(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0043789
(43) 공개일자 2024년04월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2875 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7007705
(22) 출원일자(국제) 2022년08월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2022/052070
(87) 국제공개번호 WO 2023/017252
국제공개일자 2023년02월16일
(30) 우선권주장
2111492.1 2021년08월10일 영국(GB)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
키맵 리미티드
영국 씨비22 3에이티 캠브릿지 바브라함 리서치 캠퍼스 더 베넷 빌딩 (비930)
(72) 발명자
포터-브라운, 벤
프랑스 파리 75008 뤼 라 보에티에 54 사노피 페이턴트 디파트먼트
콰라티노, 소니아
프랑스 파리 75008 뤼 라 보에티에 54 사노피 페이턴트 디파트먼트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 89 항

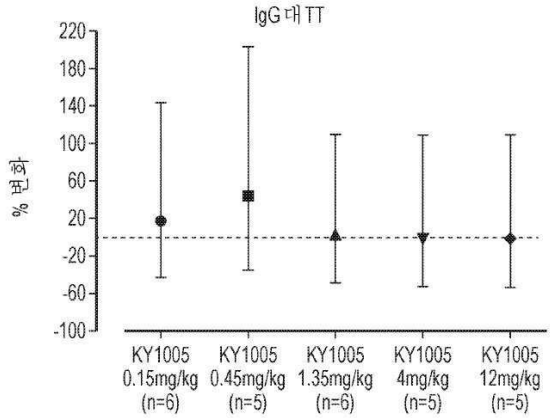
(54) 발명의 명칭 **아토피성 피부염의 치료**

(57) 요 약

본 발명은 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다. 그러한 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동 주사기 및 키트가 또한 제공된다.

대 표 도

기준선 가변성에 대해 조정된 코호트 4 내지 8(95% CI; PP 분석 집단)의 85일차에서의 위약 대비 항-TT IgG 및 IgM 역가의 변화 백분율



(52) CPC특허분류
A61P 37/02 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자
세인슨, 리처드 씨 에이
프랑스 파리 75008 뤼 라 보에티에 54 사노피 페이턴트 디파트먼트
파웰, 존
영국 씨비6 3엘에스 일리 스트레담 쇼트 로드 28 엠파노플리 리미티드

(30) 우선권주장
2115152.7 2021년10월21일 영국(GB)
2204211.3 2022년03월24일 영국(GB)
2204291.5 2022년03월25일 영국(GB)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 투여되는, 방법.

청구항 3

인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여되며, 상기 방법은 적어도 약 20 ㎎의 상기 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회의 주사를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 4

인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 질환 조절 약물을 투여한 후, 대상체는 적어도 6개월 동안 0 또는 1의 IGA-AD 점수를 달성하는, 방법.

청구항 6

인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따름), 상기 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여되는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편은 대략 3개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여되는, 방법.

청구항 8

인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 투여되는, 방법.

청구항 9

인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 유도기 동안 4주마다 1회, 및 유지기 동안 12주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 10

인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투

여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 유도기 동안 4주마다 1회, 및 유지기 동안 12주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 11

인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물인, 방법.

청구항 12

인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 4주마다 1회 또는 12주마다 1회 또는 6개월마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 용량은 20 mg 내지 1000 mg인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 용량은 62.5 mg, 125 mg, 150 mg, 250 mg 또는 500 mg인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 125 mg인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 150 mg인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 62.5 mg인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 250 mg인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 0.7 mg/kg 내지 6 mg/kg인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 용량은 1.4 mg/kg 내지 3 mg/kg인, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 두 주사 사이의 상기 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 적어도 2.5 μg/ml, 2.6 μg/ml, 적어도 2.7 μg/ml, 적어도 2.8 μg/ml, 적어도 2.9 μg/ml, 적어도 3 μg/ml, 적어도 3.1 μg/ml, 적어도 3.2 μg/ml, 적어도 3.3 μg/ml, 적어도 3.4 μg/ml, 적어도 3.5 μg/ml, 적어도 3.6 μg/ml, 적어도 3.7 μg/ml, 적어도 3.8 μg/ml, 적어도 3.9 μg/ml, 적어도 4 μg/ml, 적어도 4.1 μg/ml, 적어도 4.2 μg/ml, 적어도 4.3 μg/ml, 적어도 4.4 μg/ml, 적어도 4.5 μg/ml, 적어도 4.6 μg/ml, 적어도 4.7 μg/ml, 적어도 4.8 μg/ml, 적어도 4.9 μg/ml, 적어도 5 μg/ml, 적어도 5.1 μg/ml, 적어도 5.2 μg/ml, 적어도 5.3 μg/ml, 적어도 5.4 μg/ml, 적어도 5.5 μg/ml, 적어도 5.6 μg/ml, 적어도 5.7 μg/ml, 적어도 5.8 μg/ml, 적어도 5.9 μg/ml, 적어도 6 μg/ml, 적어도 6.5 μg/ml, 적어도 7 μg/ml, 적어도 7.5 μg/ml, 적어도 8 μg/ml, 적어도 8.5 μg/ml, 적어도 9 μg/ml, 적어도 9.5 μg/ml, 적어

도 10 μg/ml, 적어도 11 μg/ml, 적어도 12 μg/ml, 적어도 13 μg/ml, 적어도 14 μg/ml, 적어도 15 μg/ml, 적어도 16 μg/ml, 적어도 17 μg/ml, 적어도 18 μg/ml, 적어도 19 μg/ml, 적어도 20 μg/ml, 적어도 25 μg/ml, 적어도 30 μg/ml, 적어도 35 μg/ml, 적어도 40 μg/ml, 적어도 50 μg/ml, 적어도 60 μg/ml, 적어도 70 μg/ml, 적어도 80 μg/ml, 적어도 90 μg/ml, 또는 적어도 100 μg/ml인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 주사 투여 후 및 후속 주사 투여 전 상기 항체 또는 이의 단편이 도달한 최대 혈청 농도(C_{max})는 적어도 약 1.5 μg/ml, 적어도 약 2 μg/ml, 적어도 약 5 μg/ml, 적어도 약 10 μg/ml, 적어도 약 20 μg/ml, 적어도 약 30 μg/ml, 적어도 약 40 μg/ml, 적어도 약 50 μg/ml, 적어도 약 60 μg/ml, 적어도 약 70 μg/ml, 적어도 약 80 μg/ml, 적어도 약 90 μg/ml, 적어도 약 100 μg/ml, 적어도 약 150 μg/ml, 적어도 약 200 μg/ml, 적어도 약 300 μg/ml 또는 적어도 약 550 μg/ml인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 동안 상기 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도는 약 4 μg/mL 내지 약 15 μg/mL의 범위인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 동안 상기 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도는 약 20 μg/mL 내지 약 45 μg/mL의 범위인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 동안 상기 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도는 약 5 μg/mL 내지 약 23 μg/mL의 범위인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 동안 상기 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도는 대략 10 μg/mL 이하인, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 첫 번째 주사 후 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)(무한대로 외삽된 AUC[AUC_{0-inf}])은 대략 100,000 ng/ml*일 내지 대략 4,500,000 ng/ml*일 또는 대략 1,000,000 ng/ml*일 내지 대략 3,800,000 ng/ml*일일 수 있는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 유도기 및 유지기를 포함하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 유도 용량은 약 500 mg, 250 mg, 약 125 mg 또는 약 62.5 mg인, 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 유지 용량은 약 500 mg, 250 mg, 약 125 mg 또는 약 62.5 mg인, 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 4주이고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 12주인, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 피하 투여인, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 첫 번째 유도기 주사는 500 mg의 로딩 용량의 상기 항체 또는 이의 단편이고, 이어서 적어도 4회의 후속 유도기 주사가 뒤따르며, 각 후속 유도기 주사는 250 mg의 용량의 상기 항체 또는 이의 단편이고, 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여되는, 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 상기 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되는, 방법.

청구항 35

제32항에 있어서, 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유도기 주사는 250 mg의 용량의 상기 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여되는, 방법.

청구항 36

제32항에 있어서, 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유도기 주사는 125 mg의 용량의 상기 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여되는, 방법.

청구항 37

제32항 또는 제36항에 있어서, 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유지기 주사는 125 mg의 용량의 상기 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되는, 방법.

청구항 38

제32항에 있어서, 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유도기 주사는 62.5 mg의 용량의 상기 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여되는, 방법.

청구항 39

제32항 또는 제38항에 있어서, 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유지기 주사는 62.5 mg의 용량의 상기 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되는, 방법.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 12주 후에 투여되는, 방법.

청구항 41

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 12주 후에 투여되는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되

는 하나 이상의 약동학적 특성을 나타낼 수 있는, 방법:

(a) 약 0.05 내지 약 0.18 L/일의 제거율(CL);

(b) 약 0.11 내지 약 0.33 L/일의 흡수 상수(ka);

(c) 약 1.6 내지 약 5.0 L의 부피의 중심 구획 부피(Vc);

(d) 약 1.2 내지 약 3.6 L의 제2(말초 구획) 부피(Vp1);

(e) 약 0.31 내지 약 0.93 L/일의 중심 구획으로부터 제2 구획으로의 제거율(Q); 및

(f) 대략 약 0.6 내지 약 1.0의 생체이용률(Fabs1).

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 적어도 18세 및/또는 75세 미만인, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 아토피성 피부염은 중등도 내지 중증 아토피성 피부염인, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 대상체는 전신 요법에 대한 환자 후보인, 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 대상체는 국소 처방 요법에 의해 질환이 적절하게 제어되지 않거나 이러한 요법이 권장되지 않는 환자인, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 아토피성 피부염이 국소 코르티코스테로이드 및/또는 전신 요법에 의한 치료에 대해 저항성, 비반응성 또는 부적절한 반응성을 갖거나, 또는 이러한 요법이 권장되지 않거나, 또는 대상체가 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드에 대해 부적절한 반응성을 가졌던 적이 있거나, 불내약성이 있었거나, 또는 불응성인, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 국소 코르티코스테로이드는 베타메타손 디프로피오네이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 디플로라손 디아세테이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 암시노나이드, 증강된 베타메타손 디프로피오네이트, 플루오시노나이드, 할시노나이드, 트리암시놀론 아세토나이드, 베타메타손 발레레이트, 클로코르톨론 피발레이트, 데속시메타손, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루란드레놀라이드, 플루티카손 프로피오네이트, 히드로코르티손 부티레이트, 히드로코르티손 프로부테이트, 히드로코르티손 발레레이트, 프레드니카르베이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 데소나이드, 히드로코르티손 및 히드로코르티손 아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 코르티코스테로이드는 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 디프로피오네이트;겐타마이신 술페이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트 및 모메타손 푸로에이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 51

환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원

결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 개선을 초래하는, 방법:

a. vIGA 점수가 기준선으로부터 적어도 2점 감소, 또는

b. 기준선으로부터의 깨끗하거나 거의 깨끗한 피부(vIGA0/1)의 달성.

청구항 52

환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 개선을 초래하는, 방법:

a. EASI 점수가 기준선으로부터 적어도 50% 감소, 또는

b. EASI 점수가 기준선으로부터 적어도 75% 감소, 또는

c. EASI-75의 달성, 또는

d. EASI-90의 달성, 또는

e. 적어도 3점의 소양증 NRS의 달성, 또는

f. 적어도 4점의 소양증 NRS의 달성, 또는

g. SCORAD 지수가 기준선으로부터 적어도 50% 감소, 또는

h. SCORAD 지수가 기준선으로부터 적어도 55% 감소, 또는

i. 발병 BSA가 기준선으로부터 적어도 60% 감소.

j. 발병 BSA가 기준선으로부터 적어도 70% 감소.

청구항 53

환자에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환, 염증성 피부 장애, 아토피성 피부염 또는 중등도 내지 중증 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 혈청 수준의 감소를 초래하는, 방법: IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 상기 적어도 하나의 혈청 수준 감소는 최종 용량 후 적어도 12주 동안 또는 적어도 24주 동안 유지되고/되거나 적어도 하나의 상기 개선은 최종 용량 후 적어도 12주 동안 또는 적어도 24주 동안 유지되는, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 EASI 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100인, 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100인, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100인, 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서 세 번째 주사 후 EASI 점수의 적어도 40% 감소에 의해 입증되는 바와 같이 치료되며, EASI 점수의 감소는 치료 용량으로서 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 vIGA-AD 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 0 또는 1인, 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 다음의 것인, 방법:

(a) 0 또는 1의 vIGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 다음의 것인, 방법:

(a) 0 또는 1의 vIGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 다음의 것인, 방법:

(a) 0 또는 1의 vIGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서 세 번째 주사 후 vIGA-AD 점수의 적어도 2점 감소에 의해 입증되는 바와 같이 치료되며, vIGA-AD 점수의 감소는 치료 용량으로서 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

청구항 68

항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 치료적 투여 형태로서, 인간에 대한 상기 투여 형태의 투여는 다음 중 하나 이상을 제공하는, 치료적 투여 형태:

(a) 대략 100,000 ng/ml*일 내지 대략 4,500,000 ng/ml*일 또는 대략 1,000,000 ng/ml*일 내지 대략 3,800,000 ng/ml*일의, 첫 번째 주사 후 혈청 농도-시간 곡선(AUC)(무한대로 외삽된 AUC[AUC_{0-inf}])

(b) 약 0.05 내지 약 0.18 L/일의 제거율(CL);

(b) 약 0.11 내지 약 0.33 L/일의 흡수 상수(ka);

(c) 약 1.6 내지 약 5.0 L의 부피의 중심 구획 부피(Vc);

(d) 약 1.2 내지 약 3.6 L의 제2(말초 구획) 부피(Vp1);

(e) 약 0.31 내지 약 0.93 L/일의 중심 구획으로부터 제2 구획으로의 제거율(Q); 및

(f) 대략 약 0.6 내지 약 1.0의 생체이용률(Fabs1).

청구항 69

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 아토피성 피부염의 치료 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 70

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 아토피성 피부염의 치료 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기 또는 키트.

청구항 71

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 아토피성 피부염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도.

청구항 72

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 아토피성 피부염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기 또는 키트의 용도.

청구항 73

상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 HCDR3(서열 번호 40 또는 서열 번호 46)을 포함하는, 제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달

장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

청구항 74

상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 HCDR2(서열 번호 38 또는 서열 번호 44)을 포함하는, 제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

청구항 75

상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 HCDR1(서열 번호 36 또는 서열 번호 42)을 포함하는, 제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

청구항 76

상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 LCDR3(서열 번호 54 또는 서열 번호 60)을 포함하는, 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

청구항 77

상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 LCDR2(서열 번호 52 또는 서열 번호 58)을 포함하는, 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

청구항 78

상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 LCDR1(서열 번호 50 또는 서열 번호 56)을 포함하는, 제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

청구항 79

상기 항체 또는 이의 단편은 다음을 포함하는, 제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도:

항체 2D10의 CDR(CDRH3에 있어서 서열 번호 40 또는 서열 번호 46, CDRH2에 있어서 서열 번호 38 또는 서열 번호 44, CDRH1에 있어서 서열 번호 36 또는 서열 번호 42, CDRL1에 있어서 서열 번호 50 또는 서열 번호 56, CDRL2에 있어서 서열 번호 52 또는 서열 번호 58 및 CDRL3에 있어서 서열 번호 54 또는 서열 번호 60).

청구항 80

상기 항체 또는 이의 단편은 다음으로부터 선택되는 VH 및/또는 VL 도메인을 포함하는, 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도:

항체 2D10의 VH 및/또는 VL 도메인(VH에 있어서 서열 번호 34 및/또는 VL에 있어서 서열 번호 48).

청구항 81

상기 항체 또는 이의 단편은 서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

청구항 82

대상체는 Th2 AD 환자 및/또는 비-Th2 AD 환자로 분류되는, 제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

청구항 83

대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은

아토피성 피부염을 앓고 있는 대상체를 선택하는 단계; 및

항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계

를 포함하며, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 42, 44 및 46의 중쇄 상보성 영역(HCDR) 및 서열 번호 56, 58 및 60의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함하는, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 대상체에서의 혈청 수준의 감소를 초래하는, 방법: IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE.

청구항 85

제84항에 있어서, 적어도 하나의 바이오마커의 혈청 수준의 감소는 최종 용량 후 적어도 12주 동안 또는 적어도 24주 동안 유지되는, 방법.

청구항 86

제83항에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 EASI 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

청구항 88

제83항에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 vIGA-AD 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 0 또는 1인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 영국 우선 출원 번호 GB 2111492.1(2021년 8월 10일자로 출원), GB 2115152.7(2021년 10월 21일자로 출원), GB 2204211.3(2022년 3월 24일자로 출원), 및 GB 2204291.5(2022년 3월 25일자로 출원)의 이익을 주장하며, 이들의 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **배경기술**

[0004] 아토피성 피부염(AD)은 가장 흔한 유형의 습진으로, 미국에서 960만 명을 넘는 소아와 약 1650만 명의 성인에게 영향을 미친다. 이는 수년간 또는 평생 동안 나타났다가 사라질 수 있는 만성 병태이며, 다른 유형의 습진과 겹칠 수 있다.

[0005] AD를 앓고 있는 사람에 있어서 면역 체계는 장애가 있게 되고 과활성을 갖게 된다. 이것은 피부 장벽을 손상시키는 염증을 촉발하여 피부가 건조해지게 만들고 가려움증과 발진이 발생하기 쉽게 하는데, 이는 보다 어두운

피부색에서는 자주색, 갈색 또는 회색 색조로, 그리고 보다 밝은 피부색에서는 적색으로 보일 수 있다.

[0006] 연구에 의하면 습진, 특히 아토피성 피부염을 앓고 있는 일부 사람들이 필라그린 생성을 담당하는 유전자의 돌연변이를 가짐이 나타났다. 필라그린은 신체가 피부의 최상층에 건강한 보호 장벽을 유지하도록 돕는 단백질이다. 강력한 피부 장벽을 구축할 만큼 충분한 필라그린이 없으면 수분이 빠져나가고 박테리아, 바이러스 등이 들어갈 수 있다. 이것이 AD를 앓고 있는 많은 사람들의 피부가 매우 건조하고 감염되기 쉬운 이유이다.

[0007] 가려움증은 AD의 특징이며, 일부 데이터는 해당 병태를 앓고 있는 사람 중 85%를 넘는 사람이 매일 이 고통스러운 증상을 경험함을 보여준다. 가려움증으로 인해 피부가 따갑거나 아프고 잠을 잘 못 자는 경우도 흔하다.

[0008] AD를 앓고 있는 사람은 신체 어느 곳에서나 발진이 생길 수 있으며, 이는 긁을 때 진물이 나고, 유체가 삼출되고, 출혈이 발생하여 피부가 감염에 취약해지게 할 수 있다. 피부는 건조해지고 변색될 수 있으며, 반복적으로 긁으면 피부가 비후되고 굳어질 수 있다(이러한 과정을 태선화라고 함). AD는 신체의 임의의 부분에 영향을 미칠 수 있지만 소아의 손, 팔꿈치 안쪽, 무릎 뒤쪽, 얼굴 및 두피에 가장 자주 영향을 미친다.

[0009] 아토피성 피부염은 전형적으로 유년기에, 일반적으로 아기가 태어난 후 첫 6개월 내에 시작된다. 이것은 습진의 흔한 형태이지만 또한 중증이고 장기 지속성이다. 귀하 또는 귀하의 자녀가 아토피성 피부염을 앓고 있는 경우 이것은 때때로 개선될 수 있지만; 다른 때에는 더 악화될 수 있다. 일부 소아의 경우, 성장하면서 증상이 줄어들 수 있는 반면, 다른 소아는 성인이 되어 아토피성 피부염이 재발한다.

[0010] 아토피성 피부염은 다음의 2가지 다른 알러지성 병태 질환과 함께 존재한다:

[0011] 천식 및 건초열(알러지성 비염). 천식 및/또는 건초열이 있는 사람 또는 천식 및/또는 건초열이 있는 가족 구성원이 있는 사람은 AD가 발생할 가능성이 더 높다.

[0012] 현재 AD 치유법은 없지만, AD의 중증도에 따라 치료법에는 생활 습관 변화, 일반의약품(OTC) 치료 또는 처방약이 포함된다.

[0013] AD의 주요 치료법은 다음과 같다:

[0014] · 연화제(보습제) - 피부가 건조해지는 것을 중단시키기 위해 매일 사용, 및

[0015] · 국소 코르티코스테로이드 - 재발 시 종창 및 발적을 감소시키기 위해 사용되는 크림 및 연고

[0016] 다른 치료법은 다음을 포함한다:

[0017] · 더욱 단순한 치료에는 반응하지 않는 민감한 부위의 습진에 대한 국소 피메크롤리무스 또는 타크롤리무스

[0018] · 중증 가려움증을 위한 항히스타민제

[0019] · 신체가 아래에서 치유될 수 있도록 하는 붕대 또는 특수 바디 슈트

[0020] · DUPIXENT(두필루맙)는 국소 처방 요법에 의해 질환이 적절하게 제어되는 것이 아니거나 해당 요법이 권장되지 않는 중등도 내지 중증 AD 성인 환자의 치료용으로 표시된다. DUPIXENT는 국소 코르티코스테로이드와 함께 또는 이것 없이 사용될 수 있다. 예를 들어 Tubau et al., Immunotherapy 13:327-344, 2021에 설명된 바와 같이, 현재 AD 치료를 위해 승인된 유일한 mAb인 두필루맙은 IL-13뿐만 아니라 IL-4도 차단하며, 이는 그들의 공통 수용체의 IL-4Rα1 서브유닛의 억제에 의한 것이다. 이것은 상당한 비율의 환자에서 안구건조증 및/또는 안검결막염(이들의 관리는 복잡함)이 발생함에도 불구하고 고도로 효과적이다(안전성 프로파일이 탁월함).

[0021] · 파이프라인 제품은 JAK 억제제, IL-13 억제제 및 IL-31 억제제를 포함한다. 그러나 JAK 억제제는 안전성 문제(예를 들어, 블랙박스 경고)와 연관되며 항-IL-31은 더욱 불량한 효능을 나타낸다.

[0022] OX40 리간드(OX40L)는 TNF 패밀리 구성원; 34 kDa 제II형 막관통 단백질이다. 인간 OX40 및 OX40L의 결정화된 복합체는 1개의 OX40L(삼량체) 및 3개의 OX40 단량체의 삼량체 구성이다. 인간 세포외 도메인은 마우스 OX40L에 대한 상동성이 42%이다.

[0023] OX40L은 구성적으로 발현되지는 않지만 B 세포, 수지상 세포(DC) 및 대식세포와 같은 전문 APC 상에서 유도될 수 있다. 랑게르한스 세포, 내피 세포, 평활근 세포, 비만 세포 및 자연 살해(NK) 세포와 같은 다른 세포 유형이 OX40L을 발현하도록 유도될 수 있다. T 세포는 또한 OX40L을 발현할 수 있다. OX40L 수용체인 OX40은 활성화의 부재 하에서도 활성화 T 세포($CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포, Th2, Th1 및 Th17 세포) 및 $CD4^+Foxp3^+$ 세포 상에서 발현

된다.

[0024] OX40과 OX40L 사이의 상호작용은 항원을 인식한지 2일 또는 3일 후에 T 세포-DC 상호작용 중에 발생한다. DC를 떠난 후, OX40 발현 T 세포는 DC 이외의 OX40L 발현 세포와 상호작용하고 이 세포로부터 OX40 신호를 수신할 수 있으며, 이는 기억 T 세포 생성, Th2 반응 강화 및 염증 반응의 연장을 위한 필수 신호를 제공할 수 있다. 반응자 T 세포로의 OX40 신호는 상기 세포가 Treg 매개 억제에 대해 저항성을 갖게 한다.

[0025] WO2015/132580, WO2016/139482 및 WO2018/083248은 인간에 있어서 hOX40L 매개 질병 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 항-인간 OX40L(hOX40L) 항체 및 단편 및 의학적 적용을 설명한다.

발명의 내용

[0026] 일부 실시 형태에서, 염증성 질환 또는 장애, 면역 매개 질환 또는 장애, 염증성 피부 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 상류 OX40L 의존성 경로를 표적화하는 치료제가 제공된다. 일부 실시 형태는 급성 및 만성 AD 둘 모두를 치료하는 데 효과적인 상류 OX40L 의존성 경로를 표적화하는 치료제를 제공한다. 이 치료제는 매력적인 투약 빈도, 저부피 유도 및 유지 요법, 및 강력한 효능 및 안전성 프로파일과 연관된다. 피하 투여용 제형의 장점은 가정에서 환자가 투여할 수 있고 따라서 불편한 의사 방문을 피할 수 있어 보다 환자 친화적이라는 것을 포함한다. 또한, 투여 시간이 단축될 수 있으며, 이는 환자와 의료 서비스 제공자에게 유리하다. 일부 실시 형태는 또한 감소된 바늘 부담, 즉 연간 주사 횟수 감소를 제공하며, 이는 잠재적으로 개선된 순응도 및 이에 따른 환자 결과로 이어질 것이다. 일부 실시 형태는 또한 IV 및 피하 집단 PK 모델에서 놀라울 정도로 일관된 약동학(PK) 파라미터 추정치를 갖는 치료제를 제공하며, 이는 항약물 항체에 의해 유의미하게 영향을 받지 않는데, 이는 특히 피하 투여에 있어서 놀라운 일이다. 이를 위해 일부 실시 형태는 다음을 제공한다:

[0027] 첫 번째 구성에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다.

[0028] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여되며, 상기 방법은 약 20 mg 이상의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 1회 이상의 주사를 투여하는 단계를 포함한다.

[0029] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물이다.

[0030] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 2회 이상 투여된다.

[0031] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여된다.

[0032] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10% 감소된다.

[0033] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 vIGA-AD는 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소된다.

[0034] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소된다.

[0035] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 BSA

점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 감소된다.

[0036] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소된다.

[0037] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소된다.

[0038] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소된다.

[0039] 첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자이다.

[0040] 두 번째 구성에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 유리 바이알이 제공된다.

[0041] 세 번째 구성에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 사전충전형 주사기가 제공된다.

[0042] 네 번째 구성에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 마이크로주입기가 제공된다.

[0043] 다섯 번째 구성에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 펜형 전달 장치가 제공된다.

[0044] 여섯 번째 구성에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 자동주사기형 전달 장치가 제공된다.

[0045] 일곱 번째 구성에서, 임의의 세 번째 내지 여섯 번째 구성에 따른 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치 또는 자동주사기; 및 첫 번째 구성의 방법에 따른 투여를 명시하는 라벨 및/또는 지침을 포함하는 키트가 제공된다.

[0046] 추가 구성에서, 첫 번째 구성의 방법에 따른 아토피성 피부염의 치료 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.

[0047] 추가 구성에서, 첫 번째 구성의 방법에 따른 아토피성 피부염의 치료 방법에 사용하기 위한, 두 번째 내지 일곱 번째 구성 중 어느 하나에 따른 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기 또는 키트가 제공된다.

[0048] 추가 구성에서, 첫 번째 구성의 방법에 따른 아토피성 피부염의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도가 제공된다.

[0049] 추가 구성에서, 첫 번째 구성의 방법에 따른 아토피성 피부염의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, 세 번째 내지 여덟 번째 구성 중 어느 하나에 따른 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기 또는 키트의 용도가 제공된다.

[0050] 추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다.

[0051] 추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 투여된다.

[0052] 추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다.

[0053] 추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을

투여하는 단계를 포함하는, 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 투여된다.

[0054] 또 다른 구성에서, 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 아토피성 피부염을 앓고 있는 대상체를 선택하는 단계, 및 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 42, 44 및 46의 중쇄 상보성 영역(HCDR) 및 서열 번호 56, 58 및 60의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함한다.

[0055] 본원에서 사용되는 첫 번째 구성에 대한 언급은 "첫 번째 구성" 및 임의의 "첫 번째 구성의 대안적인 언급"을 포함한다. 첫 번째 구성에 대한 임의의 언급의 특징은 본 발명의 두 번째 및 후속 구성 중 임의의 것과 조합하여 읽을 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0056] **도 1**은 실시예 1의 연구 설계의 개요를 도식적으로 도시한 것이다. 코호트 1 내지 3의 건강한 지원자는 KY1005(0.006, 0.018 또는 0.05 mg/kg) 또는 위약의 단회 I.V. 주입을 받았으며, 이때 혈액 샘플은 113일차까지 채취되었다. 코호트 4 내지 8은 1일차에 초기 로딩 용량(0.15, 0.45, 1.35, 4.0 또는 12 mg/kg)을 받았으며, 2회의 유지 용량(로딩 용량의 50%)이 29일차 및 57일차에 투여되었다.

도 2의 A~B는 기준선 변동성에 대해 조정된 85일차, 코호트 4 내지 8(95% CI)에서의 위약에 대한 항-파상풍 톡소이드(TT) IgG 및 IgM 역가의 변화 백분율을 도식적으로 도시한 것이다. 리콜 항원인 파상풍 톡소이드(TT)를 이용한 면역화는 면역화된 모든 사람에 있어서 체액성(IgM 및 IgG) 반응으로 이어졌다. 평균 항-TT IgG 수준(**도 2의 A**)에 대한 KY1005의 관찰가능한 효과는 관찰되지 않았지만, 항-TT IgM(**도 2의 B**) 억제는 모든 치료 아암(arm)에서 위약보다 수치적으로 더 컸지만 용량 의존적이지는 않았다.

도 3은 실시예 2의 연구 설계의 개요를 도식적으로 도시한 것이다. 환자는 1일차/기준선 평가를 받았고, 1:1:1의 비로 무작위화되어 저용량(200 mg) 또는 고용량(500 mg)의 KY1005의 정맥내(I.V.) 주사, 이어서 로딩 용량의 50%의 3회의 유지 용량(29일차, 57일차 및 85일차에 28일 간격으로), 또는 매칭 위약을 받았다.

도 4는 95% 신뢰 구간(CI)을 갖는 LSM을 사용하여 예시된, 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 EASI 점수의 변화 백분율을 도식적으로 도시한 것이다. FAS에 있어서 기준선으로부터 113일차까지의 EASI 점수의 감소가 위약을 포함한 모든 치료군에서 관찰되었다. KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다.

도 5의 A~C는 시간 경과에 따른 EASI 50(**도 5의 A**), EASI 75(**도 5의 B**) 및 EASI 90(**도 5의 C**) 반응자를 도식적으로 도시한 것이다. EASI가 기준선으로부터 적어도 50%, 75% 및 90% 감소된 환자의 백분율의 점진적인 증가가 일반적으로 위약을 포함한 모든 치료군에서 관찰되었다. 상기 백분율은 모든 시점에서 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 컸다(15일차 및 29일차에서의 EASI 90을 제외하고, KY1005 저용량군 및 위약군 둘 모두에 있어서 상기 백분율은 0임). 흑색은 200 mg/100 mg의 KY1005 용량을 나타내고; 회색은 500 mg/250 mg의 KY1005 용량을 나타내고; 백색은 위약을 나타낸다.

도 6의 A는 시간 경과에 따른 vIGA 0(깨끗함) 및 1(거의 깨끗함)의 반응자를 도식적으로 도시한 것이다. 시간 경과에 따른 vIGA 0/1 반응자의 백분율의 점진적인 증가가 일반적으로 KY1005 치료군에서 관찰되었지만 위약군에서는 관찰되지 않았다. 113일차까지 vIGA 0/1 반응자의 백분율은 위약군에서 8.3%(2/24)인 것과 비교하여 KY1005 저용량군 및 고용량군에서 각각 44.4%(12/27) 및 37.0%(10/27)였다. 회색은 200 mg/100 mg의 KY1005 용량을 나타내고; 흑색은 500 mg/250 mg의 KY1005 용량을 나타내고; 백색은 위약을 나타낸다.

도 6의 B는 연구 연장에 걸쳐 vIGA 0/1을 유지하는 반응자의 비율을 도식적으로 도시한 것이다. vIGA, 검증된 연구자의 전반적 평가.

도 6의 C는 시간 경과에 따른 EASI의 변화 백분율을 도식적으로 도시한 것이다. *최종 용량은 12주차에 투여되었다. EASI, 습진 중증도 평가지수; SD, 표준 편차.

도 7은 연구 동안 및 안전성 추적 기간 전체에 걸쳐 고용량 또는 저용량 KY1005 또는 위약을 받은 환자에 대한 EASI 점수를 표로 도시한 것이다. 도 7은 16주차에 vIGA0/1을 달성하고 안전성 추적 기간 동안 효능에 대해 평가된 모든 환자를 나타낸다. 도 7은 113일차에 vIGA0/1을 달성한 대상체에서 마지막 용량 후 최대 5.5개월까지 장기간의 지속적인 반응의 증거가 있었음을 보여준다(KY1005를 받은 대상체의 대략 70%).

도 8은 치료 요법들 사이의 SCORAD 지수의 기준선으로부터의 변화 백분율을 도식적으로 도시한 것이다(MMRM 분석). 위약을 포함한 모든 치료군에서 29일차, 57일차, 85일차 및 113일차까지 기준선으로부터의 SCORAD 지수의 점진적인 감소가 관찰되었다. 그러나, 다음과 같이 모든 시점에서 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다: 113일차에서의 SCORAD 지수의 LSM 변화 백분율(95% CI)은 위약(-36.79 [-49.94, -23.65])과 비교하여, 각각 KY1005 저용량군 및 고용량군에 대해 -60.30(-72.57, -48.04) 및 -58.96(-71.04, -46.87)이었다.

도 9는 95% CI를 갖는 LSM을 사용하여 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 발병 BSA의 변화 백분율을 도식적으로 도시한 것이다. 위약을 포함한 모든 치료군에서 29일차, 57일차, 85일차 및 113일차까지 기준선으로부터의 발병 BSA의 점진적인 감소가 관찰되었다. 그러나, 다음과 같이 모든 시점에서 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다: 113일차에서의 발병 BSA의 최소 제곱 평균 변화 백분율(95% CI)은 위약(-41.58 [-57.35, -25.80])과 비교하여, 각각 KY1005 저용량군 및 고용량군에 대해 -78.07(-92.35, -63.79) 및 -71.97(-86.10, -57.84)이었다.

도 10은 95% CI를 갖는 LSM을 사용하여 예시된, 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 PO-SCORAD 지수의 변화 백분율을 도식적으로 도시한 것이다. 위약을 포함한 모든 치료군에서 15일차, 29일차, 57일차, 64일차, 85일차 및 113일차까지 기준선으로부터의 PO-SCORAD 지수의 점진적인 감소가 일반적으로 관찰되었다. 다음과 같이 거의 모든 시점에서 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다: 113일차까지, PO-SCORAD 지수의 LSM 변화 백분율(95% CI)은 위약군에서의 -23.96(-38.36, -9.46)에 대해, 각각 KY1005 저용량군 및 고용량군에서 -55.16(-69.11, -41.21) 및 -43.04(-56.41, -29.67)였다.

도 11은 95% CI를 갖는 LSM을 사용하여 예시된, 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 DLQI 총점의 변화 백분율을 도식적으로 도시한 것이다. 위약을 포함한 모든 치료군에서 15일차, 29일차, 57일차, 64일차, 85일차 및 113일차까지 기준선으로부터의 DLQI 총점의 점진적인 감소가 일반적으로 관찰되었다. 다음과 같이 85일차 및 113일차에 위약과 비교하여 KY1005 치료군에서 더 크게 감소하는 경향이 있었지만 일반적으로 감소 규모에 있어서 치료군들 간에 명확한 차이는 없었다: 113일차까지, DLQI 총점의 LSM 변화 백분율(95% CI)은 위약군에서의 -20.51(-44.95, 3.93)에 대해, 각각 KY1005 저용량군 및 고용량군에서 -52.99(-75.31, -30.67) 및 -59.15(-80.32, -37.99)였다.

도 12는 95% CI를 갖는 LSM을 사용하여 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 소양증에 대한 평균 주간 NRS의 변화 백분율을 도식적으로 도시한 것이다. 위약을 포함한 모든 치료군에서 15일차, 29일차, 57일차, 85일차 및 113일차까지 기준선으로부터의 소양증에 대한 NRS의 주간 평균 값의 점진적인 감소가 일반적으로 관찰되었다. 임의의 시점에서 감소 규모에 있어서 치료군들 간에 명확한 차이가 없었으며, KY1005 군과 위약 사이의 소양증에 대한 NRS의 변화 백분율 비교 중 어느 것도 명목상으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

도 13은 주요 연구에 대한 기하 평균을 사용하여 제시된 혈청 KY1005 농도 대 시간 데이터를 도식적으로 도시한 것이다. KY1005에 대한 혈청 농도 프로파일은 KY1005 군들 간에 유사하였으며, 이때 KY1005 저용량군과 비교하여 KY1005 고용량군에 대해 더 높은 농도가 기록되었다. 반복되는 I.V. 투여에 의해, 각 용량 후 혈청 농도는 급속히 최고조에 달했고 그 후 감소하였다.

도 14는 연장 연구에 대한 기하 평균을 사용하여 제시된 혈청 KY1005 농도 대 시간 데이터를 도식적으로 도시한 것이다. 연구 연장에 들어간 환자에 대한 혈청 농도 프로파일은 KY1005 군들 간에 유사하였으며, 이때 KY1005 저용량군과 비교하여 KY1005 고용량군에 대해 더 높은 KY1005 농도가 기록되었다. 85일차에 네 번째 주입 후, 혈청 농도는 최대 253일차까지 꾸준히 감소하였다.

도 15는 실시예 3의 연구 설계의 개요를 도식적으로 도시한 것이다. 연구는 다음과 같이 3개의 군을 포함한다: 비교자 군 1: 250 mg의 단회 용량의 KY1005, 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 주어지고, 이어서 15분에 걸쳐 식염수 플러시; 군 2: 125 mg(1 mL)의 단회 용량의 KY1005, 복부 내로 SC 주사에 의해 주어짐; 및 군 3: 250 mg(2 mL)의 단회 용량의 KY1005, 복부 내로 순차적 2 × 1 mL SC 주사로 주어짐.

도 16의 A~B는 선형(**도 16의 A**) 및 반로그(**도 16의 B**)인 단회 정맥내 및 피하 투여 후 최대 92일까지의 KY1005의 평균 혈청 농도 시간 플롯을 도식적으로 도시한 것이다. SC 경로를 통한 흡수는 다음과 같이 IV 투여 약물에 대해 관찰된 것보다 더 느렸다: 평균 혈청 농도는 투여 후 168시간(8일차)에, 250 mg KY1005(25,803 ng/mL) 및 125 mg(14,222 ng/mL) SC 투여 후, 최고조에 달했다. 250 mg IV 및 SC 투여 후 평균 혈청 농도는 36일차에 약 20,000 ng/mL로 수렴되었다. 그 시점 이후 두 요법의 평균 혈청 농도 시간 곡선은 나머지 샘플링 기간 전체에 걸쳐 거의 유사하였으며, 이들 둘 모두 추적조사(92일차)에서 약 7,000 ng/mL까지 떨어졌다.

도 17의 A~B는 선형(**도 17의 A**) 및 반로그(**도 17의 B**)인 단회 정맥내 및 피하 투여 후 최대 24시간까지의 KY1005의 평균 혈청 농도 시간 플롯을 도식적으로 도시한 것이다. SC 경로를 통한 흡수는 IV 투여 약물에 대해 관찰된 것보다 더 느렸다. 단회 250 mg KY1005 IV 용량은 주입 종료시(30분) 최고 혈청 농도를 빠르게 달성하였고, 즉, 평균 혈청 농도는 88,931 ng/mL였으며; 최종 주입시 개별 대상체 농도는 72,391 내지 120,333 ng/mL의 범위였다(각 극단에서 대상체 간 비는 1.66배임).

도 18의 A~D는 KY1005 FIH HV CT-01(**도 18의 A**), KY1005 CT-02(**도 18의 B**) 및 KY1005 CT-04(**도 18의 C**)를 포함하는 상이한 연구들에서 IV 치료에 대한 용량-정규화 KY1005 PK 프로파일을 도식적으로 도시한 것이다. 상기 3가지 연구는 도 18의 D에서 상이한 색상으로 오버레이되어 있다(CT-01 = 자주색, CT-02 = 적색, CT-04 = 주황색). 용량-정규화 IV 프로파일은 가정된 2구획 분포 모델과 일치하는 2단계 거동을 보여주었다.

도 19는 연구 KY1005 CT-04에 대한 SC 치료에 대한 용량-정규화 KY1005 PK 프로파일을 도식적으로 도시한 것이다. 용량-정규화 SC 프로파일들은 서로 일관되었다. 상기 프로파일들은 첫 번째 날 동안 및 첫 번째 주 동안 조밀하게 샘플링되었다. 최대 농도(C_{max})는 4일과 14일 사이에 도달되었다. 14일 후 SC 프로파일은 IV 프로파일보다 훨씬 더 평평하였다.

도 20은 유도 시나리오 I~III(다양한 용량) 및 IV~XII(다양한 요법)에 대한 24주차에서의 C_{min} 예측치를 도식적으로 도시한 것이다. **도 20의 A**는 유도 시나리오 I(200 mg 4주마다 1회(Q4W) SC, 100 mg Q4W SC, 50 mg Q4W SC, 및 25 mg Q4W SC)을 도시한 것이다. **도 20의 B**는 유도 시나리오 II(300 mg Q4W SC, 250 mg Q4W SC, 200 mg Q4W SC, 및 150 mg Q4W SC)를 도시한 것이다. **도 20의 C**는 유도 시나리오 III(500 mg Q4W SC, 450 mg Q4W SC, 400 mg Q4W SC, 및 350 mg Q4W SC)을 도시한 것이다. **도 20의 D**는 유도 시나리오 IV(125 mg 2주마다 1회(Q2W) SC, 125 mg Q4W SC, 125 mg 6주마다 1회(Q6W) SC, 및 125 mg 8주마다 1회(Q8W) SC)를 도시한 것이다. **도 20의 E**는 유도 시나리오 V(150 mg Q2W SC, 150 mg Q4W SC, 150 mg Q6W SC, 및 150 mg Q8W SC)를 도시한 것이다. **도 20의 F**는 유도 시나리오 VI(200 mg Q2W SC, 200 mg Q4W SC, 200 mg Q6W SC, 및 200 mg Q8W SC)을 도시한 것이다.

도 21의 A~F는 유도 시나리오 I~III(다양한 용량) 및 IV~XII(다양한 요법)에 대한 24주차에서의 C_{min} 예측치를 도식적으로 도시한 것이다. **도 21의 A**는 유도 시나리오 VII(250 mg Q2W SC, 250 mg Q4W SC, 250 mg Q6W SC, 및 250 mg Q8W SC)을 도시한 것이다. **도 21의 B**는 유도 시나리오 VIII(300 mg Q2W SC, 300 mg Q4W SC, 300 mg Q6W SC, 및 300 mg Q8W SC)을 도시한 것이다. **도 21의 C**는 유도 시나리오 IX(350 mg Q2W SC, 350 mg Q4W SC, 350 mg Q6W SC, 및 350 mg Q8W SC)을 도시한 것이다. **도 21의 D**는 유도 시나리오 X(400 mg Q2W SC, 400 mg Q4W SC, 400 mg Q6W SC, 및 400 mg Q8W SC)을 도시한 것이다. **도 21의 E**는 유도 시나리오 XI(450 mg Q2W SC, 450 mg Q4W SC, 450 mg Q6W SC, 및 450 mg Q8W SC)을 도시한 것이다. **도 21의 F**는 유도 시나리오 XII(500 mg Q2W SC, 500 mg Q4W SC, 500 mg Q6W SC, 및 500 mg Q8W SC)를 도시한 것이다.

도 22의 A~C는 유지 기간의 종료시의 C_{min} 예측치를 도식적으로 도시한 것이다. **도 22의 A**는 52주차 이후 유지 Q8W를 도시한 것이다. **도 22의 B**는 52주차 이후의 유지 Q12W를 도시하고, **도 22의 C**는 52주차 이후의 유지 Q16W를 도시한 것이다.

도 23의 A~D는 체중별로 계층화된 아토피성 피부염(AD) 환자에 대한 시뮬레이션된 KY1005 PK 프로파일을 도식적으로 도시한 것이다. 50, 75, 100, 120 및 150 kg의 체중에 대한 시뮬레이션이 예시된다. **도 23의 A**는 62.5 mg KY1005의 4회 용량을 4주마다(Q4W) 투여한 것을 도시한 것이다. **도 23의 B**는 125 mg KY1005의 4회 용량을 Q4W 투여한 것을 도시한 것이다. **도 23의 C**는 250 mg KY1005의 4회 용량을 Q4W 투여한 것을 도시한 것이다. **도 23의 D**는 500 mg KY1005의 1회 용량, 이어서 250 mg의 3회 용량을 Q4W 투여한 것을 도시한 것이다.

도 24의 A~D는 24주의 유도 기간 후 C_{min} 예측치를 도식적으로 도시한 것이다. 상이한 요법들(Q2W(**도 24의 A**), Q4W(**도 24의 B**), Q6W(**도 24의 C**), Q8W(**도 24의 D**))은 상이한 패널들에 걸쳐 분포되었다.

도 25의 A~C는 유지 기간 동안 C_{min}을 초과하는 시간의 예측치를 도식적으로 도시한 것이다. 상이한 요법들(Q8W(도 25의 A), Q12W(도 25의 B), Q16W(도 25의 C))은 상이한 패널들에 걸쳐 분포되었다.

도 26은 실시예 5의 연구 설계의 개요를 도식적으로 도시한 것이다. 4개의 상이한 SC KY1005 투약 요법을 위약과 대비하여 테스트한다. 기준선으로부터 169일차(24주차)까지 KY1005는 하기 용량 및 간격으로 투여된다: 28일 후 500 mg의 로딩 용량(2 x 2 mL S.C. 투여로 주어짐) 및 그 후 4주마다(Q4W) 250 mg 또는 기준선으로부터의

하기 요법: 250 mg Q4W, 또는 125 mg Q4W 또는 62.5 mg Q4W 또는 위약 Q4W.

도 27은 기준선에서의 EASI와 IL-13 혈청 수준 사이의 상관관계를 도식적으로 도시한 것이다. 도 27은 EASI 및 SCORAD에 의해 측정되는 바와 같이(데이터는 예시되지 않음), BL에서의 질환 중증도와 IL-13 수준의 유의한 상관관계를 도시한 것이다. *Spearman 상관관계에 기초한 r 계수와 p-값을 사용한 선형 회귀 및 상관 분석(n=77).

도 28은 시간 경과에 따른 순환 IL-13을 도식적으로 도시한 것이다. 113일차에 암리텔리맙(KY1005 또는 2D10)으로 치료받은 환자에서 IL-13 혈청 수준이 유의하게 감소하지만, 위약에 의해서는 그렇지 않았다. 암리텔리맙에 대한 반응자(그러나 위약에 대해서는 그렇지 않음)에 있어서 감소는 253일차까지 유지되었다‡. 암리텔리맙으로 치료받은 환자에 있어서 IL-13 혈청 수준의 지속적인 감소는 치료 의존적이며, 암리텔리맙이 AD의 면역 조절 장애를 효과적으로 표적화한다는 것을 강력하게 나타낸다. †반복 측정 이원 분산 분석 + Tukey 다중 비교 검정(113일차에서의 완전한 데이터세트를 이용한 환자에 대한 BL(1일차)과 비교한 IL-13의 변화 배수에 대한 것)(위약, n=15; 암리텔리맙 저용량, n=20; 및 암리텔리맙 고용량, n=20). ns p>0.05; ** p<0.01; *** p<0.001, ****p<0.0001. ‡169일차에 IL-13 수준이 BL과 비교하여 증가한, 암리텔리맙 저용량으로 치료받은 1명의 환자를 제외하고는 모든 환자에서 감소가 유지되었다. AD, 아토피성 피부염; BL, 기준선; CI, 신뢰 구간; EASI, 습진 중증도 평가지수; IL, 인터루킨; ns, 유의하지 않음; SCORAD, 아토피성 피부염 채점.

도 29의 A~F는 KY1005 또는 위약을 투여한 환자에 있어서 기준선(0일차), 29일차 및 113일차에서의 바이오마커 IL-13(**도 29의 A~B**), IL22(**도 29의 C~D**) 및 IL-17A(**도 29의 E~F**)의 $\log_{10}$-변화 배수를 도식적으로 도시한 것이다(**도 29의 B**, **도 29의 D** 및 **도 29의 F**는 KY1005 저용량 및 KY1005 고용량을 투여한 환자에 대한 데이터를 추가로 보여준다). IL-13 및 IL-22에 대한 데이터는 KY1005 CT02 혈청 분석에서 나온 것이다. IL-17A에 대한 데이터는 KY1005 CT02 OLINK 분석에서 나온 것이다. ns, 유의하지 않음; * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$; **** $P \leq 0.0001$. 반복 측정 이원 분산 분석; Dunnett 다중 비교 검정. **도 29의 A~B**는 KY1005가 Th2 관련 혈청 사이토카인의 감소와 연관되어 있음을 예시한다. **도 29의 C~F**는 KY1005가 전형적으로 Th22 및 Th17 반응과 관련된 사이토카인의 감소와 연관되어 있음을 예시한다.

도 30은 고용량의 KY1005, 저용량의 KY1005, 또는 위약을 4주마다 1회 투약한 군에 있어서 치료 16주에서 검증된 연구자의 전반적 평가 - 아토피성 피부염(Validated Investigator Global Assessment - Atopic Dermatitis; vIGA-AD) 척도에서 0 또는 1의 점수를 달성한 환자의 비율을 도식적으로 도시한 것이다. ***p<0.001(위약 대비)(Cochran-Mantel-Haenszel 검정), **p<0.001, *p<0.05(위약 대비).

도 31의 A~B는 질환 중증도와 연관된 2가지 단백질(**도 31의 A**에서 IL-22 및 **도 31의 B**에서 IL-13)의 상대적 단백질 수준을 도식적으로 도시한 것이다. IL-22 및 IL-13 단백질 수준은 기준선(첫 번째 열)에서의 EASI 점수와 유의하게 연관되어 있는 것으로 밝혀졌다(FDR p-값 < 0.05). 이 연관성은 또한 두 단백질 모두에 대해 29일차 및 113일차에도 유지되었다. 결정 계수 R^2 및 p-값은 선형 모델을 사용하여 계산되었다. 각 점은 환자 샘플을 나타내고 청색 선은 선형 회귀선을 나타내며, 95% 신뢰 구간은 회색으로 표시된다.

도 32의 A~C는 IL-13(**도 32의 A**), IL-22(**도 32의 B**) 및 IL-17A(**도 32의 C**)의 수준을 도식적으로 도시하며, 이는 KY1005 처리시 113일차에 유의하게 감소된다(FDR p- 값 <0.05). X축은 시간을 일차 단위로 표시한다(데이터 포인트는 0일차, 29일차 및 113일차에 있음). Y축은 Log_2(기준 수준으로부터의 변화)를 표시한다.

도 33의 A~C는 기준선에서의 IL-13 혈청 수준이 질환 중증도와 상관관계가 있음을 도식적으로 도시한 것이다. IL-13은 기준선에서 EASI(**도 33의 A**) 및 SCORAD(**도 33의 B**) 둘 모두에 의해 측정된 바와 같이 질환 중증도와 유의한 양의 상관관계가 있다(significantly positively correlated). IL-13 기준 수준은 치료군 간에 유의하게 상이한 것이 아니다(**도 33의 C**). 기준선에서의 IL-13과 EASI/SCORAD의 Spearman 상관관계(n=78). Tukey 다중 비교 검정을 이용한 일원 분산 분석.

도 34는 기준선과 D113 사이의 상이한 치료군들에서의 순환 IL-13을 도식적으로 도시한 것이다. IL-13 수준은 기준선으로 정규화되었다. n= D113까지 전체 샘플 세트를 갖는 환자의 수. 이원 분산 분석 + Tukey 다중 비교 검정. IL-13은 D113에 KY1005로 치료받은 환자(KY1005-저 및 -고)에서 유의하게 감소되지만 위약 환자에서는 그렇지 않다.

도 35의 A~B는 D113 대 기준선의 IL-13 수준 변화를 도식적으로 도시하며, 이는 IL-13 수준이 질환 개선과 상관관계가 있음을 예시한다. D113까지 전체 샘플 세트를 갖는 환자만이 포함되었다(n=58). D113에서의 IL-13의 변화 배수와 EASI(**도 35의 A**)/SCORAD(**도 35의 B**)의 Spearman 상관관계. D113에서의 IL-13 변화와 EASI(**도 35의**

A) 및 SCORAD(**도 35의 A**) 질환 개선 사이의 약한 상관관계.

도 36은 IL-13 혈청 수준 변화가 vIGA 0/1 반응자에서 D113 이후에 유지된다는 것을 도식적으로 도시한다. D113에서 반응자(vIGA 0-1)로 분류된 24명의 환자로부터 24개의 D169 샘플과 15개의 평가가능한 D253 샘플을 얻었다. D113에서 반응자(vIGA 0-1)로 분류된 환자에 있어서 IL-13 혈청 감소는 KY1005로 치료받은 환자의 경우 D169 및 D253까지 연장되었다.

도 37의 A~C는 기준선에서의 IL-22 혈청 수준이 질환 중증도와 상관관계가 있음을 도식적으로 도시한 것이다. 일원 분산 분석 + Tukey 다중 비교 검정: 기준선에서의 IL-22 및 EASI/SCORAD의 Spearman 상관관계(n=78). IL-22는 기준선에서 EASI(**도 37의 A**) 및 SCORAD(**도 37의 B**) 둘 모두에 의해 측정된 바와 같이 질환 중증도와 유의하게 상관관계가 있다. IL-22 기준 수준은 치료군 간에 유의하게 상이한 것이 아니다(**도 37의 C**).

도 38은 기준선과 D113 사이의 상이한 치료군들에서의 순환 IL-22를 도식적으로 도시한 것이다. n= D113까지 전체 샘플 세트를 갖는 환자의 수. 이원 분산 분석 + Tukey 다중 비교 검정. D113(및 고 Ky1005로 치료받은 환자에 있어서 D29)에 KY1005로 치료받은 환자에서 기준선에 비해 IL-22 수준의 유의한 변화가 있었지만 위약 환자에서는 그렇지 않았다.

도 39의 A~B는 D113 대 기준선의 IL-22 수준 변화를 도식적으로 도시하며, 이는 IL-22 수준이 질환 개선과 상관관계가 있음을 예시한다. D113까지 전체 샘플 세트를 갖는 환자만이 포함되었다(n=58). D113에서의 IL-22의 변화 배수와 EASI(**도 39의 A**)/SCORAD(**도 39의 B**)의 Spearman 상관관계. D113에서의 IL-22 변화와 EASI(**도 39의 A**) 및 SCORAD(**도 39의 A**) 질환 개선 사이의 약한 상관관계.

도 40은 IL-22 혈청 수준 변화가 vIGA 0/1 반응자에서 D113 이후에 유지된다는 것을 도식적으로 도시한다. D113에서 반응자(vIGA 0-1)로 분류된 24명의 환자로부터 24개의 D169 샘플과 16개의 평가가능한 D253 샘플을 얻었다. D113에서 반응자(vIGA 0-1)로 분류된 환자에 있어서 IL-22 혈청 감소는 KY1005로 치료받은 환자의 경우 D169 및 D253까지 연장되었다.

도 41은 혈청 바이오마커(전체 IgE, IL-13, IL-22 및 IL-31)에 대한 암리텔리맙의 효과를 도식적으로 도시한 것이다. 치료 요법별 시간 경과에 따른 혈청 (A) IgE, (B) IL-13, (C) IL-22 및 (D) IL-31의 기준선으로부터의 변화 배수. 최대 16주차까지, 기준선 및 16주차 또는 적어도 2개의 대안적인 치료 시점에서 바이오마커 데이터를 갖는 모든 환자가 포함되었다. 연구 연장의 경우, 16주차에 vIGA0/1을 달성한 환자(w16 반응자)만이 포함되었다. 치료 요법별 기준선으로부터의 log10 변환 변화 배수에 대한 Dunnett 다중 비교 검정을 사용한 사후 선형 혼합 효과 모델(ns 유의하지 않음, * p<0.05, ** p,0.01, *** p<0.001, **** p<0.0001). 중위값 + 95% 신뢰 구간; 샘플 크기는 x축 위에 표시됨.

도 42는 시간상 치료중 IL-31 혈청 수준 변화를 도식적으로 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인내용

첫 번째 구성에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다. 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물이다. 질환 조절 약물을 투여한 후, 대상체는 적어도 6개월 동안 0 또는 1의 IGA-AD 점수를 달성할 수 있다. 질환 조절을 표시할 수 있는 EASI75 또는 EASI90과 같은 본원에 기술된 임의의 다른 적합한 질환 중증도 측정이 0 또는 1의 IGA-AD 점수를 대체할 수 있다. 상기 적어도 6개월은 적어도 7개월, 적어도 8개월 또는 적어도 9개월일 수 있다. 질환 조절 약물을 이용한 치료를 중단한 후, 대상체는 적어도 6개월 동안 0 또는 1의 IGA-AD 점수를 유지할 수 있다. 상기 적어도 6개월은 적어도 7개월, 적어도 8개월 또는 적어도 9개월일 수 있다. 치료 효과는 항체 또는 이의 단편의 마지막 투여 이후 항체 또는 이의 단편의 적어도 대략 6 반감기까지는 지속될 수 있다. 상기 적어도 6 반감기는 항체 또는 이의 단편의 적어도 대략 7 반감기, 적어도 대략 8 반감기 또는 적어도 대략 9 반감기일 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로

피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여되며, 상기 방법은 약 20 mg 이상의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 1회 이상의 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물이다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 2회 이상 투여된다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 5.5개월의 적어도 하나의 간격, 2 내지 5개월의 적어도 하나의 간격, 2 내지 4.5개월의 적어도 하나의 간격, 또는 2 내지 4개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 대략 3개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여된다. 항체 또는 이의 단편은 5.5개월의 적어도 하나의 간격, 5개월의 적어도 하나의 간격, 4.5개월의 적어도 하나의 간격, 또는 4개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 대략 3개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 개월 단위로 표현된 임의의 기간은 대안적으로 주 단위로 표현될 수 있으며, 예를 들어 일 실시 형태에서 1개월은 4주와 동일하다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 대상체

는 만성 아토피성 피부염 환자이다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10% 감소된다. 투여 후 EASI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 15일차~적어도 113일차에(선택적으로 7일차~적어도 113일차에 또는 29일차~적어도 113일차에) 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 15일차~적어도 169일차 또는 적어도 253일차에 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 EASI 점수에 비해 적어도 20% 감소될 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 EASI 점수에 비해 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 45% 감소될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 vIGA-AD는 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소된다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 15일차~적어도 113일차에(선택적으로 7일차~적어도 113일차에 또는 29일차~적어도 113일차에) 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 15일차~적어도 169일차 또는 적어도 253일차에 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 20% 감소될 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 45% 감소될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소된다. 투여 후 IGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 15일차~적어도 113일차에(선택적으로 7일차~적어도 113일차에 또는 29일차~적어도 113일차에) 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 15일차~적어도 169일차 또는 적어도 253일차에 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 20% 감소될 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 45% 감소될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단

편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 감소된다. 투여 후 BSA 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 29일차~적어도 113일차에(선택적으로 7일차~적어도 113일차에 또는 15일차~적어도 113일차에) 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 BSA 점수에 비해 적어도 20% 감소될 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 BSA 점수에 비해 적어도 30% 또는 적어도 35% 감소될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, SCORAD 지수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소된다. 투여 후 SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 29일차~적어도 113일차에(선택적으로 7일차~적어도 113일차에 또는 15일차~적어도 113일차에) 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20% 감소될 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 30% 또는 적어도 35% 감소될 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 45% 또는 적어도 60% 감소될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, PO-SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소된다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 29일차~적어도 113일차에(선택적으로 7일차~적어도 113일차에 또는 15일차~적어도 113일차에) 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 15% 감소될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 40% 또는 적어도 50% 감소될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수,

SCORAD 지수 및/또는 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 대안적인 언급에서, 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소된다. 투여 후 DQLI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 85일차~적어도 113일차에(선택적으로 7일차~적어도 113일차에 또는 15일차~적어도 113일차에 또는 29일차~적어도 113일차에) 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 20% 감소될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 30% 또는 적어도 35% 감소될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 주사, 선택적으로 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물일 수 있다. 선택적으로, 본 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회 주사를 투여하는 단계를 포함한다. 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여될 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 투여 후 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수 및/또는 PO-SCORAD 지수는 상응하는 기준 EASI 점수, vIGA-AD 점수, IGA-AD 점수, BSA 점수, SCORAD 지수 및/또는 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소될 수 있다.

첫 번째 구성의 하나의 언급과 관련하여 기술된 임의의 특징은 첫 번째 구성의 임의의 다른 언급의 특징과 조합되어 명시적으로 고려된다. 문맥에서 달리 명백하지 않는 한, 첫 번째 구성의 임의의 하나의 언급은 본 발명의 임의의 다른 부분과 조합되어 판독될 수 있다. 문맥에서 달리 명백하지 않는 한, 첫 번째 구성의 임의의 하나의 언급 또는 첫 번째 구성의 임의의 대안적인 언급과 관련하여 본 발명의 임의의 부분에 기술된 임의의 선택적 특징은 본 발명의 임의의 다른 부분과 조합되어 판독될 수 있다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환 또는 염증성 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 면역 매개 질환 또는 면역 매개 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환 또는 염증성 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 면역 매개 질환 또는 면역 매개 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여된다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 유도기 동안 4주마다 1회, 및 유지기 동안 12주마다 1회 투여된다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 피하 주사를 통해 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 유도기 동안 4주마다 1회, 및 유지기 동안 12주마다 1회 투여된다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 투여된다.

추가 구성에서, 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 유도기 동안 4주마다 1회, 및 유지기 동안 12주마다 1회 투여된다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

용량 및 혈청 농도

용량은 20 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 용량은 20 mg 내지 600 mg일 수 있다. 용량은 최대 550 mg, 최대 500 mg, 최대 450 mg, 최대 400 mg, 최대 350 mg, 최대 300 mg, 최대 250 mg, 최대 200 mg, 최대 150 mg, 최대 120 mg, 최대 100 mg, 또는 최대 50 mg일 수 있다. 용량은 최대 500 mg, 최대 250 mg, 또는 최대 150 mg일 수 있다. 용량은 적어도 50 mg, 적어도 100 mg, 적어도 120 mg, 적어도 150 mg, 적어도 200 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg, 적어도 350 mg, 적어도 400 mg, 적어도 450 mg, 적어도 500 mg 또는 적어도 550 mg일 수 있다. 용량은 적어도 50 mg, 적어도 120 mg 또는 적어도 150 mg일 수 있다. 용량은 25 mg 내지 500 mg; 50 mg 내지 450 mg; 100 mg 내지 350 mg; 120 mg 내지 300 mg; 150 mg 내지 250 mg; 및 200 mg 내지 250 mg으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 용량은 60 mg 내지 500 mg; 100 mg 내지 300 mg 또는 125 mg 내지 150 mg으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

용량은 62.5 mg, 125 mg, 150 mg, 250 mg 또는 500 mg일 수 있다. 용량은 125 mg 또는 150 mg일 수 있다. 용량은 125 mg일 수 있다. 용량은 150 mg일 수 있다. 용량은 62.5 mg일 수 있다. 용량은 250 mg일 수 있다. 용량은 500 mg일 수 있다.

용량은 최대 0.6 mg/kg, 최대 0.7 mg/kg, 최대 0.8 mg/kg, 최대 0.9 mg/kg, 최대 1 mg/kg, 최대 1.1 mg/kg, 최대 1.2 mg/kg, 최대 1.3 mg/kg, 최대 1.4 mg/kg, 최대 1.5 mg/kg, 최대 1.6 mg/kg, 최대 1.7 mg/kg, 최대 1.8 mg/kg, 최대 1.9 mg/kg, 최대 2 mg/kg, 최대 2.1 mg/kg, 최대 2.2 mg/kg, 최대 2.3 mg/kg, 최대 2.4 mg/kg, 최대 2.5 mg/kg, 최대 2.6 mg/kg, 최대 2.7 mg/kg, 최대 2.8 mg/kg, 최대 2.9 mg/kg, 최대 3 mg/kg, 최대 4 mg/kg, 최대 5 mg/kg, 최대 6 mg/kg, 최대 7 mg/kg, 최대 8 mg/kg, 최대 9 mg/kg, 최대 10 mg/kg, 최대 11 mg/kg 또는 최대 12 mg/kg일 수 있다. 용량은 최대 6 mg/kg 또는 최대 3 mg/kg일 수 있다.

용량은 적어도 0.45 mg/kg, 적어도 0.5 mg/kg, 적어도 0.6 mg/kg, 적어도 0.7 mg/kg, 적어도 0.8 mg/kg, 적어도 0.9 mg/kg, 적어도 1 mg/kg, 적어도 1.1 mg/kg, 적어도 1.2 mg/kg, 적어도 1.3 mg/kg, 적어도 1.4 mg/kg, 적어도 1.5 mg/kg, 적어도 1.6 mg/kg, 적어도 1.7 mg/kg, 적어도 1.8 mg/kg, 적어도 1.9 mg/kg, 적어도 2 mg/kg, 적어도 2.1 mg/kg, 적어도 2.2 mg/kg, 적어도 2.3 mg/kg, 적어도 2.4 mg/kg, 적어도 2.5 mg/kg, 적어도 2.6 mg/kg, 적어도 2.7 mg/kg, 적어도 2.8 mg/kg, 적어도 2.9 mg/kg, 적어도 3 mg/kg, 적어도 4 mg/kg, 적어도 5 mg/kg, 적어도 6 mg/kg, 적어도 7 mg/kg, 적어도 8 mg/kg, 적어도 9 mg/kg, 적어도 10 mg/kg, 적어도 11 mg/kg, 또는 적어도 12 mg/kg일 수 있다. 용량은 적어도 0.45 mg/kg일 수 있다. 용량은 적어도 0.7 mg/kg 또는 적어도 1.4 mg/kg일 수 있다.

용량은 0.1 mg/kg 내지 12 mg/kg; 0.4 mg/kg 내지 11 mg/kg; 0.7 mg/kg 내지 10 mg/kg; 1 mg/kg 내지 9 mg/kg; 1.3 mg/kg 내지 8 mg/kg; 1.6 mg/kg 내지 7 mg/kg; 1.9 mg/kg 내지 6 mg/kg; 2.2 mg/kg 내지 5 mg/kg; 2.5 mg/kg 내지 4 mg/kg; 2.6 mg/kg 내지 3.8 mg/kg; 2.7 mg/kg 내지 3.6 mg/kg; 2.6 mg/kg 내지 3.4 mg/kg; 2.7 mg/mg 내지 3.3 mg/kg; 2.8 mg/kg 내지 3.2 mg/kg; 및 2.9 mg/kg 내지 3.1 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

용량은 0.6 mg/kg 내지 11 mg/kg; 0.7 mg/kg 내지 10 mg/kg; 0.8 mg/kg 내지 9 mg/kg; 0.9 mg/kg 내지 8 mg/kg; 1 mg/kg 내지 7 mg/kg; 1.1 mg/kg 내지 6 mg/kg; 1.2 mg/kg 내지 5 mg/kg; 1.3 mg/kg 내지 4 mg/kg; 1.4 mg/kg 내지 3 mg/kg; 1.5 mg/kg 내지 2.9 mg/kg; 1.6 mg/kg 내지 2.8 mg/kg; 1.7 mg/mg 내지 2.7 mg/kg; 1.8 mg/kg 내지 2.6 mg/kg; 1.9 mg/kg 내지 2.5 mg/kg; 2 mg/kg 내지 2.4 mg/kg; 및 2.1 mg/kg 내지 2.3 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

용량은 0.7 mg/kg 내지 6 mg/kg일 수 있다. 용량은 1.4 mg/kg 내지 3 mg/kg일 수 있다.

전임상 데이터에 의하면 OX40L - OX40 상호작용의 억제에 0.405 μg/mL IC90이 필요하고, 일차 인간 T 세포로부터의 가용성 OX40L-유도 IL-2의 방출의 억제에 1.09 μg/mL IC90 농도가 필요하며, T 세포 동종이계 혼합 림프구 반응 분석에서 IL-2 감소를 평가하기 위해 1.5 ug/mL IC90 농도가 필요함을 알아내게 되었다. 따라서 전임상 데이터는 작용 부위(피부)에 필요한 최소 농도가 0.405 내지 1.5 μg/mL의 범위일 수 있음을 시사한다. 용량은 적어도 대략 0.4 내지 1.5 μg/mL를 피부에 전달하는 데 적합한 임의의 용량일 수 있다.

본 방법은 항체 또는 이의 단편의 2회 이상의 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 첫 번째 주사 투여 후 및 두 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 2.5 μg/ml 이상일 수 있다.

본 방법은 항체 또는 이의 단편의 3회 이상의 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 두 번째 주사 투여 후 및 세 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 2.5 μg/ml 이상일 수 있다. 첫 번째 주사 투여 후 및 세 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 2.5 μg/ml 이상일 수 있다.

본 방법은 항체 또는 이의 단편의 4회 이상의 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 세 번째 주사 투여 후 및 네 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 2.5 μg/ml 이상일 수 있다. 첫 번째 주사 투여 후 및 네 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 2.5 μg/ml 이상일 수 있다. 두 번째 주사 투여 후 및 네 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 2.5 μg/ml 이상일 수 있다.

임의의 두 주사 사이의 혈청에서의 C_{min}은 2.5 μg/ml 내지 600 μg/ml일 수 있다. 임의의 두 주사 사이의 혈청에서의 C_{min}은 2.5 μg/ml 내지 375 μg/ml일 수 있다. 임의의 두 주사 사이의 혈청에서의 C_{min}은 4 μg/ml 내지 600 μg/ml일 수 있다. 임의의 두 주사 사이의 혈청에서의 C_{min}은 적어도 2.5 μg/ml, 2.6 μg/ml, 적어도 2.7 μg/ml, 적어도 2.8 μg/ml, 적어도 2.9 μg/ml, 적어도 3 μg/ml, 적어도 3.1 μg/ml, 적어도 3.2 μg/ml, 적어도 3.3 μg/ml, 적어도 3.4 μg/ml, 적어도 3.5 μg/ml, 적어도 3.6 μg/ml, 적어도 3.7 μg/ml, 적어도 3.8 μg/ml, 적어도 3.9 μg/ml, 적어도 4 μg/ml, 적어도 4.1 μg/ml, 적어도 4.2 μg/ml, 적어도 4.3 μg/ml, 적어도 4.4 μg/ml, 적어도 4.5 μg/ml, 적어도 4.6 μg/ml, 적어도 4.7 μg/ml, 적어도 4.8 μg/ml, 적어도 4.9 μg/ml, 적어도 5 μg/ml, 적어도 5.1 μg/ml, 적어도 5.2 μg/ml, 적어도 5.3 μg/ml, 적어도 5.4 μg/ml, 적어도 5.5 μg/ml, 적어도 5.6 μg/ml, 적어도 5.7 μg/ml, 적어도 5.8 μg/ml, 적어도 5.9 μg/ml, 적어도 6 μg/ml, 적어도 6.5 μg/ml, 적어도 7 μg/ml, 적어도 7.5 μg/ml, 적어도 8 μg/ml, 적어도 8.5 μg/ml, 적어도 9 μg/ml, 적어도 9.5 μg/ml, 적어도 10 μg/ml, 적어도 11 μg/ml, 적어도 12 μg/ml, 적어도 13 μg/ml, 적어도 14 μg/ml, 적어도 15 μg/ml, 적어도 16 μg/ml, 적어도 17 μg/ml, 적어도 18 μg/ml, 적어도 19 μg/ml, 적어도 20 μg/ml, 적어도 25 μg/ml, 적어도 30 μg/ml, 적어도 35 μg/ml, 적어도 40 μg/ml, 적어도 50 μg/ml, 적어도 60 μg/ml, 적어도 70 μg/ml, 적어도 80 μg/ml, 적어도 90 μg/ml, 또는 적어도 100 μg/ml일 수 있다. 임의의 두 주사 사이의 혈청에서의 C_{min}은 적어도 약 4 μg/ml, 적어도 약 5 μg/ml, 또는 적어도 약 20 μg/ml일 수 있다. 임의의 두 주사 사이의 혈청에서의 C_{min}은 적어도 약 4 μg/ml일 수 있다. 임의의 두 주사 사이의 혈청에서의 C_{min}은 적어도 약 5 μg/ml일 수 있다. 임의의 두 주사 사이의 혈청에서의 C_{min}은 적어도 약 20 μg/ml일 수 있다. 임의의 두 주사 사이의 혈청에서의 C_{min}은 최대 600 μg/ml, 최대 500 μg/ml, 최대 450 μg/ml, 최대 400 μg/ml, 최대 350 μg/ml, 최대 300 μg/ml, 최대 275 μg/ml, 최대 250 μg/ml, 최대 225 μg/ml, 최대 200 μg/ml, 최대 175 μg/ml, 최대 150 μg/ml, 최대 125 μg/ml, 최대 100 μg/ml, 최대 90 μg/ml, 최대 80 μg/ml, 최대 70 μg/ml, 최대 60 μg/ml, 최대 50 μg/ml, 최대 45 μg/ml, 최대 40 μg/ml, 최대 35 μg/ml, 최대 30 μg/ml, 최대 25 μg/ml, 최대 23 μg/ml, 최대 20 μg/ml, 최대 15 μg/ml, 최대 10 μg/ml, 최대 9 μg/ml, 최대 8 μg/ml, 최대 7 μg/ml, 최대 6 μg/ml, 최대 5 μg/ml, 최대 4 μ

g/ml, 최대 3 μg/ml, 또는 최대 2.5 μg/ml일 수 있다. 혈청에서의 C_{min}은 최대 약 50 μg/ml, 최대 약 25 μg/ml, 최대 약 15 μg/ml, 또는 최대 약 7 μg/ml일 수 있다. 혈청에서의 C_{min}은 최대 약 50 μg/ml일 수 있다. 혈청에서의 C_{min}은 최대 약 25 μg/ml일 수 있다. 혈청에서의 C_{min}은 최대 약 15 μg/ml일 수 있다. 혈청에서의 C_{min}은 최대 약 7 μg/ml일 수 있다. 임의의 두 주사 사이의 혈청에서의 C_{min}은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 3 μg/ml 이상 350 μg/ml 이하; 10 μg/ml 이상 300 μg/ml 이하; 12.5 μg/ml 이상 250 μg/ml 이하; 15 μg/ml 이상 250 μg/ml 이하; 18 μg/ml 이상 240 μg/ml 이하; 20 μg/ml 이상 220 μg/ml 이하; 25 μg/ml 이상 190 μg/ml 이하; 30 μg/ml 이상 150 μg/ml 이하; 35 μg/ml 이상 125 μg/ml 이하; 40 μg/ml 이상 90 μg/ml; 및 50 μg/ml 이상 65 μg/ml 이하.

C_{min}에 대한 상기 값은 혈청에서 측정된 바와 같이 주어진다. 혈청 C_{min} 값은 조직 C_{min} 값으로 변환될 수 있다. Shah & Betts (2013) mAbs 5:2, 297-305에서는 mAb에 대해 피부에서의 분포가 전신 농도의 약 16%인 것으로 계산하였다. 따라서, 2.5 μg/ml의 혈청 C_{min} 값은 0.4 μg/ml의 피부 C_{min} 값으로 이어지고 375 μg/ml의 혈청 C_{min} 값은 60 μg/ml의 피부 C_{min} 값으로 이어진다. 현장에서 가정된 다른 분포 값들을 기초로 대안적인 변환이 가능하며, 이는 빈번하게는 전신 농도의 대략 10%~15% 범위의 것이 피부에 분포할 수 있다. 따라서 추가 예로서 피부에서의 분포가 전신 농도의 10%라고 가정하면 4 μg/mL의 혈청 농도 수준은 0.4 μg/ml의 피부 C_{min} 값으로 이어지고 600 μg/ml의 혈청 C_{min} 값은 60 μg/ml의 피부 C_{min} 값으로 이어진다.

주사 투여 후 및 후속 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최대 혈청 농도(C_{max})는 적어도 약 1.5 μg / ml, 적어도 약 2 μg / ml, 적어도 약 5 μg / ml, 적어도 약 10 μg / ml, 적어도 약 15 μg / ml, 적어도 약 20 μg / ml, 적어도 약 23 μg / ml, 적어도 약 30 μg / ml, 적어도 약 40 μg / ml, 적어도 약 45 μg / ml, 적어도 약 50 μg / ml, 적어도 약 60 μg / ml, 적어도 약 70 μg / ml, 적어도 약 80 μg / ml, 적어도 약 90 μg / ml, 적어도 약 100 μg / ml, 적어도 약 150 μg / ml, 적어도 약 200 μg / ml, 적어도 약 300 μg / ml 또는 적어도 약 550 μg / ml일 수 있다. 주사 투여 후 및 후속 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최대 혈청 농도(C_{max})는 최대 약 550 μg / ml, 최대 약 400 μg / ml, 최대 약 300 μg / ml, 최대 약 200 μg / ml, 최대 약 150 μg / ml, 최대 약 100 μg / ml, 최대 약 90 μg / ml, 최대 약 80 μg / ml, 최대 약 70 μg / ml, 최대 약 60 μg / ml, 최대 약 50 μg / ml, 최대 약 45 μg / ml, 최대 약 40 μg / ml, 최대 약 35 μg / ml, 최대 약 30 μg / ml, 최대 약 25 μg / ml, 최대 약 23 μg / ml, 최대 약 20 μg / ml, 최대 약 15 μg / ml, 또는 최대 약 10 μg / ml이다.

일부 실시 형태에서, 주사는 정맥내 또는 피하 주사일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 주사는 피하 주사이고, 용량은 62.5 mg, 125 mg, 150 mg, 250 mg 또는 500 mg일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 용량은 125 mg 또는 150 mg일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 용량은 125 mg일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 용량은 150 mg일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 용량은 62.5 mg일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 용량은 250 mg일 수 있다. 용량은 500 mg일 수 있다.

일부 실시 형태에서, 주사는 피하 주사이고, 주사 투여 후 및 후속 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최대 혈청 농도(C_{max})는 1.5 μg / ml 내지 275 μg / ml; 2 μg / ml 내지 200 μg / ml; 5 μg / ml 내지 150 μg / ml; 5 μg / ml 내지 100 μg / ml; 10 μg / ml 내지 80 μg / ml; 10 μg / ml 내지 25 μg / ml; 25 μg / ml 내지 50 μg / ml; 또는 35 μg / ml 내지 75 μg / ml일 수 있다. C_{max}는 10 μg/ml 내지 80 μg/ml일 수 있다. C_{max}는 10 μg/ml 내지 25 μg/ml일 수 있다. C_{max}는 25 μg / ml 내지 50 μg / ml일 수 있다. C_{max}는 35 μg / ml 내지 75 μg / ml일 수 있다.

일부 실시 형태에서, 주사는 정맥내 주사이고, 주사 투여 후 및 후속 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최대 혈청 농도(C_{max})는 6 μg / ml 내지 550 μg / ml; 15 μg / ml 내지 400 μg / ml; 20 μg / ml 내지 300 μg / ml; 30 μg / ml 내지 200 μg / ml; 30 μg / ml 내지 90 μg / ml; 40 μg / ml 내지 105 μg / ml; 95 μg / ml 내지 150 μg / ml; 또는 95 μg / ml 내지 200 μg / ml일 수 있다. C_{max}는 30 μg/ml 내지 200 μg/ml일 수 있다. C_{max}는 30 μg/ml 내지 90 μg/ml일 수 있다. C_{max}는 40 μg/ml 내지 105 μg/ml일 수 있다. C_{max}는 95 μg/ml 내지 150 μg/ml일 수 있다. C_{max}는 95 μg/ml 내지 200 μg/ml일 수 있다.

본 방법은 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도를 본원에 개시된 임의의 C_{min} 값 초과 및 본원에 개시된 임의의 C_{max} 값 미만으로 유지할 수 있으며, 여기서, C_{min} 값은 C_{max} 값 미만이다. 예를 들어, 본 방법은

· 약 4 내지 약 15 μg/mL(10 내지15%의 조직/피부 침투를 가정할 때 0.4 내지 1.5 μg/mL 이상의 조직 농도)의 범위의 혈청 농도를 유지할 수 있고,

· 약 20 내지 약 45 μg/mL(10 내지15%의 조직/피부 침투를 가정할 때 2 내지 6.7 μg/mL 이상의 조직 농도)의 범위의 혈청 농도를 유지할 수 있고,

· 약 5 내지 약 23 μg/mL(10 내지15%의 조직/피부 침투를 가정할 때 0.5 내지 3.5 μg/mL 이상의 조직 농도)의 범위의 혈청 농도를 유지할 수 있고,

· 혈청 농도를 대략 10 μg/mL 이하로 유지할 수 있다.

본 방법은 마지막 투여 후 항체 또는 이의 단편의 치료적 유효 농도를 유지할 수 있다. 예를 들어, 치료적 유효 농도는 마지막 투여 후 적어도 1개월, 적어도 2개월 또는 적어도 3개월 동안 유지될 수 있다. 치료적 유효 농도는 본원에 개시된 임의의 C_{min} 값 이상 및/또는 본원에 개시된 임의의 C_{max} 값 이하일 수 있으며, 여기서, C_{min} 값은 C_{max} 값 미만이다. 본 방법은 예를 들어 약 3 내지 약 12 μg/mL; 약 5 내지 약 12 μg/mL; 또는 약 3 내지 약 5 μg/mL의 혈청 농도를 유지할 수 있다(선택적으로 마지막 투여 후 적어도 3개월).

첫 번째 주사 후 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)(무한대로 외삽된 AUC[AUC_{0-inf}])은 적어도 대략 100,000 ng/ml*일, 500,000 ng/ml*일, 적어도 대략 600,000 ng/ml*일, 적어도 대략 700,000 ng/ml*일, 적어도 대략 800,000 ng/ml*일, 적어도 대략 900,000 ng/ml*일, 적어도 대략 1,000,000 ng/ml*일, 적어도 대략 1,100,000 ng/ml*일, 적어도 대략 1,300,000 ng/ml*일, 적어도 대략 1,500,000 ng/ml*일, 적어도 대략 1,700,000 ng/ml*일, 적어도 대략 2,000,000 ng/ml*일, 적어도 대략 2,500,000 ng/ml*일, 적어도 대략 3,000,000 ng/ml*일, 적어도 대략 3,300,000 ng/ml*일 또는 적어도 대략 3,500,000 ng/ml*일, 예를 들어 적어도 대략 1,000,000 ng/ml*일 또는 적어도 대략 3,000,000 ng/ml*일일 수 있다.

첫 번째 주사 후 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)(무한대로 외삽된 AUC[AUC_{0-inf}])은 최대 대략 4,500,000 ng/ml*일, 최대 대략 4,200,000 ng/ml*일, 최대 대략 4,000,000 ng/ml*일, 최대 대략 3,800,000 ng/ml*일, 최대 대략 3,600,000 ng/ml*일, 최대 대략 3,400,000 ng/ml*일, 최대 대략 3,200,000 ng/ml*일, 최대 대략 3,000,000 ng/ml*일, 최대 대략 2,800,000 ng/ml*일, 최대 대략 2,500,000 ng/ml*일, 최대 대략 2,000,000 ng/ml*일, 최대 대략 1,800,000 ng/ml*일, 최대 대략 1,500,000 ng/ml*일, 최대 대략 1,200,000 ng/ml*일 또는 최대 대략 1,000,000 ng/ml*일, 예를 들어 최대 대략 1,500,000 ng/ml*일 또는 최대 대략 3,800,000 ng/ml*일일 수 있다.

첫 번째 주사 후 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)(무한대로 외삽된 AUC[AUC_{0-inf}])은 대략 100,000 ng/ml*일 내지 대략 4,500,000 ng/ml*일 또는 대략 1,000,000 ng/ml*일 내지 대략 3,800,000 ng/ml*일일 수 있다. 첫 번째 주사 후 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)(무한대로 외삽된 AUC[AUC_{0-inf}])은 대략 900,000 ng/ml*일 내지 대략 1,400,000 ng/ml*일 또는 대략 2,900,000 ng/ml*일 내지 대략 3,800,000 ng/ml*일일 수 있다.

유도 및 유지

본 방법은 유도기 및 유지기를 포함할 수 있다.

유도기는 항체 또는 이의 단편의 1회 이상의 유도기 주사를 20 내지 500 mg; 20 mg 내지 300 mg; 50 mg 내지 300 mg; 100 mg 내지 300 mg; 또는 150 mg 내지 300 mg의 유도 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 유도 용량은 200 mg 내지 300 mg; 또는 225 mg 내지 275 mg일 수 있다. 유도 용량은 약 500 mg, 250 mg, 약 125 mg 또는 약 62.5 mg일 수 있다. 유도 용량은 약 250 mg일 수 있다.

유도기는 지속 기간이 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 16주 또는 적어도 24주일 수 있다. 유도기는 항체 또는 이의 단편의 2회 이상의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

각각의 유도기 주사는 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 16주 또는 적어도 24주 간격으로 투여될 수 있다. 각 유도기 주사는 4주 간격으로 투여될 수 있다.

각각의 유도기 주사는 각각의 다른 유도기 주사와 동일한 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 각 유

도기 주사의 용량은 동일할 수 있다.

대안적으로, 1회 이상의 유도기 주사는 다른 유도기 주사 중 하나 이상 또는 전부와 상이한 질량의 항체 또는 이의 단편을 가질 수 있다. 각 유도기 주사의 용량은 동일하지 않을 수 있다. 첫 번째 유도기 주사는 로딩 용량의 주사일 수 있다.

로딩 용량은 각 후속 유도기 주사의 최대 3배의 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 로딩 용량은 각 후속 유도기 주사보다 2배 초과 3배 이하의 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 로딩 용량은 각 후속 유도 용량의 최대 2배의 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 로딩 용량은 각 후속 유도 용량의 최대 1.5배 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다.

로딩 용량은 100 내지 600 mg; 150 내지 550 mg; 또는 200 내지 500 mg일 수 있다. 로딩 용량은 약 500 mg, 약 250 mg 또는 약 125 mg일 수 있다. 로딩 용량은 약 500 mg일 수 있다.

유도기는 항체 또는 이의 단편의 2회 이상의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 16주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유도기 주사 후 3 내지 14주 후에 투여될 수 있거나; 또는 첫 번째 유도기 주사 후 4 내지 12주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 14주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 12주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 8주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 7주 후에 투여될 수 있거나; 또는 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 6주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 3 내지 13주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유도기 주사 후 5 내지 11주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유도기 주사 후 6 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 또는 첫 번째 유도기 주사 후 7 내지 9주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 4 내지 8주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 약 4주 또는 약 8주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 4주 후에 투여될 수 있다.

유도기는 항체 또는 이의 단편의 3회 이상의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 16주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유도기 주사 후 3 내지 14주 후에 투여될 수 있거나; 또는 두 번째 유도기 주사 후 4 내지 12주 후에 투여될 수 있다. 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 14주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 12주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 8주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 7주 후에 투여될 수 있거나; 또는 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 6주 후에 투여될 수 있다. 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 3 내지 13주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유도기 주사 후 5 내지 11주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유도기 주사 후 6 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 또는 두 번째 유도기 주사 후 7 내지 9주 후에 투여될 수 있다. 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도 용량 후 4 내지 8주 후에 투여될 수 있다. 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 약 4주 또는 약 8주 후에 투여될 수 있다. 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 4주 후에 투여될 수 있다. 첫 번째 유도기 주사와 두 번째 유도기 주사 사이의 간격은 두 번째 유도기 주사와 세 번째 유도기 주사 사이의 간격과 동일한 지속 기간을 가질 수 있다.

각각의 유도기 주사는 각각의 다른 유도기 주사와 동일한 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있고/있거나 유도기 주사들 사이의 각각의 간격은 유도기 주사들 사이의 각각의 다른 간격과 동일한 지속 기간을 가질 수 있다. 따라서 각 유도기 주사는 동일한 용량을 가질 수 있다. 예를 들어, 유도기의 매 주사마다 250 mg의 용량이 투여될 수 있다. 전체 유도기는 예를 들어 4주의 투약 간격을 가질 수 있다. 따라서 유도기는 4주마다 250 mg 용량을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 유도기는 4주마다 125 mg 용량을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 유도기는 4주마다 62.5 mg 용량을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어 로딩 용량이 투여될 수 있기 때문에 모든 유도기 주사에 대해 고정 용량 없이 고정 투약 간격을 사용할 수 있다. 따라서 유도기는 500 mg의 로딩 용량을 제공하고, 이어서 4주 후에 250 mg 용량을 제공하는 것을 포함할 수 있으며, 이때 유도기 내내 4주마다 추가의 250 mg 용량이 제공된다. 본원에 기술된 용량 및 투약 간격 및 주사 유형(예를 들어, 피하)의 임의의 그리고 모든 조합이 명시적으로 고려된다.

유지기는 항체 또는 이의 단편의 1회 이상의 유지기 주사를 20 mg 내지 300 mg; 50 mg 내지 300 mg; 100 mg 내지 300 mg; 또는 150 mg 내지 300 mg의 유지 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 유지 용량은 200 mg 내지 300 mg; 또는 225 mg 내지 275 mg일 수 있다. 유지 용량은 약 500 mg, 250 mg, 약 125 mg 또는 약 62.5 mg일 수 있다. 유지 용량은 약 250 mg일 수 있다.

유지기는 지속 기간이 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 16주, 적어도 24주, 적어도 32주, 적어도 40주, 적어도 52주, 또는 적어도 100주일 수 있다. 유지기의 지속 기간은 임상 목적을 달성하는 데 적합한 임의의 길이일 수 있으므로 유지기 주사의 임의의 적합한 횟수를 포함할 수 있다. 따라서 유지기의 지속 기간은 임상의에 의해 결정될 수 있다. 유지 기간은 환자와 임상의의 의견에 따라 환자가 그러한 유지 치료로 이익을 얻거나 치료를 중단해야 하는 유해 사례를 경험하지 않는 한 지속될 수 있다. 일부 대상체에 있어서 유지기는 무기한일 수 있다.

유지기는 항체 또는 이의 단편의 2회 이상의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 각 유지기 주사는 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 16주, 적어도 24주, 적어도 32주, 적어도 40주, 또는 적어도 52주 간격으로 투여될 수 있다.

각각의 유지기 주사는 각각의 다른 유지기 주사와 동일한 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 유도기에서 사용되는 항체 또는 이의 단편의 용량은 유지기 동안 유지될 수 있다(즉, 유도기 용량(임의의 로딩 용량 이외의 것)은 유지기 용량과 동일할 수 있다). 그러나 유지기의 투약 간격은 유도기의 투약 간격보다 더 길 수 있다. 이는 일단 치료 효과가 개시되면, 항체 또는 이의 단편의 더 낮은 조직 농도에서 치료 효과의 유지가 가능할 수 있기 때문일 수 있다. 유지기에서는 유도기 투약 간격을 유지하면서 유도기 용량을 감소시킴으로써 유사한 결과를 얻을 수 있지만, 유지기 동안 주사당 용량보다 주사 횟수를 감소시키는 것이 임상적으로 바람직할 수 있다.

두 번째 유지기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 16주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유지기 주사 후 3 내지 14주 후에 투여될 수 있거나; 또는 첫 번째 유지기 주사 후 4 내지 12주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유지기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 14주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 12주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 8주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 7주 후에 투여될 수 있거나; 또는 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 6주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유지기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 3 내지 13주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유지기 주사 후 5 내지 11주 후에 투여될 수 있거나; 첫 번째 유지기 주사 후 6 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 또는 첫 번째 유지기 주사 후 7 내지 9주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유지기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 4 내지 8주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유지기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 약 4주 또는 약 8주 후에 투여될 수 있다.

유지기는 항체 또는 이의 단편의 3회 이상의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 세 번째 유지기 주사는 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 16주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유지기 주사 후 3 내지 14주 후에 투여될 수 있거나; 또는 두 번째 유지기 주사 후 4 내지 12주 후에 투여될 수 있다. 세 번째 유지기 주사는 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 14주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 12주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 8주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 7주 후에 투여될 수 있거나; 또는 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 6주 후에 투여될 수 있다. 세 번째 유지기 주사는 두 번째 유지기 주사 후 3 내지 13주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유지기 주사 후 5 내지 11주 후에 투여될 수 있거나; 두 번째 유지기 주사 후 6 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 또는 두 번째 유지기 주사 후 7 내지 9주 후에 투여될 수 있다. 세 번째 유지기 주사는 두 번째 유지기 주사 후 4 내지 8주 후에 투여될 수 있다. 세 번째 유지기 주사는 두 번째 유지기 주사 후 약 4주 또는 약 8주 후에 투여될 수 있다.

첫 번째 유지기 주사와 두 번째 유지기 주사 사이의 간격은 두 번째 유지기 주사와 세 번째 유지기 주사 사이의 간격과 동일한 지속 기간을 가질 수 있다.

각각의 유지기 주사는 각각의 다른 유지기 주사와 동일한 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있고/있거나 유지기 주사들 사이의 각각의 간격은 유지기 주사들 사이의 각각의 다른 간격과 동일한 지속 기간을 가질 수 있다. 따라서 각 유지기 주사는 동일한 용량을 가질 수 있다. 예를 들어, 유지기의 매 주사마다 250 mg의 용량이 투여될 수 있다. 전체 유지기는 예를 들어 16주의 투약 간격을 가질 수 있다. 따라서 유지기는 16주마다 250 mg 용량을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 유도기는 16주마다 125 mg 용량을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 유도기는 16주마다 62.5 mg 용량을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 추가 예에 있어서, 유지기의 매 주사마다 250 mg의 용량이 투여될 수 있다. 전체 유지기는 예를 들어 1주의 투약 간격을 가질 수 있다. 따라서 유지기는 12주마다 250 mg 용량을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 유도기는 12주마다 125 mg 용량을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 유도기는 12주마다 62.5 mg 용량을 제공하는 것을 포함

할 수 있다. 본원에 기술된 용량 및 투약 간격 및 주사 유형(예를 들어, 피하)의 임의의 그리고 모든 조합이 명시적으로 고려된다.

2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격과 동일하거나 더 긴 지속 기간을 가질 수 있다. 그러나, 상기에 기술된 바와 같이, 유지기의 투약 간격은 유도기의 투약 간격보다 더 길 수 있다. 유도기에 일정한 투약 간격을 사용하고 유지기에 일관된 투약 간격을 사용하는 경우 이는 간격들의 간단한 비교일 수 있으며, 예를 들어 유도기 투약 간격이 4주(Q4W)이고 유지기 투약 간격이 4주(Q4W)인 경우 유도기 주사들 사이의 간격은 유지기 주사들 사이의 간격과 동일한 지속 기간을 갖는다. 유도기 투약 간격이 4주(Q4W)이고 유지기 투약 간격이 12주(Q12W)인 경우 유지기 주사들 사이의 간격은 유지기 주사들 사이의 간격보다 길다. 유지기의 투약 간격과 유도기의 투약 간격 사이의 비교는 대안적으로, 각각 유도기 및 유지기 내의 모든 간격의 평균(평균, 중위값 또는 모드)으로 계산될 수 있다. 대안적으로, 유지기의 투약 간격과 유도기의 투약 간격 사이의 비교는 하기에 추가로 설명되는 바와 같이 투약 간격의 특정 예를 비교함으로써 계산될 수 있다.

첫 번째 유지기 주사와 두 번째 유지기 주사 사이의 간격은 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격과 동일하거나 더 긴 지속 기간을 가질 수 있다. 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 2주, 약 4주 또는 약 8주일 수 있고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 12주 또는 약 16주일 수 있다. 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 4주 또는 약 8주일 수 있고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 12주일 수 있다. 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 4주 또는 약 8주일 수 있고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 16주일 수 있다. 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 4주일 수 있고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 16주일 수 있다. 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 4주일 수 있고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 12주일 수 있다. 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 4주일 수 있고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 4주일 수 있다. 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 8주일 수 있고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 8주일 수 있다. 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 2주일 수 있고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 8주일 수 있다.

3회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 일정할 수 있다. 대안적으로, 3회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 다양할 수 있다.

유도기와 유지기의 합해진 지속 기간은 적어도 52주일 수 있다. 유도기와 유지기의 합해진 지속 기간은 본원에 기술된 유도기의 임의의 지속 기간과 본원에 기술된 유지기의 임의의 지속 기간을 합산함으로써 달성되는 임의의 지속 기간일 수 있다. 유지기가 무기한일 수 있으므로 유도기와 유지기의 합해진 지속 기간은 무기한일 수 있다.

대상체는 다음을 기반으로 하여 유도기에서 유지기로 전환될 수 있다:

(a) 임상 반응; 및/또는

(b) 첫 번째 유도기 주사를 투여한 이후의 시간.

임상 반응은 본원에 기술된 임의의 투여 후 점수 또는 지수에 의해 정의될 수 있다. 임상 반응은 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100을 달성하는 것일 수 있다. 임상 반응은 IGA-AD0/1의 달성 및/또는 적어도 2의 IGA-AD 포인트의 감소일 수 있다. 임상 반응은 적어도 3의 NRS 포인트 또는 적어도 4의 NRS 포인트의 감소를 달성하는 것이다. 임상 반응은 첫 번째 유도기 주사의 투여 후 16주, 20주 또는 24주와 같은 임상적으로 적합한 임의의 시점에 결정될 수 있다.

유도기에서 유지기로의 전환은 첫 번째 유도기 주사를 투여한 후 16주 이상 후에 일어날 수 있다. 유도기에서 유지기로의 전환은 첫 번째 유도기 주사를 투여한 후 24주 이상 후에 일어날 수 있다. 유도기에서 유지기로의 전환은 첫 번째 유도기 주사의 투여 후 최대 1년 후까지 일어날 수 있다. 유도기에서 유지기로의 전환은 첫 번째 유도기 주사의 투여 후 16 내지 24주 후에 일어날 수 있다.

일부 경우에, 유도기에서 유지기로의 전환이 유도기 동안 결정되는 임상 반응을 기반으로 하여 일어날 수 있다. 이것은, 예를 들어 질환 중증도에 대한 데이터를 분석하는 데 약간의 시간이 필요할 때 발생할 수 있다. 따라서 임상 반응을 결정할 수 있는 데이터를 수집하는 것과 대상체를 유도기에서 유지기로 전환하는 것 사이에 지연이 있을 수 있다. 예를 들어 임상 반응은 16주차에 질환 중증도에 대한 데이터를 수집함으로써 평가될 수 있으며, 이는 임상 반응이 긍정적인 경우 유도기에서 유지기로의 이후의 전환을 초래한다(예를 들어 첫 번째 유도기 주사의 투여 후 24주차에). 유도기에서 유지기로의 전환 결정은 임상 반응을 결정한 데이터가 수집되었기 때문에

입수가능한 추가 정보(예를 들어, 유도기에서 유지기로의 전환시 후속 임상 평가)를 추가로 설명할 수 있다.

유도기에서 유지기로의 전환은 대상체가 16주에 적어도 EASI75의 임상 반응을 달성한 경우 24주에 일어날 수 있다.

유도기는 가변적 유도기일 수 있다. "가변적"이라는 것은 유도기의 지속 기간이 대상체마다 다르며 유도기에서 유지기로의 전환이 환자의 특정 요인에 따라 달라질 것임을 의미한다. 환자 특정 요인은 임상 반응을 포함할 수 있다. 예를 들어 환자가 IGA0/1을 달성했거나, 깨끗한/거의 깨끗한 피부를 갖거나, EASI 50을 달성했거나, EASI75를 달성했거나 EASI90을 달성했을 때 전환이 발생할 수 있다.

투여는 피하 투여일 수 있다. 피하 주사는 복부나 허벅지 바깥쪽과 같은 임의의 적합한 주사 부위에 대한 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 피하 투여는 아토피성 피부염 치료에 사용되며, 그 이유는 이것이 정맥내 주사보다 환자에게 더 편리하고 덜 자원 집약적이기 때문이다. 본원에 기술된 임의의 방법은 피하 투여를 포함할 수 있다. 본 방법은 유도 및 유지 기간을 포함하며 주로 투여가 피하 투여인 경우 사용하기 위한 것이다.

본 방법은 유도기 및/또는 유지기의 하기 4가지 구성 중 어느 하나를 포함할 수 있으며, 이들 각각에 대한 투여는 피하 투여일 수 있다:

1. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 첫 번째 유도기 주사는 500 mg의 로딩 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 이어서 적어도 4회의 후속 유도기 주사가 뒤따르며, 각 후속 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여된다.

2. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여된다.

3. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 125 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 125 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여된다.

4. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 62.5 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 62.5 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여된다.

본원에 제시된 구성에서 사용되는 바와 같이, "적어도 4주"는 예를 들어 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주 또는 24주일 수 있다. 상기 4가지 구성에서 사용되는 바와 같이, "적어도 4주"는 예를 들어 4주, 12주 또는 16주일 수 있다. 이는 유도기 주사들 사이, 최종 유도기 주사와 첫 번째 유지기 주사 사이, 및 유지기 주사들 사이의 기간에 적용된다.

본 방법은 적어도 6회의 유도기 주사 또는 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 4주 내지 24주 또는 4주 내지 16주 후에 투여될 수 있다. 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 12주 후에 투여될 수 있다. 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 16주 후에 투여될 수 있다. 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 24주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 4주 내지 24주 또는 4주 내지 16주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 12주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 16주 후에 투여될 수 있다. 두 번째 유지기 주사는 이전 유

지기 주사 후 24주 후에 투여될 수 있다.

본 방법은

(a) 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있고;

(b) 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되며;

(c) 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여된다.

본 방법은 유도기 및/또는 유지기의 하기 4가지 추가 구성 중 어느 하나를 포함할 수 있으며, 이들 각각에 대한 투여는 피하 투여일 수 있다:

1'. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 첫 번째 유도기 주사는 500 mg의 로딩 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 이어서 적어도 4회의 후속 유도기 주사가 뒤따르며, 각 후속 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 16주 후에 투여된다.

2'. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 16주 후에 투여된다.

3'. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 125 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 125 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 16주 후에 투여된다.

4'. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 62.5 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 62.5 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 16주 후에 투여된다.

본 방법은 유도기 및/또는 유지기의 하기 4가지 추가 구성 중 어느 하나를 포함할 수 있으며, 이들 각각에 대한 투여는 피하 투여일 수 있다:

1''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 첫 번째 유도기 주사는 500 mg의 로딩 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 이어서 적어도 4회의 후속 유도기 주사가 뒤따르며, 각 후속 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되고, 대상체는 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75의 임상 반응을 달성하였다.

2''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되고, 대상체는 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75의 임상 반응을 달성하였다.

3''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 125

mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 125 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되고, 대상체는 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75의 임상 반응을 달성하였다.

4''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 62.5 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 62.5 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 16주 후에 투여되고, 대상체는 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75의 임상 반응을 달성하였다.

본 방법은 유도기 및/또는 유지기의 하기 4가지 추가 구성 중 어느 하나를 포함할 수 있으며, 이들 각각에 대한 투여는 피하 투여일 수 있다:

1'''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 첫 번째 유도기 주사는 500 mg의 로딩 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 이어서 적어도 4회의 후속 유도기 주사가 뒤따르며, 각 후속 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는

(a) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되거나, 또는

(ii) 대상체에서 항체 또는 이의 단편을 철회하고;

(b) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성하지 못한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여된다.

2'''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는

(a) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되거나, 또는

(ii) 대상체에서 항체 또는 이의 단편을 철회하고;

(b) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성하지 못한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여된다.

3'''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 125 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는

(a) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두

번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되거나, 또는

(ii) 대상체에서 항체 또는 이의 단편을 철회하고;

(b) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성하지 못한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여된다.

4'''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 62.5 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는

(a) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되거나, 또는

(ii) 대상체에서 항체 또는 이의 단편을 철회하고;

(b) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성하지 못한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여된다.

본 방법은 유도기 및/또는 유지기의 하기 4가지 추가 구성 중 어느 하나를 포함할 수 있으며, 이들 각각에 대한 투여는 피하 투여일 수 있다:

1''''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 첫 번째 유도기 주사는 500 mg의 로딩 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 이어서 적어도 4회의 후속 유도기 주사가 뒤따르며, 각 후속 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는

(a) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되거나, 또는

(ii) 대상체에서 항체 또는 이의 단편을 철회하고;

(b) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성하지 못한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 12주 후에 투여된다.

2'''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는

(a) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되거나, 또는

(ii) 대상체에서 항체 또는 이의 단편을 철회하고;

(b) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성하지 못한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 12주 후에 투여된다.

3'''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 125 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는

(a) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되거나, 또는

(ii) 대상체에서 항체 또는 이의 단편을 철회하고;

(b) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성하지 못한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 12주 후에 투여된다.

4'''. 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유도기 주사는 62.5 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여된다. 유지기는

(a) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 적어도 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되거나, 또는

(ii) 대상체에서 항체 또는 이의 단편을 철회하고;

(b) 대상체가 첫 번째 유도기 주사 후 16주에 EASI75 및/또는 IGA-AD 0/1의 임상 반응을 달성하지 못한 경우:

(i) 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 12주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 12주 후에 투여된다.

본 방법은

(a) 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있고;

(b) 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 4주 후에 투여되며;

(c) 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 4주 후에 투여된다.

본 방법은

(a) 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있고;

(b) 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 12주 후에 투여되며;

(c) 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 12주 후에 투여된다.

본 방법은

(a) 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있고;

(b) 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 16주 후에 투여되며;

(c) 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 16주 후에 투여된다.

본 방법은

(a) 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함할 수 있고;

(b) 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 24주 후에 투여되며;

(c) 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 24주 후에 투여된다.

일 실시 형태에 따르면, 본 방법은 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 4주마다 1회 또는 12주마다 1회 또는 6개월마다 1회 투여된다.

또 다른 실시 형태에 따르면, 본 방법은 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 4주마다 1회 또는 12주마다 1회 또는 6개월마다 1회 피하 주사를 통해 투여된다.

또 다른 실시 형태에 따르면, 본 방법은 인간 대상체에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 또는 염증성 피부 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이며, 여기서, 상기 항체 또는 이의 단편은 4주마다 1회 또는 12주마다 1회 또는 6개월마다 1회 투여된다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

로딩 용량 및 치료 용량

본 방법은 다음을 포함할 수 있다:

(a) 첫 번째 주사를 로딩 용량의 항체 또는 이의 단편으로 투여하고, 이어서

(b) 적어도 두 번째 주사를 첫 번째 치료 용량의 항체 또는 이의 단편으로 투여함.

두 번째 주사는 첫 번째 주사 후 3 내지 5주 후에 투여될 수 있다.

본 방법은 적어도 세 번째 주사를 치료 용량의 항체 또는 이의 단편으로 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 세 번째 주사는 두 번째 주사 후 3 내지 5주 후에 투여될 수 있다.

본 방법은 적어도 네 번째 주사를 치료 용량의 항체 또는 이의 단편으로 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 네 번째 주사는 세 번째 주사 후 3 내지 5주 후에 투여될 수 있다.

본 방법은 다섯 번째 주사를 치료 용량으로서 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다섯 번째 주사는 네 번째 주사 후 3 내지 5주 후에 투여될 수 있다.

본 방법은 여섯 번째 주사를 치료 용량으로서 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 여섯 번째 치료 용량은 다섯 번째 주사 후 3 내지 5주 후에 투여될 수 있다.

치료 용량으로서의 각 주사는 이전 치료 용량 후 4주 후에 투여될 수 있다.

치료 용량으로서의 주사 횟수는 임상 목적을 달성하기에 적합한 임의의 횟수일 수 있으며 따라서 치료 용량으로서의 임의의 적합한 횟수의 주사를 포함할 수 있다. 따라서 치료 용량으로서의 주사 횟수는 임상의에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 치료 용량의 횟수는 적어도 6회, 적어도 7회, 적어도 8회, 적어도 9회 또는 적어도 10회일 수 있다. 일부 대상체의 경우, 치료 용량으로서의 무기한 횟수의 주사가 투여될 수 있다.

로딩 용량은 치료 용량으로서의 각 후속 주사로서 최대 3배 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 로딩 용량은 치료 용량으로서의 각 후속 주사로서 2배 초과 3배 이하의 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 로딩 용량은 치료 용량으로서의 각 후속 주사로서 최대 2배의 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 로딩 용량은 치료 용량으로서의 각 후속 주사로서 최대 1.5배 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다.

각각의 치료 용량은 각각의 다른 치료 용량과 동일한 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다.

로딩 용량은 100 내지 600 mg; 150 내지 550 mg; 또는 200 내지 500 mg일 수 있다. 로딩 용량은 200 mg 또는

500 mg일 수 있다.

각 치료 용량은 50 내지 300 mg; 또는 100 내지 250 mg일 수 있다. 각 치료 용량은 100 mg 또는 250 mg일 수 있다.

일부 실시 형태의 장점은 항체 또는 이의 단편의 양호한 안전성 프로파일로부터 유래된다. 이는 광범위한 치료 용량을 로딩 용량과 함께 사용할 수 있게 하는데, 이는 예를 들어 더 높은 용량이 독성 또는 허용할 수 없는 부작용을 초래할 수 있는 다른 항체에는 권장되지 않을 수 있다. 본원에 기술된 임의의 용량이 로딩 용량으로 사용될 수 있다. 본원에 기술된 임의의 용량이 치료 용량으로 사용될 수 있다. 본원에 기술된 임의의 용량이 치료 용량으로 사용될 수 있으며, 치료 용량의 2배가 로딩 용량으로 사용된다. 예를 들어, 500 mg의 로딩 용량이 250 mg의 치료 용량과 조합될 수 있거나; 250 mg의 로딩 용량이 125 mg의 치료 용량과 조합될 수 있거나; 또는 125 mg의 로딩 용량이 62.5 mg의 치료 용량과 조합될 수 있다. KY1005는 특히 유리한 안전성 프로파일을 가지며 치료 용량이 본원에 기술된 임의의 용량인 경우 로딩 용량과 함께 사용될 수 있다.

유지 용량으로서의 첫 번째 유지 주사는 치료 용량으로서의 마지막 주사 후 4 내지 8개월 후에 투여될 수 있다. 유지 용량으로서의 1회 이상의 추가 유지 주사가 4 내지 8개월의 간격으로 투여된다.

투여는 정맥내 투여일 수 있다. 주사는 특히 로딩 용량 및 치료 용량을 포함하는 실시 형태의 경우 피하 주사일 수 있다. 중등도 내지 중증 AD에 있어서의 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 2a상 임상 시험의 데이터가 본원에 개시되며, 여기서, 투여는 정맥 주사에 의한 것이었다.

약동학적 특성

일부 실시 형태에서, 투여된 항체 또는 이의 단편은 IV 및 피하 집단 PK 모델에서 놀랍게도 일관된 약동학(PK) 파라미터 추정치를 나타내는 것으로 밝혀졌다. IV 및 피하 투여 둘 모두에 있어서, 관찰된 1가지 장점은 선형 PK(건강한 대상체에서 대략 0.45 mg/kg과 같은 저용량에서 관찰되는 일부 비선형성 제외)이며, 이는 상기 PK 모델이 "선형 2구획 분포 모델"로 설명될 수 있게 한다. 여기서, "선형"이라는 용어는 제거율(CL) 및 중심 구획으로부터 두 번째 구획으로의 제거율(Q1)을 포함하는 제거를 지칭하는데, 이들 둘 모두는 본원에 개시된 데이터에 있어서 선형으로 표시된다. AD 환자 및 건강한 환자 둘 모두에 있어서 동일한 조사결과가 적용된다. 이론에 구애됨이 없이, 이것은 OX40L의 낮은 발현과 관련될 수 있으므로 제거율은 약물 농도(또는 이에 따라 시간)에 따라 변하지 않는다.

일부 실시 형태에서, 투여되는 항체 또는 이의 단편은 놀랍게도 낮은 면역원성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 치료용 단백질에 대한 유해한 면역 반응의 한 구성요소는 항약물 항체(ADA)의 형성이다. 치료용 단백질에 대한 면역 반응의 결과는 임상적 유의성이 없는 일시적 ADA 출현부터 생명을 위협하는 중증 병태까지 다양하다. 원치 않는 면역 반응의 잠재적인 임상적 결과는 치료용 단백질의 효능 상실 및 심각한 급성 면역 효과, 예컨대 아나필락시스를 포함한다. ADA는 치료용 단백질과 그의 표적 사이의 약력학적 상호작용을 방해하거나 약동학적 프로파일을 변경함으로써 치료용 단백질의 효능에 영향을 미칠 수 있다.

치료용 단백질의 면역원성 평가에 관한 유럽 의약청(EMA) 지침(2017년 5월 18일, EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1, 인체 사용을 위한 의약품 위원회(CHMP))에 설명된 바와 같이, 정맥내로 주어진 제품은 피하로 주어진 약물보다 더 적은 면역원성을 가질 수 있다. 따라서 일부 실시 형태의 치료에 대한 집단 PK 프로파일이 IV 투여 시나리오와 피하 투여 시나리오(단회 피하 용량 기준) 사이에서 매우 유사하다는 것은 놀라운 일이다. 본원에 개시된 데이터에서는 ADA의 유의미한 효과가 명백하지 않다.

일반적으로 치료용 단백질의 면역원성에 영향을 미치는 중요한 요인은 활성 물질의 기원(예를 들어, 외래 또는 인간) 및 성질(내인성 단백질, 번역 후 변형), 치료용 단백질의 유의한 변형(예를 들어, 페길화 및 융합 단백질), 제품 관련 불순물(예를 들어, 분해 산물, 불순물, 응집체) 및 공정 관련 불순물(숙주 세포 단백질, 지질 또는 DNA, 미생물 오염물질), 제형(부형제) 및 약물 및/또는 제형과 1차 제품 패키징(예를 들어, 용기, 마개) 사이의 상호작용을 포함한다.

이론에 구애됨이 없이, 일부 실시 형태에 따라 투여되는 항체 또는 이의 단편은 유리하게는 항체 또는 이의 단편의 천연 배좌를 유지할 수 있다. 치료용 단백질의 변성 및 응집은 잠재적으로 면역 반응을 촉발할 수 있다. 단백질의 응집 및 부가물 형성은 새로운 에피토프를 드러내거나 다가 에피토프의 형성을 초래할 수 있으며, 이는 면역 체계를 자극할 수 있다. 또한, 응집은 단백질 특이적 면역 반응을 강화하고 ADA의 형성을 초래할 수 있다. 더 높은 분자량(MW)의 응집체는 더 낮은 MW의 응집체보다 면역 반응을 유도하는 경향이 더 크다. 항체 또는 이의 단편은 유리하게는, 일부 실시 형태에 따라 투여되는 경우 특히 더 높은 MW의 응집체의 낮은 응집 및 부가

물 형성을 나타낼 수 있다.

치료용 단백질의 면역원성에 영향을 미치는 추가 요인은 활성 성분의 특성을 포함한다. 인간 내인성 단백질에 대한 치료용 단백질 유사체는 번역 후 변형의 결과로서 내인성 단백질과 비교하여 아미노산 서열이 변동되거나 단백질 구조가 변화되는 것으로 인해, 또는 원료의약품 및/또는 완제의약품의 제조 공정, 보관 및 투여의 모든 단계 동안의 기타 변화로 인해 면역 반응을 촉발할 수 있다. T 세포 에피토프는 작은 선형 펩티드이므로 내인성 단백질과 치료용 단백질 사이의 아미노산 서열 차이에 의해 변형될 수 있다. 따라서 잠재적인 T 세포 에피토프를 확인하기 위한 분석은 개발을 위한 신규한 단백질 또는 펩티드를 선발하는 데 도움이 될 수 있다. 글리코실화는 단백질의 물리화학적 특성과 생물학적 특성 둘 모두에 영향을 미칠 수 있다. 탄수화물 모이어티의 구조뿐만 아니라 존재 또는 부재도 치료용 단백질의 면역원성에 직간접적으로 영향을 미칠 수 있으며; 글리칸은 자체적으로 면역 반응을 유도할 수 있거나(예를 들어, 비인간 기원의 글리칸), 그 존재가 단백질이 면역원성이 되게 하는 방식으로 단백질의 배좌에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시 형태에서, 투여되는 항체 또는 이의 단편은 유리하게는 이러한 특성을 최소화하고 이에 따라 면역원성을 최소화할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약동학적 특성을 나타내는 것이 가능할 수 있다:

(a) 약 0.05 내지 약 0.18 L/일의 제거율(CL);

(b) 약 0.11 내지 약 0.33 L/일의 흡수 상수(ka);

(c) 약 1.6 내지 약 5.0 L의 부피의 중심 구획 부피(Vc);

(d) 약 1.2 내지 약 3.6 L의 제2(말초 구획) 부피(Vp1);

(e) 약 0.31 내지 약 0.93 L/일의 중심 구획으로부터 제2 구획으로의 제거율(Q); 및

(f) 약 0.6 내지 약 1.0의 생체이용률(Fabs1).

항체 또는 이의 단편은 약동학적 특성 (a) 내지 (f) 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 가질 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 약 0.05 내지 약 0.18 L/일; 약 0.06 내지 약 0.17 L/일; 약 0.07 내지 약 0.16 L/일; 약 0.08 내지 약 0.15 L/일; 약 0.09 내지 약 0.14 L/일; 또는 약 0.10 내지 약 0.13 L/일의 제거율(CL)을 나타낼 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 약 0.115 L/일의 제거율(CL)을 나타낼 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 약 0.11 내지 약 0.33 L/일; 약 0.12 내지 약 0.32 L/일; 약 0.13 내지 약 0.31 L/일; 약 0.14 내지 약 0.30 L/일; 약 0.15 내지 약 0.29 L/일; 약 0.16 내지 약 0.28 L/일; 약 0.17 내지 약 0.27 L/일; 약 0.18 내지 약 0.26 L/일; 약 0.19 내지 약 0.25 L/일; 약 0.20 내지 약 0.24 L/일; 또는 약 0.21 내지 약 0.23 L/일의 흡수 상수(ka)를 나타낼 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 약 0.22 L/일의 흡수 상수(ka)를 나타낼 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 약 1.6 내지 약 5.0 L; 약 1.8 내지 약 4.8 L; 약 2.0 내지 약 4.6 L; 약 2.2 내지 약 4.4 L; 약 2.4 내지 약 4.2 L; 약 2.6 내지 약 4.0 L; 약 2.8 내지 약 3.8 L; 약 3.0 내지 약 3.6 L; 또는 약 3.2 내지 약 3.4 L의 부피의 중심 구획 부피(Vc)를 나타낼 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 약 3.3 L의 부피의 중심 구획 부피(Vc)를 나타낼 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 약 1.2 내지 약 3.6 L; 약 1.4 내지 약 3.4 L; 약 1.6 내지 약 3.2 L; 약 1.8 내지 약 3.0 L; 약 2.0 내지 약 2.8 L; 약 2.2 내지 약 2.6 L; 또는 약 2.3 내지 약 2.5 L의 제2(말초 구획) 부피(Vp1)를 나타낼 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 약 2.4 L의 제2(말초 구획) 부피(Vp1)를 나타낼 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 약 0.31 내지 약 0.93 L/일; 약 0.36 내지 약 0.88 L/일; 약 0.41 내지 약 0.83 L/일; 약 0.46 내지 약 0.78 L/일; 약 0.51 내지 약 0.73 L/일; 약 0.56 내지 약 0.68 L/일; 약 0.60 내지 약 0.64 L/일; 또는 약 0.61 내지 약 0.63 L/일의 중심 구획으로부터 제2 구획으로의 제거율(Q1)을 나타낼 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 약 0.62 L/일의 중심 구획에서 제2 구획으로의 제거율(Q1)을 나타낼 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 약 0.6 내지 약 1.0; 약 0.65 내지 약 0.95; 약 0.70 내지 약 0.90; 또는 약 0.75 내지 약 0.85의 생체이용률(Fabs1)을 나타낼 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 약 0.8의 생체이용률(Fabs1)을 나타낼 수 있다.

약동학적 특성은 단회 용량의 항체 또는 이의 단편의 투여로 인해 발생할 수 있다. 약동학적 특성은 대안적으로

1회 초과의 용량(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 이상)의 항체 또는 이의 단편의 투여로 인해 발생할 수 있다. 항체 또는 이의 단편이 대상체에서 정상 상태 수준으로 존재하도록 대상체에게 항체 또는 이의 단편을 투약할 수 있다.

약동학적 특성은 단일 대상체로부터의 샘플을 기반으로 하여 결정될 수 있다. 약동학적 특성은 대안적으로, 집단, 예를 들어 혼합 집단(예를 들어 건강한 집단과 건강하지 않은 집단), AD를 앓고 있는 집단, 또는 중등도 내지 중증 AD를 앓고 있는 집단의 샘플을 기반으로 하여 결정될 수 있다.

상기 약동학적 특성은 2구획 모델을 사용하여 결정될 수 있다. 2구획 모델은 선형 2구획 모델일 수 있다. 선형 2구획 모델에서 CL 및 Q1은 항체 또는 이의 단편의 농도에 대해 선형일 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 2구획 모델을 사용하여 결정되는 바와 같이 상기 약동학적 특성 중 적어도 임의의 2개를 가질 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 2구획 모델을 사용하여 결정되는 바와 같이 상기 약동학적 특성 중 적어도 임의의 3개를 가질 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 2구획 모델을 사용하여 결정되는 바와 같이 상기 약동학적 특성 중 적어도 임의의 4개를 가질 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 2구획 모델을 사용하여 결정되는 바와 같이 상기 약동학적 특성 중 적어도 임의의 5개를 가질 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 2구획 모델을 사용하여 결정되는 바와 같이 상기 약동학적 특성 중 6개를 가질 수 있다.

약동학적 특성은 정맥내 주사 또는 피하 주사에 의한 항체 또는 이의 단편의 투여로 인해 발생할 수 있다. 약동학적 특성은 본원에 기술된 임의의 용량 또는 용량 조합의 투여로 인해 발생할 수 있다.

본 방법은 대상체로부터 하나 이상의 혈액 샘플을 획득하는 단계 및 선택적으로 항체 또는 이의 단편이 도달한 혈청 농도를 측정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

환자 집단

대상체는 인간 대상체이다. 대상체는 남성 대상체일 수 있다. 대상체는 여성 대상체일 수 있다. 대상체는 약 6세 내지 약 100세; 약 15세 내지 약 100세; 약 18세 내지 약 93세; 약 20세 내지 약 80세; 약 30세 내지 약 70세; 또는 약 40세 내지 약 60세일 수 있다. 대상체는 약 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100세일 수 있다. 대상체는 44세일 수 있다. 대상체의 체중은 약 92 kg일 수 있다. 대상체의 체중은 약 40 내지 약 210 kg일 수 있다. 대상체의 체중은 약 50 내지 200 kg, 약 60 내지 약 150 kg; 또는 약 75 kg 내지 약 100 kg일 수 있다. 대상체의 체중은 약 40, 43, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 92, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205 또는 210 kg일 수 있다.

대상체는 최대 6세; 6세 내지 12세; 12세 내지 18세; 18세 이상; 및 75세 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연령을 가질 수 있다. 대상체는 적어도 18세 및/또는 75세 미만일 수 있다. 대상체의 연령은 6개월 내지 11세일 수 있다. 대상체의 연령은 12세 내지 17세일 수 있다.

대상체는 염증성 질환 또는 염증성 장애 환자일 수 있다. 대상체는 면역 매개 질환 또는 면역 매개 장애일 수 있다. 대상체는 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애 환자일 수 있다.

대상체는 타입 2 환자일 수 있다. 대상체는 고 타입 2 환자일 수 있다. 대상체는 저 타입 2 환자일 수 있다. 대상체는 비-타입 2 환자일 수 있다. 대상체는 혼합형 염증 반응을 갖는 환자일 수 있다.

대상체는 항체 또는 이의 단편을 투여하기 적어도 1년 전에 아토피성 피부염으로 진단받았을 수 있다. 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 1차 치료제일 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 2차 치료제일 수 있다. 아토피성 피부염은 중등도 내지 중증 아토피성 피부염일 수 있다. 상기 아토피성 피부염은 국소 처방 및/또는 전신 요법에 의해 적절하게 제어되지 않을 수 있거나 또는 이러한 요법이 권장되지 않는 것일 수 있다.

대상체는 전신 요법에 대한 후보인 중등도 내지 중증 아토피성 피부염 환자일 수 있다. 대상체는 국소 처방 요법에 의해 질환이 적절하게 제어되지 않거나 이러한 요법이 권장되지 않는 중등도 내지 중증 아토피성 피부염 환자일 수 있다.

대상체는 바이오마커 수준에 의해 정의될 수 있다. 바이오마커 수준은 당업계에 공지되어 있거나 본원의 다른 곳에 기술된 임의의 적합한 바이오마커 수준일 수 있다.

국소 코르티코스테로이드

국소 코르티코스테로이드는 염증 및 자극을 감소시키기 위해 피부에 직접적으로 적용되는 스테로이드 약의 일종이다. 국소 코르티코스테로이드를 AD 치료에 사용하여, 예를 들어 플레어업 중 종창, 발적 및 가려움증을 감소시킬 수 있다. 올바르게 사용하면 국소 코르티코스테로이드의 심각한 부작용이 드문 경향이 있지만, 보고되기는 한다. 그러나 국소 코르티코스테로이드는, 특히 AD가 중등도 내지 중증 AD인 경우 많은 대상체의 AD에 대한 단독 치료법으로는 충분히 효과적이지 않을 수 있다. 본원에 기술된 접근 방식은 본 방법의 실시 형태에 따라 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 또한 치료함으로써 국소 코르티코스테로이드를 사용하는 것으로부터 이익을 얻고 있다.

아토피성 피부염은 국소 코르티코스테로이드 및/또는 전신 요법에 의한 치료에 대해 저항성, 비반응성 또는 부적절한 반응성을 가질 수 있거나, 또는 이러한 요법이 권장되지 않거나 대상체가 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드에 대해 부적절한 반응성을 가졌던 적이 있거나 불내약성이 있었거나 불응성이 있는 경우일 수 있다. 아토피성 피부염은 국소 코르티코스테로이드에 의해 적절하게 제어되지 않을 수 있거나 이에 의한 치료에 대해 부적절한 반응성을 가질 수 있다. 대상체는 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드에 대해 부적절한 반응성을 가졌던 적이 있을 수 있거나, 불내약성이었거나, 불응성이다. 대상체는 또한 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드로 치료 중일 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 국소 코르티코스테로이드와 함께 사용될 수 있다. 대상체는 이전에 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드로 치료를 받은 적이 있을 수 있다.

본 방법은 치료적 유효량의 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편 이전에 투여될 수 있다. 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 주사는 대상체가 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드를 사용한 치료를 중단하는 날에 투여될 수 있다. 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 주사는 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드를 사용한 치료를 중단하기로 하는 임상적 결정이 이루어진 날에 투여될 수 있다.

상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드를 사용한 치료를 중단하기로 하는 임상적 결정이 이루어질 수 있거나, 또는 대상체가 많은 이유로 치료를 중단할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드에 대해 부적절한 반응성을 가질 수 있거나, 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드에 대해 불내약성을 가질 수 있거나, 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드에 대해 불응성을 가질 수 있다. 치료 중단에 대한 가능성 있는 시간 코스는 치료 중단 이유에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 환자가 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드에 불내약성이라는 것이 임상의에게 신속하게 명백해질 수 있으므로 치료 중단 결정이 상대적으로 빠르게 이루어질 수 있다. 환자가 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드에 대해 불응성이거나 또는 부적절한 반응성을 갖는지 결정하는 데 시간이 더 오래 걸릴 수 있으므로 이러한 이유로 치료를 중단하기로 하는 결정은 그에 따라 덜 빠르게 이루어질 수 있다. 그 이유는 일차 효능 실패, 이차 효능 실패 또는 불내약성일 수 있다. 일차 효능 실패는 치료 시작에 대한 반응이 관찰되지 않는 경우일 수 있다. 이런 경우에는 치료를 빠르게 중단할 수 있다. 이차 효능 실패는 환자가 반응성을 상실하고 추가 치료에 반응하지 않는 경우일 수 있으며, 이는 초기 반응이 관찰된 후, 예를 들어, 6개월 후, 1년 후, 18개월 후 또는 2개월 후, 언제든지 발생할 수 있다. 불내약성은 치료 시작 후 언제든지 나타날 수 있으며, 일부에 있어서는 이것은 초기에 명백할 수 있고, 다른 것에 있어서는 유해 사례가 나타나기 시작하는 소정 기간 후일 수 있다.

치료를 중단하기로 하는 임상적 결정이 이루어질 수 있거나, 또는 대상체는 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 첫 번째 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 4 내지 6개월 후 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드를 사용한 치료를 중단할 수 있다.

상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편 이후에 투여될 수 있다. 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 첫 번째 투여는 대상체가 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중단하는 날에 투여될 수 있다. 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 첫 번째 투여는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중단하기로 하는 임상적 결정이 이루어진 날에 투여될 수 있다.

치료를 중단하기로 하는 임상적 결정이 이루어질 수 있거나, 또는 대상체는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합

단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 4 내지 6개월 후 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중단할 수 있다.

많은 경우에, 대상체는 국소 코르티코스테로이드와 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편 둘 모두를 사용한 병용 치료를 받을 수 있다. 그러나 일부 경우에는 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드 및 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 순차적으로 투여될 수 있으며, 다음을 투여하는 것, 즉 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드 투여와 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 주사의 투여 사이의 기간은 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 10주, 적어도 12주, 적어도 16주, 적어도 20주, 적어도 24주, 적어도 28주, 적어도 32주, 적어도 36주, 적어도 40주, 적어도 44주, 적어도 48주 또는 적어도 52주이다.

상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시에 투여될 수 있다. 동시 투여는 중복 투여 요법 및/또는 공동 투여를 포함할 수 있다.

국소 코르티코스테로이드는 임의의 적합한 국소 코르티코스테로이드일 수 있다. 국소 코르티코스테로이드는 베타메타손 디프로피오네이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 디플로라손 디아세테이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 암시노나이드, 증강된 베타메타손 디프로피오네이트, 플루오시노나이드, 할시노나이드, 트리암시놀론 아세토나이드, 베타메타손 발레레이트, 클로코르톨론 피발레이트, 데속시메타손, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루란드레놀라이드, 플루티카손 프로피오네이트, 히드로코르티손 부티레이트, 히드로코르티손 프로부테이트, 히드로코르티손 발레레이트, 프레드니카르베이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 데소나이드, 히드로코르티손 및 히드로코르티손 아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 국소 코르티코스테로이드는 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 디프로피오네이트;겐타마이신 술페이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트 및 모메타손 푸로에이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 국소 코르티코스테로이드는 베타메타손 디프로피오네이트일 수 있으며, 선택적으로, 베타메타손 디프로피오네이트는 겐타마이신 술페이트와 조합된다.

국소 코르티코스테로이드는 크림, 연고, 젤, 폼, 용액, 로션 또는 젤로 제형화될 수 있다. 국소 코르티코스테로이드는 일일 2회 또는 일일 1회 적용될 수 있다. 국소 코르티코스테로이드는 매주 1회 또는 매주 2회 적용될 수 있다.

국소 코르티코스테로이드 투여 기간은 임상 목적을 달성하는 데 적합한 임의의 길이일 수 있으므로 임의의 적합한 투여 횟수를 포함할 수 있다. 따라서 국소 코르티코스테로이드 투여 기간은 임상의가 결정할 수 있다. 일부 대상체의 경우 국소 코르티코스테로이드 투여가 무기한일 수 있다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

칼시뉴린 억제제

국소 칼시뉴린 억제제(TCI)는 면역 체계를 변경하여 작용하며 아토피성 피부염 치료용으로 개발되었다. 이용가능한 다음의 두 가지 유형이 있다: 중등도 내지 중증 아토피성 피부염에 대해 타크롤리무스 연고(Protopic) 및 경도 내지 중등도 아토피성 피부염에 대해 피메크롤리무스 크림(Elidel). '국소'는 피부에 적용됨을 의미한다. '칼시뉴린 억제제'란 아토피성 피부염의 플레어링에 기여할 수 있는 칼시뉴린을 이것이 차단함을 의미한다. TCI는 국소 스테로이드와 같은 기존 요법에 대해 적절하게 반응하고 있는 것이 아니거나 불내약성일 수 있는 성인과 2세 초과의 소아에서 아토피성 피부염을 치료하는 데 사용된다. 이는 플레어를 치료 및 예방하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 접근 방식은 본 방법의 실시 형태에 따라 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 또한 치료함으로써 국소 칼시뉴린 억제제를 사용하는 것으로부터 이익을 얻고 있다.

아토피성 피부염은 국소 칼시뉴린 억제제 및/또는 전신 요법에 의한 치료에 대해 저항성, 비반응성 또는 부적절한 반응성을 가질 수 있거나, 또는 이러한 요법이 권장되지 않거나 대상체가 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제에 대해 부적절한 반응성을 가졌던 적이 있거나 불내약성이었거나 불응성인 경우일 수 있다. 아토피성 피부염은 국소 칼시뉴린 억제제에 의해 적절하게 제어되지 않을 수 있거나 이에 의한 치료에 대해 부적절한 반응성을 가질 수 있다. 대상체는 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제에 대해 부적절한 반응성을 가졌던 적이 있을 수 있거나, 불내약성이었거나, 불응성이다. 대상체는 또한 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제로 치료 중일 수 있다. 항

체 또는 이의 단편은 국소 칼시뉴린 억제제와 함께 사용될 수 있다. 대상체는 이전에 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제로 치료를 받은 적이 있을 수 있다.

본 방법은 치료적 유효량의 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편 이전에 투여될 수 있다. 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 주사는 대상체가 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제를 사용한 치료를 중단하는 날에 투여될 수 있다. 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 주사는 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제를 사용한 치료를 중단하기로 하는 임상적 결정이 이루어진 날에 투여될 수 있다.

상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제를 사용한 치료를 중단하기로 하는 임상적 결정이 이루어질 수 있거나, 또는 대상체가 많은 이유로 치료를 중단할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제에 대해 부적절한 반응성을 가질 수 있거나, 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제에 대해 불내약성을 가질 수 있거나, 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제에 대해 불응성을 가질 수 있다. 치료 중단에 대한 가능성 있는 시간 코스는 치료 중단 이유에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 환자가 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제에 불내약성이라는 것이 임상의에게 신속하게 명백해질 수 있으므로 치료 중단 결정이 상대적으로 빠르게 이루어질 수 있다. 환자가 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제에 대해 불응성이거나 또는 부적절한 반응성을 갖는지 결정하는 데 시간이 더 오래 걸릴 수 있으므로 이러한 이유로 치료를 중단하기로 하는 결정은 그에 따라 덜 빠르게 이루어질 수 있다. 그 이유는 일차 효능 실패, 이차 효능 실패 또는 불내약성일 수 있다. 일차 효능 실패는 치료 시작에 대한 반응이 관찰되지 않는 경우일 수 있다. 이런 경우에는 치료를 빠르게 중단할 수 있다. 이차 효능 실패는 환자가 반응성을 상실하고 추가 치료에 반응하지 않는 경우일 수 있으며, 이는 초기 반응이 관찰된 후, 예를 들어, 6개월 후, 1년 후, 18개월 후 또는 2개월 후, 언제든지 발생할 수 있다. 불내약성은 치료 시작 후 언제든지 나타날 수 있으며, 일부에 있어서는 이것은 초기에 명백할 수 있고, 다른 것에 있어서는 유해 사례가 나타나기 시작하는 소정 기간 후일 수 있다.

상기 하나 이상의 칼시뉴린 억제제를 사용한 치료를 중단하기로 하는 임상적 결정이 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제의 첫 번째 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 4 내지 6개월 후 이루어질 수 있다.

상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편 이후에 투여될 수 있다. 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제의 첫 번째 투여는 대상체가 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중단하는 날에 투여될 수 있다. 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제의 첫 번째 투여는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중단하기로 하는 임상적 결정이 이루어진 날에 투여될 수 있다.

치료를 중단하기로 하는 임상적 결정이 이루어질 수 있거나, 또는 대상체는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 4 내지 6개월 후 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중단할 수 있다.

많은 경우에, 대상체는 국소 칼시뉴린 억제제와 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편 둘 모두를 사용한 병용 치료를 받을 수 있다. 그러나 일부 경우에는 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제 및 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 순차적으로 투여될 수 있으며, 다음을 투여하는 것, 즉 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제 투여와 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 주사의 투여 사이의 기간은 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 10주, 적어도 12주, 적어도 16주, 적어도 20주, 적어도 24주, 적어도 28주, 적어도 32주, 적어도 36주, 적어도 40주, 적어도 44주, 적어도 48주 또는 적어도 52주이다.

상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시에 투여될 수 있다. 동시 투여는 중복 투여 요법 및/또는 공동 투여를 포함할 수 있다.

국소 칼시뉴린 억제제는 임의의 적합한 국소 칼시뉴린 억제제일 수 있다. 국소 칼시뉴린 억제제는 타크롤리무스 연고 또는 피메크롤리무스 크림, 예를 들어 타크롤리무스 연고일 수 있다.

국소 칼시뉴린 억제제는 크림, 연고, 젤, 폼, 용액, 로션 또는 젤로 제형화될 수 있다. 국소 칼시뉴린 억제제는 일일 2회 또는 일일 1회 적용될 수 있다. 국소 칼시뉴린 억제제는 매주 2 내지 3회 적용될 수 있다.

국소 칼시뉴린 억제제 투여 기간은 임상 목적을 달성하는 데 적합한 임의의 길이일 수 있으므로 임의의 적합한

투여 횟수를 포함할 수 있다. 따라서 국소 칼시뉴린 억제제 투여 기간은 임상의가 결정할 수 있다. 일부 대상체의 경우 국소 칼시뉴린 억제제 투여가 무기한일 수 있다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

기타 공동치료

아토피성 피부염에 대한 임의의 다른 적합한 치료는 치료받을 대상체를 특성화하고/하거나 본원에 기술된 방법에 따라 항체 또는 이의 단편과 조합되어 사용될 수 있다.

대상체는 또한 하나 이상의 국소 항히스타민제로 치료 중일 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 하나 이상의 국소 항히스타민제와 함께 사용될 수 있다.

대상체는 또한 하나 이상의 경구 스테로이드로 치료 중일 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 하나 이상의 경구 스테로이드와 함께 사용될 수 있다.

질환 중증도

아토피성 피부염 환자를 평가할 때 질환의 중증도를 할당하는 데 사용될 수 있는 여러 상이한 방법들이 있다. 따라서 질환 중증도를 할당하는 각 방법은 방법들의 실시 형태에 대한 환자 선발을 알릴 수 있다. 질환 중증도를 할당하는 각 방법은 방법들의 실시 형태에 대한 대상체 치료를 모니터링하는 데 사용될 수 있다. 질환 중증도를 할당하는 각 방법은 환자를 유도기로부터 유지기로 전환하는 데 사용될 수 있다. 질환 중증도를 할당하는 각 방법은 치료제를 질환 조절로서 식별하는 데 사용될 수 있다. 질환 중증도를 할당하는 각 방법은 적용가능한 경우 아래 및/또는 실시예에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다. 질환 중증도를 할당하는 방법은 다음을 포함한다:

EASI(EASI75 및 EASI90 포함)

EASI는 아토피성 피부염의 중증도 및 정도를 평가하는 데 사용되는 연속 척도(0(질환 없음)~72(가장 심한 질환))이다. 이것은 예를 들어 다음 문헌에 기술되어 있다: Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2012 Jan;67(1):99-106 및 Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001 Feb;10(1):11-8. EASI 점수를 결정하는 방법은 알려져 있으며, 적용가능한 경우 아래 및/또는 실시예에 기술된 바와 같을 수 있다.

EASI에서, AD의 4가지 질환 특성(홍반, 침윤/구진형성, 표피박리 및 태선화)은 0(없음) 내지 3(중증)의 척도로 연구자에 의해 중증도에 대해 평가된다. 점수는 4개의 신체 부위(두부, 팔, 몸통 및 다리) 각각에 대해 합산된다. 신체 각 부위에 대한 할당된 체표면적(BSA) 백분율은 각각 두부 10%, 팔 20%, 몸통 30%, 및 다리 40%이다. 각 소계 점수에 해당 부위가 나타내는 BSA를 곱한다. 또한 해당 면적에 있어서의 AD 발병 피부의 백분율에 따라 각 신체 부위에 0 내지 6의 면적 점수가 할당된다: 0(없음), 1(1% 내지 9%), 2(10% 내지 29%), 3(30% 내지 49%), 4(50% 내지 69%), 5(70% 내지 89%), 또는 6(90% 내지 100%). 각 신체 면적 점수에 발병 면적을 곱한다. 생성된 EASI 점수는 0 내지 72점의 범위이며, 이때 최고 점수는 AD의 중증도가 더 나쁨을 나타낸다.

EASI 점수를 기반으로 하는 AD의 중증도는 다음과 같이 분류되어야 한다고 제안되었다: 0 = 깨끗함; 0.1~1.0 = 거의 깨끗함; 1.1~7.0 = 경도; 7.1~21.0 = 중등도; 21.1~50.0 = 중증; 50.1~72.0 = 매우 중증. EASI50은 기준선으로부터의 50% 이상의 개선을 나타낸다. EASI75는 기준선으로부터의 75% 이상의 개선을 나타낸다. EASI90은 기준선으로부터의 90% 이상의 개선을 나타낸다. EASI100은 기준선으로부터의 100%의 개선을 나타낸다.

전체 최소 임상적 중요 차이값(MCID)은 6.6점인 것으로 생각된다.

기준 점수 - EASI

아토피성 피부염은 기준 EASI 점수를 결정하여 평가되었을 수 있다. 기준 EASI 점수 결정은 다음을 포함할 수 있다:

(a) 두경부; 생식기 부위를 포함한 몸통; 상지; 및 둔부를 포함한 하지로 이루어진 군으로부터 신체 부위를 선택하는 것;

(b) 선택된 신체 부위에서의 아토피성 피부염의 정도를 평가하고 선택된 신체 부위에서의 아토피성 피부염의 정도를 기반으로 하여 부위 점수를 할당하는 것;

(c) 선택된 신체 부위에서 각각의 하기 징후:

1. 홍반,

2. 부종 및/또는 구진형성,

3. 표피박리, 및

4. 태선화

의 중증도를 평가하고,

선택된 신체 부위에서의 각 징후에 중증도 점수를 할당하는 것;

(d) 선택된 신체 부위에서의 각 징후에 대한 중증도 점수 및 상기 부위 점수를 기반으로 하여, 선택된 신체 부위에 대한 총점을 결정하는 것;

(e) 나머지 신체 부위 각각에 대해 단계 (b) 내지 (d)를 반복하는 것; 및

(f) 각 신체 부위에 대한 총점을 기반으로 하여 기준 EASI 점수를 결정하는 것.

기준 EASI 점수는 중등도 내지 중증 AD를 나타내는 임의의 점수일 수 있다. 기준 EASI 점수는 적어도 12.1, 적어도 16.1 또는 적어도 21.1일 수 있다. 기준 EASI 점수는 적어도 16.1일 수 있다.

항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 EASI 점수가 결정된 날에 투여될 수 있다.

본 방법의 일부 실시 형태는 기준 EASI 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

임상 결과 - EASI

본 방법의 일부 실시 형태는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 EASI 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 EASI 점수를 얻는 것은 항체 또는 이의 단편의 작용으로 인해 EASI 점수의 변화가 확실하게 관찰될 수 있는 가장 빠른 시점일 것으로 예상되지만, 투여부터 평가까지 임상적으로 적합한 임의의 지연이 사용될 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

투여 후 EASI 점수는 21.0 이하일 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 16.0 이하일 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 16.0 이하, 15.0 이하, 14.0 이하, 13.0 이하, 12.0 이하, 11.0 이하, 10.0 이하, 9.0 이하, 8.0 이하, 7.0 이하, 6.0 이하, 5.0 이하, 4.0 이하, 3.0 이하, 2.0 이하, 1.0 이하 또는 대략 0일 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 7.0 이하 또는 1.0 이하일 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 AD가 경도 AD임을 나타낼 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 25% 또는 적어도 50% 감소될 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 6점, 적어도 6.6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 적어도 10점 감소될 수 있다.

본 방법의 일부 실시 형태는 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 21.0 이하일 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI

점수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 16.0 이하, 15.0 이하, 14.0 이하, 13.0 이하, 12.0 이하, 11.0 이하, 10.0 이하, 9.0 이하, 8.0 이하, 7.0 이하, 6.0 이하, 5.0 이하, 4.0 이하, 3.0 이하, 2.0 이하, 1.0 이하 또는 대략 0일 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 7.0 이하 또는 1.0 이하일 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 AD가 경도 AD임을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 25% 또는 적어도 50% 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 6점, 적어도 6.6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 적어도 10점 감소된다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 투여 후 EASI 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지될 수 있다:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

투여 후 EASI 점수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수를 결정하는 것은 다음을 포함할 수 있다:

(a) 두경부; 생식기 부위를 포함한 몸통; 상지; 및 둔부를 포함한 하지로 이루어진 군으로부터 신체 부위를 선택하는 것;

(b) 선택된 신체 부위에서의 아토피성 피부염의 정도를 평가하고 선택된 신체 부위에서의 아토피성 피부염의 정도를 기반으로 하여 부위 점수를 할당하는 것;

(c) 선택된 신체 부위에서 각각의 하기 징후:

1. 홍반,

2. 부종 및/또는 구진형성,

3. 표피박리, 및

4. 태선화

의 중증도를 평가하고,

선택된 신체 부위에서의 각 징후에 중증도 점수를 할당하는 것;

(d) 선택된 신체 부위에서의 각 징후에 대한 중증도 점수 및 상기 부위 점수를 기반으로 하여, 선택된 신체 부위에 대한 총점을 결정하는 것;

(e) 나머지 신체 부위 각각에 대해 단계 (b) 내지 (d)를 반복하는 것; 및

(f) 각 신체 부위에 대한 총점을 기반으로 하여 기준 EASI 점수를 결정하는 것.

투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정될 수 있고, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100일 수 있다. 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100일 수 있다. 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100일 수 있다. 아토피성 피부염은 치료 용량으로서 세 번째 주사 후 EASI 점수의 적어도 40% 감소에 의해 입증되는 바와 같이 치료될 수 있으며, 여기서, EASI 점수의 감소는 치료 용량으로서 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속된다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하면 EASI

점수가 감소된다. 일부 실시 형태는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 EASI 점수가 기준선으로부터 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 그 이상 감소하는 치료 방법을 포함한다. 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 기준 EASI 점수에 비해 투여 후 EASI 점수의 감소는 본원에 개시된, 임의의 시점에 또는 임의의 시점들 사이에서 임의의 기준 EASI 점수 및 임의의 투여 후 EASI 점수로부터 도출될 수 있다. 특정한 예시적 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하면 EASI 점수가 기준선으로부터 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소된다(선택적으로, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 투여 후 대략 113일차에). 특정한 예시적 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하면 EASI 점수가 기준선으로부터 적어도 적어도 40% 또는 적어도 45% 감소된다(선택적으로, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 투여 후 대략 113일차에).

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 최소 임상적 중요 차이값(MCID) 이상의 EASI 점수 감소로 이어진다.

연구자의 전반적 평가 - 아토피성 피부염(IGA-AD)

0 내지 4의 범위이고 의사에 의해 할당되는 IGA-AD 척도는 Eli Lilly가 아토피성 피부염의 다수의 임상 전문가와 협력하여 개발하였으며 FDA의 검토를 거쳐 합의되었다. IGA-AD 점수를 결정하는 방법은 알려져 있으며, 적용 가능한 경우 아래 및/또는 실시예에 기술된 바와 같을 수 있다.

상이한 점수들의 할당에 대한 요약은 아래 표 1a에 있다.

표 1a: IGA-AD 점수

점수	형태학적 설명
0 - 깨끗함	아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음(홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 삼출/피각화 없음). 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음.
1 - 거의 깨끗함	거의 감지할 수 없는 홍반, 및/또는 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성. 삼출 또는 피각화 없음.
2 - 경도	약간이지만 분명한 홍반(분홍색), 및/또는 약간이지만 분명한 경화/구진형성. 삼출 또는 피각화 없음.
3 - 중등도	명백하게 감지할 수 있는 홍반(암적색), 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성. 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음.
4 - 중증	현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 및/또는 현저한 경화/구진형성. 질환은 정도가 광범위함. 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

따라서 IGA-AD 점수의 감소는 징후 및/또는 증상의 개선과 관련이 있다.

기준 점수 - IGA-AD

아토피성 피부염은 기준 IGA-AD 점수를 결정하여 평가되었을 수 있다. 기준 IGA-AD 점수의 결정은 다음에 의해,

주어진 시점에서 AD 병변의 전반적인 외양을 기술하는 것을 포함할 수 있다:

(a) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 0 - 깨끗함 - :

· 아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음(홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 태선화 없음, 삼출/피각화 없음); 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음;

(b) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 1 - 거의 깨끗함 - :

· 거의 감지할 수 없는 홍반, 및/또는 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성; 삼출 또는 피각화 없음;

(c) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 2 - 경도 - :

· 약간이지만 분명한 홍반(분홍색), 및/또는 약간이지만 분명한 경화/구진형성; 삼출 또는 피각화 없음;

(d) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 3 - 중등도 - :

· 명백하게 감지할 수 있는 홍반(암적색), 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성; 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음;

(e) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 4 - 중증 - :

· 현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 및/또는 현저한 경화/구진형성; 질환은 정도가 광범위함; 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

기준 IGA-AD 점수는 중등도 내지 중증 AD를 나타내는 임의의 점수일 수 있다. 기준 IGA-AD 점수는 3 또는 4일 수 있다.

항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 IGA-AD 점수가 결정된 날에 투여될 수 있다.

본 방법의 일부 실시 형태는 기준 IGA-AD 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

임상 결과 - IGA-AD

본 방법의 일부 실시 형태는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 15일 후에 투여 후 IGA-AD 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 IGA-AD 점수를 얻는 것은 항체 또는 이의 단편의 작용으로 인해 IGA-AD 점수의 변화가 확실하게 관찰될 수 있는 가장 빠른 시점일 것으로 예상되지만, 투여부터 평가까지 임상적으로 적합한 임의의 지연이 사용될 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

투여 후 IGA-AD 점수는 0 또는 1일 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점 또는 최대 4점 감소될 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소될 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 투여 후 IGA-AD 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지될 수 있다:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

본 방법의 일부 실시 형태는 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후

IGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정된다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 0 또는 1일 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점 또는 최대 4점 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소될 수 있다.

투여 후 IGA-AD 점수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수의 결정은 다음에 의해, 주어진 시점에서 AD 병변의 전반적인 외양을 기술하는 것을 포함할 수 있다:

(a) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 0 - 깨끗함 - :

· 아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음(홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 삼출/피각화 없음); 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음;

(b) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 1 - 거의 깨끗함 - :

· 거의 감지할 수 없는 홍반, 및/또는 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성; 삼출 또는 피각화 없음;

(c) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 2 - 경도 - :

· 약간이지만 분명한 홍반(분홍색), 및/또는 약간이지만 분명한 경화/구진형성; 삼출 또는 피각화 없음;

(d) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 3 - 중등도 - :

· 명백하게 감지할 수 있는 홍반(암적색), 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성; 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음;

(e) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 4 - 중증 - :

· 현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 및/또는 현저한 경화/구진형성; 질환은 정도가 광범위함; 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정될 수 있고, 투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 다음의 것일 수 있다:

(a) 0 또는 1의 IGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 다음의 것일 수 있다:

(a) 0 또는 1의 IGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 다음의 것일 수 있다:

(a) 0 또는 1의 IGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

아토피성 피부염은 치료 용량으로서 세 번째 주사 후 IGA-AD 점수의 적어도 2점 감소에 의해 입증되는 바와 같이 치료될 수 있으며, 여기서, IGA-AD 점수의 감소는 치료 용량으로서 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속된다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하면 IGA-AD 점수가 감소된다. 일부 실시 형태는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 IGA-AD 점수가 기준선으로부터 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 그 이상 감소하는 치료 방법을 포함한다. 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 기준 IGA-AD 점수에 비해 투여 후 IGA-AD 점수의 감소는 본원에 개시된, 임의의 시점에 또는 임의의 시점들 사이에서 임의의 기준 IGA-AD 점수 및 임의의 투여 후 IGA-AD 점수로부터 도출될 수 있다. 특정한 예시적 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하면 IGA-AD 점수가 기준선으로부터 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소된다(선택적으로, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 투여 후 대략 113일차에).

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 최소 임상적 중요 차이값(MCID) 이상의 IGA-AD 점수 감소로 이어진다.

검증된 연구자의 전반적 평가 - 아토피성 피부염(vIGA-AD)

0 내지 4의 범위이고 의사에 의해 할당되는 vIGA-AD 척도는 Eli Lilly가 아토피성 피부염의 다수의 임상 전문가와 협력하여 개발하였으며 FDA의 검토를 거쳐 합의되었다. 추가 정보를 다음의 문헌에서 발견할 수 있다: Simpson *et al.*, "The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis", J. Am. Acad. Dermatol., 2020 Sep;83(3):839-846. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.104. Epub 2020 Apr 25. vIGA-AD 척도는 IGA-AD 척도에 상응하지만 태선화를 추가로 고려한다.

vIGA-AD 점수를 결정하는 방법은 알려져 있으며, 적용가능한 경우 아래 및/또는 실시예에 기술된 바와 같을 수 있다.

상이한 점수들의 할당에 대한 요약은 아래 표 1b에 있다.

표 1b: vIGA-AD 점수

점수	형태학적 설명
0 - 깨끗함	아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음(홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 태선화 없음, 삼출/피각화 없음). 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음.
1 - 거의 깨끗함	거의 감지할 수 없는 홍반, 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성, 및/또는 최소의 태선화. 삼출 또는 피각화 없음.
2 - 경도	약간이지만 분명한 홍반(분홍색), 약간이지만 분명한 경화/구진형성, 및/또는 약간이지만 분명한 태선화. 삼출 또는 피각화 없음.
3 - 중등도	명백하게 감지할 수 있는 홍반(암적색), 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성, 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 태선화. 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음.
4 - 중증	현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 현저한 경화/구진형성, 및/또는 현저한 태선화. 질환은 정도가 광범위함. 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

따라서 vIGA-AD 점수의 감소는 징후 및/또는 증상의 개선과 관련이 있다.

기준 점수 - vIGA-AD

아토피성 피부염은 기준 vIGA-AD 점수를 결정하여 평가되었을 수 있다. 기준 vIGA-AD 점수의 결정은 다음에 의해, 주어진 시점에서 AD 병변의 전반적인 외양을 기술하는 것을 포함할 수 있다:

(a) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 0 - 깨끗함 - :

· 아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음(홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 태선화 없음, 삼출/피각화 없음); 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음;

(b) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 1 - 거의 깨끗함 - :

· 거의 감지할 수 없는 홍반, 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성, 및/또는 최소의 태선화; 삼출 또는 피각화 없음;

(c) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 2 - 경도 - :

· 약간이지만 분명한 홍반(분홍색), 약간이지만 분명한 경화/구진형성, 및/또는 약간이지만 분명한 태선화; 삼출 또는 피각화 없음;

(d) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 3 - 중등도 - :

· 명백하게 감지할 수 있는 홍반(암적색), 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성; 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 태선화; 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음;

(e) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 4 - 중증 - :

· 현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 현저한 경화/구진형성, 및/또는 현저한 태선화; 질환은 정도가 광범위함; 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

기준 vIGA-AD 점수는 중등도 내지 중증 AD를 나타내는 임의의 점수일 수 있다. 기준 vIGA-AD 점수는 3 또는 4일 수 있다.

항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 vIGA-AD 점수가 결정된 날에 투여될 수 있다.

본 방법의 일부 실시 형태는 기준 vIGA-AD 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

임상 결과 - vIGA-AD

본 방법의 일부 실시 형태는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 15일 후에 투여 후 vIGA-AD 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 vIGA-AD 점수를 얻는 것은 항체 또는 이의 단편의 작용으로 인해 vIGA-AD 점수의 변화가 확실하게 관찰될 수 있는 가장 빠른 시점일 것으로 예상되지만, 투여부터 평가까지 임상적으로 적합한 임의의 지연이 사용될 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

투여 후 vIGA-AD 점수는 0 또는 1일 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점 또는 최대 4점 감소될 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소될 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지될 수 있다:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

본 방법의 일부 실시 형태는 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정된다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 0 또는 1일 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점 또는 최대 4점 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소될 수 있다.

투여 후 vIGA-AD 점수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수의 결정은 다음에 의해, 주어진 시점에서 AD 병변의 전반적인 외양을 기술하는 것을 포함할 수 있다:

(a) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 0 - 깨끗함 - :

· 아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음(홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 태선화 없음, 삼출/피각화 없음); 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음;

(b) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 1 - 거의 깨끗함 - :

· 거의 감지할 수 없는 홍반, 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성, 및/또는 최소의 태선화; 삼출 또는 피각화 없음;

(c) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 2 - 경도 - :

· 약간이지만 분명한 홍반(분홍색), 약간이지만 분명한 경화/구진형성, 및/또는 약간이지만 분명한 태선

화; 삼출 또는 피각화 없음;

(d) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 3 - 중등도 - :

· 명백하게 감지할 수 있는 홍반(암적색), 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성; 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 태선화; 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음;

(e) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 4 - 중증 - :

· 현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 현저한 경화/구진형성, 및/또는 현저한 태선화; 질환은 정도가 광범위함; 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정될 수 있고, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 다음의 것일 수 있다:

(a) 0 또는 1의 vIGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 다음의 것일 수 있다:

(a) 0 또는 1의 vIGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 다음의 것일 수 있다:

(a) 0 또는 1의 vIGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

아토피성 피부염은 치료 용량으로서 세 번째 주사 후 vIGA-AD 점수의 적어도 2점 감소에 의해 입증되는 바와 같이 치료될 수 있으며, 여기서, vIGA-AD 점수의 감소는 치료 용량으로서 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속된다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하면 vIGA-AD 점수가 감소된다. 일부 실시 형태는

항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 vIGA-AD 점수가 기준선으로부터 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 그 이상 감소하는 치료 방법을 포함한다. 투여 후 vIGA-AD 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 기준 vIGA-AD 점수에 비해 투여 후 vIGA-AD 점수의 감소는 본원에 개시된, 임의의 시점에 또는 임의의 시점들 사이에서 임의의 기준 vIGA-AD 점수 및 임의의 투여 후 vIGA-AD 점수로부터 도출될 수 있다. 특정한 예시적 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하면 vIGA-AD 점수가 기준선으로부터 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소된다(선택적으로, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 투여 후 대략 113일차에).

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 최소 임상적 중요 차이값(MCID) 이상의 vIGA-AD 점수 감소로 이어진다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 적어도 113일 동안 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 적어도 169일 동안 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 적어도 253일 동안 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 적어도 113일 동안 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 적어도 169일 동안 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 적어도 253일 동안 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 적어도 113일 동안 깨끗한 피부 또는 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 적어도 169일 동안 깨끗한 피부 또는 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 적어도 253일 동안 깨끗한 피부 또는 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 마지막 주사를 투여한지 적어도 2개월 후에 깨끗한 피부 또는 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 마지막 주사를 투여한지 적어도 3개월 후에 깨끗한 피부 또는 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 마지막 주사를 투여한지 적어도 4개월 후에 깨끗한 피부 또는 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 마지막 주사를 투여한지 적어도 5개월 후에 깨끗한 피부 또는 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 마

지막 주사를 투여한지 적어도 6개월 후에 깨끗한 피부 또는 거의 깨끗한 피부를 초래한다.

소양증에 대한 수치 평가 척도(NRS)

소양증에 대한 수치 평가 척도(NRS)는 Reich *et al*, Acta Derm Venereol 2016 Nov 2;96(7):978-980에 기술되어 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "소양증" 및 "가려움증"은 상호교환가능하다. NRS 점수를 결정하는 방법은 알려져 있으며, 적용가능한 경우 아래 및/또는 실시예에 기술된 바와 같을 수 있다. NRS 점수의 결정은 지난 24시간 동안 최악의 가려움증의 수치 등급을 가려움증이 없는 "0"에서 상상할 수 있는 최악의 가려움증인 "10"까지의 척도로 대상체가 제공하는 것을 포함한다. 영어에서, 대상체에게 주어진 질문은 "0"(가려움증 없음)부터 "10"(상상할 수 있는 최악의 가려움증)까지의 척도에서 지난 24시간 동안 최악의 가려움증은 어떠했는가?"이다. 대상체는 0에서 10까지의 척도에서 하나의 숫자만을 표시하도록 요청받는다.

절대 NRS 값의 평균값이 주당(즉, 해당 날짜와 이전 6일에 대해) 계산된다(적어도 4개의 값을 이용할 수 있는 경우). 이러한 평균값에 있어서 기준선으로부터의 변화 절대치가 계산된다. 기준 값은 1일차에 평가된 값이다. 조기 종료 방문으로부터의 값은 조기 종료 방문이 수행된 실제 날짜에 사용된다.

소양증 NRS에 대한 반응자의 가장 적절한 정의는 2 내지 4점 범위인 것으로 생각된다.

기준 점수 - NRS: 소양증 / 가려움증

아토피성 피부염은 기준 NRS 점수를 결정하여 평가되었을 수 있다. 기준 NRS 점수의 결정은 지난 24시간 동안 최악의 가려움증의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 대상체가 제공하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, "0"은 가려움증이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 가려움증이다. 기준 NRS 점수의 결정은 환자가 7일 동안 일일 1회, 지난 24시간 동안 최악의 가려움증의 수치 등급을 제공하고 평균 수치 등급을 기준 NRS 점수로 취하는 것을 포함할 수 있다.

기준 NRS 점수는 중등도 내지 중증 AD 사례와 연관된 임의의 점수일 수 있다. AD는 종종 가려움증과 연관되어 있지만 NRS는 AD 자체의 중증도를 측정하지 않는다. 가려움증이 없는 중증 AD에 걸리는 것이 가능하다. 그러나 가려움증은 AD의 중증도에 기여할 수 있으며, 예를 들어, 표피박리는 EASI 점수를 결정할 때 평가되는 징후이다. 따라서 NRS는 AD에 대한 관련 설명일 수 있다. 기준 NRS 점수는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 NRS 점수가 결정된 날에 투여될 수 있다.

일부 실시 형태는 기준 NRS 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

임상 결과 - NRS: 소양증 / 가려움증

일부 실시 형태는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후, 투여 후 NRS(수치 등급 척도) 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 투여부터 평가까지 임의의 임상적으로 적합한 지연이 사용될 수 있다. 예를 들어 JAKi를 사용하면 NRS 점수의 변화가 빠르게 관찰되었으며 일부 국소 크림은 즉각적인 개선을 제공할 수 있다. 투여 후 NRS 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 2시간 이내, 6시간 이내, 12시간 이내, 24시간 이내, 24시간 이내, 또는 7일 이내에 결정될 수 있다. 다른 질환 중증도 척도보다 NRS를 사용하면 효과의 시작을 더 빠르게 측정가능할 수 있게 될 수 있지만, 투여 후 NRS 점수는 하나 이상의 다른 질환 중증도 척도와 유사한 시간 척도로 결정될 수 있다(이것이 임상적으로 편리한 경우). 투여 후 NRS 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 투여 후 NRS 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 투여 후 NRS 점수는 유도기의 종료시에 결정된다.

투여 후 NRS 점수는 0 내지 7일 수 있다. 투여 후 NRS 점수는 기준 NRS 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 10점 감소될 수 있다. 투여 후 NRS 점수는 기준 NRS 점수에 비해 적어도 3점 또는 적어도 4점 감소될 수 있다. 투여 후 NRS 점수는 기준 NRS 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 투여 후 NRS 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지될 수 있다:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

일부 실시 형태는 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는 0 내지 7일 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는 기준 NRS 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 10점 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는

(a) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 3점 감소될 수 있거나; 또는

(b) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 4점 감소될 수 있다.

투여 후 NRS 점수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수의 결정은 지난 24시간 동안 최악의 가려움증의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 대상체가 제공하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, "0"은 가려움증이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 가려움증이다.

투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는

(a) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 3점 감소될 수 있거나; 또는

(b) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 4점 감소될 수 있다.

투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는

(a) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 3점 감소될 수 있거나; 또는

(b) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 4점 감소될 수 있다.

투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는

(a) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 3점 감소될 수 있거나; 또는

(b) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 4점 감소될 수 있다.

아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 NRS 점수가 적어도 4점 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료될 수 있다. NRS 점수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속될 수 있다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하면 NRS 점수가 감소된다. 일부 실시 형태는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하

투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 NRS 점수가 기준선으로부터 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 그 이상 감소하는 치료 방법을 포함한다. 투여 후 NRS 점수는 기준 NRS 점수에 비해 적어도, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 기준 NRS 점수에 비해 투여 후 NRS 점수의 감소는 본원에 개시된, 임의의 시점에 또는 임의의 시점들 사이에서 임의의 기준 NRS 점수 및 임의의 투여 후 NRS 점수로부터 도출될 수 있다. 특정한 예시적 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하면 NRS 점수가 기준선으로부터 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소된다(선택적으로, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 투여 후 대략 113일차에).

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 최소 임상적 중요 차이값(MCID) 이상의 NRS 점수 감소로 이어진다.

환자 중심(PO) 습진 측정(POEM)

POEM은 소아 및 성인의 질환 증상을 평가하는 데 사용되는 7개 항목의 설문지이다. 이는 Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol. 2004 Dec;140(12):1513-9에 기술되어 있다. POEM 점수를 결정하는 방법은 알려져 있으며, 적용가능한 경우 아래 및/또는 실시예에 기술된 바와 같을 수 있다.

지난 일주일 동안의 발생 빈도를 기반으로 하여, 7가지 사건(건조함, 가려움증, 벗겨짐, 갈라짐, 수면 상실, 출혈, 및 진물)을 5점 척도를 사용하여 평가한다. 7개 질문 각각은 동일한 가중치를 가지며 0 내지 4로 채점된다. 각 질문에 대해 가능한 점수는 0(그런 날이 없음), 1(1 내지 2일), 2(3 내지 4일), 3(5 내지 6일), 및 4(매일)이다. 최대 총점은 28이다. 하나의 질문이 답변 없이 남아 있으면 이것은 0으로 채점되고, 점수들은 합산되어 평소와 같이 표시된다(최대 28점 중). 2개 이상의 질문이 답변 없이 남아 있으면 설문지는 채점되지 않는다. 2개 이상의 응답 옵션이 선택되는 경우 최고 점수를 받은 응답 옵션이 기록되어야 한다.

높은 점수는 삶의 질이 불량함을 나타낸다. 0 내지 2는 깨끗하거나 거의 깨끗한 피부를 나타내고, 3 내지 7은 경도 습진을 나타내고, 8 내지 16은 중등도 습진을 나타내고, 17 내지 24는 중증 습진을 나타내고, 25 내지 28은 매우 중증의 습진을 나타낸다. POEM의 전체 평균 MCID는 3.4점인 것으로 생각된다.

기준 점수 - POEM

아토피성 피부염은 기준 POEM(환자 중심 습진 측정) 점수를 결정하여 평가되었을 수 있다. 기준 POEM 점수의 결정은 대상체가 지난 주에 걸쳐 습진에 의해 다음 사건이 얼마나 자주 야기되었는지에 대한 빈도 등급을 제공하는 것을 포함할 수 있다:

i. 가려운 피부,

ii. 수면 방해,

iii. 출혈이 있는 피부,

iv. 투명한 유체가 삼출되거나 진물이 흐르는 피부,

v. 갈라진 피부,

vi. 피부 박편 탈락, 및

vii. 건조하거나 거칠게 느껴지는 피부.

빈도 등급은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

i. "그런 날이 없음",

ii. "1 내지 2일",

iii. "3 내지 4일",

iv. "5 내지 6일", 및

v. "매일".

본 방법은 다음의 단계를 추가로 포함할 수 있다:

각 빈도 등급에 빈도 등급 점수를 할당하는 단계(여기서, '매일'에는 4의 점수가 할당되고, '5 내지 6일'에는 3의 점수가 할당되고, '3 내지 4일'에는 2의 점수가 할당되고, '1 내지 2일'에는 1의 점수가 할당되고, '그런 날이 없음'에는 0의 점수가 할당됨), 및

빈도 등급 점수들을 합산하여 POEM 점수를 계산하는 단계.

0 내지 2의 기준 POEM 점수는 명확하거나 거의 명확한 습진을 나타낼 수 있고; 3 내지 7의 기준 POEM 점수는 경도 습진을 나타낼 수 있고; 8 내지 16의 기준 POEM 점수는 중등도 습진을 나타낼 수 있고; 17 내지 24의 기준 POEM 점수는 중증 습진을 나타낼 수 있고 25 내지 28의 기준 POEM 점수는 매우 중증의 습진을 나타낼 수 있다.

기준 POEM 점수는 중등도 내지 중증 또는 매우 중증의 AD를 나타내는 임의의 점수일 수 있다. 기준 POEM 점수는 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 8 내지 28, 8 내지 24, 8 내지 16, 17 내지 24 및 25 내지 28로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 POEM 점수가 결정된 날에 투여될 수 있다.

일부 실시 형태는 기준 POEM 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

임상 결과 - POEM

일부 실시 형태는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 15일 후에 투여 후 POEM 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 POEM 점수를 얻는 것은 항체 또는 이의 단편의 작용으로 인해 POEM 점수의 변화가 확실하게 관찰될 수 있는 가장 빠른 시점일 것으로 예상되지만, 투여부터 평가까지 임상적으로 적합한 임의의 지연이 사용될 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

투여 후 POEM 점수는 0 내지 2; 3 내지 7; 8 내지 16; 17 내지 24 및 25 내지 28로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 AD가 더 이상 매우 중증의 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 AD가 경도 AD임을 나타낼 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 3.4점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 10점 감소될 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점 또는 적어도 3점 감소될 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 투여 후 POEM 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지될 수 있다:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

일부 실시 형태는 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를

투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 0 내지 2; 3 내지 7; 8 내지 16; 17 내지 24 및 25 내지 28로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 AD가 더 이상 매우 중증의 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 AD가 경도 AD임을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 10점 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점 또는 적어도 3점 감소될 수 있다.

투여 후 POEM 점수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수의 결정은 대상체가 지난 주에 걸쳐 습진에 의해 다음 사건이 얼마나 자주 야기되었는지에 대한 빈도 등급을 제공하는 것을 포함할 수 있다:

i. 가려운 피부,

ii. 수면 방해,

iii. 출혈이 있는 피부,

iv. 투명한 유체가 삼출되거나 진물이 흐르는 피부,

v. 갈라진 피부,

vi. 피부 박편 탈락, 및

vii. 건조하거나 거칠게 느껴지는 피부.

빈도 등급은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

i. "그런 날이 없음",

ii. "1 내지 2일",

iii. "3 내지 4일",

iv. "5 내지 6일", 및

v. "매일".

본 방법은 다음의 단계를 추가로 포함할 수 있다:

각 빈도 등급에 빈도 등급 점수를 할당하는 단계(여기서, '매일'에는 4의 점수가 할당되고, '5 내지 6일'에는 3의 점수가 할당되고, '3 내지 4일'에는 2의 점수가 할당되고, '1 내지 2일'에는 1의 점수가 할당되고, '그런 날이 없음'에는 0의 점수가 할당됨), 및

빈도 등급 점수들을 합산하여 POEM 점수를 계산하는 단계.

투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점 또는 적어도 3점 감소된다.

투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점 또는 적어도 3점 감소된다.

투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점 또는 적어도 3점 감소된다.

아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 POEM 점수가 적어도 2점 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료될 수 있다. POEM 점수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속될 수 있다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하면 POEM 점수가 감소된다. 일부 실시 형태는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 POEM 점수가 기준선으로부터 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 그 이상 감소하는 치료 방법을 포함한다. 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 기준 POEM 점수에 비해 투여 후 POEM 점수의 감소는 본원에 개시된, 임의의 시점에 또는 임의의 시점들 사이에서 임의의 기준 POEM 점수 및 임의의 투여 후 POEM 점수로부터 도출될 수 있다. 특정한 예시적 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하면 POEM 점수가 기준선으로부터 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소된다(선택적으로, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 투여 후 대략 113일차에).

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 최소 임상적 중요 차이값(MCID) 이상의 POEM 점수 감소로 이어진다.

발병 체표면적(BSA)

AD의 정도는 또한 BSA를 사용하여 설명될 수 있다. BSA 점수를 결정하는 방법은 알려져 있으며, 적용가능한 경우 아래 및/또는 실시예에 기술된 바와 같을 수 있다. BSA는 전형적으로 신체 면적을 9%(또는 이의 분율)로 나누는 "9의 법칙"을 사용한다(아래 표 2를 참조). 표 2에 표시된 바와 같이 상이한 신체 비율들과 관련된 소아 및 성인에 대해 대안적인 계산이 이루어질 수 있다. 각 개별 면적에 의한 정도를 계산하고 그 후 합산한다.

표 2: BSA의 9의 법칙

신체 부위	BSA 추정치	
	성인	소아
왼쪽 팔 전체	9%	9%
오른쪽 팔 전체	9%	9%
머리 전체	9%	18%
가슴 전체	9%	9%
복부 전체	9%	9%
등 전체	18%	18%
왼쪽 다리 전체	18%	13.5%
오른쪽 다리 전체	18%	13.5%
서혜부	1%	1%

BSA 또는 이의 변형은 EASI, SCORAD 및 POSCORAD의 일부이다. BSA 자체는 질환 중증도 그 자체를 특성화하지는 않는다고 할 수 있으며, 그 이유는 환자가 낮은 등급의 질환에 대해 많은 커버리지를 가질 수 있거나 또는 임상적으로 더 문제가 될 수 있는 매우 중증의 질환에 대한 커버리지가 제한적일 수 있기 때문이다. 그럼에도 불구하고, 치료 후, 기준선으로부터의 BSA의 감소는 여전히 AD 침범을 나타내는 영역에서 AD 중증도가 증가하지 않을 때(선택적으로, 본원에 설명된 대안적인 방법에 의해 측정됨) 임상적 개선을 나타낼 수 있다.

기준 점수 - BSA

아토피성 피부염은 기준 BSA(체표면적) 점수를 결정하여 평가되었을 수 있다. 기준 BSA 점수 결정은 다음을 포함할 수 있다:

(a) 하기 신체 부위 각각에 BSA 값을 할당하는 것:

(a) 왼쪽 팔 전체,

(b) 오른쪽 팔 전체,

(c) 두부 전체,

(d) 가슴 전체,

(e) 복부 전체,

(f) 등 전체,

(g) 왼쪽 다리 전체,

(h) 오른쪽 다리 전체, 및

(i) 서혜부,

(b) 아토피성 피부염이 발병한 각 신체 부위의 비율을 추정하는 것,

(c) 피부염의 발병한 각 신체 부위의 비율에 상기 신체 부위의 BSA 값을 곱하여 각 신체 부위에 대한 발병 BSA 값을 제공하는 것, 및

(d) 신체 부위에 대한 발병 BSA 값을 합산하여 BSA 점수를 제공하는 것.

기준 BSA 점수는 중등도 내지 중증 AD 사례와 연관된 임의의 점수일 수 있다. BSA는 AD 그 자체의 중증도를 측정하지 못할 수 있다. 낮은 중증도 수준에서 높은 커버리지 정도를 갖는 것이 가능하며, 이는 전체 AD 중증도가 그다지 높지 않을 수 있음을 의미한다. 그러나 BSA는 AD의 중증도에 기여할 수 있으며, 예를 들어 체표면적의 백분율을 할당하는 것은 EASI 점수를 결정하는 것의 일부이다. 따라서 BSA는 AD에 대한 관련 설명일 수 있다. 기준 BSA 점수는 적어도 10%, 적어도 15, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95%이다.

항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 BSA 점수가 결정된 날에 투여될 수 있다.

일부 실시 형태는 기준 BSA 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

임상 결과 - BSA

일부 실시 형태는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 15일 후에 투여 후 BSA 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 BSA 점수를 얻는 것은 항체 또는 이의 단편의 작용으로 인해 BSA 점수의 변화가 확실하게 관찰될 수 있는 가장 빠른 시점일 것으로 예상되지만, 투여부터 평가까지 임상적으로 적합한 임의의 지연이 사용될 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

투여 후 BSA 점수는 10% 미만, 15% 미만, 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 50% 미만, 55% 미만, 60% 미만, 65% 미만, 70% 미만, 75% 미만, 80% 미만, 85% 미만, 90% 미만 및 95% 미만으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 AD가 경도 AD임을 나타낼 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 2% 포인트, 적어도 3% 포인트, 적어도 4% 포인트, 적어도 5% 포인트, 적어도 6% 포인트, 적어도 7% 포인트, 적어도 8% 포인트, 적어도 9% 포인트, 10% 포인트, 적어도 11% 포인트, 적어도 12% 포인트, 적어도 13% 포인트, 적어도 14% 포인트, 적어도 15% 포인트, 적어도 20% 포인트, 적어도 25% 포인트, 적어도 30% 포인트, 적어도 40% 포인트, 적어도 50% 포인트, 적어도 60% 포인트, 적어도 70% 포인트, 적어도 80% 포인트 또는 적어도 90% 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 5% 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 포인트 감소될 수 있으며, 여기서, 기준 BSA 점수는 적어도 10%이다. 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 투여 후 BSA 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지될 수 있다:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

일부 실시 형태는 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 10% 미만, 15% 미만, 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 50% 미만, 55% 미만, 60% 미만, 65% 미만, 70% 미만, 75% 미만, 80% 미만, 85% 미만, 90%

미만 및 95% 미만으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 AD가 경도 AD임을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 2% 포인트, 적어도 3% 포인트, 적어도 4% 포인트, 적어도 5% 포인트, 적어도 6% 포인트, 적어도 7% 포인트, 적어도 8% 포인트, 적어도 9% 포인트, 10% 포인트, 적어도 11% 포인트, 적어도 12% 포인트, 적어도 13% 포인트, 적어도 14% 포인트, 적어도 15% 포인트, 적어도 20% 포인트, 적어도 25% 포인트, 적어도 30% 포인트, 적어도 40% 포인트, 적어도 50% 포인트, 적어도 60% 포인트, 적어도 70% 포인트, 적어도 80% 포인트 또는 적어도 90% 포인트 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 포인트 감소될 수 있다.

투여 후 BSA 점수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수를 결정하는 것은 다음을 포함할 수 있다:

(a) 하기 신체 부위 각각에 BSA 값을 할당하는 것:

(a) 왼쪽 팔 전체,

(b) 오른쪽 팔 전체,

(c) 두부 전체,

(d) 가슴 전체,

(e) 복부 전체,

(f) 등 전체,

(g) 왼쪽 다리 전체,

(h) 오른쪽 다리 전체, 및

(i) 서혜부,

(b) 아토피성 피부염이 발병한 각 신체 부위의 비율을 추정하는 것,

(c) 피부염의 발병한 각 신체 부위의 비율에 상기 신체 부위의 BSA 값을 곱하여 각 신체 부위에 대한 발병 BSA 값을 제공하는 것, 및

(d) 신체 부위에 대한 발병 BSA 값을 합산하여 BSA 점수를 제공하는 것.

투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정될 수 있고, 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정될 수 있고, 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 포인트 감소될 수 있다.

아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 BSA 점수가 적어도 10% 포인트 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료될 수 있다. BSA 점수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속될 수 있다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하면 BSA 점수가 감소된다. 일부 실시 형태는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 BSA 점수가 기준선으로부터 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 그 이상 감소하는 치료 방법을 포함한다. 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도

75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 기준 BSA 점수에 비해 투여 후 BSA 점수의 감소는 본원에 개시된, 임의의 시점에 또는 임의의 시점들 사이에서 임의의 기준 BSA 점수 및 임의의 투여 후 BSA 점수로부터 도출될 수 있다. 특정한 예시적 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하면 BSA 점수가 기준선으로부터 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 35% 감소된다(선택적으로, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 투여 후 대략 113일차에).

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 최소 임상적 중요 차이값(MCID) 이상의 BSA 점수 감소로 이어진다.

아토피성 피부염 채점(SCORAD) 지수

SCORAD는 아토피성 피부염의 정도 및 중증도의 평가를 표준화하기 위해 개발되었다. 다음을 참조한다: Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23-31. 이것은 다음의 3가지 AD 구성요소를 평가한다: 발병 BSA, 임상 징후의 중증도, 및 증상.

SCORAD 지수를 결정하는 방법은 알려져 있으며, 적용가능한 경우 아래 및/또는 실시예에 기술된 바와 같을 수 있다.

AD의 정도는 정의된 각 신체 면적의 백분율로 평가되며 모든 면적의 합계로 보고된다. 최대 점수는 100%이다. AD의 6가지 특정 증상(발적, 종창, 삼출/피각화, 표피박리, 피부 비후/태선화, 건조함)의 중증도는 4점 척도(즉, 없음 = 0, 경도 = 1, 중등도 = 2, 중증 = 3)를 사용하여 평가되며, 최대 가능 총점은 18점이다. 증상(가려움증 및 불면증)은 환자 또는 간병인에 의해 시각적 아날로그 척도에 의해 기록되며, 여기서, 0은 무증상이고, 10은 상상할 수 있는 최악의 증상이고, 이때 최대 가능 점수는 20이다. 최대 가능 SCORAD 점수는 103이고; 더욱 높은 점수는 더 나쁘거나 더 중증인 상태를 나타낸다.

아토피성 피부염 환자의 경우 SCORAD에서의 8.7점의 차이가 최소 임상적 중요 차이값(MCID)로 추정되었다(Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2012 Jan;67(1):99-106).

기준 점수 - SCORAD 지수

아토피성 피부염은 기준 SCORAD(아토피성 피부염 채점) 지수를 결정하여 평가되었을 수 있다. 기준 SCORAD 지수 결정은 다음을 포함할 수 있다:

(a) 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것,

(b) 강도 점수 "B"를 제공하기 위해 하기 임상 징후의 강도를 평가하는 것:

(i) 홍반,

(ii) 부종/구진형성,

(iii) 삼출/피각화,

(iv) 표피박리,

(v) 태선화, 및

(vi) 건조함;

(c) 중증도 점수 "C"를 제공하기 위해 하기 증상의 중증도를 평가하는 것:

(i) 소양증, 및

(ii) 수면 상실;

및

(d) 범위 점수 "A", 강도 점수 "B" 및 중증도 점수 "C"를 사용하여 기준 SCORAD 지수를 계산하는 것.

기준 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 징후 강도 수준을 각 임상 징후에 할당하는 것을 추가로 포함할 수 있다:

i. "없음"

ii. "경도"

iii. "중등도", 및

iv. "중증".

기준 SCORAD 지수 결정은 다음을 추가로 포함할 수 있다:

각 징후 강도 수준에 징후 강도 점수를 할당하는 것(여기서, "중증"에는 3의 점수가 할당되고, "중등도"에는 2의 점수가 할당되고, "경도"에는 1의 점수가 할당되고, "없음"에는 0의 점수가 할당됨), 및

강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수를 합산하는 것.

기준 SCORAD 지수를 결정하는 것은 대상체 또는 간병인이 지난 3일 및/또는 밤 동안의 수면 상실 및 소양증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 제공하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, "0"은 증상이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 증상이다. 기준 SCORAD 지수를 결정하는 것은 수면 상실 및 소양증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하여 중증도 점수 "C"를 계산하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

기준 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음의 공식을 사용하여 기준 SCORAD 지수를 계산하는 것을 포함할 수 있다: SCORAD 지수 = A/5 + 7B/2 + C.

기준 SCORAD 지수는 중등도 내지 중증 AD를 나타내는 임의의 지수일 수 있다. 0 내지 24의 기준 SCORAD 지수는 경도 질환을 나타낼 수 있고; 25 내지 50의 기준 SCORAD 지수는 중등도 질환을 나타낼 수 있고; 51 내지 103의 기준 SCORAD 지수는 중증 질환을 나타낼 수 있다. 기준 SCORAD 지수는 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 55, 적어도 60, 적어도 65, 적어도 70, 적어도 75, 적어도 80, 적어도 85, 적어도 90 또는 적어도 95일 수 있다.

항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 SCORAD 지수가 결정된 날에 투여될 수 있다.

일부 실시 형태는 기준 SCORAD 지수를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

임상 결과 기반 - SCORAD

일부 실시 형태는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 15일 후에 투여 후 SCORAD 지수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 SCORAD 지수를 얻는 것은 항체 또는 이의 단편의 작용으로 인해 SCORAD 지수의 변화가 확실하게 관찰될 수 있는 가장 빠른 시점일 것으로 예상되지만, 투여부터 평가까지 임상적으로 적합한 임의의 지연이 사용될 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

투여 후 SCORAD 지수는 10 미만, 15 미만, 20 미만, 25 미만, 30 미만, 35 미만, 40 미만, 45 미만, 50 미만, 55 미만, 60 미만, 65 미만, 70 미만, 75 미만, 80 미만, 85 미만, 90 미만 및 95 미만으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 8 포인트, 적어도 8.7 포인트, 적어도 9 포인트, 10 포인트, 적어도 11 포인트, 적어도 12 포인트, 적어도 13 포인트, 적어도 14 포인트, 적어도 15 포인트, 적어도 20 포인트, 적어도 25 포인트, 적어도 30 포인트, 적어도 40 포인트, 적어도 50 포인트, 적어도 55 포인트, 적어도 60 포인트, 적어도 65 포인트, 적어도 70 포인트, 적어도 80 포인트 또는 적어도 90 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 AD가 더 이상 매우 중증의 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 AD가 경도 AD임을 나타낼 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼

수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 투여 후 SCORAD 지수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지될 수 있다:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

일부 실시 형태는 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 10 미만, 15 미만, 20 미만, 25 미만, 30 미만, 35 미만, 40 미만, 45 미만, 50 미만, 55 미만, 60 미만, 65 미만, 70 미만, 75 미만, 80 미만, 85 미만, 90 미만 및 95 미만으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 8 포인트, 적어도 8.7 포인트, 적어도 9 포인트, 10 포인트, 적어도 11 포인트, 적어도 12 포인트, 적어도 13 포인트, 적어도 14 포인트, 적어도 15 포인트, 적어도 20 포인트, 적어도 25 포인트, 적어도 30 포인트, 적어도 40 포인트, 적어도 50 포인트, 적어도 55 포인트, 적어도 60 포인트, 적어도 65 포인트, 적어도 70 포인트, 적어도 80 포인트 또는 적어도 90 포인트 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20 포인트 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 AD가 더 이상 매우 중증의 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 AD가 경도 AD임을 나타낼 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다.

투여 후 SCORAD 지수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음을 포함할 수 있다:

(a) 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것,

(b) 강도 점수 "B"를 제공하기 위해 하기 임상 징후의 강도를 평가하는 것:

(i) 홍반,

(ii) 부종/구진형성,

(iii) 삼출/피각화,

(iv) 표피박리,

(v) 태선화, 및

(vi) 건조함;

(c) 중증도 점수 "C"를 제공하기 위해 하기 증상의 중증도를 평가하는 것:

(i) 소양증, 및

(ii) 수면 상실;

및

(d) 범위 점수 "A", 강도 점수 "B" 및 중증도 점수 "C"를 사용하여 SCORAD 지수를 계산하는 것.

투여 후 SCORAD 지수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 징후 강도 수준을 각 임상 징후에 할당하는 것을 추가로 포함할 수 있다:

i. "없음"

ii. "경도"

iii. "중등도", 및

iv. "중증".

투여 후 SCORAD 지수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음을 추가로 포함할 수 있다:

각 징후 강도 수준에 징후 강도 점수를 할당하는 것(여기서, "중증"에는 3의 점수가 할당되고, "중등도"에는 2의 점수가 할당되고, "경도"에는 1의 점수가 할당되고, "없음"에는 0의 점수가 할당됨), 및

강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수를 합산하는 것.

투여 후 SCORAD 지수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정하는 것은 대상체 또는 간병인이 지난 3일 및/또는 밤 동안의 수면 상실 및 소양증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 제공하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, "0"은 증상이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 증상이다. 본 방법은 수면 상실 및 소양증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하여 중증도 점수 "C"를 계산하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

투여 후 SCORAD 지수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음의 공식을 사용하여 SCORAD 지수를 계산하는 것을 포함한다: SCORAD 지수 = A/5 + 7B/2 + C.

투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20 포인트 감소될 수 있다. 아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 SCORAD 지수가 적어도 20점 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료될 수 있다. SCORAD 지수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속될 수 있다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하면 SCORAD 지수가 감소된다. 일부 실시 형태는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 SCORAD 지수가 기준선으로부터 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 그 이상 감소하는 치료 방법을 포함한다. 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 기준 SCORAD 지수에 비해 투여 후 SCORAD 지수의 감소는 본원에 개시된, 임의의 시점에 또는 임의의 시점들 사이에서 임의의 기준 SCORAD 지수 및 임의의 투여 후 SCORAD 지수로부터 도출될 수 있다. 특정한 예시적 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하면 SCORAD 지수가 기준선으로부터 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 35% 감소된다(선택적으로, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 투여 후 대략 113일차에).

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 최소 임상적 중요 차이값(MCID) 이상의 SCORAD 지수 감소로 이어진다.

환자 중심 아토피성 피부염 채점(POSCORAD)

POSCORAD는 SCORAD에서 파생되며, 특별한 경험이 없어도 환자가 쉽게 사용할 수 있다. POSCORAD는 환자 또는 간병인이 질환의 경과와 치료 효과를 추적하는 것을 돕기 위해 환자를 위해 만들어졌다. POSCORAD는 하기 문헌을 포함한 여러 연구에서 검증되었다: Vourc'h-Jourdain M, Barbarot S, Taieb A et al. Patient-oriented SCORAD: a self-assessment score in atopic dermatitis. A preliminary feasibility study. Dermatology. 2009;218:246-251 및 Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. Allergy. 2011;66:1114-1121.

POSCORAD는 모바일 장치 및 컴퓨터용 소프트웨어로 입수가능하다. POSCORAD 소프트웨어를 정기적으로(매주) 사용하면 환자는 상담 사이에 질환의 변동을 나타내는 곡선을 만들 수 있다.

PO-SCORAD 지수를 결정하는 방법은 알려져 있으며, 적용가능한 경우 아래 및/또는 실시예에 기술된 바와 같을 수 있다.

기준 점수 - PO-SCORAD

아토피성 피부염은 기준 PO-SCORAD(환자 중심 아토피성 피부염 채점) 지수를 결정하여 평가되었을 수 있다. 기준 PO-SCORAD 지수 결정은 다음을 포함할 수 있다:

(a) 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것,

(b) 강도 점수 "B"를 제공하기 위해 하기 임상 징후의 강도를 평가하는 것:

(i) 발적,

(ii) 종창,

(iii) 삼출/딱지,

(iv) 찰상,

(v) 피부 비후, 및

(vi) 건조함;

(c) 중증도 점수 "C"를 제공하기 위해 하기 증상의 중증도를 평가하는 것:

(i) 가려움증, 및

(ii) 수면 장애

및

(d) 범위 점수 "A", 강도 점수 "B" 및 중증도 점수 "C"를 사용하여 기준 PO-SCORAD 지수를 계산하는 것.

단계 (a), (b) 및 (c)에 대한 입력은 대상체 또는 간병인이 제공할 수 있다. 단계 (a), (b) 및 (c)에 대한 입력은 대상체 또는 간병인에 의해 그래픽 사용자 인터페이스를 통해 컴퓨터 프로그램에 입력될 수 있다. 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행될 수 있다.

기준 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 임상 징후에 대한 징후 강도 점수를 대상체 또는 간병인이 제공하는 것을 포함할 수 있다:

i. "0"

ii. "1"

iii. "2", 및

iv. "3"

(여기서, "0"은 최저 강도이며 "3"은 최고 강도이고;

강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수는 합산됨). 강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수를 합산하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행될 수 있다.

기준 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 대상체 또는 간병인이 지난 2일 및/또는 밤 동안의 수면 장애 및 가려움

증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 제공하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, "0"은 증상이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 증상이다. 본 방법은 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하여 중증도 점수 "C"를 계산하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 중증도 점수 "C"를 계산하기 위해 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행될 수 있다.

기준 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음의 공식을 사용하여 기준 PO-SCORAD 지수를 계산하는 것을 포함할 수 있다: PO-SCORAD 지수 = A/5 + 7B/2 + C.

기준 PO-SCORAD 지수는 중등도 내지 중증 AD를 나타내는 임의의 지수일 수 있다. 기준 PO-SCORAD 지수는 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 55, 적어도 60, 적어도 65, 적어도 70, 적어도 75, 적어도 80, 적어도 85, 적어도 90 또는 적어도 95일 수 있다.

항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 PO-SCORAD 지수가 결정된 날에 투여될 수 있다.

일부 실시 형태는 기준 PO-SCORAD 지수를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

임상 결과 기반 - PO-SCORAD

일부 실시 형태는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 15일 후에 투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 PO-SCORAD 지수를 얻는 것은 항체 또는 이의 단편의 작용으로 인해 PO-SCORAD 점수의 변화가 확실하게 관찰될 수 있는 가장 빠른 시점일 것으로 예상되지만, 투여부터 평가까지 임상적으로 적합한 임의의 지연이 사용될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

투여 후 PO-SCORAD 지수는 10 미만, 15 미만, 20 미만, 25 미만, 30 미만, 35 미만, 40 미만, 45 미만, 50 미만, 55 미만, 60 미만, 65 미만, 70 미만, 75 미만, 80 미만, 85 미만, 90 미만 및 95 미만으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 8 포인트, 적어도 8.7 포인트, 적어도 9 포인트, 10 포인트, 적어도 11 포인트, 적어도 12 포인트, 적어도 13 포인트, 적어도 14 포인트, 적어도 15 포인트, 적어도 20 포인트, 적어도 25 포인트, 적어도 30 포인트, 적어도 40 포인트, 적어도 50 포인트, 적어도 55 포인트, 적어도 60 포인트, 적어도 65 포인트, 적어도 70 포인트, 적어도 80 포인트 또는 적어도 90 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 AD가 더 이상 매우 중증의 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 AD가 더 이상 중증 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 AD가 더 이상 중등도 AD가 아님을 나타낼 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 AD가 경도 AD임을 나타낼 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 AD가 거의 깨끗함을 나타낼 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지될 수 있다:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

일부 실시 형태는 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 유도기의 종료시에 결정

될 수 있다.

상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 10 미만, 15 미만, 20 미만, 25 미만, 30 미만, 35 미만, 40 미만, 45 미만, 50 미만, 55 미만, 60 미만, 65 미만, 70 미만, 75 미만, 80 미만, 85 미만, 90 미만 및 95 미만으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 8 포인트, 적어도 8.7 포인트, 적어도 9 포인트, 10 포인트, 적어도 11 포인트, 적어도 12 포인트, 적어도 13 포인트, 적어도 14 포인트, 적어도 15 포인트, 적어도 20 포인트, 적어도 25 포인트, 적어도 30 포인트, 적어도 40 포인트, 적어도 50 포인트, 적어도 55 포인트, 적어도 60 포인트, 적어도 65 포인트, 적어도 70 포인트, 적어도 80 포인트 또는 적어도 90 포인트 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20 포인트 감소될 수 있다.

투여 후 PO-SCORAD 지수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음을 포함할 수 있다:

(a) 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것,

(b) 강도 점수 "B"를 제공하기 위해 하기 임상 징후의 강도를 평가하는 것:

(i) 발적,

(ii) 종창,

(iii) 삼출/딱지,

(iv) 찰상,

(v) 피부 비후, 및

(vi) 건조함;

(c) 중증도 점수 "C"를 제공하기 위해 하기 증상의 중증도를 평가하는 것:

(i) 가려움증, 및

(ii) 수면 장애;

및

(d) 범위 점수 "A", 강도 점수 "B" 및 중증도 점수 "C"를 사용하여 PO-SCORAD 지수를 계산하는 것.

단계 (a), (b) 및 (c)에 대한 입력은 대상체 또는 간병인이 제공할 수 있다. 단계 (a), (b) 및 (c)에 대한 입력은 대상체 또는 간병인에 의해 그래픽 사용자 인터페이스를 통해 컴퓨터 프로그램에 입력될 수 있다. 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행될 수 있다.

투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 임상 징후에 대한 징후 강도 점수를 대상체 또는 간병인이 제공하는 것을 포함할 수 있다:

i. "0"

ii. "1"

iii. "2", 및

iv. "3"

(여기서, "0"은 최저 강도이며 "3"은 최고 강도이고;

강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수는 합산됨). 강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수를 합산하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행될 수 있다.

투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 대상체 또는 간병인이 지난 2일 및/또는 밤 동안의 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 제공하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, "0"은 증상이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 증상이다. 본 방법은 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하여 중증도 점수 "C"를 계산하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 중증도 점수 "C"를

계산하기 위해 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행될 수 있다.

투여 후 PO-SCORAD 지수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음의 공식을 사용하여 PO-SCORAD 지수를 계산하는 것을 포함할 수 있다: PO-SCORAD 지수 = A/5 + 7B/2 + C.

투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20 포인트 감소될 수 있다. 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20 포인트 감소될 수 있다. 아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 PO-SCORAD 지수가 적어도 20점 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료될 수 있다. PO-SCORAD 지수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속될 수 있다. 특정 실시 형태에 따르면, 환자에게 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하면 PO-SCORAD 지수가 감소된다. 일부 실시 형태에서, 치료 방법에서는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 PO-SCORAD 지수가 기준선으로부터 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 그 이상 감소된다. 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 투여 후 PO-SCORAD 지수의 감소는 본원에 개시된, 임의의 시점에 또는 임의의 시점들 사이에서 임의의 기준 PO-SCORAD 지수 및 임의의 투여 후 PO-SCORAD 지수로부터 도출될 수 있다. 특정한 예시적 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하면 PO-SCORAD 지수가 기준선으로부터 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소된다(선택적으로, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 투여 후 대략 113일차에).

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 최소 임상적 중요 차이값(MCID) 이상의 PO-SCORAD 지수 감소로 이어진다.

피부과 삶의 질 지수(DLQI)

DLQI는 아토피성 피부염을 비롯한 피부 질환을 앓고 있는 환자의 건강 관련된 삶의 질을 측정하기 위해 설계되었다. DLQI는 1994년에 공개되었으며 최초의 피부과 특이적 삶의 질 설문지였다. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210-6을 참조한다. DQLI 점수를 결정하는 방법은 알려져 있으며, 적용가능한 경우 아래 및/또는 실시예에 기술된 바와 같을 수 있다.

DLQI는 지난 주에 걸쳐 피부 질환이 건강 관련 삶의 질의 상이한 측면들에 미치는 영향에 대한 환자의 인식에 관한 10개의 질문으로 이루어진다. DLQI는 성인, 즉 16세 이상의 환자에게 사용하도록 설계되었다.

각 질문은 4점 Likert 척도로 채점된다:

매우 많음 = 3

많음 = 2

조금 = 1

전혀 그렇지 않음 = 0

관련 없음 = 0

질문에 답변하지 않음 = 0

DLQI는 각 질문의 점수를 합산함으로써 계산되며, 이는 30의 최대치 및 0의 최소치로 이어진다. 점수가 높을수록 삶의 질이 더 손상된 것이다. 10 초과의 점수는 환자의 피부 질환에 의해 환자의 삶이 심각한 영향을 받고 있음을 나타낸다.

점수의 의미:

· 0~1 = 환자의 삶에 대한 영향이 전혀 없음

· 2~5 = 환자의 삶에 대한 영향이 적음

· 6~10 = 환자의 삶에 대한 영향이 중간 정도임

· 11~20 = 환자의 삶에 대한 영향이 매우 큼

· 21~30 = 환자의 삶에 대한 영향이 극도로 큼

일반적인 염증성 피부 병태의 경우, 적어도 4점의 DLQI 점수 변화가 임상적으로 중요한 것으로 간주된다. 대안적인 실시 형태에서, 2.2점 내지 6.9점의 DLQI 점수 변화가 임상적으로 중요한 것으로 간주된다.

기준 점수 - DQLI

아토피성 피부염은 기준 DQLI(피부과 삶의 질 지수) 점수를 결정하여 평가되었을 수 있다. 기준 DQLI 점수를 결정하는 것은 대상체가 하기 영역에서 지난 주에 걸쳐 자신의 삶에 자신의 피부 문제가 얼마나 영향을 미쳤는지에 대한 답변을 제공하는 것을 포함할 수 있다:

i. 자신의 피부가 얼마나 가려웠는지, 따가웠는지, 아팠는지 또는 따끔거렸는지,

ii. 자신의 피부 때문에 얼마나 당황스러웠는지 또는 자의식을 가졌는지,

iii. 자신이 쇼핑을 가거나 집 또는 정원을 가꾸는 것을 자신의 피부가 얼마나 방해했는지,

iv. 자신이 입는 옷에 자신의 피부가 얼마나 영향을 미쳤는지,

v. 자신의 피부가 사회 활동 또는 여가 활동에 얼마나 영향을 미쳤는지,

vi. 자신의 피부로 인해 스포츠를 하는 것이 얼마나 어려워졌는지,

vii. 자신의 피부가 일 또는 공부를 할 수 없도록 막았는지, 또는 그렇지 않다면 일 또는 공부를 할 때 자신의 피부가 얼마나 문제가 되었는지,

viii. 자신의 피부가 자신의 임의의 가까운 친구 또는 친척의 파트너와 얼마나 많은 문제를 일으켰는지,

ix. 자신의 피부가 성적 어려움을 얼마나 야기했는지,

x. 자신의 피부에 대한 치료가 얼마나 문제가 되었는지.

각 답변은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

i. "매우 많음"

ii. "많음"

iii. "조금"

iv. "전혀 그렇지 않음"

v. "관련 없음"

본 방법은 다음의 단계를 추가로 포함할 수 있다:

각 답변에 대해 답변 점수를 할당하는 단계(여기서, "매우 많음"에는 3의 점수가 할당되고, "많음"에는 2의 점수가 할당되고, "조금"에는 1의 점수가 할당되고, "전혀 그렇지 않음", "관련 없음", 또는 답변되지 않은 질문에는 0의 점수가 할당됨), 및

답변 점수를 합산하여 DQLI 점수를 계산하는 단계.

기준 DQLI 지수는 AD가 대상체의 삶에 중간 정도의 영향, 큰 영향 또는 극도로 큰 영향을 미친다는 것을 나타내는 임의의 지수일 수 있다. 기준 DQLI 점수는 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 6 내지 30, 6 내지 10, 11 내지 20, 및 21 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 DQLI 점수가 결정된 날에 투여될 수 있다.

일부 실시 형태는 기준 DQLI 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

임상 결과 기반 - DQLI

일부 실시 형태는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 15일 후에 투여 후 DQLI 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 DQLI 점수를 얻는 것은 항체 또는 이의 단편의 작용으로 인해 DQLI 점수의 변화가 확실하게 관찰될 수 있는 가장 빠른 시점일 것으로 예상되지만, 투여부터 평가까지 임상적으로 적합한 임의의 지연이 사용될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

투여 후 DQLI 점수는 0 내지 1; 2 내지 5; 6 내지 10; 11 내지 20 및 21 내지 30로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점, 적어도 10점, 적어도 15점 또는 적어도 20점 감소될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 2.2점 또는 적어도 6.9점 감소될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점 감소될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지될 수 있다:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

일부 실시 형태는 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 유도기의 종료시에 결정될 수 있다.

상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 0 내지 1; 2 내지 5; 6 내지 10; 11 내지 20 및 21 내지 30로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점, 적어도 10점, 적어도 15점 또는 적어도 20점 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 2.2점 또는 적어도 6.9점 감소될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점 감소될 수 있다.

투여 후 DQLI 점수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수를 결정하는 것은 대상체가 하기 영역에서 지난 주에 걸쳐 자신의 삶에 자신의 피부 문제가 얼마나 영향을 미쳤는지에 대한 답변을 제공하는 것을 포함할 수 있다:

i. 자신의 피부가 얼마나 가려웠는지, 따가웠는지, 아팠는지 또는 따끔거렸는지,

ii. 자신의 피부 때문에 얼마나 당황스러웠는지 또는 자의식을 가졌는지,

iii. 자신이 쇼핑을 가거나 집 또는 정원을 가꾸는 것을 자신의 피부가 얼마나 방해했는지,

iv. 자신이 입는 옷에 자신의 피부가 얼마나 영향을 미쳤는지,

v. 자신의 피부가 사회 활동 또는 여가 활동에 얼마나 영향을 미쳤는지,

vi. 자신의 피부로 인해 스포츠를 하는 것이 얼마나 어려워졌는지,

vii. 자신의 피부가 일 또는 공부를 할 수 없도록 막았는지, 또는 그렇지 않다면 일 또는 공부를 할 때 자신의 피부가 얼마나 문제가 되었는지,

viii. 자신의 피부가 자신의 임의의 가까운 친구 또는 친척의 파트너와 얼마나 많은 문제를 일으켰는지,

ix. 자신의 피부가 성적 어려움을 얼마나 야기했는지,

x. 자신의 피부에 대한 치료가 얼마나 문제가 되었는지.

각 답변은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

i. "매우 많음"

ii. "많음"

iii. "조금"

iv. "전혀 그렇지 않음"

v. "관련 없음"

본 방법은 다음의 단계를 추가로 포함할 수 있다:

각 답변에 대해 답변 점수를 할당하는 단계(여기서, "매우 많음"에는 3의 점수가 할당되고, "많음"에는 2의 점수가 할당되고, "조금"에는 1의 점수가 할당되고, "전혀 그렇지 않음", "관련 없음", 또는 답변되지 않은 질문에는 0의 점수가 할당됨), 및

답변 점수를 합산하여 DQLI 점수를 계산하는 단계.

투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점 감소될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점 감소될 수 있다. 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정될 수 있고, 여기서, 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점 감소될 수 있다. 아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 DQLI 점수가 적어도 4점 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료될 수 있다. DQLI 점수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속될 수 있다.

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하면 DQLI 점수가 감소된다. 일부 실시 형태는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 DQLI 점수가 기준선으로부터 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 그 이상 감소하는 치료 방법을 포함한다. 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소될 수 있다. 기준 DQLI 점수에 비해 투여 후 DQLI 점수의 감소는 본원에 개시된, 임의의 시점에 또는 임의의 시점들 사이에서 임의의 기준 DQLI 점수 및 임의의 투여 후 DQLI 점수로부터 도출될 수 있다. 특정한 예시적 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하면 DQLI 점수가 기준선으로부터 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 35% 감소된다(선택적으

로, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 투여 후 대략 113일차에).

특정 실시 형태에 따르면, 환자에게의 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후(예를 들어 약 62.5 mg, 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 로딩 용량, 이어서 250 mg의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 피하 투여 후) 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차, 85일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후에 최소 임상적 중요 차이값(MCID) 이상의 DQLI 점수 감소로 이어진다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

집단 수준의 임상 효과

일부 실시 형태의 유리한 효과는 집단 수준에서, 즉 평균 효과와 같은 다수의 대상체에 걸친 효과를 고려하여 설명될 수 있다. 집단 수준에 대한 효과는 대조군에 대한 것일 수 있다. 대조군은 위약일 수 있다. 대조군은 비치료 환자일 수 있다. 대조군은 치료 전에 얻어진 대상체 기준선의 평균과 같은 기준선일 수 있다. 일부 실시 형태의 효과는 다음을 포함할 수 있다:

· 평가시 IGA-AD 0/1을 달성한 환자의 비율의 적어도 35% 개선. 첫 번째 용량을 투여한 후 약 16주 후에 실시된 평가에서 개선이 관찰될 수 있다.

· 추가 평가시 IGA-AD 0/1을 달성한 환자의 비율의 추가의 약 5% 개선. 첫 번째 용량을 투여한 후 약 16주~24주 후에 실시된 평가에서 개선이 관찰될 수 있다.

· 평가시 EASI75를 달성한 환자의 비율의 적어도 40% 개선. 첫 번째 용량을 투여한 후 약 16주 후에 실시된 평가에서 개선이 관찰될 수 있다.

· 추가 평가시 EASI75를 달성한 환자의 비율의 추가의 약 10% 개선. 첫 번째 용량을 투여한 후 약 16주~24주 후에 실시된 평가에서 개선이 관찰될 수 있다.

· 평가시 EASI90을 달성한 환자의 비율의 적어도 35% 개선. 첫 번째 용량을 투여한 후 약 16주 후에 실시된 평가에서 개선이 관찰될 수 있다.

· 추가 평가시 EASI90을 달성한 환자의 비율의 추가의 약 5% 개선. 첫 번째 용량을 투여한 후 약 24주 후에 실시된 평가에서 개선이 관찰될 수 있다.

· 평가시 소양증 NRS 점수의 적어도 4점의 개선을 달성한 환자의 비율의 적어도 25% 이상 개선. 첫 번째 용량을 투여한 후 약 16주 후에 실시된 평가에서 개선이 관찰될 수 있다.

· 평가시 소양증 NRS의 적어도 4점의 개선을 달성한 환자의 비율의 추가의 약 5% 개선. 첫 번째 용량을 투여한 후 약 24주 후에 실시된 평가에서 개선이 관찰될 수 있다.

· 세 번째 치료 용량 후 EASI 점수의 적어도 40% 감소(여기서, EASI 점수 감소는 마지막 용량 후 적어도 2개월 동안 지속됨).

상기 효과 중 임의의 하나 이상은 아토피성 피부염이 치료되었다는 증거로 취해질 수 있다.

또 다른 실시 형태는 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 개선을 초래한다:

a. vIGA 점수가 기준선으로부터 적어도 2점 감소, 또는

b. 기준선으로부터의 깨끗하거나 거의 깨끗한 피부(vIGA0/1)의 달성.

또 다른 실시 형태는 환자에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 개선을 초래한다:

a. EASI 점수가 기준선으로부터 적어도 50% 감소, 또는

b. EASI 점수가 기준선으로부터 적어도 75% 감소, 또는

c. EASI-75의 달성, 또는

d. EASI-90의 달성, 또는

e. 적어도 3점의 소양증 NRS의 달성, 또는

f. 적어도 4점의 소양증 NRS의 달성, 또는

g. SCORAD 지수가 기준선으로부터 적어도 50% 감소, 또는

h. SCORAD 지수가 기준선으로부터 적어도 55% 감소, 또는

i. 발병 BSA가 기준선으로부터 적어도 60% 감소, 또는

j. 발병 BSA가 기준선으로부터 적어도 70% 감소.

또 다른 실시 형태는 환자에서 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 장애, 아토피성 피부염 또는 중등도 내지 중증 아토피성 피부염을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커의 혈청 수준의 감소를 초래한다: IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE.

상기 언급된 방법의 특정 실시 형태에 따르면, 개선 중 적어도 하나는 16주차에 달성된다. 상기 언급된 방법의 특정 실시 형태에 따르면, 개선 중 적어도 하나는 최종 용량 후 적어도 12주 동안 또는 적어도 24주 동안 유지된다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

소아에게 투여

아토피성 피부염은 유아기에 발생할 수 있다. 따라서 소아는 치료에 있어서 중요한 집단이다. 투약에 있어서 환자 체중이 고려될 수 있으므로 소아에게 투여되는 용량은 성인에게 투여되는 용량보다 더 낮을 수 있다. 대상체의 연령은 12세 내지 18세일 수 있다. 대상체의 연령은 6개월 내지 11세일 수 있다. 대상체의 연령은 12세 내지 17세일 수 있다.

사용된 용량에 따라, 항체 또는 이의 단편은 체중을 고려하여 환자에게 최상인 투여 경로를 결정할 임상의의 판단에 따라 정맥내 또는 피하 투여될 수 있다.

제형

KY1005와 같은 항-OX40L 항체의 IV 및 SC 제형은 IV 및 피하 집단 PK 모델에서 놀랍게도 일관된 약동학(PK) 파라미터 추정치를 나타내는 것으로 밝혀졌다. IV 및 피하 투여 둘 모두에 있어서, 관찰된 1가지 장점은 선형 PK(건강한 대상체에서 대략 0.45 mg/kg과 같은 저용량에서 관찰되는 일부 비선형성 제외)이며, 이는 상기 PK 모델이 "선형 2구획 분포 모델"로 설명될 수 있게 한다. 여기서, "선형"이라는 용어는 제거율(CL) 및 중심 구획으로부터 두 번째 구획으로의 제거율(Q1)을 포함하는 제거를 지칭하는데, 이들 둘 모두는 본원에 개시된 데이터에 있어서 선형으로 표시된다. AD 환자 및 건강한 환자 둘 모두에 있어서 동일한 조사결과가 적용된다. 이론에 구애됨이 없이, 이것은 OX40L의 낮은 발현과 관련될 수 있으므로 제거율은 약물 농도(또는 이에 따라 시간)에 따라 변하지 않는다.

KY1005와 같은 항-OX40L 항체의 IV 및 SC 제형은 놀랍게도 낮은 면역원성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 치료용 단백질에 대한 유해한 면역 반응의 한 구성요소는 항약물 항체(ADA)의 형성이다. 치료용 단백질에 대한 면역 반응의 결과는 임상적 유의성이 없는 일시적 ADA 출현부터 생명을 위협하는 중증 병태까지 다양하다. 원치 않는 면역 반응의 잠재적인 임상적 결과는 치료용 단백질의 효능 상실 및 심각한 급성 면역 효과, 예컨대 아나필락시스를 포함한다. ADA는 치료용 단백질과 그의 표적 사이의 약력학적 상호작용을 방해하거나 약동학적 프로파일을 변경함으로써 치료용 단백질의 효능에 영향을 미칠 수 있다.

치료용 단백질의 면역원성 평가에 관한 유럽 의약청(EMA) 지침(2017년 5월 18일, EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1, 인체 사용을 위한 의약품 위원회(CHMP))에 설명된 바와 같이, 정맥내로 주어진 제품은 피하로 주어진 약

물보다 더 적은 면역원성을 가질 수 있다. 따라서 Ky1005와 같은 항-OX40L 항체의 집단 PK 프로파일 제형이 IV 투여 시나리오와 피하 투여 시나리오(단회 피하 용량 기준) 사이에서 매우 유사하다는 것은 놀라운 일이다. 본원에 개시된 데이터에서는 ADA의 유의미한 효과가 명백하지 않다.

일부 실시 형태에서, KY1005와 같은 항-OX40L 항체의 IV 및 SC 제형은 적합한 담체, 부형제, 및 적합한 이전, 전달, 내약성 등을 제공하는 기타 에이전트를 이용하여 제형화된다. 다수의 적절한 제형은 모든 약제사에게 알려져 있는 의약품집: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA에서 찾아볼 수 있다. 또한 Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol. 52:238-311을 참조한다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

생성물

항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형은 의료 용기, 예를 들어 바이알, 주사기, IV 용기 또는 주사 장치(예를 들어 피하 주사 장치)에 함유될 수 있다. 하나의 예에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형은 시험관 내에서, 예를 들어 멸균 용기에 존재한다.

따라서 일부 실시 형태는 또한 다음을 제공한다:

- 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 유리 바이알.
- 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 약물 전달 장치.
- 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 사전충전형 주사기.
- 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 마이크로주입기.
- 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 펜형 전달 장치. 펜형 전달 장치는 재사용 가능 펜형 전달 장치일 수 있다. 펜형 전달 장치는 일회용 펜형 전달 장치일 수 있다.
- 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 자동주사기형 전달 장치.

예시적인 약물 전달 장치는 ISO 11608-1:2014(E)의 섹션 5.2의 표 1에 설명된 바와 같은 니들-기반 주사 시스템을 수반할 수 있다. ISO 11608-1:2014(E)에 설명된 바와 같이, 니들-기반 주사 시스템은 다회 용량 용기 시스템 및 단회 용량(부분적인 또는 완전한 배출을 가짐) 용기 시스템으로 광범위하게 구분될 수 있다. 용기는 교체 가능한 용기 또는 통합된 교체 불가능한 용기일 수 있다.

ISO 11608-1:2014(E)에 더 설명된 바와 같이, 다회 용량 용기 시스템은 교체 가능한 용기를 갖춘 니들-기반 주사 장치를 수반할 수 있다. 이러한 시스템에서, 각 용기는 다회 용량을 수용하는데, 이의 크기는 고정되거나 또는 가변적일 수 있다(사용자에 의해 미리 설정됨). 또 다른 다회 용량 용기 시스템은 통합된 교체 불가능한 용기를 갖춘 니들-기반 주사 장치를 수반할 수 있다. 이러한 시스템에서, 각 용기는 다회 용량을 수용하는데, 이의 크기는 고정되거나 또는 가변적일 수 있다(사용자에 의해 미리 설정됨).

ISO 11608-1:2014(E)에 더 설명된 바와 같이, 단회 용량 용기 시스템은 교체 가능한 용기를 갖춘 니들-기반 주사 장치를 수반할 수 있다. 이러한 시스템에 대한 하나의 예에서, 각 용기는 단회 용량을 수용하며, 이에 의해 전체 전달 가능 부피가 배출된다(완전한 배출). 추가의 예에서, 각 용기는 단회 용량을 수용하며, 이에 의해 전달 가능한 부피의 일부분이 배출된다(부분적인 배출). ISO 11608-1:2014(E)에 또한 설명된 바와 같이, 단회 용량 용기 시스템은 통합된 교체 불가능한 용기를 갖춘 니들-기반 주사 장치를 수반할 수 있다. 이러한 시스템에 대한 하나의 예에서, 각 용기는 단회 용량을 수용하며, 이에 의해 전체 전달 가능 부피가 배출된다(완전한 배출). 추가의 예에서, 각 용기는 단회 용량을 수용하며, 이에 의해 전달 가능한 부피의 일부분이 배출된다(부분적인 배출).

일부 실시 형태에서, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치 또는 자동주사기는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형의 부피가 최대 1 mL, 최대 2 mL 또는 최대 2.25 mL인 것을 함유할 수 있다.

일부 실시 형태에서, 키트는 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치 또는 자동 주사기; 및 일부 실시 형태에 따른 투여를 명시하는 라벨 및/또는 지침을 포함하며, 선택적으로,

상기 라벨 또는 지침은 판매 승인 번호(예를 들어, FDA 또는 EMA 승인 번호)를 포함한다. 하나의 예에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형, 패키징 및 아토피성 피부염 치료에 사용하기 위한 지침을 포함하는 키트가 제공된다. 하나의 예에서, 인간은 중국인(예를 들어, Han 또는 CHS) 민족이고 지침은 중국어(예를 들어, 표준 중국어)로 되어 있다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

방법에서의 제형 및 생성물

일부 실시 형태에서, 설명된 방법의 실시 형태에서 생성물이 사용될 수 있다.

일부 실시 형태에서, 항체 또는 이의 단편이 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치 또는 자동주사기형 전달 장치로부터 투여되는 방법이 제공된다.

일부 실시 형태에서, 항체 또는 이의 단편이 사전충전형 주사기로부터 투여되는 방법이 제공된다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

의학적 용도

본 발명의 실시 형태는 또한 하기 의학적 용도를 제공한다:

· 본 방법의 일부 실시 형태에 따른 아토피성 피부염의 치료 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

· 본 방법의 일부 실시 형태에 따른 아토피성 피부염의 치료 방법에 사용하기 위한 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기 또는 키트.

· 본 방법의 일부 실시 형태에 따른 아토피성 피부염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도.

· 본 방법의 일부 실시 형태에 따른 아토피성 피부염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기 또는 키트의 용도.

· 임의의 상기 의학적 용도에서, 아토피성 피부염은 만성 아토피성 피부염일 수 있다.

일부 실시 형태는 또한 하기 의학적 용도를 제공한다: 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개 질환, 면역 매개 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애.

일부 실시 형태는 또한 하기 의학적 용도를 제공한다: Th2 및 비-Th2 환자 집단 또는 혼합 표현형을 갖는 환자 집단 또는 혼합 염증 반응을 갖는 환자에서의 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개성 질환, 면역 매개성 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애. 본 발명은 또한 하기 의학적 용도를 제공한다: Th2 환자 집단, 비-Th2 환자 집단, 고 Th2 환자 집단, 저 Th2 환자 집단 또는 비-Th2 환자 집단에서의 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개성 질환, 면역 매개성 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애.

일부 실시 형태는 또한 하기 의학적 용도를 제공한다: 타입 2 및 비-타입 2 환자 집단 또는 혼합 표현형을 갖는 환자 집단 또는 혼합 염증 반응을 갖는 환자에서의 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개성 질환, 면역 매개성 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애. 본 발명은 또한 하기 의학적 용도를 제공한다: 타입 2 환자 집단, 비-타입 2 환자 집단, 고 타입 2 환자 집단, 저 타입 2 환자 집단 또는 비-타입 2 환자 집단에서의 염증성 질환, 염증성 장애, 면역 매개성 질환, 면역 매개성 장애, 염증성 피부 질환 또는 염증성 피부 장애.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다. 항체

일부 실시 형태에서, 항체는 합성 항체, 단클론 항체, 재조합적으로 생성된 항체, 다중특이성 항체 (이중특이성 항체를 포함함), 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 인트라바디(intrabody), 단쇄 Fv(scFv)(예를 들어, 단일특이성, 이중특이성 등을 포함함), 낙타화(camelized) 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, 디술피드-연결된 Fv(sdFv), 항-이디오타입(항-Id) 항체, 및 상기한 것 중 임의의 것의 에피토프-결합 단편을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

특히, 본원에 제공된 항체는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 즉 hOX40L 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함한다. 본원에 제공된 면역글로불린 분자는 면역글로불린 분자의 임의의 타입(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2), 또는 하위클래스의 것일 수 있다. 특정 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체는 IgG 항체, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG4이다. 특정 실시 형태에서, 항체는 인간 감마 4 불변 영역을 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 중쇄 불변 영역은 Fc-γ 수용체에 결합하지 않으며, 예를 들어 Leu235Glu 돌연변이를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 중쇄 불변 영역은 안정성을 증가시키기 위해 Ser228Pro 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 중쇄 불변 영역은 IgG4-PE이다.

항체의 변이체 및 유도체는 에피토프에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체 단편을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 단편은 Fab 단편; Fab'(힌지 영역을 통한 중쇄의 추가 부분 및 Fab를 포함하는 단일 항-결합 도메인을 함유하는 항체 단편); $F(ab')_2$(중쇄의 힌지 영역에서 사슬간 디술피드 결합에 의해 연결된 2개의 Fab' 분자; Fab' 분자는 동일하거나 상이한 에피토프에 대한 것일 수 있음); 이중특이성 Fab(2개의 항원 결합 도메인(이들 각각은 상이한 에피토프에 대한 것일 수 있음)을 갖는 Fab 분자); sFv로도 공지된, 가변 영역을 포함하는 단쇄 Fab 사슬; 디술피드 연결된 Fv, 또는 dsFv; 낙타화 VH(VH 경계면의 일부 아미노산이 자연 발생 낙타 항체의 중쇄에서 발견되는 것인 항체의 단일 중쇄의 가변, 항원 결합 결정 영역); 이중특이성 sFv(2개의 항원 결합 도메인(이들 각각은 상이한 에피토프에 대한 것일 수 있음)을 갖는 sFv 또는 dsFv 분자); 디아바디(첫 번째 sFv의 VH 도메인이 두 번째 sFv의 VL 도메인과 조립되고 첫 번째 sFv의 VL 도메인이 두 번째 sFv의 VH 도메인과 조립될 때 형성된 이량체화된 sFv; 디아바디의 상기 2개의 항원 결합 영역은 동일하거나 상이한 에피토프에 대한 것일 수 있음); 및 트리아바디(디아바디와 유사한 방식으로 형성되지만 3개의 항원 결합 도메인이 단일 복합체로 생성되는 삼량체화된 sFv; 3개의 항원 결합 도메인은 동일하거나 상이한 에피토프에 대한 것일 수 있음)를 포함한다. 항체의 유도체는 또한 항체 조합 부위의 하나 이상의 CDR 서열을 포함한다. CDR 서열들은 2개 이상의 CDR 서열이 존재하는 경우 스캐폴드 상에서 함께 연결될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 항체는 단쇄 Fv("scFv")를 포함한다. scFv는 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체 단편이며, 여기서, 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 사슬로 존재한다. 일반적으로, scFv 폴리펩티드는 VH 도메인과 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함하며, 상기 링커는 scFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성할 수 있게 한다. scFv에 대한 리뷰는 Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)를 참조한다.

일부 실시 형태에서, 항체는 조류 및 포유동물(예를 들어, 인간, 뮤린, 당나귀, 양, 토끼, 염소, 기니피그, 낙타, 말 또는 닭)을 포함하는 임의의 동물 기원일 수 있다. 특정 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 인간 또는 인간화 단클론 항체이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "인간" 항체는 인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 항체를 포함하며, 인간 면역글로불린 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 인간 유전자 유래의 항체를 발현하는 마우스로부터 단리된 항체를 포함한다.

일부 실시 형태에서, 항체는 hOX40L 폴리펩티드, hOX40L 폴리펩티드 단편 또는 hOX40L 에피토프에 특이적으로 결합하는 완전 인간 항체와 같은 완전 인간 항체이다. 이러한 완전 인간 항체는 대상체에게 투여되는 경우 완전 마우스(또는 다른 완전 또는 부분 비인간 종 항체), 인간화 항체 또는 키메라 항체에 비해 비완전 인간 항체(예를 들어, 다른 종으로부터 유래된 항-hOX40L 항체)에 대한 면역 반응과 같은 원치 않거나 불필요한 부작용의 발생을 최소화하는 데 유리할 것이다.

일부 실시 형태에서, 항체는 단일특이성, 이중특이성, 삼중특이성이거나 더 큰 다중특이성일 수 있다. 다중특이성 항체는 hOX40L 폴리펩티드의 상이한 에피토프들에 특이적일 수 있거나, hOX40L 폴리펩티드뿐만 아니라 이종 에피토프, 예컨대 이종 폴리펩티드 또는 고체 지지체 물질에도 특이적일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체는 hOX40L 폴리펩티드의 주어진 에피토프에 대해 단일특이성이며 다른 에피토프에는 특이적으로 결합하지 않는다.

또한 본원에는 본원에 기술된 항-hOX40L 항체 또는 단편을 생산하는 B 세포(예를 들어, 불멸화 B 세포) 또는 하이브리도마가 제공된다.

특정 실시 형태에서, hOX40L 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 본원에서 제공되며, 여기서, 상기 항체가 hOX40L 에피토프에 결합하는 것은 항체 또는 단편에 의해 경쟁적으로 차단된다(용량 의존적 방식으로). 항체는 완전 인간 항체일 수도 있고 아닐 수도 있다. 일부 실시 형태에서, 항체는 완전 인간 단클론 항-hOX40L 항체이고, 훨씬 더 바람직하게는 완전 인간, 단클론, 길항제 항-hOX40L 항체이다. 사용될 수 있는 예시적인 경

쟁적 차단 테스트가 본원의 실시예에 제공되어 있다.

일부 실시 형태에서, 항체 또는 단편은 세포 표면 발현된 hOX40L에 대한 결합에 대해 OX40 수용체(또는 이의 융합 단백질)와 (예를 들어, 용량 의존적 방식으로) 경쟁한다. 다른 실시 형태에서, 항체 또는 단편은 가용성 hOX40L에 대한 결합에 대해 OX40 수용체(또는 이의 융합 단백질)와 (예를 들어 용량 의존적 방식으로) 경쟁한다. 사용될 수 있는 예시적인 경쟁적 결합 분석법이 본원의 실시예에 제공되어 있다. 일 실시 형태에서, 항체 또는 단편은 hOX40L과 같은 세포 표면 발현 OX40L에 대한 hOX40의 결합을 부분적으로 또는 완전히 억제한다. 다른 실시 형태에서, 항체는 가용성 hOX40L에 대한 hOX40의 결합을 부분적으로 또는 완전히 억제한다. 일부 실시 형태에서, 항체 또는 단편은 세포 표면 발현 OX40을 갖는 세포로부터의 CCL20, IL-8 및/또는 RANTES, 또는 INF-γ, TNF-α 또는 IL-2, 특히 INF-γ의 분비를 부분적으로 또는 완전히 억제한다. 특정 실시 형태에서, OX40을 발현하는 세포는 결장 상피 세포이다.

일부 실시 형태에서, 항체는 hOX40L에 특이적으로 결합하는 완전 인간 단클론 길항제 항체와 같은 완전 인간 단클론 항체이다. 일부 실시 형태에서, 항체는 OX40L 길항제 항체이다. 일부 실시 형태에서, 항체는 완전 인간 단클론 항체, 예컨대 완전 인간 단클론 OX40L 길항제 항체이다.

일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 또는 단편은 hOX40L 폴리펩티드(예를 들어, hOX40L 폴리펩티드의 삼량체 형태)의 3차원 표면 특징부인 hOX40L 에피토프에 결합한다. 에피토프에 기여하는 hOX40L 폴리펩티드의 영역은 상기 폴리펩티드의 연속 아미노산일 수 있거나 에피토프는 상기 폴리펩티드의 2개 이상의 비연속 영역으로부터 함께 나올 수 있다. hOX40L 에피토프는 (a) hOX40L의 삼량체 형태("삼량체형 hOX40L 에피토프"), (b) hOX40L의 단량체 형태("단량체형 hOX40L 에피토프"), (c) hOX40L의 삼량체 형태와 단량체 형태 둘 모두, (d) hOX40L의 단량체 형태가 아닌 삼량체 형태, 또는 (e) hOX40L의 삼량체 형태가 아닌 단량체 형태로 존재할 수 있다.

예를 들어, 일부 실시 형태에서, 에피토프는 단지 삼량체(천연) 형태로만 존재하거나 항-hOX40L 항체에 의한 결합이 가능하지만, 단량체(변성) 형태로는 존재하지 않거나 항-hOX40L 항체에 의한 결합이 가능하지 않다. 다른 실시 형태에서, hOX40L 에피토프는 hOX40L 폴리펩티드의 선형 특징부이다(예를 들어, hOX40L 폴리펩티드의 삼량체 형태 또는 단량체 형태). 본원에 제공된 항체는 (a) hOX40L의 단량체 형태의 에피토프, (b) hOX40L의 삼량체 형태의 에피토프, (c) hOX40L의 삼량체 형태가 아닌 단량체 형태의 에피토프, (d) hOX40L의 단량체 형태가 아닌 삼량체 형태의 에피토프, 또는 (e) hOX40L의 단량체 형태와 삼량체 형태 둘 모두에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체는 hOX40L의 삼량체 형태의 에피토프에 특이적으로 결합하지만, hOX40L의 단량체 형태의 에피토프에는 특이적으로 결합하지 않는다.

일부 실시 형태는 또한 hOX40L 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 hOX40L 항원에 특이적으로 결합하는 본원에 기술된 VH 도메인, VH CDR, VL 도메인 및 VL CDR의 유도체를 포함한다. 일부 실시 형태는 또한 실시예에 개시된 항체의 유도체를 포함하는 항체를 제공하며, 여기서, 상기 항체는 hOX40L 에피토프에 특이적으로 결합한다. 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 분자를 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 돌연변이를 도입할 수 있으며, 이는 예를 들어 부위 지정 돌연변이 유발 및 아미노산 치환을 초래하는 PCR 매개 돌연변이 유발을 포함한다. 바람직하게는, 상기 유도체는 원래 분자에 비해 25개 미만의 아미노산 치환, 20개 미만의 아미노산 치환, 15개 미만의 아미노산 치환, 10개 미만의 아미노산 치환, 5개 미만의 아미노산 치환, 4개 미만의 아미노산 치환, 3개 미만의 아미노산 치환, 또는 2개 미만의 아미노산 치환을 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 상기 유도체는 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 상기 유도체는 하나 이상의 예측 비필수 아미노산 잔기에서 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 대안적으로, 돌연변이는 포화 돌연변이 유발과 같은 것에 의해 코딩 서열의 전부 또는 일부를 따라 무작위로 도입될 수 있고, 생성된 돌연변이체를 생물학적 활성에 대해 스크리닝하여 활성을 유지하는 돌연변이체를 확인할 수 있다. 돌연변이 유발 후, 코딩된 단백질이 발현될 수 있고 이 단백질의 활성이 결정될 수 있다.

또 다른 실시 형태에서, hOX40L 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체는 서열 목록의 가변 도메인 아미노산 서열과 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 가변 도메인 아미노산 서열을 포함한다.

특정 실시 형태에서, 항체는 완전 인간 단클론 항체와 같은 완전 인간 항-인간 항체이다. 완전 인간 항체는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다. 예시적인 방법은 내인성 면역글로불린 생성 없이 인간 항체의 레퍼토리를 생성할 수 있는 트랜스제닉 동물(예를 들어, 마우스)의 hOX40L 항원(면역 반응을 유도할 수 있고

선택적으로 담체에 콘쥬게이션된 임의의 hOX40L 폴리펩티드)을 사용한 면역화를 포함하며; 예를 들어, Jakobovits *et al*., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci., 90:2551; Jakobovits *et al*., (1993) Nature, 362:255 258 (1993); Bruggermann *et al*., (1993) Year in Immunol., 7:33을 참조한다. 완전 인간 항-hOX40L 항체를 생성하는 다른 방법은 본원에 제공된 실시예에서 찾을 수 있다.

대안적으로, 완전 인간 항체는 파지 디스플레이 항체 라이브러리의 시험관 내 스크리닝을 통해 생성될 수 있으며; 예를 들어, Hoogenboom *et al*., J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks *et al*., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)(본원에 참고로 포함됨)을 참조한다. 다양한 항체-함유 파지 디스플레이 라이브러리가 기술되어 있으며 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 라이브러리는 적절한 표적에 대해 스크리닝될 수 있는 인간 Fab, Fv 및 scFv 단편과 같은 다양한 인간 항체 서열을 포함할 수 있다.

일부 실시 형태에서, 항체 및 단편은 화학적으로 변형된, 즉 항체에 대한 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해 변형된 항체 및 단편을 포함한다. 제한하는 것이 아니라, 예를 들어, 항체 유도체는 예를 들어 글리코실화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 결합 등에 의해 화학적으로 변형된 항체를 포함한다. 임의의 수많은 화학적 변형이 공지된 기술에 의해 수행될 수 있으며, 이는 특정한 화학적 절단, 아세틸화, 제형화, 투니카마이신의 대사적 합성 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 추가적으로, 항체는 하나 이상의 비-고전적 아미노산을 함유할 수 있다.

일부 실시 형태는 또한 당업자에게 공지된 프레임워크 영역(예를 들어, 인간 또는 비인간 단편)을 포함하는 hOX40L 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 프레임워크 영역은 예를 들어 자연 발생 또는 컨센서스 프레임워크 영역일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항체의 프레임워크 영역은 인간 프레임워크 영역이다(예를 들어, 인간 프레임워크 영역의 목록에 대해서는 Chothia *et al*., 1998, J. Mol. Biol. 278:457-479를 참조하며, 이는 본원에 그 전체가 참고로 포함됨). 또한 Kabat *et al*. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest (U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C.) 5th ed.을 참조한다.

일부 실시 형태는 hOX40L 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열 목록의 CDR 중 하나 이상의 아미노산 서열(즉, HCDR1에 있어서 서열 번호 4, 서열 번호 10, 서열 번호 36, 서열 번호 42, 서열 번호 68, 서열 번호 74, 서열 번호 96 또는 서열 번호 102, 특히, 서열 번호 36 또는 서열 번호 42; HCDR2에 있어서 서열 번호 6, 서열 번호 12, 서열 번호 38, 서열 번호 44, 서열 번호 70, 서열 번호 76, 서열 번호 98 또는 서열 번호 104, 특히 서열 번호 38 또는 서열 번호 44; HCDR3에 있어서 서열 번호 8, 서열 번호 14, 서열 번호 40, 서열 번호 46, 서열 번호 72, 서열 번호 78, 서열 번호 100 또는 서열 번호 106, 특히 서열 번호 40 또는 서열 번호 46; LCDR1에 있어서 서열 번호 18, 서열 번호 24, 서열 번호 50, 서열 번호 56, 서열 번호 82, 서열 번호 88, 서열 번호 110 또는 서열 번호 116, 특히 서열 번호 50 또는 서열 번호 56; LCDR2에 있어서 서열 번호 20, 서열 번호 26, 서열 번호 52, 서열 번호 58, 서열 번호 84, 서열 번호 90, 서열 번호 112 또는 서열 번호 118, 특히 서열 번호 52 또는 서열 번호 58; 및 LCDR3에 있어서 서열 번호 22, 서열 번호 28, 서열 번호 54, 서열 번호 60, 서열 번호 86, 서열 번호 92, 서열 번호 114 또는 서열 번호 120, 특히 서열 번호 54 또는 서열 번호 60) 및 다음 잔기 중 1개, 2개, 3개 또는 그 이상에서 하나 이상의 아미노산 치환이 있는 인간 프레임워크 영역을 포함한다: (a) 뮤린 항체 프레임워크(즉, 도너 항체 프레임워크)와 인간 항체 프레임워크(즉, 억셉터 항체 프레임워크) 사이에 차이가 있는 희귀 프레임워크 잔기; (b) 도너 항체 프레임워크와 억셉터 항체 프레임워크 사이에 차이가 있는 경우 베르니어(Vernier) 구역 잔기; (c) 도너 항체 프레임워크와 억셉터 항체 프레임워크 사이에 차이가 있는 VH/VL 경계면의 사슬간 패킹 잔기; (d) 도너 항체 프레임워크 서열과 억셉터 항체 프레임워크 서열 사이에 차이가 있는 표준 잔기(canonical residue)(특히 뮤린 항체 CDR 루프의 표준 클래스(canonical class)의 정의에 중요한 프레임워크 영역들); (e) CDR에 인접한 잔기; (g) 항원과 상호작용할 수 있는 잔기; (h) CDR과 상호작용할 수 있는 잔기; 및 (i) VH 도메인과 VL 도메인 사이의 접촉 잔기. 특정 실시 형태에서, 상기 확인된 잔기 중 1개, 2개, 3개 또는 그 이상에서 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 인간 프레임워크 영역을 포함하는, hOX40L 항원에 특이적으로 결합하는 항체는 길항 hOX40L 항체이다.

일부 실시 형태는 hOX40L 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하며, 상기 항체는 서열 목록의 VH 도메인 및/또는 VL 도메인의 아미노산 서열(즉, VH 도메인에 있어서 서열 번호 2, 서열 번호 34, 서열 번호 66 또는 서열 번호 94, 특히 서열 번호 34; VL 도메인에 있어서 서열 번호 16, 서열 번호 48, 서열 번호 80, 또는 서열 번호 108, 특히 서열 번호 48)을 포함하지만, 프레임워크 영역에 돌연변이(예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환)가 있다. 특정 실시 형태에서, hOX40L 항원에 특이적으로 결합하는 항체는 실시예에 개시된 항체의 VH 도메인 및/또는 VL 도메인의 아미노산 서열 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 이때 VH 및/또는 VL 도메인의 프레임워

크 영역에는 하나 이상의 아미노산 잔기 치환이 있다.

일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체는 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 hOX40L hOX40의 결합을 감소시키거나 억제하고/하거나, hOX40L의 생물학적 활성, 예컨대 CCL20, IL8 및/또는 RANTES, 또는 INF-ɣ, TNF-α 또는 IL-2, 특히 INF-ɣ의 분비를 감소시키거나 억제한다. 특정 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체, 예컨대 인간 단클론 항-hOX40L 항체는 대상체에서 hOX40에 대한 가용성 또는 세포 표면 발현 hOX40L의 결합을 감소시키거나 억제하고/하거나, CCL20 및/또는 RANTES, 또는 INF-ɣ, TNF-α 또는 IL-2, 특히 INF-ɣ의 분비를 감소시키거나 억제한다(가용성 또는 세포 표면 발현 hOX40L과의 접촉 후). hOX40에 결합하는 hOX40L의 본원에 제공된 항체의 차단 활성은 실시예에 설명된 바와 같은 분석법을 사용하여 검출될 수 있다. 본원에 제공된 hOX40L 항체에 의한 OX40 발현 세포의 생물학적 활성의 억제는 실시예에 설명된 바와 같은 분석법을 사용하여 검출될 수 있다.

일부 실시 형태는 또한 hOX40L 항원 및 이종 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 본원에 제공된 항체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 항체가 융합된 이종 폴리펩티드는 세포 표면 발현 hOX40L을 갖는 세포에 항체를 표적화하는 데 유용하다.

선택적으로, 항체 또는 단편은 SPR에 의해, 예를 들어, 본원에 개시된 SPR 조건 하에 결정된 바와 같이 1 mM 미만, 1000 nM 내지 100 nM, 100 nM 내지 10 nM, 10 nM 내지 1 nM, 1000 pM 내지 500 pM, 500 pM 내지 200 pM, 200 pM 미만, 200 pM 내지 150 pM, 200 pM 내지 100 pM, 100 pM 내지 10 pM, 10 pM 내지 1 pM, 예를 들어, 1 mM 내지 1 pM의 범위(예를 들어, 1 mM 내지 100 pM; 10 nM 내지 100 pM; 1 nM 내지 10 pM; 또는 100 pM 내지 1 pM)의 친화도(겉보기 친화도, Kd)로 hOX40L에 특이적으로 결합한다. 추가로 또는 대안적으로, 항체 또는 단편은 SPR에 의해, 예를 들어, 본원에 개시된 SPR 조건 하에 결정된 바와 같이 1 μM 미만, 1000 nM 내지 100 nM, 100 nM 내지 10 nM, 10 nM 내지 1 nM, 1000 pM 내지 500 pM, 500 pM 내지 200 pM, 200 pM 미만, 200 pM 내지 150 pM, 200 pM 내지 100 pM, 100 pM 내지 10 pM, 10 pM 내지 1 pM, 예를 들어, 1 mM 내지 1 pM의 범위(예를 들어, 1 mM 내지 100 pM; 10 nM 내지 100 pM; 1 nM 내지 10 pM; 또는 100 pM 내지 1 pM)의 친화도(겉보기 친화도, Kd)로 레수스 원숭이 OX40L에 특이적으로 결합한다. 이러한 결합 측정은 당업계에 공지된 다양한 결합 분석법을 사용하여, 예를 들어 표면 플라스몬 공명(SPR), 예컨대 Biacore™을 사용하여 또는 ProteOn XPR36™(Bio-Rad®)을 사용하여, KinExA®(Sapidyne Instruments, Inc)를 사용하여, 또는 ForteBio Octet(Pall ForteBio Corp.)을 사용하여 이루어질 수 있다.

OX40L 결합 능력, 특이성 및 친화도(K_D, k_{off} 및/또는 k_{on})는 당업계의 임의의 통상적인 방법, 예를 들어 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 결정될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "k_{on}" 또는 "k_a"는 결합 상수를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "k_d" 또는 "k_{off}"는 해리 상수를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "K_D"는 특정 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭하고자 한다. 이러한 결합 측정은 당업계에 공지된 다양한 결합 분석법을 사용하여, 예를 들어 표면 플라스몬 공명(SPR), 예컨대 Biacore™을 사용하여 또는 ProteOn XPR36™(Bio-Rad®)을 사용하여, KinExA®(Sapidyne Instruments, Inc)를 사용하여, 또는 ForteBio Octet(Pall ForteBio Corp.)을 사용하여 이루어질 수 있다.

일 실시 형태에서, 표면 플라스몬 공명(SPR)은 25℃에서 수행된다. 또 다른 실시 형태에서, SPR은 37℃에서 수행된다.

일 실시 형태에서, SPR은 생리학적 pH, 예컨대 약 pH7 또는 pH7.6에서 수행된다(예를 들어, pH7.6의 Hepes 완충 식염수(HBS-EP로도 지칭됨) 사용).

일 실시 형태에서, SPR은 생리학적 염 수준(예를 들어, 150 mM NaCl)에서 수행된다.

일 실시 형태에서, SPR은 0.05 부피% 이하의 세제 수준에서, 예를 들어 0.05%의 P20(폴리소르베이트 20, 예를 들어 Tween-20™) 및 3 mM의 EDTA의 존재 하에 수행된다.

한 예에서, SPR은 pH7.6, 150 mM NaCl, 0.05% 세제(예를 들어, P20) 및 3 mM EDTA의 완충액에서 25℃ 또는 37℃에서 수행된다. 완충액은 10 mM Hepes를 함유할 수 있다. 하나의 예에서 SPR은 HBS-EP에서 25℃ 또는 37℃에서 수행된다. HBS-EP는 Teknova Inc(캘리포니아, 카탈로그 번호 H8022)에서 입수가능하다.

하나의 예에서, 항체 또는 단편의 친화도는 SPR을 사용하여 다음에 의해 결정된다:

1. 항-마우스(또는 종 매칭된 기타 관련 인간, 래트 또는 비인간 척추동물 항체 불변 영역) IgG(예를

들어, Biacore™ BR-1008-38)를 바이오센서 칩(예를 들어, GLM 칩)에 커플링시킴, 예컨대 일차 아민 커플링에 의한 것;

2. 항-마우스 IgG(또는 기타 매칭 종의 항체)를 테스트 IgG 항체에 노출시켜 테스트 항체를 칩 상에 포획함;

3. 테스트 항원을 칩의 포획 표면 위로 1024 nM, 256 nM, 64 nM, 16 nM, 4 nM + 0 nM(즉, 완충액 단독)로 통과시킴; 및

4. 그리고 표면 플라스몬 공명을 사용하여, 예를 들어 위에서 논의된 SPR 조건(예를 들어, 생리학적 완충액 중 25℃) 하에서 테스트 항원에 대한 테스트 항체의 결합의 친화도를 결정함. SPR은 ProteOn XPR36™(Bio-Rad®)을 사용하여 또는 Biacore™에 의한 것과 같은 표준 SPR 장치를 사용하여 수행될 수 있다.

포획 표면의 재생은 pH1.7에서 10 mM 글리신을 사용하여 수행될 수 있다. 이것은 포획된 항체를 제거하고 표면이 또 다른 상호작용에 사용될 수 있게 한다. 결합 데이터는 표준 기술을 사용하여, 예를 들어 ProteOn XPR36™ 분석 소프트웨어에 고유한 모델을 사용하여, 고유한 1:1 모델에 피팅될 수 있다.

또 다른 실시 형태에서, 본원에 기술된 항-OX40L 항체는 대략 400,000 내지 3,000,000 M^{-1} s^{-1}, 예를 들어 대략 1,500,000 내지 3,000,000 M^{-1} s^{-1} 또는 대략 2,000,000 내지 3,000,000 M^{-1} s^{-1}의 k_{ON} 또는 "k_a" 속도(예를 들어, SPR에 의해, 예를 들어, 37℃에서 측정됨)를 갖는다. 또 다른 실시 형태에서, 선택적으로 OX40L은 인간 OX40L이고/이거나 선택적으로 항체는 KY1005이고, k_{ON} 속도는 대략 1,900,000 M^{-1} s^{-1}, 대략 2,100,000 M^{-1} s^{-1}, 대략 2,200,000 M^{-1} s^{-1}, 대략 2,300,000 M^{-1} s^{-1} 또는 대략 2,500,000 M^{-1} s^{-1}이다. k_{ON} 속도는 대략 2,200,000 M^{-1} s^{-1}일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 선택적으로 OX40L은 레수스 OX40L이고/이거나 선택적으로 항체는 KY1005이고, k_{ON} 속도는 대략 2,300,000 M^{-1} s^{-1}, 대략 2,500,000 M^{-1} s^{-1}, 대략 2,570,000 M^{-1} s^{-1}, 대략 2,600,000 M^{-1} s^{-1} 또는 대략 2,800,000 M^{-1} s^{-1}이다. k_{ON} 속도는 대략 2,570,000 M^{-1} s^{-1}일 수 있다.

또 다른 실시 형태에서, 본원에 기술된 항-OX40L 항체는 대략 0.00100 내지 0.00220 s^{-1}, 예를 들어 대략 0.00130 내지 0.00210 s^{-1}, 또는 대략 0.00150 내지 0.00200 s^{-1}의 k_{OFF} 또는 "k_d" 속도(예를 들어, SPR에 의해, 예를 들어, 37℃에서 측정됨)를 갖는다. 또 다른 실시 형태에서, 선택적으로 OX40L은 인간 OX40L이고/이거나 선택적으로 항체는 KY1005이고, k_{OFF} 속도는 대략 0.00150 내지 0.00210 s^{-1}, 또는 대략 0.00160 내지 0.00200 s^{-1}, 예를 들어, 대략 0.00170 s^{-1}, 대략 0.00175 s^{-1}, 대략 0.00177 s^{-1}, 대략 0.00180 s^{-1} 또는 대략 0.00185 s^{-1}이다. k_{OFF} 속도는 대략 0.00177 s^{-1}일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 선택적으로 OX40L은 레수스 OX40L이고/이거나 선택적으로 항체는 KY1005이고, k_{OFF} 속도는 대략 0.00180 내지 0.00210 s^{-1}, 대략 0.00185 s^{-1}, 대략 0.00192 s^{-1}, 또는 대략 0.00200 s^{-1}이다. k_{OFF} 속도는 대략 0.00192 s^{-1}일 수 있다.

또 다른 실시 형태에서, 본원에 기술된 항-OX40L 항체는 대략 0.01 내지 2.0 nM, 예를 들어 대략 0.3 내지 1.5 nM, 또는 대략 0.5 내지 1.1 nM의 K_D(예를 들어, SPR에 의해, 예를 들어, 37℃에서 측정됨)를 갖는다. 또 다른 실시 형태에서, 선택적으로 OX40L은 인간 OX40L이고/이거나 선택적으로 항체는 KY1005이고, K_D는 대략 0.60 내지 1.0 nM, 또는 대략 0.70 내지 0.90 nM, 예를 들어, 대략 0.75 nM, 대략 0.80 nM, 대략 0.81 nM, 대략 0.82 nM 또는 대략 0.87 nM이다. K_D는 대략 0.81 nM일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 선택적으로 OX40L은 레수스 OX40L이고/이거나 선택적으로 항체는 KY1005이고, K_D는 대략 0.60 내지 0.90 nM, 대략 0.70 nM, 대략 0.75 nM, 또는 대략 0.80 nM이다. K_D는 대략 0.75 nM일 수 있다.

항체 2D10(KY1005로도 알려짐), 10A7(KY1007로도 알려짐), 09H04 및 19H01의 서열이 본원에 개시되어 있다. 각 항체 2D10, 10A7, 09H04 및 19H01에 속하는 서열은 아래 서열 목록에서 확인되는 바와 같다. 일부 실시 형태에

서 항체의 서열은 2D10 및 10A7이다. 따라서 항체 2D10, 10A7, 09H04 및 19H01의 서열을 포함하는 임의의 목록은 항체 2D10 및 10A7의 서열 목록으로 제시될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항체의 서열은 2D10이다. 따라서 항체 2D10, 10A7, 09H04 및 19H01(또는 항체 2D10 및 10A7)의 서열을 포함하는 임의의 목록은 항체 2D10의 서열 목록으로 제시될 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 본원에 개시된 임의의 항체의 바이오시밀러일 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 2D10의 바이오시밀러일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "바이오시밀러"는 기준 제품과 매우 유사하고 임상적으로 유의미한 차이가 없는 생물학적 제품이다. 기준 제품은 2D10과 같은 본원에 개시된 임의의 항체일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 생물학적 제품이 기준 제품과 "매우 유사한지" 여부는 순도, 화학적 아이덴티티 및 생활성과 같은 제품 특성을 비교하는 알려진 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 비교 테스트의 결과는 다른 정보와 함께, 바이오시밀러가 기준 제품과 매우 유사하다는 것을 입증하는 데 사용될 수 있다. 임상적으로 불활성인 성분에 있어서 기준 제품과 제안된 바이오시밀러 제품 사이의 사소한 차이는 허용가능하다. 예를 들어, 이것은 기준 제품에 사용되는 것과 비교하여 안정제 또는 완충제에 있어서의 사소한 차이를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 상이한 글리코실화 수준들이 사소한 차이로 간주될 수 있다. 제안된 바이오시밀러 제품과 기준 제품 사이의 임의의 차이는, 바이오시밀러가 규제 기관의 높은 승인 기준을 충족하는 것을 보장하기 위해 FDA와 같은 규제 기관에 의해 신중하게 평가된다. 위에서 언급된 바와 같이, 제품이 바이오시밀러인지 기준 제품인지에 관계없이 생물학적 제품의 제조 공정 동안 약간의 차이(즉, 허용가능한 제품 내 변동)가 예상된다. 기준 제품 및 바이오시밀러 둘 모두에 있어서, 로트 간 차이(즉, 허용가능한 제품 내 차이)를 신중하게 제어하고 모니터링한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 생물학적 제품이 기준 제품과 "임상적으로 유의미한 차이가 없음"은 안전성, 순도 및 효력(안전성 및 유효성) 측면에서 기준 제품과 임상적으로 유의미한 차이가 없음을 의미한다. 이는 일반적으로 인간 약동학(노출) 및 약력학(반응) 연구, 임상 면역원성 평가, 및 필요한 경우 추가 임상 연구를 통해 입증된다.

항체 또는 이의 단편은 인간 OX40L(hOX40L)에 특이적으로 결합할 수 있다. 항체는 hOX40L과 hOX40 수용체 사이의 상호작용을 차단하거나 중화할 수 있다. 길항작용을 결정하는 방법, 기능성을 중화시키거나 차단하는 방법은 본원에 기술된 바와 같을 수 있거나 당업자에게 잘 알려져 있는 바와 같을 수 있다. 예를 들어, 시험관 내 기술은 SPR 및/또는 ELISA를 포함하며, 이는 본원의 다른 곳에 기술되어 있다.

항체 또는 이의 단편은 1 nM 내지 0.01 nM의 K_D로 hOX40L에 특이적으로 결합할 수 있으며, 선택적으로, 상기 특이적 결합은 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 측정된다.

항체 또는 이의 단편은 hOX40L에 대한 결합에 대해 02D10과 경쟁할 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 hOX40L에 대한 결합에 대해 항체 02D10과 경쟁할 수 있으며, 여기서, 항체 또는 단편은 모티프 VRGXYYY(서열 번호 235)(여기서, X는 임의의 아미노산임)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 선택적으로 X는 P 또는 G이다.

일 실시 형태에서, X는 P 또는 G이다. 일 실시 형태에서, X는 P, N, A 또는 G로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, X는 P, G 또는 N으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, X는 P, G 또는 A로부터 선택된다.

일 실시 형태에서, 항체 또는 단편은 02D10의 가변 영역과 경쟁한다(예를 들어, 서열 번호 34의 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 48의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체와 경쟁한다). 또 다른 실시 형태에서, 항체 또는 단편은 서열 번호 62의 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 64의 경쇄 아미노산 서열을 갖는 02D10 IgG4-PE와 경쟁한다.

일 실시 형태에서, 아미노산은 임의의 자연 발생 아미노산이다.

항체 또는 이의 단편은, 선택적으로 SPR 또는 ELISA를 사용하여 결정된 바와 같이, hOX40L의 OX40에 대한 특이적 결합을 길항할 수 있다. 따라서 항체 또는 이의 단편은 OX40L을 길항하는 항-OX40L 항체로 지칭될 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 항-OX40L 항체 또는 단편의 부재 하에서의 IL-2 분비와 비교하여 IL-2 분비를 적어도 50%(예를 들어, 55%, 60%, 65% 또는 70%) 감소시킬 수 있으며, 선택적으로 IL-2 분비는 동종 혼합 림프구 반응(MLR) 분석으로 측정된다.

항체 또는 이의 단편은 항-OX40L 항체 또는 단편의 부재 하에서의 IL-2 분비와 비교하여 IL-13 분비를 적어도 50%(예를 들어, 55%, 60%, 65% 또는 70%) 감소시킬 수 있으며, 선택적으로 IL-13 분비는 동종 혼합 림프구 반응(MLR) 분석으로 측정된다.

항체는 인간화, 인간 또는 완전 인간 항체일 수 있다.

단편은 다중특이성 항체(예를 들어, 이중특이성 항체), 인트라바디, 단쇄 Fv 항체(scFv), 낙타화 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, 디술피드 결합 Fv(sdFv), 항-이디오타입(항-Id) 항체 단쇄 항체, 단일 도메인 항체, 도메인 항체, Fv 단편, $F(ab')_2$ 단편, 이량체형 가변 영역(디아바디), 선형 항체 및 이들의 에피토프 결합 단편으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 인간 VH 유전자 절편, 인간 D 유전자 절편 및 인간 JH 유전자 절편의 재조합으로부터 유래된 16 내지 27개 아미노산의 HCDR3을 포함할 수 있으며, 여기서, 인간 JH 유전자 절편은 IGHJ6(예를 들어, IGHJ6*02)이다.

항체 또는 이의 단편은 다음으로부터 선택되는 CDR을 포함할 수 있다:

a. 항체 2D10의 HCDR3(서열 번호 40 또는 서열 번호 46);

b. 서열 번호 177 내지 213의 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 나노바디의 CDR3;

c. 서열 번호: 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229 또는 230의 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 항체의 HCDR3; 또는

d. 서열 번호 232 또는 234의 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 항체의 HCDR3.

항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 HCDR3(서열 번호 40 또는 서열 번호 46)을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 HCDR2(서열 번호 38 또는 서열 번호 44)을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 HCDR1(서열 번호 36 또는 서열 번호 42)을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 LCDR3(서열 번호 54 또는 서열 번호 60)을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 LCDR2(서열 번호 52 또는 서열 번호 58)을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 LCDR1(서열 번호 50 또는 서열 번호 56)을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CDR 중 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개를 포함할 수 있다:

항체 2D10의 HCDR3(서열 번호 40 또는 서열 번호 46),

항체 2D10의 HCDR2(서열 번호 38 또는 서열 번호 44),

항체 2D10의 HCDR1(서열 번호 36 또는 서열 번호 42),

항체 2D10의 LCDR3(서열 번호 54 또는 서열 번호 60),

항체 2D10의 LCDR2(서열 번호 52 또는 서열 번호 58), 및

항체 2D10의 LCDR1(서열 번호 50 또는 서열 번호 56.

항체 또는 이의 단편은 다음을 포함할 수 있다:

a. 항체 2D10의 CDR(CDRH3에 있어서 서열 번호 40 또는 서열 번호 46, CDRH2에 있어서 서열 번호 38 또는 서열 번호 44, CDRH1에 있어서 서열 번호 36 또는 서열 번호 42, CDRL1에 있어서 서열 번호 50 또는 서열 번호 56, CDRL2에 있어서 서열 번호 52 또는 서열 번호 58 및 CDRL3에 있어서 서열 번호 54 또는 서열 번호 60);

b. 서열 번호 177 내지 213의 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 나노바디의 CDR;

c. 서열 번호 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229 또는 230의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 항체의 중쇄 CDR, 및 서열 번호 216, 218, 220, 222, 224, 226 또는 228의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 항체의 경쇄 CDR; 또는

d. 서열 번호 232 또는 234의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 항체의 중쇄 CDR, 및 서열 번호 231 또는 233의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 항체의 경쇄 CDR.

항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 CDR(CDRH3에 있어서 서열 번호 40 또는 서열 번호 46, CDRH2에 있어서 서열 번호 38 또는 서열 번호 44, CDRH1에 있어서 서열 번호 36 또는 서열 번호 42, CDRL1에 있어서 서열 번호 50 또는 서열 번호 56, CDRL2에 있어서 서열 번호 52 또는 서열 번호 58 및 CDRL3에 있어서 서열 번호 54 또는 서열

번호 60)을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 34에서와 같은 2D10의 VH 영역의 CDRH1 서열을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 34에서와 같은 2D10의 VH 영역의 CDRH2 서열을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 34에서와 같은 2D10의 VH 영역의 CDRH3 서열을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 48에서와 같은 2D10의 VL 영역의 CDRL1 서열을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 48에서와 같은 2D10의 VL 영역의 CDRL2 서열을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 48에서와 같은 2D10의 VL 영역의 CDRL3 서열을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 CDR 중 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개를 포함할 수 있다:

서열 번호 34에서와 같은 2D10의 VH 영역의 CDRH1 서열,

서열 번호 34에서와 같은 2D10의 VH 영역의 CDRH2 서열,

서열 번호 34에서와 같은 2D10의 VH 영역의 CDRH3 서열,

서열 번호 48에서와 같은 2D10의 VL 영역의 CDRL1 서열,

서열 번호 48에서와 같은 2D10의 VL 영역의 CDRL2 서열, 및

서열 번호 48에서와 같은 2D10의 VL 영역의 CDRL3 서열.

항체 또는 이의 단편은 IgG4 불변 영역을 포함할 수 있다. IgG4 불변 영역은 IgG4*1, IgG4*2, IgG4*3 또는 IgG4-PE일 수 있다. IgG4는 서열 번호 121,123, 125, 127, 129 또는 131 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 가질 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 Leu235Glu 돌연변이 및/또는 Ser228Pro 돌연변이를 포함하는 IgG4 불변 영역을 포함할 수 있다. Ser228Pro/Leu235Glu 돌연변이는 EU 인덱스 넘버링 시스템에 따른 것이다.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 128에 따른 아미노산 서열을 갖는 IgG4-PE 불변 영역을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 128에 따른 아미노산 서열을 갖는 IgG4-PE 불변 영역; 서열 번호 34에 따른 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열 번호 48에 따른 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 128에 따른 아미노산 서열을 갖는 IgG4-PE 불변 영역 및 본원에 개시된 항-OX40L 항체의 VH 및/또는 VL 도메인을 포함할 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 128에 따른 아미노산 서열을 갖는 IgG4-PE 불변 영역 및 본원에 개시된 항-OX40L 항체의 CDR 서열을 포함하는 VH 및/또는 VL 도메인을 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 서열 번호 128에 따른 아미노산 서열을 갖는 IgG4-PE 불변 영역 및 다음을 포함할 수 있다:

a. 항체 2D10의 CDR(CDRH3에 있어서 서열 번호 40 또는 서열 번호 46, CDRH2에 있어서 서열 번호 38 또는 서열 번호 44, CDRH1에 있어서 서열 번호 36 또는 서열 번호 42, CDRL1에 있어서 서열 번호 50 또는 서열 번호 56, CDRL2에 있어서 서열 번호 52 또는 서열 번호 58 및 CDRL3에 있어서 서열 번호 54 또는 서열 번호 60);

b. 서열 번호 177 내지 213의 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 나노바디의 CDR;

c. 서열 번호 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229 또는 230의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 항체의 중쇄 CDR, 및 서열 번호 216, 218, 220, 222, 224, 226 또는 228의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 항체의 경쇄 CDR; 또는

d. 서열 번호 232 또는 234의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 항체의 중쇄 CDR, 및 서열 번호 231 또는 233의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 임의의 항체의 경쇄 CDR.

항체 또는 이의 단편은 서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 갖는 IgG4-PE 불변 영역을 포함할 수 있다.

항체는 옥셀루맙일 수 있다.

실시 형태

하기 실시 형태에서, 항체는 02D10일 수 있다.

항체 또는 이의 단편은 최대 12주마다 1회 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 12주 내지 24주마다 투여될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 12주마다 또는 24주마다 투여될 수 있다. 투여는 피하 주사에 의한 것일 수 있다.

용량은 125 mg일 수 있다. 용량은 250 mg의 초기 용량, 이어서 125 mg일 수 있다. 투여는 피하 주사에 의한 것일 수 있다.

용량은 12주마다 125 mg을 투여하는 것일 수 있다. 투여는 피하 주사에 의한 것일 수 있다.

용량은 250 mg의 초기 용량, 이어서 12주마다 125 mg을 투여하는 것일 수 있다. 투여는 피하 주사에 의한 것일 수 있다.

장점은 잠재적인 최초의 항-OX40-L로서의 02D10(KY1005 또는 암리텔리맙으로도 지칭됨)을 포함한다. 유리하게는 피하 투여가 편리하다. 또한, 본원에 예시된 바와 같이, IGA 0/1 환자의 대략 70%는 24주 동안 약물 중단 시 지속적인 반응을 보였다. 02D10은 또한 빈번하지 않은 투약 요법과 반응 지속성으로 인해 매력적인 표적 제품 프로파일을 제공하며, 이는 혼합 표현형 AD 집단에 대처한다.

일부 실시 형태에서, 본원에 정의된 방법은 본원에 기술된 바이오마커의 사용을 추가로 포함할 수 있다. 바이오마커의 용도는 예를 들어 본원에 정의된 임의의 용도일 수 있다. 바이오마커는 본원에 기술된 임의의 하나 이상의 바이오마커일 수 있다. 바이오마커는 IL-13, IL-22 및 IL-17A로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. IL-13은 Th2 바이오마커로 간주될 수 있다. IL-22 및 IL-17A는 비-Th2 바이오마커로 간주될 수 있다. 본원에 개시된 IL-13, IL-22 및 IL-17A에 대한 02D10(KY1005 또는 암리텔리맙으로도 지칭됨)의 효과는 일부 실시 형태에서 본 방법이 Th2 및 비-Th2 AD 환자 집단 둘 모두에서 효과적일 수 있음을 나타낸다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

진단용 바이오마커

본 방법은 진단용 바이오마커의 사용을 포함할 수 있다. 진단용 바이오마커는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. "진단용 바이오마커"라는 제목 아래의 다음 단락에서의 "바이오마커"에 대한 임의의 언급은 진단용 바이오마커를 지칭할 수 있다.

일부 실시 형태는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커를 갖는 환자에서 AD를 치료하는 데 사용하기 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

일부 실시 형태는 고 Th2로 분류된 환자 집단에서 AD 치료에 사용하기 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시 형태는 저 Th2로 분류된 환자 집단에서 AD 치료에 사용하기 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

일부 실시 형태는 고 Th2 AD 치료에 사용하기 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

일부 실시 형태는 저 Th2 AD 치료에 사용하기 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

일부 실시 형태는 고 Th2 AD 및 저 Th2 AD 치료에 사용하기 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

일부 실시 형태는 혼합 염증 반응이 있는 AD 환자를 치료하는 데 사용하기 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

일부 실시 형태는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 상승된 수준의 바이오마커를 갖는 환자에서 AD 치료에 사용하기 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

일부 실시 형태는 AD-관련 바이오마커를 갖는 염증성 질환에 있어서의 치료적 사용을 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

일부 실시 형태는 본원에 기술된 바와 같은 사용을 위한 OX40L 차단제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

바이오마커는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. IL-13은 Th2 바이오마커로 간주될 수 있다. IL-13 수준이 상승된 환자는 Th2 AD 환자 또는 고 Th2 AD 환자로 분류될 수 있다. 본 방법은 상승된 IL-13 수준을 검출하는 단계 및 환자를 Th2 AD 환자 또는 고 Th2 AD 환자로 분류하는 단계를 포함할 수 있다. IL-22 및 IL-17A는 비-Th2 바이오마커로 간주될 수 있다. IL-22 및/또는 IL-17A 수준이 상승된 환자는 비-Th2 AD 환자 또는 저 Th2 AD 환자로 분류될 수 있다. 본 방법은 상승된 IL-22 및/또는 IL-17A 수준을 검출하는 단계 및 환자를 비-Th2 AD 환자 또는 저 Th2 AD 환자로 분류하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 IL-13, IL-22 및 IL-17A에 대한 02D10(KY1005 또는 암리텔리맙으로도 지칭됨)의 효과는 본 방법이 Th2 및 비-Th2 AD 환자 집단 둘 모두에서 효과적일 수 있음을 나타낸다. 대상체는 Th2 AD 환자 및/또는 비-Th2 AD 환자로 분류될 수 있다. 대상체는 고 Th2 AD 환자 및/또는 저 Th2 AD 환자로 분류될 수 있다. 대상체는 Th2 AD 환자일 수 있다. 대상체는 비-Th2 AD 환자일 수 있다. 대상체는 고 Th2 AD일 수 있다. 환자는 저 Th2 AD 환자일 수 있다.

특정 양태에 따르면, 다음을 포함하는 AD 치료 방법이 제공된다: (a) 질환 상태를 나타내는, 치료 전 또는 치료 시점에 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커의 소정 수준을 나타내는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계. 특정 실시 형태에서, AD-관련 바이오마커의 수준이 상승하는지를 결정함으로써 환자를 선택한다. AD-관련 바이오마커의 수준은 당업계에 공지된 바이오마커 분석법을 위해 환자로부터 샘플을 획득함으로써 결정되거나 정량화된다. 특정한 다른 실시 형태에서, 환자가 상승된 수준의, 환자로부터의 AD-관련 바이오마커를 가짐을 결정함으로써 환자를 선택한다. 이 양태의 특정 실시 형태에서, 대상체는 IL-13, IL-22 및/또는 IL-17A의 상승된 수준을 기준으로 선택된다.

환자 샘플은 혈액, 혈청, 조직 생검체 또는 기타 샘플일 수 있다. 환자 샘플은 치료 전, 치료 후, 또는 치료 과정 동안의 임의의 시점에서 획득될 수 있다.

일부 실시 형태는 또한, 대상체가 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 투여가 유익한 적합한 대상체인지 여부를 결정하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 개체가 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여받기 전에 질환 상태를 나타내는 AD-관련 바이오마커의 소정 수준을 나타내는 경우, 이에 따라 개체는 제약 조성물의 투여(예를 들어, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물의 투여)가 유익한 적합한 환자로 확인된다. 관련 실시 형태에서, 적합한 대상체를 치료하는 방법이 포함되며, 여기서, 적합한 대상체는 예를 들어 인종 또는 민족성으로 인해 AD에 더 취약할 수 있다. 일부 실시 형태는 AD에 더 취약할 수 있는 아프리카계 미국인 대상체에게 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 이러한 대상체 집단은 상승된 수준의 AD-관련 바이오마커를 가질 수 있다.

특정한 예시적 실시 형태에 따르면, 개체가 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커의 상승된 수준을 나타내는 경우, 개체는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 요법에 적합한 대상체로 확인될 수 있다.

다른 예시적 실시 형태에 따르면, 본 발명은 대상체에서 AD를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커의 상승된 수준을 나타내는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계. 본 발명의 맥락에서 평가 및/또는 측정될 수 있는 예시적인 AD-관련 바이오마커는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 AD-관련 바이오마커 수준의 결정을 필요로 하는 환자에서 이를 결정하는 단계, AD-관련 바이오마커의 수준이 상승된 환자를 선택하는 단계, 및 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환자에 있어서 환자가 소정 수준의 AD-관련 바이오마커를 갖는지를 결정함으로써 환자를 선택한다. 일부 실시 형태에서, AD-관련 바이오마커의 수준은 당업계에 공지되어 있거나 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같은 분석법 또는 테스트에 의해 결정된다. 일 실시 형태에서, 환자는 치료 전 또는 치료 시점에 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커의 상승된 수준을 나타내는 것을 기반으로 하여 선택된다. 일 실시 형태에서, 환자는 치료 전 또는 치료 시점에 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나

이상의 바이오마커의 상승된 수준을 나타내는 것에 기초하여 선택된다.

특정 실시 형태에서, 본 방법은 하나 이상의 AD-관련 바이오마커(본원의 다른 곳에 기술됨)의 상승된 수준을 나타내는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커의 수준이 상승된 환자에게 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본원의 방법은 1세 미만 소아에서 AD를 치료하는 데 사용될 수 있다.

특정 양태에 따르면, 다음을 포함하는 AD 치료 방법이 제공된다: (a) 질환 상태를 나타내는, 치료 전 또는 치료 시점에 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커의 소정 수준을 나타내는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계. 이 양태의 특정 실시 형태에서, 대상체는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 상승된 수준의 바이오마커에 기초하여 선택된다.

일부 실시 형태는 또한, 대상체가 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 투여가 유익한 적합한 대상체인지 여부를 결정하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 개체가 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여받기 전에 질환 상태를 나타내는 AD-관련 바이오마커의 소정 수준을 나타내는 경우, 이에 따라 개체는 제약 조성물의 투여(예를 들어, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물의 투여)가 유익한 적합한 환자로 확인된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 표현 "적합한 대상체"는 AD의 하나 이상의 증상 또는 적응증을 나타내고/내거나 AD 진단을 받은 인간 또는 비인간 포유동물을 의미한다. 적합한 대상체에는 본원에 개시된 임의의 적합한 방법에 의해 질환 중증도가 할당되었을 수 있다. 특정 실시 형태에서, 본 방법은 하나 이상의 AD-관련 바이오마커(본원의 다른 곳에 기술됨)의 상승된 수준을 나타내는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시 형태는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커의 수준이 상승된 환자에게 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함한다. 또한 용어 "적합한 대상체"는, 예를 들어 치료 전에 AD의 하나 이상의 적응증을 나타내는(또는 나타낸) 대상체를 포함한다.

일부 실시 형태에서, "적합한 대상체"는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE와 같은 AD-관련 바이오마커의 상승된 수준을 나타낼 수 있거나 또는 AD에 더 취약한 집단의 하위세트를 포함할 수 있다.

특정한 예시적 실시 형태에 따르면, 개체가 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 상승된 수준을 나타내는 경우, 개체는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 이용한 치료를 위한 적합한 대상체로 확인될 수 있다.

일부 실시 형태는 또한, 대상체가 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 투여가 유익한 적합한 대상체인지 여부를 결정하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 개체가 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여받기 전에 질환 상태를 나타내는 AD-관련 바이오마커의 소정 수준을 나타내는 경우, 이에 따라 개체는 제약 조성물의 투여(예를 들어, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물의 투여)가 유익한 적합한 환자로 확인된다. 특정한 예시적 실시 형태에 따르면, 개체가 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 상승된 수준을 나타내는 경우, 개체는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여를 포함하는 요법을 위한 양호한 후보로 확인될 수 있다.

특정한 예시적 실시 형태에 따르면, 본 발명은 대상체에서 AD를 치료하는 방법이며, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커의 상승된 수준을 나타내는 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계. 관련 양태에 따르면, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 AD 치료 방법이 제공되며, 여기서, 제약 조성물을 대상체에게 투여하면 대상체에서 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커가 감소한다. 평가 및/또는 측정될 수 있는 예시적인 AD-관련 바이오마커는 다음을 포함한다: IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE.

일부 실시 형태에서, 대상체에서 AD를 치료하는 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서, 대상체는 치료 전 또는 치료 시점에 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커의 상승된 수준을 나타낸다.

특정 실시 형태에 따르면, 대상체에서 AD를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항

원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 대상체는 AD로 진단되었고 또한 치료 전에 AD-관련 바이오마커의 증가된 수준을 나타내는 대상체를 기초로 하여 치료를 위해 선택되었다. 상기 증가된 수준은 바이오마커의 기준 수준과 비교하여 증가될 수 있다. 바이오마커의 기준 수준은 건강한 대상체에서의 정상 수준일 수 있다. 기준 수준은 대상체에 대한 정상 수준일 수 있으며, 이는 예를 들어 AD 발병 전 대상체로부터 얻어진 샘플을 사용하여 대상체가 건강했을 때의 바이오마커 수준과 비교하여 결정될 수 있다. 기준 수준은 AD로 진단된 대상체의 하위세트에서의 바이오마커의 발현 및/또는 건강한 대상체에서의 바이오마커의 발현일 수 있다.

특정 양태에 따르면, 다음을 포함하는 AD 치료 방법이 제공된다: (a) 질환 상태를 나타내는, 치료 전 또는 치료 시점에 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커의 소정 수준을 나타내는 대상체를 선택하는 단계, 및 (b) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계. 이 양태의 특정 실시 형태에서, 대상체는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 상승된 수준의 바이오마커에 기초하여 선택된다.

일부 실시 형태에서, 환자에서 AD를 치료하는 데 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 여기서, 치료는 환자가 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커를 갖는지를 결정하기 위해 환자로부터의 샘플을 분석하는 것; 및 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE가 존재하는 경우 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함한다.

일 양태에서, AD를 앓고 있는 것으로 의심되는 환자가, 상기 AD에 대한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여를 포함하는 요법에 대한 후보인지를 결정하는 방법으로서, IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커의 수준을 기준선에서 측정하기 위한 적어도 하나의 분석에 환자의 생물학적 샘플을 적용하는 단계를 포함하는, 방법이 제공되며, 여기서, 상기 생물학적 샘플의 바이오마커 수준이 바이오마커의 기준 발현 수준에 비해 높은 경우, 환자는 AD에 대한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여를 포함하는 요법에 대한 후보로 확인된다. 일부 실시 형태에서 상기 적어도 하나의 분석은 Olink 분석이다. 일부 실시 형태에서 상기 적어도 하나의 분석은 Simoa 분석이다.

일부 실시 형태에서, AD 치료를 필요로 하는 환자에서 AD를 치료하는 방법이 있으며, 상기 방법은 (a) 환자의 생물학적 유체 중 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커의 수준을 측정하는 단계; (b) 측정된 수준을 기준 수준 또는 역치 수준과 비교하는 단계; 및 (c) 상기 바이오마커의 수준이 기준 수준 또는 역치 수준을 초과하는 경우, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

일부 실시 형태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 AD 환자를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 있으며, 여기서, 환자의 생물학적 샘플 중 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커의 수준은 바이오마커의 기준 발현 수준에 비해 높다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다.

모니터링용 바이오마커

본 방법은 모니터링용 바이오마커의 사용을 포함할 수 있다. 모니터링용 바이오마커는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. "모니터링용 바이오마커"라는 제목 아래의 다음 단락에서의 "바이오마커"에 대한 임의의 언급은 모니터링용 바이오마커를 지칭할 수 있다. "모니터링용 바이오마커"라는 제목 아래 다음 단락에서 기술된 모니터링용 바이오마커의 용도는 대안적으로, 적절한 경우 약력학적 바이오마커 또는 반응 바이오마커의 용도로 기술될 수 있다.

일부 실시 형태는 또한 대상체에서 하나 이상의 AD-관련 바이오마커(들)의 수준을 감소시키거나 대상체에서 하나 이상의 AD-관련 파라미터(들)를 개선하는 방법을 제공하며, 여기서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 단회 초기 용량, 이어서 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 1회 이상의 이차 용량을 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 단회 초기 용량은 본원에 정의된 임의의 용량일 수 있다. 상기 단회 초기 용량은 본원에 정의된 로딩 용량일 수 있다. 상기 하나 이상의 이차 용량은 본원에 정의된 임의의 용량일 수 있다. 상기 하나 이상의 이차 용량은 본원에 정의된 유지 용량일 수 있다. "모니터링용 바이오마커"라는 제목 아래 "용량"이라는 용어에

대한 임의의 언급은 대신 "주사"를 지칭할 수 있다.

특정 실시 형태에 따르면, 대상체에서 하나 이상의 AD-관련 바이오마커(들)의 수준을 감소시키거나 대상체에서 하나 이상의 AD-관련 파라미터(들)를 개선시키는 방법이 제공되며, 여기서, 상기 방법은 대상체에게 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 소정 용량을 투여하는 단계를 포함한다.

관련 양태에 따르면, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 AD 치료 방법이 제공되며, 여기서, 제약 조성물을 대상체에게 투여하면 대상체에서 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커(예를 들어 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE)가 감소한다. 상기 감소는 투여 후 대상체에서 1일차, 29일차, 113일차, 169일차, 253일차까지는 또는 그 이후까지 나타날 수 있다. 상기 감소는 투여 후 대상체에서 1일차, 29일차, 113일차, 169일차, 253일차에 또는 그 이후에 대상체로부터 얻어진 샘플에서 측정될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 29일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의, IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.50 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 29일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-13 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.50 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.05 $\log_{10}$ 내지 -0.30 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.1 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.15 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 29일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-22 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.50 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.05 $\log_{10}$ 내지 -0.30 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.1 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.15 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 29일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-17A 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.50 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.20 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.02 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.025 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 113일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의, IL-13, IL-22, 및/또는 IL-17A 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -1.0 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 113일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-13 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -1.0 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.3 $\log_{10}$ 내지 -0.6 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.4 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.45 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 113일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-22 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -1.0 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.40 $\log_{10}$ 내지 -0.70 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.5 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.55 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 113일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-17A 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -1.0 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.10 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.05 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.055 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 대안적으로, 대상체에게 제약 조성물을 투여하면 투여 후 대상체에서 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차까지는 또는 그 이후까지 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커가 감소한다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 36일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 수준의 5% 내지 20% 감소를 나타낸다.

또 다른 양태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 대상체에서의 중등도 내지 중증 AD의 치료 유효성을 모니터링하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 치료하기 전에 대상체로부터 획득한 생물학적 샘플 중 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE와 같은 AD-관련 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; (b) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 치료한 후 대상체로부터 획득한 생물학적 샘플 중 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 중 적어도 하나의 발현 수준을 결정하는 단계; (c) 단계 (a)에서 결정된 수준을 단계 (b)에서의 수준과 비교하는 단계; 및 (d) 단계 (b)에서 결정된 수준이 단계 (a)에서 결정된 수준보다 더 낮은 경우 치료가 효과적이라는 결론을 내리거나, 단계 (b)에서 결정된 수준이 단계 (a)에서 결정된 수준 이상인 경우 치료가 효과적이지 않다는 결론을 내리는 단계. 일 실시 형태에서, 단계 (b)에서의 수준은 단계 (a)의 수준을 결정한 후에 결정된다. 일 실시 형태에서, 바이오마커는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커이고, IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 수준이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 감소한다면, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료가 효과적인 것으로 결정된다.

바이오마커의 발현 수준을 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 결정하고, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 전의 발현 수준과 비교할 수 있다. 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용량 또는 투약 요법은 상기 결정 후에 조정될 수 있다. 예를 들어, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 바이오마커의 발현이 감소하지 않는다면, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중

단할 수 있거나, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용량을 증가시킬 수 있다. 바이오마커의 발현이 길항제의 투여 후에 감소되면, 길항제의 투여량을 유지하거나 감소시켜, 예를 들어, 최소 유효 용량을 확인할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치료는 최소 유효 용량으로 유지된다.

또 다른 양태에서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료에 대한 대상체의 반응을 모니터링하는 방법이 제공되며, 여기서, 대상체는 중등도 내지 중증 AD를 앓고 있고, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여한 후 대상체로부터의 생물학적 샘플 중 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 중 적어도 하나의 발현 수준을 결정하는 단계; 및 (b) IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE의 발현 수준이 항-OX40L 항체로 치료하기 전 수준과 비교하여 감소한 경우 치료를 계속해야 한다는 지시를 제공하는 단계. 일 실시 형태에서, 바이오마커는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커이고, IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 수준이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 감소하는 것으로 결정된다면, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 계속하라는 지시가 제공된다.

당업자가 이해하는 바와 같이, AD-관련 바이오마커의 증가 또는 감소는 (i) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여한 후 정의된 시점에 대상체에서 측정된 바이오마커의 수준과 (ii) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여하기 전에 환자에서 측정된 바이오마커의 수준(즉, "기준 측정")을 비교함으로써 결정될 수 있다. 바이오마커가 측정되는 정의된 시점은 예를 들어, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 투여 후 약 4시간, 8시간, 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 15일, 20일, 35일, 40일, 50일, 55일, 60일, 65일, 70일, 75일, 80일, 85일 이상의 시점일 수 있다. 바이오마커가 측정되는 정의된 시점은 예를 들어, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 투여 후 1일차, 29일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후일 수 있다.

특정 실시 형태에 따르면, 대상체는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여한 후 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 중 하나 이상의 수준의 감소를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 소정 용량의 투여 후 약 1일차, 29일차, 113일차, 169일차, 253일차에 또는 그 이후에 대상체는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 중 하나 이상의, 기준선(여기서, "기준선"은 첫 번째 투여 직전 대상체에서의 IL-13, IL-22, 및/또는 IL-17A의 수준으로 정의됨)으로부터의 약 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 감소를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따르면, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 소정 용량의 투여 후 약 1일차, 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차, 43일차, 50일차, 57일차, 64일차, 71일차 또는 85일차에 또는 그 이후에 대상체는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 중 하나 이상의, 기준선(여기서, "기준선"은 첫 번째 투여 직전 대상체에서의 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE의 수준으로 정의됨)으로부터의 약 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 감소를 나타낼 수 있다.

일부 실시 형태는 또한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여함으로써 AD를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서, 대상체는 AD로 진단받았고, 이미 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 정의된 기간 동안 치료를 받았으며, 정의된 기간(예를 들어, 1일, 29일, 113일, 169일, 253일) 동안 치료 후 바이오마커(예를 들어, IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE)의 감소된 발현을 나타내는 것을 기초로 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 추가의 치료를 위해 선택되었고, 바이오마커의 감소된 발현은 항-OX40L 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 사용한 치료 전 대상체에서의 각각의 바이오마커의 발현 수준과의 비교를 기초로 결정된다.

일부 실시 형태는 또한 대상체에서 AD를 치료하는 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 여기서, 대상체는 바이오마커의 기준 수준과 비교하여 치료 전 또는 치료 시점에 (예를 들어 AD 환자 집단 또는 AD 환자 집단의 하위세트와 비교하여) 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커의 더 높은 수준을 나타낸다. 일부 실시 형태는 또한 대상체에서 AD를 치료하는 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 여기서, 대상체는 치료 전 상기 하나 이상의 바이오마커의 수준과 비교하여 정의된 기간(예를 들어, 1일, 29일, 113일, 169일, 253일) 동안 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료 후 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커의 더 낮은 수준을 나타낸다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기

언급된 실시 형태가 제공된다.

약력학/반응 바이오마커

본 방법은 약력학적 바이오마커 또는 반응 바이오마커의 사용을 포함할 수 있다. 약력학적 바이오마커 또는 반응 바이오마커는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. "약력학적/반응 바이오마커"라는 제목 아래의 다음 단락에서의 "바이오마커"에 대한 임의의 언급은 약력학적 바이오마커 또는 반응 바이오마커를 지칭할 수 있다. "약력학적/반응 바이오마커"라는 제목 아래 다음 단락에서 기술된 모니터링용 바이오마커의 용도는 대안적으로, 적절한 경우 모니터링용 바이오마커의 용도로 기술될 수 있다.

일부 실시 형태는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여에 의한 AD를 앓고 있는 대상체의 치료 효능을 결정하기 위한 시험관 내 방법으로서, AD를 앓고 있는 상기 대상체의 샘플 중 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 수준을 시험관 내에서 결정하는 단계를 포함하는, 방법을 제공하며, 여기서, 상기 치료는 IL-13, IL-22 및/또는 IL-17A의 수준이 감소하는 경우 효율적인 것으로 간주된다. 상기 감소는 투여 후 대상체에서 1일, 29일, 113일, 169일, 253일까지는 또는 그 이후에 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 수준이 감소하는 것일 수 있다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 29일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의, IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.50 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 29일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-13 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.50 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.05 $\log_{10}$ 내지 -0.30 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.1 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.15 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 29일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-22 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.50 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.05 $\log_{10}$ 내지 -0.30 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.1 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.15 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 29일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-17A 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.50 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.20 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.02 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.025 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 113일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의, IL-13, IL-22, 및/또는 IL-17A 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -1.0 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 113일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-13 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -1.0 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.3 $\log_{10}$ 내지 -0.6 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.4 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.45 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 113일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-22 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -1.0 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.40 $\log_{10}$ 내지 -0.70 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.5 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.55 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 113일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-17A 수준의 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -1.0 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 -0.01 $\log_{10}$ 내지 -0.10 $\log_{10}$ 감소, 예컨대 약 -0.05 $\log_{10}$ 감소 또는 약 -0.055 $\log_{10}$ 감소를 나타낸다. 대안적으로, 대상체에게 제약 조성물을 투여하면 투여 후 대상체에서 4일차, 8일차, 15일차, 22일차, 25일차, 29일차, 36일차까지는 또는 그 이후까지 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커가 감소한다. 특정 실시 형태에서, 환자는 투여 후 36일차에 또는 그 이후에 기준선으로부터의 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 수준의 5% 내지 20% 감소를 나타낸다.

일부 실시 형태는 AD-관련 파라미터를 개선하거나 하나 이상의 AD-관련 바이오마커의 수준을 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 이를 개선하거나 이를 감소시키는 데 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함하며, 여기서, 제약 조성물은 단회 초기 용량, 이어서 1회 이상의 이차 용량으로 대상체에게 순차적으로 투여된다. 상기 하나 이상의 AD-관련 바이오마커는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 단회 초기 용량은 본원에 정의된 임의의 용량일 수 있다. 상기 단회 초기 용량은 본원에 정의된 로딩 용량일 수 있다. 상기 하나 이상의 이차 용량은 본원에 정의된 임의의 용량일 수 있다. 상기 하나 이상의 이차 용량은 본원에 정의된 유지 용량일 수 있다. "약력학적/반응 바이오마커"라는 제목 아래 "용량"이라는 용어에 대한 임의의 언급은 대신 "주사"를 지칭할 수 있다.

또한, 일부 실시 형태는 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 AD-관련 바이오마커의 수준을 감소시키는 데 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 상기 하나 이상의 AD-관련 바이오마커는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

일부 실시 형태는 대상체에서 AD의 치료에 사용하기 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 포함하며, 여기서, 치료는 치료 전 대상체에서의 바이오마커의 수준과 비교하여 치료 후 (예를 들어, 1일, 29일, 113일, 169일 또는 253일까지는) 대상체에서 하나 이상의 AD-관련 바이오마커의 감소를 초래한다. 특정 실시 형태에서, AD-관련 바이오마커는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 중 적어도 하나이다.

다른 양태에 따르면, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 AD 치료 방법이 제공되며, 여기서, 제약 조성물을 대상체에게 투여하면, 상기 투여 전 대상체에서의 바이오마커 수준과 비교하여, 제약 조성물의 투여 후 소정 시점에서 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커(예를 들어, IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE)가 감소한다.

당업자가 이해하는 바와 같이, AD-관련 바이오마커의 증가 또는 감소는 (i) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여한 후 정의된 시점에 대상체에서 측정된 바이오마커의 수준과 (ii) 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여하기 전에 환자에서 측정된 바이오마커의 수준(즉, "기준 측정")을 비교함으로써 결정될 수 있다. 바이오마커가 측정되는 정의된 시점은 예를 들어, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 투여 후 약 4시간, 8시간, 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 15일, 20일, 35일, 40일, 50일, 55일, 60일, 65일, 70일, 75일, 80일, 85일 이상의 시점일 수 있다. 바이오마커가 측정되는 정의된 시점은 예를 들어, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 투여 후 1일차, 29일차, 113일차, 169일차, 253일차 또는 그 이후일 수 있다. 소정의 특정 실시 형태에 따르면, 대상체는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여한 후 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE 중 하나 이상의 수준의 감소를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 소정 용량의 투여 후, 대상체는 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE의, 기준선(여기서, "기준선"은 첫 번째 투여 직전 대상체에서의 IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE의 수준으로 정의됨)으로부터의 약 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 감소를 나타낼 수 있다.

다른 양태에 따르면, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 AD 치료 방법이 제공되며, 여기서, 제약 조성물을 대상체에게 투여하면, 상기 투여 전 대상체에서의 바이오마커 수준과 비교하여, 제약 조성물의 투여 후 소정 시점에서 적어도 하나의 AD-관련 바이오마커(예를 들어, IL-13, IL-22, IL-17A, IL-31 및 IgE)가 감소한다.

다른 양태에서는 또한 대상체에서 하나 이상의 AD-관련 바이오마커(들)의 수준을 감소시키거나 대상체에서 하나 이상의 AD-관련 파라미터(들)를 개선하는 방법을 제공하며, 여기서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 단회 초기 용량, 이어서 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물의 1회 이상의 이차 용량을 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다.

특정 실시 형태에 따르면, 대상체에서 하나 이상의 AD-관련 바이오마커(들)의 수준을 감소시키거나 대상체에서 하나 이상의 AD-관련 파라미터(들)를 개선시키는 방법이 제공되며, 여기서, 상기 방법은 대상체에게 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

추가 구성에서, 치료적 유효량의 OX40L 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 실시 형태가 제공된다. 아래에는 추가의 실시 형태가 열거되어 있다.

실시 형태

1. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여되는, 방법.

2. 실시 형태 1에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편은 피하 주사를 통해 투여되는, 방법.

3. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 주사를 통해 투여되며, 상기 방법은 적어도 약 20 mg의 항체 또는 이의 단편의 용량으로 적어도 1회의 주사를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

4. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체

또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 단편은 질환 조절 약물인, 방법.

5. 실시 형태 4에 있어서, 질환 조절 약물을 투여한 후, 대상체는 적어도 6개월 동안 0 또는 1의 IGA-AD 점수를 달성하는, 방법.

6. 실시 형태 4 또는 실시 형태 5에 있어서, 질환 조절 약물을 이용한 치료를 중단한 후, 대상체는 적어도 6개월 동안 0 또는 1의 IGA-AD 점수를 유지하는, 방법.

7. 실시 형태 5 또는 실시 형태 6에 있어서, 상기 적어도 6개월은 적어도 7개월, 적어도 8개월 또는 적어도 9개월인, 방법.

8. 실시 형태 4 내지 실시 형태 7 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 치료 효과는 항체 또는 이의 단편의 마지막 투여 이후 항체 또는 이의 단편의 적어도 대략 6 반감기까지는 지속되는, 방법.

9. 실시 형태 8에 있어서, 상기 적어도 6 반감기는 항체 또는 이의 단편의 적어도 대략 7 반감기, 적어도 대략 8 반감기 또는 적어도 대략 9 반감기인, 방법.

10. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 실시 형태 1 내지 실시 형태 5 중 어느 한 실시 형태에 따름), 상기 항체 또는 이의 단편은 2 내지 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여되는, 방법.

11. 실시 형태 10에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 2 내지 5.5개월의 적어도 하나의 간격, 2 내지 5개월의 적어도 하나의 간격, 2 내지 4.5개월의 적어도 하나의 간격, 또는 2 내지 4개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여되는, 방법.

12. 실시 형태 10 또는 실시 형태 11에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 대략 3개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여되는, 방법.

13. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 실시 형태 1 내지 실시 형태 12 중 어느 한 실시 형태에 따름), 상기 항체 또는 이의 단편은 6개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여되는, 방법.

14. 실시 형태 13에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 5.5개월의 적어도 하나의 간격, 5개월의 적어도 하나의 간격, 4.5개월의 적어도 하나의 간격, 또는 4개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여되는, 방법.

15. 실시 형태 13 또는 실시 형태 14에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 대략 3개월의 적어도 하나의 간격으로 적어도 2회 투여되는, 방법.

16. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 실시 형태 1 내지 실시 형태 15 중 어느 한 실시 형태에 따름), 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

17. 실시 형태 16에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 15일차~적어도 113일차에 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

18. 실시 형태 16 내지 실시 형태 17 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 EASI 점수에 비해 적어도 15% 감소되는, 방법.

19. 실시 형태 16 내지 실시 형태 18 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 EASI 점수에 비해 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소되는, 방법.

20. 실시 형태 16 내지 실시 형태 19 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 EASI 점수에 비해 적어도 40% 또는 적어도 45% 감소되는, 방법.

21. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 실시 형태 1 내지 실시 형태 20 중 어느 한 실시 형태에 따름), 투여 후 vIGA-AD 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

22. 실시 형태 21에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 15일차~적어도 113일차에 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

23. 실시 형태 21 또는 실시 형태 22에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 15% 감소되는, 방법.

24. 실시 형태 21 내지 실시 형태 23 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소되는, 방법.

25. 실시 형태 21 내지 실시 형태 24 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 40% 또는 적어도 45% 감소되는, 방법.

26. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 실시 형태 1 내지 실시 형태 25 중 어느 한 실시 형태에 따름), 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

27. 실시 형태 26에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 15일차~적어도 113일차에 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

28. 실시 형태 26 내지 실시 형태 27 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 15% 감소되는, 방법.

29. 실시 형태 26 내지 실시 형태 28 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소되는, 방법.

30. 실시 형태 26 내지 실시 형태 29 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 40% 또는 적어도 45% 감소되는, 방법.

31. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 실시 형태 1 내지 실시 형태 30 중 어느 한 실시 형태에 따름), 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

32. 실시 형태 31에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 29일차~적어도 113일차에 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

33. 실시 형태 31 내지 실시 형태 32 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 BSA 점수에 비해 적어도 20% 감소되는, 방법.

34. 실시 형태 31 내지 실시 형태 33 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 BSA 점수에 비해 적어도 30% 또는 적어도 35% 감소되는, 방법.

35. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 실시 형태 1 내지 실시 형태 34 중 어느 한 실시 형태에 따름), 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

36. 실시 형태 35에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 29일차~적어도 113일차에 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

37. 실시 형태 35 내지 실시 형태 36 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20% 감소되는, 방법.

38. 실시 형태 35 내지 실시 형태 37 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 30% 또는 적어도 35% 감소되는, 방법.

39. 실시 형태 35 내지 실시 형태 38 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 45% 또는 적어도 60% 감소되는, 방법.

40. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 실시 형태 1 내지 실시 형태 39 중 어느 한 실시 형태에 따름), 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

41. 실시 형태 40에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 29일차~적어도 113일차에 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

42. 실시 형태 40 내지 실시 형태 41 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 15% 감소되는, 방법.

43. 실시 형태 40 내지 실시 형태 42 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20% 또는 적어도 30% 감소되는, 방법.

44. 실시 형태 40 내지 실시 형태 43 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 40% 또는 적어도 50% 감소되는, 방법.

45. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 실시 형태 1 내지 실시 형태 44 중 어느 한 실시 형태에 따름), 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

46. 실시 형태 45에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 85일차~적어도 113일차에 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 10% 감소되는, 방법.

47. 실시 형태 45 내지 실시 형태 46 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 20% 감소되는, 방법.

48. 실시 형태 45 내지 실시 형태 47 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 대략 113일차에 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 30% 또는 적어도 35% 감소되는, 방법.

49. 인간 대상체에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고(선택적으로 실시 형태 1 내지 실시 형태 48 중 어느 한 실시 형태에 따름), 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자인, 방법.

50. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 20 mg 내지 1000 mg인, 방법.

51. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 20 mg 내지 600 mg인, 방법.

52. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 최대 550 mg, 최대 500 mg, 최대 450 mg, 최대 400 mg, 최대 350 mg, 최대 300 mg, 최대 250 mg, 최대 200 mg, 최대 150 mg, 최대 120 mg, 최대 100 mg, 또는 최대 50 mg인, 방법.

53. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 최대 500 mg, 최대 250 mg, 또는 최대 150 mg인, 방법.

54. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 적어도 50 mg, 적어도 100 mg, 적어도 120 mg, 적어도 150 mg, 적어도 200 mg, 적어도 250 mg, 적어도 300 mg, 적어도 350 mg, 적어도 400 mg, 적어도 450 mg, 적어도 500 mg 또는 적어도 550 mg인, 방법.

55. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 적어도 50 mg, 적어도 120 mg 또는 적어도 150 mg인, 방법.

56. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 25 mg 내지 500 mg; 50 mg 내지 450 mg; 100 mg 내지 350 mg; 120 mg 내지 300 mg; 150 mg 내지 250 mg; 및 200 mg 내지 250 mg로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

57. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 60 mg 내지 500 mg; 100 mg 내지 300 mg 또는 125 mg 내지

150 mg로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

58. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 62.5 mg, 125 mg, 150 mg, 250 mg 또는 500 mg인, 방법.

59. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 125 mg 또는 150 mg인, 방법.

60. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 125 mg인, 방법.

61. 실시 형태 1 내지 실시 형태 59 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 용량은 150 mg인, 방법.

62. 실시 형태 1 내지 실시 형태 58 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 용량은 62.5 mg인, 방법.

63. 실시 형태 1 내지 실시 형태 58 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 용량은 250 mg인, 방법.

64. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 최대 0.6 mg/kg, 최대 0.7 mg/kg, 최대 0.8 mg/kg, 최대 0.9 mg/kg, 최대 1 mg/kg, 최대 1.1 mg/kg, 최대 1.2 mg/kg, 최대 1.3 mg/kg, 최대 1.4 mg/kg, 최대 1.5 mg/kg, 최대 1.6 mg/kg, 최대 1.7 mg/kg, 최대 1.8 mg/kg, 최대 1.9 mg/kg, 최대 2 mg/kg, 최대 2.1 mg/kg, 최대 2.2 mg/kg, 최대 2.3 mg/kg, 최대 2.4 mg/kg, 최대 2.5 mg/kg, 최대 2.6 mg/kg, 최대 2.7 mg/kg, 최대 2.8 mg/kg, 최대 2.9 mg/kg, 최대 3 mg/kg, 최대 4 mg/kg, 최대 5 mg/kg, 최대 6 mg/kg, 최대 7 mg/kg, 최대 8 mg/kg, 최대 9 mg/kg, 최대 10 mg/kg, 최대 11 mg/kg 또는 최대 12 mg/kg인, 방법.

65. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 최대 6 mg/kg 또는 최대 3 mg/kg인, 방법.

66. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 적어도 0.45 mg/kg, 적어도 0.5 mg/kg, 적어도 0.6 mg/kg, 적어도 0.7 mg/kg, 적어도 0.8 mg/kg, 적어도 0.9 mg/kg, 적어도 1 mg/kg, 적어도 1.1 mg/kg, 적어도 1.2 mg/kg, 적어도 1.3 mg/kg, 적어도 1.4 mg/kg, 적어도 1.5 mg/kg, 적어도 1.6 mg/kg, 적어도 1.7 mg/kg, 적어도 1.8 mg/kg, 적어도 1.9 mg/kg, 적어도 2 mg/kg, 적어도 2.1 mg/kg, 적어도 2.2 mg/kg, 적어도 2.3 mg/kg, 적어도 2.4 mg/kg, 적어도 2.5 mg/kg, 적어도 2.6 mg/kg, 적어도 2.7 mg/kg, 적어도 2.8 mg/kg, 적어도 2.9 mg/kg, 적어도 3 mg/kg, 적어도 4 mg/kg, 적어도 5 mg/kg, 적어도 6 mg/kg, 적어도 7 mg/kg, 적어도 8 mg/kg, 적어도 9 mg/kg, 적어도 10 mg/kg, 적어도 11 mg/kg, 또는 적어도 12 mg/kg인, 방법.

67. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 적어도 0.7 mg/kg 또는 적어도 1.4 mg/kg인, 방법.

68. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 0.1 mg/kg 내지 12 mg/kg; 0.4 mg/kg 내지 11 mg/kg; 0.7 mg/kg 내지 10 mg/kg; 1 mg/kg 내지 9 mg/kg; 1.3 mg/kg 내지 8 mg/kg; 1.6 mg/kg 내지 7 mg/kg; 1.9 mg/kg 내지 6 mg/kg; 2.2mg/kg 내지 5 mg/kg; 2.5 mg/kg 내지 4 mg/kg; 2.6 mg/kg 내지 3.8 mg/kg; 2.7 mg/kg 내지 3.6 mg/kg; 2.6 mg/kg 내지 3.4 mg/kg; 2.7 mg/mg 내지 3.3 mg/kg; 2.8 mg/kg 내지 3.2 mg/kg; 및 2.9 mg/kg 내지 3.1 mg/kg로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

69. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 0.6 mg/kg 내지 11 mg/kg; 0.7 mg/kg 내지 10 mg/kg; 0.8 mg/kg 내지 9 mg/kg; 0.9 mg/kg 내지 8 mg/kg; 1 mg/kg 내지 7 mg/kg; 1.1 mg/kg 내지 6 mg/kg; 1.2 mg/kg 내지 5 mg/kg; 1.3 mg/kg 내지 4 mg/kg; 1.4 mg/kg 내지 3 mg/kg; 1.5 mg/kg 내지 2.9 mg/kg; 1.6 mg/kg 내지 2.8 mg/kg; 1.7 mg/mg 내지 2.7 mg/kg; 1.8 mg/kg 내지 2.6 mg/kg; 1.9mg/kg 내지 2.5 mg/kg; 2 mg/kg 내지 2.4 mg/kg; 및 2.1 mg/kg 내지 2.3 mg/kg로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

70. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 0.7 mg/kg 내지 6 mg/kg인, 방법.

71. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 1.4 mg/kg 내지 3 mg/kg인, 방법.

72. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 2회 이상의 주사를 투여하는 것을 포함하는, 방법

73. 실시 형태 72에 있어서, 첫 번째 주사 투여 후 및 두 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 2.5 μg/ml 이상인, 방법.

74. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 3회 이상의 주사를 투여하는 것을 포함하는, 방법

75. 실시 형태 74에 있어서, 두 번째 주사 투여 후 및 세 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 0.5 μg/ml 이상인, 방법.

76. 실시 형태 74 내지 실시 형태 75 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 주사 투여 후 및 세 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 0.5 μg/ml 이상인, 방법.

77. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 4회 이상의 주사를 투여하는 것을 포함하는, 방법

78. 실시 형태 77에 있어서, 세 번째 주사 투여 후 및 네 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 0.5 μg/ml 이상인, 방법.

79. 실시 형태 77 내지 실시 형태 78 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 주사 투여 후 및 네 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 0.5 μg/ml 이상인, 방법.

80. 실시 형태 77 내지 실시 형태 79 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 주사 투여 후 및 네 번째 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 약 0.5 μg/ml 이상인, 방법.

81. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 임의의 두 주사 사이의 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 2.5 μg/ml 내지 600 μg/ml인, 방법.

82. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 임의의 두 주사 사이의 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(C_{min})는 적어도 2.5 μg/ml, 2.6 μg/ml, 적어도 2.7 μg/ml, 적어도 2.8 μg/ml, 적어도 2.9 μg/ml, 적어도 3 μg/ml, 적어도 3.1 μg/ml, 적어도 3.2 μg/ml, 적어도 3.3 μg/ml, 적어도 3.4 μg/ml, 적어도 3.5 μg/ml, 적어도 3.6 μg/ml, 적어도 3.7 μg/ml, 적어도 3.8 μg/ml, 적어도 3.9 μg/ml, 적어도 4 μg/ml, 적어도 4.1 μg/ml, 적어도 4.2 μg/ml, 적어도 4.3 μg/ml, 적어도 4.4 μg/ml, 적어도 4.5 μg/ml, 적어도 4.6 μg/ml, 적어도 4.7 μg/ml, 적어도 4.8 μg/ml, 적어도 4.9 μg/ml, 적어도 5 μg/ml, 적어도 5.1 μg/ml, 적어도 5.2 μg/ml, 적어도 5.3 μg/ml, 적어도 5.4 μg/ml, 적어도 5.5 μg/ml, 적어도 5.6 μg/ml, 적어도 5.7 μg/ml, 적어도 5.8 μg/ml, 적어도 5.9 μg/ml, 적어도 6 μg/ml, 적어도 6.5 μg/ml, 적어도 7 μg/ml, 적어도 7.5 μg/ml, 적어도 8 μg/ml, 적어도 8.5 μg/ml, 적어도 9 μg/ml, 적어도 9.5 μg/ml, 적어도 10 μg/ml, 적어도 11 μg/ml, 적어도 12 μg/ml, 적어도 13 μg/ml, 적어도 14 μg/ml, 적어도 15 μg/ml, 적어도 16 μg/ml, 적어도 17 μg/ml, 적어도 18 μg/ml, 적어도 19 μg/ml, 적어도 20 μg/ml, 적어도 25 μg/ml, 적어도 30 μg/ml, 적어도 35 μg/ml, 적어도 40 μg/ml, 적어도 50 μg/ml, 적어도 60 μg/ml, 적어도 70 μg/ml, 적어도 80 μg/ml, 적어도 90 μg/ml, 또는 적어도 100 μg/ml인, 방법.

83. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 임의의 두 주사 사이의 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(Cmin)는 적어도 약 4 μg/ml, 적어도 약 5 μg/ml, 또는 적어도 약 20 μg/ml인, 방법.

84. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 임의의 두 주사 사이의 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(Cmin)는 최대 600 μg/ml, 최대 500 μg/ml, 최대 450 μg/ml, 최대 400 μg/ml, 최대 350 μg/ml, 최대 300 μg/ml, 최대 275 μg/ml, 최대 250 μg/ml, 최대 225 μg/ml, 최대 200 μg/ml, 최대 175 μg/ml, 최대 150 μg/ml, 최대 125 μg/ml, 최대 100 μg/ml, 최대 90 μg/ml, 최대 80 μg/ml, 최대 70 μg/ml, 최대 60 μg/ml, 최대 50 μg/ml, 최대 45 μg/ml, 최대 40 μg/ml, 최대 35 μg/ml, 최대 30 μg/ml, 최대 25 μg/ml, 최대 23 μg/ml, 최대 20 μg/ml, 최대 15 μg/ml, 최대 10 μg/ml, 최대 9 μg/ml, 최대 8 μg/ml, 최대 7 μg/ml, 최대 6 μg/ml, 최대 5 μg/ml, 최대 4 μg/ml, 최대 3 μg/ml, 또는 최대 2.5 μg/ml인, 방법.

85. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 임의의 두 주사 사이의 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(Cmin)는 최대 약 50 μg/ml, 최대 약 25 μg/ml, 최대 약 15 μg/ml, 또는 최대 약 7 μg/ml인, 방법.

86. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 임의의 두 주사 사이의 항체 또는 이의 단편이 도달한 최소 혈청 농도(Cmin)는 3 μg/ml 이상 350 μg/ml 이하; 10 μg/ml 이상 300 μg/ml 이하; 12.5 μg/ml 이상 250 μg/ml 이하; 15 μg/ml 이상 250 μg/ml 이하; 18 μg/ml 이상 240 μg/ml 이하; 20 μg/ml 이상 220 μg/ml 이하; 25 μg/ml 이상 190 μg/ml 이하; 30 μg/ml 이상 150 μg/ml 이하; 35 μg/ml 이상 125 μg/ml 이하; 40 μg/ml 이상 90 μg/ml 이하; 및 50 μg/ml 이상 65 μg/ml 이하로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

87. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 주사 투여 후 및 후속 주사 투여 전 상기 항체 또는 이의 단편이 도달한 최대 혈청 농도(C_{max})는 적어도 약 1.5 μg/ml, 적어도 약 2 μg/ml, 적어도 약 5 μg/ml, 적어도 약 10 μg/ml, 적어도 약 20 μg/ml, 적어도 약 30 μg/ml, 적어도 약 40 μg/ml, 적어도 약 50 μg/ml, 적어도 약

60 μg/ml, 적어도 약 70 μg/ml, 적어도 약 80 μg/ml, 적어도 약 90 μg/ml, 적어도 약 100 μg/ml, 적어도 약 150 μg/ml, 적어도 약 200 μg/ml, 적어도 약 300 μg/ml 또는 적어도 약 550 μg/ml인, 방법.

88. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 주사 투여 후 및 후속 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최대 혈청 농도(C_{max})는 최대 약 550 μg / ml, 최대 약 400 μg / ml, 최대 약 300 μg / ml, 최대 약 200 μg / ml, 최대 약 150 μg / ml, 최대 약 100 μg / ml, 최대 약 90 μg / ml, 최대 약 80 μg / ml, 최대 약 70 μg / ml, 최대 약 60 μg / ml, 최대 약 50 μg / ml, 최대 약 45 μg / ml, 최대 약 40 μg / ml, 최대 약 35 μg / ml, 최대 약 30 μg / ml, 최대 약 25 μg / ml, 최대 약 23 μg / ml, 최대 약 20 μg / ml, 최대 약 15 μg / ml, 또는 최대 약 10 μg / ml인, 방법.

89. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 주사는 피하 주사이고, 주사 투여 후 및 후속 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최대 혈청 농도(C_{max})는 1.5 μg/ml 내지 275 μg/ml; 2 μg/ml 내지 200 μg/ml; 5 μg/ml 내지 150 μg/ml; 5 μg/ml 내지 100 μg/ml; 10 μg/ml 내지 80 μg/ml; 10 μg/ml 내지 25 μg/ml; 25 μg/ml 내지 50 μg/ml; 또는 35 μg/ml 내지 75 μg/ml인, 방법.

90. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 주사는 정맥내 주사이고, 주사 투여 후 및 후속 주사 투여 전 항체 또는 이의 단편이 도달한 최대 혈청 농도(C_{max})는 6 μg/ml 내지 550 μg/ml; 15 μg/ml 내지 400 μg/ml; 20 μg/ml 내지 300 μg/ml; 30 μg/ml 내지 200 μg/ml; 30 μg/ml 내지 90 μg/ml; 40 μg/ml 내지 105 μg/ml; 95 μg/ml 내지 150 μg/ml; 또는 95 μg/ml 내지 200 μg/ml인, 방법.

91. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 치료 동안 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도는 약 4 μg/mL 내지 약 15 μg/mL의 범위인, 방법.

92. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 치료 동안 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도는 약 20 μg/mL 내지 약 45 μg/mL의 범위인, 방법.

93. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 치료 동안 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도는 약 5 μg/mL 내지 약 23 μg/mL의 범위인, 방법.

94. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 치료 동안 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도는 대략 10 μg/mL 이하인, 방법.

95. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 주사 후 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)(무한대로 외삽된 AUC [AUC_{0-inf}])은 적어도 대략 100,000 ng/ml*일, 500,000 ng/ml*일, 적어도 대략 600,000 ng/ml*일, 적어도 대략 700,000 ng/ml*일, 적어도 대략 800,000 ng/ml*일, 적어도 대략 900,000 ng/ml*일, 적어도 대략 1,000,000 ng/ml*일, 적어도 대략 1,100,000 ng/ml*일, 적어도 대략 1,300,000 ng/ml*일, 적어도 대략 1,500,000 ng/ml*일, 적어도 대략 1,700,000 ng/ml*일, 적어도 대략 2,000,000 ng/ml*일, 적어도 대략 2,500,000 ng/ml*일, 적어도 대략 3,000,000 ng/ml*일, 적어도 대략 3,300,000 ng/ml*일 또는 적어도 대략 3,500,000 ng/ml*일, 예를 들어 적어도 대략 1,000,000 ng/ml*일 또는 적어도 대략 3,000,000 ng/ml*일일 수 있는, 방법.

96. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 주사 후 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)(무한대로 외삽된 AUC [AUC_{0-inf}])은 최대 대략 4,500,000 ng/ml*일, 최대 대략 4,200,000 ng/ml*일, 최대 대략 4,000,000 ng/ml*일, 최대 대략 3,800,000 ng/ml*일, 최대 대략 3,600,000 ng/ml*일, 최대 대략 3,400,000 ng/ml*일, 최대 대략 3,200,000 ng/ml*일, 최대 대략 3,000,000 ng/ml*일, 최대 대략 2,800,000 ng/ml*일, 최대 대략 2,500,000 ng/ml*일, 최대 대략 2,000,000 ng/ml*일, 최대 대략 1,800,000 ng/ml*일, 최대 대략 1,500,000 ng/ml*일, 최대 대략 1,200,000 ng/ml*일 또는 최대 대략 1,000,000 ng/ml*일, 예를 들어 최대 대략 1,500,000 ng/ml*일 또는 최대 대략 3,800,000 ng/ml*일일 수 있는, 방법.

97. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 주사 후 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)(무한대로 외삽된 AUC[AUC_{0-inf}])은 대략 100,000 ng/ml*일 내지 대략 4,500,000 ng/ml*일 또는 대략 1,000,000 ng/ml*일 내지 대략 3,800,000 ng/ml*일일 수 있는, 방법.

98. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 12주마다 최대 1회 투여되는, 방법.

99. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 12주마다 또는 24주마다 투여되는, 방법.

100. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 125 mg인, 방법.

101. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 250 mg의 초기 용량, 이어서 125 mg인, 방법.

102. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 12주 마다 투여되는 125 mg인, 방법.

103. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 용량은 250 mg의 초기 용량, 이어서 12주 마다 투여되는 125 mg인, 방법.

104. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 유도기 및 유지기를 포함하는, 방법.

105. 실시 형태 104에 있어서, 유도기는 항체 또는 이의 단편의 1회 이상의 유도기 주사를 20 내지 500 mg; 20 mg 내지 300 mg; 50 mg 내지 300 mg; 100 mg 내지 300 mg; 또는 150 mg 내지 300 mg의 유도 용량으로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

106. 실시 형태 104에 있어서, 유도 용량은 200 mg 내지 300 mg; 또는 225 mg 내지 275 mg인, 방법.

107. 실시 형태 104에 있어서, 유도 용량은 약 500 mg, 250 mg, 약 125 mg 또는 약 62.5 mg인, 방법.

108. 실시 형태 104에 있어서, 유도 용량은 약 250 mg인, 방법.

109. 실시 형태 104 내지 실시 형태 108 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유도기는 지속 기간이 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 16주 또는 적어도 24주인, 방법.

110. 실시 형태 104 내지 실시 형태 109 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유도기는 항체 또는 이의 단편의 2회 이상의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

111. 실시 형태 110에 있어서, 각각의 유도기 주사는 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 16주 또는 적어도 24주 간격으로 투여되는, 방법.

112. 실시 형태 110 내지 실시 형태 111 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각의 유도기 주사는 각각의 다른 유도기 주사와 동일한 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

113. 실시 형태 110 내지 실시 형태 111 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 유도기 주사는 로딩 용량이고, 로딩 용량은 각 후속 유도기 주사보다 3배 이하의 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

114. 실시 형태 110 내지 실시 형태 111 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 유도기 주사는 로딩 용량이고, 로딩 용량은 각 후속 유도기 주사보다 2배 이하의 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

115. 실시 형태 110 내지 실시 형태 111 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 유도기 주사는 로딩 용량이고, 로딩 용량은 각 후속 유도기 주사보다 1.5배 이하의 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

116. 실시 형태 113 내지 실시 형태 115 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 로딩 용량은 100 내지 600 mg; 150 내지 550 mg; 또는 200 내지 500 mg인, 방법.

117. 실시 형태 116에 있어서, 로딩 용량은 약 500 mg, 약 250 mg 또는 약 125 mg인, 방법.

118. 실시 형태 117에 있어서, 로딩 용량은 약 500 mg인, 방법.

119. 실시 형태 110 내지 실시 형태 118 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 16주 후에 투여되거나; 첫 번째 유도기 주사 후 3 내지 14주 후에 투여되거나; 또는 첫 번째 유도기 주사 후 4 내지 12주 후에 투여되는, 방법.

120. 실시 형태 110 내지 실시 형태 119 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 14주 후에 투여되거나; 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 12주 후에 투여되거나; 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 10주 후에 투여되거나; 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 8주 후에 투여되거나; 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 7주 후에 투여될 수 있거나; 또는 첫 번째 유도기 주사 후 2 내지 6주 후에 투여되는, 방법.

121. 실시 형태 110 내지 실시 형태 120 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 3 내지 13주 후에 투여되거나; 첫 번째 유도기 주사 후 5 내지 11주 후에 투여되거나; 첫 번째 유도기 주사 후 6 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 또는 첫 번째 유도기 주사 후 7 내지 9주 후에 투여되는, 방법.

122. 실시 형태 110 내지 실시 형태 121 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 4 내지 8주 후에 투여되는, 방법.

123. 실시 형태 110 내지 실시 형태 122 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 약 4주 또는 약 8주 후에 투여되는, 방법.

124. 실시 형태 110 내지 실시 형태 123 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유도기 주사는 첫 번째 유도기 주사 후 4주 후에 투여되는, 방법.

125. 실시 형태 110 내지 실시 형태 124 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유도기는 항체 또는 이의 단편의 3회 이상의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

126. 실시 형태 125에 있어서, 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 16주 후에 투여되거나; 두 번째 유도기 주사 후 3 내지 14주 후에 투여되거나; 또는 두 번째 유도기 주사 후 4 내지 12주 후에 투여되는, 방법.

127. 실시 형태 125 내지 실시 형태 126 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 14주 후에 투여되거나; 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 12주 후에 투여되거나; 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 10주 후에 투여되거나; 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 8주 후에 투여되거나; 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 7주 후에 투여되거나; 또는 두 번째 유도기 주사 후 2 내지 6주 후에 투여되는, 방법.

128. 실시 형태 125 내지 실시 형태 127 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 3 내지 13주 후에 투여되거나; 두 번째 유도기 주사 후 5 내지 11주 후에 투여되거나; 두 번째 유도기 주사 후 6 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 또는 두 번째 유도기 주사 후 7 내지 9주 후에 투여되는, 방법.

129. 실시 형태 125 내지 실시 형태 128 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 4 내지 8주 후에 투여되는, 방법.

130. 실시 형태 125 내지 실시 형태 129 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 약 4주 또는 약 8주 후에 투여되는, 방법.

131. 실시 형태 125 내지 실시 형태 130 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 세 번째 유도기 주사는 두 번째 유도기 주사 후 4주 후에 투여되는, 방법.

132. 실시 형태 125 내지 실시 형태 131 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 유도기 주사와 두 번째 유도기 주사 사이의 간격은 두 번째 유도기 주사와 세 번째 유도기 주사 사이의 간격과 동일한 지속 기간을 갖는, 방법.

133. 실시 형태 125 내지 실시 형태 132 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각의 유도기 주사는 각각의 다른 유도기 주사와 동일한 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함하고/하거나 유도기 주사들 사이의 각 간격은 유도기 주사들 사이의 각각의 다른 간격과 동일한 지속 기간을 갖는, 방법.

134. 실시 형태 104 내지 실시 형태 133 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유지기는 항체 또는 이의 단편의 1회 이상의 유지기 주사를 20 mg 내지 300 mg; 50 mg 내지 300 mg; 100 mg 내지 300 mg; 또는 150 mg 내지 300 mg의 유지 용량으로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

135. 실시 형태 104 내지 실시 형태 134 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유지 용량은 200 mg 내지 300 mg; 또는 225 mg 내지 275 mg인, 방법.

136. 실시 형태 104 내지 실시 형태 134 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유지 용량은 약 500 mg, 250 mg, 약 125 mg 또는 약 62.5 mg인, 방법.

137. 실시 형태 104 내지 실시 형태 136 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유지 용량은 약 250 mg인, 방법.

138. 실시 형태 104 내지 실시 형태 137 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유지기는 지속 기간이 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 16주, 적어도 24주, 적어도 32주, 적어도 40주, 적어도 52주, 또는 적어도 100주인, 방법.

139. 실시 형태 104 내지 실시 형태 138 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유지기는 항체 또는 이의 단편의 2

회 이상의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

140. 실시 형태 139에 있어서, 각 유지기 주사는 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 16주, 적어도 24주, 적어도 32주, 적어도 40주, 또는 적어도 52주 간격으로 투여되는, 방법.

141. 실시 형태 139 내지 실시 형태 140 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각의 유지기 주사는 각각의 다른 유지기 주사와 동일한 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

142. 실시 형태 139 내지 실시 형태 141 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유지기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 16주 후에 투여되거나; 첫 번째 유지기 주사 후 3 내지 14주 후에 투여되거나; 또는 첫 번째 유지기 주사 후 4 내지 12주 후에 투여되는, 방법.

143. 실시 형태 139 내지 실시 형태 142 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유지기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 14주 후에 투여되거나; 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 12주 후에 투여되거나; 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 10주 후에 투여되거나; 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 8주 후에 투여되거나; 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 7주 후에 투여되거나; 또는 첫 번째 유지기 주사 후 2 내지 6주 후에 투여되는, 방법.

144. 실시 형태 139 내지 실시 형태 143 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유지기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 3 내지 13주 후에 투여되거나; 첫 번째 유지기 주사 후 5 내지 11주 후에 투여되거나; 첫 번째 유지기 주사 후 6 내지 10주 후에 투여되거나; 또는 첫 번째 유지기 주사 후 7 내지 9주 후에 투여되는, 방법.

145. 실시 형태 139 내지 실시 형태 144 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유자기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 4 내지 8주 후에 투여되는, 방법.

146. 실시 형태 139 내지 실시 형태 145 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유자기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 약 4주 또는 약 8주 후에 투여되는, 방법.

147. 실시 형태 139 내지 실시 형태 146 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유자기 주사는 첫 번째 유지기 주사 후 약 4주 후에 투여되는, 방법.

148. 실시 형태 139 내지 실시 형태 147 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유지기는 항체 또는 이의 단편의 3회 이상의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

149. 실시 형태 148에 있어서, 세 번째 유지기 주사는 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 16주 후에 투여되거나; 두 번째 유지기 주사 후 3 내지 14주 후에 투여되거나; 또는 두 번째 유지기 주사 후 4 내지 12주 후에 투여되는, 방법.

150. 실시 형태 148 내지 실시 형태 149 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 세 번째 유지기 주사는 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 14주 후에 투여되거나; 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 12주 후에 투여되거나; 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 10주 후에 투여되거나; 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 8주 후에 투여되거나; 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 7주 후에 투여되거나; 또는 두 번째 유지기 주사 후 2 내지 6주 후에 투여되는, 방법.

151. 실시 형태 148 내지 실시 형태 150 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 세 번째 유지기 주사는 두 번째 유지기 주사 후 3 내지 13주 후에 투여되거나; 두 번째 유지기 주사 후 5 내지 11주 후에 투여되거나; 두 번째 유지기 주사 후 6 내지 10주 후에 투여될 수 있거나; 또는 두 번째 유지기 주사 후 7 내지 9주 후에 투여되는, 방법.

152. 실시 형태 148 내지 실시 형태 151 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 세 번째 유지기 주사는 두 번째 유지기 주사 후 4 내지 8주 후에 투여되는, 방법.

153. 실시 형태 148 내지 실시 형태 152 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 세 번째 유지기 주사는 두 번째 유지기 주사 후 약 4주 또는 약 8주 후에 투여되는, 방법.

154. 실시 형태 148 내지 실시 형태 153 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 유지기 주사와 두 번째 유지기 주사 사이의 간격은 두 번째 유지기 주사와 세 번째 유지기 주사 사이의 간격과 동일한 지속 기간을 갖는, 방법.

155. 실시 형태 148 내지 실시 형태 154 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 각각의 유지기 주사는 각각의 다른 유지기 주사와 동일한 질량의 항체 또는 이의 단편을 포함하고/하거나 유지기 주사들 사이의 각 간격은 유지기 주사들 사이의 각각의 다른 간격과 동일한 지속 기간을 갖는, 방법.

156. 실시 형태 104 내지 실시 형태 155 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격과 동일하거나 더 긴 지속 기간을 갖는, 방법.

157. 실시 형태 104 내지 실시 형태 156 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 유지기 주사와 두 번째 유지기 주사 사이의 간격은 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격과 동일하거나 더 긴 지속 기간을 갖는, 방법.

158. 실시 형태 104 내지 실시 형태 157 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 2주, 약 4주 또는 약 8주이고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 12주 또는 약 16주인, 방법.

159. 실시 형태 104 내지 실시 형태 158 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 4주 또는 약 8주이고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 12주인, 방법.

160. 실시 형태 104 내지 실시 형태 158 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 4주이고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 16주인, 방법.

161. 실시 형태 104 내지 실시 형태 159 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 4주이고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 12주인, 방법.

162. 실시 형태 104 내지 실시 형태 157 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 4주이고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 4주인, 방법.

163. 실시 형태 104 내지 실시 형태 157 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 8주이고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 8주인, 방법.

164. 실시 형태 104 내지 실시 형태 157 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 2회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 약 2주이고, 2회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 약 8주인, 방법.

165. 실시 형태 104 내지 실시 형태 164 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 3회 이상의 유도기 주사들 사이의 간격은 일정한, 방법.

166. 실시 형태 104 내지 실시 형태 165 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 3회 이상의 유지기 주사들 사이의 간격은 다양한, 방법.

167. 실시 형태 104 내지 실시 형태 166 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유도기와 유지기의 합해진 지속 기간은 적어도 52주인, 방법.

168. 실시 형태 104 내지 실시 형태 167 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 대상체는 다음을 기반으로 하여 유도기에서 유지기로 전환되는, 방법:

(a) 임상 반응; 및/또는

(b) 첫 번째 유도기 주사를 투여한 이후의 시간.

169. 실시 형태 168에 있어서, 임상 반응은 첫 번째 유도기 주사의 투여 후 16주에 평가되는, 방법.

170. 실시 형태 168 내지 실시 형태 169 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 임상 반응은 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100을 달성하는 것인, 방법.

171. 실시 형태 168 내지 실시 형태 170 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 임상 반응은 IGA-ADO/1 및/또는 적어도 2의 IGA-AD 포인트의 감소인, 방법.

172. 실시 형태 168 내지 실시 형태 171 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 임상 반응은 적어도 3의 NRS 포인트 또는 적어도 4의 NRS 포인트의 감소를 달성하는 것인, 방법.

173. 실시 형태 168 내지 실시 형태 172 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유도기에서 유지기로의 전환은 첫 번째 유도기 주사를 투여한 후 16주 이상 후에 일어나는, 방법.

174. 실시 형태 168 내지 실시 형태 173 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유도기에서 유지기로의 전환은 첫 번째 유도기 주사를 투여한 후 24주 이상 후에 일어나는, 방법.

175. 실시 형태 168 내지 실시 형태 174 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유도기에서 유지기로의 전환은 첫 번째 유도기 주사의 투여 후 최대 1년 후까지 일어나는, 방법.

176. 실시 형태 168 내지 실시 형태 174 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유도기에서 유지기로의 전환은 첫 번째 유도기 주사의 투여 후 16 내지 24주 후에 일어나는, 방법.

177. 실시 형태 168 내지 실시 형태 176 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 유도기에서 유지기로의 전환은 대상체가 16주에 적어도 EASI75의 임상 반응을 달성한 경우 첫 번째 유도기 주사의 투여 후 24주 후에 일어나는, 방법.

178. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여는 피하 투여인, 방법.

179. 실시 형태 178에 있어서, 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 첫 번째 유도기 주사는 500 mg의 로딩 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 이어서 적어도 4회의 후속 유도기 주사가 뒤따르며, 각 후속 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여되는, 방법.

180. 실시 형태 178 또는 실시 형태 179에 있어서, 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되는, 방법.

181. 실시 형태 178에 있어서, 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유도기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여되는, 방법.

182. 실시 형태 178 또는 실시 형태 181에 있어서, 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유지기 주사는 250 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되는, 방법.

183. 실시 형태 178에 있어서, 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유도기 주사는 125 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여되는, 방법.

184. 실시 형태 178 또는 실시 형태 183에 있어서, 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유지기 주사는 125 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되는, 방법.

185. 실시 형태 178에 있어서, 유도기는 적어도 5회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유도기 주사는 62.5 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 두 번째 유도기 주사 및 각 후속 유도기 주사는 이전 유도기 주사 후 4주 후에 투여되는, 방법.

186. 실시 형태 178 또는 실시 형태 185에 있어서, 유지기는 적어도 3회의 유지기 주사를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 각 유지기 주사는 62.5 mg의 용량의 항체 또는 이의 단편이고, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되는, 방법.

187. 실시 형태 179 내지 실시 형태 186 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 적어도 6회의 유도기 주사 또는 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

188. 실시 형태 179 내지 실시 형태 187 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 4주 내지 24주 또는 4주 내지 16주 후에 투여되는, 방법.

189. 실시 형태 179 내지 실시 형태 188 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 12주 후에 투여되는, 방법.

190. 실시 형태 179 내지 실시 형태 189 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 4주 내지 24주 또는 4주 내지 16주 후에 투여되는, 방법.

191. 실시 형태 179 내지 실시 형태 190 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 두 번째 유지기 주사 및 각 후속

유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 12주 후에 투여되는, 방법.

192. 실시 형태 179 내지 실시 형태 191 중 어느 한 실시 형태에 있어서,

(a) 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하고;

(b) 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되며;

(c) 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 적어도 4주 후에 투여되는, 방법.

193. 실시 형태 179 내지 실시 형태 191 중 어느 한 실시 형태에 있어서,

(a) 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하고;

(b) 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 12주 후에 투여되며;

(c) 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 12주 후에 투여되는, 방법.

194. 실시 형태 179 내지 실시 형태 191 중 어느 한 실시 형태에 있어서,

(a) 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하고;

(b) 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 16주 후에 투여되며;

(c) 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 16주 후에 투여되는, 방법.

195. 실시 형태 179 내지 실시 형태 191 중 어느 한 실시 형태에 있어서,

(a) 적어도 7회의 유도기 주사를 투여하는 것을 포함하고;

(b) 첫 번째 유지기 주사는 최종 유도기 주사 후 24주 후에 투여되며;

(c) 두 번째 유지기 주사 및 각 후속 유지기 주사는 이전 유지기 주사 후 24주 후에 투여되는, 방법.

196. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약동학적 특성을 나타낼 수 있는, 방법:

(a) 약 0.05 내지 약 0.18 L/일의 제거율(CL);

(b) 약 0.11 내지 약 0.33 L/일의 흡수 상수(ka);

(c) 약 1.6 내지 약 5.0 L의 부피의 중심 구획 부피(Vc);

(d) 약 1.2 내지 약 3.6 L의 제2(말초 구획) 부피(Vp1);

(e) 약 0.31 내지 약 0.93 L/일의 중심 구획으로부터 제2 구획으로의 제거율(Q); 및

(f) 약 0.6 내지 약 1.0의 생체이용률(Fabs1).

197. 실시 형태 196에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약동학적 특성 (a) 내지 (f) 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 갖는, 방법.

198. 실시 형태 196 내지 실시 형태 197 중 어느 한 실시 형태에 있어서,항체 또는 이의 단편은 약 0.05 내지 약 0.18 L/일; 약 0.06 내지 약 0.17 L/일; 약 0.07 내지 약 0.16 L/일; 약 0.08 내지 약 0.15 L/일; 약 0.09 내지 약 0.14 L/일; 또는 약 0.10 내지 약 0.13 L/일의 제거율(CL)을 나타내는, 방법.

199. 실시 형태 196 내지 실시 형태 198 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 0.115 L/일의 제거율(CL)을 나타내는, 방법.

200. 실시 형태 196 내지 실시 형태 199 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 0.11 내지 약 0.33 L/일; 약 0.12 내지 약 0.32 L/일; 약 0.13 내지 약 0.31 L/일; 약 0.14 내지 약 0.30 L/일; 약 0.15 내지 약 0.29 L/일; 약 0.16 내지 약 0.28 L/일; 약 0.17 내지 약 0.27 L/일; 약 0.18 내지 약 0.26 L/일; 약 0.19 내지 약 0.25 L/일; 약 0.20 내지 약 0.24 L/일; 또는 약 0.21 내지 약 0.23 L/일의 흡수 상수(ka)를 나타내는, 방법.

201. 실시 형태 196 내지 실시 형태 200 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 0.22 L/일의 흡수 상수(ka)를 나타내는, 방법.

202. 실시 형태 196 내지 실시 형태 201 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 1.6 내지 약 5.0 L; 약 1.8 내지 약 4.8 L; 약 2.0 내지 약 4.6 L; 약 2.2 내지 약 4.4 L; 약 2.4 내지 약 4.2 L; 약 2.6 내지 약 4.0 L; 약 2.8 내지 약 3.8 L; 약 3.0 내지 약 3.6 L; 또는 약 3.2 내지 약 3.4 L의 부피의 중심 구획 부피(Vc)를 나타내는, 방법.

203. 실시 형태 196 내지 실시 형태 202 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 3.3 L의 부피의 중심 구획 부피(Vc)를 나타내는, 방법.

204. 실시 형태 196 내지 실시 형태 203 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 1.2 내지 약 3.6 L; 약 1.4 내지 약 3.4 L; 약 1.6 내지 약 3.2 L; 약 1.8 내지 약 3.0 L; 약 2.0 내지 약 2.8 L; 약 2.2 내지 약 2.6 L; 또는 약 2.3 내지 약 2.5 L의 제2(말초 구획) 부피(Vp1)를 나타내는, 방법.

205. 실시 형태 196 내지 실시 형태 204 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 2.4 L의 제2(말초 구획) 부피(Vp1)를 나타내는, 방법.

206. 실시 형태 196 내지 실시 형태 205 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 0.31 내지 약 0.93 L/일; 약 0.36 내지 약 0.88 L/일; 약 0.41 내지 약 0.83 L/일; 약 0.46 내지 약 0.78 L/일; 약 0.51 내지 약 0.73 L/일; 약 0.56 내지 약 0.68 L/일; 약 0.60 내지 약 0.64 L/일; 또는 약 0.61 내지 약 0.63 L/일의 중심 구획으로부터 제2 구획으로의 제거율(Q1)을 나타내는, 방법.

207. 실시 형태 196 내지 실시 형태 206 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 0.62 L/일의 중심 구획에서 제2 구획으로의 제거율(Q1)을 나타내는, 방법.

208. 실시 형태 196 내지 실시 형태 207 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 0.6 내지 약 1.0; 약 0.65 내지 약 0.95; 약 0.70 내지 약 0.90; 또는 약 0.75 내지 약 0.85의 생체이용률(Fabs1)을 나타내는, 방법.

209. 실시 형태 196 내지 실시 형태 208 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 약 0.8의 생체이용률(Fabs1)을 나타내는, 방법.

210. 실시 형태 196 내지 실시 형태 209 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 상기 약동학적 특성은 2구획 모델을 사용하여 결정되는, 방법.

211. 실시 형태 210에 있어서, 2구획 모델은 선형 2구획 모델인, 방법.

212. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체로부터 하나 이상의 혈액 샘플을 획득하는 단계 및 선택적으로 항체 또는 이의 단편이 도달한 혈청 농도를 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

213. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체는 최대 6세; 6세 내지 12세; 12세 내지 18세; 18세 이상; 및 75세 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연령을 갖는, 방법.

214. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체는 적어도 18세 및/또는 75세 미만인, 방법.

215. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 중등도 내지 중증 아토피성 피부염인, 방법.

216. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체는 항체 또는 이의 단편을 투여하기 적어도 1년 전에 아토피성 피부염으로 진단받은, 방법.

217. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체는 만성 아토피성 피부염 환자인, 방법.

218. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 2차 치료제인, 방법.

219. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 국소 처방 및/또는 전신 요법에 의해 적절하게 제어되지 않을 수 있거나 또는 이러한 요법이 권장되지 않는 것인, 방법.

220. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 국소 코르티코스테로이드 및/또는 전신 요법에 의한 치료에 대해 저항성, 비반응성 또는 부적절한 반응성을 갖거나, 또는 이러한 요법이 권장되지 않거나 대상체가 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드에 대해 부적절한 반응성을 가졌던 적이 있거나 불내약성이 있었거나 불응성이 있는 경우인, 방법.

221. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 국소 코르티코스테로이드에 의해 적절하게 제어

되지 않거나 이에 의한 치료에 대해 부적절한 반응성을 갖는, 방법.

222. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체는 또한 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드로 치료 중이고/이거나 항체 또는 이의 단편은 국소 코르티코스테로이드와 함께 사용되는, 방법.

223. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체는 이전에 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드로 치료를 받은, 방법.

224. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 치료적 유효량의 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

225. 실시 형태 224에 있어서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편 이전에 투여되는, 방법.

226. 실시 형태 225에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 주사는 대상체가 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드를 사용한 치료를 중단하는 날에 투여되는, 방법.

227. 실시 형태 226에 있어서, 대상체는 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 첫 번째 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 4 내지 6개월 후 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드를 사용한 치료를 중단하는, 방법.

228. 실시 형태 224에 있어서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편 이후에 투여되는, 방법.

229. 실시 형태 228에 있어서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드의 첫 번째 투여는 대상체가 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중단하는 날에 투여되는, 방법.

230. 실시 형태 229에 있어서, 대상체는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 4 내지 6개월 후 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중단하는, 방법.

231. 실시 형태 226 및 실시 형태 229 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드 및 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 순차적으로 투여되며, 다음을 투여하는 것, 즉 상기 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드 투여와 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 주사의 투여 사이의 기간은 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 10주, 적어도 12주, 적어도 16주, 적어도 20주, 적어도 24주, 적어도 28주, 적어도 32주, 적어도 36주, 적어도 40주, 적어도 44주, 적어도 48주 또는 적어도 52주인, 방법.

232. 실시 형태 224에 있어서, 하나 이상의 국소 코르티코스테로이드는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시에 투여되는, 방법.

233. 실시 형태 220 내지 실시 형태 232 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 국소 코르티코스테로이드는 베타메타손 디프로피오네이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 디플로라손 디아세테이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 암시노나이드, 증강된 베타메타손 디프로피오네이트, 플루오시노나이드, 할시노나이드, 트리암시놀론 아세토나이드, 베타메타손 발레레이트, 클로코르톨론 피발레이트, 데속시메타손, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루란드레놀라이드, 플루티카손 프로피오네이트, 히드로코르티손 부티레이트, 히드로코르티손 프로부테이트, 히드로코르티손 발레레이트, 프레드니카르베이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 데소나이드, 히드로코르티손 및 히드로코르티손 아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

234. 실시 형태 220 내지 실시 형태 233 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 국소 코르티코스테로이드는 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 디프로피오네이트;겐타마이신 술페이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트 및 모메타손 푸로에이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

235. 실시 형태 220 내지 실시 형태 234 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 국소 코르티코스테로이드는 베타메타손 디프로피오네이트이며, 선택적으로, 베타메타손 디프로피오네이트는 겐타마이신 술페이트와 조합되는, 방법.

236. 실시 형태 220 내지 실시 형태 235 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 국소 코르티코스테로이드는 크림, 연고, 젤, 폼, 용액, 로션 또는 젤로 제형화되는, 방법.

237. 실시 형태 220 내지 실시 형태 236 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 국소 코르티코스테로이드는 일일 2회 또는 일일 1회 적용되는, 방법.

238. 실시 형태 220 내지 실시 형태 236 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 국소 코르티코스테로이드는 매주 1회 또는 매주 2회 적용되는, 방법.

239. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 국소 칼시뉴린 억제제 및/또는 전신 요법에 의한 치료에 대해 저항성, 비반응성 또는 부적절한 반응성을 갖거나, 또는 이러한 요법이 권장되지 않거나 대상체가 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제에 대해 부적절한 반응성을 가졌던 적이 있거나 불내약성이었거나 불응성인 경우인, 방법.

240. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 국소 칼시뉴린 억제제에 의해 적절하게 제어되지 않거나 이에 의한 치료에 대해 부적절한 반응성을 갖는, 방법.

241. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체는 또한 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제로 치료 중이고/이거나 항체 또는 이의 단편은 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제와 함께 사용되는, 방법.

242. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체는 이전에 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제로 치료를 받은, 방법.

243. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 치료적 유효량의 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

244. 실시 형태 243에 있어서, 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편 이전에 투여되는, 방법.

245. 실시 형태 244에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 주사는 대상체가 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제를 사용한 치료를 중단하는 날에 투여되는, 방법.

246. 실시 형태 245에 있어서, 대상체는 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제의 첫 번째 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 4 내지 6개월 후 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제를 사용한 치료를 중단하는, 방법.

247. 실시 형태 243에 있어서, 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편 이후에 투여되는, 방법.

248. 실시 형태 247에 있어서, 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제의 첫 번째 투여는 대상체가 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중단하는 날에 투여되는, 방법.

249. 실시 형태 248에 있어서, 대상체는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 4 내지 6개월 후 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용한 치료를 중단하는, 방법.

250. 실시 형태 244 및 실시 형태 247 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제 및 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 순차적으로 투여되며, 다음을 투여하는 것, 즉 상기 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제 투여와 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 주사의 투여 사이의 기간은 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 10주, 적어도 12주, 적어도 16주, 적어도 20주, 적어도 24주, 적어도 28주, 적어도 32주, 적어도 36주, 적어도 40주, 적어도 44주, 적어도 48주 또는 적어도 52주인, 방법.

251. 실시 형태 243에 있어서, 하나 이상의 국소 칼시뉴린 억제제는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시에 투여되는, 방법.

252. 실시 형태 239 내지 실시 형태 251 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 국소 칼시뉴린 억제제는 타크롤리무스 연고 또는 피메크롤리무스 크림, 예를 들어 타크롤리무스 연고인, 방법.

253. 실시 형태 239 내지 실시 형태 252 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 국소 칼시뉴린 억제제는 일일 2회 또는 일일 1회 적용되는, 방법.

254. 실시 형태 239 내지 실시 형태 253 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 국소 칼시뉴린 억제제는 매주 2 내지 3회 적용되는, 방법.

255. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체는 또한 하나 이상의 국소 항히스타민제로 치료 중이고/이거나 항체 또는 이의 단편은 하나 이상의 국소 항히스타민제와 함께 사용되는, 방법.

256. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 대상체는 또한 하나 이상의 경구 스테로이드로 치료 중이고/이거나 항체 또는 이의 단편은 하나 이상의 경구 스테로이드와 함께 사용되는, 방법.

257. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 EASI 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

258. 실시 형태 257에 있어서, 기준 EASI 점수 결정은 다음을 포함하는, 방법:

(a) 두경부; 생식기 부위를 포함한 몸통; 상지; 및 둔부를 포함한 하지로 이루어진 군으로부터 신체 부위를 선택하는 것;

(b) 선택된 신체 부위에서의 아토피성 피부염의 정도를 평가하고 선택된 신체 부위에서의 아토피성 피부염의 정도를 기반으로 하여 부위 점수를 할당하는 것;

(c) 선택된 신체 부위에서 각각의 하기 징후:

1. 홍반,

2. 부종 및/또는 구진형성,

3. 표피박리, 및

4. 태선화

의 중증도를 평가하고,

선택된 신체 부위에서의 각 징후에 중증도 점수를 할당하는 것;

(d) 선택된 신체 부위에서의 각 징후에 대한 중증도 점수 및 상기 부위 점수를 기반으로 하여, 선택된 신체 부위에 대한 총점을 결정하는 것;

(e) 나머지 신체 부위 각각에 대해 단계 (b) 내지 (d)를 반복하는 것; 및

(f) 각 신체 부위에 대한 총점을 기반으로 하여 기준 EASI 점수를 결정하는 것.

259. 실시 형태 257 내지 실시 형태 258 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 EASI 점수는 적어도 12.1, 적어도 16.1 또는 적어도 21.1인, 방법.

260. 실시 형태 257 내지 실시 형태 259 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 EASI 점수는 적어도 16.1인, 방법.

261. 실시 형태 257 내지 실시 형태 260 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 EASI 점수가 결정된 날에 투여되는, 방법.

262. 실시 형태 257 내지 실시 형태 261 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 EASI 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

263. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 EASI 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

264. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

265. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여

한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

266. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

267. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 21.0 이하인, 방법.

268. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 16.0 이하인, 방법.

269. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 16.0 이하, 15.0 이하, 14.0 이하, 13.0 이하, 12.0 이하, 11.0 이하, 10.0 이하, 9.0 이하, 8.0 이하, 7.0 이하, 6.0 이하, 5.0 이하, 4.0 이하, 3.0 이하, 2.0 이하, 1.0 이하 또는 대략 0인, 방법.

270. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 7.0 이하 또는 1.0 이하인, 방법.

271. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소되는, 방법.

272. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

273. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 6점, 적어도 6.6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 적어도 10점 감소되는, 방법.

274. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

275. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

276. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-EASI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

277. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

278. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 21.0 이하인, 방법.

279. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 16.0 이하, 15.0 이하, 14.0 이하, 13.0 이하, 12.0 이하, 11.0 이하, 10.0 이하, 9.0 이하, 8.0 이하, 7.0 이하, 6.0 이하, 5.0 이하, 4.0 이하, 3.0 이하, 2.0 이하, 1.0 이하 또는 대략 0인, 방법.

280. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 7.0 이하 또는 1.0 이하인, 방법.

281. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 25% 또는 적어도 50% 감소되는, 방법.

282. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수는 기준 EASI 점수에 비해 적어도 6점, 적어도 6.6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 적어도 10점 감소되는, 방법.

283. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 점수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 EASI 점수를 결정하는 것은 다음을 포함하는, 방법:

(a) 두경부; 생식기 부위를 포함한 몸통; 상지; 및 둔부를 포함한 하지로 이루어진 군으로부터 신체 부위를 선택하는 것;

(b) 선택된 신체 부위에서의 아토피성 피부염의 정도를 평가하고 선택된 신체 부위에서의 아토피성 피부염의 정도를 기반으로 하여 부위 점수를 할당하는 것;

(c) 선택된 신체 부위에서 각각의 하기 징후:

1. 홍반,

2. 부종 및/또는 구진형성,

3. 표피박리, 및

4. 태선화

의 중증도를 평가하고,

선택된 신체 부위에서의 각 징후에 중증도 점수를 할당하는 것;

(d) 선택된 신체 부위에서의 각 징후에 대한 중증도 점수 및 상기 부위 점수를 기반으로 하여, 선택된 신체 부위에 대한 총점을 결정하는 것;

(e) 나머지 신체 부위 각각에 대해 단계 (b) 내지 (d)를 반복하는 것; 및

(f) 각 신체 부위에 대한 총점을 기반으로 하여 기준 EASI 점수를 결정하는 것.

284. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100인, 방법.

285. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100인, 방법.

286. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 EASI 및/또는 추가의, 투여 후 EASI는 EASI50, EASI75, EASI90 또는 EASI100인, 방법.

287. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서 세 번째 주사 후 EASI 점수의 적어도 40% 감소에 의해 입증되는 바와 같이 치료되며, 여기서, EASI 점수의 감소는 치료 용량으로서 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

288. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 IGA-AD 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

289. 실시 형태 288에 있어서, 기준 IGA-AD 점수의 결정은 다음에 의해, 주어진 시점에서 AD 병변의 전반적인 외양을 기술하는 것을 포함하는, 방법:

(f) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 0 - 깨끗함 - :

· 아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음(홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 삼출/피각화 없음); 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음;

(g) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 1 - 거의 깨끗함 - :

· 거의 감지할 수 없는 홍반, 및/또는 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성, 삼출 또는 피각화 없음;

(h) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 2 - 경도 - :

· 약간이지만 분명한 홍반(분홍색), 및/또는 약간이지만 분명한 경화/구진형성; 삼출 또는 피각화 없음;

(i) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 3 - 중등도 - :

· 명백하게 감지할 수 있는 홍반(암적색), 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성; 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음;

(j) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 4 - 중증 - :

· 현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 및/또는 현저한 경화/구진형성; 질환은 정도가 광범위함; 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

290. 실시 형태 288 내지 실시 형태 289 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 IGA-AD 점수는 3 또는 4인, 방법.

291. 실시 형태 288 내지 실시 형태 290 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 IGA-AD 점수가 결정된 날에 투여되는, 방법.

292. 실시 형태 288 내지 실시 형태 291 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 IGA-AD 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

293. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 IGA-AD 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

294. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

295. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

296. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

297. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 0 또는 1인, 방법.

298. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점 또는 최대 4점 감소되는, 방법.

299. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소되는, 방법.

300. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

301. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

302. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

303. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

304. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

305. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 0 또는 1인, 방법.

306. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수는 기준 IGA-AD 점수에

비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점 또는 최대 4점 감소되는, 방법.

307. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 점수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 IGA-AD 점수의 결정은 다음에 의해, 주어진 시점에서 AD 병변의 전반적인 외양을 기술하는 것을 포함하는, 방법.

(f) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 0 - 깨끗함 - :

· 아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음(홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 태선화 없음, 삼출/피각화 없음); 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음;

(g) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 1 - 거의 깨끗함 - :

· 거의 감지할 수 없는 홍반, 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성, 및/또는 최소의 태선화; 삼출 또는 피각화 없음;

(h) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 2 - 경도 - :

· 약간이지만 분명한 홍반(분홍색), 약간이지만 분명한 경화/구진형성, 및/또는 약간이지만 분명한 태선화; 삼출 또는 피각화 없음;

(i) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 3 - 중등도 - :

· 명백하게 감지할 수 있는 홍반(암적색), 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성; 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 태선화; 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음;

(j) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 4 - 중증 - :

· 현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 현저한 경화/구진형성, 및/또는 현저한 태선화; 질환은 정도가 광범위함; 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

308. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 다음의 것인, 방법:

(c) 0 또는 1의 IGA-AD 점수, 및/또는

(d) 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

309. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 다음의 것인, 방법:

(c) 0 또는 1의 IGA-AD 점수, 및/또는

(d) 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

310. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 투여 후 IGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 IGA-AD는 다음의 것인, 방법:

(c) 0 또는 1의 IGA-AD 점수, 및/또는

(d) 기준 IGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

311. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서 세 번째 주사 후 IGA-AD 점수의 적어도 2점 감소에 의해 입증되는 바와 같이 치료되며, IGA-AD 점수의 감소는 치료 용량으로서 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

312. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 vIGA-AD 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

313. 실시 형태 312에 있어서, 기준 vIGA-AD 점수의 결정은 다음에 의해, 주어진 시점에서 AD 병변의 전반적인 외양을 기술하는 것을 포함하는, 방법:

(a) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 0 - 깨끗함 - :

· 아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음(홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 태선화 없음, 삼출/피각화 없음); 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음;

(b) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 1 - 거의 깨끗함 - :

· 거의 감지할 수 없는 홍반, 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성, 및/또는 최소의 태선화; 삼출 또는 피각화 없음;

(c) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 2 - 경도 - :

· 약간이지만 분명한 홍반(분홍색), 약간이지만 분명한 경화/구진형성, 및/또는 약간이지만 분명한 태선화; 삼출 또는 피각화 없음;

(d) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 3 - 중등도 - :

· 명백하게 감지할 수 있는 홍반(암적색), 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성; 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 태선화; 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음;

(e) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 4 - 중증 - :

· 현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 현저한 경화/구진형성, 및/또는 현저한 태선화; 질환은 정도가 광범위함; 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

314. 실시 형태 312 내지 실시 형태 313 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 vIGA-AD 점수는 3 또는 4인, 방법.

315. 실시 형태 312 내지 실시 형태 314 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 vIGA-AD 점수가 결정된 날에 투여되는, 방법.

316. 실시 형태 312 내지 실시 형태 315 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 vIGA-AD 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

317. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 vIGA-AD 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

318. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

319. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

320. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

321. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 0 또는 1인, 방법.

322. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점 또는 최대 4점 감소되는, 방법.

323. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소되는, 방법.

324. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

325. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

326. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

327. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

328. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

329. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 0 또는 1인, 방법.

330. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수는 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점 또는 최대 4점 감소되는, 방법.

331. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 점수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 vIGA-AD 점수의 결정은 다음에 의해, 주어진 시점에서 AD 병변의 전반적인 외양을 기술하는 것을 포함하는, 방법.

(a) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 0 - 깨끗함 - :

· 아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음(홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 태선화 없음, 삼출/피각화 없음); 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음;

(b) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 1 - 거의 깨끗함 - :

· 거의 감지할 수 없는 홍반, 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성, 및/또는 최소의 태선화; 삼출 또는 피각화 없음;

(c) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 2 - 경도 - :

· 약간이지만 분명한 홍반(분홍색), 약간이지만 분명한 경화/구진형성, 및/또는 약간이지만 분명한 태선화; 삼출 또는 피각화 없음;

(d) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 3 - 중등도 - :

· 명백하게 감지할 수 있는 홍반(암적색), 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성; 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 태선화; 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음;

(e) 가장 적용가능한 형태학적 설명이 다음과 같은 경우 다음의 점수를 할당함: 4 - 중증 - :

· 현저한 홍반(진홍색 또는 선홍색), 현저한 경화/구진형성, 및/또는 현저한 태선화; 질환은 정도가 광범위함; 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

332. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 다음의 것인, 방법:

(a) 0 또는 1의 vIGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

333. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 다음의 것인, 방법:

(a) 0 또는 1의 vIGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

334. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 투여 후 vIGA-AD 및/또는 추가의, 투여 후 vIGA-AD는 다음의 것인, 방법:

(a) 0 또는 1의 vIGA-AD 점수, 및/또는

(b) 기준 vIGA-AD 점수에 비해 적어도 2점 감소.

335. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서 세 번째 주사 후 vIGA-AD 점수의 적어도 2점 감소에 의해 입증되는 바와 같이 치료되며, vIGA-AD 점수의 감소는 치료 용량으로서 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

336. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 NRS 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

337. 실시 형태 336에 있어서, 기준 NRS 점수의 결정은 지난 24시간 동안 최악의 가려움증의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 대상체가 제공하는 것을 포함하며, 여기서, "0"은 가려움증이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 가려움증인, 방법.

338. 실시 형태 337에 있어서, 기준 NRS 점수의 결정은 환자가 7일 동안 일일 1회, 실시 형태 337에 따라 지난 24시간 동안 최악의 가려움증의 수치 등급을 제공하고 평균 수치 등급을 기준 NRS 점수로 취하는 것을 포함하는, 방법.

339. 실시 형태 336 내지 실시 형태 338 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 NRS 점수는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

340. 실시 형태 336 내지 실시 형태 339 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 NRS 점수가 결정된 날에 투여되는, 방법.

341. 실시 형태 336 내지 실시 형태 340 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 NRS 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

342. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후, 투여 후 NRS(수치 등급 척도) 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

343. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 2시간 이내, 6시간 이내, 12시간 이내, 24시간 이내, 24시간 이내, 또는 7일 이내에 결정되는, 방법.

344. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

345. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

346. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

347. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 점수는 0 내지 7인, 방법.

348. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 점수는 기준 NRS 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 10점 감소되는, 방법.

349. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 점수는 기준 NRS 점수에 비해 적어도 2점, 적어도 3점 또는 적어도 4점 감소되는, 방법.

350. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 점수는 기준 NRS 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소되는, 방법.

351. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

352. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

353. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

354. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

355. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

356. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는 0 내지 7인, 방법.

357. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는 기준 NRS 점수에 비해 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 10점 감소되는, 방법.

358. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수는

(c) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 3점 감소되거나; 또는

(d) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 4점 감소되는, 방법.

359. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 점수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 NRS 점수의 결정은 지난 24시간 동안 최악의 가려움증의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 대상체가 제공하는 것을 포함하며, 여기서, "0"은 가려움증이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 가려움증인, 방법.

360. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는

(c) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 3점 감소되거나; 또는

(d) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 4점 감소되는, 방법.

361. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는

(c) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 3점 감소되거나; 또는

(d) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 4점 감소되는, 방법.

362. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는 상기 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 투여 후 NRS 및/또는 추가의, 투여 후 NRS는

(c) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도

8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 3점 감소되거나; 또는

(d) 기준 NRS 점수(여기서, 기준 NRS 점수는 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 6 내지 9, 및 7 내지 8로 이루어진 군으로부터 선택됨)에 비해 적어도 4점 감소되는, 방법.

363. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 NRS 점수가 적어도 4점 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료되는, 방법.

364. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, NRS 점수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

365. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 POEM(환자 중심 습진 측정) 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

366. 실시 형태 365에 있어서, 기준 POEM 점수의 결정은 대상체가 지난 주에 걸쳐 습진에 의해 다음 사건이 얼마나 자주 야기되었는지에 대한 빈도 등급을 제공하는 것을 포함하는, 방법:

viii. 가려운 피부,

ix. 수면 방해,

x. 출혈이 있는 피부,

xi. 투명한 유체가 삼출되거나 진물이 흐르는 피부,

xii. 갈라진 피부,

xiii. 피부 박편 탈락, 및

xiv. 건조하거나 거칠게 느껴지는 피부.

367. 실시 형태 366에 있어서, 빈도 등급은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

vi. "그런 날이 없음",

vii. "1 내지 2일",

viii. "3 내지 4일",

ix. "5 내지 6일", 및

x. "매일".

368. 실시 형태 367에 있어서, 다음을 포함하는, 방법:

각 빈도 등급에 빈도 등급 점수를 할당하는 단계(여기서, '매일'에는 4의 점수가 할당되고, '5 내지 6일'에는 3의 점수가 할당되고, '3 내지 4일'에는 2의 점수가 할당되고, '1 내지 2일'에는 1의 점수가 할당되고, '그런 날이 없음'에는 0의 점수가 할당됨), 및

빈도 등급 점수들을 합산하여 POEM 점수를 계산하는 단계.

369. 실시 형태 365 내지 실시 형태 368 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 0 내지 2의 기준 POEM 점수는 명확하거나 거의 명확한 습진을 나타내고; 3 내지 7의 기준 POEM 점수는 경도 습진을 나타내고; 8 내지 16의 기준 POEM 점수는 중등도 습진을 나타내고; 17 내지 24의 기준 POEM 점수는 중증 습진을 나타내고 25 내지 28의 기준 POEM 점수는 매우 중증의 습진을 나타내는, 방법.

370. 실시 형태 365 내지 실시 형태 369 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 POEM 점수는 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 8 내지 28, 8 내지 24, 8 내지 16, 17 내지 24 및 25 내지 28로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

371. 실시 형태 365 내지 실시 형태 370 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 POEM 점수가 결정된 날에 투여되는, 방법.

372. 실시 형태 365 내지 실시 형태 371 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 POEM 점수를 결정하는 단계를

추가로 포함하는, 방법.

373. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 POEM 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

374. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

375. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

376. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

377. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 점수는 0 내지 2; 3 내지 7; 8 내지 16; 17 내지 24 및 25 내지 28로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

378. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 3.4점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 10점 감소되는, 방법.

379. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점 또는 적어도 3점 감소되는, 방법.

380. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소되는, 방법.

381. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

382. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

383. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

384. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

385. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

386. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 0 내지 2; 3 내지 7; 8 내지 16; 17 내지 24 및 25 내지 28로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

387. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점 또는 10점 감소되는, 방법.

388. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점수는 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점 또는 적어도 3점 감소되는, 방법.

389. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 점수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 POEM 점

수의 결정은 대상체가 지난 주에 걸쳐 습진에 의해 다음 사건이 얼마나 자주 야기되었는지에 대한 빈도 등급을 제공하는 것을 포함하는, 방법:

viii. 가려운 피부,

ix. 수면 방해,

x. 출혈이 있는 피부,

xi. 투명한 유체가 삼출되거나 진물이 흐르는 피부,

xii. 갈라진 피부,

xiii. 피부 박편 탈락, 및

xiv. 건조하거나 거칠게 느껴지는 피부.

390. 실시 형태 389에 있어서, 빈도 등급은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

vi. "그런 날이 없음",

vii. "1 내지 2일",

viii. "3 내지 4일",

ix. "5 내지 6일", 및

x. "매일".

391. 실시 형태 390에 있어서, 다음을 포함하는, 방법:

각 빈도 등급에 빈도 등급 점수를 할당하는 단계(여기서, '매일'에는 4의 점수가 할당되고, '5 내지 6일'에는 3의 점수가 할당되고, '3 내지 4일'에는 2의 점수가 할당되고, '1 내지 2일'에는 1의 점수가 할당되고, '그런 날이 없음'에는 0의 점수가 할당됨), 및

빈도 등급 점수들을 합산하여 POEM 점수를 계산하는 단계.

392. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점 또는 적어도 3점 감소되는, 방법.

393. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점 또는 적어도 3점 감소되는, 방법.

394. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 POEM 및/또는 추가의, 투여 후 POEM은 기준 POEM 점수에 비해 적어도 2점 또는 적어도 3점 감소되는, 방법.

395. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 POEM 점수가 적어도 2점 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료되는, 방법.

396. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, POEM 점수의 감소는 소정 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

397. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 BSA(체표면적) 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

398. 실시 형태 397에 있어서, 기준 BSA 점수 결정은 다음을 포함하는, 방법:

(a) 하기 신체 부위 각각에 BSA 값을 할당하는 것:

(j) 왼쪽 팔 전체,

(k) 오른쪽 팔 전체,

(l) 두부 전체,

(m) 가슴 전체,

(n) 복부 전체,

(o) 등 전체,

(p) 왼쪽 다리 전체,

(q) 오른쪽 다리 전체, 및

(r) 서혜부,

(b) 아토피성 피부염이 발병한 각 신체 부위의 비율을 추정하는 것,

(c) 피부염의 발병한 각 신체 부위의 비율에 상기 신체 부위의 BSA 값을 곱하여 각 신체 부위에 대한 발병 BSA 값을 제공하는 것, 및

(d) 신체 부위에 대한 발병 BSA 값을 합산하여 BSA 점수를 제공하는 것.

399. 실시 형태 397 내지 실시 형태 398 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 BSA 점수는 적어도 10%, 적어도 15, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95%인, 방법.

400. 실시 형태 397 내지 실시 형태 399 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 BSA 점수가 결정된 날에 투여되는, 방법.

401. 실시 형태 397 내지 실시 형태 400 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 BSA 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

402. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 BSA 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

403. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

404. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

405. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

406. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 10% 미만, 15% 미만, 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 50% 미만, 55% 미만, 60% 미만, 65% 미만, 70% 미만, 75% 미만, 80% 미만, 85% 미만, 90% 미만 및 95% 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

407. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 2% 포인트, 적어도 3% 포인트, 적어도 4% 포인트, 적어도 5% 포인트, 적어도 6% 포인트, 적어도 7% 포인트, 적어도 8% 포인트, 적어도 9% 포인트, 10% 포인트, 적어도 11% 포인트, 적어도 12% 포인트, 적어도 13% 포인트, 적어도 14% 포인트, 적어도 15% 포인트, 적어도 20% 포인트, 적어도 25% 포인트, 적어도 30% 포인트, 적어도 40% 포인트, 적어도 50% 포인트, 적어도 60% 포인트, 적어도 70% 포인트, 적어도 80% 포인트 또는 적어도 90% 포인트 감소되는, 방법.

408. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 5% 포인트 감소되는, 방법.

409. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 포인트 감소되며, 여기서, 기준 BSA 점수는 적어도 10%인, 방법.

410. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10%, 적어도

15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소되는, 방법.

411. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

412. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

413. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

414. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

415. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

416. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 10% 미만, 15% 미만, 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 45% 미만, 50% 미만, 55% 미만, 60% 미만, 65% 미만, 70% 미만, 75% 미만, 80% 미만, 85% 미만, 90% 미만 및 95% 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

417. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 2% 포인트, 적어도 3% 포인트, 적어도 4% 포인트, 적어도 5% 포인트, 적어도 6% 포인트, 적어도 7% 포인트, 적어도 8% 포인트, 적어도 9% 포인트, 10% 포인트, 적어도 11% 포인트, 적어도 12% 포인트, 적어도 13% 포인트, 적어도 14% 포인트, 적어도 15% 포인트, 적어도 20% 포인트, 적어도 25% 포인트, 적어도 30% 포인트, 적어도 40% 포인트, 적어도 50% 포인트, 적어도 60% 포인트, 적어도 70% 포인트, 적어도 80% 포인트 또는 적어도 90% 포인트 감소되는, 방법.

418. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수는 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 포인트 감소되는, 방법.

419. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 점수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 BSA 점수를 결정하는 것은 다음을 포함하는, 방법:

(a) 하기 신체 부위 각각에 BSA 값을 할당하는 것:

(j) 왼쪽 팔 전체,

(k) 오른쪽 팔 전체,

(l) 두부 전체,

(m) 가슴 전체,

(n) 복부 전체,

(o) 등 전체,

(p) 왼쪽 다리 전체,

(q) 오른쪽 다리 전체, 및

(r) 서혜부,

(b) 아토피성 피부염이 발병한 각 신체 부위의 비율을 추정하는 것,

(c) 피부염의 발병한 각 신체 부위의 비율에 상기 신체 부위의 BSA 값을 곱하여 각 신체 부위에 대한 발병 BSA 값을 제공하는 것, 및

(d) 신체 부위에 대한 발병 BSA 값을 합산하여 BSA 점수를 제공하는 것.

420. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA은 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA은 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 포인트 감소되는, 방법.

421. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA은 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA은 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 포인트 감소되는, 방법.

422. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA은 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 BSA 및/또는 추가의, 투여 후 BSA은 기준 BSA 점수에 비해 적어도 10% 포인트 감소되는, 방법.

423. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 BSA 점수가 적어도 10% 포인트 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료되는, 방법.

424. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, BSA 점수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

425. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 SCORAD(아토피성 피부염 채점) 지수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

426. 실시 형태 425에 있어서, 기준 SCORAD 지수 결정은 다음을 포함하는, 방법:

(a) 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것,

(b) 강도 점수 "B"를 제공하기 위해 하기 임상 징후의 강도를 평가하는 것:

(i) 홍반,

(ii) 부종/구진형성,

(iii) 삼출/피각화,

(iv) 표피박리,

(v) 태선화, 및

(vi) 건조함;

(c) 중증도 점수 "C"를 제공하기 위해 하기 증상의 중증도를 평가하는 것:

(i) 소양증, 및

(ii) 수면 상실;

및

(d) 범위 점수 "A", 강도 점수 "B" 및 중증도 점수 "C"를 사용하여 기준 SCORAD 지수를 계산하는 것.

427. 실시 형태 426에 있어서, 기준 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 징후 강도 수준을 각 임상 징후에 할당하는 것을 포함하는, 방법:

v. "없음"

vi. "경도"

vii. "중등도", 및

viii. "중증".

428. 실시 형태 427에 있어서, 다음을 포함하는, 방법:

각 징후 강도 수준에 징후 강도 점수를 할당하는 것(여기서, "중증"에는 3의 점수가 할당되고, "중등도"에는 2의 점수가 할당되고, "경도"에는 1의 점수가 할당되고, "없음"에는 0의 점수가 할당됨), 및

강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수를 합산하는 것.

429. 실시 형태 425 내지 실시 형태 428 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 SCORAD 지수를 결정하는 것은 대상체 또는 간병인이 지난 3일 및/또는 밤 동안의 수면 상실 및 소양증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 제공하는 것을 포함하며, 여기서, "0"은 증상이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 증상인, 방법.

430. 실시 형태 429에 있어서, 수면 상실 및 소양증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하여 중증도 점수 "C"를 계산하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

431. 실시 형태 425 내지 실시 형태 430 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음의 공식을 사용하여 기준 SCORAD 지수를 계산하는 것을 포함하는, 방법: SCORAD 지수 = A/5 + 7B/2 + C.

432. 실시 형태 425 내지 실시 형태 431 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 0 내지 24의 기준 SCORAD 지수는 경도 질환을 나타내고; 25 내지 50의 기준 SCORAD 지수는 중등도 질환을 나타내고; 51 내지 103의 기준 SCORAD 지수는 중증 질환을 나타내는, 방법.

433. 실시 형태 425 내지 실시 형태 432 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 SCORAD 지수는 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 55, 적어도 60, 적어도 65, 적어도 70, 적어도 75, 적어도 80, 적어도 85, 적어도 90 또는 적어도 95인, 방법.

434. 실시 형태 425 내지 실시 형태 433 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 SCORAD 지수가 결정된 날에 투여되는, 방법.

435. 실시 형태 425 내지 실시 형태 434 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 SCORAD 지수를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

436. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 SCORAD 지수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

437. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

438. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

439. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

440. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 10 미만, 15 미만, 20 미만, 25 미만, 30 미만, 35 미만, 40 미만, 45 미만, 50 미만, 55 미만, 60 미만, 65 미만, 70 미만, 75 미만, 80 미만, 85 미만, 90 미만 및 95 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

441. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 8점, 적어도 8.7점, 적어도 9점, 10점, 적어도 11점, 적어도 12점, 적어도 13점, 적어도 14점, 적어도 15점, 적어도 20점, 적어도 25점, 적어도 30점, 적어도 40점, 적어도 50점, 적어도 55점, 적어도 60점, 적어도 65점, 적어도 70점, 적어도 80점 또는 적어도 90점 감소되는, 방법.

442. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20점 감소되는, 방법.

443. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소되는, 방법.

444. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

445. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

446. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

447. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

448. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

449. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 10 미만, 15 미만, 20 미만, 25 미만, 30 미만, 35 미만, 40 미만, 45 미만, 50 미만, 55 미만, 60 미만, 65 미만, 70 미만, 75 미만, 80 미만, 85 미만, 90 미만 및 95 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

450. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 8점, 적어도 8.7점, 적어도 9점, 10점, 적어도 11점, 적어도 12점, 적어도 13점, 적어도 14점, 적어도 15점, 적어도 20점, 적어도 25점, 적어도 30점, 적어도 40점, 적어도 50점, 적어도 55점, 적어도 60점, 적어도 65점, 적어도 70점, 적어도 80점 또는 적어도 90점 감소되는, 방법.

451. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20점 감소되는, 방법.

452. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음을 포함하는, 방법:

(a) 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것,

(b) 강도 점수 "B"를 제공하기 위해 하기 임상 징후의 강도를 평가하는 것:

(i) 홍반,

(ii) 부종/구진형성,

(iii) 삼출/피각화,

(iv) 표피박리,

(v) 태선화, 및

(vi) 건조함;

(c) 중증도 점수 "C"를 제공하기 위해 하기 증상의 중증도를 평가하는 것:

(i) 소양증, 및

(ii) 수면 상실;

및

(d) 범위 점수 "A", 강도 점수 "B" 및 중증도 점수 "C"를 사용하여 SCORAD 지수를 계산하는 것.

453. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 징후 강도 수준을 각 임상 징후에 할당하는 것을

포함하는, 방법:

v. "없음"

vi. "경도"

vii. "중등도", 및

viii. "중증".

454. 실시 형태 453에 있어서, 다음을 포함하는, 방법:

각 징후 강도 수준에 징후 강도 점수를 할당하는 것(여기서, "중증"에는 3의 점수가 할당되고, "중등도"에는 2의 점수가 할당되고, "경도"에는 1의 점수가 할당되고, "없음"에는 0의 점수가 할당됨), 및

강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수를 합산하는 것.

455. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정하는 것은 대상체 또는 간병인이 지난 3일 및/또는 밤 동안의 수면 상실 및 소양증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 제공하는 것을 포함하며, 여기서, "0"은 증상이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 증상인, 방법.

456. 실시 형태 455에 있어서, 수면 상실 및 소양증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하여 중증도 점수 "C"를 계산하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

457. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 지수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음의 공식을 사용하여 SCORAD 지수를 계산하는 것을 포함하는, 방법: SCORAD 지수 = A/5 + 7B/2 + C.

458. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20점 감소되는, 방법.

459. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20점 감소되는, 방법.

460. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 SCORAD는 기준 SCORAD 지수에 비해 적어도 20점 감소되는, 방법.

461. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 SCORAD 지수가 적어도 20점 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료되는, 방법.

462. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, SCORAD 지수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

463. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 PO-SCORAD(환자 중심 아토피성 피부염 채점) 지수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

464. 실시 형태 463에 있어서, 기준 PO-SCORAD 지수 결정은 다음을 포함하는, 방법:

(a) 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것,

(b) 강도 점수 "B"를 제공하기 위해 하기 임상 징후의 강도를 평가하는 것:

(i) 발적,

(ii) 종창,

(iii) 삼출/딱지,

(iv) 찰상,

(v) 피부 비후, 및

(vi) 건조함;

(c) 중증도 점수 "C"를 제공하기 위해 하기 증상의 중증도를 평가하는 것:

(i) 가려움증, 및

(ii) 수면 장애

및

(d) 범위 점수 "A", 강도 점수 "B" 및 중증도 점수 "C"를 사용하여 기준 PO-SCORAD 지수를 계산하는 것.

465. 실시 형태 464에 있어서, 단계 (a), (b) 및 (c)에 대한 입력은 대상체 또는 간병인에 의해 제공되는, 방법.

466. 실시 형태 465에 있어서, 단계 (a), (b) 및 (c)에 대한 입력은 대상체 또는 간병인에 의해 그래픽 사용자 인터페이스를 통해 컴퓨터 프로그램에 입력되는, 방법.

467. 실시 형태 465에 있어서, 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행되는, 방법.

468. 실시 형태 464 내지 실시 형태 467 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 임상 징후에 대한 징후 강도 점수를 대상체 또는 간병인이 제공하는 것을 포함하는, 방법:

i. "0"

ii. "1"

iii. "2", 및

iv. "3"

(여기서, "0"은 최저 강도이며 "3"은 최고 강도이고;

강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수는 합산됨).

469. 실시 형태 468에 있어서, 강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수를 합산하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행되는, 방법.

470. 실시 형태 463 내지 실시 형태 469 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 대상체 또는 간병인이 지난 2일 및/또는 밤 동안의 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 제공하는 것을 포함하며, 여기서, "0"은 증상이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 증상인, 방법.

471. 실시 형태 470에 있어서, 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하여 중증도 점수 "C"를 계산하는 것을 포함하는, 방법.

472. 실시 형태 471에 있어서, 중증도 점수 "C"를 계산하기 위해 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행되는, 방법.

473. 실시 형태 463 내지 실시 형태 472 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음의 공식을 사용하여 기준 PO-SCORAD 지수를 계산하는 것을 포함하는, 방법: PO-SCORAD 지수 = A/5 + 7B/2 + C.

474. 실시 형태 463 내지 실시 형태 473 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 PO-SCORAD 지수는 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 55, 적어도 60, 적어도 65, 적어도 70, 적어도 75, 적어도 80, 적어도 85, 적어도 90 또는 적어도 95인, 방법.

475. 실시 형태 463 내지 실시 형태 474 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 PO-SCORAD 지수가 결정된 날에 투여되는, 방법.

476. 실시 형태 463 내지 실시 형태 475 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 PO-SCORAD 지수를 결정하는

단계를 추가로 포함하는, 방법.

477. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

478. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

479. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

480. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

481. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 10 미만, 15 미만, 20 미만, 25 미만, 30 미만, 35 미만, 40 미만, 45 미만, 50 미만, 55 미만, 60 미만, 65 미만, 70 미만, 75 미만, 80 미만, 85 미만, 90 미만 및 95 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

482. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 8점, 적어도 8.7점, 적어도 9점, 10점, 적어도 11점, 적어도 12점, 적어도 13점, 적어도 14점, 적어도 15점, 적어도 20점, 적어도 25점, 적어도 30점, 적어도 40점, 적어도 50점, 적어도 55점, 적어도 60점, 적어도 65점, 적어도 70점, 적어도 80점 또는 적어도 90점 감소되는, 방법.

483. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20점 감소되는, 방법.

484. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소되는, 방법.

485. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

486. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

487. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

488. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

489. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

490. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 10 미만, 15 미만, 20 미만, 25 미만, 30 미만, 35 미만, 40 미만, 45 미만, 50 미만, 55 미만, 60 미만, 65 미만, 70 미만, 75 미만, 80 미만, 85 미만, 90 미만 및 95 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

491. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 8점, 적어도 8.7점, 적어도 9점, 10점, 적어도 11점, 적어도 12점, 적어도 13점, 적어도

14점, 적어도 15점, 적어도 20점, 적어도 25점, 적어도 30점, 적어도 40점, 적어도 50점, 적어도 55점, 적어도 60점, 적어도 65점, 적어도 70점, 적어도 80점 또는 적어도 90점 감소되는, 방법.

492. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20점 감소되는, 방법.

493. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음을 포함하는, 방법:

(a) 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것,

(b) 강도 점수 "B"를 제공하기 위해 하기 임상 징후의 강도를 평가하는 것:

(i) 발적,

(ii) 종창,

(iii) 삼출/딱지,

(iv) 찰상,

(v) 피부 비후, 및

(vi) 건조함;

(c) 중증도 점수 "C"를 제공하기 위해 하기 증상의 중증도를 평가하는 것:

(i) 가려움증, 및

(ii) 수면 장애;

및

(d) 범위 점수 "A", 강도 점수 "B" 및 중증도 점수 "C"를 사용하여 PO-SCORAD 지수를 계산하는 것.

494. 실시 형태 493에 있어서, 단계 (a), (b) 및 (c)에 대한 입력은 대상체 또는 간병인에 의해 제공되는, 방법.

495. 실시 형태 494에 있어서, 단계 (a), (b) 및 (c)에 대한 입력은 대상체 또는 간병인에 의해 그래픽 사용자 인터페이스를 통해 컴퓨터 프로그램에 입력되는, 방법.

496. 실시 형태 495에 있어서, 정도 점수 "A"를 제공하기 위해 아토피성 피부염의 정도를 신체 영역 침범의 백분율로서 추정하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행되는, 방법.

497. 실시 형태 493 내지 실시 형태 496 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 임상 징후에 대한 징후 강도 점수를 대상체 또는 간병인이 제공하는 것을 포함하는, 방법:

v. "0"

vi. "1"

vii. "2", 및

viii. "3"

(여기서, "0"은 최저 강도이며 "3"은 최고 강도이고;

강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수는 합산됨).

498. 실시 형태 497에 있어서, 강도 점수 "B"를 계산하기 위해 징후 강도 점수를 합산하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행되는, 방법.

499. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 대상체 또는 간병인이 지난 2일 및/또는 밤 동안의 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 0 내지 10의 척도로 제공하는 것을 포함하며, 여기서, "0"은 증상이 없는 것이고, "10"은 상상할 수 있는 최악의 증상인, 방법.

500. 실시 형태 499에 있어서, 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하여 중증도 점수 "C"를 계산하는 것을 포함하는, 방법.

501. 실시 형태 500에 있어서, 중증도 점수 "C"를 계산하기 위해 수면 장애 및 가려움증에 대한 증상 중증도의 수치 등급을 합산하는 것은 컴퓨터 프로그램에 의해 수행되는, 방법.

502. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 지수 및/또는 하나 이상의 추가의, 투여 후 PO-SCORAD 지수를 결정하는 것은 다음의 공식을 사용하여 PO-SCORAD 지수를 계산하는 것을 포함하는, 방법: PO-SCORAD 지수 = A/5 + 7B/2 + C.

503. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20점 감소되는, 방법.

504. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20점 감소되는, 방법.

505. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 PO-SCORAD 및/또는 추가의, 투여 후 PO-SCORAD는 기준 PO-SCORAD 지수에 비해 적어도 20점 감소되는, 방법.

506. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 PO-SCORAD 지수가 적어도 20점 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료되는, 방법.

507. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서 PO-SCORAD 지수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

508. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 기준 DQLI(피부과 삶의 질 지수) 점수를 결정하여 평가된 것인, 방법.

509. 실시 형태 508에 있어서, 기준 DQLI 점수를 결정하는 것은 대상체가 하기 영역에서 지난 주에 걸쳐 자신의 삶에 자신의 피부 문제가 얼마나 영향을 미쳤는지에 대한 답변을 제공하는 것을 포함하는, 방법:

xi. 자신의 피부가 얼마나 가려웠는지, 따가웠는지, 아팠는지 또는 따끔거렸는지,

xii. 자신의 피부 때문에 얼마나 당황스러웠는지 또는 자의식을 가졌는지,

xiii. 자신이 쇼핑을 가거나 집 또는 정원을 가꾸는 것을 자신의 피부가 얼마나 방해했는지,

xiv. 자신이 입는 옷에 자신의 피부가 얼마나 영향을 미쳤는지,

xv. 자신의 피부가 사회 활동 또는 여가 활동에 얼마나 영향을 미쳤는지,

xvi. 자신의 피부로 인해 스포츠를 하는 것이 얼마나 어려워졌는지,

xvii. 자신의 피부가 일 또는 공부를 할 수 없도록 막았는지, 또는 그렇지 않다면 일 또는 공부를 할 때 자신의 피부가 얼마나 문제가 되었는지,

xviii. 자신의 피부가 자신의 임의의 가까운 친구 또는 친척의 파트너와 얼마나 많은 문제를 일으켰는지,

xix. 자신의 피부가 성적 어려움을 얼마나 야기했는지,

xx. 자신의 피부에 대한 치료가 얼마나 문제가 되었는지.

510. 실시 형태 509에 있어서, 각 답변은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

vi. "매우 많음"

vii. "많음"

viii. "조금"

ix. "전혀 그렇지 않음"

x. "관련 없음"

511. 실시 형태 510에 있어서, 다음을 포함하는, 방법:

각 답변에 대해 답변 점수를 할당하는 단계(여기서, "매우 많음"에는 3의 점수가 할당되고, "많음"에는 2의 점수가 할당되고, "조금"에는 1의 점수가 할당되고, "전혀 그렇지 않음", "관련 없음", 또는 답변되지 않은 질문에는 0의 점수가 할당됨), 및

답변 점수를 합산하여 DQLI 점수를 계산하는 단계.

512. 실시 형태 509 내지 실시 형태 511 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 DQLI 점수는 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 6 내지 30, 6 내지 10, 11 내지 20, 및 21 내지 30으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

513. 실시 형태 508 내지 실시 형태 512 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-OX40L 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사는 기준 DQLI 점수가 결정된 날에 투여되는, 방법.

514. 실시 형태 508 내지 실시 형태 513 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 기준 DQLI 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

515. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 투여 후 DQLI 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

516. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 7일, 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

517. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 7일, 약 15일, 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

518. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

519. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 0 내지 1; 2 내지 5; 6 내지 10; 11 내지 20 및 21 내지 30로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

520. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점, 적어도 10점, 적어도 15점 또는 적어도 20점 감소되는, 방법.

521. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 2.2점 또는 적어도 6.9점 감소되는, 방법.

522. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점 감소되는, 방법.

523. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 감소되는, 방법.

524. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수는 다음과 같이 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 추가 투여 없이 유지되는, 방법:

(a) 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안; 또는

(b) 적어도 약 4, 8, 15, 22, 25, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85, 113, 169 또는 253일 동안.

525. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수를 결정함으로써 아토피성 피부염을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

526. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 약 15일, 적어도 약 29일, 적어도 약 57일, 적어도 약 85일, 적어도 약 113일, 적어도 약 169일 및/또는 적어도 약 253일 후에 결정되는, 방법.

527. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 약 29일, 약 57일, 약 85일, 약 113일, 약 169일 및/또는 약 253일에 결정되는, 방법.

528. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 유도기의 종료시에 결정되는, 방법.

529. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 0 내지 1; 2 내지 5; 6 내지 10; 11 내지 20 및 21 내지 30로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

530. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점, 적어도 10점, 적어도 15점 또는 적어도 20점 감소되는, 방법.

531. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 2.2점 또는 적어도 6.9점 감소되는, 방법.

532. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점 감소되는, 방법.

533. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수 및/또는 상기 하나 이상의 추가의, 투여 후 DQLI 점수를 결정하는 것은 대상체가 하기 영역에서 지난 주에 걸쳐 자신의 삶에 자신의 피부 문제가 얼마나 영향을 미쳤는지에 대한 답변을 제공하는 것을 포함하는, 방법:

xi. 자신의 피부가 얼마나 가려웠는지, 따가웠는지, 아팠는지 또는 따끔거렸는지,

xii. 자신의 피부 때문에 얼마나 당황스러웠는지 또는 자의식을 가졌는지,

xiii. 자신이 쇼핑을 가거나 집 또는 정원을 가꾸는 것을 자신의 피부가 얼마나 방해했는지,

xiv. 자신이 입는 옷에 자신의 피부가 얼마나 영향을 미쳤는지,

xv. 자신의 피부가 사회 활동 또는 여가 활동에 얼마나 영향을 미쳤는지,

xvi. 자신의 피부로 인해 스포츠를 하는 것이 얼마나 어려워졌는지,

xvii. 자신의 피부가 일 또는 공부를 할 수 없도록 막았는지, 또는 그렇지 않다면 일 또는 공부를 할 때 자신의 피부가 얼마나 문제가 되었는지,

xviii. 자신의 피부가 자신의 임의의 가까운 친구 또는 친척의 파트너와 얼마나 많은 문제를 일으켰는지,

xix. 자신의 피부가 성적 어려움을 얼마나 야기했는지,

xx. 자신의 피부에 대한 치료가 얼마나 문제가 되었는지.

534. 실시 형태 533에 있어서, 각 답변은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

vi. "매우 많음"

vii. "많음"

viii. "조금"

ix. "전혀 그렇지 않음"

x. "관련 없음"

535. 실시 형태 534에 있어서, 다음을 포함하는, 방법:

각 답변에 대해 답변 점수를 할당하는 단계(여기서, "매우 많음"에는 3의 점수가 할당되고, "많음"에는 2의 점수가 할당되고, "조금"에는 1의 점수가 할당되고, "전혀 그렇지 않음", "관련 없음", 또는 답변되지 않은 질문

에는 0의 점수가 할당됨), 및

답변 점수를 합산하여 DQLI 점수를 계산하는 단계.

536. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 113일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점 감소되는, 방법.

537. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 169일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점 감소되는, 방법.

538. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 항체 또는 이의 단편의 첫 번째 주사를 투여한 후 적어도 대략 253일 후에 결정되고, 여기서, 투여 후 DQLI 점수 및/또는 추가의, 투여 후 DQLI 점수는 기준 DQLI 점수에 비해 적어도 4점 감소되는, 방법.

539. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, 아토피성 피부염은 치료 용량으로서의 세 번째 주사 후 DQLI 점수가 적어도 4점 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 치료되는, 방법.

540. 임의의 전술한 실시 형태에 있어서, DQLI 점수의 감소는 치료 용량으로서의 마지막 주사의 투여 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 또는 적어도 6개월 동안 지속되는, 방법.

541. 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 유리 바이알.

542. 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 약물 전달 장치.

543. 항-OX40L 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 사전충전형 주사기.

544. 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 마이크로주입기.

545. 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 펜형 전달 장치.

546. 실시 형태 545에 있어서, 펜형 전달 장치는 재사용 가능 펜형 전달 장치인, 펜형 전달 장치.

547. 실시 형태 545에 있어서, 펜형 전달 장치는 일회용 펜형 전달 장치인, 펜형 전달 장치.

548. 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 액체 제형을 함유하는 자동주사기형 전달 장치.

549. 액체 제형의 부피는 최대 1 mL, 최대 2 mL 또는 최대 2.25 mL인, 실시 형태 541 내지 실시 형태 548 중 어느 한 실시 형태에 따른 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치 또는 자동주사기.

550. 실시 형태 541 내지 실시 형태 548 중 어느 한 실시 형태에 따른 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치 또는 자동주사기; 및 실시 형태 1 내지 실시 형태 540 중 어느 한 실시 형태에 따른 투여를 명시하는 라벨 및/또는 지침을 포함하는 키트.

551. 실시 형태 1 내지 실시 형태 540 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 실시 형태 542 또는 실시 형태 549에 따른 약물 전달 장치, 실시 형태 543 또는 실시 형태 549에 따른 사전충전형 주사기, 실시 형태 544 또는 실시 형태 549에 따른 마이크로주입기, 실시 형태 546, 실시 형태 547 또는 실시 형태 549에 따른 펜형 전달 장치, 또는 실시 형태 548 또는 실시 형태 549에 따른 자동주사기형 전달 장치로부터 투여되는, 방법.

552. 실시 형태 1 내지 실시 형태 540 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항체 또는 이의 단편은 실시 형태 543 또는 실시 형태 549에 따른 사전충전형 주사기로부터 투여되는, 방법.

553. 실시 형태 1 내지 실시 형태 540 중 어느 한 실시 형태에 따른 아토피성 피부염의 치료 방법에 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

554. 실시 형태 1 내지 실시 형태 540 중 어느 한 실시 형태에 따른 아토피성 피부염의 치료 방법에 사용하기 위한, 실시 형태 541 내지 실시 형태 550 중 어느 한 실시 형태에 따른 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기 또는 키트.

555. 아토피성 피부염은 만성 아토피성 피부염인, 실시 형태 551 내지 실시 형태 554 중 어느 한 실시 형태

에 따라 사용하기 위한 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기 또는 키트.

556. 실시 형태 1 내지 실시 형태 540 중 어느 한 실시 형태에 따른 아토피성 피부염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도.

557. 실시 형태 1 내지 실시 형태 540 중 어느 한 실시 형태에 따른 아토피성 피부염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 실시 형태 541 내지 실시 형태 550 중 어느 한 실시 형태에 따른 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기 또는 키트의 용도.

558. 아토피성 피부염은 만성 아토피성 피부염인, 실시 형태 556 내지 실시 형태 557 중 어느 한 실시 형태에 따른 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기 또는 키트의 용도.

559. 항체 또는 이의 단편은 인간 OX40L(hOX40L)에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 항체는 hOX40L과 hOX40 수용체 사이의 상호작용을 차단하거나 중화시키는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

560. 항체 또는 이의 단편은 1 nM 내지 0.01 nM의 K_D로 hOX40L에 특이적으로 결합하고, 선택적으로, 상기 특이적 결합은 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 측정되는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

561. 항체 또는 이의 단편은 hOX40L에 대한 결합에 대해 02D10과 경쟁하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

562. 항체 또는 이의 단편은, 선택적으로 SPR 또는 ELISA를 사용하여 측정된 바와 같이, OX40에 대한 hOX40L의 특이적 결합을 길항하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

563. 항체 또는 이의 단편은 IL-2 분비를 항-OX40L 항체 또는 단편의 부재 하에서의 IL-2 분비와 비교하여 적어도 50%만큼 (예를 들어, 55%, 60%, 65% 또는 70%만큼)감소시키고, 선택적으로, IL-2 분비는 동종 혼합 림프구 반응(MLR)에서 분석에서 측정되는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

564. 항체 또는 이의 단편은 IL-2 분비를 항-OX40L 항체 또는 단편의 부재 하에서의 IL-13 분비와 비교하여 적어도 50%만큼 (예를 들어, 55%, 60%, 65% 또는 70%만큼)감소시키고, 선택적으로, IL-13 분비는 동종 혼합 림프구 반응(MLR)에서 분석에서 측정되는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

565. 상기 항체는 항체가 인간화, 인간 또는 완전 인간 항체인, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

566. 상기 단편은 다중특이성 항체(예를 들어, 이중특이성 항체), 인트라바디, 단쇄 Fv 항체(scFv), 낙타화 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, 디술피드 결합 Fv(sdFv), 항-이디오타입(항-Id) 항체 단쇄 항체, 단일 도메인 항체, 도메인 항체, Fv 단편, $F(ab')_2$ 단편, 이량체형 가변 영역(디아바디), 선형 항체 및 이들의 에피토프 결합 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

567. 상기 항체 또는 이의 단편은 인간 VH 유전자 절편, 인간 D 유전자 절편 및 인간 JH 유전자 절편의 재조합으로부터 유래된 16 내지 27개 아미노산의 HCDR3을 포함하며, 여기서, 인간 JH 유전자 절편은 IGHJ6(예를 들어, IGHJ6*02)인, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

568. 상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 HCDR3(서열 번호 40 또는 서열 번호 46)을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

569. 상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 HCDR2(서열 번호 38 또는 서열 번호 44)을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

570. 상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 HCDR1(서열 번호 36 또는 서열 번호 42)을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

571. 상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 LCDR3(서열 번호 54 또는 서열 번호 60)을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

572. 상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 LCDR2(서열 번호 52 또는 서열 번호 58)을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

573. 상기 항체 또는 이의 단편은 항체 2D10의 LCDR1(서열 번호 50 또는 서열 번호 56)을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

574. 상기 항체 또는 이의 단편은 다음을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도:

항체 2D10의 CDR(CDRH3에 있어서 서열 번호 40 또는 서열 번호 46, CDRH2에 있어서 서열 번호 38 또는 서열 번호 44, CDRH1에 있어서 서열 번호 36 또는 서열 번호 42, CDRL1에 있어서 서열 번호 50 또는 서열 번호 56, CDRL2에 있어서 서열 번호 52 또는 서열 번호 58 및 CDRL3에 있어서 서열 번호 54 또는 서열 번호 60).

575. 상기 항체 또는 이의 단편은 서열 번호 34에서와 같은 항체 2D10의 VH 영역의 CDRH1 서열을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

576. 상기 항체 또는 이의 단편은 서열 번호 34에서와 같은 항체 2D10의 VH 영역의 CDRH2 서열을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

577. 상기 항체 또는 이의 단편은 서열 번호 34에서와 같은 항체 2D10의 VH 영역의 CDRH3 서열을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

578. 상기 항체 또는 이의 단편은 서열 번호 48에서와 같은 항체 2D10의 VL 영역의 CDRL1 서열을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

579. 상기 항체 또는 이의 단편은 서열 번호 48에서와 같은 항체 2D10의 VL 영역의 CDRL2 서열을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

580. 상기 항체 또는 이의 단편은 서열 번호 48에서와 같은 항체 2D10의 VL 영역의 CDRL3 서열을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

581. 상기 항체 또는 이의 단편은 다음으로부터 선택되는 VH 및/또는 VL 도메인을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도:

항체 2D10의 VH 및/또는 VL 도메인(VH에 있어서 서열 번호 34 및/또는 VL에 있어서 서열 번호 48).

582. 상기 항체 또는 이의 단편은 IgG4 불변 영역을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

583. 상기 항체 또는 이의 단편은 EU 넘버링 시스템에 따른 Leu235Glu 돌연변이 및/또는 또는 Ser228Pro 돌연변이를 포함하는 IgG4 불변 영역을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도:

584. 상기 항체는 서열 번호 128에 따른 아미노산 서열을 갖는 IgG4-PE 불변 영역을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

585. 상기 항체 또는 이의 단편은 서열 번호 128에 따른 아미노산 서열을 갖는 IgG4-PE 불변 영역; 서열 번호 34에 따른 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열 번호 48에 따른 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

586. 상기 항체 또는 이의 단편은 서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

587. IL-13, IL-22, 및 IL17A로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커를 갖는 환자에서 AD를 치료하는 데 사용하기 위한, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

588. IL-13, IL-22, 및 IL17A로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커의 상승된 수준을 갖는 환자에서 AD를 치료하는 데 사용하기 위한, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

589. 대상체는 Th2 AD 환자 및/또는 비-Th2 AD 환자로 분류되는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

590. 비-Th2 AD 환자로 분류된 대상체는 상승된 IL-22 및 /또는 IL17A 수준을 갖는, 실시 형태 589에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

591. Th2 AD 환자로 분류된 대상체는 상승된 IL-13 수준을 갖는, 실시 형태 589 또는 실시 형태 590에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

592. 상기 방법은 AD 치료를 필요로 하는 환자에서 AD를 치료하는 방법이며, 상기 방법은 (a) 환자의 생물학적 유체 중, IL-13, IL-22, 및 IL-17A로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커의 수준을 측정하는 단계; (b) 측정된 수준을 기준 수준 또는 역치 수준과 비교하는 단계; 및 (c) 상기 바이오마커의 수준이 기준 수준 또는 역치 수준을 초과하는 경우, 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

593. 상기 방법은 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 포함하는 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 제약 조성물을 대상체에게 투여하면 IL-13, IL-22 및 IL-17A로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 바이오마커가 감소하는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

594. 상기 방법은 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여에 의한 AD를 앓고 있는 대상체의 치료 효능을 결정하기 위한 시험관 내 방법으로서, AD를 앓고 있는 상기 대상체의 샘플 중, IL-13, IL-22 및 IL-17A로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 수준을 시험관 내에서 결정하는 단계를 포함하는, 시험관 내 방법을 포함하며, 여기서, 상기 치료는 IL-13, IL-22 및/또는 IL-17A의 수준이 감소하는 경우 효율적인 것으로 간주되는, 임의의 전술한 실시 형태에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

595. 상기 감소는 투여 후 대상체에서 1일차, 29일차, 113일차, 169일차, 253일차까지는 또는 그 이후까지 감소하는 것인, 실시 형태 593 또는 실시 형태 594에 따른 방법, 유리 바이알, 약물 전달 장치, 사전충전형 주

사기, 마이크로주입기, 펜형 전달 장치, 자동주사기, 키트, 또는 용도.

정의

용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 20% 이내, 바람직하게는 10% 이내, 더 바람직하게는 5% 이내(또는 4%, 또는 3% 또는 2%, 예를 들어 1% 이하)를 의미한다.

"용량"은 특정 시간에 복용하거나 복용하도록 권장되는 약 또는 약물의 양을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이는 전형적으로 항체 또는 이의 단편의 mg으로 표현된다. 이는 대안적으로 환자 체중을 고려하여 mg/kg으로 표시될 수 있다.

"주사"는 투여 수단을 의미하며, 예를 들어 IV 및 피하 주사를 포함한다. IV 주사는 주입으로 지칭될 수 있다. 이는 또한 본원에서, 투여가 주사에 의한 투여(예를 들어 "1회 이상의 유도기 주사"라는 문구에서)인 경우의 투여를 지칭하기 위해 사용된다. 각 주사는 항체 또는 이의 단편의 소정 용량의 투여를 포함한다.

"질환 조절"은 장기간의 지속적인 반응 또는 치료 효과를 지칭한다. 당업자는 장기간의 지속적인 반응 또는 치료 효과를 인식하는 방법을 알고 있다. 반응 또는 치료 효과는 피부와 같은 신체에 치료적 유효 농도의 항체 또는 이의 단편이 존재하는 것보다 더 오래 지속될 수 있다. 장기간의 지속적인 반응 또는 치료 효과는 예를 들어 항체 또는 이의 단편의 마지막 투여 후 항체 또는 이의 단편의 적어도 약 7 반감기, 적어도 약 8 반감기, 또는 적어도 약 9 반감기 동안 지속되는 반응 또는 치료 효과일 수 있다. 장기간의 지속적인 반응 또는 치료 효과는 예를 들어 항체 또는 이의 단편의 마지막 주사 후 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월 또는 적어도 약 9개월 이상 지속되는 반응 또는 치료 효과일 수 있다. 장기간의 지속적인 반응 또는 치료 효과는 EASI(EASI75 및 EASI90 포함) 및 IGA-AD와 같이 본원에 개시된 질환 중증도의 할당 방법 중 어느 하나를 사용하여 결정될 수 있다. 질환 조절은 약물을 투여받았고 적어도 6개월, 선택적으로 적어도 7개월, 적어도 8개월 또는 적어도 9개월 동안 0 또는 1의 IGA-AD에 도달한 개체에서 명백할 수 있다. 질환 조절(예를 들어 적어도 6개월의 질환 조절)은 질환 조절 약물의 투여 후 임의의 적합한 시점에 시작될 수 있다. 예를 들어, 질환 조절은 항체 또는 이의 단편을 투여한 후 적어도 7일 또는 적어도 15일 후에 시작될 수 있다. 질환 조절(예를 들어 적어도 6개월의 질환 조절)은 대상체가 치료를 받고 있는 기간 동안, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 유도기 및/또는 유지기 동안일 수 있다. 대상체는 0 또는 1의 IGA-AD가 유지되는 적어도 6개월 동안 항체 또는 이의 단편을 복수(예컨대 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 등) 투여받을 수 있다. 약물 치료가 중단되는 경우, 0 또는 1의 IGA-AD가 적어도 추가 6개월, 선택적으로 적어도 추가 7개월, 적어도 추가 8개월 또는 적어도 추가 9개월 동안 유지된다(즉, 지속된다).

Cmin은 투여 후 항체 또는 이의 단편의 가장 낮은 농도를 지칭하며, "최저 농도"로도 칭해질 수 있다. Cmin은 임의의 두 주사 사이에 측정될 수 있다. Cmin(최저) 값은 전형적으로 대상체에게 투약한 날에 약물 투여 전에 얻어진 샘플의 혈청 농도이다. 따라서 Cmin은 전형적으로 항체 또는 이의 단편의 주사 전에, 항체 또는 이의 단편을 두 번째(또는 후속) 주사한 날 얻어진 샘플에서 측정된다. 샘플은 항체 또는 이의 단편을 주사하기 전 4시간 이내에 얻어진 것일 수 있다. "4시간 이내"는 바람직하게는 3시간 이내, 2시간 이내, 1시간 이내 또는 45분 이내를 지칭할 수 있다. 본 방법은 하나 이상의 환자 샘플에서 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도를 측정하는 단계 및 Cmin을 결정하는 단계를 포함할 수 있으며, 이는 선택적으로, 상기 하나 이상의 환자 샘플을 얻는 단계를 추가로 포함한다.

Cmax는 투여 후 항체 또는 이의 단편의 최고 농도를 지칭한다. Cmax는 단회 주사 후 또는 임의의 두 주사 사이에 측정될 수 있다. 계산된 Cmax 값은 전형적으로 각 투여 후 최고 약물 혈청 농도이다. 이 농도는 주입 종료시 혈액 샘플(예를 들어 45분 또는 기타 주입 기간)에서 측정되거나 일부 경우에 다음의 명목 샘플링 시점, 예를 들어, 주입 후 4시간에 측정될 수 있다. 전형적으로 i.v. 주입에 있어서 Cmax는 일반적으로 주입 종료시에 발생한다. 놀랍게도, 본원에 개시된 항체, 특히 KY1005는 주입 종료 후 지연되는(또는 주사 후 지연되는) Cmax를 나타낼 수 있다. 예를 들어, Cmax는 주입 종료 후(또는 주사 후) 약 1시간, 2시간, 3시간 또는 4시간에 있을 수 있다. Cmin(최저) 값은 전형적으로 대상체에게 투약한 날에 약물 투여 전에 얻어진 샘플의 혈청 농도이다. 따라서 Cmax는 전형적으로 항체 또는 이의 단편을 첫 번째, 두 번째(또는 후속) 주사한 날에, 항체 또는 이의 단편의 주입 시작 또는 주사 후 4시간 이내에 얻어진 샘플에서 측정된다. "4시간 이내"는 바람직하게는 3시간 이내, 2시간 이내, 1시간 이내 또는 45분 이내를 지칭할 수 있다. 본 방법은 하나 이상의 환자 샘플에서 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도를 측정하는 단계 및 Cmin을 결정하는 단계를 포함할 수 있으며, 이는 선택적으로, 상기 하나 이상의 환자 샘플을 얻는 단계를 추가로 포함한다.

Cmin 및 Cmax는 임의의 적합한 공지된 기술에 의해 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도를 측정함으로써 결정될 수 있다. 항체 또는 이의 단편의 혈청 농도를 측정하는 데 적절한 기술의 예로서, 인간 혈청 중 KY1005의 농도는 포획 항원으로서 인간 OX40 리간드 형식 및 검출자로서 퍼옥시다아제 표지 마우스 항-인간 IgG4 항체를 포함하는 리간드 결합 분석법인 검증된 발색 효소 결합 면역흡착 분석법(ELISA)을 사용하여 얻어졌다. 상기 선택된 형식은 유리 또는 활성 비결합 KY1005 혈청 농도의 측정을 가능하게 하는 것으로 간주되었다. 매트릭스 KY1005 분석 보정 곡선은 46.9 ng/mL(정량화 하한치, LLOQ) 내지 1500 ng/mL의 범위였다. 연구 전 검증에서 분석간 비정밀도(CV%)는 10.9% 이하였으며 분석간 정확도(상대 오차%)는 11.9% 이하였다. Cmin 및 Cmax는 본원의 다른 곳에 설명된 것과 같은 방법을 사용하여 모델링으로부터 도출될 수 있다.

첫 번째 주사 후 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)(무한대로 외삽된 AUC[AUC_{0-inf}])는 임의의 적합한 공지된 기술에 의해 결정될 수 있다. AUC0-inf는 시간에 따른 총 약물 노출을 나타내며, 예를 들어 동일한 용량의 두 제형이 동일한 양의 조직 또는 혈청 노출을 초래하는지 여부를 나타내는 데 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "유도기"는 치료 효과가 확립될 수 있는 치료기 또는 치료 기간을 지칭한다. 유도기는 임의의 적합한 길이의 것일 수 있으며 하나 이상의 유도기 주사를 포함할 수 있다. 유지기가 또한 존재하는 경우 유도기가 유지기보다 앞에 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "유도기 주사"는 유도기의 시작시 및 유도기의 종료시를 포함하여 유도기 동안 투여되는 주사를 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "유도 용량"은 유도기 주사로 투여되는 항체 또는 이의 단편의 양을 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "유지기"는 이전에 확립된 치료 효과가 유지될 수 있는 치료기 또는 치료 기간을 지칭한다. 유지기는 임의의 적합한 길이의 것일 수 있으며, 하나 이상의 유지기 주사를 포함할 수 있다. 유도기가 또한 존재하는 경우 유도기가 유지기보다 앞에 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "유지기 주사"는 유지기의 시작시 및 유지기의 종료시를 포함하여 유지기 동안 투여되는 주사를 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "유지 용량"은 유지기 주사로 투여되는 항체 또는 이의 단편의 양을 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "로딩 용량"은 후속적인 더 낮은 용량의 투여 이전에 투여되는 더 높은 용량을 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "임상 반응"은 치료 방법에 대한 반응으로 질환 중증도 변화를 측정하는 과정의 결과를 지칭한다. 따라서 임상 반응은 본원에 기술된 질환 중증도를 할당하는 방법 중 임의의 것을 포함하여 아토피성 피부염 환자를 평가할 때 질환의 중증도를 할당하는 데 사용될 수 있는 임의의 방법의 결과일 수 있다. 임상 반응은 투여 후 EASI 점수, 투여 후 IGA-AD 점수, 투여 후 NRS 점수 또는 투여 후 SCORAD 지수와 같은 본원에 기술된 투여 후 점수 또는 지수일 수 있다. 임상 반응은 임상의의 경험을 기반으로 하여 결정될 수 있다. 임상 반응은 양성일 수 있으며, 이는 치료 후 환자의 AD가 개선되었음을 의미한다. 임상 반응은 음성일 수 있으며, 이는 치료 후 환자의 AD가 개선되지 않았거나 악화되었음을 의미한다. 예를 들어 임상의는 환자를 유도기에서 유지기로 전환하거나 치료를 종료하기 위해 양성 임상 반응을 사용할 수 있다. 대안적으로, 음성 임상 반응은 치료가 아직 효과적이지 않았으므로 유도기 또는 유지기를 연장함으로써 치료를 계속해야 함을 시사할 수 있다. 임상의는 항체 또는 이의 단편을 사용한 치료를 중단해야 하는지를 결정하기 위해 음성 임상 반응을 또한 사용할 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "치료 용량"은 치료적 유효량의 항체 또는 이의 단편을 포함하는 항체 또는 이의 단편의 임의의 투여를 지칭한다. "치료 용량"이라는 용어는 주로 로딩 용량을 포함하는 방법의 맥락에서 사용되며, 여기서, 치료 용량은 로딩 용량 후 용량(들)이다. 로딩 용량의 항체 또는 이의 단편의 양은 치료 용량을 기준으로 정의될 수 있으며, 예를 들어 로딩 용량은 치료 용량의 2배의 양의 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 일부 경우에, 본 방법은 1회 이상의 치료 용량 및 1회 이상의 유지 용량을 포함할 수 있다. 유지 용량은 위와 같이 정의된다. 유지 용량은 치료 용량과 동일한 양의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 대안적으로, 유지 용량은 치료 용량과 상이한 양의 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 유지 용량들 사이의 용량 간격은 치료 용량들 사이의 용량 간격과 동일할 수 있다. 대안적으로, 유지 용량들 사이의 용량 간격은 치료 용량들 사이의 용량 간격과 상이할 수 있다. 그러나, 본 방법이 유지 용량과 치료 용량 둘 모두를 포함하는 경우, 유지 용량은 치료 용량 후에 투여된다. 따라서 "치료 용량"이라는 용어는 "유도 용량"이라는 용어와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 마찬가지로, 치료 용량 및 로딩 용량이 투여되는 기간은 "치료기"로 지칭될 수 있는데, 상기 치료

기는 "유지기"와 구별되고 본원의 다른 곳에서 사용되는 "유도기"에 상응한다.

본 방법에 따라 대상체에게 투여되는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양은 일반적으로 치료적 유효량이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "치료적 유효량"은 다음 중 하나 이상을 초래하는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양을 의미할 수 있다: (A) (본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같은) 하나 이상의 AD-관련 파라미터의 개선; (b) 하나 이상의 AD-관련 바이오마커의 개선 및/또는 감소; 및/또는 (c) 아토피성 피부염의 하나 이상의 증상 또는 징후의 검출가능한 개선. "치료적 유효량"은 또한 대상체에서 AD의 진행을 억제하거나, 예방하거나, 감소시키거나 지연시키는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양을 포함할 수 있다.

용어 "C_{max}"는 투여 후 대상체에서 관찰되는 에이전트의 최대 또는 최고 농도를 지칭한다. "T_{max}"는 투약으로부터 C_{max}에 도달하는 데 걸리는 시간을 지칭한다. 볼루스 정맥 투여의 경우, C_{max}는 주사 시점에 발생하는 것으로 정의되며; 따라서 T_{max}는 0으로 정의될 수 있다.

용어 "혈청"은 본원에서 약동학 측정 및 파생된 파라미터와 관련하여 사용되지만, 용어 "혈장"(응고 인자를 추가로 함유함)은 용어 "혈청"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

용어 "흡수 상수" 또는 "ka"는 적용 부위로부터 신체로의 약물의 흡수 속도이며, 전형적으로 약물이 정맥내 투여 이외의 경로(예를 들어, 피하 투여)로 투여되는 경우에만 고려된다. 약물을 단회 신속 주사로 정맥내 투여하면 흡수가 우회된다. 이러한 주사 시간은 일반적으로 다른 약동학적 과정과 비교하여 너무 짧아서, 단일 구획 시스템에서는 최고 혈청(또는 혈장) 농도와 평형 분포가 동시에 발생하는 것을 고려하는 것이 관례이다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, Chapter 37. c. 1980 Mack Publishing Company 참조).

용어 "분포 부피" 또는 "Vd"는 투여된 약물의 분포를 정량화하는 데 사용된다. 단일 구획 모델에서 신체는 마치 단일 구획인 것처럼(즉, 전체 신체 공간 내에서 약물 이동에 대한 장벽이 없고 최종 평형 분포가 즉시 달성되는 것처럼) 거동하는 것으로 가정된다. Vd는 반드시 신체 또는 전체 신체 수분의 부피일 필요는 없다. 부피 Vd는 fD/C_p와 동일하다고 간주되는 가상의 값이며, 여기서 f는 흡수된 분율이고, D는 용량이고, Cp는 혈청(또는 혈장) 농도이고, 여기서, 농도는 부피 전체에 걸쳐 동일하며 혈청(또는 혈장) 농도와 동일한 것으로 가상적으로 추정된다. 실제로 농도는 전체적으로 균일하지 않지만, 이것은 Cp 단독으로부터는 결정될 수 없으며(이는 단순히 모든 입력 및 출력의 평균을 냄); 분포 평형이 빠르게 달성되는 한, 혈액 또는 소변 농도를 통해 감지되는 동역학은 분포가 균일하든지 불균일하든지 간에 동일하다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th 25 Edition, Chapter 37. c. 1980 Mack Publishing Company 참조).

"중심 구획" 또는 "Vc"는 2구획 모델을 사용하여 약물 분포의 첫 번째 부피를 설명하는 데 사용된다. 2구획 모델에서, 신체는 동적 평형 상태의 2개의 구획을 갖는 것으로 간주된다. 약물이 직접적으로 흡수되고 약물이 제거되는 구획을 구획 1 또는 중심 구획이라고 한다. 혈액은 이 구획의 일부이고 운반 및 분배 매체이며 화학적 및 약동학적 분석을 위해 실제로 샘플링된 매체이다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, Chapter 37. c. 1980 Mack Publishing Company 참조).

단순한 2구획 모델에서 "Vp1", "Vp", "V_2" 또는 "말초 구획"이라는 용어는 닫혀 있으며 중심 구획을 통해서만 환경과 통신한다(말하자면, 흡수 및 제거의 사건에 대해 말초적임)(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, Chapter 37. c. 1980 Mack Publishing Company 참조).

용어 "V_z"는 단일 구획 모델에 사용되는 분포 부피이다.

겉보기 V_z는 피하 투여에 대한 V_z/F로 정의될 수 있다.

용어 "Ve", "Vp" 및 "V_z"는 가상의 값이며 신체 내 약물의 동역학적 거동에 의해 정의되고 반드시 식별가능한 해부학적 엔티티에 의해 정의되는 것은 아니다. 구획 내 및 구획 사이의 약물 이동은 예를 들어 특징적인 1차 속도 상수로 정의되며, 첫 번째 구획으로부터 두 번째 구획으로의 또는 반대 방향으로의 약물 이동 속도는 흡수 속도와 유사한 방식으로 계산될 수 있다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, Chapter 37. c. 1980 Mack Publishing Company 참조).

용어 "Q"는 2구획 모델에서 약물이 첫 번째 구획으로부터 두 번째 구획으로 이동하거나 제거되는 속도(구획간

제거율)를 설명한다.

"CL", "제거 속도" 또는 "제거율"이라는 용어는 약물이 혈청(또는 혈장)으로부터 전형적으로 신장과 간을 통해 제거되는 속도이지만, 약물의 특정한 특성에 따라 다른 제거 경로도 가능하다. CL은 체중 증가에 따라 증가할 수 있으며, 예를 들어 75 kg 초과 내지 약 105 kg의 경우 10 kg 변화당 약 10%만큼 증가하고, 그 후 체중이 약 105 kg을 초과하면 약 7.5% 증가한다. CL은 ADA 및 중화 ADA의 존재 하에서 증가할 수 있으며, 예를 들어 ADA의 존재 하에서 약 30%만큼 증가하고 중화 ADA의 존재 하에서 약 66%만큼 증가한다.

"겉보기 제거율"은 피하 투여에 대한 CL/F로 정의될 수 있다.

용어 "생체이용률" 또는 "Fabs1" 또는 "F%" 또는 "F1"은 주어진 투여 형태의 투여 후 흡수되어 전신 순환계로 들어가는 용량의 분율 또는 %를 지칭한다. 에이전트의 용량은 임의의 경로, 바람직하게는 정맥내 또는 피하 주사를 통해 투여될 수 있다.

"반감기" 또는 "t½"은 약물을 투여한 후 용량의 절반이 대상체에서 제거되는 데 걸리는 시간의 양이다.

"곡선 하 면적" 또는 "AUC"는 단일 구획 약동학 계산에서 혈청 농도 곡선을 설명하는 데 사용된다.

'두필루맙'은 인터루킨-4 및 인터루킨-13 신호전달을 억제하는 재조합 인간 단클론 항체이다. 두필루맙은 전신 요법의 후보가 될 수 있는 중등도 내지 중증 아토피성 피부염(아토피성 습진)을 앓고 있는 성인 및 12 내지 17세 소아의 치료용으로 허가되었다. 두필루맙은 WO 2010053751 및 EP2356151에 기술되어 있으며, 이들 둘 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "부적절한 반응"은 임상적으로 충분하지 않은 반응을 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "불내약성"은 환자에 있어서 아나필락시스와 같은 바람직하지 않은 임상 반응을 야기하는 치료를 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "불응성"은 이전에 치료에 반응했던 환자에 있어서의 부적절한 반응을 지칭한다.

"국소 코르티코스테로이드"는 염증과 자극을 감소시키기 위해 피부에 직접적으로 적용되는 스테로이드 약의 일종을 지칭한다. 스테로이드는 일반적으로 신장 위에서 발견되는 2개의 작은 샘인 부신에 의해 생성되는 호르몬의 인공 버전이다. 신체가 정상적으로 생산하는 양보다 더 높은 용량으로 복용하면 스테로이드가 발적 및 종창(염증)을 감소시킨다. 이는 천식 및 습진과 같은 염증성 병태에 도움이 될 수 있다. 스테로이드는 또한 병 및 감염에 대한 신체의 자연적인 방어 수단인 면역 체계의 활동을 감소시킨다.

"보존적 아미노산 치환"은 류신을 이소류신 또는 발린으로, 아스파르테이트를 글루타메이트로, 또는 트레오닌을 세린으로 대체하는 것과 같이 하나의 아미노산을 유사한 구조적 및/또는 화학적 특성을 갖는 또 다른 아미노산으로 대체함으로써 발생한다. 따라서, 특정 아미노산 서열의 "보존적 치환"은, 폴리펩티드 활성에 중요하지 않은 아미노산을 치환하거나, 또는 아미노산을 유사한 특성(예를 들어, 산성, 염기성, 양으로 또는 음으로 하전, 극성 또는 비극성 등)을 갖는 다른 아미노산으로 치환하여서, 심지어 중요한 아미노산의 치환조차도 펩티드의 활성(즉, 혈액 뇌 장벽(BBB)을 침투하는 펩티드의 능력)을 감소시키지 않도록 하는 것을 지칭한다. 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환에 대한 표는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 하기 6개 군 각각은 서로 보존적 치환인 아미노산들을 포함한다: 1) 알라닌(A), 세린(S), 트레오닌(T); 2) 아스파르트산(D), 글루탐산(E); 3) 아스파라긴(N), 글루타민(Q); 4) 아르기닌(R), 리신(K); 5) 이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 발린(V); 및 6) 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W). (그 전체가 참고로 포함된 Creighton, Proteins, W. H. Freeman and Company (1984)를 또한 참조) 일부 실시 형태에서, 단일 아미노산 또는 작은 백분율의 아미노산을 변경하거나, 부가하거나 결실시키는 개별 치환, 결실 또는 부가는 또한, 변화가 펩티드의 활성을 감소시키지 않는 경우 "보존적 치환"으로 간주될 수 있다. 삽입 또는 결실은 전형적으로 약 1 내지 5개의 아미노산의 범위에 있다. 보존적 아미노산의 선택은 펩티드에서 치환되는 아미노산의 위치, 예를 들어 아미노산이 펩티드의 외부에 있어서 용매에 노출되는지 또는 내부에 있어서 용매에 노출되지 않는지를 기반으로 하여 선택될 수 있다.

대안적인 실시 형태에 있어서, 기존 아미노산의 위치, 즉, 용매에 대한 그의 노출을 기반으로 하여(즉, 용매에 노출되지 않은 내부에 국소화된 아미노산과 비교하여 아미노산이 용매에 노출되거나 또는 펩티드 또는 폴리펩티드의 외부 표면 상에 존재하는 경우) 기존 아미노산을 치환시키는 아미노산을 선택할 수 있다. 이러한 보존적 아미노산 치환의 선택은 예를 들어 Dordo *et al,* J. Mol Biol, 1999, 217, 721-739 및 Taylor *et al.*, J. Theor. Biol. 119(1986);205-218 및 S. French and B. Robson, J. Mol. Evol., 19(1983)171에 개시된 바와 같

이, 당업계에 잘 알려져 있다. 따라서, 단백질 또는 펩티드의 외부에 있는 아미노산(즉, 용매에 노출된 아미노산)에 적합한 보존적 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 예를 들어, 비제한적으로 하기 치환이 사용될 수 있다: Y가 F로, T가 S 또는 K로, P가 A로, E가 D 또는 Q로, N이 D 또는 G로, R이 K로, G가 N 또는 A로, T가 S 또는 K로, D가 N 또는 E로, I가 L 또는 V로, F가 Y로, S가 T 또는 A로, R이 K로, G가 N 또는 A로, K가 R로, A가 S, K 또는 P로 치환됨.

대안적 실시 형태에서, 단백질 또는 펩티드의 내부에 있는 아미노산에 적합한 포함되는 보존적 아미노산 치환을 또한 선택할 수 있으며, 예를 들어 단백질 또는 펩티드의 내부에 있는 아미노산(즉, 아미노산이 용매에 노출되지 않음)에 적합한 보존적 치환을 사용할 수 있으며, 예를 들어 비제한적으로, 하기의 보존적 치환을 이용할 수 있다: Y가 F로, T가 A 또는 S로, I가 L 또는 V로, W가 Y로, M이 L로, N이 D로, G가 A로, T가 A 또는 S로, D가 N으로, I가 L 또는 V로, F가 Y 또는 L로, S가 A 또는 T로 및 A가 S, G, T 또는 V로 치환됨. 일부 실시 형태에서, 비보존적 아미노산 치환은 또한 변이체라는 용어 내에 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "항체"는 항체를 천연적으로 생성하는 임의의 종으로부터 유래되든지 재조합 DNA 기술에 의해 생성든지 간에; 혈청, B 세포, 하이브리도마, 트랜스펙토마, 효모, 또는 박테리아로부터 단리되든지 간에, IgG, IgM, IgA, IgD, 또는 IgE 분자 또는 이의 항원 특이적 항체 단편(Fab, $F(ab')_2$, Fv, 디술피드 연결된 Fv, scFv, 단일 도메인 항체, 폐쇄 배좌의 다중특이성 항체, 디술피드 연결된 scfv, 디아바디를 포함하지만 이에 한정되지 않음)을 지칭한다. 항체는 일상적인 기술을 사용하여 인간화될 수 있다.

본원에 기술된 바와 같이, "항원"은 항체 에어전트 상의 결합 부위가 결합하는 분자이다. 전형적으로 항원은 항체 리간드가 결합하는 것이며 생체 내에서 항체 반응을 일으킬 수 있다. 항원은 폴리펩티드, 단백질, 핵산 또는 기타 분자 또는 이의 일부일 수 있다. 용어 "항원성 결정자"는 항원 결합 분자, 더욱 구체적으로는 상기 분자의 항원 결합 부위에 의해 인식되는 항원 상의 에피토프를 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체 단편"은 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 또는 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하고 주어진 항원에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드를 지칭한다. 항체 단편은 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 항체 또는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항체 단편은 단클론 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 단클론 항체 또는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체는 중쇄(H) 가변 영역(본원에서 VH로 약칭) 및 OX40L (L)쇄 가변 영역(본원에서 VL로 약칭)을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 항체는 2개의 중쇄(H) 가변 영역과 2개의 OX40L (L)쇄 가변 영역을 포함한다. 용어 "항체 단편"은 항체의 항원 결합 단편(예를 들어, 단쇄 항체, Fab 및 sFab 단편, F(ab')2, Fd 단편, Fv 단편, scFv 및 도메인 항체(dAb) 단편(예를 들어, 본원에 그 전체가 참고로 포함된 de Wildt *et al.*, Eur J. Immunol., 1996; 26(3):629-39 참조), 및 완전 항체를 포함한다. 항체는 IgA, IgG, IgE, IgD, IgM(및 이들의 하위타입 및 조합)의 구조적 특징을 가질 수 있다. 항체는 마우스, 토끼, 돼지, 래트, 및 영장류(인간 및 비인간 영장류) 및 영장류화 항체를 포함한 임의의 소스로부터의 것일 수 있다. 항체는 또한 미디바디, 인간화 항체, 키메라 항체 등을 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "항체 가변 도메인"은 상보성 결정 영역(CDR, 즉 CDR1, CDR2 및 CDR3) 및 프레임워크 영역(FR)의 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자의 중쇄 및 OX40L의 일부를 지칭한다. VH는 중쇄의 가변 도메인을 지칭한다. VL은 경쇄의 가변 도메인을 지칭한다. 본 발명에 사용된 방법에 따르면, CDR 및 FR에 할당된 아미노산 위치는 KabatSequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991)) 또는 IMGT 명명법에 따라 정의될 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체 결합 부위"는 항체의 하나 이상의 CDR을 포함하고 항원에 결합할 수 있는 폴리펩티드 또는 도메인을 지칭한다. 예를 들어, 폴리펩티드는 CDR3(예를 들어, HCDR3)을 포함한다. 예를 들어, 폴리펩티드는 항체의 가변 도메인의 CDR 1~3(예를 들어, HCDR1~3) 또는 CDR 1 및 2(예를 들어, HCDR1 및 2)를 포함한다. 하나의 예에서, 항체 결합 부위는 단일 가변 도메인(예를 들어, VH 또는 VL 도메인)에 의해 제공된다. 또 다른 예에서, 상기 결합 부위는 VH/VL 쌍 또는 이러한 쌍 중 2개 이상을 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "OX40L 길항 항체" 또는 "OX40L 길항제 항체"는 예를 들어 OX40이 OX40L에 결합하는 것을 차단하거나 실질적으로 감소시킴으로써 OX40L의 생물학적 신호전달 활성을 억제 및/또는 중화할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "유전자형 분석"은 예를 들어 해당 위치에서의 핵산 서열을 결정함으로써 게놈 내의 하나 이상의 위치에서 세포 및/또는 대상체의 특정 대립유전자 조성을 결정하는 과정을 지칭한다. 유전자

형 분석은 핵산 분석 및/또는 핵산 수준에서의 분석을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "표현형 분석"은 예를 들어 발현 산물의 폴리펩티드 서열을 결정함으로써 세포 및/또는 대상체의 발현 산물의 아이덴티티 및/또는 조성을 결정하는 과정을 지칭한다. 표현형 분석은 단백질 분석 및/또는 단백질 수준에서의 분석을 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료", "치료하는", 또는 "개선"은 치료적 처치를 지칭하며, 여기서, 그 목적은 질환 또는 장애와 관련된 병태의 진행 또는 중증도를 역전시키거나, 완화시키거나, 개선시키거나, 억제하거나, 늦추거나, 또는 중단시키는 것이다. 용어 "치료하는"은 병태, 질환, 또는 장애의 적어도 하나의 부작용 또는 증상을 감소시키거나 또는 완화시키는 것을 포함한다. 하나 이상의 증상 또는 임상적 마커가 감소되는 경우, 치료는 일반적으로 "효과적인" 것이다. 대안적으로, 질환의 진행이 감소되거나 또는 멈추는 경우, 치료는 "효과적인" 것이다. 즉, "치료"에는 증상 또는 마커의 개선뿐만 아니라, 치료의 부재 하에서 예상되는 것과 비교하여 증상의 진행 또는 악화의 중단 또는 적어도 둔화도 포함된다. 유익한 또는 원하는 임상 결과에는 하나 이상의 증상(들)의 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 경감, 관해(부분적인 또는 완전한), 및/또는 감소된 사망률(검출가능한 또는 검출 불가능한)이 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 질환의 "치료"라는 용어에는 또한 질환의 증상 또는 부작용의 경감(일시적인 치료 포함)을 제공하는 것이 포함된다. 치료가 효과적이라는 것에 있어서 완전한 치유가 고려되는 것은 아니다. 특정 양태에서, 본 방법에는 치유도 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은 제약상 허용가능한 담체, 예를 들어 제약 산업에서 일반적으로 사용되는 담체와 조합된 활성제를 지칭한다. 어구 "제약상 허용가능한"은 본원에서, 합리적인 이익/위험비에 상응하는, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하는 데 적합한, 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 사용된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하는"은 원하는 부위에서의 에이전트의 적어도 부분적 전달을 초래하는 방법 또는 경로에 의해 대상체 내로 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 배치하는 것을 지칭한다. 본원에 개시된 화합물을 포함하는 제약 조성물은 대상체에서 효과적인 치료를 초래하는 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다.

다수의 조성물이 별개로 또는 동시에 투여될 수 있다. 별개의 투여는 두 조성물을 상이한 시점에, 예를 들어 적어도 10, 20, 30, 또는 10~60분 간격으로, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12시간 간격으로 투여하는 것을 지칭한다. 또한 24시간 간격, 또는 훨씬 더 긴 간격으로 조성물을 투여할 수도 있다. 대안적으로, 2가지 이상의 조성물을 동시에, 예를 들어 10분 미만 또는 5분 미만의 간격으로 투여할 수 있다. 동시에 투여되는 조성물들은 일부 양태에서 각각의 성분에 대한 유사한 또는 상이한 시간 방출 메커니즘을 이용하거나 이용하지 않고서 혼합물로서 투여될 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "승인 번호" 또는 "판매 승인 번호"는, 특정 의료 제품 및/또는 조성물이 해당 지역에서 시판용으로 제공되고/되거나 마케팅될 수 있다고 규제 기관이 규제 기관의 관할권으로 결정한 때에 규제 기관에 의해 발행된 번호를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "규제 기관"은 예를 들어 의료 제품 및/또는 조성물의 안전성 및 효능을 평가하고 주어진 지역에서 그러한 제품 및/또는 조성물의 판매/마케팅을 통제하는 책임을 맡은 기관 중 하나를 지칭한다. 미국의 식품의약국(FDA)과 유럽의 유럽의약품청(EPA)은 그러한 규제 기관의 두 가지 예에 불과하다. 기타 비제한적인 예는 SDA, MPA, MHPRA, IMA, ANMAT, 홍콩 보건의약국, CDSCO, Medsafe 및 KFDA를 포함할 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "주사 장치"는 주사를 수행하도록 설계된 장치를 지칭하며, 주사는 주사 장치를 사람의 조직, 전형적으로 피하 조직에 일시적으로 유체적으로 커플링하는 단계를 포함한다. 주사는 소정의 양의 액체 약물을 조직에 투여하고 조직으로부터 주사 장치를 분리하거나 제거하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 주사 장치는 정맥내 장치 또는 IV 장치일 수 있으며, 이는 표적 조직이 순환계 내의 혈액, 예를 들어 정맥 내 혈액일 때 사용되는 주사 장치의 일종이다. 주사 장치의 일반적이지만 비제한적인 예로는 바늘 및 주사기가 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "완충제"는 pH가 크게 변화하는 것 없이 특정 양의 산 또는 염기를 흡수할 수 있는 화학적 에이전트를 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "패키징"은 구성요소들을 배포 및/또는 사용에 적합한 단위로 조직화하고/하거나

제한하는 방식을 지칭한다. 패키징은 예를 들어, 상자, 백, 주사기, 앰플, 바이알, 튜브, 클램셸 패키징, 멸균 상태를 유지하기 위한 장벽 및/또는 용기, 라벨링 등을 포함할 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "지침"은 물품의 직접 용기 상에 표기된 자료, 인쇄된 자료 또는 그래픽 자료의 디스플레이, 예를 들어 제약적 활성제를 함유하는 바이알 상에 표시된 표기된 자료, 또는 관심 조성물을 포함하는 키트에 포함된 관심 제품의 구성 및 용도에 대한 세부사항을 지칭한다. 지침에는 투여 또는 수행할 것으로 고려되는 치료 방법이 기재되어 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는" 또는 "포함하다"는 방법 또는 조성물에 필수적이지만 필수 여부에 관계없이 불특정 요소의 포함에 대해서는 열려 있는, 항체, 단편, 용도, 조성물, 방법 및 이들의 각각의 구성요소(들)와 관련하여 사용된다.

용어 "~로 이루어진"은 실시 형태의 설명에 언급되지 않은 임의의 요소를 제외한, 본원에 기술된 바와 같은 항체, 단편, 용도, 조성물, 방법 및 이들의 각각의 구성요소를 지칭한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "~로 본질적으로 이루어진"은 주어진 실시 형태에 필요한 요소들을 지칭한다. 이 용어는 해당 실시 형태의 기본적이고 새로운 또는 기능적인 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 요소의 존재를 허용한다.

단수형 용어("a", "an" 및 "the")는 문맥에서 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수형 지시대상을 포함한다. 마찬가지로, "또는"이라는 단어는 문맥에서 달리 명백하게 지시하지 않는 한 "및"을 포함하고자 한다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실행 또는 테스트에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 아래에 기술되어 있다. 약어 "e.g."는 라틴어 exempli gratia에서 유래되었으며, 본원에서 비제한적인 예를 나타내기 위해 사용되었다. 따라서 약어 "e.g."는 "예를 들어"라는 용어와 동의어이다.

또한, 국소 코르티코스테로이드를 사용한 빈번한 치료가 필요한 환자에 있어서 중등도 내지 중증 AD가 존재하는 것으로 간주될 수 있다. 환자가 국소 코르티코스테로이드 또는 칼시뉴린 억제제 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 일반적으로 사용되는 치료제에 의한 치료에 저항성 또는 불응성인 경우, 환자는 또한 중등도 내지 중증 AD를 갖는다고 할 수 있다. AD는 만성 염증성 질환으로서, 이때 재발성 증상이 종종 피부 상에 발진으로 나타난다. 징후와 증상은 강렬하고 지속적인 가려움증 및 피부 건조, 갈라짐, 발적, 피각화 및 삼출을 포함할 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "진단용 바이오마커"는 관심 질환 또는 병태의 존재를 검출 또는 확인하거나 질환의 하위유형을 갖는 개체를 식별하는 데 사용되는 바이오마커이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "모니터링용 바이오마커"는 질환 또는 의학적 병태의 상태를 평가하기 위해 또는 의료 제품 또는 환경 인자에 대한 노출(또는 이의 영향)의 증거를 위해 반복적으로 측정되는 바이오마커이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "약력학적 바이오마커"는 의료 제품 또는 환경 인자에 노출된 개체에 있어서 생물학적 반응이 발생했음을 보여주기 위해 사용되는 바이오마커이다. "약력학적 바이오마커" 및 "반응 바이오마커"라는 용어는 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

"IL-13"은 Th2 세포뿐만 아니라 다른 세포(예를 들어 비만 세포 또는 ILC2)에서도 발현되며, AD 환자에서 Th2 반응의 주요 동인 중 하나로 보고되었다. IL-13은 Th2 세포에 의해 생산될 수 있다. IL-13은 Th2 바이오마커로 설명될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "IL-13"은 IL-13, 이의 단편, 하위단위 또는 폴리펩티드 서열을 포함하는 단백질을 지칭할 수 있다.

"IL-22"는 주로 Th22 및 Th17 세포에 의해 생산되지만 Th1 및 기타 세포 유형에서도 생산되며, IL22 수용체(이는 각질세포와 같은 조직 세포 상에서 발현되지만 면역 세포 상에서는 발현되지 않음)를 통해 신호를 전달한다. IL-22는 비-Th2 바이오마커로 설명될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "IL-22"는 IL-22, 이의 단편, 하위단위 또는 폴리펩티드 서열을 포함하는 단백질을 지칭할 수 있다.

"IL-17A"는 T-헬퍼 17 세포에 의해 생산되는 사이토카인이다. IL-17A는 알러지 반응에 중요한 역할을 한다. IL-17A는 다양한 전염증성 사이토카인과 케모카인을 유도하고, 호중구를 모집하고, 항체 생산을 강화하고, T 세포를 활성화함으로써 염증을 촉진한다. IL-17A는 Th2 세포에서 생산되지 않는 것으로 생각된다. IL-17A는 비-Th2 바이오마커로 설명될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "IL-17A"는 IL-17A, 이의 단편, 하위단위 또는 폴리펩티드 서열을 포함하는 단백질을 지칭할 수 있다.

소양증 유발 물질인 "IL-31"은 AD 관련 가려움증의 중요한 매재자이다. 이것은 Th2 세포 관련 사이토카인이다.

"IgE"는 기생충 감염에 반응하여 생성되지만 알러지 반응의 홀마크이기도 하다. 높은 국소 및 혈액 IgE 수준은 천식, 알러지성 비염 및 AD와 같은 알러지 질환과 관련이 있다.

일부 실시 형태는 또한 AD 관련 바이오마커의 사용, 정량화 및 분석을 포함하는 방법을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "AD-관련 바이오마커"는 비-AD 환자에서 존재하거나 검출가능한 마커의 수준 또는 양과는 상이한(예를 들어, 그보다 크거나 적은) 수준 또는 양으로 AD 환자에서 존재하거나 검출가능한 임의의 생물학적 반응, 세포 유형, 파라미터, 단백질, 폴리펩티드, 효소, 효소 활성, 대사산물, 핵산, 탄수화물 또는 기타 생체분자를 의미한다. 일부 실시 형태에서, 용어 "AD-관련 바이오마커"는 제2형 헬퍼 T 세포(Th2)-유발 염증과 관련된 바이오마커를 포함한다. 예시적인 AD-관련 바이오마커는 다음을 포함한다: IL-13, IL-22 및 IL-17A. 특정 실시 형태는 항-OX40L 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여에 의한 질환 반전을 모니터링하기 위한 이들 바이오마커의 용도에 관한 것이다. 이러한 AD-관련 바이오마커를 검출 및/또는 정량화하는 방법은 당업계에 알려져 있으며; 그러한 AD-관련 바이오마커를 측정하기 위한 키트는 다양한 상업적 소스로부터 입수가능하고; 다양한 상업적 진단 실험실은 그러한 바이오마커의 측정을 제공하는 서비스를 또한 제공한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "수준" 및 "수준들"은 "농도" 및 "농도들"이라는 용어와 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

세포 생물학 및 분자 생물학의 일반적인 용어의 정의는 "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy", 19th Edition, published by Merck Research Laboratories, 2006 (ISBN 0-911910-19-0); Robert S. Porter et al. (eds.), The Encyclopedia of Molecular Biology, published by Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); Benjamin Lewin, Genes X, published by Jones & Bartlett Publishing, 2009 (ISBN-10: 0763766321); Kendrew *et al.* (eds.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, published by VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8) 및 Current Protocols in Protein Sciences 2009, Wiley Intersciences, Coligan et al., eds.에서 찾아볼 수 있다.

달리 명시되지 않는 한, 표준 절차가 사용될 수 있으며, 이는 예를 들어 Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (4 ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (2012); Davis *et al.*, Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA (1995); or Methods in Enzymology: Guide to Molecular Cloning Techniques Vol.152, S. L. Berger and A. R. Kimmel Eds., Academic Press Inc., San Diego, USA (1987); Current Protocols in Protein Science (CPPS) (John E. Coligan, *et al.*, ed., John Wiley and Sons, Inc.), Current Protocols in Cell Biology (CPCB) (Juan S. Bonifacino *et al.* ed., John Wiley and Sons, Inc.), 및 Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique by R. Ian Freshney, Publisher: Wiley-Liss; 5th edition (2005), Animal Cell Culture Methods (Methods in Cell Biology, Vol. 57, Jennie P. Mather and David Barnes editors, Academic Press, 1st edition, 1998)(이들 모두는 그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같다.

본 발명의 다양한 양태의 설명 내에서 다른 용어가 정의된다.

본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 특허 및 기타 간행물(참고 문헌, 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 공계류 중인 특허 출원 포함)은 예를 들어 본원에 설명된 기술과 관련하여 사용될 수 있는 그러한 간행물에 기술된 방법론을 설명하고 개시할 목적으로 본원에 명시적으로 참고로 포함된다. 이들 간행물은 단지 본 출원의 출원일 이전에 공개하기 위해 제공된다. 이와 관련하여 어떠한 내용도 본 발명자가 이전 발명으로 인해 또는 임의의 기타 이유로 이러한 공개를 앞지르는 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 이들 문서의 내용에 대한 날짜 또는 표현에 대한 모든 진술은 신청자가 이용할 수 있는 정보를 기반으로 하며 이들 문서의 날짜 또는 내용의 정확성을 인정하는 것으로 간주되는 것은 아니다.

본 발명의 실시 형태에 대한 설명은 개시된 정확한 형태로 본 발명을 한정하거나 총망라하고자 하는 것이 아니다. 본 발명의 특정 실시 형태 및 예는 예시의 목적으로 본원에 기술되어 있지만, 관련 분야의 숙련자가 인식하는 바와 같이, 본 발명의 범위 내에서 다양한 등가의 변경이 가능하다. 예를 들어, 방법 단계들 또는 펑션(function)들은 주어진 순서로 제시되지만, 대안적인 실시 형태는 다른 순서로 펑션들을 수행할 수 있거나 펑션들은 실질적으로 동시에 수행될 수 있다. 본원에 제공된 개시내용의 교시는 적절한 경우 다른 절차 또는 방법에 적용될 수 있다. 본원에 설명된 다양한 실시 형태를 조합하여 추가 실시 형태를 제공할 수 있다. 본 발명의 양태는 필요한 경우 변경되어, 상기 참고문헌 및 출원의 구성, 기능 및 개념을 사용하여 본 발명의 또 다른 실시

형태를 제공할 수 있다. 더욱이 생물학적 기능적 동등성 고려로 인해 생물학적 또는 화학적 작용의 종류나 양에 영향을 주지 않고서 단백질 구조에 있어서 일부 변화가 이루어질 수 있다. 이러한 변경 및 기타 변경은 상세한 설명의 OX40L에 있어서의 개시내용에 대해 이루어질 수 있다. 모든 그러한 변경은 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

전술한 임의의 실시 형태의 특정 요소는 다른 실시 형태의 요소와 조합되거나 이로 치환될 수 있다. 또한, 본 발명의 특정 실시 형태와 관련된 장점이 이들 실시 형태의 맥락에서 설명되었지만, 다른 실시 형태도 그러한 장점을 나타낼 수 있으며, 모든 실시 형태가 본 발명의 범위 내에 속하기 위해 반드시 그러한 장점을 나타낼 필요는 없다.

본원에 기술된 특정 구성, 개념, 양태, 예, 절 및 실시 형태는 예시로서 제시된 것이며 본 발명을 한정하는 것으로 제시된 것은 아님이 이해될 것이다. 본 발명의 주요 특징은 본 발명의 범위를 벗어나지 않고서 다양한 실시 형태에서 사용될 수 있다. 당업자는 단지 일상적인 연구를 사용하여 본원에 설명된 특정 절차에 대한 수많은 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 그러한 균등물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되며 청구범위에 의해 보호된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자의 기술 수준을 나타낸다. 본원에 개시된 모든 간행물 및 특허 출원은, 마치 각각의 개별적인 간행물 또는 특허 출원이 참고로서 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다. 청구범위 및/또는 명세서에서 "포함하는"이라는 용어와 함께 사용되는 단수형("a" 또는 "an")의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만, 이것은 또한 "하나 이상의, " "적어도 하나" 및 "하나 또는 그 이상"의 의미와 일치한다. 청구범위에서 "또는"이라는 용어의 사용은, 본 개시내용이 단지 대안 및 "및/또는"을 지칭하는 정의를 뒷받침하기는 하지만, 대안만을 지칭하거나 대안이 상호 배타적인 것으로 명시적으로 나타내지 않는 한 "및/또는"을 의미하는 데 사용된다. 본 출원 전반에 걸쳐, "약"이라는 용어는 값이, 해당 값을 결정하는 데 사용되는 방법, 장치에 대한 고유한 오류 변동, 또는 연구 대상체 사이에 존재하는 변동을 포함함을 나타내기 위해 사용된다.

본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는"(및 "포함하다" 및 "포함하고 있다"와 같은 임의의 형태의 "포함하는"), "갖는"(및 "갖다" 및 "갖고 있다"와 같은 임의의 형태의 "갖는"), 또는 "함유하는"(및 "함유하다" 및 "함유하고 있다"와 같은 임의의 형태의 "함유하는")은 포괄적이거나 개방형이며, 추가의, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다.

본 발명의 임의의 부분은, 문맥상 달리 명백하지 않는 한, 본 발명의 임의의 다른 부분과 조합되어 판독될 수 있다.

본원에 개시되고 청구된 모든 조성물 및/또는 방법은 본 발명의 OX40L에 있어서 과도한 실험 없이 제조되고 실행될 수 있다. 조성물 및 방법이 실시 형태의 관점에서 기술되었지만, 본 발명의 개념, 사상 및 범위를 벗어나지 않고서 조성물 및/또는 방법에 그리고 본원에 기술된 방법의 단계 또는 단계의 순서에서 변형이 적용될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 당업자에게 명백한 모든 그러한 유사한 치환 및 변경이 첨부된 청구범위에 정의된 본 발명의 사상, 범위 및 개념 내에 있는 것으로 간주된다.

실시예

실시예 1. 건강한 자원자에서 KY1005의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 단회 및 다회 상승 용량, 위약-대조, 이중-맹검, 1상 연구, ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03161288(KY1005-CT01)

연구 설계 및 목적

18 내지 45세의 남성 자원자를 총 8개의 코호트로 모집하였다. 각각의 코호트에서, KY1005를 6명의 자원자에게 30분의 기간에 걸쳐 정맥내(IV) 주입에 의해 투여하고, 2명의 자원자는 매칭하는 위약을 받았다.

연구의 1차 목적은 KY1005의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 연구의 2차 목적은 단회 및 반복 용량 후 KY1005의 약동학(PK)을 평가하는 것이었다. 탐색적 목적은 피부 지연형 과민증(DTH) 및 면역 챌린지에 대한 체액성 반응, 면역표현형에 대한 KY1005의 효과를 평가하고, 또한 KY1005의 면역원성을 평가하는 것이었다.

전반적인 연구 설계는 **도 1**에 제시된다. 코호트 1 내지 3 내의 건강한 자원자는 KY1005(0.006, 0.018 또는 0.05 mg/kg) 또는 위약의 단회 I.V. 주입을 받았으며, 혈액 샘플은 113일차까지 취하였다. 코호트 4 내지 8은 1일차에 초기 로딩 용량(0.15, 0.45, 1.35, 4.0 또는 12 mg/kg), 및 29 및 57일차에 투여된 2개의 유지 용량(로딩 용량의 50%)을 받았다.

대상체를 113일차(코호트 1 내지 3) 및 92일차(코호트 4 내지 8)까지 추적조사하고, 이어서 연구로부터 제외시

켰다.

안전성 및 내약성

이 연구의 1차 목적은 KY1005의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 다음 변수를 평가하였다:

· 113일차(코호트 1 내지 3) 및 92일차(코호트 4 내지 8)까지 AE, SAE 및 대상체 파트너 임신의 발생.

· 활력 징후, 실험실 안전성 데이터, 항-바이러스 항체 수준 및 바이러스 DNA, 급성 사이토카인 및 ECG의 변화.

· 신체 검사 결과의 변화.

SAE는 없었고, 참가 대상체의 파트너에서 임신은 보고되지 않았다.

8명의 대상체를 8개의 코호트 각각으로 모집하였다. 5명의 철회가 있었다.

AE는 중증으로 판단되지 않았다. 주입 부위에서의 반응은 없었다.

신체 검사, 활력 징후, ECG, 및 급성 사이토카인(모든 코호트에서 평가됨) 및 바이러스 재활성화의 마커를 포함하는 실험실 안전성 데이터는 우려의 결과를 산출하지 않았다. 혈액학 검사는 혈소판 카운트에 대한 치료의 효과의 증거를 보여주지 않았다.

약동학

KY1005의 혈청 농도를 검증된 효소-결합 면역흡착 분석법(ELISA) 생물분석적 방법을 이용하여 평가하였다. 코호트 1 내지 3에 대해, KY1005의 혈청 농도를 다음 시점에서 평가하였다: 1 내지 3일차: 주입 전 및 주입 종료시, 주입 종료 후 4, 12, 24 및 48시간; 8, 11, 22, 29, 57, 85 및 113일차: 매일 단일 샘플. 코호트 4 내지 8에 대해, KY1005의 혈청 농도를 다음 시점에서 평가하였다: 1 내지 3일차: 주입 전 및 주입 종료시, 주입 종료 후 4, 12, 24 및 48시간; 8, 11, 22, 36, 64, 85 및 92일차: 매일 단일 샘플; 29 및 57일차: 주입 전 및 주입 종료시, 주입 종료 후 4, 12, 24시간.

다음 PK 척도를 유도하였다:

· 첫 번째 주입 후, 및, 코호트 4 내지 8에 대해, 두 번째 및 세 번째 주입 후 C_{max}.

· 첫 번째 주입 후, 및, 코호트 4 내지 8에 대해, 두 번째 및 세 번째 주입 후 T_{max}.

· 첫 번째 및 두 번째 주입 후 코호트 4 내지 8에서의 최저점 농도(C_{min}) 및 세 번째 주입 28일 후의 농도.

· 시간 0에서 무한대까지의 AUC(AUC_{inf}), 시간 0에서 마지막 측정가능한 농도의 시간까지의 AUC(AUC_{tlast}), 총 AUC의 백분율로서 시간(t)에서 무한대까지 외삽된 AUC($AUC_{\%extrapolated}$), 및 첫 번째, 및 관련된 경우, 두 번째 및 세 번째 주입 후 투여 간격 동안 AUC(AUC_{t})를 포함하는, 선형 사다리꼴 방법을 이용하여 계산된 혈청 농도 시간 곡선 하 면적(AUC).

· 혈청으로부터의 약물의 겉보기 전신 제거율(CL).

· 말기 상 동안 겉보기 분포 부피(Vz) 및 정상 상태에서의 겉보기 분포 부피(Vss).

· 겉보기 말기 반감기($t_{1/2}$).

단회 용량 후의 프로파일은 하기에서 보여진 바와 같이 코호트 1 내지 3에서 KY1005의 저(단회) 용량 후 PK 척도의 추정치를 제공하였다(표 3). 이들 척도는 용량에 비례한 C_{max}의 증가를 보여주었다. 그러나, 특히 최저 용량 후, CL은 더 높았고, $t_{1/2}$은 상응하게 더 짧았다(0.006 mg/kg의 용량에 대해 각각 0.0177 L/h 및 169.67시간).

표 3: 단회 용량 후의 약동학(코호트 1 내지 3)

	C_{max} (ng/mL) (geomean)	T_{max} (h) (중위값)	CL (L/h) (geomean)	Vz (L) (geomean)	$t_{1/2}$ (h) (평균)
0.006 mg/kg, N = 6	133.14	0.53	0.0177	4.1579	169.67
0.018 mg/kg, N = 6	331.47	4.02	0.0146	6.4348	322.67
0.05 mg/kg, N = 6	1260.27	2.25	0.0091	3.7463	289.83

CL = 혈청으로부터의 약물의 겉보기 전신 제거율; C_{max} = 최대 혈청 농도 실측치; CSR = 임상 연구 보고서; geomean = 기하 평균; NCA = 비-구획적 분석; $t_{1/2}$ = 겉보기 말기 반감기; T_{max} = 최대 혈청 농도 실측치까지의 시간; V_z = 겉보기 분포 부피.

로딩/유지 용량의 투약 전략은 하기 C_{max} 및 C_{min}에 의해 보여진 바와 같이 정상 상태 농도에 근사하였다(표 4).

표 4: 로딩 및 유지 용량 후의 혈청 농도

로딩/ 유지 용량(mg/kg)	C_{max} (ng/mL) / 최저점 1 (ng/mL) (geomean)	C_{max} (ng/mL) / 최저점 2 (ng/mL) (geomean)	C_{max} (ng/mL) / 최저점 3 (ng/mL) (geomean)
0.15/0.075 N = 6/6	3966.79 /884.34	2803.32/ 995.72	2989.75 /1149.80
0.45/0.225 N = 6/6	11762.33 /2970.72	8079.09/ 2862.25	8595.40 /3058.23
1.35/0.675 N = 6/6	33865.41 /9611.21	25745.70/ 8828.21	28362.12 /12802.80
4.0/2.0 N = 6/6	106503.19 /25802.81	85508.52/ 30095.07	62765.34 /31679.62
12/6.0 N = 6/5	286401.27 /80667.81	228632.25/ 88400.59	247496.61 /89074.93

C_{max} = 최대 혈청 농도 실측치; CSR = 임상 연구 보고서; geomean = 기하 평균; NCA = 비-구획적 분석.

로딩/유지 용량 코호트에서 말기 상의 불량한 특성화(반복 투약에서의 고유한 문제)에도 불구하고, 0.15 내지 12 mg/kg의 로딩 용량 후의 PK 척도(코호트 4 내지 8)는 유용한 통찰을 제공하였다. 코호트 4 내지 8에서의 첫 번째 용량 후의 제거 특징은 하기에서 보여진다(표 5).

표 5: 로딩 용량 후의 약동학

로딩/ 유지 용량(mg/kg)	CL (L/h) (geomean)	Vz (L) (geomean)	$t_{1/2}$ (h) (평균)
0.15/0.075 N = 6	0.00666	4.65	498.2
0.45/0.225 N = 6	0.00596	4.64	554.5
1.35/0.675 N = 6	0.00561	4.16	557.1
4.0/2.0 N = 6	0.0067	4.63	486.4
12/6.0 N = 6	0.00701	5.4	545.4

CL = 혈청으로부터의 약물의 겉보기 전신 제거율; CSR = 임상 연구 보고서; geomean = 기하 평균; NCA = 비-구

획적 분석; $t_{1/2}$ = 겉보기 말기 반감기; V_z = 겉보기 분포 부피.

이들 로딩 용량 후의 $t_{1/2}$ 추정치는 범위가 486.4시간에서 557.1시간까지(20일에서 23일까지)였으며, 용량-관련 경향은 없었다. 전체 데이터 세트의 집단 PK 분석은 38일의 말기 반감기 추정치를 제공하였다.

면역원성 및 약력학(PD) 평가

항-KY1005 항체 반응의 평가를 위해, 항-KY1005 항체의 혈청 역가를 혈액 샘플에서 산 해리를 이용한 민감성 고상 추출(SPEAD) 분석법을 이용하여 주입 전 및 11, 29, 57, 85 및 113일차(또는 철회)(코호트 1 내지 3) 또는 첫 번째 주입 전 및 11, 29일차(주입 전), 57일차(주입 전) 및 92일차(또는 철회)(코호트 4 내지 8)에 평가하였다.

코호트 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7에서 KY1005를 받은 일부 대상체에서 항-KY1005 항체가 발달하였지만(표 6), ADA가 관찰된 경우, PK에 대한 영향은 주목되지 않았으며, 이는 약한 또는 비-중화 항체 생성을 시사한다.

표 6: 항-약물 항체의 존재(FAS 집단)

치료	프로토콜 일차	음성	양성	결측인 경우
코호트 1 내지 3, n (%)				
KY1005 0.006 mg/kg	0	5 (83)	1 (17)	0
	11	5 (83)	1 (17)	0
	29	5 (83)	1 (17)	0
	57	5 (83)	1 (17)	0
	85	5 (83)	1 (17)	0
	113	4 (67)	2 (33)	0
KY1005 0.018 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	5 (83)	1 (17)	0
	57	4 (67)	2 (33)	0
	85	4 (67)	2 (33)	0
	113	4 (67)	2 (33)	0
KY1005 0.05 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	5 (83)	1 (17)	0
	57	4 (67)	2 (33)	0
	85	3 (50)	3 (50)	0
	113	1 (17)	5 (83)	0
위약	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	6 (100)	0	0
	57	6 (100)	0	0
	85	5 (83)	0	1 (17)
	113	6 (100)	0	0
코호트 4 내지 8				
KY1005 0.15 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	5 (83)	1 (17)	0
	29	5 (83)	1 (17)	0

	57	5 (83)	1 (17)	0
	92	2 (33)	4 (67)	0
KY1005 0.45 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	6 (100)	0	0
	57	4 (67)	2 (33)	0
	92	4 (67)	2 (33)	0

치료	프로토콜 일차	음성	양성	결측인 경우
KY1005 1.35 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	6 (100)	0	0
	57	6 (100)	0	0
	92	5 (83)	1 (17)	0
KY1005 4 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	5 (83)	1 (17)	0
	57	5 (83)	1 (17)	0
	92	6 (100)	0	0
KY1005 12 mg/kg	0	6 (100)	0	0
	11	6 (100)	0	0
	29	6 (100)	0	0
	57	6 (100)	0	0
	92	6 (100)	0	0
위약	0	10 (100)	0	0
	1	1 (100)	0	0
	11	10 (100)	0	0
	29	10 (100)	0	0
	57	9 (90)	0	1 (10)
	92	9 (100)	0	0

FAS = 전체 분석 세트

PD 평가는 KY1005가 신항원 반응을 억제하고 DTH 피부 변화를 둔화시키는 데 있어서 약리학적 활성 화합물임을 입증하였다.("KY1005 a novel anti-OX40L mAb with potential in atopic dermatitis(AD): Results of a Phase 1 study assessing the safety, pharmacokinetics, and T-cell-dependent antibody response (TDAR) in healthy volunteers", M. Saghari, *et al*, 24th World Congress of Dermatology, Milan, June 10-15, 2019 및 "OX40L blocking monoclonal antibody KY1005 strongly suppresses the delayed-type hypersensitivity skin response to KLH in healthy volunteers", M. Saghari, *et al*, 24th World Congress of Dermatology, Milan, June 10-15, 2019 참조).

도 2의 A~B에서 보여진 바와 같이, 리콜 항원, 파상풍 톡소이드(TT)로의 면역화는 면역화된 모두에서 체액성(IgM 및 IgG) 반응을 발생시켰다. 평균 항-TT IgG 수준(**도 2의 A**)에 대한 KY1005의 관찰가능한 효과는 관찰되지 않았지만, 항-TT IgM(**도 2의 B**) 억제는 모든 치료 아암에서 위약보다 수치적으로 더 컸지만, 용량 의존적이지는 않았다.

결론

KY1005를 용량 범위에 걸쳐 8개의 코호트에서 건강한 자원자에서 연구하였다. 사이토카인 방출, 혈소판 카운트의 감소 또는 감염에 대한 소인에 대한 증거는 없었다.

PK 평가는 일관된 용량-비례적 C_{max} 및 C_{min}을 드러내었다. KY1005는 서서히 제거되었고, 4 및 12시간에서의 혈청

농도는 주입 종료시의 그것들과 매우 유사하였다. 제거 특징은 더 낮은 용량에서 더 급속한 제거를 시사하였다. 이는 더 낮은 용량에서 우세한 OX40L-매개 제거에 의해 유발되었을 수 있다. 더 높은 용량에서, 제거율은 용량과 독립적이고 반복 투약에 대해 영향을 받지 않는 것으로 보였다. 로딩 용량에 기반한 $t_{1/2}$은 범위가 20일에서 23일까지였지만, 전체 데이터 세트의 집단 PK 분석은 38일(99)의 말기 반감기 추정치를 제공하였으며, 따라서 첫 번째 C_{max}는 유지 용량 C_{max}보다 더 컸다. 그러나, 이 투약 전략에 대한 C_{max} 및 C_{min}은 투약 간격 전반에 걸쳐 허용가능한 노출을 제공하였다.

항-약물 항체는 소수의 대상체에서 검출되었다. KY1005의 PK는 반응한 대상체에서 영향을 받은 것으로 보이지 않았으며, 이는 약한 또는 비-중화 항체 생성을 시사한다.

PD 평가는 DTH 피부 평가에 대해, 신항원 노출에 반응하여 일부 용량 요법에서 통계적으로 유의한 면역조정 효과를 보여주었다. 신항원 챌린지에 대한 항체 반응의 하향조절의 결과는 DTH에 대해서보다 덜 명확하였지만, 관련된 약리학적 활성의 추가적인 증거를 제공하였다. KY1005의 최저 용량(0.15 mg/kg) 초과에서 신항원(KLH 서브유닛)에 대한 T-세포 의존적 항체 반응(TDAR)의 억제가 관찰되었다. IgG 반응의 억제는 IgM 반응보다 더 현저하였다. 리콜 항원(TT)에 대한 TDAR은 항-TT IgG에 대한 KY1005의 관찰가능한 효과를 강조하지 않았지만, 항-TT IgM 억제는 모든 치료 아암에서 위약보다 수치적으로 더 컸지만, 용량 의존적이지는 않았다.

이러한 종류의 평가에서 통상적인 바와 같이, 명백한 용량-반응 관계는 없었지만, KY1005가 0.45 mg/kg 및 초과로 투여된 코호트에서 더 효과적이었다는 징후가 일부 있었으며, 가장 현저한 반응은 12 mg/kg 코호트에서 관찰되었다. 이들 PD 평가에 기반하여, KY1005는 신항원 반응을 억제하고 DTH 피부 변화를 둔화시키는 데 있어서 약리학적 활성 화합물이라고 결론내릴 수 있다.

실시예 2. 중등도 내지 중증 아토피성 피부염에서 항-Ox40L 단클론 항체(KY1005)의 IIa상, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 병행 군, 다기관 연구, ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03754309(KY1005-CT02)

1차 목적

연구의 1차 목적은 습진 면적 및 중증도 지수(EASI) 및 치료-유발 유해 사례(TEAE)의 발생을 이용하여 AD의 징후에 대한 KY1005의 2가지 요법의 효능 및 안전성을 탐색하는 것이었다.

2차 목적

· 시간 경과에 따른 EASI의 변화에 대한 KY1005의 2가지 요법의 효과를 탐색하는 것.

· KY1005에 대한 약력학(PD) 반응을 특성화하는 것

추가적인 목적

· 추가적인 AD 활성/중증도의 의사 평가(EASI 50, EASI 75, EASI 90, 검증된 연구자의 전반적 평가(vIGA), 아토피성 피부염 채점(SCORAD) 지수 및 발병 체표면적(BSA))에 대한 KY1005의 2가지 요법의 효과를 탐색하는 것

· 환자 보고 AD 활성/중증도(환자 중심 습진 척도(POEM), 환자 중심(PO) SCORAD, 피부과 삶의 질 지수(DLQI) 및 소양증에 대한 수치 평가 척도(NRS))에 대한 KY1005의 2가지 요법의 효과를 탐색하는 것

· KY1005의 PK를 특성화하는 것

· 항-KY1005 항체 반응을 포함하는 KY1005의 PD 반응을 특성화하는 것

· 113일차에 반응자로 정의된 환자에서 기준선으로부터 253일까지의 임상적 반응의 지속성 및 안전성을 탐색하는 것;

· KY1005에 대한 PD 반응을 특성화하는 것

1차 종점

· 기준선으로부터 113일차까지의 EASI의 변화 백분율

· TEAE의 발생

추가적인 종점

· 시간 경과에 따른 EASI의 기준선으로부터의 변화 백분율 및 절대치(또한 반응자 군에 대해 분석됨)

· 15, 29, 57, 85 및 113일차에서 EASI의 기준선으로부터의 적어도 50% 감소(EASI 50)를 갖는 환자의 백분율(또한 반응자 군에 대해 분석됨)

· 15, 29, 57, 85 및 113일차에서 EASI의 기준선으로부터의 적어도 75% 감소(EASI 75)를 갖는 환자의 백분율(또한 반응자 군에 대해 분석됨)

· 15, 29, 57, 85 및 113일차에서 EASI의 기준선으로부터의 적어도 90% 감소(EASI 90)를 갖는 환자의 백분율(또한 반응자 군에 대해 분석됨)

· 113일차에서 및 시간 경과에 따른 vIGA 0 또는 1의 반응을 갖는 환자의 백분율(또한 반응자 군에 대해 분석됨)

· 기준선으로부터 113일차까지 및 시간 경과에 따른 발병 BSA의 변화(또한 반응자 군에 대해 분석됨)

· 기준선으로부터 113일차까지 및 시간 경과에 따른 vIGA, SCORAD 지수, POEM, PO-SCORAD, DLQI 및 NRS의 변화(또한 반응자 군에 대해 분석됨)

· 각각의 환자(KY1005를 받음)에 대해 및 둘 모두의 KY1005 요법에 대해:

o 첫 번째 및 네 번째(세 번째 유지) 주입 후의 최대 혈청 농도 실측치(C_{max}). 모든 주입 후의 피크 농도(주입 종료)

o 첫 번째 및 네 번째 주입 후의 최대 혈청 농도 실측치(t_{max})까지의 시간

o 첫 번째, 두 번째 및 세 번째 주입 후의 최저점 농도(C_{min}) 및 네 번째 주입 28일 후의 농도

o 첫 번째(무한대까지 외삽된 AUC[AUC_{0-inf}]) 및 네 번째(투약 간격에서의 AUC[AUC_{0-28}]) 주입 후의 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)

o 제거율(CL), 겉보기 분포 부피(Vd) 및 $t_{1/2}$의 추정치

· 항-KY1005 항체 역가 및 양성 반응을 갖는 환자의 수(또한 반응자 군에 대해 분석됨)

연구 설계

이는 기준선 전 6개월 이내에 국소 치료에 대한 부적당한 반응 또는 국소 치료의 비권장성의 문서화된 이력을 가진 중등도 내지 중증 AD를 앓고 있는 성인 환자에서 KY1005의 효능 및 안전성을 탐색하기 위한 IIa상, 무작위, 이중-맹검, 위약-대조, 병행 군, 다기관 연구였다. 18 내지 75세의 대략 84명의 환자를 연구에 등록하였으며, 연구 지속시간은 스크리닝을 위해 28일까지 및 이어서 주요 연구에서 모든 환자에 대해 113일차까지였다. 전반적인 연구 설계는 **도 3**에 도시된다.

사전 동의서를 제공한 후, 환자를 스크리닝 방문에서 연구 적격성에 대해 평가하였으며, 이는 무작위화 전 28일 이내에 완결되었다. 스크리닝 기간 동안, AD에 대한 치료를 기준선 전 적어도 14일 동안 휴약하였다(무자극 보습제 제외). 환자는 기준선 전 적어도 연속 7일 동안 매일 적어도 2회 첨가제(예를 들어, 우레아)가 없는 무자극 보습제(연화제)를 적용하도록 요구되었고, 연구 전반에 걸쳐 계속하였다.

기준선에서 적격성 기준을 계속 충족시킨 환자는 1일차/기준선 평가를 겪었고, 저(200 mg) 용량 또는 고(500 mg) 용량, 이어서 29, 57 및 85일차에 28일 간격으로 로딩 용량의 50%로 3개의 유지 용량으로 KY1005, 또는 매칭 위약의 I.V. 주사를 받도록 1:1:1 비로 무작위화되었다.

효능, 안전성, PK 및 PD 평가를 1일차에서 113일차까지 7일 간격으로 클리닉 또는 전화 방문으로 수행하였다(주요 연구). 기준선으로부터 253일차까지에 대한 안전성 및 효과의 지속성을 탐색하기 위해, 모든 환자는 연구 연장(253일차(방문 23)까지)을 계속하였으며, 이들이 재발하거나 AD에 대한 유의한 영향을 갖는 약물을 시작한 시간까지 평가하였다. 113일차(방문 18) 평가에서 반응한 환자(vIGA 0/1)는 모든 평가로 계속할 것이 요구되었다. 반응하지 않은 환자(vIGA 2~4)는 안전성에 대해서만 평가하였다.

모든 환자가 113일차(또는 보다 조기/철회)를 완결하면 1차 분석을 수행하였다. 환자는 로딩 용량의 투여 후 253일 이전에 이 연구로부터 제외될 것으로 계획되었다.

포함 기준

1. 기준선(1일차; 치료의 첫 번째 투여 전)에서 1년 이상 동안 AD를 앓고 있는 성인(18세 이상 75세 미만).

2. 스크리닝 방문에서 12 이상 및 기준선에서 16 이상의 EASI.

3. 기준선에서 3 또는 4의 vIGA.

4. 기준선에서 BSA의 10% 이상의 AD 관련.

5. 기준선 전 6개월 이내에 국소 치료에 대한 부적당한 반응 또는 국소 치료의 비권장성의 문서화된 이력.

6. 기준선 전 적어도 연속 7일 동안 매일 적어도 2회 국소 무자극 연화제(단순 보습제, 첨가제[예를 들어, 우레아]가 없음)의 안정한 용량이 적용되었어야 함.

배제 기준

1. 첫 번째 KY1005 투여(기준선) 전 다음 중 임의의 것으로의 치료:

· 4주 이내에 전신 코르티코스테로이드 및 타크롤리무스

· 3주 이내에 전신 시클로스포린 A

· 3개월 이내에 기타 전신 면역억제제 또는 면역조정 약물(류코트리엔 억제제 포함)

· 2주 이내에 국소 코르티코스테로이드, 타크롤리무스 또는 피메크롤리무스

· 2주 이내에 첨가제(예를 들어, 우레아, 필라그린)가 있는 처방 또는 비-처방 보습제

· 4주 이내에 광요법 또는 알레르겐 면역요법

· 3개월 이내에 두필루맙

· 5 반감기 또는 PD 효과의 한계 또는 겉보기 말기 반감기($t_{1/2}$)가 알려지지 않은 경우 3개월 이내에 다른 병태의 치료를 위한 연구용 요법

2. 기준선에서 40 kg 미만 또는 120 kg 초과의 체중

(다른 포함 및 배제 기준은 ClinicalTrials.gov, 식별자: NCT03754309에서 온라인으로 이용가능함)

투여된 치료

모든 환자는 총 4회의 I.V. 주입을 받았다. KY1005로 무작위화된 환자에 대해, 고용량군 및 저용량군 내의 환자는 1일차에 각각 500 mg 및 200 mg KY1005의 로딩 용량, 이어서 29, 57 및 85일차에 28일 간격으로 로딩 용량의 50%로 3개의 유지 용량을 받았다. 위약군으로 무작위화된 환자는 1, 29, 57 및 85일차에 매칭 위약의 4회의 주입을 받았다.

연구용 제품(들)의 아이덴티티

KY1005 및 매칭 위약은 주입 백으로부터 I.V. 투여를 위해 10 mL 투명 유리 바이알에 공칭 10 mL 부피로 충전된 무색 또는 약간 황색, 투명 내지 약간 유백색 멸균 용액으로서 제공되었다.

KY1005는 10 mg/mL의 농도로 제형화되었다.

매칭 위약은 KY1005가 없는 것을 제외하고는 동일한 성분을 함유하였고, 또한 맹검을 유지하기 위해 KY1005를 고정된 부피에서 정확한 용량 농도까지 희석하는 데 사용되었다.

약물 및 제조된 용량의 대량 공급물을 2℃ 내지 8℃에서 보관하였다. 제조된 용량은 제조 28시간 이내에 사용되어야 했다. 2℃ 내지 8℃에서 최대 보관 기간은 최초 24시간이었고; 이어서 용량은 투여 전 4시간 이하 동안 실온으로 되게 하였다.

연구에서 용량의 선택

반복 용량 파트가 이 연구를 위해 제안된 요법과 대등한 투약 전략(로딩/유지)을 포함한 건강한 자원자 연구(상기 실시예 1에 기술된 바와 같음, KY1005-CT01)를 수행하였다. 자원자는 초기 로딩 용량(0.15, 0.45, 1.35,

4.0 또는 12 mg/kg) 및 28일 간격으로 투여된, 로딩 용량의 50%(각각 0.075, 0.225, 0.675, 2.0 또는 6.0 mg/kg)로 2개의 유지 용량을 받았다.

PK 평가는 일관된 용량-비례적 C_{max} 및 C_{min}을 드러내었으며, t_{max}는 주입 종료시에 가장 자주 발생하였다. 제안된 100 내지 500 mg 고정 용량을 포함한 용량에서, CL은 용량과 독립적이고 반복 투약에 대해 영향을 받지 않았다. 건강한 자원자 연구는 28일마다 1회 투약을 포함하였다. 이 전략에 대한 피크 및 최저점 농도는 투약 간격 전반에 걸쳐 허용가능한 노출을 제공하였다.

PD 평가는 KY1005의 면역조정 효과를 보여주었지만, 명백한 용량-반응 관계는 없었다. 그러나, 0.15 mg/kg, 이어서 0.075 mg/kg의 2개의 용량은 면역조정 효과의 관점에서 위약과 유사하였다는 징후가 일부 있었다. 약리학적 효과(KLH TDAR 및 DTH에 의해 평가된 바와 같음)는 더 높은 용량 요법 0.45/0.225, 1.35/0.675, 4.0/2.0 및 12/6.0 mg/kg에서 보였다.

이 연구에서 2가지 활성 치료 요법은 건강한 자원자에서 피부에 대한 지연형 과민증 면역 챌린지에 대한 PD 효과를 갖는 것으로 드러난 범위에서 2배 초과의 노출의 차이를 나타낸다. I.V. 경로는 맹검 설계에서 제안된 용량의 투여를 용이하게 하였다.

각각의 환자에 대한 용량의 선택 및 시기

환자는 KY1005 저용량(200 mg[로딩 용량]/100 mg[유지 용량]의 고정 용량), KY1005 고용량(500 mg[로딩 용량]/250 mg[유지 용량]의 고정 용량) 또는 매칭 위약을 받았다(**도 3**). KY1005의 로딩 용량에 이어서, 28일 이후 각각 추가의 28일 간격으로 주어진 3개의 유지 용량이 이어졌다. 로딩 용량, 이어서 유지 용량은 표적 조직에서 정상 상태에 더 급속하게 도달할 것으로 예상되었으며, 이는 잠재적으로 더 이른 효과의 발생을 허용한다.

효능 평가

AD의 치료에서 KY1005의 효능을 EASI, vIGA, SCORAD 지수 및 발병 BSA의 변화를 이용하여 평가하였다. 연구자 수행 평가를 개별적인 환자에 대해 각각의 경우 동일한 평가자에 의해 수행하였다. 환자 보고 결과를 POEM, DLQI, PO-SCORAD 지수 및 소양증에 대한 NRS를 이용하여 평가하였다. POEM, PO-SCORAD, DLQI 및 소양증에 대한 NRS는 환자가 인터넷 가능 장치를 사용하여 그들의 현지 언어로 기록하였다.

습진 면적 중증도 지수

EASI는 AD의 정도(면적) 및 중증도를 측정하는 데 사용되는 연구자가 평가하는 검증된 도구이다(Hanifin JM, *et al*. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis: EASI: assessment of reliability in AD. Exp Dermatol., 2001 Feb;10(1):11-8.).

연구자는 4가지 질환 특징(홍반(E), 경화/구진형성(I), 표피박리(X) 및 태선화(L))의 중증도를 0(없음) 내지 3(중증)의 척도로 평가하였다. 또한, 4개의 신체 부위(두부/경부, 몸통, 상지 및 하지)의 관련의 정도를 BSA(면적 점수)의 백분율로서 평가하고, 이어서 0(그 영역에서 없음) 내지 6(발병한 전체 영역의 90% 초과 내지 100%)의 점수로 전환하였다.

신체의 각각의 주요 섹션(두부, 상지, 몸통 및 하지)에 대해, EASI 점수 = (E+I+X+L)×면적 점수이다. EASI 총점은 가중치 10%(두부), 20%(상지), 30%(몸통) 및 40%(하지)를 이용한 섹션 EASI의 가중 합계였다. 최소 가능한 EASI 점수는 0이고, 최대 가능한 EASI 점수는 72였으며, 여기서 더 높은 점수는 AD의 증가된 정도 및 중증도를 나타낸다.

검증된 연구자의 전반적 평가

vIGA는 AD의 중증도 및 치료에 대한 임상적 반응을 결정하는 데 사용되는 검증된 연구자-리드 평가 척도이다. 표 7에서 보여진 바와 같이, 이는 범위가 0(깨끗함)에서 4(중증)까지인 5점 척도에 기반한다.

표 7: 검증된 연구자의 전반적 평가

점수	형태학적 설명
0 – 깨끗함	아토피성 피부염의 염증성 징후가 없음 (홍반 없음, 경화/구진형성 없음, 태선화 없음, 삼출/피각화 없음). 염증 후 과다색소침착 및/또는 색소침착저하가 존재할 수 있음.
1 – 거의 깨끗함	거의 감지할 수 없는 홍반, 거의 감지할 수 없는 경화/구진형성, 및/또는 최소의 태선화. 삼출 또는 피각화 없음.
2 – 경도	약간이지만 분명한 홍반 (분홍색), 약간이지만 분명한 경화/구진형성, 및/또는 약간이지만 분명한 태선화. 삼출 또는 피각화 없음.
3 – 중등도	명백하게 감지할 수 있는 홍반 (암적색), 명백하게 감지할 수 있는 경화/구진형성, 및/또는 명백하게 감지할 수 있는 태선화. 삼출 및 피각화가 존재할 수 있음.
4 – 중증	현저한 홍반 (진홍색 또는 선홍색), 현저한 경화/구진형성, 및/또는 현저한 태선화. 질환은 정도가 광범위함. 삼출 또는 피각화가 존재할 수 있음.

아토피성 피부염 채점(SCORAD) 지수

SCORAD 지수는 AD의 정도 및 중증도의 평가를 표준화하기 위해 개발된 검증된 임상 도구이다(Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. Dermatology. 1993;186(1):23-31.).

AD의 정도를 결정하기 위해, 전신의 백분율로서 발병한 면적(A)을 결정하였으며, 최대 점수는 100%이다(두경부(9%), 상지(각각 9%), 하지(각각 18%), 앞 몸통(18%), 등(18%), 생식기(1%)). AD의 6가지 특이적 증상(발적, 부기, 삼출/피각화, 긁힌 자국, 피부 비후[태선화], 건조함[염증이 없었던 면적])의 중증도(B)를 4점 척도로 평가하였으며, 최대 점수는 18이다: 없음(0), 경도(1), 중등도(2) 또는 중증(3). 주관적 증상(즉, 가려움증 및 불면증; C)을 시각 유사 척도로 환자 또는 관련자가 채점한 대로 기록하였으며, 여기서 0은 가려움증(또는 불면증) 없음이고, 10은 최악의 상상할 수 있는 가려움증(또는 불면증)이며, 최대 가능한 점수는 20이다. 각각의 환자에 대한 SCORAD 점수를 A/5 + 7B/2 + C로서 계산하였다.

아토피성 피부염의 체표면적(BSA) 관련

AD가 발병한 BSA를 신체의 각각의 주요 섹션(두부, 몸통, 상지 및 하지)에 대해 평가하고, 각각의 신체 섹션으로부터의 합계의 백분율로서 보고하였다. 총 BSA 관련을 각각의 신체 섹션의 합계로부터 유도하였다.

환자 중심 습진 척도(POEM)

POEM은 아토피 습진 중증도를 모니터링하기 위해 사용되는 도구이다. 이는 환자가 경험하는 질병에 초점을 맞추며, 인터넷 가능 장치를 이용하여 작성되었다. 설문지는 AD의 증상 및 그의 빈도에 관한 7개의 질문으로 이루어졌다. 점수는 각각의 질문에 대해 0(그런 날이 없음) 내지 4(마지막 주에 매일)의 척도에 기반하였으며, 모든 질문에 대해 가능한 최대 점수는 28이다. POEM 총점은 습진 중증도와 상관되었다(0~2[깨끗함 또는 거의 깨끗함], 3~7[경도], 8~16[중등도], 17~24[중증], 25~28[매우 중증].).

환자 중심 - 아토피성 피부염 채점 지수(PO-SCORAD)

PO-SCORAD 지수는 주로 SCORAD 지수로부터 유도된 주관적 및 객관적 기준을 사용하여, 환자가 AD의 실제 과정을 종합적으로 평가하는 것을 허용하는 검증된 자기-평가 점수이다(Stalder J-F, *et al.*, Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe: PO-SCORAD self-assessment scale validation, Allergy, 2011 Aug;66(8):1114-21.) 인터넷 가능 장치를 이용하여 PO-SCORAD 지수를 작성하였다. PO-SCORAD 총점을 표면적 점수, 강도 점수 및 주관적 증상 점수의 합계로서 계산하고, 경도(20 미만), 중등도(20 이상 내지 40 이하) 및 중증(40 초과)으로 해석하였다.

피부과 삶의 질(QoL) 지수(DLQI)

DLQI는 피부과-특이적 QoL 도구이며, 간단한 검증된 설문지이다. 상기 도구는 QoL에 대한 AD의 효과에 관한 10개의 질문으로 이루어진다. 점수는 0(전혀 없음/관련되지 않음/질문에 답변하지 않음) 내지 3(매우 많음/방지된

작업 또는 연구)의 척도에 기반하였으며, 모든 질문에 대한 가능한 최대 점수는 30이다. 총점은 QoL에 대한 AD의 유해한 효과와 상관되었다(0~1[환자의 삶에 대한 영향이 전혀 없음], 2~5[영향이 적음], 6~10[중간 정도의 영향], 11~20[영향이 매우 큼] 및 21~30[영향이 극도로 큼].).

소양증에 대한 수치 평가 척도(NRS)

소양증에 대한 NRS는 이전 24시간에 그들의 AD의 결과로서 환자의 최악의 가려움증을 평가하는 데 사용된 평가 도구이다. 이를 환자에게 "0"(가려움증 없음) 내지 "10"(최악의 상상할 수 있는 가려움증)의 척도로, 과거 24시간에 당신의 최악의 가려움증은 어떠했는가?"를 질문하여, 인터넷 가능 장치를 이용하여, 매일, 이상적으로는 아침에 기록하였다.

약동학 평가

KY1005의 혈청 농도를 검증된 ELISA 생물분석적 방법을 이용하여 연구 동안 취해진 혈액 샘플에서 평가하였다.

KY1005의 혈청 농도를 위해 적어도 2개의 샘플을 주입일에 채혈하였다. KY1005의 혈청 농도를 위한 샘플을 또한 비-주입일에 채혈하였다.

샘플을 비맹검으로 분석하였다.

약동학 파라미터 유도

주요 연구에서, 다음 PK 값을 각각의 환자(KY1005를 받음)에 대해 및 둘 모두의 KY1005 요법에 대해 유도하였다. 연구 연장에서, PK 집단에 기반한 실제 정확한 혈액 샘플링 시간을 이용한 비-구획적 분석에 의해 둘 모두의 KY1005 치료군에 대한 혈청에서의 KY1005의 개별적인 농도-시간 데이터로부터 다음 PK 값을 결정하였다:

- 첫 번째 및 네 번째(세 번째 유지) 주입 후의 C_{max}.
- 첫 번째 및 네 번째 주입 후의 t_{max}.
- 첫 번째, 두 번째, 세 번째 및 네 번째 주입 후의 C_{min}.
- 모든 주입의 시작 45분 후의 KY1005의 농도('피크 농도').
- 첫 번째 및 네 번째 주입 후의 AUC_{0-28}.
- 첫 번째 및 네 번째 주입 후의 AUC_{0-inf}.
- 첫 번째 및 네 번째 주입 후의 AUC 외삽 면적 백분율($AUC_{extrap[\%]}$).
- 첫 번째 주입 후의 말기 속도 상수(λz)
- 첫 번째 및 네 번째 주입 후의 $t_{1/2}$
- 네 번째 주입에 대한 CL(mL/일).
- 네 번째 주입에 대한 Vd(L).
- 네 번째 주입에 대한 λz.
- 네 번째 주입 후의 평균 농도.
- 네 번째 주입 후의 변동(%).
- 네 번째 주입 후의 축적 지수 예상치.

혈청 항-약물 항체의 평가를 위한 혈액 샘플

항-KY1005 항체의 혈청 역가를 검증된 반-정량적 ECLIA 생물분석적 방법을 이용하여 연구 동안 취해진 혈액 샘플에서 평가하였다. 샘플을 비맹검으로 분석하였다.

환자의 배치

KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에 각각 29명, 30명 및 30명의 환자를 포함하는 총 89명의 환자를 연구에서 무작위화하였다. 위약군 내의 1명의 환자는 프로토콜 편차로 인해 조기에 연구를 종결하였고, 연구 치료를 받지 않았다. 88명의 치료받은 환자 중, 각각 20명(69.0%), 22명(73.3%) 및 17명(58.6%)은 주요 연구(113일차까지)를 완결하였다. 3명의 환자는 AE로 인해 조기에 연구를 종결하였으며, 이들 모두는 위약군에 있었다. 조기 종결에 대한 나머지 이유는 동의의 철회(KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 6명, 5명 및 3명의 환자), 현장 216으로부터의 데이터로의 문제에 관한 '기타' 이유(각각 2명, 3명 및 5명의 환자) 및 무작위화 기준을 충족시키는 데 실패함(KY1005 저용량군에서 1명의 환자)이었다. 전반적으로, KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 17명(58.6%), 19명(63.3%) 및 14명(48.3%)의 환자는 연구 연장(253일차까지)을 완결하였다.

기준선 질환 특징

기준선에서의 질환 특징은 표 8에서 FAS에 대해 요약되어 있다. 기준선 질환 특징은 중등도 내지 중증 AD를 앓고 있는 환자의 집단에 대해 예상된 바와 같았으며, 일반적으로 치료군에 걸쳐 잘 매칭되었다. 4(중증)의 vIGA 점수를 갖는 FAS 내의 환자의 수는 KY1005 군(저용량군 및 고용량군에서 각각 10명[37.0%] 및 9명[33.3%])에 비해 위약군(15명[62.5%]의 환자)에서 더 높았다. 발병 BSA, EASI, SCORAD, 소양증에 대한 NRS 및 두필루맙에 대한 사전 노출을 포함하는 기준선 질환 특징에 있어서 치료군 사이에 다른 주목할 만한 차이는 없었다.

표 8: 기준선 질환 특징(FAS)

특징	파라미터	KY1005 저용량 (N=27)	KY1005 고용량 (N=27)	위약 (N=24)
발병한 BSA (%)	평균 (SD)	55.6 (20.82)	47.6 (19.17)	52.5 (20.62)
	중위값	51.5	40.5	55.3
EASI	평균 (SD)	32.9 (12.82)	28.4 (11.54)	32.8 (14.46)
	중위값	29.8	24.1	28.9
기준선에서 EASI >21	n (%)	21 (77.8%)	20 (74.1%)	18 (75.0%)
SCORAD	평균 (SD)	69.0 (12.36)	66.2 (11.62)	67.6 (15.51)
	중위값	68.7	63.8	64.2
4 의 vIGA 점수	n (%)	10 (37.0%)	9 (33.3%)	15 (62.5%)
소양증 (가려움증)에 대한 NRS	평균 (SD)	6.9 (2.32)	6.7 (2.19)	7.4 (1.60)
	중위값	7.5	7.0	8.0
두필루맙 사전 노출	n (%)	0	0	1 (4.2%)

SD=표준 편차

1차 효능 종점

1차 효능 종점은 기준선으로부터 113일차까지의 EASI의 변화 백분율이었다. 기준선으로부터 113일차까지의 EASI 점수의 변화 백분율의 전반적인 요약은 표 9에 제공되고(FAS 및 프로토콜 순응 세트(PPS)), 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 EASI 점수의 변화 백분율은 **도 4**에서 95% CI를 갖는 최소 제곱 평균(LSM)을 이용하여 예시된다. 위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 FAS에서 기준선으로부터 113일차까지의 EASI 점수의 감소가 관찰되었다. 그러나, 위약(-49.37[-66.02, - 32.72])과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다(기준선으로부터의 LSM 변화 백분율[95% CI], 저용량군 및 고용량군에 대해 각각 -80.12[-95.55, -64.68] 및 -69.97[-85.04, - 54.60]). 위약 대비 이러한 차이는 KY1005 저용량군에 대해 명목상 통계적으로 유의하였지만(LSM의 차이[95% CI], -30.75[-53.43, -8.06]; p=0.009), 고용량군에 대해서는 그렇지 않았다(LSM의 차이[95% CI], -20.60[-43.08, 1.88]; p=0.072). 따라서, 위약 대비 KY1005 치료군에서의 효과는 15일차부터 관찰되었으며, 113일차까지 유지되었다.

PPS에 대해, 모든 치료군에 걸쳐 EASI 점수의 기준선으로부터 113일차까지의 변화는 FAS에 대해 관찰된 것과 유사하였다(표 9). FAS에 대해 관찰된 바와 같이, 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었으며, 위약 대비 이러한 차이는 KY1005 저용량군에 대해 명목상 통계적으로 유의하였지만(LSM의 차이[95% CI], -28.03[-51.36, -4.70]; p=0.019), 고용량군에 대해서는 그렇지 않았다(LSM의 차이[95% CI], -17.58[-40.76, 5.60]; p=0.135).

반복 측정에 대한 혼합 모델(MMRM)을 KY1005 고용량군 내의 1명의 환자를 제외하고 PPS에 대해 수행하여 프로토콜 편차로 인한 PPS 내의 이 환자의 배제의 영향을 평가하였다. FAS에 대해 관찰된 바와 같이, 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었으며, 위약 대비 이러한 차이는 KY1005 저용량군에 대해 명목상 통계적으로 유의하였지만(LSM의 차이[95% CI], -28.01[-51.33, -4.69]; p=0.019), 고용량군에 대해서는 그렇지 않았다(LSM의 차이[95% CI], -17.01[-40.20, 6.19]; p=0.148). 민감도 분석을 원래 PPS 데이터와 비교한 경우 임상적으로 관련된 차이는 관찰되지 않았다.

표 9: 기준선으로부터 113일차까지의 EASI 점수의 변화 백분율 MMRM(FAS 및 PPS)

	파라미터	FAS			PPS		
		KY1005 저용량 (N=27)	KY1005 고용량 (N=27)	위약 (N=24)	KY1005 저용량 (N=27)	KY1005 고용량 (N=27)	위약 (N=21)
113 일차	N	118	120	101	118	120	88
	LSM (95% CI)	-80.12 (-95.55, -64.68)	-69.97 (-85.04, -54.90)	-49.37 (-66.02, -32.72)	-80.41 (-95.73, -65.08)	-69.95 (-85.00, -54.90)	-52.37 (-69.96, -34.76)
	LSM 의 차이, 추정치 (SE) [95% CI]	-30.75 (11.38) [-53.43, -8.06]	-20.60 (11.27) [-43.08, 1.88]		-28.03 (11.69) [-51.36, -4.70]	-17.58 (11.62) [-40.76, 5.60]	
	P-값	0.009	0.072		0.019	0.135	

CI=신뢰 구간; N=사용된 관찰의 수; SE=표준 오차.

기준선 EASI 계층(EASI≤21, EASI>21)을 공변량으로서 고려한 경우, 모든 치료군에 걸쳐 EASI 점수의 기준선으로부터 113일차까지의 변화는 1차 분석에 대해 FAS에서 관찰된 것과 유사하였다. 중요하게는, 3명의 환자는 그들의 기준선 EASI 값이 무작위화 후에 변화된 것으로 인해 잘못된 EASI 계층화로 무작위화되었다. 이들 환자를 그들의 계획된 계층화에 따라 EASI 하위군 분석에서 분석하였다. 1차 분석에 대해 관찰된 바와 같이, 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었으며, 위약 대비 이러한 차이는 KY1005 저용량군에 대해 명목상 통계적으로 유의하였지만(LSM의 차이[95% CI], -30.55[-53.33, -7.77]; p=0.009), 고용량군에 대해서는 그렇지 않았다(LSM의 차이[95% CI], -21.23[-43.76, 1.31]; p=0.064). 통계적 분석 계획(SAP)에서 문서화된 바와 같이, 국가 효과를 갖는 MMRM은 국가당 환자의 불충분한 수로 인해 수행되지 않았다.

EASI 점수의 변화 백분율의 MMRM 분석을 최초 30일에 프로토콜 허용 구조 사용의 임의의 영향을 이해하기 위해 FAS에서 첫 번째 개월 이내에 구조 약물의 추가(있음/없음) 및 고정된 효과로서 치료별 구조 약물로 수행하였다. 이 분석은 모든 치료군에 걸쳐 1차 분석에 대해 관찰된 것과 유사한 EASI 점수의 기준선으로부터 113일차까지의 변화를 보여주었다. 1차 분석에 대해 관찰된 바와 같이, 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다. 위약 대비 이러한 차이는 KY1005 저용량군(LSM의 차이[95% CI], -37.53[-65.43, -9.63]; p=0.009) 및 고용량군(LSM의 차이[95% CI], -28.43[-56.35, -0.50]; p=0.046) 둘 다에 대해 명목상 통계적으로 유의하였다.

2차 효능 종점

주요 2차 효능 종점은 시간 경과에 따른 EASI의 기준선으로부터의 변화 백분율 및 절대치였다. EASI 점수에 있어서 기준선으로부터 15, 29, 57, 85, 113일차 및 조기 종결 방문까지의 EASI 점수의 변화의 요약은 FAS에 대해 표 10에서 치료군별로 요약되어 있다.

위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 기준선으로부터 15, 29, 57 및 85일차(및 113일차)까지의 EASI 점수의 점진적 감소가 관찰되었다. 그러나, 모든 시점에서 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다.

표 10: 기준선으로부터 15, 29, 57, 85, 113일차, 및 조기 종결 방문까지의 EASI 점수의 변화(FAS)

	파라미터	KY1005 저용량	KY1005 고용량	위약
기준선	n	27	27	24
EASI 점수	평균 (SD)	32.87 (12.819)	28.44 (11.536)	32.77 (14.463)
	95% CI	27.80, 37.95	23.87, 33.00	26.66, 38.88
	중위값	29.80	24.10	28.90
	Min, max	16.4, 63.6	16.1, 61.0	16.3, 65.7
15 일차	n	26	25	21
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 절대치	평균 (SD)	-10.67 (11.565)	-9.55 (11.655)	-3.27 (8.834)
	95% CI	-15.34, -6.00	-14.36, -4.74	-7.29, 0.75
	중위값	-7.50	-8.90	-3.60
	Min, max	-37.6, 10.4	-42.2, 12.3	-22.2, 18.8
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 백분율	평균 (SD)	-30.58 (24.449)	-28.94 (33.753)	-15.16 (26.895)
	95% CI	-40.46, -20.71	-42.87, -15.00	-27.40, -2.91
	중위값	-30.35	-34.20	-13.50
	Min, max	-84.7, 22.0	-92.5, 55.7	-60.1, 48.2
29 일차	n	25	26	22
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 절대치	평균 (SD)	-15.64 (13.870)	-11.32 (11.549)	-6.33 (8.356)
	95% CI	-21.37, -9.92	-15.98, -6.65	-10.03, -2.62
	중위값	-13.20	-10.40	-6.90
	Min, max	-45.9, 8.1	-39.0, 13.9	-23.7, 10.2
	파라미터	KY1005 저용량	KY1005 고용량	위약
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 백분율	평균 (SD)	-42.07 (28.495)	-37.29 (36.978)	-20.76 (28.318)
	95% CI	-53.83, -30.31	-52.22, -22.35	-33.32, -8.21
	중위값	-43.20	-40.10	-22.85
	Min, max	-89.0, 33.8	-92.9, 72.0	-68.2, 41.5
57 일차	n	24	23	19
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 절대치	평균 (SD)	-19.13 (14.343)	-17.45 (13.330)	-12.18 (10.436)
	95% CI	-25.19, -13.08	-23.21, -11.68	-17.21, -7.15
	중위값	-17.20	-11.90	-11.70
	Min, max	-51.7, 18.4	-57.8, -0.1	-39.4, 4.3
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 백분율	평균 (SD)	-58.07 (32.798)	-56.77 (26.880)	-38.43 (26.516)
	95% CI	-71.92, -44.22	-68.40, -45.15	-51.21, -25.65
	중위값	-68.45	-52.70	-32.40
	Min, max	-98.6, 42.1	-96.6, -0.6	-82.4, 13.5
85 일차	n	22	23	18
	평균 (SD)	-24.90 (12.588)	-21.43 (13.533)	-10.98 (9.768)
	95% CI	-30.49, -19.32	-27.28, -15.58	-15.84, -6.12

기준선으로부터의 EASI 점수 변화 절대치	중위값	-24.10	-18.40	-10.30
	Min, max	-46.6, 3.5	-61.0, -5.3	-29.4, 4.3
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 백분율	평균 (SD)	-74.45 (23.790)	-71.06 (26.425)	-38.94 (30.860)
	95% CI	-85.00, -63.90	-82.49, -59.63	-54.29, -23.60
	중위값	-76.85	-75.80	-36.45
	Min, max	-100.0, 8.0	-100.0, -21.5	-92.6, 13.5
113 일차	n	20	22	16
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 절대치	평균 (SD)	-25.97 (14.803)	-21.95 (14.132)	-15.50 (11.719)
	95% CI	-32.89, -19.04	-28.21, -15.68	-21.74, -9.26
	중위값	-24.85	-21.30	-15.40
	Min, max	-48.9, 14.2	-61.0, 12.1	-32.0, 8.4
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 백분율	평균 (SD)	-79.66 (29.755)	-74.11 (32.875)	-55.21 (38.820)
	95% CI	-93.56, -65.73	-88.69, -59.54	-75.90, -34.53
	중위값	-89.45	-79.20	-63.35
	Min, max	-100.0, 32.5	-100.0, 50.4	-100.0, 43.9
조기 종결 주요 연구	n	1	1	5
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 절대치	평균 (SD)	-12.90 (-)	19.90 (-)	-8.30 (9.443)
	95% CI	-	-	-20.02, 3.42
	중위값	-12.90	19.90	-13.40
	Min, max	-12.9, -12.9	19.9, 19.9	-18.0, 3.1
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 백분율	평균 (SD)	-72.50 (-)	103.10 (-)	-24.58 (32.572)
	95% CI	-	-	-65.02, 15.86
	중위값	-72.50	103.10	-22.10
	Min, max	-72.5, -72.5	103.1, 103.1	-71.0, 9.7

CI=신뢰 구간; Max=최대값; Min=최소값; SD=표준 편차.

15, 29, 57, 85 및 113일차에서 EASI의 기준선으로부터의 적어도 50%, 75% 및 90% 감소(EASI 50, EASI 75 및 EASI 90)를 갖는 환자의 백분율

시간 경과에 따른 EASI 50, EASI 75 및 EASI 90 반응자를 예시하는 막대 그래프는 **도 5의 A~C**에 제시된다. 이 분석을 위해, 조기 종결 방문으로부터의 값을 조기 종결 방문이 수행된 실제일을 사용하여 가장 가까운 방문에 할당하였다. 가장 가까운 방문이 수행된 방문인 경우, 조기 종결의 값을 다음 이어지는 방문에 할당하였다.

위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 EASI의 기준선으로부터의 적어도 50%, 75% 및 90% 감소를 갖는 환자의 백분율의 점진적 증가가 일반적으로 관찰되었다. 그러나, 모든 시점에서 위약과 비교하여 KY1005 군에서 백분율은 더 컸다(백분율이 KY1005 저용량 및 위약군 둘 모두에 대해 0이었던 15 및 29일차에서의 EASI 90을 제외하고).

EASI 50에 대해, 백분율은 15일차에서 KY1005 저용량군 및 고용량군에서 각각 대략 22% 및 22% 대 위약군에서 4%; 29일차에서 33% 및 37%(KY1005 군) 대 13%(위약); 57일차에서 59% 및 52%(KY1005 군) 대 25%(위약); 85일차에서 74% 및 63%(KY1005 군) 대 25%(위약); 및 113일차에서 67% 및 70%(KY1005 군) 대 42%(위약)였다.

EASI 75에 대해, 백분율은 15일차에서 KY1005 저용량군 및 고용량군에서 각각 대략 4% 및 7% 대 위약군에서 0%; 29일차에서 7% 및 11%(KY1005 군) 대 0%(위약); 57일차에서 41% 및 22%(KY1005 군) 대 13%(위약); 85일차에서 41% 및 48%(KY1005 군) 대 13%(위약); 및 113일차에서 59% 및 52%(KY1005 군) 대 25%(위약)였다.

EASI 90에 대해, 백분율은 15일차에서 KY1005 저용량군 및 고용량군에서 각각 대략 0% 및 4% 대 위약군에서 0%; 29일차에서 0% 및 7%(KY1005 군) 대 0%(위약); 57일차에서 7% 및 19%(KY1005 군) 대 0%(위약); 85일차에서 22% 및 30%(KY1005 군) 대 4%(위약); 및 113일차에서 33% 및 30%(KY1005 군) 대 13%(위약)였다.

치료 요법 사이에 vIGA에 있어서 113일차에서 및 시간 경과에 따른 0('깨끗함') 또는 1('거의 깨끗함')의 반응을 갖는 환자의 백분율

Cochran-Mantel-Haenszel 검정을 이용한 상응하는 분석으로, 15, 29, 57, 85 및 113일차에서 vIGA에 있어서 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)의 반응을 갖는 환자의 백분율은 표 11에서 FAS에 대해 요약되어 있다. 시간 경과에 따른 vIGA 0/1 반응자의 막대 그래프는 **도 6**에 제시된다. 이 분석을 위해, 조기 종결 방문으로부터의 값을 조기 종결 방문이 수행된 실제일을 사용하여 가장 가까운 방문에 할당하였다. 가장 가까운 방문이 수행된 방문

인 경우, 조기 종결의 값을 다음 이어지는 방문에 할당하였다.

KY1005 치료군에서 시간 경과에 따른 vIGA 0/1 반응자의 백분율의 점진적 증가가 일반적으로 관찰되었지만, 위약군에서는 그렇지 않았다. 113일차까지, vIGA 0/1 반응자의 백분율은 위약군에서 8.3%(2/24)와 비교하여 KY1005 저용량군 및 고용량군에서 각각 44.4%(12/27) 및 37.0%(10/27)였다. 따라서, KY1005를 이용한 치료는 위약과 비교하여 vIGA 0/1 반응자의 명목상 통계적으로 유의한 증가된 수와 관련되었다(저용량군 및 고용량군 둘 모두에 대해 Cochran-Mantel-Haenszel p<0.001).

도 7은 16주차에서 vIGA0/1을 달성하고 안전성 추적조사 기간 동안 효능에 대해 평가된 모든 환자를 나타낸다. 표 내의 점수는 각각의 방문에서의 EASI 점수이다. 도 7은 113일차에 vIGA0/1을 달성한 대상체에서 마지막 용량 후 최대 5.5개월까지 장기간의 지속적인 반응의 증거가 있었음을 보여준다(KY1005를 받은 대상체의 대략 70%).

표 11: 15, 29, 57, 85 및 113일차에서 vIGA에 있어서 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)의 반응을 갖는 환자의 백분율(FAS)

파라미터	시점	KY1005 저용량 (N=27)		KY1005 고용량 (N=27)		위약 (N=24)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
0 (깨끗함) 또는 1 (거의 깨끗함)의 vIGA	15 일차	0 (0.0%)	0.00, 0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	29 일차	0 (0.0%)	0.00, 0.00	3 (11.1%)	0.00, 22.97	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	57 일차	4 (14.8%)	1.42, 28.21	3 (11.1%)	0.00, 22.97	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	85 일차	8 (29.6%)	12.41, 46.85	9 (33.3%)	15.55, 51.11	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	113 일차	12 (44.4%)	25.70, 63.19	10 (37.0%)	18.82, 55.25	2 (8.3%)	0.00, 19.39
위약 대비 Cochran-Mantel-Haenszel 검정		<0.001		<0.001			

CI=신뢰 구간

기준선으로부터 113일차까지 및 시간 경과에 따른 vIGA의 변화

모든 환자는 연구 포함 기준과 일치하게, 기준선에서 3(중등도) 또는 4(중증)의 vIGA를 가졌다. 중요하게는, 기준선에서 4(중증)의 vIGA 점수를 갖는 환자의 수는 KY1005 군(저용량군 및 고용량군에서 각각 10명[37.0%] 및 9명[33.3%])과 비교하여 위약군(15명[62.5%]의 환자)에서 더 높았다.

위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 기준선으로부터 15, 29, 57, 85 및 113일차까지의 vIGA의 점진적 개선이 관찰되었다. 그러나, 개선은 위약과 비교하여 KY1005 군에서 일반적으로 더 현저하였다. 예를 들어, 15일차에서, 위약군에서 25.0%의 환자와 비교하여, KY1005 저용량군 및 고용량군에서 각각 70.0% 및 66.7%의 환자에 대해 4(중증)로부터 3(중등도)으로의 vIGA의 이동이 보고되었다. 113일차에서, 위약군에서 37.5%, 37.5%, 0% 및 0%의 환자와 비교하여, KY1005 저용량군에서 12.5%, 12.5%, 50.0% 및 12.5%의 환자 및 KY1005 고용량군에서 12.5%, 12.5%, 37.5% 및 12.5%의 환자에 대해 4(중증)로부터 각각 3(중등도), 2(경도), 1(거의 깨끗함) 및 0(깨끗함)으로의 vIGA의 이동이 보고되었다. 기준선에서 3(중등도)의 vIGA를 갖는 환자에 대해 위약과 비교하여 KY1005 군에서 vIGA의 더 큰 개선이 유사하게 나타났다.

기준선으로부터 113일차까지 및 시간 경과에 따른 SCORAD 지수의 변화

치료 요법 사이에 SCORAD 지수의 기준선으로부터의 변화 백분율의 분석(MMRM 분석)은 표 12 및 **도 8**에 제시된다. 위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 기준선으로부터 29, 57, 85 및 113일차까지의 SCORAD 지수의 점진적 감소가 관찰되었다. 그러나, 모든 시점에서 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다: 113일차에서 SCORAD 지수의 LSM 변화 백분율(95% CI)은 위약(-36.79[-49.94, -23.65])과 비교하여 KY1005 저용량군 및 고용량군에 대해 각각 -60.30(-72.57, -48.04) 및 -58.96(-71.04, -46.87)이었다. 위약 대비 이러한 차이는 KY1005 저용량군(LSM의 차이[95% CI], -23.51[-41.50, -5.52]; p=0.011) 및 KY1005 고용량군(LSM의 차이[95% CI], - 22.16[-40.00, -4.32]; p=0.016) 둘 모두에 대해 명목상 통계적으로 유의하였다. 따라서, 위약 대비 KY1005 치료군에서의 효과는 29일차부터 관찰되었으며, 113일차까지 유지되었다.

표 12: 치료 요법 사이에 SCORAD 지수의 기준선으로부터의 변화 백분율 MMRM(FAS)

시점	파라미터	KY1005 저용량 (N=27)	KY1005 고용량 (N=27)	위약 (N=24)
29 일차	LSM (95% CI)	-25.14 (-33.84, -16.43)	-27.65 (-36.18, -19.13)	-12.16 (-21.23, -3.10)
	LSM 의 차이, 추정치 (SE) [95% CI]	-12.97 (6.30) [-25.54, -0.40]	-15.49 (6.24) [-27.93, -3.05]	
	P-값	0.043	0.015	
57 일차	LSM (95% CI)	-43.51 (-53.31, -33.72)	-37.05 (-47.07, -27.03)	-24.22 (-34.59, -13.84)
	LSM 의 차이, 추정치 (SE) [95% CI]	-19.30 (7.16) [-33.57, -5.02]	-12.83 (7.23) [-27.26, 1.59]	
	P-값	0.009	0.080	
85 일차	LSM (95% CI)	-55.48 (-66.94, -44.03)	-52.02 (-63.28, -40.75)	-26.95 (-39.24, -14.65)
	LSM 의 차이, 추정치 (SE) [95% CI]	-28.54 (8.43) [-45.35, -11.73]	-25.07 (8.36) [-41.74, -8.40]	
	P-값	0.001	0.004	
113 일차	LSM (95% CI)	-60.30 (-72.57, -48.04)	-58.96 (-71.04, -46.87)	-36.79 (-49.94, -23.65)
	LSM 의 차이, 추정치 (SE) [95% CI]	-23.51 (9.02) [-41.50, -5.52]	-22.16 (8.95) [-40.00, -4.32]	
	P-값	0.011	0.016	

CI=신뢰 구간; SE=표준 오차.

기준선으로부터 113일차까지 및 시간 경과에 따른 발병 BSA의 변화

시간 경과에 따른 기준선으로부터의 발병 BSA의 변화 백분율은 **도 9**에서 95% CI를 갖는 LSM을 이용하여 예시된다. 위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 기준선으로부터 29, 57, 85 및 113일차까지의 발병 BSA의 점진적 감소가 관찰되었다. 그러나, 모든 시점에서 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다: 113일차에서 발병 BSA의 최소 제곱 평균 변화 백분율(95% CI)은 위약(-41.58[-57.35, -25.80])과 비교하여 KY1005 저용량군 및 고용량군에서 각각 -78.07(-92.35, -63.79) 및 -71.97(-86.10, -57.84)이었다. 위약 대비 이러한 차이는 FAS에서 KY1005 저용량군(LSM의 차이[95% CI], -36.49[-57.84, -15.14]; p=0.001) 및 KY1005 고용량군(LSM의 차이[95% CI], -30.39[-51.50, -9.29]; p=0.005) 둘 모두에 대해 명목상 통계적으로 유의하였다. 따라서, 위약 대비 KY1005 치료군에서의 효과는 29일차부터 관찰되었으며, 113일차까지 유지되었다.

기준선으로부터 113일차까지 및 시간 경과에 따른 PO-SCORAD 지수의 변화

시간 경과에 따른 기준선으로부터의 PO-SCORAD 지수의 변화 백분율은 **도 10**에서 95% CI를 갖는 LSM을 이용하여 예시된다. 위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 기준선으로부터 15, 29, 57, 64, 85 및 113일차까지의 PO-SCORAD 지수의 점진적 감소가 일반적으로 관찰되었다. 그러나, 거의 모든 시점에서 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다: 113일차까지, PO-SCORAD 지수의 LSM 변화 백분율(95% CI)은 위약군에서의 -23.96(-38.36, -9.46)에 대해, 각각 KY1005 저용량군 및 고용량군에서 -55.16(-69.11, -41.21) 및 -43.04(-56.41, -29.67)였다. 위약 대비 이러한 차이는 KY1005 저용량군(LSM의 차이[95% CI], -31.20[-51.29, -11.10]; p=0.003)에 대해 명목상 통계적으로 유의하였지만, KY1005 고용량군(LSM의 차이[95% CI], -19.07[-38.86, 0.71]; p=0.059)에 대해서는 그렇지 않았다.

기준선으로부터 113일차까지 및 시간 경과에 따른 DLQI의 변화

시간 경과에 따른 기준선으로부터의 DLQI 총점의 변화 백분율은 **도 11**에서 95% CI를 갖는 LSM을 이용하여 예시된다. 위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 기준선으로부터 15, 29, 57, 64, 85 및 113일차까지의 DLQI 총점의 점진적 감소가 일반적으로 관찰되었다. 감소의 규모에 있어서 치료군 사이에 명백한 차이는 일반적으로 없었지만, 85 및 113일차에서 위약과 비교하여 KY1005 치료군에서 더 큰 감소에 대한 경향이 있었다: 113일차까지, DLQI 총점의 LSM 변화 백분율(95% CI)은 KY1005 저용량군 및 고용량군에서 각각 -52.99(-75.31, -30.67) 및 -59.15(-80.32, -37.99), 대 위약군에서 -20.51(-44.95, 3.93)이었다. 위약 대비 이러한 차이는 KY1005 저용량군(LSM의 차이[95% CI], -32.48[-65.82, 0.86]; p=0.056)에 대해 유의하지 않았고, KY1005 고용량군(LSM의 차이[95% CI], -38.65[-71.05, -6.24]; p=0.020)에 대해서는 명목상 통계적으로 유의하였다.

위약을 포함하는 치료군에 걸쳐 기준선 후 카테고리별 DLQI 총점의 개선이 일반적으로 관찰되었다. 그러나, 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 개선이 일반적으로 관찰되었다. 예를 들어, 113일차까지, 카테고리 "모든 환자의 삶에 대한 영향이 전혀 없음" 내의 환자의 백분율은 위약군에 대해 6%(1/16)와 비교하여 KY1005 저용량군 및 고용량군에 대해 각각 대략 33%(6/18) 및 38%(8/21)였고; 반대로, 카테고리 "극도로 큰 효과" 내의 환자의 백분율은 위약군에 대해 19%(3/16)와 비교하여 둘 모두의 KY1005 군에 대해 0%였다.

기준선으로부터 113일차까지 및 시간 경과에 따른 소양증에 대한 NRS의 변화

기준선으로부터 113일차까지 및 시간 경과에 따른 소양증에 대한 NRS의 변화의 분석을, 적어도 4개의 값이 이용가능한 경우, 주당, 즉, 상응하는 일 및 이전 6일에 대해 계산된 NRS 값 절대치의 평균 값을 이용하여 수행하였다. 평균 주당 접근법을 이용하여, 각각 적어도 3 및 적어도 4의 기준선 소양증에 대한 NRS를 갖는 적어도 3 및 4 단위의 소양증에 대한 NRS의 최상의 개선을 갖는 환자의 백분율의 사후 분석을 수행하였다. 모든 분석에 대해, 기준선 값은 기준선 방문의 날짜에 취해진 값으로서 간주되었다.

시간 경과에 따른 기준선으로부터의 평균 매주 소양증에 대한 NRS의 변화 백분율은 **도 12**에서 95% CI를 갖는 LSM을 이용하여 예시된다. 위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 기준선으로부터 15, 29, 57, 85 및 113일차까지의 소양증에 대한 NRS에 대한 매주 평균 값의 점진적 감소가 일반적으로 관찰되었다. 임의의 시점에서 감소의 규모에 있어서 치료군 사이에 명백한 차이는 없었으며, KY1005 군과 위약 사이에 소양증에 대한 NRS의 변화 백분율의 비교 중 어느 것도 명목상 통계적으로 유의한 차이를 드러내지 않았다.

적어도 3의 기준 NRS를 갖는 환자에 대한 사후 분석에서, 113일차의 주 및 전체에서 적어도 3 단위의 주당 평균 소양증에 대한 NRS의 최상의 개선을 갖는 환자의 백분율은 표 13에 요약되어 있다.

표 13: 적어도 3의 기준 NRS를 갖는 환자에 기반한 적어도 3 단위의 소양증에 대한 NRS의 최상의 개선을 갖는 환자의 백분율(FAS)

	KY1005 저용량 (N=20)		KY1005 고용량 (N=25)		위약 (N=21)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
적어도 3 의 NRS 의 최상의 개선을 갖는 환자						
113 일차의 주	11 (55.0%)	33.20, 76.80	13 (52.0%)	32.42, 71.58	7 (33.3%)	13.17, 53.50
전체	13 (65.0%)	44.10, 85.90	18 (72.0%)	54.40, 89.60	14 (66.7%)	46.50, 86.83

CI=신뢰 구간

전반적으로, 적어도 3 단위의 주당 평균 소양증에 대한 NRS의 최상의 개선을 갖는 환자의 백분율은 KY1005 저용량군(65.0%[13/20; 95% CI, 44.10, 85.90]) 및 위약군(66.7%[14/21; 95% CI, 46.50, 86.83])과 비교하여 KY1005 고용량군(72.0%[18/25; 95% CI, 54.40, 89.60])에서 더 컸다. 113일차의 주 데이터와 유사한 결과가 EASI>21 계층에 대해 관찰되었지만, EASI ≤21 계층에 포함된 환자의 적은 수로 인해 이 하위군으로부터 유의미한 결론을 도출하는 것은 곤란하다.

적어도 4의 기준 NRS를 갖는 환자에 대한 또 다른 사후 분석에서, 주 및 전체별 적어도 4 단위의 주당 평균 소양증에 대한 NRS의 최상의 개선을 갖는 환자의 백분율은 표 14에 요약되어 있다. 위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 소양증에 대한 NRS의 점진적 개선이 관찰되었다. 그러나, 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 개선이 관찰되었다.

표 14: 적어도 4의 기준 NRS를 갖는 환자에 기반한 주 및 전체별 적어도 4 단위의 주당 평균 소양증에 대한 NRS의 최상의 개선을 갖는 환자의 백분율(FAS)

	KY1005 저용량 (N=19)		KY1005 고용량 (N=24)		위약 (N=21)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
적어도 4 의 NRS 의 최상의 개선을 갖는 환자						
113 일차의 주	9 (47.4%)	24.92, 69.82	9 (37.5%)	18.13, 56.87	4 (19.0%)	2.25, 35.84
전체	11 (57.9%)	35.69, 80.10	15 (62.5%0	43.13, 81.87	8 (38.1%)	17.33, 58.87

CI=신뢰 구간

전반적으로, 관찰된 결과는 위약(38.1%[8/21; 95% CI, 17.33, 58.87])과 비교하여 KY1005 저용량군 및 고용량군에 대해 각각 57.9%(11/19; 95% CI, 35.69, 80.10) 및 62.5%(15/24; 95% CI, 43.13, 81.87)였다. FAS에서 관찰된 것들과 유사한 결과가 EASI >21 및 EASI ≤21 계층에 대해 관찰되었지만, EASI ≤21 계층에 포함된 환자의 적은 수로 인해 이 하위군으로부터 유의미한 결론을 도출하는 것은 곤란하다.

소양증에 대한 사후 NRS 분석으로부터의 전체적인 결론은 사전 명시된 분석으로부터의 것들과 유사하였으며, FAS 집단을 전체로서 고려한 경우 치료군 사이에 명백한 차이는 없었다. 그러나, 기준선에서 중증 질환(EASI >21)을 갖는 환자에서, 적어도 4의 기준 NRS를 갖는 환자에서 적어도 4 단위의 높은 허들 반응을 고려할 경우, 위약(35.7%)과 비교하여 KY1005 고용량군 및 저용량군(각각 58.8%) 둘 모두 사이에 대략 20 퍼센트 포인트의 차이가 관찰되었다(표 15).

표 15: 적어도 4의 기준 NRS(EASI >21)를 갖는 환자에 기반한 주 및 전체별 적어도 4 단위의 주당 평균 소양증에 대한 NRS의 최상의 개선을 갖는 환자의 백분율

	KY1005 저용량 (N=17)		KY1005 고용량 (N=17)		위약 (N=14)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
적어도 4 의 NRS 의 최상의 개선을 갖는 환자						
113 일차의 주	8 (47.1%)	23.33, 70.79	5 (29.4)	7.75, 51.07	2 (14.3%)	0.00, 32.62
전체	10 (58.8%)	35.43, 82.22	10 (58.8%)	35.43, 82.22	5 (35.7%)	10.61, 60.81

CI=신뢰 구간

탐색적 효능 분석

KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 12, 10 및 2명의 환자를 포함한 113일차에서 반응자(즉, 0 또는 1의 vIGA)로 정의된 FAS 내의 환자의 하위세트에서 탐색적 효능 분석을 완결하였다(상기 "기준선으로부터 113일차까지 및 시간 경과에 따른 vIGA의 변화" 섹션 참조). 중요하게는, 113일차에서 vIGA 점수가 결측된 경우, 다음 이용가능한 vIGA 점수를 이용하여 환자가 반응자(vIGA 0/1)인지 여부를 결정하였다.

113일차부터 시간 경과에 따른(즉, 169일차 및 253일차) EASI 변화 백분율 및 절대치

113일차에서 반응자(vIGA 0/1)로 정의된 환자에 대한 기준선으로부터 113, 169 및 253일차까지의 EASI 점수의 변화의 요약은 표 15a에 제공된다.

표 15a: 기준선으로부터 113, 169 및 253까지의 EASI 점수의 변화(반응자)

	파라미터	KY1005 저용량 (N=12)	KY1005 고용량 (N=10)	위약 (N=2)
113 일차	n	12	10	2
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 절대치	평균 (SD)	-32.21 (8.686)	-30.18 (13.748)	-27.90 (5.798)
	95% CI	-37.73, -26.69	-40.02, -20.34	-80.00, 24.20
	중위값	-30.50	-24.40	-27.90
	Min, max	-45.9, -18.9	-61.0, -16.5	-32.0, -23.8
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 백분율	평균 (SD)	-93.47 (4.242)	-94.66 (6.662)	-96.50 (4.950)
	95% CI	-96.16, -90.77	-99.43, -89.89	-140.97, -52.03
	중위값	-93.40	-97.00	-96.50
	Min, max	-100.0, -86.8	-100.0, -78.8	-100.0, -93.0
169 일차	n	12	10	2
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 절대치	평균 (SD)	-32.28 (8.121)	-30.57 (14.093)	-24.25 (2.333)
	95% CI	-37.44, -27.12	-40.65, -20.49	-45.22, -3.28
	중위값	-32.25	-24.70	-24.25
	Min, max	-47.2, -19.5	-60.8, -17.1	-25.9, -22.6
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 백분율	평균 (SD)	-94.34 (7.035)	-95.71 (8.489)	-85.15 (13.930)
	95% CI	-98.81, -89.87	-101.78, -89.64	-210.31, 40.01
	중위값	-97.30	-98.95	-85.15
	Min, max	-100.0, -75.0	-100.0; -73.1	-95.0; -75.3
253 일차	n	11	8	2
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 절대치	평균 (SD)	-28.17 (9.135)	-24.65 (6.813)	-25.70 (8.061)
	95% CI	-34.31, -22.04	-30.35, -18.95	-98.13, 46.73
	중위값	-27.20	-22.75	-25.70
	Min, max	-45.6, -12.5	-36.8, -17.1	-31.4, -20.0
기준선으로부터의 EASI 점수 변화 백분율	평균 (SD)	-83.85 (20.220)	-94.10 (9.178)	-87.65 (5.162)
	95% CI	-97.44, -70.27	-101.77, -86.43	-134.03, -41.27
	중위값	-94.70	-96.65	-87.65
	Min, max	-100.0, -38.7	-100.0, -72.2	-91.3, -84.0

AD=아토피성 피부염; CI=신뢰 구간; EASI=습진 면적 및 중증도 지수; max=최대값; min=최소값; SD=표준 편차.

주: EASI 총점은 가중치 10%(두부), 20%(상지), 30%(몸통) 및 40%(하지)를 이용한 섹션 EASI의 가중 합계이다. 최소 가능한 EASI 점수는 0이고, 최대 가능한 EASI 점수는 72이며, 여기서 더 높은 점수는 AD의 증가된 정도 및 중증도를 나타낸다.

반응자에 대해, 위약을 포함하는 모든 치료군에서 기준선으로부터 113, 169 및 253일차까지의 EASI 점수의 감소가 관찰되었다.

169일차에서 EASI 점수의 평균 변화 백분율(95% CI)은 KY1005 저용량(n=12), KY1005 고용량(n=10) 및 위약(n=2) 군에 대해 각각 -94.34(-98.81, -89.87), -95.71(-101.78, -89.64) 및 -85.15(-210.31, -40.01)였고, 253일차에서는 KY1005 저용량(n=11), KY1005 고용량(n=8) 및 위약(n=2)에 대해 각각 -83.85(-97.44, -70.27), -94.10(-101.77, -86.43) 및 -87.65(-134.03, -41.27)였다.

113일차부터 시간 경과에 따른 EASI 50, 75 및 90

113, 169 및 253일차에서 EASI의 기준선으로부터 적어도 50%, 75% 및 90% 감소를 갖는 환자의 백분율은 표 15b에 제공된 전반적인 요약에서 113일차에서 반응자(vIGA 0/1)로 정의된 환자에 대해 치료군별로 요약되어 있다.

모든 치료군에서 모든 반응자는 113 및 169일차에서 EASI 50 반응을 가졌다. 253일차에, 백분율은 KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 대략 83%, 80% 및 100%였다.

모든 치료군에서 모든 반응자는 169일차에서 KY1005 고용량군(9/10)을 제외하고, 113 및 169일차에서 EASI 75 반응을 가졌다. 253일차에서, 백분율은 KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 대략 67%(8/12), 70%(7/10) 및 100%(2/2)였다.

EASI 90에 대해, 백분율은 113일차에서 KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 대략 75%(9/12), 80%(8/10) 및 100%(2/2); 169일차에서 KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 92%(11/12), 90%(9/10) 및 50%(1/2); 및 253일차에서 KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 50%(6/12), 70%(7/10) 및 50%(1/2)였다.

표 15b: 113, 169 및 253일차에서 EASI 점수의 기준선으로부터의 50%, 75% 및 90% 감소를 갖는 환자의 백분율 (반응자)

파라미터	시점	KY1005 저용량 (N=12)		KY1005 고용량 (N=10)		위약 (N=2)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
EASI 점수의 기준선으로부터의 50% 감소	113 일차	12(100.0%)	100.00,100.00	10 (100.0%)	100.00,100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	169 일차	12(100.0%)	100.00,100.00	10 (100.0%)	100.00,100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	253 일차	10(83.3%)	62.25,100.00	8 (80.0%)	55.21,100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
EASI 점수의 기준선으로부터의 75% 감소	113 일차	12(100.0%)	100.00,100.00	10 (100.0%)	100.00,100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	169 일차	12(100.0%)	100.00,100.00	9 (90.0%)	71.41,100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	253 일차	8 (66.7%)	39.99,93.34	7 (70.0%)	41.60,98.40	2 (100.0%)	100.00, 100.00
EASI 점수의 기준선으로부터의 90% 감소	113 일차	9 (75.0%)	50.50,99.50	8 (80.0%)	55.21,100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	169 일차	11(91.7%)	76.03,100.00	9 (90.0%)	71.41,100.00	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	253 일차	6 (50.0%)	21.71,78.29	7 (70.0%)	41.60,98.40	1 (50.0%)	0.00, 100.00

CI=신뢰 구간; EASI=습진 면적 및 중증도 지수. 주: CI 하한이 음인 경우, 이는 0.0에 결합되었다. 주: CI 상한이 100 초과인 경우, 이는 100.0에 결합되었다.

113일차부터 시간 경과에 따른 vIGA

113일차에서 반응자(vIGA 0/1)로 정의된 환자에 대해, 113, 169 및 253일차에서 각각의 vIGA 카테고리 내의 환자의 백분율은 표 15c에 요약되어 있다.

169일차에서, KY1005 저용량군에서 1명(8.3%)의 환자는 각각 2(경도) 및 3(중등도)의 vIGA를 가졌고; KY1005 고용량군에서 1명(10.0%)의 환자는 2(경도)의 vIGA를 가졌고; 위약군에서 1명(50.0%)의 환자는 2(경도)의 vIGA를 가졌고; 나머지 환자(각각 10, 9 및 1명)는 여전히 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)의 vIGA를 가졌다.

253일차에서, KY1005 저용량군에서 3명(27.3%)의 환자는 3(중등도)의 vIGA를 가졌고; KY1005 고용량군에서 1명(12.5%)의 환자는 2(경도)의 vIGA를 가졌고; 위약군에서 1명(50.0%)의 환자는 2(경도)의 vIGA를 가졌고; 나머지 환자(각각 8, 7 및 1명)는 여전히 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)의 vIGA를 가졌다.

표 15c: 113, 169 및 253일차에서 치료 요법 사이에 vIGA 카테고리 내의 환자의 백분율(반응자)

시점		KY1005 저용량 (N=12)		KY1005 고용량 (N=10)		위약 (N=2)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
113 일차	n	12		10		2	
	0 - 깨끗함	2 (16.7%)	0.00,37.75	3 (30.0%)	1.60,58.40	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	1 - 거의 깨끗함	10 (83.3%)	62.25,100.00	7 (70.0%)	41.60,98.40	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	2 - 경도	0 (0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	3 - 중등도	0 (0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	4 - 중증	0 (0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
169 일차	n	12		10		2	
	0 - 깨끗함	3 (25.0%)	0.50,49.50	4 (40.0%)	9.64,70.36	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	1 - 거의 깨끗함	7 (58.3%)	30.44,86.23	5 (50.0%)	19.01,80.99	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	2 - 경도	1 (8.3%)	0.00,23.97	1 (10.0%)	0.00,28.59	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	3 - 중등도	1 (8.3%)	0.00,23.97	0 (0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	4 - 중증	0 (0.0%)	0.00, 0.00	0 (0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
253 일차	n	11		8		2	
	0 - 깨끗함	2 (18.2%)	0.00,40.97	2 (25.0%)	0.00,55.01	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	1 - 거의 깨끗함	6 (54.5%)	25.12,83.97	5 (62.5%)	28.95,96.05	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	2 - 경도	0 (0.0%)	0.00, 0.00	1 (12.5%)	0.00,35.42	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	3 - 중등도	3 (27.3%)	0.95,53.59	0 (0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00
	4 - 중증	0 (0.0%)	0.00, 0.00	0 (0.0%)	0.00,0.00	0 (0.0%)	0.00, 0.00

CI=신뢰 구간; vIGA=검증된 연구자의 전반적 평가.

주: CI 하한이 음인 경우, 이는 0.0에 결합되었다. 주: CI 상한이 100 초과인 경우, 이는 100.0에 결합되었다.

113일차부터 시간 경과에 따른 0 또는 1의 vIGA의 반응을 갖는 환자의 백분율

113, 169 및 253일차에서 vIGA에서 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)의 반응을 갖는 환자의 백분율은 표 15d에 113일차에서 반응자(vIGA 0/1)로 정의된 환자에 대해 요약되어 있다.

표 15d: 113, 169 및 253일차에서 vIGA에서 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)의 반응을 갖는 환자의 백분율(반응자)

파라미터	시점	KY1005 저용량 (N=12)		KY1005 고용량 (N=10)		위약 (N=2)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
0 (깨끗함) 또는 1 (거의 깨끗함)의 vIGA	113 일차	12 (100.0%)	100.00, 100.00	10 (100.0%)	100.00, 100.00	2 (100.0%)	100.00, 100.00
	169 일차	10 (83.3%)	62.25, 100.00	9 (90.0%)	71.41, 100.00	1 (50.0%)	0.00, 100.00
	253 일차	8 (66.7%)	39.99, 93.34	7 (70.0%)	41.60, 98.40	1 (50.0%)	0.00, 100.00

CI=신뢰 구간; vIGA=검증된 연구자의 전반적 평가.

주: 컬럼 상의 수는 양성 반응('xxx'일차에서 '0' 또는 '1'의 vIGA = 예)을 갖는 환자의 수를 나타낸다. 주: CI 하한이 음인 경우, 이는 0.0에 결합되었다. 주: CI 상한이 100 초과인 경우, 이는 100.0에 결합되었다.

169일차에서, vIGA 0/1 반응자의 백분율은 KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 83.3%(10/12), 90.0%(9/10) 및 50.0%(1/2)였다. 253일차에서, vIGA 0/1 반응자의 백분율은 KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 66.7%(8/12), 70.0%(7/10) 및 50.0%(1/2)였다.

약물 혈청 농도 분석

혈청 KY1005 농도 대 시간 데이터는 **도 13** 및 **도 14**에서 기하 평균을 이용하여 제시된다(연구 연장).

주요 연구에 대해, KY1005에 대한 혈청 농도 프로파일은 KY1005 군 사이에 유사하였으며, 저용량군과 비교하여 KY1005 고용량군에 대해 더 높은 농도가 기록되었다. 반복된 I.V. 투여로, 혈청 농도는 급속하게 피크에 도달하였고, 이어서 각각의 용량 후 감소하였다.

주요 연구에서 관찰된 바와 같이, 연구 연장에 들어간 환자에 대한 혈청 농도 프로파일은 KY1005 군 사이에 유사하였으며, 저용량군과 비교하여 KY1005 고용량군에 대해 더 높은 KY1005 농도가 기록되었다. 85일차에 네 번째 주입 후, 혈청 농도는 253일차까지 꾸준히 감소하였다.

혈청 약동학 분석

주요 연구(113일차까지):

주요 연구에서 KY1005에 대한 유도된 혈청 PK 파라미터는 표 16에 요약되어 있다. KY1005의 혈청 농도는 투약 후 급속하게 증가하였으며(**도 13** 참조), 첫 번째 및 네 번째(세 번째 유지) 주입 둘 모두 후, KY1005 저용량 및 고용량 둘 모두에 대해 중위 t_{max}는 0.03이었고, C_{max}, AUC_{0-28} 및 AUC_{0-inf}에 대해 대략 용량 비례적 관계가 관찰되었다. 각각의 용량 후, 혈청 농도는 2상 방식으로 꾸준히 감소하였으며, 첫 번째 주입 후 기하 평균 $t_{1/2}$ 값은 저(21.25일) 및 고(24.46일) 용량에 대해 유사하였다. AUC_{extrap}(%)는 컸으며(저용량 및 고용량에 대해 각각 기하 평균, 35.84% 및 39.23%), 이는 보고된 AUC_{0-inf} 및 $t_{1/2}$이 신뢰가능하지 않을 수 있음을 시사한다.

표 16: KY1005의 혈청 PK 파라미터(PK 집단)(주요 연구)

파라미터			KY1005 저용량 (N=29)	KY1005 고용량 (N=30)
C_{max} (ng/mL)	첫 번째 주입 후	n	29	30
		기하 평균 (95% CI)	62,456.97 (54,385.916, 71,725.801)	153,299.41 (143,441.855, 163,834.383)
		Min, max	15,231.5, 106,325.7	104,366.1, 209,120.7
	네 번째 주입 후	n	21	22
		기하 평균 (95% CI)	46,251.21 (38,892.865, 55,001.726)	126,248.15 (111,684.117, 142,711.398)
		Min, max	22,259.2, 90,752.0	81,638.8, 304,976.5
t_{max} (일)	첫 번째 주입 후	n	29	30
		중위값	0.03	0.03
		Min, max	0.0, 0.2	0.0, 0.2
	네 번째 주입 후	n	21	22
		중위값	0.03	0.03
		Min, max	0.0; 0.2	0.0 ; 0.2
$t_{1/2}$	첫 번째 주입 후 (일)	n	25	27
		기하 평균 (95% CI)	21.25 (18.931, 23.858)	24.46 (22.014, 27.170)
		Min, max	10.7, 34.9	10.8, 35.4
C_{min} (ng/mL)	첫 번째 주입 후	n	26	27
		기하 평균 (95% CI)	13,470.53 (10,906.620, 16,637.156)	41,394.53 (36,123.340, 47,434.904)
		Min, max	3,396.6, 36,213.5	21,620.3, 109,140.0
	두 번째 주입 후	n	24	23
		기하 평균 (95% CI)	14,061.17 (11,408.279, 17,330.970)	42,465.62 (37,407.532, 48,207.635)
		Min, max	3,176.2, 30,221.4	22,100.0, 70,221.4
	세 번째 주입 후	n	22	22
		기하 평균 (95% CI)	12,320.94 (8,881.177, 17,092.959)	44,016.54 (39,125.273, 49,519.290)
		Min, max	1,261.9, 29,377.1	23,811.2, 71,979.2
	네 번째 주입 후	n	20	21
		기하 평균 (95% CI)	12,653.30 (9,054.512, 17,682.467)	43,078.75 (38,269.947, 48,491.809)
		Min, max	1,301.2, 29,857.7	26,047.3, 65,983.9
		n	29	30
		기하 평균 (95% CI)	59,624.35 (52,239.076, 68,053.707)	149,304.53 (139,527.726, 159,766.410)

C_{45} (ng/mL)	첫 번째 주입 후	Min, max	15,231.5, 93,711.4	99,425.1, 209,120.7
	두 번째 주입 후	n	26	27
		기하 평균 (95% CI)	44,449.66 (38,630.121, 51,145.900)	103,004.25 (88,670.241, 119,655.422)
		Min, max	14,655.4, 71,812.5	26,957.0, 149,235.7
	세 번째 주입 후	n	24	23
		기하 평균 (95% CI)	42,253.84 (34,556.654, 51,665.517)	118,017.27 (107,339.641, 129,757.062)
		Min, max	12,282.9, 103,391.1	75,930.9, 166,144.2
	네 번째 주입 후	n	21	22
		기하 평균 (95% CI)	39,327.14 (27,077.623, 57,118.173)	122,207.32 (107,528.541, 138,889.897)
		Min, max	1,484.6, 90,752.0	77,203.9, 304,976.5
AUC_{0-28} (ng/mL*일)	첫 번째 주입 후	n	26	28
		기하 평균 (95% CI)	686,940.88 (590,166.320, 799,584.390)	1,883,507.76 (1,727,579.712, 2,053,509.580)
		Min, max	182,592.7, 1,250,598.2	1,239,102.4, 2,804,778.9
	네 번째 주입 후	n	20	21
		기하 평균 (95% CI)	644,224.34 (528,261.893, 785,642.513)	1,898,152.07 (1,724,488.487, 2,089,304.346)
		Min, max	268,463.7, 1,094,156.8	1,307,220.3, 2,603,856.9
AUC_{0-inf} (ng/mL*일)	첫 번째 주입 후	n	25	27
		기하 평균 (95% CI)	1,117,227.16 (943,484.260, 1,322,964.871)	3,313,855.91 (2,917,920.239, 3,763,516.513)
		Min, max	308,344.7, 1,725,098.3	1,600,199.5, 5,682,149.8
$AUC_{extrap(\%)}$	첫 번째 주입 후	n	25	27
		기하 평균 (95% CI)	35.84 (31.273, 41.084)	39.23 (32.565, 47.264)
		Min, max	12.4, 52.2	4.6, 56.2
λz	첫 번째 주입 후 (1/일)	n	25	27
		기하 평균 (95% CI)	0.03 (0.029, 0.037)	0.03 (0.024, 0.031)
		Min, max	0.0, 0.1	0.0, 0.1

λz=말기 속도 상수; AUC_{0-28}=투약 간격에서의 혈청 농도-시간 곡선 하 면적; AUC_{0-inf}=무한대까지 외삽된 혈청 농도-시간 곡선 하 면적; $AUC_{extrap(\%)}$=혈청 농도-시간 곡선 하 면적 외삽 면적 백분율; CI=신뢰 구간; C_{max}=최대 혈청 농도 실측치; C_{min}=최저점 농도; max=최대값; min=최소값; PK=약동학; $t_{1/2}$=겉보기 말기 반감기; SD=표준편차; t_{max}=최대 혈청 농도 실측치까지의 시간.

KY1005의 첫 번째 주입 후의 기하 평균 C_{max}는 저용량 및 고용량에 대해 각각 62,456.97 및 153,299.41 ng/mL이었고, 네 번째(세 번째 유지) 주입 후는 각각 46,251.21 및 126,248.15 ng/mL이었다. 각각의 유지 용량(29, 57 및 85일차) 후의 피크 농도(예정된 시점을 이용하여, 모든 주입의 시작 45분 후)는 로딩 용량 후에 얻어진 것들보다 약간 더 낮았다. 최소 기하 평균 혈청 농도는 둘 모두의 용량 코호트에서 10,000 ng/mL 초과로 남아 있었다.

C_{max}는 저용량과 비교하여 KY1005 고용량 후에 더 컸다. 그러나, 첫 번째(로딩) 및 네 번째(세 번째 유지) 용량 노출을 비교한 경우 AUC_{0-28} 및 C_{min}(최저점) 수준은 유사하였다. 28일마다 투여된 총 4개의 용량에 걸쳐 최소 축적이 관찰되었다.

일반적으로, KY1005에 대한 평균 혈청 농도 프로파일은 용량 비례적이었으며, 여기서 용량의 2.5배 증가는 C_{max}

및 AUC_{0-28}에 의해 측정된 바 노출의 대략 2.5배 증가를 달성하였다. 투여된 총 4개의 용량에 걸쳐 2개의 용량 코호트에서 표적 매개 약물 처분은 명백하지 않았다.

연구 연장(113일차부터):

연구 연장에서 KY1005에 대한 유도된 혈청 PK 파라미터는 표 17에 요약되어 있다. 네 번째 주입 후, KY1005의 혈청 농도는 꾸준히 감소하였으며, AUC_{0-inf}에 대해 대략 용량 비례적 관계가 관찰되었다. 기하 평균 $t_{1/2}$ 값은 저(23.04일) 및 고(28.02일) 용량에 대해 유사하였다. AUC_{extrap}(%)가 5% 미만이었기 때문에, 단지 투약 후 28일차까지의 데이터에 기반한 AUC_{0-inf} 값을 이용하여 계산된 $t_{1/2}$ 값은 첫 번째 주입 후 주요 연구로부터 유래된 것들보다 더 정확하다. 2개의 KY1005 용량 군에 대해, 네 번째 용량(약 2배) 후에 계산된 유사한 축적 지수, 및 Vd(약 5 L)가 관찰되었다. 253일차에 기하 평균 농도(95% CI)(C_{min})는 KY1005 저용량군에서 365.63 ng/mL(163.823, 816.020) 및 KY1005 고용량군에서 1,739.90 ng/mL(884.622; 3,422.103)이었다(**도 14**). 2개의 KY1005 용량 군 양쪽에 대해 마지막 용량 후 168일차까지 PK 프로파일로부터 표적 매개 약물 처분은 명백하지 않았다.

표 17: KY1005의 혈청 PK 파라미터(PK 집단)(연구 연장)

파라미터		KY1005 저용량	KY1005 고용량
네 번째 주입 후 AI (예상치)	n	15	12
	기하 평균 (95% CI)	1.78 (1.619, 1.946)	2.01 (1.834, 2.211)
	Min, max	1.3, 2.3	1.5, 2.5
네 번째 주입 후 AUC_{0-inf} (ng/mL*일)	n	15	12
	기하 평균 (95% CI)	1,272,912.22 (975,475.562, 1,661,041.621)	3,884,561.93 (3,236,022.502, 4,663,076.769)
	Min, max	371,333.5, 2,334,167.2	2,405,791.7, 5,989,019.3
네 번째 주입 후 AUC_{extrap}(%)	n	15	12
	기하 평균 (95% CI)	2.00 (0.751, 5.327)	4.14 (1.711, 10.007)
	Min, max	0.1, 40.5	0.7, 47.5
네 번째 주입 후 CL (mL/일)	n	20	21
	기하 평균 (95% CI)	155.22 (127.283, 189.299)	131.71 (119.658, 144.972)
	Min, max	91.4, 372.5	96.0, 191.3
네 번째 주입 후 C_{avg} (ng/mL)	n	20	21
	기하 평균 (95% CI)	23,008.01 (18,866.497, 28,058.662)	67,791.14 (61,588.874, 74,618.012)
	Min, max	9,588.0, 39,077.0	46,686.4, 92,994.9
네 번째 주입 후 변동 (%)	n	20	21
	기하 평균 (95% CI)	140.49 (123.597, 159.690)	117.89 (99.569, 139.583)
	Min, max	82.3, 222.2	55.9, 323.0
네 번째 주입 후 Vd (L)	n	15	12
	기하 평균 (95% CI)	4.66 (3.910, 5.552)	5.11 (4.382, 5.966)
	Min, max	2.2, 8.3	3.8, 7.9
네 번째 주입 후 λz (1/일)	n	15	12
	기하 평균 (95% CI)	0.03 (0.024, 0.034)	0.02 (0.021, 0.028)
	Min, max	0.0, 0.1	0.0, 0.0
네 번째 주입 후 $t_{1/2}$ (일)	n	15	12
	기하 평균 (95% CI)	23.04 (19.865, 26.726)	28.02 (24.344, 32.243)
	Min, max	13.9, 33.0	17.0, 37.5

λz=말기 속도 상수; AI(예상치)=축적 지수 예상치; AUC_{0-inf}=무한대까지 외삽된 혈청 농도-시간 곡선 하 면적; AUC_{extrap}(%)=혈청 농도-시간 곡선 하 면적 외삽 면적 백분율; C_{avg}=평균 농도; CI=신뢰 구간; CL=제거율; max=최대값; min=최소값; PK=약동학; $t_{1/2}$=겉보기 말기 반감기; Vd=겉보기 분포 부피

항-KY1005 항체 역가 및 양성 반응을 갖는 환자의 수

주요 연구(113일차까지):

양성 및 음성 ADA 반응을 갖는 환자의 수 및 백분율은 표 18에 요약되어 있다(안전성 세트).

표 18: 항-KY1005 항체의 존재(안전성 세트)(주요 연구)

		KY1005 저용량	KY1005 고용량	위약
기준선	n	29	30	29
	음성	28 (96.6%)	30 (100.0%)	26 (89.7%)
	양성	1 (3.4%)	0 (0.0%)	3 (10.3%)
15 일차	n	28	27	26
	음성	24 (85.7%)	26 (96.3%)	24 (92.3%)
	양성	4 (14.3%)	1 (3.7%)	2 (7.7%)
29 일차	n	26	27	24
	음성	22 (84.6%)	26 (96.3%)	22 (91.7%)
	양성	4 (15.4%)	1 (3.7%)	2 (8.3%)
57 일차	n	24	23	19
	음성	15 (62.5%)	23 (100.0%)	17 (89.5%)
	양성	9 (37.5%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)
85 일차	n	22	23	18
	음성	13 (59.1%)	23 (100.0%)	16 (88.9%)
	양성	9 (40.9%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)
113 일차	n	20	22	16
	음성	10 (50.0%)	22 (100.0%)	14 (87.5%)
	양성	10 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)
조기 중결 - 주요 연구	n	2	4	10
	음성	2 (100.0%)	3 (75.0%)	8 (80.0%)
	양성	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (20.0%)

주: 양성은 1 이상의 역가 결과를 나타낸다.

항-KY1005 ADA의 존재 및 종점 역가를 온-보드 KY1005 약물 농도에 대한 높은 추정 민감도(5.5 ng/mL) 및 높은 내성을 갖는 고상 추출 산 해리 생물분석적 방법을 이용하여 결정하였다(55 ng/mL 및 9 ng/mL ADA 양성 대조군은 각각 100 및 10 μg/mL KY1005까지 내성화하였다.).

안전성 세트에 대해, 항-KY1005 항체(즉, 1 이상의 역가 결과)는 기준선에서 KY1005 저용량군(34.3의 역가)에서 1명의 환자(3.4%)에 대해 검출되었고, KY1005 고용량군의 환자에서는 검출되지 않았다(표 18.). 위약군에서 3명의 환자(10.3%)에 대해 기준선에서 양성 결과가 또한 보고되었지만, 기록된 역가는 낮았다. 항-KY1005 항체는 시간 경과에 따라 KY1005 저용량군에서 증가하는 수의 환자에서 검출되었지만, KY1005 고용량군 및 위약군에서의 환자는 일반적으로 음성이었다. 113일차까지, 이용가능한 ADA 데이터를 갖는 환자 중, 항-KY1005 항체는 KY1005 저용량군에서 10명의 환자(50.0%)에 대해 검출되었고, KY1005 고용량군의 환자에서는 검출되지 않았다. 양성 ADA 결과를 갖는 KY1005 저용량군에서의 10명의 환자에 대해, 중위 역가는 11.85(범위: 1.6 내지 465.0)였다. 위약군에서 2명의 환자(12.5%)에 대해 113일차에서 양성 결과가 또한 보고되었지만, 기록된 역가는 낮았다(3.1 및 3.4). 양성 ADA를 갖는 환자에서 PK 프로파일의 예상치 않은 변화는 관찰되지 않았다. 생물분석적 PK 분석법 형식이 활성 약물(즉, OX40L에 결합되지 않음)의 측정을 보장하였음을 고려하여, 이러한 결과는, 존재하는 경우, ADA가 약하거나 비-중화일 가능성이 있음을 나타냈다. 양성 ADA와 관련된 유해 사례는 없었다.

연구 연장(113일차부터):

양성 및 음성 반응을 갖는 반응자의 수 및 백분율은 표 19에 요약되어 있다. 주요 연구에서의 경향과 유사하게, 항-KY1005 항체는 KY1005 저용량군에서 시간 경과에 따라 증가하는 수의 반응자에서 검출되었지만, KY1005 고용량군 및 위약군에서의 그것들은 음성이었다.

113일차에서, 이용가능한 ADA 데이터를 갖는 반응자 중, 항-KY1005 항체는 KY1005 저용량군에서 6명의 환자(50%)에 대해 검출되었으며, 중위 역가는 7.94(범위: 1.7 내지 29.4)였다. 253일차까지, KY1005 저용량군에서

11명의 환자 중 9명(81.8%)은 항-KY1005 항체에 대해 양성이었으며, 중위 역가는 53.50(범위: 1.5 내지 1740)이었다.

주요 연구에서 관찰된 바와 같이, 양성 ADA 결과를 갖는 환자에서 PK 프로파일의 예상치 않은 변화는 관찰되지 않았지만, 253일차에서 KY1005의 예상된 낮은 혈청 농도는 이와 관련하여 최종 시점에서의 해석에 도움이 되지 않았다. 양성 ADA와 관련된 유해 사례는 없었다.

표 19: 항-KY1005 항체의 존재(반응자)(연구 연장)

		KY1005 저용량	KY1005 고용량	위약
113 일차	n	12	10	2
	음성	6 (50%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)
	양성	6 (50%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
169 일차	n	12	10	2
	음성	3 (25.0%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)
	양성	9 (75.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
253 일차	n	11	8	2
	음성	2 (18.2%)	8 (100.0%)	2 (100.0%)
	양성	9 (81.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

주: 양성은 1 이상의 역가 결과를 나타낸다.

효능 및 기타 평가 결론

113일차까지의 주요 연구:

1차 효능 종점(기준선으로부터 113일차까지의 EASI의 변화 백분율)에 대해 FAS에서 기준선으로부터 개선이 관찰되었으며, 위약과 비교하여 KY1005 치료군에서 더 큰 감소가 관찰되었다. 위약 대비 차이는 113일차에서 KY1005 저용량군(p=0.009)에 대해 명목상 통계적으로 유의하였지만, 고용량군(p=0.072)에 대해서는 그렇지 않았다. 치료 차이는 위약 대비 15일차만큼 빨리 KY1005 저용량군 및 고용량군 둘 모두에서 관찰되었고, 113일차까지 유지되었다. PPS에 대한 및 민감도 분석에 대한 1차 효능 분석의 반복(공변량으로서 EASI 계층을 이용하여; 첫 번째 개월 이내에 구조 약물 및 고정된 효과로서 치료별 구조 약물로)은 주요 분석과 유사한 결과를 제공하였다.

다음 2차 효능 종점 vIGA, SCORAD 지수, 및 발병 BSA에 대해 위약과 비교하여 둘 모두의 KY1005 군에서 기준선으로부터의 명목상 통계적으로 유의한 개선이 또한 관찰되었다. 발생의 속도 또는 반응의 규모에 있어서 KY1005 저용량군 및 고용량군 사이에 명백한 차이는 일반적으로 없었다.

POEM 총점, 및 DLQI 총점의 2차 환자 보고 결과 효능 종점에 대해 기준선으로부터의 감소가 일반적으로 관찰되었지만, 이들은 위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 명백하였으며, 군 사이에 명백한 차이는 없었다. 그러나, 위약과 비교하여 KY1005 저용량군에 대해 명목상 통계적으로 유의한 차이를 입증한 PO-SCORAD는 예외였다.

적어도 3 및 적어도 4의 기준 NRS를 갖는 환자에 대해, 각각 적어도 3 단위 및 적어도 4 단위의 소양증에 대한 NRS의 최상의 개선을 갖는 환자의 백분율은 KY1005 저용량군 및 위약군과 비교하여 KY1005 고용량군에서 더 높았다.

EASI >21 계층(중증 질환 - 56명의 환자) 내의 환자의 하위군에 대한 결과는 FAS에서 관찰된 것들과 유사하였다. EAST ≤21 계층(중등도 질환 - 22명의 환자)에 대한 결과는 또한 FAS에서 관찰된 것들과 일반적으로 유사하였지만, 이 계층에 포함된 환자의 적은 수로 인해 기준선 질환 중증도가 반응에 대한 유의미한 영향을 갖는지 여부에 대한 유의미한 결론을 도출하는 것은 곤란하다.

약동학

C_{max}, AUC_{0-28} 및 AUC_{0-inf}는 대략 용량 비례적인 것으로 보였지만, 피크 농도(모든 주입의 시작 45분 후)는 반복 투약시 증가하는 것으로 보이지 않았다. 첫 번째(로딩) 및 네 번째(세 번째 유지) 용량 노출을 비교한 경우 AUC_{0-28} 및 C_{min}(최저점) 수준은 유사하였고, 28일마다 4개의 용량의 투여 후 최소 축적이 있었다.

KY1005의 혈청 농도는 투약 후 급속하게 증가하였으며, 중위 t_{max}는 KY1005 저용량 및 고용량 둘 모두에 대해

0.03일이었다. 각각의 용량 후, 혈청 농도는 2상 방식으로 꾸준히 감소하였다. 표적 매개 약물 처분은 명백하지 않았다.

일반적으로, KY1005에 대한 평균 혈청 농도 프로파일은 용량 비례적이었으며, 여기서 용량의 2.5배 증가는 C_{max} 및 AUC_{0-28}에 의해 측정된 바와 같이 노출의 대략 2.5배 증가를 달성하였다.

약력학

항-KY1005 항체는 시간 경과에 따라 KY1005 저용량군에서 증가하는 수의 환자에서 검출되었지만, KY1005 고용량군 및 위약군에서의 환자는 일반적으로 음성이었다. 113일차까지 이용가능한 데이터를 갖는 환자에서, 항-KY1005 항체는 KY1005 저용량군에서 10명의 환자(50.0%)에 대해 검출되었고, KY1005 고용량군의 환자에서는 검출되지 않았다. 양성 ADA 결과를 갖는 KY1005 저용량군에서의 10명의 환자에 대해, 중위 역가는 11.85(범위: 1.6 내지 465.0)였다.

양성 ADA를 갖는 환자에서 PK 프로파일의 예상치 않은 변화는 관찰되지 않았으며, 이는 존재하는 경우, ADA가 약하거나 비-중화일 가능성이 있음을 나타낸다.

연구 연장

효능

총 24명의 환자는 113일차에서 반응자(vIGA 0/1)로 정의되었다(KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 12, 10 및 2명의 환자). 평균적으로, EASI, vIGA, SCORAD 지수, 발병 BSA, POEM 총점, PO-SCORAD 지수, DLQI 및 소양증에 대한 NRS의 탐색적 종점에 걸쳐 이 환자의 하위세트에서 연구 연장(253일차까지) 전반에 걸쳐 기준선으로부터의 개선은 일반적으로 지속되었다. 그러나, 특히 2명의 환자만이 있었던 위약군에서, 해석은 곤란하다.

약동학

113일차부터 연구 종료까지 KY1005의 혈청 농도는 꾸준히 감소하였으며, AUC_{0-inf}에 대해 대략 용량 비례적 관계가 관찰되었다. 2개의 KY1005 용량 군에 대해 네 번째 용량 후에 계산된 유사한 축적 지수(약 2배), 및 Vd(약 5 L)가 관찰되었으며, 표적 매개 약물 처분은 명백하지 않았다. 기하 평균 $t_{1/2}$ 값은 저(23.04일) 및 고(28.02일) 용량 군에 대해 유사하였다.

약력학

항-KY1005 항체는 KY1005 저용량군에서 시간 경과에 따라 증가하게 검출되었지만, KY1005 고용량군 및 위약군에서의 환자는 음성이었다. 253일차까지, 113일차에서 반응자(vIGA 0/1)로 정의된 환자 중, KY1005 저용량군에서 11명의 환자 중 9명(81.8%)은 항-KY1005 항체에 대해 양성이었으며, 중위 역가는 53.50(범위: 1.5 내지 1740)이었다.

유해 사례

주요 연구(방문 19 전) 동안, KY1005 저용량 및 위약군(각각 18명[62.1%] 및 20명[69.0%]의 환자)에서 유사한 수의 환자가 적어도 하나의 TEAE를 경험한 반면, KY1005 고용량군(14명[46.7%]의 환자)에서 그 수는 더 낮았다. 마찬가지로, 치료-관련 TEAE는 KY1005 저용량 및 위약군(각각 10명[34.5%] 및 9명[31.0%]의 환자)에서 유사한 수의 환자에 대해 보고되었지만, KY1005 고용량군(6명[20.0%]의 환자)에서의 수는 더 낮았다.

KY1005 저용량군에서 1명의 환자(3.4%)는 주요 연구 동안 치료 관련된 것으로 간주된 심각한 TEAE를 경험하였고, KY1005 고용량군에서 1명의 환자(3.3%)는 치료와 관련되지 않은 것으로 간주된 치료-유발 AESI를 경험하였다. 주요 연구 동안 위약군에서 2명의 환자 및 KY1005 저용량군에서 1명의 환자를 포함하는 3명의 환자에 대해 연구 치료의 중단을 초래한 치료-유발 AE가 보고되었다.

연구 연장에 대해, 백분율은 연장 연구의 적어도 1회 방문을 수행한 환자에 기반하여 계산되었다. 연구 연장(방문 19부터) 동안, KY1005 고용량군 및 저용량군(각각 7명[35.0%] 및 8명[36.4%]의 환자)에서 유사한 수의 환자가 적어도 하나의 TEAE를 경험한 반면, 위약군(4명[23.5%]의 환자)에서 그 수는 더 낮았다. 치료-관련 TEAE는 KY1005 저용량군에서 2명(10.0%)의 환자에 대해 보고되었고, KY1005 고용량군 및 위약군의 환자에서는 보고되지 않았다. KY1005 저용량군에서 1명의 환자(5.0%)는 연구 연장 동안 연구 치료와 관련되지 않은 것으로 간주된 심

각한 TEAE를 경험하였다. KY1005 저용량군에서 1명의 환자(5.0%)는 연구 치료와 관련되지 않은 것으로 간주된 치료-유발 AESI를 경험하였다.

연구자의 재량으로, 환자는 불내성 AD 증상의 치료를 위해 금지 약물 또는 절차로 구조될 수 있었다. 기준선으로부터 첫 번째 개월 이내에, 국소 요법을 이용하여 최대 3일의 최대 2개의 구조 요법 투여가 치료의 영구적 중단 없이 허용되었다. 임의의 구조 요법의 사용은 eCRF에 기록되었다. 기준선으로부터 113일차까지 금지 약물 또는 절차를 이용한 임의의 전신 구조 치료를 받은 환자는 치료로부터 영구적으로 중단되어야 했다.

첫 번째 개월 이내의 구조 약물은 3개의 치료군 각각에서 3명의 환자에게 투여된 피부과 제제인 코르티코스테로이드, 및 KY1005 고용량군에서 1명의 환자에게 투여된 기타 피부과 제제를 포함하였다(표 20.).

표 20: ATC 레벨 2 그룹 및 WHO 우선순위 약품명별로 표로 작성된 첫 번째 개월 이내의 구조 약물의 요약(SAF)

ATC 레벨 2 그룹 텍스트	WHO 우선순위 약품명	KY1005 저용량 (n=29)	KY1005 고용량 (n=30)	위약 (n=29)
코르티코스테로이드,	총	3 (10.3%)	3 (10.0%)	3 (10.3%)
피부과 제제	베타메타손 디프로피오네이트	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	베타메타손 디프로피오네이트;겐타미신 술페이트	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
	클로베타솔 프로피오네이트	1 (3.4%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
	덱사메타손	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
	메틸프레드니솔론	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	메틸프레드니솔론 아세포네이트	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	모메타손 푸로에이트	2 (6.9%)	2 (6.7%)	1 (3.4%)
기타 피부과 제제	총	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
	타크롤리무스	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)

구조 약물: 'BDRM 동안 어느 약물이 구조 약물로서 카운팅될 것인지가 또한 결정될 것이다. Coding: WHO Drug Dictionary Enhanced. 01 SEP 2018

결론

이 IIa상, 무작위, 이중-맹검, 위약-대조, 병행 군, 다기관 연구는 기준선 전 6개월 이내에 국소 치료에 대한 부적당한 반응 또는 국소 치료의 비권장성의 문서화된 이력을 가진 중등도 내지 중증 AD를 앓고 있는 성인 환자에서 KY1005의 효능 및 안전성을 탐색하였다. KY1005로 무작위화된 환자는 500 mg 또는 200 mg KY1005의 로딩 용량, 이어서 28일 간격으로 로딩 용량의 50%로 3개의 유지 용량을 받았다. 위약군으로 무작위화된 환자는 1, 29, 57 및 85일차에 매칭 위약의 4회의 주입을 받았다.

총 89명의 환자가 연구에서 무작위화되었으며, 이들 중 59명은 주요 연구(113일차까지)를 완결하였다. 위약군에서 1명의 환자는 치료의 투여 전 프로토콜 편차로 인해 조기에 연구를 종결하였다. 3명의 환자는 AE로 인해 조기에 연구를 종결하였으며, 이들 모두는 위약군에 있었다. 조기 종결에 대한 나머지 이유는 동의의 철회였다. '기타' 이유 및 무작위화 기준을 충족시키는 데 실패함.

기준선 질환 특징은 중등도 내지 중증 AD를 앓고 있는 환자의 집단에 대해 예상된 바와 같았으며, 일반적으로 치료군에 걸쳐 잘 매칭되었다. 4(중증)의 vIGA 점수를 갖는 FAS 내의 환자의 수는 KY1005 군(저용량군 및 고용량군에서 각각 10[37.0] 및 9[33.3%])과 비교하여 위약군(15[62.5%])에서 더 높았지만, 발병 BSA, EASI, SCORAD, 및 소양증에 대한 NRS를 포함하는 기준선 질환 특징에 있어서 치료군 사이에 다른 주목할 만한 차이는 없었다.

1차 효능 종점은 기준선으로부터 113일차까지의 EASI의 변화 백분율이었다. 위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 FAS에서 기준선으로부터 15, 29, 57, 85 및 113일차까지의 EASI 점수의 점진적 감소가 관찰되었다. 그러나, 모든 시점에서 위약과 비교하여 KY1005 군에서 더 큰 감소가 관찰되었다. 113일 시점에 대해, 기준선으로부터의 LSM 변화 백분율(95% CI)은 위약에 대해 -49.37[-66.02, -32.72]과 비교하여, KY1005 저용량군 및 고용량군에 대해 각각 -80.12[-95.55, -64.68] 및 -69.97[-85.04, -54.60]이었다. 위약 대비 차이는 KY1005 저용량군(p=0.009)에 대해 명목상 통계적으로 유의하였지만, 고용량군(p=0.072)에 대해서는 그렇지 않았다. PPS에 대한 및 민감도 분석에 대한 1차 효능 분석의 반복(공변량으로서 EASI 계층을 이용하여; 첫 번째 개월 이내에 구조 약물 및 고정된 효과로서 치료별 구조 약물로)은 주요 분석과 유사한 결과를 제공하였다.

다음 2차 효능 종점 vIGA, SCORAD 지수, 및 발병 BSA에 대해 위약과 비교하여 둘 모두의 KY1005 군에서 기준선으로부터의 명목상 통계적으로 유의한 개선이 또한 관찰되었다. 발생의 속도 또는 반응의 규모에 있어서 KY1005 저용량군 및 고용량군 사이에 명백한 차이는 일반적으로 없었다.

POEM 총점 및 DLQI 총점의 2차 환자 보고 결과 효능 종점에 대해 기준선으로부터의 감소가 일반적으로 관찰되었지만, 이들은 위약을 포함하는 모든 치료군에 걸쳐 명백하였으며, 군 사이에 명백한 차이는 없었다. 그러나, 위약과 비교하여 KY1005 저용량군에 대해 명목상 통계적으로 유의한 차이를 입증한 PO-SCORAD는 예외였다.

적어도 3 및 적어도 4의 기준 NRS를 갖는 환자에 대해, 각각 적어도 3 단위 및 적어도 4 단위의 소양증에 대한 NRS의 최상의 개선을 갖는 환자의 백분율은 위약군과 비교하여 KY1005 군에서 더 높았다.

EASI >21 계층(중증 질환 - 56명의 환자) 내의 환자의 하위군에 대한 결과는 FAS에서 관찰된 것들과 유사하였다. EAST ≤21 계층(중등도 질환 - 22명의 환자)에 대한 결과는 또한 FAS에서 관찰된 것들과 일반적으로 유사하였지만, 이 계층에 포함된 환자의 적은 수로 인해 기준선 질환 중증도가 반응에 대한 유의미한 영향을 갖는지 여부에 대한 유의미한 결론을 도출하는 것은 곤란하다.

총 24명의 환자는 113일차에서 반응자(vIGA 0/1)로 정의되었다(KY1005 저용량, KY1005 고용량군 및 위약군에서 각각 12, 10 및 2명의 환자). 평균적으로, EASI, vIGA, SCORAD 지수, 발병 BSA, POEM 총점, PO-SCORAD 지수, DLQI 및 소양증에 대한 NRS의 탐색적 종점에 걸쳐 이 환자의 하위세트에서 연구 연장(253일차까지) 전반에 걸쳐 기준선으로부터의 개선은 일반적으로 지속되었다. 그러나, 차이가 관찰된 경우, 이것이 진정한 치료 효과로 인한 것인지 또는 환자의 적은 수 및 폭넓게 중첩하는 95% CI로 인한 것인지 여부를 결정하는 것은 가능하지 않다.

1차 종점(기준선으로부터 113일차까지의 EASI의 변화 백분율) 및 EASI 50, EASI 75 및 EASI 90, vIGA, SCORAD 지수, 발병 BSA 및 PO-SCORAD 지수의 2차 효능 종점을 포함하는 대다수의 효능 종점에 대해, 위약과 비교하여 KY1005 군에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의미한 개선이 관찰되었다. 위약 대비 차이는 KY1005 저용량군에 대해서는 1차 종점 및 PO-SCORAD에 대해, 및 둘 모두의 KY1005 군에 대해서는 vIGA, SCORAD, 및 발병 BSA에 대해 명목상 통계적으로 유의하였다.

이전의 관찰과 일치하게, PK의 평가는 KY1005의 혈청 농도가 I.V. 투여 후에 급속하게 증가하였음을 드러내었으며, 중위 t_{max}는 0.03일이고, C_{max}, AUC_{0-28} 및 AUC_{0-inf}에 대해 대략 용량 비례적 관계가 있었다. 각각의 용량 후, 혈청 농도는 2상 방식으로 꾸준히 감소하였으며, $t_{1/2}$ 값 추정치는 저용량 및 고용량에 대해 유사하였다. 표적-매개 약물 처분은 명백하지 않았으며, 28일마다 4개의 용량의 투여 후 최소 축적이 있었다. KY1005는 심지어 저용량 수준에서도, 최종 용량 후 168일차에서 혈청에서 여전히 측정가능하였다.

KY1005는 500 mg 및 200 mg 로딩 용량, 이어서 3개의 유지(50%) 용량의 I.V. 투여 후에 잘 내성화되었으며, 이 연구에서 확인된 안전성 문제는 없었다.

항-KY1005 항체는 KY1005 저용량군에서 시간 경과에 따라 증가하는 수의 환자에서 검출되었지만, KY1005 고용량군 및 위약군에서의 환자는 일반적으로 음성이었다. 113일차까지 이용가능한 데이터를 갖는 환자에서, 항-KY1005 항체는 KY1005 저용량군에서 10명의 환자(50.0%)에 대해 검출되었고, KY1005 고용량군의 환자에서는 검출되지 않았다. 양성 ADA 결과를 갖는 KY1005 저용량군에서 10명의 환자에 대해, 중위 역가는 11.85(범위: 1.6 내지 465.0)였다. 253일차까지, 113일차에서 반응자(vIGA 0/1)로 정의된 환자 중, KY1005 저용량군에서 11명의 환자 중 9명(81.8%)은 항-KY1005 항체에 대해 양성이었으며, 중위 역가는 53.50(범위: 1.5 내지 1740)이었다. 양성 ADA를 갖는 환자에서 PK 프로파일의 예상치 않은 변화는 관찰되지 않았으며, 이는 존재하는 경우, ADA가 약하거나 비-중화일 가능성이 있음을 나타낸다. 양성 ADA와 관련된 유해 사례는 없었다.

KY1005의 반복 투약은 주요 연구(113일차까지) 및 연구 연장(253일차까지) 동안 잘 내성화되었으며, 이 연구에서 확인된 안전성 문제는 없었다. 전반적으로, SOC 및 PT별로, TEAE 및 치료-관련 TEAE를 보고한 환자의 수에 있어서 명백한 경향은 없었다.

113일차까지 연구 동안 사망은 발생하지 않았다. 113일차까지 1개의 심각한 TEAE가 보고되었다: KY1005 저용량군에서의 환자에서 감염된 피부 낭종의 사례. 이 사례는 가능하게는 치료와 관련된 것으로 간주되었지만, 그 경우는 환자의 진행중인 피부 낭종의 병력에 의해 혼동되었다. 113일차까지 연구 동안 1개의 치료-유발 AESI가 보고되었고, 113일차 후 연구 연장 동안 1개가 보고되었다. 둘 모두의 사례는 치료와 관련되지 않은 것으로 간주되었다. 113일차 후 연구 172일차(KY1005 저용량의 마지막의 용량 3개월 후)에 '돌연사'의 1개의 심각한 TEAE가

보고되었으며; 이 사례는 연구자에 의해 관련되지 않은 것으로 간주되었다.

4명의 환자에 대해 (연구 치료 및/또는 연구 전체의) 중단을 초래하는 치료-유발 AE가 보고되었다. 이러한 경우의 사례는 철회를 초래하는 기저 질환의 악화(2명의 환자; 위약), 철회를 초래하는 비효과적인 약물의 보고(위약) 및 치료 중단을 초래하는 비인두염의 경도 사례(KY1005 저용량)를 반영하였다.

KY1005 또는 위약을 이용한 치료 후 임상적 실험실 파라미터에 있어서 임상적으로 관련된 경향은 관찰되지 않았고, 안전성 문제는 발생하지 않았다. 치료군에 걸쳐 폭넓게 유사한 수의 환자에 대해 연구의 기관계 대분류(SOC)에서 치료-유발 AE가 보고되었다. 이러한 이상은 산발적인 결과였으며, 치료와 관련된 명백한 경향은 없었다. 활력 징후 및 ECG 측정에 있어서 치료군 사이에 기준선으로부터의 임상적으로 유의미한 변화 또는 차이는 없었다.

연구 연장에서, EASI, vIGA, SCORAD 지수, 발병 BSA, POEM 총점, PO-SCORAD 지수, DLQI 및 소양증에 대한 NRS의 탐색적 종점에 걸쳐 반응자(113일차에서 vIGA 0/1)에서 연구 연장(253일차까지) 전반에 걸쳐 평균적으로 기준선으로부터의 개선은 일반적으로 지속되었다. KY1005는 연구 연장(253일차까지)에서 추적조사 동안 계속 잘 내성화되었으며, 이 연구에서 확인된 안전성 문제는 없었다. KY1005의 PK 프로파일은 연구 연장에서 예상된 바와 같았으며, 기하 평균 $t_{1/2}$은 범위가 23일에서 28일까지였다. KY1005는 심지어 저용량 수준에서도, 최종 용량 168일 후에 혈청에서 영전히 측정가능하였다.

실시예 3: 건강한 자원자에서 피하 및 정맥내 경로에 의한 단회 용량 투여 후의 KY1005의 약동학을 평가하기 위한 I상, 개방 연구, ClinicalTrials.gov 식별자: NCT04449939(KY1005-CT04)

1차 목적

피하로 투여된 경우 KY1005의 약동학(PK)을 평가하는 것.

2차 목적

피하로 및 정맥내로 투여된 경우 KY1005의 안전성 및 내약성을 평가하는 것.

KY1005의 면역원성을 평가하는 것.

1차 종점

I.V. 및 S.C. 투여 후 KY1005의 다음 PK 파라미터를 평가하였다: I.V. 또는 S.C. 투여 후의 최대 농도 실측치(C_{max}); C_{max}가 관찰된 시간(t_{max}); 시간 0으로부터 마지막 관찰까지의 농도 시간 곡선 하 면적(AUC_{last}); 시간 0으로부터 무한대까지의 농도 시간 곡선 하 면적(AUC_{inf}); t_{last}에서 무한대까지 외삽된 AUC_{inf}의 백분율($\%AUC_{extrap}$); 평균 체류 시간(MRT_{inf}); I.V. 주입 후의 전신 제거율(CL); S.C. 주사 후의 겉보기 전신 제거율(CL/F); I.V. 주입 후의 말기 상 동안 분포 부피(V_z); S.C. 주사 후의 겉보기 분포 부피(V_z/F); I.V. 주입 후의 정상-상태 분포 부피(Vss); 중량-정규화 Vss 및 V_z; 반감기($t_{1/2}$); 및 말기 속도 상수(λ_z), SC 및 IV 투여 후의 용량-정규화 C_{max}(C_{max}/D) 및 용량-정규화 AUC_{inf}(AUC_{inf}/D), 및 I.V. 및 S.C. 투여 후의 AUC_{inf}/D의 비로서 계산된 절대적 생체이용률(F).

2차 종점

TEAE, 치료-유발 심각한 유해 사례(TESAE) 및 국소 주사 부위 반응의 발생.

활력 징후, 실험실 안전성 테스트, 12-리드 ECG, 신체 검사.

항-KY1005 항체 역가 및 양성 반응을 갖는 대상체의 수.

연구 설계

이는 건강한 남성 자원자에서 S.C. 및 I.V. 투여 후의 KY1005의 PK, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1상, 단일-기관, 개방, 평행-군, 단회-용량 연구였다. I.V. 투여된 KY1005는 기준 치료로 정의되었다. 연구 설계의 개략도는 **도 15**에 제시된다.

투여량 및 평가 군

8명의 건강한 남성의 3개의 군을 연구에 등록하였다(군 1~3). 군 2 및 3에 대한 대상체는 군 1에 대한 대상체

전에 모집하였다. 각각의 대상체는 이들이 다음과 같이, S.C. 주사(들) 또는 I.V. 주입을 통해 KY1005의 단회 용량을 받은 1개의 연구 기간을 가졌다.

비교자 군 1: 30분에 걸쳐 I.V. 주입에 의해 주어진 250 mg KY1005의 단회 용량, 이어서 15분에 걸쳐 식염수 플러시.

군 2: 복부 내로 S.C. 주사에 의해 주어진 125 mg(1 mL) KY1005의 단회 용량.

군 3: 복부 내로 순차적인 2 × 1 mL S.C. 주사로서 주어진 250 mg(2 mL) KY1005의 단회 용량.

KY1005는 전에 S.C. 주사에 의해 인간에게 투여되지 않았기 때문에; 군 2와 3의 투약 사이에는 적어도 7일이 있었다.

연구 방문

모든 대상체를 그들의 KY1005의 용량 전 28일 이내에 스크리닝하였다.

모든 대상체는 1일차에 KY1005의 단회 용량을 받았다. I.V. 주입에 의해 KY1005를 받은 대상체(군 1)는 그들의 용량 전날(-1일차)부터 투약 후 24 h(2일차)까지 병동에 체류하였다. S.C. 주사에 의해 KY1005를 받은 대상체(군 2 및 3)는 그들의 용량 전날(-1일차)부터 투약 후 96 h(5일차)까지 병동에 체류하였다. 모든 대상체는 그들의 용량 후, 8, 15, 22, 29, 36, 57 및 78일차에 7회의 외래환자 방문을 위해 병동으로 복귀하였다. 이들은 또한 그들의 용량 후 약 91일(92일차 ± 2일)에 추적조사 방문에 참석하였다. 시험의 종료는 마지막 대상체에 의한 마지막 방문으로 정의되었다.

연구 평가

다음 평가를 수행하였다:

약동학: KY1005의 분석을 위한 혈액 샘플은 투약 전 및 투약 후 24 h(1~2일차)까지 빈번한 시점에서 취하였다; 3~5일차에 매일 아침(단지 군 2 및 3만); 각각의 외래환자 방문(15~78일차)에서; 및 최종 추적조사 방문(92일차)에서.

안전성: 실험실 평가(통상적인 혈액학, 생화학, 및 소변검사), 신체 검사, 12-리드 ECG, 활력 징후, 국소 내약성, 및 AE.

내약성: AE.

면역원성: ADA의 분석을 위한 혈액 샘플은 투약 전 및 연구 전반에 걸쳐 다수의 시점에서 취하였다.

포함 기준

대상체는 다음 기준을 충족시킨 경우 시험에 포함되기 위해 적격이었다:

1. 스크리닝(즉, 사전 동의서의 시간)에서 18~45세의 건강한 남성 자원자.

2. 체중 60~120 kg, 및 체질량 지수(BMI; 케틀레 지수) 범위 18.0~30.0 kg/m^2(경계값 포함).

(기타 포함 및 배제 기준은 ClinicalTrials.gov, 식별자: NCT04449939에서 온라인으로 이용가능함)

투여된 치료

투약 스케줄은 표 21에 제시된다.

표 21: 투약 스케줄

군	연구용 의약 제품	용량	투여 경로	빈도 및/또는 요법
1	KY1005	250 mg	IV	단회 용량
2	KY1005	125 mg	SC	단회 용량
3	KY1005	250 mg	SC	2 개의 125 mg 투여로서 주어진 단회 용량

군 1의 대상체는 전완 정맥 내로 30분에 걸쳐 약 100 mL(멸균 0.9% 염수 중 250 mg KY1005)의 I.V. 주입으로서

KY1005의 단회 용량, 이어서 15분에 걸쳐 식염수 플러시를 받았다.

군 2 및 3의 대상체는 S.C. 주사에 의해 KY1005의 단회 용량을 받았다. 군 2의 대상체는 1 mL(125 mg KY1005)의 주사를 받았고, 군 3의 대상체는 20~60분 떨어져 주어진 복부 내로의 각각 1 mL(총 250 mg KY1005)의 2회의 순차적인 주사를 받았다.

테스트 제품의 아이덴티티

KY1005는 125 mg/mL KY1005로 액체로서 제형화되었다.

KY1005는 용기 폐쇄 완전성을 보장하기 위해 FluoroTec 코팅 스토퍼로 밀봉되고 오버캡으로 크림핑된 1 mL의 공칭 충전 부피를 갖는 2 mL 유형 1 투명 유리 바이알 내로 무균적으로 충전되었다. 권장 보관 온도는 2~8℃였다.

혈청 약동학

모든 투여 전 샘플에서 KY1005의 농도는 정량화의 한계 미만(BLQ)이었다(정량화의 하한(LLQ)은 46.9 ng/mL이었다).

평균 혈청 농도는 표 22에 요약되어 있다. **도 16의 A**(선형) 및 **도 16의 B**(반로그) 및 **도 17a**(선형) 및 **도 17b**(반로그)에서 평균 혈청 농도는 시간에 대해 플롯팅된다.

표 22: KY1005의 단회 정맥내 및 피하 용량 후의 KY1005 혈청 농도: PK 농도 집단(군당 n=8)

연구 일차	공칭 투여 후 시점 (h)	KY1005 의 산술 평균 (SD) 혈청 농도 (ng/mL)					
		250 mg KY1005 IV (N=8)		250 mg KY1005 SC (N=8)		125 mg KY1005 SC (N=8)	
1	투여 전	0[8]	–	0[8]	–	0[8]	–
	주입의 종료*	88931.34	(17383.91)	–	–	–	–
	1	87854.54	(14278.25)	276.79	(257.837)	40.69[3]	(36.480)
	2	83639.46	(9867.235)	699.91	(408.109)	270.58[1]	(196.077)
	4	84028.64	(11227.33)	1744.94	(666.527)	1054.14	(713.555)
	8	80799.99	(11512.26)	4455.90	(1695.732)	2414.64	(1540.815)
	12	71815.49	(11502.46)	6365.51	(2445.451)	3824.13	(2173.649)
2	24	65446.84	(9615.421)	9640.45	(3656.326)	6009.41	(3049.784)
	48	–	–	16524.50	(6769.445)	10197.54	(3741.174)
4	72	–	–	19988.15	(6364.779)	11409.30	(3279.915)
5	96	–	–	21833.04	(6779.306)	12541.60	(3544.389)
8	168	36846.09	(5063.785)	25802.99	(4265.096)	14222.35	(2309.279)
15	–	31773.21	(3467.040)	24750.85	(4098.516)	13965.35	(2664.434)
22	–	28372.71	(4803.550)	22544.18	(3854.234)	12336.64	(1799.133)
29	–	22414.00	(4822.714)	19264.55	(3953.609)	11243.12	(1784.189)
36	–	20277.83	(2947.633)	19584.08	(3093.818)	10182.74	(1377.499)
57	–	13714.40	(3905.523)	12729.15	(2723.015)	6671.20	(1046.571)
78	–	9267.16	(2170.903)	9784.15	(2004.073)	4354.85	(999.288)
92	추적조사	7162.31	(3152.584)	7748.31	(2720.715)	3215.93	(1036.034)

* 단지 I.V. 투약만. N: 치료를 받은 대상체의 수; SD: 표준 편차;

위첨자 수치는 귀속된 값의 수를 나타낸다.

도 17a(선형) 및 **도 17b**(반로그)에서 보여진 바와 같이, 단회 250 mg KY1005 I.V. 용량은 주입의 종료(30분)시 급속하게 피크 혈청 농도를 달성하였다: 평균 혈청 농도는 88,931 ng/mL이었고; 주입 종료시의 개별적인 대상체 농도는 범위가 72,391 ng/mL에서 120,333 ng/mL까지였다(각각의 극단에서 대상체 사이에 1.66배 비). 범위가 0.77 h에서 8.93 h까지인 t_{max}의 높은 변동이 있었으며; 3명의 대상체(1001, 1004 및 1005)는 각각 8.8, 8.9 및 4.8 h의 t_{max}를 가졌다.

도 16의 A(선형) 및 **도 16의 B**(반로그)에서 보여진 바와 같이, 250 mg KY1005 I.V.는 2상 제거를 보여주었다. 주입의 종료(1일차) 및 투약 후 168 h(8일차) 사이에 급속한 상이 발생하였으며, 이 시간 동안 평균 혈청 농도는 65,447 ng/mL에서 36,846 ng/mL로 떨어졌다. 그에 이어서 나머지 샘플링 기간에서 더 느린 말기 제거 상이 이어졌다.

S.C. 경로를 통한 흡수는 I.V. 투여된 약물에 대해 보여진 것보다 더 느렸다: 평균 혈청 농도는 250 mg KY1005(25,803 ng/mL) 및 125 mg(14,222 ng/mL) S.C. 용량 둘 모두 후에 투여 후 168 h(8일차)에 피크에 도달

하였다. 8일차부터 계속, t_{max}는 7 내지 21일 샘플링 간격에 의해 제약되었으며, 이는 S.C. 투약 후 t_{max}의 실질적인 변동에 기여하였을 수 있다: 250 mg 및 125 mg S.C. 후 개별적인 t_{max}는 범위가 각각 96 h(4일차)에서 336 h(15일차)까지, 및 96 h(4일차)에서 504 h(22일차)까지였으며; 중위 t_{max}는 168-h(8일차) 시점에서였다.

250 mg I.V. 및 S.C. 용량 후의 평균 혈청 농도는 36일차에 약 20,000 ng/mL에서 수렴하였다. 그 시점 후, 둘 다의 요법에 대한 평균 혈청-농도 시간 곡선은 나머지 샘플링 기간 전반에 걸쳐 매우 유사하였으며, 둘 다는 추적조사(92일차)에서 약 7,000 ng/mL에 해당하였다. 125 mg S.C. 후의 평균 혈청-농도 시간 곡선은 비록 농도의 약 절반에서지만, 프로파일에 있어서 250 mg S.C. 용량 후의 그것과 유사하였다.

혈청 파라미터

KY1005의 선택된 PK 파라미터는 표 23에 요약되어 있다.

표 23: KY1005의 단회 정맥내 및 피하 용량 후의 KY1005 혈청 약동학 파라미터의 요약: PK 파라미터 집단(군당 n=8)

KY1005 파라미터		250 mg KY1005 I.V. (N=8)	250 mg KY1005 S.C. (N=8)	125 mg KY1005 S.C. (N=8)
C_{max} (ng/mL)	geo mean[a]	90426	26130	15146
	95% CI	(79129, 103336)	(22170, 30798)	(12961, 17700)
	범위	75616~120333	17975~33458	10005~18351
C_{max}/D (ng/mL/g)	geo mean[a]	362	105	121
	95% CI	(317, 413)	(88.7, 123)	(104, 142)
	범위	302~481	71.9~134	80.0~147
t_{max} (h)	중위값	1.79	169	170
	범위	0.767~8.93	96.5~337	96.0~504
λZ (1/h)	평균[b]	0.821×10^{-3}	0.632×10^{-3}	0.915×10^{-3}
	SD (%CVb)	0.121×10^{-3} (14.8)	0.140×10^{-3} (22.2)	0.305×10^{-3} (33.4)
	범위	$0.674 \sim 0.981 \times 10^{-3}$	$0.455 \sim 0.850 \times 10^{-3}$	$0.673 \sim 1.611 \times 10^{-3}$
$t_{1/2}$ (h)	평균[b]	861	1145	813
	SD (%CVb)	127 (14.7)	251 (21.9)	194 (23.9)
	범위	706~1028	815~1523	430~1029
AUC_{inf} (mg·h/mL)	geo mean[a]	52.8	46.7	21.9
	95% CI	(45.0, 61.9)	(39.1, 55.9)	(18.4, 26.0)
	범위	42.5~70.2	35.3~73.2	14.7~26.6
AUC_{inf}/D (mg·h/mL/mg)	geo mean[a]	0.21	0.19	0.18
	95% CI	(0.18, 0.25)	(0.16, 0.22)	(0.15, 0.21)
	범위	0.17~0.28	0.14~0.29	0.12~0.21
AUC_{last} (mg·h/mL)	geo mean[a]	44.5	33.9	18.1
	95% CI	(39.4, 50.2)	(29.5, 38.8)	(15.8, 20.7)
	범위	37.7~56.3	26.5~45.5	12.6~20.4
$\%AUC_{extrap}$ (%)	평균[b]	15.6	27.2	17.1
	SD (%CVb)	5.3 (33.9)	8.1 (29.6)	6.1 (35.4)
	범위	7.8~22.1	15.3~37.8	5.7~23.1
MRT_{inf} (h)	geo mean[a]	1178	1674	1275
	95% CI	(1047, 1326)	(1383, 2026)	(1097, 1483)
	범위	1020~1428	1164~2234	896~1515
Vz/F (L)	평균[b]	–	8.78	6.60
	SD (%CVb)	–	1.72 (19.5)	1.28 (19.4)
V_z (L)	평균[b]	5.86	–	–
	SD (%CVb)	0.698 (11.9)	–	–
V_z,norm (L/kg)	평균[b]	0.0773	–	–
	SD (%CVb)	0.00991 (12.8)	–	–
Vss (L)	평균[b]	5.61	–	–
	SD (%CVb)	0.624 (11.1)	–	–
Vss,norm (L/kg)	평균[b]	0.0740	–	–
	SD (%CVb)	0.008951 (12.1)	–	–
CL/F (L/h)	평균[b]	–	0.005451	0.005820
	SD (%CVb)	–	0.001061 (19.5)	0.001325 (22.8)
CL (L/h)	평균[b]	0.004807	–	–
	SD (%CVb)	0.000876 (18.2)	–	–

$\%AUC_{extrap}$: 마지막에서 무한대까지 외삽된 AUC_{inf}의 백분율; %CVb: 대상체간 변동 계수; C_{max}: 최대 농도 실측치; C_{max}/D: 용량-정규화 C_{max}; t_{max}: C_{max}가 관찰된 시간; AUC_{0-t}: 시간 0에서 마지막 관찰까지의 농도 시간 곡선 하 면적; AUC_{inf}: 시간 0에서 무한대까지의 농도 시간 곡선 하 면적; AUC_{inf}/D: 용량-정규화 AUC_{inf}; CL: I.V. 주입 후의 전신 제거율; CL/F: S.C. 주사 후의 겉보기 전신 제거율; V_z: IV 주입 후의 말기 상 동안 분포 부피; V_z/F: S.C. 주사 후의 겉보기 분포 부피; V_{ss}: I.V. 주입 후의 정상-상태 분포 부피; $V_{ss,norm}$: 체중-정규화 V_{ss}; $V_{z,norm}$: 체중-정규화 V_z; $t_{1/2}$: 말기 제거 반감기; λ_Z: 말기 제거 속도 상수.

a: 기하 평균; b: 산술 평균.

250 mg KY1005 I.V. 후, 실제 샘플링 시간을 이용하여 유도된 중위 t_{max}는 1.79 h였지만, 단클론 항체의 PK와 일치하게, 진정한 피크 농도는 분명히 주입의 종료(30분)에서였음에 틀림 없으며; 평균 C_{max}는 이 시간에서 발생하였다. 기하 평균 C_{max}/D는 362 ng/mg/mL이었다. S.C. 용량의 흡수는 낮았고, I.V. 용량보다 더 낮은 혈청 농도를 산출하였다: 125 mg 및 250 mg S.C. 후, 각각 중위 t_{max}는 170 및 169 h이고, C_{max}/D는 121 및 105 ng/mL/mg이었다. C_{max}의 변동은 낮았다: I.V. 용량 후에 각각의 극단에서 대상체 사이에 단지 1.59배 차이, 및 125 및 250 mg S.C. 용량 후에 각각 1.86 및 1.83배 차이가 있었으며; %CVb는 투약군에 걸쳐 16.1~19.9였다.

I.V.와 S.C. 투여 사이에 예상된 차이에도 불구하고, 용량 정규화된 AUC는 투약군 사이에 거의 상이하지 않았다: 기하 평균 AUC_{inf}/D는 250 mg KY1005 I.V., 125 mg S.C., 및 250 mg S.C. 후에 각각 0.21, 0.18 및 0.19 mgh/mL/mg이었다. 이러한 결과는 S.C. 용량이 높은 정도의 생체이용률을 가짐을 나타낸다(F는 125 및 250 mg 용량에 대해 각각 0.83 및 0.89였다). AUC_{inf}의 변동은 낮았다: 250 mg KY1005 I.V. 후에 각각의 극단에서 대상체 사이에 1.65배 차이, 및 125 mg 및 250 mg S.C. 후에 각각 1.81 및 2.07배 차이가 있었으며; %CVb는 투약군에 걸쳐 19.2~21.6이었다.

C_{max} 및 AUC는 KY1005의 S.C. 투여 후에 폭넓게 용량-비례적이었다: 125 mg 및 250 mg S.C. 후, 각각 기하 평균 C_{max}는 15,146 및 26,130 ng/mL이었고, AUC_{inf}는 21.9 및 46.7 mgh/mL이었고, AUC_{last}는 18.1 및 33.9 mg·h/mL이었으며, 이는 2개의 투약군 사이의 평균의 1.7 내지 2.1배 차이와 동등하였다.

산술 평균 $t_{1/2}$은 모든 용량군에 대해 유사하였으며, 범위가 813 h에서 1145 h까지였다. λz 플롯에 대한 회귀선의 근접 적합은 KY1005를 받은 모든 대상체에 대해 $t_{1/2}$의 타당한 추정을 시사하며; 산술 평균 $\%AUC_{extrap}$는 250 mg I.V. 후에 15.6%, 250 mg S.C. 후에 27.2%, 및 125 mg S.C 후에 17.1%였다.

혈청 농도에 관하여, 제거 파라미터($t_{1/2}$ 및 λ_Z)의 대상체간 변동은 낮았다: %CVb는 IV 용량 후에 약 14.8%, 및 S.C. 용량 후에 21.9~33.4%였다.

기하 평균 MRT_{inf}는 250 mg KY1005 I.V. 및 125 mg S.C. 후에 유사하였지만(각각 1178 및 1275 h), 250 mg S.C. 후에 약 1.3 내지 1.4배 더 높았으며(1674 h); %CVb는 투약군에 걸쳐 14.2~22.0이었다. 그 값들은 $t_{1/2}$에 대한 상응하는 것들과 유사하다.

용량-정규화 AUC, V_Z/F 및 CL/F의 차이의 결과가 S.C. 용량 사이에 필연적으로 약간 상이하였기 때문에: 125 및 250 mg KY1005 SC 후에, 각각 산술 평균 V_Z/F는 6.60 및 8.78 L이었고, CL/F는 0.00582 및 0.00545 L/h이었다(%CVb 19.4~22.8). 250 mg KY1005 I.V. 후에, V_Z 및 V_{ss}는 각각 5.86 및 5.61 L이었고, 체중-정규화 $V_{z,norm}$ 및 $V_{ss,norm}$은 0.0773 및 0.0740 L/kg이었으며(%CVb 11.1~12.8); CL은 0.00481 L/h이었다(%CVb 18.2).

절대적 생체이용률

연구에서 2개의 S.C. 용량 요법의 절대적 생체이용률을 AUC_{inf}/D에 대해 평가하였으며, 이는 표 24에 요약되어 있다.

표 24: 피하 투여에 의해 주어진 KY1005의 단회 용량의 절대적 생체이용률 분석의 요약: PK 파라미터 집단(군당 n=8)

파라미터	평균			F125	F250
	125 mg KY1005 S.C.	250 mg KY1005 S.C.	250 mg KY1005 I.V.		
AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)	178268	190966	214740	0.83	0.89

AUC_{inf}/D: 용량-정규화 시간 0에서 무한대까지의 농도 시간 곡선 하 면적; F_{125}: AUC_{inf}/D 125 mg KY1005 S.C. / AUC_{inf}/D 250 mg KY1005 I.V.; F_{250}: AUC_{inf}/D 250 mg KY1005 S.C. / AUC_{inf}/D 250 mg KY1005 I.V.

KY1005 S.C. 용량의 절대적 생체이용률은 각각의 S.C. 용량 수준에서 유사하였으며, 125 mg S.C. 후에 0.83 및 250 mg S.C. 후에 0.89였다.

항-약물 항체

혈청 ADA 양성 결과는 표 25에 요약되어 있다.

표 25: 혈청 항-약물 항체의 존재의 요약(군당 n=8)

시점	250 mg KY1005 I.V. N=8	250 mg KY1005 S.C. N=8	125 mg KY1005 S.C. N=8	모든 대상체 N=24
	n (%)			
투여 전	1 (12.5)	2 (25.0)	–	3 (12.5)
8 일차	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (20.8)
15 일차	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	6 (25.0)
29 일차	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	10 (41.7)
57 일차	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	7 (29.2)
추적조사	2 (25.0)	3 (37.5)	6 (75.0)	11 (45.8)

250 mg KY1005 I.V.를 받은 1명의 대상체, 및 250 mg KY1005 S.C.를 받은 2명의 대상체는 그들의 용량의 받기 전에 ADA에 대한 낮은 역가 양성 결과를 가졌다. 이들 대상체에서 측정된 역가는 연구 과정 동안 대체로 변화하지 않은 채 남아 있거나 감소하였다. 125 mg KY1005 S.C.를 받은 모든 대상체는 투약 전에 음성 ADA 결과를 가졌다.

KY1005 ADA의 유병률은 시간에 따라 폭넓게 증가하였다: 24명의 대상체의 총 집단에서, ADA는 투약 전에 3명의 대상체(12.5%); 8일차에서 5명의 대상체(20.8%); 15일차에서 6명의 대상체(25.0%); 29일차에서 10명의 대상체(41.7%); 57일차에서 7명의 대상체(29.2%); 및 추적조사(92일차)에서 11명의 대상체(45.8%)에 존재하였다.

KY1005 ADA는 2개의 다른 투약군에서보다 125 mg KY1005 S.C. 후에 더 유병률이 높았다: 250 mg I.V. 및 S.C. 후에 각각 2명(25.0%) 및 3명(37.5%)과 비교하여, 125 mg S.C. 후에 6명의 대상체(75.0%)가 추적조사에서 ADA를 가졌다.

대부분의 ADA는 낮은, 한 자릿수 역가 점수의 것이었다. 각각 125 mg KY1005 S.C.를 받은 단지 4명의 대상체만이 다음과 같이 그들의 투여 후 시점 중 하나에서 10 이상의 역가 점수의 ADA를 가졌다: 3명의 대상체는 29일차에 각각 20, 10 및 55의 역가 점수를 가졌고, 대상체 2007은 추적조사에서 87의 역가 점수를 가졌다.

ADA에 대해 양성으로 테스트된 어느 대상체도 주사 부위 반응 또는 동반 TEAE를 갖지 않았다. 가장 높은 역가 점수(추적조사[92일차]에서 87, 그러나 29일차에서 음성)를 가진 대상체 2007은 투약군에서 가장 낮고 기하 평균보다 약 33% 더 낮은 14.7 mg·h/mL의 AUC_{inf}를 가졌지만, 그의 $t_{1/2}$(719 h)은 평범하였다. 두 번째로 높은 역가 점수(29일차에서 55, 57일차에서 2로 및 추적조사[92일차]에서 1 미만으로 떨어짐)를 가진 1명의 대상체는 투약군에서 두 번째로 낮은 AUC_{inf}(17.4 mg·h/mL; 평균보다 21% 더 낮음) 및 가장 짧은 $t_{1/2}$(430 h; 평균보다 약 47% 더 낮음)을 가졌다.

결론

약동학

KY1005 혈청 농도는 250 mg I.V.로 주입의 종료(30분)시에 피크에 도달하였으며, 이는 임의의 약물의 I.V. 주입과 일치한다. 그러나, 250 mg KY1005 I.V. 후에 t_{max}의 높은 대상체간 변동이 있었으며, 이는 각각 3.55 및 1.79 h의 평균 및 중위 t_{max}를 초래한다. 단클론 항체의 혈청 농도는 I.V. 주입의 종료 후에 서서히 그러나 점진적으로 떨어질 것으로 예상될 것이다. 예를 들어, 평균 혈청 KY1005 농도는 주입의 종료로부터 투여 후 4 h까지 5.5% 이하 떨어졌다. 과학적 이론에 구애되기를 의도하지는 않지만, 관찰된 혈청 농도의 대상체내 변동은 t_{max}의 진정한 변동이라기 보다는 분석 방법의 부정확성을 반영할 수 있다.

250 mg KY1005 I.V.의 2상 제거가 있었다: 급속 상은 투약 후 1 내지 7일에 발생하였고, 이어서 더 느린 말기 상이 이어졌다.

S.C. 경로를 통한 흡수는 I.V. 경로보다 더 낮았다: 평균 혈청 농도는 125 mg KY1005 및 250 mg S.C. 둘 모두 후에 투여 후 168 h(8일차)에 피크에 도달하였으며; 개별적인-대상체 t_{max}의 실질적인 변동이 있었다. 과학적 이론에 구애되기를 의도하지는 않지만, 이는 아마도 8일차 후에 사용된 7 내지 21일 샘플링 간격에 기인하였다. 용량-정규화 C_{max}는 250 및 125 mg KY1005 S.C. 후보다 250 mg I.V. 후에 약 3 내지 3.5배 더 높았다. 그러나, 그러한 차이에도 불구하고, 상이한 투여 경로들로 인해, 용량 정규화된 절대적 생체이용률은 투약군에 걸쳐 거의 상이하지 않았다: 125 및 250 mg KY1005 S.C.는 각각 250 mg I.V. 용량의 AUC_{inf}/D의 83 및 89%를 산출하였다.

KY1005 S.C. 투여 후에 C_{max} 및 AUC는 폭넓게 용량 비례적이었다. C_{max} 및 AUC에 의해 판단한 바, KY1005 혈청 농도의 대상체간 가변성은 낮았다: %CVb는 투약군에 걸쳐 16.1~21.6이었다.

평균 혈청 농도-시간 곡선은 I.V. 및 S.C. 투약 둘 모두 후의 KY1005의 제거가 단클론 항체의 예상된 것과 일치함을 보여주었다. S.C. 용량 후의 $t_{1/2}$의 추정치는 우수하였고, 변동은 모든 투약군에 걸쳐 낮았다. 평균 $t_{1/2}$은 모든 용량군에서 폭넓게 유사하였다(범위는 813 h에서 1145 h까지임). 1명의 대상체(125 mg KY1005 S.C.)는 그의 투약군의 나머지(평균 813 h)보다 더 짧은 $t_{1/2}$(430 h)을 가졌으며, 이는 29일차에 보여진 대체로 일시적인 ADA 반응(역가 점수 55)과 일치할 수 있다. 그러나, 57일차(역가 점수 2) 및 92일차(역가 점수 1 미만)에서 이 개체에서 ADA는 0에 가까웠다.

안전성 및 내약성

연구의 2차 목적은 S.C. 및 I.V. 투여된 경우 KY1005의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 연구 동안 철회를 초래하는 사망, SAE, 다른 방식으로 유의한 AE, 또는 TEAE는 없었다. 모든 TEAE는 중증도에 있어서 경도 또는 중등도였다. 250 mg KY1005 I.V.는 잘 내성화되었다: I.V. 용량을 받은 어느 대상체도 TEAE를 갖지 않았다.

약력학

연구의 2차 목적은 KY1005의 면역원성을 평가하는 것이었다.

KY1005 ADA의 유병률은 시간에 따라 폭넓게 증가하였으며, 투약군에 걸쳐 40% 초과의 대상체는 29일차 및 추적조사에서 양성으로 테스트되었다. ADA는, 특히 250 mg I.V. 및 S.C. 후에 각각 25.0% 및 37.5%와 비교하여 75.0%의 대상체가 양성으로 시험된 경우 추적조사(92일차)에서, 125 mg KY1005 S.C. 투약군에서 가장 유병률이 높았다. 전반적으로, ADA는 I.V. 군보다 S.C. 군에서 더 유병률이 높았다.

대부분의 ADA 역가 점수는 낮았다(한 자릿수 역가). PK는 그들의 투약군의 나머지와 비교하여 29일차에 55의 역가 점수 및 낮은 $t_{1/2}$을 가진 1명의 대상체(125 mg KY1005)에서 ADA의 존재에 의해 영향을 받았을 수 있다. ADA에 대해 양성으로 테스트된 어느 대상체도 주사 부위 반응 또는 동반 TEAE를 갖지 않았다. 그러나, 본 연구에서 샘플 크기는 작았기 때문에, KY1005의 안전성, 내약성 및 PK에 대한 ADA의 임의의 효과는 보다 대량 연구에서 추가로 해명되어야 한다.

실시예 4: 집단 PK 분석 연구

인간에서 최초(FIH, CT-01, 상기 실시예 1) 연구로부터의 데이터에 기반하여 수행된 집단 PK 분석은 0.15 mg/kg 이상의 용량 수준에 대해, 관찰된 데이터의 특징을 기술하는 데 선형 2-구획 분포 모델이 적당함을 시사하였다.

더 낮은 용량 수준(0.006 mg/kg ~ 0.05 mg/kg)에서, 저용량 수준에서의 분포 및 제거를 기술하기 위해 포화 제거 기간이 모델에 포함될 필요가 있었다. 저용량에서 이 비-선형성의 기저의 이유는 PK 분석법이 총 항체 농도라기 보다는 유리 항체를 측정한다는 사실 및 항체의 초기 겉보기 제거는, 매우 저용량으로 투여된 경우, 그의 표적에 대한 결합으로 인한 것이라는 사실에 그 원천을 갖는다.

2a상 연구(KY1005-CT02, 상기 실시예 2에 기술된 바와 같음)를 중등도 내지 중증 아토피성 피부염을 앓고 있는 환자에서 수행하고, 1상 개방 연구를 건강한 자원자에서 수행하였다(KY1005-CT04, 상기 실시예 3에 기술된 바와 같음). 본 분석은 건강한 자원자 및 아토피성 피부염 환자에서 피하 투여에 대한 절대적 생체이용률을 포함하는 약동학을 특성화하기 위해 수행되었다. 시뮬레이션에 의해 다가오는 IIb상 연구에서 용량 선택을 지지하기 위해 집단 약동학 모델을 개발하였다.

집단 PK 분석에서 고려된 모든 연구는 표 26에 열거되어 있다.

표 26: 집단 PK 분석에 포함된 연구의 개관

연구	적응증	경로	요법	용량*	대상체
NCT03161288 (KY1005-CT01 상기 실시예 1)	건강한 자원자	정맥내	4 주마다 1 회 (Q4W)	0.15 mg/kg	6
				0.45 mg/kg	6
				1.35 mg/kg	6
				4 mg/kg	6
				12 mg/kg	6
NCT03754309 (KY1005-CT02 상기 실시예 2)	아토피성 피부염	정맥내	Q4W	500 mg	30
				200 mg	29
NCT04449939 (KY1005-CT04 상기 실시예 3)	건강한 자원자	정맥내	단회 용량	250 mg	8
		피하		125 mg	8
				250 mg	8

*용량은 로딩 용량을 나타낸다. 다회 용량 요법에 대해, 추적조사 용량은 로딩 용량의 절반이었다.

제공된 원천 데이터를 이용하여 풀링된 I.V. 연구(KY1005 CT01[상기 실시예 1에 기술된 바와 같음] 및 KY1005 CT02[상기 실시예 2에 기술된 바와 같음]) 및 I.V. + S.C. 연구 KY1005 CT04[상기 실시예 3에 기술된 바와 같음]를 포함하는 IntiQuan 일반 데이터세트 형식[IntiQuan GDF]에서 1개의 마스터 데이터세트를 프로그래밍하였다. 마스터 데이터세트는 KY1005 농도 PK 및 EASI-점수 PD 판독 둘 모두를 함유하였다. 마스터 데이터세트를 이용하여 I.V. 집단 PK 모델 수립, S.C. 집단 PK 모델 수립, 및 탐색적 노출 반응 분석을 위한 모델링 데이터세트를 유도하였다.

마스터 데이터세트에 기반하여, 집단 PK 분석 데이터세트를 작성하였다.

집단 PK 분석을 위해 사용된 I.V. 및 S.C. 투여의 분석 데이터세트는 113명의 대상체로부터 얻어진 총 1914개의 혈청 농도 샘플로 이루어졌다.

표 27은 PK 샘플 수의 개관을 제공한다. 총 1914개의 혈청 PK 샘플로부터, 118개는 정량화의 하한 미만이었으며, 이들 중 단지 6개는 첫 번째 용량 후에 관찰되었다. 95개의 샘플에 대해 시간 또는 농도 정보는 결측되었다. 추가적인 3개의 기록은 수동으로 제거하였다. 제외된 기록의 수는 합계 216이다.

표 27: 이용가능한 PK 실측치의 요약

데이터	N 대상체	N 샘플	N BLOQ 샘플*	N 제 1 용량 후 BLOQ 샘플 *	N 결측 실측치	N 총 무시 실측치	N 분석에 포함된 샘플
KY1005 CT-02	59	873	61 (6.99%)	2 (0.229%)	42 (4.81%)	105 (12%)	768 (88%)
KY1005 CT-04	24	366	28 (7.65%)	4 (1.09%)	53 (14.5%)	81 (22.1%)	285 (77.9%)
KY1005 CT-01	30	675	29 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	30 (4.44%)	645 (95.6%)
총	113	1914	118 (6.17%)	6 (0.313%)	95 (4.96%)	216 (11.3%)	1698 (88.7%)

표 28: 이용가능한 EASI-점수 실측치의 요약

데이터	N 대상체	N 샘플	N 총 무시 실측치	N 분석에 포함된 샘플
KY1005 CT-02	88	574	1 (0.174%)	573 (99.8%)
총	88	574	1 (0.174%)	573 (99.8%)

분석적 접근법은 "산업 집단 약동학에 대한 지침"[FDA 1999, FDA 2019] 및 "집단 약동학 분석의 결과 보고에 대한 지침"[EMEA 2007]에서 확립된 원리에 기반하였다.

NONMEM의 적격 설치(버전 7.4.3 - GNU Fortran 95 컴파일러)를 갖는 비-선형 혼합 효과 모델링 접근법을 이용하여, 검증된 IntiQuan 컴퓨터 시스템[IntiQuan 2020] 상에서 분석을 수행하였다. NONMEM에서 확률 근사 기대값-최대화(SAEM) 방법을 [ICON 2017]에서 제안된 바와 같은 목적 함수의 개량을 위한 후속 중요도 샘플링(IMP) 단계와 함께 파라미터 추정 알고리즘으로서 사용하였다. R(버전 3.6.3)을 데이터 및 모델 산출의 프로세싱 전 및 후에 대한 분석에 이용하였다.

KY1005의 유리(비결합된) 혈청 농도를 검증된 효소-결합 면역흡착 분석법(ELISA) 생물분석적 방법을 이용하여 연구 동안 취해진 혈액 샘플에서 평가하였다.

집단 PK 분석을 위한 모델 수립을 I.V. 및 S.C. 투여에 대해 순차적으로 수행하였다:

1. 먼저, 폴링된 KY1005-CT01 및 KY1005-CT02 I.V. 데이터에 기반하여 I.V. 투여의 집단 PK 모델을 개발하였다.

2. 이어서, S.C. 흡수 파라미터(흡수 속도 및 생체이용률)에 주요 초점을 갖는, 연구 KY1005-CT04로부터의 S.C. 데이터를 또한 고려함으로써 I.V. 집단 PK 모델을 확장시켰다.

정상 상태에 도달하기까지의 시간을 평가하기 위해, 일정한 주입 속도로 시뮬레이션을 수행하였다. 시뮬레이션 시간은 52주였다. 시뮬레이션을 육안으로 검사하여 시뮬레이션된 PK 농도가 안정 수준(정상-상태 농도)에 도달하였음을 확인하였다. 정상-상태 농도의 90% 및 95%에 도달하기까지의 시간을 시뮬레이션된 농도-시간 과정으로부터 결정하였다. 상응하는 전형적인 집단 PK 모델 파라미터를 이용하여 관련된 공변량(체중, 적응증, 성별)의 가능한 조합에 대해 시뮬레이션을 수행하였다.

C_{min}, 평균 농도(C_{avg}), 또는 누적 C_{avg}의 가능한 효능 역치를 확인하기 위해, 및 PK-PD 모델의 잠재적인 장래의 개발을 지지하기 위해 데이터에서 이용가능한 정보를 평가하기 위해, 개별적인 임상적 반응(기준선으로부터의 EASI-점수 변화 상대치)을 시뮬레이션된 노출 계량치에 대해 플롯팅하였다.

· EASI 판독을 갖는 각각의 개체에 대해, 개별적인 PK 파라미터를 이용하여 개별적인 PK 프로파일을 시뮬레이션하고 4, 8, 12, 및 16주 후의 개별적인 C_{min}, C_{avg}, 누적 C_{avg} 값을 유도하였다.

· 단지 위약 및 4개의 용량으로 치료된 개체만이 분석에 포함되었다. 결측 용량을 갖는 대상체는 배제되었다.

· 기준선 EASI-점수(EASI0)는 치료의 시작 전에 마지막 EASI-점수 실측치로 정의되었다.

· EASI의 변화 상대치는 (EASI-EASI0)/EASI0으로 정의되었다.

· 효과의 가시성을 개선시키기 위해, 데이터포인트를 비닝하고, 빈당 평균 및 표준 편차를 평가하였다.

I.V. 및 S.C. 투여 둘 모두를 기술하는 최종 집단 PK 모델을 다음과 같이 특성화하였다:

· 투약 구획에 따른 선형 2-구획 분포 모델

· S.C. 투여를 나타내는 생체이용률 및 지연 시간에 따른 투약 구획 내로의 볼루스 투여

· I.V. 투여를 나타내는 중심 구획 내로의 0차 투여

· 선형 제거

· 모든 모델 파라미터에 대한 무작위 효과(Fabs1에 대해 5% CV로 고정된 가변성)

· 비례적 오차 모델

· CL, Vc, 및 Vp1에 대한 공변량으로서 기준선에서의 체중

· CL에 대한 공변량으로서 적응증(AD)

· Vc, Vp1 및 CL에 대한 무작위 효과 사이의 추정된 상관관계

최종 모델에 대한 파라미터 추정치는 표 29에 보고되어 있다. 보고된 축소를 투여 경로별로 계층화하였다. 체중별로 계층화된 전형적인 건강한 자원자 및 아토피성 피부염에 대해 산출된 말기 반감기는 표 30에서 보여진다.

표 29: 최종 I.V. + S.C. 집단 PK 모델의 파라미터 추정 표

파라미터	값	RSE	축소 [ADMIN = SC]	축소 [ADMIN = IV]	코멘트
전형적인 파라미터					
Vc	3.26	2.17%	-	-	중심 부피 (L)
Vp1	2.43	1.77%	-	-	말초 부피 (L)
CL	S	3.95%	-	-	제거율 (L/일)
Ka	0.222	15.2%	-	-	흡수율 (1/일)
Fabs1	0.779	3.11%	-	-	생체이용률 (.)
Q1	0.626	11.7%	-	-	구획간 제거율 (L/일)
Tlag1	0.0387	16.3%	-	-	SC 투여에 대한 지연-시간 (일)
개체간 가변성					
오메가(Vc)	0.181	9.51%	40.5%	2.3%	로그 정규
오메가(Vp1)	0.142	8.81%	54.3%	7.4%	로그 정규
오메가(CL)	0.257	8.82%	43.7%	6.1%	로그 정규
오메가(ka)	0.477	30.8%	-1.4%	100%	로그 정규
오메가(Fabs1)	0.05 (FIX)	-	95.3%	100%	로짓 정규
오메가(Q1)	0.479	25.7%	23.1%	54.8%	로그 정규
오메가(Tlag1)	0.384	31.6%	4.2%	100%	로그 정규
무작위 효과의 상관관계					
corr(Vc,Vp1)	0.926	2.02%	-	-	상관 계수
corr(Vc,CL)	0.492	24.5%	-	-	상관 계수
corr(Vp1,CL)	0.127	132%	-	-	상관 계수
파라미터-공변량 관계					
베타_CL(WT0)	0.707	28.7%	-	-	CL 에 대한 kg 단위의 기준선에서의 체중 (중심은 대략: 75 kg)
베타_CL(IND_1)	0.26	4.61%	-	-	CL 에 대한 적응증 AD
베타_Vc(WT0)	0.635	24.3%	-	-	Vc 에 대한 kg 단위의 기준선에서의 체중 (중심은 대략: 75 kg)
베타_Vp1(WT0)	0.714	17.6%	-	-	Vp1 에 대한 kg 단위의 기준선에서의 체중 (중심은 대략: 75 kg)
잔류 가변성					
오차_PROP1	0.154	0.804%	22.8%*	5.01%*	비례 오차 (분율) – 농도
목적 함수	6801	-	-	-	-
AIC	6843	-	-	-	-
BIC	6957	-	-	-	-

모델: ../Models/62_Modeling_NLME_Cov_IV_SC/MODELCOV01, 유효 숫자: 3(가장 가까운 정수 값으로 반올림된 목적 함수), 오메가 값 및 오차 모델 파라미터는 표준 편차로 보고됨.

축소는 ADMIN(투여 경로)별로 계층화된 대상체의 별개의 군에 대해 결정되었다.

목적 함수는 NONMEM 매뉴얼에서 제안된 바와 같이 설정 EONLY=1 및 MAPITER=0을 갖는 중요도 샘플링(IMP)을 이용하여 결정되었다.

표 30: 적응증 및 체중별로 계층화된 모델-유도 말기 반감기

적응증	체중	말기 반감기
건강한 자원자	50 kg	35 일
	75 kg	34.8 일
	100 kg	34.8 일
	120 kg	34.8 일
아토피성 피부염	50 kg	27.2 일
	75 kg	27.1 일
	100 kg	27.2 일
	120 kg	27.2 일

반감기는 말기 기울기로부터 결정됨. 값은 3 유효 숫자로 반올림함.

PK 데이터의 그래프적 탐색

도 18 및 **도 19**는 연구별로 계층화된 최초 28일에 걸친 I.V. 및 S.C. 투여의 용량-정규화 PK 프로파일을 보여준다.

용량-정규화 I.V. 프로파일(**도 18**)은 가정된 2-구획 분포 모델로의 정렬에서 2상 거동을 보여주었다. 평균 용량-정규화 프로파일의 오버레이에 의해 나타난 바와 같이 프로파일은 상이한 연구들 사이에 일관된 것으로 보였다(연구당 패널에서 청색으로 보여지는 3개의 연구의 LOESS 스무서는 "풀링된" 패널에서 상이한 색깔들로 오버레이되었다, **도 18의 D**). 개별적인 PK 프로파일 사이의 관찰된 가변성은 건강한 자원자 연구(FIH, KY1005 CT-04, **도 18의 C**)에서보다 환자 연구(KY1005 CT-02, **도 18의 B**)에서 더 높은 것으로 보였다.

용량-정규화 S.C. 프로파일(**도 19**)은 서로 일치하였다. 프로파일을 첫 번째 일 동안 및 첫 번째 주 동안 조밀하게 샘플링하였다. 최대 농도(C_{max})에는 4 내지 14일에 도달하였다. 14일 후의 프로파일은 I.V. 프로파일보다 훨씬 더 플랫하였다.

개별적인 프로파일 중 어느 것도 최초 28일 동안의 임의의 시간에서(도 1) 또는 나중의 시점에서(데이터는 보여지지 않음) 제거율의 갑작스러운 증가를 보여주지 않았다. 결론적으로, 상이한 연구들의 관찰된 PK 프로파일에서 항-약물 항체(ADA)의 징후는 없었다.

KY1005 CT-01(상기 실시예 1에 기술된 바와 같음)에서, 최저 용량군(0.006, 0.018, 및 0.05 mg/kg)에 대해 비선형성이 관찰되었다. PK 분석법은 유리 KY1005 농도를 측정하였기 때문에, 이 비선형성은 투여시의 표적에 대한 KY1005의 초기 결합으로 인한 것이었다(TMDD). 0.15 mg/kg 및 초과의 용량에 대해, KY1005 농도는 이 비선형성이 더 이상 관찰되지 않을 만큼 충분히 높았다.

집단 PK 모델에 기반한 노출 계량치의 시뮬레이션

시뮬레이션의 완전한 세트는 보여지지 않지만, 시뮬레이션은 가변적 용량을 갖는 유도 기간의 시뮬레이션, 가변적 요법을 갖는 유도 기간의 시뮬레이션 및 유지 기간의 시뮬레이션을 포함하였다. 요약 플롯은 **도 20~22**에서 보여진다. 체중별로 계층화된 선택된 유도 시나리오에 대한 시뮬레이션된 KY1005 PK 프로파일은 **도 23**에서 보여진다.

시뮬레이션의 전반적인 요약은 **도 24**(유도 기간) 및 **도 25**(유지 기간)에서 보여진다. 유도 기간(**도 24**)에 대해, 24주차에서의 모든 시뮬레이션된 C_{min} 값을 수집하고, 용량에 대해 플롯팅하였다. 상이한 요법들(Q2W(**도 24의 A**), Q4W(**도 24의 B**), Q6W(**도 24의 C**), Q8W(**도 24의 D**))은 상이한 패널들에 걸쳐 분포되었다. 유사한 플롯이 유지 기간(**도 25**)에 대해 생성되었다. 플롯은 농도가 기준 C_{min} 값 초과인 유지 기간 동안 시간의 백분율을 보여준다. 상이한 요법들(Q8W(**도 25의 A**), Q12W(**도 25의 B**), Q16W(**도 25의 C**))은 상이한 패널들에 걸쳐 분포되었다. x축 상에 표시된 용량은 로딩 용량을 지칭한다. 후속 용량은 로딩 용량의 절반이었다. 특히, 유지 기간 동안의 모든 용량은 표시된 로딩 용량의 절반이었다.

I.V. + S.C. 집단 PK 모델

S.C. 투여를 기술하기 위해, I.V. 집단 PK 모델을 투약 구획, 투약 구획 내로의 볼루스 투여, 및 중심 구획 내

로의 투약으로부터의 1차 흡수별로 확장하였다.

S.C. 투여에 대한 PK 프로파일은 투여의 시간 후 바로 몇몇 관찰된 샘플을 제공하였기 때문에, S.C. 볼루스 투여에 대해 대략 1시간의 지연 시간을 확인할 수 있었다.

무작위 효과는 모든 파라미터에 대해 고려되었다. 풀링된 KY1005 CT-01(상기 실시예 1에 기술된 바와 같음), KY1005 CT-02(상기 실시예 2에 기술된 바와 같음), 및 KY1005 CT-04(상기 실시예 3에 기술된 바와 같음) 데이터에 기반하여, Q1의 이전에 고정된 개체간 가변성을 확인할 수 있었다. 또한, ka 및 Tlag1의 가변성이 확인가능하였다. 그러나, Fabs1에 대한 개별적인 추정치는 매우 일관되었다. SC 실측치를 갖는 대상체의 낮은 비율을 고려하여, Fabs1의 개체간 가변성은 추정될 수 없었고, 고정되었다.

추정된 무작위 효과는 새로운 파라미터-공변량 관계를 나타내지 않았다. I.V. 집단 PK 모델에 대해 확립된 관계를 재고하였으며, 이는 CL에 대한 여성 성별의 영향이 이전에 추정된 것보다 더 낮았음을 나타낸다. 따라서, 체중 외에도, 적응증은 최종 집단 PK 모델에서 고려된 유일한 나머지 공변량이었다. 환자에서 더 높은 제거율은 가능하게는 환자에서, 및 구체적으로 KY1005가 분포할 피부에서 일반적으로 더 높은 표적 발현에 의해 설명될 수 있었다.

풀링된 I.V. + S.C. 데이터에 기반한 무작위 효과 사이의 상관관계는 확립된 바와 같이 확인되었다. S.C. 집단 PK 모델 파라미터를 포함하는 무작위 효과 사이의 추가의 상관관계는 S.C. 실측치를 갖는 대상체의 낮은 비율로 인해 고려되지 않았다.

S.C. 투여의 I.V.의 VPC는 최종 집단 PK 모델의 적절성을 확인시켜 주었다. 마지막 용량 168일 후의 이전에 과소예측된 실측치는 최종 집단 PK 모델에 의해 더 우수하게 포착되었다. 중위값 실측치는 중위값 예측치의 95% 불확실성 밴드의 상한에 있었기 때문에, 늦은 시점의 잠재적인 과소예측의 가능성은 새로운 KY1005 CT-02(상기 실시예 2에 기술된 바와 같음) 장기 데이터에 기반하여 추가로 연구될 것이다. 연구별로 계층화된 VPC는 풀링된 연구 사이에 비일관성의 징후를 보여주지 않았다. 결과적으로, 최종 집단 PK 모델은 시뮬레이션의 수행에 대해 적격인 것으로 밝혀졌다.

시뮬레이션

건강한 자원자에서의 I.V. 기준 투약 계획 및 환자에서의 S.C. 투약 계획에 대해 시뮬레이션을 수행하였다. 환자에 대한 시뮬레이션은 유도 기간(0 내지 24주) 및 유지 기간(24 내지 52주)에 의해 구별되었다. 유도 기간에 대한 관심 주요 노출 계량치는 기준 용량의 C_{min}과 비교하여 24주 후의 C_{min}이었다. 유지 기간에 대해, 52주 후의 C_{min} 및 유지 기간 동안의 기준 용량의 C_{min} 초과의 시간은 주요 계량치였다.

유도 기간의 시뮬레이션은 고정 Q4W 요법으로, $C_{min} > C_{min,ref}$에 도달하기까지의 역치가 대략 50 mg(로딩 용량, 후속 용량에 대해서는 로딩 용량의 절반)임을 나타냈다. 이 역치 용량은 Q6W에 대해 대략 125 mg(로딩 용량, 후속 용량에 대해서는 로딩 용량의 절반) 및 Q8W에 대해 200 mg일 것이다.

유지 기간의 시뮬레이션은 Q8W 및 Q12W가 500 mg(로딩 용량, 유지 기간 동안은 로딩 용량의 절반) 이하의 용량에 대해 52주 후에 $C_{min} > C_{min,ref}$를 허용하는 일반적으로 실현가능한 요법임을 나타냈다. Q8W 요법은 350 mg 초과의 로딩 용량에 대해 모든 체중(50 kg 내지 120 kg)에 걸쳐 기준 C_{min} 초과의 C_{min}을 유지하는 것을 허용하였다. Q12W 요법에 대해, 500 mg 로딩 용량은 50, 75, 및 100 kg의 체중에 대해 기준 C_{min} 초과에 머무는 데 충분하였지만, 120 kg에 대해서는 그렇지 않았다. Q16W 요법에 대해, 농도는 용량 및 체중의 거의 모든 조합에 대해 24주와 52주 사이의 일부 시간에서 기준 C_{min} 미만으로 떨어졌다. 특히, 무거운 환자(100 및 120 kg)에 대해 기준 C_{min} 초과의 시간의 100% 분율은 Q16W 요법에서 500 mg(로딩 용량)까지의 임의의 용량에 대해 유지될 수 없었다.

탐색적 노출 반응 분석

노출 반응 데이터는 매우 가변적이며, 절반-최대 효능(EC_{50})의 Cmin을 정확하게 제약하는 것을 허용하지 않았다. 데이터는 EC_{50}이 C_{min} = 10 내지 20 μg/mL 영역 아래일 것임을 시사하였다. 따라서, 3.3 내지 4.2 μg/mL의 C_{min}을 초래하는 0.45 mg/mL(로딩 용량, 후속 용량에 대해서는 로딩 용량의 절반) Q4W I.V.의 시뮬레이션된 기준 용량의 선택은 노출 반응 데이터와 일치하였다.

결론

시뮬레이션에 의해 다가오는 IIb상 연구에서 용량 선택을 지지하기 위해 집단 약동학 모델을 개발하였다.

용량-농도 관계를 적당하게 기술하는 최종 집단 약동학 모델을 다음과 같이 특성화하였다:

· 투약 구획을 갖는 2-구획 분포 모델.

· 피하 투여를 나타내는 생체이용률 및 지연 시간을 갖는 투약 구획 내로의 볼루스 투여.

· 정맥내 투여를 나타내는 중심 구획 내로의 0차 투여.

· 선형 제거.

· 모든 모델 파라미터에 대한 무작위 효과(개체간 가변성은 피하 생체이용률에 대해 5% 변동 계수로 고정됨).

· 비례적 잔류 오차 모델.

· 제거율, 중심 부피, 및 말초 부피에 대한 공변량으로서 기준선에서의 체중.

· 제거율에 대한 공변량으로서 적응증(아토피성 피부염).

· 중심 부피, 말초 부피, 및 제거율에 대한 무작위 효과 사이의 추정된 상관관계.

피하 생체이용률은 0.779인 것으로 추정되었다. 95% 신뢰 구간은 범위가 0.731에서 0.827까지였다.

말기 반감기는 건강한 자원자에 대해 대략 35일 및 아토피성 피부염 환자에 대해 대략 27일인 것으로 추정되었다.

피하로 치료받은 가상 환자 집단의 시뮬레이션은 24주 유도 기간 동안 표적화된 최저점 농도를 초과하는 실현가능한 용량 및 요법 창을 확인하였다. 유지 기간 동안 Q12W까지의 연장된 요법은 실현가능한 것으로 보였다.

3.3 내지 4.2 μg/mL의 최저점 농도를 초래하는 정맥내로 0.45 mg/mL(로딩 용량, 후속 용량에 대해서는 로딩 용량의 절반) Q4W의 시뮬레이션된 기준 용량의 선택은 노출 반응 데이터의 분석과 일치하였다.

실시예 5: 중등도 내지 중증 아토피성 피부염에서 피하 항-OX40L 단클론 항체(KY1005)의 IIb상, 무작위, 이중-맹검, 위약-대조, 병행 군, 다기관 용량 범위 연구(KY1005-CT05)

연구 목적

이 연구의 목적은 국소 요법에 대한 부적당한 반응을 가졌거나 국소 요법이 권장되지 않는 중등도 내지 중증 AD를 앓고 있는 성인 환자에서 25주의 최대 지속시간 동안 다양한 용량/노출에 걸쳐 KY1005의 효능(용량/노출 반응 포함) 및 안전성을 특성화하는 것이다. 또한, 24주차부터 KY1005로부터의 철회 후 반응의 지속성 및 약동학(PK) 특성화이 특성화될 것이다.

1차 목적

기준선 전 6개월 이내에, 국소 치료에 대한 부적당한 반응 또는 국소 치료의 비권장성의 문서화된 이력을 갖는 환자에서 습진 면적 및 중증도 지수(EASI)를 이용하여 위약과 비교하여 다양한 KY1005 노출에 걸쳐 AD의 징후에 대한 효능(용량/노출-반응 포함)을 특성화하는 것.

2차 목적

· KY1005의 안전성 및 내약성을 평가.

· 다양한 KY1005 용량/노출에 걸친 약동학 프로파일.

· 추가적인 AD 활성/중증도의 의사 평가(EASI-50, EASI-75, EASI-90, EASI-100, 연구자 전반적 평가[IGA], SCORAD 지수 및 BSA)에 대한 다양한 KY1005 노출에 걸친 반응.

· 환자 보고 AD 활성/중증도(아토피성 피부염 제어 도구[ADCT], POEM, DLQI, 병원 불안증 및 우울증 척도[HADS], 및 소양증에 대한 NRS)에 대한 다양한 KY1005 용량/노출에 걸친 반응.

· 항-KY1005 항체 반응을 포함하는, KY1005의 면역원성을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 KY1005에

대한 약력학 반응.

· 169일차에서 EASI-75 이상을 달성하거나 IGA0/1을 달성하는 환자에서 계속된 임상적 반응을 탐색.

1차 종점

· 기준선으로부터 113일차까지의 EASI의 변화 백분율.

2차 종점

· 치료-유발 유해 사례의 발생.

· 연구 전반에 걸쳐 평가된 혈청 KY1005 농도.

· 169일차에서 EASI의 기준선으로부터의 변화 백분율.

· 113 및 169일차에서 EASI의 기준선으로부터의 적어도 75% 감소(EASI-75)를 갖는 환자의 백분율.

· 113 및 169일차에서 IGA 0 또는 1의 반응 및 2점 이상의 기준선으로부터의 감소를 갖는 환자의 백분율.

· 113 및 169일차에서 기준선으로부터 4 이상의 기준선 소양증 NRS를 갖는 4 이상의 소양증 NRS의 매주 평균의 개선(감소)을 갖는 환자의 비율.

· 15, 29, 57, 85, 113, 141 및 169일차에서 EASI의 기준선으로부터의 변화 절대치.

· 15, 29, 57, 85 및 141일차에서 EASI의 기준선으로부터의 변화 백분율.

· 15, 29, 57, 85, 113, 141 및 169일차에서 EASI의 기준선으로부터의 적어도 50% 감소(EASI-50)를 갖는 환자의 백분율.

· 15, 29, 57, 85, 및 141일차에서 EASI의 기준선으로부터의 적어도 75% 감소(EASI-75)를 갖는 환자의 백분율.

· 15, 29, 57, 85, 113, 141 및 169일차에서 EASI의 기준선으로부터의 적어도 90% 감소(EASI-90)를 갖는 환자의 백분율.

· 15, 29, 57, 85, 113, 141 및 169일차에서 EASI의 기준선으로부터의 적어도 100% 감소(EASI-100)를 갖는 환자의 백분율.

· 기준선으로부터 169일차까지 및 시간 경과에 따른 IGA의 변화.

· 15, 29, 57, 85, 및 141일차에서 IGA 0 또는 1의 반응 및 2점 이상의 기준선으로부터의 감소를 갖는 환자의 백분율.

· 기준선으로부터 169일차까지 및 시간 경과에 따른 SCORAD 지수의 절대치 및 백분율.

· 기준선으로부터 169일차까지 및 시간 경과에 따른 발병 BSA의 변화 절대치 및 백분율.

· 기준선으로부터 169일차까지 및 시간 경과에 따른 POEM, DLQI, ADCT, 및 HADS의 변화 절대치 및 백분율.

· 기준선으로부터 169일차까지 및 시간 경과에 따른 소양증 NRS의 매주 평균의 변화 절대치 및 백분율.

· 기준선으로부터 113 및 169일차까지 3 이상의 기준선 소양증 NRS를 갖는 3 이상의 소양증 NRS의 매주 평균의 개선(감소)을 갖는 환자의 비율.

· 항-KY1005 항체 반응을 포함하는 KY1005의 면역원성.

· 169일차부터 및 시간 경과에 따른 효능 종점의 계속된 평가.

· 24주차 후 철회로 무작위화된 참가자에서 EASI-75, IGA0/2, 및 EASI-50의 상실까지의 시간.

· 169일차부터 및 시간 경과에 따른 환자 보고 AD 활성/중증도 종점의 계속된 평가.

연구 설계

이는 기준선 전 6개월 이내에 국소 치료에 대한 부적당한 반응, 또는 국소 치료의 비권장성의 문서화된 이력을 갖는 중등도 내지 중증 AD를 앓고 있는 성인 환자에서 S.C. 투여된 KY1005의 효능 및 안전성을 특성화하기 위한

IIb상, 무작위, 이중-맹검, 위약-대조, 병행 군, 다기관 용량 범위 연구이다.

사전 동의서를 제공한 후, 환자는 스크리닝 방문에서 연구 적격성에 대해 평가될 것이다. 환자는 무작위화 전 28일 이내에 스크리닝을 겪을 것이다. 스크리닝 기간 동안, AD에 대한 치료는 기준선 전 적어도 7일 동안 휴약될 것이다(무자극 보습제 제외). 환자는 기준선 전 최소 연속 7일 동안 매일 적어도 2회 첨가제(예를 들어, 우레아)가 없는 무자극 보습제(연화제)를 적용하고, 연구 전반에 걸쳐 계속하도록 요구될 것이다.

최대 350명의 환자(치료 아암당 대략 70명의 환자)가 등록될 것이다. 기준선에서 적격성 기준을 계속 충족시키는 환자는 5개의 치료군(4개의 상이한 KY1005 요법들 또는 위약) 중 1개로 동등한(1:1:1:1:1) 비로 무작위화될 것이다.

기준선으로부터 169일차(24주차)까지 IMP는 다음 용량 및 간격으로 투여될 것이다:

· 기준선에서 500 mg 로딩(250 mg의 2 × 2 mL 주사), 이어서 4주 후 1 × 2 mL 주사로서 250 mg Q4W;

또는

· 기준선에서 250 mg(1 × 2 mL 주사로서) + 1 × 2 mL 위약, 이어서 4주 후 1 × 2 mL 주사로서 250 mg Q4W;

또는

· 기준선에서 125 mg(1 × 2 mL 주사로서) + 1 × 2 mL 위약, 이어서 4주 후 1 × 2 mL 주사로서 125 mg Q4W;

또는

· 기준선에서 62.5 mg(1 × 2 mL 주사로서) + 1 × 2 mL 위약, 이어서 4주 후 1 × 2 mL 주사로서 62.5 mg Q4W;

또는

· 기준선에서 2 × 2 mL 주사로서 주어진 위약, 이어서 4주 후 1 × 2 mL 위약(0 mg).

기준선에서, KY1005 로딩 용량을 받지 않은 환자는 연구 맹검을 유지하기 위해 KY1005 및 위약 둘 모두를 받을 것이다.

1차 분석은 모든 환자가 113일차를 완결하였을 때(또는 종결의 사례에서는 더 빨리) 일어날 것이다.

위약 환자 및 예상된 용량으로 KY1005를 받도록 KY1005 62.5 mg Q4W 및 125 mg Q4W 치료 아암으로 무작위화된 환자가 유의미한 임상적 반응(사전 임상적 증거에 기반하여)을 유발하는 것을 가능하게 하기 위해, 24주차에서 EASI-75 이상 또는 IGA0/1을 달성하지 않는 환자는 250 mg Q4W KY1005를 받을 장기 연장(LTE) 연구에 등록하도록 초청될 것이다.

24주차에서 EASI-75 이상을 달성하거나 IGA0/1을 달성하는 환자에서, 무작위화는 169일차(24주차)에서 투여 전에 일어날 것이다. 이는 위약을 포함하여 기준선에서 어느 용량군으로 환자가 무작위화되었는지와 무관하게 일어날 것이다. 환자는 요법으로부터 철회되도록 또는 24주차 전 용량/간격을 계속하도록 3:1 방식으로 무작위화될 것이다. 맹검을 유지하기 위해, 철회 아암으로 무작위화된 환자는 위약 Q4W를 받을 것이다. 그들의 임상적 반응을 상실하는 철회 아암으로 무작위화된 환자는 LTE 연구에서 KY1005로 반복할 기회가 제공될 것이다. 임상적 반응의 상실은 연구 중 임의의 시점에서 EASI-50 이하의 최초 경우로 정의된다. 28주차부터 임상적 반응의 상실이 일어날 경우, 연구자는 환자를 KY1005-CT05로부터 중단시키거나 LTE 연구로 진행하도록 선택할 수 있을 것이다. 28주차부터 반응의 상실이 방문 사이에 일어나고 KY1005를 이용한 재치료가 적절한 것으로 간주되는 경우, 환자는 그 시간에 LTE 연구로 이동하도록 허용될 것이다(LTE에 대한 포함/배제 기준을 충족시키는 대상체). 다음 예정된 방문까지의 대기는 요구되지 않을 것이다.

365일차(52일차)에서, 24주차 후 기간을 완결한 환자는 LTE 프로토콜에의 등록을 위해 고려될 기회를 가질 것이다. LTE에 대한 포함 기준을 충족시키지 않는 모든 환자, 또는 환자가 연구 또는 후속 LTE 연구에 계속 참가하기를 거부하는 경우는, 449일차(64주차)까지 추가적인 84일 안전성 추적조사를 가질 것이고, 이어서 연구로부터 제외될 것이다. 마지막 용량은 337일차 이전에 주어질 것이고, 따라서 안전성 추적조사는 KY1005의 마지막 용량 후 112일일 것이다.

피부 천공 생검(5 ㎜)은 피부 생검 하위-연구에 등록될 환자의 최대 대략 1/3(30%)에서 취해질 것이다. 이는 선택된 부위에서 수행될 것이다. 병변 및 비-병변 샘플은 기준선에서 수집될 것이며, 병변 샘플은 113일차에서 요청될 것이다.

전반적인 연구 설계는 **도 26**에 제시된다.

환자 및 포함 기준

최대 350명의 환자(기준선에서 치료 아암당 대략 70명의 환자)가 무작위화될 것이다.

환자는 연구에 들어가기 위해 다음 포함 기준 모두를 충족시켜야 한다:

1. 기준선에서 1년 이상 동안 미국 피부과 학회 합의 기준[Eichenfield *et al.*, 2014]에 의해 정의된 바 AD를 앓고 있는 성인(18세 내지 75세 미만).

2. 스크리닝 방문에서 12 이상 및 기준선에서 16 이상의 EASI.

3. 기준선에서 3 또는 4의 IGA.

4. 기준선에서 체표면적(BSA)의 10% 이상의 AD 관련.

5. 4 이상의 기준선 최악/최대 소양증 NRS. 매일 최악/최대 소양증 NRS의 기준선 매주 평균은 기준선 방문 직전 연속 7일부터 계산될 것이다. 7 중 최소 4의 매일 점수가 요구될 것이다.

6. 기준선 전 6개월 이내에 국소 치료의 부적당한 반응 또는 비권장성의 문서화된 이력.

7. 기준선 전 최소 연속 7일 동안 매일 적어도 2회 국소 무자극 연화제(단순 보습제, 첨가제[예를 들어, 우레아]가 없음)의 안정한 용량이 적용되었어야 함.

8. 기준선 전 7일 각각에 NRS(소양증)의 수집을 포함하는 환자 설문지를 작성할 수 있음. 계획된 무작위화 날짜 직전 7일 동안 적어도 4의 매일 점수를 보고하지 않은 환자에 대해, 무작위화는 이 요건이 충족될 때까지, 그러나 스크리닝을 위해 28일 최대 지속시간을 초과하지 않고 연기되어야 한다.

9. 피부 생검 수집을 위해 선택된 부위에서 환자에 대해: (환자의 최대 대략 1/3(30%)가 피부 생검 하위-연구로 등록될 때까지), 요구된 시점에서 피부 생검을 기꺼이 제공할 수 있음.

배제 기준

다음 배제 기준 중 임의의 것을 충족시키는 환자는 연구로부터 배제될 것이다:

1. 첫 번째 IMP 투여(기준선) 전에 다음 중 임의의 것을 이용한 치료:

· 4주 이내에 전신 코르티코스테로이드, 및 칼시뉴린 억제제(타크롤리무스 및 시클로스포린);

· 4주 이내에 류코트리엔 억제제;

· 기준선 전 4주 이내에 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 시클로스포린, 다프손, 정맥내 면역글로불린, 키네레트(Kineret)(아나킨라), 엔브렐(Enbrel)(에타네르셉트), 또는 이 배제 기준에서 언급되지 않은 임의의 기타 면역억제제의 사용;

· 기준선 전 12주 이내에 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙, 아바타셉트, 토실리주맙, 세르톨리주맙, 세쿠키누맙, IFN-γ, 야누스 키나아제(JAK) 억제제, 두필루맙, 및 이 배제 기준에서 또는 상기 배제 기준에서 언급되지 않은 임의의 기타 생물제제 또는 표적화된 합성 질환 조절 약물과, 혈장분리교환술의 사용;

· 기준선 전 6개월 이내에(또는 항-CD20 약물에 대한 문서화된 B 세포 재구성이 있는 경우 더 짧게) 항-CD20 약물, 예컨대 리툭시맙, 오파투무맙, 기타 장기 지속형 생물제제의 사용;

· 7일 이내에 국소 코르티코스테로이드, 타크롤리무스 또는 피메크롤리무스, 또는 국소 포스포디에스테라아제-4(PDE4) 억제제;

· 2주 이내에 첨가제(예를 들어, 우레아, 필라그린)가 있는 처방 또는 비-처방 보습제;

· 3개월 이내에 두필루맙(aIL-4Rα);

· 임의의 항-OX40, 항-OX40L mAb의 임의의 사전 사용;

· 5 반감기 또는 PD 효과의 한계 또는 $t_{1/2}$이 알려지지 않은 경우 3개월 이내에 AD 또는 기타 상태의 치료를 위한 연구용 요법.

2. 기준선에서 40 kg 미만 또는 150 kg 초과의 체중.

이 유형의 시험을 위한 표준으로서 기타 포함/배제 기준이 이용될 것이다.

연구용 의약 제품

IMP는 KY1005(SAR445229), 또는 매칭 위약이다.

KY1005 완제 의약품은 125 mg/mL로 액체로서 제형화된다.

KY1005 125 mg/mL 완제 의약품은 용기 폐쇄 완전성을 보장하기 위해 FluoroTec 코팅 스토퍼로 밀봉되고 오버캡으로 크림핑된 1 mL의 공칭 충전 부피를 갖는 2 mL 유형 1 투명 유리 바이알 내로 무균적으로 충전된다.

매칭 위약은 맹검을 유지하기 위해 KY1005를 고정된 부피에서 정확한 용량 농도로 희석하는 데 사용된다.

치료 요법

환자는 **도 26**의 계획에 따라 1일차에서 337일차(48주차)까지 4주마다 연구 치료를 받을 수 있다.

표 31: 치료 요법

아암	1 일차		29 일차 내지 169 일차			169 일차에서 EASI-75 이상을 달성하거나 IGA0/1 을 달성하는 환자에서 169 일차 내지 365 일차		
	IMP	용량 (mg)	빈도	용량 (mg)	빈도	IMP	용량 (mg)	빈도
1	KY1005	500 mg (2 x 250 mg)	Q4W	250 mg	Q4W	KY1005	250 mg	Q4W 또는
						PBO	0	Q4W
2	KY1005	250 mg + PBO 로딩	Q4W	250 mg	Q4W	KY1005	250 mg	Q4W 또는
						PBO	0	Q4W
3	KY1005	125 mg + PBO 로딩	Q4W	125 mg	Q4W	KY1005	125 mg	Q4W 또는
						PBO	0	Q4W
4	KY1005	62.5 mg + PBO 로딩	Q4W	62.5 mg	Q4W	KY1005	62.5 mg	Q4W 또는
						PB0	0	Q4W
5	위약	NA + PBO 로딩	Q4W	NA	Q4W	PBO	0	Q4W 또는
						PBO	0	Q4W

IMP=연구용 의약 제품; PBO= 위약; NA=적용가능하지 않음; Q4W=4주마다.

모든 연구 치료 요법은 표 31에 제시된다. 무작위화는 1일차에 주사 전에 일어날 것이며, 환자가 EASI75 이상을 달성하거나 IGA0/1을 달성한 경우 169일차에 주사 전 재무작위화가 일어날 것이다.

169일차(24일차)부터 365일차(52주차)까지, 24주차에서 2회의 EASI-75를 달성하거나 IGA0/1을 달성한 환자에서 철회로 3:1 무작위화되거나, 24주차 전 투약을 계속 받을 것이다.

철회로 무작위화된 환자는 위약 Q4W를 받을 것이다. 철회로 무작위화되지 않은 환자는 24주차 전 용량/간격을 계속 받을 것이다.

169일차부터의 재무작위화는 최종 데이터 베이스 잠금 후까지 팀, 연구 현장 또는 환자로 비암호화되지 않을 것이다. 24주차에서 2회의 EASI-75 또는 IGA0/1을 달성하지 않는 환자는 KY1005 250 mg Q4W를 받을 LTE에 등록될 가능성을 가질 것이다.

KY1005 및 위약의 모든 용량은 2.0 mL 부피로 투여될 것이다. 기준선에서, 맹검의 완전성을 유지하기 위해 2 × 2 mL 주사가 주어질 것이다.

IMP의 투여

단지 기준선 방문에서만, 2회의 S.C. 주사가 투여될 것이다. 모든 나머지 방문에서는, 1회의 주사가 투여될 것이다. KY1005 또는 매칭 위약은 복부에 S.C. 주사로서 투여될 것이다. 복부에의 IMP 투여가 피부 관련의 정도로 인해 가능하지 않은 경우, 외부 대퇴가 선택될 것이다.

치료 지속시간

KY1005 또는 매칭 위약으로 치료된 모든 환자는 1일차에 무작위화되고 연구 치료를 시작할 것이다. 환자는 113

일차(16주차)에서의 1차 효능 분석에 앞서 처음에 IMP의 S.C. 주사(1, 29, 57, 85 및 113일차)를 받을 것이다. 이어서 치료는 169일차(24주차)까지 계속될 것이다. 250 mg Q4W로 500 mg 로딩 치료 아암의 환자는 1일차에 2 × 2 mL 250 mg S.C. 주사를 받고, 29일차에 250 mg Q4W를 시작할 것이다. 나머지 치료 아암의 환자는 2 mL 주사로서 그들의 할당된 KY1005 용량을 받고, 또한 맹검을 유지하기 위해 1일차에 위약의 2 mL 주사를 받고, 29일차에 그들의 할당된 KY1005 또는 위약 Q4W 용량을 시작할 것이다.

24주차에서 2회의 EASI-75를 달성하거나 IGA0/1을 달성하는 환자는 169일차(24주차)에서 주사 전 철회 아암으로 재무작위화되거나(및 위약 Q4W을 받음) 그들의 24주차 전 용량으로 남아 있을 것이다.

따라서 치료의 지속시간은 365일차(52주차)까지일 것이며, 마지막 용량은 LTE 연구에 등록되지 않는 한, 24주차에서 2회의 EASI-75를 달성하거나 IGA0/1을 달성하는 환자에 대해 337일차에 투여될 것이다.

24주차에서 2회의 EASI-75 또는 IGA0/1을 달성하지 않는 환자는 169일차에서 LTE로 들어갈 가능성을 가질 것이다.

배경 요법

환자는 기준선 방문 전에 최소 연속 7일 동안 매일 적어도 2회 국소 무자극 연화제(단순 보습제)의 안정한 용량을 적용하고, 그들의 연구 참가 전반에 걸쳐 매일 2회 동일한 용량으로 동일한 연화제로 계속하도록 요구된다.

피부 건조함의 적당한 평가를 허용하기 위해, 보습제는 각각의 클리닉 방문 전 적어도 8시간 동안, 평가 목적을 위해 그와 같이 지정된 비-병변 피부의 영역(들) 상에는 적용되지 않아야 한다.

환자는 첨가제, 예컨대 코르티코스테로이드 또는 우레아(심지어 낮은 농도로도)를 함유하지 않는다면 임의의 단순 무자극 처방, 처방전 없는 또는 일반 구매 보습제를 사용하는 것이 허용된다. 첨가제(예를 들어, 우레아, 필라그린)가 있는 처방 및 비-처방 보습제는 첫 번째 IMP 투여(기준선) 전 2주 이내 또는 연구 동안 허용되지 않는다.

효능 평가

AD의 치료에서 KY1005의 효능은 EASI, IGA, SCORAD 지수 및 발병 BSA의 변화를 이용하여 평가될 것이다. 연구자 수행 평가는 개별적인 환자에 대해 각각의 경우에 동일한 평가자에 의해 수행되어야 한다. 환자 보고 결과는 POEM, DLQI, HADS, ADCT 및 소양증에 대한 NRS를 이용하여 평가될 것이다. 환자는 인터넷 가능 장치(예를 들어, 컴퓨터, 휴대폰 또는 태블릿 장치)를 사용하여 검증된 경우 현지 언어로 PRO를 기록하기 위해 전자 일지를 작성하도록 요구될 것이다. 환자는 그들의 전자일지를 방문에 가져와야 하고, 코디네이터가 검토해야 한다. 환자는 그들의 마지막 방문까지 일지 정보를 계속 작성하도록 격려될 것이다.

가능한 경우, 연구 현장에서 작성된 PRO 평가는 다른 연구 평가의 작성 및 연구 약물의 투여 전에 환자에 의해 작성되어야 한다. 수행되는 PRO 평가는 EASI, v-IGA, SCORAD 지수, 아토피성 피부염의 BSA 관련, POEM, DLQI, 및 소양증에 대한 NRS를 포함한다(이러한 PRO 평가의 설명에 대해서는 실시예 2 참조.). 추가적으로, ADCT 및 HADS가 평가될 것이고, 하기에 기술된다.

아토피성 피부염 제어 도구(ADCT)

ADCT는 AD 질환 제어를 측정하기 위해 7일 리콜 기간을 갖는 검증된 6-항목 도구이다. 다음 영역이 평가된다 - 전반적인 증상의 중증도, 가려움증의 강한 에피소드의 빈도, 가려움증의 성가심의 중증도, 수면 영향의 빈도, 일상 활동 영향의 중증도, 기분 또는 감정 영향의 중증도. 각각의 항목은 0(없음)에서 4(극심함)까지 채점된다. 7 이상의 총점(항목 점수를 더하여 유도됨)은 그의 AD가 "제어되지 않는" 환자를 확인하기 위한 최적 역치로서 입증 동안 확인되었다.

병원 불안증 및 우울증 척도(HADS)

HADS는 과거 주에 걸쳐 불안증 및 우울증의 상태를 평가하는 데 이용되는 검증된 14-항목 환자 보고 결과 척도이다.

약동학 절차

혈액 샘플은 KY1005 분석법을 위해 주기적으로 채혈될 것이다. 약동학 및 ADA 샘플은 위약을 받은 환자를 포함하는 모든 환자로부터 수집될 것이다.

KY1005의 혈청 농도는 검증된 효소-결합 면역흡착 분석법(ELISA) 생물분석적 방법을 이용하여 연구 동안 취해진

혈액 샘플로부터 평가될 것이다. 분석 방법론 및 절차는 분석 계획에서 샘플 분석의 시작 전에 확정되도록 기재될 것이다.

다음 PK 값은 KY1005를 받은 각각의 환자 및 모든 KY1005 요법에 대해 유도될 것이다:

첫 번째, 또는 샘플링이 허용하는 경우 임의의 용량 후의 C_{max}. 샘플링이 허용하는 경우 임의의 용량 후의 피크 농도.

첫 번째, 또는 샘플링이 허용하는 경우 임의의 용량 후의 t_{max}.

첫 번째, 두 번째, 세 번째, 네 번째 및 샘플링이 허용하는 경우 임의의 용량 후의 C_{min}.

항-약물 항체 절차

혈액 샘플은 항-KY1005 항체 분석법을 위해 주기적으로 채혈될 것이다. 항-KY1005 항체의 혈청 역가는 검증된 생물분석적 방법을 이용하여 연구 동안 취해진 혈액 샘플에서 평가될 것이다. 양성 ADA 샘플의 특성화, 예를 들어, KY1005 중화 용량은 필요한 경우 수행될 수 있다.

실시예 6: KY1005를 이용한 치료 - 신규한 비-고갈 항-OX40리간드(OX40L) mAb - 는 중등도 내지 중증 아토피성 피부염을 앓고 있는 환자에 대한 2a상 무작위 위약-대조 시험에서 IL-13 혈청 수준을 감소시킨다.

방법

혈청을 시험(2a상 단독요법, NCT03754309, Kymab-펀딩된, 16주, 이중-맹검, RCT) 동안 수집하였다. 89명의 중등도 내지 중증 AD 환자를 i.v. KY1005 저용량(KY1005-Lo, 200 mg 로딩/100 mg 유지 Q4W), 고용량(KY1005-Hi, 500 mg /250 mg Q4W) 또는 위약(PBO)으로 1:1:1로 무작위화하였다. 질환 중증도 측정은 EASI를 포함하였다. 혈청 IL-13 수준을 단일 분자 면역분석법(Simoa)에 의해 결정하였다.

결과

KY1005를 받은 88명의 대상체 중, 59명은 W16에서 평가가능하였다. KY1005는 평범한 안전성 프로파일로 잘 내성화되었다. W16에서 기준선(BL)으로부터의 EASI의 변화 평균 %는 KY1005-Lo에 대해 -80.1% 및 KY1005-Hi에 대해 -69.9% 대 PBO에 대해 -49.4%였다(각각 p=0.009 및 0.072). 군 사이에 IL13의 BL 차이는 발견되지 않았다. IL-13 수준은 BL에서의 질환 중증도와 상관되었다(r=0.4784, p<0.0001). W16에서 KY1005로 치료받은 환자(Lo p<0.0001; Hi p=0.0003)에서 IL13 수준의 유의한 감소가 관찰되었지만, PBO(p=0.1558)에서는 그렇지 않았다.

실시예 7: KY1005-CT02: 혈청 단백질의 분석

연구 요약

IL-22, IL-13, IL-31 및 IL-17A는 EASI 점수를 이용하여 측정된 바와 같이 질환 중증도와 유의하게 관련되는 것으로 확인되었다. 113일차에서 KY1005 및 위약 치료시의 혈청 단백질 수준의 치료-유도된 변화를 평가한 경우, IL-22, IL-13, IL-31 및 IL-17A는 KY1005 치료시에 유의하게 변화되는 것으로 밝혀졌다. IL-22, IL-13, IL-31 및 IL-17A는 KY1005에 의해 영향을 받는 것으로 밝혀졌지만, 위약 치료에 의해서는 그렇지 않았으며, 이는 이들 단백질이 KY1005에 의해 특이적으로 영향을 받음을 시사한다.

연구 목적

Olink 기술은 작은 샘플 부피를 이용하여 많은 단백질의 혈청 수준을 병렬적으로 평가하는 수단을 제공한다. IL-17A를 Olink를 이용하여 정량화하였다. 또한, IL-13, IL-22 및 IL-31의 혈청 수준을 고도 민감성 Simoa 기술을 이용하여 분석하였다. 이 연구의 목적은 KY1005 치료에 의해 영향을 받는 순환 바이오마커를 확인하는 것이었다.

환자 코호트

혈청 샘플을 KY1005-CT02에서 등록된 모든 환자로부터 수집하였다. 기준선(시험의 1일차), 29일차 및 113일차에서 모든 환자로부터 혈청을 수집하였다. 연구 연장 상에서, 169일차 및 253일차에서 단지 반응자(= 113일차에 1차 종점에서 0 또는 1의 vIGA 점수에 도달한 환자)로부터 추가의 혈청 샘플을 수집하였다.

SIMOA 분석을 위해, 총 264개의 샘플. 10명의 환자로부터 수집된 샘플은 단지 임상적 점수(EASI, SCORAD, vIGA)와 독립적으로 분석에 사용하였다. 5개의 샘플은 모든 분석법을 위해 충분한 부피를 함유하지 않았다. IL-13

및 IL-22 수준은 로그-정규 분포되기 때문에, 모든 통계적 검정은 로그-변환된 데이터에 대해 수행하였다.

혈청 수집

임상 현장에서, 혈액을 정맥천자에 의해 5mL SST 혈청(Gel)-진공채혈관(BD) 내로 수집하였다. 혈액 수집 직후, 항응고물을 용해시키기 위해 튜브를 8~10회 거꾸로 뒤집어 돌림으로써 튜브를 매우 부드럽게 교반하였다. 혈액 응고를 허용하기 위해, 튜브를 주위 온도에서 수직으로 세운 위치에서 대략 30분 동안 방치하였다. 이어서 혈청(Gel)-진공채혈기를 이용가능한 경우 스윙 버킷 원심분리기에서 2500 g, 주위 온도에서 10분 동안 원심분리하였다. 이어서 적어도 300㎕의 상청액 혈청을 새로운 피펫을 사용하여 노란색 스크류 캡을 갖는 4개의 2 mL CryoPure 튜브 각각에 주의 깊게 옮겼다. 적혈구로의 오염을 엄격하게 회피하였다. 오염이 발생한 경우, 시료는 다시 원심분리해야 했다. 모든 분취물을 -80℃ 냉장고(적어도 -70℃ 이하의 온도를 보장함)에서 수직으로 세워 보관하였다. 중앙 실험실 LKF로의 드라이 아이스 수송이 조직되기 전에, 방문 특이적 데이터를 동결된 혈청 시료에 대한 보관 목록에 기록하였다. 샘플을 LKF에서 보관하고, 분석을 위해 Olink 및 Myriad RBM(Simoa)으로 수송하였다.

Olink 분석법

혈청 샘플을 드라이 아이스 상에서 Olink로 수송하고, 테스트할 때까지 -80℃에서 보관하였다. 샘플을 3개의 배치에서 분석하였다. 해동시, 각각의 샘플 40 ㎕를 무작위 방식으로 96-웰 플레이트 내로 분취하였다. 이어서 샘플당 및 패널당 1㎕를 사용하여 단백질의 혈청 수준을 Olink 패널을 이용하여 정량화하였다.

Olink 시약은 단백질을 항원-특이적 올리고뉴클레오티드 표지 항체 프로브 쌍에 의해 검출할 수 있는 근접성 확장 분석법 기술에 기반한다. PCR 리포터 서열을 근접성-의존적 DNA 중합 사례에 의해 형성한다. 이어서 이를 증폭시키고, 이어서 Fluidigm® BioMark™ I1D 시스템을 사용한 실시간 PCR을 이용하여 검출하고 정량화한다. 분석법은 다중화를 위한 96×96 Dynamic Array™ IFC 및 96×96 Dynamic Array IFC를 로딩하기 위한 IFC 로더를 사용하여, 임의의 세척 단계를 필요로 하지 않고 균질한 96-웰 형식으로 수행된다. 내부 대조군은 각각의 샘플에 첨가되고, 연장 및 판독 단계를 모니터링하는 데 및 샘플 및 상이한 실행들에 걸쳐 데이터 정규화를 위해 사용되는 2개의 면역분석법 대조군, 1개의 연장 대조군, 1개의 검출 대조군 및 1개의 외부 플레이트간 대조군을 포함한다.

분석 결과는 정규화된 단백질 발현(NPX) 단위로서 log2 척도로 제시되며, 이는 내부 대조군에 기반한 정규화 후 연장 반응 판독으로부터 생성되고, 혈청 단백질 수준의 상대적(절대적이 아님) 정량을 허용한다.

패널 분석법	UNIPROT ID	OLINKID
Olink 염증(v.3022) IL-17A	Q16552	OID00485

Simoa 분석법

모든 혈청 샘플을 테스트할 때까지 -72℃ 미만의 온도에서 보관하였다. 샘플을 실온에서 해동시키고, 볼텍싱하고, 3700 x g에서 5분 동안 정화를 위해 회전시키고, 마스터 96-웰 플레이트에 옮기고, 최종 요구된 희석으로 희석하였다. 분석법을 Quanterix의 전자동 면역분석법 플랫폼을 이용하여 프로세싱하였다:

Simoa HD-1/HD-X 분석기 및 단일 분자 어레이(Simoa) 기술. 모든 인큐베이션은 Simoa HD-1/HD-X 분석기 내부에서 주위 온도에서 일어났다. 포획 항체 콘쥬게이션 상자성 비드를 표준물, 샘플, 대조군, 및 비오티닐화 검출 항체와 인큐베이션하였다. 이어서 비드를 세척하고, 스트렙타비딘-β-갈락토시다아제(SβG)와 인큐베이션하였다. 최종 세척 후, 비드를 SβG, 레소루핀 β-갈락토피라노시드를 갖는 Simoa Disc 내로 로딩하였다. 형광 신호를 표준 곡선과 비교하고, 표적 분석물의 양을 각각의 샘플에 대해 결정하였다. 데이터를 Myriad RBM에 의해 개발된 등록상표 소프트웨어를 이용하여 해석하였다. 각각의 분석법에 대해, 칼리브레이터 및 대조군 둘 모두는 각각의 샘플 플레이트 상에 포함되었다. 8점 칼리브레이터를 사용하여 각각의 플레이트의 첫 번째 및 마지막 컬럼에서 표준 곡선을 형성하고, 3개의 농도 수준에서 대조군을 중복으로 실행하였다. 적절한 분석법 성능을 보장하기 위해 표준 곡선, 대조군, 및 샘플에 대한 QC를 수행하였다.

QHSP-IL-13 Simoa™ 초고 민감도 분석법은 Quanterix의 전자동 면역 분석법 플랫폼을 이용하여 Myriad RBM(MRBM)에 의해 개발되었고, 상기 기술된 단계 후에 최대 150 ㎕의 혈청을 사용하여 수행되었다. QHSP-IL-22 Simoa™ 초고 민감도 분석법은 Quanterix의 전자동 면역분석법 플랫폼을 이용하여 Myriad RBM(MRBM)에 의해 개발되었고, 상기 기술된 단계 후에 최대 100 ㎕의 혈청을 사용하여 수행되었다.

QHSP-IL-31 Simoa™ 초고 민감도 분석법은 Quanterix의 전자동 면역분석법 플랫폼을 이용하여 Myriad RBM(MRBM)에 의해 개발되었고, 상기 기술된 단계 후에 최대 100 μL의 혈청을 사용하여 수행되었다(Kit 로트 번호: K15859-QHSP-IL-31). 단지 동일한 환자로부터의 상응하는 기준선 샘플이 여전히 이용가능한 경우에만, 나머지 혈청 샘플에서 IL-31 수준을 정량화하였다(n=230, 9개의 샘플은 기준선 샘플 결측으로 인해 배제됨).

표 32: Simoa 분석법 명세

분석법	N	단위	희석	LDD	LLOQ	ULOQ	동적 범위
IL-13	260	pg/mL	1:2	0.10	0.099	500	0.099~500
IL-22	264	pg/mL	1:4	0.024	0.047	120	0.024~120
IL-31	232	pg/mL	1:4	0.033	0.024	400	0.024~400

데이터 분석

분석법 결과를 Olink로부터 얻었다. Simoa 데이터를 Myriad RBM으로부터 Excel 표의 형태로 얻었다. 환자 반응 정보를 임상적 "adrs.xpt" Adam SAS 데이터세트로부터 추출하였다.

분석을 통계적 컴퓨터 언어 R(버전 4.0.2)을 이용하여 수행하였다.

Olink 데이터의 프로세싱 및 배치 정규화를 Olink Proteomics에 의해 기록된 OlinkAnalyze R 패키지로 수행하였다. Olink 데이터의 3개의 스프레드쉬트를 "read_NPX" 함수를 이용하여 R 내로 로딩하였다. 3개의 생성된 데이터 대상을 조합하고, 배치를 "olink_normalization" 함수를 이용하여 교정하였다. 배치 교정은 브리징 샘플을 이용하였고, 2단계 과정으로 수행되었다. 배치 2 및 3 둘 모두를 배치 1에 대해 별개로 정규화하여 배치 2 및 3 샘플의 값을 변경시켰다. 이어서 모든 3개의 배치를 단일 데이터세트로 조합하였다. 초기 배치 교정 후, 잔류 배치 효과를 관찰하였다. 추가적인 배치 교정을 림마 함수 "removeBatchEffect"를 이용하여 수행하여 이 효과를 제거하였다. Log2-변환된 Simoa 데이터를 Olink 데이터와 나란히 분석하였다.

선형 모델을 베이스-R 함수 'lm'을 이용하여 113일차까지 모든 시점에 대해 수행하였다. 균일 매니폴드 근사 및 투사(UMAP) 차원성 감소 플롯을 'umap' 패키지로 수행하였다. 모든 플롯을 "그래픽 문법(The Grammar of Graphics)"에서 영감을 받은 'ggplot2' 데이터 시각화 패키지를 이용하여 생성하였다.

결과

위약군과 비교하여 암리텔리맙 고용량군 및 저용량군에서, 16주차에 기준선과 비교하여 총 IgE, Th2-관련 사이토카인 IL-13 및 IL-31 및 Th22-관련 사이토카인, IL-22의 혈청 수준의 수치적으로 더 큰 감소가 관찰되었다. 연구 연장에서, 16주차까지 총 IgE, IL-13 및 IL-22의 치료-의존적 감소는 또한 마지막 암리텔리맙 용량 24주 후에 그들의 vIGA0/1 상태를 유지한 환자에서 36주차까지 대체로 유지되었다.

임상적 질환 중증도와 관련된 혈청 단백질 수준

(표 33): KY1005와 위약 사이에 유의하게 상이한 혈청 단백질 변화

		29일차		113일차	
단백질ID	단백질	추정치	비조정된 p	추정치	비조정된 p
Simoa_IL13	IL13	-0.50261	0.025623	-0.66645	0.103372
Simoa_IL31	IL31	-0.38903	0.220672	-1.46837	0.018847

29 및 113일차에서 KY1005로 치료받은 환자와 위약 환자 사이의 혈청 단백질 수준의 변화의 차이를 평가하였다. 2개의 시점 중 적어도 하나에서 보여진 0.05 미만의 비조정된 p-값을 갖는 단백질은 표 33에 표시된다. 단백질을 29일차에서 위약과 KY1005 치료군 사이의 단백질 변화(추정치)의 차이의 규모에 의해 정리한다. 위약과 비교하여 KY1005에서 감소된 단백질이 보여진다.

도 31의 A~도 31의 B: 질환 중증도와 관련된 단백질.

IL-22 및 IL-13 단백질 수준은 기준선에서 EASI 점수와 유의하게 관련된 것으로 밝혀졌다(FDR p-값 < 0.05)(첫 번째 컬럼). 이 관련은 29일차 및 113일차에서 또한 유지되었다. 결정 계수 R2 및 p-값을 선형 모델을 이용하여 계산하였다. 각 점은 환자 샘플을 나타내고 청색 선은 선형 회귀선을 나타내며, 95% 신뢰 구간은 회색으로 표시된다. 선형 모델링을 EASI 점수와 혈청 단백질 수준 사이에 수행하였다(EASI NPX). 기준선 샘플의 분석은 기준선 EASI 점수와 인터루킨(IL)-22 및 IL-13의 혈청 수준 사이에 유의한 관련(FDR p-값 <0.05)을 드러내었다(도

31의 A 및 도 31의 B; 표 34).

분석에서 113일차까지 모든 샘플을 포함시킴으로써 샘플 크기가 증가된 경우, IL-13, IL-22 및 IL-17A는 본 발명자들의 코호트에서 AD 질환 중증도와 유의하게(FDR <0.05) 관련된 것으로 밝혀졌다(표 35). 이 두 번째 분석의 톱 히트는 다시 IL-22 및 IL-13을 포함하였으며, 이들은 모든 시점에서 EASI 중증도 점수와 양성으로 상관되었다(도 31의 A 및 도 31의 B).

표 34: IL-13 및 IL-22는 기준선에서 질환 중증도와 관련된다

단백질 ID	단백질	추정치	비조정된 P	FDR
Simoa_IL22	IL22	3.3603	1.10E-06	0.000289
Simoa_IL13	IL13	4.092481	0.000155	0.020401

선형 모델링(EASI ~ NPX)을 기준선 EASI 점수(EASI)와 혈청 단백질 수준(NPX) 사이에 수행하였다. 0.05 미만의 FDR p-값을 갖는 단백질이 보여진다.

표 35: IL-13, IL-22 및 IL-17A는 기준선, 29일차 및 113일차에서 질환 중증도와 관련된다

단백질 ID	단백질	추정치	비조정된 P	FDR
Simoa_IL22	IL22	5.930553	7.17E-13	1.30E-10
Simoa_IL13	IL13	7.79846	9.88E-13	1.30E-10
OID00485	IL-17A	9.815526	0.000145	0.001529

선형 모델링(EASI ~ NPX + SUBJID)을 기준선, 29일차 및 113일차에서의 혈청 단백질 수준(NPX)과 이들 시점에서의 EASI 점수(EASI) 사이에 수행하였다. 0.05 미만의 FDR p-값을 갖는 단백질이 보여진다.

혈청 단백질 수준의 KY1005-유도된 변화

KY1005의 잠재적 치료 효과를 추가로 연구하기 위해, KY1005로 치료받은 환자에서 113일차에서 기준선으로부터의 단백질 수준의 시간적 변화를 분석하였다. 이 분석에 기반하여, 단백질 IL-13, IL-22, IL-17A 및 IL-31은 D113에서 KY1005 치료시 유의하게 변화되었음이 주목되었다(FDR p-값 <0.05; 표 36; **도 32의 A~C** 및 **도42**).

표 36: IL-13, IL-22, IL-17A 및 IL-31은 KY1005 및 위약 치료시 감소된다

단백질 ID	단백질	추정치	KY1005 비조정된 P	FDR	추정치	위약 비조정된 P	FDR
Simoa_IL13	IL13	-1.37953	5.70E-10	7.52E-08	-0.71307	0.061703	0.191642
Simoa_IL22	IL22	-1.81296	3.82E-10	7.52E-08	-0.69007	0.191019	0.327462
OID00485	IL-17A	-0.37636	0.000405	0.00668	-0.236	0.223961	0.353614
Simoa_IL31	IL31	-1.78224	6.32E-07	2.39E-05	-0.31386	0.541913	0.656261

29 및 113일차에서 기준선과 비교하여 KY1005로 치료받은 환자 및 위약 환자에서 변화의 통계적 분석을 수행하였다. 단백질은 KY1005 및 위약 환자에서 0.05 미만의 비조정된 p-값으로 기준선과 비교하여 113일차에서 변화하였다.

KY1005 치료시 IgE 변화

KY1005-CT02(NCT03754309)의 일부로서, 면역글로불린 부류 E(IgE)의 혈청 수준을 정량화하였다. 혈청 샘플을 Elecsys IgE II 키트(카탈로그 번호 04827031-190)를 사용하여 제조업체의 지시서에 따라 COBAS Modular Analytics E170 상에서 분석하였다.

IgE 수준은 치료군 사이에 균질하게 분포되었으며, 군 사이에 임의의 유의한 차이는 없었다. 플롯은 또한, 문헌에 보고된 바와 같이, 중등도 내지 중증 AD 환자가 정상 IgE 수준 초과를 보여주며, 본 발명자들의 코호트에서 환자의 약 88%가 100 IU/mL 초과의 IgE 수준을 가짐을 확인시켜 주었다. IgE 수준과 EASI 점수 사이에 약하지만 유의한 상관관계가 관찰되었다.

2개의 KY1005 용량 및 위약을 비교하기 위해, IgE 수준을 치료별로 군화된 기준선, 29일차 및 113일차(1차 종점)에서 플롯팅하였다. 둘 모두의 KY1005 용량은 113일차에서 순환 IgE 수준의 유의한 감소를 유도하였으며, KY1005 저용량군에 대해, 29일차에서 IgE의 유의한 감소가 이미 명백하였다.

마지막으로, 추적조사 기간에서 IgE 수준의 KY1005-의존적 감소의 지속성을 평가하고(시점: 29, 113, 169 및 253일차), 모든 이용가능한 시점(기준선, 29, 113, 169 및 253일차 또는 기준선, 4주차, 16주차, 24주차 및 36주차)에 대한 원 IgE 값을 모든 치료 아암당 플롯팅하였다. **도 41의 A**에서 보여진 바와 같이, KY1005로 치료받은 환자는 시험의 활성 기간 동안 달성된 IgE 수준의 지속적인 감소를 보여주었고, 이는 기준선으로부터의 변화 배수 및 원 IgE 값 둘 모두를 플롯팅한 경우 명백하였다.

또한, 113일차에서 반응자(vIGA 0-1)로 간주된 KY1005로 치료받은 환자는 113일차까지 IgE 수준의 유의한 감소(기준선 대비)를 입증하였으며, 이는 253일차까지 계속 감소하였다. 비-반응자는 또한 113일차에서 KY1005에 반응하여 IgE 수준의 감소를 입증하였다(반응자보다 덜 유의하지만). IgE 수준의 감소는 코호트에서 개선된 임상적 점수와 유의하게 상관되지 않았다.

혈청 바이오마커(총 IgE, IL-13, IL-22 및 IL-31)에 대한 암리텔리맙의 효과

도 41에는 치료 요법별 시간 경과에 따른 혈청 (A) IgE, (B) IL-13, (C) IL-22 및 (D) IL-31의 기준선으로부터의 변화 배수가 보여진다. 16주차까지, 기준선 및 16주차 또는 적어도 2개의 대안적인 치료중 시점에서 바이오마커 데이터를 갖는 모든 환자가 포함되었다. 연구 연장에 대해서는, 단지 16주차에서 vIGA0/1을 달성한 환자(w16 반응자)만이 포함되었다. 치료 요법별 기준선으로부터의 변화 배수 log10-변환치에 대한 Dunnett 다중 비교 검정과 사후 선형 혼합-효과 모델(ns 유의하지 않음, * p<0.05, ** p,0.01, *** p<0.001, **** p<0.0001). 중위 + 95% 신뢰 구간; 샘플 크기는 x축 위에 표시된다.

위약과는 달리, KY1005는 D113에서 IgE, IL-13 및 IL-22 혈청 농도의 유의한 감소를 초래하였으며, 이는 D253까지 유지되었다.

결론

IL-13, IL-22, IL-31 및 IL-17A의 혈청 수준을 기준선, 29, 113, 169 및 253일차에서 모든 환자에서 Olink 및 Simoa 기술의 조합을 이용하여 정량화하였다.

기준선 IL 13 및 IL 22 수준과 임상적 점수(EASI/SCORAD) 사이의 유의한 양성 상관관계가 입증되었다. D 113에서 IL13 /IL 22 수준의 감소와 임상적 점수의 감소 사이의 양성 상관관계가 입증되었다. 또한, KY 1005에 반응하여 D 113에서 순환 IL 13 /IL 22의 유의하고 특이적인 감소(기준선 대비)가 관찰되었다. KY 1005로 치료받은 환자에 대해 IL 13 /IL 22의 수준은 D 253까지 낮게 남아 있다.

AD의 혈청 마커와 AD 질환 중증도 사이의 상관관계가 관찰될 수 있었다. EASI 점수와 혈청 단백질 수준의 선형 모델링을 이용하여, 질환 중증도와 다수의 시점에 걸쳐 최대 IL-13, IL-22, IL-17A 사이의 유의한 관련이 입증될 수 있었다. 이들 단백질은 기준선에서뿐만 아니라, 이후의 시점에서도 질환 중증도와 양성으로 상관되었다.

113일차에서 KY1005 및 위약 치료시 혈청 단백질 수준의 치료-유도된 변화를 평가한 경우, IL-13, IL-22 및 IL-17A는 KY1005 치료시 유의하게 변화된 것으로 밝혀졌다. 이들 단백질은 KY1005에 의해 영향을 받은 것으로 밝혀졌지만, 위약 치료에 의해서는 그렇지 않았으며, 이는 이들 단백질이 KY1005에 의해 특이적으로 영향을 받음을 시사한다.

저용량 및 고용량 둘 모두의 KY1005 치료는 IgE 수준의 유의한 강하를 유도하였으며, 이는 29일차에서 둘 모두의 치료에 대해 이미 관찰가능하였고(및 KY1005 저용량에 대해 통계적으로 유의함), 113일차에서 둘 모두의 KY1005 치료군에 대해 유의하였다.

또한, 113일차에서 반응자(vIGA 0-1)로 간주된 KY1005로 치료받은 환자는 113일차까지 IgE 수준의 유의한 감소(기준선 대비)를 입증하였으며, 이는 253일차까지 계속 감소하였다. IgE 수준의 감소는 KY1005 치료와 관련된다. IgE 수준은 KY1005 치료에 대한 반응 바이오마커로서 역할을 할 수 있다.

서열 목록

서열 번호				
1	10A07		VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGTCTTGGTACAGCCG GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TTAGCAGTTATATTATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTGGTAGTGGTGGTGG TACATACTACGCAGACTCCATGAAGGGCCGGTTCACCATCTCC AGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCC TGAGAGTCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATCG GTTAGGTCCGATTACTTTGGTTCGGGGGGGGCTATTACTACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
2			VH 아미노산 서열	EVQLVESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMTWVRQAPGKG LEWVSGISGSGGGTYYADSMKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRV EDTAVYYCAKDRLGPITLVRGGYYYGMDVWGQGTTVTVSS
3			HCDR1 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	GGATTCACCTTTAGCAGTTATATT
4			HCDR1 아미노산 서열 (IMGT)	GFTFSSYI
5			HCDR2 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	ATTAGTGGTAGTGGTGGTGGTACA
6			HCDR2 아미노산 서열 (IMGT)	ISGSGGGT
7			HCDR3 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	GCGAAAGATCGGTTAGGTCCGATTACTTTGGTTCGGGGGGGCT ATTACTACGGTATGGACGTC
8			HCDR3 아미노산 서열 (IMGT)	AKDRLGPITLVRGGYYYGMDV
9			HCDR1 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	AGTTATATTATGACT
10			HCDR1 아미노산 서열 (KABAT)	SYIMT
11			HCDR2 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	GGTATTAGTGGTAGTGGTGGTGGTACATACTACGCAGACTCCA TGAAGGGC
12			HCDR2 아미노산 서열 (KABAT)	GISGSGGGTYYADSMKG
13			HCDR3 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	GATCGGTTAGGTCCGATTACTTTGGTTCGGGGGGGCTATTACT ACGGTATGGACGTC
14			HCDR3 아미노산 서열 (KABAT)	DRLGPITLVRGGYYYGMDV
15			VL 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCAT TAGCGACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGTTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGAGT CCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT
				CTCACCGTCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTA CTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCGGACGTTCGGCCAAGGG ACCAGGGTGGAAATCAAA
16			VL 아미노산 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDYLNWYQQKPGKAPK FLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPEDFATYYCQQ SYSTPRTFGQGTRVEIK
17			LCDR1 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	CAGAGCATTAGCGACTAT
18			LCDR1 아미노산 서열 (IMGT)	QSISDY
19			LCDR2 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	GCTGCATCC
20			LCDR2 아미노산 서열 (IMGT)	AAS
21			LCDR3 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	CAACAGAGTTACAGTACCCCTCGGACG
22			LCDR3 아미노산 서열 (IMGT)	QQSYSTPRT
23			LCDR1 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	CGGGCAAGTCAGAGCATTAGCGACTATTTAAAT
24			LCDR1 아미노산 서열 (KABAT)	RASQSISDYLN
25			LCDR2 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	GCTGCATCCAGTTTGCAAAGT
26			LCDR2 아미노산 서열 (KABAT)	AASSLQS
27			LCDR3 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	CAACAGAGTTACAGTACCCCTCGGACG
28			LCDR3 아미노산 서열 (KABAT)	QQSYSTPRT
29			중쇄 뉴클레오티드 서열	GAGGTCCAGCTCGTGGAAAGCGGAGGAGTGCTCGTGCAGCCT GGAGGCAGCCTCAGGCTGTCCTGTGCCGCCTCCGGCTTCACC TTCAGCAGCTACATCATGACCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGA AAAGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCATCTCCGGATCCGGAGGA GGCACATACTACGCCGACAGCATGAAGGGCCGGTTCACCATC AGCCGGGACAATAGCAAGAATACCCTCTACCTGCAAATGAACA GCCTGCGGGTGGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAAG ATAGGCTGGGCCCCATTACCCTCGTGAGGGGAGGCTATTACTA CGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTC CAGCGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCC TTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTG TCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTG GAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCGTCCACACCTTTCCTGC CGTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCCTCCGTGGTG ACCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTA ACGTGGACCACAAACCCTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGG TCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGTCCTGCCCC CGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCTAAG

				CCCAAGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACC TGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAGGAGGACCCTGAGGTCCAG TTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGG TCAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCAGCAATAAGGGACTGCCCAGCA GCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCCCGGG AACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTA CCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCC CGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGAC GGATCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCA GGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTC CCTGGGAAAG
30			중쇄 아미노산 서열	EVQLVESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMTWVRQAPGKG LEWVSGISGSGGGTYYADSMKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRV EDTAVYYCAKDRLGPITLVRGGYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK
31			경쇄 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCTTCCTCCCTGTCCGCCTCCG TGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCCAGTCCA TCAGCGACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGG CCCCTAAGTTCCTGATCTACGCCGCTTCCTCCCTGCAGTCCGG AGTGCCCAGCAGGTTTTCCGGCTCCGGATCCGGCACCGACTT CACCCTGACCGTGTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCAC CTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCCCCAGGACATTTGGC CAGGGCACCCGGGTGGAGATCAAGAGGACCGTCGCTGCCCCC TCCGTGTTTATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAATCCG GCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCTCG GGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG CGGAAACTCCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA

				CTCCACATACTCCCTGTCCTCCACCCTGACACTGTCCAAGGCC GATTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCAC CAGGGACTGTCCTCCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACCGGGGC GAGTGC
32			경쇄 아미노산 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDYLNWYQQKPGKAPK FLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPEDFATYYCQQ SYSTPRTFGQGTRVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	02D10		VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TTAGCAACTATGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTAGCGGAAGTGGTGGTGC CACAAGGTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATATCC AGAGACAATTCCAGGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGTCGAGGACACGGCCGTTTTTTACTGTACGAAAGATCG GCTCATTATGGCTACGGTTCGGGGACCCTATTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
34			VH 아미노산 서열	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWVSTISGSGGATRYADSVKGRFTISRDNSRNTVYLQMNSLRV EDTAVFYCTKDRLIMATVRGPYYYGMDVWGQGTTVTVSS
35			HCDR1 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	GGATTCACTTTTAGCAACTATGCC
36			HCDR1 아미노산 서열 (IMGT)	GFTFSNYA
37			HCDR2 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	ATTAGCGGAAGTGGTGGTGCCACA
38			HCDR2 아미노산 서열 (IMGT)	ISGSGGAT
39			HCDR3 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	ACGAAAGATCGGCTCATTATGGCTACGGTTCGGGGACCCTATT ACTACGGTATGGACGTC
40			HCDR3 아미노산 서열 (IMGT)	TKDRLIMATVRGPYYYGMDV
41			HCDR1 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	AACTATGCCATGAAC
42			HCDR1 아미노산 서열 (KABAT)	NYAMN
43			HCDR2 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	ACTATTAGCGGAAGTGGTGGTGCCACAAGGTATGCAGACTCCG TGAAGGGC
44			HCDR2 아미노산 서열 (KABAT)	TISGSGGATRYADSVKG
45			HCDR3 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	GATCGGCTCATTATGGCTACGGTTCGGGGACCCTATTACTACG GTATGGACGTC
46			HCDR3 아미노산 서열 (KABAT)	DRLIMATVRGPYYYGMDV

47			VL 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCAT TAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAACCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGAGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACT ACTGTCAACAGAGTCACAGTGTCTCATTCACTTTCGGCCCTGG GACCAAAGTGGATATCAAA
48			VL 아미노산 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPN LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS HSVSFTFGPGTKVDIK
49			LCDR1 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	CAGAGCATTAGCAGCTAT
50			LCDR1 아미노산 서열 (IMGT)	QSISSY
51			LCDR2 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	GCTGCATCC
52			LCDR2 아미노산 서열 (IMGT)	AAS
53			LCDR3 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	CAACAGAGTCACAGTGTCTCATTCACT
54			LCDR3 아미노산 서열 (IMGT)	QQSHSVSFT
55			LCDR1 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	CGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAAT
56			LCDR1 아미노산 서열 (KABAT)	RASQSISSYLN
57			LCDR2 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	GCTGCATCCAGTTTGCAAAGT
58			LCDR2 아미노산 서열 (KABAT)	AASSLQS
59			LCDR3 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	CAACAGAGTCACAGTGTCTCATTCACT
60			LCDR3 아미노산 서열 (KABAT)	QQSHSVSFT
61			중쇄 뉴클레오티드 서열	GAAGTGCAACTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTGCAGCCT GGAGGAAGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACC TTCAGCAACTACGCCATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAGTGGGTCTCCACCATCAGCGGCTCCGGAGGC GCTACACGGTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTTACCATTT CCCGGGACAACTCCCGGAACACCGTGTACCTCCAGATGAACA GCCTGAGGGTGGAGGATACCGCCGTGTTCTACTGCACCAAGG ACAGGCTGATTATGGCCACCGTGAGGGGACCTTACTACTATGG CATGGATGTGTGGGGCCAGGGCACAACCGTCACCGTGTCCTC CGCCTCCACCAAGGGACCTAGCGTGTTCCCTCTCGCCCCCTGT TCCAGGTCCACAAGCGAGTCCACCGCTGCCCTCGGCTGTCTG GTGAAAGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTCTCCTGGAATA GCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCCGCCGTGC

				TGCAGAGCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCAGCTCCAGCCTCGGCACCAAAACCTACACCTGCAACGT GGACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGA GAGCAAGTACGGCCCCCCTTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCTGA GTTCGAGGGAGGACCCTCCGTGTTCCTGTTTCCCCCCAAACCC AAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACACCCGAGGTGACCTGT GTGGTCGTGGACGTCAGCCAGGAGGACCCCGAGGTGCAGTTC AACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAAACC AAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATTCCACCTACAGGGTGGTG AGCGTGCTGACCGTCCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGACTGCCCAGCTCC ATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCTAAGGGCCAGCCGAGGGAG CCCCAGGTGTATACCCTGCCTCCTAGCCAGGAAGAGATGACCA AGAACCAAGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCC CTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGA GAACAACTACAAAACAACCCCTCCCGTGCTCGATAGCGACGGC AGCTTCTTTCTCTACAGCCGGCTGACAGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGGAGGGCAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCT GGGCAAG
62			중쇄 아미노산 서열	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWVSTISGSGGATRYADSVKGRFTISRDNSRNTVYLQMNSLRV EDTAVFYCTKDRLIMATVRGPYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK
63			경쇄 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCTTCCTCCCTGAGCGCTAGCG TGGGAGATAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCTCCCAAAGCA TCTCCTCCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGC CCCCAACCTGCTGATCTACGCTGCCTCCTCCCTCCAGTCCGGC GTGCCTAGCAGGTTTAGCGGCTCCGGAAGCGAGACCGACTTC ACCCTGACCATCTCCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCT ACTACTGCCAGCAATCCCACAGCGTGTCCTTCACCTTCGGCCC

				CGGCACCAAGGTGGACATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCTC CGTGTTCATCTTTCCCCCCTCCGATGAACAGCTGAAGAGCGGC ACCGCTAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGG AGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACA GCACCTACAGCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGA CTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAG GGCCTGAGCTCCCCCGTGACCAAGTCCTTTAACAGGGGCGAG TGC
64			경쇄 아미노산 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPN LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS HSVSFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
65	09H04		VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCT GGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTCGATTCACCC TCAGTGACTACTACATGACCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAATACC ATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCT GAGTGGGAGCTACTGGGACTACTACTACGGTATGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
66			VH 아미노산 서열	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASRFTLSDYYMTWIRQAPGKG LEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLSGSYWDYYYGMDVWGQGTTVTVSS
67			HCDR1 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	CGATTCACCCTCAGTGACTACTAC
68			HCDR1 아미노산 서열 (IMGT)	RFTLSDYY
69			HCDR2 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	ATTAGTAGTAGTGGTAATACCATA
70			HCDR2 아미노산 서열 (IMGT)	ISSSGNTI
71			HCDR3 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	GCGAGAGATCTGAGTGGGAGCTACTGGGACTACTACTACGGTA TGGACGTC
72			HCDR3 아미노산 서열 (IMGT)	ARDLSGSYWDYYYGMDV
73			HCDR1 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	GACTACTACATGACC
74			HCDR1 아미노산 서열 (KABAT)	DYYMT
75			HCDR2 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	TACATTAGTAGTAGTGGTAATACCATATACTACGCAGACTCTGT GAAGGGC

76			HCDR2 아미노산 서열 (KABAT)	YISSSGNTIYYADSVKG
77			HCDR3 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	GATCTGAGTGGGAGCTACTGGGACTACTACTACGGTATGGACG TC
78			HCDR3 아미노산 서열 (KABAT)	DLSGSYWDYYYGMDV
79			VL 뉴클레오티드 서열	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTACATCTGT AGGAGACAGAGTCACCATCGCTTGCCGGGCAAGTCAGGGCAT TAACAATGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCT CCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAA
80			VL 아미노산 서열	AIQLTQSPSSLSTSVGDRVTIACRASQGINNALAWYQQKPGKAPK LLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQF NSYPRTFGQGTKVEIK
81			LCDR1 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	CAGGGCATTAACAATGCT
82			LCDR1 아미노산 서열 (IMGT)	QGINNA
83			LCDR2 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	GATGCCTCC
84			LCDR2 아미노산 서열 (IMGT)	DAS
85			LCDR3 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	CAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACG
86			LCDR3 아미노산 서열 (IMGT)	QQFNSYPRT
87			LCDR1 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	CGGGCAAGTCAGGGCATTAACAATGCTTTAGCC
88			LCDR1 아미노산 서열 (KABAT)	RASQGINNALA
89			LCDR2 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	GATGCCTCCAGTTTGGAAAGT
90			LCDR2 아미노산 서열 (KABAT)	DASSLES
91			LCDR3 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	CAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACG
92			LCDR3 아미노산 서열 (KABAT)	QQFNSYPRT
93	19H01		VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCT GGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTATTAAAAGCAAAACTGAAG GTGGGACAACAGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTCA CCATCTCAAGAGATGATTCAAAAAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACCA CAGATTTTCTATGGTTCGGGGAGTTCCCTTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

94			VH 아미노산 서열	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGK GLEWVGRIKSKTEGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCTTDFLWFGEFPFDYWGQGTLVTVSS
95			HCDR1 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	GGATTCACTTTCAGTAACGCCTGG
96			HCDR1 아미노산 서열 (IMGT)	GFTFSNAW
97			HCDR2 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	ATTAAAAGCAAAACTGAAGGTGGGACAACA
98			HCDR2 아미노산 서열 (IMGT)	IKSKTEGGTT
99			HCDR3 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	ACCACAGATTTTCTATGGTTCGGGGAGTTCCCTTTTGACTAC
100			HCDR3 아미노산 서열 (IMGT)	TTDFLWFGEFPFDY
101			HCDR1 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	AACGCCTGGATGAGC
102			HCDR1 아미노산 서열 (KABAT)	NAWMS
103			HCDR2 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	CGTATTAAAAGCAAAACTGAAGGTGGGACAACAGACTACGCTG CACCCGTGAAAGGC
104			HCDR2 아미노산 서열 (KABAT)	RIKSKTEGGTTDYAAPVKG
105			HCDR3 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	GATTTTCTATGGTTCGGGGAGTTCCCTTTTGACTAC
106			HCDR3 아미노산 서열 (KABAT)	DFLWFGEFPFDY
107			VL 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGGCA TTAGCAATTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAATT CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAATCAGGGG TCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATT ACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCTCGGACGTTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAA
108			VL 아미노산 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKIPKL LIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYN SAPRTFGQGTKVEIK
109			LCDR1 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	CAGGGCATTAGCAATTAT
110			LCDR1 아미노산 서열 (IMGT)	QGISNY
111			LCDR2 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	GCTGCATCC
112			LCDR2 아미노산 서열 (IMGT)	AAS
113			LCDR3 뉴클레오티드 서열 (IMGT)	CAAAAGTATAACAGTGCCCCTCGGACG
114			LCDR3 아미노산 서열 (IMGT)	QKYNSAPRT
115			LCDR1 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	CGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCC
116			LCDR1 아미노산 서열 (KABAT)	RASQGISNYLA

117			LCDR2 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	GCTGCATCCACTTTGCAATCA
118			LCDR2 아미노산 서열 (KABAT)	AASTLQS
119			LCDR3 뉴클레오티드 서열 (KABAT)	CAAAAGTATAACAGTGCCCCTCGGACG
120			LCDR3 아미노산 서열 (KABAT)	QKYNSAPRT
121	인간 IgG4 중쇄 불변 영역 #1	IGHG *01	중쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagag cacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtgga actcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactct actccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctg caacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatg gtccccatgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggaccatcagtcttcctgttccc cccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtgg acgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgc ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagc gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctcca acaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga gagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcag cctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat ggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct tcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatg ctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctggg taaa
122			중쇄 불변 영역 아미노산 서열	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
123	인간 IgG4 중쇄 불변 영역 #2	IGHG *02	중쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagag cacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtgga actcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactct actccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctg caacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatg gtccccgtgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggaccatcagtcttcctgttccc cccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggaccctgaggtcacgtgcgtggtggtgg acgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgc

				ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagc gtcctcaccgtcgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctcca acaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga gagccacaggtgtacaccctgccccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcag cctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct tcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatg ctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctctggg taaa
124			중쇄 불변 영역 아미노산 서열	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
125	인간 IgG4 중쇄 불변 영역 #3	IGHG*03	중쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagag cacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtgga actcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactct actccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctg caacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatg gtcccccatgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggggaccatcagtcttcctgttccc cccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggaccctgaggtcacgtgcgtggtggtgg acgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgc ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagc gtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctcca acaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccga gagccacaggtgtacaccctgccccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcag cctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct tcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaacgtcttctcatg ctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctctggg taaa
126			중쇄 불변 영역 아미노산 서열	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST

				YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
127	IgG4 중쇄 불변 영역		중쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열 - 합성 버전 A	gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgaga gcacggccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccagtgacggtgtcgtgg aactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggact ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacct gcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatat ggtcccccatgcccaccatgcccagcgcctgaatttgaggggggaccatcagtcttcctgttc cccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggaccccctgaggtcacgtgcgtggtggt ggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggt gcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtca gcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccc gagagccacaggtgtacaccctgccccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtc agcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagca atgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggatcctt cttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctgg gtaaa
128	IgG4 중쇄 불변 영역 – IgG4-PE		중쇄 불변 영역 아미노산 서열 - 합성 버전 A, B 및 C에 의해 코딩됨	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
129	IgG4 중쇄 불변 영역		중쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열 - 합성 버전 B	Gcctccaccaagggacctagcgtgttccctctcgcccccctgttccaggtccacaagcgagtc caccgctgccctcggctgtctggtgaaagactacttcccgagcccgtgaccgtctcctggaat agcggagccctgacctccggcgtgcacacatttcccgccgtgctgcagagcagcggactgt atagcctgagcagcgtggtgaccgtgcccagctccagcctcggcaccaaaacctacacctg caacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagcgggtggagagcaagtac ggcccccctgccctcctgttcctgccccctgagttcgagggaggaccctccgtgttcctgtttcccc cccaaacccaaggacaccctgatgatctcccggacacccgaggtgacctgtgtggtcgtgg acgtcagccaggaggaccccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtgc acaatgccaaaaccaagcccagggaggagcagttcaattccacctacagggtggtgagcg

				tgctgaccgtcctgcatcaggattggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtgtccaa caagggactgcccagctccatcgagaagaccatcagcaaggctaagggccagccgagg gagccccaggtgtataccctgcctcctagccaggaagagatgaccaagaaccaagtgtcc ctgacctgcctggtgaagggattctacccctccgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg ccagcccgagaacaactacaaaacaaccctcccgtgctcgatagcgacggcagcttctttt ctctacagccggctgacagtggacaagagcaggtggcaggagggcaacgtgttctcctgttc cgtgatgcacgaggccctgcacaatcactacacccagaagagcctctccctgtccctgggc aag
130	IgG4 중쇄 불변 영역		중쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열 - 합성 버전 C	gccagcaccaagggcccttccgtgttcccccctggcccccttgcagcaggagcacctccgaatc cacagctgccctgggctgtctggtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgagctgga acagcggcgctctgacatccggcgtccacaccttttcctgccgtcctgcagtcctccggcctcta ctccctgtcctccgtggtgaccgtgcctagctcctccctcggcaccaagacctacacctgtaac gtggaccacaaaccctccaacaccaaggtggacaaacgggtcgagagcaagtacggcc ctccctgccctccttgtcctgccccgagttcgaaggcggacccagcgtgttcctgttccctcct aagcccaaggacaccctcatgatcagccggacacccgaggtgacctgcgtggtggtggat gtgagccaggaggaccctgaggtccagttcaactggtatgtggatggcgtggaggtgcaca acgccaagacaaagccccgggaagagcagttcaactccacctacagggtggtcagcgtg ctgaccgtgctgcatcaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtcagcaat aagggactgcccagcagcatcgagaagaccatctccaaggctaaaggccagccccgggg aacctcaggtgtacaccctgcctcccagccaggaggagatgaccaagaaccaggtgagc ctgacctgcctggtgaagggattctacccttccgacatcgccgtggagtgggagtccaacgg ccagcccgagaacaattataagaccacccctcccgtcctcgacagcgacggatccttcttctct gtactccaggctgaccgtggataagtccaggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccg tgatgcacgaggccctgcacaatcactacacccagaagtccctgagcctgtccctgggaaa g
131	IgG4 중쇄 불변 영역		중쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열 - 합성 버전 D	gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgaga gcacggccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccagtgacggtgtcgtgg aactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggact ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacct gcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatat ggtcccccatgcccaccatgcccagcgcctccagttgcgggggggaccatcagtcttcctgttc ccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggt ggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggt gcataatgccaagacaaagccgcgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtca gcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccc gagagccacaggtgtacaccctgccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtc agcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagca

				atgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggatcctt cttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctgg gtaaa
132			중쇄 불변 영역 아미노산 서열 - 합성 버전 D에 의해 코딩됨	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
133	인간 IgG1 중쇄 불변 영역		중쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctggggg cacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtgg aactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggact ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctg caacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatctt gtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcgcgggggcaccgtcag tcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacat gcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtg caaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaag ggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccccagcgacatcgccgtggagtg ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccg acggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctc cctgtctccgggtaaa
134			중쇄 불변 영역 아미노산 서열	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK

135	인간 Cκ 불변 영역	IGKC *01	Cκ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	cgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggca ccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaag gtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaag gacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcaca aggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaac cggggcgagtgt
136			Cκ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
137	인간 Cκ 불변 영역	IGKC *02	Cκ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaac tgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtg gataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaagga cagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa caggggagagtgt
138			Cκ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQESKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAGEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
139	인간 Cκ 불변 영역	IGKC *03	Cκ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaac tgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagcggaaggt ggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaagg acagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacac aaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttca acaggggagagtgt
140			Cκ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQRKVDN ALQSGNSQESVTEQESKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
141	인간 Cκ 불변 영역	IGKC *04	Cκ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaac tgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtg gataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaagga cagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca aactctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa caggggagagtgt
142			Cκ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
143			Cκ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaac tgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtg

	인간 Cκ 불변 영역	IGKC *05		gataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaagga cagcacctacagcctcagcaacaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaca aagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaa caggggagagtgc
144			Cκ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSNTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
145	인간 Cλ 불변 영역	IGCλ 1*01	Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	cccaaggccaaccccacggtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaaca aggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcttggaagg cagatggcagccccgtcaaggcgggagtggagacgaccaaaccctccaaacagagcaa caacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccaca gaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccct acagaatgttca
146			Cλ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	PKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGS PVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
147	인간 Cλ 불변 영역	IGCλ 1*02	Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagc caacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctg gaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacag agcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtc ccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtg gcccctacagaatgttca
148			Cλ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
149	인간 Cλ 불변 영역	IGCλ 2*01	Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열 - 버전 A	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagc caacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctg gaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacag agcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtc ccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtg gcccctacagaatgttca
150			Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열 - 버전 B	ggccagcctaaggccgctccttctgtgaccctgttcccccatcctccgaggaactgcaggct aacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctg gaaggctgatagctctcctgtgaaggccggcgtggaaaccaccaccccttccaagcagtcc aacaacaaatacgccgcctcctcctacctgtccctgaccctgagcagtggaagtcccaccg gtcctacagctgccaagtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtggctcctacc gagtgctcc

151			Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열 - 버전 C	ggccagcctaaagctgcccccagcgtcaccctgtttcctccctccagcgaggagctccaggc caacaaggccaccctcgtgtgcctgatctccgacttctatcccggcgctgtgaccgtggcttgg aaagccgactccagccctgtcaaagccggcgtggagaccaccacaccctccaagcagtc caacaacaagtacgccgcctccagctatctctccctgaccccgagcagtggaagtcccacc ggtcctactcctgtcaggtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtcgcccccac cgagtgctcc
152			Cλ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열 - 버전 A, B 및 C에 의해 코딩됨	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
153	인간 Cλ 불변 영역	IGCλ 2*02	Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagcc aacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctg gaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcc cacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtgg cccctacagaatgttca
154			Cλ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
155	인간 Cλ 불변 영역	IGCλ 3*01	Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	cccaaggctgcccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagccaacaag gccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagttgcctggaaggca gatagcagccccgtcaaggcgggggtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaaca acaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaa agctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagttgcccctacg gaatgttca
156			Cλ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTECS
157	인간 Cλ 불변 영역	IGCλ 3*02	Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagcc aacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccggggccagtgacagttgcctgg aaggcagatagcagccccgtcaaggcgggggtggagaccaccacaccctccaaacaaa gcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcc cacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtgg ccctacggaatgttca
158			Cλ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGPVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
159		IGCλ 3*03	Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagcc aacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctg

	인간 Cλ 불변 영역			gaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtc ccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtg gcccctacagaatgttca
160			Cλ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
161	인간 Cλ 불변 영역	IGCλ 3*04	Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagcc aacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctg gaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtc ccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtg gcccctacagaatgttca
162			Cλ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
163	인간 Cλ 불변 영역	IGCλ 6*01	Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagcc aacaaggccacactggtgtgcctgatcagtgacttctacccgggagctgtgaaagtggcctg gaaggcagatggcagccccgtcaacacgggagtggagaccaccacaccctccaaacag agcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtc ccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtg gcccctgcagaatgttca
164			Cλ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKAD GSPVNTGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPAECS
165	인간 Cλ 불변 영역	IGCλ 7*02	Cλ 경쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagcc aacaaggccacactggtgtgtctcgtaagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctg gaaggcagatggcagccccgtcaaggtgggagtggagaccaccaaaccctccaaacaa agcaacaacaagtatgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtc ccacagaagctacagctgccgggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtg gcccctgcagaatgctct
166			Cλ 경쇄 불변 영역 아미노산 서열	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGAVTVAWKAD GSPVKVGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRV THEGSTVEKTVAPAECS
167	재조합 인간 OX40L (리더 서열, 이소류신		뉴클레오티드 서열	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCA CCGGCGTGCACAGCGATTACAAGGATGACGACGATAAGCGTAT GAAACAGATCGAAGATAAAATTGAAGAGATCTTGAGCAAAATCT ATCATATCGAAAACGAAATTGCGCGTATCAAAAAGCTGATTGGC

	지퍼 및 FLAG 서열 포함)			GAACGTGGCGGTGGCAGCGGTGGCGGTAGCGGCGGTGGCAG CCAGGTGTCCCACCGATACCCCAGGATCCAGTCCATCAAGGTC CAGTTCACCGAGTACAAAAAGGAGAAGGGATTCATCCTGACCT CCCAAAAGGAGGACGAGATCATGAAGGTGCAAAACAACTCCGT GATCATCAACTGCGACGGCTTCTACCTGATCTCCCTGAAGGGC TACTTCTCCCAGGAGGTGAACATCTCCCTGCACTACCAGAAGG ACGAGGAGCCCCTGTTCCAGCTGAAGAAGGTGAGGTCCGTGA ATTCCCTGATGGTGGCCAGCCTGACCTACAAGGACAAGGTCTA CCTGAACGTGACCACCGACAACACCAGCCTGGACGACTTCCAT GTCAACGGCGGCGAGCTGATCCTGATCCATCAGAACCCCGGC GAGTTTTGCGTCCTG
168			아미노산 서열	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKRMKQIEDKIEEILSKIYHIE NEIARIKKLIGERGGGSGGGSGGGSQVSHRYPRIQSIKVQFTEYKK EKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHY QKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFH VNGGELILIHQNPGEFCVL
169	재조합 레수스 OX40L (리더 서열, FLAG 및 이소류신 지퍼 포함)		뉴클레오티드 서열	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCA CCGGCGTGCACAGCGATTACAAGGATGACGACGATAAGCGTAT GAAACAGATCGAAGATAAAATTGAAGAGATCTTGAGCAAAATCT ATCATATCGAAAACGAAATTGCGCGTATCAAAAAGCTGATTGGC GAACGTGGCGGTGGCAGCGGTGGCGGTAGCGGCGGTGGCAG CCAGGTGTCCCACCAATACCCCAGGATCCAGTCCATCAAGGTC CAGTTCACCGAGTACAAAAAGGAGGAGGGATTCATCCTGACCT CCCAAAAGGAGGACGAGATCATGAAGGTGCAAAACAACTCCGT GATCATCAACTGCGACGGCTTCTACCTGATCTCCCTGAAGGGC TACTTCTCCCAGGAGGTGAACATCTCCCTGCACTACCAGAAGG ACGAGGAGCCCCTGTTCCAGCTGAAGAAGGTGAGGTCCGTGA ATTCCCTGATGGTGGCCAGCCTGACCTACAAGGACAAGGTCTA CCTGAACGTGACCACCGACAACACCAGCCTGGACGACTTCCAT GTCAACGGCGGCGAGCTGATCCTGATCCATCAGAACCCCGGC GAGTTTTGCGTCCTG
170			아미노산 서열	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKRMKQIEDKIEEILSKIYHIE NEIARIKKLIGERGGGSGGGSGGGSQVSHQYPRIQSIKVQFTEYK KEEGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLH YQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDF HVNGGELILIHQNPGEFCVL
171	재조합 인간 OX40R (리더		뉴클레오티드 서열	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCA CCGGCGTGCACAGCCTGCATTGCGTGGGCGACACCTATCCCT

	서열 및 인간 Fc 서열 포함)			CCAACGACAGGTGCTGCCACGAGTGCAGGCCTGGAAACGGCA TGGTGAGCAGGTGCAGCCGGTCCCAGAATACCGTGTGTAGGC CCTGCGGCCCCGGCTTTTACAACGACGTGGTGTCCTCCAAGC CCTGCAAGCCCTGCACATGGTGCAACCTGCGGTCCGGCAGCG AGAGGAAGCAGCTCTGCACAGCCACCCAGGACACCGTCTGTA GGTGTAGGGCTGGCACCCAGCCTCTGGACTCCTACAAGCCCG GCGTGGATTGTGCTCCTTGCCCTCCCGGCCATTTCTCCCCTGG CGACAACCAGGCTTGCAAGCCCTGGACCAACTGTACCCTGGC CGGCAAGCATACACTGCAGCCTGCTTCCAACTCCTCCGACGCT ATCTGCGAGGATAGGGACCCCCCTGCCACACAACCCCAGGAG ACACAGGGCCCTCCTGCTAGGCCCATCACAGTCCAACCCACC GAAGCCTGGCCCAGGACATCCCAAGGCCCTTCCACCAGGCCT GTGGAAGTGCCTGGAGGAAGGGCTGTGGCCATTGAAGGTCGT ATGGATGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCC CTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCT GTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACC CCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGAC CCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCAC CTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGC CCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG CCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAG GGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCC AACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAG TGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGT CCCTGTCCCTGAGCCCCTGA
172			아미노산 서열	MGWSCIILFLVATATGVHSLHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMV SRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPCKPCTWCNLRSGSERK QLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQ ACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPP ARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAIEGRMDEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR

				DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS P
173	세포 발현된 OX40L (CHO/MEF) (리더 서열 포함)		뉴클레오티드 서열	ATGGAGAGGGTGCAGCCCCTCGAGGAGAACGTGGGAAACGCC GCCAGGCCTAGGTTCGAGAGGAACAAGCTGCTGCTGGTGGCT TCCGTGATCCAAGGACTCGGCCTGCTGCTCTGCTTCACCTACA TCTGCCTCCACTTCAGCGCCCTGCAGGTGTCCCACCGATACCC CAGGATCCAGTCCATCAAGGTCCAGTTCACCGAGTACAAAAAG GAGAAGGGATTCATCCTGACCTCCCAAAAGGAGGACGAGATCA TGAAGGTGCAAAACAACTCCGTGATCATCAACTGCGACGGCTT CTACCTGATCTCCCTGAAGGGCTACTTCTCCCAGGAGGTGAAC ATCTCCCTGCACTACCAGAAGGACGAGGAGCCCCTGTTCCAGC TGAAGAAGGTGAGGTCCGTGAATTCCCTGATGGTGGCCAGCCT GACCTACAAGGACAAGGTCTACCTGAACGTGACCACCGACAAC ACCAGCCTGGACGACTTCCATGTCAACGGCGGCGAGCTGATC CTGATCCATCAGAACCCCGGCGAGTTTTGCGTCCTGTAA
174			아미노산 서열	MERVQPLEENVGNAARPRFERNKLLLVASVIQGLGLLLCFTYICLH FSALQVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNS VIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLM VASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFC
175	세포 발현된 OX40 수용체 (HT1080)		뉴클레오티드 서열	ATGTGCGTGGGGGCTCGGCGGCTGGGCCGCGGGCCGTGTGC GGCTCTGCTCCTCCTGGGCCTGGGGCTGAGCACCGTGACGGG GCTCCACTGTGTCGGGGACACCTACCCCAGCAACGACCGGTG CTGCCACGAGTGCAGGCCAGGCAACGGGATGGTGAGCCGCTG CAGCCGCTCCCAGAACACGGTGTGCCGTCCGTGCGGGCCGG GCTTCTACAACGACGTGGTCAGCTCCAAGCCGTGCAAGCCCTG CACGTGGTGTAACCTCAGAAGTGGGAGTGAGCGGAAGCAGCT GTGCACGGCCACACAGGACACAGTCTGCCGCTGCCGGGCGG GCACCCAGCCCCTGGACAGCTACAAGCCTGGAGTTGACTGTG CCCCCTGCCCTCCAGGGCACTTCTCCCCAGGCGACAACCAGG CCTGCAAGCCCTGGACCAACTGCACCTTGGCTGGGAAGCACA CCCTGCAGCCGGCCAGCAATAGCTCGGACGCAATCTGTGAGG ACAGGGACCCCCCAGCCACGCAGCCCCAGGAGACCCAGGGC CCCCCGGCCAGGCCCATCACTGTCCAGCCCACTGAAGCCTGG CCCAGAACCTCACAGGGACCCTCCACCCGGCCCGTGGAGGTC CCCGGGGGCCGTGCGGTTGCCGCCATCCTGGGCCTGGGCCT GGTGCTGGGGCTGCTGGGCCCCCTGGCCATCCTGCTGGCCCT GTACCTGCTCCGGAGGGACCAGAGGCTGCCCCCCGATGCCCA

				CAAGCCCCCTGGGGGAGGCAGTTTCCGGACCCCCATCCAAGA GGAGCAGGCCGACGCCCACTCCACCCTGGCCAAGATCTGA
176			아미노산 서열	MCVGARRLGRGPCAALLLLGLGLSTVTGLHCVGDTYPSNDRCCH ECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPCKPCTW CNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPP GHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPAT QPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAI LGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQ EEQADAHSTLAKI
177	OX40L15B07		OX40L15B07 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-1 에서 서열 번호 179)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEP RELVATITGGSSINYGDFVKGRFTISIDNAKNTVYLQMNNLKPEDTA VYYCNFNKYVTSRDTWGQGTQVTVSS
178	OX40L01B11		OX40L01B11 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-1 에서 서열 번호 180)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRSFSTYIMGWFRQAPGKE REFVATISRSGITIRSADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCAAGPYVEQTLGLYQTLG PWDYWGQGTQVTVSS
179	OX40L01E07		OX40L01E07 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-1 에서 서열 번호 181)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSIYAKGWFRQAPGK EREFVAAISRSGRSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCAAVGGATTVTASEWDYWGLGTQVTVSS
180	OX40L01E10		OX40L01E10 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-1 에서 서열 번호 182)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGLTFSSFAMGWFRQAPGKE REFVAAISRSGYGTSEADSVRDRFIISRDNAKNTVTLHLSRLKPED TAVYYCAAEHTLGRPSRSQINYLYWGQGTQVTVSS
181	OX40L18E09		OX40L18E09 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-1 에서 서열 번호 183)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRNILSLNTMGWYRHAPGKP RELVARISSNSKTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVLLQMNSLKPEDT GVYYCNLNVWRTSSDYWGQGTQVTVSS
182	OX40L19A07		OX40L19A07 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-1 에서 서열 번호 184)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTLDDYAIAWFRQAPGKE REGVSRIKISNGRTTYAGSVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNSLNAED TAVYYCAADRSSLLFGSNWDRKARYDYWGQGTQVTVSS
183	OX40L19D08		OX40L19D08 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-1 에서 서열 번호 185)	EVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASGRRFISNYAMGWFRQAPGQ ERAFVAAISRSGSITYYTDSVKGRFSISRDYAKSTVYLQMDNLKPE DTAVYYCAADGGAVRDLTTNLPDYWGRGTQVTVSS
184	OX40L075		OX40L075 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 199)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSFSTYIMGWFRQAPGKE REFVATISRSGITTRSADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPED TAVYYCAAGPYVEQTLG LYQTLGPWDYWGQGTLVTVSS
185	OX40L024		OX40L024 의 아미노산 서열	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KERE FV

			(WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 200)	AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS
186	OX40L025		OX40L025 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 201)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS
187	OX40L026		OX40L026 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 202)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS
188	OX40L027		OX40L027 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 203)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS
189	OX40L028		OX40L028 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 204)	DVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KEREFV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS
190	OX40L039		OX40L039 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 205)	DVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS
191	OX40L030		OX40L030 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 206)	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGE PRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISID NAKNTVYLQM N N LKPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTQVTVSS
192	OX40L040		OX40L040 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 207)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGE PRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS

193	OX40L041		OX40L041 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 208)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHATGEP RELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
194	OX40L042		OX40L042 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 209)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
195	OX40L043		OX40L043 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 210)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGK PRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
196	OX40L044		OX40L044 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 211)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHAPGE PRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
197	OX40L045		OX40L045 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 212)	DVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASRSIG RLD RMGWYRHATG KPRE LV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
198	OX40L046		OX40L046 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 213)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGK PRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
199	OX40L047		OX40L047 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 214)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHAPGK PRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
200	OX40L048		OX40L048 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 215)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGE PRELV

				ATITGGSSINYADFVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
201	OX40L049		OX40L049 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 216)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGE PRELV ATITGGSSINYG DSVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
202	OX40L050		OX40L050 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 217)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGE PRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
203	OX40L053		OX40L053 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 218)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGE PRELV ATITGGSSINYGDFVKGRFTISIDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FNK YVTS RDTWGQGTLVTVSS
204	OX40L054		OX40L054 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 219)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGE PRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
205	OX40L055		OX40L055 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 220)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGE PRELV ATITGGSSINYGDFVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NN LRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
206	OX40L056		OX40L056 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 221)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGK PRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
207	OX40L069		OX40L069 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 222)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGK PRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISI DNSKNTVYLQM NSLRPE DTAVYYCN FN K YVTS RDTWGQGTLVTVSS

208	OX40L070		OX40L070 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 223)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGK PRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM N N LRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
209	OX40L071		OX40L071 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 224)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGK PRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISI DNSKNTVYLQM N N LRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
210	OX40L082		OX40L082 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 225)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGE PRELVA TITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCNFNKY VTS RDTWGQGTLVTVSS
211	OX40L083		OX40L083 의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-2 에서 서열 번호 226)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGK PRELV ATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYY CN FNK YVTS RDTWGQGTLVTVSS
212	OX40L 벤치마크 항체 중쇄		OX40L 벤치마크 항체 중쇄의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-5 에서 서열 번호 177)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMSWVRQAPGK GLEW VSIISGSGG FTYYADSVKG RFTISRDNSRTTLYLQM NSLRAEDTAVYYCA KDRLVAPGTFDYWGQGALVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF P PKPKDTLM IS RTPEVTCVVVDVSH E D P EVKFNWYVDGVEVH NAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSN KALPAPI EKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPE N N YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQG NVFSCSVM H EALH N HYTQ

				KSLSLSPGK
213	OX40L 벤치마크 항체 경쇄		OX40L 벤치마크 항체 경쇄의 아미노산 서열 (WO2011/073180, 표 A-5 에서 서열 번호 178)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPK SLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQYNSYPYTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLN N FYPREAKVQWK VDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
214	LC.001 의 κ 경쇄 가변 영역		LC.001 의 카파 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPK SLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY NSYPYTFGQGTKLEIK
215	LC.001 의 γ 중쇄 가변 영역		LC.001 의 γ 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 2)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMSWVRQAPGK GLEWVSIISGSGGFTYYADSVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKDRLVAPGTFDYWGQGALVTVSS
216	LC.005 의 κ 경쇄 가변 영역		LC.005 의 카파 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 3)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSFTFGPGTKVDIK
217	LC.005 의 γ 중쇄 가변 영역		LC.005 의 γ 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 4)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGK GLEWVAAIWYDGHDKYYSYYVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRA EDTAVYYCARDSSSWYRYFDYWGQGTLVTVSS
218	LC.010 의 κ 경쇄 가변 영역		LC.010 의 카파 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 5)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSFTFGPGTKVDIK
219	LC.010 의 γ 중쇄 가변 영역		LC.010 의 γ 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 6)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGK GLEWVAAIWYDGHDKYYAYYVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRA EDTAVYYCARDSSSWYRYFDYWGQGTLVTVSS
220	LC.029 의 κ 경쇄 가변 영역		LC.029 의 카파 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 7)	MLHPLCKVGSHQGSVAVDLGQISLSPSAACSLKILQLITVNSIIVSLT FGGGTKVEIK
221	LC.029 의 γ 중쇄 가변 영역		LC.029 의 γ 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 8)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGK GLEWVAAIWYDGHDKYYSYYVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRA EDTAVYYCARDSSSWYRYFDYWGQGTLVTVSS

222	LC.019 의 κ 경쇄 가변 영역		LC.019 의 카파 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 9)	MPPVWKVGSHQGSAAVDLGQISLSPSAACSLKILQLITVNSLIVTLT FGGGTKVEIK
223	LC.019 의 γ 중쇄 가변 영역		LC.019 의 γ 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 10)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGK GLEWVAVIWYDGSNKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARKNWSFDFWGQGTLVTVSS
224	LC.033 의 κ 경쇄 가변 영역		LC.033 의 카파 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 11)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSRYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARVSGSGPGTDFTLTISSLEPEDFAVDYCQQR SNWQYTFGQGTKLEI
225	LC.033 의 γ 중쇄 가변 영역		LC.033 의 γ 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 12)	QKQLVEFGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWNDGSNKYYVDSVKGRFIISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDRMGIYYYGMDVWGQGTTVTVSS
226	LC.033 의 돌연변이체 κ 경쇄 가변 영역		LC.033 의 돌연변이체 카파 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 16)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR SNWTFGQGTKVEI
227	LC.059 의 γ 중쇄 가변 영역		LC.059 의 γ 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 17)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGK GLEWVSIISGSGGFTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNRLRAE DTAIYFCAKDDIPAAGTFDPWGQGTLVTVSS
228	LC.060 의 κ 경쇄 가변 영역		LC.060 의 카파 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 18)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKL LIYDVSSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN SYWTFGQGTKVEIK
229	LC.060 의 γ 중쇄 가변 영역		LC.060 의 γ 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSLISGSGGLTKYADSVKGRFTISRDNSKRTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDILVTGALDYWGQGTLVTVSS
230	LC.063 의 γ 중쇄 가변 영역		LC.063 의 γ 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (WO2006/029879 에서 서열 번호 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGK GLEWVSIISGSGGFTYYADSVKGRFTISRDNSKKTLYLQMSRLRA EDTAIYFCAKDDIPAAGTFDPWGQGTLVTVSS
231	8E12 경쇄 가변 영역		8E12 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (US7,812,133 에서 서열 번호 13)	DILMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHGNGNTYLEWHLQKP GQSPKLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGV YYCFQGSHVPYTFGGGTKVEIKR

232	8E12 중쇄 가변 영역		8E12 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (US7,812,133 에서 서열 번호 14)	DIVMTQTPLSLPVSLGDQASMYCRSSQSPVHSNGNTYLHWYLQK PGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHIPWTFGGGTKVEIKR
233	13G5 경쇄 가변 영역		13G5 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (US7,812,133 에서 서열 번호 15)	QVQLQQPGAELVRPGASVkLSCKASGYTFTSYWLNWVKQRPGQ GLEWIVMIDPSDSETHYNQVFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCIRGRGNFYGGSHAMEYWGQGTLLTVSS
234	13G5 중쇄 가변 영역		13G5 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (US7,812,133 에서 서열 번호 16)	QVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYSFTSYWMHGVRQRPG QGLEWIGEIDPSNGRTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTS EDSAVYYCTRERSPRYFDVWGAGTTLTVSS
235			HCDR3 모티프	VRGXYYY

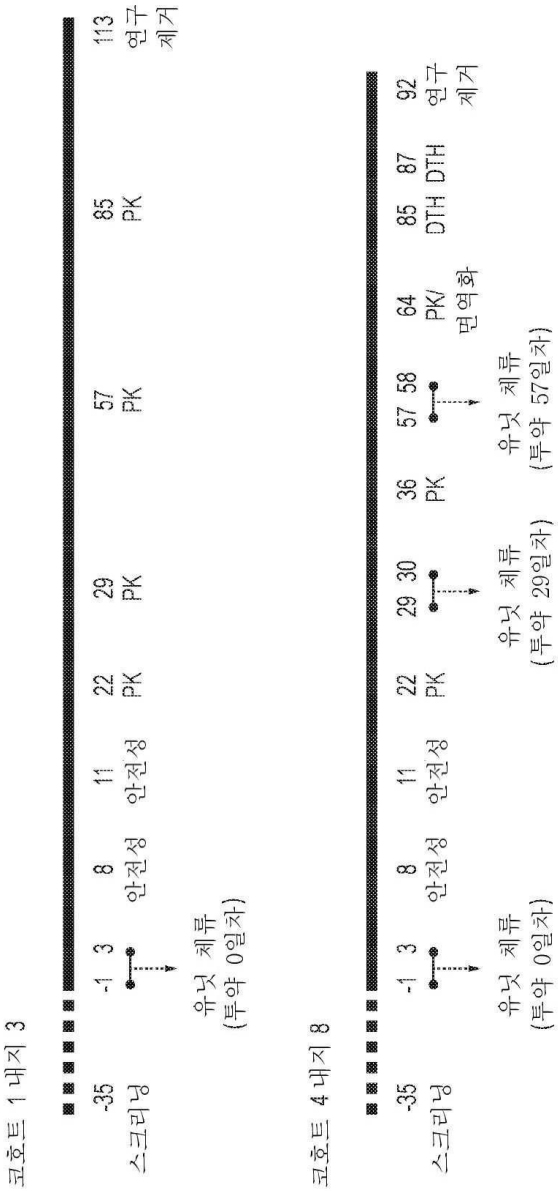
IMGT는 CDR이 IMGT 명명법을 이용하여 결정됨을 나타내고;

KABAT는 CDR이 Kabat 명명법을 이용하여 결정됨을 나타낸다.

서열 상관관계 표에서의 넘버링은 본 명세서 내의 다른 곳의 임의의 불일치하는 넘버링에 대해 우선한다.

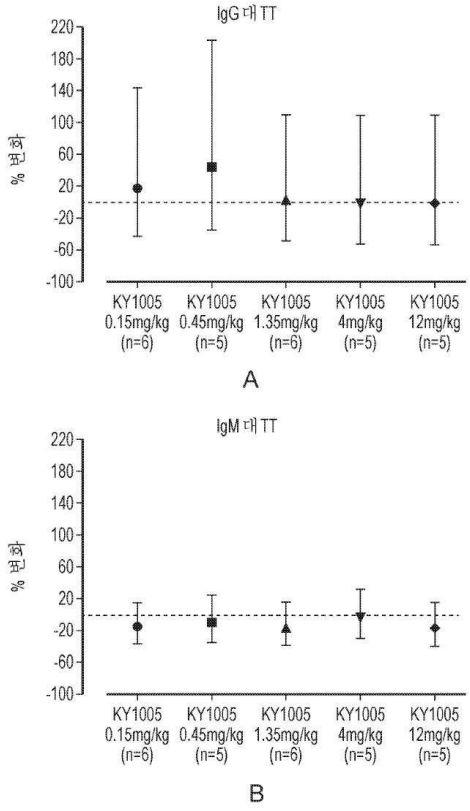
도면

도면1

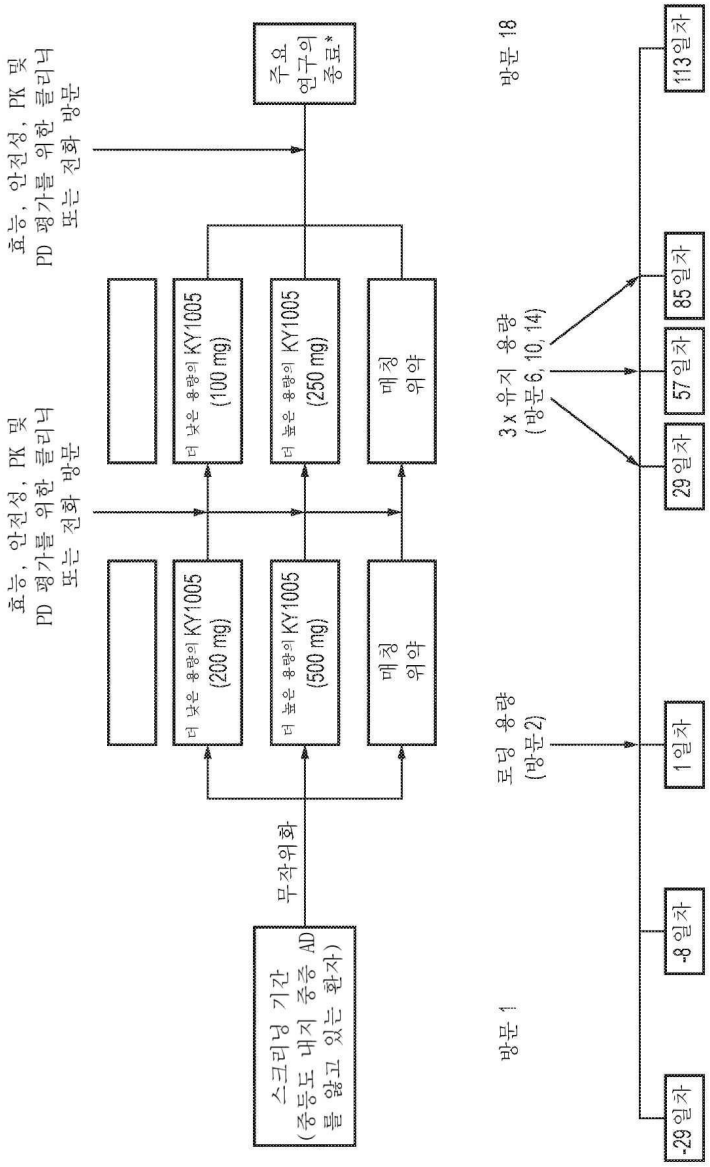

코호트 1 내지 3
-35
스크리닝
-1 3
8
안전성
유닛 체류
(투약 0일차)
11
안전성
22
PK
29
PK
57
PK
85
PK
113
연구
제거
코호트 4 내지 8
-35
스크리닝
-1 3
8
안전성
유닛 체류
(투약 0일차)
11
안전성
22
PK
29 30
유닛 체류
(투약 29일차)
36
PK
57 58
유닛 체류
(투약 57일차)
64
PK/
면역화
85
DTH
87
DTH
92
연구
제거
DTH = 지연형 과민증; PK = 약동학

도면2

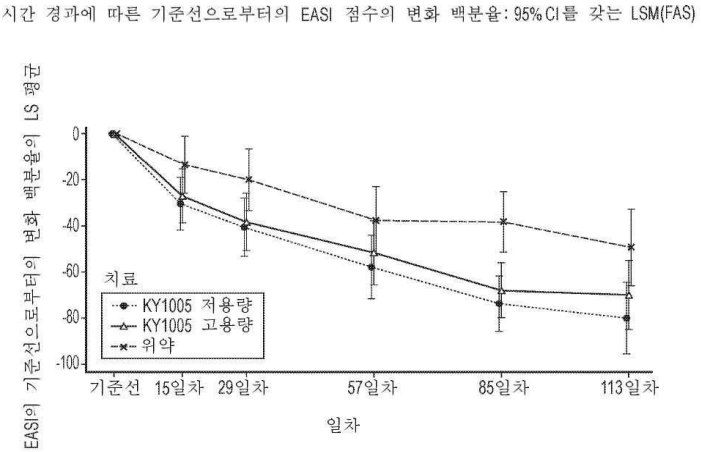
기준선 가변성에 대해 조정된 코호트 4 내지 8(95% CI; PP 분석 집단)의 85일차에서의 위약 대비 항-TT IgG 및 IgM 역가의 변화 백분율



도면3

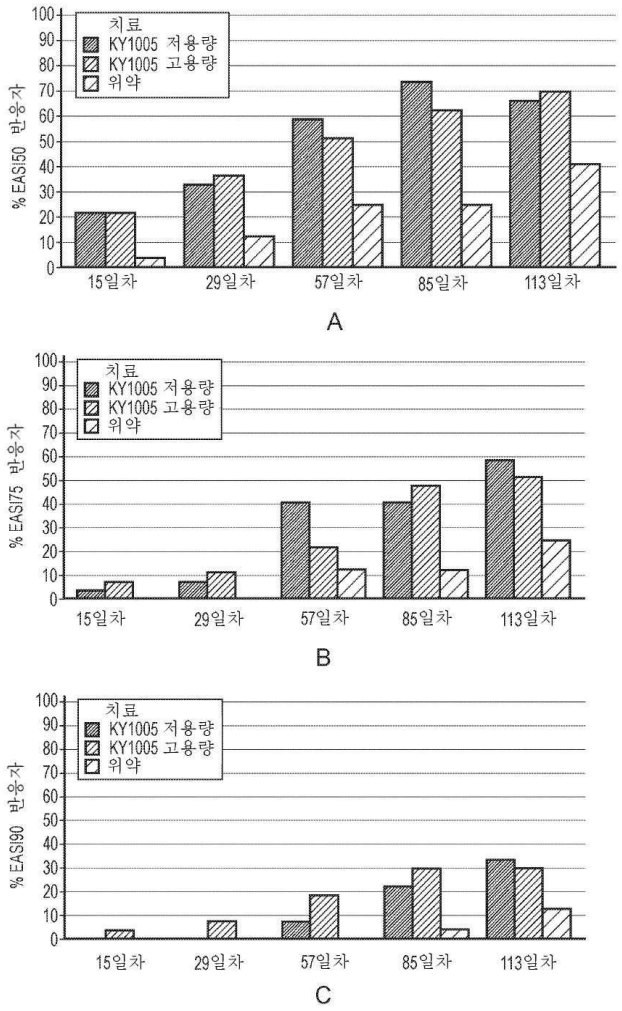

스크리닝 기간
(중등도 내지 중증 AD
를 앓고 있는 환자)
무작위화
더 낮은 용량의 KY1005
(200 mg)
더 높은 용량의 KY1005
(500 mg)
매칭
위약
더 낮은 용량의 KY1005
(100 mg)
더 높은 용량의 KY1005
(250 mg)
매칭
위약
효능, 안전성, PK 및
PD 평가를 위한 클리닉
또는 전화 방문
효능, 안전성, PK 및
PD 평가를 위한 클리닉
또는 전화 방문
주요
연구의
종료*
방문 1
로딩 용량
(방문 2)
3 x 유지 용량
(방문 6, 10, 14)
방문 18
-29 일차
-8 일차
1 일차
29 일차
57 일차
85 일차
113 일차

도면4

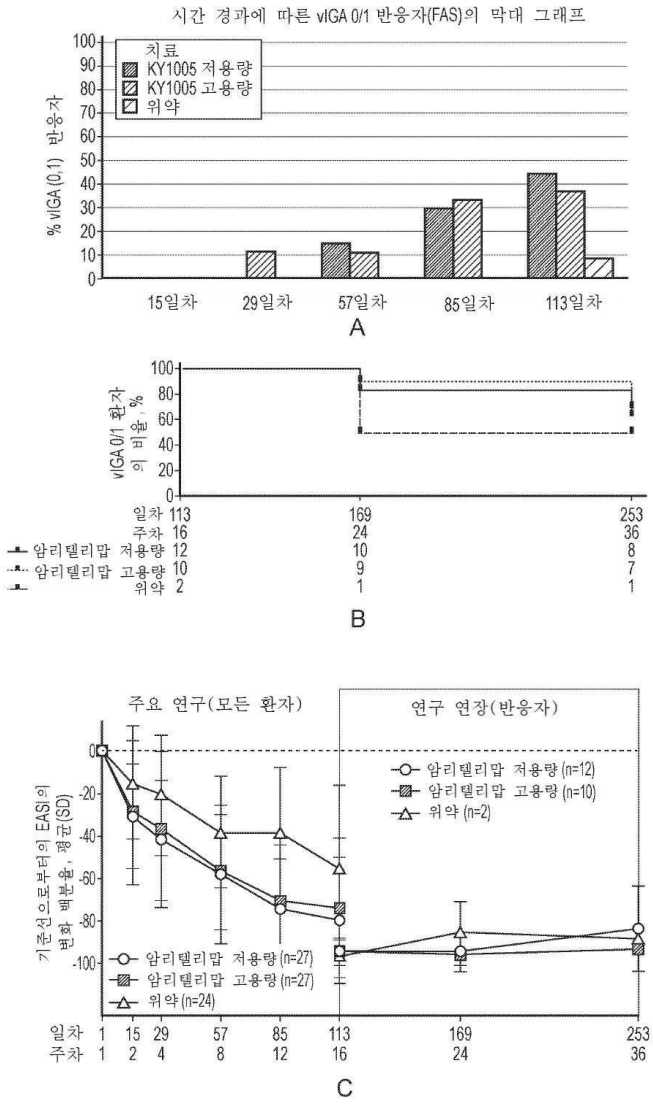

시간 경과에 따른 기준선으로부터의 EASI 점수의 변화 백분율: 95% CI를 갖는 LSM(FAS)
EASI의 기준선으로부터의 변화 백분율의 LS 평균
0
-20
-40
-60
-80
-100
치료
KY1005 저용량
KY1005 고용량
위약
기준선
15일차
29일차
57일차
85일차
113일차
일차

도면5

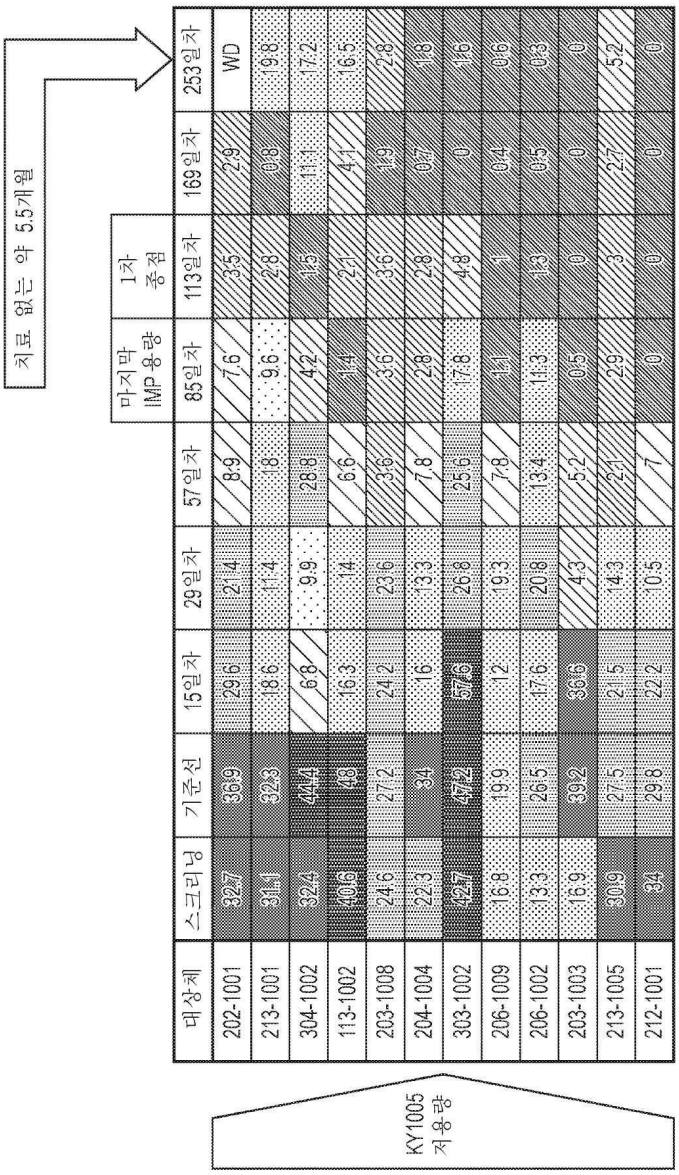
시간 경과에 따른 EASI 50, EASI 75 및 EASI 90 반응자(FAS)의 막대 그래프



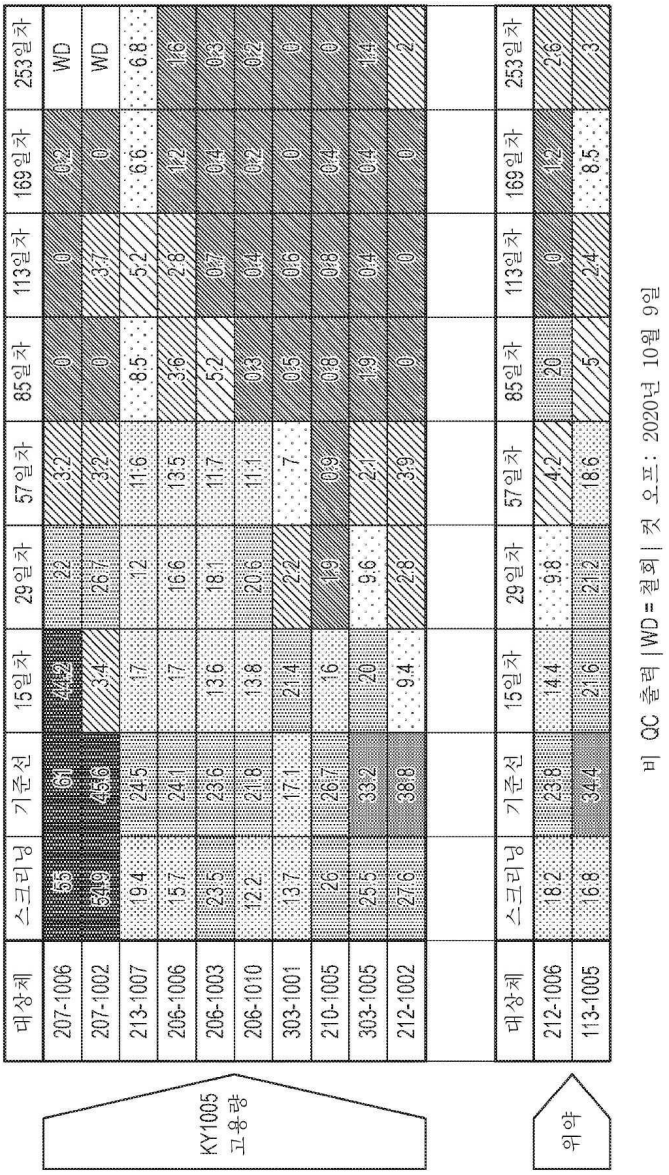
도면6


시간 경과에 따른 vIGA 0/1 반응자(FAS)의 막대 그래프
치료
KY1005 저용량
KY1005 고용량
위약
% vIGA (0,1) 반응자
15일차
29일차
57일차
85일차
113일차
A
vIGA 0/1 환자의 비율, %
일차 113 169 253
주차 16 24 36
암리텔리맙 저용량 12 10 8
암리텔리맙 고용량 10 9 7
위약 2 1 1
B
주요 연구(모든 환자)
연구 연장(반응자)
암리텔리맙 저용량 (n=12)
암리텔리맙 고용량 (n=10)
위약 (n=2)
기준선으로부터의 EASI의 변화 백분율, 평균(SD)
암리텔리맙 저용량 (n=27)
암리텔리맙 고용량 (n=27)
위약 (n=24)
일차 1 15 29 57 85 113 169 253
주차 1 2 4 8 12 16 24 36
C

도면7a


치료 없는 약 5.5개월
마지막 IMP 용량
1차 종점
KY1005 처용량
대상체
스크리닝
기준선
15일차
29일차
57일차
85일차
113일차
169일차
253일차
WD
202-1001
213-1001
304-1002
113-1002
203-1008
204-1004
303-1002
206-1009
206-1002
203-1003
213-1005
212-1001

도면7b

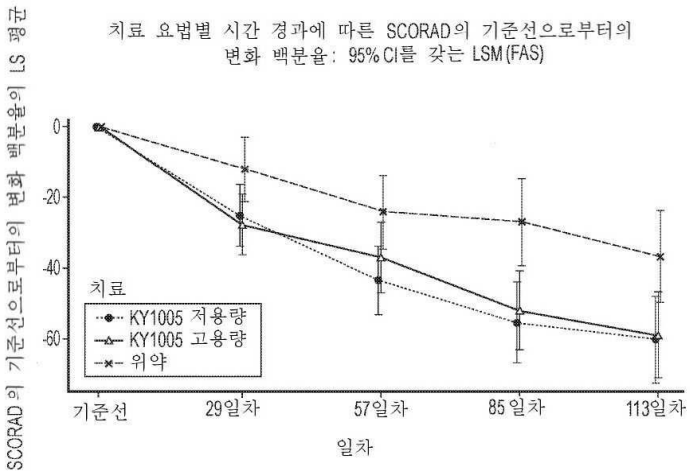


KY1005 고용량													
대상체	스크리닝	기준선	15일차	29일차	57일차	85일차	113일차	169일차	253일차
207-1006	55	67	44.2	22	3.2	0	0	0.2	WD
207-1002	54.9	45.6	3.4	26.7	3.2	0	3.7	0	WD
213-1007	19.4	24.5	17	12	11.6	8.5	5.2	6.6	6.8
206-1006	15.7	24.1	17	16.6	13.5	3.6	2.8	1.2	1.6
206-1003	23.5	23.6	13.6	18.1	11.7	5.2	0.7	0.4	0.3
206-1010	12.2	21.6	13.8	20.6	11.1	0.3	0.4	0.2	0.2
303-1001	13.7	17.1	21.4	22	7	0.5	0.6	0	0
210-1005	26	26.7	16	19	0.9	0.8	0.8	0.4	0
303-1005	25.5	33.2	20	9.6	2.1	1.9	0.4	0.4	1.4
212-1002	27.6	38.8	9.4	28	3.9	0	0	0	2

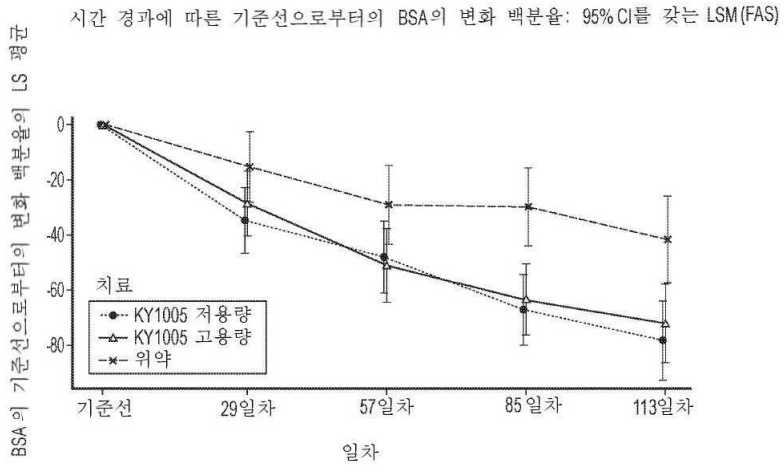
위약													
대상체	스크리닝	기준선	15일차	29일차	57일차	85일차	113일차	169일차	253일차
212-1006	18.2	23.8	14.4	9.8	4.2	20	0	1.2	2.6
113-1005	16.8	34.4	21.6	21.2	18.6	5	2.4	8.5	3

비 QC 출력 | WD = 철회 | 컷 오프: 2020년 10월 9일

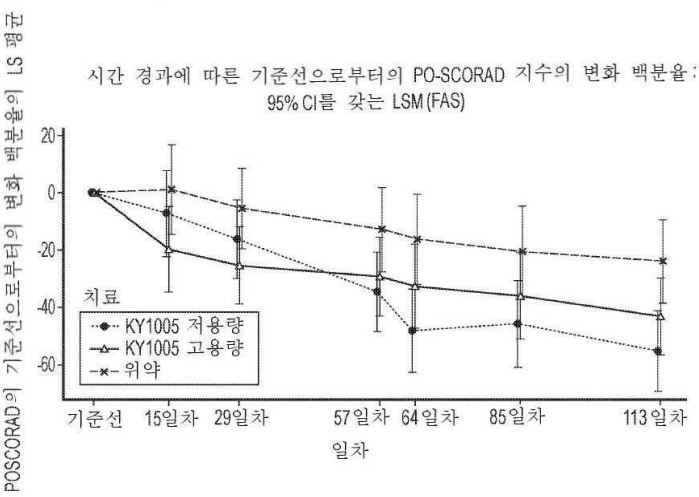
도면8



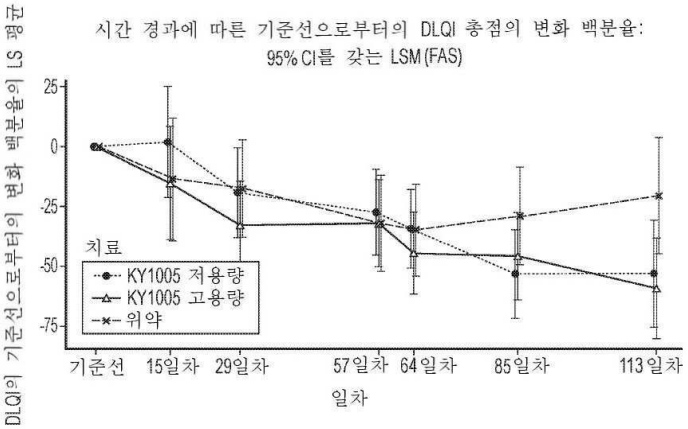
도면9



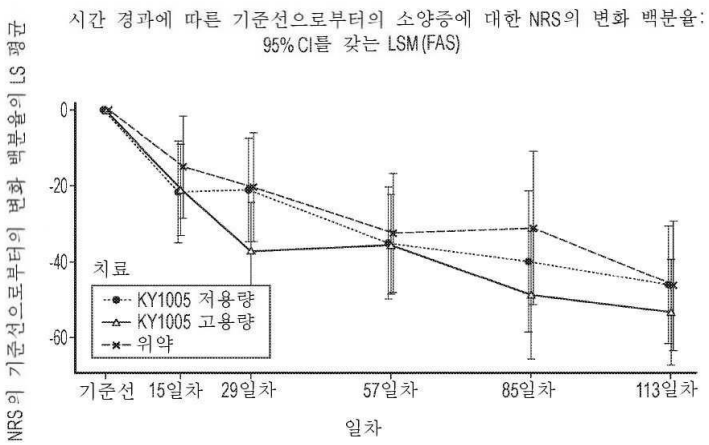
도면10



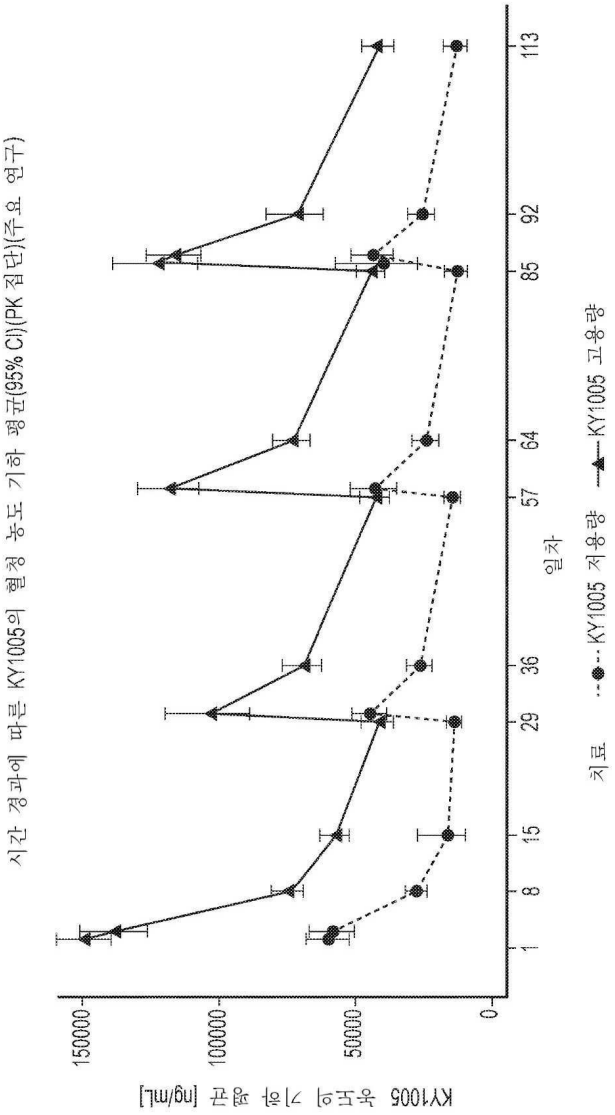
도면11



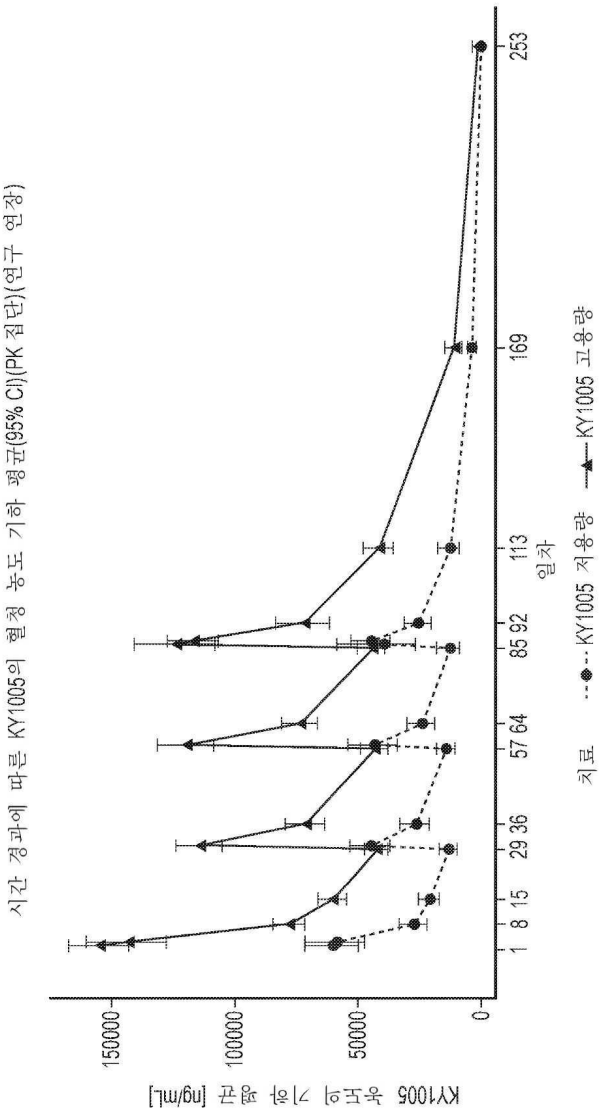
도면12


시간 경과에 따른 기준선으로부터의 소양증에 대한 NRS의 변화 백분율: 95% CI를 갖는 LSM (FAS)
NRS의 기준선으로부터의 변화 백분율의 LS 평균
0
-20
-40
-60
치료
KY1005 저용량
KY1005 고용량
위약
기준선
15일차
29일차
57일차
85일차
113일차
일차

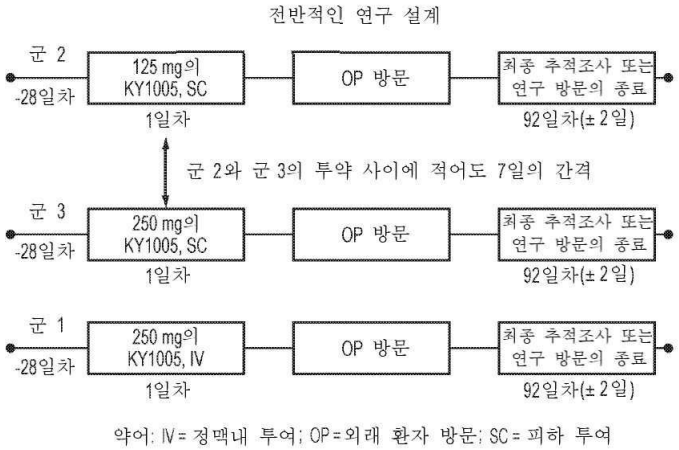
도면13


시간 경과에 따른 KY1005의 혈청 농도 기하 평균(95% CI)(PK 집단)(주요 연구)
KY1005 농도의 기하 평균 [ng/mL]
150000
100000
50000
0
1
8
15
29
36
57
64
85
92
113
일차
치료
KY1005 저용량
KY1005 고용량

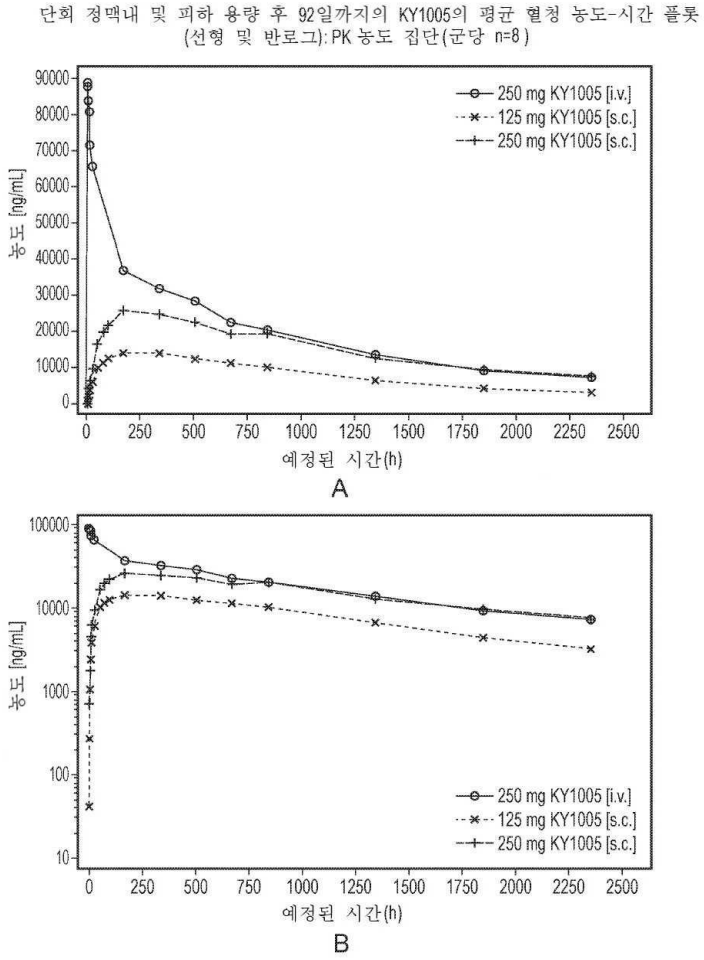
도면14


시간 경과에 따른 KY1005의 혈청 농도 기하 평균(95% CI)(PK 집단)(연구 연장)
KY1005 농도의 기하 평균 [ng/mL]
150000
100000
50000
0
1 8 15 29 36 57 64 85 92 113 169 253
일차
치료
KY1005 저용량
KY1005 고용량

도면15

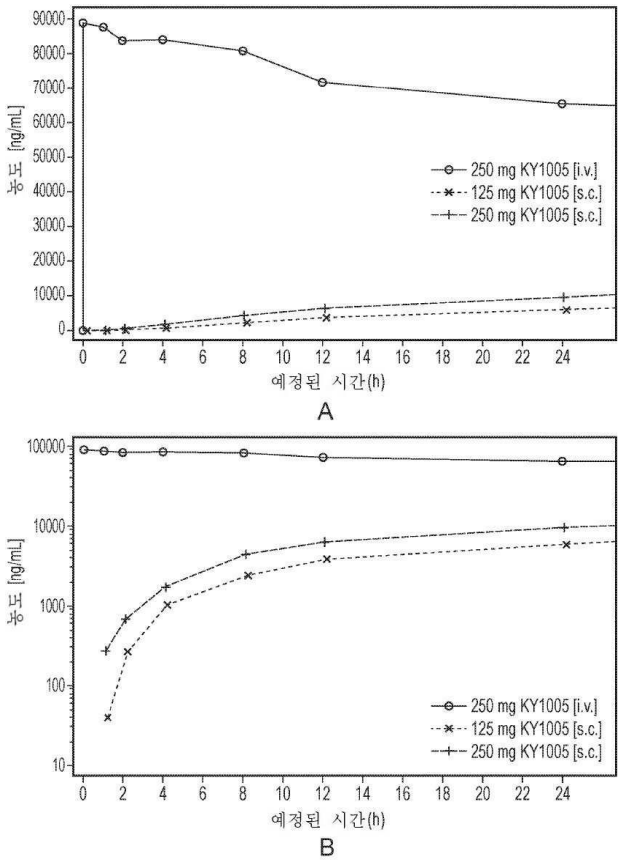

전반적인 연구 설계
군 2
-28일차
125 mg의 KY1005, SC
1일차
OP 방문
최종 추적조사 또는 연구 방문의 종료
92일차(±2일)
군 2와 군 3의 투약 사이에 적어도 7일의 간격
군 3
-28일차
250 mg의 KY1005, SC
1일차
OP 방문
최종 추적조사 또는 연구 방문의 종료
92일차(±2일)
군 1
-28일차
250 mg의 KY1005, IV
1일차
OP 방문
최종 추적조사 또는 연구 방문의 종료
92일차(±2일)
약어: IV = 정맥내 투여; OP = 외래 환자 방문; SC = 피하 투여

도면16

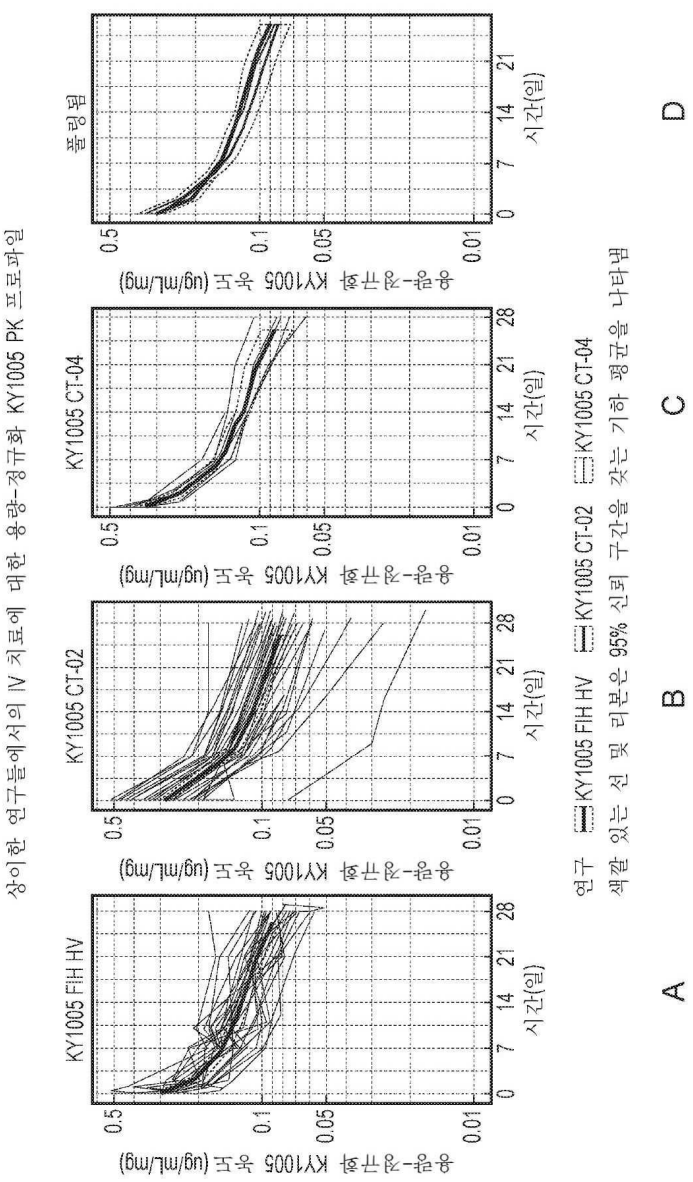

단회 정맥내 및 피하 용량 후 92일까지의 KY1005의 평균 혈청 농도-시간 플롯
(선형 및 반로그): PK 농도 집단(군당 n=8)
농도 [ng/mL]
예정된 시간(h)
250 mg KY1005 [i.v.]
125 mg KY1005 [s.c.]
250 mg KY1005 [s.c.]
A
B

도면17

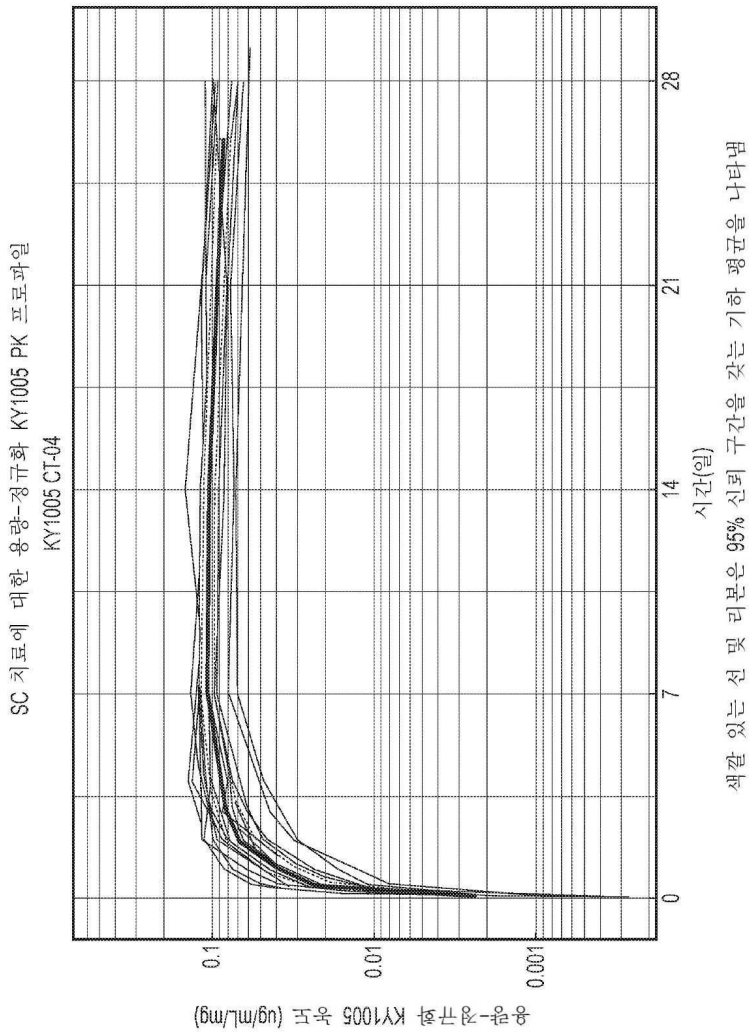
단회 정맥내 및 피하 용량 후 24 h까지의 KY1005의 평균 혈청 농도-시간 플롯 (선형 및 반로그)(군당 n=8)



도면18

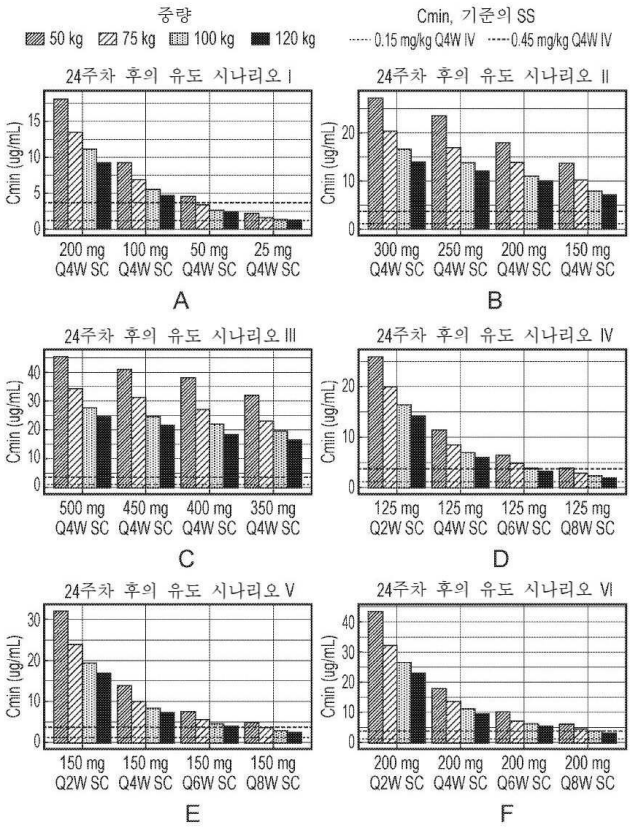

상이한 연구들에서의 IV 치료에 대한 용량-정규화 KY1005 PK 프로파일
KY1005 FIH HV
KY1005 CT-02
KY1005 CT-04
플링팜
용량-정규화 KY1005 농도 (ug/mL/mg)
0.5
0.1
0.05
0.01
0
7
14
21
28
시간(일)
연구 KY1005 FIH HV KY1005 CT-02 KY1005 CT-04
색깔 있는 선 및 리본은 95% 신뢰 구간을 갖는 기하 평균을 나타냄
A
B
C
D

도면19


SC 치료에 대한 용량-정규화 KY1005 PK 프로파일
KY1005 CT-04
용량-정규화 KY1005 농도 (ug/mL/mg)
0.1
0.01
0.001
0
7
14
21
28
시간(일)
색깔 있는 선 및 리본은 95% 신뢰 구간을 갖는 기하 평균을 나타냄

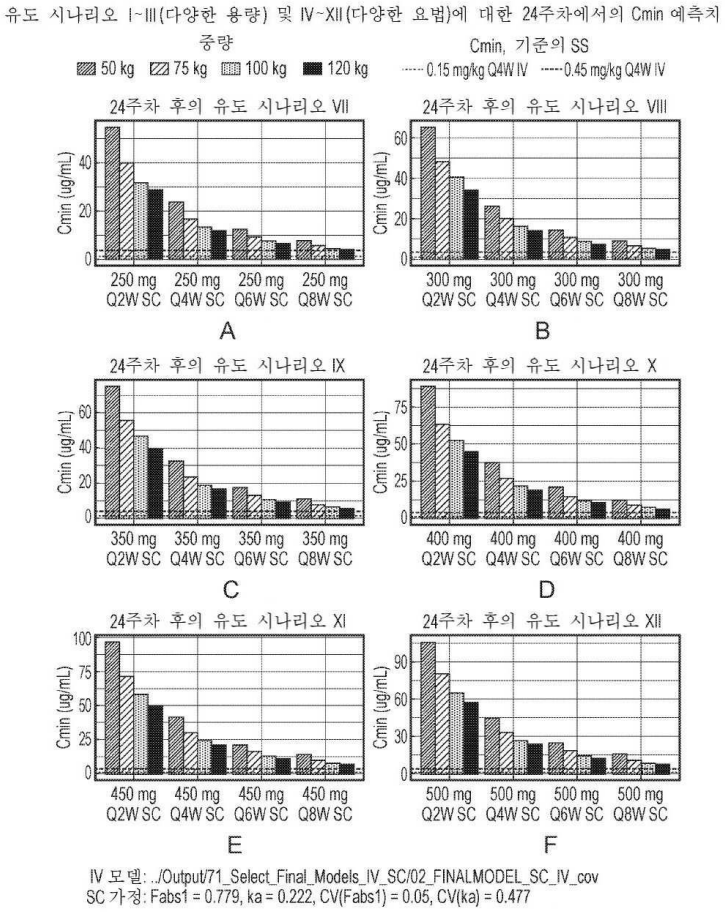
도면20

유도 시나리오 I~III(다양한 용량) 및 IV~XII(다양한 요법)에 대한 24주차에서의 Cmin 예측치

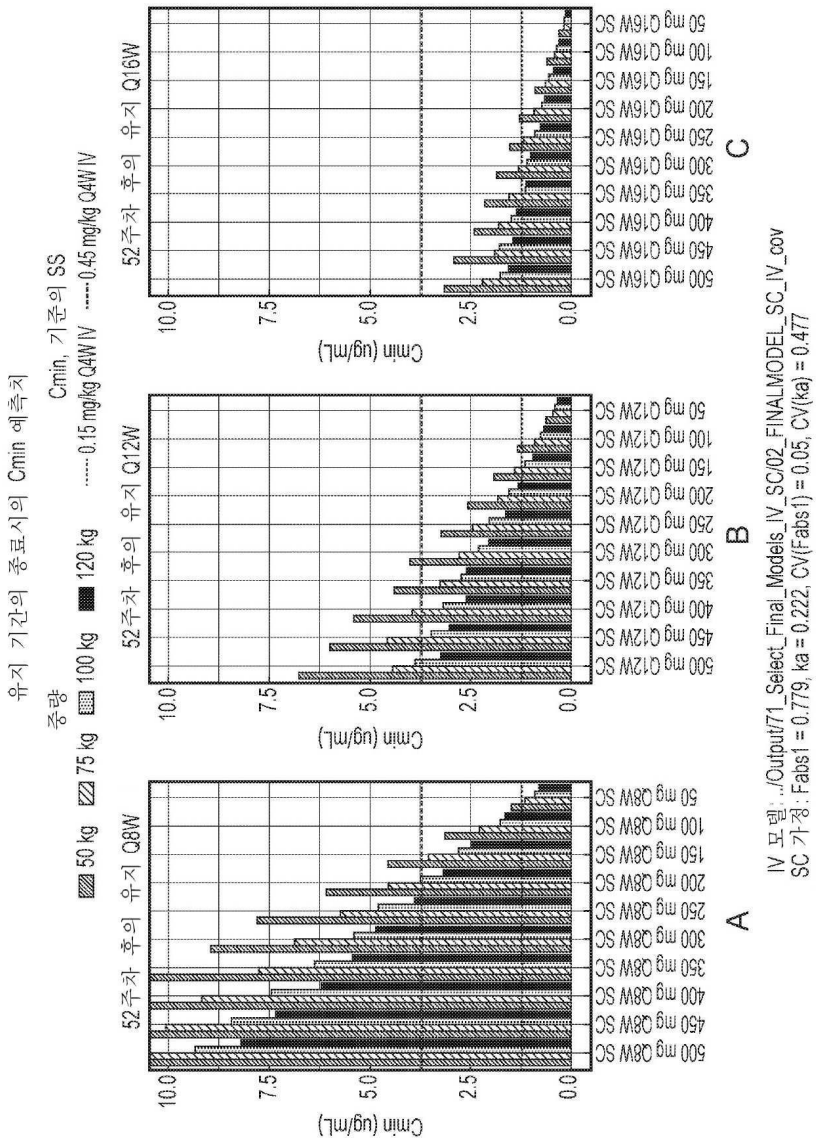


IV 모델: ../Output/71_Select_Final_Models_IV_SC/02_FINALMODEL_SC_IV_cov
SC가정: Fabs1 = 0.779, ka = 0.222, CV(Fabs1) = 0.05, CV(ka) = 0.477

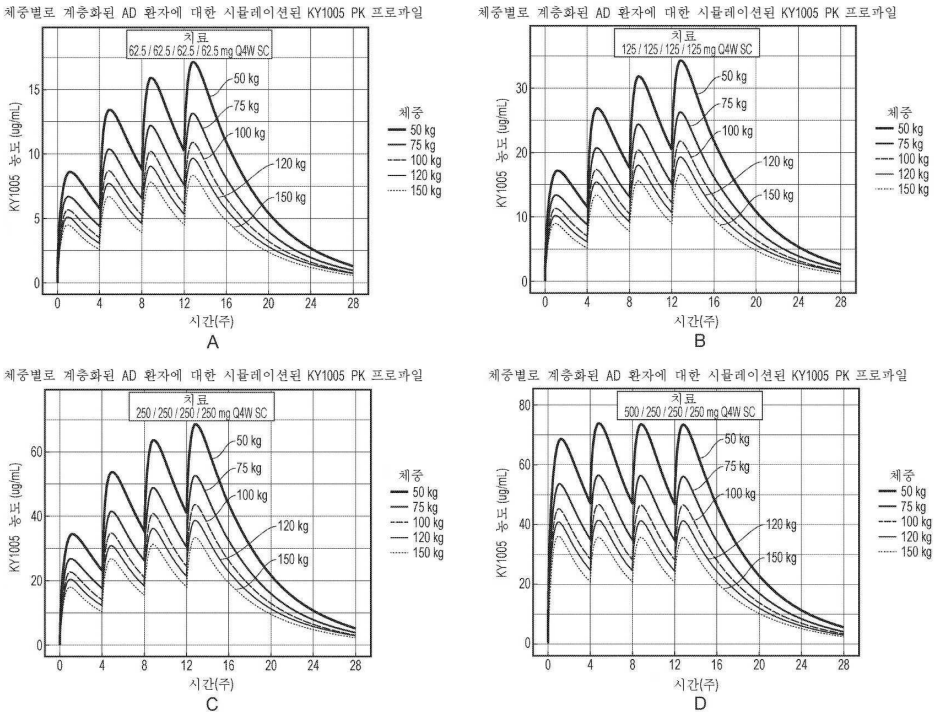
도면21


유도 시나리오 I~III(다양한 용량) 및 IV~XII(다양한 요법)에 대한 24주차에서의 Cmin 예측치
중량
50 kg
75 kg
100 kg
120 kg
Cmin, 기준의 SS
0.15 mg/kg Q4W IV
0.45 mg/kg Q4W IV
24주차 후의 유도 시나리오 VII
24주차 후의 유도 시나리오 VIII
Cmin (ug/mL)
250 mg Q2W SC
250 mg Q4W SC
250 mg Q6W SC
250 mg Q8W SC
300 mg Q2W SC
300 mg Q4W SC
300 mg Q6W SC
300 mg Q8W SC
A
B
24주차 후의 유도 시나리오 IX
24주차 후의 유도 시나리오 X
350 mg Q2W SC
350 mg Q4W SC
350 mg Q6W SC
350 mg Q8W SC
400 mg Q2W SC
400 mg Q4W SC
400 mg Q6W SC
400 mg Q8W SC
C
D
24주차 후의 유도 시나리오 XI
24주차 후의 유도 시나리오 XII
450 mg Q2W SC
450 mg Q4W SC
450 mg Q6W SC
450 mg Q8W SC
500 mg Q2W SC
500 mg Q4W SC
500 mg Q6W SC
500 mg Q8W SC
E
F
IV 모델: ../Output/71_Select_Final_Models_IV_SC/02_FINALMODEL_SC_IV_cov
SC 가정: Fabs1 = 0.779, ka = 0.222, CV(Fabs1) = 0.05, CV(ka) = 0.477

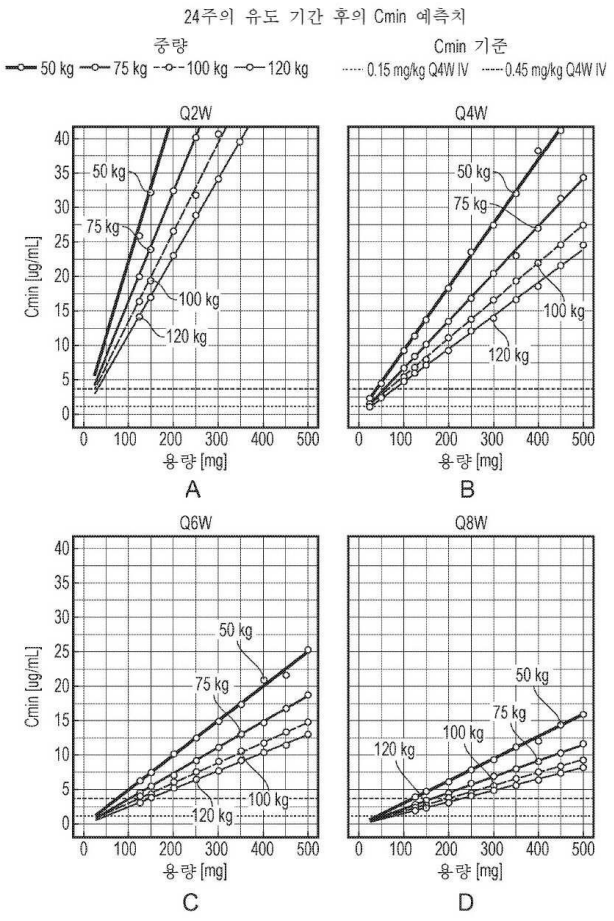
도면22


유지 기간의 종료시의 Cmin 예측치
Cmin, 기준의 SS
중량
50 kg
75 kg
100 kg
120 kg
0.15 mg/kg Q4W IV
0.45 mg/kg Q4W IV
52주차 후의 유지 Q8W
52주차 후의 유지 Q12W
52주차 후의 유지 Q16W
Cmin (ug/mL)
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
500 mg Q8W SC
450 mg Q8W SC
400 mg Q8W SC
350 mg Q8W SC
300 mg Q8W SC
250 mg Q8W SC
200 mg Q8W SC
150 mg Q8W SC
100 mg Q8W SC
50 mg Q8W SC
500 mg Q12W SC
450 mg Q12W SC
400 mg Q12W SC
350 mg Q12W SC
300 mg Q12W SC
250 mg Q12W SC
200 mg Q12W SC
150 mg Q12W SC
100 mg Q12W SC
50 mg Q12W SC
500 mg Q16W SC
450 mg Q16W SC
400 mg Q16W SC
350 mg Q16W SC
300 mg Q16W SC
250 mg Q16W SC
200 mg Q16W SC
150 mg Q16W SC
100 mg Q16W SC
50 mg Q16W SC
A
B
C
IV 모델 : ../Output/71_Select_Final_Models_IV_SC/02_FINALMODEL_SC_IV_cov
SC 가정 : Fabs1 = 0.779, ka = 0.222, CV(Fabs1) = 0.05, CV(ka) = 0.477

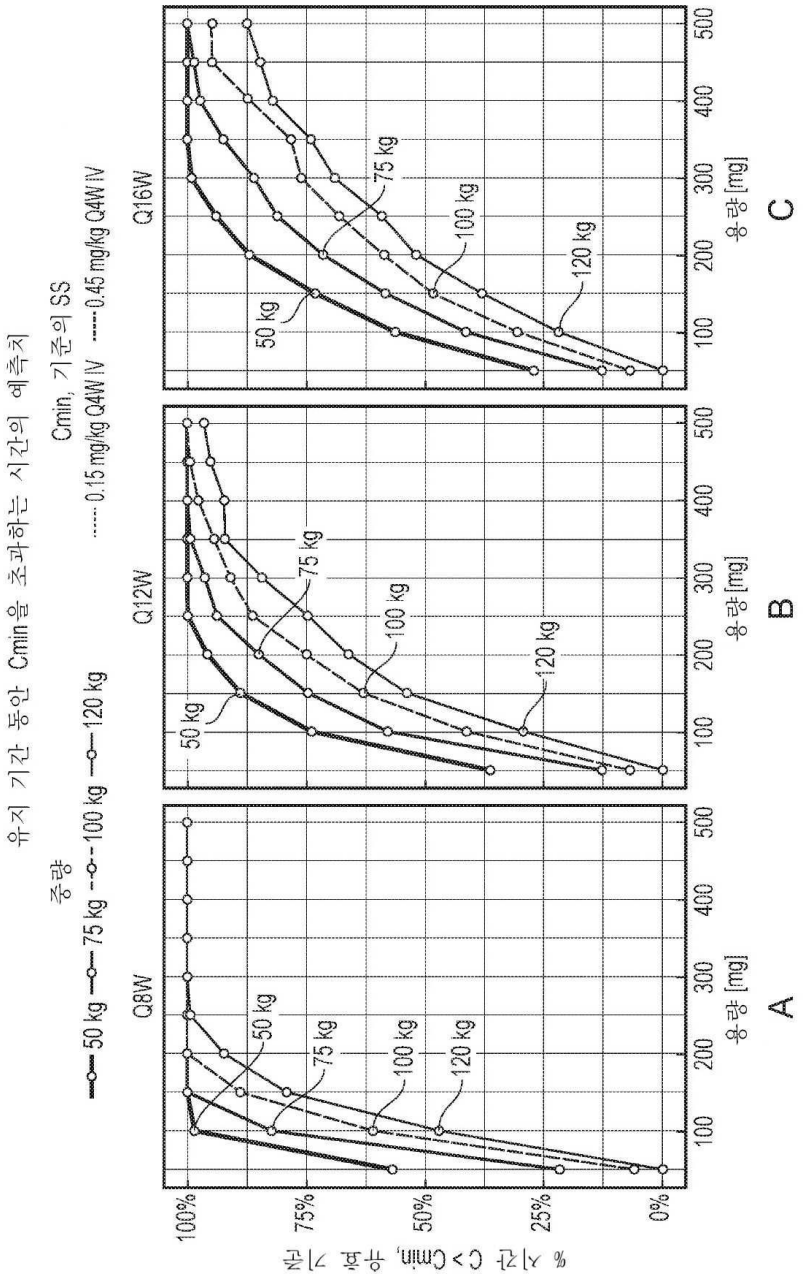
도면23


체중별로 계층화된 AD 환자에 대한 시뮬레이션된 KY1005 PK 프로파일
치료
62.5 / 62.5 / 62.5 / 62.5 mg Q4W SC
KY1005 농도 (ug/mL)
시간(주)
체중
50 kg
75 kg
100 kg
120 kg
150 kg
A
체중별로 계층화된 AD 환자에 대한 시뮬레이션된 KY1005 PK 프로파일
치료
125 / 125 / 125 / 125 mg Q4W SC
KY1005 농도 (ug/mL)
시간(주)
체중
50 kg
75 kg
100 kg
120 kg
150 kg
B
체중별로 계층화된 AD 환자에 대한 시뮬레이션된 KY1005 PK 프로파일
치료
250 / 250 / 250 / 250 mg Q4W SC
KY1005 농도 (ug/mL)
시간(주)
체중
50 kg
75 kg
100 kg
120 kg
150 kg
C
체중별로 계층화된 AD 환자에 대한 시뮬레이션된 KY1005 PK 프로파일
치료
500 / 250 / 250 / 250 mg Q4W SC
KY1005 농도 (ug/mL)
시간(주)
체중
50 kg
75 kg
100 kg
120 kg
150 kg
D

도면24

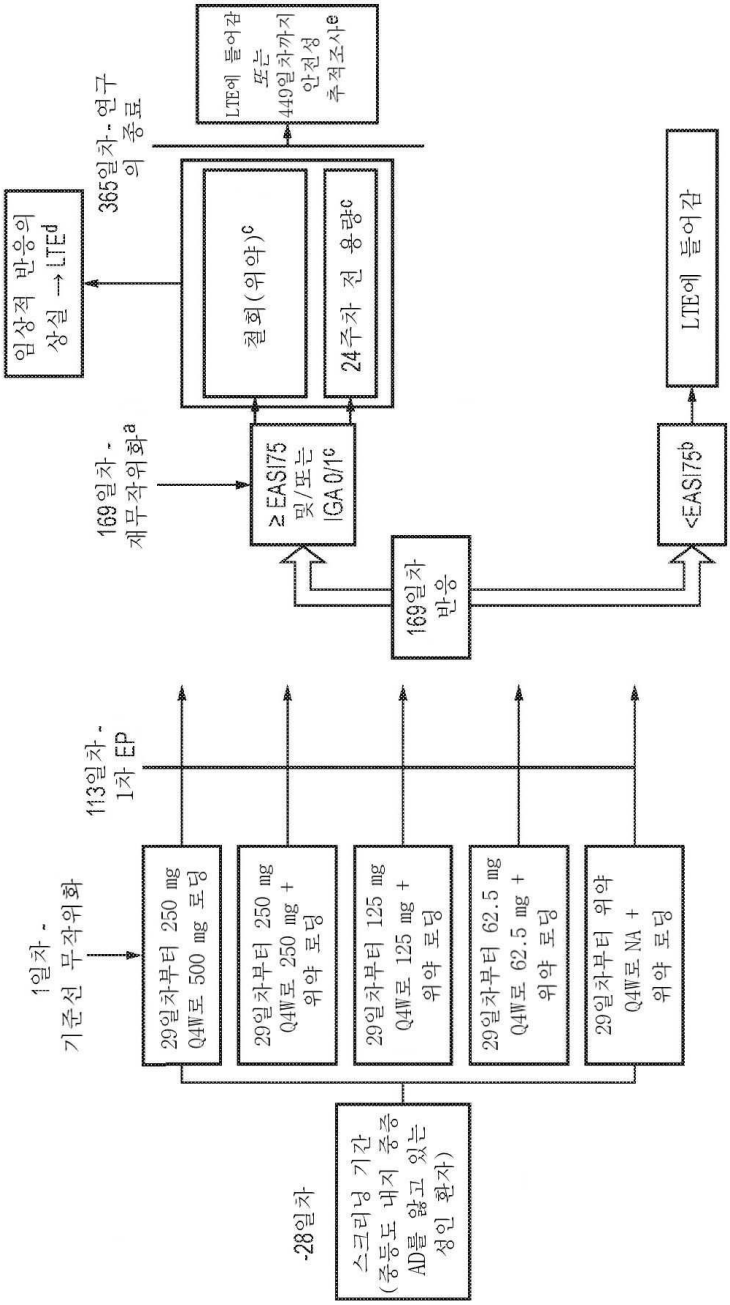

24주의 유도 기간 후의 Cmin 예측치
중량
50 kg
75 kg
100 kg
120 kg
Cmin 기준
0.15 mg/kg Q4W IV
0.45 mg/kg Q4W IV
Q2W
Q4W
Q6W
Q8W
Cmin [ug/mL]
용량 [mg]
A
B
C
D

도면25

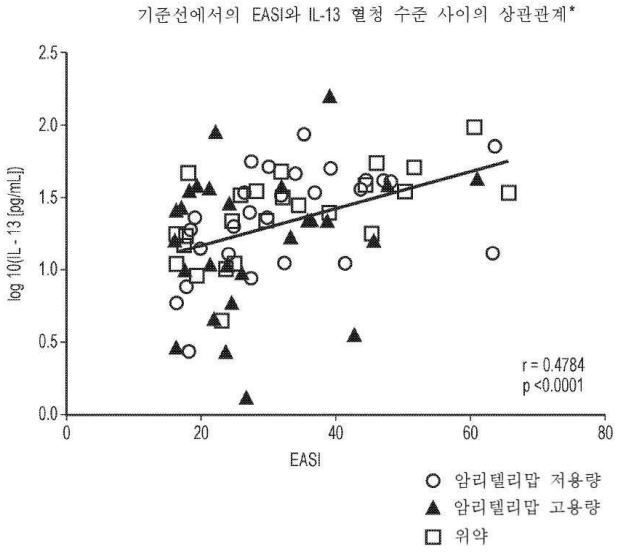


유효 기준 치료 : 0.45 mg/kg Q4W IV
유효 기준 치료의 Cmin : 3.76 ug/mL

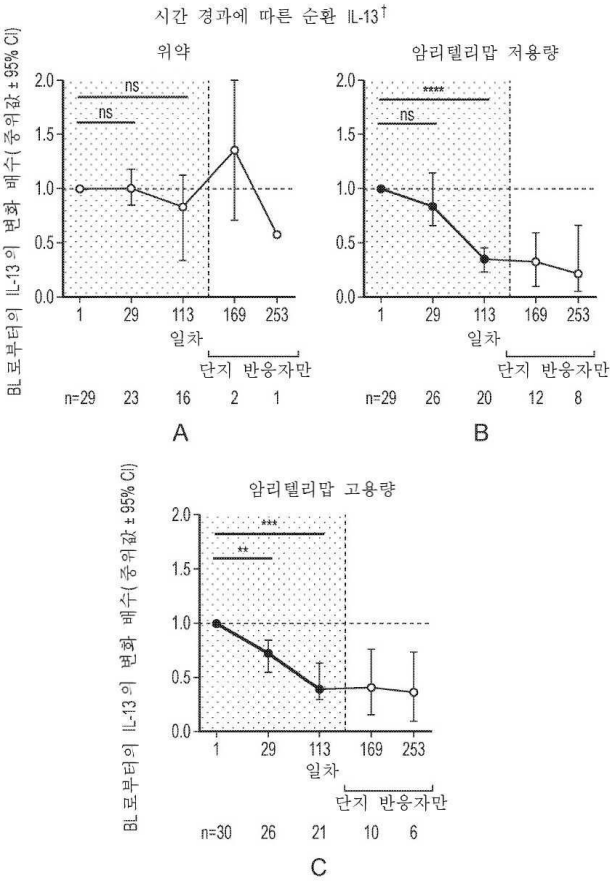
도면26


-28일차
스크리닝 기간
(중등도 내지 중증
AD를 앓고 있는
성인 환자)
1일차 -
기준선 무작위화
113일차 -
1차 EP
29일차부터 250 mg
Q4W로 500 mg 로딩
29일차부터 250 mg
Q4W로 250 mg +
위약 로딩
29일차부터 125 mg
Q4W로 125 mg +
위약 로딩
29일차부터 62.5 mg
Q4W로 62.5 mg +
위약 로딩
29일차부터 위약
Q4W로 NA +
위약 로딩
169일차 -
재무작위화a
≥ EASI75
및/또는
IGA 0/1c
169일차
반응
<EASI75b
LTE에 들어감
24주차 전 용량c
철회(위약)c
365일차- 연구
의 종료
LTE에 들어감
또는
449일차까지
안전성
추적조사e
임상적 반응의
상실 → LTEd

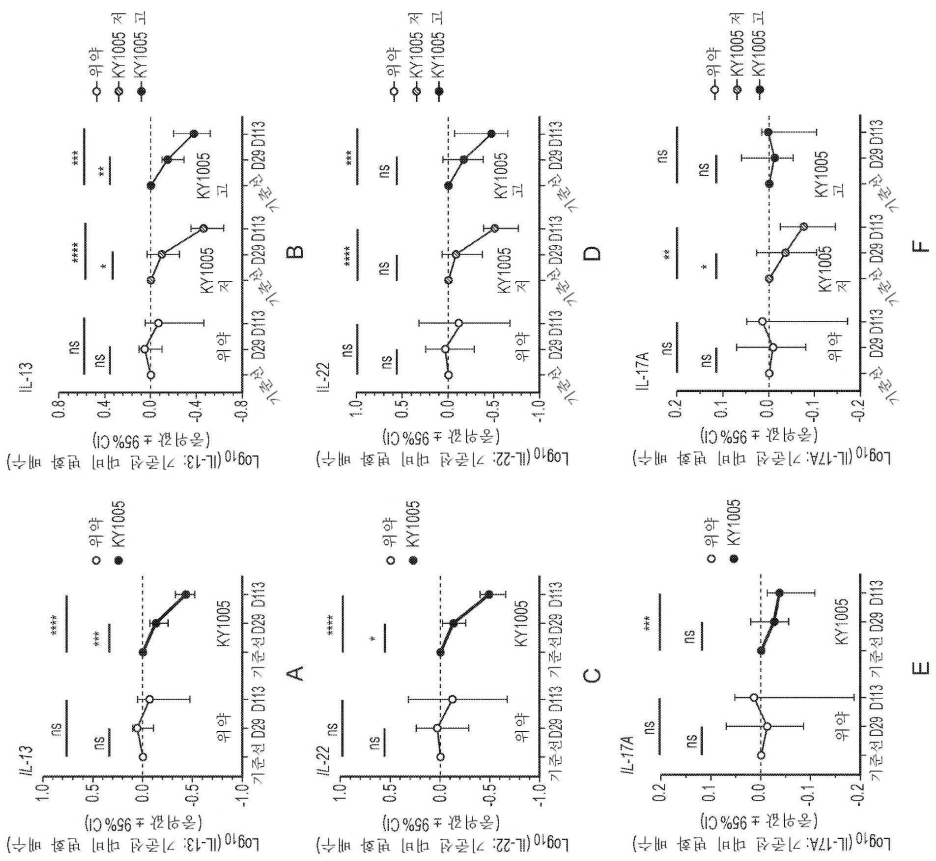
도면27


기준선에서의 EASI와 IL-13 혈청 수준 사이의 상관관계*
log 10(IL-13 [pg/mL])
EASI
r = 0.4784
p <0.0001
암리텔리맙 저용량
암리텔리맙 고용량
위약

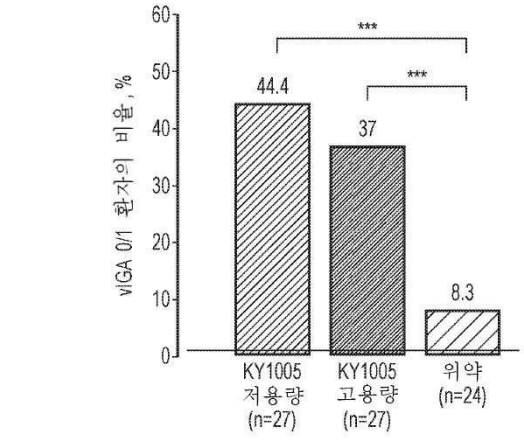
도면28


시간 경과에 따른 순환 IL-13†
위약
암리텔리맙 저용량
BL로부터의 IL-13의 변화 배수(중위값 ± 95% CI)
일차
단지 반응자만
n=29 23 16 2 1
n=29 26 20 12 8
A
B
암리텔리맙 고용량
n=30 26 21 10 6
C

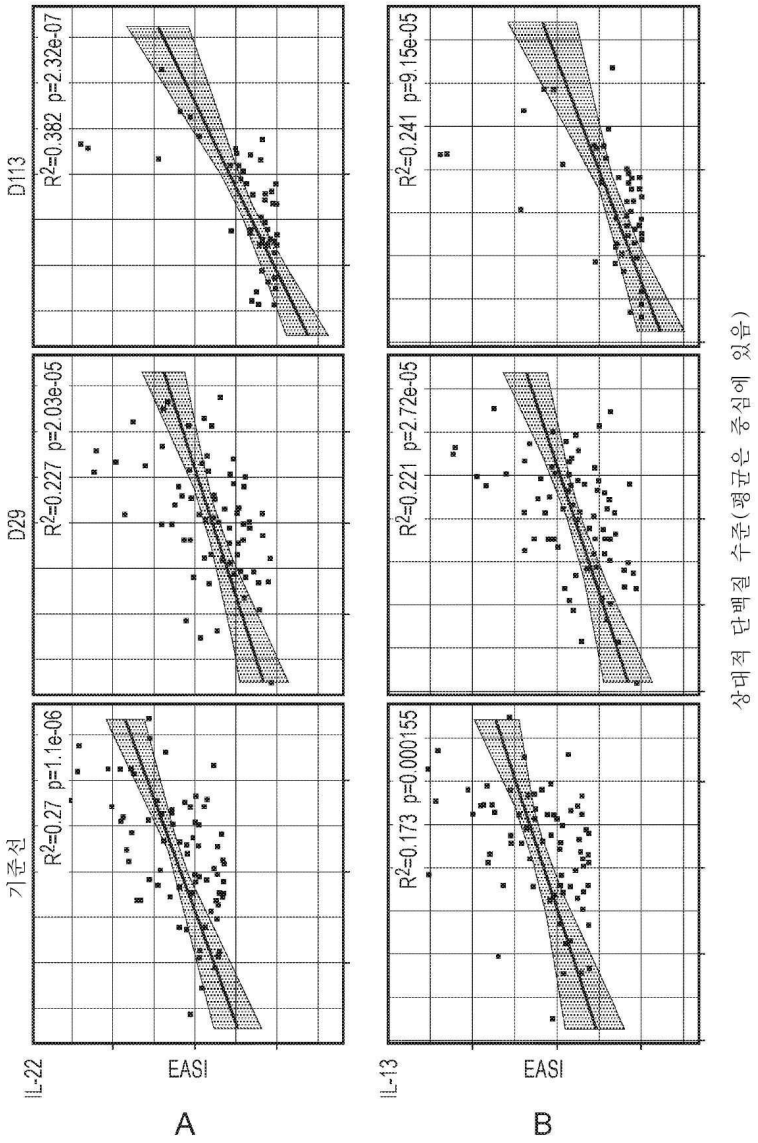
도면29


A
B
C
D
E
F
IL-13
IL-22
IL-17A
위약
KY1005
KY1005 저
KY1005 고
기준선 D29 D113
ns
Log10 (IL-13: 기준선 대비 변화 배수)
Log10 (IL-22: 기준선 대비 변화 배수)
Log10 (IL-17A: 기준선 대비 변화 배수)
(중위값 ± 95% CI)

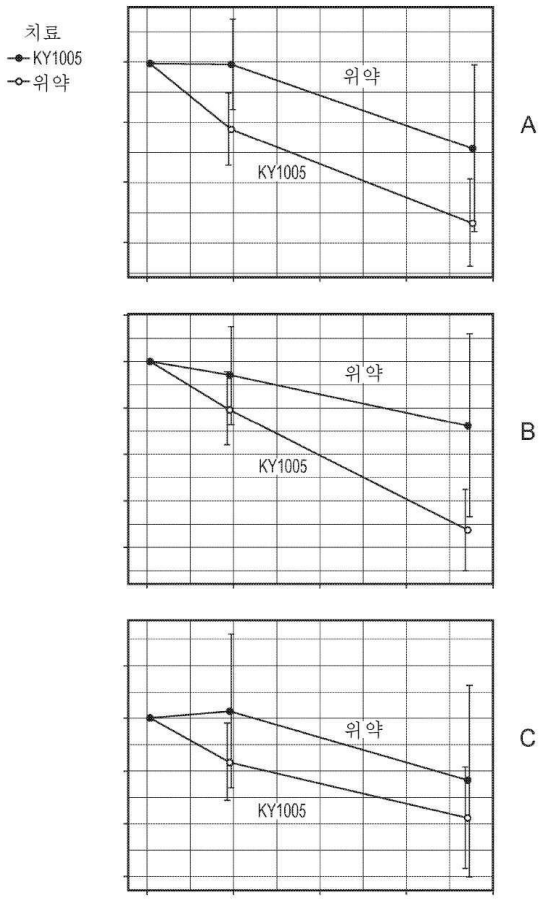
도면30


2상 연구: 40% 초과가 깨끗한 / 거의 깨끗한 피부를 가짐(16주 Q4W)
vIGA 0/1 환자의 비율, %
44.4
37
8.3
***
KY1005 저용량 (n=27)
KY1005 고용량 (n=27)
위약 (n=24)

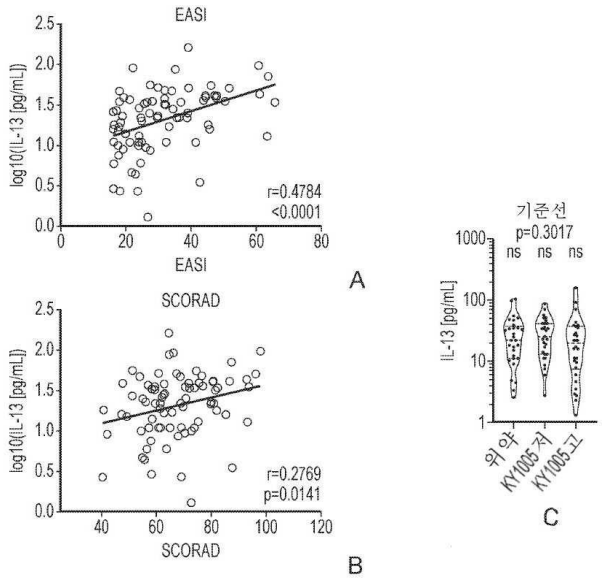
도면31


기준선
D29
D113
R²=0.27 p=1.1e-06
R²=0.227 p=2.03e-05
R²=0.382 p=2.32e-07
R²=0.173 p=0.000155
R²=0.221 p=2.72e-05
R²=0.241 p=9.15e-05
IL-22
IL-13
EASI
EASI
A
B
상대적 단백질 수준(평균은 중심에 있음)

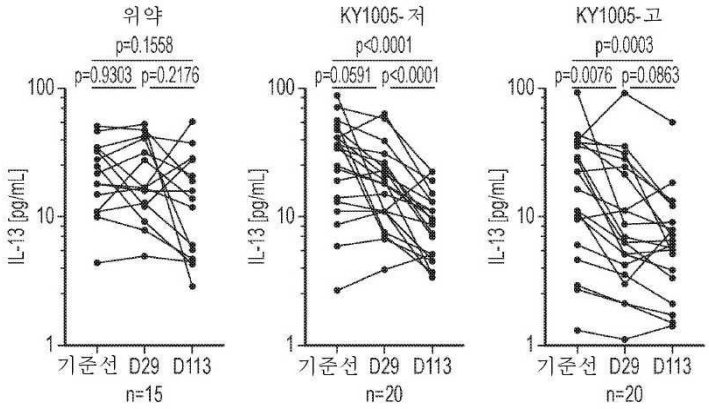
도면32


치료
KY1005
위약
위약
KY1005
A
위약
KY1005
B
위약
KY1005
C

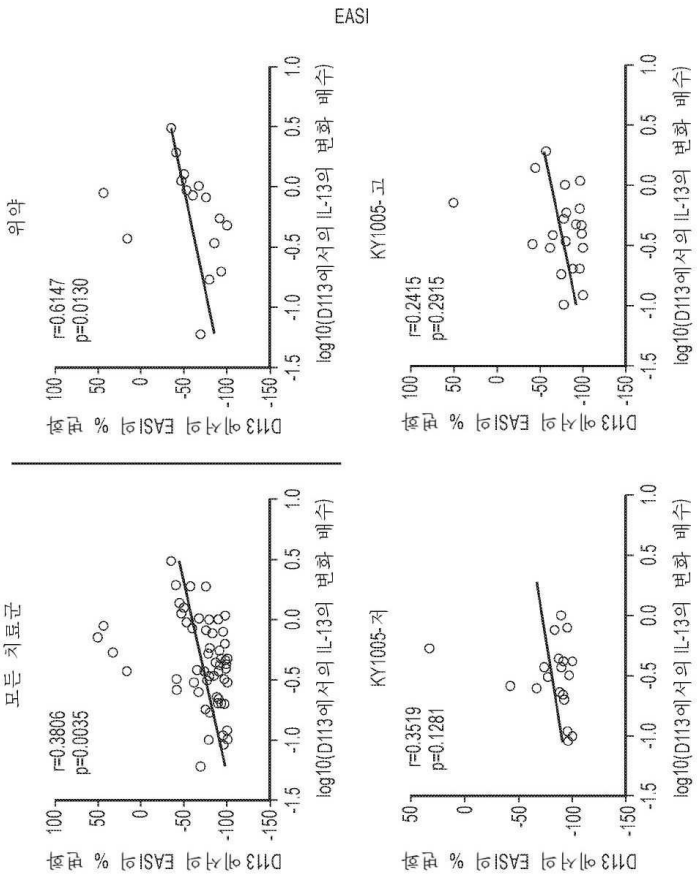
도면33


EASI
log10(IL-13 [pg/mL])
r=0.4784
<0.0001
EASI
A
SCORAD
log10(IL-13 [pg/mL])
r=0.2769
p=0.0141
SCORAD
B
기준선
p=0.3017
ns ns ns
IL-13 [pg/mL]
위약
KY1005-저
KY1005-고
C

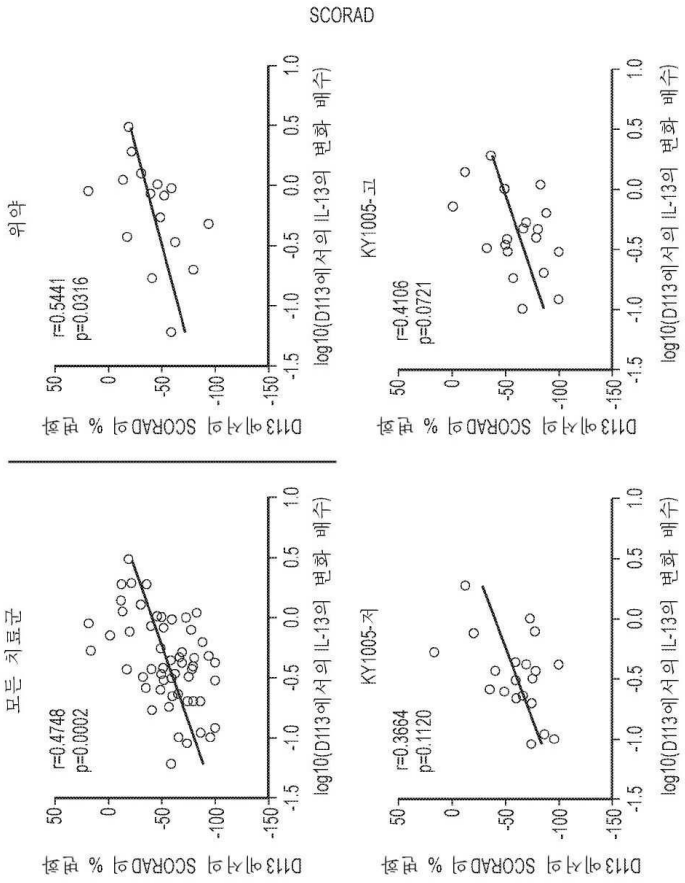
도면34


위약
p=0.1558
p=0.9303 p=0.2176
KY1005-저
p<0.0001
p=0.0591 p<0.0001
KY1005-고
p=0.0003
p=0.0076 p=0.0863
IL-13 [pg/mL]
100
10
1
기준선 D29 D113
n=15
n=20
n=20

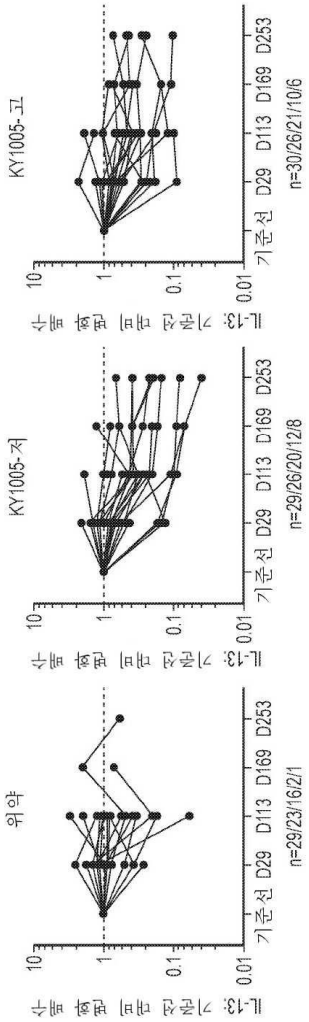
도면35a


EASI
위약
r=0.6147
p=0.0130
KY1005-고
r=0.2415
p=0.2915
모든 치료군
r=0.3806
p=0.0035
KY1005-저
r=0.3519
p=0.1281
D113 에서의 EASI의 % 변화
log10(D113에서의 IL-13의 변화 배수)

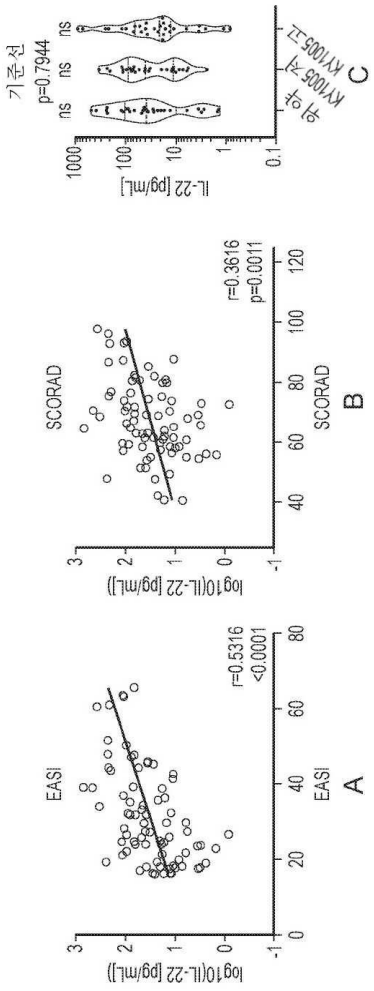
도면35b


SCORAD
위약
r=0.5441
p=0.0316
KY1005-고
r=0.4106
p=0.0721
모든 치료군
r=0.4748
p=0.0002
KY1005-저
r=0.3664
p=0.1120
D113에서의 SCORAD의 % 변화
log10(D113에서의 IL-13의 변화 배수)
50
0
-50
-100
-150
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0

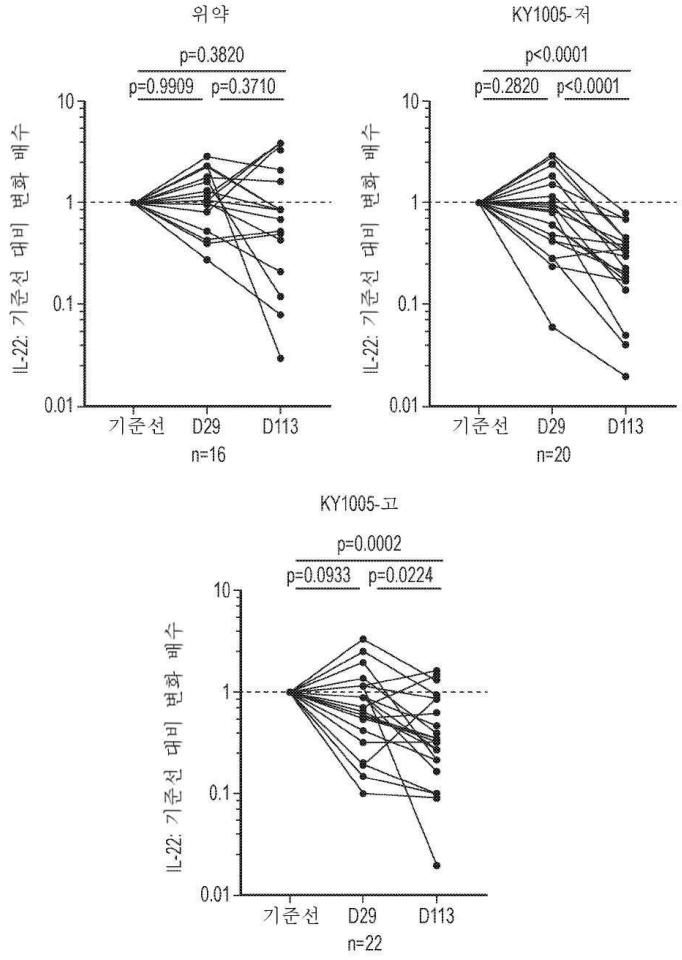
도면36


위약
KY1005-저
KY1005-고
IL-13: 기준선 대비 변화 배수
10
1
0.1
0.01
기준선 D29 D113 D169 D253
n=29/23/16/2/1
n=29/26/20/12/8
n=30/26/21/10/6

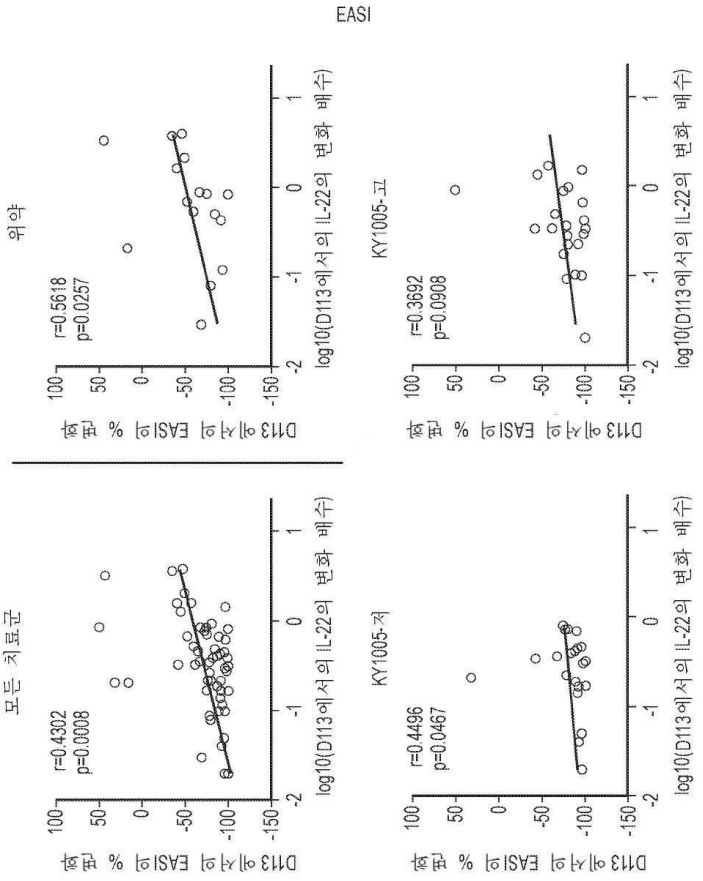
도면37


A
EASI
log10(IL-22 [pg/mL])
r=0.5316
<0.0001
B
SCORAD
log10(IL-22 [pg/mL])
r=0.3616
p=0.0011
C
IL-22 [pg/mL]
기준선
p=0.7944
ns
ns
ns
위약
KY1005 저
KY1005 고

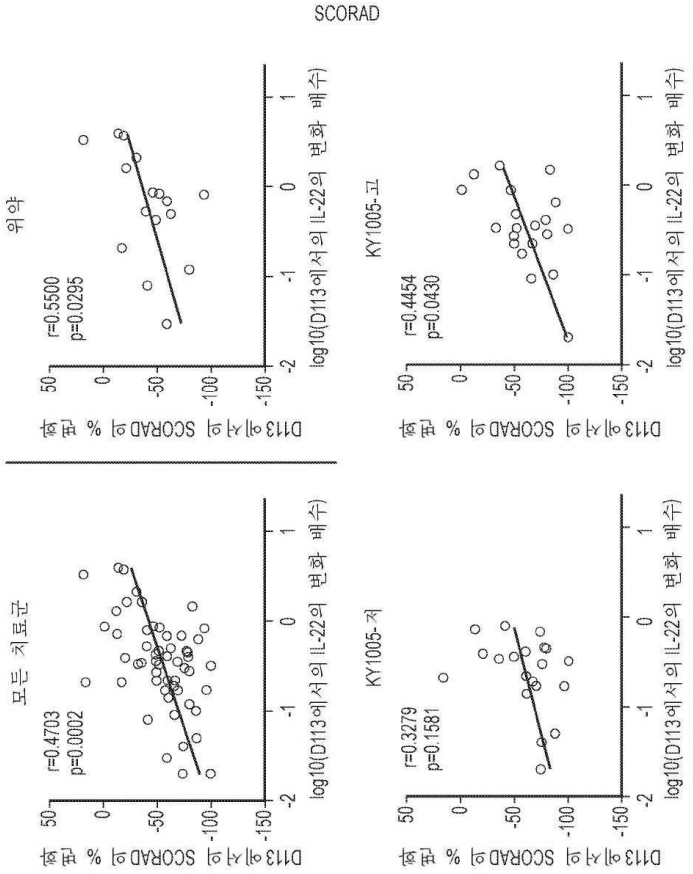
도면38


위약
p=0.3820
p=0.9909
p=0.3710
IL-22: 기준선 대비 변화 배수
10
1
0.1
0.01
기준선
D29
D113
n=16
KY1005-저
p<0.0001
p=0.2820
p<0.0001
n=20
KY1005-고
p=0.0002
p=0.0933
p=0.0224
n=22

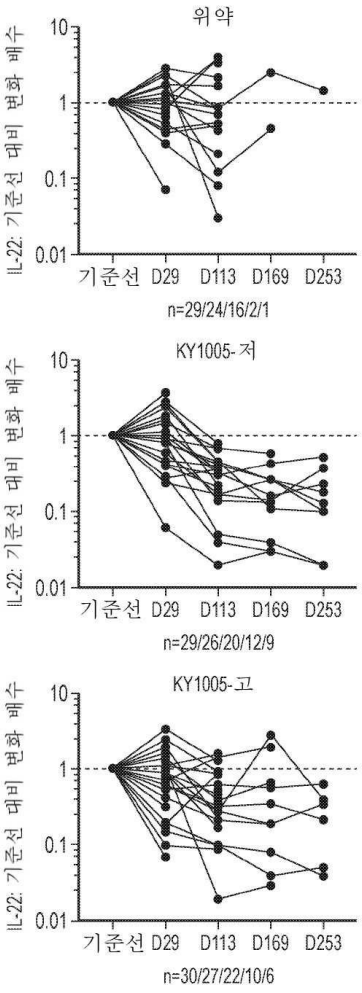
도면39a


EASI
위약
r=0.5618
p=0.0257
KY1005-고
r=0.3692
p=0.0908
모든 치료군
r=0.4302
p=0.0008
KY1005-저
r=0.4496
p=0.0467
D113 에서의 EASI의 % 변화
log10(D113에서의 IL-22의 변화 배수)

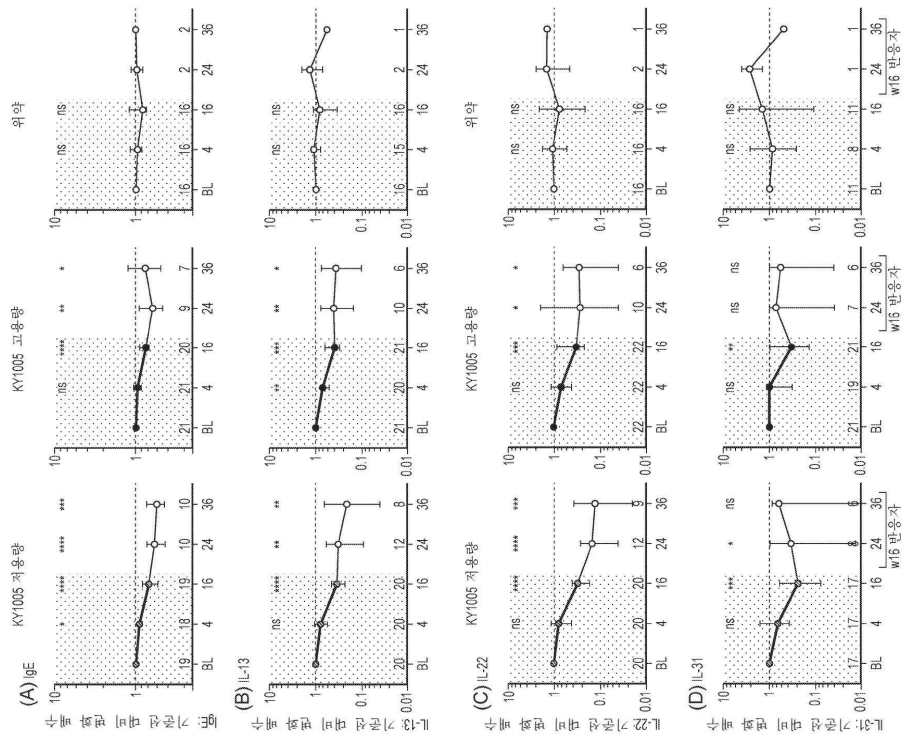
도면39b


SCORAD
위약
r=0.5500
p=0.0295
KY1005-고
r=0.4454
p=0.0430
모든 치료군
r=0.4703
p=0.0002
KY1005-저
r=0.3279
p=0.1581
D113에서의 SCORAD의 % 변화
log10(D113에서의 IL-22의 변화 배수)

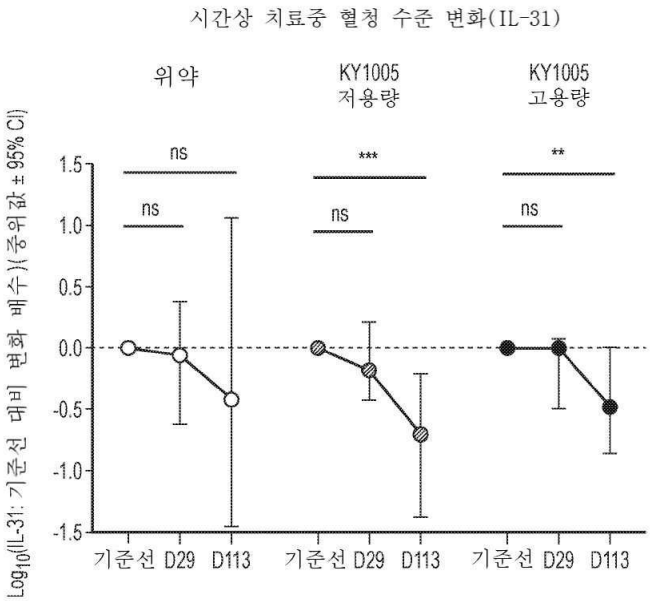
도면40


위약
IL-22: 기준선 대비 변화 배수
10
1
0.1
0.01
기준선 D29 D113 D169 D253
n=29/24/16/2/1
KY1005-저
IL-22: 기준선 대비 변화 배수
10
1
0.1
0.01
기준선 D29 D113 D169 D253
n=29/26/20/12/9
KY1005-고
IL-22: 기준선 대비 변화 배수
10
1
0.1
0.01
기준선 D29 D113 D169 D253
n=30/27/22/10/6

도면41


(A) IgE
(B) IL-13
(C) IL-22
(D) IL-31
위약
KY1005 고용량
KY1005 저용량
BL
w16 반응자

도면42


시간상 치료중 혈청 수준 변화(IL-31)
위약
KY1005 저용량
KY1005 고용량
ns
***
**
기준선 D29 D113
Log10(IL-31: 기준선 대비 변화 배수)(중위값 ± 95% CI)

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.