯單抗 (dupilumab)/REGN668 (Regeneron)；(f) 針對 IL-4R α 之雙股寡核苷酸，諸如 AIR645 (Isis)；或 (g) IL-4/IL-13 雙特異性抗體，諸如 GSK2434735 (Glaxo SmithKline)。

在一個態樣中，根據本文所揭示之方法使用之治療劑為抗體，例如抗 IL-13 抗體。

如本文所用，術語「IL-13拮抗劑」係指可活體外或活體內影響 IL-13 之表現、活性或半衰期，或患有 IL-13 介導之疾病或病症之個體中由 IL-13 引起或加劇的症狀、病變或後遺症的任何試劑。IL-13 拮抗劑可為如下所定義之任何「治療劑」，其可直接或間接抑制、降低或中和 IL-13 活性、抑制或減少 IL-13 表現、減少 IL-13 半衰期或可防止 IL-13 引起之症狀的惡化。在某些態樣中，IL-13 拮抗劑為抗 IL-13 單株抗體，例如塔羅金單抗 (SEQ ID NO 8-9) 或以全文引用的方式併入本文中的 2012 年 3 月 1 日公開之美國專利申請公開案第 2012-0052060 號中所述之其他抗 IL-13 單株抗體。

如本文所用之術語「療法」包括用於固化、減輕或預防 IL-13 介導之疾病或病症的任何方式，包括例如治療劑、儀器使用、支持性措施及手術或修復性程序。在此態樣中，術語療法涵蓋可用於預防、處理、治療及/或改善 IL-13 介導之疾病或病症的任何方案、方法及/或療法或診斷。在一些態樣中，術語「療法」係指投與治療有效量的能夠降低有需要之患者中的 IL-13 活性或 periostin 含量的治療劑。

如本文所用之術語「治療劑」係指向患有 IL-13 介導之疾病或病症之個體投與以產生所要(通常有益)作用的任何治療活性物質。術語治療劑包括例如通常稱為小分子藥物及生物製劑的經典低分子量治療劑，包括(但不限於)：抗體或其活性片段、肽、脂質、蛋白質藥物、蛋白質結合物藥物、酶類、寡核苷酸、核糖核酸酶、遺傳物質、朊病毒、病毒、細菌及真核細胞。治療劑亦可為前藥，其向個體投與時代

謝成所要治療活性物質。在一些態樣中，治療劑為防治性試劑。此外，治療劑可以醫藥學方式調配。治療劑亦可為藉由一些其他能量形式(諸如光或超音波能量)或藉由可全身性投與之其他循環分子活化的放射性同位素或試劑。在一些態樣中，術語「治療劑」係指能夠降低有需要之患者中的IL-13活性或periostin含量的治療活性物質。

如本文所用之「治療有效」量為向患有IL-13介導之疾病或病症的個體提供一些改良或益處的治療劑之量。因此，「治療有效」量為在肺部疾病或病症的至少一種臨床症狀中提供一些緩解、減輕及/或降低之量。可藉由本發明之方法及系統治療的與肺部疾病及病症有關之臨床症狀為熟習此項技術者所熟知。在一些實施例中，「治療有效」量為在慢性發炎性皮膚疾病或病症的至少一種臨床症狀中提供一些緩解、減輕及/或降低的量。可藉由本發明之方法及系統治療的與慢性發炎性皮膚疾病或病症有關之臨床症狀為熟習此項技術者所熟知。此外，熟習此項技術者將瞭解療法作用無需為完成或治癒性的，只要向個體提供一些益處。在一些態樣中，術語「治療有效」係指治療劑之量能夠降低有需要之患者中的IL-13活性或periostin含量。

如本文所用，「在患有IL-13介導之疾病或病症的患者中實現特定結果之足夠量」或「足以在患有IL-13介導之疾病或病症的患者中實現特定結果之量」係指有效產生所要作用的治療劑(例如抗體)之量，該所要作用視情況為治療作用(亦即藉由投與治療有效量)。在一些態樣中，此類特定結果為降低有需要之患者中的IL-13活性或periostin含量。

如本文所用之術語「樣品」包括任何生物流體或項目，諸如獲自個體之全血、血清、肌肉、唾液。樣品包括任何生物流體或組織，諸如全血、血清、肌肉、唾液、尿液、滑液、骨髓、腦脊髓液、鼻分泌物、痰、羊膜液、支氣管肺泡灌洗術流體、肺組織、周邊血液單核

細胞、總白血球、淋巴結細胞、脾臟細胞、扁桃體細胞或皮膚。在一些特定態樣中，彼樣品為血液或其部分、肌肉、皮膚或其組合。樣品可藉由此項技術中已知的任何方式獲得。

為了應用本發明之方法及系統，來自患者之樣品可在投與療法治療IL-13介導之疾病或病症之前或之後獲得。在一些情況下，可在療法開始或療法停止後自患者獲得連續樣品。樣品可例如由保健提供者(例如醫生)或保健益處提供者請求、由相同或不同保健提供者(例如護士、醫院)或臨床實驗室獲得及/或加工及在加工後，結果可轉遞至另一保健提供者、保健益處提供者或患者。類似地，一或多個評分之量測/測定、評分之間的比較、評分之評估及治療決策可由一或多個保健提供者、保健益處提供者及/或臨床實驗室進行。

如本文所用，術語「保健提供者」係指直接相互作用且向活個體(例如人類患者)投與的個體或機構。保健提供者之非限制性實例包括醫生、護士、技術員、臨床醫學家、藥劑師、諮詢師、替代藥品從業者、醫學設施、醫生辦公室、醫院、急救室、診所、急診中心、替代醫學診所/設施及提供一般及/或特殊治療之任何其他實體、與全部或任何部分之患者健康狀況有關的評定、維持、療法、藥物及/或建議，包括(但不限於)全科醫學、特殊醫學、手術及/或任何其他類型之治療、評定、維持、療法、藥物及/或建議。

如本文所用，術語「臨床實驗室」係指用於檢查或加工來源於活個體(例如人類)之材料的設施。加工之非限制性實例包括出於提供資訊(例如用於診斷、預防或治療活個體(例如人類)之任何疾病或障礙或評定活個體(例如人類)之健康)之目的對來源於人體之材料進行生物、生物化學、血清學、化學、免疫血液學、血液學、生物物理學、細胞學、病理學、遺傳學或其他檢查。此等檢查亦可包括收集或獲得樣品、製備、測定、量測或描述活個體(例如人類)體內多種物質之存

在或不存在，或獲自活個體(例如人類)體內之樣品中多種物質之存在或不存在。

如本文所用，術語「保健益處提供者」涵蓋提供、呈現、給予、出資全部或部分保健益處、福利計劃、健康保險及/或保健費用對賬程式或另外與向患者提出保健益處、福利計劃、健康保險及/或保健費用對賬程式有關的個別當事人、組織或群組。

在一些態樣中，保健提供者可投與或指示另一保健提供者投與療法以治療IL-13介導之疾病或病症。保健提供者可實施或指示另一保健提供者或患者進行以下動作：獲得樣品、加工樣品、提交樣品、接受樣品、轉移樣品、分析或量測樣品、定量樣品、獲得分析/量測/定量樣品後獲得之結果、接受分析/量測/定量樣品後獲得之結果、比較/評分分析/量測/定量一或多種樣品後獲得之結果、獲得一或多種樣品之比較/評分、獲得一或多種樣品之比較/評分、投與療法(例如治療IL-13介導之疾病或病症的治療劑，諸如哮喘、IPF、COPD或UC)、開始投與療法、停止投與療法、繼續投與療法、臨時中斷投與療法、提高所投與治療劑之量、減少所投與治療劑之量、繼續投與一定量之治療劑、提高投與治療劑之頻率、降低投與治療劑之頻率、維持治療劑之相同給藥頻率、將療法或治療劑置換為至少另一療法或治療劑、組合療法或治療劑與至少另一療法或額外治療劑。

在一些態樣中，保健益處提供者可授權或拒絕例如收集樣品、加工樣品、提交樣品、接受樣品、轉移樣品、分析或量測樣品、定量樣品、提供分析/量測/定量樣品後獲得之結果、轉移分析/量測/定量樣品後獲得之結果、比較/評分分析/量測/定量一或多種樣品後獲得之結果、轉移一或多種樣品之比較/評分、投與療法或治療劑、開始投與療法或治療劑、停止投與療法或治療劑、繼續投與療法或治療劑、臨時中斷投與療法或治療劑、提高所投與治療劑之量、降低所投與治

療劑之量、接續投與一定量之治療劑、提高投與治療劑之頻率、降低投與治療劑之頻率、維持治療劑之相同給藥頻率、將療法或治療劑置換為至少另一療法或治療劑、組合療法或治療劑與至少另一療法或額外治療劑。

此外，保健益處提供者可例如授權或拒絕開療法之處方、授權或拒絕覆蓋療法、授權或拒絕退還療法之成本、判斷或拒絕療法之合格性等。

在一些態樣中，臨床實驗室可例如收集或獲得樣品、加工樣品、提交樣品、接受樣品、轉移樣品、分析或量測樣品、定量樣品、提供分析/量測/定量樣品後獲得之結果、接受分析/量測/定量樣品後獲得之結果、比較/評分分析/量測/定量一或多種樣品後獲得之結果、提供一或多種樣品之比較/評分、獲得一或多種樣品之比較/評分或其他相關活動。

「載體」在本文中用於描述可將另一核酸輸送至已鍵聯之核酸的核酸分子。載體之一種類型為「質體」，其係指可接合額外DNA區段之環形雙股DNA環。載體之另一類型為病毒載體，其中額外DNA區段可接合至病毒基因組。某些載體可在其被引入之宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離型哺乳動物載體)當引入至宿主細胞中時可整合至宿主細胞之基因組中，且藉此與宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠引起其以可操作方式連接的基因之表現。此類載體在本文中稱為「重組表現載體」(或簡言之「表現載體」)。一般而言，適用於重組DNA技術之表現載體常常呈質體形式。「質體」及「載體」可互換使用，因為質體為最常用之載體形式。然而，可使用提供等效功能之其他表現載體形式，諸如病毒載體(例如複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)。就此而言，在本發明之情形中亦可發現載體之RNA

型式(包括RNA病毒載體)。

抗Periostin抗體

本發明提供經分離之抗periostin抗體及其抗原結合片段。在某些態樣中，本文提供之抗periostin抗體及抗原結合片段可結合於人類periostin。在某些態樣中，本文提供之抗體及片段結合於人類periostin之多種同功異構物，例如至少同功異構物1、2、3及4。在一些實施例中，本文提供之抗體及片段可結合同功異構物1、2、3、4、7及8中之至少一者。舉例而言，本文詳細描述之抗體可結合同功異構物1、2、3、4、7及8中之至少一者、至少兩者、至少三者、至少四者、至少五者或全部六者。人類periostin之同功異構物1、2、3及4在本文中分別呈現為SEQ ID NO:1至4，且其N端區域在圖1中比對。人類periostin之同功異構物7及8在本文中呈現為SEQ ID NO 16及17。在一些態樣中，本文提供之抗periostin抗體或其片段亦可結合於人類periostin之其他同功異構物，且亦可結合於來自其他物種(例如小鼠、大鼠、家兔及其類似物)之periostin蛋白質。

詳言之，本發明提供三種新穎鼠類單株抗體，其結合於人類periostin之N端區。此等抗體由標準融合瘤技術產生，且製造此等抗體之融合瘤已根據布達佩斯條約(Budapest Treaty)於2013年4月17日寄存於美國菌種保存中心(American Type Culture Collection), Manassas, VA。此等抗periostin抗體在本文中稱為4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5。亦提供此等抗體之抗原結合片段、變異體及/或衍生物。亦提供與此等抗體有關之抗體，因為其結合於相同抗原決定基或其能夠競爭性抑制4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5中之一或多者。單株抗體4B4.B11由美國菌種保存中心, Manassas, VA (ATCC)以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生，單株抗體7B5.C4由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生，且單株抗體3C11.G5由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融

合瘤產生。

在某些態樣中，提供一種經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其中該抗體與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基。

在某些態樣中，提供一種經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其中該抗體競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5與periostin (例如人類periostin)結合。舉例而言，單株抗體7B5.C4及3C11.G5能夠彼此競爭性抑制與人類periostin之結合。

在某些態樣中，提供一種經分離抗periostin抗體或其片段或衍生物，其中該抗體包含具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變結構域(VH)及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變結構域(VL)，其中該經分離抗體或其片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之CDR相同。

在某些態樣中，提供一種經分離抗periostin抗體或其片段或衍生物，其中該抗體之VH及VL與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之VH及VL相同。

一般技術者自一或多種寄存之融合瘤獲得一或多種抗體後，可未經過度實驗即分離、選殖及定序所表現抗體以測定VH、VL及CDR區域。

在某些態樣中，提供產生抗體之細胞培養物，其中細胞培養物可用於表現如本文所提供之抗periostin抗體或其片段或衍生物。在某些態樣中，細胞培養物包含選自由以下組成之群的融合瘤：ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤及其組合。

本文所述之任何抗periostin抗體或其片段、變異體或衍生物可另外包括額外多肽，例如指導分泌之信號肽。此外，本文所述之抗periostin抗體或其片段、變異體或衍生物可例如為如本文所述之融合多肽、Fab片段、scFv或其他衍生物。

在某些態樣中，如本文所提供之抗periostin抗體或其片段可為融合蛋白之部分，亦即可融合至異源多肽之抗體或其抗原結合片段。如本文所用之術語「異源多肽」意謂多肽與抗periostin抗體或其片段來源於不同實體。在非限制性實例中，待融合於抗體或其抗原結合片段、變異體或衍生物之「異源多肽」可來源於相同物種之非免疫球蛋白多肽或免疫球蛋白或非免疫球蛋白異源多肽。在一些態樣中，異源多肽可為例如穩定多肽、標籤、標記或其組合。

在某些態樣中，本文所述之抗periostin抗體或其片段、變異體或衍生物可包含異源胺基酸序列或通常不與抗體有關之一或多個其他部分(例如肽、蛋白質、酶、脂質、異源抗體或其片段、可偵測標記、聚乙二醇(PEG)或兩種或兩種以上任何該等試劑之組合)。在其他態樣中，本文所述之抗periostin抗體或其片段、變異體或衍生物可包含選自由以下組成之群的可偵測標記：酶、螢光標記、化學發光標記、生物發光標記、放射性標記或兩種或兩種以上任何該等可偵測標記之組

合。在某些態樣中，可偵測標記為生物素，其可與結合至例如酶(例如辣根過氧化酶(HRP))結合之抗生蛋白鏈菌素相互作用。在某些態樣中，可偵測標記為鈣螯合劑，其暴露於電流時可發光。其他可偵測標記為一般技術者所熟知。

本文亦提供包含如上文所述之抗periostin抗體或其片段中之一或多者的組合物。在某些態樣中，組合物包括如本文別處所述之「捕捉」抗體及「偵測」抗體。如本文所提供之組合物可包括(但不限於)緩衝劑、載劑及防腐劑。防腐劑、穩定劑、緩衝劑、抗氧化劑及/或其他添加劑可包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，諸如抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑，諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨；苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3'-戊醇；及間甲酚；低分子量多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽抗衡離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONIC™或聚乙二醇(PEG)。如本文所提供之組合物可在單個小瓶或容器中混合，或可提供於兩個或兩個以上小瓶或容器中，或作為如本文別處所述之套組之部分。

本文亦提供一種編碼抗periostin抗體、其片段或其變異體之經分離核酸。在一些實施例中，經分離核酸編碼之抗periostin抗體、其片段或其變異體結合於人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8。經分離核酸可包含在嚴格條件下與編碼抗periostin抗體、其片段或其

變異體之核酸分子雜交的核苷酸序列。本文亦提供包含編碼抗periostin抗體、其片段或其變異體之經分離核酸的載體。

本發明之抗體可藉由將編碼本發明抗體之核酸或載體傳遞至適合宿主諸如以提供轉殖基因動物或哺乳動物(諸如山羊、牛、馬、綿羊及其類似物，其在乳汁中產生此類抗體)來製備。此等方法為此項技術中已知且描述於例如美國專利第5,827,690號；第5,849,992號；第4,873,316號；第5,849,992號；第5,994,616號；第5,565,362號及第5,304,489號中。抗體亦可藉由傳遞編碼本發明抗體之核酸或載體以提供轉殖基因植物及經培養之植物細胞(例如(但不限於)菸草、玉米及浮萍，其在植物部分或自其培養之細胞中產生此類抗體)來製備。

在一些實施例中，本文所揭示之抗periostin抗體或其片段在宿主細胞中產生。在一些實施例中，宿主細胞包含載體。宿主細胞可為原核的。在一些實施例中，原核細胞為大腸桿菌細胞。宿主細胞可為真核的。在一些實施例中，真核細胞為CHO細胞、COS細胞、NS0細胞或酵母細胞。在一些實施例中，真核細胞為原生生物細胞、動物細胞、植物細胞或真菌細胞。在一些實施例中，動物細胞為哺乳動物細胞、禽類細胞或昆蟲細胞。在將包含編碼抗體之核酸之載體引入宿主細胞中時，藉由培養宿主細胞持續足以允許抗體在該等宿主細胞中表現或更佳使抗體分泌至生長宿主細胞之培養基中之時間段來產生抗體。可使用標準蛋白質純化方法自培養基回收抗體。

用於偵測Periostin含量之分析法

本發明提供一種量測獲自個體之樣品中之periostin含量的方法，其包含在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中分析樣品。在其他態樣中，一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8。用於此方法中之例示性抗

體包括如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段或衍生物中之一或多者。

儘管不希望受理論束縛，但患有哮喘、IPF、COPD及UC以及可由IL-13表現引起、加劇或複雜化的其他發炎疾病之患者中升高之periostin含量可用於鑑別受益於降低或中和IL-13活性之療法的患者。參見例如Jia等人，J Allergy Clin. Immunol 2012 130:647-654；Takayama等人，J Allergy Clin Immunol 2006 118:98-104；及PCT公開案第WO 2012/083132號。

本文所揭示之方法提供大量需要之分析法，其用於區別正常及升高之periostin含量且藉此判斷例如患者是否患有或懷疑患有IL-13介導之疾病或病症(諸如哮喘之某些子組)、將受益於療法之COPD、IPF或UC患者。此外，本文提供之分析法可以目前市售periostin測試分析法不能提供之程度區分正常及升高之periostin含量。參看例如圖7C及圖7D。

該方法涉及使用一或多個高度特異性及靈敏免疫分析法偵測獲自個體之樣品中之periostin。樣品在採用一或多種本文提供之抗periostin抗體(例如如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或相關抗體)或其抗原結合片段或衍生物的免疫分析法中分析。

舉例而言，本發明提供一種使用本文提供之免疫分析量測獲自個體之樣品中之periostin含量的方法，其中一或多種抗periostin抗體中之每一者獨立地為經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基。在另一態樣中，一或多種抗

periostin抗體中之每一者獨立地為經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5與periostin結合。在另一態樣中，一或多種抗periostin抗體中之每一者獨立地為經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其包含具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變結構域(VH)，及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變結構域(VL)，其中經分離抗體或其片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的CDR相同。在另一態樣中，一或多種抗periostin抗體中之每一者可獨立地為經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其包含與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的VH及VL相同的VH及VL。此等抗體或其片段中之任一者可融合至一或多個異源多肽，例如穩定多肽、標籤、標記或其組合，或可結合於異源部分，例如肽、蛋白質、酶、脂質、異源抗體或其片段、可偵測標記、聚乙二醇(PEG)或任何試劑中兩者或兩者以上之組合。在某些態樣中，抗體包含可偵測標記，諸如生物素或釐螯合劑。其他可偵測標記為一般技術者所熟知且包括於本發明中。

本發明另外提供一種用於測定測試樣品中之periostin含量的方法。本文所提供之方法可包括(a)使測試樣品與至少一種捕捉抗體接觸，其中該捕捉抗體結合於periostin或periostin片段上之抗原決定基

形成捕捉抗體-periostin抗原複合物；(b)使捕捉抗體-periostin抗原複合物與至少一種包含可偵測標記之偵測抗體接觸，其中偵測抗體結合於未經捕捉抗體結合之periostin上之抗原決定基且形成捕捉抗體-periostin抗原-偵測抗體複合物；及(c)基於(b)中形成之捕捉抗體-periostin抗原-偵測抗體複合物中之可偵測標記產生之信號測定測試樣本中之periostin濃度。至少一種捕捉抗體包含如上文所述之經分離抗體或抗體片段且至少一種偵測抗體包含如上文所述之經分離抗體或片段抗體，且其中該至少一種捕捉抗體不同於至少一種偵測抗體。

在某些態樣中，免疫分析法包含夾層免疫分析法，例如酶聯結免疫吸附分析法(ELISA)或夾層電化學發光(ECL)分析法，其中第一抗periostin「捕捉」抗體或其抗原結合片段連接至固體支撐物，使來自樣品或標準物之抗原結合於捕捉抗體，接著添加第二抗periostin「偵測」抗體或其抗原結合片段，及藉由酶促反應、電化學發光反應、放射性或其他偵測方法偵測。夾層分析法可包括例如單株-多株夾層免疫分析法，包括放射性同位素偵測(放射免疫分析法(RIA))及酶偵測(酶免疫分析法(EIA)或酶聯結免疫吸附分析法(ELISA))(例如Quantikine ELISA分析法, R&D Systems, Minneapolis, MN)。化學發光微粒免疫分析法，尤其採用ARCHITECT®自動分析器(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)之化學發光微粒免疫分析法，為較佳免疫分析法之實例。其他方法包括例如使用如本文詳述之抗periostin抗體的質譜及免疫組織化學(例如使用來自組織生物檢體之部分)。

可在免疫分析法中併入固定抗體或其抗體片段之用途。抗體可固定至多種支撐物(諸如磁性或層析基質粒子)、分析板表面(諸如微量滴定孔)、固體基板材料塊及其類似物上。分析條可藉由將抗體或複數個抗體以陣列形式塗覆於固體支撐物上來製備。此條帶接著可浸漬於測試生物樣品中且藉由洗滌及偵測步驟快速處理，產生可量測信

號，諸如彩色點。

在某些態樣中，免疫分析包含以下：首先，使捕捉抗體或其片段結合於固體支撐物，例如一般技術者已知的多孔板及其他分析裝置。使捕捉抗體連接一段時間(例如隔夜)，接著移除未結合之抗體。接著可洗滌板以移除任何未經結合之捕捉抗體。板接著可用阻斷溶液處理以使非特異性蛋白質結合至固體支撐物的任何未結合區域。典型阻斷溶液包括不相關蛋白質，例如脫脂無水牛乳或血清白蛋白。板接著可在此洗滌以移除任何未經結合之阻斷溶液。隨後，向板添加懷疑含有periostin之樣品。樣品通常連續稀釋且一式兩份或一式三份接種。亦包括包含標準量之periostin或其適合片段之對照組及陰性對照組。在室溫下使抗原結合於捕捉抗體一段時間，例如一小時。培育後，板接著可經洗滌以移除任何未經結合之抗原。

隨後，添加偵測抗體。偵測抗體通常為與捕捉抗體結合於不同periostin抗原決定基之抗periostin抗體。偵測抗體可經標記或未標記。若偵測抗體未標記，則如一般技術者所熟知，將需要添加經標記二次抗體之添加步驟。若偵測抗體經標記，則可使用此項技術中已知的任何可偵測標記。偵測抗體可使用酶(例如辣根過氧化酶或鹼性磷酸酯酶)直接標記或可使用將允許酶結合之標籤標記。舉例而言，偵測抗體可結合至生物素，且酶在隨後步驟中藉由使酶結合之抗生蛋白鏈菌素結合於生物素標籤來連接。或者，偵測抗體可結合至化學發光、螢光或電化學發光標籤。後者之實例為鈎螯合劑。培育後，板接著可經洗滌以移除任何未經結合之偵測抗體。化學發光分析法可根據Adamczyk等人, *Anal. Chim. Acta* 579(1): 61-67 (2006)中所述之方法進行。儘管可使用任何適合分析法型式，但微定量板化學發光計(Mithras LB-940, Berthold Technologies U.S.A., LLC, Oak Ridge, TN)使能夠快速分析多個小體積樣品。化學發光計可裝備有多個使用96孔

黑色聚苯乙烯微孔板(Costar #3792)之試劑噴射器。各樣品可添加至各別孔中，隨後如所採用之分析法類型所決定同時/依序添加其他試劑。適宜地，諸如藉由酸化避免在採用吡啶芳基酯之中性或鹼性溶液中形成假鹼。接著逐孔記錄化學發光反應。就此而言，記錄化學發光反應之時間將部分取決於添加試劑與添加所採用特定吡啶之間的延遲。形成用於化學發光分析法之混合物所添加之測試樣品及特定結合搭配物之順序並非關鍵。

過氧化氫可在混合物中現場產生或在添加上述吡啶化合物之前、同時或之後向混合物提供或供應。過氧化氫可使用諸如熟習此項技術者顯而易知的多種方式現場產生。或者，可向混合物中簡單添加過氧化氫之來源。舉例而言，過氧化氫之來源可為已知含有過氧化氫的一或多種緩衝劑或其他溶液。就此而言，可簡單地添加過氧化氫溶液。

藉由將基於所用偵測抗體之類型變化的方法實現偵測抗體之偵測。若偵測抗體用生物素標記，則添加酶結合之抗生蛋白鏈菌素，洗去未經結合之抗生蛋白鏈菌素，且添加受質，其可提供可在例如分光光度計上讀出之比色反應。若偵測抗體結合至釐螯合劑，則板遭受電流，且量測光發射。

對於化學發光分析法，可偵測信號(即化學發光信號)指示所存在之periostin是在向樣品添加至少一種鹼性溶液同時或之後產生。鹼性溶液含有至少一種鹼且pH大於或等於10，較佳大於或等於12。鹼性溶液之實例包括(但不限於)氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化銨、氫氧化鎂、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鈣、碳酸鈣及碳酸氫鈣。添加至樣品中之鹼性溶液之量取決於鹼性溶液之濃度。基於所用鹼性溶液之濃度，熟習此項技術者容易判斷添加至樣品中之鹼性溶液之量。所產生之化學發光信號可使用熟習此項技術者已知之常規技術偵

測。基於所產生信號之強度，可定量樣品中之periostin之量。特定言之，樣品中之periostin之量與所產生之信號強度成比例。存在之periostin量可藉由比較所產生之光與periostin之標準曲線或藉由與參考標準物比較來定量。標準曲線可使用已知periostin濃度之連續稀釋液或溶液藉由質譜法、重力法及此項技術中已知之其他技術產生。在採用ARCHITECT® (或其接替者)分析器之化學發光微粒分析法中，結合物稀釋劑pH應為約6.0 +/- 0.2，微粒包覆緩衝液應保持於室溫(亦即約17°C至約27°C)下，微粒包覆緩衝液pH應為約6.5 +/- 0.2，且微粒稀釋劑pH應為約7.8 +/- 0.2。固體較佳低於約0.2%，諸如低於約0.15%，低於約0.14%，低於約0.13%，低於約0.12%，或低於約0.11%，諸如約0.10%。

在某些態樣中，該方法直接量測患者樣品中之periostin含量，其中藉由使用例如經純化全長或N端periostin在標準曲線上繪製免疫分析結果來計算絕對含量。來自偵測抗體之偵測信號可基於板上包括之多種標準物及對照物定量。藉由在標準曲線上繪製結果，可計算測試樣品中之絕對periostin含量，例如以ng/mL或pg periostin/mg蛋白質為單位。

基於與已知對照樣品之比較，可測定臨限periostin含量，且高於臨限值之測試樣品可指示被取樣之患者可受益於使用IL-13拮抗劑治療。臨限含量必須經預定，且必須根據樣品類型(例如血清或肺組織)、疾病類型(例如哮喘、IPF、COPD或UC)，及在一些情形中，所用分析法匹配。在一些實施例中，疾病類型為異位性皮炎。舉例而言，來自哮喘患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為至少約15 ng periostin/mL血清至約150 ng periostin/mL血清，例如約15 ng periostin/mL血清、約20 ng periostin/mL血清、約25 ng periostin/mL血清、約30 ng periostin/mL血清、約35 ng periostin/mL血清、約40 ng

periostin/mL血清、約45 ng periostin/mL血清、約50 ng periostin/mL血清、約55 ng periostin/mL血清、約60 ng periostin/mL血清、約65 ng periostin/mL血清、約70 ng periostin/mL血清、約75 ng periostin/mL血清、約80 ng periostin/mL血清、約85 ng periostin/mL血清、約90 ng periostin/mL血清、約95 ng periostin/mL血清、約100 ng periostin/mL血清、約105 ng periostin/mL血清、約110 ng periostin/mL血清、約115 ng periostin/mL血清、約120 ng periostin/mL血清、約125 ng periostin/mL血清、約130 ng periostin/mL血清、約135 ng periostin/mL血清、約140 ng periostin/mL血清、約145 ng periostin/mL血清，或約150 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量時患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在一些態樣中，來自哮喘患者之患者樣品中之預定periostin含量可為如圖5B、圖6、圖9、圖10A或圖10B中所描繪之血清periostin平均值或中位含量，高於該預定含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在一些態樣中，來自哮喘患者之患者樣品中之預定periostin含量可為至少約15 ng periostin/mL血清至約25 ng periostin/mL血清，例如至少約15 ng periostin/mL血清，至少約20 ng periostin/mL血清或至少約25 ng periostin/mL血清，高於該預定含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。來自哮喘患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為至少約5 ng periostin/mL血清、至少約10 ng periostin/mL血清、至少約15 ng periostin/mL血清、至少約16.44 ng periostin/mL血清、至少約20 ng periostin/mL血清、至少約25 ng periostin/mL血清、至少約30 ng periostin/mL血清、至少約35 ng periostin/mL血清、至少約40 ng periostin/mL血清、至少約45 ng periostin/mL血清、至少約50 ng periostin/mL血清、至少約55 ng periostin/mL血清、至少約60 ng periostin/mL血清、至少約65 ng periostin/mL血清、至少約70 ng periostin/mL血清、至少約75 ng periostin/mL血清、至少約80 ng

periostin/mL血清、至少約85 ng periostin/mL血清、至少約90 ng
 periostin/mL血清、至少約95 ng periostin/mL血清、至少約100 ng
 periostin/mL血清、至少約105 ng periostin/mL血清、至少約110 ng
 periostin/mL血清、至少約115 ng periostin/mL血清、至少約120 ng
 periostin/mL血清、至少約125 ng periostin/mL血清、至少約130 ng
 periostin/mL血清、至少約135 ng periostin/mL血清、至少約140 ng
 periostin/mL血清、至少約145 ng periostin/mL serum或至少約150 ng
 periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。
 來自哮喘患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為低於約150
 ng periostin/mL血清、低於約145 ng periostin/mL血清、低於約140 ng
 periostin/mL血清、低於約135 ng periostin/mL血清、低於約130 ng
 periostin/mL血清、低於約125 ng periostin/mL血清、低於約120 ng
 periostin/mL血清、低於約115 ng periostin/mL血清、低於約110 ng
 periostin/mL血清、低於約105 ng periostin/mL血清、低於約100 ng
 periostin/mL血清、低於約95 ng periostin/mL血清、低於約90 ng
 periostin/mL血清、低於約85 ng periostin/mL血清、低於約80 ng
 periostin/mL血清、低於約75 ng periostin/mL血清、低於約70 ng
 periostin/mL血清、低於約65 ng periostin/mL血清、低於約60 ng
 periostin/mL血清、低於約55 ng periostin/mL血清、低於約50 ng
 periostin/mL血清、低於約45 ng periostin/mL血清、低於約40 ng
 periostin/mL血清、低於約35 ng periostin/mL血清、低於約30 ng
 periostin/mL血清、低於約25 ng periostin/mL血清、低於約20 ng
 periostin/mL血清、低於約16.44 ng periostin/mL血清、低於約15 ng
 periostin/mL血清、低於約10 ng periostin/mL血清或低於約5 ng
 periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。
 來自哮喘患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為約4.5至約

150 ng periostin/mL血清、約4.5至約125 ng periostin/mL血清、約4.5至約100 ng periostin/mL血清、約4.5至約75 ng periostin/mL血清、約4.5至約50 ng periostin/mL血清、約4.5至約25 ng periostin/mL血清、約5至約150 ng periostin/mL血清、約5至約125 ng periostin/mL血清、約5至約100 ng periostin/mL血清、約5.2至約73.3 ng periostin/mL血清、約5至約75 ng periostin/mL血清、約5至約50 ng periostin/mL血清、約5至約25 ng periostin/mL血清、約25至約150 ng periostin/mL血清、約25至約125 ng periostin/mL血清、約25至約100 ng periostin/mL血清、約25至約75 ng periostin/mL血清、約25至約50 ng periostin/mL血清、約50至約150 ng periostin/mL血清、約50至約125 ng periostin/mL血清、約50至約100 ng periostin/mL血清、約50至約75 ng periostin/mL血清、約100至約150 ng periostin/mL血清、約100至約125 ng periostin/mL血清或約125至約150 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在另一實例中，來自IPF患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為至少約15 ng periostin/mL血清至約150 ng periostin/mL血清，例如約15 ng periostin/mL血清、約20 ng periostin/mL血清、約25 ng periostin/mL血清、約30 ng periostin/mL血清、約35 ng periostin/mL血清、約40 ng periostin/mL血清、約45 ng periostin/mL血清、約50 ng periostin/mL血清、約55 ng periostin/mL血清、約60 ng periostin/mL血清、約65 ng periostin/mL血清、約70 ng periostin/mL血清、約75 ng periostin/mL血清、約80 ng periostin/mL血清、約85 ng periostin/mL血清、約90 ng periostin/mL血清、約95 ng periostin/mL血清、約100 ng periostin/mL血清、約105 ng periostin/mL血清、約110 ng periostin/mL血清、約115 ng periostin/mL血清、約120 ng periostin/mL血清、約125 ng periostin/mL血清、約130 ng periostin/mL血清、約135 ng periostin/mL血清、約140 ng

periostin/mL血清、約145 ng periostin/mL血清或約150 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在一些態樣中，來自IPF患者之患者樣品中預定periostin含量可為如圖7或圖9中所描繪之血清periostin平均含量，高於該預定含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在一些態樣中，來自IPF患者之患者樣品中之預定periostin含量可為至少約40 ng periostin/mL血清至約60 ng periostin/mL血清，例如至少約40 ng periostin/mL血清，至少約50 ng periostin/mL血清或至少約60 ng periostin/mL血清，高於該預定含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。來自IPF患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為至少約5 ng periostin/mL血清、至少約10 ng periostin/mL血清、至少約15 ng periostin/mL血清、至少約16.44 ng periostin/mL血清、至少約20 ng periostin/mL血清、至少約25 ng periostin/mL血清、至少約30 ng periostin/mL血清、至少約35 ng periostin/mL血清、至少約40 ng periostin/mL血清、至少約45 ng periostin/mL血清、至少約50 ng periostin/mL血清、至少約55 ng periostin/mL血清、至少約60 ng periostin/mL血清、至少約65 ng periostin/mL血清、至少約70 ng periostin/mL血清、至少約75 ng periostin/mL血清、至少約80 ng periostin/mL血清、至少約85 ng periostin/mL血清、至少約90 ng periostin/mL血清、至少約95 ng periostin/mL血清、至少約100 ng periostin/mL血清、至少約105 ng periostin/mL血清、至少約110 ng periostin/mL血清、至少約115 ng periostin/mL血清、至少約120 ng periostin/mL血清、至少約125 ng periostin/mL血清、至少約130 ng periostin/mL血清、至少約135 ng periostin/mL血清、至少約140 ng periostin/mL血清、至少約145 ng periostin/mL serum或至少約150 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。來自IPF患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為低於約150 ng

periostin/mL血清、低於約145 ng periostin/mL血清、低於約140 ng
 periostin/mL血清、低於約135 ng periostin/mL血清、低於約130 ng
 periostin/mL血清、低於約125 ng periostin/mL血清、低於約120 ng
 periostin/mL血清、低於約115 ng periostin/mL血清、低於約110 ng
 periostin/mL血清、低於約105 ng periostin/mL血清、低於約100 ng
 periostin/mL血清、低於約95 ng periostin/mL血清、低於約90 ng
 periostin/mL血清、低於約85 ng periostin/mL血清、低於約80 ng
 periostin/mL血清、低於約75 ng periostin/mL血清、低於約70 ng
 periostin/mL血清、低於約65 ng periostin/mL血清、低於約60 ng
 periostin/mL血清、低於約55 ng periostin/mL血清、低於約50 ng
 periostin/mL血清、低於約45 ng periostin/mL血清、低於約40 ng
 periostin/mL血清、低於約35 ng periostin/mL血清、低於約30 ng
 periostin/mL血清、低於約25 ng periostin/mL血清、低於約20 ng
 periostin/mL血清、低於約16.44 ng periostin/mL血清、低於約15 ng
 periostin/mL血清、低於約10 ng periostin/mL血清或低於約5 ng
 periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。
 來自IPF患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為約4.5至約150
 ng periostin/mL血清、約4.5至約125 ng periostin/mL血清、約4.5至約
 100 ng periostin/mL血清、約4.5至約75 ng periostin/mL血清、約4.5至
 約50 ng periostin/mL血清、約4.5至約25 ng periostin/mL血清、約5至
 約150 ng periostin/mL血清、約5至約125 ng periostin/mL血清、約5至
 約100 ng periostin/mL血清、約5.2至約73.3 ng periostin/mL血清、約5
 至約75 ng periostin/mL血清、約5至約50 ng periostin/mL血清、約5至
 約25 ng periostin/mL血清、約25至約150 ng periostin/mL血清、約25
 至約125 ng periostin/mL血清、約25至約100 ng periostin/mL血清、約
 25至約75 ng periostin/mL血清、約25至約50 ng periostin/mL血清、約

50至約150 ng periostin/mL血清、約50至約125 ng periostin/mL血清、約50至約100 ng periostin/mL血清、約50至約75 ng periostin/mL血清、約100至約150 ng periostin/mL血清、約100至約125 ng periostin/mL血清或約125至約150 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在另一實例中，來自異位性皮炎患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為至少約5 ng periostin/mL血清、至少約10 ng periostin/mL血清、至少約15 ng periostin/mL血清、至少約16.44 ng periostin/mL血清、至少約20 ng periostin/mL血清、至少約25 ng periostin/mL血清、至少約30 ng periostin/mL血清、至少約35 ng periostin/mL血清、至少約40 ng periostin/mL血清、至少約45 ng periostin/mL血清、至少約50 ng periostin/mL血清、至少約55 ng periostin/mL血清、至少約60 ng periostin/mL血清、至少約65 ng periostin/mL血清、至少約70 ng periostin/mL血清、至少約75 ng periostin/mL血清、至少約80 ng periostin/mL血清、至少約85 ng periostin/mL血清、至少約90 ng periostin/mL血清、至少約95 ng periostin/mL血清、至少約100 ng periostin/mL血清、至少約105 ng periostin/mL血清、至少約110 ng periostin/mL血清、至少約115 ng periostin/mL血清、至少約120 ng periostin/mL血清、至少約125 ng periostin/mL血清、至少約130 ng periostin/mL血清、至少約135 ng periostin/mL血清、至少約140 ng periostin/mL血清、至少約145 ng periostin/mL serum或至少約150 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。來自異位性皮炎患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為低於約150 ng periostin/mL血清、低於約145 ng periostin/mL血清、低於約140 ng periostin/mL血清、低於約135 ng periostin/mL血清、低於約130 ng periostin/mL血清、低於約125 ng periostin/mL血清、低於約

120 ng periostin/mL血清、低於約115 ng periostin/mL血清、低於約110 ng periostin/mL血清、低於約105 ng periostin/mL血清、低於約100 ng periostin/mL血清、低於約95 ng periostin/mL血清、低於約90 ng periostin/mL血清、低於約85 ng periostin/mL血清、低於約80 ng periostin/mL血清、低於約75 ng periostin/mL血清、低於約70 ng periostin/mL血清、低於約65 ng periostin/mL血清、低於約60 ng periostin/mL血清、低於約55 ng periostin/mL血清、低於約50 ng periostin/mL血清、低於約45 ng periostin/mL血清、低於約40 ng periostin/mL血清、低於約35 ng periostin/mL血清、低於約30 ng periostin/mL血清、低於約25 ng periostin/mL血清、低於約20 ng periostin/mL血清、低於約16.44 ng periostin/mL血清、低於約15 ng periostin/mL血清、低於約10 ng periostin/mL血清或低於約5 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。

來自IPF患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為約4.5至約150 ng periostin/mL血清、約4.5至約125 ng periostin/mL血清、約4.5至約100 ng periostin/mL血清、約4.5至約75 ng periostin/mL血清、約4.5至約50 ng periostin/mL血清、約4.5至約25 ng periostin/mL血清、約5至約150 ng periostin/mL血清、約5至約125 ng periostin/mL血清、約5至約100 ng periostin/mL血清、約5.2至約73.3 ng periostin/mL血清、約5至約75 ng periostin/mL血清、約5至約50 ng periostin/mL血清、約5至約25 ng periostin/mL血清、約25至約150 ng periostin/mL血清、約25至約125 ng periostin/mL血清、約25至約100 ng periostin/mL血清、約25至約75 ng periostin/mL血清、約25至約50 ng periostin/mL血清、約50至約150 ng periostin/mL血清、約50至約125 ng periostin/mL血清、約50至約100 ng periostin/mL血清、約50至約75 ng periostin/mL血清、約100至約150 ng periostin/mL血清、約100至約125 ng

periostin/mL血清或約125至約150 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。

在一些態樣中，患者樣品中之預定periostin含量為至少約16.44 ng periostin/mL血清，高於該預定含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在一些態樣中，來自哮喘患者之患者樣品中之預定periostin含量為至少約16.44 ng periostin/mL血清，高於該預定含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。

在另一實例中，來自IPF患者之肺組織提取物中之臨限periostin含量可為至少約2 pg periostin/mg總蛋白質至約25 pg periostin/mg總蛋白質，例如約2 pg periostin/mg總蛋白質、約3 pg periostin/mg總蛋白質、約4 pg periostin/mg總蛋白質、約5 pg periostin/mg總蛋白質、約6 pg periostin/mg總蛋白質、約7 pg periostin/mg總蛋白質、約8 pg periostin/mg總蛋白質、約9 pg periostin/mg總蛋白質、約10 pg periostin/mg總蛋白質、約11 pg periostin/mg總蛋白質、約12 pg periostin/mg總蛋白質、約13 pg periostin/mg總蛋白質、約14 pg periostin/mg總蛋白質、約15 pg periostin/mg總蛋白質、約18 pg periostin/mg總蛋白質、約20 pg periostin/mg總蛋白質、約22 pg periostin/mg總蛋白質、約24 pg periostin/mg總蛋白質或約25 pg periostin/mg總蛋白質，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在一些態樣中，來自IPF患者之肺組織提取物中預定periostin含量可為如圖8中所描繪之periostin平均含量，高於該預定含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在一些態樣中，來自IPF患者之肺組織提取物中之預定periostin含量可為至少約15 pg periostin/mg總蛋白質至約25 pg periostin/mg總蛋白質，例如至少約15 pg periostin/mg總蛋白質、至少約20 pg periostin/mg總蛋白質或至少約25 pg periostin/mg總蛋白質，高於該預定含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。來自IPF患者之

肺組織提取物中之臨限periostin含量可為至少約5 pg periostin/mg總蛋白質、至少約10 pg periostin/mg總蛋白質、至少約15 pg periostin/mg總蛋白質、至少約16.44 pg periostin/mg總蛋白質、至少約20 pg periostin/mg總蛋白質、至少約25 pg periostin/mg總蛋白質、至少約30 pg periostin/mg總蛋白質、至少約35 pg periostin/mg總蛋白質、至少約40 pg periostin/mg總蛋白質、至少約45 pg periostin/mg總蛋白質、至少約50 pg periostin/mg總蛋白質、至少約55 pg periostin/mg總蛋白質、至少約60 pg periostin/mg總蛋白質、至少約65 pg periostin/mg總蛋白質、至少約70 pg periostin/mg總蛋白質、至少約75 pg periostin/mg總蛋白質、至少約80 pg periostin/mg總蛋白質、至少約85 pg periostin/mg總蛋白質、至少約90 pg periostin/mg總蛋白質、至少約95 pg periostin/mg總蛋白質、至少約100 pg periostin/mg總蛋白質、至少約105 pg periostin/mg總蛋白質、至少約110 pg periostin/mg總蛋白質、至少約115 pg periostin/mg總蛋白質、至少約120 pg periostin/mg總蛋白質、至少約125 pg periostin/mg總蛋白質、至少約130 pg periostin/mg總蛋白質、至少約135 pg periostin/mg總蛋白質、至少約140 pg periostin/mg總蛋白質、至少約145 pg periostin/mg總蛋白質或至少約150 pg periostin/mg總蛋白質，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。來自IPF患者之肺組織提取物中之臨限periostin含量可低於約150 pg periostin/mg總蛋白質、低於約145 pg periostin/mg總蛋白質、低於約140 pg periostin/mg總蛋白質、低於約135 pg periostin/mg總蛋白質、低於約130 pg periostin/mg總蛋白質、低於約125 pg periostin/mg總蛋白質、低於約120 pg periostin/mg總蛋白質、低於約115 pg periostin/mg總蛋白質、低於約110 pg periostin/mg總蛋白質、低於約105 pg periostin/mg總蛋白質、低於約100 pg periostin/mg總蛋白質、低於約95 pg periostin/mg總蛋白質、低

於約90 pg periostin/mg總蛋白質、低於約85 pg periostin/mg總蛋白質、低於約80 pg periostin/mg總蛋白質、低於約75 pg periostin/mg總蛋白質、低於約70 pg periostin/mg總蛋白質、低於約65 pg periostin/mg總蛋白質、低於約60 pg periostin/mg總蛋白質、低於約55 pg periostin/mg總蛋白質、低於約50 pg periostin/mg總蛋白質、低於約45 pg periostin/mg總蛋白質、低於約40 pg periostin/mg總蛋白質、低於約35 pg periostin/mg總蛋白質、低於約30 pg periostin/mg總蛋白質、低於約25 pg periostin/mg總蛋白質、低於約20 pg periostin/mg總蛋白質、低於約16.44 pg periostin/mg總蛋白質、低於約15 pg periostin/mg總蛋白質、低於約10 pg periostin/mg總蛋白質或低於約5 pg periostin/mg總蛋白質，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。來自IPF患者之肺組織提取物中之臨限periostin含量可為約4.5至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約50 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約25 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約5.2至約73.3 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約50 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約25 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約50 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約100至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約100至約125 pg

periostin/mg總蛋白質或約125至約150 pg periostin/mg總蛋白質，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。

在另一實例中，來自UC患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為至少約15 ng periostin/mL血清至約150 ng periostin/mL血清，例如約15 ng periostin/mL血清、約20 ng periostin/mL血清、約25 ng periostin/mL血清、約30 ng periostin/mL血清、約35 ng periostin/mL血清、約40 ng periostin/mL血清、約45 ng periostin/mL血清、約50 ng periostin/mL血清、約55 ng periostin/mL血清、約60 ng periostin/mL血清、約65 ng periostin/mL血清、約70 ng periostin/mL血清、約75 ng periostin/mL血清、約80 ng periostin/mL血清、約85 ng periostin/mL血清、約90 ng periostin/mL血清、約95 ng periostin/mL血清、約100 ng periostin/mL血清、約105 ng periostin/mL血清、約110 ng periostin/mL血清、約115 ng periostin/mL血清、約120 ng periostin/mL血清、約125 ng periostin/mL血清、約130 ng periostin/mL血清、約135 ng periostin/mL血清、約140 ng periostin/mL血清、約145 ng periostin/mL血清或約150 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在一些態樣中，來自UC患者之患者樣品中預定periostin含量可為如圖9中所描繪之血清periostin平均含量，高於該預定含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。在一些態樣中，來自UC患者之患者樣品中之預定periostin含量可為至少約20 ng periostin/mL血清至約40 ng periostin/mL血清，例如至少約20 ng periostin/mL血清，至少約30 ng periostin/mL血清或至少約40 ng periostin/mL血清，高於該預定含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。來自UC患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為至少約5 ng periostin/mL血清、至少約10 ng periostin/mL血清、至少約15 ng periostin/mL血清、至少約16.44 ng periostin/mL血清、至少約20 ng periostin/mL血清、至少約25 ng

periostin/mL血清、至少約30 ng periostin/mL血清、至少約35 ng
 periostin/mL血清、至少約40 ng periostin/mL血清、至少約45 ng
 periostin/mL血清、至少約50 ng periostin/mL血清、至少約55 ng
 periostin/mL血清、至少約60 ng periostin/mL血清、至少約65 ng
 periostin/mL血清、至少約70 ng periostin/mL血清、至少約75 ng
 periostin/mL血清、至少約80 ng periostin/mL血清、至少約85 ng
 periostin/mL血清、至少約90 ng periostin/mL血清、至少約95 ng
 periostin/mL血清、至少約100 ng periostin/mL血清、至少約105 ng
 periostin/mL血清、至少約110 ng periostin/mL血清、至少約115 ng
 periostin/mL血清、至少約120 ng periostin/mL血清、至少約125 ng
 periostin/mL血清、至少約130 ng periostin/mL血清、至少約135 ng
 periostin/mL血清、至少約140 ng periostin/mL血清、至少約145 ng
 periostin/mL serum或至少約150 ng periostin/mL血清，高於該臨限含
 量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。來自UC患者之患者樣品中之血清
 periostin臨限含量可為低於約150 ng periostin/mL血清、低於約145 ng
 periostin/mL血清、低於約140 ng periostin/mL血清、低於約135 ng
 periostin/mL血清、低於約130 ng periostin/mL血清、低於約125 ng
 periostin/mL血清、低於約120 ng periostin/mL血清、低於約115 ng
 periostin/mL血清、低於約110 ng periostin/mL血清、低於約105 ng
 periostin/mL血清、低於約100 ng periostin/mL血清、低於約95 ng
 periostin/mL血清、低於約90 ng periostin/mL血清、低於約85 ng
 periostin/mL血清、低於約80 ng periostin/mL血清、低於約75 ng
 periostin/mL血清、低於約70 ng periostin/mL血清、低於約65 ng
 periostin/mL血清、低於約60 ng periostin/mL血清、低於約55 ng
 periostin/mL血清、低於約50 ng periostin/mL血清、低於約45 ng
 periostin/mL血清、低於約40 ng periostin/mL血清、低於約35 ng

periostin/mL血清、低於約30 ng periostin/mL血清、低於約25 ng periostin/mL血清、低於約20 ng periostin/mL血清、低於約16.44 ng periostin/mL血清、低於約15 ng periostin/mL血清、低於約10 ng periostin/mL血清或低於約5 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。來自UC患者之患者樣品中之血清periostin臨限含量可為約4.5至約150 ng periostin/mL血清、約4.5至約125 ng periostin/mL血清、約4.5至約100 ng periostin/mL血清、約4.5至約75 ng periostin/mL血清、約4.5至約50 ng periostin/mL血清、約4.5至約25 ng periostin/mL血清、約5至約150 ng periostin/mL血清、約5至約125 ng periostin/mL血清、約5至約100 ng periostin/mL血清、約5.2至約73.3 ng periostin/mL血清、約5至約75 ng periostin/mL血清、約5至約50 ng periostin/mL血清、約5至約25 ng periostin/mL血清、約25至約150 ng periostin/mL血清、約25至約125 ng periostin/mL血清、約25至約100 ng periostin/mL血清、約25至約75 ng periostin/mL血清、約25至約50 ng periostin/mL血清、約50至約150 ng periostin/mL血清、約50至約125 ng periostin/mL血清、約50至約100 ng periostin/mL血清、約50至約75 ng periostin/mL血清、約100至約150 ng periostin/mL血清、約100至約125 ng periostin/mL血清或約125至約150 ng periostin/mL血清，高於該臨限含量患者可受益於IL-13拮抗劑治療。

臨限含量可基於分析法之性質而變化，例如使用之捕捉及偵測抗體、periostin標準物之來源、純度及組成，及其類似性質。

在一個態樣中，代替使用任意臨限含量測定患者是否受益於使用IL-13拮抗劑治療，患者之periostin含量可與一或多個對照periostin含量比較。根據此態樣，測試(例如患者)樣品與一或多個對照樣品比較，該等樣品例如取自正常健康個體之樣品、取自相同患者之較早樣

品、取自患有非IL-13介導之患者疾病亞型(例如哮喘、COPD、IPF或UC)之患者的樣品或預定標準量之經分離periostin或其組合。在一些實施例中，患者之疾病為異位性皮炎。結果可表示為與對照樣品之比率，以判斷患者之periostin含量相較於對照periostin含量的提高百分比或降低百分比。根據此態樣，對照樣品可為與患者樣品之匹配對，例如以下中之一或多者：若患者樣品為全血則為全血、若患者樣品為血清則為血清、若患者樣品為血漿則為血漿、若患者樣品為唾液則為唾液、若患者樣品為痰則為痰、若患者樣品為支氣管肺泡灌洗術流體則為支氣管肺泡灌洗術流體或若患者樣品為肺組織則為肺組織。

在一些態樣中，將可能受益於IL-13拮抗劑治療之患者可藉由鑑別periostin含量高於患者群體(例如哮喘、IPF、COPD、UC患者)之平均及/或中位periostin含量的患者來選擇；使用全部患者之平均值及/或中位值定義高periostin子組(平均值及/或中位值或更高)與低periostin子組(低於平均值及/或中位值)之間的截止點。在一些實施例中，患者群體包括異位性皮炎患者。參看Corren等人, *N Engl J Med.* 365(12):1088-98 (2011)，其出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。根據此態樣，在高periostin子組範圍內之彼等患者將可能受益於使用IL-13拮抗劑治療。

在本文提供之免疫分析法及方法的某些態樣中，捕捉抗體為3C11.G5或7B5.C4。在本文提供之免疫分析法及方法的某些態樣中，偵測抗體為4B4.B11或7B5.C4。在本文提供之免疫分析法及方法的某些態樣中，捕捉抗體為7B5.C4且偵測抗體為4B4.B11。

取自患者或健康對照組之多種個體樣品可用於本文提出之方法中。樣品之例示性非限制性實例包括以下中之一或多者：全血、血清、血漿、唾液、痰、鼻息肉、鼻黏液、支氣管肺泡灌洗術流體或肺組織，例如肺上皮細胞。樣品之選擇可取決於例如疾病類型、疾病嚴

重程度、適合對照組之可用性或患者順應性。在特定態樣中，樣品為血清樣品或肺組織。

治療方法

本發明提供一種治療患有IL-13介導之疾病或病症的患者或患有可能由IL-13介導之未知病源學之肺部或發炎性腸疾病或病症之患者的方法，其包含若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。在一個態樣中，患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段(例如如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段、變異體或衍生物或亦如本文所述之相關抗體或其抗原結合片段)之免疫分析法中量測。在一個態樣中，患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段(例如如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段、變異體或衍生物或亦如本文所述之相關抗體或其抗原結合片段)之免疫分析法中量測。

本發明提供有助於保健提供者、保健益處提供者或臨床實驗室判斷患者是否將受益於使用IL-13拮抗劑(例如抗IL-13抗體或其抗原結合片段，例如塔羅金單抗(SEQ ID NO 8-9)或其片段、變異體或衍生物，與塔羅金單抗結合於相同IL-13抗原決定基之抗體或其片段或競爭性抑制塔羅金單抗與IL-13結合之抗體或其片段)治療的方法、分析法及套組。本文提供之方法、分析法及套組亦將有助於保健提供者、保健益處提供者或臨床實驗室判斷患者是否將受益於使用本文所揭示或一般技術者已知的任何其他IL-13拮抗劑IL-13治療。

在一個態樣中，本發明提供治療患有IL-13介導之疾病或病症之

患者的方法，其包若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則含向患者投與IL-13拮抗劑；其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。在另一態樣中，本發明提供一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑；其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。根據此方法，本文提供之免疫分析或一般技術者已知之變化可用於判斷患者之治療。在某些態樣中，一或多種抗periostin抗體為如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段、變異體或衍生物，或亦如本文所述之相關抗體或其抗原結合片段中之一或多者。

在某些態樣中，藉由治療患者之保健專家例如使用如本文所述之免疫分析法(調配為「床旁」診斷套組)，對獲自患者之樣品進行免疫分析。在一些態樣中，自患者獲得樣品且提交至例如臨床實驗室用於根據保健專家之說明(例如使用如本文所述之免疫分析法)量測樣品中之periostin含量。在某些態樣中，執行該分析法之臨床實驗室將建議根據基於患者之periostin含量是否高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品升高，患者是否可受益於使用IL-13拮抗劑治療來提供保健。

在某些態樣中，本發明提供一種經一段時間治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含：量測取自患者之第一樣品中之第一periostin含量，或提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第

一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測，且若第一樣品中之患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。在其他態樣中，本發明提供一種經一段時間治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含：量測取自患者之第一樣品中之第一periostin含量，或提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測，且若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。測試可由如上文所述之保健提供者或臨床實驗室執行。在某些態樣中，一或多種抗periostin抗體為如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段、變異體或衍生物，或亦如本文所述之相關抗體或其抗原結合片段中之一或多者。

在某些態樣中，藉由治療患者之保健專家例如使用如本文所述之免疫分析法(調配為「床旁」診斷套組)，對獲自患者之樣品進行免疫分析。在一些態樣中，自患者獲得樣品且提交至例如臨床實驗室用於根據保健專家之說明(例如使用如本文所述之免疫分析法)量測樣品中之periostin含量。在某些態樣中，執行該分析法之臨床實驗室將建議根據基於患者之periostin含量是否高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品升高，患者是否可受益於使用IL-13拮抗劑治療來提供保健。

根據此態樣，該方法可另外包含：量測取自患者之第二樣品中之第二periostin含量或提交取自患者之第二樣品用於量測樣品中之第

二periostin含量，其中患者之periostin含量再於採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；比較患者體內之第一及第二periostin含量，及改變劑量，例如若第二樣品中患者之periostin含量高於第一樣品中之periostin含量，則提高或維持向患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率，或甚至中斷IL-13拮抗劑療法，或若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率。在其他態樣中，該方法可另外包含：量測取自患者之第二樣品中之第二periostin含量，或提交取自患者之第二樣品用於量測樣品中之第二periostin含量，其中患者之periostin含量再於採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；比較患者體內之第一及第二periostin含量，及改變劑量，例如若第二樣品中患者之periostin含量高於第一樣品中之periostin含量，則提高或維持向患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率，或甚至中斷IL-13拮抗劑療法，或若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率。

在本文提供之全部治療方法態樣的某些態樣中，投與IL-13拮抗劑之「起始」劑量以在患者體內實現所要治療水準。若起始劑量不顯著影響患者之periostin含量或患者之periostin含量上升，則決定停止治療-例如使用非IL-13拮抗劑療法。若起始劑量在患者體內導致穩定或降低之periostin含量，則可決定將劑量尺寸或頻率減小至「維持」劑量。重要的是應注意，本文提供之方法為保健提供者投與治療之準則，且最終治療決策將基於保健提供者之正確判斷。

在某些態樣中，如本文所提供之免疫分析法之結果可提交至保

健益處提供者用於判斷患者之保險是否將涵蓋使用IL-13拮抗劑治療。

在某些態樣中，本發明提供一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含：例如在臨床實驗室中量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品(例如保健提供者提供之樣品)中之periostin含量，其中第一樣品中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測，判斷第一樣品中患者之periostin含量是否高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高；及若患者之periostin含量高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則建議保健提供者向患者投與IL-13拮抗劑。在其他態樣中，本發明提供一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含：例如在臨床實驗室中量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品(例如保健提供者提供之樣品)中之periostin含量，其中第一樣品中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測，判斷第一樣品中患者之periostin含量是否高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高；及若患者之periostin含量高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則建議保健提供者向患者投與IL-13拮抗劑。在某些態樣中，一或多種抗periostin抗體為如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段、變異體或衍生物，或亦如本文所述之相關抗體或其抗原結合片段中之一或多者。

在某些態樣中，此方法可另外包含：量測獲自患者之第二樣品(例如保健提供者提供之樣品)中之periostin含量，其中患者之periostin

含量再於採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；判斷第二樣品中患者之periostin含量與第一樣品中所量測之periostin含量相比是高、大致相同還是低；及若有指示，則建議保健提供者調整IL-13拮抗劑療法，例如若第二樣品中患者之periostin含量高於第一樣品中之periostin含量，則提高或維持向患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率，或中斷IL-13拮抗劑療法，或若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率。在其他態樣中，該方法可另外包含：量測獲自患者之第二樣品(例如保健提供者提供之樣品)中之periostin含量，其中患者之periostin含量再於採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；測定第二樣品中患者之periostin含量與第一樣品中所量測之periostin含量相比是高、大致相同還是低；及若有指示則建議保健提供者調整IL-13拮抗劑療法，例如若第二樣品中患者之periostin含量高於第一樣品中之periostin含量，則提高或維持向患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率，或中斷IL-13拮抗劑療法，或若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率。

在一些態樣中，樣品獲自患者且例如提交至臨床實驗室用於例如使用如本文所述之免疫分析法量測樣品中之periostin含量。在某些態樣中，執行該分析法之臨床實驗室將建議根據基於患者之periostin含量是否高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品升高，患者是否可受益於使用IL-13拮抗劑治療來提供保健。

類似地，本發明提供一種監測患有IL-13介導之疾病或病症的患者中IL-13拮抗劑治療方案之治療功效的方法，其包含：量測或指示

臨床實驗室量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中患者之periostin含量於採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與或建議保健專家向患者投與IL-13拮抗劑；量測獲自患者之第二樣品中之periostin含量，其中患者之periostin含量再於採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測，及判斷或獲得結果指示第二樣品中患者之periostin含量相比於第一樣品中量測之periostin含量是高、大致相同還是低，其中若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則IL-13拮抗劑治療方案有效。在其他態樣中，本發明提供一種監測患有IL-13介導之疾病或病症之患者中IL-13拮抗劑治療方案之治療功效的方法，其包含：量測或指示臨床實驗室量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中患者之periostin含量於採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與或建議保健專家向患者投與IL-13拮抗劑；量測獲自患者之第二樣品中之periostin含量，其中患者之periostin含量再於採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測，及測定或獲得結果指示第二樣品中患者之periostin含量與第一樣品中量測之periostin含量相比是高、大致相同還是低；其中若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大

致相同，則IL-13拮抗劑治療方案有效。

在某些態樣中，藉由治療患者之保健專家例如使用如本文所述之免疫分析法(調配為「床旁」診斷套組)，對獲自患者之樣品進行免疫分析。在一些態樣中，樣品獲自患者且例如提交至臨床實驗室用於例如使用如本文所述之免疫分析法量測樣品中之periostin含量。在某些態樣中，執行分析法之臨床實驗室將建議根據基於患者之periostin含量是否高於預定臨限值或是否相對於一或多個對照樣品升高，患者是否可受益於使用IL-13拮抗劑治療或IL-13拮抗劑療法看起來是否有效來提供保健。

在上文所述之某些態樣中，患有或懷疑患有IL-13介導之疾病或病症之患者已診斷為患有肺部疾病或病症或發炎性腸疾病或病症，該疾病或病症在不同診斷子組中可為IL-13介導的。在一些實施例中，患者已診斷為患有慢性發炎性皮膚疾病或病症。不同診斷可由例如量測患者之IgE含量、量測患者之嗜伊紅血球計數、進行症狀分析、測定患者之呼出一氧化碳分數(FENO)、測定患者之嗜伊紅血球/淋巴細胞及嗜伊紅血球/嗜中性白血球(ELEN)指標或此類量測值中兩者或兩者以上之組合促進。參看例如美國專利申請公開案2012-0328606，其在2012年12月27日公開且以全文引用之方式併入本文中。在某些態樣中，具有或懷疑具有IL-13介導之病變的疾病或病症為哮喘、特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、潰瘍性結腸炎(UC)、過敏性鼻炎或慢性鼻竇炎。在一些實施例中，具有或懷疑具有IL-13介導之病變的疾病或病症為異位性皮炎。

在某些態樣中，患者診斷為患有肺部疾病或病症，且在診斷過程中，可決定是否使用IL-13拮抗劑治療患者。因此，在某些態樣中，本發明提供一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對

於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑；其中患者之periostin含量於採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。在其他態樣中，本發明提供一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑；其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。在某些態樣中，一或多種抗periostin抗體為如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段、變異體或衍生物，或亦如本文所述之相關抗體或其抗原結合片段中之一或多者。

在某些態樣中，本發明提供一種治療診斷為患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑；其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。在其他態樣中，本發明提供一種治療診斷為患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑；其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。在某些態樣中，一或多種抗periostin抗體為如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段、變異體或衍生物，或亦如本文所述之相關抗體或其抗原結合片段中之一

或多者。

在某些態樣中，藉由治療患者之保健專家例如使用如本文所述之免疫分析法(調配為「床旁」診斷套組)，對獲自患者之樣品進行免疫分析。在一些態樣中，樣品獲自患者且例如提交至臨床實驗室用於例如使用如本文所述之免疫分析法量測樣品中之periostin含量。在某些態樣中，執行該分析法之臨床實驗室將建議根據基於患者之periostin含量是否高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品升高，患者是否可受益於使用IL-13拮抗劑治療來提供保健。

在某些態樣中，本發明提供一種治療診斷患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包括：提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。在其他態樣中，本發明提供一種治療診斷患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含：提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。periostin含量可由保健專家量測或由自保健專家獲得患者樣品之臨床實驗室量測，且由保健專家指示量測樣品中之periostin。

在某些態樣中，本發明提供一種治療診斷患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含：提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或

多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。在其他態樣中，本發明提供一種治療診斷患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含：提交取自患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。periostin含量可由保健專家量測或由自保健專家獲得患者樣品之臨床實驗室量測，且由保健專家指示量測樣品中之periostin。

在某些態樣中，上文提供之治療方法可另外包含：提交取自患者之第二樣品用於量測樣品中之第二periostin含量，其中患者之periostin含量再於採用一或多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第二樣品中患者之periostin含量高於第一樣品中之periostin含量，則提高或維持向患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率或甚至中斷IL-13拮抗劑療法，或若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率。在其他態樣中，上文提供之治療方法可另外包含：提交取自患者之第二樣品用於量測樣品中之第二periostin含量，其中患者之periostin含量再於採用一或多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第二樣品中患者之periostin含量高於第一樣品

中之periostin含量，則提高或維持向患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率，或甚至中斷IL-13拮抗劑療法，或若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率。重要的是應注意，本文提供之方法為保健提供者投與治療之準則，且最終治療決策將基於保健提供者之正確判斷。

在某些態樣中，本發明提供一種判斷是否使用IL-13拮抗劑治療方案治療診斷患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含：量測或指示臨床實驗室量測獲自診斷為患有肺部疾病或病症之患者之第一樣品中的periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則使用IL-13拮抗劑治療方案治療或指示保健提供者使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者。在其他態樣中，本發明提供一種判斷是否使用IL-13拮抗劑治療方案治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含：量測或指示臨床實驗室量測獲自診斷為患有肺部疾病或病症之患者之第一樣品中之periostin含量，其中患者之periostin含量再於採用一或多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則使用IL-13拮抗劑治療方案治療或指示保健提供者使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者。

在某些態樣中，本發明提供一種判斷是否使用IL-13拮抗劑治療方案治療診斷患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含：量測或指示臨床實驗室量測獲自診斷患有慢性發炎性皮膚疾病或

病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則使用IL-13拮抗劑治療方案治療或指示保健提供者使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者。在其他態樣中，本發明提供一種判斷是否使用IL-13拮抗劑治療方案治療診斷患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含：量測或指示臨床實驗室量測獲自診斷患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則使用IL-13拮抗劑治療方案治療或指示保健提供者使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者。

在某些態樣中，免疫分析法之結果可提交至保健益處提供者來判斷患者之保險是否涵蓋使用IL-13拮抗劑治療。

在某些態樣中，待治療之肺部疾病或病症為哮喘、IPF、COPD、過敏性鼻炎或慢性鼻竇炎，或發炎性腸病為潰瘍性結腸炎(UC)。在某些態樣中，待治療之慢性發炎性皮膚疾病或病症為異位性皮炎。

在某些態樣中，IL-13拮抗劑包含抗IL-13抗體或其抗原結合片段(例如本文所述之塔羅金單抗(SEQ ID NO 8-9))、IL-13突變蛋白(例如IL-13E13K) (Kioi M等人, Cell Immunol. 2004 229:41-51)、IL-4突變蛋白(例如Pitrakinra) (AER-001、BAY-16-9996) (Antoniou SA., Curr Opin Investig Drugs. 2010 11:1286-94)、抗IL-13R α 1抗體或其抗原結合片段

或抗IL-4R α 抗體或其抗原結合片段中之一或多者。

在某些態樣中，患者已在投與IL-13拮抗劑之前、期間或之後使用一或多種額外藥劑治療。適用於治療例如哮喘、IPF、COPD及UC之多種其他藥劑在本文別處描述。在一些實施例中，適用於治療異位性皮炎之多種其他藥劑在本文別處描述。在某些態樣中，患者已使用一或多種額外藥劑(諸如類固醇、支氣管擴張劑或其組合)治療、繼續治療或將治療。在某些態樣中，類固醇為氟替卡松或布地奈德，且支氣管擴張劑為羥甲異丁腎上腺素。在某些態樣中，一或多種額外藥劑藉由吸入、經口投與、注射或其組合投與。

在某些態樣中，IL-13拮抗劑為抗IL13抗體或其抗原結合片段。在某些態樣中，IL-13抗體或其片段與塔羅金單抗結合至相同IL-13抗原決定基，競爭性抑制塔羅金單抗與IL-13之結合或其兩者。在某些態樣中，抗體為塔羅金單抗或其抗原結合片段(SEQ ID NO 8-9)。

在某些態樣中，來自個體之樣品中量測的periostin之量可為至少約5 ng periostin/mL血清、至少約10 ng periostin/mL血清、至少約15 ng periostin/mL血清、至少約16.44 ng periostin/mL血清、至少約20 ng periostin/mL血清、至少約25 ng periostin/mL血清、至少約30 ng periostin/mL血清、至少約35 ng periostin/mL血清、至少約40 ng periostin/mL血清、至少約45 ng periostin/mL血清、至少約50 ng periostin/mL血清、至少約55 ng periostin/mL血清、至少約60 ng periostin/mL血清、至少約65 ng periostin/mL血清、至少約70 ng periostin/mL血清、至少約75 ng periostin/mL血清、至少約80 ng periostin/mL血清、至少約85 ng periostin/mL血清、至少約90 ng periostin/mL血清、至少約95 ng periostin/mL血清、至少約100 ng periostin/mL血清、至少約105 ng periostin/mL血清、至少約110 ng periostin/mL血清、至少約115 ng periostin/mL血清、至少約120 ng

periostin/mL血清、至少約125 ng periostin/mL血清、至少約130 ng periostin/mL血清、至少約135 ng periostin/mL血清、至少約140 ng periostin/mL血清、至少約145 ng periostin/mL血清或至少約150 ng periostin/mL血清。來自個體之樣品中量測的periostin之量可為低於約150 ng periostin/mL血清、低於約145 ng periostin/mL血清、低於約140 ng periostin/mL血清、低於約135 ng periostin/mL血清、低於約130 ng periostin/mL血清、低於約125 ng periostin/mL血清、低於約120 ng periostin/mL血清、低於約115 ng periostin/mL血清、低於約110 ng periostin/mL血清、低於約105 ng periostin/mL血清、低於約100 ng periostin/mL血清、低於約95 ng periostin/mL血清、低於約90 ng periostin/mL血清、低於約85 ng periostin/mL血清、低於約80 ng periostin/mL血清、低於約75 ng periostin/mL血清、低於約70 ng periostin/mL血清、低於約65 ng periostin/mL血清、低於約60 ng periostin/mL血清、低於約55 ng periostin/mL血清、低於約50 ng periostin/mL血清、低於約45 ng periostin/mL血清、低於約40 ng periostin/mL血清、低於約35 ng periostin/mL血清、低於約30 ng periostin/mL血清、低於約25 ng periostin/mL血清、低於約20 ng periostin/mL血清、低於約16.44 ng periostin/mL血清、低於約15 ng periostin/mL血清、低於約10 ng periostin/mL血清或低於約5 ng periostin/mL血清。來自個體之樣品中量測的periostin之量可為約4.5至約150 ng periostin/mL血清、約4.5至約125 ng periostin/mL血清、約4.5至約100 ng periostin/mL血清、約4.5至約75 ng periostin/mL血清、約4.5至約50 ng periostin/mL血清、約4.5至約25 ng periostin/mL血清、約5至約150 ng periostin/mL血清、約5至約125 ng periostin/mL血清、約5至約100 ng periostin/mL血清、約5.2至約73.3 ng periostin/mL血清、約5至約75 ng periostin/mL血清、約5至約50 ng periostin/mL血

清、約5至約25 ng periostin/mL血清、約25至約150 ng periostin/mL血清、約25至約125 ng periostin/mL血清、約25至約100 ng periostin/mL血清、約25至約75 ng periostin/mL血清、約25至約50 ng periostin/mL血清、約50至約150 ng periostin/mL血清、約50至約125 ng periostin/mL血清、約50至約100 ng periostin/mL血清、約50至約75 ng periostin/mL血清、約100至約150 ng periostin/mL血清、約100至約125 ng periostin/mL血清或約125至約150 ng periostin/mL血清。

在某些態樣中，來自個體之樣品中量測的periostin之量可為至少約5 pg periostin/mg總蛋白質、至少約10 pg periostin/mg總蛋白質、至少約15 pg periostin/mg總蛋白質、至少約16.44 pg periostin/mg總蛋白質、至少約20 pg periostin/mg總蛋白質、至少約25 pg periostin/mg總蛋白質、至少約30 pg periostin/mg總蛋白質、至少約35 pg periostin/mg總蛋白質、至少約40 pg periostin/mg總蛋白質、至少約45 pg periostin/mg總蛋白質、至少約50 pg periostin/mg總蛋白質、至少約55 pg periostin/mg總蛋白質、至少約60 pg periostin/mg總蛋白質、至少約65 pg periostin/mg總蛋白質、至少約70 pg periostin/mg總蛋白質、至少約75 pg periostin/mg總蛋白質、至少約80 pg periostin/mg總蛋白質、至少約85 pg periostin/mg總蛋白質、至少約90 pg periostin/mg總蛋白質、至少約95 pg periostin/mg總蛋白質、至少約100 pg periostin/mg總蛋白質、至少約105 pg periostin/mg總蛋白質、至少約110 pg periostin/mg總蛋白質、至少約115 pg periostin/mg總蛋白質、至少約120 pg periostin/mg總蛋白質、至少約125 pg periostin/mg總蛋白質、至少約130 pg periostin/mg總蛋白質、至少約135 pg periostin/mg總蛋白質、至少約140 pg periostin/mg總蛋白質、至少約145 pg periostin/mg總蛋白質或至少約150 pg periostin/mg總蛋白質。來自個體之樣品中量測的periostin之量可低於約150 pg

periostin/mg總蛋白質、低於約145 pg periostin/mg總蛋白質、低於約140 pg periostin/mg總蛋白質、低於約135 pg periostin/mg總蛋白質、低於約130 pg periostin/mg總蛋白質、低於約125 pg periostin/mg總蛋白質、低於約120 pg periostin/mg總蛋白質、低於約115 pg periostin/mg總蛋白質、低於約110 pg periostin/mg總蛋白質、低於約105 pg periostin/mg總蛋白質、低於約100 pg periostin/mg總蛋白質、低於約95 pg periostin/mg總蛋白質、低於約90 pg periostin/mg總蛋白質、低於約85 pg periostin/mg總蛋白質、低於約80 pg periostin/mg總蛋白質、低於約75 pg periostin/mg總蛋白質、低於約70 pg periostin/mg總蛋白質、低於約65 pg periostin/mg總蛋白質、低於約60 pg periostin/mg總蛋白質、低於約55 pg periostin/mg總蛋白質、低於約50 pg periostin/mg總蛋白質、低於約45 pg periostin/mg總蛋白質、低於約40 pg periostin/mg總蛋白質、低於約35 pg periostin/mg總蛋白質、低於約30 pg periostin/mg總蛋白質、低於約25 pg periostin/mg總蛋白質、低於約20 pg periostin/mg總蛋白質、低於約16.44 pg periostin/mg總蛋白質、低於約15 pg periostin/mg總蛋白質、低於約10 pg periostin/mg總蛋白質或低於約5 pg periostin/mg總蛋白質。來自個體之樣品中量測的periostin之量可為約4.5至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約50 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約25 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約5.2至約73.3 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約50 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約25 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約125 pg

periostin/mg總蛋白質、約25至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約50 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約100至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約100至約125 pg periostin/mg總蛋白質或約125至約150 pg periostin/mg總蛋白質。

Periostin偵測分析法及套組

本發明亦提供用於實施如本文所揭示之免疫分析法的套組。此類套組可包含容器，其各自具有該方法中所用之多種試劑(例如濃縮形式)中之一或多者，包括例如一或多種抗periostin抗體。可提供之一或多種抗periostin抗體(例如捕捉抗體)已連接至固體支撐物，且可提供之一或多種抗體(例如偵測抗體)已結合至可偵測標記，例如生物素或釐螯合劑。該套組亦可提供用於偶合可偵測標記與抗體(以及標記本身)之試劑、緩衝劑及/或支持實施本文提供之分析法的試劑及儀器。在某些態樣中，提供結合於偵測抗體之經標記二次抗體。本發明提供之套組可另外包含實施本文提供之分析法必需的適合容器、板及任何其他試劑或材料。

用於量測樣品中之periostin含量的套組可包含本文提供抗periostin抗體或其片段中之一或多者，例如如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段、變異體或衍生物或亦如本文所述之相關抗體或其抗原結合片段中之一或多者。

在某些態樣中，如本文提供之套組包含兩種經分離抗體或其抗原結合片段、捕捉抗體及偵測抗體。在某些態樣中，捕捉抗體為7B5.C4或其抗原結合片段且偵測抗體為4B4.B11或其抗原結合片段。在某些態樣中，偵測抗體經可偵測標記。在某些態樣中，可偵測標記

為生物素且偵測試劑包含抗生蛋白鏈菌素-辣根過氧化酶(HRP)結合物及用於HRP之比色受質。在某些態樣中，可偵測標記為釘螯合劑。如本文別處所述之其他抗體、標記及試劑亦可用於如本文提供之套組中。

在某些態樣中，本發明提供一種用於偵測一或多種樣品中之periostin含量的免疫分析法，其包含使用一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段，其中一或多種抗體或其片段至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4，例如如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段、變異體或衍生物或亦如本文所述之相關抗體或其抗原結合片段中之一或多者。在其他態樣中，本發明提供一種用於偵測一或多種樣品中之periostin含量的免疫分析法，其包含使用一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段，其中一或多種抗體或其片段至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8，例如如本文所述之鼠類單株抗體4B4.B11、7B5.C4及3C11.G5或其抗原結合片段、變異體或衍生物或亦如本文所述之相關抗體或其抗原結合片段中之一或多者。

在某些態樣中，本文提供之免疫分析法為夾層免疫分析法，例如夾層ELISA分析法或ECL分析法，其包含連接至固體支撐物的第一抗periostin「捕捉」抗體或其抗原結合片段，及第二抗periostin「偵測」抗體或其抗原結合片段。免疫分析法藉由本文提供之方法或一般技術者熟知及理解之方法進行。在一個態樣中，免疫分析法包含將捕捉抗體或其片段連接至固體支撐物；施加測試樣品或對照樣品，若樣品中存在periostin，則使其結合於捕捉抗體或其片段；施加偵測抗體或其片段，其可結合於已與捕捉抗體或其片段結合之periostin；及量測與periostin結合之偵測抗體或其片段之量。在某些態樣中，分析法可另外包括洗滌步驟、阻斷步驟及培育步驟。

在某些態樣中，偵測抗體或其片段進一步包含可偵測標記，例如生物素或釐螯合劑。在某些態樣中，捕捉抗體為3C11.G5或7B5.C4。在某些態樣中，偵測抗體為4B4.B11或7B5.C4。在某些態樣中，捕捉抗體為7B5.C4且偵測抗體為4B4.B11。

在某些態樣中，樣品中量測的periostin之量可為至少約5 ng periostin/mL血清、至少約10 ng periostin/mL血清、至少約15 ng periostin/mL血清、至少約16.44 ng periostin/mL血清、至少約20 ng periostin/mL血清、至少約25 ng periostin/mL血清、至少約30 ng periostin/mL血清、至少約35 ng periostin/mL血清、至少約40 ng periostin/mL血清、至少約45 ng periostin/mL血清、至少約50 ng periostin/mL血清、至少約55 ng periostin/mL血清、至少約60 ng periostin/mL血清、至少約65 ng periostin/mL血清、至少約70 ng periostin/mL血清、至少約75 ng periostin/mL血清、至少約80 ng periostin/mL血清、至少約85 ng periostin/mL血清、至少約90 ng periostin/mL血清、至少約95 ng periostin/mL血清、至少約100 ng periostin/mL血清、至少約105 ng periostin/mL血清、至少約110 ng periostin/mL血清、至少約115 ng periostin/mL血清、至少約120 ng periostin/mL血清、至少約125 ng periostin/mL血清、至少約130 ng periostin/mL血清、至少約135 ng periostin/mL血清、至少約140 ng periostin/mL血清、至少約145 ng periostin/mL血清或至少約150 ng periostin/mL血清。樣品中量測的periostin之量可為低於約150 ng periostin/mL血清、低於約145 ng periostin/mL血清、低於約140 ng periostin/mL血清、低於約135 ng periostin/mL血清、低於約130 ng periostin/mL血清、低於約125 ng periostin/mL血清、低於約120 ng periostin/mL血清、低於約115 ng periostin/mL血清、低於約110 ng periostin/mL血清、低於約105 ng periostin/mL血清、低於約100 ng

periostin/mL血清、低於約95 ng periostin/mL血清、低於約90 ng
 periostin/mL血清、低於約85 ng periostin/mL血清、低於約80 ng
 periostin/mL血清、低於約75 ng periostin/mL血清、低於約70 ng
 periostin/mL血清、低於約65 ng periostin/mL血清、低於約60 ng
 periostin/mL血清、低於約55 ng periostin/mL血清、低於約50 ng
 periostin/mL血清、低於約45 ng periostin/mL血清、低於約40 ng
 periostin/mL血清、低於約35 ng periostin/mL血清、低於約30 ng
 periostin/mL血清、低於約25 ng periostin/mL血清、低於約20 ng
 periostin/mL血清、低於約16.44 ng periostin/mL血清、低於約15 ng
 periostin/mL血清、低於約10 ng periostin/mL血清或低於約5 ng
 periostin/mL血清。樣品中量測的periostin之量可為約4.5至約150 ng
 periostin/mL血清、約4.5至約125 ng periostin/mL血清、約4.5至約100
 ng periostin/mL血清、約4.5至約75 ng periostin/mL血清、約4.5至約50
 ng periostin/mL血清、約4.5至約25 ng periostin/mL血清、約5至約150
 ng periostin/mL血清、約5至約125 ng periostin/mL血清、約5至約100
 ng periostin/mL血清、約5.2至約73.3 ng periostin/mL血清、約5至約75
 ng periostin/mL血清、約5至約50 ng periostin/mL血清、約5至約25 ng
 periostin/mL血清、約25至約150 ng periostin/mL血清、約25至約125
 ng periostin/mL血清、約25至約100 ng periostin/mL血清、約25至約75
 ng periostin/mL血清、約25至約50 ng periostin/mL血清、約50至約150
 ng periostin/mL血清、約50至約125 ng periostin/mL血清、約50至約
 100 ng periostin/mL血清、約50至約75 ng periostin/mL血清、約100至
 約150 ng periostin/mL血清、約100至約125 ng periostin/mL血清或約
 125至約150 ng periostin/mL血清。

在某些態樣中，樣品中量測的periostin之量可為至少約5 pg
 periostin/mg總蛋白質、至少約10 pg periostin/mg總蛋白質、至少約15

pg periostin/mg總蛋白質、至少約16.44 pg periostin/mg總蛋白質、至少約20 pg periostin/mg總蛋白質、至少約25 pg periostin/mg總蛋白質、至少約30 pg periostin/mg總蛋白質、至少約35 pg periostin/mg總蛋白質、至少約40 pg periostin/mg總蛋白質、至少約45 pg periostin/mg總蛋白質、至少約50 pg periostin/mg總蛋白質、至少約55 pg periostin/mg總蛋白質、至少約60 pg periostin/mg總蛋白質、至少約65 pg periostin/mg總蛋白質、至少約70 pg periostin/mg總蛋白質、至少約75 pg periostin/mg總蛋白質、至少約80 pg periostin/mg總蛋白質、至少約85 pg periostin/mg總蛋白質、至少約90 pg periostin/mg總蛋白質、至少約95 pg periostin/mg總蛋白質、至少約100 pg periostin/mg總蛋白質、至少約105 pg periostin/mg總蛋白質、至少約110 pg periostin/mg總蛋白質、至少約115 pg periostin/mg總蛋白質、至少約120 pg periostin/mg總蛋白質、至少約125 pg periostin/mg總蛋白質、至少約130 pg periostin/mg總蛋白質、至少約135 pg periostin/mg總蛋白質、至少約140 pg periostin/mg總蛋白質、至少約145 pg periostin/mg總蛋白質或至少約150 pg periostin/mg總蛋白質。樣品中量測的periostin之量可低於約150 pg periostin/mg總蛋白質、低於約145 pg periostin/mg總蛋白質、低於約140 pg periostin/mg總蛋白質、低於約135 pg periostin/mg總蛋白質、低於約130 pg periostin/mg總蛋白質、低於約125 pg periostin/mg總蛋白質、低於約120 pg periostin/mg總蛋白質、低於約115 pg periostin/mg總蛋白質、低於約110 pg periostin/mg總蛋白質、低於約105 pg periostin/mg總蛋白質、低於約100 pg periostin/mg總蛋白質、低於約95 pg periostin/mg總蛋白質、低於約90 pg periostin/mg總蛋白質、低於約85 pg periostin/mg總蛋白質、低於約80 pg periostin/mg總蛋白質、低於約75 pg periostin/mg總蛋白質、低於約70 pg periostin/mg總蛋白質、低於約65

pg periostin/mg總蛋白質、低於約60 pg periostin/mg總蛋白質、低於約55 pg periostin/mg總蛋白質、低於約50 pg periostin/mg總蛋白質、低於約45 pg periostin/mg總蛋白質、低於約40 pg periostin/mg總蛋白質、低於約35 pg periostin/mg總蛋白質、低於約30 pg periostin/mg總蛋白質、低於約25 pg periostin/mg總蛋白質、低於約20 pg periostin/mg總蛋白質、低於約16.44 pg periostin/mg總蛋白質、低於約15 pg periostin/mg總蛋白質、低於約10 pg periostin/mg總蛋白質或低於約5 pg periostin/mg總蛋白質。樣品中量測之periostin的量可為約4.5至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約50 pg periostin/mg總蛋白質、約4.5至約25 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約5.2至約73.3 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約50 pg periostin/mg總蛋白質、約5至約25 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約25至約50 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約125 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約100 pg periostin/mg總蛋白質、約50至約75 pg periostin/mg總蛋白質、約100至約150 pg periostin/mg總蛋白質、約100至約125 pg periostin/mg總蛋白質或約125至約150 pg periostin/mg總蛋白質。

本發明之態樣可另外參考以下非限制性實例定義，該等非限制性實例詳細描述本發明之某些抗體的製備及使用本發明之抗體的方法。熟習此項技術者將顯而易知，在不悖離本發明之範疇的情況下，

可對材料及方法作出許多修改。

實例

材料及方法

A. 使用生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP偵測系統之Periostin夾層ELISA方案。

如下進行基於生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP之夾層ELISA分析法。針對各種實例中之特定實驗指出諸如抗periostin捕捉抗體、待測試樣品及抗periostin偵測抗體之特定細節。標準ELISA方案之變化為一般技術者所熟知且可根據本發明使用。

高結合ELISA板用抗periostin捕捉mAb (例如4B4.B11 (PBS中2 $\mu\text{g/mL}$; 100 $\mu\text{L/孔}$))塗覆，且在4°C下培育隔夜。板用200 $\mu\text{L/孔}$ 洗滌緩衝液(PBS/0.1% TWEEN-20®)洗滌三次。洗滌後，向各孔中添加200 $\mu\text{L/孔}$ 阻斷緩衝液(例如PBS/50×試劑稀釋劑濃縮物之稀釋液(獲自R & D Systems)/0.05% TWEEN-20®或PBS/3%脫脂無水牛乳/0.1% TWEEN-20®)，且在室溫下培育板一小時。接著如上所述洗滌板三次。

對於標準曲線，在阻斷緩衝液中連續稀釋periostin標準物(例如獲自R&D Systems目錄號3548-F2之標準物)，例如50 ng/mL至0.78 ng/mL的2倍稀釋液。在阻斷緩衝液中稀釋待測試periostin含量之樣品，例如來自個體之血清樣品在阻斷緩衝液中例如1:5或1:10倍稀釋，細胞清液層樣品在阻斷緩衝液中例如1:2倍稀釋，或肺提取物樣品在阻斷緩衝液中例如1:5倍稀釋。100 μL 各標準物或稀釋樣品一式兩份添加至板中，且板在室溫下培育1小時。此外，如上所述洗滌板三次。洗滌後，向各孔中添加100 μL 生物素標記之偵測mAb (2 $\mu\text{g/mL}$ 或5 $\mu\text{g/mL}$)，且板在室溫下培育1小時。此外，如上所述洗滌板三次。洗滌後，向各孔中添加100 μL 在PBS中1:10,000倍稀釋之抗生蛋白鏈菌素-HRP結合物(獲自Invitrogen)，且板在室溫下培育一小時。此外，

如上所述洗滌板三次。洗滌後，添加預升溫至室溫之75 μ L/孔TMB受質(獲自Invitrogen)，在室溫下在暗處培育板15分鐘，且向各孔中添加75 μ L TMB停止溶液(獲自Kirkegaard and Perry Laboratories)。最終，在分光光度計上在 $\lambda=450$ nm下對板讀數。

B. 使用電化學發光(ECL)偵測之Periostin夾層免疫分析方案.

如下進行基於ECL之夾層免疫分析法。針對各種實例中之特定實驗指出諸如抗periostin捕捉抗體、待測試樣品及抗periostin偵測抗體之特定細節。標準免疫分析方案之變化為一般技術者所熟知且可根據本發明使用。

MSD標準板(獲自Meso Scale Discovery)用抗periostin捕捉mAb(例如7B5.C4 (PBS中2 μ g/mL；50 μ L/孔))塗覆，且在4°C下培育隔夜。板用200 μ L/孔洗滌緩衝液(PBS/0.05% TWEEN-20®)洗滌三次。洗滌後，向各孔中添加150 μ L/孔阻斷緩衝液(例如PBS/0.05%TWEEN-20®/0.2% I-阻斷緩衝液(獲自Applied Biosystems))，且板在室溫下培育約小時。接著如上所述洗滌板三次。

對於標準曲線，將periostin標準物(例如獲自R&D Systems目錄號3548-F2之標準物)在阻斷緩衝液中連續稀釋，例如自約200 ng/mL至約0.05 ng/mL之連續稀釋液。在阻斷緩衝液中稀釋待測試periostin含量之樣品，例如來自個體之血清樣品在阻斷緩衝液中例如1:5或1:10倍稀釋，細胞清液層樣品在阻斷緩衝液中例如1:10倍稀釋，或肺提取物樣品在阻斷緩衝液中例如1:20倍稀釋。向板中添加30 μ L各標準物或經稀釋樣品，且在室溫下，在板震盪器上在溫和震盪下培育板1小時。此外，如上所述洗滌板三次。洗滌後，向各孔中添加30 μ L 2 μ g/mL釐標記之(ruthinylated)偵測mAb，且在室溫下，在板震盪器上在溫和震盪下培育板1小時。此外，如上所述洗滌板三次。洗滌後，向各孔添加150 μ L 1×MSD讀數緩衝液(獲自Meso Scale Discovery)。

最終，在MSD板讀取器(獲自Meso Scale Discovery)上對板進行讀數。

實例1：對人類Periostin特異之鼠類單株抗體的產生及表徵

藉由以下方法是對人類periostin特異之鼠類單株抗體。使用全長重組人類periostin使小鼠免疫，且藉由標準方法產生融合瘤。針對結合於人類periostin之抗體篩選融合瘤清液層，且選擇五種融合瘤產生之抗體用於進一步調查，由此選擇三種抗體3C11.G5、4B4.B11及7B5.C4用於進一步表徵。表現此等三種單株抗體之融合瘤細胞株於2013年4月17日根據布達佩斯條約以寄存號PTA-120210 (4B4.B11)、寄存號PTA-120211 (7B5.C4)及寄存號PTA-120209 (3C11.G5)寄存於美國菌種保存中心(ATCC)。

已鑑別出人類periostin之若干同功異構物。四種例示性同功異構物1、2、3及4 (SEQ ID NO 1、2、3及4)顯示於圖1中。此等各自包含21胺基酸信號肽及相同649胺基酸N端區。將圖1中描繪之全部四種periostin同功異構物共用之成熟N端區功用之649胺基酸肽分離出來，且在圖1中描繪為「N端」 (SEQ ID NO：5)。

藉由如上文所述之ECL免疫分析法測定三種單株抗體3C11.G5、4B4.B11及7B5.C4與人類periostin之共用N端區之結合。用1 μ g/mL全長periostin (獲自R&D Systems)塗覆MSD板且使用上文所述之N端片段作為標準物。未經標記之3C11.G5、4B4.B11及7B5.C4用作偵測抗體，隨後Ru標記之抗物質抗體。結果展示於圖2A-圖2C中。此等結果顯示抗體7B5.C4、4B4.B11及3C11.G5結合於periostin之全長及N端片段兩者。

如下測定3C11.G5、4B4.B11及7B5.C4與人類periostin之相對結合。使用基於ECL之免疫分析法，其中全長重組人類periostin (R&D systems)塗覆於MSD板上。在於上文所述類似之洗滌、阻斷及洗滌步驟後，增加未經標記之mAb 3C11.G5、4B4.B11及7B5.C4之濃度，且

向板添加單獨之緩衝液，隨後在室溫下培育1小時。洗滌後，向孔中添加2 $\mu\text{g/mL}$ Ru標記之3C11.G5且在室溫下培育1小時。洗滌後，向各孔中添加150 μl MDS讀取緩衝液且在MSD板讀取器上對分析法進行讀數。各曲線之分析信號相對於在物競爭抗體存在下使用單獨緩衝液產生之信號繪製曲線。結果展示於圖3A-圖3C中。此等結果表明mAb 7B5.C4及3C11.G5為競爭性抑制劑，其中mAb 4B4.B11結合於各別抗原決定基。

實例2：Periostin含量MRC5細胞之量測

此實例顯示本發明中所提供之periostin偵測分析法可用於量測IL-13刺激對培養細胞中之periostin表現的作用。經培養之人類肺纖維母細胞MRC-5細胞(如ATCC所表明培養)使用(100 ng/mL 之+IL13)或不使用(-IL13)刺激24小時。在上文所述之生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP夾層ELISA分析法中，使用3C11.G5作為捕捉抗體及生物素標記之4B4.B11作為偵測抗體(組A)或4B4.B11作為捕捉抗體及生物素標記之7B5.C4作為偵測抗體(組B)來測試細胞清液層之連續稀釋液。結果展示於圖4A-圖4B中。結果表明本發明中所提供之periostin分析法可區分IL-13刺激之細胞及未經刺激之細胞之間的periostin表現程度。

實例3：偵測來自哮喘患者及正常健康個體之血清及肺組織中的Periostin含量。

此實例展示本發明中所提供之分析法如何用於針對最可能受益於使用IL-13拮抗劑(例如塔羅金單抗(SEQ ID NO 8-9))治療之彼等患者篩選哮喘患者。血清樣品獲自哮喘患者群體($n=79$)及正常健康供體($n=24$)。此等樣品獲自商業供應商。此等供應商經多處(家庭及國際)收集樣品。樣品為冷凍庫之部分且並非預期收集用於此分析。

在上文所述之生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP夾層ELISA分析法中測試血清樣品中之Periostin含量。在此分析法中，4B4.B11用作捕捉

抗體且生物素標記之7B5.C4用作偵測抗體。使用經純化重組人類periostin標準曲線計算periostin之血清含量。結果展示於圖5中。圖5A顯示合併全部哮喘患者之結果，圖5B顯示根據藥物情況分解的與哮喘患者相同之結果：無藥物(n=7)、僅ADV AIR® (n=18)、沙丁胺醇吸入之類固醇(n=16)、僅吸入之類固醇(n=21)或經口及吸入類固醇(n=17)。

基於此分析法或類似分析法之結果，可鑑別出可能受益於IL-13拮抗劑治療之彼等哮喘患者。舉例而言，血清periostin含量高於預定臨限含量(例如高於約15至高於約25 ng/mL)之彼等患者鑑別為可能受益於單獨或與現有療法組合之IL-13拮抗劑治療。在某些態樣中，預定臨限含量可視例如待由保健專家確定的患者條件中之其他變數而變化。舉例而言，臨限含量可在約15 ng/mL至約25 ng/mL範圍內，例如約15 ng/mL、約17 ng/mL、約19 ng/mL、約21 ng/mL或約25 ng/mL。

本發明中所提供之分析法另外用於量測EPIAIRWAY™組織模型中之periostin含量。EpiAirway組織模型獲自MatTek公司。此等組織為獲自正常健康個體或哮喘患者之呼吸道組織的3-D模型。該模型用於評估1名正常供體及4名哮喘供體。4名哮喘供體各自已接受不同處理：僅Advair；經口及吸入之類固醇；無藥物；或僅沙丁胺醇。在刺激之前，全部組織樣品均在適當細胞培養基(由MatTek提供)中培養24小時。接受類固醇之樣品用100 nM布地奈德預處理6小時。樣品未經刺激或用50 ng/mL IL-13 ±布地奈德刺激48小時。使用用於評估哮喘血清之夾層ELISA (生物素)方案產生Periostin資料。結果展示於圖6中。

實例4：偵測來自特發性肺纖維化(IPF)患者及正常健康個體之血清及肺組織中之Periostin含量。

此實例展示本發明中所提供之分析法如何用於針對最可能受益

於使用IL-13拮抗劑(例如塔羅金單抗(SEQ ID NO 8-9))治療之彼等患者來篩選IPF患者。血清樣品獲自IPF患者群體(n=53)及正常健康供體(n=47)。IPF血清自多個部位收集或購自供應商。年齡範圍50-80歲；男性=28，女性=23。若已知，則患者之治療包括潑尼松(prednisone)、硫唑嘌呤(Imuran)、環磷醯胺(Cytosan)、厄非林(euphylline)及乙醯基半胱胺酸。正常樣品自多個部位收集或購自供應商。在上文所述之生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP夾層ELISA分析法中測試血清樣品中之Periostin含量。結果顯示於圖7A及圖7B中。在此分析法中，3C11.G5用作捕捉抗體且生物素標記之4B4.B11用作偵測抗體(組A)，或4B4.B11用作捕捉抗體且生物素標記7B5.C4用作偵測抗體(組B)。使用經純化重組人類periostin標準曲線計算periostin之血清含量。

基於此分析法或類似分析法之結果，可鑑別出可能受益於IL-13拮抗劑治療之彼等IPF患者。舉例而言，血清periostin含量高於預定臨限含量(例如高於約40 ng/mL至高於約60 ng/mL)之彼等患者鑑別為可能受益於單獨或與現有療法組合的IL-13拮抗劑治療。在某些態樣中，預定臨限含量可視例如待由保健專家確定的患者條件中之其他變數而變化。舉例而言，較低臨限含量可在約40 ng/mL至約60 ng/mL範圍內，例如約40 ng/mL、約43 ng/mL、約45 ng/mL、約48 ng/mL、約50 ng/mL、約53 ng/mL、約55 ng/mL、約58 ng/mL或約60 ng/mL。

上文所述偵測可能受益於使用IL-13拮抗劑治療之IPF患者的生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP夾層ELISA分析法(3C11.G5捕捉/4B4.B11偵測)與市售測試(Human Periostin/OSF-2 DuoSet, 目錄號DY3548, 獲自R & D Systems)比較。結果顯示於圖7C及圖7D中。在各分析法中測試來自IPF患者子組(經歷肺移植之嚴重IPF, n=10)及正常健康供體(n=10)的血清樣品。不同於現有市售分析法，本文提供之分析法偵測

來自IPF患者之血清中相較於正常健康供體的增加之periostin含量。

本發明中所提供之分析法另外用於量測來自IPF患者(n=12)及正常供體(n=12)的肺組織中之periostin含量。IPF肺組織獲自 Temple 大學。正常肺組織來自國家疾病研究交流中心(National Disease Research Interchange, NDRI) n=10及 Temple 大學n=2。肺組織使用手持組織均勻器在冰上均質化，接著在4℃下，在14000 RCF下離心10分鐘。清液層在-80℃下冷凍。勻漿稀釋1:5倍且使用上文所述之生物素/抗生蛋白鏈菌素-HRP夾層ELISA分析法分析periostin。結果(pg periostin/mg總蛋白質)顯示於圖8中。

基於此分析法或類似分析法之結果，可鑑別出可能受益於IL-13拮抗劑治療之彼等IPF患者。舉例而言，肺組織periostin含量高於預定臨限含量(例如高於約5 pg/mg至高於約15 pg/mg或至高於約25 pg/mg總蛋白質)之彼等患者鑑別為可能受益於單獨或與現有療法組合之IL-13拮抗劑治療。在某些態樣中，預定臨限含量可視例如待由保健專家確定的患者條件中之其他變數而變化。舉例而言，臨限含量可在約5 pg/mg總蛋白質至約10 pg/mg總蛋白質或約15 pg/mg總蛋白質至約25 pg/mg總蛋白質範圍內，例如約5 pg/mg、約7 pg/mg、約10 pg/mg、約12 pg/mg、約15 pg/mg、約17 pg/mg、約19 pg/mg、約21 pg/mg或約25 pg/mg總蛋白質。

實例5：判斷分析法特異性

此實例展示MSD分析法偵測來自正常健康個體(n=16)、哮喘患者(n=16)、IPF患者(n=14)或潰瘍性結腸炎(UC)患者(n=16)之多種血清樣品中之periostin的特異性。對於此分析法，7B5.C4用作捕捉抗體且Ru標記之4B4.B11用作偵測抗體。為了顯示特異性，在分析之前用3C11.G5培育一式兩份血清樣品。結果顯示於圖9中。來自正常及患病血清的全部62名個體中之Periostin含量在基線處可偵測。此外，

3C11.G5完全阻斷偵測，確認7B5.C4/4B4.B11 mAb對針對periostin偵測之特異性。

基於此分析法或類似分析法之結果，可鑑別出可能受益於IL-13拮抗劑治療之UC患者。舉例而言，血清periostin含量高於預定臨限含量(例如高於約20 ng/mL至高於約40 ng/mL)之彼等UC患者鑑別為可能受益於單獨或與現有療法組合之IL-13拮抗劑治療。在某些態樣中，預定臨限含量可視例如待由保健專家確定的患者條件中之其他變數而變化。舉例而言，較低臨限含量可在約20 ng/mL至約40 ng/mL範圍內，例如約20 ng/mL、約23 ng/mL、約25 ng/mL、約28 ng/mL、約30 ng/mL、約33 ng/mL、約35 ng/mL、約38 ng/mL或約40 ng/mL。

實例6：評估SC塔羅金單抗於患有不受控重度哮喘之成年人中之功效及安全性的2b期隨機雙盲研究

表2. 縮寫清單.

ACQ-6	哮喘控制問卷(6條版)
AER	哮喘惡化速率
AHR	氣管高反應性
AQLQ(S)	標準化哮喘生活品質問卷
AQLQ(s)+12	12歲及12歲以上的標準化哮喘生活品質問卷
BASE	基線FEV ₁
CI	信賴區間
CPAP	持續氣道正壓通氣
DPI	乾粉吸入器
ePRO	電子患者報導結果
FEV ₁	一秒內用力呼氣體積
HRQoL	健康相關生活品質
IC ₅₀	半最大抑制濃度
ICS	吸入皮質類固醇
IgE	免疫球蛋白E
IL-13	介白素-13
LABA	長效β2促效劑
MCID	最小臨床重要改變
MDI	定劑量吸入器
MRD	最小必需稀釋
OCS	口服皮質類固醇
PEF	峰值呼氣流

PEFR	峰值呼氣流動速率
Q2W	每2週
Q2/4W	每2週，持續12週，隨後每4週
Q4W	每4週
SABA	短效 β_2 促效劑
SC	皮下
SD	標準差
$t_{1/2}$	半衰期
TEAE	治療中出現之不良事件
TESAE	治療中出現之嚴重不良事件
Th2	2型T輔助細胞

研究目標及設計

研究CD-RI-CAT-354-1049為評估兩種塔羅金單抗SC治療方案於患有不受控重度哮喘成年人中之功效及安全性的2b期隨機雙盲安慰劑對照平行組多中心研究，其需要具有或不具有額外控制藥劑之高劑量ICS及LABA（高劑量ICS定義為每日總劑量 $> 500 \mu\text{g}$ 氟替卡松 (fluticasone) DPI或 $> 440 \mu\text{g}$ 定劑量吸入器(MDI；Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012。獲自 www.ginasthma.org; National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3：Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007.)。隨機進行5週篩選/磨合期(第-5週至第-1週[第-1天])。在第-4週(第-28天)開始，患者接受氟替卡松/沙美特羅之固定劑量組合產物，每天兩次，2吸入劑量之MDI ($230 \mu\text{g}/21 \mu\text{g}$)或每天兩次，一吸入劑量之DPI ($500 \mu\text{g}/50 \mu\text{g}$)。若患者亦採取額外哮喘控制藥劑(包括白三烯調節劑、茶鹼、色酮類、二級ICS或口服潑尼龍 $\leq 20 \text{ mg}/\text{天}$ 或等效OCS)，則此等藥劑在篩選/磨合期及治療期期間以穩定劑量繼續。

關鍵入選準則：

(i)篩選/磨合期之前持續至少12個月的記載之醫師診斷哮喘，

及：

(a)對於隨訪1之前36個月內記載的SABA，證明FEV1的支氣管擴張劑後可逆性 $\geq 12\%$ 且 ≥ 200 mL；或

(b)在隨訪1之前36個月內記載，證實對乙醯甲膽鹼(FEV1中之20%降低[PC20] ≤ 8 mg/mL)、組織胺或甘露糖醇攻擊的陽性反應；或

(c)隨訪1或2時，FEV1中之支氣管擴張劑後提高 $\geq 12\%$ 且 ≥ 200 mL。(投與最多400 μ g羥甲異丁腎上腺素用於可逆性評定。)

(ii)與GINA準則(GINA, 2009)之步驟4或5所述相符的哮喘控制方案在篩選/磨合期之前的12個月內持續至少6個月且在篩選/磨合期之前必須使用醫師處方之高劑量ICS與LABA組合持續至少30天

(iii)在篩選/磨合期之前12個月內至少2次但不超過6次記載之哮喘惡化事件病史

(iv)以下中之至少一者；篩選及隨機隨訪時，早晨支氣管擴張劑前FEV1值為40%至80%預測或前一週的ACQ-6評分 ≥ 1.5 。

患者以1:1比率隨機分入2組中之一者(組1或組2)。各組內，患者以2:1比率隨機接受如下塔羅金單抗(300 mg)或安慰劑：

組1：塔羅金單抗300 mg或安慰劑，2次SC注射，Q2W持續50週，總計26次劑量。

組2：塔羅金單抗300 mg或安慰劑，2次SC注射，Q2W持續12週，隨後Q4W持續38週，總計16次劑量。

藉由過去12個月中的哮喘惡化數目(2對比於 > 2 但 ≤ 6 次惡化)且藉由慢性OCS使用(存在對比於不存在)篩選將患者分階層。

此研究之主要目標為評估塔羅金單抗之兩種SC治療方案(300 mg Q2W及300 mg Q2/4W)經52週對AER之作用。次要目標為評估塔羅金單抗之安全性及耐受性、塔羅金單抗對肺部功能之作用、患者報導之結果(包括ACQ-6評分及使用AQLQ[S]之HRQoL)及使用每天哮喘日記

之哮喘症狀)。

哮喘惡化定義為哮喘症狀進行性提高(咳嗽、喘息、胸部緊迫感及/或呼吸短促)，其在急救藥劑開始後仍不消散且患者之剩餘的麻煩導致：

1.使用全身性皮質類固醇(錠劑、懸浮液或注射)或提高穩定全身性維持劑量持續至少3個連續日，或

2.患者開始全身性皮質類固醇持續至少3個連續日的持續時間。

假設80%激勵之安慰劑組之每年惡化速率為1.2且顯著性水準為0.15，則激勵試驗偵測各塔羅金單抗處理組相較於組1及組2組合之安慰劑，每年AER有40%降低。樣品尺寸足以預先規定探索塔羅金單抗之臨床反應與哮喘肺中之IL-13上調有關的周邊血液生物標記物(包括血清periostin)之存在之間的關係的子分析。

總計452名患者隨機來自15個國家(Argentina、Canada、Chile、Czech Republic、France、Germany、Japan、Mexico、Philippines、Poland、Russia、South Korea、Spain、UK及US)。第53週收集的全部功效及安全性資料已在2014年1月27日提交之美國臨時申請案第61/931,878號中分析及概括，該案出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

子組分析：基線血清Periostin含量

為了探索塔羅金單抗之臨床反應與上調IL-13有關之周邊血液生物標記物之間的關係，對基線血清periostin($\geq$ 中位值對比於 $<$ 中位值)界定的子組進行分析。研究中用於界定高periostin之中位periostin含量為使用免疫分析法量測 ≥ 23 ng/mL之基線血清periostin(亦即高periostin)。表3。

表3.平均及中位Periostin含量之概述。

參數	量測	安慰劑 (n = 151)	300 mg塔羅金 單抗Q2W (n = 150)	300 mg塔羅金單 抗Q2/4W (n = 151)
Periostin	N	147	150	149
	平均值(SD)	23.959 (9.137)	25.531 (10.656)	25.480 (10.037)
	中位值	22.040	23.600	23.250

藉由基線血清periostin含量的第53週之子組分析顯示塔羅金單抗300 mg Q2W組中觀測到相較於高periostin組中之安慰劑($\geq$ 中位基線血清periostin含量；25%[95%CI：-19，53%]每年AER中之降低。低periostin組($<$ 中位基線血清periostin含量)中未觀測到AER降低。

事後分析探索FEV₁可逆性 $\geq 12\%$ 且血清periostin $\geq$ 基線中位值之患者對塔羅金單抗300 mg Q2W具有提高之治療反應的假設。在此患者子組中，AER中之降低為54% (95% CI：-65，87%)且支氣管擴張劑前FEV₁相較於安慰劑(13.85% (95% CI：-0.18，27.87%))的相對於基線之提高百分比數值上大於FEV₁可逆性 $\geq 12\%$ 且血清periostin $<$ 中位值(AER降低4% [95% CI：-140，61%]及FEV₁增加7.62% [95% CI：-7.60，22.84%])之彼等個體。

量測基線血清樣品中之Periostin含量，亦即塔羅金單抗治療之前自2b期研究隨機患者收集。包括AER降低、FEV₁及ACQ-6之關鍵研究端點根據中位血清periostin含量分層，以判斷基線血清periostin含量等於或高於中位值之患者相較於低於中位值之彼等患者是否產生較大塔羅金單抗受益。在第53週觀測到使用塔羅金單抗300 mg Q2W的FEV₁增加(基線血清periostin等於或高於中位值之患者6.75%相比於不管血清periostin含量之患者8.65%)及較大AER降低(血清periostin等於或高於中位值之患者25%相比於不管血清periostin含量之患者7%)。圖11A-圖11B；表4。研究中用於界定高periostin之中位periostin含量為使用免疫分析法量測約 ≥ 23 ng/mL之基線血清periostin(亦即高periostin)。藉由periostin含量連續表示AER降低及藉由血清periostin

含量連續表示支氣管擴張劑前FEV₁相對於基線之改變百分比參看圖10。

在事後分析中，基線血清periostin含量 $\geq$ 中位值的可逆患者(FEV₁之支氣管擴張劑後可逆性 $\geq 12\%$)具有較大FEV₁增加(血清periostin等於或高於中位值之可逆患者13.85%相比於不管血清periostin含量之可逆患者11.07%)及較大AER降低(血清periostin等於或高於中位值之可逆患者54%相比於不管血清periostin含量之可逆患者34%)。

塔羅金單抗第一給藥後不久即實質上降低血清periostin含量且在研究持續時間保持低水準。基線血清periostin含量高於中位值之彼等患者中觀測到血清periostin含量的降低比低於中位值之彼等患者大。此等結果為血清periostin為IL-13路徑之替代標記物提供另外的支持。

表4.塔羅金單抗300 mg Q2W ITT及periostin子組之主要及次要功效端點之概述。

	ITT (N=150)	Periostin $\geq$ 中位值 (N=80)	Periostin <中位值 (N=80)
哮喘惡化速率降低 ^a (95% CI)	7% (-30%, 33%) P=0.669	25% (-19%, 53%) P=0.219	-8% (-73%, 32%) P = 0.742
FEV ₁ 中相對於基線 值之改變百分比 (95% CI)	7.1 (2.35, 11.84) P=0.003	6.8 (-0.31, 13.82) P=0.061	7.06 (0.51, 13.60) P = 0.035
ACQ-6中相對於基 線值之改變(95% CI)	-0.18 (-0.43, 0.06) P=0.137	-0.23 (-0.56, 0.09) P=0.163	-0.02 (-0.38, 0.34) P = 0.919
AQLQ中相對於基線 值之改變(95% CI)	0.21 (-0.05, 0.46) P=0.114	0.22 (-0.15, 0.59) P=0.245	0.21 (-0.16, 0.58) P = 0.272

總之，在2b期研究中，進行以下觀測：

1. AER在基線血清periostin含量 $\geq$ 中位值之安慰劑患者中看似較高(如免疫分析法所量測約23 ng/mL)，表明其可能與疾病嚴重程度有關。

2. 入選時的高periostin (如免疫分析法所量測約23 ng/mL)看起來

與對使用塔羅金單抗治療的反應較大有關，此在入選時高periostin及FEV1可逆性 $\geq 12\%$ 之事後子組分析中進一步提高。

基於此研究之結果，可鑑別出可能受益於IL-13拮抗劑治療之彼等哮喘患者。舉例而言，血清periostin含量高於預定臨限含量(例如高於約23 ng/mL至高於約25 ng/mL)之彼等哮喘患者鑑別為可能受益於單獨或與現有療法組合之IL-13拮抗劑治療。在某些態樣中，預定臨限含量可視例如待由保健專家確定的患者條件中之其他變數而變化。舉例而言，臨限含量可在約23 ng/mL至約25 ng/mL範圍內，例如約23 ng/mL、約24 ng/mL或約25 ng/mL。

此等發現與使用亦靶向IL-13之抗體雷布瑞奇單抗之先前研究相符。在患有不受控哮喘之患者的2期研究之子組分析中，使用雷布瑞奇單抗治療且高於中位基線血清periostin含量之患者相較於基線血清periostin含量低於中位值之彼等患者報導較大FEV1增加及較大AER降低。參看Corren等人, *N Engl J Med.* 365(12):1088-98 (2011)，其出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。基於此研究之結果，可鑑別出可能受益於IL-13拮抗劑治療之彼等哮喘患者。舉例而言，血清periostin含量高於預定臨限含量(例如periostin含量高於哮喘患者中之中位血清periostin含量)的彼等哮喘患者；使用界定高periostin子組(中位值或更高)與低periostin子組(小於中位值)之間的截止點的全部患者之中位值。

類似地，吾人之結果亦與Jia等人, *J Allergy Clin Immunol.* 130(3):647-654 (2012)(出於所有目的以全文引用的方式併入本文中)相符，該文獻報導哮喘患者中之中位血清periostin含量為約25 ng/mL。因此，基於此研究之結果，可鑑別出可能受益於IL-13拮抗劑治療之彼等哮喘患者。舉例而言，血清periostin含量高於預定臨限含量(例如高於約25 ng/mL)之彼等患者鑑別為可能受益於單獨或與現有療法組

合之IL-13拮抗劑治療。在某些態樣中，預定臨限含量可視例如待由保健專家確定的患者條件中之其他變數而變化。舉例而言，臨限含量可在約19 ng/mL至約30 ng/mL範圍內，例如約19 ng/mL、約21 ng/mL、約23 ng/mL、約25 ng/mL、約27 ng/mL或約30 ng/mL。

此等發現亦與PCT/US2011/065410 (WO 2012/083132；其出於所有目的以全文引用的方式併入本文中)相符，該案報導中等至嚴重哮喘患者中約20 ng/mL至約25 ng/mL或至約50 ng/mL範圍內的高血清periostin含量。因此，基於此等研究之結果，可鑑別出可能受益於IL-13拮抗劑治療之彼等哮喘患者。舉例而言，血清periostin含量高於預定臨限含量(例如高於約20至高於約25 ng/mL及/或至高於約50 ng/mL)之彼等患者鑑別為可能受益於單獨或與現有療法組合的IL-13拮抗劑治療。在某些態樣中，預定臨限含量可視例如待由保健專家確定的患者條件中之其他變數而變化。舉例而言，臨限含量可在約20 ng/mL至約25 ng/mL或約25 ng/mL至約50 ng/mL範圍內，例如約20 ng/mL、約22 ng/mL、約24 ng/mL、約25 ng/mL、約27 ng/mL、約29 ng/mL、約31 ng/mL、約33 ng/mL、約35 ng/mL、約37 ng/mL、約39 ng/mL、約41 ng/mL、約43 ng/mL、約45 ng/mL、約47 ng/mL、約49 ng/mL或約50 ng/mL。

此等發現亦與PCT/US2009/039033 (WO 2009/124090；其出於所有目的以全文引用的方式併入本文中)相符，該案報導哮喘患者中之中位血清periostin含量為約52 ng/mL(全部患者)、約54 ng/mL(未使用吸入皮質類固醇之患者)或約48 ng/mL(使用吸入皮質類固醇之患者)。因此，基於此等結果，可鑑別出可能受益於IL-13拮抗劑治療之彼等哮喘患者。舉例而言，血清periostin含量高於預定臨限含量(例如高於約48至高於約54 ng/mL)之彼等患者鑑別為可能受益於單獨或與現有療法組合之IL-13拮抗劑治療。在某些態樣中，預定臨限含量可視例

如待由保健專家確定的患者條件中之其他變數而變化。舉例而言，臨限含量可在約48 ng/mL至約54 ng/mL範圍內，例如約48 ng/mL、約49 ng/mL、約50 ng/mL、約51 ng/mL、約52 ng/mL、約53 ng/mL或約54 ng/mL。

實例7：測試抗體與Periostin同功異構物之結合

已提議血清periostin作為肺中之IL-13路徑活化的全身替代生物標記物。為了使其能夠用作潛在臨床診斷，開發僅自動研究性用途(IUO)免疫分析法在ARCHITECT® immunoassay iSystem上偵測血清periostin。因而，測試抗體偵測肺組織中存在的五種periostin同功異構物2、3、4、7及8(SEQ ID NO：2-4及16-17)之能力。

表現構築體. periostin同功異構物1之DNA序列獲自NCBI參考序列NM_006475.2 (最後修飾：4/20/2014；SEQ ID NO：10)。同功異構物2、3、4、7及8之DNA序列(SEQ ID NO:11-15)接著自文獻(Hoersch等人, *BMC Evolutionary Biology* 2010, 10, 30)測定，且如圖12中之外顯子圖譜所顯示。序列提交至GenScript USA, Inc. (Piscataway, NJ)，在此處進行GenScript算法以使密碼子使用針對人類細胞中之最大表現最佳化。合成DNA且插入至表現載體pcDNA3.1+ (Life Technologies, Grand Island, NY)中。將構築體定序，使用載體NTI軟體(v11, Life Technologies)轉譯序列，且將序列與原始蛋白質序列比對以驗證針對來源於NCBI參考序列之相同胺基酸序列編碼的密碼子最佳化序列。

細胞培養物及暫時轉染. 人胚腎細胞(HEK-293-6E, National Research Council Canada)在使用FreeStyle 293培養基(Life Technologies)之懸浮液培養物中傳播。用100 mL培養基中之 0.5×10^6 個細胞/mL接種燒瓶且在37°C下在8% CO₂中培育2天。接著使用聚乙炔亞胺(PEI, Polysciences, Inc., Warrington, PA)以1:2.5之DNA:PEI比率，每孔使用0.75 pg DNA，用質體DNA轉染細胞。轉染後4小時，向培養

物中以5 mL/100 mL培養基饋入胰蛋白胰N1 (10%溶液，重量/體積，培養基中，Organotechnie, La Courneuve, France)。轉染後6天，採集培養物且藉由離心使培養基澄清。未經轉染的一燒瓶細胞培育6天，採集且澄清用作培養基對照。藉由使用相同條件轉染編碼與periostin不相關之蛋白質的質體DNA且在轉染後6天採集培養基，將轉染對照亦包含於測試中。全部五種同功異構物均表現及分泌至培養基中。

西方墨點法. 藉由西方墨點法分析及確認抗periostin抗體4B4.B11及7B5.C4與periostin同功異構物之結合。在非變性條件下藉由SDS-PAGE分離經表現之periostin同功異構物。使用MOPS操作緩衝液及XT樣品緩衝液(無還原劑)向4-12% Criterion XT凝膠(Bio-Rad)每通路施用20 μ L澄清培養基及5 μ L樣品緩衝液。periostin同功異構物1、2、3、4、7及8分別以每孔23.5、133.1、154.4、194.4、106.8及73.0 ng之量裝載於孔中。經分離蛋白質如圖13中所示使用Oriole螢光染料染色。

使用iBlot系統將一式兩份凝膠上經分離之蛋白質轉移至硝化纖維。使用Snap ID偵測系統(EMD Millipore)進行使用抗periostin抗體4B4.B11之西方墨點分析。使用培育3.5小時之標準方案進行使用抗periostin抗體7B5.C4之西方墨點分析。如圖14A中所示，在非還原條件下進行的西方墨點操作中，抗體4B4.B11偵測全部6種同功異構物。如圖14B中所示，抗體7B5.C4在西方墨點法中反應差，但偵測出肺組織中存在的全部5種同功異構物(同功異構物2、3、4、7及8)。

ARCHITECT® Periostin 分析法. ARCHITECT®系統中使用抗periostin抗體。ARCHITECT®夾層免疫分析原理顯示於圖15中。簡言之，微粒上塗覆之抗體捕捉所關注分析物，接著結合至吡啶之第二抗體結合於分析物上之第二抗原決定基，接著自標記分離粒子且隨後進

行讀取以判斷來自化學發光反應之相對光單位(RLU)。ARCHITECT® periostin分析法為用於使用化學發光磁性免疫分析(CMIA)技術定量測定人類血清中之periostin的兩步驟免疫分析法。更特定言之，藉由用針對重組periostin之單株抗體塗覆的微米粒子捕捉患者樣品中存在之periostin。培育及洗滌後，添加與吖啶結合的第二新開發抗periostin單株，且觸發化學發光，及作為相對光單位(RLU)量測。樣品中之periostin該與ARCHITECT®iSystem optics偵測之RLU之間存在直接關係。在小於20分鐘內完成分析。ARCHITECT®periostin分析法之分析型效能藉由以下評定：精確度、靈敏度、線性、內源及藥物干擾物質、樣本處理/分析前，及periostin同功異構物反應性研究。

對自periostin轉染及對照組(未經稀釋)採集的1:60或1:100倍稀釋的培養基進行ARCHITECT Periostin分析。0.2 mg/mL濃度之抗periostin抗體4B4.B11用作捕捉抗體且與抗periostin抗體7B5.C4配對用作偵測抗體(濃度為1 nM最終分析濃度)。用濃度為0.2 mg/mL之捕捉抗體塗覆微米粒子。微粒溶液為約0.12%固體。在periostin同功異構物及偵測抗體添加後的捕捉步驟中，捕捉反應為0.06%固體。使用16.44 ng/mL之初步3期分層截止測定所表現同功異構物之反應性。基於3個對照物及3個血清的組，五天精確度結果為<6.4% CV。定量限制為≤4 ng/mL。樣本稀釋分析在動態分析範圍上產生線性結果(4-100 ng/mL)。未觀測到內源性樣品及藥物干擾。結塊且在血清分離管(SST)上之血清中的Periostin在室溫下穩定，且冷藏高達24小時，且高達2次凍/融循環。對於並非收集24小時內測試的樣本，推薦用於長期儲存之冷凍(-10°C 或更冷)。

針對稀釋校正之結果顯示於表5中。培養基對照及轉染對照未經稀釋即測試且在分析法中不反應。藉由ARCHITECT Periostin分析法中所用之抗體偵測肺組織中存在的全部5種同功異構物(同功異構物

2、3、4、7及8)。使用此新開發之IUO分析法，量測1000個中等至重度哮喘患者的血清樣品中之血清periostin。範圍為5.2-73.3 ng/mL且中位periostin含量為16.44 ng/mL。測得IUO ARCHITECT®periostin免疫分析為量測血清periostin含量的可靠及穩定測試。

表5.ARCHITECT®Periostin分析結果。

測試之樣品(稀釋)	AVG ng/mL (針對稀釋校正)
培養基對照	-0.132
轉染對照	-0.066
同功異構物2 (1:100)	6655.5
同功異構物3 (1:100)	7719.50
同功異構物4 (1:100)	9720.50
同功異構物7 (1:60)	5337.53
同功異構物8 (1:60)	3651.05

對特定態樣之前述描述將因此充分揭示本發明之一般性：在不脫離本發明之一般概念的情況下，其他人可藉由應用熟習此項技術者所瞭解之知識針對各種應用而容易地修改及/或調適該等特定實施例，而無需進行過度實驗。因此，基於本文所呈現之教示及指導，該等調適及修改意欲在所揭示態樣之等效物的意義及範圍內。應理解，本文之措辭或術語係出於描述而非限制之目的，使得本說明書之術語或措辭待由熟習此項技術者按照該等教示及該指導進行解譯。

本發明之範圍及範疇不應由上述例示性態樣中任一者限制，而應僅根據以下申請專利範圍及其等效者進行界定。

本申請案中引用的所有公開案、專利、專利申請案及/或其他文獻均出於所有目的以全文引用的方式併入本文中，引用的程度就如同個別地指示將各個別公開案、專利、專利申請案及/或其他文獻以引用的方式併入以用於所有目的一樣。

為了完整性，本發明之各種態樣使用以下編號之條項陳述：

條項1.一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其

包含若取自該患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向該患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

條項2.一種治療患有IL-13介導之疾病或病症的方法，其包含向該患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者藉由取自該患者之第一樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高而鑑別為治療候選；且其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

條項3.如條項1或條項2之方法，其中樣品獲自該患者且提交用於量測樣品中之periostin含量。

條項4.一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含提交取自該患者之第一樣品用於量測樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向該患者投與IL-13拮抗劑。

條項5.一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含提交取自該患者之第一樣品用於量測該樣品中之第一含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及向藉由該第一樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高鑑別為

治療候選之患者投與IL-13拮抗劑。

條項6.如條項4或條項5之方法，其進一步包含提交取自該患者之第二樣品用於量測該樣品中之第二periostin含量，其中該患者之第二periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及若該第二樣品中該患者之periostin含量高於該第一樣品中之periostin含量，則提高或維持向該患者投與的該IL-13拮抗劑之量或頻率，或若該第二樣品中患者之periostin含量低於該第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向該患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率。

條項7.一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中該第一樣品中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；判斷該第一樣品中該患者之periostin含量是否高於預定臨限含量或是否相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高；及若該患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則建議保健提供者向該患者投與IL-13拮抗劑。

條項8.如條項7之方法，其進一步包含量測獲自該患者之第二樣品中之該periostin含量，其中該第二樣品中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；判斷該第二樣品中該患者之periostin含量與該第一樣品中量測之periostin含量相比是高、大致相同還是低；及若該第二樣品中該患者之periostin含量高於該第一樣品中之periostin含量，則建議保健提供者提高或維持向該患者投與之

IL-13拮抗劑的量或頻率，或若該第二樣品中該患者之periostin含量低於該第一樣品中之該periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向該患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率。

條項9.一種監測患有IL-13介導之疾病或病症的患者中IL-13拮抗劑治療方案之治療功效的方法，其包含：量測或指示臨床實驗室量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中患者之periostin含量於採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若該第一樣品中該患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與或建議保健專家向患者投與IL-13拮抗劑；量測獲自該患者之第二樣品中之periostin含量，其中該第二樣品中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及判斷或獲得結果指示該第二樣品中患者之periostin含量相比於第一樣品中量測之periostin含量是高、大致相同還是低；其中若第二樣品中患者之periostin含量低於第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則IL-13拮抗劑治療方案有效。

條項10.如條項1至7中任一項之方法，其中該患者已在不同診斷後診斷為患有肺部疾病或病症或發炎性腸疾病或病症，且其中該不同診斷包括測試IL-13介導之疾病或病症。

條項11.如條項10之方法，其中該不同診斷包含以下中之一或多者：量測患者之IgE含量、量測患者之嗜伊紅血球計數、進行症狀分析、測定患者之呼出一氧化碳分數(FENO)，及測定患者之嗜伊紅血球/淋巴細胞及嗜伊紅血球/嗜中性白血球(ELEN)指標。

條項12.如條項10或條項11之方法，其中該肺部疾病或病症為哮喘、特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、過敏性鼻炎、

慢性鼻竇炎或其兩者或兩者以上之組合，或其中該發炎性腸病為潰瘍性結腸炎(UC)。

條項13.一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含若取自該患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向該患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

條項14.一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含向該患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者藉由取自該患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高而鑑別為治療候選；且其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

條項15.一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含提交取自該患者之第一樣品用於量測該樣品中之第一periostin含量，其中患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功型1、2、3及4的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；若該第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向該患者投與IL-13拮抗劑。

條項16.一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含：提交取自該患者之第一樣品用於量測該樣品中之第一periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及向藉由該第一樣品中之periostin含量高於預定臨限

含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高鑑別為治療候選的患者投與IL-13拮抗劑。

條項17.如條項15或條項16之方法，其進一步包含提交取自該患者之第二樣品用於量測樣品中之第二periostin含量，其中該患者之第二periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及若該第二樣品中該患者之periostin含量高於該第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則提高或維持向該患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率，或若該第二樣品中該患者之periostin含量低於該第一樣品中之periostin含量，則維持或降低向該患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率。

條項18.一種判斷是否使用IL-13拮抗劑治療方案治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含量測或指示臨床實驗室量測獲自診斷為患有肺部疾病或病症之患者的第一樣品中之含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及若該第一樣品中該患者之periostin含量高於預定臨限含量，或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者或指示保健提供者使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者。

條項19.如條項13至18中任一項之方法，其中該肺部疾病或病症為哮喘、IPF、COPD、過敏性鼻炎或慢性鼻竇炎。

條項20.如條項1至19中任一項之方法，其中該IL-13拮抗劑包含以下中之一或多者：抗IL-13抗體或其抗原結合片段、IL-13突變蛋白、IL-4突變蛋白、抗IL-13R α 1抗體或其抗原結合片段或抗IL-4R α 抗體或其抗原結合片段。

條項21.如條項13至20中任一項之方法，其中該患者已在投與IL-13拮抗劑之前、期間或之後使用一或多種額外藥劑治療。

條項22.如條項21之方法，其中該一或多種額外藥劑包含類固醇、支氣管擴張劑或其組合。

條項23.如條項22之方法，其中該類固醇為氟替卡松或布地奈德，且該支氣管擴張劑為羥甲異丁腎上腺素。

條項24.如條項21至23中任一項之方法，其中該一或多種額外藥劑藉由吸入、經口投與、注射或其組合投與。

條項25.如條項20之方法，其中該IL-13拮抗劑為抗-IL13抗體或其抗原結合片段。

條項26.如條項25之方法，其中該抗體或其片段與塔羅金單抗結合至相同IL-13抗原決定基，或競爭性抑制塔羅金單抗與IL-13之結合或其兩者。

條項27.如條項25或條項26之方法，其中該抗體或其片段為塔羅金單抗或其抗原結合片段。

條項28.一種量測獲自個體之樣品中之periostin含量的方法，其包含在採用一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中分析樣品，其中該抗periostin抗體識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4。

條項29.如條項1至28中任一項之方法，其中一或多種抗periostin抗體中之每一者包含與由美國菌種保存中心(ATCC)以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合相同periostin抗原決定基的經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物。

條項30.如條項1至29中任一項之方法，其中一或多種抗periostin

抗體中之每一者包含競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5與periostin結合的經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物。

條項31.如條項29或條項30之方法，其中一或多種抗periostin抗體中之每一者為經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其包含具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變結構域(VH)，及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變結構域(VL)，其中經分離抗體或其片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的CDR相同。

條項32.如條項29或條項30之方法，其中一或多種抗periostin抗體中之每一者為經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其包含與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的VH及VL相同的VH及VL。

條項33.如條項29至32中任一項之方法，其中該抗體或其片段進一步包含與其融合之異源多肽。

條項34.如條項33之方法，其中該異源多肽為穩定多肽、標籤、標記或其組合。

條項35.如條項29至34中任一項之方法，其中該抗體或其片段結合至異源部分。

條項36.如條項35之方法，其中該異源部分包含以下中之一或多者：肽、蛋白質、酶、脂質、異源抗體或其片段、可偵測標記或聚乙二醇(PEG)。

條項37.如條項35之方法，其中該異源部分包含生物素或釐螯合劑。

條項38.如條項1至37中任一項之方法，其中取自患者之樣品包含全血、血清、血漿、唾液、痰、支氣管肺泡灌洗術流體、肺上皮細胞或鼻息肉中之一或多者。

條項39.如條項38之方法，其中一或多個對照樣品獲自正常健康個體；患有非IL-13介導之哮喘亞型、COPD、IPF或UC之患者；預定標準量之經分離periostin；或其組合。

條項40.如條項39之方法，其中獲自正常健康個體或患有非IL-13介導之哮喘亞型、COPD、IPF或UC之患者的一或多種樣品包含以下中之一或多者：全血、血清、血漿、唾液、痰、支氣管肺泡灌洗術流體、肺上皮細胞或其組合，其中對照樣品與取自患者之樣品匹配。

條項41.如條項1至40中任一項之方法，其中該免疫分析法包含夾層免疫分析法，其包含連接至固體支撐物之第一抗periostin「捕捉」抗體或其抗原結合片段，及第二抗periostin「偵測」抗體或其抗原結合片段。

條項42.如條項41之方法，其中該免疫分析法包含將捕捉抗體或其抗原結合片段連接至固體支撐物；在足以允許periostin (若樣品中存在)結合於捕捉抗體或其抗原結合片段之條件下塗覆患者樣品或對照樣品；在足以允許與已結合於捕捉抗體或其抗原結合片段之periostin結合的條件下塗覆偵測抗體或其抗原結合片段；及量測結合於periostin之偵測抗體或其抗原結合片段的量。

條項43.如條項42之方法，其中該偵測抗體或其片段進一步包含

可偵測標記。

條項44.如條項43之方法，其中該可偵測標記為生物素。

條項45.如條項43之方法，其中該可偵測標記為釷螯合劑。

條項46.如條項37至41中任一項之方法，其中該捕捉抗體為3C11.G5或7B5.C4。

條項47.如條項41至46中任一項之方法，其中該偵測抗體為4B4.B11或7B5.C4。

條項48.如條項46或條項47之方法，其中該捕捉抗體為7B5.C4且該偵測抗體為4B4.B11。

條項49.一種經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基。

條項50.一種經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合至periostin。

條項51.如條項49或條項50之經分離抗體或其片段或衍生物，其包含具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變結構域(VH)及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變結構域(VL)，其中該經分離抗體或其片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗

體3C11.G5之CDR相同。

條項52.如條項49或條項51之經分離抗體或其片段或衍生物，其包含與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之VH及VL相同的VH及VL。

條項53.如條項49至52中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該抗體片段為Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段或單鏈抗體分子。

條項54.一種融合瘤，其選自由以下組成之群：ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤或ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤及其組合。

條項55.一種產生抗體之細胞培養物，其包含：選自由以下組成之群的融合瘤：ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤及其組合。

條項56.如條項49至53中任一項之抗體或其片段或由如條項54之融合瘤或如條項55之細胞培養物產生的抗體，其中該抗體或其片段進一步包含與其融合之異源多肽。

條項57.如條項56之抗體或其片段，其中該異源多肽為穩定多肽、標籤、標記或其組合。

條項58.如條項49至53、56或57中任一項之抗體或其片段或由如條項54之融合瘤或如條項55之細胞培養物產生的抗體，其中該抗體或其片段結合至異源部分。

條項59.如條項58之抗體或其片段，其中該異源部分包含以下中之一或多者：肽、蛋白質、酶、脂質、異源抗體或其片段、可偵測標

記或聚乙二醇(PEG)。

條項60.如條項59之抗體或其片段，其中該異源部分包含生物素或釐螯合劑。

條項61.一種組合物，其包含如條項49至53或56至60中任一項之抗體或其片段，或由如條項54之融合瘤或如條項55之細胞培養物產生的抗體。

條項62.一種組合物，其包含兩個或兩個以上如條項49至53或56至60中任一項之抗體或其片段或由如條項54之融合瘤或如條項55之細胞培養物產生的抗體之組合。

條項63.一種用於量測樣品中之periostin含量的套組，其包含如條項49至53或56至60中任一項之抗體或其片段中之一或多者，或由如條項54之融合瘤或如條項55之細胞培養物產生的抗體。

條項64.如條項63之套組，其進一步包含固體支撐物及偵測試劑。

條項65.如條項63或條項64之套組，其包含捕捉抗體或其片段及偵測抗體或其片段。

條項66.如條項63至65中任一項之套組，其中該捕捉抗體為7B5.C4或其抗原結合片段且偵測抗體為4B4.B11或其抗原結合片段。

條項67.如條項63或條項67之套組，其中該偵測抗體包含可偵測標記。

條項68.如條項67之套組，其中該可偵測標記為生物素且該偵測試劑包含抗生蛋白鏈菌素-辣根過氧化酶(HRP)結合物及用於HRP之比色受質。

條項69.如條項67之套組，其中該可偵測標記為釐螯合劑。

條項70.一種用於偵測一或多種樣品中之periostin含量的免疫分析法，其包含使用一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段，其中該

一或多種抗體或其抗原結合片段識別人類periostin之同功異構物1、2、3及4。

條項71.如條項70之免疫分析法，其中該一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基。

條項72.如條項70之免疫分析法，其中該一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5與periostin結合。

條項73.如條項71或條項72之免疫分析法，其中該一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段包含具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變結構域(VH)，及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變結構域(VL)，其中經分離抗體或其抗原結合片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的CDR相同。

條項74.如條項71至條項73中任一項之免疫分析法，其中該一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段中之一或多者包含與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的VH及VL相同的VH及VL。

條項75.如條項74之免疫分析法，其中該分析法為夾層免疫分析法，其包含連接至固體支撐物之第一抗periostin「捕捉」抗體或其抗原結合片段，及第二抗periostin「偵測」抗體或其抗原結合片段。

條項76.如條項75之免疫分析法，其包含將捕捉抗體或其抗原結合片段連接至固體支撐物；在足以允許periostin (若樣品中存在)結合於捕捉抗體或其抗原結合片段之條件下塗覆測試樣品或對照樣品；在足以允許與已結合於捕捉抗體或其抗原結合片段之periostin結合的條件下塗覆偵測抗體或其抗原結合片段；及量測結合於periostin之偵測抗體或其抗原結合片段的量。

條項77.如條項76之免疫分析法，其中該偵測抗體或其抗原結合片段進一步包含可偵測標記。

條項78.如條項77之免疫分析法，其中該可偵測標記為生物素。

條項79.如條項77之免疫分析法，其中該可偵測標記為釐螯合劑。

條項80.如條項75至79中任一項之免疫分析法，其中該捕捉抗體為3C11.G5或7B5.C4。

條項81.如條項75至80中任一項之免疫分析法，其中該偵測抗體為4B4.B11或7B5.C4。

條項82.如條項75至81中任一項之免疫分析法，其中該捕捉抗體為7B5.C4且該偵測抗體為4B4.B11，或該捕捉抗體為4B4.B11且該偵測抗體為7B5.C4。

條項83.如條項1至48中任一項之方法，其中該患者為哮喘患者，其中該取自患者之樣品包含血清，且其中該預定臨限periostin含量為至少約15 ng/mL。

條項84.如條項83之方法，其中該預定臨限periostin含量在約15 ng/mL至約25 ng/mL範圍內。

條項85.如條項83之方法，其中該預定臨限periostin含量為至少約25 ng/mL。

條項86.如條項1至48中任一項之方法，其中該患者為IPF患者，其中該取自患者之樣品包含血清，且其中該預定臨限periostin含量為至少約40 ng/mL。

條項87.如條項86之方法，其中該預定臨限periostin含量在約40 ng/mL至約60 ng/mL範圍內。

條項88.如條項86之方法，其中該預定臨限periostin含量為至少約60 ng/mL。

條項89.如條項1至48中任一項之方法，其中該患者為IPF患者，其中該取自患者之樣品包含肺組織提取物，且其中該預定臨限periostin含量為至少約5 pg/mg總蛋白質。

條項90.如條項89之方法，其中該預定臨限periostin含量在約5 pg/mg總蛋白質至約25 pg/mg總蛋白質範圍內。

條項91.如條項89之方法，其中該預定臨限periostin含量為至少約15 pg/mg總蛋白質或至少約25 pg/mg總蛋白質。

條項92.如條項1至48中任一項之方法，其中該患者為UC患者，其中該取自患者之樣品包含血清，且其中該預定臨限值periostin含量為至少約20 ng/mL。

條項93.如條項92之方法，其中該預定臨限periostin含量在約20 ng/mL至約40 ng/mL範圍內。

條項94.如條項92之方法，其中該預定臨限periostin含量為至少約40 ng/mL。

條項95.一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向該患者投與IL-13拮抗

劑；其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

條項96.一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含向該患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者藉由取自該患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高鑑別為治療候選；且其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

條項97.如條項95或條項96之方法，其中樣品獲自該患者且提交用於量測樣品中之periostin含量。

條項98.一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含：(a)提交取自患者之第一樣品用於量測該樣品中之第一periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；(b)若該第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向該患者投與IL-13拮抗劑。

條項99.一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含：(a)提交取自患者之第一樣品用於量測該樣品中之第一periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及(b)向藉由該第一樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高鑑別為治療候選之患者投與IL-13拮抗劑。

條項100.如條項98或條項99之方法，其進一步包含：(c)提交取自患者之第二樣品用於量測該樣品中之第二periostin含量，其中該患者之第二periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及(d)若該第二樣品中患者之periostin含量高於該第一樣品中之periostin含量，則提高或維持向該患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率，或若該第二樣品中患者之periostin含量低於該第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向該患者投與之IL-13拮抗劑的量或頻率。

條項101.一種治療患有IL-13介導之疾病或病症之患者的方法，其包含：(a)量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者之第一樣品中之periostin含量，其中該第一樣品中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；(b)判斷該第一樣品中該患者之periostin含量是否高於預定臨限含量，或是否相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高；及(c)若該患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則建議保健提供者向該患者投與IL-13拮抗劑。

條項102.如條項101之方法，其進一步包含：(d)量測獲自該患者之第二樣品中之periostin含量，其中該第二樣品中該患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；(e)判斷該第二樣品中患者之periostin含量與該第一樣品中所量測之該periostin含量相比是高、大致相同還是低；及(f)若該第二樣品中該患者之periostin含量高於該第一樣品中之periostin含量，則建議保健提供者提高或維持向該患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率，或若該第

二樣品中該患者之periostin含量低於該第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則維持或降低向該患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率。

條項103.一種監測患有IL-13介導之疾病或病症之患者中IL-13拮抗劑治療方案之治療功效的方法，其包含：(a)量測或指示臨床實驗室量測獲自患有IL-13介導之疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；(b)若該第一樣品中該患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與或建議保健專家向患者投與IL-13拮抗劑；(c)量測獲自該患者之第二樣品中之periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及(d)測定或獲得結果指示該第二樣品中該患者之periostin含量與該第一樣品中量測之periostin含量相比是高、大致相同還是低；其中若該第二樣品中該患者之periostin含量低於該第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則IL-13拮抗劑治療方案有效。

條項104.如條項95至101中任一項之方法，其中該患者已在不同診斷後診斷為患有肺部疾病或病症、發炎性腸疾病或病症或慢性發炎性皮膚疾病，且其中該不同診斷包括測試IL-13介導之疾病或病症。

條項105.如條項104之方法，其中該不同診斷包含以下中之一或多者：量測患者之IgE含量、量測患者之嗜伊紅血球計數、進行症狀分析、測定患者之呼出一氧化碳分數(FENO)，及測定患者之嗜伊紅血球/淋巴細胞及嗜伊紅血球/嗜中性白血球(ELEN)指標。

條項106.如條項104或條項105之方法，其中該肺部疾病或病症為

哮喘、特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、過敏性鼻炎、慢性鼻竇炎或其兩者或兩者以上之組合，或其中該發炎性腸病為潰瘍性結腸炎(UC)。

條項107.一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向該患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

條項108.一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含向該患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者藉由取自該患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高鑑別為治療候選；且其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

條項109.一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含：(a)提交取自患者之第一樣品用於量測該樣品中之第一periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；(b)若該第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。

條項110.一種治療診斷為患有肺部疾病或病症之患者的方法，其包含：(a)提交取自患者之第一樣品用於量測該樣品中之第一periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin

之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及(b)向藉由該第一樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高鑑別為治療候選之患者投與IL-13拮抗劑。

條項111.一種治療診斷為患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含若取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向該患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

條項112.一種治療診斷為患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含向該患者投與IL-13拮抗劑；其中該患者藉由取自患者之樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高鑑別為治療候選；且其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測。

條項113.一種治療診斷為患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含：(a)提交取自患者之第一樣品用於量測該樣品中之第一periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；(b)若該第一樣品中該患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則向患者投與IL-13拮抗劑。

條項114.一種治療診斷為患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含：(a)提交取自患者之第一樣品用於量測該樣品中之

第一periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及(b)向藉由該第一樣品中之periostin含量高於預定臨限含量或藉由periostin含量相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高鑑別為治療候選的患者投與IL-13拮抗劑。

條項115.如條項109、110、113或114之方法，其進一步包含：(c)提交取自患者之第二樣品用於量測該樣品中之第二periostin含量，其中該患者之第二periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及(d)若該第二樣品中之該患者之periostin含量高於該第一樣品中之periostin含量或與其大致相同，則提高或維持向該患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率，或若該第二樣品中該患者之periostin含量低於該第一樣品中之periostin含量，則維持或降低向該患者投與之IL-13拮抗劑之量或頻率。

條項116.一種判斷是否使用IL-13拮抗劑治療方案治療診斷為患有肺部疾病或病症之診斷的方法，其包含：(a)量測或指示臨床實驗室量測獲自診斷為患有肺部疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及(b)若該第一樣品中該患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者或指示保健提供者使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者。

條項117.如條項107至110、112、115或116中任一項之方法，其中該肺部疾病或病症為哮喘、IPF、COPD、過敏性鼻炎或慢性鼻竇

炎。

條項118.一種判斷是否使用IL-13拮抗劑治療方案治療診斷為患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的方法，其包含：(a)量測或指示臨床實驗室量測獲自診斷為患有慢性發炎性皮膚疾病或病症之患者的第一樣品中之periostin含量，其中該患者之periostin含量在採用一或多種至少識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中量測；及(b)若第一樣品中患者之periostin含量高於預定臨限含量或相對於一或多個對照樣品中之periostin含量升高，則使用IL-13拮抗劑治療方案治療或指示保健提供者使用IL-13拮抗劑治療方案治療患者。

條項119.如條項111至115中任一項之方法，其中該慢性發炎性皮膚疾病或病症為異位性皮炎。

條項120.如條項95至119中任一項之方法，其中該IL-13拮抗劑包含以下中之一或多者：抗IL-13抗體或其抗原結合片段、IL-13突變蛋白、IL-4突變蛋白、抗IL-13R α 1抗體或其抗原結合片段或抗IL-4R α 抗體或其抗原結合片段。

條項121.如條項107至120中任一項之方法，其中該患者已在投與IL-13拮抗劑之前、期間或之後使用一或多種額外藥劑治療。

條項122.如條項121之方法，其中該一或多種額外藥劑包含類固醇、支氣管擴張劑或其組合。

條項123.如條項122之方法，其中該類固醇為氟替卡松或布地奈德，且該支氣管擴張劑為羥甲異丁腎上腺素。

條項124.如條項121至123中任一項之方法，其中該一或多種額外藥劑藉由吸入、經口投與、注射或其組合投與。

條項125.如條項120之方法，其中該IL-13拮抗劑為抗-IL13抗體或其抗原結合片段。

條項126.如條項125之方法，其中該抗體或其片段與塔羅金單抗結合至相同IL-13抗原決定基，或競爭性抑制塔羅金單抗與IL-13之結合或其兩者。

條項127.如條項125或條項126之方法，其中該抗體或其片段為塔羅金單抗或其抗原結合片段。

條項128.一種量測獲自個體之樣品中之periostin含量的方法，其包含在採用一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段之免疫分析法中分析樣品，其中該抗periostin抗體識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8。

條項129.如條項95至128中任一項之方法，其中一或多種抗periostin抗體中之每一者包含與由美國菌種保存中心(ATCC)以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合相同periostin抗原決定基的經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物。

條項130.如條項95至129中任一項之方法，其中一或多種抗periostin抗體中之每一者包含競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5與periostin結合的經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物。

條項131.如條項129或條項130之方法，其中一或多種抗periostin抗體中之每一者為經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其包含具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變結構域(VH)，及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變結構域(VL)，其中經分離抗體或其片段之CDR與

由 ATCC 以 寄 存 號 PTA-120210 寄 存 之 融 合 瘤 產 生 的 單 株 抗 體 4B4.B11、由 ATCC 以 寄 存 號 PTA-120211 寄 存 之 融 合 瘤 產 生 的 單 株 抗 體 7B5.C4 或 由 ATCC 以 寄 存 號 PTA-120209 寄 存 之 融 合 瘤 產 生 的 單 株 抗 體 3C11.G5 的 CDR 相 同。

條項 132. 如條項 129 或條項 130 之方法，其中一或多種抗 periostin 抗體中之每一者為經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其包含與由 ATCC 以 寄 存 號 PTA-120210 寄 存 之 融 合 瘤 產 生 的 單 株 抗 體 4B4.B11、由 ATCC 以 寄 存 號 PTA-120211 寄 存 之 融 合 瘤 產 生 的 單 株 抗 體 7B5.C4 或 由 ATCC 以 寄 存 號 PTA-120209 寄 存 之 融 合 瘤 產 生 的 單 株 抗 體 3C11.G5 的 VH 及 VL 相同的 VH 及 VL。

條項 133. 如條項 129 至 132 中任一項之方法，其中該抗體或其片段進一步包含與其融合之異源多肽。

條項 134. 如條項 133 之方法，其中該異源多肽為穩定多肽、標籤、標記或其組合。

條項 135. 如條項 129 至 134 中任一項之方法，其中該抗體或其片段結合至異源部分。

條項 136. 如條項 135 之方法，其中該異源部分包含以下中之一或多者：肽、蛋白質、酶、脂質、異源抗體或其片段、可偵測標記或聚乙二醇(PEG)。

條項 137. 如條項 135 之方法，其中該異源部分包含生物素、釘螯合劑或吡錠。

條項 138. 如條項 95 至 137 中任一項之方法，其中取自患者之樣品包含全血、血清、血漿、唾液、痰、支氣管肺泡灌洗術流體、肺上皮細胞或鼻息肉中之一或多者。

條項 139. 如條項 138 之方法，其中該一或多個對照樣品獲自正常健康個體；患有非 IL-13 介導之哮喘亞型、COPD、IPF、異位性皮炎

或UC之患者；預定標準量中經分離periostin；或其組合。

條項140.如條項139之方法，其中獲自正常健康個體或患有非IL-13介導之哮喘亞型、COPD、IPF、異位性皮炎或UC之患者的一或多種樣品包含全血、血清、血漿、唾液、痰、支氣管肺泡灌洗術流體、肺上皮細胞或其組合中之一或多者，其中該對照樣品與取自患者之樣品匹配。

條項141.如條項95至140中任一項之方法，其中該免疫分析法包含夾層免疫分析法，其包含連接至固體支撐物之第一抗periostin「捕捉」抗體或其抗原結合片段，及第二抗periostin「偵測」抗體或其抗原結合片段。

條項142.如條項141之方法，其中該免疫分析法包含：(a)將捕捉抗體或其抗原結合片段連接至固體支撐物；(b)在足以允許periostin(若樣品中存在)結合於捕捉抗體或其抗原結合片段之條件下塗覆患者樣品或對照樣品；(c)在足以允許與已結合於捕捉抗體或其抗原結合片段之periostin結合的條件下塗覆偵測抗體或其抗原結合片段(d)量測結合於periostin之偵測抗體或其抗原結合片段的量。

條項143.如條項142之方法，其中該偵測抗體或其片段進一步包含可偵測標記。

條項144.如條項143之方法，其中該可偵測標記為生物素。

條項145.如條項143之方法，其中該可偵測標記為釷螯合劑。

條項146.如條項143之方法，其中該可偵測標記包含吡啶。

條項147.如條項141至146中任一項之方法，其中該捕捉抗體為3C11.G5或7B5.C4。

條項148.如條項141至147中任一項之方法，其中該偵測抗體為4B4.B11或7B5.C4。

條項149.如條項147或條項148之方法，其中該捕捉抗體為7B5.C4

且該偵測抗體為4B4.B11。

條項150.一種用於量測樣品中之periostin含量的套組，其包含以下中之一或多者：(a)與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基的經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物；(b)競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合至periostin的經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物；(c)如(a)或(b)中所述之經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其包含具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變域(VH)，及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變域(VL)，其中經分離抗體或其片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的CDR相同；(d)如(a)或(c)中所述之經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其包含與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之VH及VL相同的VH及VL；(e)由選自由以下組成之群的融合瘤產生之經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物：由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤、由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤；(f)(a)-(e)中所述之經分離抗體或其抗原結

合片段或衍生物，其中抗體片段為Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段或單鏈抗體分子；(g)如(a)-(f)中之任一者中所述的經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其進一步包含與其融合之異源多肽，包含穩定多肽、標籤、標記或其組合；及(h)如(a)-(g)中之任一者中所述的經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其結合於包含以下中之一或多者的異源部分：肽、蛋白質、酶、脂質、異源抗體或其片段、可偵測標記或聚乙二醇(PEG)。

條項151.如條項150之套組，其進一步包含固體支撐物及偵測試劑。

條項152.如條項150或條項151之套組，其包含捕捉抗體或其片段及偵測抗體或其片段。

條項153.如條項150至152中任一項之套組，其中該捕捉抗體為7B5.C4或其抗原結合片段且該偵測抗體為4B4.B11或其抗原結合片段。

條項154.如條項152或條項153之套組，其中該偵測抗體包含可偵測標記。

條項155.如條項154之套組，其中該可偵測標記包含吡錠。

條項156.如條項154之套組，其中該可偵測標記為生物素且該偵測試劑包含抗生蛋白鏈菌素-辣根過氧化酶(HRP)結合物及用於HRP之比色受質。

條項157.如條項154之套組，其中該可偵測標記為釐螯合劑。

條項158.一種用於偵測一或多種樣品中之periostin含量的免疫分析法，其包含使用一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段，其中該一或多種抗體或其抗原結合片段識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8。

條項159.如條項158之免疫分析法，其中該一或多種抗periostin抗

體或其抗原結合片段與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基。

條項160.如條項158之免疫分析法，其中該一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5與periostin結合。

條項161.如條項159或條項160之免疫分析法，其中該一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段包含具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變結構域(VH)，及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變結構域(VL)，其中經分離抗體或其抗原結合片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的CDR相同。

條項162.如條項159至條項161中任一項之免疫分析法，其中該一或多種抗periostin抗體或其抗原結合片段中之一或多者包含與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的VH及VL相同的VH及VL。

條項163.如條項162之免疫分析法，其中該分析法為夾層免疫分析法，其包含連接至固體支撐物之第一抗periostin「捕捉」抗體或其抗原結合片段，及第二抗periostin「偵測」抗體或其抗原結合片段。

條項164.如條項163之免疫分析法，其包含(a)將捕捉抗體或其抗原結合片段連接至固體支撐物；(b)在足以允許periostin (若樣品中存在)結合於捕捉抗體或其抗原結合片段之條件下塗覆測試樣品或對照樣品；(c)在足以允許與已結合於捕捉抗體或其抗原結合片段之periostin結合的條件下塗覆偵測抗體或其抗原結合片段；及(d)量測結合於periostin之偵測抗體或其抗原結合片段的量。

條項165.如條項164之免疫分析法，其中該偵測抗體或其抗原結合片段進一步包含可偵測標記。

條項166.如條項165之免疫分析法，其中該可偵測標記為生物素。

條項167.如條項165之免疫分析法，其中該可偵測標記為釘螯合劑或吡錠。

條項168.如條項163至167中任一項之免疫分析法，其中該捕捉抗體為3C11.G5或7B5.C4。

條項169.如條項163至168中任一項之免疫分析法，其中該偵測抗體為4B4.B11或7B5.C4。

條項170.如條項163至169中任一項之免疫分析法，其中該捕捉抗體為7B5.C4且該偵測抗體為4B4.B11，或該捕捉抗體為4B4.B11且該偵測抗體為7B5.C4。

條項171.如條項95至149中任一項之方法，其中該患者為哮喘患者，其中該取自患者之樣品包含血清，且其中該預定臨限periostin含量為至少約15 ng/mL。

條項172.如條項171之方法，其中該預定臨限periostin含量在約15 ng/mL至約25 ng/mL範圍內。

條項173.如條項171之方法，其中該預定臨限periostin含量為至少約25 ng/mL。

條項174.如條項171或172之方法，其中該預定臨限periostin含量為至少約16.44 ng/mL。

條項175.如條項95至149中任一項之方法，其中該患者為IPF患者，其中該取自患者之樣品包含血清，且其中該預定臨限periostin含量為至少約40 ng/mL。

條項176.如條項175之方法，其中該預定臨限periostin含量在約40 ng/mL至約60 ng/mL範圍內。

條項177.如條項175之方法，其中該預定臨限periostin含量為至少約60 ng/mL。

條項178.如條項95至149中任一項之方法，其中該患者為IPF患者，其中該取自患者之樣品包含肺組織提取物，且其中該預定臨限periostin含量為至少約5 pg/mg總蛋白質。

條項179.如條項178之方法，其中該預定臨限periostin含量在約5 pg/mg總蛋白質至約25 pg/mg總蛋白質範圍內。

條項180.如條項178之方法，其中該預定臨限periostin含量為至少約15 pg/mg總蛋白質或至少約25 pg/mg總蛋白質。

條項181.如條項95至149中任一項之方法，其中該患者為UC患者，其中該取自患者之樣品包含血清，且其中該預定臨限periostin含量為至少約20 ng/mL。

條項182.如條項181之方法，其中該預定臨限periostin含量在約20 ng/mL至約40 ng/mL範圍內。

條項183.如條項181之方法，其中該預定臨限periostin含量為至少約40 ng/mL。

條項184.如條項95至149中任一項之方法，其中該患者為異位性皮炎患者，且其中該取自患者之樣品為血清。

條項185.一種用於測定測試樣品中之periostin含量之方法，該方

法包含：(a)使該測試樣品與至少一種捕捉抗體接觸，其中該捕捉抗體結合於periostin或periostin片段上之抗原決定基形成捕捉抗體-periostin抗原複合物；(b)使該捕捉抗體-periostin抗原複合物與至少一種包含可偵測標記之偵測抗體接觸，其中該偵測抗體結合於periostin上未與捕捉抗體結合之抗原決定基且形成捕捉抗體-periostin抗原-偵測抗體複合物；及(c)基於(b)中形成之捕捉抗體-periostin抗原-偵測抗體複合物中可偵測標記產生之信號測定測試樣品中之periostin濃度，其中該至少一種捕捉抗體包含識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8之經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其中該至少一種偵測抗體包含識別人類periostin之1、2、3、4、7及8之經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，且其中該最少種捕捉抗體不同於該至少一種偵測抗體。

條項186.如條項185之方法，其中該識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8的經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物包含：具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變結構域(VH)，及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變結構域(VL)，其中該經分離抗體或其片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的CDR相同；VH及VL與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5的VH及VL相同；或選自由以下組成之群的融合瘤產生之抗體：由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤或由ATCC以寄存

號PTA-120209寄存之融合瘤。

條項187.如條項185或186之方法，其進一步包含比較作為測試樣品中之periostin濃度的直接或間接指示的可偵測標記產生之信號與作為對照組或校準劑中之periostin濃度之直接或間接指示產生的信號。

條項188.如條項187之方法，其中該測試樣品中之該periostin濃度用於測定或評定個體是否患有IL-13介導之疾病或病症或是否處於產生該疾病或病症之風險中。

條項189.如條項188之方法，其中相較於對照組或校準劑中之periostin濃度增加的periostin濃度指示個體患有IL-13介導之疾病或病症。

條項190.如條項189之方法，其中該IL-13介導之疾病或病症為哮喘、特發性肺纖維化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、潰瘍性結腸炎(UC)、過敏性鼻炎、異位性皮炎或慢性鼻竇炎。

條項191.一種經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其與由美國菌種保存中心(ATCC)以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基。

條項192.一種經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合至periostin。

條項193.如請求項191或192之經分離抗體或其片段或衍生物，其包含具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變結構域(VH)及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及

VLCDR3之輕鏈可變結構域(VL)，其中該經分離抗體或其片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之CDR相同。

條項194.如條項191或條項193之經分離抗體或其片段或衍生物，其包含與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之VH及VL相同的VH及VL。

條項195.一種融合瘤，其選自由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤及其組合組成之群。

條項196.一種經分離抗體或其片段或衍生物，其由如條項195之融合瘤產生。

條項197.一種產生抗體之細胞培養物，其包含：選自由以下組成之群的融合瘤：ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤及其組合。

條項198.一種經分離抗體或其片段或衍生物，其由如條項197之產生抗體之細胞培養物產生。

條項199.如條項191至194、196或198中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該經分離抗體或其片段或衍生物識別人類periostin之同功異構物1、2、3、4、7及8。

條項200.如條項191至194、196、198或199中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該抗體片段為Fab片段、Fab'片段、

F(ab')₂片段、Fv片段或單鏈抗體分子。

條項201.如條項191至194、196或198至200中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該抗體或其片段進一步包含與其融合之異源多肽。

條項202.如條項201之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該異源多肽為穩定多肽、標籤、標記或其組合。

條項203.如條項191至194、196或198至202中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該抗體或其片段結合至異源部分。

條項204.如條項203之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該異源部分包含以下中之一或多者：肽、蛋白質、酶、脂質、異源抗體或其片段、可偵測標記或聚乙二醇(PEG)。

條項205.如條項204之抗體或其片段，其中該異源部分包含生物素或釐螯合劑或吡啶。

條項206.一種組合物，其包含如條項191至194、196或198至205中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物。

條項207.一種組合物，其包含兩種或兩種以上如條項191至194、196或198至206中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物之組合。

條項208.一種如條項191至194、196或198至207中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物的抗原結合部分。

條項209.一種經分離核酸，其編碼如條項191至194、196或198至208中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物。

條項210.一種載體，其包含如條項209之經分離核酸。

條項211.一種宿主細胞，其包含如條項210之載體。

條項212.如條項211之宿主細胞，其中該宿主細胞為原核細胞。

條項213.如條項212之宿主細胞，其中該宿主細胞為大腸桿菌。

條項214.如條項211之宿主細胞，其中該宿主細胞為真核細胞。

條項215.如條項214之宿主細胞，其中該真核細胞係選自由以下組成之群：原生生物細胞、動物細胞、植物細胞及真菌細胞。

條項216.如條項215之宿主細胞，其中該動物細胞係選自由以下組成之群：哺乳動物細胞、禽類細胞及昆蟲細胞。

條項217.如條項214之宿主細胞，其中該真核細胞為CHO細胞、COS細胞、NS0細胞或酵母細胞。

條項218.一種套組，其包含如條項191至194、196或198至208中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物、如條項209之經分離核酸、如條項210之載體或如條項211至217中任一項之宿主細胞。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商亞培公司

<120> 偵測人類PERIOSTIN之新穎分析法

<130> 029996-1906-W000 & W001

<140> New PCT International Patent Application

<141> 2015-02-02

<150> US 61/936,967

<151> 2014-02-07

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 836

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val
 1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
 20 25 30

Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln
 35 40 45

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr
 50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
 65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
 85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr
 100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly
 115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn
 130 135 140

Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu
 145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr
 165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu
 180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys
 195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His
 210 215 220

Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe
 225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr
 245 250 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe
 260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu
 275 280 285

Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His
 290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val
 305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp
 325 330 335

Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val

340

345

350

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp
 355 360 365

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
 370 375 380

Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
 385 390 395 400

Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
 405 410 415

Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
 420 425 430

Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
 435 440 445

Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
 450 455 460

Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
 465 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
 485 490 495

Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
 500 505 510

Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
 515 520 525

Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
 530 535 540

Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
 545 550 555 560

Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly
565 570 575

Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys
580 585 590

Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys
595 600 605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val
610 615 620

Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu
625 630 635 640

Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val
645 650 655

Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Thr Thr Lys
660 665 670

Ile Ile Thr Lys Val Val Glu Pro Lys Ile Lys Val Ile Glu Gly Ser
675 680 685

Leu Gln Pro Ile Ile Lys Thr Glu Gly Pro Thr Leu Thr Lys Val Lys
690 695 700

Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys Glu Gly Glu Thr Ile
705 710 715 720

Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys Lys Tyr Thr Lys Ile
725 730 735

Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu
740 745 750

Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly
755 760 765

Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu Gln Glu Glu Val
770 775 780

Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Gly Asp Gly His Leu Phe Glu
785 790 795 800

Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly Asp Thr Pro Val Arg Lys
805 810 815

Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu
820 825 830

Gly Arg Ser Gln
835

<210> 2
<211> 779
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val
1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
20 25 30

Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln
35 40 45

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr
50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr
100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly
115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn
 130 135 140

Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu
 145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr
 165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu
 180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys
 195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His
 210 215 220

Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe
 225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr
 245 250 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe
 260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu
 275 280 285

Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His
 290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val
 305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp
 325 330 335

Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val
 340 345 350

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp
 355 360 365

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
 370 375 380

Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
 385 390 395 400

Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
 405 410 415

Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
 420 425 430

Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
 435 440 445

Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
 450 455 460

Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
 465 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
 485 490 495

Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
 500 505 510

Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
 515 520 525

Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
 530 535 540

Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
 545 550 555 560

Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly

565										570					575				
Phe	Glu	Pro	Gly	Val	Thr	Asn	Ile	Leu	Lys	Thr	Thr	Gln	Gly	Ser	Lys				
			580					585					590						
Ile	Phe	Leu	Lys	Glu	Val	Asn	Asp	Thr	Leu	Leu	Val	Asn	Glu	Leu	Lys				
		595					600					605							
Ser	Lys	Glu	Ser	Asp	Ile	Met	Thr	Thr	Asn	Gly	Val	Ile	His	Val	Val				
	610					615					620								
Asp	Lys	Leu	Leu	Tyr	Pro	Ala	Asp	Thr	Pro	Val	Gly	Asn	Asp	Gln	Leu				
625					630					635					640				
Leu	Glu	Ile	Leu	Asn	Lys	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ile	Gln	Ile	Lys	Phe	Val				
				645				650						655					
Arg	Gly	Ser	Thr	Phe	Lys	Glu	Ile	Pro	Val	Thr	Val	Tyr	Lys	Pro	Ile				
			660					665					670						
Ile	Lys	Lys	Tyr	Thr	Lys	Ile	Ile	Asp	Gly	Val	Pro	Val	Glu	Ile	Thr				
		675					680					685							
Glu	Lys	Glu	Thr	Arg	Glu	Glu	Arg	Ile	Ile	Thr	Gly	Pro	Glu	Ile	Lys				
	690					695					700								
Tyr	Thr	Arg	Ile	Ser	Thr	Gly	Gly	Gly	Glu	Thr	Glu	Glu	Thr	Leu	Lys				
705					710					715					720				
Lys	Leu	Leu	Gln	Glu	Glu	Val	Thr	Lys	Val	Thr	Lys	Phe	Ile	Glu	Gly				
				725					730					735					
Gly	Asp	Gly	His	Leu	Phe	Glu	Asp	Glu	Glu	Ile	Lys	Arg	Leu	Leu	Gln				
			740					745					750						
Gly	Asp	Thr	Pro	Val	Arg	Lys	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Lys	Val	Gln	Gly				
		755					760					765							
Ser	Arg	Arg	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Arg	Ser	Gln									
	770					775													

<210> 3
 <211> 781
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 3

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val
 1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
 20 25 30

Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln
 35 40 45

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr
 50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
 65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
 85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr
 100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly
 115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn
 130 135 140

Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu
 145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr
 165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu
 180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys
 195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His
 210 215 220

Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe
 225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr
 245 250 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe
 260 265 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu
 275 280 285

Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His
 290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val
 305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp
 325 330 335

Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val
 340 345 350

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp
 355 360 365

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
 370 375 380

Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
 385 390 395 400

Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
 405 410 415

Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
 420 425 430

Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
 435 440 445

Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
 450 455 460

Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
 465 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
 485 490 495

Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
 500 505 510

Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
 515 520 525

Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
 530 535 540

Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
 545 550 555 560

Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly
 565 570 575

Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys
 580 585 590

Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys
 595 600 605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val
 610 615 620

Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu
 625 630 635 640

Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val
645 650 655

Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Arg Pro Thr
660 665 670

Leu Thr Lys Val Lys Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys
675 680 685

Glu Gly Glu Thr Ile Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys
690 695 700

Lys Tyr Thr Lys Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys
705 710 715 720

Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr
725 730 735

Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu
740 745 750

Leu Gln Glu Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val
755 760 765

Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln
770 775 780

<210> 4
<211> 751
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val
1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
20 25 30

Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln
35 40 45

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr
 50 55 60
 Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
 65 70 75 80
 Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
 85 90 95
 Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr
 100 105 110
 Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly
 115 120 125
 Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn
 130 135 140
 Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu
 145 150 155 160
 Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr
 165 170 175
 Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu
 180 185 190
 Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys
 195 200 205
 Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His
 210 215 220
 Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe
 225 230 235 240
 Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr
 245 250 255
 Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe

260

265

270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu
 275 280 285

Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His
 290 295 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val
 305 310 315 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp
 325 330 335

Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val
 340 345 350

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp
 355 360 365

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
 370 375 380

Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
 385 390 395 400

Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
 405 410 415

Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
 420 425 430

Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
 435 440 445

Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
 450 455 460

Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
 465 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
 485 490 495
 Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
 500 505 510
 Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
 515 520 525
 Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
 530 535 540
 Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
 545 550 555 560
 Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly
 565 570 575
 Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys
 580 585 590
 Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys
 595 600 605
 Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val
 610 615 620
 Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu
 625 630 635 640
 Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val
 645 650 655
 Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Lys Pro Ile
 660 665 670
 Ile Lys Lys Tyr Thr Lys Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr
 675 680 685
 Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys
 690 695 700

Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys
705 710 715 720

Lys Leu Leu Gln Glu Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys
725 730 735

Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln
740 745 750

<210> 5
<211> 659
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 四種periostin同功型共用之成熟N端區域

<400> 5

Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser Arg Ile Arg Gly Arg
1 5 10 15

Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln Ile Leu Gly Thr Lys
20 25 30

Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr Lys Lys Ser Ile Cys
35 40 45

Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys Pro Gly Tyr Met Arg
50 55 60

Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu Pro Ile Asp His Val
65 70 75 80

Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr Thr Gln Arg Tyr Ser
85 90 95

Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly Lys Gly Ser Phe Thr
100 105 110

Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn Leu Asp Ser Asp Ile
115 120 125

Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu Leu Leu Asn Ala Leu
 130 135 140

His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr Lys Asp Leu Lys Asn
 145 150 155 160

Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu Gly Leu Phe Ile Asn
 165 170 175

His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys Ala Arg Ile Ile His
 180 185 190

Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His Val Ile Asp Arg Val
 195 200 205

Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe Ile Glu Ala Glu Asp
 210 215 220

Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr Ser Asp Ile Leu Glu
 225 230 235 240

Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe Ala Pro Thr Asn Glu
 245 250 255

Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu Arg Ile Met Gly Asp
 260 265 270

Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His Ile Leu Asn Thr Leu
 275 280 285

Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val Phe Glu Thr Leu Glu
 290 295 300

Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp Ser Ile Thr Val Asn
 305 310 315 320

Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val Thr Asn Asn Gly Val
 325 330 335

Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp Ser Ala Lys Gln Val
 340 345 350

Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe Thr Asp Leu Val Ala
 355 360 365

Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp Gly Glu Tyr Thr Leu
 370 375 380

Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp Thr Leu Ser Met Asp
 385 390 395 400

Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His Ile Leu Lys Val Lys
 405 410 415

Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile Leu Glu Thr Ile Gly
 420 425 430

Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr Ala Val Cys Ile Glu
 435 440 445

Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly Arg Asn Gly Ala Ile
 450 455 460

His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu Lys Ser Leu His Glu
 465 470 475 480

Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe Leu Ser Leu Leu Glu
 485 490 495

Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro Gly Asp Trp Thr Leu
 500 505 510

Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met Thr Ser Glu Glu Lys
 515 520 525

Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln Asn Ile Ile Leu Tyr
 530 535 540

His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly Phe Glu Pro Gly Val
 545 550 555 560

Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys Ile Phe Leu Lys Glu
 565 570 575

Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys Ser Lys Glu Ser Asp
580 585 590

Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val Asp Lys Leu Leu Tyr
595 600 605

Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu Leu Glu Ile Leu Asn
610 615 620

Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val Arg Gly Ser Thr Phe
625 630 635 640

Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Gly Gly Ser Gly Gly His His His
645 650 655

His His His

<210> 6
<211> 445
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(445)
<223> 雷布瑞奇單抗重鏈

<400> 6

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

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

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

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

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

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Gly Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ser
100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 7
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(218)
 <223> 雷布瑞奇單抗輕鏈

<400> 7

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

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr	20	25	30
Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp	50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	65	70	75
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn	85	90	95
Glu Asp Pro Arg 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
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> 8
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(122)
 <223> 塔羅金單抗重鍵

<400> 8

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
 100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 9
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(108)
 <223> 塔羅金單抗輕鍵

<400> 9

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

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

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

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

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

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

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

<210> 10
 <211> 2563
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 10
 ggcgcgccgc accatgattc cctttttacc catgttttct ctactattgc tgcttattgt 60
 taaccctata aacgccaaca atcattatga caagatcttg gctcatagtc gtatcagggg 120
 tcgggaccaa ggcccaaagt tctgtgccct tcaacagatt ttgggcacca aaaagaaata 180
 cttcagcact tgtaagaact ggtataaaaa gtccatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt 240
 atatgaatgt tgccctgggt atatgagaat ggaaggaatg aaaggctgcc cagcagtttt 300
 gcccatlgac catgtttatg gcactctggg catcgtggga gccaccacaa cgcagcgcta 360
 ttctgacgcc tcaaaactga gggaggagat cgagggaaag ggatccttca cttactttgc 420
 accgagtaat gaggccttggg acaacttgga ttcigatatc cgtagagggt tggagagcaa 480
 cgtgaatgtt gaattactga atgctttaca tagtcacatg attaataaga gaatgttgac 540

caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttgg ggcttttcat	600
taaccattat cctaattggg ttgtcactgt taattgtgct cgaatcatcc atgggaacca	660
gattgcaaca aatgggtgtt tccatgtcat tgaccgtgtg cttacacaaa ttggtacctc	720
aattcaagac ttcatagaag cagaagatga cctttcatct tttagagcag ctgccatcac	780
atcggacata ttggaggccc ttggaagaga cggtcacttc acactctttg ctcccaccaa	840
tgaggctttt gagaaacttc cagcaggtgt cctagaaagg atcatgggag acaaagtggc	900
ttccgaagct cttatgaagt accacatctt aaatactctc cagtgttctg agtctattat	960
gggaggagca gtctttgaga cgctggaagg aaatacaatt gagataggat gtgacgggtga	1020
cagtataaca gtaaattggaa tcaaaatggg gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg	1080
tgtgatccat ttgattgatc aggtcctaata tctgtattct gccaaacaag ttattgagct	1140
ggctggaaaa cagcaaacca ccttcacgga tcttgtggcc caattaggct tggcatctgc	1200
tctgaggcca gatggagaat acactttgct ggcacctgtg aataatgcat tttctgatga	1260
tactctcagc atggatcagc gcctccttaa attaatctg cagaatcaca tattgaaagt	1320
aaaagttagc cttaatgagc tttaaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaaaca	1380
gctcagagtc ttcgtatata gtacagctgt ctgcattgaa aattcatgca tggagaaaagg	1440
gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgattca catattccgc gagatcatca agccagcaga	1500
gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgcttt agcaccttcc tcagcctact	1560
tgaagctgca gacttgaaag agctcctgac acaacctgga gactggacat tatttgtgcc	1620
aaccaatgat gcttttaagg gaatgactag tgaagaaaaa gaaattctga tacgggacaa	1680
aaatgctctt caaaacatca ttctttatca cctgacacca ggagttttca ttggaaaagg	1740
atttgaacct ggtgttacta acatttttaa gaccacacaa ggaagcaaaa tctttctgaa	1800
agaagtaaat gatacacttc tggatgaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac	1860
aacaaaatggg gtaattcatg ttgtagataa actcctctat ccagcagaca cacctgttgg	1920
aaatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaatcaaa tacatccaaa ttaagtttgt	1980
tcgtggtagc acctcaaaag aaatccccgt gactgtctat acaactaaaa ttataaccaa	2040
agttgtggaa ccaaaaaatga aagtgattga aggcagtcct cagcctatta tcaaaactga	2100
aggacccaca ctaacaaaag tcaaaattga aggtgaacct gaattcagac tgattaaaga	2160
aggtgaaaca ataactgaag tgatccatgg agagccaatt attaaaaaat acacccaaat	2220

cattgatgga gtgcctgtgg aaataactga aaaagagaca cgagaagaac gaatcattac 2280
 aggtcctgaa ataaaaataca ctaggatttc tactggaggt ggagaaacag aagaaactct 2340
 gaagaaattg ttacaagaag aggtcaccaa ggtcaccaaa ttcatagaag gtggtgatgg 2400
 tcatttattt gaagatgaag aaattaaaag actgcctcag ggagacacac ccgtgaggaa 2460
 gttgcaagcc aacaaaaaag ttcaaggatc tagaagacga ttaagggaag gtcgttctca 2520
 ggggtctggc tcaggacacc atcatcacca tcatcaccac taa 2563

<210> 11
 <211> 2392
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 11
 ggcgcgccgc accatgattc cctttttacc catgttttct ctactattgc tgcttattgt 60
 taaccctata aacgccaaca atcattatga caagatcttg gctcatagtc gtatcagggg 120
 tcgggaccaa ggcccaaatg tctgtgccct tcaacagatt ttgggcacca aaaagaaata 180
 cttcagcact tgtaagaact ggtataaaaa gtccatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt 240
 atatgaatgt tgccctgggt atatgagaat ggaaggatg aaaggctgcc cagcagtttt 300
 gccattgac catgtttatg gcactctggg catcgtggga gccaccacaa cgcagcgcta 360
 ttctgacgcc tcaaaactga gggaggagat cgagggaaag ggatccttca cttactttgc 420
 accgagtaat gaggcttggg acaacttgga ttctgatatc cgtagagggt tggagagcaa 480
 cgtgaatgtt gaattactga atgctttaca tagtcacatg attaataaga gaatgttgac 540
 caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttgg ggcttttcat 600
 taaccattat cctaattggg ttgtcactgt taattgtgct cgaatcatcc atgggaacca 660
 gattgcaaca aatgggtgtg tccatgtcat tgaccgtgtg cttacacaaa ttggtacctc 720
 aattcaagac ttcatagaag cagaagatga cctttcatct tttagagcag ctgccatcac 780
 atcggacata ttggaggccc ttggaagaga cggtcacttc acactctttg ctcccaccaa 840
 tgaggctttt gagaaacttc cacgaggtgt cctagaaagg atcatgggag acaaagtggc 900
 ttccgaagct cttatgaagt accacatctt aaatactctc cagtgttctg agtctattat 960
 gggaggagca gtctttgaga cgctggaagg aaatacaatt gagataggat gtgacgggtga 1020
 cagtataaca gtaaatggaa tcaaaatggt gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg 1080

```

tgatgatccat ttgattgatc aggtcctaata tcctgattct gccaaacaag ttattgagct 1140
ggctgggaaaa cagcaaacca ccttcacgga tcttgtggcc caattaggct tggcatctgc 1200
tctgaggcca gatggagaat acactttgct ggcacctgtg aataatgcat tttctgatga 1260
tactctcagc atggatcagc gcctccttaa attaattctg cagaatcaca tattgaaagt 1320
aaaagttagc cttaatgagc ttacaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaaaca 1380
gctcagagtc ttcgtatata gtacagctgt ctgcattgaa aattcatgca tggagaaagg 1440
gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgattca catattccgc gagatcatca agccagcaga 1500
gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgcttt agcaccttcc tcagcctact 1560
tgaagctgca gacttgaaag agctcctgac acaacctgga gactggacat tatttgtgcc 1620
aaccaatgat gcttttaagg gaatgactag tgaagaaaaa gaaattctga tacgggacaa 1680
aaatgctcct caaaacatca ttctttatca cctgacacca ggagttttca ttggaaaagg 1740
atttgaacct ggtgttacta acattttaaa gaccacacaa ggaagcaaaa tctttctgaa 1800
agaagtaaat gatacacttc tggatgaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac 1860
aacaatggt gtaattcatg ttgtagataa actcctctat ccagcagaca cacctgttgg 1920
aatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaatcaaa tacatccaaa ttaagtttgt 1980
tcgtggtagc accttcaaag aaatccccgt gactgtctat aagccaatta ttaaaaaata 2040
caccaaaatc attgatggag tgcctgtgga aataactgaa aaagagacac gagaagaacg 2100
aatcattaca ggtcctgaaa taaaatacac taggatttct actggagggtg gagaaacaga 2160
agaaactctg aagaaattgt tacaagaaga ggtcaccaag gtcaccaa at cattgaagg 2220
tggtgatggt cattttattg aagatgaaga aattaaaaga ctgcttcagg gagacacacc 2280
cgtgaggaag ttgcaagcca aaaaaaagt tcaaggatct agaagacgat taagggaagg 2340
tcgttctcag ggggtctggct caggacacca tcatcaccat catcaccact aa 2392

```

<210> 12
<211> 2398
<212> DNA
<213> 智人

```

<400> 12
ggcgcgccgc accatgattc cttttttacc catgttttct ctactattgc tgcttattgt 60
taaccctata aacgccaaaca atcattatga caagatcttg gctcatagtc gtatcagggg 120

```

tcgggaccaa ggcccaaagt tctgtgccct tcaacagatt ttgggcacca aaaagaaata	180
cttcagcact tgtaagaact ggtataaaaa gtccatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt	240
atatgaatgt tgccttggtt atatgagaat ggaaggaatg aaaggctgcc cagcagtttt	300
gcccattgac catgtttatg gcactctggg catcgtggga gccaccacaa cgcagcgcta	360
ttctgacgcc tcaaaactga gggaggagat cgagggaag ggatccttca ctiactttgc	420
accgagtaat gaggcttggg acaacttggg ttctgatatc cgtagagggt tggagagcaa	480
cgtgaatgtt gaattactga atgctttaca tagtcacatg attaataaga gaatgttgac	540
caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttgg ggcttttcat	600
taaccattat cctaattggg ttgtcactgt taatttgtct cgaatcatcc atgggaacca	660
gattgcaaca aatgggtgtt tccatgtcat tgaccgtgtg cttacacaaa ttggtacctc	720
aattcaagac ttcatlgaag cagaagatga cctttcatct tttagagcag ctgccatcac	780
atcggacata ttggaggccc ttggaagaga cggtcacttc acactctttg ctcccacaa	840
tgaggctttt gagaaacttc cacgagggtgt cctagaaagg atcatgggag acaaagtggc	900
ttccgaagct cttatgaagt accacatctt aaatactctc cagtgttctg agtctattat	960
gggaggagca gtctttgaga cgctggaagg aaatacaatt gagataggat gtgacggtga	1020
cagtataaca gtaaatggaa tcaaaatggt gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg	1080
tgtgatccat ttgattgatc aggtcctaatt tcttgattct gccaaacaag ttattgagct	1140
ggctggaaaa cagcaaacca ccttcacgga tcttgtggcc caattaggct tggcatctgc	1200
tctgaggcca gatggagaat acactttgct ggacactgtg aataatgcat ttctgatga	1260
tactctcagc atggatcagc gcctccttaa attaatctg cagaatcaca tattgaaagt	1320
aaaagttagc cttaatgagc ttitacaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaaaca	1380
gctcagagtc ttctgtatct gtacagctgt ctgcattgaa aattcatgca tggagaaagg	1440
gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgattca cataattccg gagatcatca agccagcaga	1500
gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgcttt agcaccttcc tcagcctact	1560
tgaagctgca gacttgaaag agctcctgac acaacctgga gactggacat tatttgtgcc	1620
aaccaatgat gcittiaagg gaatgactag tgaagaaaaa gaaattctga tacgggacaa	1680
aaatgctctt caaaacatca ttctttatca cctgacacca ggagttttca ttggaaaagg	1740

atttgaacct ggtgttacta acatttttaa gaccacacaa ggaagcaaaa tctttctgaa 1800
 agaagtaaat gatacacttc tggatgaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac 1860
 aacaaatggt gtaattcatg ttgtagataa actcctctat ccagcagaca cacctgttgg 1920
 aaatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaatcaaa tacatccaaa ttaagtttgt 1980
 tctgtgtagc accttcaaag aaatccccgt gactgtctat agaccacac taacaaaagt 2040
 caaaattgaa ggtgaacctg aattcagact gattaaagaa ggtgaaacaa taactgaagt 2100
 gatccatgga gagccaatta ttaaaaaata caccaaaatc attgatggag tgcctgtgga 2160
 aataactgaa aaagagacac gagaagaacg aatcattaca ggtcctgaaa taaaatacac 2220
 taggatttct actggagggtg gagaacaga agaaactctg aagaaattgt tacaagaaga 2280
 cacaccctg aggaagtgc aagccaacaa aaaagttcaa ggatctagaa gacgattaag 2340
 ggaaggctgt tctcaggggt ctggctcagg acaccatcat caccatcatc accactaa 2398

<210> 13
 <211> 2308
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 13
 ggcgcgccgc accatgattc cttttttacc catgttttct ctactattgc tgcttattgt 60
 taaccctata aacgccaaca atcattatga caagatcttg gtcatagtc gtatcagggg 120
 tcgggaccaa ggcccaaatg tctgtgccct tcaacagatt ttgggcacca aaaagaaata 180
 cttcagcact tgtaagaact ggtataaaaa gtccatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt 240
 atatgaatgt tgccttggtt atatgagaat ggaaggaatg aaaggctgcc cagcagtttt 300
 gccattgac catgtttatg gcactctggg catcgtggga gccaccacaa cgcagcgcta 360
 ttctgacgcc tcaaaactga gggaggagat cgagggaaag ggatccttca cttactttgc 420
 accgagtaat gaggccttggg acaacttggg ttctgatatc cgtagagggt tggagagcaa 480
 cgtgaatgtt gaattactga atgctttaca tagtcacatg attaataaga gaatgttgac 540
 caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttgg ggcttttcat 600
 taaccattat cctaattggg ttgtcactgt taattgtgct cgaatcatcc atgggaacca 660
 gattgcaaca aatggtgttg tccatgtcat tgaccgtgtg cttacacaaa ttggtacctc 720
 aattcaagac ttcatgaag cagaagatga cctttcatct tttagagcag ctgccatcac 780

atcggacata ttggaggccc ttggaagaga cggtcacttc acactctttg ctcccaccaa	840
tgaggctttt gagaaacttc cacgagggtg cctagaaagg atcatgggag acaaagtggc	900
ttccgaagct cttatgaagt accacatctt aaatactctc cagtgttctg agtctattat	960
gggaggagca gtctttgaga cgctggaagg aaatacaatt gagataggat gtgacggatga	1020
cagtataaca gtaaatggaa tcaaaatggg gaacaaaaag gatatttga caaataatgg	1080
tgtgatccat ttgattgac aggtccta atctgattct gccaaacaag ttattgagct	1140
ggctggaaaa cagcaaacca ccttcacgga tcttgtggcc caattaggct tggcatctgc	1200
tctgaggcca gatggagaat acactttgct ggcacctgtg aataatgcat tttctgatga	1260
tactctcagc atggatcagc gcctccttaa attaatctg cagaatcaca tattgaaagt	1320
aaaagttggc cttaatgagc tttaacaacg gcaataactg gaaaccatcg gaggcaaaca	1380
gctcagagtc ttcgtatata gtacagctgt ctgcattgaa aattcatgca tggagaaagg	1440
gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgattca catattccgc gagatcatca agccagcaga	1500
gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgcttt agcaccttcc tcagcctact	1560
tgaagctgca gacttgaaag agctcctgac acaacctgga gactggacat tatttgtgcc	1620
aaccaatgat gcttttaagg gaatgactag tgaagaaaaa gaaattctga tacgggacaa	1680
aaatgctctt caaaacatca ttctttatca cctgacacca ggagttttca ttggaaaagg	1740
atttgaacct ggtgttacta acattttaaa gaccacacaa ggaagcaaaa tctttctgaa	1800
agaagtaaat gatacacttc tggatgaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac	1860
aacaaatggg gtaattcatg ttgtagataa actcctctat ccagcagaca cacctgttgg	1920
aatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaatcaaa tacatccaaa ttaagtttgt	1980
tcgtggtagc accttcaaag aaatccccgt gactgtctat aagccaatta ttaaaaaata	2040
cacaaaatc attgatggag tgcctgtgga aataactgaa aaagagacac gagaagaacg	2100
aatcattaca ggtcctgaaa taaaatacac taggatttct actggagggt gagaaacaga	2160
agaaactctg aagaaattgt tacaagaaga cacaccctgt aggaagttgc aagccaacaa	2220
aaaagttcaa ggatctagaa gacgattaag ggaaggctgt tctcagggt ctggctcagg	2280
acaccatcat caccatcatc accactaa	2308

<210> 14
<211> 2302

<212> DNA
 <213> 智人

<400> 14

```

ggcgcgccgc accatgattc cctttttacc catgttttct ctactattgc tgcttattgt      60
taaccctata aacgccaaaca atcattatga caagatcttg gctcatagtc gtatcagggg      120
tcgggaccaa ggcccaaagt tctgtgccct tcaacagatt ttgggcacca aaaagaaata      180
cttcagcact tgtaagaact ggtataaaaa gtccatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt      240
atatgaatgt tgccttggtt atatgagaat ggaaggaatg aaaggctgcc cagcagtttt      300
gcccatlgac catgtttatg gcactctggg catcgtggga gccaccacaa cgcagcgcta      360
ttctgacgcc tcaaaactga gggaggagat cgagggaag ggatccttca ctactttgc      420
accgagtaat gaggccttggg acaacttggg ttctgatatc cgtagagggt tggagagcaa      480
cgtgaatgtt gaattactga atgctttaca tagtcacatg attaataaga gaatgttgac      540
caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttgg ggcttttcat      600
taaccattat cctaattggg ttgtcactgt taattgtgct cgaatcatcc atgggaacca      660
gattgcaaca aatgggtgtt tccatgtcat tgaccgtgtg cttacacaaa ttggtacctc      720
aattcaagac ttcatagaag cagaagatga ctttcatct ttagagcag ctgccatcac      780
atcggacata ttggaggccc ttggaagaga cggtcacttc acactctttg ctcccaccaa      840
tgaggctttt gagaaacttc cagcagggtg cctagaaagg atcatgggag acaaagtggc      900
ttccgaagct cttatgaagt accacatctt aaatactctc cagtgttctg agtctattat      960
gggaggagca gtctttgaga cgctggaagg aaatacaatt gagataggat gtgacgggtg      1020
cagtataaca gtaaattgaa tcaaaatggt gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg      1080
tgtgatccat ttgattgac aggtcctaatt tcctgattct gccaaacaag ttattgagct      1140
ggctggaaaa cagcaaacca cttcacgga tcttgtggcc caattaggct tggcatctgc      1200
tctgaggcca gatggagaat acactttgct ggccactgtg aataatgcat ttctgatga      1260
tactctcagc atggatcagc gcctccttaa attaattctg cagaatcaca tattgaaagt      1320
aaaagtggc cttaatgagc tttaaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaaaca      1380
gctcagagtc ttcgtatata gtacagctgt ctgcattgaa aaticatgca tggagaaagg      1440
gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgattca cataattccgc gagatcatca agccagcaga      1500
gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgcttt agcaccttcc tcagcctact      1560

```

tgaagctgca gacttgaaag agtcctgac acaacctgga gactggacat tatttgtgcc	1620
aaccaatgat gcttttaagg gaatgactag tgaagaaaaa gaaattctga tacgggacaa	1680
aaatgctctt caaaacatca ttctttatca cctgacacca ggagttttca ttggaaaagg	1740
atttgaacct ggtgttacta acattttaaa gaccacacaa ggaagcaaaa tctttctgaa	1800
agaagtaa at gatacacttc tggatgaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac	1860
aacaaatggt gtaattcatg ttgtagataa actcctctat ccagcagaca caccgtttgg	1920
aaatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaatacaa tacatccaaa ttaagtttgt	1980
tcgtggtagc accttcaaag aaatccccgt gactgtctat ggtcctgaaa taaaatacac	2040
taggatttct actggagggtg gagaaacaga agaaactctg aagaaattgt tacaagaaga	2100
ggtcaccaag gtcaccaa at tcattgaagg tggatgatgt cttttatttg aagatgaaga	2160
aattaaaaga ctgcttcagg gagacacacc cgtgaggaag ttgcaagcca acaaaaaagt	2220
tcaaggatct agaagacgat taagggaagg tcgttctcag gggtctggct caggacacca	2280
tcatcaccat catcaccact aa	2302

<210> 15
 <211> 2212
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 15	
ggcgcgccgc accatgattc cttttttacc catgttttct ctactattgc tgcttattgt	60
taaccctata aacgccaaaca atcattatga caagatcttg gtcatagtc gtatcagggg	120
tcgggaccaa ggcccaa atg tctgtgccct tcaacagatt ttgggcacca aaaagaaata	180
cttcagcact tgtaagaact ggtataaaaa gtccatctgt ggacagaaaa cgactgtgtt	240
atatgaatgt tgcccttggtt atatgagaat ggaaggaatg aaaggctgcc cagcagtttt	300
gccattgac catgtttatg gcactctggg catcgtggga gccaccacaa cgcagcgcta	360
ttctgacgcc tcaaaactga gggaggagat cgagggaaag ggatccttca cttactttgc	420
accgagtaat gaggcttggg acaacttgga ttctgatatc cgtagagggt ttggagagcaa	480
cgtgaatgtt gaattactga atgcittaca tagtcacatg attaataaga gaatgttgac	540
caaggactta aaaaatggca tgattattcc ttcaatgtat aacaatttgg ggcttttcat	600
taaccattat ccta atgggg ttgtcactgt taattgtgct cgaatcatcc atgggaacca	660

gattgcaaca aatggtgttg tccatgtcat tgaccgtgtg cttacacaaa ttggtacctc	720
aattcaagac ttcattgaag cagaagatga cctttcatct tttagagcag ctgccatcac	780
atcggacata ttggaggccc ttggaagaga cggtcacttc acactctttg ctcccaccaa	840
tgaggctttt gagaaacttc cacgaggtgt cctagaaagg atcatgggag acaaagtggc	900
ttccgaagct cttatgaagt accacatctt aaatactctc cagtgttctg agtctattat	960
gggaggagca gtctttgaga cgctggaagg aaatacaatt gagataggat gtagcggiga	1020
cagtataaca gtaaattgaa tcaaaatggg gaacaaaaag gatattgtga caaataatgg	1080
tgtgatccat ttgattgac aggtcctaata tcttgattct gccaaacaag ttattgagct	1140
ggctggaaaa cagcaaacca ccttcacgga tcttgtggcc caattaggct tggcatctgc	1200
tctgaggcca gatggagaat acactttgct ggcacctgtg aataatgcat tttctgatga	1260
tactctcagc atggatcagc gcctccttaa attaattctg cagaatcaca tattgaaagt	1320
aaaagttagc cttaatgagc tttacaacgg gcaaatactg gaaaccatcg gaggcaaaca	1380
gctcagagtc ttcgtatata gtacagctgt ctgcattgaa aattcatgca tggagaaagg	1440
gagtaagcaa gggagaaacg gtgcgattca catattccgc gagatcatca agccagcaga	1500
gaaatccctc catgaaaagt taaaacaaga taagcgcttt agcaccttcc tcagcctact	1560
tgaagctgca gacttgaaag agctcctgac acaacctgga gactggacat tatttgtgcc	1620
aaccaatgat gcttttaagg gaatgactag tgaagaaaaa gaaattctga tacgggacaa	1680
aaatgctctt caaaacatca ttctttatca cctgacacca ggagttttca ttggaaaagg	1740
atttgaacct ggtgttacta acatttttaa gaccacacaa ggaagcaaaa tctttctgaa	1800
agaagtaaat gatacacitc tggatgaatga attgaaatca aaagaatctg acatcatgac	1860
aacaaatggg gtaattcatg ttgtagataa actcctctat ccagcagaca cacctgttgg	1920
aatgatcaa ctgctggaaa tacttaataa attaataaaa tacatccaaa ttaagtttgt	1980
tcgtggtagc accttcaaag aaatccccgt gactgtctat ggtcctgaaa taaaatacac	2040
taggatttct actggaggtg gagaaacaga agaaactctg aagaattgt tacaagaacc	2100
cgtgaggaag ttgcaagcca acaaaaaagt tcaaggatct agaagacgat taagggaagg	2160
tcgttctcag gggctgtggc caggacacca tcatcaccat catcaccact aa	2212

<210> 16

<211> 788
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 16

Ala Arg Arg Thr Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Ile Val Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile
 20 25 30

Leu Ala His Ser Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys
 35 40 45

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

Lys Asn Trp Tyr Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu
 65 70 75 80

Tyr Glu Cys Cys Pro Gly Tyr Met Glu Thr Arg Met Glu Thr Glu Gly
 85 90 95

Met Glu Thr Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu Pro Ile Asp His Val Tyr
 100 105 110

Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr Thr Gln Arg Tyr Ser Asp
 115 120 125

Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly Lys Gly Ser Phe Thr Tyr
 130 135 140

Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn Leu Asp Ser Asp Ile Arg
 145 150 155 160

Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu Leu Leu Asn Ala Leu His
 165 170 175

Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Glu Thr Leu Thr Lys Asp Leu Lys
 180 185 190

Asn Gly Met Glu Thr Ile Ile Pro Ser Met Glu Thr Tyr Asn Asn Leu

195	200	205
Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys 210 215 220		
Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His 225 230 235 240		
Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe 245 250 255		
Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr 260 265 270		
Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe 275 280 285		
Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu 290 295 300		
Arg Ile Met Glu Thr Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Glu 305 310 315 320		
Thr Lys Tyr His Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met 325 330 335		
Glu Thr Gly Gly Ala Val Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu 340 345 350		
Ile Gly Cys Asp Gly Asp Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Glu 355 360 365		
Thr Val Asn Lys Lys Asp Ile Val Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu 370 375 380		
Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu 385 390 395 400		
Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly 405 410 415		

Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro
 420 425 430

Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu
 435 440 445

Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu
 450 455 460

Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln
 465 470 475 480

Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys
 485 490 495

Met Glu Thr Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly Arg Asn Gly Ala Ile His
 500 505 510

Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu Lys Ser Leu His Glu Lys
 515 520 525

Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe Leu Ser Leu Leu Glu Ala
 530 535 540

Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro Gly Asp Trp Thr Leu Phe
 545 550 555 560

Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met Thr Ser Glu Glu Lys Glu
 565 570 575

Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln Asn Ile Ile Leu Tyr His
 580 585 590

Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly Phe Glu Pro Gly Val Thr
 595 600 605

Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys Ile Phe Leu Lys Glu Val
 610 615 620

Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys Ser Lys Glu Ser Asp Ile
 625 630 635 640

Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val Asp Lys Leu Leu Tyr Pro
645 650 655

Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu Leu Glu Ile Leu Asn Lys
660 665 670

Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val Arg Gly Ser Thr Phe Lys
675 680 685

Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr Arg Ile
690 695 700

Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu Gln
705 710 715 720

Glu Glu Val Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Gly Asp Gly His
725 730 735

Leu Phe Glu Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly Asp Thr Pro
740 745 750

Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg
755 760 765

Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln Gly Ser Gly Ser Gly His His His His
770 775 780

His His His His
785

<210> 17
<211> 736
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Ala Arg Arg Thr Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Ile Val Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile
20 25 30

Leu Ala His Ser Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys
 35 40 45

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

Lys Asn Trp Tyr Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu
 65 70 75 80

Tyr Glu Cys Cys Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys
 85 90 95

Pro Ala Val Leu Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val
 100 105 110

Gly Ala Thr Thr Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu
 115 120 125

Glu Ile Glu Gly Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu
 130 135 140

Ala Trp Asp Asn Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn
 145 150 155 160

Val Asn Val Glu Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys
 165 170 175

Arg Met Leu Thr Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met
 180 185 190

Tyr Asn Asn Leu Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val
 195 200 205

Thr Val Asn Cys Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn
 210 215 220

Gly Val Val His Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser
 225 230 235 240

Ile Gln Asp Phe Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala
 245 250 255

Ala Ala Ile Thr Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His
 260 265 270

Phe Thr Leu Phe Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg
 275 280 285

Gly Val Leu Glu Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu
 290 295 300

Met Lys Tyr His Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met
 305 310 315 320

Gly Gly Ala Val Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly
 325 330 335

Cys Asp Gly Asp Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys
 340 345 350

Lys Asp Ile Val Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val
 355 360 365

Leu Ile Pro Asp Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln
 370 375 380

Gln Thr Thr Phe Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala
 385 390 395 400

Leu Arg Pro Asp Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala
 405 410 415

Phe Ser Asp Asp Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile
 420 425 430

Leu Gln Asn His Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr
 435 440 445

Asn Gly Gln Ile Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe
 450 455 460

Val Tyr Arg Thr Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly

465		470		475		480									
Ser	Lys	Gln	Gly	Arg	Asn	Gly	Ala	Ile	His	Ile	Phe	Arg	Glu	Ile	Ile
				485					490					495	
Lys	Pro	Ala	Glu	Lys	Ser	Leu	His	Glu	Lys	Leu	Lys	Gln	Asp	Lys	Arg
			500					505					510		
Phe	Ser	Thr	Phe	Leu	Ser	Leu	Leu	Glu	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Glu	Leu
		515					520					525			
Leu	Thr	Gln	Pro	Gly	Asp	Trp	Thr	Leu	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Asp	Ala
	530					535					540				
Phe	Lys	Gly	Met	Thr	Ser	Glu	Glu	Lys	Glu	Ile	Leu	Ile	Arg	Asp	Lys
545					550					555					560
Asn	Ala	Leu	Gln	Asn	Ile	Ile	Leu	Tyr	His	Leu	Thr	Pro	Gly	Val	Phe
				565					570					575	
Ile	Gly	Lys	Gly	Phe	Glu	Pro	Gly	Val	Thr	Asn	Ile	Leu	Lys	Thr	Thr
			580					585					590		
Gln	Gly	Ser	Lys	Ile	Phe	Leu	Lys	Glu	Val	Asn	Asp	Thr	Leu	Leu	Val
		595					600					605			
Asn	Glu	Leu	Lys	Ser	Lys	Glu	Ser	Asp	Ile	Met	Thr	Thr	Asn	Gly	Val
	610					615					620				
Ile	His	Val	Val	Asp	Lys	Leu	Leu	Tyr	Pro	Ala	Asp	Thr	Pro	Val	Gly
625					630					635					640
Asn	Asp	Gln	Leu	Leu	Glu	Ile	Leu	Asn	Lys	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ile	Gln
				645					650					655	
Ile	Lys	Phe	Val	Arg	Gly	Ser	Thr	Phe	Lys	Glu	Ile	Pro	Val	Thr	Val
			660					665					670		
Tyr	Gly	Pro	Glu	Ile	Lys	Tyr	Thr	Arg	Ile	Ser	Thr	Gly	Gly	Gly	Glu
		675					680					685			

201542589

Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu Gln Glu Pro Val Arg Lys Leu
690 695 700

Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly
705 710 715 720

Arg Ser Gln Gly Ser Gly Ser Gly His His His His His His His His
725 730 735

發明摘要

※ 申請案號：104 104 1P4

※ 申請日：

104. 2. 6

※IPC 分類：C07K16/18 (2006.01)

C12N5/12 (2006.01)

C12N15/63 (2006.01)

【發明名稱】

偵測人類PERIOSTIN之新穎分析法

NOVEL ASSAY TO DETECT HUMAN PERIOSTIN

【中文】

本發明提供一種用於偵測及量測自患有或懷疑患有IL-13介導之疾病或病症的人類患者獲得之樣品中之periostin含量的穩定、靈敏及特異性分析法。本發明另外提供至少識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8的新穎抗periostin單株抗體以及包含此等抗體中之一或多者的分析套組。

【英文】

This disclosure provides a robust, sensitive, and specific assay for the detection and measurement of periostin levels in samples obtained from human patients having, or suspected of having an IL-13-mediated disease or disorder. The disclosure further provides novel anti-periostin monoclonal antibodies that recognize at least isoforms 1, 2, 3, 4, 7, and 8 of human periostin, and assay kits comprising one or more of these antibodies.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（2A-2C）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其與由美國菌種保存中心(ATCC)以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合於相同periostin抗原決定基。
2. 一種經分離抗體或其抗原結合片段或衍生物，其競爭性抑制由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5結合至periostin。
3. 如請求項1或2之經分離抗體或其片段或衍生物，其包含具有三個重鏈互補決定區(CDR) VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3之重鏈可變域(VH)及具有三個輕鏈CDR VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3之輕鏈可變域(VL)，其中該經分離抗體或其片段之CDR與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之CDR相同。
4. 如請求項1或2之經分離抗體或其片段或衍生物，其包含與由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤產生的單株抗體4B4.B11、由ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤產生的單株抗體7B5.C4或由ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤產生的單株抗體3C11.G5之VH及VL相同的VH及VL。
5. 一種融合瘤，其選自由ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合

瘤、ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤及其組合組成之群。

6. 一種經分離抗體或其片段或衍生物，其由如請求項5之融合瘤產生。
7. 一種產生抗體之細胞培養物，其包含：選自由以下組成之群的融合瘤：ATCC以寄存號PTA-120210寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120211寄存之融合瘤、ATCC以寄存號PTA-120209寄存之融合瘤及其組合。
8. 一種經分離抗體或其片段或衍生物，其由如請求項7之產生抗體之細胞培養物產生。
9. 如請求項1、2、6或8中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該經分離抗體或其片段或衍生物識別人類periostin之同功型1、2、3、4、7及8。
10. 如請求項1、2、6或8中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該抗體片段為Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段或單鏈抗體分子。
11. 如請求項1、2、6或8中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該抗體或其片段進一步包含與其融合之異源多肽。
12. 如請求項11之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該異源多肽為穩定多肽、標籤、標記或其組合。
13. 如請求項1、2、6或8中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該抗體或其片段結合至異源部分。
14. 如請求項13之經分離抗體或其片段或衍生物，其中該異源部分包含以下中之一或多者：肽、蛋白質、酶、脂質、異源抗體或其片段、可偵測標記或聚乙二醇(PEG)。
15. 如請求項14之抗體或其片段，其中該異源部分包含生物素或鈎

螯合劑或吡錠。

16. 一種組合物，其包含如請求項1至4、6或8至15中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物。
17. 一種組合物，其包含兩種或兩種以上如請求項1至4、6或8至15中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物的組合。
18. 一種如請求項1至4、6或8至15中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物的抗原結合部分。
19. 一種經分離核酸，其編碼如請求項1至4、6或8至15中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物。
20. 一種載體，其包含如請求項19之經分離核酸。
21. 一種宿主細胞，其包含如請求項20之載體。
22. 如請求項21之宿主細胞，其中該宿主細胞為原核細胞。
23. 如請求項22之宿主細胞，其中該宿主細胞為大腸桿菌。
24. 如請求項21之宿主細胞，其中該宿主細胞為真核細胞。
25. 如請求項24之宿主細胞，其中該真核細胞係選自由以下組成之群：原生生物細胞、動物細胞、植物細胞及真菌細胞。
26. 如請求項25之宿主細胞，其中該動物細胞係選自由以下組成之群：哺乳動物細胞、禽類細胞及昆蟲細胞。
27. 如請求項24之宿主細胞，其中該真核細胞為CHO細胞、COS細胞、NS0細胞或酵母細胞。
28. 一種套組，其包含如請求項1至4、6或8至15中任一項之經分離抗體或其片段或衍生物、如請求項19之經分離核酸、如請求項20之載體或如請求項21至27中任一項之宿主細胞。

圖式

Periostin1	MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPVNCALQQILGTTKKKYFSTC	60
Periostin2	MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPVNCALQQILGTTKKKYFSTC	60
Periostin3	MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPVNCALQQILGTTKKKYFSTC	60
Periostin4	MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPVNCALQQILGTTKKKYFSTC	60
N端	-----NNHYDKILAHSRIRGRDQGPVNCALQQILGTTKKKYFSTC	39

Periostin1	KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVGTLGIVGATTTQRYSDAS	120
Periostin2	KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVGTLGIVGATTTQRYSDAS	120
Periostin3	KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVGTLGIVGATTTQRYSDAS	120
Periostin4	KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVGTLGIVGATTTQRYSDAS	120
N端	KNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVGTLGIVGATTTQRYSDAS	99

Periostin1	KLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLK	180
Periostin2	KLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLK	180
Periostin3	KLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLK	180
Periostin4	KLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLK	180
N端	KLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLSDIRRGLESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLK	159

Periostin1	NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARIIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQIGTSIQDF	240
Periostin2	NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARIIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQIGTSIQDF	240
Periostin3	NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARIIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQIGTSIQDF	240
Periostin4	NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARIIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQIGTSIQDF	240
N端	NGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARIIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQIGTSIQDF	219

Periostin1	IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERIMGDKVASEAL	300
Periostin2	IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERIMGDKVASEAL	300
Periostin3	IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERIMGDKVASEAL	300
Periostin4	IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERIMGDKVASEAL	300
N端	IEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERIMGDKVASEAL	279

Periostin1	MKYHILNTLQCSSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNNNGVIHL	360
Periostin2	MKYHILNTLQCSSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNNNGVIHL	360
Periostin3	MKYHILNTLQCSSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNNNGVIHL	360
Periostin4	MKYHILNTLQCSSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNNNGVIHL	360
N端	MKYHILNTLQCSSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNNNGVIHL	339

Periostin1	IDQVLI PDSAKQVIELAGKQQTTFDLVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNNAFSDDTL SM	420
Periostin2	IDQVLI PDSAKQVIELAGKQQTTFDLVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNNAFSDDTL SM	420
Periostin3	IDQVLI PDSAKQVIELAGKQQTTFDLVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNNAFSDDTL SM	420
Periostin4	IDQVLI PDSAKQVIELAGKQQTTFDLVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNNAFSDDTL SM	420
N端	IDQVLI PDSAKQVIELAGKQQTTFDLVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNNAFSDDTL SM	399

圖1A

Periostin1	DQRLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSCMEKGSKQG	480
Periostin2	DQRLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSCMEKGSKQG	480
Periostin3	DQRLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSCMEKGSKQG	480
Periostin4	DQRLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSCMEKGSKQG	480
N端	DQRLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSCMEKGSKQG	459

Periostin1	RNGAIHIFREIIPAEKSLHEKQDKRFSTFSLLEADLKELLTQPGDWTFLVPTNDA	540
Periostin2	RNGAIHIFREIIPAEKSLHEKQDKRFSTFSLLEADLKELLTQPGDWTFLVPTNDA	540
Periostin3	RNGAIHIFREIIPAEKSLHEKQDKRFSTFSLLEADLKELLTQPGDWTFLVPTNDA	540
Periostin4	RNGAIHIFREIIPAEKSLHEKQDKRFSTFSLLEADLKELLTQPGDWTFLVPTNDA	540
N端	RNGAIHIFREIIPAEKSLHEKQDKRFSTFSLLEADLKELLTQPGDWTFLVPTNDA	519

Periostin1	FKGMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNLIKTTQGSKIFLKEVND	600
Periostin2	FKGMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNLIKTTQGSKIFLKEVND	600
Periostin3	FKGMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNLIKTTQGSKIFLKEVND	600
Periostin4	FKGMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNLIKTTQGSKIFLKEVND	600
N端	FKGMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNLIKTTQGSKIFLKEVND	579

Periostin1	TLLVNELSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLEILNKLIKYIQIKFVRGST	660
Periostin2	TLLVNELSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLEILNKLIKYIQIKFVRGST	660
Periostin3	TLLVNELSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLEILNKLIKYIQIKFVRGST	660
Periostin4	TLLVNELSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLEILNKLIKYIQIKFVRGST	660
N端	TLLVNELSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLEILNKLIKYIQIKFVRGST	639

Periostin1	FKEIPVTVYTTKIIITKVVEPKIKVIEGSLQPIIKTEGPTLTKVKIEGEPEFRLIKEGETI	720
Periostin2	FKEIPVTVYK-----	670
Periostin3	FKEIPVTVYR-----PTLTKVKIEGEPEFRLIKEGETI	693
Periostin4	FKEIPVTVYK-----	670
N端	FKEIPVTVYG-----	649

Periostin1	TEVIHGEPIIKKYTKIIDGVPVEITEKETREERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKLL	780
Periostin2	-----PIIKKYTKIIDGVPVEITEKETREERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKLL	723
Periostin3	TEVIHGEPIIKKYTKIIDGVPVEITEKETREERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKLL	753
Periostin4	-----PIIKKYTKIIDGVPVEITEKETREERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKLL	723
N端	-----GSGGHHHHH-----	659
.:** . . .		
Periostin1	QEEVTKVTKFIEGGDGHLEFEDDEIKRLLQGDTPVRKLQANKKVQGSRRRLREGRSQ	836
Periostin2	QEEVTKVTKFIEGGDGHLEFEDDEIKRLLQGDTPVRKLQANKKVQGSRRRLREGRSQ	779
Periostin3	QED-----TPVRKLQANKKVQGSRRRLREGRSQ	781
Periostin4	QED-----TPVRKLQANKKVQGSRRRLREGRSQ	751
N端	-----	

圖1B

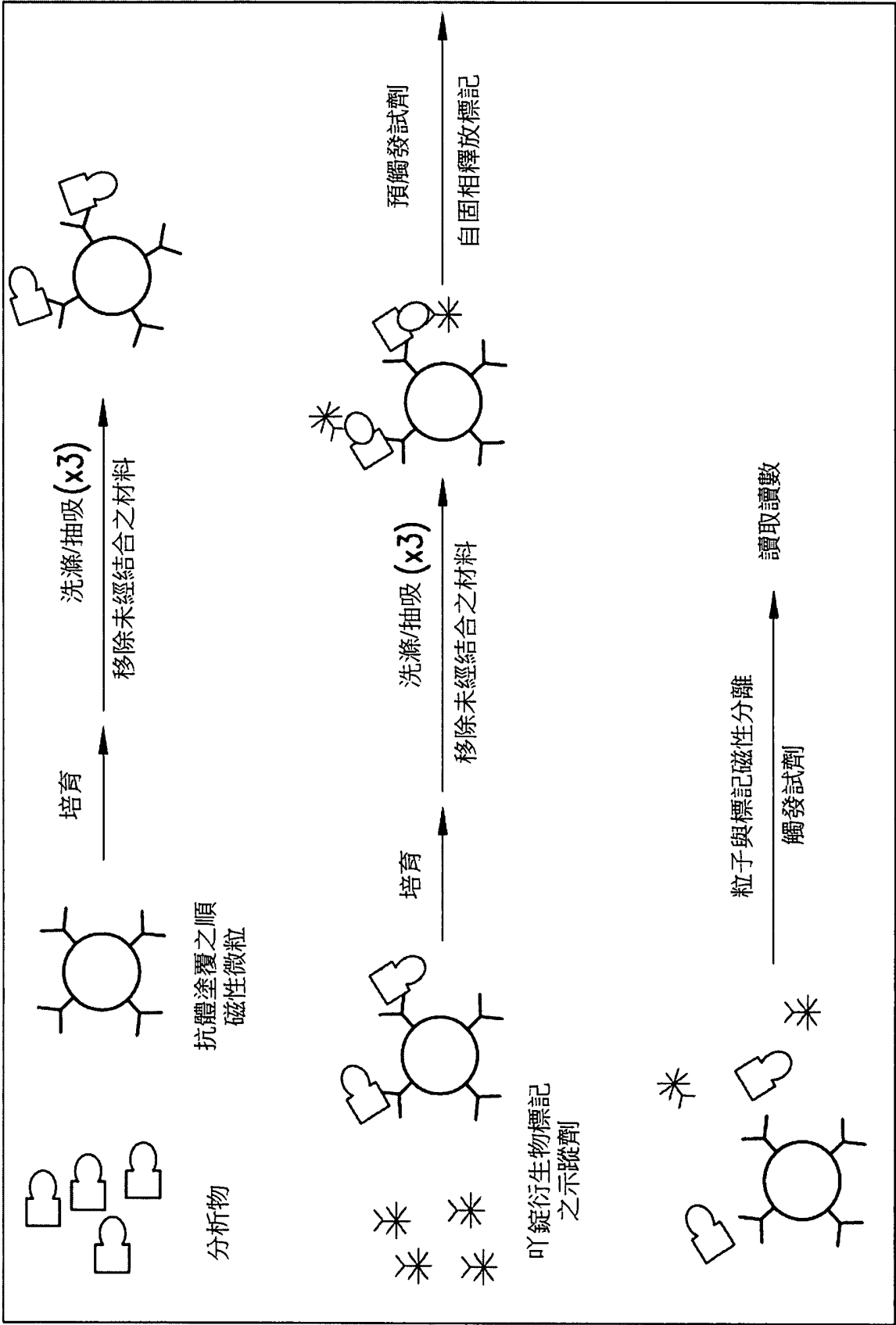


圖15