



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0084166
(43) 공개일자 2023년06월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
A61P 17/04 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7011786
- (22) 출원일자(국제) 2021년10월08일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년04월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2021/037481
- (87) 국제공개번호 WO 2022/075476
국제공개일자 2022년04월14일
- (30) 우선권주장
63/089,809 2020년10월09일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
교와 기린 가부시킴가이샤
일본국 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1초메 9방 2고
- (72) 발명자
사토, 미츠오
일본 1000004 도쿄 치요다쿠 오테마치 1-9-2 교와
기린 가부시킴가이샤 헤드 오피스 내
나가타, 요시노리
일본 1000004 도쿄 치요다쿠 오테마치 1-9-2 교와
기린 가부시킴가이샤 헤드 오피스 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장수길, 이유리, 이석재

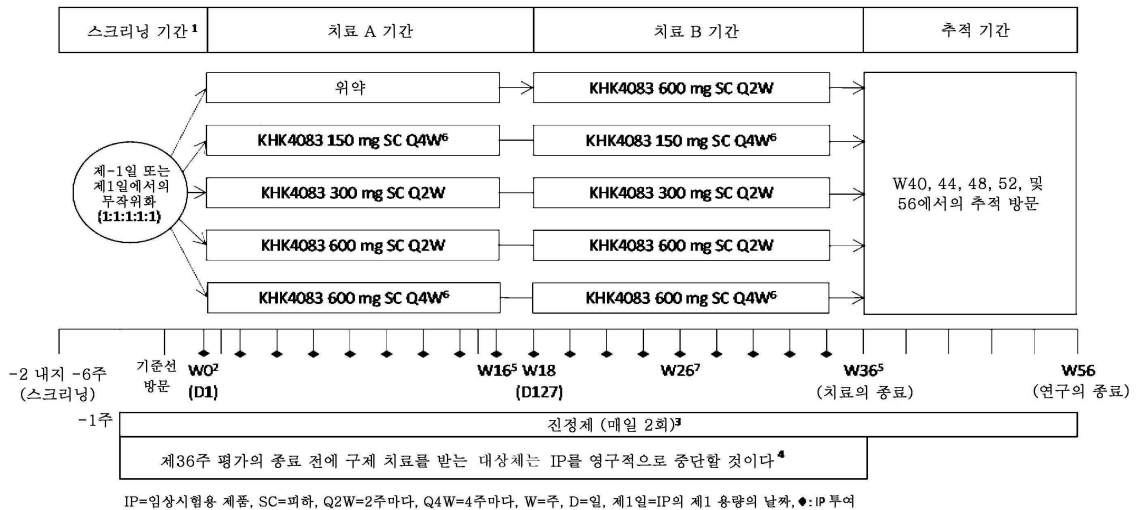
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 OX40 관련 질환을 치료하는 방법

(57) 요약

본 개시내용은 OX-40 관련 질환, 예컨대 아토피 피부염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항-OX40 항체에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 항-OX40 항체로 아토피 피부염을 치료하는 투여 스케줄을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2023.02)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

오타키, 겐지

일본 1000004 도쿄 치요다쿠 오테마치 1-9-2 교와
기린 가부시키키가이샤 헤드 오피스 내

이마이, 노부유키

일본 1000004 도쿄 치요다쿠 오테마치 1-9-2 교와
기린 가부시키키가이샤 헤드 오피스 내

시마베, 무네타케

일본 1000004 도쿄 치요다쿠 오테마치 1-9-2 교와
기린 가부시키키가이샤 헤드 오피스 내

(30) 우선권주장

63/116,365 2020년11월20일 미국(US)
63/233,592 2021년08월16일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환에 대한 치료 방법으로서, 항-OX40 항체를 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 적어도 16주 동안 2주 내지 4주에 1회 환자에게 피하로 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 항-OX40 항체가 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (일명 VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (일명 VL)을 함유하는 모노클로날 항체인 치료 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 투여가 투여를 시작한 후 적어도 20주, 22주, 24주 또는 34주 동안 계속되는 것인 치료 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 아토피 피부염인 치료 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 항-OX40 항체가 2주, 3주 또는 4주에 1회 피하로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 용량이 150 mg, 300 mg, 450 mg 및 600 mg으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 중등도 내지 중증 아토피 피부염인 치료 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가능한 중등도 내지 중증 아토피 피부염 또는 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중등도 내지 중증 아토피 피부염인 치료 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 공지된 국소 작용제, 예컨대 스테로이드와 조합되는 치료 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 항-OX40 항체가 KHK4083인 치료 방법.

청구항 11

OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환에 대한 치료 방법으로서, 항-OX40 항체를 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 2주 내지 4주에 1회 동일한 용량으로 계속적으로 환자에게 피하로 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 항-OX40 항체가 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (일명 VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (일명 VL)을 함유하는 모노클로날 항체인 치료 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 투여가 투여를 시작한 후 적어도 16주, 20주, 22주, 24주 또는 34주 동안 계속되는 것인 치료 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 아토피 피부염인 치료 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 항-OX40 항체가 2주, 3주 또는 4주에 1회 피하로 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 용량이 150 mg, 300 mg, 450 mg 및 600 mg으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 중등도 내지 중증 아토피 피부염인 치료 방법.

청구항 18

제11항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가 가능한 중등도 내지 중증 아토피 피부염 또는 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중등도 내지 중증 아토피 피부염인 치료 방법.

청구항 19

제11항에 있어서, 공지된 국소 작용제, 예컨대 스테로이드와 조합되는 치료 방법.

청구항 20

제11항에 있어서, 항-OX40 항체가 KHK4083인 치료 방법.

청구항 21

OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환의 치료에 사용하기 위한 조성물로서, 여기서 항-OX40 항체는 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 적어도 16주 동안 2주 내지 4주에 1회 환자에게 피하로 투여되는 것인 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 항-OX40 항체가 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (일명 VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (일명 VL)을 함유하는 모노클로날 항체인 조성물.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 투여가 투여를 시작한 후 적어도 20주, 22주, 24주 또는 34주 동안 계속되는 것인 조성물.

청구항 24

제21항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 아토피 피부염인 조성물.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 항-OX40 항체가 2주, 3주 또는 4주에 1회 피하로 투여되는 것인 조성물.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 150 mg, 300 mg, 450 mg 및 600 mg으로부터 선택되는 것

인 조성물.

청구항 27

제21항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 중등도 내지 중증 아토피 피부염인 조성물.

청구항 28

제21항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가능한 중등도 내지 중증 아토피 피부염 또는 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중등도 내지 중증 아토피 피부염인 조성물.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 공지된 국소 작용제, 예컨대 스테로이드와 조합되는 조성물.

청구항 30

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-OX40 항체가 KHK4083인 조성물.

청구항 31

OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환의 치료에 사용하기 위한 조성물로서, 여기서 항-OX40 항체는 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 2주 내지 4주에 1회 동일한 용량으로 계속적으로 환자에게 피하로 투여되는 것인 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 항-OX40 항체가 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (일명 VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (일명 VL)을 함유하는 모노클로날 항체인 조성물.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 투여가 투여를 시작한 후 적어도 16주, 20주, 22주, 24주 또는 34주 동안 계속되는 것인 조성물.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 아토피 피부염인 조성물.

청구항 35

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 항-OX40 항체가 2주, 3주 또는 4주에 1회 피하로 투여되는 것인 조성물.

청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 150 mg, 300 mg, 450 mg 및 600 mg으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 37

제31항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 중등도 내지 중증 아토피 피부염인 조성물.

청구항 38

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환이 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가능한 중등도 내지 중증 아토피 피부염 또는 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중등도 내지 중증 아토피 피부염인 조성물.

청구항 39

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 공지된 국소 작용제, 예컨대 스테로이드와 조합되는 조성물.

청구항 40

제31항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 항-OX40 항체가 KHK4083인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 OX40 관련 질환, 예컨대 아토피 피부염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항-OX40 항체에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 항-OX40 항체로 아토피 피부염을 치료하는 투여 스케줄을 제공한다.

배경 기술

[0002] 아토피 피부염 (AD)은 최대 20 %의 세계적 유병률로 성인 및 아동 둘 다에 영향을 미치는 가장 흔한 만성 염증성 피부 질환이다 (NPL 1). 피부 염증에 대한 표준 치료는 국소 치료, 예컨대 국소 코르티코스테로이드 또는 타크롤리무스 연고를 포함한다. 시클로스포린 및 전신 코르티코스테로이드를 포함하는 경구 요법이 국소 치료에 불응성인 AD의 사례에서 유효할 수 있지만, 국소 치료에 불응성인 AD를 치료하는 개선된 의약에 대한 필요가 있다.

[0003] OX40 (CD134)에 의한 T-세포 하위세트, 예컨대 Th2의 활성화는 염증성 피부 질환, 예컨대 AD의 병리에 있어서 역할을 할 수 있다.

[0004] OX40 (CD134)은 종양 괴사 인자 (TNF) 수용체 유전자 패밀리의 구성원이다. OX40은 CD4 및 CD8 양성 T 세포; T-헬퍼 유형 1, 유형 2, 및 유형 17 세포; 및 포크헤드 박스 P3 (FoxP3) 양성/CD4 양성 조절 T 세포를 포함하는 T 세포의 항원 활성화 후에 초기에 우세하게 발현된다. OX40은 항원-특이적 T 세포 확장 및 생존에 관여한다. OX40의 리간드 (OX40L)는 염증 동안 주로 활성화된 항원 제시 세포 및 내피 세포 상에 발현된다. OX40L에 의한 OX40의 라이게이션은 증진된 T 세포 생존 및 증식을 초래하며, 유익한 염증 과정 뿐만 아니라 병리학적 자가면역 질환을 유도한다.

[0005] OX40/OX40L 경로를 차단하는 것은 인간 질환, 예컨대 천식, 염증성 장 질환, 이식 거부, 자가면역 당뇨병, 이식편 대 숙주 질환 (GvHD), 관절염, 실험 자가면역 뇌척수염의 몇몇 동물 모델에서 헤로운 T 세포 활성화에 대해 보호적인 것으로 제시되었다.

[0006] OX40-매개 질환을 앓고 있는 환자의 치료 또는 이러한 질환의 예방은 OX40 차단제의 투여 전략 및 투여량의 개발을 요구한다. PTL 1은 OX40에 특이적으로 결합하는 항체를 개시하지만, OX40-매개 질환을 치료하거나 예방하기 위해 이러한 항체를 사용하기 위한 투여 전략 및 투여량을 개시하지 않는다. 한 접근법에서, PTL 2는 아토피 피부염을 치료하기 위해 항-OX40 항체를 많아야 16주에 걸쳐 투여하는 계획된 시험을 제공한다. 그러나, PTL 2는 항-OX40 항체를 16주보다 긴 기간 동안 투여하는 것을 고려하지 않았으며, 항-OX40 항체를 인간 대상체에게 투여하는 것의 임의의 결과를 보고하지 않았다.

[0007] 따라서, 안전하고 유효한 것으로 입증된 OX40-매개 질환, 예컨대 AD의 치료를 필요로 하는 대상체에서 OX40-매개 질환, 예컨대 AD를 치료하기 위한 항-OX40 항체를 전달하는 투여 방법에 대한 필요가 남아 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) PTL 1: US 2010/0196359
 (특허문헌 0002) PTL 2: WO 2019/229155

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) NPL 1: Nakagawa et al. J. of Dermatological Science, 99: 82-89, 2020

발명의 내용

[0010] **발명의 요약**

[0011] 본 개시내용의 한 실시양태는 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환에 대한 치료 방법으로서, 항-OX40 항체를 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 적어도 16주 동안 2주 내지 4주에 1회 환자에게 피하로 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환의 치료에 사용하기 위한 조성물로서, 여기서 항-OX40 항체는 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 2주 내지 4주에 1회 동일한 용량으로 계속적으로 환자에게 피하로 투여되는 것인 조성물에 관한 것이다.

[0012] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호(SEQ ID NO): 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역(일명 VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역(일명 VL)을 함유하는 모노클로날 항체이다.

[0013] 일부 실시양태에서, 투여는 투여를 시작한 후 적어도 20주, 22주, 24주 또는 34주 동안 계속된다.

[0014] 일부 실시양태에서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 아토피 피부염이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 2주, 3주 또는 4주에 1회 피하로 투여된다.

[0016] 일부 실시양태에서, 용량은 150 mg, 300 mg, 450 mg 및 600 mg으로부터 선택된다.

[0017] 일부 실시양태에서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 중등도 내지 중증 아토피 피부염이다.

[0018] 일부 실시양태에서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가능한 중등도 내지 중증 아토피 피부염 또는 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중등도 내지 중증 아토피 피부염이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환을 치료하는데 사용하기 위한 치료 방법 또는 조성물로서, 여기서 항-OX40 항체는 공지된 국소 작용제, 예컨대 스테로이드와 조합되는 것인 치료 방법 또는 조성물에 관한 것이다.

[0020] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 KHK4083이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환에 대한 치료 방법으로서, 항-OX40 항체를 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 2주 내지 4주에 1회 동일한 용량으로 계속적으로 환자에게 피하로 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환을 치료하는 방법으로서, 항-OX40 항체를 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 2주 내지 4주에 1회 동일한 용량으로 계속적으로 환자에게 피하로 투여하는 것을 포함하는 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역(일명 VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역(일명 VL)을 함유하는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 투여는 투여를 시작한 후 적어도 16주, 20주, 22주, 24주 또는 34주 동안 계속된다. 일부 실시양태에서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 아토피 피부염이다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 2주, 3주 또는 4주에 1회 피하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 150 mg, 300 mg, 450 mg 및 600 mg으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 KHK4083이다. 일부 실시양태에서, 300 mg의 항-OX40 항체는 24주 동안 2주에 1회 투여되고, 이어서 4주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 300 mg의 항-OX40 항체는 24주 동안 2주에 1회 투여되고, 이어서 8주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 300 mg의 항-OX40 항체는 16주 동안 2주에 1회 투여되고, 이어서 4주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 300 mg의 항-OX40 항체는 16주 동안 2주에 1회 투여되고, 이어서 8주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 150 mg의 항-OX40 항체는 24주 동안 2주에 1회 투여되고, 이어서 4주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 150 mg의 항-OX40 항체는 24주 동안 2주에 1회 투여되고, 이어서 8주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 150 mg의 항-OX40 항체는 16주 동안 2주에 1회 투여되고, 이어서 4주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 150 mg의 항-OX40 항체는 16주 동안 2주에 1회 투여되고, 이어서 8주에 1회 투여된다.

도면의 간단한 설명

- [0022] [도 1] 도 1 (도 1)은 시험 디자인의 요약을 제시한다.
- [도 2] 도 2 (도 2)는 투여 그룹의 달성된 EASI-75의 비율을 도시하는 그래프이다.
- [도 3] 도 3 (도 3)은 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화를 도시하는 그래프이다.
- [도 4] 도 4 (도 4)는 투여 그룹의 혈액 OX40-양성 헬퍼 T 세포 카운트의 기준선으로부터의 백분율 변화를 도시하는 그래프이다.
- [도 5] 도 5 (도 5)는 EASI-75에 대한 달성의 비율 (각각의 주)을 도시하는 그래프이다.
- [도 6] 도 6 (도 6)은 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)를 도시하는 그래프이다.
- [도 7] 도 7 (도 7)은 W36에서 EASI-75를 달성하는 환자에 대한 KHK4083 투여 없이 재발하기까지의 시간 (주)을 도시하는 그래프이다.
- [도 8] 도 8 (도 8)은 혈액에서의 총 OX40-양성 헬퍼 T 세포 카운트의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)를 도시하는 그래프이다.
- [도 9] 도 9 (도 9)는 혈액에서의 비접유된 OX40-양성 헬퍼 T 세포의 카운트의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)를 도시하는 그래프이다.
- [도 10] 도 10 (도 10)은 상부 진피에서의 OX40-양성 세포의 카운트의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)를 도시하는 그래프이다.
- [도 11] 도 11 (도 11)은 혈액에서의 TARC 값의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)를 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명은 OX40-매개 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체의 치료에 사용하기 위한 항-OX40 길항제 항체에 관한 것이다. 또한, 개시된 항-OX40 길항제 항체의 치료 유효량을 대상체에게 투여함으로써 OX40 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본 개시내용에 의해 제공된다.
- [0024] 한 측면에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환에 대한 치료 방법으로서, 항-OX40 항체를 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 적어도 16주 동안 2주 내지 4주에 1회 환자에게 피하로 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0025] 정의
- [0026] 본원에 사용된 기술 및 과학 용어는 달리 정의되지 않는 한, 본 발명이 관련되는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 하기 설명 및 실시예에 언급된 물질, 시약 등은 달리 언급되지 않는 한, 상업적 공급원으로부터 취득가능하다.
- [0027] 본원에 사용된 단수 형태는 단지 단수를 지정하도록 명백하게 언급되지 않는 한, 단수 및 복수 둘 다를 지정한다.
- [0028] 용어 "약"은 이해된 수가 본원에 제시된 정확한 수에 제한되지 않음을 의미하며, 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않으면서 실질적으로 나열된 수 주위의 수를 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 "약"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이고, 그것이 사용되는 맥락에 대해 일부 정도로 달라질 것이다. 그것이 사용되는 맥락을 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 명백하지 않은 상기 용어의 사용이 있는 경우, "약"은 특정한 용어의 최대 플러스 또는 마이너스 10%를 의미할 것이다.
- [0029] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 용어 "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어, 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 바람직하게는 대상체는 인간이다.
- [0030] 본 발명의 목적상 "환자"는 인간 및 다른 동물 둘 다, 바람직하게는 포유동물 및 가장 바람직하게는 인간을 포함한다. 따라서 본 발명의 항체는 인간 요법 및 수의학 적용 둘 다를 갖는다. 본 발명에서 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애에 대한 치료적 치료, 뿐만 아니라 예방적, 또는 억제적 조치를 포함하는 것으로

의미된다. 따라서, 예를 들어, 질환의 발병 전의 항체의 성공적인 투여는 질환의 치료를 발생시킨다. 또 다른 예로서, 질환의 증상을 퇴치하기 위한 질환의 임상적 징후 후의 항체의 성공적인 투여는 질환의 치료를 포함한다.

- [0031] "치료" 및 "치료하는"은 또한 질환을 근절시키기 위한 질환의 출현 후의 항체의 투여를 포괄한다. 발병 후의 및 임상적 증상이 발달한 후의 항체의 성공적인 투여는 임상적 증상의 가능한 경감 및 아마도 질환의 개선과 함께 질환의 치료를 포함한다. "치료를 필요로 하는" 것들은 질환 또는 장애를 이미 갖는 포유동물, 뿐만 아니라 질환 또는 장애가 예방되어야 할 것들을 포함하는 질환 또는 장애를 가질 성향이 있는 것들을 포함한다.
- [0032] OX40 및 항-OX40 항체
- [0033] 본원에 사용된 용어 "인간 OX40"은 인간 OX40의 변이체, 이소형, 및 종 동족체를 포함한다. 본원에서 "인간 OX40"의 사용은 인간 OX40의 모든 공지된 또는 아직 발견되지 않은 대립유전자 및 다형성 형태를 포괄한다. 용어 "인간 OX40", "OX40" 또는 "OX40 수용체"는 본원에서 등가적으로 사용되며, 달리 구체적으로 지시되지 않는 경우, "인간 OX40"을 의미한다.
- [0034] OX40L은 TNF 슈퍼패밀리의 구성원이며, 또한 gp34 또는 CD252로 공지되어 있다. OX40L은 또한 CD252 (분화의 클러스터 252)로 지정되었으며, 서열 데이터베이스 수탁 번호 P23510 (스위스-프롯(Swiss-Prot)) 또는 Q6FGS4 (유니프롯(Uniprot))를 갖는다. OX40L은 활성화된 B 세포, T 세포, 수지상 세포 및 내피 세포의 표면 상에 발현된다.
- [0035] 용어 "항-OX40 항체"는 OX40, 예를 들어 단리된 형태의 OX40에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 포함한다. 용어 "인간 OX40에 결합하는 항체 또는 그의 단편"은 인간 OX40의 변이체, 이소형, 및 종 동족체에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 항-OX-40 항체는 200 nM 이하, 바람직하게는 100 nM 이하, 보다 바람직하게는 50 nM 이하, 보다 바람직하게는 20 nM 이하, 보다 바람직하게는 10 nM 이하, 보다 더 바람직하게는 5 nM 이하의 친화도 (KD)로 OX40에 결합할 수 있다.
- [0036] 용어 "길항작용성 항체"는 예를 들어 OX40 리간드와의 OX40의 결합을 차단하거나 결합을 실질적으로 감소시키고, 따라서 OX40에 의해 촉발되는 신호전달 경로를 억제하거나 감소시키고/거나 림프구 증식, 시토카인 발현, 또는 림프구 생존과 같은 OX40-매개 세포 반응을 억제하거나 감소시킴으로써, OX40의 생물학적 신호전달 활성을 억제하고/거나 중화시킬 수 있는 항체를 포함하기 위해 본원에 사용된다.
- [0037] 본원에 언급된 용어 "항체"는 전체 항체 및 그의 임의의 항원 결합 단편 또는 단일 쇄를 포함한다. "항체"는 디설피드 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중 (H) 쇄 및 2개의 경 (L) 쇄를 포함하는 당단백질, 또는 그의 항원 결합 단편을 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, 즉, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, 즉, CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR 또는 FW)으로 용어화되는 보다 보존된 영역이 사이에 배치된 서열에 있어서 추가변이하고/거나 항원 인식에 관여하고/거나 통상적으로 구조적으로 한정된 루프를 형성하는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 용어화된 추가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FW로 구성된다: FW1, CDR1, FW2, CDR2, FW3, CDR3, FW4. FW1, FW2, FW3, 및 FW4의 아미노산 서열은 모두 함께 본원에 언급된 VH 또는 VL의 "비-CDR 영역" 또는 "비-연장된 CDR 영역"을 구성한다.
- [0038] 항체는 또한 불변 영역에 의해 유전적으로 결정되는 바와 같은 이소타입으로 지칭되는 부류로 그룹화된다. 인간 불변 경쇄는 카파 (CK) 및 람다 (CX) 경쇄로 분류된다. 중쇄는 뮤 (m), 델타 (d), 감마 (y), 알파 (a), 또는 엡실론 (e)으로 분류되고, 항체의 이소타입을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로 정의한다. 따라서, 본원에 사용된 "이소타입"은 그들의 불변 영역의 화학적 및 항원적 특징에 의해 정의되는 이뮤노글로불린의 임의의 부류 및/또는 하위부류를 의미한다. 공지된 인간 이뮤노글로불린 이소타입은 IgG1 (IGHG1), IgG2 (IGHG2), IgG3 (IGHG3), IgG4 (IGHG4), IgA1 (IGHA1), IgA2 (IGHA2), IgM (IGHM), IgD (IGHD), 및 IgE (IGHE)이다. 소위 인간 이뮤노글로불린 슈도-감마 IGHGP 유전자는, 시퀀싱되었지만 변경된 스위치 영역으로 인해 단백질로 코딩되지 않는 추가의 인간 이뮤노글로불린 중쇄 불변 영역 유전자를 나타낸다 (Bensmana M et al., (1988) Nucleic Acids Res. 16(7): 3108). 변경된 스위치 영역을 가짐에도 불구하고, 인간 이뮤노글로불린 슈도-감마 IGHGP 유전자는 모든 중쇄 불변 도메인 (CH1 -CH3)에 대한 오픈 리딩 프레임 및 힌지를 갖는다. 그의 중쇄 불변 도메인에 대한 모든 오픈 리딩 프레임은 예측된 구조적 특색을 갖는 모든 인간 이뮤노글로불린 불변 도메인

과 잘 정렬되는 단백질 도메인을 코딩한다. 이 추가의 슈도-감마 이소타입은 본원에서 IgGP 또는 IGHGP로 지칭된다. 다른 슈도 이뮤노글로불린 유전자, 예컨대 인간 이뮤노글로불린 중쇄 불변 도메인 앵실론 PI 및 P2 슈도 유전자 (IGHPE1 및 IGH EP2)가 보고되었다. IgG 부류는 치료 목적에 가장 통상적으로 사용된다. 인간에서 이 부류는 하위부류 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다. 마우스에서 이 부류는 하위부류 IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG2c 및 IgG3을 포함한다.

- [0039] 본 개시내용의 항체는 OX40-매개 장애를 앓고 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 항-OX40 길항제 항체일 수 있다. 또한, 개시된 항-OX40 길항제 항체의 치료 유효량을 환자에게 투여함으로써 OX40 매개 장애를 치료하는 방법이 본 개시내용에 의해 제공된다.
- [0040] 한 측면에서, 본 개시내용에 따른 치료 방법, 항-OX40 항체는 OX40-매개 장애를 치료하는데 사용되고, 여기서 항-OX40 항체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (일명 VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (일명 VL)을 함유하는 모노클로날 항체이다.
- [0041] 본 발명의 항-OX40 항체에 함유되는 불변 영역의 예는 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 함유하는 불변 영역 및 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 함유하는 불변 영역을 포함한다. 본 발명의 항-OX40 항체의 예는 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄를 함유하는 모노클로날 항체이다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 KHK4083이다.
- [0043] 본 발명의 항-OX40 항체의 상보성 결정 영역 (CDR) 서열은 인간 항체 FR의 아미노산 서열로서 문헌 [Kabat et al. [Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services (1991)]]에 의해 보고된 인간 프레임워크 (하기에서 FR로 지칭됨) 컨센서스 서열 및 인간 항체 배선 서열에 관하여 결정될 수 있다. 또한, CDR은 또한 ImMunoGeneTics (IMGT) 넘버링 시스템에 의해 정의될 수 있다. 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 2의 경쇄 가변 영역 (VL)을 사용한 카바트 (Kabat) 넘버링, IMGT 넘버링 또는 임의의 다른 공지된 방법에 의해 정의된 CDR 서열은 또한 본 발명의 항-OX40 항체의 CDR 서열에 포함된다.
- [0044] OX40-관련 질환 또는 장애
- [0045] 본원에 사용된 용어 "OX40-관련 질환"은 비정상적 OX40 신호전달과 연관된 임의의 질환 또는 장애일 수 있다. 용어 "OX40-관련 질환" 및 "OX40-매개 질환"은 상호교환가능하게 사용되며, 등가의 용어인 것으로 의미된다.
- [0046] 일부 실시양태에서, OX40-관련 질환은 OX40에 의해 매개되는 해로운 T 세포 활성화에 의해 유발되는 질환일 수 있다. 일부 실시양태에서, OX40-관련 질환은 천식, 염증성 장 질환, 이식 거부, 자가면역 당뇨병, 이식편 대 숙주 질환 (GvHD), 관절염, 또는 실험 자가면역 뇌척수염일 수 있다.
- [0047] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치료 방법은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환의 치료에 사용될 수 있고, 여기서 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 아토피 피부염이다. 일부 실시양태에서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가능한 중등도 내지 중증 아토피 피부염 또는 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중등도 내지 중증 아토피 피부염이다. 일부 실시양태에서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 중등도 내지 중증 아토피 피부염이다.
- [0048] 본원에 사용된 아토피 피부염 (AD)은 강한 소양증 (예를 들어, 중증 가려움) 및 비늘성 및 건조한 습진성 병변을 특징으로 하는 염증성 피부 질환을 의미한다. 용어 "아토피 피부염"은 표피 장벽 기능이상, 알레르기 (예를 들어, 특정 식품, 화분, 곰팡이, 먼지 진드기, 동물 등에 대한 알레르기), 방사선 노출, 및/또는 천식에 의해 유발되거나 그와 연관된 AD를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용은 경도, 중등도-내지-중증 또는 중증 AD를 갖는 환자를 치료하는 방법을 포괄한다. 본원에 사용된 "중등도-내지-중증 AD"는 종종 지속적인 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염이 겹쳐지는 강하게 소양증적인 널리 퍼진 피부 병변을 특징으로 한다. 중등도-내지-중증 AD는 또한 환자에서 만성 AD를 포함한다. 많은 경우에, 만성 병변은 피부의 두꺼워진 플라크, 태선화 및 섬유성 구진을 포함한다. 중등도-내지-중증 AD에 걸린 환자는 또한 일반적으로 병에 걸린 신체의 피부의 10% 초과, 또는 눈, 손 및 신체 접힘부의 관련에 추가로 피부 면적의 10%를 갖는다.
- [0049] 본 발명의 효능은 인덱스, 예를 들어, EASI (습진 면적 및 중증도 인덱스), SCORAD (아토피 피부염의 중증도 점수화), IGA (조사자의 전반적 평가), BSA (체표면적), 소양증 NRS (수치 등급화 스케일), 수면 장애 NRS, DLQI (피부과 삶의 질 인덱스), TARC (흉선 및 활성화-조절된 케모카인) 등에 기반하여 평가될 수 있지만, 인덱스는

이에 제한되지는 않는다. "AD- 관련 효능 파라미터의 개선"은 IGA, BSA, EASI, SCORAD, TEWL, DLQI 또는 소양증 NRS 중 하나 이상의 기준선으로부터의 감소를 의미한다.

- [0050] 본 발명의 치료 방법에 따르면, 환자의 EASI 점수는 기준선으로부터 적어도 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 또는 80% 이상 감소될 수 있다.
- [0051] 조사자의 전반적 평가 (IGA): IGA는 0 (깨끗함) 내지 4 (중증/매우 중증)의 범위의 5- 포인트 스케일에 기반하여 AD의 중증도 및 치료에 대한 임상적 반응을 결정하는 임상 연구에 사용되는 평가 스케일이다. 각각의 IGA 스케일은 예를 들어 하기와 같이 정의된다:
- [0052] 0 = 깨끗함: 아토피 피부염의 염증성 징후 없음 (홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 태선화 없음, 삼출/피각화 없음). 염증후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있다.
- [0053] 1 = 거의 깨끗함: 간신히 인지가능한 홍반, 간신히 인지가능한 경화/구진형성, 및/또는 최소 태선화. 삼출 또는 피각화 없음.
- [0054] 2 = 경도: 약간의 그러나 분명한 홍반 (분홍색), 약간의 그러나 분명한 경화/구진형성, 및/또는 약간의 그러나 분명한 태선화. 삼출 또는 피각화 없음.
- [0055] 3 = 중등도: 명백하게 인지가능한 홍반 (암적색), 명백하게 인지가능한 경화/구진형성, 및/또는 명백하게 인지가능한 태선화. 삼출 및 피각화가 존재할 수 있다.
- [0056] 4 = 중증: 현저한 홍반 (암적색 또는 담적색), 현저한 경화/구진형성, 및/또는 현저한 태선화. 질환은 정도에 있어서 널리 퍼진다. 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있다.
- [0057] 습진 면적 및 중증도 인덱스 (EASI)는 AD의 중증도 및 정도를 평가하는 임상 실시 및 임상 연구에 사용되는 입증된 척도이다. 4개의 AD 질환 특징은 "0" (부재) 내지 "3" (중증)의 스케일로 조사자 또는 피지명자에 의해 중증도에 대해 평가될 것이다. 또한, AD 관련 면적은 두부/경부, 몸통 (생식기 영역을 포함함), 상지, 및 하지 (영덩이를 포함함)의 신체 면적에 의한 백분율로서 평가되고, 0 내지 6의 점수로 전환될 것이다 (Hanifin et al., 2001).
- [0058] 점수화 아토피 피부염 평가 (SCORAD)는 AD의 정도 및 강도의 평가를 표준화하기 위해 개발된 임상 연구 및 임상 실시에서 사용되는 입증된 도구이다. AD의 정도는 각각의 정의된 신체 면적의 백분율로서 평가되고, 모든 면적의 합계로서 보고되며, 100%의 최대 점수를 갖는다 (전체 SCORAD 계산에서 "A"로서 할당됨). AD의 6개의 특이적 증상의 강도는 하기 스케일을 사용하여 평가된다: 부재 (0), 경도 (1), 중등도 (2), 또는 중증 (3), (최대 18개의 총 포인트에 대해, 전체 SCORAD 계산에서 "B"로서 할당됨). 소양증 및 불면증의 주관적 평가는 각각의 증상에 대해 대상체에 의해 또는 시각적 아날로그 스케일 (VAS)에 비해 기록되고, 여기서 0은 소양증 (또는 수면손실) 없음이고, 10은 최악의 상상가능한 소양증 (또는 수면손실)이며, 최대 가능한 점수는 20이다. 이 파라미터는 전체 SCORAD 계산에서 "C"로서 할당된다. SCORAD는 $A/5 + 7B/2 + C$ 로서 계산된다 (Kunz et al., Dermatology, 195(1):10-9 1997).
- [0059] 소양증 수치 등급화 스케일 (소양증 NRS)에 대해, 대상체는 0이 가려움 없음이고, 10이 상상가능한 최악의 가려움인 0 내지 10의 점수 중 하나를 선택함으로써 이전의 24시간 동안 그들의 가려움의 최악의 정도의 질문에 응답할 것이다.
- [0060] 피부과 삶의 질 인덱스 (DLQI)는 증상 및 느낌, 일상 활동, 여가, 일 및 학업, 인간 관계, 및 치료를 포함하는 6개의 부문을 커버하는 대상체-부여된, 10-질문, 입증된, 삶의 질 설문지이다. 응답 카테고리는 각각 1, 2, 및 3의 상응하는 점수를 갖는 "약간", "많이", 및 "매우 많이"를 포함하며; "전혀", "관련 없음" 응답은 "0"으로 점수화된다. 전체는 0 내지 30 (즉, 적은 것에서 많은 것으로의 손상)의 범위이고, 기준선으로부터 5-포인트 변화는 임상적으로 관련된 것으로 간주된다 (Finlay and Khan, Clin Exp Dermatol., May;19(3):210-6, 1994; Basra et al., Br J Dermatol., Nov;159(5):997-1035).
- [0061] AD 병변의 개별적 성분 (홍반, 침윤/구진형성, 찰과상, 및 태선화)인 전반적 개별적 징후 점수 (GISS)는 EASI 중증도 등급화 기준을 사용하여 4-포인트 스케일 (0=없음 내지 3=중증)로 전반적으로 등급화될 것이다 (즉, 각각 전신에 대해 평가되지만, 해부학적 영역에 의해서는 아님).
- [0062] AD에 걸린 체표면적 (BSA)은 신체의 각각의 색선에 대해 평가될 것이고 (각각의 영역에 대한 가능한 최고 점수는 두경부 [9%], 앞 몸통 [18%], 등 [18%], 상지 [18%], 하지 [36%], 및 생식기 [1%]), 조합된 모든 주요 신체

섹션의 백분율로서 보고될 것이다.

- [0063] 입원 불안 우울 스케일 (HADS)은 비-정신과 집단에서 불안 및 우울을 스크리닝하기 위한 도구이며; 반복된 투여는 또한 환자의 감정적 상태에 대한 변화에 관한 정보를 제공한다 (Zigmond and Snaith, 1983; Herrmann, 1997). HADS는 14개의 항목으로 이루어지고, 7개는 각각 불안 및 우울 증상에 대한 것이며; 가능한 점수는 각각의 하위스케일에 대해 0 내지 21의 범위이다. 하기 컷-오프 점수는 둘 다의 하위스케일에 대해 권고된다: 가능한 존재에 대해 7 내지 8, 개연성 있는 존재에 대해 10 내지 11, 및 중증 불안 또는 우울에 대해 14 내지 15.
- [0064] 환자-지향 습진 척도 (POEM)는 아동 및 성인에서 질환 증상을 평가하기 위한 임상 실시 및 임상 시험에 사용되는 7-항목, 입증된 설문지이다 (Charman et al., 2004). 형식은 0 내지 28의 점수화 시스템을 갖는 과거 주 동안의 빈도 (즉, 0 = 일 없음, 1 = 1 내지 2일, 2 = 3 내지 4일, 3 = 5 내지 6일, 및 4 = 매일)에 기반한 7개의 항목 (건조함, 가려움, 박리, 갈라짐, 수면 손실, 출혈, 및 진물)에 대한 응답이며; 총 점수는 질환-관련 이환률을 반영한다.
- [0065] 유로콜(EuroQo1)-5D (EQ-5D)는 임상적 및 경제적 평가를 위한 건강의 간단한 일반적 척도를 제공하기 위해 유로콜 그룹(EuroQOL Group)에 의해 개발된 건강 상태의 표준화된 척도이다. EQ-5D는 2개의 부분으로 이루어진다: 설명적 시스템 및 EQ 시각적 아날로그 스케일 (EQVAS). EQ-5D 설명적 시스템은 하기 5개의 차원을 포함한다: 이동성, 자기-관리, 통상적인 활동, 통증/불편함, 및 불안/우울. 각각의 차원은 인지된 문제의 3개의 수준을 갖는다: "문제 없음" (수준 1), "일부 문제" (수준 2), "극심한 문제" (수준 3). VAS 스케일은 100 - "가장 양호한 상상가능한 건강 상태" 내지 0 - "최악의 상상가능한 건강 상태"의 범위의 중점을 갖는 100-포인트 스케일이다.
- [0066] 천식 제어 설문지-5 (ACQ-5)는 천식 제어를 평가하기 위한 입증된 설문지인 주니퍼(Juniper) ACQ의 5-질문 버전이다. 설문지는 단지 천식의 의학적 내력을 갖는 대상체의 하위세트에 부여될 것이다.
- [0067] 동비 결과 시험 (SNOT-22)은 삶의 질 (QOL)에 대한 만성 비부비동염의 영향을 평가하기 위한 입증된 설문지이다. 설문지는 단지 비점막 및/또는 부비강의 만성 염증성 상태 (예를 들어, 만성 비염/ 비부비동염, 비폴립, 알레르기성 비염)를 갖는 대상체의 하위세트에 부여될 것이다.
- [0068] 질환의 환자 전반적 평가: 대상체는 불량 내지 우수의 5-포인트 리케르트(Likert) 스케일에 기반하여 그들의 전체적인 안녕을 등급화할 것이다. 대상체는: "당신의 습진이 당신에게 영향을 미치는 모든 방식을 고려하여, 당신이 얼마나 잘 지내는지 표시하라"로 질문될 것이다. 응답 선택은: "불량"; "괜찮음"; "양호"; "매우 양호"; "우수"이다.
- [0069] 치료의 환자 전반적 평가: 대상체는 불량 내지 우수의 5-포인트 리케르트 스케일에 기반하여 연구 치료로의 그들의 만족을 등급화할 것이다. 대상체는: "당신의 습진이 연구 의약에 반응한 방식을 당신은 어떻게 등급화할 것인가?"로 질문될 것이다. 응답 선택은: "불량"; "괜찮음"; "양호"; "매우 양호"; "우수"이다.
- [0070] 아토피 피부염 바이오마커 파라미터. 본 발명은 또한 아토피 피부염 바이오마커 파라미터의 사용, 정량화, 및 분석을 수반하는 방법을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "아토피 피부염 바이오마커 파라미터"는 비-AD 환자에서 존재하거나 검출가능한 마커의 수준 또는 양과는 상이한 (예를 들어 초과 또는 미만) 수준 또는 양으로 AD 환자에서 존재하거나 검출가능한 임의의 생물학적 반응, 세포 유형, 파라미터, 단백질, 폴리펩티드, 효소, 효소 활성, 대사물, 핵산, 탄수화물, 또는 다른 생체분자를 의미한다. 일부 실시양태에서, 용어 "아토피 피부염 바이오마커 파라미터"는 유형 2 헬퍼 T-세포 Th2)-유도된 염증과 연관된 바이오마커를 포함한다. 약물 효과 또는 질환 프로파일이 얼마나 치료에 의해 반전되었는가에 대해 평가하기 위해, 배수 변화 (전형적으로 2 초과 배수 변화)에 의해 정의된 바와 같은 병변 및 비 병변 AD 피부 사이에 차등적으로 발현된 유전자로 이루어진 유전자 어레이를 사용한 AD 트랜스크립톰의 측정된 변화로서. AD 질환 표현형은 표피 병리학 (과다형성, 분화 비정상), 및 Th2, 및 Th22 면역 활성화를 정의하는 세포 및 분자 마커의 통합이다. 이들 면역 및 장벽 결함의 변화 또는 반전은 IHC 및 RT-PCR에 의해 평가될 것이다.
- [0071] 다른 예시적인 AD-연관 바이오마커는 Th1, Th2, Th22, Th17/Th22 시토카인 및 케모카인, 예를 들어, K16, Ki67, IFN γ , CXCL10, IL-31, IL-4, IL-13, CCL11, CCL17, TSLP, IL-23p19, IL-8, 및 S100As의 패널을 포함한다. 혈청 흥선 및 활성화-조절된 케모카인 (TARC/CCL17), 에오타신-3, 총 이뮤노글로불린 E (IgE), 흥선 및 활성화-조절된 케모카인은 AD에서 질환 중증도와 강하게 연관된 것으로 제시된 케모카인이며, 질환의 발병기전에 관여할 수 있다.
- [0072] 기준선 TARC 수준은 치료 반응에 대한 잠재적인 예측적 값에 대해 평가될 것이다. 에오타신-3 (CCL26), 에오타

신-3은 AD에서 질환 중증도와 연관된 것으로 제시된 케모카인이며, 질환의 발병기전에 관여할 수 있다. 기준선 에오타신-3 수준은 치료 반응에 대한 잠재적인 예측적 값에 대해 평가될 것이다. 치료후 샘플은 에오타신-3에 대한 항 OX40 길항제 항체의 효과에 대해 평가될 것이다. 총 이뮤노글로블린 E (IgE), AD를 갖는 환자는 종종 상승된 IgE를 갖는다. 총 IgE 수준은 AD 중증도와 보통으로 상관되는 것으로 밝혀졌으며, 질환의 발병기전에 관여할 수 있다. 총 IgE의 변화는 AD에 대해, 뿐만 아니라 일반적으로 아토피를 반영한다. 기준선 IgE 수준은 치료 반응에 대한 잠재적인 예측적 값에 대해 평가될 것이다. 경-표피 수분 손실 (TEWL). 경표피 수분 손실은 발한 또는 피부를 통한 수분 손실을 측정하는 피부 장벽 기능 시험이다. 이 질차는 팔 또는 다리 상의 피부의 표면 상의 탐침의 비-침습적 적용을 수반한다. 피부의 질환에 걸린 및 질환에 걸리지 않은 영역이 시험될 것이다.

[0073] 일부 실시양태에서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가능한 중증도 내지 중증 아토피 피부염 또는 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중증도 내지 중증 아토피 피부염이다. 다른 실시양태에서, OX40-매개 질환은 감염 (바이러스, 박테리아, 진균 및 기생충, 감염과 연관된 내독소 쇼크, 관절염, 류마티스 관절염, 천식, 기관지염, 인플루엔자, 호흡기 세포융합 바이러스, 폐렴, COPD, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 잠복성 섬유화 폐포염 (CFA), 특발성 섬유화 사이질 폐렴, 폐기종, 골반 염증성 질환, 알츠하이머병, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 결장염, 페로니병, 코하크병, 당뇨병, 탈모치 질환, 복막염, 긴선, 혈관염, 수술 집착, 뇌졸중, 제I형 당뇨병, 라임병, 관절염, 수막염, 자가면역 포도막염, 중추 및 말초 신경계의 면역 매개 염증성 장애, 예컨대 다발 경화증, 루푸스 (예컨대 전신 홍반 루푸스) 및 길랑-바르 증후군, 아토피 피부염 (여기서 아토피 피부염은 경도, 또는 경도-내지-중증도, 또는 중증도, 또는 중증도-내지-중증, 또는 중증임), 자가면역 간염, 섬유화 폐포염, 그레이브병, IgA 신장병증, 특발성 혈소판감소성 자반증, 메니에르병, 천포창, 원발성 담관 간경화증, 사르코이드증, 공피증, 베게너 육아종증, 기타 자가면역 장애, 췌장염, 외상 (수술), 이식편-대-숙주 질환 (GVHD), 이식 거부, 허혈성 질환, 예컨대 심근 경색 뿐만 아니라 죽상 경화증을 포함하는 심혈관 질환, 혈관내 응고, 골 흡수, 골다공증, 골관절염, 치주염, 위산저하증, 한선염 및 시각 신경적수염을 포함한다.

[0074] 투여 및 투여량 요법

[0075] 본 발명의 항체 또는 조성물은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법 중 하나 이상을 사용하여 하나 이상의 투여의 경로를 통해 투여될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 인정될 것인 바와 같이, 투여의 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 바람직한 투여의 경로는 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척추 또는 다른 비경구 투여의 경로를 포함한다. 보다 바람직한 투여의 경로는 정맥내 또는 피하이다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한 장 및 국소 투여 이외의 투여의 방식을 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척추내, 경막의 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 대안적으로, 본 발명의 항체는 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여의 경로를 통해, 예를 들어, 비내로, 경구로, 질내로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다. 본 발명의 바람직한 측면에서 항-OX40 길항제 항체는 피하로 투여된다.

[0076] 항-OX40 길항제 항체를 포함하는 약물의 투여는 약동학 (PK) 파라미터의 관점에서 기재될 수 있다. PK 파라미터의 비제한적 예는 최대 관찰된 혈청 농도 (Cmax), 평균 혈장 약물 농도 (Cavg), 최저 혈장 농도 (Ctrough), 마지막 측정가능한 혈장 농도 (Clast), 시간 t에서의 혈장 농도-시간 곡선하 면적 (AUCt), 예를 들어 AUC168은 농도-시간 곡선하 면적 (시간 0에서 시간 168시간까지)임, 시간 0에서 마지막 측정가능한 농도 (AUCO-last)의 시간까지의 혈장 농도 시간 곡선하 면적, 시간 0에서 최대 관찰된 혈청 농도 (Tmax)의 무한대 (AUCO-inf) 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적, 마지막 관찰된 혈청 농도의 시간 (Tlast), 걸보기 말단 제거 반감기 (t_{1/2}), 총 청소율 (CL), 말단 상과 연관된 분포의 걸보기 부피 (Vz), 정상 상태에서의 분포의 부피 (Vss), 축적비 (Rac)를 포함한다.

[0077] 특히, OX40-매개 장애의 치료에 사용하기 위한 항-OX40 길항제 항체로서, 여기서 상기 항-OX40 항체는 OX40-매개 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 정맥내로 또는 피하로 투여되는 것인 항-OX40 길항제 항체가 본 개시내용에 의해 제공된다. 또한, OX40 매개 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 상기 항-OX40 항체는 OX40 매개 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 정맥내로 또는 피하로 투여되는 것인 방법이 본 발명에 의해 제공된다.

[0078] 본 개시내용의 항체 또는 조성물은 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명에 사용된 용어 "용량"은 대상체의 체중당 투여되는 약물 물질의 양 또는 그들의 체중과 무관하게 대상체에게 투여되는 총 용량을 지시한

다.

- [0079] 실시양태에서, 용량은 50 내지 1000 mg으로부터 선택되는 용량이지만, 바람직하게는 75 내지 600 mg으로부터 선택되는 용량, 보다 바람직하게는 100 내지 600 mg으로부터 선택되는 용량, 추가로 바람직하게는 150 내지 600 mg으로부터 선택되는 용량이다.
- [0080] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 용량은 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 및 600 mg 중 임의의 것일 수 있지만, 바람직하게는 150, 300, 450 또는 600 mg, 보다 바람직하게는 150, 300 또는 600 mg이다.
- [0081] 본 발명의 실시양태에서, 항-OX40 항체를 적어도 16주 동안 피하로 투여한 후, 항-OX40 항체는 계속적으로 투여될 수 있지만, 계속적으로 투여될 필요는 없다. 본 발명의 투여 형태는 형태가 피하 투여인 한, 임의의 형태일 수 있고, 예를 들어, 건강관리 전문가에 의한 피하 투여 및 자기-주사에 의한 피하 투여는 또한 본 발명의 투여 형태에 포함된다. 계속적 투여의 경우에, 투여는 투여의 16-주 지속기간의 마지막 용량과 동일한 용량으로 계속될 수 있고, 용량은 또한 적절하게 증가되거나 감소될 수 있다. 더욱이, 계속적 투여의 경우에, 투여는 투여의 16-주 지속기간의 마지막 투여 간격과 동일한 투여 간격으로 계속될 수 있고, 투여 간격은 또한 적절하게 조정될 수 있다. 투여 간격을 조정하는 경우에, 투여 간격은 투여 간격이 2주인 경우 3주 이상으로 추가로 늘어날 수 있고, 투여 간격은 투여 간격이 4주인 경우 5주 이상으로 추가로 늘어날 수 있다. 투여 간격의 예는 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 10주, 12주, 14주, 16주 등을 포함한다. 계속적 투여의 경우에, 투여는 예를 들어, 20주, 22주, 24주, 34주 또는 그 초과 동안 계속될 수 있다. 투여량 또는 투여 간격은 또한 예를 들어 충분한 효능이 투여 후에 적어도 16주 동안 관찰되는 경우 투여를 중지하고, 투여량을 감소시키거나 투여 간격을 늘림으로써 조정될 수 있다. 대안적으로, 심지어 16주 전에도, 투여량 또는 투여 간격은 또한 예를 들어 충분한 효능이 관찰된 경우 투여를 중지하고, 투여량을 감소시키거나 투여 간격을 늘림으로써 조정될 수 있다.
- [0082] 본 발명에서, 항-OX40 항체의 투여가 시작되는 날은 제1일 (항-OX40 항체 투여의 초기 일)로서 카운팅되고, 항-OX40 항체 투여의 제X일 (제X일)은 항-OX40 항체 투여의 처음 일로부터 카운팅된다. 이에 관하여, 항-OX40 항체 투여 전의 날은 제-1일로서 카운팅된다. 항-OX40 항체 투여가 시작된 주는 제0주로서 카운팅되고, 제Y주는 항-OX40 항체 투여의 처음 주로부터 카운팅된다. 예를 들어, "항-OX40 항체가 6주 동안 2주마다 계속적으로 투여되는" 경우 또는 "항-OX40 항체가 제6주까지 2주마다 계속적으로 투여되는" 경우는 항-OX40 항체의 초기 투여가 제0주의 제1일이고, 제2 투여, 제3 투여 및 제4 투여가 각각 제2주의 제15일, 제4주의 제29일 및 제6주의 제43일임을 의미한다.
- [0083] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 투여는 투여를 시작한 후 적어도 20주, 22주, 24주 또는 34주 동안 계속된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체의 투여는 또한 16주 후에 계속된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 항-OX40 항체를 포함하는 조성물의 투여는 투여를 시작한 후 적어도 20주, 22주, 24주, 26주, 28주, 30주, 32, 주, 34주, 36주, 38주, 40주, 42주, 44주, 46주, 48주, 50주, 52주, 54주, 56주, 58주, 60주, 62주, 또는 64주 동안 계속된다.
- [0084] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 2주, 3주 또는 4주에 1회 피하로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 다중 용량으로 피하로 투여된다. 특히, 항-OX40 항체 또는 항-OX40 항체를 포함하는 조성물은 적어도 2주 동안, 적어도 4주 동안, 적어도 6주 동안, 적어도 8주 동안, 적어도 10주 동안, 적어도 12주 동안, 적어도 14주 동안, 적어도 16주 동안, 적어도 18주 동안, 적어도 20주 동안, 적어도 22주 동안, 적어도 24주 동안, 적어도 26주 동안, 적어도 28주 동안, 적어도 30주 동안, 적어도 32주 동안, 적어도 34주 동안, 적어도 36주 동안, 적어도 38주 동안, 적어도 40주 동안, 적어도 42주 동안, 적어도 44주 동안, 적어도 46주 동안, 적어도 48주 동안, 적어도 50주 동안, 적어도 52주 동안, 적어도 54주 동안, 적어도 56주, 또는 그 초과 동안 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 4주에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 항-OX40 항체를 포함하는 조성물은 적어도 4주 동안, 적어도 6주 동안, 적어도 8주 동안, 적어도 10주 동안, 적어도 12주 동안, 적어도 14주 동안, 적어도 16주 동안, 적어도 18주 동안, 적어도 20주 동안, 적어도 22주 동안, 적어도 24주 동안, 적어도 26주 동안, 적어도 28주 동안, 적어도 30주 동안, 적어도 32주 동안, 적어도 34주 동안, 적어도 36주 동안, 적어도 38주 동안, 적어도 40주 동안, 적어도 42주 동안, 적어도 44주 동안, 적어도 46주 동안, 적어도 48주 동안, 적어도 50주 동안, 적어도 52주 동안, 적어도 54주 동안, 적어도 56주, 또는 그 초과 동안 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 4주에 1회 투여된다.
- [0085] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환에 대한 치료 방법으로서, 항-OX40

항체를 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 2주 내지 4주에 1회 동일한 용량으로 계속적으로 환자에게 피하로 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이다.

[0086] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 여기서 용량은 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 및 600 mg으로부터 선택된다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체의 용량은 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 및 1000 mg으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체의 용량은 약 50 mg 내지 약 2 g, 또는 약 100 mg 내지 약 1.5 g, 또는 약 150 mg 내지 약 1.2 g, 또는 약 150 mg 내지 약 600 mg이다. 보다 구체적으로 항-OX40 항체의 용량은 적어도 50 mg, 또는 적어도 60 mg, 또는 적어도 70 mg, 또는 적어도 80 mg, 또는 적어도 90 mg, 또는 적어도 100 mg, 또는 적어도 150 mg, 또는 적어도 200 mg, 또는 적어도 250 mg, 또는 적어도 300 mg, 또는 적어도 350 mg, 또는 적어도 400 mg, 또는 적어도 450 mg, 또는 적어도 500 mg, 또는 적어도 550 mg, 또는 적어도 600 mg, 또는 적어도 650 mg, 또는 적어도 700 mg, 또는 적어도 750 mg, 또는 적어도 800 mg, 또는 적어도 850 mg, 또는 적어도 900 mg, 또는 적어도 950 mg, 또는 적어도 1 g, 또는 적어도 1.2 g, 또는 적어도 1.5 g이다. 본 개시내용은 또한 상기 언급된 용량 사이의 임의의 중간 값의 용량을 포함한다.

[0087] 또 다른 측면에서, 항-OX40 항체는 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 및 1000 mg을 투여하는 것을 포함하는 제1 용량으로 적어도 2주 동안, 적어도 4주 동안, 적어도 6주 동안, 적어도 8주 동안, 적어도 10주 동안, 적어도 12주 동안, 적어도 14주 동안, 적어도 16주 동안, 적어도 18주 동안, 적어도 24주, 또는 그 초과 동안 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 4주에 1회 투여된다. 또 다른 측면에서, 항-OX40 항체는 약 50 mg 내지 약 1 g, 또는 약 150 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 150 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 150 mg 내지 약 300 mg을 포함하는 제1 용량으로 적어도 4주 동안, 적어도 6주 동안, 적어도 8주 동안, 적어도 10주 동안, 적어도 12주 동안, 적어도 14주 동안, 적어도 16주 동안, 적어도 18주 동안, 적어도 24주, 또는 그 초과 동안 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 4주에 1회 투여된다.

[0088] 제1 용량 후, 항-OX40 항체는 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 및 1000 mg을 포함하는 제2 용량으로 적어도 2주 동안, 적어도 4주 동안, 적어도 6주 동안, 적어도 8주 동안, 적어도 10주 동안, 적어도 12주 동안, 적어도 14주 동안, 적어도 16주 동안, 적어도 18주 동안, 적어도 24주, 또는 그 초과 동안 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 4주에 1회 투여될 수 있다. 제1 용량 후, 항-OX40 항체는 적어도 약 50 mg 내지 약 1 g, 또는 약 150 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 150 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 150 mg 내지 약 300 mg을 포함하는 제2 용량으로 적어도 2주 동안, 적어도 4주 동안, 적어도 6주 동안, 적어도 8주 동안, 적어도 10주 동안, 적어도 12주 동안, 적어도 14주 동안, 적어도 16주 동안, 적어도 18주 동안, 적어도 24주, 또는 그 초과 동안 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 4주에 1회 투여될 수 있다.

[0089] 제약 조성물 및 조합 요법

[0090] (1)에 따른 치료 방법은 공지된 국소 작용제, 예컨대 스테로이드와 조합된다. 일부 실시양태에서, 치료 방법은 공지된 국소 작용제와 조합된다. 일부 실시양태에서, 공지된 국소 작용제는 스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체 및 코르티코스테로이드 또는 칼시뉴린 억제제로부터 선택되는 제2 작용제 둘 다는 대상체에게 투여된다.

[0091] 또 다른 측면에서, 항-OX40 항체는 본원에 개시된 투여 경로 중 어느 하나에 적합한 제약 조성물로서 제제화된다. 바람직한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 피하 투여에 적합한 제약 조성물로서 제제화된다. 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제로 제제화된 1종 이상의 활성제를 지칭한다.

[0092] 추가의 실시양태

[0093] OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환의 치료에 사용하기 위한 항-OX40 항체로서, 여기서 항-OX40 항체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 함유하는 모노클로날 항체이고, 항-OX40 항체는 50 mg 내지 1000 mg의 용량으로 적어도 16주 동안 2주 내지 4주에 1회 환자에게 피하로 투여되는 것인 항-OX40 항체가 본원에 개시된다.

[0094] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환을 치료하기 위한 제약 조성물의 제조를 위한 항-OX40 항체의 용도로서, 여기서 항-OX40 항체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 함유하는 모노클로날

항체이고, 항-OX40 항체는 50 mg 내지 1000 mg의 용량으로 적어도 16주 동안 2주 내지 4주에 1회 환자에게 피하로 투여되는 것인 용도를 제공한다.

[0095] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환의 치료를 위한 항-OX40 항체의 용도로서, 여기서 항-OX40 항체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 함유하는 모노클로날 항체이고, 항-OX40 항체는 50 mg 내지 1000 mg의 용량으로 적어도 16주 동안 2주 내지 4주에 1회 환자에게 피하로 투여되는 것인 용도를 제공한다.

[0096] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환에 대한 치료 방법으로서, 항-OX40 항체를 150 mg 내지 600 mg의 용량으로 2주 내지 4주에 1회 동일한 용량으로 계속적으로 환자에게 피하로 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (일명 VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (일명 VL)을 함유하는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 투여는 투여를 시작한 후 적어도 16주, 20주, 22주, 24주 또는 34주 동안 계속된다. 일부 실시양태에서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 아토피 피부염이다.

[0097] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 2주, 3주 또는 4주에 1회 피하로 투여된다.

[0098] 일부 실시양태에서, 용량은 150 mg, 300 mg, 450 mg 및 600 mg으로부터 선택된다.

[0099] 일부 실시양태에서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 중등도 내지 중증 아토피 피부염이다.

[0100] 일부 실시양태에서, OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환은 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가능한 중등도 내지 중증 아토피 피부염 또는 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중등도 내지 중증 아토피 피부염이다. 일부 실시양태에서, 치료 방법은 공지된 국소 작용제, 예컨대 스테로이드와 조합된다.

[0101] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 KHK4083이다.

[0102] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환의 치료에 사용하기 위한 항-OX40 항체로서, 여기서 항-OX40 항체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 함유하는 모노클로날 항체이고, 항-OX40 항체는 50 mg 내지 1000 mg의 용량으로 2주 내지 4주에 1회 동일한 용량으로 계속적으로 환자에게 피하로 투여되는 것인 항-OX40 항체를 제공한다.

[0103] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환을 치료하기 위한 제약 조성물의 제조를 위한 항-OX40 항체의 용도로서, 여기서 항-OX40 항체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 함유하는 모노클로날 항체이고, 항-OX40 항체는 50 mg 내지 1000 mg의 용량으로 2주 내지 4주에 1회 동일한 용량으로 계속적으로 환자에게 피하로 투여되는 것인 용도를 제공한다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 OX40-관련 면역- 또는 알레르기-관련 질환의 치료를 위한 항-OX40 항체의 용도로서, 여기서 항-OX40 항체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 함유하는 모노클로날 항체이고, 항-OX40 항체는 50 mg 내지 1000 mg의 용량으로 2주 내지 4주에 1회 동일한 용량으로 계속적으로 환자에게 피하로 투여되는 것인 용도를 제공한다.

[0105] **실시예**

[0106] 본 발명은 하기에서 실시예로 상세하게 설명되지만, 본 발명은 실시예에 의해 제한되지는 않는다.

[0107] **실시예 1**

[0108] II상, 전반적, 이중-맹검, 위약-대조, 평행-군 시험을 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가능한 중등도 내지 중증 아토피 피부염 (AD)을 갖는 환자 및 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중등도 내지 중증 AD 환자에서 하기 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0109] [표 A-1]

[0110] 표 A-1

1차 목적	중점
4가지 종류의 투여량 및 투여/4개의 용량을 갖는 KHK4083의 효능을 중등도 내지 중증 AD 환자에서 16-주 반복된 피하 (SC) 투여 후 습진 면적 및 중등도 인덱스 (EASI)의 기준선으로부터의 변화를 위약의 그것과 비교함으로써 평가한다.	제16주에서 EASI의 기준선으로부터의 백분율 변화

[0111]

[표 A-2]

[0113] 표 A-2

2차 목적	중점
중등도 내지 중증 AD 환자에서 피부 경후에 대한 KHK4083의 16-주 반복된 SC 투여의 효과를 위약의 효과와 비교한다.	제16주에서 EASI (EASI-50, EASI-75 및 EASI-90)의 기준선으로부터의 50%, 75% 및 90% 이상의 감소의 달성 제16주에서 EASI의 기준선으로부터의 절대 변화 제16주에서 아토피 피부염의 중등도 점수화 (SCORAD)의 기준선으로부터의 절대 변화 및 백분율 변화 제16주에서 조사자의 전반적 평가 (IGA)에서 점수 0 또는 1 및 기준선으로부터의 적어도 2-포인트 감소의 달성 제16주에서 AD 상태의 체표면적 (BSA)의 기준선으로부터의 절대 변화
중등도 내지 중증 AD 환자에서 소양증 및 수면에 대한 KHK4083의 16-주 반복된 SC 투여의 효과를 위약의 효과와 비교한다.	제16주에서 소양증 수치 등급화 스케일 (NRS)의 기준선으로부터의 절대 변화 및 백분율 변화 제16주에서 수면 장애 NRS의 기준선으로부터의 절대 변화 및 백분율 변화
중등도 내지 중증 AD 환자에서 삶의 질 (QoL)에 대한 KHK4083의 16-주 반복된 SC 투여의 효과를 위약의 효과와 비교한다.	제16주에서 피부 상태에 대한 설문지 (피부과 삶의 질 인덱스: DLQI)의 기준선으로부터의 절대 변화

[0114]

[0115] [표 A-3]

[0116] 표 A-3

2차 목적	중점
중등도 내지 중증 AD 환자에서 피부 징후에 대한 KHK4083의 36-주 반복된 SC 투여의 효과를 조사한다.	각각의 평가 시점에서 EASI의 기준선으로부터의 절대 변화 및 백분율 변화 각각의 평가 시점에서 EASI-50, EASI-75 및 EASI-90의 달성 각각의 평가 시점에서 SCORAD의 기준선으로부터의 절대 변화 및 백분율 변화 각각의 평가 시점에서 IGA 점수 0 또는 1 및 기준선으로부터 적어도 2-포인트 감소의 달성 각각의 평가 시점에서 BSA의 기준선으로부터의 절대 변화
중등도 내지 중증 AD 환자에서 소양증 및 수면에 대한 KHK4083의 36-주 반복된 SC 투여의 효과를 조사한다.	각각의 평가 시점에서 소양증 NRS의 기준선으로부터의 절대 변화 및 백분율 변화 각각의 평가 시점에서 수면 장애 NRS의 기준선으로부터의 절대 변화 및 백분율 변화
중등도 내지 중증 AD 환자에서 QoL에 대한 KHK4083의 36-주 반복된 SC 투여의 효과를 조사한다.	각각의 평가 시점에서 DLQI의 기준선으로부터의 절대 변화

[0117]

[0118] [표 A-4]

[0119] 표 A-4

안전성	중점
중등도 내지 중증 AD 환자에서 KHK4083의 반복된 SC 투여의 안전성을 조사한다.	유해 사건 (TEAE) 임상 시험 값 활력 징후 표준 12-리드 심전도

[0120]

[0121] [표 A-5]

[0122] 표 A-5

탐구 목적	중점
중등도 내지 중증 AD 환자에서 KHK4083의 반복된 SC 투여의 약동학 및 면역원성을 조사한다.	약동학 혈청 KHK4083 농도 약동학 파라미터 (C_{max} , C_{trough} 등) 항-KHK4083 항체
중등도 내지 중증 AD 환자에서 KHK4083의 반복된 SC 투여의 약역학 평가를 수행한다.	약역학 평가 혈청 상태 마커 (흉선 및 활성화-조절된 케모카인 [TARC] 및 총 혈청 IgE)

[0123]

[0124] 대상체 환자

[0125] 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가능한 중등도 내지 중증 AD를 갖는 환자 또는 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중등도 내지 중증 AD 환자. 이에 관하여, 임의의 생물제약을 사용하지 않은 대상체에서 효능 및 안전성의 평가를 허용하기 위해, AD 치료의 목적으로 생물제약을 사용한 의학 기록을 갖는 등록된 환자의 비율은 모든 등록된 대상체의 50% 이하이다.

[0126] 환자 선택을 위한 기준

[0127] 하기 적격성 기준에 의해 선택된 환자는 임상 시험에 포함되었다:

[0128] * 시험에 참가하기 위해 서면 고지 동의서에 자발적으로 서명한 환자.

[0129] * 동의의 시점에서 18세 이상인 남성 또는 여성 환자.

- [0130] * 스크리닝 전 1년 이상 동안 미국 피부과 아카데미 합의 기준(American Academy of Dermatology Consensus Criteria) (Eichenfield et al., 2014) 또는 지역 진단 기준에 따라 AD로 진단된 환자.
- [0131] * 스크리닝 및 기준선에서 16 이상의 EASI 점수를 갖는 환자.
- [0132] * 스크리닝 및 기준선 둘 다에서 "3: 중등도" 이상의 IGA 점수를 갖는 환자.
- [0133] * 스크리닝 및 기준선 둘 다에서 10% 이상의 BSA를 갖는 환자.
- [0134] * 국소 작용제로의 치료에 부적당한 반응을 나타낸 것으로 판단되었거나 스크리닝 전 1년 내에 중요한 부작용 또는 안전성 위험 때문에 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 것으로 확인된 환자.
- [0135] * 부적당한 반응은 심지어 적어도 중등도-강도 국소 코르티코스테로이드 (칼시뉴린 억제제 (국소 작용제)가 필요에 따라 공동-투여됨)의 적용 후 적어도 28일 (또는 최대 기간이 더 짧은 경우 제품의 처방 정보에 의해 권고된 최대 기간 (예를 들어, 가장 강한-부류 국소 코르티코스테로이드의 경우에 14일 동안)) 동안 완화 또는 낮은 질환 활성 (IGA = 0 (병변 없음) 내지 2 (경도)에 상응함)을 달성하고 유지할 수 없는 상태로서 정의된다.
- [0136] * 1년 내에 전신 요법으로의 AD 치료의 내력을 갖는 환자는 또한 국소 요법에 대한 부적당한 반응을 나타내는 것으로 간주되고, 적절한 세척 치료 후 KHK4083으로 투여될 수 있다.
- [0137] * 중요한 부작용 또는 안전성 위험은 치료의 이익보다 더 강한 사례를 지시하고, 조사자, 하위조사자 또는 환자의 담당 의사가 치료에 대한 불내성, 과민증 반응, 중증 피부 위축증 또는 전신 상태로 인한 불내성을 관찰한 사례이다.
- [0138] * 임신 잠재성의 여성 및 생식 잠재성의 남성은 동의의 시점으로부터 연구 약물 투여의 종료 후 6개월까지 (여성에 대해) 또는 연구 약물 투여의 시작부터 연구 약물 투여의 종료 후 6개월까지 (남성에 대해) 각각의 나라에서 승인된 지침에 따른 매우 효과적인 피임 방법을 사용하는데 동의해야 한다. 임신 잠재성의 여성 환자는 스크리닝에서의 혈청 임신 검사에서 음성 결과를 나타내고, 기준선에서의 임신 검사에서 음성 결과를 나타내야 한다.
- [0139] * 미국 및 캐나다에서, 비-수술적 방법에 의해 피임을 받은 남성 상대와 성교를 가질 수 있는 임신 잠재성의 여성은 서면 동의서의 시점부터 연구 약물의 최종 투여 후 6개월까지 하기 매우 효과적인 피임 방법 (Clinical Trials Facilitation Group, 2014) 중 하나를 선택하는데 동의해야 하고, 이를 수행해야 한다.
- [0140] * 경구, 주사, 경피 또는 삽입된 에스트로겐-프로게스테론 조합된 호르몬 피임약의 사용이 정착되어야 한다 (스크리닝 날짜 전 적어도 2개월). 스크리닝 날짜 전 2개월 미만에 이러한 방법을 사용하는 대상체는 호르몬 피임약이 정착될 때까지 b) 및 c)에 기재된 방법 중 어느 하나를 사용할 것이 요구된다.
- [0141] * 이중 장벽 피임약: 살정자 폼/겔/필름/크림/좌제를 갖는 질좌약 (캡 또는 자궁경부/질 원개 캡)의 사용. 살정자 콘돔이 허용되지 않는 나라에서는, 일반 콘돔이 살정자 크림과 함께 사용될 수 있다. 여성 콘돔 및 남성 콘돔은 제품 중 어느 하나 또는 둘 다가 콘돔 사이의 마찰로 인해 파괴될 수 있기 때문에 함께 사용되지 않아야 한다. 조사자 또는 하위조사자는 연구 약물이 투여되는 나라에서 표준 요법에 따라 대상체로의 적절한 절차를 결정한다.
- [0142] * 자궁내 장치 또는 자궁내 피임 시스템
- [0143] * 독일에서, 임신 잠재성의 여성 및 생식 잠재성의 남성은 동의의 시점으로부터 연구 약물의 최종 투여 후 6개월까지 (여성에 대해) 또는 연구 약물 투여의 시작부터 연구 약물의 최종 투여 후 6개월까지 (남성에 대해) 연간 1% 미만의 실패율을 달성할 수 있는 매우 효과적인 피임 방법을 사용하는데 동의해야 한다. 이에 관하여, 임신 잠재성의 여성은 스크리닝에서의 혈청 임신 검사에서 음성 결과를 나타내고, 기준선에서 및 투여 간격에서 수행된 소변 임신 검사에서 음성 결과를 나타내야 한다. 정확하게 사용되는 경우 매우 효과적인 피임 방법은 하기 열거된다.
- [0144] ** 배란의 억제와 연관된 조합된 (에스트로겐 및 프로게스테론 함유) 호르몬 피임
- [0145] ** 경구 투여
- [0146] ** 질내 투여
- [0147] ** 경피 투여

- [0148] ** 배란의 억제와 연관된 프로게스테론-단독 호르몬 피임
- [0149] ** 경구 투여
- [0150] ** 주사
- [0151] ** 삽입
- [0152] ** 피임 장치
- [0153] ** 자궁내 호르몬-방출 시스템
- [0154] ** 난관 결찰술
- [0155] ** 정관절제술을 받은 상대
- [0156] ** 금욕 (금욕은 시험의 전체 기간 동안 이성 성교를 삼가는 것으로서 정의되는 경우에만 매우 효과적인 방법으로 간주됨.)
- [0157] 보충:
- [0158] 임신 잠재성의 여성은 영구 불임 방법을 받은 여성, 폐경후 여성 (대체 의학 원인 없이 (또는 지역 폐경 표준에 따라) 12개월 이상 동안 월경 없음) 및 해부학적 이유로 인해 임신 잠재성을 갖지 않는 여성은 포함하지 않는다.
- [0159] 배제 기준. 하기 환자는 이 임상 시험으로부터 배제되었다:
- [0160] * 조사자 또는 하위조사자가 시험 및 평가의 수행에 영향을 미칠 것으로 판단한 중증 합병증을 갖는 환자. 합병증은 하기 합병증을 포함하지만, 이들 합병증에 제한되지는 않는다: 중증 심혈관 질환 (예를 들어, 뉴욕 심장 협회(New York Heart Association) 분류에서 부류 III 또는 IV), 불량하게 제어된 당뇨병 (9% 이상의 HbA1c), 간 질환 (예를 들어, 차일드-푸(Child-Pugh) 분류에서 부류 B 또는 C), 신장 질환, 호흡기 질환, 혈액 질환, 중추 신경계 질환, 정신 장애, 자가면역 질환 등.
- [0161] * 스크리닝에서 하기 비정상적 임상 시험 값 중 임의의 것을 갖는 환자
- [0162] ** 혈청 크레아티닌: 1.5 mg/dL을 초과함
- [0163] ** AST 또는 ALT: 정상 값의 상한의 적어도 2.5배
- [0164] ** 호중구 카운트: 1.5×10^3 /마이크로 L 미만
- [0165] ** 조사자 또는 하위조사자가 이 시험의 완결 또는 평가에 영향을 미칠 것으로 간주한 다른 비정상적 임상 시험 값
- [0166] * 활성 악성종양을 갖는 환자 또는 동의 전 5년 내에 악성종양의 발병 또는 치료의 내력을 갖는 환자 (치유적으로 치료된 자궁 경부의 상피내 암종, 피부 기저 세포 암종 및 피부 편평 암종을 제외함).
- [0167] * 스크리닝 날짜 전 1년 내에 알콜 또는 약물 남용의 의학적 내력을 갖는 환자 또는 알콜중독 또는 약물 중독을 갖는 환자.
- [0168] * 임의의 자살 행동을 가졌거나 갖는 환자.
- [0169] * 다른 생물제약 또는 KHK4083의 임의의 첨가제에 대한 중증 면역반응 (혈청 질병, 아나필락시스 또는 아나필락시스-유사 반응)의 의학적 내력을 갖는 환자.
- [0170] * 기준선 날짜 전 1년 내에 3회 이상 항박테리아제, 항진균제, 항바이러스제 등의 전신 투여 (경구 투여를 제외함)를 요구하는 감염에 걸린 환자.
- [0171] * 기준선 날짜 전 4주 내에 항생제, 항바이러스제, 항기생충제, 항원충제 또는 항진균제의 전신 투여에 의한 치료를 요구하는 활성 만성 또는 급성 감염에 걸렸거나 기준선 날짜 전 2주 내에 피부 표면의 감염에 걸린 환자.
- [0172] * 기준선 날짜 전 12주 내에 생 백신 (BCG, 소아마비, 홍역, 풍진 등) 투여를 받은 환자. 불활성화된 백신 (간염 바이러스, 뉴모코쿠스, 메니고코쿠스, 파상풍, 디프테리아 독소이드, 무세포 백일해, 불활성화된 소아마비, 인간 유두종바이러스, 경비 인플루엔자 백신을 제외한 인플루엔자 백신 등)으로의 면역화는 허용된다.

- [0173] * 기준선 날짜 전 12주 (일본에서는 16주) 또는 반감기의 5배 (보다 긴 것) 내에 생물제약 (연구 약물을 포함함)의 투여를 받은 환자.
- [0174] * 기준선 날짜 전 2년 내에 3종 이상의 생물제약 (연구 약물을 포함함)을 사용한 환자.
- [0175] * 기준선 날짜 전 4주 (일본에서는 16주) 또는 반감기의 5배 (보다 긴 것) 내에 약물의 임상 시험 또는 등가의 연구에 참가했고, 연구 약물 (생물제약을 제외함)이 투여되었거나 비-승인된 의학 장치가 사용된 환자.
- [0176] * 기준선 날짜 전 4주 또는 반감기의 5배 (보다 긴 것) 내에 하기의 임의의 약물 또는 임의의 요법의 투여를 받은 환자:
- [0177] ** 코르티코스테로이드의 전신 투여 (조합된 흡입, 점안액, 점이액 또는 점비액은 허용되지만, 코르티코스테로이드를 함유하는 조합된 좌제 또는 관장제는 금지됨.)
- [0178] ** 메토티렉세이트, 시클로스포린, 미코페놀산, 타크롤리무스, 탈리도미드 또는 다른 면역억제제의 전신 투여
- [0179] ** AD 치료의 목적으로 광요법 (소랄렌-UV (PUVA) 요법, 자외선 B (UVB) 요법, 협대역 UVB 요법, 자외선 A1 (UVA1) 요법, 엑시머 광 등)
- [0180] ** JAK 억제제
- [0181] * 기준선 날짜 전 1주 내에 AD 치료의 목적으로 하기의 임의의 약물 또는 임의의 요법의 투여를 받은 환자:
- [0182] ** 국소 코르티코스테로이드 작용제
- [0183] ** 칼시뉴린 억제제 또는 다른 면역억제제 (국소)
- [0184] ** 국소 작용제, 예컨대 크로타미톤 및 크리사보롤 (유크리사(Eucrisa)^(R))
- [0185] ** 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 억제제 또는 또 다른 면역억제제를 함유하는 국소 작용제 혼합물
- [0186] ** 허브 의약 (주미하이도쿠토(Jumihaidokuto), 쇼푸산(Shofusan), 사이코세이칸토(Saikoseikanto), 호쿠에키토(Hochuekkito) 등)
- [0187] * 시험에 참가하는 동안 계획된 외과적 치료 또는 침습적 절차 (예를 들어, 치과 임플란트 또는 비응급 최소 침습적 심장 수술)를 갖는 환자.
- [0188] * 임의의 금지된 수반 의약 또는 금지된 수반 요법을 중지할 수 없는 환자.
- [0189] * 임신 또는 수유중인 환자 또는 임신을 희망하는 여성 환자.
- [0190] * 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)로 감염되거나 스크리닝의 결과로서 양성 HIV 항체 검사를 갖는 환자. 후천성, 통상적인 가변성 또는 유전된, 1차 또는 2차 면역결핍을 갖는 환자.
- [0191] * 스크리닝의 결과로서 하기 상태 중 임의의 것 하에서 활동 B형 간염 (HB) 감염을 갖는 환자:
- [0192] ** B형 간염 표면 항원 (HBs 항원) 양성
- [0193] ** B형 간염 코어 항체 (HBc 항체) 양성 또는 B형 간염 바이러스 (HBV)-DNA 양성
- [0194] ** 일본에서, HBc 항체 및/또는 HBs 항체 양성 및 HBV-DNA 양성. 여기서, 스크리닝의 시점에서 B형 간염으로 감염되지 않은 B형 간염 백신접종으로 인한 활성 항체 양성 환자는 HBV-DNA 측정이 요구되지 않으며, 이 시험에 등록이 허용된다.
- [0195] 그러나, 임의의 결과가 불확실한 경우 또는 결과가 결정될 수 없는 경우, 각각의 지역에서 결정된 대안적인 시험이 확인을 위해 사용되어야 한다.
- [0196] * 스크리닝의 결과로서 C형 간염 바이러스 (HCV) 항체 양성인 및 RNA 또는 또 다른 시험에 의해 HCV로 감염된 것으로 확인된 환자. 불확실한 결과에 대해, 각각의 지역에서 결정된 대안적인 시험이 확인을 위해 사용되어야 한다.
- [0197] * 치료된 또는 비치료된 활동 결핵의 징후 또는 내력을 갖는 환자 또는 기준선 날짜 전 적어도 12개월에 치료를 완결한 또는 치료되지 않은 잠재성 결핵 (임상적으로 명백한 활동 결핵의 증거가 없고 정제된 단백질 유도체 (PPD) 검사 또는 인터페론 감마 방출 검정 (IGRA)에서 양성인 것으로서 정의됨)을 갖는 환자. 결핵의 평가는

지역 요법 표준에 따르거나, PPD 또는 IGRA 검사를 포함하는 지역 지침에 의해 정의된 바와 같고, 의학적 내력, 신체 검사 및 흉부 방사선검사를 포함할 수 있다. 하기 조건 중 임의의 것을 충족시키는 잠재성 결핵 환자는 등록이 허용된다.

- [0198] * 기준선 날짜 전 12개월 내에 지역 지침 또는 요법 표준에 따라 적절한 항결핵 치료를 완결한 환자.
- [0199] * 기준선 날짜 전 적어도 28일 (일본에서는 21일) 동안 지역 지침 또는 요법 표준에 따라 적절한 항결핵 치료 (예를 들어, 이소니아지드)를 받은 환자.
- [0200] * KHK4083 시험에 참가하였고 연구 약물을 받은 환자.
- [0201] * 조사자 또는 하위조사자에 의해 이 시험에의 참가에 적합하지 않은 것으로 판단된 다른 환자.
- [0202] 시험 디자인
- [0203] 이 시험은 적어도 2-주 (최대 6-주) 스크리닝 기간, 18-주 위약 또는 연구 약물 투여 기간 (치료 A), 후속 18-주 연구 약물 투여 기간 (치료 B) 및 20-주 추적 기간 (추적)을 포함한다 (도 1). 대상체는 이중-맹검 상태에서 2주마다 위약 또는 연구 약물의 반복된 SC 투여를 받는다 (제0주 (제1일), 제2주, 제4주, 제6주, 제8주, 제10주, 제12주, 제14주, 제16주, 제18주, 제20주, 제22주, 제24주, 제26주, 제28주, 제30주, 제32주 및 제34주). 최종 투여는 제34주에서이다. 이어서, 추적은 제40주, 제44주, 제48주, 제52주 및 제56주에서이다.
- [0204] 1차 종점을 제16주에서 EASI 점수의 기준선 (제0주에서의 값)으로부터의 절대 변화에 의해 평가하였다. 여기서, 하기 Q4W는 4주에 1회의 투여 스케줄을 의미하고, Q2W는 2주에 1회의 투여 스케줄을 의미한다. 스크리닝 기간은 이 시험에 대한 적격성이 KHK4083의 투여 없이 판단되는 기간이다.
- [0205] 치료 A 기간 (제0주부터 제18주에서의 연구 약물 투여 전)
- [0206] 스크리닝 기간 동안 선택 기준을 충족시키고 임의의 배제 기준을 충족시키지 않은 것으로 확인된 모든 대상체를 위약 그룹, KHK4083 150 mg Q4W 그룹, 300 mg Q2W 그룹, 600 mg Q2W 그룹 및 600 mg Q4W 그룹에 1:1:1:1 비로 무작위로 할당한다. 대상체는 이중-맹검 상태 하에서 2주마다 연구 약물의 반복된 SC 투여를 받는다 (최종 투여는 제16주에서임). 150 mg Q4W 그룹 및 600 mg Q4W 그룹에서, 위약은 4-주 간격으로 KHK4083 투여 사이에 투여되고, 연구 약물 및 위약은 맹검성을 보장하기 위해 2주마다 교대로 투여된다.
- [0207] 치료 B 기간 (제18주에서 연구 약물 투여로부터 제36주까지, 최종 투여는 제34주에서)
- [0208] KHK4083은 이중-맹검 상태 하에서 제18주부터 모든 대상체에게 투여된다 (최종 투여는 제34주에서임). 치료 B 기간에서, 치료 A 기간에서 위약 그룹에서 무작위화된 대상체는 제18주부터 2주에 1회 600 mg의 KHK4083의 반복된 SC 투여를 받는다. 치료 A 기간에서 KHK4083 그룹에서 무작위화된 대상체는 치료 A 기간에서의 그것들과 동일한 투여량으로 동일한 투여 간격으로 KHK4083의 계속된 투여를 받는다.
- [0209] "제26주에서의 IGA의 결과가 기준선 값 (제0주에서의 값)으로부터 악화되거나 상이하지 않을 경우 및 제26주에서의 IGA가 제18주에서의 IGA로부터 상이하지 않거나 악화될 경우", 제26주에서의 대상체에서의 연구 약물 투여는 중단되고, 시험은 종료에서의 점검 후에 종결된다.
- [0210] 추적 기간
- [0211] 제36주에서의 스케줄화된 점검의 완결 후의 기간은 추적 기간이며, 추적은 제56주까지 4주마다이다. 제36주 이후에 구제 치료를 받는 대상체는 이 시험을 종결하기 보다는 제56주에서의 시험의 종료까지 시험을 겪는다.
- [0212] 유동 세포계측법
- [0213] 유동 세포계측법을 위한 혈액 샘플을 자발적으로 동의한 대상체로부터 수집한다. 시기가 연구 약물 투여와 중첩되는 경우, 샘플을 연구 약물 투여 전에 취한다. 환자의 혈액에서의 OX40-양성 세포 및 CLA-양성 기억 T 세포를 카운팅한다. 혈액에서의 OX40-양성 세포를 분석하는 경우, 헬퍼 T 세포에서의 OX40-양성 세포를 헬퍼 T 세포 마커를 사용함으로써 분석한다. 따라서, 본원에서 혈액에서의 OX40-양성 세포는 혈액에서의 OX40 양성 헬퍼 T 세포를 의미한다.
- [0214] 시기: 스크리닝에서, 기준선에서 및 제1주, 제8주, 제16주, 제36주, 제40주, 제44주, 제48주 및 제52주에서. 시험 디자인의 요약을 제시하는 도 1을 참조한다.
- [0215] 결과

- [0216] 등록된 대상체
- [0217] 이 시험에서, 적격성 기준을 충족시킨 274명의 대상체를 KHK4083 및 위약 그룹에 할당하였다. 효능 평가 항목 (종점)에 대해, FAS (전체 분석 세트)는 분석을 위한 주요 집단이었고, 임의의 하기 조건을 충족시킨 무작위화된 대상체를 배제한 집단은 FAS였다:
- [0218] 결코 연구 약물 투여를 받지 않은 대상체
- [0219] 연구 약물 투여를 시작한 후 제16주까지 임의의 EASI 점수를 갖지 않는 대상체
- [0220] 이 시험에서 FAS 분석을 위한 집단은 267명의 대상체를 포함하였다. 하기 제시된 1차 종점 및 2차 종점의 결과는 FAS 분석을 위한 집단의 데이터이다.
- [0221] 분석을 위한 집단의 상세사항:
- [0222] [표 1]

	KHK4083 150mg Q4W N=54		KHK4083 600mg Q4W N=54		KHK4083 300mg Q2W N=55		KHK4083 600mg Q2W N=54		위약 N=57		총 N=274	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
FAS	52	(96.3)	52	(96.3)	52	(94.5)	54	(100)	57	(100)	267	(97.4)
PPS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SS	54	(100)	53	(98.1)	55	(100)	54	(100)	57	(100)	273	(99.6)
PKS	53	(98.1)	53	(98.1)	54	(98.2)	54	(100)	0	0	214	(78.1)

FAS=전체 분석 세트, PKS=약동학 분석 세트, PPS=프로토타입 반응 세트, SS=안전성 분석 세트.

- [0223]
- [0224] 1차 종점
- [0225] 1차 종점으로서, "제16주에서의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화"를 평가하였다. 투여 그룹,

KHK4083 150 mg Q4W 그룹, KHK4083 600 mg Q4W 그룹, KHK4083 300 mg Q2W 그룹, KHK4083 600 mg Q2W 그룹 및 위약 그룹의 결과는 각각 48.3%, 49.68%, 61.05%, 57.63% 및 14.98%였으며, 위약 그룹에 비한 효능은 모든 KHK4083 투여 그룹에서 통계적으로 유의한 차이 ($p < 0.001$)를 갖는 것으로 확인되었다 (표 2).

[0226] 제16주에서의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화

[0227] [표 2]

	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 N=57
LS 평균	-48.30	-49.68	-61.05	-57.63	-14.98
95% CI	(-62.60, -34.00)	(-64.25, -35.12)	(-75.17, -46.92)	(-71.56, -43.70)	(-28.57, -1.38)
위약 대비 차이의 LS 평균	-33.33	-34.71	-46.07	-42.65	
위약 대비 차이의 95% CI	(-51.31, -15.34)	(-52.67, -16.74)	(-63.98, -28.16)	(-60.35, -24.96)	
P 값	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	

[0228]

[0229] 2차 종점

[0230] 주요 2차 종점으로서, "제16주에서 EASI 점수 (EASI-50, EASI-75 및 EASI-90)의 기준선으로부터의 50%, 75% 및 90% 이상의 감소를 갖는 대상체의 비율", "제16주에서 그의 IGA 점수가 기준선으로부터의 적어도 2-포인트 감소를 갖는 0 또는 1인 대상체의 비율" 및 "제16주에서 소양중 NRS 점수의 기준선으로부터의 적어도 4-포인트 감소를 갖는 대상체의 비율"을 평가하였다.

[0231] 모든 종점에서, 모든 KHK4083 투여 그룹은 위약 그룹의 그것보다 더 높은 효능을 나타내었다 (표 3).

[0232] 중등도 내지 중증 아토피 피부염을 갖는 환자에 대한 임상 시험에서, 일반적으로 1차 종점으로서 간주되는 "제16주에서 EASI 점수 (EASI-75)의 기준선으로부터의 75% 이상의 감소를 갖는 대상체의 비율" 및 "제16주에서 그의 IGA가 기준선으로부터의 적어도 2-포인트 감소를 갖는 0 또는 1인 대상체의 비율"에서, 모든 KHK4083 투여

그룹은 위약 그룹에 비해 통계적으로 유의한 차이로 더 높은 효능을 나타내었다 (표 4-7). 추가로, "제16주에서 소양증 NRS 점수의 기준선으로부터의 적어도 4-포인트 감소를 갖는 대상체의 비율"에서, KHK4083 600 mg Q4W 그룹, KHK4083 300 mg Q2W 그룹 및 KHK4083 600 mg Q2W 그룹은 위약 그룹에 비해 통계적으로 유의한 차이로 더 높은 효능을 나타내었다.

[0233] 제16주에서 2차 종점에 대해 달성된 비율 (%):

[0234] [표 3]

EASI-50의 달성	EASI-75의 달성	EASI-90의 달성	>=2 포인트의 기준선으로부터의 감소를 갖는 0 또는 1의 IGA 점수의 달성	소양증 NRS 점수의 >=4 감소의 달성	위약 /				
					150mg Q4W	600mg Q4W	300mg Q2W	600mg Q2W	600mg Q2W
57.7	44.2	19.2	19.2	36.5	59.6	40.4	53.8	38.9	10.5
69.2	53.8	36.5	30.8	55.8	64.8	38.9	36.5	18.5	3.5
64.8	38.9	18.5	18.5	44.4	29.8	10.5	3.5	1.8	1.8
29.8	10.5	3.5	1.8	19.3					

[0235]

[0236] 제16주에서 EASI 점수 (EASI-50)의 기준선으로부터 50% 이상의 감소를 갖는 대상체의 비율:

[0237]

[표 4]

연수 : EASI-50

n (%)	KHK4083 150mg Q4W N=52		KHK4083 600mg Q4W N=52		KHK4083 3000mg Q2W N=52		KHK4083 600mg Q2W N=54		위약 N=57
	중위	95% CI	중위	95% CI	중위	95% CI	중위	95% CI	
정확한 95% CI (%)	30 (57.7)	(43.20, 71.27)	31 (59.6)	(45.10, 72.99)	36 (69.2)	(54.90, 81.28)	35 (64.8)	(50.62, 77.32)	17 (29.8)
위약 대비 차이 (%)	27.87		29.79		39.41		34.99		
위약 대비 차이의 정확한 95% CI (%)	(8.97, 45.13)		(10.94, 46.94)		(20.96, 55.77)		(16.35, 51.69)		
위약 대비 차이의 P 값	0.003		0.002		< 0.001		< 0.001		

CI=신뢰 구간, EASI=습진 면적 및 중증도 인덱스, NRI=비-반응자 비율
 주: EASI-50, EASI-75 및 EASI-90은 각각 EASI 점수의 기준선으로부터의 >=50%, >=75%, 또는 >=90% 감소의 달함으로써 정의된다.
 주: P-값은 탐구 목적으로서 조정 없이 피쳐 정확성 검정에 의해 계산된다.

프로그램 위치: /projects/khko237307/stacks/primary/prog/cables/c_sum_ac_easi_xx.sas
 최종 분석
 기밀

출력일: 02JUL2021 12:49 GMT

[0238]

[0239]

제16주에서 EASI 점수 (EASI-75)의 기준선으로부터 75% 이상의 감소를 갖는 대상체의 비율:

[표 5]

변수: EASI-75

종류	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 N=57
n (%)	23 (44.2)	21 (40.4)	28 (53.8)	21 (38.9)	6 (10.5)
정확한 95% CI (%)	(30.47, 58.67)	(27.01, 54.90)	(39.47, 67.77)	(25.92, 53.12)	(3.96, 21.52)
위약 대비 차이 (%)	33.70	29.86	43.32	28.36	
위약 대비 차이의 정확한 95% CI (%)	(15.09, 50.51)	(11.10, 46.94)	(25.34, 59.21)	(10.02, 45.71)	
위약 대비 차이의 P 값	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	

CI=신뢰 구간 EASI=속진 면적 및 증후도 인덱스, NRI=비-만용자 کاهش.
 주: EASI-50, EASI-75 및 EASI-90은 각각 EASI 점수의 기준선으로부터의 >=50%, >=75%, 또는 >=90% 감소의 달성으로서 정의된다.
 주: P-값은 탈구 목적으로 조정 없이 피셔 정확성 검정에 의해 계산된다.
 프로그램 위치: /projects/khkc0237307/submit/primary/prog/tables/t_sum_ac_easi_xx.sas
 기밀
 최종 분석
 출력일: 022012021 12:49 GMT

[0240]

[0241]

[0242]

제16주에서 EASI 점수 (EASI-90)의 기준선으로부터 90% 이상의 감소를 갖는 대상체의 비율:

[0243]

[표 6]

별첨: EASI-90

	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 N=57
총계 n (%)	10 (19.2)	6 (11.5)	19 (36.5)	10 (18.5)	2 (3.5)
경화환 95% CI (%)	(9.63, 32.53)	(4.35, 23.44)	(23.62, 51.04)	(9.25, 31.43)	(0.43, 12.11)
위약 대비 차이 (%)	15.72	8.03	33.03	15.01	
위약 대비 차이의 경화환 95% CI (%)	(-3.24, 33.81)	(-10.97, 26.39)	(14.45, 49.81)	(-4.05, 33.01)	
위약 대비 차이의 P 값	0.012	0.148	< 0.001	0.013	

CI=신뢰 구간, EASI=승진 면적 및 중증도 인덱스, NRI=비-반응자 귀속.
 주: EASI-50, EASI-75 및 EASI-90은 각각 EASI 점수의 기준으로로부터의 >=50%, >=75%, 또는 >=90% 감소의 달성으로서 정의된다.
 주: P-값은 탐구 목적으로서 조정 없이 피셔 정확성 검정에 의해 계산된다.
 프로그램 위치: /projects/khkc0237307/stats/primary/prog/tables/t_sum_nc_easi_xx.sas
 기밀

최종 분석
출력일: 02JUL2021 12:49 GMT

[0244]

[0245]

제 16주에서 그의 IGA가 기준으로로부터 적어도 2-포인트 감소를 갖는 0 또는 1인 대상체의 비율:

[0246]

[표 7]

표 7: >=2 포인트의 기준으로부터의 감소를 갖는 0 또는 1의 IGA 점수의 달성

통계	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 N=57
n (%)	10 (19.2)	8 (15.4)	16 (30.8)	10 (18.5)	1 (1.8)
정확한 95% CI (%)	(9.63, 32.53)	(6.88, 28.08)	(18.72, 45.10)	(9.25, 31.43)	(0.04, 9.39)
위약 대비 차이 (%)	17.48	13.63	29.01	16.76	
위약 대비 차이의 정확히 95% CI (%)	(-1.51, 35.46)	(-5.39, 31.78)	(10.46, 46.21)	(-2.29, 34.63)	
위약 대비 차이의 P 값	0.002	0.013	< 0.001	0.003	

CI=신뢰 구간, IGA=조사자의 주관적 평가, NRA=비-반응자 귀속.
 주: IGA의 달성은 >=2의 기준으로부터의 IGA 점수를 갖는 (0, 1)에서의 IGA 점수이다.
 주: P-값은 범주 목적으로서 조정 없이 피셔 정확성 검정에 의해 계산된다.
 프로그램 위치 : /projects/khko237307/stats/primary/prog/cablies/t_sum_ac_easi_xx.sas

최종 분석 기법

출력일 : 02JUL2021 12:49 GMT

[0247]

[0248]

단의

[0249]

이 시험에서, 4가지 유형의 투여량, 즉, 150 mg Q4W, 600 mg Q4W, 300 mg Q2W 및 600 mg Q2W로 투여된 KHK4083의 효능 및 안전성을 위약의 그것들과 비교하였다. 1차 종점에 대해, 위약 그룹에 비해 효능은 모든 KHK4083 투여 그룹에서 통계적으로 유의한 차이로 확인되었다. 또한 주요 2차 종점에 대해, 유사한 경향이 관찰되었다. 이는 적어도 16주 동안 2주 내지 4주에 1회 150 mg 내지 600 mg의 KHK4083의 투여가 국소 작용제를 사용하여 불량하게 제어가능한 중등도 내지 중증 아토피 피부염을 갖는 환자 또는 국소 요법이 의학적으로 권고되지 않는 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자에서 우수한 개선 효과를 나타냄을 제시한다. 더욱이, KHK4083이 도입 기간으로서 16주 동안 투여 후에 계속적으로 투여된 경우, KHK4083의 개선 효과는 추가로 증진되며, 개선 효과는 심지어 투여의 후속 완결 후에도 긴 기간 동안 지속됨이 밝혀졌다.

[0250]

제16주 후의 투여 그룹에서의 효능

[0251]

제36주까지 투여 그룹의 EASI-75에 대해 달성된 비율 (%)의 시간에 따른 변화는 도 2에 제시된다. 위약 그룹에서, 실제 약물은 600 mg Q2W 그룹에서와 같이 제18주 이후에 투여되었다. EASI-75에 대해 달성된 가장 높은 비율은 150 mg Q4W 그룹에서 제22주에서 51.9%, 600 mg Q4W 그룹에서 제36주에서 57.7%, 300 mg Q2W 그룹에서 제24주에서 65.4% 및 600 mg Q2W 그룹에서 제32주에서 64.8%였다.

[0252] 제16주, 제24주 및 제36주에서 투여 그룹의 EASI-50, EASI-75, EASI-90 및 IGA0/1에 대해 달성된 비율 (%)은 하기 표 8에 제시된다. 모든 KHK4083 투여 그룹에서, 제16주에서 각각의 종점에 대해 달성된 비율은 위약 그룹의 그것들보다 더 높았다. 더욱이, 모든 KHK4083 투여 그룹에서, 제24주 및 제36주에서 EASI-75, EASI-90 및 IGA0/1에 대해 달성된 비율은 제16주에서의 그것들보다 더 높았다.

[0253] W16, W24 및 W36에서 EASI 및 IGA에 대한 달성의 비율:

[표 8]

평가 항목	주	150 mg Q4W (N=54)	600 mg Q4W (N=54)	300 mg Q2W (N=55)	600 mg Q2W (N=54)	위약 (N=57)
EASI-50 (%)	W16	57.7	59.6	69.2	64.8	29.8
	W24	61.5	65.4	75.0	74.1	
	W36	59.6	65.4	69.2	66.7	
EASI-75 (%)	W16	44.2	40.4	53.8	38.9	10.5
	W24	48.1	53.8	65.4	53.7	
	W36	51.9	57.7	63.5	57.4	
EASI-90 (%)	W16	19.2	11.5	36.5	18.5	3.5
	W24	26.9	26.9	50.0	29.6	
	W36	34.6	36.5	53.8	38.9	
IGA 0/1 (%)	W16	19.2	15.4	30.8	18.5	1.8
	W24	26.9	19.2	38.5	22.2	
	W36	34.6	26.9	51.9	35.2	

[0255] 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화는 도 3에 제시된다. 위약 그룹에서, 실제 약물은 600 mg Q2W 그룹에서와 같이 제18주 이후에 투여되었다. 도 3에 제시된 바와 같이, 모든 KHK4083 투여 그룹에서, EASI 점수는 기준선으로부터 개선되었다. 놀랍게도, 개선 효과는 제34주에서의 최종 투여 후 제56주까지 적어도 20주 동안 지속되었다.

[0257] 투여 그룹의 혈액 OX40-양성 세포 카운트의 기준선으로부터의 백분율 변화는 도 4에 제시된다. 이 도면으로부터, 혈액 OX40-양성 세포 카운트는 모든 KHK4083 투여 그룹에서 KHK4083의 투여 후에 감소하였음이 밝혀졌다. 감소는 제34주에서의 최종 투여 후 적어도 제52주까지 지속되었다. 혈액 OX40-양성 세포 카운트의 지속된 감소는 KHK4083의 지속된 효능에 기여하는 것으로 믿어진다.

[0258] 시험 참가 시간 및 투여 시작 시간은 환자에 따라 상이하며, 따라서, 시험의 진행은 각각의 환자에 대해 다르다. 상기 기재된 "제16주 후의 투여 그룹에서의 효능"은 2020년 10월 26일에 얻어졌으며, 이는 <A>로 나타내어진다. 모든 환자는 <A>의 시점에서 제36주에 도달하였으며, 데이터는 모두 얻어졌지만 (도 2 및 표 8), 그 후의 주에서의 데이터에서, 데이터 분석의 시점에서 주에 도달한 환자의 데이터 및 주에 도달하지 않은 환자의 주 및 데이터는 혼합되었다. 데이터 분석의 시점에서 주에 도달한 및 효능 분석을 위한 대상체로서 적합한 환자의 수는 하기 표 18-19에서 각각의 스케줄화된 방문에서 EASI 점수의 설명적 요약에 제1주에서 제56주까지 각각의 주에서 제시된다.

[0259] 도 3에서의 EASI 점수의 백분율 변화 및 도 4에서의 혈액 OX40-양성 세포 카운트의 백분율 변화를 단지 제40주 이후에 데이터를 갖는 환자의 수치 값의 분석에 의해 결정하였다. 위약 그룹에서, 실제 약물은 제18주 이후에 600 mg Q2W 그룹에서와 동일한 방식으로 투여되었으며, 즉, 위약 그룹에서, KHK4083은 제18주 이후에 2주에 1회 600 mg의 용량으로 투여되었다.

[0260] 표 9-17에서 EASI-75를 달성한 환자의 비율에서, 제40주 이후에 주에 도달하지 않은 또는 아직 데이터를 얻지 않은 환자는 EASI-75를 달성하지 않은 환자로서 카운팅된다.

[0261] 제16주 후의 투여 그룹에서의 효능 (2021년 2월 1일 현재, 제56주까지의 최종 분석 결과)

- [0262] 모든 환자가 시험을 완결하거나 종결한 후, 상기 <A>와 동일한 분석을 수행하였다.
- [0263] 제56주까지 투여 그룹의 EASI-75에 대해 달성된 비율 (%)의 시간에 따른 변화는 도 5에 제시된다. 위약 그룹에서, KHK4083은 제18주 이후에 2주에 1회 600 mg의 용량으로 투여되었다. EASI-75에 대해 달성된 가장 높은 비율은 150 mg Q4W 그룹에서 제22주 및 제36주에서 51.9%, 600 mg Q4W 그룹에서 제36주, 제48주, 및 제52주에서 57.7%, 300 mg Q2W 그룹에서 제24주 및 제26주에서 65.4% 및 600 mg Q2W 그룹에서 제32주에서 64.8%였다.
- [0264] 제16주, 제24주 및 제36주에서 투여 그룹의 EASI-50, EASI-75, EASI-90 및 IGA0/1에 대해 달성된 비율 (%)은 <A>에 대한 표 8의 그것들과 상이하지 않았다. 투여 그룹의 EASI-50에 대해 달성된 비율 (%), EASI-75에 대해 달성된 비율 (%), EASI-90에 대해 달성된 비율 (%) 및 IGA0/1에 대해 달성된 비율 (%)의 수치 데이터는 각각 표 21-28에 제시된다. 모든 KHK4083 투여 그룹에서, 제16주에서 각각의 종점에 대해 달성된 비율은 위약 그룹의 그것들보다 더 높았다. 더욱이, 모든 KHK4083 투여 그룹에서, 제24주 및 제36주에서 EASI-75, EASI-90 및 IGA0/1에 대해 달성된 비율은 제16주에서의 그것들보다 더 높았다.
- [0265] 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화는 도 6에 제시된다. 도 6의 수치 데이터는 표 29-37에 제시된다. 도 6에서 오차 막대는 SD를 나타낸다. 위약 그룹에서, KHK4083은 제18주 이후에 2주에 1회 600 mg의 용량으로 투여되었다. 도 6 및 표 29-37에 제시된 바와 같이, EASI 점수는 모든 KHK4083 투여 그룹에서 기준선으로부터 개선되었다. 놀랍게도, 개선 효과는 제32주 또는 제34주에서의 최종 투여 후 제56주까지 적어도 22주 이상 동안 지속되었다. 표 40-47은 "금지된 수반 의약과 무관하게 각각의 스케줄화된 방문에서 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (전체 분석 세트)"를 제시한다. 이 분석에서, 금지된 수반 의약의 시작 후에 얻어진 EASI 데이터가 또한 포함되었다. 한편, 표 29-37은 "각각의 스케줄화된 방문에서 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (전체 분석 세트)"를 제시한다. 이 분석에서, 금지된 수반 의약 및 요법의 시작 후에 얻어진 EASI 데이터는 손실 데이터로서 간주되었다. 이들 결과 사이에 현저한 차이는 없었다.
- [0266] 제36주에서 EASI-75를 달성한 환자가 그 후 KHK4083의 투여 없이 재발할 (EASI-75의 손실) 때까지 걸린 시간 (주)을 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법에 의해 분석하였다. 결과는 도 7에 그래프로, 및 표 38에 수치 데이터에 의해 제시된다. 도 7의 하부 측 상의 수치 값은 주에서 평가되는 환자의 수를 지시한다. 도 7 및 표 38은 많은 대상체가 600 mg Q4W 그룹, 300 mg Q2W 그룹 및 600 mg Q2W 그룹에서 제32주 또는 제34주에서 실제 약물의 최종 투여 후 제56주까지 긴 기간에 걸쳐 EASI-75를 유지하였음을 제시하였다.
- [0267] 투여 그룹의 혈액에서의 총 OX40-양성 헬퍼 T-세포 카운트의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)는 도 8에 제시된다. 또한, 투여 그룹의 혈액에서의 OX40-양성 헬퍼 T-세포 중에서 KHK4083이 결합되지 않은 세포 (비점유된 OX40-양성 세포)의 카운트의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)는 도 9에 제시된다. 오차 막대는 SD를 나타낸다. 도 8 및 도 9에 제시된 결과는 혈액 OX40-양성 헬퍼 T-세포 카운트가 모든 KHK4083 투여 그룹에서 KHK4083의 투여 후에 감소하였고, KHK4083이 나머지 OX40-양성 헬퍼 T-세포 상의 OX40에 결합됨을 입증하였다. 더욱이, 이 효과는 제32주 또는 제34주에서의 최종 투여 후 적어도 제52주까지 지속되었다. 긴 기간에 걸친 KHK4083에 의한 혈액 OX40-양성 헬퍼 T-세포의 감소, 및 나머지 OX40-양성 세포 상의 OX40에의 지속된 결합에 의한 KHK4083에 의한 지속된 효과는 투여의 완결 후의 지속된 효능에 기여하는 것으로 믿어진다.
- [0268] 상부 진피에서의 OX40-양성 세포 카운트를 면역조직화학 염색에 의해 분석하였다. 투여 그룹의 OX40-양성 세포 카운트의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)는 도 10에 제시된다. 오차 막대는 SD를 나타낸다. 이 도면으로부터, 상부 진피에서의 OX40-양성 세포 카운트는 모든 KHK4083 투여 그룹에서 KHK4083의 투여 후에 감소하였음이 밝혀졌다. 세포 카운트의 감소는 제32주 또는 제34주에서의 최종 투여 후 적어도 제52주까지 지속되었다. 상기 기재된 바와 같은 혈액 OX40-양성 헬퍼 T-세포를 억제하는 것의 결과로서, 피부 조직에서의 OX40-양성 세포 카운트는 또한 감소하였고, 국소 피부에서의 염증 반응은 개선되는 것으로 믿어지며, 이는 또한 KHK4083의 지속된 효능에 기여하는 것으로 믿어진다.
- [0269] 투여 그룹의 혈액에서의 TARC 값의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)는 도 11에 제시된다. 오차 막대는 SD를 나타낸다. 이 도면으로부터, 혈액에서의 TARC 값은 위약 그룹에 비해 기준선으로부터 감소하며, 감소는 모든 KHK4083 투여 그룹에서 제56주까지 유지됨이 밝혀졌다. TARC는 주로 Th2로 지칭되는 헬퍼 T 세포에서 발견되고, 주로 아토피 피부염 및 천식과 같은 질환에 관여하는 CCR4에 대한 리간드이며, Th2가 염증 부위로 이동하는 것을 허용하는 케모카인의 유형이다. TARC는 아토피 피부염에 대한 민감성 질환 마커인 것으로 공지되어 있으며, KHK4083은 또한 아토피 피부염의 병리학적 분자 메커니즘의 관점으로부터 그의 효능을 계속적으로 나타낸다고 믿어진다.

[0270] 제1주, 제2주, 및 제4주에서의 각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약:

[표 9]

각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약
(전체 분석 세트)

항목	방문	총계	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약/ KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	제1주	n	50	51	50	54	54
		평균	-2.5	-9.5	-8.5	-7.0	-2.9
		SD	22.3	20.6	34.5	28.8	29.4
		Min 중위값 Max					
제2주	n	46	50	48	53	50	
	평균	-6.7	-14.3	-18.4	-15.6	-2.6	
	SD	29.7	25.8	38.1	34.0	38.9	
	Min 중위값 Max						
제4주	n	46	49	46	51	44	
	평균	-19.6	-19.4	-26.4	-23.4	-8.5	
	SD	39.8	28.3	46.2	33.8	26.8	
	Min 중위값 Max						

EASI=습진 면적 및 중증도 인덱스, Max=최대값, Min=최소값, SD=표준 편차.
주: 위약 그룹에서의 대상체는 치료 A 기간 후에 KHK4083 600mg Q2W로 전환되었다.

[0272] 제6주, 제8주, 및 제10주에서의 각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약:

[0273]

[0274]

[표 10]

각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약
(전체 분석 세트)

항목	방문	통계	위약/ KHK4083 600mg				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	제6주	n	42	48	42	51	41
		평균	-28.8	-32.5	-43.4	-35.8	-11.1
		SD	37.6	34.6	42.0	35.1	35.6
		Min 중위값 Max					
제8주	n	42	45	42	50	40	
	평균	-40.3	-45.5	-52.2	-42.1	-19.2	
	SD	43.6	29.7	34.9	35.6	42.7	
	Min 중위값 Max						
제10주	n	43	44	43	48	39	
	평균	-51.5	-51.9	-60.4	-48.2	-21.1	
	SD	35.4	33.8	33.0	34.5	38.4	
	Min 중위값 Max						

EASI=습진 면적 및 중증도 인덱스, Max=최대값, Min=최소값, SD=표준 편차.
주: 위약 그룹에서의 대상제는 치료 A 기간 후에 KHK4083 600mg Q2W로 전환되었다.

[0275]

[0276]

제12주, 제14주, 및 제15주에서의 각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약:

각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약
(전체 분석 세트)

항목	방문	통계	위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 패분율 변화	제12주	n	43	45	42	48	36
		평균	-56.7	-58.4	-68.3	-50.9	-29.5
		SD	33.8	26.5	28.1	31.9	39.7
		Min 중위값 Max					
제14주	n	42	42	42	48	34	
	평균	-62.5	-62.1	-71.1	-61.5	-32.1	
	SD	29.2	26.9	28.9	25.9	38.1	
	Min 중위값 Max						
제15주	n	40	43	41	48	37	
	평균	-67.1	-62.2	-74.1	-62.2	-35.3	
	SD	29.4	28.5	24.9	27.3	41.4	
	Min 중위값 Max						

EASI=습진 면적 및 중증도 인덱스, Max=최대값, Min=최소값, SD=표준 편차.
주: 위약 그룹에서의 대칭성은 치료 A 기간 후에 KHK4083 600mg Q2W로 전환되었다.

[표 11]

[0277]

제16주, 제18주, 및 제20주에서의 각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약:

[0278]

[0279]

[0280] [표 12]

각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약
(전체 분석 세트)

항목	방문	통계	KHK4083 150mg		KHK4083 600mg		KHK4083 300mg		KHK4083 600mg		위약/ Q2W N=57
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=54			
기준선으로부터의 백분율 변화	제16주	n	41	44	43	47	36				
		평균	-67.0	-63.2	-77.2	-63.6	-37.4				
		SD	32.1	29.7	22.9	30.9	42.4				
		Min 중위값 Max									
제18주	n	41	43	40	46	33					
	평균	-67.1	-66.1	-75.5	-63.9	-32.6					
	SD	30.8	27.6	23.3	52.3	46.6					
	Min 중위값 Max										
제20주	n	41	41	39	45	30					
	평균	-69.7	-70.6	-79.0	-74.4	-37.9					
	SD	31.1	26.8	21.0	27.0	50.8					
	Min 중위값 Max										

EASI=습진 면적 및 중증도 인덱스, Max=최대값, Min=최소값, SD=표준 편차.
주: 위약 그룹에서의 이상치는 치료 A 기간 후에 KHK4083 600mg Q2W로 전환되었다.

[0281]

[0282] 제22주, 제24주, 및 제26주에서의 각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약:

각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약
(전체 분석 세트)

항목	방문	통계	KHK4083 150mg Q4W N=52				KHK4083 600mg Q4W N=52				KHK4083 300mg Q2W N=52				KHK4083 600mg Q2W N=54				위약/ KHK4083 600mg Q2W N=57		
			평균	SD	Min	Max	평균	SD	Min	Max	평균	SD	Min	Max	평균	SD	Min	Max	평균	SD	
기준선으로부터의 백분율 변화	제22주	n	39			40			41			44			31						
		평균	-74.3			-75.6			-80.8			-79.4			-49.3						
		SD	29.7			26.1			22.4			23.7			44.4						
		Max																			
	제24주	n	40			40			41			42			30						
		평균	-71.7			-75.5			-85.3			-80.4			-49.7						
		SD	32.0			25.9			22.0			22.5			46.1						
		Max																			
	제26주	n	38			38			39			43			26						
		평균	-75.3			-78.2			-86.3			-81.0			-70.1						
		SD	27.8			23.3			20.8			25.0			29.5						
		Max																			

EASI=습진 면적 및 중증도 인덱스, Max=최대값, Min=최소값, SD=표준 편차.
주: 위약 그룹에서의 대상체는 치료 A 기간 후에 KHK4083 600mg Q2W로 전환되었다.

[13]

[0283]

제28주, 제30주, 및 제32주에서의 각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약:

[0284]

[0285]

각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약
(전체 분석 세트)

항목	방문	통계	위약 /				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	제28주	n	36	38	38	40	26
		평균	-78.7	-77.5	-84.8	-83.9	-70.6
		SD	26.1	22.1	26.3	19.6	27.5
		Min 중위값 Max					
	제30주	n	34	37	38	40	25
		평균	-80.8	-81.1	-87.3	-86.5	-74.5
		SD	22.5	19.0	21.1	17.0	25.6
		Min 중위값 Max					
	제32주	n	33	38	37	40	23
		평균	-82.5	-82.7	-90.5	-87.9	-82.4
		SD	23.9	17.6	13.4	14.4	17.4
		Min 중위값 Max					

EASI=흡진 단적 및 증정도 인덱스, Max=최대값, Min=최소값, SD=표준 편차.
주: 위약 그룹에서의 대상체는 치료 A 기간 후에 KHK4083 600mg Q2W로 전환되었다.

[표 14]

[0286]

제34주, 제36주, 및 제40주에서의 각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약:

[0287]

[0288]

각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약
(전체 분석 세트)

항목	방문	통계	위약/ 위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	제34주	n	33	38	35	37	23
		평균	-83.6	-80.5	-91.3	-87.1	-81.8
		SD	23.6	19.4	12.6	20.0	22.3
		Min					
		중위값					
		Max					
	제36주	n	34	37	36	37	25
		평균	-84.5	-83.5	-93.0	-87.2	-82.2
		SD	23.1	20.1	10.0	14.3	23.2
		Min					
		중위값					
		Max					
	제40주	n	26	33	30	30	21
		평균	-88.0	-86.5	-91.7	-88.4	-83.4
		SD	16.4	14.7	14.0	12.4	26.2
		Min					
		중위값					
		Max					

EASI=습진 면적 및 중증도 인덱스. Max=최대값, Min=최소값, SD=표준 편차.
주: 위약 그룹에서의 대장제는 치료 A 기간 후에 KHK4083 600mg Q2W로 전환되었다.

[표 15]

[0289]

제44주, 제48주, 및 제52주에서의 각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약:

[0290]

[0291]

각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약
(전체 분석 세트)

항목	방문	EASI 점수				위약/ Q2W N=57	
		KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54		
기준선으로부터의 백분율 변화	제14주	n	24	32	27	29	17
		평균	-89.1	-80.6	-94.4	-88.1	-88.8
		SD	18.1	39.7	6.1	15.9	23.7
		Min 중위값 Max					
제18주	n	19	28	24	25	14	
	평균	-83.2	-90.6	-94.6	-91.2	-86.7	
	SD	25.8	11.7	6.7	12.3	29.3	
	Min 중위값 Max						
제52주	n	15	29	17	21	14	
	평균	-89.9	-91.3	-93.7	-91.8	-92.2	
	SD	15.4	13.0	9.8	11.5	11.1	
	Min 중위값 Max						

EASI=습진 면적 및 중증도 인덱스, Max=최대값, Min=최소값, SD=표준 편차.
주: 위약 그룹에서의 대상제는 치료 A 기간 후에 KHK4083 600mg Q2W로 전환되었다.

[표 16]

제56주에서의 각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약:

[0292]

[0293]

[0294]

[표 17]

각각의 스케줄화된 방문에서의 EASI 점수의 설명적 요약
(전체 분석 세트)

항목	방문	분계	위약 /				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의	제56주	n	14	24	12	16	11
배분율 변화		평균	-84.3	-87.0	-93.3	-89.4	-91.4
		SD	21.0	22.5	10.7	14.5	12.6
		Min					
		중위값					
		Max					

EASI=습진 면적 및 중증도 인덱스, Max=최대값, Min=최소값, SD=표준 편차.
주: 위약 그룹에서의 대상제는 치료 A 기간 후에 KHK4083 600mg Q2W로 전환되었다.

[0296] 투여 그룹의 환자의 수 및 EASI-75를 달성한 환자의 수:

[0297]

범수 : EASI-75

범수	평가된 대상제의 수				달성된 대상제의 수 및 (%)					
	KHK4083 150mg Q4W	KHK4083 600mg Q4W	KHK4083 300mg Q2W	KHK4083 600mg Q2W	위약 /KHK4083 600mg Q2W	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 /KHK4083 600mg Q2W N=57
제6주	42	48	42	51	41	5 (9.6)	5 (9.6)	12 (23.1)	8 (14.8)	2 (3.5)
제8주	42	45	42	50	40	11 (21.2)	7 (13.5)	10 (19.2)	11 (20.4)	3 (5.3)
제10주	43	44	43	48	39	11 (21.2)	11 (21.2)	17 (32.7)	13 (24.1)	5 (8.8)
제12주	43	45	42	48	36	13 (25.0)	14 (26.9)	24 (46.2)	16 (29.6)	4 (7.0)
제14주	42	42	42	48	34	17 (32.7)	17 (32.7)	25 (48.1)	17 (31.5)	5 (8.8)
제15주	40	43	41	48	37	19 (36.5)	18 (34.6)	25 (48.1)	18 (33.3)	7 (12.3)
제16주	41	44	43	47	36	23 (44.2)	21 (40.4)	28 (53.8)	21 (38.9)	6 (10.5)
제18주	41	43	40	46	33	23 (42.3)	21 (40.4)	23 (44.2)	23 (42.6)	5 (8.8)
제20주	41	41	39	45	30	24 (46.2)	21 (40.4)	26 (50.0)	27 (50.0)	8 (14.0)
제22주	39	40	41	44	31	27 (51.9)	29 (55.8)	30 (57.7)	30 (55.6)	11 (19.3)

[표 18]

투여 그룹의 환자의 수 및 EASI-75를 달성한 환자의 수 :

[0298]

[0299]

[0300]

[0301]

[표 19]

편수 : EASI-75

평균을 찾는 대상제의 수	위약				달성된 대상제의 수 및 (%)				
	KHK4083 150mg Q4W	KHK4083 600mg Q4W	KHK4083 300mg Q2W	KHK4083 600mg Q2W	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 /KHK4083 600mg Q2W N=57
제24주	40	40	41	42	25 (48.1)	28 (53.8)	34 (65.4)	29 (53.7)	11 (19.3)
제26주	38	38	39	43	25 (48.1)	29 (55.8)	34 (65.4)	33 (61.1)	17 (29.8)
제28주	36	38	38	40	26 (50.0)	26 (50.0)	33 (63.5)	32 (59.3)	17 (29.8)
제30주	34	37	38	40	24 (46.2)	26 (50.0)	32 (61.5)	32 (59.3)	18 (31.6)
제32주	33	38	37	40	23 (44.2)	29 (55.8)	31 (59.6)	35 (64.8)	19 (33.3)
제34주	33	38	35	37	23 (44.2)	27 (51.9)	30 (57.7)	31 (57.4)	19 (33.3)
제36주	34	37	36	37	27 (51.9)	30 (57.7)	33 (63.5)	31 (57.4)	20 (35.1)
제40주	26	33	30	30	23 (44.2)	27 (51.9)	27 (51.9)	26 (48.1)	17 (29.8)
제44주	24	32	27	29	21 (40.4)	25 (48.1)	27 (51.9)	24 (44.4)	16 (28.1)
제48주	19	28	24	25	16 (30.8)	26 (50.0)	24 (46.2)	23 (42.6)	13 (22.8)
제52주	15	29	17	21	13 (25.0)	26 (50.0)	16 (30.8)	19 (35.2)	12 (21.1)
제56주	14	24	12	16	10 (19.2)	20 (38.5)	11 (21.2)	13 (24.1)	10 (17.5)

[0302]

[0303]

투여 그룹의 환자의 수 및 EASI-90을 달성한 환자의 수 :

[표 20]

범수 : EASI-90

범수	평가된 갖는 대상제의 수				달성된 대상제의 수 및 (%)					
	KHK4083 150mg Q4W	KHK4083 600mg Q4W	KHK4083 300mg Q2W	KHK4083 600mg Q2W	위약 /KHK4083 600mg Q2W	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 /KHK4083 600mg Q2W N=57
제10주	43	44	43	48	39	7 (13.5)	3 (5.8)	8 (15.4)	5 (9.3)	1 (1.8)
제12주	43	45	42	48	36	9 (17.3)	4 (7.7)	10 (19.2)	5 (9.3)	2 (3.5)
제14주	42	42	42	48	34	6 (11.5)	6 (11.5)	16 (30.8)	8 (14.8)	2 (3.5)
제15주	40	43	41	48	37	11 (21.2)	6 (11.5)	17 (32.7)	8 (14.8)	3 (5.3)
제16주	41	44	43	47	36	10 (19.2)	6 (11.5)	19 (36.5)	10 (18.5)	2 (3.5)
제18주	41	43	40	46	33	9 (17.3)	11 (21.2)	15 (28.8)	13 (24.1)	3 (5.3)
제20주	41	41	39	45	30	14 (26.9)	14 (26.9)	17 (32.7)	14 (25.9)	3 (5.3)
제22주	39	40	41	44	31	16 (30.8)	15 (28.8)	20 (38.5)	17 (31.5)	5 (8.8)

EASI-50에 대한 달성률의 비율 (각각의 주) :

[0304]

[0305]

[0306]

[0307]

[표 21]

번호: EAST-50

방문	평가될 것은 대상제의 수					단정된 대상제의 수 및 (%)				
	KHK4083 150mg Q4W	KHK4083 600mg Q4W	KHK4083 300mg Q2W	KHK4083 600mg Q2W	위약 /KHK4083 600mg Q2W	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 /KHK4083 600mg Q2W N=57
제1주	50	51	50	54	54	1	2	7	3	1
제2주	46	50	48	53	50	(1.9)	(3.8)	(13.5)	(5.6)	(1.8)
제4주	46	49	46	52	44	5	7	11	8	3
제6주	42	48	42	51	41	(9.6)	(13.5)	(21.2)	(14.8)	(5.3)
제8주	42	45	42	50	40	10	9	14	11	2
제10주	43	44	43	48	39	(19.2)	(17.3)	(26.9)	(20.4)	(3.5)
제12주	43	45	42	48	36	12	17	22	20	5
제14주	42	42	42	48	34	(23.1)	(32.7)	(42.3)	(37.0)	(8.8)
제15주	40	43	41	48	37	18	21	29	24	10
제16주	41	44	43	47	36	(34.6)	(40.4)	(55.8)	(44.4)	(17.5)
제18주	41	43	40	46	33	26	29	32	26	10
제20주	41	41	39	45	30	(50.0)	(55.8)	(61.5)	(48.1)	(17.5)
제22주	39	40	41	44	31	28	31	34	27	13
						(53.8)	(59.6)	(65.4)	(50.0)	(22.8)
						31	31	33	34	12
						(59.6)	(59.6)	(63.5)	(63.0)	(21.1)
						30	30	33	31	15
						(57.7)	(57.7)	(63.5)	(57.4)	(26.3)
						30	31	36	35	17
						(57.7)	(59.6)	(69.2)	(64.8)	(29.8)
						32	32	34	36	16
						(61.5)	(61.5)	(65.4)	(66.7)	(28.1)
						33	32	36	39	17
						(63.5)	(61.5)	(69.2)	(72.2)	(29.8)
						32	34	36	41	19
						(61.5)	(65.4)	(69.2)	(75.9)	(33.3)

[0308]

[0309]

EASI-50에 대한 달성의 비율 (각각의 주):

[0310]

[표 22]

원수: EASI-50

분류	평가된 대상제의 수				달성된 대상제의 수 및 (%)					
	KHR4083 150mg Q4W Q4W	KHR4083 600mg Q4W	KHR4083 300mg Q2W	KHR4083 600mg Q2W	위약 /KHR4083 600mg Q2W	KHR4083 150mg Q4W N=52	KHR4083 600mg Q4W N=52	KHR4083 300mg Q2W N=52	KHR4083 600mg Q2W N=54	위약 /KHR4083 600mg Q2W N=57
계24주	40	40	41	42	30	32	34	39	40	19
계28주	38	38	39	43	26	31	31	35	39	21
계29주	36	38	38	40	26	30	33	34	38	21
계30주	34	37	38	40	25	30	35	36	39	21
계32주	33	38	37	40	23	30	35	37	38	21
계34주	33	38	35	37	23	31	36	35	35	20
계36주	34	37	36	37	25	31	34	36	36	23
계40주	26	34	30	30	22	24	34	29	30	20
계44주	24	34	29	30	19	23	31	29	29	18
계48주	22	32	28	26	17	19	32	28	26	16
계52주	18	33	23	24	17	17	33	23	24	17
계56주	19	28	18	20	16	18	25	17	20	16

[0311]

[0312]

EASI-75에 대한 달성의 비율 (각각의 주):

[0313]

[표 23]

번호: EASI-75

항목	평가를 갖는 대상제의 수				달성된 대상제의 수 및 (%)					
	KHK4083 150mg Q4W	KHK4083 600mg Q4W	KHK4083 300mg Q2W	KHK4083 600mg Q2W	위약 /KHK4083 600mg Q2W	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 /KHK4083 600mg Q2W N=57
계1주	50	51	50	54	54	0	0	0	1	0
계2주	46	50	48	53	50	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.9)	(0.0)
계3주	46	49	46	52	44	(0.0)	(1.9)	(5.8)	(5.6)	(0.0)
계4주	42	48	42	51	41	(11.5)	(0.0)	(11.5)	(13.0)	(1.8)
계5주	42	45	42	50	40	(9.6)	(9.6)	(21.1)	(14.8)	(3.5)
계6주	43	44	43	48	39	(21.2)	(13.5)	(19.2)	(20.4)	(5.3)
계7주	43	44	43	48	39	(21.2)	(13.5)	(17)	(13)	(5)
계8주	43	45	42	48	36	(25.0)	(14)	(24)	(16)	(4)
계9주	42	42	42	48	34	(32.7)	(17)	(25)	(17)	(5)
계10주	40	43	41	48	37	(36.5)	(18)	(25)	(18)	(7)
계11주	41	44	43	47	36	(44.2)	(21)	(28)	(21)	(6)
계12주	41	43	40	46	33	(42.3)	(21)	(23)	(23)	(5)
계13주	41	41	39	45	30	(46.2)	(40.4)	(26)	(27)	(8.8)
계14주	39	40	41	44	31	(51.9)	(55.8)	(30)	(30)	(11)
계15주										
계16주										
계17주										
계18주										
계19주										
계20주										
계21주										
계22주										

[0314]

[0315]

EASI-75에 대한 달성의 비율 (각각의 주):

[0316]

[표 24]

표수: EASI-75

평균	평가될 때는 대양계의 수				발성된 대양계의 수 및 (%)					
	KHK4083 150mg Q4W	KHK4083 600mg Q4W	KHK4083 300mg Q2W	KHK4083 600mg Q2W	위양 /KHK4083 600mg Q2W	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위양 /KHK4083 600mg Q2W N=57
계24주	40	40	41	42	30	25 (48.1)	28 (53.8)	34 (65.4)	29 (53.7)	11 (19.3)
계26주	38	38	39	43	26	25 (48.1)	29 (55.8)	34 (65.4)	33 (61.1)	17 (29.8)
계28주	36	38	38	40	26	26 (50.0)	26 (50.0)	33 (63.5)	32 (59.3)	17 (29.8)
계30주	34	37	38	40	25	24 (46.2)	26 (50.0)	32 (61.5)	32 (59.3)	18 (31.6)
계32주	33	38	37	40	23	23 (44.2)	29 (55.8)	31 (59.6)	35 (64.8)	19 (33.3)
계34주	33	38	35	37	23	23 (44.2)	27 (51.9)	30 (57.7)	31 (57.4)	19 (33.3)
계36주	34	37	36	37	25	27 (51.9)	30 (57.7)	33 (63.5)	31 (57.4)	20 (35.1)
계40주	26	34	30	30	22	23 (44.2)	28 (53.8)	27 (51.9)	26 (48.1)	17 (29.8)
계44주	24	34	29	30	19	21 (40.4)	27 (51.9)	29 (55.8)	25 (46.3)	17 (29.8)
계48주	22	32	28	26	17	19 (36.5)	30 (57.7)	28 (53.8)	24 (44.4)	15 (26.3)
계52주	18	33	23	24	17	16 (30.8)	30 (57.7)	22 (42.3)	22 (40.7)	14 (24.6)
계56주	19	28	18	20	16	15 (28.8)	24 (46.2)	16 (30.8)	17 (31.5)	14 (24.6)

[0317]

[0318]

EASI-90에 대한 달성의 비율 (각각의 주):

[0319]

[표 25]

원수: EAS1-90

범분	평가물 갖는 피상제의 수				달성된 피상제의 수 및 (%)					
	KHK4083 150mg Q4W	KHK4083 600mg Q4W	KHK4083 300mg Q2W	KHK4083 600mg Q2W	위약 /KHK4083 600mg Q2W	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 /KHK4083 600mg Q2W N=57
제1주	50	51	50	54	54	0	0	0	0	0
제2주	46	50	48	53	50	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
제4주	46	49	46	52	44	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(3.7)	(0.0)
제6주	42	48	42	51	41	(3.8)	(0.0)	(1.9)	(3.7)	(0.0)
제8주	42	45	42	50	40	2	1	3	2	0
제10주	43	44	43	48	39	(3.8)	(1.9)	(5.8)	(3.7)	(0.0)
제12주	43	45	42	48	36	(7.7)	(5.8)	(13.5)	(7.4)	(0.0)
제14주	42	42	42	48	34	4	3	7	4	0
제15주	40	43	41	48	37	9	4	10	5	2
제16주	41	44	43	47	36	(17.3)	(7.7)	(15.4)	(9.3)	(1.8)
제18주	41	43	40	46	33	9	11	15	13	3
제20주	41	41	39	45	30	(21.2)	(21.2)	(28.8)	(24.1)	(5.3)
제22주	39	40	41	44	31	14	14	17	14	3
						(26.9)	(26.9)	(32.7)	(25.9)	(5.3)
						16	15	20	17	5
						(30.8)	(28.8)	(38.5)	(31.5)	(8.8)

[0320]

[0321]

EAS1-90에 대한 달성의 비합 (각각의 주):

[표 26]

번호: EAS1-90

방문	평가를 갖는 대상제의 수				달성된 대상제의 수 및 (%)					
	KHK4083 150mg Q4W	KHK4083 600mg Q4W	KHK4083 300mg Q2W	KHK4083 600mg Q2W	위약 /KHK4083 600mg Q2W	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 /KHK4083 600mg Q2W N=57
제24주	40	40	41	42	30	14 (26.9)	14 (26.9)	26 (50.0)	16 (29.6)	6 (10.5)
제26주	38	38	39	43	26	14 (26.9)	16 (30.8)	26 (50.0)	20 (37.0)	6 (10.5)
제28주	36	38	38	40	26	15 (28.8)	14 (26.9)	25 (48.1)	17 (31.5)	5 (8.8)
제30주	34	37	38	40	25	14 (26.9)	18 (34.6)	25 (48.1)	24 (44.4)	8 (14.0)
제32주	33	38	37	40	23	16 (30.8)	17 (32.7)	27 (51.9)	25 (46.3)	11 (19.3)
제34주	33	38	35	37	23	19 (36.5)	15 (28.8)	27 (51.9)	24 (44.4)	11 (19.3)
제36주	34	37	36	37	25	18 (34.6)	19 (36.5)	28 (53.8)	21 (38.9)	13 (22.8)
제40주	26	34	30	30	22	15 (28.8)	19 (36.5)	23 (44.2)	18 (33.3)	13 (22.8)
제44주	24	34	29	30	19	14 (26.9)	24 (46.2)	24 (46.2)	20 (37.0)	12 (21.1)
제48주	22	32	28	26	17	14 (26.9)	21 (40.4)	22 (42.3)	18 (33.3)	11 (19.3)
제52주	18	33	23	24	17	12 (23.1)	24 (46.2)	17 (32.7)	19 (35.2)	11 (19.3)
제56주	19	28	18	20	16	13 (25.0)	21 (40.4)	13 (25.0)	15 (27.8)	8 (14.0)

IGA0/1에 대한 달성의 비율 (각각의 주):

[0325]

[표 27]

표 27: IGA 1에 대한 달성의 비율 (각각의 주):

원수: >=2 포인트의 기준으로부터의 감소를 갖는 0 또는 1의 IGA 점수의 달성

방문	평가 받은 대상제의 수					달성된 대상제의 수 및 (%)				
	KHK4083 150mg Q4W	KHK4083 600mg Q4W	KHK4083 300mg Q2W	KHK4083 600mg Q2W	위양 /KHK4083 600mg Q2W	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위양 /KHK4083 600mg Q2W N=57
제1주	50	51	50	54	54	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
제2주	46	50	48	53	50	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
제4주	46	49	46	52	44	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.6)	1 (1.8)
제6주	42	48	42	51	41	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.7)	0 (0.0)
제8주	42	45	42	50	40	5 (9.6)	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.7)	0 (0.0)
제10주	43	44	43	48	39	6 (11.5)	4 (7.7)	6 (11.5)	2 (3.7)	1 (1.8)
제12주	43	45	42	48	36	9 (17.3)	6 (11.5)	12 (23.1)	4 (7.4)	1 (1.8)
제14주	42	42	42	48	34	8 (15.4)	5 (9.6)	11 (21.2)	4 (7.4)	2 (3.5)
제15주	40	43	41	48	37	10 (19.2)	7 (13.5)	9 (17.3)	8 (14.8)	2 (3.5)
제16주	41	44	43	47	36	10 (19.2)	8 (15.4)	16 (30.8)	10 (18.5)	1 (1.8)
제18주	41	43	40	46	33	10 (19.2)	8 (15.4)	16 (30.8)	12 (22.2)	1 (1.8)
제20주	41	41	39	45	30	13 (25.0)	9 (17.3)	15 (28.8)	14 (25.9)	3 (5.3)
제22주	39	40	41	44	31	13 (25.0)	12 (23.1)	18 (34.6)	14 (25.9)	3 (5.3)

[0326]

[0327]

IGA0/1에 대한 달성의 비율 (각각의 주):

[표 28]

표수: >=2 포인트의 기준선으로부터의 감소율 갖는 0 또는 1의 IGA 점수의 달성
 평균을 갖는 대상체의 수

평균	평가될 갖는 대상체의 수				달성된 대상체의 수 및 (%)					
	KHK4083 150mg Q4W	KHK4083 600mg Q4W	KHK4083 300mg Q2W	KHK4083 600mg Q2W	위약 /KHK4083 600mg Q2W	KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약 /KHK4083 600mg Q2W N=57
제24주	40	40	41	42	30	14 (26.9)	10 (19.2)	20 (38.5)	12 (22.2)	3 (5.3)
제26주	38	38	39	43	26	13 (25.0)	14 (26.9)	25 (48.1)	18 (33.3)	4 (7.0)
제28주	36	38	38	40	26	11 (21.2)	12 (23.1)	23 (44.2)	14 (25.9)	3 (5.3)
제30주	34	37	38	40	25	13 (25.0)	12 (23.1)	22 (42.3)	17 (31.5)	4 (7.0)
제32주	33	38	37	40	23	14 (26.9)	13 (25.0)	24 (46.2)	23 (42.6)	5 (8.8)
제34주	33	38	35	37	23	16 (30.8)	11 (21.2)	24 (46.2)	20 (37.0)	7 (12.3)
제36주	34	37	36	38	25	18 (34.6)	14 (26.9)	27 (51.9)	19 (35.2)	8 (14.0)
제40주	26	34	30	30	22	10 (19.2)	17 (32.7)	19 (36.5)	13 (24.1)	7 (12.3)
제44주	24	34	29	30	19	12 (23.1)	16 (30.8)	25 (48.1)	16 (29.6)	11 (19.3)
제48주	22	32	28	26	17	8 (15.4)	21 (40.4)	20 (38.5)	18 (33.3)	9 (15.8)
제52주	18	33	23	24	17	10 (19.2)	19 (36.5)	18 (34.6)	15 (27.8)	10 (17.5)
제56주	19	28	18	20	16	12 (23.1)	18 (34.6)	13 (25.0)	14 (25.9)	9 (15.8)

각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0328]

[0329]

[0330]

[표 29]

항목	방문	통계	XEK4083 150mg Q4W N=52		XEK4083 600mg Q4W N=52		XEK4083 300mg Q2W N=52		XEK4083 600mg Q2W N=54		위안/ XEK4083 600mg Q2W N=57
			계1주	계2주	계1주	계2주	계1주	계2주	계1주	계2주	
기준선으로부터의 백분율 변화	계1주	n	50	51	50	54	54	54	54	57	
		평균	-2.5	-9.5	-8.5	-7.0	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	
		SD	22.3	20.6	34.5	28.8	29.4	29.4	29.4	29.4	
		Min	-55	-69	-72	-89	-63	-63	-63	-63	
계2주	계1주	Max	48	31	100	96	114	114	114	114	
		n	46	50	48	53	50	50	50	50	
		평균	-6.7	-14.3	-18.4	-15.6	-2.6	-2.6	-2.6	-2.6	
		SD	29.7	25.8	38.1	34.0	38.9	38.9	38.9	38.9	
계4주	계1주	Min	-71	-75	-88	-100	-72	-72	-72	-72	
		Max	71	31	128	79	154	154	154	154	
		n	46	49	46	52	44	44	44	44	
		평균	-19.6	-19.4	-26.4	-24.6	-9.5	-9.5	-9.5	-9.5	
계4주	계2주	SD	39.8	28.3	46.2	34.4	26.8	26.8	26.8	26.8	
		Min	-100	-74	-92	-96	-89	-89	-89	-89	
		Max	78	42	167	57	58	58	58	58	
		중위값	-14.9	-14.8	-27.6	-18.3	-6.6	-6.6	-6.6	-6.6	

각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[표 30]

방법	범위	KHK4083 150mg Q4W N=52		KHK4083 600mg Q4W N=52		KHK4083 300mg Q2W N=52		KHK4083 600mg Q2W N=54		위약/ KHK4083 600mg Q2W N=57
		평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD	
제6주	n	42		48		42		51		41
	평균	-28.8		-32.5		-43.4		-35.8		-11.1
	SD	37.6		34.6		42.0		35.1		35.6
제8주	Min	-100		-100		-100		-100		-89
	Max	-26.3		-29.7		-52.9		-32.5		-8.7
	중위값	48		54		94		70		76
제10주	n	42		45		42		50		40
	평균	-40.3		-45.5		-52.2		-42.1		-19.2
	SD	43.6		29.7		34.9		35.6		42.7
제10주	Min	-100		-100		-97		-100		-83
	Max	-45.1		-44.0		-60.0		-43.8		-19.4
	중위값	118		29		37		50		150
제10주	n	43		44		43		48		39
	평균	-51.5		-51.9		-60.4		-48.2		-21.1
	SD	35.4		33.8		33.0		34.5		38.4
제10주	Min	-100		-100		-100		-100		-91
	Max	-58.6		-55.8		-69.8		-50.0		-20.8
	중위값	45		86		25		50		66

[표 30] 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)

[표 31]

항목	범분	통계	위안/ KHK4083 600mg Q2M				
			KHK4083 150mg Q2M N=52	KHK4083 600mg Q2M N=52	KHK4083 300mg Q2M N=52	KHK4083 600mg Q2M N=54	KHK4083 600mg Q2M N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	계12주	n	43	45	42	48	36
		평균	-56.7	-58.4	-68.3	-50.9	-29.5
		SD	31.8	26.5	28.1	31.9	39.7
		Min	-100	-100	-100	-96	-95
		Max	-60.0	-63.6	-76.4	-55.5	-32.4
	계14주	n	24	9	26	12	61
		평균	42	42	42	48	34
		SD	-62.5	-62.1	-71.1	-61.5	-32.1
		Min	29.2	26.9	28.9	25.9	38.1
		Max	-100	-100	-100	-100	-95
계15주	n	7	12	36	0	30	
	평균	-67.2	-69.3	-79.6	-63.0	-29.3	
	SD	7	12	36	0	30	
	Min	40	43	41	48	37	
	Max	-67.1	-62.2	-74.1	-62.2	-35.3	
		평균	29.4	28.5	24.9	27.3	41.4
		SD	-100	-100	-100	-100	-100
		Min	-72.4	-66.7	-81.0	-67.3	-41.2
		Max	2	6	-9	19	81

각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0338]

[0339]

[표 32]

기준선으로부터의 백분율 변화	양분	방법	위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
계16주	n	평균	-67.0	-63.2	-77.2	-63.6	-37.4
		SD	32.1	29.7	22.9	30.9	42.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Max	-76.9	-70.8	-85.7	-72.3	-47.9
계18주	n	평균	41	43	40	46	33
		SD	-67.1	-66.1	-75.5	-63.9	-32.6
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Max	-78.6	-70.0	-85.2	-75.1	-48.0
계20주	n	평균	41	41	39	45	30
		SD	-69.7	-70.6	-79.0	-74.4	-37.9
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Max	-80.6	-78.1	-86.1	-80.9	-59.8

[표 32] 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%) :

[0340]

[0341]

[0342]

[표 33]

항목	방문	통계	KHK4083 150mg		KHK4083 600mg		KHK4083 300mg		KHK4083 600mg		위약/ KHK4083 600mg Q2W N=57
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=54	Q2W N=57			
기준선으로부터의 백분율 변화	계22주	n	39	40	41	44	31				
		평균	-74.3	-75.6	-80.8	-79.4	-49.3				
		SD	29.7	26.1	22.4	23.7	44.4				
		Min	-100	-100	-100	-100	-100				
	계24주	중위값	-88.2	-82.3	-87.5	-85.1	-63.0				
		Max	24	-5	-12	33	95				
		n	40	40	41	42	30				
		평균	-71.7	-75.5	-85.3	-80.4	-49.7				
	계26주	SD	32.0	25.9	22.0	22.5	46.1				
		Min	-100	-100	-100	-100	-100				
		중위값	-81.7	-83.8	-92.0	-85.4	-60.8				
		Max	24	-5	9	15	105				
	계26주	n	38	38	39	43	26				
		평균	-75.3	-78.2	-86.3	-81.0	-70.1				
		SD	27.8	23.3	20.8	25.0	29.5				
		Min	-100	-100	-100	-100	-100				
	계26주	중위값	-82.4	-86.9	-93.8	-89.3	-76.2				
		Max	24	-23	-18	15	20				

[표 34] 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[표 34]

항목	병문	통계	KHK4083 150mg Q4W N=52		KHK4083 600mg Q4W N=52		KHK4083 300mg Q2W N=52		KHK4083 600mg Q2W N=54		위약/ KHK4083 600mg Q2W N=57
			계28주	계30주	계32주	계30주	계32주	계30주	계32주	계30주	계32주
기준선으로부터의 백분율 변화											
평균	36	38	38	40	26	26	26	26	26	26	
SD	-78.7	-77.5	-84.8	-83.9	-70.6	-70.6	-70.6	-70.6	-70.6	-70.6	
Min	26.1	22.1	26.3	19.6	27.5	27.5	27.5	27.5	27.5	27.5	
Max	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	
중위값	-85.6	-85.5	-94.3	-89.0	-82.6	-82.6	-82.6	-82.6	-82.6	-82.6	
n	24	20	32	7	15	15	15	15	15	15	
평균	34	37	38	40	25	25	25	25	25	25	
SD	-80.8	-81.1	-87.3	-86.5	-74.5	-74.5	-74.5	-74.5	-74.5	-74.5	
Min	22.5	19.0	21.1	17.0	25.6	25.6	25.6	25.6	25.6	25.6	
Max	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	
중위값	-89.6	-89.5	-95.2	-91.8	-81.0	-81.0	-81.0	-81.0	-81.0	-81.0	
n	12	31	11	14	6	6	6	6	6	6	
평균	33	38	37	40	23	23	23	23	23	23	
SD	-82.5	-82.7	-90.5	-87.9	-82.4	-82.4	-82.4	-82.4	-82.4	-82.4	
Min	23.9	17.6	13.4	14.4	17.4	17.4	17.4	17.4	17.4	17.4	
Max	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	
중위값	-89.3	-88.6	-96.4	-91.9	-88.0	-88.0	-88.0	-88.0	-88.0	-88.0	
n	10	31	56	36	44	44	44	44	44	44	

[표 34] 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%)

[표 35]

항목	방문	통계	위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	제34주	n	33	38	35	37	23
		평균	-83.6	-80.5	-91.3	-87.1	-81.8
		SD	23.6	19.4	12.6	20.0	22.3
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
	제36주	중위값	-92.9	-87.5	-96.4	-95.7	-88.9
		Max	16	-23	-52	4	-18
		n	34	37	36	37	25
		평균	-84.5	-83.5	-93.0	-87.2	-82.2
	제40주	SD	23.1	20.1	10.0	14.3	23.2
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		중위값	-94.0	-90.0	-96.5	-90.9	-90.4
		Max	7	-24	-62	-39	5
	제40주	n	26	34	30	30	22
		평균	-88.0	-86.9	-91.7	-88.4	-82.3
		SD	16.4	14.6	14.0	12.4	26.0
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
	제40주	중위값	-93.0	-93.2	-96.2	-91.9	-92.8
		Max	-36	-52	-33	-54	0

각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0349]

[0350]

[0351]

[표 36]

항목	방법	통계	KHK4083 150mg		KHK4083 600mg		KHK4083 300mg		KHK4083 600mg		위약/ KHK4083 600mg Q2W N=57
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=54	Q2W N=57			
기준선으로부터의 백분율 변화	제4주	n	24	34	29	30	19				
		평균	-89.1	-81.7	-94.8	-88.5	-86.7				
		SD	18.1	38.8	6.0	15.8	23.3				
		Max	-100	-100	-100	-100	-100				
		중위값	-93.2	-94.9	-96.7	-95.0	-94.4				
		Max	-14	106	-82	-41	0				
	제48주	n	22	32	28	26	17				
		평균	-84.5	-90.8	-94.3	-91.6	-85.0				
		SD	24.4	11.0	7.1	12.1	27.8				
		Min	-100	-100	-100	-100	-100				
		중위값	-92.0	-93.5	-97.8	-96.5	-94.4				
		Max	-11	-56	-78	-57	12				
	제52주	n	18	33	23	24	17				
		평균	-90.4	-92.2	-93.2	-92.4	-90.2				
		SD	14.1	12.4	9.4	10.8	12.8				
		Min	-100	-100	-100	-100	-100				
		중위값	-94.2	-97.4	-96.7	-94.3	-100.0				
		Max	-42	-56	-66	-58	-63				

각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0352]

[0353]

[0354]

[0355]

[표 37]

항목	KHK4083 150mg		KHK4083 600mg		KHK4083 300mg		KHK4083 600mg		위약/ KHK4083 600mg Q2W N=57
	Q4W N=52	Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=54	Q2W N=57		
기준선으로부터의 백분율 변화									
범주	19		28		18		20		16
평균	-87.4	-88.3	-88.3	-90.3	-90.4	-90.4	-90.4	-88.3	
SD	18.7	21.1	21.1	16.6	13.5	13.5	13.5	15.3	
Min	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	
중위값	-94.3	-97.0	-97.0	-98.3	-94.7	-94.7	-94.7	-92.4	
Max	-32	-35	-35	-36	-57	-57	-57	-50	

[0356]

[0357] 제36주에서 EASI-75를 달성한 환자에 대한 KHK4083 투여 없이 재발할 때까지의 시간 (주):

[표 38]

달성 : EAST-75

분계	KHK083 150mg Q4W N=52	KHK083 600mg Q4W N=52	KHK083 300mg Q2W N=52	KHK083 600mg Q2W N=54	위약/ KHK083 600mg Q2W N=57
제36주에서 달성된 대상제, n	27	30	33	31	20
계발, n (%)	8 (29.6)	5 (16.7)	4 (12.1)	2 (6.5)	3 (15.0)
카를만-미이어 측정 (주)	16.14 (7.43, 20.14)	- (8.43, -)	- (4.14, -)	- (8.14, -)	- (4.14, -)
제25 배분위수 (95% CI)	20.14 (16.14, -)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
중위값 (95% CI)	- (20.14, -)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
제75 배분위수 (95% CI)					
항기에서의 계발 확률 (95% CI)					
제36주로부터 4주	3.8 (0.6, 24.3)	0.0 (-, -)	3.4 (0.5, 22.1)	0.0 (-, -)	0.0 (-, -)
제36주로부터 8주	12.6 (4.2, 34.2)	6.9 (1.8, 24.9)	7.0 (1.8, 25.3)	0.0 (-, -)	5.6 (0.8, 33.4)
제36주로부터 12주	17.2 (6.8, 39.7)	10.3 (3.5, 28.7)	7.0 (1.8, 25.3)	4.0 (0.6, 25.2)	12.3 (3.2, 41.2)
제36주로부터 16주	22.4 (9.9, 46.0)	13.8 (5.4, 32.7)	7.0 (1.8, 25.3)	4.0 (0.6, 25.2)	12.3 (3.2, 41.2)
제36주로부터 20주	27.5 (13.3, 51.7)	13.8 (5.4, 32.7)	11.7 (3.9, 32.4)	4.0 (0.6, 25.2)	19.0 (6.5, 48.4)

금지된 수반 의약과 무관한, 각각의 주에서의 투여 그룹의 EAST 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0358]

[0359]

[0360]

[표 39]

항목	방문	통계	KHK4083 150mg		KHK4083 600mg		KHK4083 300mg		KHK4083 600mg		KHK4083 600mg	
			Q4W N=52	Q4W N=52	Q2W N=52	Q2W N=54	Q2W N=57	위약/ Q2W N=57				
기준선으로부터의 백분율 변화	제1주	n	50	51	50	54	54	54				
		평균	-2.5	-9.5	-8.5	-7.0	-2.9					
		SD	22.3	20.6	34.5	28.8	29.4					
		Min	-55	-68	-72	-89	-63					
제2주	중위값	-1.9	-2.2	-1.0	-5.6	-3.6						
	Max	48	31	100	96	114						
	n	47	50	50	53	50						
	평균	-7.4	-14.3	-16.7	-15.6	-2.6						
제3주	SD	29.7	25.8	38.3	34.0	38.9						
	Min	-71	-75	-88	-100	-72						
	중위값	-2.9	-6.0	-8.9	-9.5	-4.1						
	Max	71	31	128	79	154						
제4주	n	46	50	46	52	44						
	평균	-19.6	-19.7	-26.4	-24.6	-8.5						
	SD	39.8	28.1	46.2	34.4	26.8						
	Min	-100	-74	-92	-96	-89						
제5주	중위값	-14.9	-15.2	-27.6	-18.3	-6.6						
	Max	78	42	167	57	58						

금지된 수반 의약과 무관한, 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0361]

[0362]

[0363]

[표 40]

항목	범문	통계	약제				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	위약/ Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	계6주	n	42	49	42	51	42
		평균	-28.8	-32.6	-43.4	-35.8	-12.2
		SD	37.6	34.2	42.0	35.1	35.8
		Min	-100	-100	-100	-100	-89
		Max	-26.3	-34.4	-52.9	-32.5	-9.1
		중위값	48	54	94	70	76
		Max					
	계8주	n	43	46	42	50	41
		평균	-40.6	-43.3	-52.2	-42.1	-20.7
		SD	43.1	33.0	34.9	35.6	43.3
		Min	-100	-100	-97	-100	-83
		중위값	-46.0	-43.9	-60.0	-43.8	-20.0
		Max	118	57	37	50	150
	계10주	n	43	44	43	48	39
		평균	-51.5	-51.9	-60.4	-48.2	-21.1
		SD	35.4	33.8	33.0	34.5	38.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-91
		중위값	-58.6	-55.8	-69.8	-50.0	-20.8
		Max	45	86	25	50	66

금지된 수반 의약과 무관한, 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0364]

[0365]

[0366]

[표 41]

항목	방문	총계	위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	계12주	n	43	45	43	48	37
		평균	-56.7	-58.4	-68.2	-50.9	-31.0
		SD	33.8	26.5	27.7	31.9	40.2
		Min	-100	-100	-100	-96	-95
		중위값	-60.0	-63.6	-75.5	-55.5	-35.3
		Max	24	9	26	12	61
	계14주	n	42	42	42	48	34
평균		-62.5	-62.1	-71.1	-61.5	-32.1	
SD		29.2	26.9	28.9	25.9	38.1	
Min		-100	-100	-100	-100	-95	
		중위값	-67.2	-69.3	-79.6	-63.0	-29.3
		Max	7	12	36	0	30
	계15주	n	40	43	41	48	37
평균		-67.1	-62.2	-74.1	-62.2	-35.3	
SD		29.4	28.5	24.9	27.3	41.4	
Min		-100	-100	-100	-100	-100	
		중위값	-72.4	-66.7	-81.0	-67.3	-41.2
		Max	2	6	-9	19	81

[0368] 금지된 수반 의약과 무관한, 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0369]

[표 42]

항목	양분	총계	위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	계16주	n	41	44	43	47	36
		평균	-67.0	-63.2	-77.2	-63.6	-37.4
		SD	32.1	29.7	22.9	30.9	42.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Max	-76.9	-70.8	-85.7	-72.3	-47.9
		18	6	-20	52	81	
계18주	n	41	44	40	46	33	
		평균	-67.1	-66.6	-75.5	-63.9	-32.6
		SD	30.8	27.5	23.3	52.3	46.6
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Max	-78.6	-74.1	-85.2	-75.1	-48.0
		10	-6	-13	233	81	
계20주	n	41	41	39	45	30	
		평균	-69.7	-70.6	-79.0	-74.4	-37.9
		SD	31.1	26.8	21.0	27.0	50.8
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		Max	-80.6	-78.1	-86.1	-80.9	-59.8
		24	0	-12	11	95	

금지된 수반 의약과 무관한, 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0370]

[0371]

[0372]

[표 43]

항목	방법	통계	위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=94	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	제22주	n	39	40	41	44	31
		평균	-74.3	-75.6	-80.8	-79.4	-49.3
		SD	29.7	26.1	22.4	23.7	44.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		중위값	-88.2	-82.3	-87.5	-85.1	-63.0
	Max	24	-5	-12	33	95	
	제24주	n	40	40	41	43	30
		평균	-71.7	-75.5	-85.3	-79.9	-49.7
		SD	32.0	25.9	22.0	22.4	46.1
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
중위값		-81.7	-83.8	-92.0	-85.0	-60.8	
Max	24	-5	9	15	105		
제26주	n	39	38	39	43	27	
	평균	-74.8	-78.2	-86.3	-81.0	-67.5	
	SD	27.6	23.3	20.8	25.0	31.9	
	Min	-100	-100	-100	-100	-100	
	중위값	-82.4	-86.9	-93.8	-89.3	-76.0	
Max	24	-23	-18	15	20		

[0375] 금지된 수반 의약과 무관한, 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0373]

[0374]

[0375]

[표 44]

항목	방문	통계	위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	제28주	n	36	38	38	40	26
		평균	-78.7	-77.5	-84.8	-83.9	-70.6
		SD	26.1	22.1	26.3	19.6	27.5
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		중위값	-85.6	-85.5	-94.3	-89.0	-82.6
		Max	24	-20	32	-7	15
	제30주	n	34	37	38	40	25
		평균	-80.8	-81.1	-87.3	-86.5	-74.5
		SD	22.5	19.0	21.1	17.0	25.6
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		중위값	-88.6	-89.5	-95.2	-91.8	-81.0
		Max	-12	-31	11	-14	-6
	제32주	n	33	38	37	40	23
		평균	-82.5	-82.7	-90.5	-87.9	-82.4
		SD	23.9	17.6	13.4	14.4	17.4
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		중위값	-89.3	-88.6	-96.4	-91.9	-88.0
		Max	10	-31	-56	-36	-44

금지된 수반 의약과 무관한, 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0376]

[0377]

[0378]

[표 45]

항목	방문	총계	위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	제34주	n	33	38	35	37	23
		평균	-83.6	-80.5	-91.3	-87.1	-81.8
		SD	23.6	19.4	12.6	20.0	22.3
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		중위값	-92.9	-87.5	-96.4	-95.7	-88.9
		Max	16	-23	-52	4	-18
	제36주	n	34	37	36	37	25
평균		-84.5	-83.5	-93.0	-87.2	-82.2	
SD		23.1	20.1	10.0	14.3	23.2	
Min		-100	-100	-100	-100	-100	
		중위값	-94.0	-90.0	-96.5	-90.9	-90.4
		Max	7	-24	-62	-39	5
	제40주	n	29	35	33	34	24
평균		-86.6	-86.8	-91.1	-89.5	-82.8	
SD		17.6	14.5	13.7	12.1	25.1	
Min		-100	-100	-100	-100	-100	
		중위값	-92.9	-92.6	-95.7	-92.9	-92.8
		Max	-36	-52	-33	-54	0

[0380] 금지된 수반 의약과 무관한, 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0381]

[표 46]

항목	방문	블록	위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	제14주	n	30	35	36	36	23
		평균	-86.0	-81.7	-93.8	-89.9	-86.3
		SD	22.6	38.2	7.2	14.8	21.9
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		중위값	-93.2	-94.6	-96.3	-95.6	-94.4
		Max	-12	106	-76	-41	0
	제18주	n	30	36	35	37	23
평균		-81.0	-84.4	-93.7	-91.6	-87.0	
SD		28.3	28.6	7.8	12.5	24.1	
Min		-100	-100	-100	-100	-100	
		중위값	-92.0	-92.3	-97.7	-96.6	-94.4
		Max	-11	66	-78	-53	12
	제52주	n	29	37	32	36	24
평균		-78.0	-87.3	-93.3	-93.2	-86.0	
SD		30.2	22.9	9.0	9.7	22.7	
Min		-100	-100	-100	-100	-100	
		중위값	-94.1	-96.0	-97.2	-95.2	-90.9
		Max	6	14	-66	-58	6

[0384] 금지된 수반 의약과 무관한, 각각의 주에서의 투여 그룹의 EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화 (%):

[0382]

[0383]

[0384]

[0385] [표 47]

항목	방법	총계	위약/				
			KHK4083 150mg Q4W N=52	KHK4083 600mg Q4W N=52	KHK4083 300mg Q2W N=52	KHK4083 600mg Q2W N=54	KHK4083 600mg Q2W N=57
기준선으로부터의 백분율 변화	제56주	n	30	36	31	35	24
		평균	-77.1	-83.4	-88.6	-91.2	-81.8
		SD	27.2	22.7	17.2	12.3	26.7
		Min	-100	-100	-100	-100	-100
		중위값	-91.2	-94.2	-95.8	-95.5	-91.0
		Max	-12	-24	-36	-57	12

[0386]

[0387] 본 출원은 2020년 10월 9일에 출원된 미국 가출원 63/089,809, 2020년 11월 20일에 출원된 63/116,365, 및 2021년 8월 16일에 출원된 63/233,592를 우선권 주장하며, 이들의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0388] **서열 목록 자유 텍스트**

[0389] 서열식별번호 1: KHK4083의 VH의 아미노산 서열

[0390] 서열식별번호 2: KHK4083의 VL의 아미노산 서열

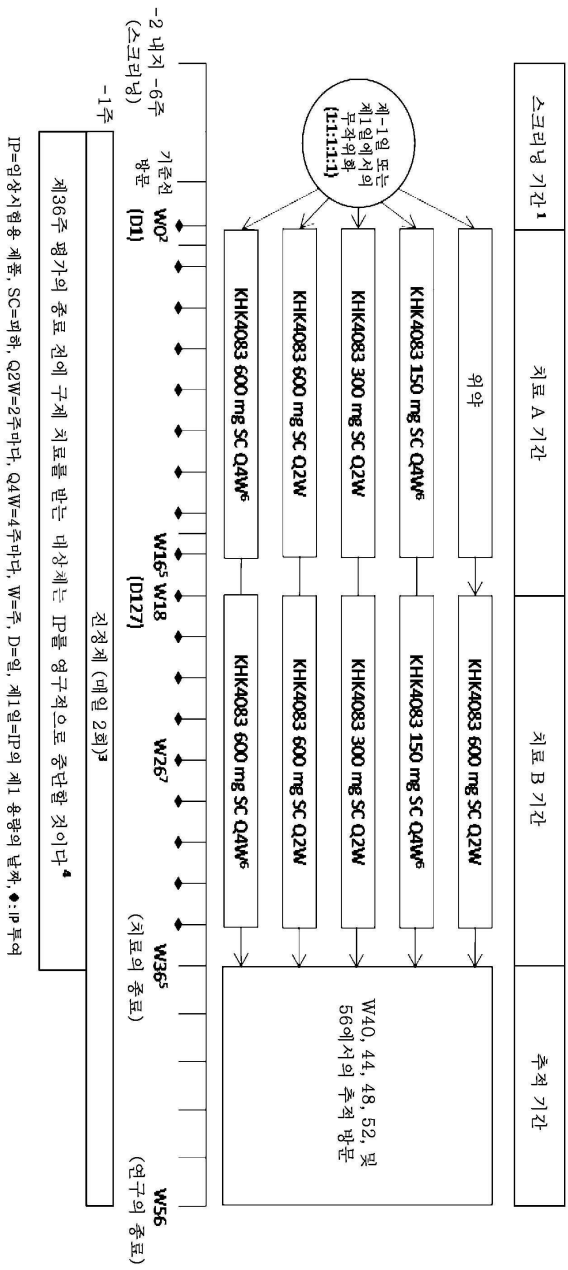
[0391] 서열식별번호 3: KHK4083의 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열

[0392] 서열식별번호 4: KHK4083의 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열

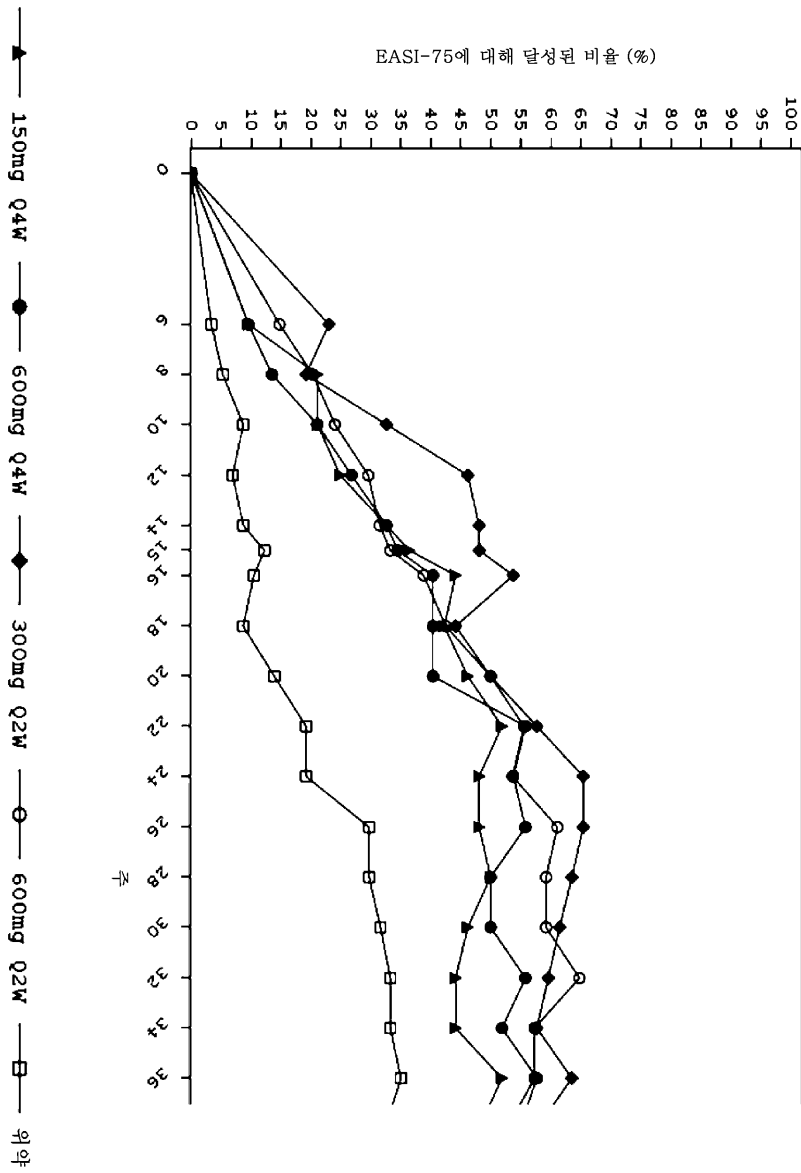
[0393] 서열식별번호 5: KHK4083의 중쇄의 전장 아미노산 서열

[0394] 서열식별번호 6: KHK4083의 경쇄의 전장 아미노산 서열

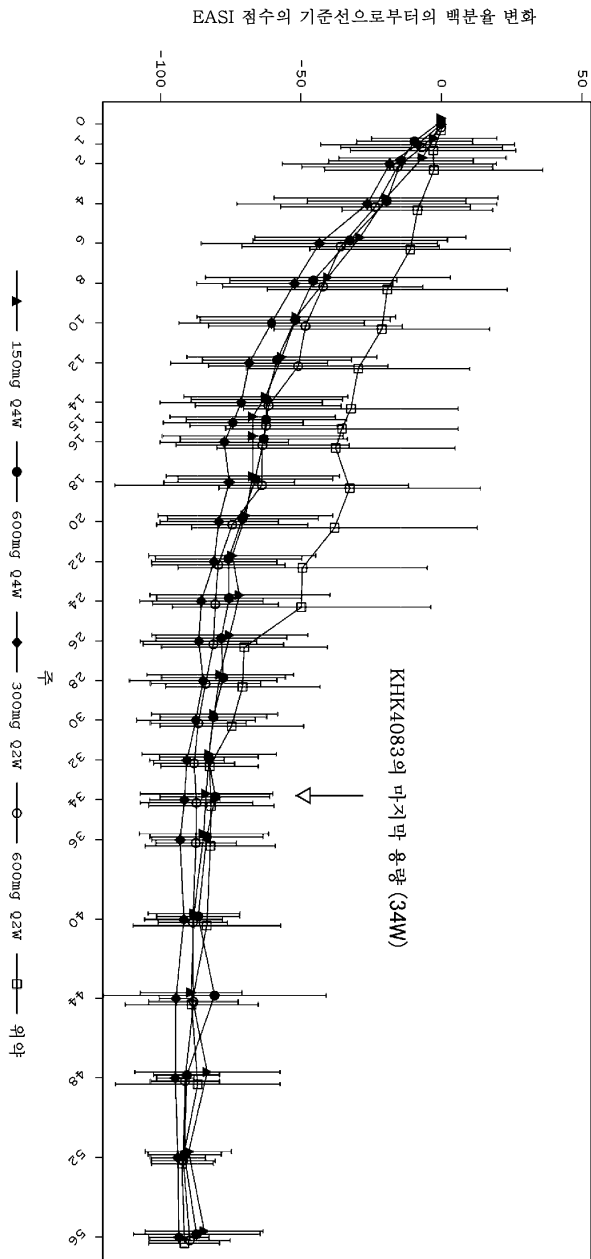
도면
도면1



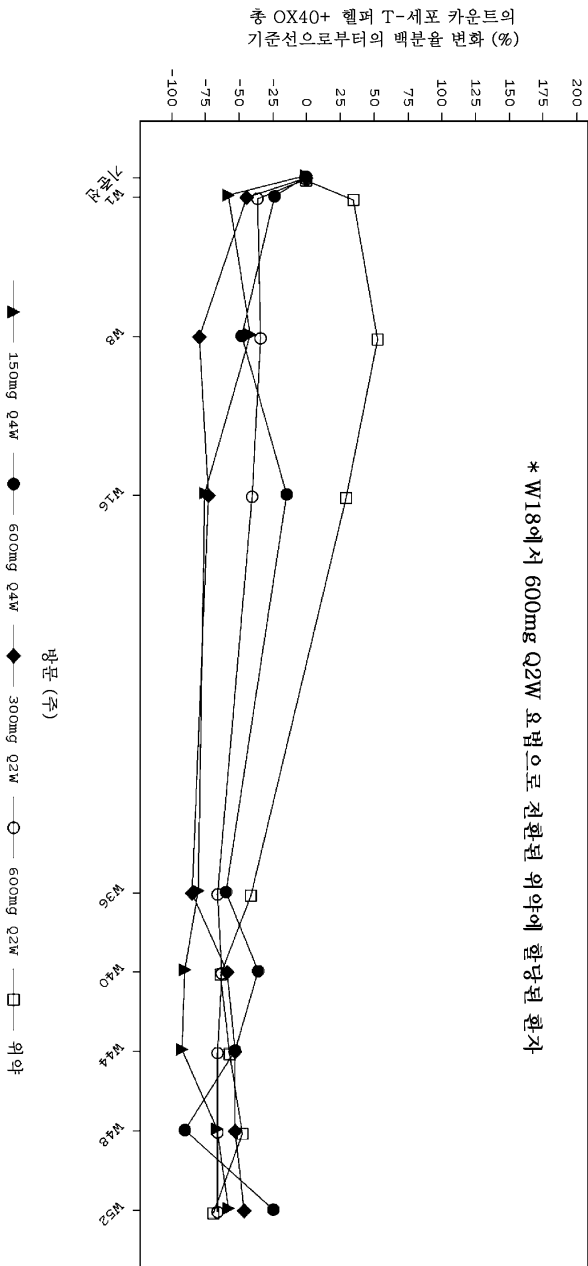
도면2



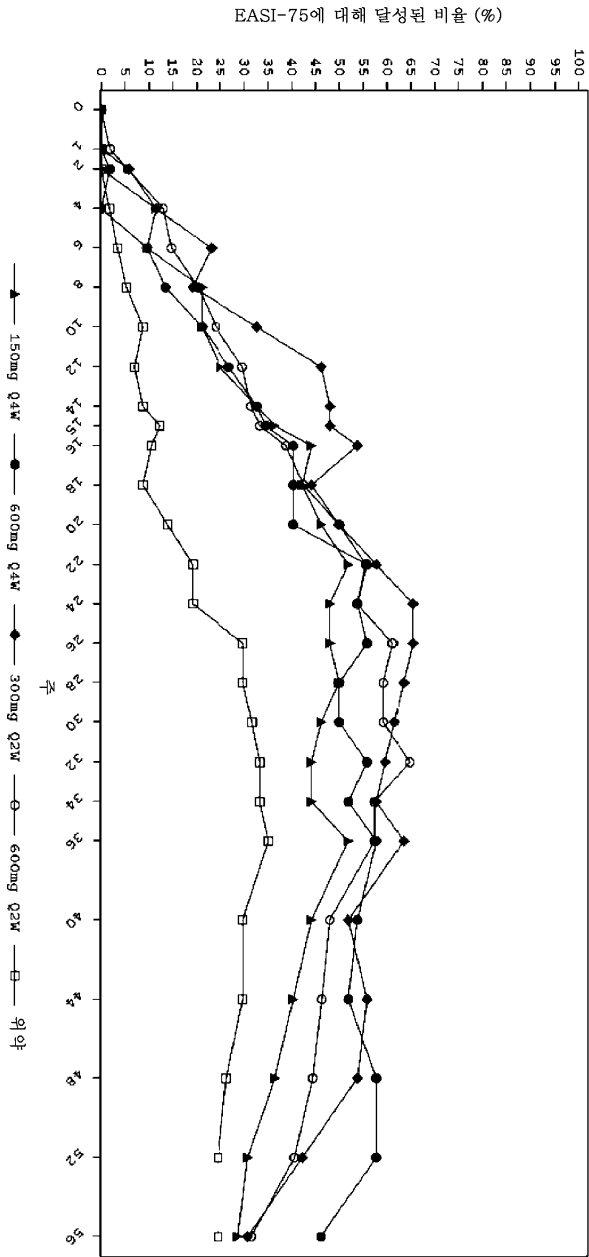
도면3



도면4

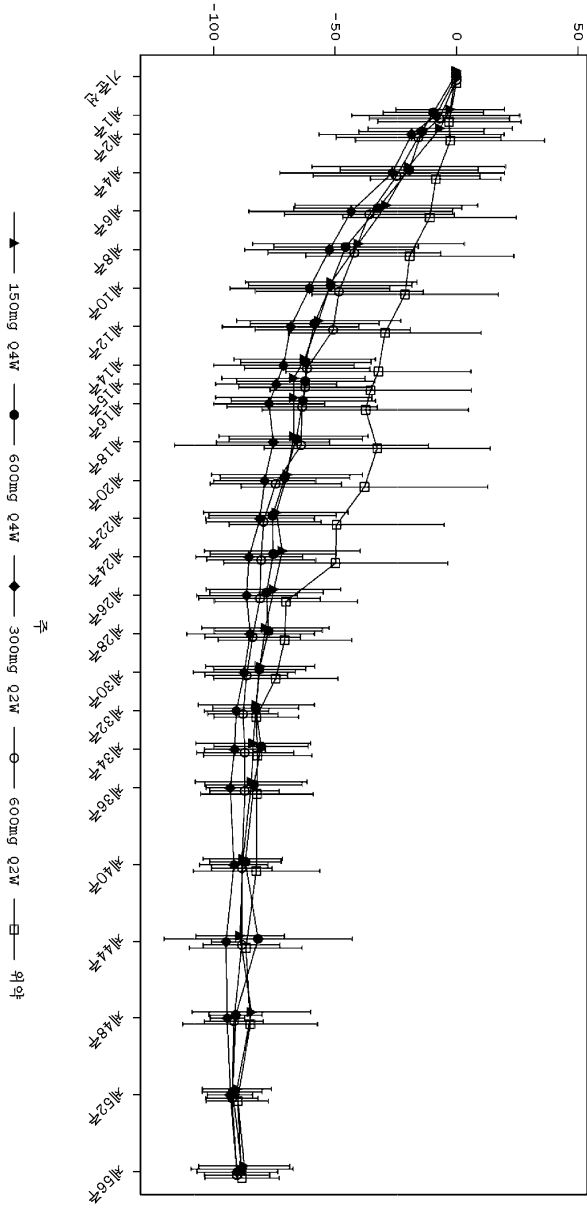


도면5

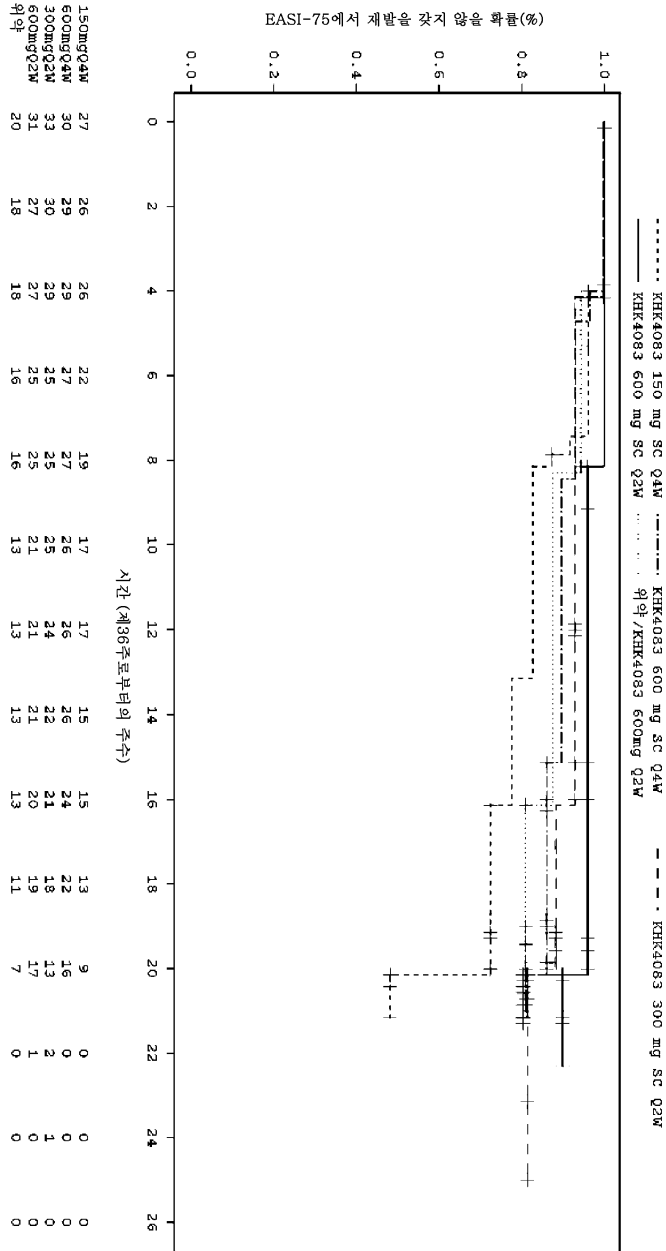


도면6

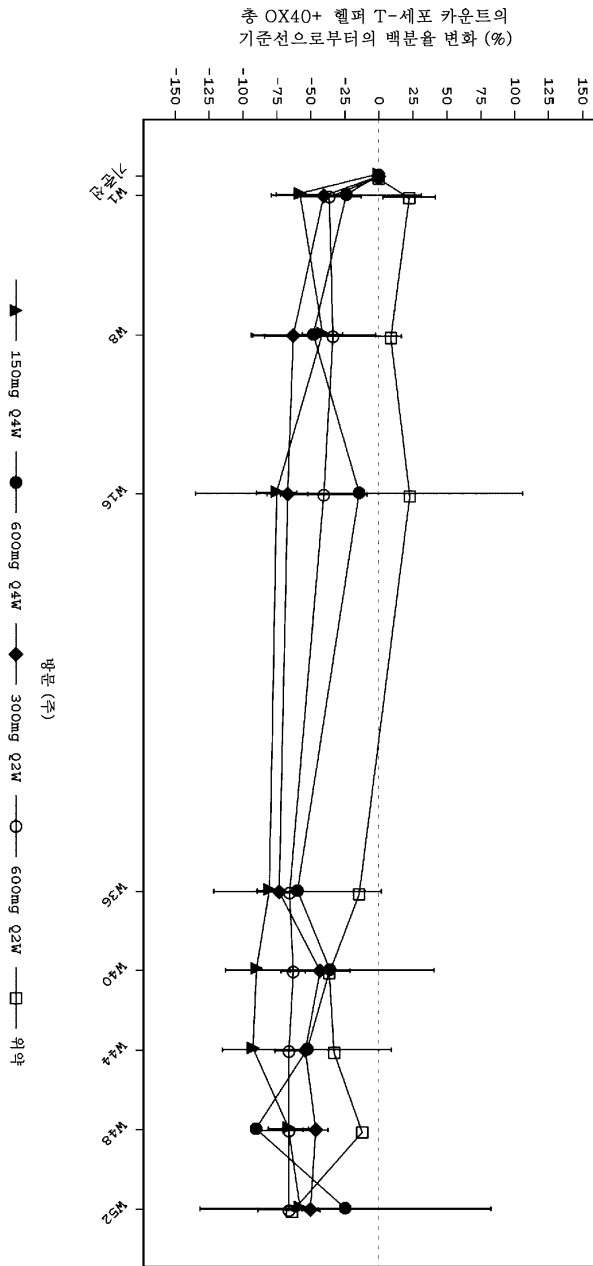
EASI 점수의 기준선으로부터의 백분율 변화



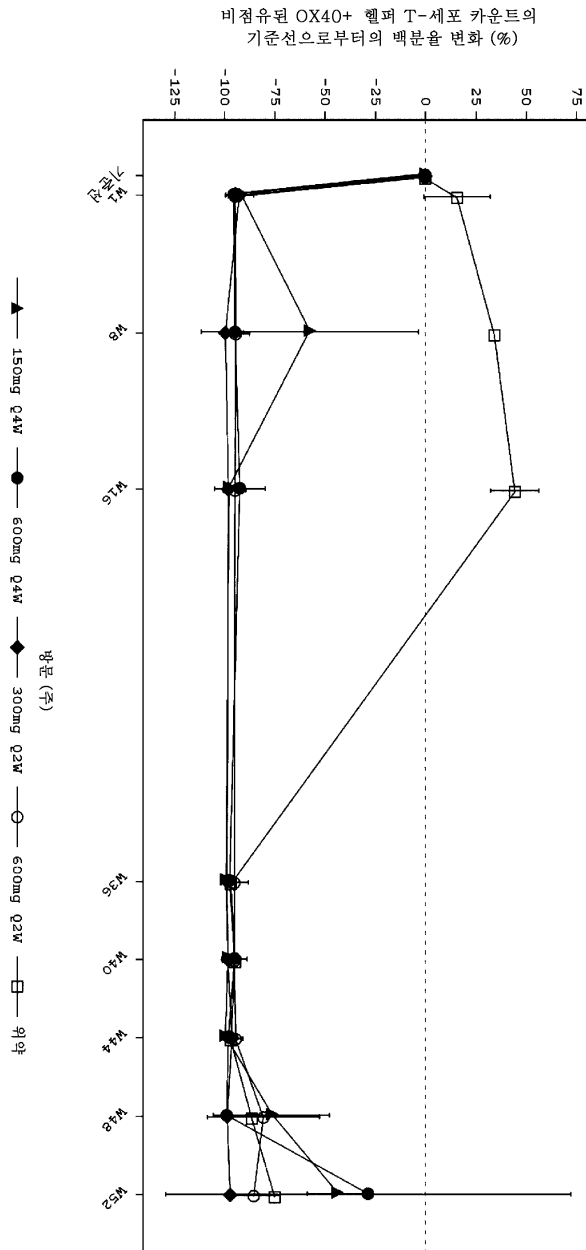
도면7



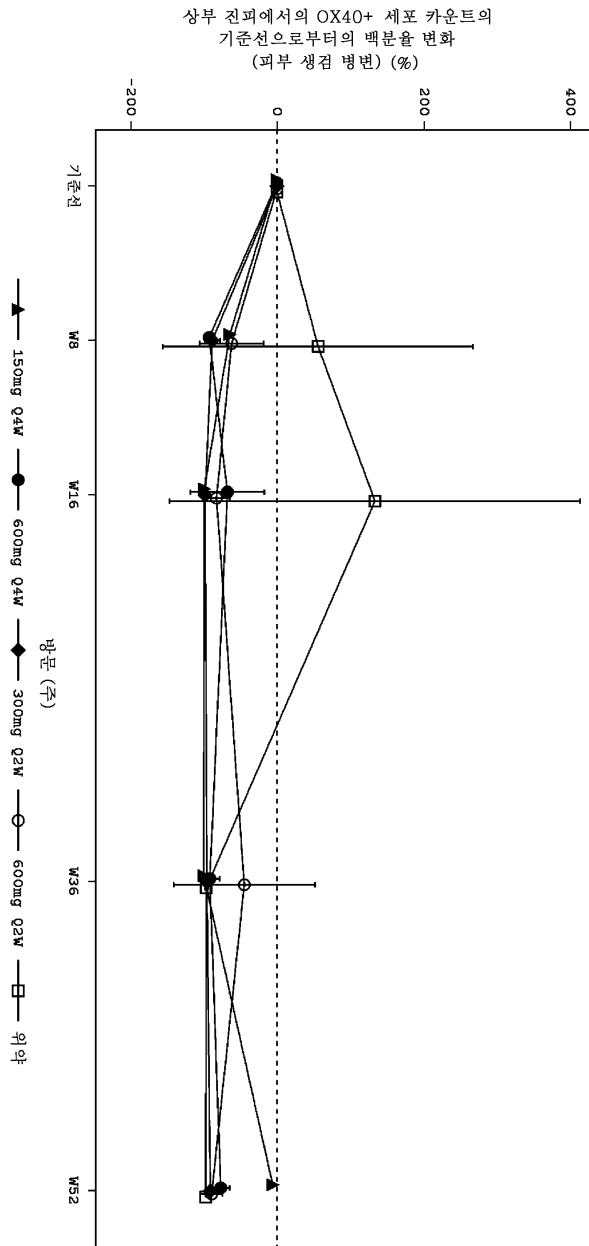
도면8



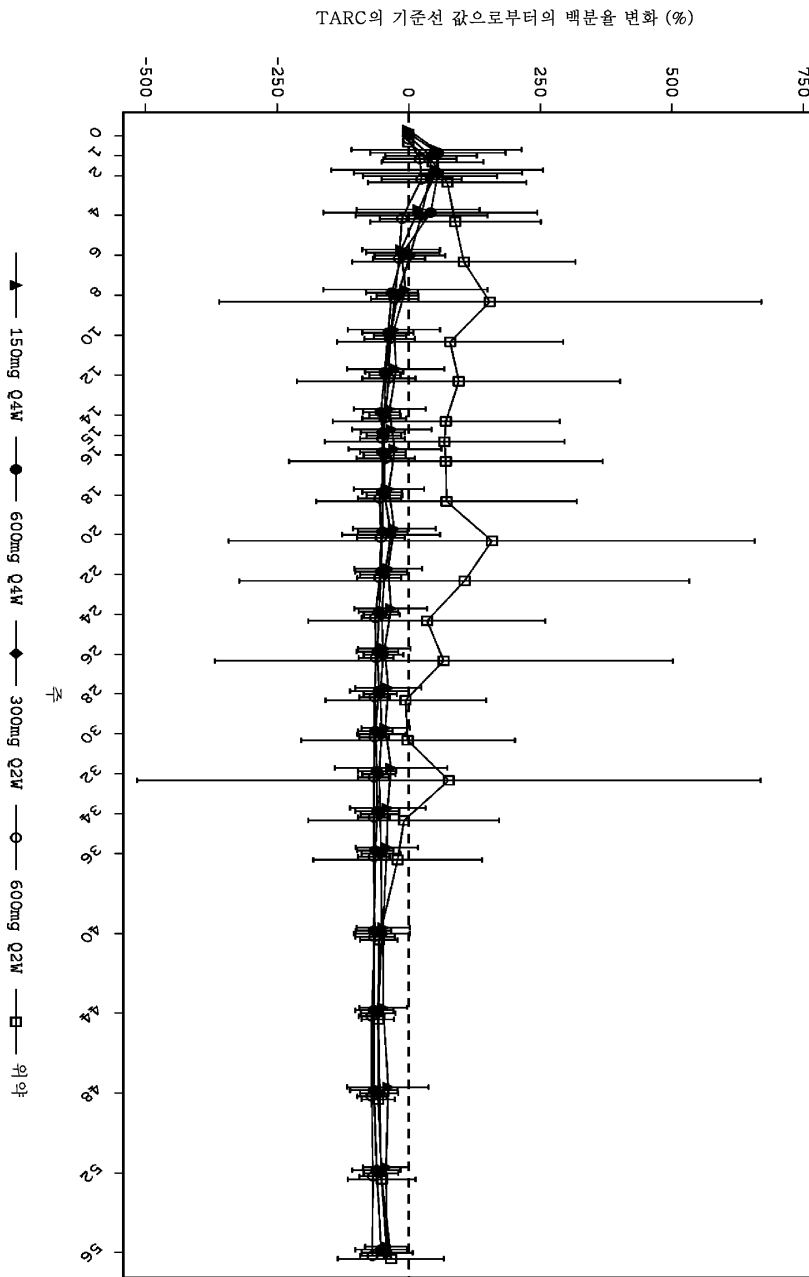
도면9



도면10



도면11



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> KYOWA KIRIN CO., LTD.

<120> Method for treating OX40 related disease

<130> W532561

<150> 63/089,809

<151> 2020-10-09

<150> 63/116,365

<151> 2020-11-20

<150> 63/233,592

<151> 2021-08-16

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Lys Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp His Gln Leu Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala His Arg Arg Gly Ala Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 3

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 4

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 5

<211> 447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Lys Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp His Gln Leu Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala His Arg Arg Gly Ala Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 6

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

