



(21)申請案號：110137584

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/10/09 美國 63/089,809

2020/11/20 美國 63/116,365

2021/08/16 美國 63/233,592

(71)申請人：日商協和麒麟股份有限公司(日本) KYOWA KIRIN CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：佐藤光男 SATO, MITSUO (JP)；永田吉範 NAGATA, YOSHINORI (JP)；大瀧頭  
司 OOTAKI, KENJI (JP)；今井信行 IMAI, NOBUYUKI (JP)；島辺宗健 SHIMABE,  
MUNETAKE (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：11 共 90 頁

(54)名稱

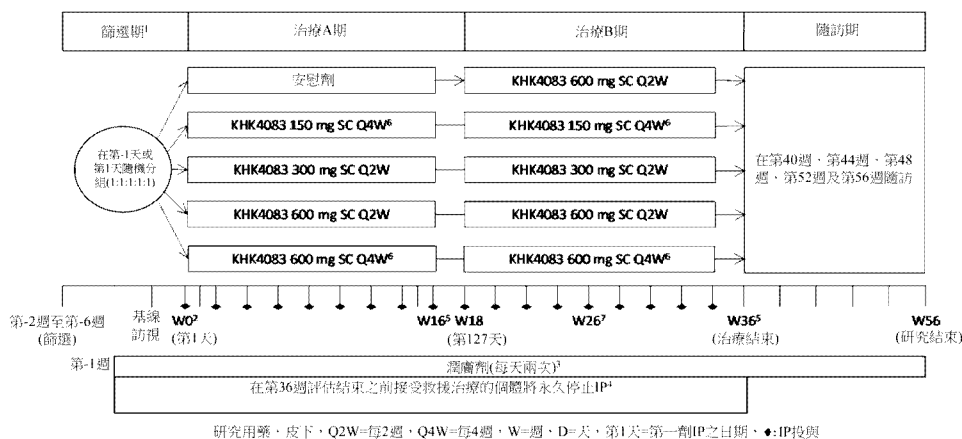
治療 OX40 相關疾病之方法

(57)摘要

本發明係關於一種抗 OX40 抗體，其用於治療或預防 OX-40 相關疾病，諸如異位性皮膚炎。特定言之，本發明提供用抗 OX40 抗體治療異位性皮膚炎之投藥時程。

The present disclosure relates to an anti-OX40 antibody for use in treatment or prevention of OX-40 related diseases such as atopic dermatitis. In particular, the present disclosure provides an administration schedule that treats atopic dermatitis with an anti-OX40 antibody.

指定代表圖：



【圖1】

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

治療OX40相關疾病之方法

### 【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING OX40 RELATED DISEASE

### 【中文】

本發明係關於一種抗OX40抗體，其用於治療或預防OX-40相關疾病，諸如異位性皮膚炎。特定言之，本發明提供用抗OX40抗體治療異位性皮膚炎之投藥時程。

### 【英文】

The present disclosure relates to an anti-OX40 antibody for use in treatment or prevention of OX-40 related diseases such as atopic dermatitis. In particular, the present disclosure provides an administration schedule that treats atopic dermatitis with an anti-OX40 antibody.

### 【指定代表圖】

圖1

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

治療OX40相關疾病之方法

### 【英文發明名稱】

METHOD FOR TREATING OX40 RELATED DISEASE

### 【技術領域】

【0001】本發明係關於一種抗OX40抗體，其用於治療或預防OX40相關疾病，諸如異位性皮膚炎。特定言之，本發明提供用抗OX40抗體治療異位性皮膚炎之投藥時程。

### 【先前技術】

【0002】異位性皮膚炎(AD)為最常見的慢性發炎性皮膚病，影響成人與兒童，全球發病率高達20%(NPL 1)。皮膚發炎之標準照護包括局部治療，諸如局部皮質類固醇或他克莫司(tacrolimus)軟膏。雖然包括環孢靈(cyclosporine)及全身性皮質類固醇之口服療法在局部治療難治性AD的情況下可能有效，但仍需要經改良之藥物來治療局部治療難治性AD。

【0003】藉由OX40(CD134)活化諸如Th2之T細胞亞群可在諸如AD之發炎性皮膚病之病理學中起一定作用。

【0004】OX40(CD134)為腫瘤壞死因子(TNF)受體基因家族之成員。OX40主要在T細胞抗原活化後早期表現，T細胞包括CD4及CD8陽性T細胞；T輔助1型、2型及17型細胞；及叉頭框P3(FoxP3)陽性/CD4陽性調節T細胞。OX40與抗原特異性T細胞擴增及存活有關。OX40之配位體(OX40L)在發炎期間主要表現於活化之抗原呈現細胞及內皮細胞上。藉由OX40L接合OX40可以增強T細胞存活及增殖且驅動有益發炎過程以及病

理性自體免疫疾病。

**【0005】** 在諸如哮喘、發炎性腸病、移植排斥反應、自體免疫糖尿病、移植物抗宿主疾病(GvHD)、關節炎、實驗性自體免疫腦脊髓炎之人類疾病之若干動物模型中，阻斷OX40/OX40L途徑已展示能夠預防有害的T細胞活化。

**【0006】** 治療罹患OX40介導之疾病之患者或預防此類疾病需要開發OX40阻斷劑之投藥策略及劑量。PTL 1揭示特異性結合OX40之抗體，但未揭示使用此類抗體治療或預防OX40介導之疾病的投藥策略及劑量。在一種方法中，PTL 2提供歷經至多16週投與抗OX40抗體以治療異位性皮膚炎之計劃測試。然而，PTL 2未考慮在比16週更長的時間段內投與抗OX40抗體，且未報告向人類個體投與抗OX40抗體之任何結果。

**【0007】** 因此，仍需要用於在有需要的個體中遞送抗OX40抗體以用於治療OX40介導之疾病(諸如AD)之經證實為安全且有效的投藥方法。

## 引文清單

### 專利文獻

**【0008】** [PTL 1] : US 2010/0196359

[PTL 2] : WO 2019/229155

### 非專利文獻

**【0009】** [NPL 1]: Nakagawa等人J. of Dermatological Science, 99: 82-89, 2020

### 【發明內容】

**【0010】** 本發明之一個實施例係關於一種用於OX40相關的免疫或過敏相關疾病之治療方法，其包括每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之

劑量向患者皮下投與抗OX40抗體，持續至少16週。在另一實施例中，本發明係關於一種用於治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病之組合物，其中抗OX40抗體每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之劑量向患者皮下投與，以相同劑量持續投與。

**【0011】** 在一些實施例中，該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(亦稱為VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(亦稱為VL)。

**【0012】** 在一些實施例中，該投藥在開始該投藥之後持續至少20週、22週、24週或34週。

**【0013】** 在一些實施例中，該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為異位性皮膚炎。

**【0014】** 在一些實施例中，該抗OX40抗體每兩週、三週或四週皮下投與一次。

**【0015】** 在一些實施例中，劑量係選自150 mg、300 mg、450 mg及600 mg。

**【0016】** 在一些實施例中，該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為中度至重度異位性皮膚炎。

**【0017】** 在一些實施例中，該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為使用局部藥劑控制不良之中度至重度異位性皮膚炎，或醫學上不推薦局部治療之中度至重度異位性皮膚炎。

**【0018】** 在一些實施例中，本發明係關於一種用於治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病之治療方法或組合物，其中該抗OX40抗體與諸如類固醇之已知局部藥劑組合。

【0019】 在一些實施例中，該抗OX40抗體為KHK4083。

在一些實施例中，本發明係關於一種用於OX40相關的免疫或過敏相關疾病之治療方法，其包括每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之劑量向患者皮下投與抗OX40抗體，以相同劑量持續投與。在一些實施例中，本發明係關於一種供用於治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病之方法中的組合物，其包括每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之劑量向患者皮下投與抗OX40抗體，以相同劑量持續投與。在一些實施例中，該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(亦稱為VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(亦稱為VL)。在一些實施例中，該投藥在開始該投藥之後持續至少16週、20週、22週、24週或34週。在一些實施例中，該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為異位性皮膚炎。在一些實施例中，該抗OX40抗體每兩週、三週或四週皮下投與一次。在一些實施例中，劑量係選自150 mg、300 mg、450 mg及600 mg。在一些實施例中，該抗OX40抗體為KHK4083。在一些實施例中，300 mg之抗OX40抗體在2週內投與一次持續24週，且接著在4週內投與一次。在一些實施例中，300 mg之抗OX40抗體在2週內投與一次持續24週，且接著在8週內投與一次。在一些實施例中，300 mg之抗OX40抗體在2週內投與一次持續16週，且接著在4週內投與一次。在一些實施例中，300 mg之抗OX40抗體在2週內投與一次持續16週，且接著在8週內投與一次。在一些實施例中，150 mg之抗OX40抗體在2週內投與一次持續24週，且接著在4週內投與一次。在一些實施例中，150 mg之抗OX40抗體在2週內投與一次持續24週，且接著在8週內投與一次。在一些實施例中，150 mg之抗OX40抗體在2週內投與一次持續16週且接著在4週內投與

一次。在一些實施例中，150 mg之抗OX40抗體在2週內投與一次持續16週，且接著在8週內投與一次。

### 【圖式簡單說明】

#### 【0020】

[圖1] 圖1展示試驗設計之概述。

[圖2] 圖2為描繪投藥組達成EASI-75之比例的圖。

[圖3] 圖3為描繪投藥組之EASI分數相對於基線之變化百分比的圖。

[圖4] 圖4為描繪投藥組之血液OX40陽性輔助T細胞計數相對於基線之變化百分比的圖。

[圖5] 圖5為描繪達成EASI-75(每週)之比例之圖。

[圖6] 圖6為描繪投藥組之EASI分數相對於基線之變化百分比(%)的圖。

[圖7] 圖7為描繪在W36時達成EASI-75之患者在不投與KHK4083的情況下復發之時間(週)的圖。

[圖8] 圖8為描繪血液中總OX40陽性輔助T細胞計數相對於基線之變化百分比(%)的圖。

[圖9] 圖9為描繪血液中未佔據OX40陽性輔助T細胞之計數相對於基線的變化百分比(%)之圖。

[圖10] 圖10為描繪上真皮中OX40陽性細胞之計數相對於基線之變化百分比(%)的圖。

[圖11] 圖11為描繪血液中TARC值相對於基線之變化百分比(%)的圖。

### 【實施方式】

**【0021】** 本發明係關於一種抗OX40拮抗劑抗體，其用於治療罹患OX40介導之疾病或病症的個體。本發明亦提供一種藉由向個體投與治療有效量之所揭示之抗OX40拮抗劑抗體來治療OX40介導之疾病或病症的方法。

**【0022】** 在一個態樣中，本發明係關於一種用於OX40相關的免疫或過敏相關疾病之治療方法，其包括每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之劑量向患者皮下投與抗OX40抗體，持續至少16週。

**【0023】** 定義

**【0024】** 除非另外定義，否則本文所使用之技術及科學術語具有本發明所屬技術領域的一般技術者通常所理解之含義。除非另外指出，否則在以下描述及實例中進行參考的材料、試劑及類似者可自商用來源獲得。

**【0025】** 如本文所使用，除非明確陳述僅表示單數，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」表示單數及複數兩者。

**【0026】** 術語「約」意謂數字包括但不限於本文所闡述之準確數字，且意欲指實質上圍繞所述數字而不背離本發明之範疇的數字。如本文所用，「約」將由一般熟習此項技術者理解且將在一定程度上根據使用其之上下文而變化。若使用一般熟習此項技術者並不清楚的術語，則給定使用該術語之上下文，「約」將意謂特定術語至多加或減10%。

**【0027】** 如本文中所使用，術語「個體」包括任何人類或非人類動物。術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。較佳地，個體為人類。

**【0028】** 出於本發明之目的，「患者」包括人類與其他動物，較佳哺

乳動物且最佳人類。因此，本發明之抗體具有人類治療與獸醫應用。本發明中之術語「治療(treatment)」或「治療(treating)」意欲包括疾病或病症之治療性治療，以及預防性或抑制性措施。因此，舉例而言，在疾病發作之前成功投與抗體可治療疾病。作為另一實例，在疾病之臨床表現之後成功投與抗體以對抗疾病之症狀包含治療疾病。

**【0029】**「治療(Treatment)」及「治療(treating)」亦涵蓋在疾病出現之後投與抗體以根除該疾病。在發作之後及臨床症狀已發展之後成功投與抗體，可能緩解臨床症狀且可能改善該疾病，包含治療該疾病。彼等「需要治療」者包括已患有疾病或病症者以及易於患疾病或病症者，包括體內疾病或病症待預防者。

**【0030】** OX40及抗OX40抗體

**【0031】**如本文所用之術語「人類OX40」包括人類OX40之變異體、同功型及物種同源物。本文中使用「人類OX40」涵蓋人類OX40之所有已知或尚未發現的對偶基因及多晶型。術語「人類OX40」、「OX40」或「OX40受體」在本文中等效地使用且除非另外特定指示，否則意謂「人類OX40」。

**【0032】**OX40L為TNF超家族之成員且亦稱為gp34或CD252。OX40L亦指定為CD252(分化簇252)且具有序列資料庫寄存編號P23510(Swiss-Prot)或Q6FGS4(Uniprot)。OX40L表現於活化B細胞、T細胞、樹突狀細胞及內皮細胞之表面上。

**【0033】**術語「抗OX40抗體」包括結合至OX40，例如分離形式之OX40的抗體或其片段。術語「結合至人類OX40之抗體或其片段」包括結合至人類OX40之變異體、同功型及物種同源物的抗體或其抗原結合片

段。抗OX-40抗體可以200 nM或更小、較佳100 nM或更小、更佳50 nM或更小、更佳20 nM或更小、更佳10 nM或更小、甚至更佳5 nM或更小之親和力(KD)結合OX40。

**【0034】**術語「拮抗性抗體」在本文中用於包括能夠例如藉由阻斷OX40與OX40配位體之結合或實質上減少OX40與OX40配位體之結合且因此抑制或減少OX40觸發之信號傳導途徑及/或抑制或減少OX40介導之細胞反應(如淋巴細胞增殖、細胞因子表現或淋巴細胞存活)來抑制及/或中和OX40之生物信號傳導活性的抗體。

**【0035】**如本文中所提及之術語「抗體」包括全抗體及其任何抗原結合片段或單鏈。「抗體」係指包含由二硫鍵互連之至少兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈的醣蛋白或其抗原結合片段。各重鏈由重鏈可變區(在本文中縮寫為VH)及重鏈恆定區構成。重鏈恆定區由三個域CH1、CH2及CH3構成。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中簡化為VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區由一個域CL構成。VH及VL區可進一步再分為高變區，稱為互補決定區(CDR)，其中序列高變及/或涉及抗原識別及/或通常形成結構上限定之環，其穿插有稱為構架區(FR或FW)之更保守區。各VH及VL由三個CDR及四個FW構成，胺基末端至羧基末端按以下次序排列：FW1、CDR1、FW2、CDR2、FW3、CDR3、FW4。FW1、FW2、FW3及FW4之胺基酸序列共同構成如本文中所提及之VH或VL之「非CDR區」或「非延伸CDR區」。

**【0036】**將抗體分組成多類，亦稱為同型，如由恆定區在遺傳上確定。人類恆定輕鏈分類為 $\kappa$ (CK)及 $\lambda$ (CX)輕鏈。重鏈分類為 $\mu$ (m)、 $\delta$ (d)、 $\gamma$ (y)、 $\alpha$ (a)或 $\epsilon$ (e)，且分別將抗體同型定義為IgM、IgD、IgG、IgA及

IgE。因此，如本文所用之「同型」意謂藉由恆定區之化學及抗原特徵定義之免疫球蛋白之類別及/或子類中之任一者。已知人類免疫球蛋白同型為IgG1(IGHG1)、IgG2(IGHG2)、IgG3(IGHG3)、IgG4(IGHG4)、IgA1(IGHA1)、IgA2(IGHA2)、IgM(IGHM)、IgD(IGHD)及IgE(IGHE)。所謂的人類免疫球蛋白假- $\gamma$  IGHGP基因表示已定序但歸因於轉換區改變而不編碼蛋白質之額外人類免疫球蛋白重鏈恆定區基因(Bensmana M等人, (1988) *Nucleic Acids Res.* 16(7): 3108)。儘管具有改變之轉換區，但人類免疫球蛋白假- $\gamma$  IGHGP基因對於所有重鏈恆定域(CH1-CH3)及鉸鏈具有開讀框。重鏈恆定域之所有開讀框編碼與具有預測結構特徵之所有人類免疫球蛋白恆定域良好對齊之蛋白域。此額外假 $\gamma$ 同型在本文中稱為IgGP或IGHGP。已報告其他假免疫球蛋白基因，諸如人類免疫球蛋白重鏈恆定域 $\epsilon$  PI及P2假基因(IGHEP1及IGH EP2)。IgG類別最常用於治療目的。在人類中，此類別包含亞類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。在小鼠中，此類別包含亞類IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG2c及IgG3。

**【0037】**本發明之抗體可為抗OX40拮抗劑抗體，其用於治療罹患OX40介導之病症的患者。本發明亦提供一種藉由向個體投與治療有效量之所揭示之抗OX40拮抗劑抗體來治療OX40介導之病症的方法。

**【0038】**在根據本發明之治療方法之一個態樣中，抗OX40抗體用於治療OX40介導之病症，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(亦稱為VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(亦稱為VL)。

**【0039】**本發明之抗OX40抗體中含有的恆定區之實例包括含有胺基

酸序列SEQ ID NO: 3之恆定區及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 4之恆定區。本發明之抗OX40抗體之實例為包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 5之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 6之輕鏈的單株抗體。

**【0040】** 在一些實施例中，該抗OX40抗體為KHK4083。

**【0041】** 可參考人類構架(下文稱作FR)一致序列測定本發明之抗OX40抗體之互補決定區(CDR)序列，且人類抗體生殖系序列由Kabat等人[Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services (1991)]作為人類抗體FR之胺基酸序列報告。另外，CDR亦可由ImMunoGeneTics(IMG)編號系統定義。由Kabat編號、IMG編號或任何其他已知使用含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(VH)及SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(VL)的方法定義之CDR序列亦包括於本發明之抗OX40抗體的CDR序列中。

**【0042】** OX40相關疾病或病症

**【0043】** 如本文所用，術語「OX40相關疾病」可為任何與異常OX40信號傳導相關的疾病或病症。術語「OX40相關疾病」及「OX40介導之疾病」可互換使用且意欲為等效術語。

**【0044】** 在一些實施例中，OX40相關疾病可為由OX40介導之有害T細胞活化引起的疾病。在一些實施例中，OX40相關疾病可為哮喘、發炎性腸病、移植排斥、自體免疫糖尿病、移植物抗宿主疾病(GvHD)、關節炎或實驗性自體免疫腦脊髓炎。

**【0045】** 在一些實施例中，本文所揭示之治療方法可用於治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病，其中OX40相關的免疫或過敏相關疾病為異位性皮膚炎。在一些實施例中，該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為使

用局部藥劑控制不良之中度至重度異位性皮膚炎，或醫學上不推薦局部治療之中度至重度異位性皮膚炎。在一些實施例中，該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為中度至重度異位性皮膚炎。

**【0046】**如本文所使用之異位性皮膚炎(AD)意謂一種特徵在於劇烈搔癢(例如嚴重搔癢)及鱗狀乾燥濕疹性病變的發炎性皮膚病。術語「異位性皮膚炎」包括但不限於由表皮障壁功能障礙、過敏(例如對某些食品、花粉、黴菌、塵蟎、動物等過敏)、輻射暴露及/或哮喘引起或與其相關之AD。本發明涵蓋治療患有輕度、中度至重度或重度AD之患者的方法。如本文所用，「中度至重度AD」的特徵在於強烈搔癢性廣泛皮膚病變，其通常伴有持續性細菌、病毒或真菌感染。中度至重度AD亦包括患者之慢性AD。在許多情況下，慢性病變包括皮膚增厚斑塊、苔蘚化及纖維性丘疹。受中度至重度AD影響之患者一般亦具有超過10%之受影響身體皮膚或除累及眼睛、手及身體褶皺之外還有10%之皮膚區域。

**【0047】**本發明中之功效可基於指數來評估，例如EASI(濕疹面積及嚴重程度指數)、SCORAD(異位性皮膚炎之嚴重程度評分)、IGA(調查員整體評估)、BSA(體表面積)、搔癢病NRS(數字評定量表)、睡眠紊亂NRS、DLQI(皮膚病生活品質指數)、TARC(胸腺與活化調節趨化激素)或其類似指數，但該指數不限於此。「AD相關功效參數之改良」意謂IGA、BSA、EASI、SCORAD、TEWL、DLQI或搔癢病NRS中之一或多者相對於基線降低。

**【0048】**根據本發明之治療方法，患者之EASI分數可相對於基線降低至少20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、75%或更多或80%或更多。

【0049】調查員整體評估(IGA)：IGA為臨床研究中用於確定AD嚴重程度及對治療之臨床反應的評估量表，基於0(明確)至4(重度/極重度)範圍內之5分量表來確定。各IGA量表例如定義如下：

【0050】0 = 明確：無異位性皮膚炎之發炎性徵象(無紅斑、無硬結/丘疹、無苔蘚化、無滲液/結痂)。可能存在炎症後色素過多及/或色素過少。

【0051】1 = 差不多明確：幾乎察覺不到紅斑，幾乎察覺不到硬結/丘疹及/或最少苔蘚化。無滲液或結痂。

【0052】2 = 輕度：輕微但明確的紅斑(粉紅色)、輕微但明確的硬結/丘疹及/或輕微但明確的苔蘚化。無滲液或結痂。

【0053】3 = 中度：明顯察覺到紅斑(暗紅色)、明顯察覺到硬結/丘疹及/或明顯察覺到苔蘚化。可能存在滲液及結痂。

【0054】4 = 嚴重：明顯紅斑(深紅色或亮紅色)、明顯硬結/丘疹及/或明顯苔蘚化。疾病範圍廣泛。可能存在滲液或結痂。

【0055】濕疹面積及嚴重程度指數(EASI)為臨床實務及臨床研究中用於評估AD之嚴重程度及程度的有效量度。調查員或指定人員將以「0」(不存在)至「3」(重度)之等級評估四個AD疾病特徵的嚴重程度。此外，AD受累面積將按頭頸部、軀幹(包括生殖器區域)、上肢及下肢(包括臀部)之身體面積百分比進行評估，並且轉換為0到6分(Hanifin等人，2001年)。

【0056】異位性皮膚炎評估評分(SCORAD)為臨床研究及臨床實務中所用的有效工具，其經研發以標準化對AD之程度及強度之評價。AD之程度評估為每個確定的身體區域之百分比，且報告為所有區域之總和，最

大得分為100%(在整體SCORAD計算中指定為「A」)。使用以下量表評估AD之6種特定症狀之強度：不存在(0)、輕度(1)、中度(2)或重度(3)(總分最多18分，在整體SCORAD計算中指定為「B」)。針對各症狀，由受試者或親屬在視覺類比量表(VAS)上記錄對搔癢及不眠之主觀評估，其中0為無搔癢(或失眠)且10為可想像的最嚴重搔癢(或失眠)，其中最大可能得分為20。此參數在整體SCORAD計算中指定為「C」。SCORAD計算為： $A/5 + 7B/2 + C$ (Kunz等人, *Dermatology*, 195(1): 10-9 1997)。

【0057】對於搔癢數字評定量表(搔癢NRS)，個體將藉由自0至10中選擇一個分數回答其在前24小時期間最嚴重癢程度之問題，其中0為不癢且10為可想像之最嚴重的癢。

【0058】皮膚病生活品質指數(DLQI)為一項個體管理的10個問題之有效生活品質調查表，涵蓋6個領域，包括症狀及感覺、日常活動、休閒、工作及學校、個人關係及治療。反應類別包括「有點」、「很多」及「非常多」，對應分數分別為1、2及3；「根本不」、「不相關」反應評分為「0」。總分範圍為0至30(即，損傷自少至多)，與基線相比有5分的變化被認為具有臨床相關性(Finlay and Khan, *Clin Exp Dermatol.*, May;19(3):210-6, 1994；Basra等人, *Br J Dermatol.*, Nov;159(5):997-1035)。

【0059】對於整體個人體徵評分(GISS)，AD病變之各個組成部分(紅斑、浸潤/丘疹、表皮剝脫及苔蘚化)將在4分量表(自0=無至3=嚴重)上使用EASI嚴重程度分級標準進行整體評定。

【0060】將針對身體之各部分評估受AD影響之體表面積(BSA)(各區域之可能最高分：頭頸部[9%]、前軀幹[18%]、背部[18%]、上肢

[18%]、下肢[36%]及生殖器[1%])且報告為所有組合之主要身體部分之百分比。

**【0061】** 醫院焦慮抑鬱量表(HADS)為用於篩選非精神病群體焦慮及抑鬱之工具；重複投藥亦提供關於患者情緒狀態變化之資訊(Zigmond and Snaith, 1983; Herrmann, 1997)。HADS由14個項目組成，焦慮及抑鬱症狀各7個；子量表的可能分數範圍為0至21。兩個子量表都推薦使用以下截止分數：7至8分表示可能存在，10至11分表示很可能存在，14至15分表示嚴重焦慮或抑鬱。

**【0062】** 面向患者之濕疹量度(POEM)為7個項目之有效問卷，其用於臨床實務及臨床試驗中以評估兒童及成人之疾病症狀(Charman等人, 2004)。格式為根據過去一週之頻率(亦即0=當天、1=1至2日、2=3至4日、3=5至6日及4=所有日)對7個項目(乾燥、癢、剝脫、開裂、失眠、出血及滲液)之反應，評分系統為0至28；總分反映疾病相關之發病率。

**【0063】** EuroQol-5D(EQ-5D)為由EuroQOL組開發之健康狀態之標準化量度，旨在為臨床及經濟評估提供簡單通用的健康量度。EQ-5D由2部分組成：描述系統及EQ視覺類比量表(EQVAS)。EQ-5D描述系統包含以下5個維度：活動能力、自我護理、常見活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱。每一維度具有3個感知問題的等級：「沒有問題」(第1級)、「一些問題」(第2級)、「極端問題」(第3級)。VAS量表為100分量表，終點範圍自100-「可想像的最佳健康狀態」至0-「可想像的最差健康狀態」。

**【0064】** 哮喘控制問卷-5(ACQ5)為Juniper ACQ之5個問題版本，為用以評價哮喘控制之有效問卷。問卷將僅用於具有哮喘病史之個體子集。

**【0065】** 鼻腔結果測試(SNOT-22)為用以評估慢性鼻竇炎對生活品

質(QOL)之影響的有效問卷。問卷將僅用於具有鼻黏膜及/或鼻竇之慢性發炎病況(例如慢性鼻炎/鼻竇炎、鼻息肉、過敏性鼻炎)的個體子集。

**【0066】** 患者整體疾病評估：個體將基於不良至極佳之5分李克特量表(Likert scale)對其總體健康進行評級。個體將被詢問：「考慮到你的濕疹影響你之所有方式，指出你的表現如何。」反應選項為：「不良」；「一般」；「良好」；「極好」；「極佳」。

**【0067】** 患者整體治療評估：個體將基於不良至極佳之5分李克特量表對其研究治療之滿意度進行評定。個體將被詢問：「你如何評定你的濕疹對研究藥品之反應方式？」反應選項為：「不良」；「一般」；「良好」；「極好」；「極佳」。

**【0068】** 異位性皮膚炎生物標記參數。本發明亦包括涉及使用、定量及分析異位性皮膚炎生物標記參數之方法。如本文所用，術語「異位性皮膚炎生物標記參數」意謂以不同於(例如大於或小於)在非AD患者中存在或可偵測之標記之含量或量的含量或量在AD患者中存在或可偵測的任何生物反應、細胞類型、參數、蛋白質、多肽、酶、酶活性、代謝物、核酸、碳水化合物或其他生物分子。在一些實施例中，術語「異位性皮膚炎生物標記參數」包括與2型輔助T細胞(Th2)驅動之發炎有關的生物標記。為評價藥物效果或多少疾病譜藉由治療逆轉，如所量測到之AD總轉錄本的變化，使用由損傷與非損傷AD皮膚之間的差異表現基因組成之基因陣列，如藉由倍數變化(通常超過2之倍數變化)所定義。AD疾病表型為定義表皮病理學(增生、分化異常)及Th2及Th22免疫活化之細胞及分子標記之整合。此等免疫及屏障缺陷之變化或逆轉將藉由IHC及RT-PCR評估。

**【0069】** 其他例示性AD相關生物標記包括一組Th1、Th2、Th22、

Th17/Th22細胞激素及趨化激素，例如K16、Ki67、IFN $\gamma$ 、CXCL10、IL-31、IL-4、IL-13、CCL11、CCL17、TSLP、IL-23p19、IL8及S100As、血清胸腺及活化調節趨化激素(TARC/CCL17)、伊紅趨素-3(eotaxin-3)、總免疫球蛋白E(IgE)，胸腺及活化調節趨化激素為一種趨化激素，展示為與AD疾病嚴重程度強烈相關且可能與疾病發病機制有關。

**【0070】** 將評估基線TARC含量對治療反應之潛在預測價值。伊紅趨素-3(CCL26)，伊紅趨素-3為一種趨化激素，展示與AD之疾病嚴重程度相關，且可能與疾病發病機制有關。將評估基線伊紅趨素-3含量對治療反應之潛在預測價值。將針對抗OX40拮抗劑抗體對伊紅趨素-3之影響評價治療後樣品。總免疫球蛋白E(IgE)，患有AD之患者通常具有升高之IgE。已發現總IgE含量與AD嚴重程度適當相關且可能與疾病發病機制有關。總IgE之變化不僅反映了AD，而且一般反映了特異反應。將評估基線IgE含量對治療反應之潛在預測價值。經皮失水(TEWL)。經皮失水係量測經由皮膚之出汗或失水之皮膚屏障功能測試。此程序涉及探針在臂或腿皮膚表面上之非侵入性施加。將測試受影響及未受影響皮膚區域。

**【0071】** 在一些實施例中，該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為使用局部藥劑控制不良之中度至重度異位性皮膚炎，或醫學上不推薦局部治療之中度至重度異位性皮膚炎。在其他實施例中，OX40介導之疾病包含感染(病毒、細菌、真菌及寄生蟲)、與感染相關之內毒性休克、關節炎、類風濕性關節炎、哮喘、支氣管炎、流感、呼吸道合胞病毒、肺炎、COPD、特發性肺纖維化(IPF)、隱原性纖維化肺泡炎(CFA)、特發性纖維化間質性肺炎、肺氣腫、骨盆發炎性疾病、阿茲海默症(Alzheimer's Disease)、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、

Peyronie氏病、coeliac疾病、膽囊疾病、潛毛疾病、腹膜炎、牛皮癬、血管炎、手術黏連、中風、I型糖尿病、萊姆病(lyme disease)、關節炎、腦膜腦炎、自體免疫葡萄膜炎、中樞及周邊神經系統之免疫介導性發炎性病變(諸如多發性硬化症)、狼瘡(諸如全身性紅斑狼瘡)及Guillain-Barr二氏症候群、異位性皮膚炎，其中異位性皮膚炎為輕度，或輕度至中度，或中度，或中度至重度，或重度自體免疫肝炎、纖維化肺泡炎、格雷氏病(Grave's disease)、IgA腎病變、特發性血小板減少性紫癜、梅尼爾氏病(Meniere's disease)、天疱瘡、原發性膽汁性肝硬化、類肉瘤病、硬皮病、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、其他自體免疫病症、胰臟炎、創傷(手術)、移植物抗宿主病(GVHD)、移植排斥、心血管疾病(包括缺血性疾病，諸如心肌梗塞以及動脈粥樣硬化)、血管內凝固、骨骼再吸收、骨質疏鬆症、骨關節炎、齒根骨膜炎、胃酸過少症(hypochlorhydria)、汗腺炎及視神經脊髓炎。

#### 【0072】投藥及給藥方案

【0073】本發明之抗體或組合物可使用此項技術中已知之多種方法中之一或多者經由一或多種投藥途徑來投與。如熟習此項技術者應瞭解，投藥途徑及/或模式將視所要結果而變化。較佳投藥途徑包括靜脈內、肌內、皮內、腹膜內、皮下、脊椎或其他腸胃外投藥途徑，例如藉由注射或輸注。更佳投藥途徑為靜脈內或皮下。如本文所用，片語「腸胃外投藥」意謂除經腸及局部投藥以外通常藉由注射之投藥模式，且包括但不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。或者，本發明之抗體可經由非腸胃外途徑投與，諸如局部、表

皮或黏膜投藥途徑，例如鼻內、經口、經陰道、經直腸、舌下或表面。在本發明之一較佳態樣中，皮下投與抗OX40拮抗劑抗體。

**【0074】** 包括抗OX40拮抗劑抗體之藥物的投與可在藥物動力學(PK)參數方面加以描述。PK參數之非限制性實例包括：最大觀測血清濃度(C<sub>max</sub>)，平均血漿藥物濃度(C<sub>avg</sub>)，血漿谷濃度(C<sub>谷</sub>)，最後可量測之血漿濃度(C<sub>最後</sub>)，時間t時血漿濃度時間曲線下面積(AUC<sub>t</sub>)，例如AUC<sub>168</sub>為濃度-時間曲線下面積(時間0至時間168小時)自時間0至最後可量測濃度之時間的血清濃度時間曲線下面積(AUC<sub>0-最後</sub>)、自時間零至無限之血漿濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-inf</sub>)最大觀測血清濃度時間(T<sub>max</sub>)，最後觀測血清濃度時間(T<sub>最後</sub>)，表觀終末消除半衰期(t<sub>1/2</sub>)，總清除率(CL)，與末期相關之表觀分佈體積(V<sub>z</sub>)，穩態分佈體積(V<sub>ss</sub>)，累積比率(R<sub>ac</sub>)。

**【0075】** 特定言之，本發明提供一種用於治療OX40介導之病症的抗OX40拮抗劑抗體，其中該經抗OX40抗體經靜脈內或皮下投與有需要之患者。本發明亦提供一種用於治療OX40介導之病症的方法，其中該抗OX40抗體經靜脈內或皮下投與有需要之患者。

**【0076】** 本發明之抗體或組合物可以單次或多次劑量投與。如本發明中所使用之術語「劑量」指示根據個體體重投與之原料藥的量或投與個體之總劑量，與其體重無關。

**【0077】** 在一實施例中，劑量為選自50至1000 mg之劑量，但較佳為選自75至600 mg之劑量，更佳為選自100至600 mg之劑量，更佳為選自150至600 mg之劑量。

**【0078】** 在本發明之另一個實施例中，劑量可為50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550及600 mg中之任一

者，但較佳為150、300、450或600 mg，更佳150、300或600 mg。

**【0079】** 在本發明之一實施例中，在皮下投與抗OX40抗體至少16週之後，可連續投與抗OX40抗體，但不一定必須連續投與。本發明之劑型可為任何形式，只要形式為皮下投與即可，且例如，由保健專家進行之皮下投與及由自注射進行之皮下投與亦包括於本發明之劑型中。在連續投藥之情況下，投藥可以與16週投藥時間之最後一次劑量相同的劑量來持續，且劑量亦可適當地增加或減少。此外，在連續投藥之情況下，投藥可以與16週投藥時間中之最後一個劑量間隔相同的劑量間隔來持續，且亦可適當地調節劑量間隔。在調節劑量間隔之情況下，劑量間隔可在劑量間隔已為兩週時進一步延長至三週或更長時間，且劑量間隔可在劑量間隔已為四週時進一步延長至五週或更長時間。劑量間隔之實例包括2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、10週、12週、14週、16週及其類似時間。在連續投藥之情況下，投藥可持續例如20週、22週、24週、34週或更長時間。劑量或劑量間隔亦可例如藉由在投與至少16週之後觀測到足夠功效時停止投藥，減少劑量或延長劑量間隔來調節。或者，甚至在16週之前，劑量或劑量間隔亦可例如藉由在觀測到足夠功效時停止投藥，減少劑量或延長劑量間隔來調節。

**【0080】** 在本發明中，開始投與抗OX40抗體的當天視為第1天(投與抗OX40抗體之初始日)，且自抗OX40抗體投與之初始日計數抗OX40抗體投與之第X天(第X天)。就此而言，抗OX40抗體投與之前一天視為第-1天。開始抗OX40抗體投與之週視為第0週，且自抗OX40抗體投與之初始週計數第Y週。舉例而言，「每兩週持續投與抗OX40抗體歷時六週」或「每兩週持續投與抗OX40抗體，直至第六週」的情況意謂在第0週第1天

初始投與抗OX40抗體，且分別在第2週第15天、在第4週第29天及第6週第43天進行第二投與、第三投與及第四投與。

【0081】在本發明之一些實施例中，該投藥在開始該投藥之後持續至少20週、22週、24週或34週。在一些實施例中，亦在16週後持續投與抗OX40抗體。在一些實施例中，抗OX40抗體或包含抗OX40抗體之組合物之投與在開始投與之後持續至少20週、22週、24週、26週、28週、30週、32週、34週、36週、38週、40週、42週、44週、46週、48週、50週、52週、54週、56週、58週、60週、62週或64週。

【0082】在一些實施例中，該抗OX40抗體每兩週、三週或四週皮下投與一次。在另一個實施例中，本發明之抗體以多次劑量皮下投與。特定言之，抗OX40抗體或包含抗OX40抗體之組合物一週投與一次、兩週投與一次、三週投與一次或四週投與一次，持續至少兩週、至少4週、至少6週、至少8週、至少10週、至少12週、至少14週、至少16週、至少18週、至少20週、至少22週、至少24週、至少26週、至少28週、至少30週、至少32週、至少34週、至少36週、至少38週、至少40週、至少42週、至少44週、至少46週、至少48週、至少50週、至少52週、至少54週、至少56週或更長時間。在一些實施例中，抗OX40抗體或包含抗OX40抗體之組合物一週投與一次、兩週投與一次、三週投與一次或四週投與一次，持續至少4週、至少6週、至少8週、至少10週、至少12週、至少14週、至少16週、至少18週、至少20週、至少22週、至少24週、至少26週、至少28週、至少30週、至少32週、至少34週、至少36週、至少38週、至少40週、至少42週、至少44週、至少46週、至少48週、至少50週、至少52週、至少54週、至少56週或更長時間。

【0083】在一較佳實施例中，本發明為一種用於OX40相關的免疫或過敏相關疾病之治療方法，其包括每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之劑量向患者皮下投與抗OX40抗體，以相同劑量持續投與。

【0084】在本發明之一些實施例中，其中劑量係選自75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550及600 mg。在本發明之一些實施例中，抗OX40抗體之劑量係選自75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950及1000 mg。在一些實施例中，抗OX40抗體之劑量為自約50 mg至約2 g，或介於約100 mg與約1.5 g之間，或約150 mg與約1.2 g之間，或約150 mg與約600 mg之間。更特定言之，抗OX40抗體之劑量為至少50 mg，或至少60 mg，或至少70 mg，或至少80 mg，或至少90 mg，或至少100 mg，或至少150 mg，或至少200 mg，或至少250 mg，或至少300 mg，或至少350 mg，或至少400 mg，或至少450 mg，或至少500 mg，或至少550 mg，或至少600 mg，或至少650 mg，或至少700 mg，或至少750 mg，或至少800 mg，或至少850 mg，或至少900 mg，或至少950 mg，或至少1 g，或至少1.2 g，或至少1.5 g。本發明亦包括介於上述劑量之間的任何中間值的劑量。

【0085】在另一態樣中，抗OX40抗體一週一次、兩週一次、三週一次或四週一次以第一劑量投與，包含投與至少50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950及1000 mg持續至少兩週、至少4週、至少6週、至少8週、至少10週、至少12週、至少14週、至少16週、至少18週、至少24週或更長時間。在另一態樣中，抗OX40抗體一週一次，兩週一次，三週一次，

或四週一次以第一劑量投與，包含介於約50 mg與約1 g之間，或約150 mg與約800 mg之間，或約150 mg與約600 mg之間，或約150 mg與約300 mg之間，持續至少4週、至少6週、至少8週、至少10週、至少12週、至少14週、至少16週、至少18週、至少24週或更長時間。

**【0086】**在第一劑量之後，抗OX40抗體可以一週一次、兩週一次、三週一次或四週一次以第二劑量投與，包含至少50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950及1000 mg持續至少兩週、至少4週、至少6週、至少8週、至少10週、至少12週、至少14週、至少16週、至少18週、至少24週或更長時間。在第一劑量之後，抗OX40抗體一週一次，兩週一次，三週一次，或四週一次以第二劑量投與，包含至少約50 mg與約1 g，或介於約150 mg與約800 mg之間，或約150 mg與約600 mg之間，或約150 mg與約300 mg之間，持續至少兩週、至少4週、至少6週、至少8週、至少10週、至少12週、至少14週、至少16週、至少18週、至少24週或更長時間。

**【0087】醫藥組合物及組合療法**

**【0088】**如(1)之治療方法與諸如類固醇之已知局部藥劑組合。在一些實施例中，治療方法與已知局部藥劑組合。在一些實施例中，已知局部藥劑為類固醇。在一些實施例中，向個體投與抗OX40抗體與選自皮質類固醇或鈣調神經磷酸酶抑制劑之第二藥劑。

**【0089】**在另一態樣中，抗OX40抗體調配為適於本文所揭示之投藥途徑中之任一者的醫藥組合物。在一較佳實施例中，抗OX40抗體調配為適於皮下投藥之醫藥組合物。如本文所用，術語「醫藥組合物」係指與醫

藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑一起調配之一或多種活性劑。

**【0090】** 其他實施例

**【0091】** 本文揭示一種抗OX40抗體，其用於治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(VL)，且該抗OX40抗體每兩週至四週一次以50 mg至1000 mg之劑量向患者皮下投與，持續至少16週。

**【0092】** 在另一態樣中，本發明提供抗OX40抗體用於製造用以治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病之醫藥組合物的用途，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(VL)，且該抗OX40抗體每兩週至四週一次以50 mg至1000 mg之劑量向患者皮下投與，持續至少16週。

**【0093】** 在另一態樣中，本發明提供抗OX40抗體用於治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病之用途，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(VL)，且該抗OX40抗體每兩週至四週一次以50 mg至1000 mg之劑量向患者皮下投與，持續至少16週。

**【0094】** 在另一態樣中，本發明提供一種用於OX40相關的免疫或過敏相關疾病之治療方法，其包括每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之劑量向患者皮下投與抗OX40抗體，以相同劑量持續投與。在一些實施例中，該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(亦稱為VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(亦

稱為VL)。在一些實施例中，該投藥在開始該投藥之後持續至少16週、20週、22週、24週或34週。在一些實施例中，該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為異位性皮膚炎。

**【0095】** 在一些實施例中，該抗OX40抗體每兩週、三週或四週皮下投與一次。

**【0096】** 在一些實施例中，劑量係選自150 mg、300 mg、450 mg及600 mg。

**【0097】** 在一些實施例中，該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為中度至重度異位性皮膚炎。

**【0098】** 在一些實施例中，該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為使用局部藥劑控制不良之中度至重度異位性皮膚炎，或醫學上不推薦局部治療之中度至重度異位性皮膚炎。在一些實施例中，該治療方法與諸如類固醇之已知局部藥劑組合。

**【0099】** 在一些實施例中，該抗OX40抗體為KHK4083。

**【0100】** 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病之抗OX40抗體，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(VL)，且該抗OX40抗體每兩週至四週一次以50 mg至1000 mg之劑量向患者皮下投與，以相同劑量持續投與。

**【0101】** 在另一態樣中，本發明提供抗OX40抗體用於製造用以治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病之醫藥組合物的用途，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(VL)，且該抗OX40抗體每

兩週至四週一次以50 mg至1000 mg之劑量向患者皮下投與，以相同劑量持續投與。

【0102】在一些實施例中，本發明提供抗OX40抗體用於治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病之用途，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(VL)，且該抗OX40抗體每兩週至四週一次以50 mg至1000 mg之劑量向患者皮下投與，以相同劑量持續投與。

## 實例

【0103】本發明藉由實例在下文中詳細解釋，但本發明不受該實例限制。

### 實例1

【0104】根據以下方案，在患有使用局部藥劑控制不良之中度至重度異位性皮膚炎(AD)之患者及醫學上不推薦局部治療之中度至重度AD患者中進行II期、整體、雙盲、安慰劑對照、平行組試驗。

#### 【0105】[表A-1]

表A-1

主要目標	終點
藉由在中度至重度AD患者中16週重複皮下(SC)投藥之後比較濕疹面積及嚴重程度指數(EASI)相對於基線之變化與安慰劑之變化來評估具有四種劑量及投與/四種劑量之KHK4083的功效。	第16週EASI相對於基線之變化百分比

#### 【0106】

[表A-2]

表A-2

次要目標	終點
將16週重複SC投與KHK4083對中度至重度AD患者皮膚表現之影響與安慰劑之影響進行比較。	第16週達成EASI相對於基線降低50%、75%及90%或更多(EASI-50、EASI-75及EASI-90) 第16週EASI相對於基線之絕對變化

	第16週異位性皮膚炎之嚴重程度評分(SCORAD)相對於基線之絕對變化及變化百分比 第16週達成皮膚表現之嚴重程度的調查員整體評估(IGA)之分數0或1及相對於基線至少減少2分 第16週AD病況之體表面積(BSA)相對於基線的絕對改變
將16週重複SC投與KHK4083對中度至重度AD患者瘙癢及睡眠之影響與安慰劑之影響進行比較。	第16週搔癢病數字評定量表(NRS)相對於基線之絕對變化及變化百分比 第16週睡眠障礙NRS相對於基線之絕對變化及變化百分比
將16週重複SC投與KHK4083對中度至重度AD患者生活品質(QoL)之影響與安慰劑之影響進行比較。	第16週關於皮膚病況之問卷(皮膚病生活品質指數：DLQI)相對於基線的絕對變化

## 【0107】

[表A-3]

表A-3

次要目標	終點
檢查36週重複SC投與KHK4083對中度至重度AD患者皮膚表現的影響。	各評估時間點EASI相對於基線之絕對變化及變化百分比 在各評估時間點達成EASI-50、EASI-75及EASI-90 在各評估時間點SCORAD相對於基線之絕對變化及變化百分比 在各評估時間點達成IGA分數0或1及相對於基線至少減少2分 各評估時間點BSA相對於基線的絕對變化
檢查36週重複SC投與KHK4083對中度至重度AD患者瘙癢及睡眠的影響。	在各評估時間點瘙癢NRS相對於基線之絕對變化及變化百分比 在各評估時間點睡眠障礙NRS相對於基線之絕對變化及變化百分比
檢查36週重複SC投與KHK4083對中度至重度AD患者QoL的影響。	在各評估時間點DLQI相對於基線的絕對變化

## 【0108】 [表A-4]

表A-4

安全性	終點
檢查在中度至重度AD患者中重複SC投與KHK4083之安全性。	不良事件(TEAE) 臨床測試值 生命體徵 標準12導程心電圖

## 【0109】[表A-5]

表A-5

探究目標	終點
檢查在中度至重度AD患者中重複SC投與KHK4083之藥代動力學及免疫原性。	藥代動力學血清KHK4083濃度藥代動力學參數( $C_{max}$ 、 $C_{\infty}$ 及其類似參數) 抗KHK4083抗體
進行在中度至重度AD患者中重複SC投與KHK4083之藥效評估。	藥效評估血清狀況標記(胸腺及活化調節趨化激素[TARC]及總血清IgE)

## 【0110】個體患者

【0111】患有使用局部藥劑控制不良之中度至重度AD之患者或醫學上不推薦局部治療之中度至重度AD患者。就此而言，為允許在尚未使用任何生物藥劑之個體內評估功效及安全性，具有用於AD治療目的之生物藥劑的醫療記錄之登記患者的比例為所有登記個體之50%或更少。

## 【0112】患者選擇標準

【0113】藉由以下合格性標準加以選擇之患者納入臨床試驗中：

【0114】\*自願簽署書面知情同意書以參與該試驗之患者。

【0115】\*在同意時為18歲或更大之男性或女性患者。

【0116】\*根據American Academy of Dermatology Consensus Criteria(Eichenfield等人, 2014)或本地診斷標準在篩選前1年或更長時間診斷患有AD之患者。

【0117】\*在篩選及基線時之EASI分數為16或更高的患者。

【0118】\*在篩選與基線時IGA分數為「3:中度」或更高的患者。

【0119】\*在篩選與基線時BSA為10%或更大之患者。

【0120】\*在篩選前1年內已判定為對局部藥劑治療反應不充分或已確認由於重要副作用或安全性風險而醫學上不推薦局部治療之患者。

【0121】\*不充分反應定義為即使在施用至少一種適當強度局部皮質類固醇(必要時共投與鈣調神經磷酸酶抑制劑(局部藥劑))至少28天(或由產

品之處方資訊推薦之最長時段，此時最長時段較短(例如在最強類別局部皮質類固醇之情況下歷時14天))之後仍不能夠達成且維持緩解或低疾病活性(對應於IGA=0(無病變)至2(輕度))的狀態。

**【0122】**\*在1年內有AD全身治療史之患者亦視為對局部治療反應不充分且可在適當洗脫治療之後與KHK4083一起投與。

**【0123】**\*重要副作用或安全性風險指示出大於治療益處之情況且為調查員、副調查員或患者之主治醫師觀測到對治療之不耐受性、過敏反應、重度皮膚萎縮或歸因於全身性病況之不耐受性的情況。

**【0124】**\*具有生育潛力之女性及具有生殖潛力之男性，必須同意自同意時間至研究藥物投與結束之後六個月(對於女性)或自研究藥物投與開始至研究藥物投與結束之後六個月(對於男性)，根據各國審批通過之指導使用高度有效避孕方法。有生育潛力之女性患者必須在篩選時的血清妊娠測試中展示陰性結果且在基線妊娠測試中展示陰性結果。

**【0125】**\*在美國及加拿大，可能與已藉由非手術方法接受避孕之男性伴侶性交之有生育潛力的女性自書面同意時間至最後投與研究藥物之後六個月必須同意選擇且必須執行以下高效避孕方法(Clinical Trials Facilitation Group, 2014)中之一者。

**【0126】**\*應確定使用經口、注射、經皮或植入雌激素-助孕素組合性激素避孕藥(在篩選日期之前至少兩個月)。在篩選日期之前使用此類方法小於兩個月之個體，需要使用b)及c)中所描述之方法中之任一者直至激素避孕藥確定下來。

**【0127】**\*雙屏障避孕藥：使用子宮托(帽蓋或宮頸/陰道穹窿帽)與殺精泡沫劑/凝膠/薄膜/乳膏/栓劑。在不准許殺精保險套之國家，一般保險

套可與殺精乳膏一起使用。女性避孕套及男性避孕套不應一起使用，因為產品中之一者或兩者可能會由於避孕套之間的摩擦而破裂。調查員或副調查員根據投與研究藥物之國家中之標準療法確定對個體之適當程序。

**【0128】\*子宮內裝置或子宮內避孕系統**

**【0129】\*在德國，具有生育潛力之女性及具有繁殖潛力之男性必須同意使用極其有效避孕方法，該方法自同意時間至最終投與研究藥物之後六個月(對於女性)或自開始投與研究藥物至最終投與研究藥物之後六個月(對於男性)可達成每年小於1%之失敗率。就此而言，具有生育潛力之女性必須在篩選時的血清妊娠測試中展示陰性結果，且在基線及以劑量間隔進行之尿液妊娠測試中展示陰性結果。當正確使用時極其有效的避孕方法列於下文。**

**【0130】\*\*與抑制排卵相關之組合(含有雌激素及助孕素)激素避孕**

\*\*經口投與

\*\*陰道內投與

\*\*經皮投與

\*\*與抑制排卵相關之僅助孕素之激素避孕

\*\*經口投與

\*\*注射

\*\*植入

\*\*避孕裝置

\*\*子宮內激素釋放系統

\*\*輸卵管結紮

\*\*切除輸精管搭配物

**\*\*禁慾(禁慾僅在定義為在試驗之整個時段內忍住不與異性性交時才被視為極其有效的方法。)**

**【0131】** 補充：

**【0132】** 有生育潛力之女性不包括已接受永久絕育方法之女性、絕經後女性(12個月或更長時間無月經而無替代醫學原因(或根據本地絕經後標準))及歸因於解剖學原因無生育潛力之女性。

**【0133】** 排除標準。以下患者自此臨床試驗排除：

**【0134】** \*患有嚴重併發症之患者，調查員或副調查員判定該併發症會影響試驗及評估之進行。併發症包括以下併發症，但不限於此等併發症：嚴重心血管疾病(例如，紐約心臟協會(New York Heart Association)分類中III類或IV類)、控制不佳的糖尿病(9%或更高的HbA1c)、肝病(例如Child-Pugh分類中B類或C類)、腎病、呼吸道疾病、血液病、中樞神經系統疾病、精神障礙、自體免疫疾病及類似疾病。

**【0135】** \*患者在篩選時具有以下任一異常臨床測試值：

**【0136】** \*\*血清肌酐：超過1.5 mg/dL

\*\*AST或ALT：正常值上限之至少2.5倍

\*\*嗜中性球計數：小於 $1.5 \times 10^3$ 個/微升

\*\*調查員或副調查員考慮會影響此試驗之完成或評估的其他異常臨床測試值

**【0137】** \*具有活動性惡性腫瘤之患者或在同意之前5年內有惡性腫瘤發作或治療史之患者(不包括經根治性治療之子宮頸上皮內癌、皮膚基底細胞癌及皮膚鱗狀癌)。

**【0138】** \*在篩選日期之前1年內具有酒精或藥物濫用病史之患者或

具有酒精中毒或藥物成癮之患者。

【0139】\*已有或有任何自殺行為之患者。

【0140】\*對其他生物藥劑或KHK4083之任一添加劑有嚴重免疫反應(血清病、過敏或過敏樣反應)病史之患者。

【0141】\*在基線日期之前1年內出現需要全身投藥(不包括經口投藥)抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑或其類似物3次或更多次之感染的患者。

【0142】\*在基線日期之前4週內出現需要藉由全身投與抗生素、抗病毒劑、抗寄生蟲劑、抗原蟲劑或抗真菌劑進行治療之活動性慢性或急性感染或在基線日期之前2週內出現皮膚表面感染的患者。

【0143】\*在基線日期之前12週內接受活毒疫苗(BCG、脊髓灰質炎、麻疹、風疹或其類似者)投與之患者。允許免疫接種不活化疫苗(肝炎病毒、肺炎球菌、腦膜炎雙球菌、破傷風、白喉類毒素、非細胞性百日咳、不活化脊髓灰質炎、人類乳頭狀瘤病毒、不包括經鼻流感病毒疫苗之流感疫苗及其類似物)。

【0144】\*在基線日期之前12週(日本為16週)或半衰期的5倍(更長)內接受生物藥劑(包括研究藥物)投與的患者。

【0145】\*在基線日期之前2年內使用三種或更多種生物藥劑(包括研究藥物)之患者。

【0146】\*在基線日期之前4週(在日本為16週)或半衰期之五倍(更長)內參與藥物之臨床試驗或等效研究且投與研究藥物(不包括生物藥劑)或使用未經批准之醫療裝置的患者。

【0147】\*在基線日期之前4週或半衰期之五倍(更長)內接受以下任

一藥物或任一療法之投藥的患者：

**【0148】** \*\*全身性投與皮質類固醇(允許組合含有皮質類固醇之吸入劑、滴眼劑、滴耳劑或鼻滴劑，但禁止組合栓劑或灌腸劑。)

\*\*全身性投與甲胺喋呤(methotrexate)、環孢菌素(ciclosporin)、黴酚酸、他克莫司、沙立度胺(thalidomide)或其他免疫抑制劑

\*\*出於AD治療之目的之光療法(補骨脂素-UV(PUVA)療法、紫外線B(UVB)療法、窄帶UVB療法、紫外線A1(UVA1)療法、準分子光及其類似者)

\*\*JAK抑制劑

**【0149】** \*在基線日期之前1週內接受以下任一藥物或任一療法之投與用於AD治療的患者：

**【0150】** \*\*局部皮質類固醇藥劑

\*\*鈣調神經磷酸酶抑制劑或其他免疫抑制劑(局部)

\*\*局部藥劑，諸如克羅米通(crotamiton)及克里博羅(crisaborole)(Eucrisa<sup>(R)</sup>)

\*\*含有皮質類固醇、鈣調神經磷酸酶抑制劑或另一免疫抑制劑之局部藥劑混合物

\*\*中草藥(Jumihaidokuto、Shofusan、Saikoseikanto、Hochuekkito及其類似物)

**【0151】** \*在參與試驗期間計劃進行手術治療或侵入性手術之患者(例如牙科植入或非緊急微創心臟手術)。

**【0152】** \*無法中止任何禁用的伴隨藥品或禁用的伴隨療法之患者。

**【0153】** \*懷孕或哺乳之患者或希望生育之女性患者。

**【0154】** \*感染人類免疫缺乏病毒(HIV)或篩選結果呈陽性之HIV抗體測試的患者。具有獲得性、尋常變異性或遺傳性、原發性或繼發性免疫缺乏之患者。

**【0155】** \*篩選結果為以下任何一種情況之活動性B型肝炎(HB)感染患者：

**【0156】** \*\*B型肝炎表面抗原(HBs抗原)陽性

\*\*B型肝炎核心抗體(HBc抗體)陽性或B型肝炎病毒(HBV)-DNA陽性

\*\*在日本，HBc抗體及/或HBs抗體陽性及HBV-DNA陽性。在此，因B型肝炎疫苗接種而活性抗體陽性之患者，在篩選時未感染B型肝炎的患者無需進行HBV-DNA量測，且允許在此測試中登記。

然而，當結果中之任一者不確定時或當結果無法確定時，應使用每個地區中確定之替代性測試用於確認。

**【0157】** \*篩查結果為C型肝炎病毒(HCV)抗體陽性，且藉由RNA或另一測試確認感染了HCV之患者。對於不確定結果，應使用每個地區確定之替代測試進行確認。

**【0158】** \*具有經治療或未經治療之活動性結核病之徵象或病史之患者或具有潛伏性結核病(定義為無臨床上明顯之活動性結核病之證據且在純化蛋白質衍生物(PPD)測試或干擾素 $\gamma$ 釋放分析(IGRA)中呈陽性)之患者，其在基線日期之前至少12個月已完成治療或未進行治療。結核病之評估係根據本地治療標準或如由本地指南所定義，該本地指南包括PPD或IGRA測試且可包括病史、身體檢查及胸部X射線照相。滿足任一以下情況之潛伏結核病患者允許登記。

**【0159】** \*患者在基線日期之前12個月內根據本地指南或治療標準完

成適當的抗結核治療。

【0160】\*患者在基線日期之前至少28天(日本為21天)根據本地指南或治療標準接受適當的抗結核治療(例如異菸肼)。

【0161】\*患者已參與KHK4083試驗且接受研究藥物。

【0162】\*由調查員或副調查員判定不適合參與此試驗之其他患者。

【0163】試驗設計

【0164】此試驗包括至少2週(最大6週)篩選期、18週安慰劑或研究藥物投與期(治療A)、後續18週研究藥物投與期(治療B)及20週隨訪期(FOLLOW-UP)(圖1)。個體在雙盲條件(第0週(第1天)，第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32及34週)接受每兩週一次之安慰劑或研究藥物的重複SC投與。最終投與在第34週。接著，在第40週、第44週、第48週、第52週及第56週進行隨訪。

【0165】在第16週藉由EASI分數相對於基線(第0週時之值)之絕對變化來評估主要終點。此處，以下Q4W意謂四週內一次的投藥時程，且Q2W意謂兩週內一次的投藥時程。篩選期係在不投與KHK4083之情況下判斷針對此試驗之合格性的時間段。

【0166】治療A期(自第0週至第18週研究藥物投與之前)

【0167】所有在篩選期間確認滿足選擇標準且不滿足任何排除標準之個體以1:1:1:1:1比率隨機分配至安慰劑組、KHK4083 150 mg Q4W組、300 mg Q2W組、600 mg Q2W組及600 mg Q4W組。個體在雙盲條件下接受每兩週一次研究藥物的重複SC投與(最終投與係在第16週)。在150 mg Q4W組及600 mg Q4W組中，安慰劑在KHK4083投與之間每隔4週投與，且研究藥物及安慰劑每兩週交替投與以確保盲性。

【0168】治療B期(第18週至第36週之研究藥物投與，第34週最終投與)

【0169】 KHK4083在雙盲條件下投與第18週之所有個體(最終投與係在第34週)。在治療B期中，治療A期中隨機分組在安慰劑組中之個體自第18週開始接受兩週一次600 mg KHK4083的重複SC投與。在治療A期中隨機分組在KHK4083組中之個體接受與治療A期中之劑量及劑量間隔相同的KHK4083之連續投與。

【0170】 「當第26週IGA之結果相對於基線值(第0週之值)惡化或沒有差異時且當第26週IGA相對於第18週IGA沒有差異或惡化時」，停止在第26週向個體投與研究藥物，且在檢查結束之後終止試驗。

【0171】 隨訪期

【0172】 第36週預定檢查完成之後的時段為隨訪期，且隨訪為每四週直至第56週。在第36週及之後接受救援治療之個體進行試驗直至第56週試驗結束而非終止此試驗。

【0173】 流動式細胞測量術

【0174】 收集自願同意之個體的血液樣本以用於流動式細胞測量術。當時序與研究藥物投與重疊時，在研究藥物投與之前獲取樣品。對患者血液中之OX40陽性細胞及CLA-陽性記憶T細胞進行計數。當分析血液中之OX40陽性細胞時，藉由使用輔助T細胞標記分析輔助T細胞中之OX40陽性細胞。因此，本文血液中之OX40陽性細胞意謂血液中之OX40陽性輔助T細胞。

【0175】 時序：在篩選時、在基線時及在第1、8、16、36、40、44、48及52週時。參見圖1，其顯示試驗設計之概述。

(0176) 結果

(0177) 登記個體

(0178) 在此試驗中，將274名滿足合格性標準之個體分配至KJCK4083及安慰劑組。對於功效評估項目(終點)，FAS(全分析集)為分析之主要群體，且不包括滿足以下條件中之任一者之隨機化個體的群體為FAS：

(0179) 從未接受研究藥物投與之個體

(0180) 在開始研究藥物投與之後直至第16週沒有任何EASI分數的個體

(0181) 此試驗中用於FAS分析之群體包括267位個體。以下所示主要終點及次要終點之結果為用於FAS分析之群體之資料。

(0182) 用於分析之群體之詳情：

(0183)

[表1]

變數	KJCK4083 150mg Q4W	KJCK4083 600mg Q4W	KJCK4083 300mg Q2W	KJCK4083 600mg Q2W	安慰劑	總計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
FAS	52 (96.3)	52 (96.3)	52 (98.5)	54 (100)	57 (100)	267 (97.4)
PKS	..	..	..	..	..	..
PPS	54 (100)	53 (98.1)	55 (100)	54 (100)	57 (100)	273 (99.6)
SS	53 (98.1)	53 (98.1)	54 (98.2)	54 (100)	0	214 (78.1)

FAS 全分析集，PKS 藥物動力學分析集，PPS 符合方案集，SS 安全分析集。

(0184) 主要終點

(0185) 作為主要終點，評估「第16週EASI分數相對於基線之變化百分比」。投藥組[KJCK4083 150 mg Q4W組、KJCK4083 600 mg Q4W組、KJCK4083 300 mg Q2W組、KJCK4083 600 mg Q2W組及安慰劑組]之結果分別為48.3%、49.68%、61.05%、57.63%及14.98%，且在所有

第36頁(發明說明書)

KJCK4083 投藥組中確認相比於安慰劑組之功效具有統計顯著差異 ( $p < 0.001$ ) (表2)。

(0186) 第16週EASI分數相對於基線之變化百分比

(0187)

表2

統計值	KJCK4083 150mg (2W)	KJCK4083 600mg (2W)	KJCK4083 300mg (2W)	KJCK4083 600mg (2W)	安慰劑 (2W)
LS平均值	-48.50	-49.68	-61.05	-57.63	-14.98
95% CI	(-62.50, -34.00)	(-64.25, -35.12)	(-75.17, -46.92)	(-70.56, -43.70)	(-20.57, -9.39)
相對於安慰劑之差異的LS平均值	-33.53	-34.73	-46.07	-42.65	
相對於安慰劑之差異的95% CI	(-43.30, -23.34)	(-52.67, -16.79)	(-63.98, -28.16)	(-60.35, -24.96)	
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	

(0188) 次要終點

(0189) 作為主要次要終點，評估「第16週EASI分數相對於基線下降50%、75%及90%或更多(EASI 50、EASI 75及EASI 90)的個體比例」，「IGA分數為0或1且在第16週相對於基線至少降低2分之個體比例」及「第16週瘙癢NRS分數相對於基線至少降低4分之個體比例」。

(0190) 在所有終點中，所有KJCK4083投藥組展示比安慰劑組高得多的功效(表3)。

(0191) 在患有中度至重度異位性皮膚炎之患者的臨床試驗中，「第16週EASI分數相對於基線降低75%或更多(EASI 75)之個體的比例」及「第16週IGA為0或1且相對於基線至少降低2分之個體的比例」一般視為主要終點，所有KJCK4083投藥組展示比安慰劑組更高的功效，具有統計顯著差異(表4-7)。另外，在「第16週瘙癢NRS分數中相對於基線降低至少4分之個體的比例」中，KJCK4083 600 mg Q4W組、KJCK4083 300 mg Q2W組及KJCK4083 600 mg Q2W組展示比安慰劑組更高的功效，具有統

計顯著差異。

[(0192)] 在第16週達成次要終點之比例(%)：

[(0193)]

[表3]

變數	MK04083				安慰劑/ MK04083
	150mg Q2W	600mg Q2W	300mg Q2W	600mg Q2W	500mg Q2W
達成EASI-50	57.7	59.6	69.2	64.8	29.9
達成EASI-75	44.2	40.4	53.8	38.9	10.5
達成EASI-90	19.2	17.5	36.5	18.5	3.5
達成0或1之IGA分數且相對於基線降低> 2分	19.2	15.4	38.8	18.5	1.8
達成最差NRS分數降低> 4	36.5	46.2	55.8	64.8	19.3

[(0194)] 第16週EASI分數相對於基線降低50%或更多(EASI-50)之個體的比例：

[(0195)] [表4]

變數：EASI-50

統計值	MK04083				安慰劑
	150mg Q2W	600mg Q2W	300mg Q2W	600mg Q2W	500mg Q2W
n (%)	30 ( 57.7)	50 ( 59.6)	36 ( 69.2)	35 ( 64.8)	27 ( 29.9)
精確95% CI (%)	( 43.20, 71.20)	( 44.30, 72.99)	( 54.90, 83.20)	( 50.62, 77.99)	( 19.63, 49.60)
相對於安慰劑之差異(%)	27.87	29.19	39.67	34.89	
相對於安慰劑之差異的精確95% CI (%)	( 8.97, 46.77)	( 10.94, 46.94)	( 29.86, 69.77)	( 16.34, 61.69)	
相對於安慰劑之差異的P值	0.003	0.002	< 0.001	< 0.001	

CI：可信區間，EASI：濕疹面積及嚴重程度指數，NRS：無反應者評語。

注意：EASI-50、EASI-75及EASI-90係分別定義為達成EASI分數相對於基線降低> 50%、> 75%或> 90%。

注意：P值係藉由費雪精確檢定計算得出，未作连续性調整。

程式位置：<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02301007> 分析日期：2021年7月21日

最終分析

機密

輸出日期：2021年7月21日

[(0196)] 第16週EASI分數相對於基線降低75%或更多(EASI-75)之個體的比例：

[(0197)] [表5]

變數：EASI-75

統計值	20200003 2020avg n= 23 n (95%)	20200003 000avg n= 23 n (95%)	20200003 300avg n= 23 n (95%)	20200003 000avg n= 23 n (95%)	安基特 n= 23 n (95%)
中位數(95% CI) (%)	0.50 (0.47, 05.07)	0.00 (0.00, 00.00)	0.00 (0.00, 00.00)	0.00 (0.00, 00.00)	0.00 (0.00, 00.00)
相對於安基特之差異(%)	50.00	00.00	00.00	00.00	00.00
相對於安基特之差異的95% CI (%)	( 05.00, 50.00)	( 00.00, 00.00)	( 00.00, 00.00)	( 00.00, 00.00)	( 00.00, 00.00)
相對於安基特之差異的P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

CI 有誰用過，EASI 為總分(紅斑及癢)程度指數，NRF 無反應者比例。  
 注意：EASI-50、EASI-75及EASI-90係分別定義為達到EASI分數相對於基線降低> 50%、> 75%或> 90%。  
 注意：P值係藉由t檢定計算得出，未有校正性調整。

表格式佈置：  
 機密

最終分析  
 輸出日期：2021年7月21日

[(0198)] 第16週EASI分數相對於基線降低90%或更多(EASI 90)之

個體的比例：

[(0199)] |表6|

變數	20200003 2020avg n= 23 n (95%)	20200003 000avg n= 23 n (95%)	20200003 300avg n= 23 n (95%)	20200003 000avg n= 23 n (95%)	安基特 n= 23 n (95%)
中位數(95% CI) (%)	0.00 (0.00, 00.00)	0.00 (0.00, 00.00)	0.00 (0.00, 00.00)	0.00 (0.00, 00.00)	0.00 (0.00, 00.00)
相對於安基特之差異(%)	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00
相對於安基特之差異的95% CI (%)	( 00.00, 00.00)	( 00.00, 00.00)	( 00.00, 00.00)	( 00.00, 00.00)	( 00.00, 00.00)
相對於安基特之差異的P值	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

CI 有誰用過，EASI 為總分(紅斑及癢)程度指數，NRF 無反應者比例。  
 注意：EASI-50、EASI-75及EASI-90係分別定義為達到EASI分數相對於基線降低> 50%、> 75%或> 90%。  
 注意：P值係藉由t檢定計算得出，未有校正性調整。

表格式佈置：  
 機密

[(0200)] 第16週IGA為0或1且相對於基線至少降低2分之個體的比例：

例：

[(0201)] |表7|

變數：達成0或1之DGA分數，其中僅低於基線降低 $\geq 2$ 分

統計值	150mg Q4W n=42	600mg Q4W n=42	300mg Q2W n=42	600mg Q2W n=42	安慰劑 n=47
n (%)	10 (23.8)	6 (14.3)	7 (16.7)	10 (23.8)	1 (2.1)
精確95% CI (%)	[ 0.53, 37.53]	[ 0.00, 29.03]	[ 3.77, 45.23]	[ 0.24, 33.43]	[ 0.00, 16.23]
相對於安慰劑之差異(%)	21.6	14.3	20.0	23.6	
相對於安慰劑之差異的精確95% CI (%)	[ -1.67, 36.46]	[ -16.30, 30.73]	[ 3.06, 46.93]	[ -1.20, 36.63]	
相對於安慰劑之差異的P值	0.0002	0.003	< 0.0001	0.0003	

CI：可信區間，DGA：調查員整體評估，N/A：無法應答/無補。

注意：達成DGA為DGA分數在(0,1)，其中DGA分數相對於基線降低 $\geq 2$ 。

注意：P值係藉由t檢定計算得出，未作多乘性調整。

表式位置：

[/home/guests/216222343/Excel/20220223/Summary/SummaryTable/CI\\_0001\\_001\\_001\\_001\\_001\\_001](#)

最終分析  
機密

輸出日期：2024年7月21日

## [(0202)] 論述

[(0203)] 在此試驗中，將以四種類劑量(亦即150 mg Q4W、600 mg Q4W、300 mg Q2W及600 mg Q2W)投與的KIECK4083之功效及安全性與安慰劑之功效及安全性進行比較。對於主要終點，在所有KIECK4083投藥組中確認相比於安慰劑組之功效具有統計顯著差異。亦對於主要次要終點，觀測到類似趨勢。此展示在患有使用局部藥劑控制不良之中度至重度異位性皮膚炎之患者，或醫學上不推薦局部治療之中度至重度異位性皮膚炎患者中兩週至四週投與150 mg至600 mg KIECK4083一次持續至少16週顯示極佳的改良效果。此外，發現當KIECK4083在投與之後連續地投與16週作為引入期時，KIECK4083之改良效果進一步增強且即使在後續完成投與之後改良效果持續長時間段。

## [(0204)] 在第16週之後投藥組中之功效

[(0205)] 投藥組達成EASI 75之比例(%)直至第36週為止隨時間的變化展示於圖2中。在安慰劑組中，實際藥物在第18週時且隨後如在600 mg Q2W組中投與。達成EASI 75之最高比例在第22週時在150 mg Q4W組中為51.9%，在第36週時在600 mg Q4W組中為57.7%，在第24週時在300 mg Q2W組中為65.4%且在第32週時在600 mg Q2W組中為64.8%。

【0206】在第16週、第24週及第36週投藥組達成EASI-50、EASI-75、EASI-90及IGA0/1(%)之比例展示於下表8中。在所有KHK4083投藥組中，第16週達成各終點之比例高於安慰劑組的比例。此外，在所有KHK4083投藥組中，在第24週及第36週達成EASI-75、EASI-90及IGA0/1之比例高於在第16週時之比例。

【0207】在W16、W24及W36時達成EASI及IGA之比例：

【0208】

[表8]

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

【0209】投藥組之EASI分數相對於基線的變化百分比展示於圖3中。在安慰劑組中，實際藥物在第18週時且隨後如在600 mg Q2W組中投與。如圖3中所示，在所有KHK4083投藥組中，EASI分數相對於基線改良。出人意料地，在第34週最終投與之後，改良效果至少持續20週直至第56週。

【0210】投藥組之血液OX40陽性細胞計數相對於基線之變化百分比展示於圖4中。自此圖發現，在所有KHK4083投藥組中在投與KHK4083之後血液OX40陽性細胞計數降低。該降低在第34週最終投藥之後至少持

續到第52週。認為血液OX40陽性細胞計數持久降低有助於KHK4083之持久功效。

【0211】試驗參與時間及投藥開始時間視患者而不同，且因此，試驗之進展因各患者而不同。在上文所描述之「第16週之後投藥組中的功效」在2020年10月26日獲得，其由<A>表示。所有患者在<A>之時間點到達第36週，且全部獲得資料(圖2及表8)，但在其後一週之資料中，將到達該週之患者的資料及未到達資料分析時間點週之患者的資料混合。在以下表18-19中在每次預定訪視時EASI分數之描述性概述中展示第1週至第56週的每一週到達資料分析時間點週且適用作功效分析之個體的患者數量。

【0212】藉由僅分析在第40週及其後具有資料之患者的數值來確定圖3中EASI分數之變化百分比及圖4中血液OX40陽性細胞計數之變化百分比。在安慰劑組中，實際藥物在第18週及之後以與600 mg Q2W組相同之方式投與，亦即，在安慰劑組中，KHK4083在第18週及之後每兩週以600 mg之劑量投與一次。

【0213】在表9-17中達成EASI-75之患者的比例中，未到達第40週及之後的週或未獲得資料之患者視為未達成EASI-75之患者。

【0214】<B> 在第16週之後投藥組中之功效(截至2021年2月1日，最終分析結果直至第56週)

【0215】在所有患者完成或終止試驗之後，進行與以上<A>相同的分析。

【0216】投藥組達成EASI-75之比例(%)直至第56週為止隨時間的變化展示於圖5中。在安慰劑組中，在第18週及之後，KHK4083每兩週以600 mg之劑量投與一次。達成EASI-75之最高比例在第22週及第36週時在

150 mg Q4W組中為51.9%，在第36週、第48週及第52週時在600 mg Q4W組中為57.7%，在第24週及第26週時在300 mg Q2W組中為65.4%且  
在第32週時在600 mg Q2W組中為64.8%。

【0217】在第16週、第24週及第36週投藥組達成EASI-50、EASI-75、EASI-90及IGA0/1(%)之比例不同於用於<A>之表8之比例。投藥組達成EASI-50之比例(%)、達成EASI-75之比例(%)、達成EASI-90之比例(%)及達成IGA0/1之比例(%)的數值資料分別展示於表21-28中。在所有KHK4083投藥組中，第16週達成各終點之比例高於安慰劑組的比例。此外，在所有KHK4083投藥組中，在第24週及第36週達成EASI-75、EASI-90及IGA0/1之比例高於在第16週時之比例。

【0218】投藥組之EASI分數相對於基線的變化百分比展示於圖6中。圖6之數值資料展示於表29-37中。圖6中之誤差條展示出SD。在安慰劑組中，在第18週及之後，KHK4083每兩週以600 mg之劑量投與一次。如圖6及表29-37中所示，在所有KHK4083投藥組中，EASI分數相對於基線獲得改良。出人意料地，在第32週或第34週最終投與之後，改良效果持續至少22週或更長直至第56週。表40-47展示「在不考慮禁用伴隨藥物的情況下，在每次預定訪視時EASI分數相對於基線的變化百分比(全分析集)」。在此分析中，亦包括在禁用的伴隨藥物開始之後獲得之EASI資料。另一方面，表29-37展示「在每次預定訪視時EASI分數相對於基線之變化百分比(全分析集)」。在此分析中，在禁用伴隨藥物及療法開始之後獲得之EASI資料視為缺失資料。此等結果之間不存在顯著差異。

【0219】藉由卡普蘭-麥爾(Kaplan-Meier)方法分析在第36週達成EASI-75之患者在不投與KHK4083的情況下復發(喪失EASI-75)所用的時

間(週)。結果展示於圖7中之圖中且藉由表38中之數值資料展示。圖7之下側上的數值指示在該週待評估之患者的數量。圖7及表38展示在600 mg Q4W組、300 mg Q2W組及600 mg Q2W組中在第32週或第34週最終投與實際藥物之後，許多個體在長時間段內維持EASI-75直至第56週。

**【0220】** 投藥組之血液中總OX40陽性輔助T細胞計數相對於基線之變化百分比(%)展示於圖8中。此外，投藥組之血液中KHK4083未結合至OX40陽性輔助T細胞中之細胞(未佔據的OX40陽性細胞)計數相對於基線的變化百分比(%)展示於圖9中。誤差條展示出SD。圖8及圖9中之結果展現在所有KHK4083投藥組中投與KHK4083之後血液OX40陽性輔助T細胞計數降低，且KHK4083與殘留OX40陽性輔助T細胞上之OX40結合。此外，此效果在第32週或第34週最終投藥之後至少持續到第52週。咸信血液中OX40陽性輔助T細胞在長時間段內藉由KHK4083降低，及KHK4083藉由與殘留的OX40陽性細胞上之OX40持久結合而產生的持久抑制有助於在完成投藥之後的持久功效。

**【0221】** 藉由免疫組織化學染色分析上真皮中之OX40陽性細胞計數。投藥組之OX40陽性細胞計數相對於基線之變化百分比(%)展示於圖10中。誤差條展示出SD。自此圖發現，在所有KHK4083投藥組中在投與KHK4083之後上真皮中OX40陽性細胞計數降低。該細胞計數降低在第32週或第34週最終投藥之後至少持續到第52週。由於如上文所描述之抑制血液OX40-陽性輔助T細胞，皮膚組織中之OX40-陽性細胞計數亦減少且咸信局部皮膚中之發炎性反應改善，且亦咸信有助於KHK4083之持久功效。

**【0222】** 投藥組之血液中TARC值相對於基線之變化百分比(%)展示

於圖11中。誤差條展示SD。自此圖發現，血液中之TARC值與安慰劑組相比相對於基線減少，且在所有KIKK4083投藥組中維持減少直至第56週。TARC為在主要稱為Th2之輔助T細胞中表現之CCR4之配位體且主要涉及諸如異位性皮膚炎及哮喘之疾病，且為允許Th2遷移至發炎部位之一種類型的趨化激素。已知TARC為異位性皮膚炎之敏感性疾病標記，且自異位性皮膚炎之病理性分子機制之觀點來看，減低KIKK4083亦連續展現其功效。

(0223) 第1週、第2週及第4週在每次預定訪視時EASI分數之描述性概述：

(0224)

表9

項目		每次預定訪視時EASI分數之描述性概述 (全分析集)					
		KIKK4083 150mg (n=52)	KIKK4083 600mg (n=52)	KIKK4083 300mg (n=52)	KIKK4083 600mg (n=54)	安慰劑/ KIKK4083 600mg (n=57)	
相對於基線之 變化百分比	第1週	n	50	51	50	54	54
		平均值	-2.5	-9.5	-9.5	-7.0	-2.9
		SD	22.3	20.6	34.5	28.8	29.4
	第2週	n	46	50	48	53	50
		平均值	-6.7	-10.3	-10.8	-15.6	-2.6
		SD	23.7	25.8	38.1	34.0	38.9
	第4週	n	46	49	46	50	44
		平均值	-19.6	-19.4	-26.4	-23.4	-8.5
		SD	39.8	23.3	46.2	33.8	26.8

EASI= 滲疹面積及嚴重程度指數，Max= 最大值，Min= 最小值，SD= 標準差。  
 注意：安慰劑組中之個體在治療A期後轉換至KIKK4083 600 mg Q2W。

(0225) 第6週、第8週及第10週在每次預定訪視時EASI分數之描述性概述：

(0226)

表10

每次預定訪視時EASI分數之描述性概述  
(全分析集)

項目	訪視	統計值	安樂劑 /											
			K1004083 1.50mg Q2W	K1004083 600mg Q2W	K1004083 300mg Q2W	K1004083 600mg Q2W	K1004083 600mg Q2W							
相對於基線之 變化百分比	第6週	n	42	48	42	51	41							
		平均值	-28.8	-32.5	-43.6	-35.8	-31.1							
		SD	37.6	34.6	42.0	35.1	35.6							
	中位數	Max	Min	Max	Min	Max	Min							
								第8週	n	42	45	42	50	40
									平均值	-40.3	-45.5	-52.2	-42.1	-39.2
	SD	43.6	29.7	34.9	35.6	42.7								
	中位數	Max	Min	Max	Min	Max	Min							
								第10週	n	43	44	43	48	39
平均值									-51.5	-51.9	-60.6	-49.2	-27.1	
SD	35.4	33.8	33.0	34.5	38.6									
中位數	Max	Min	Max	Min	Max	Min								

EASI: 蕁疹面積及嚴重程度指數, Max: 最大值, Min: 最小值, SD: 標準差。  
注意: 安樂劑組中之個體在治療A期後轉換至K1004083 600 mg Q2W。

(022.7) 第12週、第14週及第15週在每次預定訪視時EASI分數之描述性概述:

(022.8)

[表11]

每次預定訪視時EASI分數之描述性概述  
(全分析集)

項目	訪視	統計值	安樂劑 /											
			K1004083 1.50mg Q2W	K1004083 600mg Q2W	K1004083 300mg Q2W	K1004083 600mg Q2W	K1004083 600mg Q2W							
相對於基線之 變化百分比	第12週	n	43	45	42	48	36							
		平均值	-56.7	-58.8	-68.3	-58.9	-29.5							
		SD	33.8	26.5	28.1	31.9	39.7							
	中位數	Max	Min	Max	Min	Max	Min							
								第14週	n	42	42	42	48	34
									平均值	-62.5	-62.1	-71.1	-61.5	-22.1
	SD	49.2	26.9	28.9	25.9	38.1								
	中位數	Max	Min	Max	Min	Max	Min							
								第15週	n	40	43	41	48	37
平均值									-67.1	-62.2	-74.1	-62.2	-35.3	
SD	29.4	28.5	24.8	27.3	41.4									
中位數	Max	Min	Max	Min	Max	Min								

EASI: 蕁疹面積及嚴重程度指數, Max: 最大值, Min: 最小值, SD: 標準差。  
注意: 安樂劑組中之個體在治療A期後轉換至K1004083 600 mg Q2W。

(022.9) 第16週、第18週及第20週在每次預定訪視時EASI分數之描述性概述:

(0230)

[表12]

		每次預定訪視時BASf分數之描述性概述 (全分析集)					
項目	訪視	統計值	K1004083 150mg	K1004083 600mg	K1004083 900mg	K1004083 600mg	安慰劑 / K1004083 600mg
			Q2W	Q2W	Q2W	Q2W	Q2W
相對於基線之 變化百分比	第16週	n	41	44	43	47	36
		平均數	-57.0	-63.2	-77.2	-63.6	-37.4
		SD	32.1	29.7	22.9	30.9	42.4
	第18週	n	41	43	40	46	33
		平均數	-67.1	-66.1	-75.5	-63.9	-32.6
		SD	30.9	27.6	23.3	32.3	46.6
	第20週	n	41	41	39	45	30
		平均數	-69.7	-70.5	-79.0	-74.4	-37.9
		SD	30.1	26.9	21.0	27.0	50.9
		中位數					
		Max					

BASf: 濕疹面積及嚴重程度指數, Max: 最大值, Min: 最小值, SD: 標準差。  
注意: 安慰劑組中之個體在治療A期後轉換至K1004083 600 mg Q2W。

(0231) 第22週、第24週及第26週在每次預定訪視時BASf分數之描述性概述:

(0232)

[表13]

		每次預定訪視時BASf分數之描述性概述 (全分析集)					
項目	訪視	統計值	K1004083 150mg	K1004083 600mg	K1004083 900mg	K1004083 600mg	安慰劑 / K1004083 600mg
			Q2W	Q2W	Q2W	Q2W	Q2W
相對於基線之變 化百分比	第22週	n	39	40	41	44	31
		平均數	-74.3	-76.6	-80.3	-79.4	-49.3
		SD	29.7	26.1	22.6	23.7	44.4
	第24週	n	40	40	41	42	30
		平均數	-73.7	-76.6	-85.3	-83.4	-49.7
		SD	32.0	25.9	22.0	22.3	46.1
	第26週	n	38	38	39	43	26
		平均數	-75.3	-78.2	-86.3	-81.0	-70.1
		SD	27.9	23.3	20.9	25.0	29.5
		中位數					
		Max					

BASf: 濕疹面積及嚴重程度指數, Max: 最大值, Min: 最小值, SD: 標準差。  
注意: 安慰劑組中之個體在治療A期後轉換至K1004083 600 mg Q2W。

(0233) 第28週、第30週及第32週在每次預定訪視時BASf分數之描述性概述：

(0234)

[表14]

每次預定訪視時BASf分數之描述性概述  
(全分析集)

項目	訪視週	統計值	安基劑 /				
			IKK4083 150mg Q2W	IKK4083 600mg Q2W	IKK4083 300mg Q2W	IKK4083 600mg Q2W	
相對於基線之 變化百分比	第28週	n	36	38	38	40	26
		平均值	-78.7	-77.5	-84.0	-83.9	-70.6
		SD	26.1	22.1	26.3	19.6	27.5
	第30週	n	34	37	38	40	25
		平均值	-80.8	-81.1	-87.3	-86.5	-73.5
		SD	22.5	19.0	21.1	17.0	23.6
	第32週	n	33	38	37	40	23
		平均值	-82.5	-82.7	-90.5	-87.9	-82.4
		SD	23.8	17.6	19.4	14.4	17.4

BASf: 漏診率及嚴重程度指數, Max: 最大值, Min: 最小值, SD: 標準差。

注意: 安基劑組中之個體在治療A期後轉換至IKK4083 600 mg Q2W。

(0235) 第34週、第36週及第40週在每次預定訪視時BASf分數之描述性概述：

(0236)

[表15]

項目	訪視	統計值	安樂劑 /				
			KIN4083 150mg Q2W N=52	KIN4083 600mg Q2W N=52	KIN4083 300mg Q2W N=52	KIN4083 600mg Q2W N=52	KIN4083 600mg Q2W N=57
相對於基線之變化百分比	第34週	n	33	30	35	37	23
		不均值	-03.6	-00.5	-01.3	-07.1	-07.0
		SD	23.5	19.4	12.5	20.0	22.3
	第36週	n	34	37	36	37	25
		不均值	-04.5	-03.5	-03.0	-07.2	-02.2
		SD	23.1	20.1	10.0	14.3	23.2
	第40週	n	26	23	30	30	21
		不均值	-00.0	-05.5	-07.7	-00.0	-03.4
		SD	16.4	14.7	14.0	12.4	26.2

EASI: 濕疹面積及嚴重程度指數, Max: 最大值, Min: 最小值, SD: 標準差。  
注意: 安樂劑組中之一個體在治療A期後轉換至KIN4083 600 mg Q2W。

[(0237)] 第44週、第48週及第52週在每次預定訪視時EASI分數之描述性概述:

[(0238)]

[表16]

項目	訪視	統計值	安樂劑 /				
			KIN4083 150mg Q2W N=52	KIN4083 600mg Q2W N=52	KIN4083 300mg Q2W N=52	KIN4083 600mg Q2W N=52	KIN4083 600mg Q2W N=57
相對於基線之變化百分比	第44週	n	24	32	27	29	17
		不均值	-09.1	-00.6	-04.4	-00.1	-00.0
		SD	19.1	39.7	6.1	15.9	23.7
	第48週	n	19	23	24	25	14
		不均值	-03.2	-00.6	-04.6	-01.2	-05.7
		SD	25.9	11.7	6.7	12.3	29.3
	第52週	n	15	29	17	20	14
		不均值	-09.9	-01.3	-03.7	-07.0	-02.2
		SD	15.4	13.0	9.3	11.5	11.1

EASI: 濕疹面積及嚴重程度指數, Max: 最大值, Min: 最小值, SD: 標準差。  
注意: 安樂劑組中之一個體在治療A期後轉換至KIN4083 600 mg Q2W。

(0239) 第56週在每次預定訪視時EASI分數之描述性概述：

(0240)

[表17]

每次預定訪視時EASI分數之描述性概述  
(全分析集)

項目	訪視	統計值	KMK4083 750mg Q2W				安基劑 / KMK4083 600mg Q2W	
			Mean	SD	Max	Min	Mean	SD
相對於基線之變化百分比	第56週	Mean	1.4	2.8	12	16	11	
		SD	34.3	37.0	33.3	33.4	31.4	
		Max	21.0	22.5	30.7	34.5	32.6	

EASI 濕疹面積及嚴重程度指數，Max 最大值，Min 最小值，SD 標準差。  
注意：安基劑組中之個體在治療A期後轉換至KMK4083 600 mg Q2W。

(0241) 投藥組之患者數量及達成EASI 75之患者數量：

(0242) [表18]

變數：EASI 75

訪視	評估個體之數目					達成個體之數目及(%)				
	KMK4083 750mg Q2W	KMK4083 600mg Q2W	KMK4083 300mg Q2W	KMK4083 600mg Q2W	安基劑 / KMK4083 600mg Q2W	KMK4083 750mg Q2W	KMK4083 600mg Q2W	KMK4083 300mg Q2W	KMK4083 600mg Q2W	安基劑 / KMK4083 600mg Q2W
第6週	42	48	42	51	41	5	5	12	8	2
第8週	42	45	42	50	40	11	7	10	11	3
第10週	43	44	43	49	39	11	11	17	13	5
第12週	43	45	42	48	36	13	14	24	16	4
第14週	42	42	42	48	34	17	17	25	17	5
第15週	40	43	41	48	37	19	18	25	18	7
第16週	41	44	43	47	36	23	21	28	21	6
第18週	41	43	40	46	33	23	21	23	23	5
第20週	41	41	39	45	30	24	21	26	27	8
第22週	39	40	41	44	31	27	29	30	30	11

(0243) 投藥組之患者數量及達成EASI 75之患者數量：

(0244) [表19]

變數：EASI-75

訪視	評估個體之數目					達成個體之數目及(%)				
	MOEAD003	MOEAD003	MOEAD003	MOEAD003	安插劑 /MOEAD003	MOEAD003	MOEAD003	MOEAD003	MOEAD003	安插劑 /MOEAD003
	150mg Q2W	600mg Q2W	300mg Q2W	600mg Q2W	600mg Q2W	150mg Q2W n=52	600mg Q2W n=52	300mg Q2W n=52	600mg Q2W n=54	600mg Q2W n=57
第24週	40	40	41	42	30	21 (48.1)	28 (53.8)	34 (81.9)	29 (53.7)	11 (19.3)
第26週	38	38	39	43	26	25 (48.1)	29 (55.8)	34 (85.4)	33 (67.1)	17 (28.0)
第28週	36	38	38	40	26	26 (50.0)	26 (50.0)	33 (63.5)	32 (59.3)	17 (29.0)
第30週	34	37	38	40	25	24 (46.2)	26 (50.0)	32 (63.5)	32 (59.3)	18 (31.6)
第32週	33	38	37	40	23	23 (46.2)	29 (55.8)	31 (59.6)	36 (66.6)	19 (33.3)
第34週	33	38	36	37	23	23 (44.2)	27 (51.9)	30 (57.7)	31 (57.4)	19 (33.3)
第36週	34	37	36	37	25	27 (51.9)	30 (57.7)	33 (63.5)	31 (57.4)	20 (38.1)
第40週	26	33	30	30	23	23 (46.2)	27 (51.9)	27 (51.9)	26 (48.1)	17 (29.0)
第44週	24	32	27	29	17	21 (40.4)	25 (48.1)	27 (51.9)	24 (44.4)	16 (28.1)
第48週	19	28	24	25	14	16 (30.8)	26 (50.0)	24 (46.2)	23 (42.6)	13 (22.0)
第52週	15	29	17	21	14	13 (25.0)	26 (50.0)	16 (30.8)	29 (35.2)	12 (21.1)
第56週	14	24	12	16	11	10 (19.2)	20 (38.5)	11 (21.2)	13 (24.1)	10 (17.6)

(0245) 投藥組之患者數量及達成EASI-90之患者數量：

(0246) [表2.0]

變數：EASI-90

訪視	評估個體之數目					達成個體之數目及(%)				
	MOEAD003	MOEAD003	MOEAD003	MOEAD003	安插劑 /MOEAD003	MOEAD003	MOEAD003	MOEAD003	MOEAD003	安插劑 /MOEAD003
	150mg Q2W	600mg Q2W	300mg Q2W	600mg Q2W	600mg Q2W	150mg Q2W n=52	600mg Q2W n=52	300mg Q2W n=52	600mg Q2W n=54	600mg Q2W n=57
第10週	43	44	43	48	39	7 (13.5)	3 (5.8)	8 (15.4)	5 (9.3)	1 (1.0)
第12週	43	45	42	48	36	9 (17.3)	4 (7.7)	10 (19.2)	5 (9.3)	2 (3.5)
第14週	42	42	42	48	34	6 (11.5)	6 (11.5)	16 (30.8)	8 (14.8)	2 (3.5)
第15週	40	43	41	48	37	11 (20.2)	6 (11.5)	17 (32.7)	8 (14.8)	3 (5.3)
第16週	41	44	43	47	36	10 (19.2)	6 (11.5)	19 (36.5)	10 (18.5)	2 (3.5)
第18週	41	43	40	46	33	9 (17.3)	11 (21.2)	15 (28.8)	13 (24.1)	3 (5.3)
第20週	41	41	39	46	30	14 (26.9)	14 (26.9)	17 (32.7)	14 (25.9)	3 (5.3)
第22週	39	40	41	44	31	16 (30.8)	15 (28.8)	20 (38.5)	17 (31.5)	5 (8.0)

(0247) 達成EASI-50之比例(每週)：

(0248)

[表2.1]

製程：EAST-50

週次	評估值之數值					達成率之百分比(%)				
	10000000 1000000000	100000000 10000000000	1000000000 100000000000	10000000000 1000000000000	100000000000 10000000000000	1000000000 100000000000	10000000000 1000000000000	100000000000 10000000000000	1000000000000 100000000000000	10000000000000 1000000000000000
第1週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第2週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第3週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第4週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第5週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第6週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第7週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第8週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第9週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第10週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第11週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第12週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第13週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第14週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第15週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第16週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第17週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第18週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第19週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第20週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1

(0249) 達成EAST-50之比例(每週)：

(0250)

[表2.2]

製程：EAST-50

週次	評估值之數值					達成率之百分比(%)				
	10000000 1000000000	100000000 10000000000	1000000000 100000000000	10000000000 1000000000000	100000000000 10000000000000	1000000000 100000000000	10000000000 1000000000000	100000000000 10000000000000	1000000000000 100000000000000	10000000000000 1000000000000000
第24週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第26週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第28週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第30週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第32週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第34週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第36週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第38週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第40週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第42週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第44週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第46週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第48週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第50週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第52週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第54週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1
第56週	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1

(0251) 達成EAST-75之比例(每週)：

(0252)

[表2.3]

製圖數：IASI-75

	評估個體之數目					達成目標之個體數目及(%)					安插率 /個體數 100-yr 10-yr
	1980-yr 100%	1970-yr 60%	1960-yr 40%	1950-yr 20%	1940-yr 0%	1980-yr 21.4%	1970-yr 14.3%	1960-yr 9.5%	1950-yr 4.8%	1940-yr 2.4%	
前週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第1週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第2週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第3週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第4週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第5週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第6週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第7週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第8週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第9週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第10週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第11週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第12週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第13週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第14週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第15週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第16週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第17週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第18週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第19週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第20週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第21週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第22週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(0253) 達成IASI-75之比例(每週)：

(0254)

[表2.4]

製圖數：IASI-90

	評估個體之數目					達成目標之個體數目及(%)					安插率 /個體數 100-yr 10-yr
	1980-yr 100%	1970-yr 60%	1960-yr 40%	1950-yr 20%	1940-yr 0%	1980-yr 21.4%	1970-yr 14.3%	1960-yr 9.5%	1950-yr 4.8%	1940-yr 2.4%	
前週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第24週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第26週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第28週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第30週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第32週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第34週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第36週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第40週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第48週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第48週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第52週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第56週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(0255) 達成IASI-90之比例(每週)：

(0256)

[表2.5]

製劑：EASI-90

星期	評估個體之數目					達成目標之比例及(%)				安插例 /完成例 (%)
	1000-0000 0-0000	1000-0000 00-0000	1000-0000 000-0000	1000-0000 0000-0000	安插例 /完成例 (%)	1000-0000 00-0000	1000-0000 000-0000	1000-0000 0000-0000	1000-0000 0000-0000	
第1週	140	131	140	145	144	0	0	0	0	0
第2週	46	50	48	59	50	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
第3週	46	49	46	52	44	2	0	2	2	(0.0)
第6週	49	48	48	51	49	2	3	3	5	(0.0)
第8週	44	45	42	50	40	4	3	7	4	(0.0)
第10週	43	44	43	49	39	7	3	10	5	(1.0)
第12週	43	45	42	49	36	0	4	4	5	(0.0)
第14週	49	49	48	49	36	(2.0)	(2.0)	(2.0)	(2.0)	(0.0)
第15週	40	43	43	49	37	3	5	8	6	(0.0)
第16週	41	44	43	47	36	10	6	16	13	(0.0)
第18週	41	43	40	45	35	0	2	2	3	(0.0)
第20週	41	41	39	43	30	2	2	4	4	(0.0)
第22週	36	40	41	43	30	1	2	3	3	(0.0)

(0257) 達成EASI-90之比例(每週)：

(0258)

[表2.6]

製劑：IGA0/1

星期	評估個體之數目					達成目標之比例及(%)				安插例 /完成例 (%)
	1000-0000 0-0000	1000-0000 00-0000	1000-0000 000-0000	1000-0000 0000-0000	安插例 /完成例 (%)	1000-0000 00-0000	1000-0000 000-0000	1000-0000 0000-0000	1000-0000 0000-0000	
第2週	41	41	41	42	31	2	2	4	4	(0.0)
第6週	39	39	39	43	29	2	2	4	4	(0.0)
第8週	36	38	38	40	26	2	2	4	4	(0.0)
第10週	34	37	36	40	25	2	2	4	4	(0.0)
第12週	33	36	37	40	23	2	2	4	4	(0.0)
第14週	32	36	35	37	23	2	2	4	4	(0.0)
第16週	34	37	36	37	24	2	2	4	4	(0.0)
第18週	34	36	36	38	24	2	2	4	4	(0.0)
第20週	34	36	36	38	24	2	2	4	4	(0.0)
第22週	33	36	36	36	24	2	2	4	4	(0.0)
第26週	33	36	36	36	24	2	2	4	4	(0.0)

(0259) 達成IGA0/1之比例(每週)：

(0260)

表2.7

變數：達成0或1之JGA分數，其|相對於基線降低> 2分  
 事件個體之數目

訪視	事件個體之數目					達成個體之數目及(%)				安樂劑 /160mg (20%) 10-57
	160mg n=60	80mg n=58	20mg n=57	60mg n=58	40mg n=59	160mg n=60	80mg n=58	20mg n=57	60mg n=58	
第1週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第2週	0	1	0	1	1	0	1	1	2	0
第4週	0	0	0	1	0	1	1	0	2	1
第6週	0	0	0	1	0	2	2	1	2	0
第8週	0	0	0	1	0	1	2	1	2	0
第10週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第12週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第14週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第15週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第16週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第18週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第20週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第22週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(0261) 達成JGA0/1之比例(每週)：

(0262)

表2.8

變數：達成0或1之JGA分數，其|相對於基線降低> 2分  
 事件個體之數目

訪視	事件個體之數目					達成個體之數目及(%)				安樂劑 /160mg (20%) 10-57
	160mg n=60	80mg n=58	20mg n=57	60mg n=58	40mg n=59	160mg n=60	80mg n=58	20mg n=57	60mg n=58	
第24週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第26週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第28週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第30週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第32週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第34週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第36週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第40週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第44週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第48週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第52週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第56週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(0263) 投藥組每週之EASI分數相對於基線之變化百分比(%)：

(0264) 表2.9



[(02/10)] [表32]

項目 相對於基線之變化百分比	試視 第16週	統計值	180000000 21000000	180000000 60000000	180000000 30000000	180000000 60000000	安樂噴霧 / 180000000 60000000
			總計值 16 平均 16000 中位數 16000	總計值 16 平均 16000 中位數 16000	總計值 16 平均 16000 中位數 16000	總計值 16 平均 16000 中位數 16000	總計值 16 平均 16000 中位數 16000
第16週	總計值	16	16	16	16	16	16
	平均	-497.3	-465.3	-721.3	-465.3	-497.3	-497.3
	中位數	300.0	297.0	297.0	300.0	300.0	300.0
第18週	總計值	16	16	16	16	16	16
	平均	-497.3	-465.3	-721.3	-465.3	-497.3	-497.3
	中位數	300.0	297.0	297.0	300.0	300.0	300.0
第20週	總計值	16	16	16	16	16	16
	平均	-497.3	-465.3	-721.3	-465.3	-497.3	-497.3
	中位數	300.0	297.0	297.0	300.0	300.0	300.0

[(02/11)] 投藥組每週之EASI分數相對於基線之變化百分比(%) :

[(02/12)] [表33]

項目 相對於基線之變化百分比	試視 第22週	統計值	180000000 21000000	180000000 60000000	180000000 30000000	180000000 60000000	安樂噴霧 / 180000000 60000000
			總計值 22 平均 22000 中位數 22000	總計值 22 平均 22000 中位數 22000	總計值 22 平均 22000 中位數 22000	總計值 22 平均 22000 中位數 22000	總計值 22 平均 22000 中位數 22000
第22週	總計值	22	22	22	22	22	22
	平均	-716.3	-701.5	-480.0	-701.5	-716.3	-716.3
	中位數	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0
第24週	總計值	22	22	22	22	22	22
	平均	-716.3	-701.5	-480.0	-701.5	-716.3	-716.3
	中位數	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0
第26週	總計值	22	22	22	22	22	22
	平均	-716.3	-701.5	-480.0	-701.5	-716.3	-716.3
	中位數	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0

[(02/13)] 投藥組每週之EASI分數相對於基線之變化百分比(%) :

[(02/14)] [表34]

項目 相對於基線之變化百分比	試視 第28週	統計值	180000000 21000000	180000000 60000000	180000000 30000000	180000000 60000000	安樂噴霧 / 180000000 60000000
			總計值 28 平均 28000 中位數 28000	總計值 28 平均 28000 中位數 28000	總計值 28 平均 28000 中位數 28000	總計值 28 平均 28000 中位數 28000	總計值 28 平均 28000 中位數 28000
第28週	總計值	28	28	28	28	28	28
	平均	-701.5	-701.5	-480.0	-701.5	-701.5	-701.5
	中位數	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0
第30週	總計值	28	28	28	28	28	28
	平均	-701.5	-701.5	-480.0	-701.5	-701.5	-701.5
	中位數	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0
第32週	總計值	28	28	28	28	28	28
	平均	-701.5	-701.5	-480.0	-701.5	-701.5	-701.5
	中位數	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0	297.0

[(02/15)| 投藥組每週之EASI分數相對於基線之變化百分比(%):

[(02/16)| 表35]

項目 相對於基線之變化百分比	訪視 第34週	統計值 n 不均值 SD IQR 中位數 IQR	AN0240003 2500-ep	AN0240003 5000-ep	AN0240003 7500-ep	AN0240003 10000-ep	安慰劑 / AN0240003 6000-ep 6000-ep
			n	n	n	n	n
第36週	第36週	n	330	327	326	327	326
		不均值	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.7, 0	-0.0, 0
		SD	2.0, 0	2.0, 0	2.0, 0	2.0, 0	2.0, 0
		IQR	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0
第40週	第40週	n	326	326	326	326	326
		不均值	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.1, 0	-0.0, 0	-0.0, 0
		SD	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0
		IQR	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0
第48週	第48週	n	326	326	326	326	326
		不均值	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0
		SD	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0
		IQR	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0

[(02/17)| 投藥組每週之EASI分數相對於基線之變化百分比(%):

[(02/18)| 表36]

項目 相對於基線之變化百分比	訪視 第44週	統計值 n 不均值 SD IQR 中位數 IQR	AN0240003 2500-ep	AN0240003 5000-ep	AN0240003 7500-ep	AN0240003 10000-ep	安慰劑 / AN0240003 6000-ep 6000-ep
			n	n	n	n	n
第48週	第48週	n	326	326	326	326	326
		不均值	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0
		SD	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0
		IQR	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0
第52週	第52週	n	326	326	326	326	326
		不均值	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0
		SD	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0
		IQR	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0

[(02/19)| 投藥組每週之EASI分數相對於基線之變化百分比(%):

[(0280)| 表37]

項目 相對於基線之變化百分比	訪視 第56週	統計值 n 不均值 SD IQR 中位數 IQR	AN0240003 2500-ep	AN0240003 5000-ep	AN0240003 7500-ep	AN0240003 10000-ep	安慰劑 / AN0240003 6000-ep 6000-ep
			n	n	n	n	n
第56週	第56週	n	326	326	326	326	326
		不均值	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0
		SD	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0	1.0, 0
		IQR	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0	-0.0, 0

[(0281)| 第36週達成EASI 75之患者在不投與KIK4083的情況下復發之時間(週):

(0282) | 表38 |

構成：EASU-75

統計值	安慰劑 /				
	100mg 每日 1次	100mg 每日 2次	100mg 每日 3次	100mg 每日 4次	100mg 每日 5次
在以下6週組成之個體，n 復發，n (%)	27 9 (33.3%)	30 3 (10.0%)	30 6 (20.0%)	38 2 (5.3%)	50 9 (18.0%)
卡普蘭-麥爾估計值(CIE) 第25百分位數(95% CI) 中位數(95% CI) 第75百分位數(95% CI)	36.3, 0 17.4, 20.7, 0 20.3, 0 0, 20.3, 0	40 0, 0, 0 0, 0, 0 0, 0, 0	40 0, 0, 0 0, 0, 0 0, 0, 0	48 0, 0, 0 0, 0, 0 0, 0, 0	50 0, 0, 0 0, 0, 0 0, 0, 0
在以下時間之患者比例(95% CI)					
第136週前	9.0 (0.6, 22.9)	0.0 (0.0, 0)	3.3 (0.5, 22.1)	0.0 (0.0, 0)	0.0 (0.0, 0)
第136週前1週	12.6 (6.2, 24.0)	6.0 (1.9, 20.0)	7.0 (1.9, 26.9)	0.0 (0.0, 0)	15.0 (0.0, 39.6)
第136週前2週	17.2 (6.0, 30.7)	10.0 (3.5, 23.7)	7.0 (1.0, 26.9)	0.0 (0.0, 0)	22.0 (3.2, 41.7)
第136週前3週	22.8 (0.0, 46.0)	13.0 (1.8, 30.7)	7.0 (1.0, 26.9)	0.0 (0.0, 0)	22.0 (3.2, 41.7)
第136週前4週	29.6 (13.3, 46.0)	13.0 (1.8, 30.7)	13.7 (3.0, 32.0)	0.0 (0.0, 0)	28.0 (16.3, 46.0)

(0283) | 在不考慮禁用伴隨藥物的情況下，投藥組每週之EASI分數

相對於基線之變化百分比(%)：

(0284) | 表39 |

項目	復發	統計值	安慰劑 /				
			100mg 每日 1次	100mg 每日 2次	100mg 每日 3次	100mg 每日 4次	100mg 每日 5次
相對於基線之變化百分比	第1週	n	50	50	50	50	50
		不均值	-2.5	-3.5	-3.5	-7.0	-2.0
		SD	22.3	20.6	34.5	20.0	29.4
		Min	-55	-60	-72	-80	-63
		Max	40	31	100	66	114
	第2週	n	47	50	50	50	50
		不均值	-7.4	-10.3	-10.7	-15.6	-2.6
		SD	29.7	25.0	38.3	34.0	30.9
		Min	-71	-75	-80	-100	-72
		Max	21.9	-6.0	-10.9	-11.5	-4.1
	第3週	n	46	50	46	50	44
		不均值	-10.6	-10.7	-20.4	-24.6	-6.5
		SD	39.0	26.1	46.2	34.4	26.0
		Min	-70	-74	-82	-96	-80
		Max	34.9	-15.2	-27.6	-18.3	-6.6

(0285) | 在不考慮禁用伴隨藥物的情況下，投藥組每週之EASI分數

相對於基線之變化百分比(%)：

(0286) | 表40 |

項目	視視	統計值	安基劑 /				
			HM18083 150mg	HM18083 600mg	HM18083 300mg	HM18083 600mg	HM18083 600mg
			Q2W N= 52	Q2W N= 52	Q2W N= 52	Q2W N= 54	Q2W N= 57
相對於基線之變化百分比	第6週	n	42	49	42	51	42
		不均值	-28.8	-32.6	-43.8	-35.8	-32.2
		SD	37.6	38.2	42.0	35.1	35.8
		Max	-100	-100	-100	-100	-89
		中位數	-26.3	-30.8	-32.9	-32.5	-31.1
	Min	40	54	98	70	76	
	第8週	n	43	46	42	50	43
		不均值	-40.6	-43.3	-52.2	-42.1	-20.7
		SD	43.1	33.0	38.9	35.6	43.3
		Max	-100	-100	-97	-100	-83
		中位數	-46.0	-43.9	-60.0	-43.8	-20.0
	Min	11.8	57	37	50	15.0	
	第10週	n	43	44	43	48	39
		不均值	-51.5	-51.9	-60.8	-48.2	-21.1
		SD	35.8	33.8	33.0	38.5	38.8
Max		-100	-100	-100	-100	-91	
中位數		-58.6	-55.8	-63.8	-51.0	-20.8	
Min	45	86	25	50	66		

(0287) 在不考慮禁用伴隨藥物的情況下，投藥組每週之BASIF分數相對於基線之變化百分比(%)：

(0288) [表41]

項目	視視	統計值	安基劑 /				
			HM18083 150mg	HM18083 600mg	HM18083 300mg	HM18083 600mg	HM18083 600mg
			Q2W N= 52	Q2W N= 52	Q2W N= 52	Q2W N= 54	Q2W N= 57
相對於基線之變化百分比	第12週	n	43	45	43	48	37
		不均值	-56.7	-58.8	-68.2	-58.8	-31.8
		SD	33.8	26.5	27.7	31.8	40.2
		Max	-100	-100	-100	-96	-85
		中位數	-60.8	-63.6	-75.5	-58.5	-35.3
	Min	28	9	26	12	61	
	第14週	n	42	42	42	48	38
		不均值	-62.5	-62.1	-71.1	-61.5	-32.1
		SD	29.2	26.9	28.8	25.8	38.1
		Max	-100	-100	-100	-100	-85
		中位數	-67.2	-63.3	-73.6	-63.0	-23.3
	Min	7	12	36	0	28	
	第15週	n	40	43	41	48	37
		不均值	-67.1	-62.2	-74.1	-62.2	-35.3
		SD	29.8	28.5	28.8	27.3	41.8
Max		-100	-100	-100	-100	-100	
中位數		-72.3	-66.7	-81.8	-67.3	-41.2	
Min	2	6	-9	19	61		

(0289) 在不考慮禁用伴隨藥物的情況下，投藥組每週之BASIF分數相對於基線之變化百分比(%)：

(0290) [表42]

項目	訪視	統計值	安樂劑 /				
			MK2003 150mg Q2W n= 52	MK2003 500mg Q2W n= 52	MK2003 300mg Q2W n= 52	MK2003 500mg Q2W n= 50	MK2003 500mg Q2W n= 57
相對於基線之變化百分比	第16週	n	41	44	43	47	36
		平均值	-67.0	-63.2	-77.2	-63.6	-37.4
		SD	32.1	29.7	22.3	30.9	42.4
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		Max	-76.9	-70.8	-81.7	-52.3	-47.9
	Min	10	6	-20	52	81	
	第18週	n	41	44	40	46	33
		平均值	-67.1	-66.6	-75.5	-63.9	-32.6
		SD	30.8	27.3	23.3	32.3	46.6
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		Max	-78.6	-74.1	-85.2	-75.7	-48.0
	Min	10	6	-13	233	81	
	第20週	n	41	41	39	43	30
		平均值	-69.7	-70.6	-79.0	-74.4	-37.9
		SD	31.1	26.8	21.0	27.0	50.8
Median		-100	-100	-100	-100	-100	
Max		-90.6	-79.1	-86.7	-60.9	-59.9	
Min	24	0	-12	11	95		

[(0291)] 在不考慮禁用伴隨藥物的情況下，投藥組每週之EASI分數相對於基線之變化百分比(%)：

[(0292)] [表43]

項目	訪視	統計值	安樂劑 /				
			MK2003 150mg Q2W n= 52	MK2003 500mg Q2W n= 52	MK2003 300mg Q2W n= 52	MK2003 500mg Q2W n= 50	MK2003 500mg Q2W n= 57
相對於基線之變化百分比	第22週	n	39	40	41	44	31
		平均值	-74.3	-73.6	-80.8	-79.4	-49.3
		SD	29.7	26.1	22.4	23.7	44.4
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		Max	-88.2	-82.3	-87.5	-85.1	-63.0
	Min	24	5	-12	33	95	
	第24週	n	40	40	41	43	30
		平均值	-71.7	-73.5	-81.3	-79.9	-49.7
		SD	32.0	25.9	22.0	22.8	46.1
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		Max	-87.7	-83.8	-88.0	-85.0	-60.8
	Min	24	5	9	15	105	
	第26週	n	39	38	39	43	27
		平均值	-74.8	-78.2	-86.3	-87.0	-57.5
		SD	27.6	23.3	20.8	25.0	31.9
Median		-100	-100	-100	-100	-100	
Max		-82.4	-86.9	-93.9	-99.3	-76.0	
Min	24	-23	-18	15	20		

[(0293)] 在不考慮禁用伴隨藥物的情況下，投藥組每週之EASI分數相對於基線之變化百分比(%)：

[(0294)] [表44]

項目	劑型	統計值	安樂劑 /				
			XXXX003 150mg Q2W N= 52	XXXX003 600mg Q2W N= 52	XXXX003 300mg Q2W N= 52	XXXX003 600mg Q2W N= 54	XXXX003 600mg Q2W N= 57
相對於基線之變化百分比	第28週	n	36	38	38	40	26
		不均值	-78.7	-77.5	-80.8	-83.9	-70.6
		SD	26.7	22.7	26.3	19.6	27.5
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		中位數	-85.6	-85.5	-88.3	-88.8	-82.6
	Max	24	-20	32	-7	15	
	第30週	n	34	37	38	40	25
		不均值	-80.8	-81.1	-87.3	-86.5	-74.5
		SD	22.5	19.8	27.1	17.0	25.6
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		中位數	-88.6	-89.5	-95.2	-87.8	-80.8
	Max	-12	-31	11	-14	-6	
	第32週	n	33	38	37	40	23
		不均值	-82.5	-82.7	-88.5	-87.9	-82.4
		SD	23.9	17.5	23.4	14.4	17.4
Median		-100	-100	-100	-100	-100	
中位數		-89.3	-88.6	-95.4	-87.9	-88.8	
Max	18	-31	-56	-36	-44		

[(0295)] 在不考慮禁用伴隨藥物的情況下，投藥組每週之BASIF分數相對於基線之變化百分比(%)：

[(0296)] [表45]

項目	劑型	統計值	安樂劑 /				
			XXXX003 150mg Q2W N= 52	XXXX003 600mg Q2W N= 52	XXXX003 300mg Q2W N= 52	XXXX003 600mg Q2W N= 54	XXXX003 600mg Q2W N= 57
相對於基線之變化百分比	第34週	n	33	38	35	37	23
		不均值	-83.6	-80.5	-88.3	-87.7	-80.8
		SD	23.6	19.4	22.6	20.8	22.3
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		中位數	-92.9	-87.5	-96.4	-95.7	-88.9
	Max	16	-23	-52	4	18	
	第36週	n	34	37	36	37	25
		不均值	-88.5	-83.5	-89.8	-87.2	-82.2
		SD	23.7	20.7	20.8	14.3	23.2
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		中位數	-98.8	-90.8	-96.5	-90.9	-90.4
	Max	7	-24	-62	-39	5	
	第40週	n	29	35	33	34	23
		不均值	-86.6	-86.8	-90.7	-88.5	-82.8
		SD	17.6	14.5	13.7	12.7	25.7
Median		-100	-100	-100	-100	-100	
中位數		-92.9	-92.6	-95.7	-92.9	-92.8	
Max	-36	-12	-33	-44	8		

[(0297)] 在不考慮禁用伴隨藥物的情況下，投藥組每週之BASIF分數相對於基線之變化百分比(%)：

[(0298)] [表46]

項目	訪視	統計值	安慰劑 /				
			KIK4083 150mg Q2W N=52	KIK4083 600mg Q2W N=52	KIK4083 300mg Q2W N=54	KIK4083 600mg Q2W N=54	KIK4083 600mg Q2W N=57
相對於基線之變化百分比	第14週	n	30	35	35	36	29
		平均值	-86.0	-80.7	-83.8	-82.9	-86.3
		SD	22.6	38.2	7.2	14.8	21.9
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		中位數	-93.2	-84.6	-96.9	-95.6	-84.8
	Mean	-12	106	-76	-60	0	
	第18週	n	30	36	35	37	29
		平均值	-87.0	-84.4	-88.7	-87.6	-87.0
		SD	28.3	28.5	7.8	12.5	24.1
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		中位數	-92.0	-92.3	-97.7	-96.6	-84.8
	Mean	-10	66	-70	-53	12	
	第52週	n	29	37	32	36	28
		平均值	-78.0	-87.3	-83.3	-83.2	-86.0
		SD	30.2	22.9	8.0	9.7	22.7
Median		-100	-100	-100	-100	-100	
中位數		-90.1	-96.0	-97.2	-96.2	-90.9	
Mean	6	14	-66	-18	6		

(0299) 在不考慮禁用伴隨藥物的情況下，投藥組每週之BASFI分數相對於基線之變化百分比(%)：

(0300) [表47]

項目	訪視	統計值	安慰劑 /				
			KIK4083 150mg Q2W N=52	KIK4083 600mg Q2W N=52	KIK4083 300mg Q2W N=54	KIK4083 600mg Q2W N=54	KIK4083 600mg Q2W N=57
相對於基線之變化百分比	第56週	n	30	36	31	35	28
		平均值	-77.3	-83.4	-88.6	-87.2	-87.8
		SD	27.2	22.7	17.2	12.3	26.7
		Median	-100	-100	-100	-100	-100
		中位數	-80.2	-94.2	-93.8	-95.15	-90.0
Mean	-12	-23	-36	-57	12		

(0301) 本申請案主張於2020年10月9日提交之美國臨時申請案63/089,809，2020年11月20日提交之美國臨時申請案63/116,365，及2021年8月16日提交之美國臨時申請案63/233,592的優先權，其全部內容以引用之方式併入本文中。

獨立文本的序列表

(0302) SEQ ID NO 1：KIK4083之VII之胺基酸序列

SEQ ID NO 2：KIK4083之VI之胺基酸序列

SEQ ID NO 3：KIK4083之重鏈恆定區之胺基酸序列

SEQ ID NO 4：KIK4083之輕鏈恆定區之胺基酸序列

SEQ ID NO 5：KIK4083之重鏈之全長胺基酸序列

SEQ ID NO 6：KIK4083之輕鏈之全長胺基酸序列

## 【序列表】

<110> 日商協和麒麟股份有限公司(KYOWA KIRIN CO., LTD.)

<120> 治療OX40相關疾病之方法

<130> W532561

<150> 63/089,809

<151> 2020-10-09

<150> 63/116,365

<151> 2020-11-20

<150> 63/233,592

<151> 2021-08-16

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

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

1                    5                                    10                                    15

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

20                                    25                                    30

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

35                                    40                                    45

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

50                                    55                                    60

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

65                                    70                                    75                                    80

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

85

90

95

Cys Ala His Arg Arg Gly Ala Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 2  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 2

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

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

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

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

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

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

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

<210> 3  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> 智人

&lt;400&gt; 3

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 4  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 4

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 100 105

<210> 5

<211> 447

<212> PRT

<213> 智人

<400> 5

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30

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

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp His Gln Leu Tyr Ser Pro Ser  
 50 55 60

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

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

85

90

95

Cys Ala His Arg Arg Gly Ala Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 6  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 6

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

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

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

202222343

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種用於OX40相關的免疫或過敏相關疾病之治療方法，其包括每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之劑量向患者皮下投與抗OX40抗體，持續至少16週。

### 【請求項2】

如請求項1之治療方法，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(亦稱為VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(亦稱為VL)。

### 【請求項3】

如請求項1之治療方法，其中該投藥在開始該投藥之後持續至少20週、22週、24週或34週。

### 【請求項4】

如請求項1之治療方法，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為異位性皮膚炎。

### 【請求項5】

如請求項1之治療方法，其中該抗OX40抗體每兩週、三週或四週皮下投與一次。

### 【請求項6】

如請求項1之治療方法，其中該劑量係選自150 mg、300 mg、450 mg及600 mg。

### 【請求項7】

如請求項1之治療方法，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為

中度至重度異位性皮膚炎。

**【請求項8】**

如請求項1之治療方法，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為使用局部藥劑控制不良之中度至重度異位性皮膚炎，或醫學上不推薦局部治療之中度至重度異位性皮膚炎。

**【請求項9】**

如請求項1之治療方法，其與諸如類固醇之已知局部藥劑組合。

**【請求項10】**

如請求項1之治療方法，其中該抗OX40抗體為KHK4083。

**【請求項11】**

一種用於OX40相關的免疫或過敏相關疾病之治療方法，其包括每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之劑量向患者皮下投與抗OX40抗體，以相同劑量持續投與。

**【請求項12】**

如請求項11之治療方法，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(亦稱為VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(亦稱為VL)。

**【請求項13】**

如請求項11之治療方法，其中該投藥在開始該投藥之後持續至少16週、20週、22週、24週或34週。

**【請求項14】**

如請求項11之治療方法，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為異位性皮膚炎。

**【請求項15】**

如請求項11之治療方法，其中該抗OX40抗體每兩週、三週或四週皮下投與一次。

**【請求項16】**

如請求項11之治療方法，其中該劑量係選自150 mg、300 mg、450 mg及600 mg。

**【請求項17】**

如請求項11之治療方法，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為中度至重度異位性皮膚炎。

**【請求項18】**

如請求項11之治療方法，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為使用局部藥劑控制不良之中度至重度異位性皮膚炎，或醫學上不推薦局部治療之中度至重度異位性皮膚炎。

**【請求項19】**

如請求項11之治療方法，其與諸如類固醇之已知局部藥劑組合。

**【請求項20】**

如請求項11之治療方法，其中該抗OX40抗體為KHK4083。

**【請求項21】**

一種用於治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病之組合物，其中該抗OX40抗體每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之劑量向患者皮下投與，持續至少16週。

**【請求項22】**

如請求項21所使用之組合物，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包

括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(亦稱為VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(亦稱為VL)。

**【請求項23】**

如請求項21或22所使用之組合物，其中該投藥在開始該投藥之後持續至少20週、22週、24週或34週。

**【請求項24】**

如請求項21所使用之組合物，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為異位性皮膚炎。

**【請求項25】**

如請求項21至24中任一項所使用之組合物，其中該抗OX40抗體每兩週、三週或四週皮下投與一次。

**【請求項26】**

如請求項21至25中任一項所使用之組合物，其中該劑量係選自150 mg、300 mg、450 mg及600 mg。

**【請求項27】**

如請求項21所使用之組合物，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為中度至重度異位性皮膚炎。

**【請求項28】**

如請求項21所使用之組合物，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為使用局部藥劑控制不良之中度至重度異位性皮膚炎，或醫學上不推薦局部治療之中度至重度異位性皮膚炎。

**【請求項29】**

如請求項21至28中任一項所使用之組合物，其與諸如類固醇之已知

局部藥劑組合。

**【請求項30】**

如請求項21至29中任一項所使用之組合物，其中該抗OX40抗體為KHK4083。

**【請求項31】**

一種用於治療OX40相關的免疫或過敏相關疾病之組合物，其中該抗OX40抗體每兩週至四週一次以150 mg至600 mg之劑量向患者皮下投與，以相同劑量持續投與。

**【請求項32】**

如請求項31所使用之組合物，其中該抗OX40抗體為單株抗體，其包括含有胺基酸序列SEQ ID NO: 1之重鏈可變區(亦稱為VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區(亦稱為VL)。

**【請求項33】**

如請求項31或32所使用之組合物，其中該投藥在開始該投藥之後持續至少16週、20週、22週、24週或34週。

**【請求項34】**

如請求項31至33中任一項所使用之組合物，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為異位性皮膚炎。

**【請求項35】**

如請求項31至34中任一項所使用之組合物，其中該抗OX40抗體每兩週、三週或四週皮下投與一次。

**【請求項36】**

如請求項31至35中任一項所使用之組合物，其中該劑量係選自150

mg、300 mg、450 mg及600 mg。

**【請求項37】**

如請求項31至36中任一項所使用之組合物，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為中度至重度異位性皮膚炎。

**【請求項38】**

如請求項31至37中任一項所使用之組合物，其中該OX40相關的免疫或過敏相關疾病為使用局部藥劑控制不良之中度至重度異位性皮膚炎，或醫學上不推薦局部治療之中度至重度異位性皮膚炎。

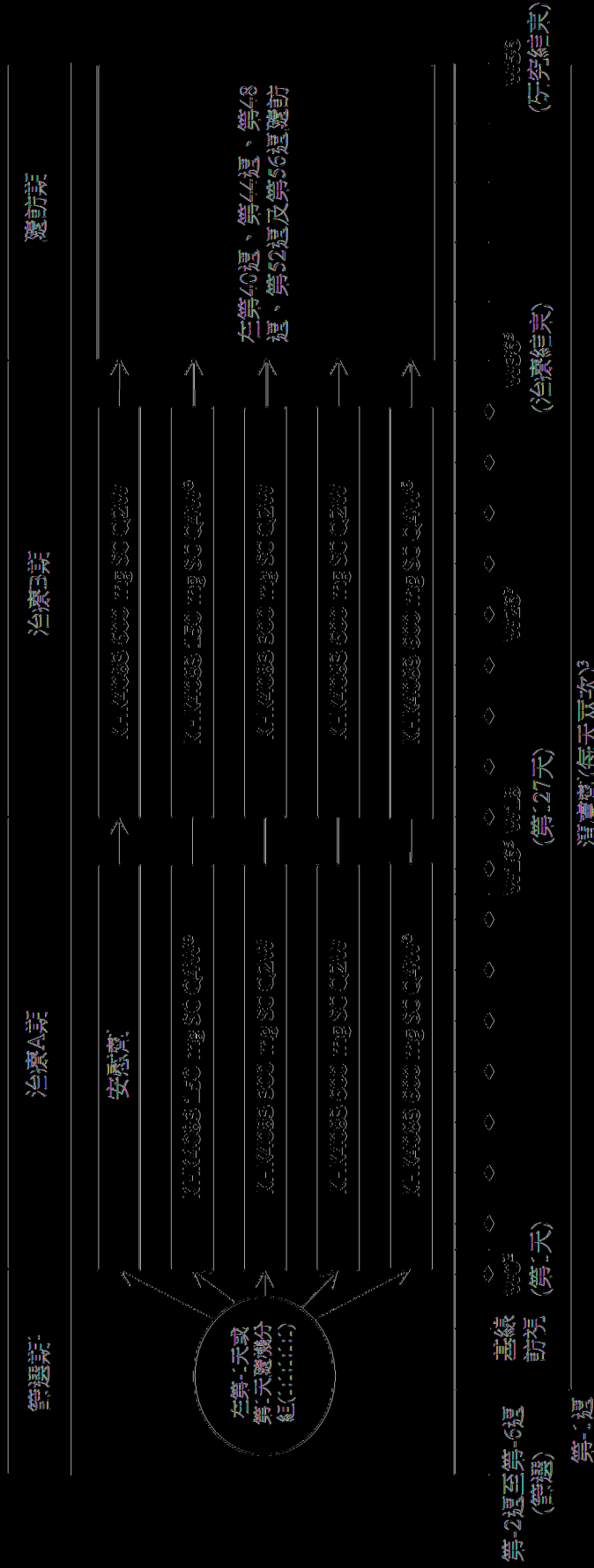
**【請求項39】**

如請求項31至38中任一項所使用之組合物，其與諸如類固醇之已知局部藥劑組合。

**【請求項40】**

如請求項31至39中任一項所使用之組合物，其中該抗OX40抗體為KHK4083。

(發明圖式)



左第36週起在結束之前接受救援治療的個體將永久停止D4

研究用藥，皮下，Q2W=每2週，Q4W=每4週，W=週，D=天，第1天=第一劑D之3天，D2=投藥

(圖1)

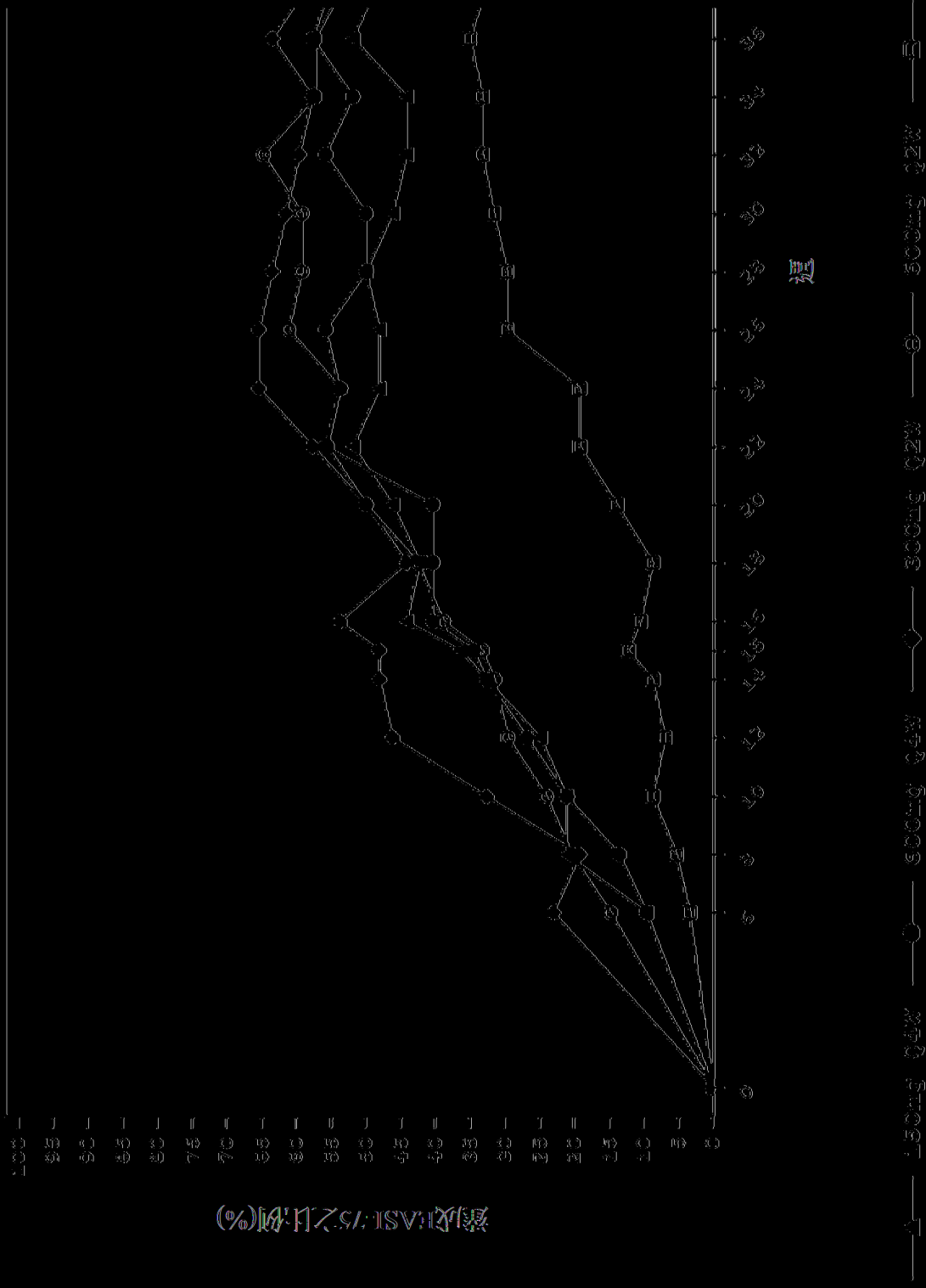


圖 2

安志實



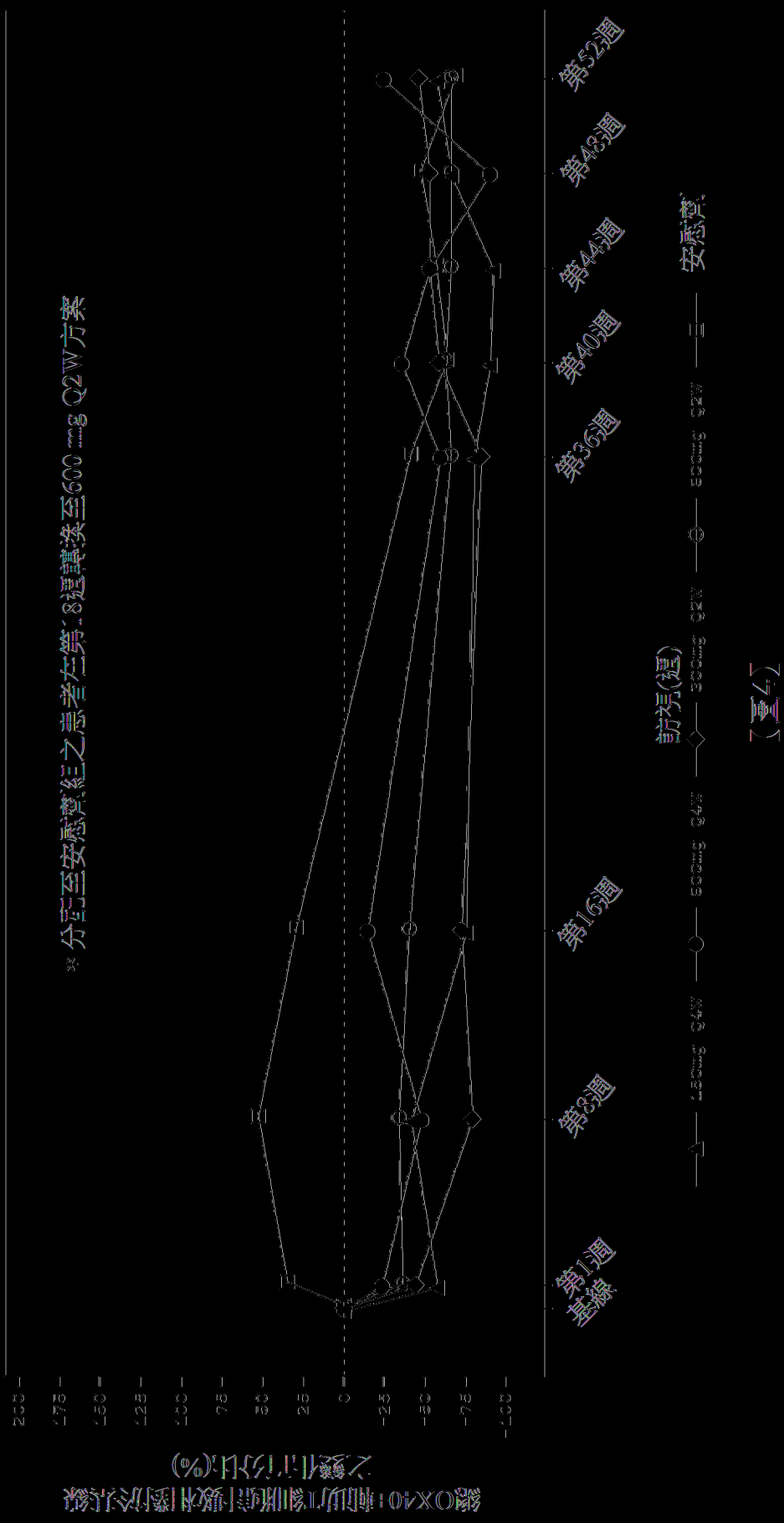
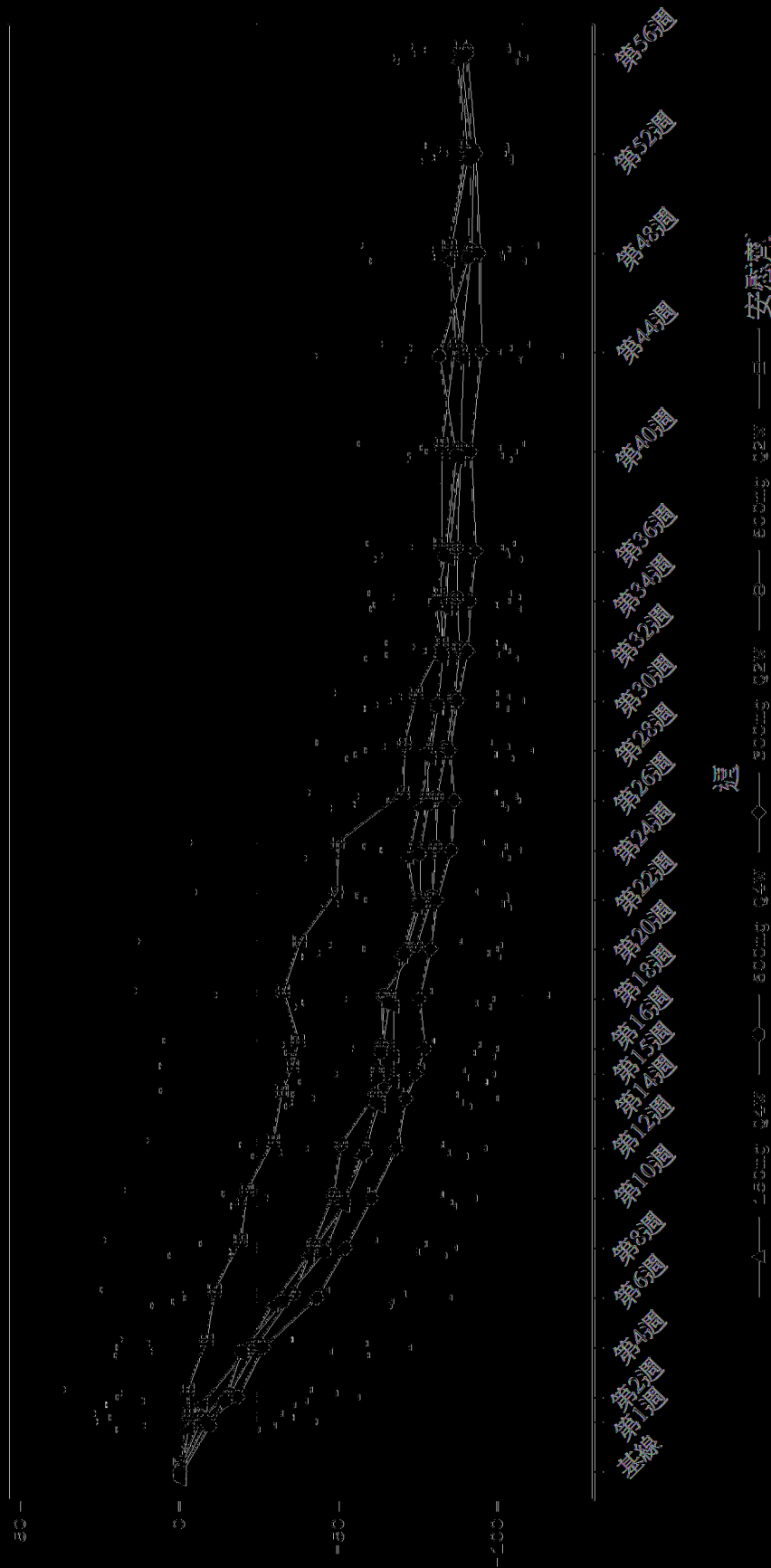


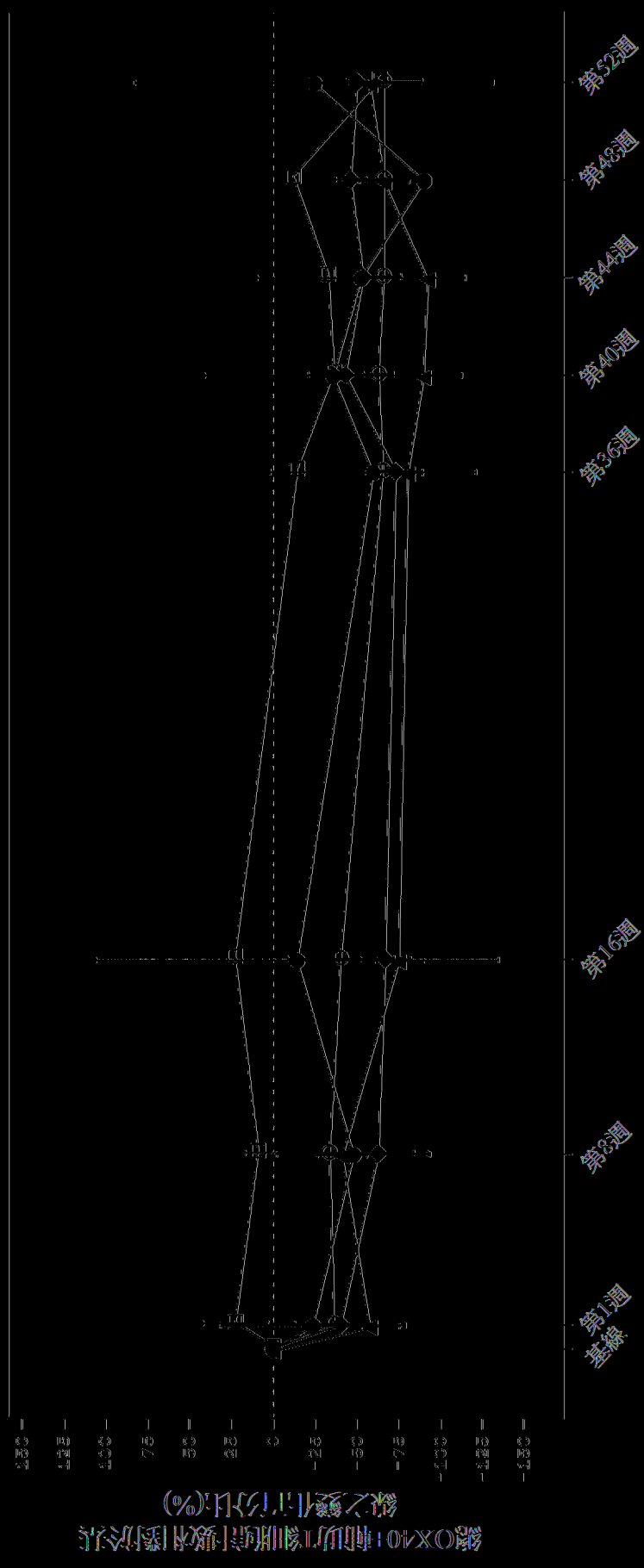


FIG. 1 顯示對於基線之變化之百分比



(圖6)



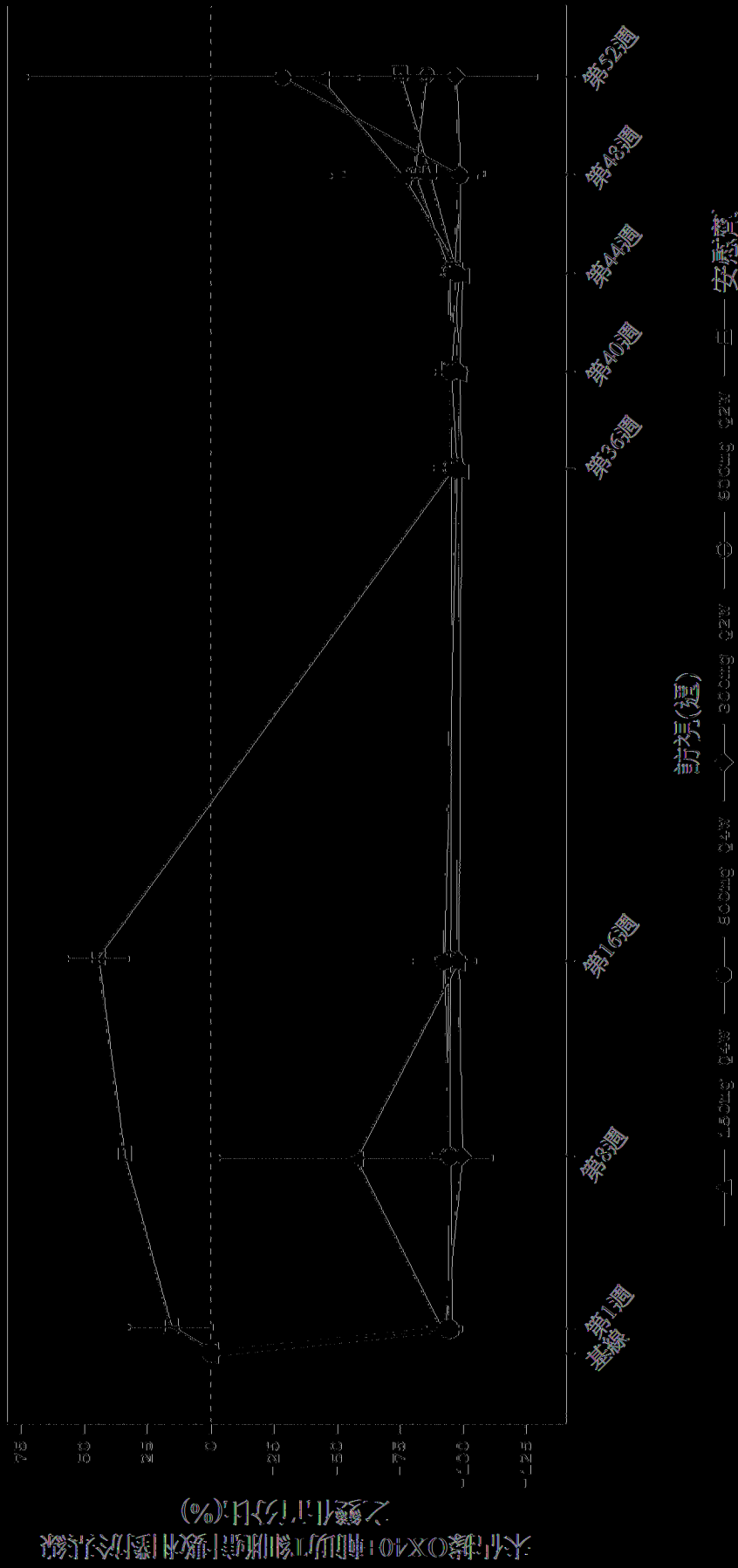


訪行(週) 第1週 第3週 第6週 第8週 第10週 第12週 第14週 第16週

△ 100% 〇 120% □ 140% ◇ 160% 〇 180% 〇 200% 〇 220% 〇 240% 〇 260% 〇 280% 〇 300%

安惠齊

【頁8】



【圖9】



