202444375

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202444375 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：113109704　(22)申請日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 15 日

(51)Int. Cl.：*A61K31/519 (2006.01)*　*A61P17/02 (2006.01)*

A61P17/04 (2006.01)

(30)優先權：2023/03/17　歐洲專利局　23162528.6

2023/05/08　歐洲專利局　23172110.1

2023/09/05　歐洲專利局　23195419.9

2023/10/26　歐洲專利局　23206222.4

2023/12/07　歐洲專利局　23215005.2

(71)申請人：丹麥商理奧藥品公司 (丹麥) LEO PHARMA A/S　(DK)

丹麥

(72)發明人：尼爾森　克勞斯 NIELSEN, KLAUS (DK)；雷曼　盧欣 LEHMANN, LUCINE (DK)

(74)代理人：陳長文；張哲倫

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：43 項　圖式數：12　共 117 頁

(54)名稱

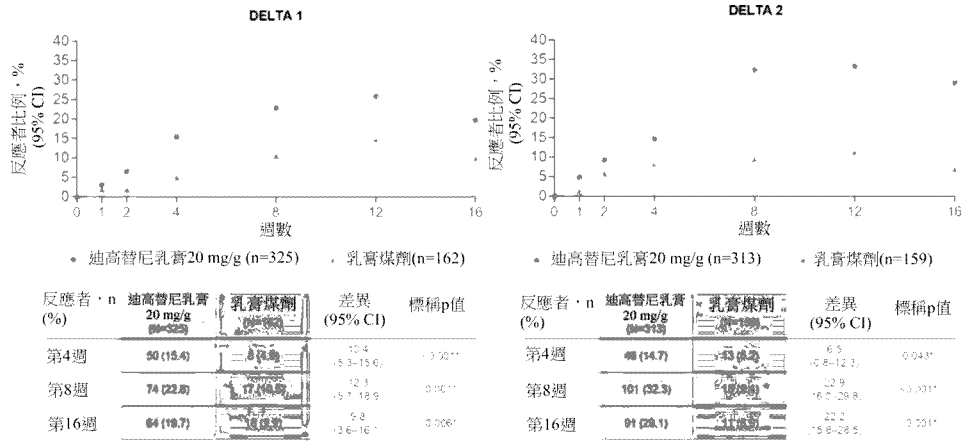
用於治療具有中度至重度慢性手部溼疹之患者的慢性手部溼疹的方法

(57)摘要

本發明提供一種治療人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的方法，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計 20 mg/g 之迪高替尼(delgocitinib)或其醫藥學上可接受之鹽。

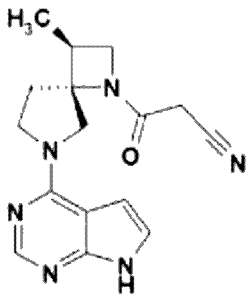
A method of treating moderate to severe chronic hand eczema in a human patient comprising twice daily administration to the skin of said human patient in need thereof of an acidified aqueous topical composition comprising comprises 20 mg/g delgocitinib on a free base basis or a pharmaceutically acceptable salt.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療具有中度至重度慢性手部溼疹之患者的慢性手部溼疹的方法

【英文發明名稱】

A METHOD FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HAND ECZEMA IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC HAND ECZEMA

【中文】

本發明提供一種治療人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的方法，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼(delgocitinib)或其醫藥學上可接受之鹽。

【英文】

A method of treating moderate to severe chronic hand eczema in a human patient comprising twice daily administration to the skin of said human patient in need thereof of an acidified aqueous topical composition comprising comprises 20 mg/g delgocitinib on a free base basis or a pharmaceutically acceptable salt.

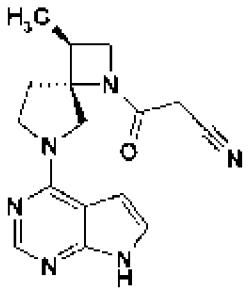
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療具有中度至重度慢性手部溼疹之患者的慢性手部溼疹的方法

【英文發明名稱】

A METHOD FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HAND ECZEMA IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC HAND ECZEMA

【技術領域】

【0001】 本發明係關於治療人類患者之慢性手部濕疹的方法，該方法包含向該人類患者之皮膚投與包含迪高替尼(delgocitinib)之酸化水性局部調配物。

【先前技術】

【0002】 慢性手部濕疹(Chronic Hand Eczema；CHE)為位於手部或手腕任何地方之嚴重發炎性皮膚病症。其臨床上特徵為紅斑、浸潤、過度角化、水腫及水泡。二級病徵包括脫皮、裂紋及糜爛，且細菌感染可能會加重病狀。重要症狀包括瘙癢及疼痛，且疾病特徵通常為慢性復發及不良預後。

【0003】 CHE係指持續超過3個月或通常在12個月內復發兩次或更多次的手部濕疹。

【0004】 手部濕疹通常為多因素的，且一般認為臨床模式與病因學診斷之間不存在簡單的關係(J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(12):2417-2422)。

【0005】 已經提出幾種不同分類(Diepgen等人, J Dtsch Dermatol

Ges. 2015;13(1):e1-22，Cronin E等人，Contact Dermatitis. 1985;13(3):153-161，Johansen等人 Contact Dermatitis. 2011;65(1):13-21)，且發現最常見的CHE亞型為刺激性接觸性皮炎、異位性手部濕疹及過度角化濕疹(Apfelbacher 等人 Acta Derm Venereol. 2014;94(2):163-167)。

【0006】 其他亞型包括過敏性接觸性皮炎、接觸性蕁麻疹/蛋白質接觸性皮炎及復發性水泡性手部濕疹(汗皰疹)。

【0007】 取決於資料收集之方法，所報告之手部濕疹的患病率及發病率差異很大。在對獲自1964至2007之資料的回顧中，一般人群中手部濕疹之時點患病率為約4%，1年患病率為約10%，且終身患病率接近15%，約7至10%的患者『幾乎一直』具有手部濕疹所報告之症狀，此意味著疾病處於慢性狀態。基於7項研究之資料，手部濕疹之發病率為5.5例/1000人-年，女性之中位發病率較高(Diepgen等人, J Dtsch Dermatol Ges. 2015;13(1):e1-22)。已確定幾項風險因素，諸如預先存在AD、女性、潮濕作業及接觸性過敏(Thyssen等人, Contact Dermatitis. 2010;62(2):75-87，Mortz等人, Br J Dermatol. 2014;171(2):313-323)。

【0008】 手部濕疹之患病率因年齡組(6)而不同，平均/中位首次發病在20歲早期或中期(Anveden等人, Contact Dermatitis. 2006;54(5):272-277，Hald等人, Br J Dermatol. 2008;158(4):773-777，Lind等人, Occup Environ Med. 2007;64(3):191-195)。然而，約三分之一的男性及女性在20歲之前報告其第一次手部濕疹(Meding B等人, J Invest Dermatol. 2004;122(4):873-877)。

【0009】 儘管尚未完全瞭解CHE下之分子機制，但大量細胞介素介

導之信號級聯已確定為病理生理學之部分，該等信號級聯包括表示Th2路徑(IL-4、IL-13)、Th22路徑(IL-22)、Th17路徑(IL-17)、Th1路徑(干擾素-γ)及JAK/STAT路徑之細胞介素反應。由於大多數細胞介素之信號傳導需要JAK蛋白質，因此阻斷JAK減少細胞介素信號傳導且由此消除導致CHE發展的惡性循環(Pedersen等人, J Invest Dermatol. 2007;127(11):2585-2595，Brunner等人, J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4S):S65-S76，Gittler 等人, Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013;131(2):300-313)。

【0010】 CHE一般難以治療且存在紅腫期及緩解期。

【0011】 CHE之治療涉及不同疾病管理策略，諸如以階梯式方法消除觸發物、一般皮膚護理及抗炎性治療。醫師廣泛使用且推薦就潤膚劑而言之一般皮膚護理，但功效之證據很少。消除諸如過敏原及刺激物之觸發物可為有效的且為長期成功治療的必要先決條件，但在許多情況下消除可能難以實現。儘管缺乏記錄之療效，TCS仍然為手部濕疹之局部抗炎性治療的主要支柱。然而，由於副作用(諸如皮膚萎縮及皮膚屏障修復之潛在抑制)，TCS之長期使用受限。

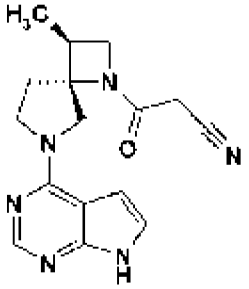
【0012】 雖然輕度CHE在一定程度上可藉由消除觸發物及一般皮膚護理來管控，但中度至重度CHE之管控較為繁瑣。阿利維A酸(Alitretinoin)為專門用於治療CHE的唯一合格產品，但僅適用於重度CHE且僅在全球少數國家獲得批准。阿利維A酸治療具有各種安全限制，且因此僅適用於對強效TCS治療無反應之患有重度CHE的成人。

【0013】 考慮到用於治療CHE之經批准療法的缺乏，其他治療選項限於彼等批准用於具有發炎性病理生理學之其他皮膚疾病。此等應用之治

療缺乏用於CHE之臨床資料且受限於短期使用，該短期使用不適用於特徵為復發性特徵之通常導致長期治療暴露的慢性病症。

【0014】 由於當前可用治療選項缺乏記錄的療效抑或由於安全問題而受長期使用的限制，因此對於中度至重度CHE之新型局部治療存在高度未滿足醫療需求，該局部治療尤其針對長期使用具有高功效以及良好安全性概況。新的且較好的治療方法將潛在地改善具有中度至重度CHE之患者的日常生活。迪高替尼具有解決與此嚴重疾病相關之未滿足醫療需求的潛力。

【0015】 迪高替尼揭示於WO2011013785中且具有通式



(I)

且適合藉由揭示於WO2018117152中之方法中之一者來製備。

【0016】 迪高替尼為泛JAK抑制劑，其阻斷多種細胞介素介導之信號傳導路徑且廣泛抑制由此等細胞介素活化之免疫及發炎細胞(諸如T細胞、B細胞、肥胖細胞及單核細胞)的活化。

【0017】 迪高替尼在輕度至重度CHE中之功效及安全性已在迪高替尼30 mg/g之2a期試驗中及迪高替尼(1、3、8及20 mg/g) 2b期劑量範圍試驗中得到證實(Worm等人, British Journal of Dermatology (2022), 187, 第42-51頁及British Journal of Dermatology (2020年5月, 185, (5), 1103-1110)。

【0018】 在患有中度至重度CHE之患者之治療中，顯然未滿足對新

的長期治療選項的需求。

【0019】 現已發現，包含迪高替尼之酸化水性組合物對患有中度至重度慢性手部濕疹(CHE)之患者具有顯著效果。

【發明內容】

【0020】 本發明係關於一種治療有需要之人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的方法，其包含每日兩次向該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中該患者在篩檢及基線時具有根據IGA-CHE分級為中度至重度的疾病嚴重程度(亦即，IGA-CHE評分為3或4)。

【0021】 在另一態樣中，本發明係關於用於治療中度至重度慢性手部濕疹之方法的該酸化水性局部組合物。

【圖式簡單說明】

【0022】

圖1：第0週至第16週之IGA-CHE TS反應者。a)藉由問診IGA-CHE TS，b) TS定義為IGACHE評分為0 (光潔)或1 (幾乎光潔)，相對於基線改善≥2級。

圖2A、圖2B及圖2C：呈第0週至第16週之反應者百分比形式的HECSI75 (2A)，呈第0週至第16週之反應者百分比形式的HECSI90及DLQI≥4 (2B)且呈第16週之反應者百分比形式的HECSI75、HECSI90及DLQI≥4 (2C)。

圖3. DELTA 1及DELTA 2 (全分析集，WOCF)中HESD疼痛評分(週平均值)自基線至第16週的變化。研究參與者每日報告HESD疼痛評分且範圍為0 (『無症狀』)至10 (『嚴重症狀』)。

圖4A及圖4B．在DELTA 1及DELTA 2 (全分析集，NRI)中，對應基線HESD疼痛/瘙癢評分(週平均值)≥4分之研究參與者當中，自基線至第16週實現(A) HESD疼痛降低≥4分及(B) HESD瘙癢降低≥4分的患者比例(A) HESD疼痛降低≥4分。圖4(B) HESD瘙癢降低≥4分。研究參與者每日報告HESD瘙癢及疼痛評分且範圍為0 (『無症狀』)至10 (『重度症狀』)。

圖5. DELTA 1及DELTA 2 (全分析集，WOCF)中HESD瘙癢評分(週平均值)自基線至第16週的變化。研究參與者每日報告HESD瘙癢評分且範圍為0 (『無症狀』)至10 (『重度症狀』)。

圖6. DELTA 1及DELTA 2 (安全性分析集)中之不良事件的概述。包括在首次研究治療施用日開始或在首次研究治療施用日之後開始或在首次研究治療施用之後嚴重程度惡化的AE。根據MedDRA版本24.0進行分類。[a]報告CHE加重或惡化，其超過正常波動或出現在通常不受CHE影響之區域。

圖7. DELTA 1及DELTA 2 (安全性分析集)中發生不良事件後之結果及對研究藥物採取的行動。

圖8.治療後24小時，施用於人類皮膚外植體(NativeSkin)之軟膏及乳膏的相對(陽性對照之%)個別及平均效果。不同顏色表示各治療之不同供體。

圖9.插入於真皮中之開流式微灌注探針。

圖10.所有患者中及藉由HECSI、IGA-CHE及HESD瘙癢及疼痛評分評估之治療反應中，第16週之EQ-5D相對於基線之變化。

圖11.所有患者中及藉由HECSI、IGE-CHE及HESD瘙癢及疼痛評分評估之治療反應中，第16週之DLGQI相對於基線之變化。

圖12.隨時間推移，實現HESD瘙癢改善≥4分及HESD疼痛改善≥4分之患者比例-來自DELTA 1及DELTA 2的合併資料。

*在進行多重性調節之情況下，相較於媒劑在統計學顯著

**在未進行多重性調節之情況下，相較於媒劑在統計學上顯著

基於基線值≥4之患者數目(評分0至10)。

【實施方式】

【0023】

縮寫

AE =不良事件；

CHE =慢性手部濕疹；

cDLQI =兒童皮膚病生活品質指數；

HECSI=手部濕疹嚴重程度指數；

HECSI-75 =HECSI評分相對於基線改善至少75%

HECSI-90 =HECSI評分相對於基線改善至少90%；

HESD =手部濕疹症狀日記©；

IE =間發事件；

IGA-CHE =慢性手部濕疹之研究者總體評估©；

IGA-CHE TS =IGA-CHE治療成功，亦即IGA-CHE評分為0 (光潔)或1 (幾乎光潔)，相對於基線改善≥2級；

TS =治療成功；

DLQI =皮膚病生活品質指數；

EQ-5D-5L =EuroQol 5維5級健康問卷；

HEIS =手部濕疹影響量表；

PDAL =近期每日活動限制

WPAI:CHE=工作效率及活動障礙：慢性手部濕疹；

cDLQI =兒童皮膚病生活品質指數；

AS =面積評分，SS =嚴重程度評分；

CI，信賴區間；

LS，最小平方；

SE，標準誤差；

WOCF，最差觀測值結轉；

NRI，無反應者插補；

E，事件數目；

N，分析集中之患者數目；

n，觀測之患者數目；

PYO，患者觀測年數；R，計算為(E/PYO)*100之比率。

【0024】 如本文所用，與值或量有關，約意謂該值或量的+/-10%。

【0025】

功效之量測

IGA-CHE

IGA-CHE評定個體整體疾病之嚴重程度且基於範圍為0 (光潔)至4 (重度)的5分量表(表1)。評估應基於評估時的疾病病狀而與先前問診時之病狀無關。先前未治療之區域出現的新病變應包括於評估中。

IGA-CHE嚴重程度	IGA-CHE評分	病徵及強度
光潔	0	無紅斑、脫皮、過度角化/苔蘚樣變、水泡化、水腫或裂紋之病徵
幾乎光潔	1	幾乎察覺不到之紅斑 無脫皮、過度角化/苔蘚樣變、水泡化、水腫或裂紋之病徵
輕度	2	以下至少一種： • 輕微但明顯紅斑(粉紅色) • 輕微但明顯的脫皮(主要為細微脫皮) • 輕微但明顯過度角化/苔蘚樣變 及以下至少一種： • 分散水泡，無糜爛 • 幾乎無明顯水腫 • 表層裂紋
中度	3	以下至少一種： • 明顯可察覺紅斑(暗紅色) • 明顯可察覺脫皮(粗糙皮屑) • 明顯可察覺過度角化/苔蘚樣變 及以下至少一種： • 簇狀水泡，無可見糜爛 • 明顯水腫 • 明顯裂紋
重度	4	以下至少一種： • 明顯紅斑(深色或亮紅色) • 明顯且厚的脫皮 • 明顯過度角化/苔蘚樣變 及以下至少一種： • 高密度水泡伴有糜爛 • 明顯水腫 • 一或多個深裂紋

表1

【0026】

手部濕疹嚴重程度指數(HECSI)

HECSI為臨床試驗中用以藉由使用標準量表評定6種臨床病徵(紅斑、浸潤/丘疹形成、水泡、裂紋、脫皮及水腫)之嚴重程度及5個手部區域(指尖、手指[指尖除外]、手掌、手背及手腕)中之各者的病變程度(Held等人, Br J Dermatol. 2005;152(2):302-307)。

【0027】 對於各手部區域(總共兩隻手，例如10個手指)，研究者使

用範圍為0 (無/不存在)至3 (重度)之4分嚴重程度量表來評定手部濕疹之6種臨床病徵中之各者的平均嚴重程度(表2)。研究者亦藉由評估此等病變佔據手部區域之百分比且將其轉換成基於5分量表(面積評分)之評分來評定病變程度(表2)。對於手部區域中之各者，區域評分應藉由將手部濕疹之6種臨床病徵的嚴重程度評分相加且乘以面積評分來計算(表3)。HECSI評分等於區域評分之和且應介於0 (最低可能評分)至360 (最高可能評分)的範圍內。

【0028】 評估應基於評估時的疾病病狀而與先前問診時之病狀無關。先前未治療之區域出現的新CHE病變應包括於評估中。

表2：HECSI嚴重程度評分量表及面積評分量表

嚴重程度評分(SS)量表 (基於雙手)			**面積評分(AS)量表 (基於雙手之患病面積)**	
0	無/不存在		0	0%患病面積
1	輕度		1	1%至25%患病面積
2	中度		2	26%至50%患病面積
3	重度		3	51%至75%患病面積
			4	76%至100%患病面積

表3：HECSI總評分之計算

手部區域	**紅斑**	**浸潤/丘疹形成**	**水泡**	**裂紋**	**脫皮**	**水腫**	**面積評分**	**評分**
指尖	(SS +	SS +	SS +	SS +	SS +	SS)	× AS	
手指(指尖除外)	(SS +	SS +	SS +	SS +	SS +	SS)	× AS	
手掌	(SS +	SS +	SS +	SS +	SS +	SS)	× AS	
手背	(SS +	SS +	SS +	SS +	SS +	SS)	× AS	
手腕	(SS +	SS +	SS +	SS +	SS +	SS)	× AS	
HECSI總評分等於上述5個區域評分之和：								範圍 0 至 360)

【0029】

患者報告結果(功效)

PRO HESD視為功效評估。

【0030】

手部濕疹症狀日記(HESD)

HESD為6項PRO工具，旨在評估CHE病徵及症狀嚴重程度。個體將使用11分數字評定量表評估過去24小時內CHE之6種個別病徵及症狀(瘙癢、疼痛、開裂、發紅、乾燥及剝脫)之最嚴重程度，錨點0=『無(症狀)』，且10 =『重度(症狀)』。HESD評分為6個事項之平均值。

【0031】

安全性評估

患者報告結果(健康相關生活品質及工作效率)

患者對嚴重程度之總體印象(PGI-S)問卷

PGI-S為1項問卷，旨在以4分分類回答量表(『無』、『輕度』、『中度)』、『重度』)評估個體在過去一週內對其瘙癢、疼痛或慢性手部濕疹病徵及症狀的整體感知，表4。

表4：患者對嚴重程度之總體印象(PGI-S)問卷

瘙癢PGI-S	**疼痛PGI-S**	**HESD PGI-S**
請選擇以下最能描述過去一週您手部瘙癢嚴重程度的回答	請選擇以下最能描述過去一週您手部疼痛嚴重程度的回答	請選擇以下最能描述過去一週您手部濕疹病徵及症狀之嚴重程度的回答
回答量表： □ 無 □ 輕度 □ 中度 □ 重度	回答量表： □ 無 □ 輕度 □ 中度 □ 重度	回答量表： □ 無 □ 輕度 □ 中度 □ 重度

【0032】

患者對變化之總體印象(PGI-C)問卷

PGI-C為1項問卷，旨在評估個體對變化(38)之印象。個體必須自5個

回答選項(『好得多』、『好一點』、『無變化』、『差一點』或『差得多』)中選擇一個最能描述自其開始IMP治療以來其瘙癢、疼痛或慢性手部濕疹病徵及症狀之總體變化的回答，表5。

表5：患者對變化之總體印象(PGI-C)問卷

瘙癢PGI-C	**疼痛PGI-C**	**HESD PGI-C**
請選擇以下最能描述自您開始服用研究藥物以來您手部任何瘙癢之總體變化的回答	請選擇以下最能描述自您開始服用研究藥物以來您手部任何疼痛之總體變化的回答	請選擇以下最能描述自您開始服用研究藥物以來您手部濕疹病徵及症狀之總體變化的回答
回答量表： □ 好得多 □ 好一點 □ 無變化 □ 差一點 □ 差得多	回答量表： □ 好得多 □ 好一點 □ 無變化 □ 差一點 □ 差得多	回答量表： □ 好得多 □ 好一點 □ 無變化 □ 差一點 □ 差得多

【0033】

手部濕疹影響量表(HEIS)

HEIS包括9個事項，該等事項闡述個體在過去7天內手部濕疹對其日常活動、尷尬、沮喪、睡眠、工作及身體功能之影響的感知。各事項均以5分量表進行評分(0=『一點也不』、1=『一點』、2=『一般』、3=『很多』、4=『非常』)。HEIS評分為9個事項之平均值。最高可能評分為4，且高評分指示高影響。可計算HEIS之6個領域評分：PDAL (3個事項之平均值)、手部外觀尷尬(2個事項之平均值)、對CHE沮喪(1個事項)、睡眠(1個事項)、工作(1個事項)及身體功能(1個事項)。

【0034】

患者之疾病嚴重程度總體評估(PaGA)

個體將對其手部濕疹之嚴重程度進行整體評估。評估將使用5分量表(0=『光潔』、1=『幾乎光潔』、2=『輕度』、3=『中度』、4=重度』)

來進行且應基於評估時其手部濕疹之嚴重程度，表6。

表6：患者之疾病嚴重程度總體評估(PaGA)

現在評定您手部濕疹之嚴重程度。在您進行評定時，您應該考慮您目前具有之任何手部濕疹症狀之嚴重程度，包括您手部皮膚脫皮、起泡、開裂、腫脹、發紅或增厚。 □ 光潔(無手部濕疹症狀) □ 幾乎光潔(僅輕微發紅，無其他手部濕疹症狀) □ 輕度 □ 中度 □ 重度

【0035】

皮膚病生活品質指數(DLQI)

DLQI為經驗證之問卷，內容特定針對具有皮膚病學病狀之彼等患者。其由10個事項組成，該等事項闡述個體對其皮膚疾病在過去一週內對其生活品質之不同方面之影響的感知，諸如皮膚病學相關症狀及感受、日常活動、休閒、工作或學習、個人關係及治療(39)。各事項均以4分李克特量表(Likert scale) (0=『完全不/不相關』；1=『一點』；2=『很多』；3=『非常』)進行評分。DLQI評分為10個事項之和(評分範圍0至30)；高評分指示差生活品質。

【0036】 cDLQI為經驗證之問卷，內容特定針對具有皮膚病學病狀之彼等患者。其由10個事項組成，該等事項闡述個體對其皮膚疾病在過去一週內對其生活品質之不同方面之影響的感知，諸如皮膚病學相關症狀及感受、友誼、休閒、學習或假期、不良評論、睡眠及治療(35)。各事項均以4分李克特量表(0=『完全不/不相關』；1=『一點』；2=『很多』；3=『非常』)進行評分。總評分為10個事項之和(0至30)；高評分指示差生活品質。

【0037】

EuroQol 5維5級健康問卷(EQ-5D-5L)

EQ-5D-5L為由EuroQol集團開發之健康狀況之標準化量測，以為臨床及經濟評估提供簡單通用的健康狀況量測(EuroQol--用於量測健康相關生活品質之新設備(a new facility for the measurement of health-related quality of life). Health Policy. 1990;16(3):199-208)。

【0038】 EQ-5D-5L為用以評估『今天』健康狀況之自身投與問卷且分成2部分。

【0039】 第一部分包括5個維度(活動能力、自理能力、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱)。各維度將由個體使用5分量表(『沒有問題』、『輕微問題』、『中等問題』、『嚴重問題』、『無法/極端問題』)來進行評估。EQ-5D-5L指數評分源自5個緯度且使用EQ-5D-5L穿越值集(crosswalk value set)自5L體系轉換成3L體系。指數評分範圍為-0.594至1.0 (基於英國國家特定值集)，評分愈高指示健康狀況愈好。

【0040】 第二部分由豎直視覺類比量表組成，其固定在0 (『您可以想像的最差健康狀況』)及100 (『您可以想像的最佳健康狀況』)。工作效率及活動障礙：慢性手部濕疹(WPAI：CHE)

【0041】 CHE對個體工作及進行常規活動之能力的影響將藉由WPAI:CHE來評估，WPAI:CHE為量測有償工作及無償工作兩者中之障礙的工具(Reilly等人，Pharmacoeconomics. 1993;4(5):353-365)。WPAI:CHE由6個事項組成，且可針對4個領域進行評分，各領域反映過去7天內因CHE而導致的障礙百分比，數字愈高指示障礙愈大且效率愈低：

- 曠工：當前受雇人員因CHE而失去之工作時間百分比。
- 超時工作：當前受雇且在過去7天內實際工作之人員在工作時因

CHE導致的障礙百分比。

• 工作效率損失：當前受雇人員因CHE而導致的總體工作障礙百分比。

• 活動障礙：所有調查者因CHE導致的活動障礙百分比。

【0042】 待研究之指標展示於下表7及8中。

表7：指標

主要指標： • 第16週之IGA-CHE TS。 *關鍵次要指標：* • 第16週之HECSI-75。 • 第8週之HECSI-75。 • 第16週之HECSI-90。 • 第8週之IGA-CHE TS。 • 第4週之IGA-CHE TS。
關鍵次要指標： • HECSI評分自基線至第16週的變化百分比。
關鍵次要指標： • 在第16週，HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第8週，HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第4週，HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第2週，HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第16週，HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第8週，HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第4週，HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第16週，HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第8週，HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第4週，HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第16週，DLQI評分相對於基線降低≥4分。在基線DLQI評分≥4分之個體當中

關鍵次要指標： • HESD瘙癢評分(週平均值)自基線至第16週的變化。 • HESD評分(週平均值)自基線至第16週的變化。 • HESD疼痛評分(週平均值)自基線至第16週的變化。 • HEIS評分自基線至第16週的變化。 • HEIS PDAL評分自基線至第16週的變化。 • DLQI評分自基線至第16週的變化。

表8：次級及探索性指標

次要指標
• 每一個體自基線至第16週(對於未參與LTE試驗之個體為第18週)的治療引發AE數目。若事件在首次應用IMP後開始，或若在首次應用IMP前開始，且在首次給藥IMP後嚴重程度惡化，則將該事件視為治療引發事件。
探索性指標
功效 • 第1週、第2週及第12週之IGA-CHE TS。 • 第1週、第2週、第4週及第12週之HECSI-75。 • 第1週、第2週、第4週、第8週及第12週之HECSI-90。 • HECSI評分自基線至第1週、第2週、第4週、第8週及第12週的變化百分比。 • 在第1週及第12週，HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • • 在第1週、第2週、第4週、第8週、第12週及第16週，HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。在基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥3分之個體當中。 • HESD瘙癢評分(週平均值)降低≥4分之時間。在基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • HESD瘙癢評分(週平均值)自基線至第1週、第2週、第4週、第8週及第12週的變化。 • 在第1週、第2週及第12週，HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第1週、第2週、第4週、第8週、第12週及第16週，HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。在基線HESD評分(週平均值)≥3分之個體當中。 • HESD評分(週平均值)降低≥4分之時間。在基線HESD評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • HESD評分(週平均值)自基線至第1週、第2週、第4週、第8週及第12週的變化。 • 在第1週、第2週及第12週，HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第1週、第2週、第4週、第8週、第12週及第16週，HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。在基線HESD疼痛評分(週平均值)≥3分之個體當中。 • HESD疼痛評分(週平均值)降低≥4分之時間。在基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • HESD疼痛評分(週平均值)自基線至第1週、第2週、第4週、第8週及第12週的變化。 • HESD (各個別症狀[不包括瘙癢及疼痛]之週平均值)評分自基線至第16週的變化。 *健康相關生活品質及功效*

• HEIS評分自基線至第1週、第2週、第4週、第8週及第12週的變化。 • 在第1週、第2週、第4週、第8週、第12週及第16週，HEIS評分降低≥1.5分。在基線HEIS評分≥1.5分之個體當中。 • HEIS PDAL評分自基線至第1週、第2週、第4週、第8週及第12週的變化。 • 在第1週、第2週、第4週、第8週、第12週及第16週，HEIS PDAL評分降低≥1.5分。在基線HEIS PDAL評分≥1.5分之個體當中。 • HEIS (各個別領域[不包括PDAL])評分自基線至第1週、第2週、第4週、第8週、第12週及第16週的變化。 • 在第1週、第4週、第8週及第12週，DLQI評分降低≥4分。在基線DLQI評分≥4分之個體當中。 • DLQI評分自基線至第1週、第4週、第8週及第12週的變化。
• EQ-5D-5L指數評分自基線至第1週、第4週、第8週、第12週及第16週的變化。 • EQ-5D-5L視覺類比量表評分自基線至第1週、第4週、第8週、第12週及第16週的變化。 • WPAI:CHE曠工評分自基線至第4週、第8週及第16週的變化。在基線時進行有償工作之個體當中。 • WPAI:CHE超時工作評分自基線至第4週、第8週及第16週的變化。在基線時進行有償工作之個體當中。 • WPAI:CHE工作效率評分自基線至第4週、第8週及第16週的變化。在基線時進行有償工作之個體當中。 • WPAI:CHE活動障礙自基線至第4週、第8週及第16週的變化。
• 在皮膚膠帶條上量測之基因表現自基線至第16週的變化。

表9：主要、關鍵次要及次要指標

指標
主要指標： • 第16週之IGA-CHE TS。 • (IGA-CHE TS係指0 [光潔]或1 [幾乎光潔]之評分，相對於基線改善≥2級)。
關鍵次要指標： • 第16週之HECSI-90。
次要指標： • 第2週、第4週、第8週及第12週之IGA-CHE TS。
關鍵次要指標： • 在第16週，HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分之個體當中 1) 在第16週，HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分之個體當中。 2) 在第16週，HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD評分(週平均值)≥4分之個體當中。
次要指標： • cDLQI評分自基線至第16週的變化。

表10：次要及探索性指標

次要指標
1) 自基線至第18週的治療引發AE數目。若事件在首次應用IMP後開始，或若在首次應用IMP前開始，且在首次給藥IMP後嚴重程度惡化，則將該事件視為治療引發事件。 •
探索性指標
功效 • 第4週及第8週之HECSI-90。 • 第4週、第8週及第16週之HECSI-75。 • HECSI評分自基線至第4週、第8週及第16週的變化百分比。 **健康相關生活品質及功效** • 在第2週、第4週及第8週，HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第2週、第4週、第8週及第16週，HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。在基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥3分之個體當中。 • HESD瘙癢評分(週平均值)自基線至第2週、第4週、第8週及第16週的變化。 • 在第2週、第4週及第8週，HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分之個體當中。 • 在第2週、第4週、第8週及第16週，HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。在基線HESD疼痛評分(週平均值)≥3分之個體當中 • HESD疼痛評分(週平均值)自基線至第2週、第4週、第8週及第16週的變化。 • 在第2週、第4週及第8週，HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。在基線HESD評分(週平均值)≥4分之個體當中 • 在第2週、第4週、第8週及第16週，HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。在基線HESD評分(週平均值)≥3分之個體當中 • HESD評分(週平均值)自基線至第2週、第4週、第8週及第16週的變化。 • cDLQI評分自基線至第4週的變化。

【0043】 如上所述，本發明係關於：一種治療人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的方法，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中該患者在篩檢及基線時具有根據IGA-CHE分級為中度至重度的疾病嚴重程度(亦即，IGA-CHE評分為3或4)。

【0044】 在另一實施例中，本發明係關於：一種包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽的酸化水性局部組合物用於治療人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的用途，其包含每日兩次向有需要

之該人類患者之皮膚投與，其中該患者在篩檢及基線時具有根據IGA-CHE分級為中度至重度的疾病嚴重程度(亦即，IGA-CHE評分為3或4)。

【0045】 在另一實施例中，本發明係關於：迪高替尼用於製備用於治療人類患者之中度至重度慢性手部濕疹之酸化水性局部組合物的用途，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與，其中該患者在篩檢及基線時具有根據IGA-CHE分級為中度至重度的疾病嚴重程度(亦即，IGA-CHE評分為3或4)。

【0046】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在基線時HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分。

【0047】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者為12至17歲之青少年或18歲或超過18歲之成人；其中該患者之手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月內復發兩次或更多次。

【0048】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者具有對局部皮質類固醇(TCS)治療反應不佳的近期記錄病史，或記錄有TCS對於該患者在醫學上不適宜(例如歸因於重要副作用或安全風險)。

【0049】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第16週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【0050】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第12週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【0051】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第8週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【0052】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第4週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【0053】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第2週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【0054】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第1週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【0055】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第16週、或第8週、或第4週、第2週或第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

【0056】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第16週、或第8週、或第4週、或第2週或第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

【0057】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第16週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0058】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第12週實現HESD評分(週

平均值)相對於基線降低≥4分。

【0059】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第8週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0060】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第4週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0061】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第2週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0062】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第1週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0063】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD評分(週平均值)≥3分且在第16週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0064】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD評分(週平均值)≥3分且在第12週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0065】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥3分且在第8週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0066】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，

其中患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥3分且在第4週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0067】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥3分且在第2週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0068】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥3分且在第1週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0069】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且在第16週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0070】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且患者在第12週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0071】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0072】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且患者在第4週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0073】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且患者在第2週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0074】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且患者在第1週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0075】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥3分且在第16週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0076】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥3分且在第12週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0077】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥3分且在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0078】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥3分且在第4週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0079】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥3分且在第2週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0080】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥3分且在第1週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0081】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥3分且在第6天、第5天、第4

天、第3天、第2天或36小時內或在第1天或24小時內實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0082】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第16週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0083】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第12週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0084】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0085】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第4週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0086】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第2週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0087】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第1週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【0088】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥3分且在第16週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0089】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥3分且在第12週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0090】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥3分且在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0091】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥3分且在第4週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0092】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥3分且在第2週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0093】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥3分且在第1週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0094】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥3分且在第6天、第5天、第4天、第3天、第2天或36小時內或在第1天或24小時內實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥3分。

【0095】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第16週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【0096】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第12週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【0097】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第8週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【0098】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第4週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【0099】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第2週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【0100】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中患者在第1週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【0101】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中觀測到迪高替尼在體內無積聚。

【0102】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中該治療持續直至患者實現光潔或幾乎光潔的皮膚。

【0103】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中在紅腫之病徵及症狀復發之情況下，根據需要重新開始對患病區域之每日兩次治療。

【0104】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中將迪高替尼溶解於局部調配物之水相中。

【0105】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中水性局部調配物之pH低於約4.6。

【0106】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中水性局部調配物之pH在約3.8至約4.6之間。

【0107】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中水性局部調配物之pH為約4.3或更低。

【0108】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中水性局部調配物之pH為約4.2或更低。

【0109】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中水性乳膏包含脂質基劑。

【0110】 在又一實施例中，本發明係關於方法、用途或上述用途，其中脂質基劑為液體石蠟。

【0111】 在一些實施例中，酸化水性局部組合物或水性乳膏為WO2020/229622中所描述之水包油乳液。

【0112】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化局部組合物或水性乳膏包含大量水且使用醫藥學上可接受之酸(諸如氫氯酸)酸化至在3.8至4.6之間的pH，更佳約4.2之pH。

【0113】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含選自以下中之基劑中之一或多者：中鏈甘油三酯、紅花油、蓖麻油、液體石蠟或其混合物。在一些實施例中，基劑為液體石蠟。

【0114】 基劑通常以約50 mg/g至約500 mg/g、約200 mg/g至約400 mg/g、約75 mg/g至約125 mg/g之量或以約100 mg/g之量存在。適合地基劑為液體石蠟。

【0115】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含界面活性劑、乳化劑或穩定劑且界面活性劑、乳化劑或穩定劑選自一或多種脂肪醇(諸如以下中之一或多者：鯨蠟醇、十八烷醇、鯨蠟硬脂醇)、山梨糖醇酯、蔗糖酯、聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其混合物。

【0116】 通常，界面活性劑、乳化劑或穩定劑以40至150 mg/g、60

至120 mg/g之量或以約80至100 mg/g之量存在。

【0117】 通常，界面活性劑、乳化劑或穩定劑可選自脂肪醇(諸如鯨蠟硬脂醇)且以約30 mg/g至約120 mg/g，例如約50 mg/g至約90 mg/g之量或以約70至75 mg/g之量存在。通常，界面活性劑、乳化劑或穩定劑可選自鯨蠟硬脂醇且以約70至75 mg/g之量或以約72 mg/g之量存在。

【0118】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含界面活性劑、乳化劑或穩定劑且界面活性劑、乳化劑或穩定劑選自山梨糖醇酯、蔗糖酯、聚乙二醇脂肪醇醚或其混合物。舉例而言，界面活性劑或乳化劑為聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚。

【0119】 通常，選自山梨糖醇酯、蔗糖酯、聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其混合物之界面活性劑、乳化劑或穩定劑以約10 mg/g至約30 mg/g、約14 mg/g至約22 mg/g之量或以約20至22 mg/g之量存在。通常，界面活性劑、乳化劑或穩定劑為約20至22 mg/g之量或約18 mg/g之量的聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其他脂肪醇醚。

【0120】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含緩衝劑或pH調節劑。醫藥學上可接受之緩衝劑或pH調節劑可為以下中之一或多者：磷酸鹽或檸檬酸鹽、醋酸鈉、碳酸鈉、二水合檸檬酸鈉、氫氯酸或其混合物。舉例而言，緩衝劑或pH調節劑可為單水合檸檬酸及二水合檸檬酸鈉中之一或多者。通常，使用選自磷酸鹽、檸檬酸鹽或醋酸鹽緩衝劑之緩衝劑。

【0121】 緩衝劑或pH調節劑可以約0.5 mg/g至約4 mg/g、或約0.7 mg/g至約2 mg/g或約1 g/g之不同量存在。

【0122】 通常，緩衝劑為包含單水合檸檬酸及二水合檸檬酸鈉之檸

檸酸緩衝劑，且二水合檸檬酸鈉以約0.5 mg/g至約4 mg/g、約0.7 mg/g至約2 mg/g之量或以約1 g/g之量存在，且二水合檸檬酸鈉以0 mg/g至約1 mg/g、0 mg/g至約0.5 mg/g之量存在或不存在。

【0123】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含醫藥學上可接受之防腐劑，諸如選自以下的防腐劑：苯甲醇、脫氫乙酸鈉、山梨酸/鹽或其混合物。在一個實施例中，防腐劑為苯甲醇。

【0124】 防腐劑可以約5 mg/g至約20 mg/g、約7 mg/g至約13 mg/g之不同量或以約10 mg/g之量存在。通常，防腐劑為苯甲醇且其以約5 mg/g至約20 mg/g、約7 mg/g至約13 mg/g之量或以約10 mg/g之量存在。

【0125】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含醫藥學上可接受之抗氧化劑，諸如選自以下的抗氧化劑：亞硫酸鈉、依地酸二鈉、依地酸三鈉、丁基羥基苯甲醚或其混合物。在一個實施例中，抗氧化劑為丁基羥基苯甲醚。

【0126】 抗氧化劑可以約0.05 mg/g至約0.3 mg/g、約0.1 mg/g至約0.25 mg/g之不同量或以約0.2 mg/g之量存在。通常，抗氧化劑為丁基羥基苯甲醚且以約0.05 mg/g至約0.3 mg/g、約0.1 mg/g至約0.25 mg/g之量或以約0.2 mg/g之量存在。

【0127】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含醫藥學上可接受之螯合劑，諸如EDTA、依地酸二鈉、EGTA或乙二胺。在一個實施例中，螯合劑為依地酸二鈉。

【0128】 通常，螯合劑以約0.05 mg/g至約1.5 mg/g、約0.5 mg/g至約1 mg/g之不同量或以約0.6 mg/g之量存在。通常，螯合劑為以約0.05

mg/g至約1.5 mg/g、約0.5 mg/g至約1 mg/g之量或以約0.6 mg/g之量存在的EDTA。

【0129】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含醫藥學上可接受之酸化劑，該酸化劑可為強酸(諸如氫氯酸或檸檬酸)中之一或多者。

【0130】 在一個實施例中，酸化劑為氫氯酸。

【0131】 酸化劑可以1 mg/g至約25 mg/g、約10 mg/g至約20 mg/g之量或約17.7 mg/g之量存在。通常，酸化劑為以1 mg/g至約25 mg/g、約10 mg/g至約20 mg/g之量或以約17.7 mg/g之量存在的氫氯酸。

【0132】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏含有純化水，其可以約500 mg/g至約900 mg/g及例如760 mg/g的不同量存在。

【0133】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含50至500 mg/g之油性基劑及40至150 mg/g之界面活性劑、乳化劑或穩定劑。

【0134】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含50至500 mg/g之液體石蠟、30至120 mg/g之鯨蠟硬脂醇或另一脂肪醇及10至30 mg/g之聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其他脂肪醇醚。

【0135】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含200至400 mg/g之油性基劑及60至120 mg/g之界面活性劑、乳化劑或穩定劑。

【0136】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含200至400 mg/g之液體石蠟、50至90 mg/g之鯨蠟硬脂醇

或另一脂肪醇及14至22 mg/g之聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其他脂肪醇醚。

【0137】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含75至125 mg/g之油性基劑及80至100 mg/g之界面活性劑、乳化劑或穩定劑。

【0138】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含75至125 mg/g之液體石蠟、70至75 mg/g之鯨蠟硬脂醇或另一脂肪醇及14至22 mg/g之聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其他脂肪醇醚。

【0139】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含50至500 mg/g之油性基劑、40至150 mg/g之界面活性劑、乳化劑或穩定劑及0.5至4 mg/g之緩衝劑(酸及鹼的總量)。

【0140】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含50至500 mg/g之液體石蠟、30至120 mg/g之鯨蠟硬脂醇或另一脂肪醇及10至30 mg/g之聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其他脂肪醇醚及0.5至4 mg/g之緩衝劑(酸性及鹼性的總量)。

【0141】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含200至400 mg/g之油性基劑、60至120 mg/g之界面活性劑、乳化劑或穩定劑及0.7至2 mg/g之檸檬酸緩衝劑(酸及鹼的總量)或另一適合緩衝劑。

【0142】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含200至400 mg/g之液體石蠟、50至90 mg/g之鯨蠟硬脂醇或另一脂肪醇及14至22 mg/g之聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其他脂肪醇醚、及0.7至2 mg/g之檸檬酸緩衝劑(鹼及酸的總量)或另一適合緩衝劑。

【0143】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物

或水性乳膏包含75至125 mg/g之油性基劑、80至100 mg/g之界面活性劑、乳化劑或穩定劑及約1 mg/g之緩衝劑(鹼及酸的總量)。

【0144】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含75至125 mg/g之液體石蠟、70至75 mg/g之鯨蠟硬脂醇或另一脂肪醇及14至22 mg/g之聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其他脂肪醇醚及約1 mg/g之檸檬酸緩衝劑(鹼及酸的總量)或另一適合緩衝劑。

【0145】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含50至500 mg/g之液體石蠟、30至120 mg/g之鯨蠟硬脂醇或另一脂肪醇及10至30 mg/g之聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其他脂肪醇醚、0.5至4 mg/g之緩衝劑(鹼及酸的總量)及1至25 mg/g之酸化劑。

【0146】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含200至400 mg/g之油性基劑、60至120 mg/g之界面活性劑、乳化劑或穩定劑、0.7至2 mg/g之緩衝劑(鹼性及酸性的總量)或另一適合緩衝劑及1至25 mg/g之酸化劑。

【0147】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含200至400 mg/g之液體石蠟、50至90 mg/g之鯨蠟硬脂醇或另一脂肪醇、及14至22 mg/g之聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其他脂肪醇醚、及0.7至2 mg/g之檸檬酸緩衝劑(鹼及酸的總量)或另一適合緩衝劑、及10至20 mg/g氫氯酸或另一醫藥學上可接受的酸化劑。

【0148】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含75至125 mg/g之油性基劑、80至100 mg/g之界面活性劑、乳化劑或穩定劑及約1 mg/g之緩衝劑(鹼及酸的總量)及10至20 mg/g之酸化劑。

【0149】 在一些實施例中，根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏包含75至125 mg/g之液體石蠟、70至75 mg/g之鯨蠟硬脂醇或另一脂肪醇、及14至22 mg/g之聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚或其他脂肪醇醚、及約1 mg/g之檸檬酸緩衝劑(鹼及酸的總量)或另一適合緩衝劑、及10至20 mg/g之氫氯酸或另一醫藥學上可接受的酸化劑。

【0150】 根據上述實施例中之任一項，包含不同量之油性基劑、界面活性劑、乳化劑或穩定劑、緩衝劑、pH調節劑及/或酸化劑之酸化水性局部組合物或水性乳膏含有防腐劑、抗氧化劑及/或酸化劑。

【0151】 根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏可藉由分別製備水相及油相且之後將油相添加至水相中且將其混合來製備。

【0152】

水相：

混合純化水、pH調節劑、緩衝劑、酸化劑、防腐劑、螯合劑。

將迪高替尼添加且溶解於水相中

調節pH

加熱水相

【0153】

油相：

混合液體石蠟、界面活性劑、乳化劑、穩定劑、抗氧化劑。

加熱油相

將油相添加至水相中且混合。

【0154】 將混合物均質化冷卻。隨後將酸化水性局部組合物或水性乳膏填充至容器封閉件中。

【0155】

根據本發明使用之例示性醫藥調配物：

成分量(mg/g)：迪高替尼20；液體石蠟100；鯨蠟硬脂醇72；聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚18；苯甲醇10；單水合檸檬酸1.0；丁基羥基苯甲醚0.2；依地酸二鈉0.6；3M氫氯酸17.7及純化水760。

【0156】 根據本發明使用之酸化水性局部組合物或水性乳膏可如下製備：

【0157】

水相：

混合純化水、pH調節劑、緩衝劑、酸化劑、防腐劑、螯合劑。

在約15℃至25℃之溫度下，將原料藥添加且溶解於水相中。

將pH調節至4.0至4.4。

將水相加熱至約65℃至75℃。

【0158】

油相：

混合液體石蠟、界面活性劑、乳化劑、穩定劑、抗氧化劑。

將油相加熱至約65℃至75℃。

將油相添加至水相中且混合。

將混合物均質化約20 min且隨後冷卻至約30℃。隨後將乳膏填充至容器封閉件中。

【0159】

其他實施例

1.一種治療有需要之人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的方法，其

包含每日兩次向該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中該患者在篩檢及基線時具有根據IGA-CHE分級為中度至重度的疾病嚴重程度。

2.如實施例1之方法，其中該患者在基線時之HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分。

3.如實施例1至2中任一項之方法，其中該患者為12至17歲之青少年或18歲或超過18歲之成人；其中該患者之手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月內復發兩次或更多次。

4.如實施例1至3中任一項之方法，其中該患者具有對局部皮質類固醇(TCS)治療反應不佳的近期記錄病史，或記錄有TCS對於該患者在醫學上不適宜(例如歸因於重要副作用或安全風險)。

5.如實施例1至4中任一項之方法，其中將迪高替尼溶解於酸化水性局部調配物之水相中。

6.如實施例5之方法，其中該酸化水性局部調配物之pH低於約4.6或低於約4.4。

7.如實施例6之方法，其中該酸化水性局部調配物之pH在約3.8至約4.6之間。

8.如實施例7之方法，其中該水性局部調配物之pH為約4.3或更低。

9.如實施例8之方法，其中該水性局部調配物之pH為約4.2或更低。

10.如實施例5至9中任一項之方法，其中該水性乳膏包含脂質基劑。

11.如實施例10之方法，其中該脂質基劑為液體石蠟。

12.如實施例1至11中任一項之方法，其中該患者在第16週實現0 (光

潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

13.如實施例12之方法，其中該患者在第8週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

14.如實施例12之方法，其中該患者在第4週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

15.如實施例12之方法，其中該患者在第2週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

16.如實施例12之方法，其中該患者在第1週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

17.如實施例12之方法，其中該患者在第5或第6天實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

18.如實施例12之方法，其中該患者在第4天實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

19.如實施例12之方法，其中該患者在第3天實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

20.如實施例12之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

21.如實施例12之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

22.如實施例1至21中任一項之方法，其中該患者在第16週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

23.如實施例22之方法，其中該患者在第8週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

24.如實施例22之方法，其中該患者在第4週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

25.如實施例22之方法，其中該患者在第2週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

25.如實施例22之方法，其中該患者在第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

26.如實施例22之方法，其中該患者在第6天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

27.如實施例22之方法，其中該患者在第5天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

28.如實施例22之方法，其中該患者在第4天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

29.如實施例22之方法，其中該患者在第3天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

30.如實施例22之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

31.如實施例22之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

32.如實施例1至31中任一項之方法，其中該患者在第16週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

33.如實施例32之方法，其中該患者在第8週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

34.如實施例32之方法，其中該患者在第4週實現HECSI評分相對於

基線改善至少75%。

35.如實施例32之方法，其中該患者在第2週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

36.如實施例32之方法，其中該患者在第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

37.如實施例32之方法，其中該患者在第6天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

38.如實施例32之方法，其中該患者在第5天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

39.如實施例32之方法，其中該患者在第4天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

40.如實施例32之方法，其中該患者在第3天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

41.如實施例32之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

42.如實施例32之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

43.如實施例1至42中任一項之方法，其中該患者之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第16週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

44.如實施例43之方法，其中該患者之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第12週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

45.如實施例43之方法，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平

均值)≥4分且在第8週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

46.如實施例43之方法，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第4週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

47.如實施例43之方法，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第2週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

48.如實施例43之方法，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第1週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

49.如實施例1至48中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且在第16週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

50.如實施例49之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

51.如實施例49之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第4週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

52.如實施例49之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第2週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

53.如實施例49之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第1週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

54.如實施例49之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均

值)≥4分且該患者在第6天實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

55.如實施例49之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第5天實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

56.如實施例49之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第4天實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

57.如實施例49之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第3天實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

58.如實施例49之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第2天或36小時內實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

59.如實施例49之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第1天或24小時內實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

60.如實施例1至59中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第16週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

61.如實施例60之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

62.如實施例60之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均

值)≥4分且在第4週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

63.如實施例60之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第2週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

64.如實施例60之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第1週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

65.如實施例60之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第6天實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

66.如實施例60之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第5天實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

67.如實施例60之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第4天實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

68.如實施例60之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第3天實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

69.如實施例60之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第2天或36小時內實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

70.如實施例60之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第1天或24小時內實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

71.如實施例1至70中任一項之方法，其中該患者在第16週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

72.如實施例71之方法，其中該患者在第8週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

73.如實施例71之方法，其中該患者在第4週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

74.如實施例71之方法，其中該患者在第2週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

75.如實施例71之方法，其中該患者在第1週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

77.如實施例1至75中任一項之方法，其中該治療持續直至該患者實現光潔或幾乎光潔的皮膚。

78.如實施例77之方法，其中投與維持至少2週。

79.如實施例77之方法，其中投與維持至少4週。

80.如實施例77之方法，其中投與維持至少8週。

81.如實施例77之方法，其中投與維持至少12週。

82.一種減輕具有中度至重度慢性手部濕疹之人類患者之瘙癢的方法，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分。

83.如實施例82之方法，其中該患者為12至17歲之青少年或18歲或超過18歲之成人；其中該患者之手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月內復發兩次或更多次。

84.如實施例82至83中任一項之方法，其中該患者具有對局部皮質類固醇(TCS)治療反應不佳的近期記錄病史，或記錄有TCS對於該患者在醫學上不適宜(例如歸因於重要副作用或安全風險)。

85.如實施例82至84中任一項之方法，其中將迪高替尼溶解於酸化水性局部調配物之水相中。

86.如實施例85之方法，其中該酸化水性局部調配物之pH低於約4.6或低於約4.4。

87.如實施例86之方法，其中該酸化水性局部調配物之pH在約3.8至約4.6之間。

88.如實施例87之方法，其中該水性局部調配物之pH為約4.3或更低。

89.如實施例88之方法，其中該水性局部調配物之pH為約4.2或更低。

90.如實施例83至89中任一項之方法，其中該水性乳膏包含脂質基劑。

91.如實施例82至90中任一項之方法，其中該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

92.如實施例91之方法，其中該患者在第4週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

93.如實施例91之方法，其中該患者在第2週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

94.如實施例91之方法，其中該患者在第1週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

95.如實施例91之方法，其中該患者在第6天實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

96.如實施例91之方法，其中該患者在第5天實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

97.如實施例91之方法，其中該患者在第4天實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

98.如實施例91之方法，其中該患者在第3天實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

99.如實施例91之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

100.如實施例91之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

101.如實施例82之方法，其中該患者實現瘙癢之迅速減輕。

102.如實施例82至101中任一項之方法，其中與投與安慰劑之患者相比，該患者在第1天或24小時內實現HESD瘙癢評分相對於基線在統計學上顯著降低。

103.如實施例82至101中任一項之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現HESD瘙癢評分相對於基線降低1分。

104.如實施例82至101中任一項之方法，其中與投與安慰劑之患者相比，該患者在第2天或36小時內實現HESD瘙癢評分相對於基線在統計學上顯著降低。

105.如實施例82至101中任一項之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現HESD瘙癢評分相對於基線降低2分。

106.如實施例82至101中任一項之方法，其中該患者在第8週實現HESD瘙癢評分相對於基線降低3分。

107.如實施例82至101中任一項之方法，其中該患者在第4週實現HESD瘙癢評分相對於基線降低3分。

108.如實施例82至101中任一項之方法，其中該患者在第2週實現HESD瘙癢評分相對於基線降低3分。

109.如實施例82至101中任一項之方法，其中該患者在第1週實現HESD瘙癢評分相對於基線降低3分。

110.如實施例82至101之方法，其中該患者在第8週實現HESD瘙癢評分相對於基線降低4分。

111.如實施例82至101中任一項之方法，其中該患者在第4週實現HESD瘙癢評分相對於基線降低4分。

113.如實施例82至112中任一項之方法，其中與安慰劑相比，該患者實現IGA CHE評分相對於基線之顯著改善。

114.如實施例82至113中任一項之方法，其中該患者在第8週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

115.如實施例114之方法，其中該患者在第4週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

116.如實施例114之方法，其中該患者在第2週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

117.如實施例114之方法，其中該患者在第1週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

118.如實施例114之方法，其中該患者在第5或第6天實現0 (光潔)或1

(幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

119.如實施例114之方法，其中該患者在第4天實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

120.如實施例114之方法，其中該患者在第3天實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

121.如實施例114之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

122.如實施例114之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

123.如實施例82至122中任一項之方法，其中該患者在第16週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

124.如實施例123之方法，其中該患者在第8週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

125.如實施例123之方法，其中該患者在第4週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

126.如實施例123之方法，其中該患者在第2週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

127.如實施例123之方法，其中該患者在第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

128.如實施例123之方法，其中該患者在第6天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

129.如實施例123之方法，其中該患者在第5天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

130.如實施例123之方法，其中該患者在第4天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

131.如實施例123之方法，其中該患者在第3天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

132.如實施例123之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

133.如實施例123之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

134.如實施例82至122中任一項之方法，其中該患者在第16週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

135.如實施例134之方法，其中該患者在第8週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

136.如實施例134之方法，其中該患者在第4週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

137.如實施例134之方法，其中該患者在第2週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

138.如實施例134之方法，其中該患者在第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

139.如實施例134之方法，其中該患者在第6天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

140.如實施例134之方法，其中該患者在第5天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

141.如實施例134之方法，其中該患者在第4天實現HECSI評分相對

於基線改善至少75%。

143.如實施例134之方法，其中該患者在第3天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

144.如實施例134之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

145.如實施例134之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

146.如實施例82至145中任一項之方法，其中該治療持續直至該患者實現光潔或幾乎光潔的皮膚。

147.如實施例82至146中任一項之方法，其中投與維持至少2週。

148.如實施例147之方法，其中投與維持至少4週。

149.如實施例147之方法，其中投與維持至少8週。

150.如實施例147之方法，其中投與維持至少12週。

151.如實施例82至150中任一項之方法，其中該患者未投與用以治療慢性手部濕疹之其他治療劑。

152.如實施例82至150中任一項之方法，其中該酸化水性調配物之該投與不引起投與部位灼傷。

153.一種減輕具有中度至重度慢性手部濕疹之人類患者之疼痛的方法，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分。

154.如實施例153之方法，其中該患者為12至17歲之青少年或18歲或超過18歲之成人；其中該患者之手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月

內復發兩次或更多次。

155.如實施例153至154中任一項之方法，其中該患者具有對局部皮質類固醇(TCS)治療反應不佳的近期記錄病史，或記錄有TCS對於該患者在醫學上不適宜(例如歸因於重要副作用或安全風險)。

156.如實施例153至155中任一項之方法，其中將迪高替尼溶解於酸化水性局部調配物之水相中。

157.如實施例156之方法，其中該酸化水性局部調配物之pH低於約4.6或低於約4.4。

158.如實施例157之方法，其中該酸化水性局部調配物之pH在約3.8至約4.6之間。

159.如實施例158之方法，其中該水性局部調配物之pH為約4.3或更低。

160.如實施例159之方法，其中該水性局部調配物之pH為約4.2或更低。

161.如實施例156至160中任一項之方法，其中該水性局部調配物包含脂質基劑。

162.如實施例153至161中任一項之方法，其中該患者在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

163.如實施例162之方法，其中該患者在第4週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

164.如實施例163之方法，其中該患者在第2週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

165.如實施例164之方法，其中該患者在第1週實現HESD疼痛評分

(週平均值)相對於基線降低≥4分。

166.如實施例165之方法，其中該患者在第6天實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

167.如實施例166之方法，其中該患者在第5天實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

168.如實施例167之方法，其中該患者在第4天實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

169.如實施例168之方法，其中該患者在第3天實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

170.如實施例169之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

171.如實施例170之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

172.如實施例153之方法，其中該患者實現疼痛之迅速減輕。

173.如實施例153至172中任一項之方法，其中與投與安慰劑之患者相比，該患者在第1天或24小時內實現HESD疼痛評分相對於基線在統計學上顯著降低。

174.如實施例153至172中任一項之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現HESD疼痛評分相對於基線降低1分。

175.如實施例153至172中任一項之方法，其中與投與安慰劑之患者相比，該患者在第2天或36小時內實現HESD疼痛評分相對於基線在統計學上顯著降低。

176.如實施例153至172中任一項之方法，其中該患者在第2天或36小

時內實現HESD疼痛評分相對於基線降低2分。

177.如實施例153至172中任一項之方法，其中該患者在第8週實現HESD疼痛評分相對於基線降低3分。

178.如實施例153至172中任一項之方法，其中該患者在第4週實現HESD疼痛評分相對於基線降低3分。

179.如實施例153至172中任一項之方法，其中該患者在第2週實現HESD疼痛評分相對於基線降低3分。

180.如實施例153至172中任一項之方法，其中該患者在第1週實現HESD疼痛評分相對於基線降低3分。

181.如實施例153至172中任一項之方法，其中該患者在第8週實現HESD疼痛評分相對於基線降低4分。

182.如實施例153至172中任一項之方法，其中該患者在第4週實現HESD疼痛評分相對於基線降低4分。

183.如實施例153至182中任一項之方法，其中與安慰劑相比，該患者實現IGA CHE評分相對於基線之顯著改善。

184.如實施例153至182中任一項之方法，其中該患者在第8週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

185.如實施例184之方法，其中該患者在第4週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

186.如實施例184之方法，其中該患者在第2週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

187.如實施例184之方法，其中該患者在第1週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

188.如實施例184之方法，其中該患者在第5或第6天實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

189.如實施例184之方法，其中該患者在第4天實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

190.如實施例184之方法，其中該患者在第3天實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

191.如實施例184之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

192.如實施例184之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

193.如實施例153至192中任一項之方法，其中該患者在第16週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

194.如實施例193之方法，其中該患者在第8週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

195.如實施例193之方法，其中該患者在第4週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

196.如實施例193之方法，其中該患者在第2週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

197.如實施例193之方法，其中該患者在第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

198.如實施例193之方法，其中該患者在第6天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

199.如實施例193之方法，其中該患者在第5天實現HECSI評分相對

於基線改善至少90%。

200.如實施例193之方法，其中該患者在第4天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

201.如實施例193之方法，其中該患者在第3天實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

202.如實施例193之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

203.如實施例193之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

204.如實施例153至203中任一項之方法，其中該患者在第16週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

205.如實施例204之方法，其中該患者在第8週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

206.如實施例204之方法，其中該患者在第4週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

207.如實施例204之方法，其中該患者在第2週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

208.如實施例204之方法，其中該患者在第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

209.如實施例204之方法，其中該患者在第6天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

210.如實施例204之方法，其中該患者在第5天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

211.如實施例204之方法，其中該患者在第4天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

213.如實施例204之方法，其中該患者在第3天實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

214.如實施例204之方法，其中該患者在第2天或36小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

215.如實施例204之方法，其中該患者在第1天或24小時內實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

216.如實施例153至215中任一項之方法，其中該治療持續直至該患者實現光潔或幾乎光潔的皮膚。

217.如實施例82至146中任一項之方法，其中投與維持至少2週。

218.如實施例217之方法，其中投與維持至少4週。

219.如實施例217之方法，其中投與維持至少8週。

220.如實施例217之方法，其中投與維持至少12週。

221.如實施例153至220中任一項之方法，其中該患者未投與用以治療慢性手部濕疹之其他治療劑。

222.如實施例153至220中任一項之方法，其中該酸化水性調配物之該投與不引起投與部位灼傷。

223.一種治療人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的方法，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中該投與維持至少12週，其中該患者在第12週實現0 (光潔)或1(幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且其中該患者之基

線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第12週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

224.如實施例223之方法，其中該患者為18歲或超過18歲之成人，且其中該患者之手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月內復發兩次或更多次。

225.一種治療人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的方法，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中該投與維持至少8週，其中該患者在第8週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

226.如實施例224之方法，其中該患者為18歲或超過18歲之成人，且其中該患者之手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月內復發兩次或更多次。

227.一種治療人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的方法，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中該投與維持至少6週，其中該患者在第6週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第6週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

228.如實施例224之方法，其中該患者為18歲或超過18歲之成人，且

其中該患者之手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月內復發兩次或更多次。

229.一種治療人類患者之中度慢性手部濕疹之方法，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與局部調配物，該局部調配物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

230.一種治療人類患者之重度慢性手部濕疹之方法，其包含每日兩次向有需要之該人類患者之皮膚投與局部調配物，該局部調配物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

231.如實施例229至230中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分。

232.如實施例229至231中任一項之方法，其中該患者之IGA-CHE評分為3或4。

233.如實施例229至232中任一項之方法，其中該患者具有對局部皮質類固醇(TCS)治療反應不佳的近期記錄病史，或記錄有TCS對於該患者在醫學上不適宜(例如歸因於重要副作用或安全風險)。

234.如實施例233之方法，其中該患者具有對局部皮質類固醇(TCS)治療反應不佳的近期記錄病史。

235.如實施例233之方法，其中記錄局部皮質類固醇(TCS)對於患者在醫學上不適宜。

236.如實施例229至235中任一項之方法，其中該患者為18歲或超過18歲之成人。

237.如實施例229至235中之方法，其中該患者為12至17歲之青少年。

238.如實施例229至237中任一項之方法，其中該局部調配物投與至少2週。

239.如實施例238之方法，其中該局部調配物投與至少4週。

240.如實施例239之方法，其中該局部調配物投與至少8週。

241.如實施例240之方法，其中該局部調配物投與至少12週。

242.如實施例241之方法，其中該局部調配物投與至少16週或更長時間。

243.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第8週實現0(光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

244.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第6週實現0(光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

245.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第4週實現0(光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

246.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第2週實現0(光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

247.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分且其中該患者在第8週實現0 (光潔)或1(幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

248.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第6週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分且其中該患者在第6週實現 0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

249.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且其中該患者在第4週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分且其中該患者在第4週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

250.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第2週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分且其中該患者在第2週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

251.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第1週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分且其中該患者在第1週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

252.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分且其中該患者在第8週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

253.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第6週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分且其中該患者在第6週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

254.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且其中該患者在第4週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分且其中該患者在第4週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)

之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

255.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第2週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分且其中該患者在第2週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

256.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第1週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分且其中該患者在第1週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

257.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第8週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第8週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

258.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第6週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第6週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

259.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第4週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第4週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

260.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第2週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第2週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

261.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第1週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第1

週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

262.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第8週實現0(光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第8週HECSI評分相對於基線改善至少75%。

263.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第6週實現0(光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第6週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

264.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第4週實現0(光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第4週HECSI評分相對於基線改善至少75%。

265.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第2週實現0(光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第2週HECSI評分相對於基線改善至少75%。

266.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者在第1週實現0(光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第1週HECSI評分相對於基線改善至少75%。

267.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且HECSI評分相對於基線改善至少75%。

268.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第6週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基

線改善≥2級，且HECSI評分相對於基線改善至少75%。

269.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第4週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且HECSI評分相對於基線改善至少75%。

270.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第2週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且HECSI評分相對於基線改善至少75%。

271.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第1週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且HECSI評分相對於基線改善至少75%。

272.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第8週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

273.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第6週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

274.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相

對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第4週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

275.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第2週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

276.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第1週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

277.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且HECSI評分相對於基線改善至少75%。

278.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第6週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且HECSI評分相對於基線改善至少75%。

279.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第4週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且HECSI評分相對於基線改善至少75%。

280.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼

痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第2週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且HECSI評分相對於基線改善至少75%。

281.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第1週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且HECSI評分相對於基線改善至少75%。

282.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第8週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

283.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第6週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

284.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第4週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

285.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第2週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

286.如實施例229至242中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分，0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級，且在第1週HECSI評分相對於基線改善至少90%。

287.如實施例229至286中任一項之方法，其中該患者為12至17歲之青少年或18歲或超過18歲之成人；其中該患者之手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月內復發兩次或更多次。

288.如實施例229至286中任一項之方法，其中該患者具有對局部皮質類固醇(TCS)治療反應不佳的近期記錄病史，或記錄有TCS對於該患者在醫學上不適宜(例如歸因於重要副作用或安全風險)。

289.如實施例229至286中任一項之方法，其中該局部調配物為水性乳膏。

290.如實施例289之方法，其中將該迪高替尼溶解於該水性乳膏之水相中。

291.如實施例290之方法，其中該水性乳膏經酸化且pH低於約4.6。

292.如實施例291之方法，其中該水性乳膏之pH在約3.8至約4.6之間。

293.如實施例292之方法，其中該水性局部調配物之pH為約4.3或更低。

294.如實施例293之方法，其中該水性局部調配物之pH為約4.2或更低。

295.如實施例291至294中任一項之方法，其中該水性乳膏包含脂質基劑。

296.如實施例295之方法，其中該脂質基劑為液體石蠟。

297.如實施例1至296中任一項之方法，其中該酸化水性局部組合物或水性乳膏包含界面活性劑、乳化劑或穩定劑。

298.如實施例297之方法，其中該界面活性劑、該乳化劑或該穩定劑係選自鯨蠟硬脂醇及聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚中之一或多者。

299.如實施例298之方法，其中該界面活性劑、該乳化劑或該穩定劑係選自至少約30 mg/g至約80 mg/g鯨蠟硬脂醇。

300.如實施例298至299中任一項之方法，該界面活性劑、該乳化劑或該穩定劑係選自至少約12 mg/g至約22 mg/g聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚。

301.如實施例296之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含以約60 mg/g至約140 mg/g之量存在的液體石蠟、約60 mg/g至約90 mg/g之量的鯨蠟硬脂醇及以約14 mg/g至約22 mg/g之量存在的聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚。

302.如實施例301之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含約100 mg/g之量的液體石蠟、約72 mg/g之量的該鯨蠟硬脂醇及約18 mg/g之量的聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚。

303.如實施例296至302中任一項之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物或包含緩衝劑或pH調節劑。

304.如實施例303之方法，其中該緩衝劑為磷酸鹽、檸檬酸鹽或醋酸鹽緩衝劑。

305.如實施例304之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含約0.5 mg/g至約4 mg/g之量的單水合檸檬酸。

306.如實施例305之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包

含0 mg/g至約1 mg/g之量的二水合檸檬酸鈉。

307.如實施例296至306中任一項之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含約7 mg/g至約13 mg/g之量的苯甲醇。

308.如實施例307之方法，其中苯甲醇之量為約9 mg/g至約11 mg/g。

309.如實施例296至308中任一項之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含約0.05 mg/g至約0.3 mg/g之量的丁基羥基苯甲醚。

310.如實施例309之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含約0.05 mg/g至約1.5 mg/g之量的依地酸二鈉。

311.如實施例296至308中任一項之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含0.1 mg/g至約25 mg/g之量的氫氯酸。

312.如實施例311之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含10 mg/g至約20 mg/g之量的氫氯酸。

313.如實施例296至308中任一項之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含以約500 mg/g至約900 mg/g之量存在的純化水。

314.如實施例296至313中任一項之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含迪高替尼20 mg/g；液體石蠟、鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚、苯甲醇、檸檬酸、丁基羥基苯甲醚、依地酸二鈉、氫氯酸及純化水。

315.如實施例314之方法，其中該水性乳膏或酸化水性局部組合物包含迪高替尼20 mg/g；液體石蠟100 mg/g；鯨蠟硬脂醇72 mg/g；聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚18 mg/g；苯甲醇10 mg/g；單水合檸檬酸1 mg/g；丁基羥基苯甲醚0.2 mg/g；依地酸二鈉0.6 mg/g；3M氫氯酸17.7 mg/g；及純化水

760 mg/g。

316.如實施例296至315中任一項之方法，其中在豬的開流式微灌注測試中所量測,與包含30 mg/g迪高替尼、820 mg/g白色軟石蠟、50 mg/g硬石蠟及100 mg/g鯊烯(Squalene)的30 mg軟膏相比，該水性乳膏或酸化水性局部組合物之皮膚滲透性為約相同或經改善的。

317.如實施例1至316中任一項之方法，其中在紅腫之病徵及症狀復發之情況下，根據需要重新開始對患病區域之每日兩次治療。

318.如實施例1至317中任一項之方法，其中向人類患者之皮膚的該投與為向人類患者之手部及手腕的投與。

319.一種用於如實施例1至318中任一項之方法中的酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含如實施例1至318中任一項之按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

320.一種迪高替尼供製備用於如實施例1至318中任一項之方法中的酸化水性局部組合物的用途，該酸化水性局部組合物包含如實施例1至318中任一項之按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0160】

實例1

Delta 1及Delta 2，兩項3期臨床試驗，旨在確認每日兩次迪高替尼乳膏20 mg/g與乳膏媒劑相比在16週治療期內對具有中度至重度慢性手部濕疹之成人個體的功效且評估其安全性(Delta 1)。

【0161】 主要客觀主要指標為第16週之IGA-CHE TS。

【0162】 主要客觀次要指標為第16週之HECSI-75、第8週之HECSI-75、第16週之HECSI-90、第8週之IGA-CHE TS、第4週之IGA-

CHE TS及HECSI評分自基線至第16週之變化百分比。

【0163】 其他指標揭示於中上表7及8中。

【0164】 對於DELTA 1，將來自6個國家(加拿大[n=97]、法國[n=81]、德國[n=135]、意大利[n=45]、波蘭[n=105]及英國[n=24])之487名患者隨機分組至迪高替尼乳膏(n=325；66.7%)及乳膏媒劑(n=162；33.3%)。對於DELTA 2，將來自7個國家(比利時[n=22]、加拿大[n=97]、丹麥[n=22]、德國[n=147]、荷蘭[n=24]、波蘭[n=96]及西班牙[n=65])之473名患者隨機分組，其中314名(66.4%)接受迪高替尼乳膏且159名(33.6%)接受乳膏媒劑。總體而言，487名(DELTA 1)及472名(DELTA 2)患者包括於全分析集及安全性分析集中。總共有459名(94.3%)及420名(88.8%)患者分別完成DELTA 1及DELTA 2。總體而言，6.2% (DELTA 1)及7.0% (DELTA 2)之患者用迪高替尼乳膏治療，及乳膏媒劑組中13.0% (DELTA 1)及23.3% (DELTA 2)之彼等患者停止研究治療。對於兩項研究，用迪高替尼乳膏治療的患者與用乳膏媒劑治療的患者之間，基線人口統計資料及患者特徵相當(**表11**)。總體而言，99.4% (DELTA 1)及98.5% (DELTA 2)之患者具有對TCS治療反應不佳的近期病史(**表12**)。

【0165】

基線人口統計資料及特徵：

表11. DELTA 1及DELTA 2中之患者人口統計資料及基線特徵

	DELTA 1			DELTA 2		
	總數 (N=487)	**迪高替尼乳膏 20 mg/g (N=325)**	**乳膏媒劑 (N=162)**	**總數 (N=473)**	**迪高替尼乳膏20 mg/g (N=314)**	**乳膏媒劑 (N=159)**
年齡，中位年數 (最小值至最大值)	44.0 (19-87)	45.0 (19-87)	42.5 (20-73)	44.0(18-86)	46.0 (18-83)	42.0 (18-86)
性別，n (%)						
男性	181 (37.2)	123 (37.8)	58 (35.8)	161 (34.0)	110 (35.0)	51 (32.1)
女性	306 (62.8)	202 (62.2)	104 (64.2)	312 (66.0)	204 (65.0)	108 (67.9)
人種，n (%)						
白人	427 (87.7)	283 (87.1)	144 (88.9)	441 (93.2)	295 (93.9)	146 (91.8)
黑人或非洲人	4 (0.8)	3 (0.9)	1 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.6)
美國人	19 (3.9)	14 (4.3)	5 (3.1)	15 (3.2)	8 (2.5)	7 (4.4)
亞洲人	37 (7.6)	25 (7.7)	12 (7.4)	14 (3.0)	9 (2.9)	5 (3.1)
其他/未報告之人種						
地區，n (%)						
歐洲	390 (80.1)	260 (80.0)	130 (80.2)	376 (79.5)	250 (79.6)	126 (79.2)
北美洲	97 (19.9)	65 (20.0)	32 (19.8)	97 (20.5)	64 (20.4)	33 (20.8)
CHE發病年齡，中位年數 (最小值至最大值)	32.0 (0-87)	33.0 (0-87)	30.0 (0-72)	34.0 (0-83)	35.0 (0-83)	32.0 (0-77)
CHE持續時間，中位年數 (最小值至最大值)	6.0 (0-61)	6.0 (0-61)	5.5 (0-53)	5.0 (0-59)	4.0 (0-59)	5.0 (0-52)
IGA-CHE, n (%)						
中度	327 (67.1)	218 (67.1)	109 (67.3)	360 (76.1)	239 (76.1)	121 (76.1)
重度	160 (32.9)	107 (32.9)	53 (32.7)	113 (23.9)	75 (23.9)	38 (23.9)
HECSI						
n	487	325	162	472	313	159
中位數(最小值至最大值)	65.0 (10-280)	66.0 (10-275)	61.5 (12-280)	59.0 (7-272)	59.0 (7-272)	59.0 (8-213)
DLQI						
n	479	321	158	469	310	159
中位數(最小值至最大值)	12.0 (0-30)	12.0 (0-30)	12.0 (2-30)	11.0 (1-30)	11.0 (1-28)	11.0 (2-30)
≥4, n (%)	453 (94.6)	305 (95.0)	148 (93.7)	452 (96.4)	299 (96.5)	153 (96.2)

HESD瘙癢(週平均值)						
n						
中位數(最小值至最大值)	486 7.3 (1.9-10.0)	324 7.2 (1.9-10.0)	162 7.6 (3.3-10.0)	469 7.1 (2.3-10.0)	312 7.1 (2.3-10.0)	157 7.1 (2.6-10.0)
≥4, n (%)	484 (99.6)	323 (99.7)	161 (99.4)	465 (99.1)	309 (99.0)	156 (99.4)
HESD疼痛(週平均值)						
n						
中位數(最小值至最大值)	486 7.1 (0.8-10.0)	324 7.1 (0.8-10.0)	162 7.2 (0.9-10.0)	469 6.7 (0.0-10.0)	312 6.7 (0.0-10.0)	157 6.7 (1.0-10.0)
≥4, n (%)	440 (90.5)	291 (89.8)	149 (92.0)	435 (92.8)	294 (94.2)	141 (89.8)
HESD (週平均值)						
n						
中位數(最小值至最大值)	486 7.3 (1.4-10.0)	324 7.2 (1.4-10.0)	162 7.3 (2.6-10.0)	469 7.0 (2.1-10.0)	312 7.0 (2.8-10.0)	157 7.1 (2.1-10.0)
≥4, n (%)	465 (95.7)	309 (95.4)	156 (96.3)	461 (98.3)	308 (98.7)	153 (97.5)
CHE亞型，[a] n (%)						
異位性手部濕疹	217 (44.6)	143 (44.0)	74 (45.7)	128 (27.1)	82 (26.1)	46 (28.9)
過敏性接觸性皮炎	84 (17.2)	51 (15.7)	33 (20.4)	49 (10.4)	27 (8.6)	22 (13.8)
過度角化濕疹	77 (15.8)	57 (17.5)	20 (12.3)	129 (27.3)	86 (27.4)	43 (27.0)
刺激性接觸性皮炎	75 (15.4)	49 (15.1)	26 (16.0)	113 (23.9)	75 (23.9)	38 (23.9)
水泡性手部濕疹(汗疱疹)	34 (7.0)	25 (7.7)	9 (5.6)	53 (11.2)	44 (14.0)	9 (5.7)

註釋：一些評估中之患者數目差異係由於一些患者在基線時缺少評估；HESD瘙癢、HESD疼痛及HESD評分範圍0至10，HEIS及HEIS PDAL範圍0至4。

a在基線時，一名患者亦出現CHE亞型接觸性蕁麻疹/蛋白質接觸性皮炎。

表12. DELTA 1及DELTA 2中之額外基線特徵及先前CHE治療的概述

	DELTA 1			DELTA 2		
	總數 (N=487)	**迪高替尼乳膏20 mg/g (N=325)**	**乳膏媒劑 (N=162)**	**總數 (N=473)**	**迪高替尼乳膏 20 mg/g (N=314)**	乳膏媒劑 **(N=159)**
過去一年中經受之紅腫次數，n (%)						
0	59 (12.3)	36 (11.1)	23 (14.6)	61 (13.0)	43 (13.7)	18 (11.4)
1-2	81 (16.8)	56 (17.3)	25 (15.8)	91 (19.3)	57 (18.2)	34 (21.5)
3-5	104 (21.6)	70 (21.7)	34 (21.5)	112 (23.8)	78 (24.9)	34 (21.5)
6-10	95 (19.8)	64 (19.8)	31 (19.6)	97 (20.6)	64 (20.4)	33 (20.9)
11-20	98 (20.4)	65 (20.1)	33 (20.9)	86 (18.3)	54 (17.3)	32 (20.3)
>20	44 (9.1)	32 (9.9)	12 (7.6)	24 (5.1)	17 (5.4)	7 (4.4)
HEIS n 中位數(最小值至最大值)	 479 2.6 (0.0-4.0)	 321 2.6 (0.0-4.0)	 158 2.7 (0.0-4.0)	 469 2.4 (0.2-4.0)	 310 2.4 (0.4-4.0)	 159 2.4 (0.2-4.0)
HEIS PDAL n 中位數(最小值至最大值)	 479 2.7 (0.0-4.0)	 321 2.7 (0.0-4.0)	 158 2.7 (0.0-4.0)	 469 2.7 (0.0-4.0)	 310 2.7 (0.0-4.0)	 159 2.7 (0.0-4.0)
先前CHE治療						
TCS, n (%)						
過去12個月內反應不佳	484 (99.4)	323 (99.4)	161 (99.4)	466 (98.5)	311 (99.0)	155 (97.5)
醫學上不適宜	118 (24.2)	79 (24.3)	39 (24.1)	77 (16.3)	48 (15.3)	29 (18.2)
TCI, n (%)	174 (35.7)	121 (37.2)	53 (32.7)	175 (37.0)	113 (36.0)	62 (39.0)
光療法及其他程序，n (%)	92 (18.9)	65 (20.0)	27 (16.7)	99 (20.9)	60 (19.1)	39 (24.5)
口服類視黃素，n (%)	67 (13.8)	45 (13.8)	22 (13.6)	76 (16.1)	52 (16.6)	24 (15.1)
口服皮質類固醇，n (%)	59 (12.1)	46 (14.2)	13 (8.0)	78 (16.5)	50 (15.9)	28 (17.6)
口服甲胺喋呤，n (%)	14 (2.9)	9 (2.8)	5 (3.1)	36 (7.6)	26 (8.3)	10 (6.3)
口服環孢靈，n (%)	9 (1.8)	5 (1.5)	4 (2.5)	22 (4.7)	15 (4.8)	7 (4.4)
其他先前CHE治療[a]，n (%)	132 (27.1)	91 (28.0)	41 (25.3)	80 (16.9)	53 (16.9)	27 (17.0)

註釋：一些評估中之患者數目差異係由於一些患者在基線時缺少評估。
a最常報告之藥物(>2%之患者)包括抗組織胺、精選潤膚劑及保護劑，及抗生素。
CHE，慢性手部濕疹；HEIS，手部濕疹影響量表；N，分析集中之患者數目；n，觀測之患者數目；PDAL：近期日常活動限制；TCI，局部鈣調磷酸酶抑制劑；TCS，局部皮質類固醇。

【0166】

試驗藥品(IMP)

活性及安慰劑IMP闡明於下表中：

試驗藥品	劑型	活性成分及濃度	包裝大小
迪高替尼乳膏 20 mg/g	乳膏	迪高替尼，20 mg/g	15 g
乳膏媒劑	乳膏	媒劑	15 g

【0167】 迪高替尼乳膏20 mg/g包含：

迪高替尼20 mg/g；液體石蠟，100 mg/g；鯨蠟硬脂醇，72 mg/g；聚乙二醇鯨蠟硬脂基醚，18 mg/g；苯甲醇，10 mg/g；單水合檸檬酸，1 mg/g；丁基羥基苯甲醚，0.2 mg/g；依地酸二鈉，0.6 mg/g；3M氫氯酸，17.7 mg/g；及純化水，760 mg/g。

【0168】 乳膏媒劑包含對應量之相同賦形劑。

【0169】

IMP之投與

將IMP (迪高替尼乳膏20 mg/g或乳膏媒劑)以局部施用形式進行施用，每日兩次，間隔約12小時，持續16週。

【0170】

納入標準：

個體必須滿足所有以下標準才有資格參加試驗：

1.在任何協定相關程序之前，已獲得簽署且註明日期的知情同意書。

2.篩檢時，年齡為18或超過18歲。

3.CHE之診斷，定義為手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月內復發兩次或更多次。

4.在篩檢及基線時，根據IGA-CHE分級為中度至重度的疾病嚴重程度(亦即，IGA-CHE評分為3或4)。

5.在基線時，HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分。基線週平均值將根據緊接在基線問診前7天內(第-7天至第-1天)的每日瘙癢嚴重程度之評估來計算。7天內最少需要4次瘙癢評分來計算基線平均評分。

6.具有對TCS治療反應不佳的近期記錄病史(篩檢問診前1年內的任何時間)的個體或記錄有TCS對於該個體在醫學上不適宜(例如歸因於重要副作用或安全風險)。

• 反應不佳定義為儘管用歐洲III至IV級(強效至極強效)及加拿大IV至I級(中等效能至極超高效能) TCS之每日方案治療，施用至少28天或產品處方資訊建議之最長持續時間(以較短者為準)，但未能實現且維持低疾病活動狀態(與IGA-CHE評分≤2相比)。

• 重要副作用或安全風險為彼等超過潛在治療益處之副作用或風險，且包括醫師所評估之治療不耐受、過敏反應及顯著皮膚萎縮。

7.個體遵守標準非藥用皮膚護理，包括避免已知及相關的刺激物及過敏原。

8.具有生育力之婦女在整個試驗中必須使用可接受之節育方法直至最後一次施用IMP。

【0171】

排除標準：

若個體滿足以下標準中之任一者，則沒有資格參加試驗：

1.手部併發皮膚疾病(例如手癬)。

2.需要對手部及腳部以外之區域進行醫學治療的進行期AD。

3.身體任何部位之進行期銀屑病。

4.過度角化手部濕疹以及身體任何部位之銀屑病病史。

5.臨床上顯著之手部感染(例如膿皰性手部濕疹)。

6.基線前28天內，用免疫抑止藥物(例如甲胺喋呤(methotrexate)、環孢靈(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine))、免疫調節藥物、類視黃素(retinoid) (例如阿利維A酸)或皮質類固醇進行全身治療(允許用於過敏性結膜炎、哮喘或鼻炎之對應於至多1 mg普賴蘇穠(prednisolone)的類固醇滴眼劑及吸入或鼻內類固醇)。

7.基線前28天內，對手部使用曬黑床、光療法(例如UVB、UVA1、PUVA)或漂白浴。

8.先前或當前用JAK抑制劑(包括迪高替尼/LEO 124249)進行全身或局部治療。

9.基線前14天內，對手部施用免疫調節劑(例如PDE-4抑制劑、吡美莫司(pimecrolimus)、他克莫司(tacrolimus))或TCS進行皮膚治療。

10. 基線前14天內，使用全身性抗生素或對手部皮膚施用抗生素。

11. 基線前7天內，對手部進行其他經皮或皮膚施用治療(使用個體自有潤膚劑除外)。

12. 基線前7天內，對手部以外之區域進行皮膚施用治療，其可干擾臨床試驗評估或造成安全問題。

13. 用任何市售生物療法或試驗用生物製劑(包括免疫球蛋白、抗-IgE及度匹魯單抗(dupilumab))進行治療：

• 包括(但不限於)利妥昔單抗(rituximab)之任何細胞消耗劑：基線前6個月內，或直至淋巴球計數恢復正常，以較長者為準。

• 其他生物製劑：基線前3個月或5個半衰期內，以較長者為準。

14. 基線前最後28天或5個半衰期內(以最長者為準)，用任何非市售原料藥(亦即，註冊後尚未可供臨床使用的製劑)進行治療。

15. 在研究者看來，基線前28天內臨床上之顯著感染可能危及試驗中之個體的安全，干擾IMP之評估或降低個體參與試驗的能力。

臨床上顯著之感染定義為：

• 全身感染。

• 需要非經腸(靜脈內或肌內)抗生素、抗病毒或抗真菌藥物之嚴重皮膚感染。

16. 任何已知原發性免疫缺陷病症病史，其包括篩檢時HIV病毒測試陽性，或藉由病史及/或個體之口頭報告確定個體正在服用抗逆轉錄病毒藥物。

17. 篩檢前8週內進行大手術，或在試驗期期間計劃住院手術或住院。

18. 癌症病史：

• 具有基底細胞癌、皮膚局部鱗狀細胞癌或原位子宮頸癌之個體符合條件，其限制條件為個體處於緩解狀態且篩檢前至少12個月完成治癒性治療。

• 患有其他惡性腫瘤之個體符合條件，其限制條件為個體處於緩解狀態且篩檢前至少5年完成治癒性治療。

19. 任何病症，其不穩定且可：

• 在整個試驗中影響個體之安全。

• 妨礙個體完成試驗之能力。

實例包括(但不限於)心血管、胃腸道、肝、腎、神經、肌肉骨骼、感染性、內分泌、代謝、血液、免疫及精神病症，及重大身體障礙。

20. 任何異常發現，其可：

• 由於個體參與試驗而將其置於風險中。

• 影響個體完成試驗之能力。

異常發現必須具有臨床意義且在篩檢期期間觀測到。實例包括體檢、生命體徵、ECG、血液學、臨床化學或尿液分析中之異常發現。

21. 篩檢時，B型肝炎表面抗原或C型肝炎病毒抗體血清學陽性。

22. 篩檢時，ALT或AST水平≥2.0×ULN。

23. 已知或懷疑對IMP之任何組分過敏。

24. 當前參與任何其他介入性臨床試驗。

25. 先前在此臨床試驗中隨機分組。

26. 當前或近期慢性酒精或藥物濫用，或研究者判斷與不良依從性相關之任何其他病狀。

27. 試驗地點之雇員，或直接參與試驗計劃或實施的任何其他個人，或此等人之直系家庭成員。

28. 法律上制度化的個體。

懷孕或哺乳期之女性。

【0172】

試驗概述

篩檢期(第-4週至第0週)

篩檢期之最短持續時間為1週且最長持續時間為4週(亦即篩檢問診在第-4週與第-1週之間進行)。對於使用列為排除標準之治療的個體，篩檢

期之持續時間取決於所需清除期。考慮到此等治療中之一些的清除期為28天，篩檢期可延長至31天。只有認為能夠在篩檢期期間停止所禁止治療而不會經受無法忍受之CHE症狀惡化的個體才將包括於試驗中。

【0173】 在篩檢問診時，檢查個體參加試驗的資格。

【0174】 根據加拿大及歐洲之標準臨床實踐對個體CHE亞型進行分類。

【0175】

治療期(第0週至第16週)

在基線(第1天)，確認個體參加試驗的資格。符合條件之個體按2:1隨機分組至迪高替尼乳膏20 mg/g抑或乳膏媒劑。

【0176】 每日兩次施用IMP (迪高替尼乳膏20 mg/g或乳膏媒劑)持續16週。進行所有基線評估後第1天，在試驗地點進行IMP之首次施用。所有後續IMP施用均由個體在家完成。

【0177】 在16週治療期期間，個體返回至試驗地點進行功效及安全性評估。在個體參加第16週安排之問診前，在個體家中進行最後一次IMP施用。在治療期期間，進行功效及安全性評估。

【0178】 在第16週前未永久停用IMP之所有符合條件的個體被邀請參與LTE試驗。

【0179】

隨訪期(第16週至第18週)

在最後一次IMP施用後約2週，對未參與LTE試驗之彼等個體進行隨訪問診(經由電話進行，但若必需，可為現場問診)，以評估安全性。應注意，對於永久停用IMP之個體，2週隨訪期將在最後一次施用IMP時開

始。

【0180】 將參與LTE試驗之個體將不需要完成隨訪期，因為安全性資料之收集及安全性檢測將在LTE試驗中繼續。

【0181】

第4週、第8週及第16週之功效：

對於DELTA 1及DELTA 2，迪高替尼乳膏組中19.7% (n=64；DELTA 1)及29.1% (n=91；DELTA 2)之患者實現主要研究指標(在第16週，0 [光潔]或1 [幾乎光潔]之IGA-CHE評分，至少有2級改善)，且在對應乳膏媒劑組中9.9% (n=16；DELTA 1)及6.9% (n=11；DELTA 2)之彼等患者實現(圖1)。與媒劑乳膏組相比，迪高替尼乳膏組在第16週實現IGH-CHE TS之患者比例在統計學上顯著更高(兩項研究$P \leq 0.006$)。在整個DELTA 1及DELTA 2 16週治療期中，與乳膏媒劑相比，用迪高替尼乳膏治療實現IGA-CHE治療成功的患者比例更高，在第4週($P \leq 0.043$)及第8週($P \leq 0.001$)，與用乳膏媒劑治療之彼等患者相比，統計學上顯著較多之經迪高替尼治療的患者實現IGA-CHE治療成功(圖1)。

【0182】 在第16週，DELTA 1及DELTA 2迪高替尼乳膏組與其對應乳膏媒劑組相比，實現HECSI-75及HECSI-90評分，及DLQI評分相對於基線降低≥4分之患者百分比在統計學上顯著更高($P<0.001$；圖2A至圖2C)。

【0183】 在DELTA 1試驗中，在用迪高替尼乳膏治療之患者中HESD疼痛評分自基線至第16週之最小平方(LS)平均變化為-3.4，且在用乳膏媒劑治療之彼等患者中為-1.8 ($P<0.001$；圖3)。在DELTA 2研究中，對應LS平均變化在迪高替尼乳膏組中為-3.3且在乳膏媒劑組中為-1.3

(*P*<0.001)。在基線HESD疼痛評分≥4分之患者當中，與用乳膏媒劑治療之彼等患者相比(DELTA 1：27.5%；DELTA 2：22.7%；*P*<0.001；圖4A至圖4B)，實現HESD疼痛評分自基線至第16週降低≥4分之經迪高替尼乳膏治療的患者比例在統計學上顯著更高(DELTA 1：49.1%；DELTA 2：48.6%)。

【0184】 DELTA 1中觀測到HESD瘙癢評分之相似降低，迪高替尼乳膏組中自基線至第16週之LS平均變化為-3.6，且乳膏媒劑組中為-1.9(*P*<0.001；圖5)。在DELTA 2研究中，對於用迪高替尼乳膏治療之患者，對應LS平均變化為-3.4，且對於用乳膏媒劑治療之彼等患者為-1.4(*P*<0.001)。因此，在基線HESD瘙癢評分≥4分之研究參與者當中，與用乳膏媒劑治療之彼等患者相比(DELTA 1：23.0%；DELTA 2：19.9%；迪高替尼乳膏與乳膏媒劑：*P*<0.001；圖4B)，實現HESD瘙癢評分自基線至第16週降低≥4分之經迪高替尼乳膏治療的患者比例在統計學上顯著更高(DELTA 1：47.1%；DELTA 2：47.2%)。

【0185】 在DELTA 1及DELTA 2中，在第1週至第4週，與接受乳膏媒劑之彼等患者相比，經迪高替尼治療之患者實現疼痛及瘙癢評分相對於基線顯著較高的LS平均降低(*P*≤0.002；圖3及圖5)。相似地，在基線HESD疼痛及瘙癢評分≥4分之患者當中，在第2週至第4週實現HESD疼痛及瘙癢評分相對於基線降低≥4分之用迪高替尼乳膏治療的患者比例顯著高於用乳膏媒劑治療之彼等患者(*P*≤0.031；圖4A至圖4B)。

【0186】 在基線HESD評分≥4分之患者當中，與用乳膏媒劑治療之彼等患者相比(DELTA 1：24.4%；DELTA 2：20.9%；*P*<0.001)，實現HESD評分自基線至第16週降低≥4分之經迪高替尼乳膏治療的患者比例在

統計學上顯著更高(DELTA 1：47.2%；DELTA 2：44.5%)。對於Delta 1，與媒劑之差異為22.8%且對於Delta 2為23.6%。

【0187】

安全性：

在DELTA 1及DELTA 2中，相當百分比之用迪高替尼乳膏及乳膏媒劑治療之患者報告AE (迪高替尼乳膏：45.2% [DELTA 1]及45.7% [DELTA 2]；乳膏媒劑：50.6% [DELTA 1]及44.7% [DELTA 2]；圖6)。大多數AE為輕度至中度且認為與研究治療不相關。在兩項試驗中，最常報告AE為COVID-19及鼻咽炎以及頭痛。與其對應乳膏媒劑組相比(DELTA 1：3.7%；DELTA 2：3.1%)，迪高替尼乳膏治療組中報告導致停止研究治療之AE的患者比例較低(DELTA 1：0.6%；DELTA 2：0.3%)。在DELTA 1及DELTA 2中，所有研究組發生AE後之結果及對研究藥物所採取的行動相似(圖7)。在兩項研究中，所報告之重大AE很少(≤1.9%之患者)且所有AE均由研究者及主辦者兩者評估為與研究藥物無關；無一者導致任何安全問題。DELTA 1及DELTA 2中未識別出特定的治療引發安全問題。DELTA 1及DELTA 2中未報告備受關注之AE (疱疹性濕疹、深層靜脈栓塞或肺栓塞)。兩項研究之迪高替尼治療臂均未報告重大心臟不良事件。在評估為具有臨床相關性之血液學、生物化學、生命體徵、體檢或ECG方面，治療組之間不存在變化或差異。

【0188】 在DELTA 1及DELTA 2中，41.9%至47.2%的用迪高替尼乳膏治療之患者及36.9%至41.2%的用乳膏媒劑治療之彼等患者在第1週未經受刺痛或灼燒，在第16週，患者比例逐漸增加至90.0%至91.7% (迪高替尼乳膏)及88.6%至91.8% (乳膏媒劑)(表13)。

表13.研究參與者按選定週每週評估與研究藥物施用相關之最嚴重刺痛或灼燒的局部耐受性[a]評估(安全性分析集)

	DELTA 1		DELTA 2	
n (%)	迪高替尼 20 mg/g (N=325)	乳膏媒劑 (N=162)	迪高替尼 20 mg/g (N=313)	乳膏媒劑 (N=159)
第1週	288 (100.0)	141 (100.0)	248 (100.0)	136 (100.0)
無	136 (47.2)	52 (36.9)	104 (41.9)	56 (41.2)
輕度	94 (32.6)	46 (32.6)	93 (37.5)	44 (32.4)
中度	43 (14.9)	23 (16.3)	39 (15.7)	22 (16.2)
重度	15 (5.2)	20 (14.2)	12 (4.8)	14 (10.3)
第4週	295 (100.0)	143 (100.0)	264 (100.0)	137 (100.0)
無	173 (58.6)	61 (42.7)	149 (56.4)	64 (48.9)
輕度	86 (29.2)	50 (35.0)	82 (31.1)	38 (29.0)
中度	30 (10.2)	26 (18.2)	25 (9.5)	20 (15.3)
重度	6 (2.0)	6 (4.2)	8 (3.0)	9 (6.9)
第8週	293 (100.0)	136 (100.0)	252 (100.0)	124 (100.0)
無	207 (70.6)	69 (50.7)	154 (61.1)	66 (53.2)
輕度	58 (19.8)	36 (26.5)	71 (28.2)	36 (29.0)
中度	24 (8.2)	28 (20.6)	25 (9.9)	14 (11.3)
重度	4 (1.4)	3 (2.2)	2 (0.8)	8 (6.5)
第12週	283 (100.0)	134 (100.0)	252 (100.0)	119 (100.0)
無	200 (70.7)	70 (52.2)	161 (63.9)	73 (61.3)
輕度	59 (20.8)	41 (30.6)	66 (26.2)	28 (23.5)
中度	21 (7.4)	19 (14.2)	22 (8.7)	13 (10.9)
重度	3 (1.1)	4 (3.0)	3 (1.2)	5 (4.2)
第16週	303 (100.0)	140 (100.0)	291 (100.0)	122 (100.0)
無	278 (91.7)	124 (88.6)	262 (90.0)	112 (91.8)
輕度	18 (5.9)	12 (8.6)	22 (7.6)	8 (6.6)
中度	6 (2.0)	4 (2.9)	7 (2.4)	2 (1.6)
重度	1 (0.3)	0	0	0

每週在電子日記中進行評估。

N，分析集中之患者數目；n，觀測之患者數目。

【0189】 自第1週起，與乳膏媒劑組中之彼等患者相比，數值上較高比例之經迪高替尼乳膏治療的患者報告無或輕度耐受性問題。根據研究者對局部耐受性之評估，迪高替尼乳膏在兩項試驗中均具有良好耐受性(表14)。很少個體在研究期間進行斑貼測試(DELTA 1：n=2 [迪高替尼乳膏]且n=4 [乳膏媒劑]；DELTA 2：n=1 [迪高替尼乳膏]且n=4 [乳膏媒劑])。

表14.研究者根據問診與研究藥物施用相關之疑似局部皮膚反應對局部耐受性之評估(安全性分析集)

	DELTA 1		DELTA 2	
n (%)	迪高替尼 20 mg/g (N=325)	乳膏媒劑(N=162)	迪高替尼 20 mg/g (N=313)	乳膏媒劑 (N=159)
第1週	318 (100.0)	157 (100.0)	303 (100.0)	150(100.0)
有	1 (0.3)	3 (1.9)	0	2 (1.3)
無	317 (99.7)	154 (98.1)	303 (100.0)	148 (98.7)
第2週	311 (100.0)	153 (100.0)	294 (100.0)	148 (100.0)
有	0	0	0	1 (0.7)
無	311 (100.0)	153 (100)	294 (100.0)	147 (99.3)
第4週	308 (100.0)	152 (100.0)	295 (100.0)	136 (100.0)
有	0	0	0	2 (1.5)
無	308 (100.0)	152 (100)	295 (100.0)	134 (98.5)
第**8週**	308 (100.0)	142 (100.0)	289 (100.0)	126 (100.0)
有	0	1 (0.7)	0	0
無	308 (100.0)	141 (99.3)	289 (100.0)	126 (100.0)
第12週	305 (100.0)	143 (100.0)	292 (100.0)	123 (100.0)
有	0	0	0	0
無	305 (100.0)	143 (100)	292 (100.0)	123 (100.0)
第16週	305 (100.0)	141 (100.0)	291 (100.0)	122 (100.0)
有	0	0	0	0
無	305 (100.0)	141 (100)	291 (100.0)	122 (100.0)
提前終止	18 (100.0)	14 (100.0)	17 (100.0)	27 (100.0)
有	0	1 (7.1)	1 (5.9)	3 (11.1)
無	18 (100.0)	13 (92.9)	16 (94.1)	24 (88.9)
治療結束	324 (100.0)	157 (100.0)	310 (100.0)	150 (100.0)
有	0	2 (1.3)	1 (0.3)	3 (2.0)
無	324 (100)	155 (98.7)	309 (99.7)	147 (98.0)

【0190】 自基線至試驗完成，與迪高替尼相比，乳膏媒劑之所有AE(與研究藥物相關之AE及導致研究藥物停用之AE)發生率在數值上更高。

【0191】 總體而言，與乳膏媒劑相比，迪高替尼乳膏在患者及臨床醫師報告之功效結果中均提供更大改善且在16週內具有良好耐受性。

【0192】

實例2

3期隨機分組、雙盲、媒劑對照、平行組、多地點臨床試驗，旨在確

認每日兩次迪高替尼乳膏20 mg/g與乳膏媒劑相比在16週治療期內對具有中度至重度慢性手部濕疹之成人個體的功效且評估其安全性(DELTA 2)。

【0193】

個體

總共473名個體按2:1隨機分組至迪高替尼乳膏20 mg/g (314)或乳膏媒劑(159)。

【0194】 納入及排除標準與實例1中相同。

【0195】 試驗藥品(IMP)及IMP之投與與實例1中相同。

【0196】 試驗設計與實例1中相同。

【0197】 結果：在第16週，與乳膏媒劑相比，顯著較大比例之經迪高替尼治療的患者實現IGA-CHE TS (29.1%相較於6.9%；$p<0.001$)，HECSI-75 (49.5%相較於18.2%；$p<0.001$)，HECSI-90 (31.0%相較於8.8%；$p<0.001$)，及DLQI改善≥4分(72.2%相較於45.8%；$p<0.001$)。在報告不良事件(AE；45.7%相較於44.7%)及嚴重AE (1.6%相較於1.9%)之患者比例方面，迪高替尼與乳膏媒劑之間不存在差異。評估為大概或可能與研究藥物相關之AE的發生率在迪高替尼(31.29/100患者觀測年數[PYO])與乳膏媒劑(30.87/100 PYO)之間為一致的。與迪高替尼(1.04/100 PYO)相比，乳膏媒劑導致研究藥物停用之AE的發生率在數值上更高(11.02/100 PYO)。

【0198】 總體而言，與乳膏媒劑相比，迪高替尼乳膏在患者及臨床醫師報告之功效結果中均展現更大改善且在16週內具有良好耐受性。此等結果與先前相同設計之DELTA 1研究(實例1)報告之彼等結果一致。

【0199】

全身暴露調查：

在第1週、第4週及第16週施用試驗藥品後2至6小時所採集之血液樣本用以使用基於液相色譜/質譜分析的方法分析迪高替尼之血漿濃度，定量下限為5 pg/ml。使用健康志願者(n=4)全血體外IL-4釋放分析評估迪高替尼之50%抑制濃度(IC50)。在1期試驗中，在健康志願者(n=40)中測試單次口服劑量之迪高替尼(1.5、3、6及12 mg)。資料報告為幾何平均值。

【0200】 結果：DELTA 2分析包括來自積極治療之313名個體的樣本。在第1週、第4週及第16週，迪高替尼之血漿濃度分別為0.21、0.20及0.12 ng/ml。迪高替尼之IC50為17.2 ng/ml。在1期研究中，迪高替尼之最低測試口服劑量(1.5 mg)視為次治療劑量。1.5 mg經口給藥之迪高替尼之全身暴露峰值(Cmax)為7.2 ng/ml，意謂DELTA 2試驗中局部施用後之全身暴露降低≥30倍(7.2 ng/ml除以0.21 ng/ml)。

【0201】 結論：每日兩次施用迪高替尼乳膏導致最小全身暴露，在16週內比全血IC50至少低80倍(17.2 ng/ml除以0.21 ng/ml)，且比口服1.5 mg迪高替尼劑量低至少30倍，口服及局部投與之間的血漿暴露無重疊。此等資料進一步支持局部迪高替尼乳膏之良好安全性概況，且表明對於具有中度至重度CHE的患者，預計20 mg/g劑量無全身藥理作用。

【0202】

實例3

DELTA 1及DELTA 2為設計相同之多中心3期試驗，其中將具有中度至重度CHE之成人患者隨機分組(2:1)至每日兩次用迪高替尼乳膏20 mg/g或乳膏媒劑之雙盲治療，持續16週。在兩項試驗之合併分析中，評估所有患者的EQ-5D評分自基線至第16週之變化，且對實現臨床反應(定義為手

部濕疹面積及嚴重程度指數(HECSI)-50、-75及-90，CHE治療成功之研究者整體評估[IGA-CHE TS；光潔或幾乎光潔的皮膚，相對於基線改善≥2級]及手部濕疹症狀日記(HESD)瘙癢及疼痛評分改善≥4分)之患者進行事後分析。

【0203】

結果：

在兩項試驗中，總共639患者隨機分組至迪高替尼乳膏20 mg/g，且321名患者隨機分組至乳膏媒劑。大多數患者為白人(90%)、女性(64%)，具有基線中度CHE疾病嚴重程度(72%)。基線時之平均±SD EQ-5D評分在迪高替尼組中為0.65±0.23，且在乳膏媒劑組中為0.64±0.24。在第16週，與乳膏媒劑相比，迪高替尼治療使得EQ-5D相對於基線有顯著更大改善(最小平方平均變化[SE] 0.17±0.01相較於0.06±0.01；差異[95% CI] 0.11 (0.08，0.13)，p<0.001) (圖10)。在所有五個EQ-5D維度(活動能力、自理、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱)中，迪高替尼相較於乳膏媒劑中的EQ-5D之改善顯著更大。當藉由臨床反應分析時，不同反應者臨限值的EQ-5D存在臨床上有意義的變化(最小重要差異>0.082)，表明HRQoL之改善很可能與臨床反應相關。此外，在各臨床反應者組中，與乳膏媒劑相比，迪高替尼對EQ-5D之改善始終更高，除IGA-CHE TS類別外，以上所有者均在統計學上顯著。此外，顯著更多的用迪高替尼治療之患者實現不同臨床反應者臨限值的臨床反應。

【0204】

結論：

在具有實質性HRQoL障礙之中度至重度CHE患者中，每日兩次用迪

高替尼乳膏20 mg/g治療16週使得不僅在臨床結果方面，且亦在藉由EQ-5D評分所量測之HRQoL方面均比乳膏媒劑有統計學上顯著更大改善。在實現不同反應者臨限值臨床反應的患者當中，迪高替尼治療比乳膏媒劑產生甚至更大HRQoL益處。認為此HRQoL改善具有臨床意義。

【0205】

實例4

DELTA 1及DELTA 2為具有相同設計之3期試驗。在兩項試驗中，將具有中度至重度CHE之成人患者隨機分組(2:1)至每日兩次用迪高替尼乳膏20 mg/g或乳膏媒劑之雙盲治療，持續16週。合併兩項試驗之資料，評估所有患者之DLQI評分自基線至第16週之變化，且對實現臨床反應(定義為手部濕疹面積及嚴重程度指數(HECSI)-50、-75及-90，CHE治療成功之研究者整體評估(IGA-CHE TS；評分為0/1，相對於基線改善≥2級)及手部濕疹症狀日記(HESD)瘙癢及疼痛評分改善≥4分)之患者進行事後分析。

【0206】

結果：

在兩項試驗中，639名患者隨機分組至迪高替尼乳膏20 mg/g且321名患者隨機分組至乳膏媒劑。大多數患者為白人(90%)，女性(64%)，且CHE之平均持續時間為約10年。基線時之平均值±SD DLQI評分在迪高替尼組中為12.4±6.1，且在乳膏媒劑組中為12.4±6.7。在第16週，與乳膏媒劑相比，迪高替尼使得DLQI相對於基線有顯著更大改善(亦即，降低)(最小平方平均變化[SE] −7.25±0.22相較於−3.46±0.31；差異[95% CI]−3.79(−4.55，−3.04)，p<0.001)(圖11)。在所有十個DLQI事項中，迪高替尼相較於乳膏媒劑的第16週DLQI改善顯著更大(p<0.001)，尤其涉及與皮膚相

關之尷尬或自我意識及對工作、社交及休閒及其他日常活動的影響的彼等事項。當藉由臨床反應分析時，在所有臨床反應者類別中觀測到與乳膏媒劑相比，迪高替尼對DLQI之改善更大，此等差異對於除HECSI-90及IGA-CHE TS外的所有類別均在統計學上顯著。此外，如所有反應者臨限值所評估，實現臨床反應之用迪高替尼治療之患者比例比乳膏媒劑更高(所有$p<0.001$)。

【0207】

結論：

在具有中度至重度CHE之患者中，藉由DLQI所量測，與乳膏媒劑相比，每日兩次施用迪高替尼乳膏20 mg/g使得HRQoL顯著改善。在具有臨床反應之患者中，迪高替尼之HRQoL益處比乳膏媒劑更大。

【0208】

實例5

3期臨床試驗，旨在評估每日兩次施用之迪高替尼乳膏20 mg/g與乳膏媒劑相比在16週治療期內對具有中度至重度慢性手部濕疹之12至17歲青少年的功效及安全性(DELTA TEEN)。

【0209】

個體

約92名個體按3:1隨機分組至迪高替尼乳膏20 mg/g或乳膏媒劑。

【0210】

納入標準

與實例2中相同，以下納入標準除外：

1.在任何協定相關程序之前，已獲得簽署且註明日期的IC。簽署且

註明日期之IC必須由個體之父母/監護人及/或由個體以簽署且註明日期的IC/IA形式提供(根據國家法律或法規適用)。

2. 篩檢及基線時，年齡為12至17歲。

3. 在基線時，HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分。基線週平均值將根據緊接在基線問診前7天內(第-7天至第-1天)每日瘙癢嚴重程度之評估來計算。7天內最少需要4次瘙癢評分來計算基線平均評分。

【0211】

排除標準

與實例1中相同，以下除外：

當前或近期患有慢性酒精或藥物濫用，或研究者判斷與不良依從性相關之任何其他病狀的個體或父母/監護人。

【0212】

IMP

試驗藥品(IMP)

活性及安慰劑IMP闡明於下表中：

試驗藥品	劑型	活性成分及濃度	包裝大小	負責分批釋放之製造商
迪高替尼乳膏 20 mg/g	乳膏	迪高替尼， 20 mg/g	30 g	LEO Pharma A/S
乳膏媒劑	乳膏	媒劑	30 g	LEO Pharma A/S

【0213】 迪高替尼乳膏20 mg/g及乳膏媒劑之賦形劑與實例1中相同。

【0214】 將IMP (迪高替尼乳膏20 mg/g或乳膏媒劑)以局部施用形式進行施用，每日兩次，間隔約12小時，持續16週。

【0215】

試驗概述

試驗為3期、隨機分組、雙盲、媒劑對照、平行組、多地點試驗。試驗旨在評估迪高替尼乳膏20 mg/g之功效及安全性，該乳膏每日兩次施用於具有中度至重度慢性手部濕疹之12至17歲青少年，持續16週。

【0216】

篩檢期(第-4週至第0週)

篩檢期最短持續時間為1週且最長持續時間為4週(亦即篩檢問診應在第-4週與第-1週之間進行)。對於使用列為排除標準之治療的個體，篩檢期之持續時間應取決於所需清除期。考慮到此等治療中之一些的清除期為28天及允許之問診窗口(+3天)，篩檢期延長至31天。只有認為能夠在篩檢期期間停止所禁止治療而不會經受無法忍受之CHE病徵及症狀惡化的個體才將包括於試驗中。

【0217】 在篩檢問診時，檢查個體參加試驗的資格。試驗特定量測將按照試驗程序之計劃表中所概述進行。

【0218】 個體之CHE亞型將根據歐洲、加拿大及澳大利亞之標準臨床實踐進行分類。

【0219】

治療期(第0週至第16週)

在基線(第1天)，確認個體參加試驗的資格。符合條件之個體按3:1隨機分組至迪高替尼乳膏20 mg/g抑或乳膏媒劑。

【0220】 個體/護理人員每日兩次施用IMP (迪高替尼乳膏20 mg/g或乳膏媒劑)，持續16週。進行所有基線評估後，在基線(第1天)在試驗地點進行IMP之首次施用。所有後續IMP施用均由個體/護理人員在家進行。

【0221】 在16週治療期期間，個體返回至試驗地點進行功效及安全性評估。

【0222】

隨訪期(第16至18週)

在最後一次IMP施用後約2週經由電話對個體進行隨訪(可為現場問診)，以評估安全性。應注意，對於過早停止IMP治療之個體，2週隨訪期在最後一次施用IMP時開始。

【0223】

指標

試驗指標揭示於上表9及10中。

【0224】

實例6

兩種不同的包含迪高替尼的調配物在以下兩者中進行測試

I) 人類皮膚外植體(NativeSkin)生物標誌物測試及

II) 豬體內之開流式微灌注(OFM)，以探索迪高替尼在不同測試系統中之PKPD概況。

【0225】

所測試之調配物

軟膏：D1 (WO2017/125523)中所揭示之30 mg/g迪高替尼軟膏

乳膏：已提交之專利申請案(WO2020229622)中所揭示之20 mg/g迪高替尼乳膏調配物

【0226】

人類皮膚外植體生物標誌物測試

兩種調配物在來自法國Genoskin之人類皮膚外植體模型中進行測試(LEO Pharma A/S實驗號EXP-2017-6909)。與對照乳膏及空白組(對於各治療，3種不同供體)相比，在施用軟膏(30 mg迪高替尼/g)或乳膏(20 mg迪高替尼/g)後24小時量測用於JAK抑制的生物標誌物磷酸化STAT3/總STAT3 (pY-STAT3/STAT3)比率。

【0227】 結果展示於圖8中。

【0228】 與軟膏相比，迪高替尼乳膏調配物更顯著地抑制pY-STAT3/STAT3比率上調(圖3)，表明與WO2017/125523中所描述之30 mg/g軟膏相比，本發明之20 mg/g乳膏中顯著更多的迪高替尼滲透至皮膚中。

【0229】

開流式微灌注

兩種調配物在奧地利Joanneum Research Institute之長白豬中進行體內測試(LEO Pharma A/S報告編號REP-DJR-2018-01)。施用軟膏(30 mg迪高替尼/g)抑或乳膏(20 mg迪高替尼/g)後至多12小時，藉由使用OFM量測真皮中之迪高替尼濃度(圖9)。

【0230】 真皮間質液中迪高替尼之未結合濃度根據補償設定中之相對恢復及體外量測之蛋白質結合的灌注液濃度來計算。治療針對各調配物之兩個測試場的兩隻豬且在各測試場對其插入三個探針(每次治療n=12個單獨探針)。

【0231】 與軟膏相比，施用乳膏調配物後，迪高替尼之未結合真皮間質液(dISF)濃度更高(圖3)。與未結合濃度相比，施用乳膏後之dISF濃度明顯更高，表明與30 mg/g軟膏相比，20 mg/g乳膏中更多的迪高替尼滲

透至皮膚中，此與人類皮膚外植體實驗中見到的對生物標誌物的抑制作用一致。

【0232】

實例7

瘙癢及疼痛為慢性手部濕疹最常見且最嚴重的症狀中之兩者。迪高替尼乳膏(局部泛詹納斯(Janus)激酶抑制劑)具有良好耐受性且在DELTA-1及DELTA-2中之所有主要及次要功效指標中表現出顯著改善。

【0233】 此分析包括來自DELTA-1及DELTA-2 (迪高替尼乳膏20 mg/g [n=639]；乳膏媒劑[n=321]；每日兩次)之合併資料。手部濕疹症狀電子日記(HESD)以11分數字評定量表(0=無瘙癢/疼痛至10=重度瘙癢/疼痛)記錄過去24小時內患者報告之瘙癢及疼痛的嚴重程度。在第1週(W)，每日評估瘙癢及疼痛相對於基線之變化，且自第1週至第16週，每週進行評估。

【0234】 對於瘙癢，在第1天至第7天(D)之間，迪高替尼乳膏組中，相對於基線之最小平方(LS)平均降低為0.22至1.32，且在乳膏媒劑組中為0.21至0.68。對於疼痛，觀測到相對於基線之LS平均降低分別為0.13至1.43與0.26至0.81。自第1週至第16週，與接受乳膏媒劑之彼等患者相比(0.4至1.7；$P<0.001$)，經迪高替尼治療之患者實現瘙癢評分相對於基線之LS平均降低更高(1.0至3.5)。針對LS平均疼痛減輕亦發現相似結果(迪高替尼乳膏：0.9至3.3；乳膏媒劑：0.4至1.5；$P<0.001$)。在基線HESD瘙癢/疼痛評分≥4分之患者當中，在第2週至第16週實現HESD瘙癢/疼痛評分相對於基線降低≥4分之經迪高替尼乳膏治療的患者比例高於用乳膏媒劑治療之彼等患者(P≤0.001)。

【0235】 在第1週內觀測到經治療迪高替尼之患者早期發作之瘙癢及疼痛減輕，自第1週至第16週，與經乳膏媒劑治療之患者相比，減輕程度仍然顯著更大。

【0236】

實例8

在DELTA 2 3期試驗中，迪高替尼乳膏20 mg/g (局部泛詹納斯激酶抑制劑)具有良好耐受性且表明與乳膏媒劑相比在具有中度至重度慢性手部濕疹(CHE)之成人中的所有功效指標中均表現出顯著改善。

【0237】 在第1週、第4週及第16週施用迪高替尼2至6小時後，使用基於液相色譜/質譜分析的方法進行DELTA 2中之藥代動力學血液採樣(定量下限：5 pg/ml)。在1期試驗(NCT05050279)中，在健康志願者中測試單次口服劑量之迪高替尼，投與後至多24小時內進行採樣。

【0238】 在Delta 2中，在第8天的幾何平均+/-SD最大血漿濃度(C_{max})及自時間0至12小時的濃度曲線下面積(AUC_{0-12})分別為 0.46 ng/ml +/- 0.28及3.7ng*h/ml +/- 1.88。第8天達到穩定狀態。第1天與第8天之間的全身暴露(AUC及C_{max})相似且可忽略。

【0239】 在DELTA 2中，在313名經迪高替尼治療之患者中記錄最小全身暴露，在第1週的最高幾何平均血漿濃度為0.21 ng/ml (n=286)。到第16週，僅在一些患者中偵測到全身吸收，且其餘個體中的可偵測吸收下降48%，平均為0.11 ng/ml。在1期試驗中，所測試之最低口服迪高替尼劑量(1.5 mg；n=8)視為亞治療劑量且顯示出全身暴露峰值(幾何平均Cmax)為7.2 ng/ml。在DELTA 2中，45.7% (n=143/313；迪高替尼乳膏)及44.7% (n=71/159；乳膏媒劑)之患者報告不良事件(AE)，其中COVID-19

為最常見(分別為11.5%與12.6%)。迪高替尼乳膏與乳膏媒劑之間大概或可能相關之AE發生率低且相似。未報告死亡。報告之SAE很少，無一者評估為與研究藥物相關。

【0240】 迪高替尼之血漿蛋白結合率為22%至29%。

【0241】 重複局部投與迪高替尼乳膏後，迪高替尼之平均半衰期經估計為20.3小時。

【0242】 DELTA 2試驗表明，與良好安全性概況相關之最小全身暴露支持在具有中度至重度CHE之患者中每日兩次施用迪高替尼乳膏缺乏有意義的全身效果。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療有需要之人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的方法，其包含每日兩次向該人類患者之皮膚投與酸化水性局部組合物，該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼(delgocitinib)或其醫藥學上可接受之鹽，其中該患者在篩檢及基線時具有根據IGA-CHE分級為中度至重度的疾病嚴重程度(亦即，IGA-CHE評分為3或4)。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該患者在基線時之HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之方法，其中該患者為12至17歲之青少年或18歲或超過18歲之成人；其中該患者之手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月內復發兩次或更多次。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該患者具有對局部皮質類固醇(TCS)治療反應不佳的近期記錄病史，或記錄有TCS對於該患者在醫學上不適宜(歸因於重要副作用或安全風險)。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該患者在第16週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該患者在第8週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)

之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【請求項7】

如請求項5之方法，其中該患者在第4週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【請求項8】

如請求項5之方法，其中該患者在第2週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【請求項9】

如請求項5之方法，其中該患者在第1週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該患者在第16週、或第8週、或第4週、第2週或第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

【請求項11】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該患者在第16週、或第8週、或第4週、或第2週或第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該患者之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第16週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該患者之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第12週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第8週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項15】

如請求項13之方法，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第4週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項16】

如請求項13之方法，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第2週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項17】

如請求項13之方法，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分且在第1週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且在第16週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項19】

如請求項18之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項20】

如請求項18之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第4週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項21】

如請求項18之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4

分且該患者在第2週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項22】

如請求項18之方法，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分且該患者在第1週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第16週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項24】

如請求項1至22中任一項之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第4週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項26】

如請求項24之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第2週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項27】

如請求項24之方法，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分且在第1週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之方法，其中該患者在第16週實現DLQI評

分相對於基線降低≥4分。

【請求項29】

如請求項28之方法，其中該患者在第8週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【請求項30】

如請求項28之方法，其中該患者在第4週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【請求項31】

如請求項28之方法，其中該患者在第2週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【請求項32】

如請求項28之方法，其中該患者在第1週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之方法，其中觀測到迪高替尼在體內無積聚。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之方法，其中向人類患者之皮膚的該投藥係向人類患者之手部及手腕的投藥。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之方法，其中該治療持續直至該患者實現光潔或幾乎光潔的皮膚。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中在紅腫之病徵及症狀復發的情況下，根據需要重新開始對患病區域之每日兩次治療。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之方法，其中將迪高替尼溶解於局部調配物之水相中。

【請求項38】

如請求項36至37中任一項之方法，其中該水性局部調配物之pH低於約4.6或低於約4.4。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該水性局部調配物之pH在約3.8至約4.6之間。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中該水性局部調配物之pH為約4.3或更低。

【請求項41】

如請求項39之方法，其中該水性局部調配物之pH為約4.2或更低。

【請求項42】

如請求項37至41中任一項之方法，其中該水性乳膏包含脂質基劑。

【請求項43】

如請求項42之方法，其中該脂質基劑為液體石蠟。

[發明圖式]

（図2A）

DELTA2
DELTA1
DELTA2
DELTA1

圖2-1
數值模式—
觀測資料—
2.5
5.0
7.5
10.0
人數比(%)
0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
30.0
32.5
35.0
37.5
40.0
42.5
45.0
47.5
50.0
52.5
55.0
57.5
60.0
62.5
65.0
67.5
70.0
72.5
75.0
77.5
80.0
82.5
85.0
87.5
90.0
92.5
95.0
97.5
100.0

圖3

圖7A
圖7A-1
圖7A-2

第1圖

第2圖

第3圖

第4圖

第5圖

第6圖

第7圖

第8圖

第9圖

第10圖

第11圖

第12圖

第13圖

第14圖

第15圖

第16圖

第17圖

	DELTA 1						DELTA 2					
	這妻替尼乳膏20 mg/g (N=325; PYO=100.85)			乳膏媒劑 (N=162; PYO=48.55)			這妻替尼乳膏20 mg/g (N=313; PYO=95.87)			乳膏媒劑 (N=159; PYO=45.36)		
	n (%)	E	R	n (%)	E	R	n (%)	E	R	n (%)	E	R
所有事件	147 (45.2)	308	305.4	82 (50.6)	161	331.6	143 (45.7)	269	280.6	71 (44.7)	145	319.7
嚴重事件	6 (1.8)	7	6.9	3 (1.9)	4	8.2	5 (1.6)	5	5.2	3 (1.9)	4	8.8
嚴重程度												
輕度	106 (32.6)	193	191.4	57 (35.2)	96	197.7	116 (37.1)	196	204.5	63 (39.6)	102	224.9
中度	68 (20.9)	99	98.2	38 (23.5)	55	113.3	50 (16.0)	68	70.9	22 (13.8)	37	81.6
重度	12 (3.7)	16	15.9	5 (3.1)	10	20.6	3 (1.0)	5	5.2	4 (2.5)	6	13.2
大幅或完能與研究治療相關	12 (3.7)	17	16.9	13 (8.0)	18	37.1	22 (7.0)	30	31.3	11 (6.9)	14	30.9
導致研究治療停止之AE	2 (0.6)	2	2.0	6 (3.7)	7	14.4	1 (0.3)	1	1.0	5 (3.1)	5	11.0
根據系統器官類別及較佳術語之常見AE (任何治療組中≥ 2%)												
COVID-19	35 (10.8)	35	34.7	14 (8.6)	14	28.8	36 (11.5)	36	37.6	20 (12.6)	20	44.1
鼻咽炎	23 (7.1)	25	24.8	14 (8.6)	16	33.0	21 (6.7)	24	25.0	10 (6.3)	10	22.1
頭痛	9 (2.8)	13	12.9	4 (2.5)	6	12.4	19 (6.1)	25	26.1	9 (5.7)	11	24.3
皮膚反應[a]	1 (0.3)	1	1.0	7 (4.3)	10	20.6	3 (1.0)	3	3.1	6 (3.8)	6	13.2
咽炎	2 (0.6)	2	2.0	0	0	0	3 (1.0)	3	3.1	5 (3.1)	6	13.2
接觸性皮炎	4 (1.2)	4	4.0	4 (2.5)	4	8.2	3 (1.0)	3	3.1	2 (1.3)	2	4.4
單純疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1	1.0	4 (2.5)	4	8.8
金屬過敏	7 (2.2)	7	6.9	3 (1.9)	3	6.2	0	0	0	0	0	0

治療結果	試驗組（N=325；mean=70.85；SD=8.55）		對照組（N=362；mean=67.48；SD=8.55）		總計（N=687）		統計量	自由度	顯著性
	人數	百分比	人數	百分比	人數	百分比			
痊癒	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.000	0	0.000
未改善/惡化	45	13.8%	70	19.4%	115	16.7%	3.421	1	0.064
一年內復發未癒	12	3.7%	14	3.9%	26	3.8%	0.041	1	0.839
二次復發未癒	118	36.3%	112	31.0%	230	33.5%	1.892	1	0.169
二次復發二度癒後再發	62	19.1%	68	18.8%	130	18.9%	0.012	1	0.913
二次復發二度癒後再發，出現抗藥性	20	6.2%	16	4.4%	36	5.2%	0.812	1	0.368
轉診至安寧緩和醫療	9	2.8%	7	1.9%	16	2.3%	0.351	1	0.554
缺少追蹤資料	3	0.9%	2	0.6%	5	0.7%	0.000	1	1.000
死亡	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.000	0	0.000
總計	325	100.0%	362	100.0%	687	100.0%	—	—	—

（下轉）

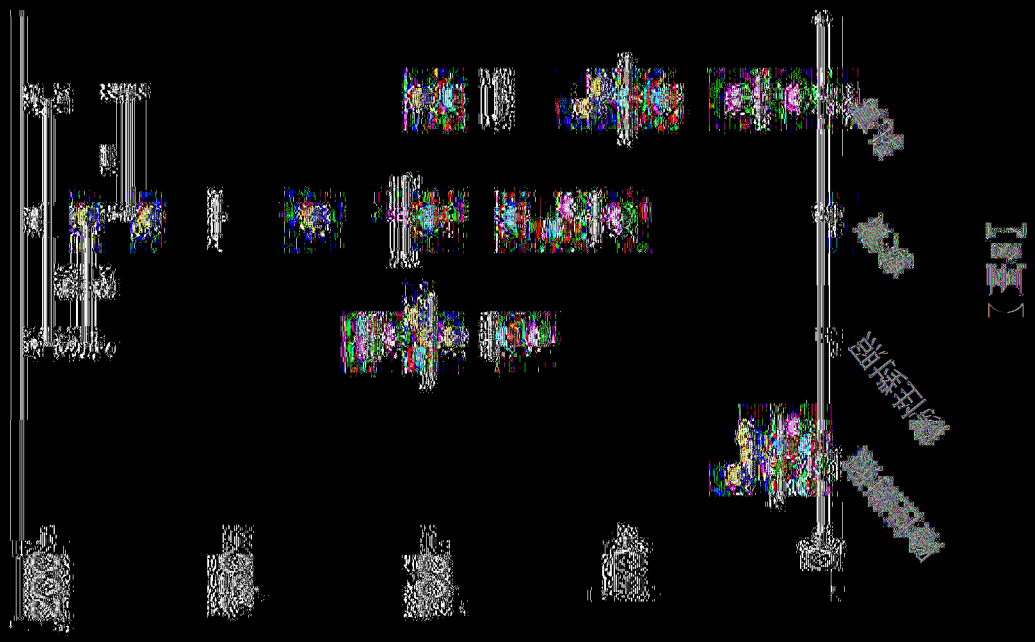

(%)濃度偵測系統
pX sTA13/sTA1S/sTA1S xd

圖 7-2

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種酸化水性局部組合物之用途，其係用於製備治療有需要之人類患者之中度至重度慢性手部濕疹的藥物，其中該酸化水性局部組合物包含按游離鹼計20 mg/g之迪高替尼(delgocitinib)或其醫藥學上可接受之鹽，且係以每日兩次向該人類患者之皮膚投與，其中該患者在篩檢及基線時具有根據IGA-CHE分級為中度至重度的疾病嚴重程度(亦即，IGA-CHE評分為3或4)。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該患者在基線時之HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該患者為12至17歲之青少年或18歲或超過18歲之成人；其中該患者之手部濕疹持續超過3個月或在過去12個月內復發兩次或更多次。

【請求項4】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該患者具有對局部皮質類固醇(TCS)治療反應不佳的近期記錄病史，或記錄有TCS對於該患者在醫學上不適宜(歸因於重要副作用或安全風險)。

【請求項5】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該患者在第16週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中該患者在第8週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【請求項7】

如請求項5之用途，其中該患者在第4週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【請求項8】

如請求項5之用途，其中該患者在第2週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【請求項9】

如請求項5之用途，其中該患者在第1週實現0 (光潔)或1 (幾乎光潔)之IGA-CHE評分，相對於基線改善≥2級。

【請求項10】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該患者在第16週、或第8週、或第4週、第2週或第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少90%。

【請求項11】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該患者在第16週、或第8週、或第4週、或第2週或第1週實現HECSI評分相對於基線改善至少75%。

【請求項12】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該患者之基線HESD評分(週平均值)≥4分，且在第16週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中該患者之基線HESD評分(週平均值)≥4分，

且在第12週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分，且在第8週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項15】

如請求項13之用途，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分，且在第4週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項16】

如請求項13之用途，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分，且在第2週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項17】

如請求項13之用途，其中該患者在基線時之基線HESD評分(週平均值)≥4分，且在第1週實現HESD評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項18】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分，且在第16週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分，且該患者在第8週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項20】

如請求項18之用途，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4

分，且該患者在第4週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項21】

如請求項18之用途，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分，且該患者在第2週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項22】

如請求項18之用途，其中該患者之基線HESD瘙癢評分(週平均值)≥4分，且該患者在第1週實現HESD瘙癢評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項23】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分，且在第16週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項24】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分，且在第8週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項25】

如請求項24之用途，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分，且在第4週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項26】

如請求項24之用途，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4

分，且在第2週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項27】

如請求項24之用途，其中該患者之基線HESD疼痛評分(週平均值)≥4分，且在第1週實現HESD疼痛評分(週平均值)相對於基線降低≥4分。

【請求項28】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該患者在第16週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【請求項29】

如請求項28之用途，其中該患者在第8週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【請求項30】

如請求項28之用途，其中該患者在第4週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【請求項31】

如請求項28之用途，其中該患者在第2週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【請求項32】

如請求項28之用途，其中該患者在第1週實現DLQI評分相對於基線降低≥4分。

【請求項33】

如請求項1至2中任一項之用途，其中觀測到迪高替尼在體內無積聚。

【請求項34】

如請求項1至2中任一項之用途，其中向人類患者之皮膚的該投藥係向人類患者之手部及手腕的投藥。

【請求項35】

如請求項1至2中任一項之用途，其中該治療持續直至該患者實現光潔或幾乎光潔的皮膚。

【請求項36】

如請求項35之用途，其中在紅腫之病徵及症狀復發的情況下，根據需要重新開始對患病區域之每日兩次治療。

【請求項37】

如請求項1至2中任一項之用途，其中迪高替尼係溶解於局部調配物之水相中。

【請求項38】

如請求項36之用途，其中該水性局部調配物之pH低於約4.6或低於約4.4。

【請求項39】

如請求項38之用途，其中該水性局部調配物之pH在約3.8至約4.6之間。

【請求項40】

如請求項39之用途，其中該水性局部調配物之pH為約4.3或更低。

【請求項41】

如請求項39之用途，其中該水性局部調配物之pH為約4.2或更低。

【請求項42】

如請求項37之用途，其中該水性乳膏包含脂質基劑。

【請求項43】

如請求項42之用途，其中該脂質基劑為液體石蠟。