



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I787203 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：106132523

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 22 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)**C07K16/24 (2006.01)**A61P17/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/09/23 美國

62/398,713

2017/06/30 美國

62/527,204

2017/07/10 美國

62/530,683

2017/07/31 美國

62/539,037

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：林 錦瑜 LIN, CHIN YU (US)；歐瑪琪 西奧多爾 A OMACHI, THEODORE A.

(US)；奧恩 萊恩 P OWEN, RYAN P. (US)；顏 卡爾 YEN, KARL (US)；鄭

雅楠 ZHENG, YANAN (CN)；德布斯克 坎達 DEBUSK, KENDRA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US US2019270803A1

WO 2005/062967A2

期刊 Howell MD et al. "Past, present, and future for biologic intervention in atopic dermatitis" Allergy vol.70 John Wiley & Sons Ltd 2015 p.887-896

網路文獻 Anonymous: "A Study of Lebrikizumab in Participants With Persistent Moderate to Severe Atopic Dermatitis", Hoffmann-La Roche Clinicaltrials.gov NCT02340234 (2015/01/16) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02340234>

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：12 共 134 頁

(54)名稱

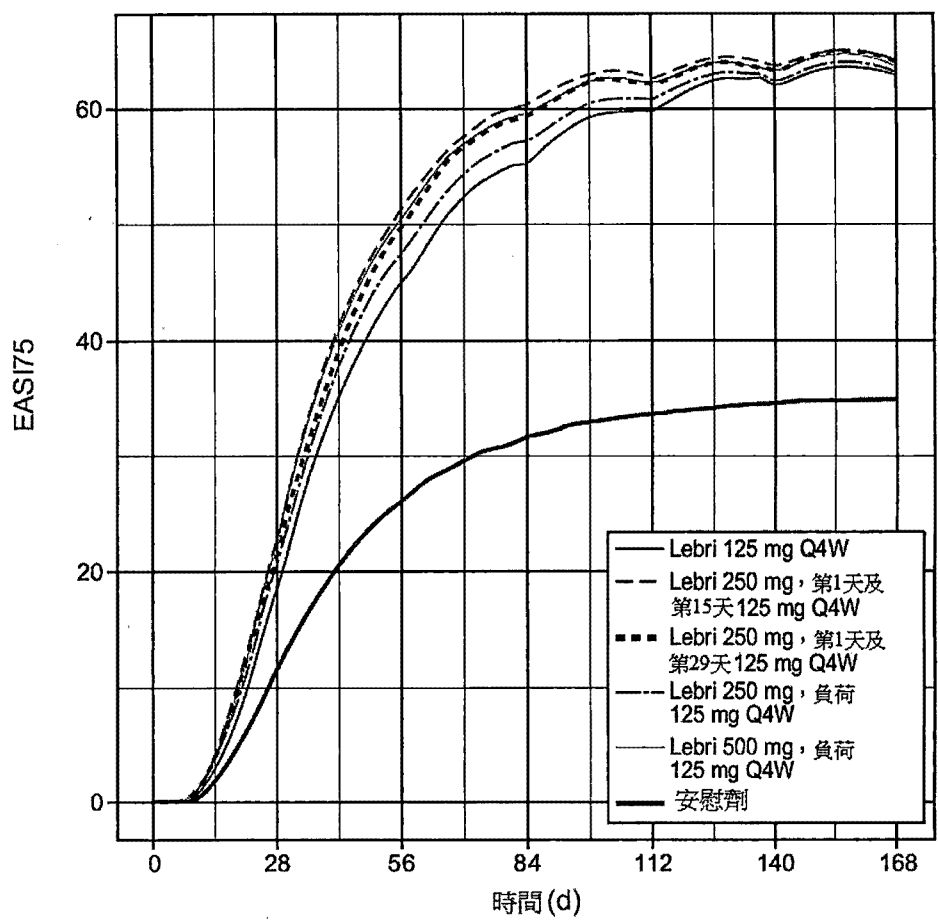
IL-13 拮抗劑用於治療異位性皮炎之用途

(57)摘要

本發明提供 IL-13 拮抗劑用於治療異位性皮炎之用途。亦提供藉由投與 IL-13 拮抗劑來治療異位性皮炎之方法及降低異位性皮炎之嚴重程度的方法。

Uses of IL-13 antagonists for treating atopic dermatitis are provided. Also provided are methods of treating atopic dermatitis and methods of reducing the severity of atopic dermatitis by administering IL-13 antagonists.

指定代表圖：



【圖 6】

I787203

【發明摘要】

【中文發明名稱】 IL-13拮抗劑用於治療異位性皮炎之用途

【英文發明名稱】 USES OF IL-13 ANTAGONISTS FOR TREATING ATOPIC
DERMATITIS

【中文】

本發明提供IL-13拮抗劑用於治療異位性皮炎之用途。亦提供藉由投與IL-13拮抗劑來治療異位性皮炎之方法及降低異位性皮炎之嚴重程度的方法。

【英文】

Uses of IL-13 antagonists for treating atopic dermatitis are provided. Also provided are methods of treating atopic dermatitis and methods of reducing the severity of atopic dermatitis by administering IL-13 antagonists.

【指定代表圖】 圖6

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】IL-13拮抗劑用於治療異位性皮炎之用途

【英文發明名稱】USES OF IL-13 ANTAGONISTS FOR TREATING ATOPIC DERMATITIS

【技術領域】

【0001】 本申請案主張2016年9月23日申請之臨時美國申請案第62/398,713號、2017年6月30日申請之臨時美國申請案第62/527,204號、2017年7月10日申請之臨時美國申請案第62/530,683號以及2017年7月31日申請之臨時美國申請案第62/539,037號之優先權權益，該等臨時美國申請案全部特此以全文引用之方式併入。

序列表

【0002】 本申請案含有序列表，該序列表已經由EFS-Web提交且特此以全文引用之方式併入。該ASCII拷貝創建於2017年9月14日，名為P33854-TW.SL.TXT並且大小為12,501個位元組。

【0003】 提供IL-13拮抗劑用於治療異位性皮炎之用途。亦提供藉由投與IL-13拮抗劑來治療異位性皮炎之方法及降低異位性皮炎之嚴重程度的方法。

【先前技術】

【0004】 異位性皮炎(AD)為一種影響所有年齡組之慢性復發-緩解型炎性皮膚病症。臨床上，AD之特徵為乾燥症、紅斑性結殼皮疹、苔癬化、皮膚障壁損傷及強烈瘙癢(Bieber T., N Engl J Med 2008;358:1483-94)。

【0005】 AD患者具有高疾病負擔，且其生活品質(QoL)顯著受到影響。在一個研究中，AD被顯示與糖尿病及高血壓相比對患者心理健康具有更大副作用(Zuberbier T等人, J Allergy Clin Immunol 2006;118:226-32)。患有中度至嚴重AD之患者具有較高的社會功能障礙及睡眠損害發病率，此與疾病之嚴重程度直接

相關(Williams H等人, *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:947-54.e15)。抑鬱、焦慮及社會功能障礙不僅影響AD患者，而且影響其照護者(Zuberbier T等人, *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:226-32)。與另一常見衰弱性皮膚病銀屑病相比，AD患者具有更低的軀體角色限制(role-physical)、生命力、社會功能、情感角色限制(role-emotional)及心理健康子量表得分(Kiebert G等人, *Int J Dermatol* 2002;41:151-8)。

【0006】 白介素(IL)-13被視為2型輔助性T細胞(T-helper type 2, Th2)炎症之主要介體，且已將升高水準之IL-13不僅與異位性皮炎，而且與包括但不限於以下之許多其他疾病相關聯：氣喘、炎性腸道疾病、特發性肺纖維化(IPF)及慢性阻塞性肺病(COPD) (Oh CK等人, *Eur Respir Rev* 19:46-54 (2010)；Fahy JV等人, *Nat Rev Immunol* 15:57-65 [2015])。IL-13由許多細胞類型產生，包括Th2細胞、嗜鹼性白血球、嗜伊紅白血球及肥大細胞，以及氣道上皮細胞及2型先天淋巴樣細胞。IL-13結合於與IL-4共用之雜二聚受體IL-4R α /IL-13R α 1，且活化STAT-6信號通路(Hershey GK, *J Allergy Clin Immunol* 111(4):677-90 [2003])。因Th2炎症除Th2細胞之外亦涉及若干細胞類型之活性，包括2型先天淋巴樣細胞(ILC2)，故最近在科學文獻中將「Th2炎症」稱為「2型炎症」。除Th2細胞之外，ILC2已經識別為諸如IL-5及IL-13之細胞因子的重要來源。因此，先前已識別為Th2細胞因子之諸如IL-13及IL-5之細胞因子現在科學文獻中亦稱為2型細胞因子。同樣地，與此類細胞因子相關之疾病狀態，包括異位性皮炎，現亦稱為2型驅動疾病或2型相關疾病。參見例如Noonan等人, *J. Allergy Clin Immunol.*, 132(3): 567-574 (2013)；Hanania等人, *Thorax* 70(8): 748-56 (2015)；及Cai等人, *Bioanalysis* 8(4): 323-332 (2016)。

【0007】 嗜伊紅白血球炎症與多種變態性與非變態性疾病有關(Gonlugur (2006) *Immunol. Invest.* 35(1):29-45)。炎症為活組織對損傷之恢復性反應。炎症

反應之特徵為損傷組織中歸因於組織本身中所產生之某些化學品而引起的白血球累積。在諸如變態性病症、蠕蟲感染及贅生性疾病之多種病狀中嗜伊紅白血球發生累積(Kudlacz等人, (2002) *Inflammation* 26: 111-119)。免疫系統之組分嗜伊紅白血球為黏膜表面之防禦元件。其不僅對抗原，而且對寄生蟲、化學品及外傷作出反應。

【0008】 在諸如濕疹、天疱瘡、急性蕁麻疹及中毒性表皮壞死鬆解之皮膚病中以及異位性皮炎中發生組織嗜伊紅白血球增多(Rzany等人, *Br. J. Dermatol.* 135: 6-11 (1996))。在IgE介導之變態性皮膚反應中嗜伊紅白血球在組織及空顆粒蛋白中累積(Nielsen等人, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 85: 489-494 (2001))。與肥大細胞組合之嗜伊紅白血球可能引起關節炎症(Miossec, *J. Clin. Rheumatol.* 3: 81-83 (1997))。嗜伊紅白血球炎症有時伴隨關節外傷。滑液嗜伊紅白血球增多可與諸如類風濕性關節炎、寄生蟲病、嗜伊紅白血球過多症候群、萊姆病(Lyme disease)之疾病及變態過程以及關節積血及關節照相術有關(Atanes等人, *Scand. J. Rheumatol.*, 25: 183-185 (1996))。嗜伊紅白血球炎症同樣可影響骨骼(Yetiser等人, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 62: 169-173 (2002))。嗜伊紅白血球肌肉病之實例包括嗜伊紅白血球肌周炎、嗜伊紅白血球多肌炎及局灶性嗜伊紅白血球肌炎(Lakhanpal等人, *Semin. Arthritis Rheum.*, 17: 331-231 (1988))。影響骨骼肌之嗜伊紅白血球炎症可與寄生蟲感染或藥物或嗜曙紅細胞過多之一些全身性病症(例如自發性嗜伊紅白血球過多症候群及嗜伊紅白血球增多-肌痛症候群)之特徵有關。嗜伊紅白血球參與對由自體免疫抗體識別之抗原決定基的發炎反應(Engineer等人, *Cytokine*, 13: 32-38 (2001))。結締組織疾病可導致嗜中性白血球性、嗜伊紅白血球性或淋巴細胞性血管炎症(Chen等人, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 35: 173-182 (1996))。在活性風濕性疾病中可發生組織及外周血嗜伊紅白血球增多。在強直性脊柱炎(一種結締組織疾病)中，血清ECP含量升高表明嗜伊紅白血

球亦參與基礎過程(Feltelius等人, *Ann. Rheum. Dis.*, 46: 403-407 (1987))。韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)可罕見地存在肺結節、胸膜滲出液及外周血嗜伊紅白血球增多(Krupsky等人, *Chest*, 104: 1290-1292 (1993))。

【0009】 在7%之全身性硬化病例、31%之局部性硬皮病病例及61%之嗜伊紅白血球筋膜炎病例中可發生至少400/mm³之外周血嗜伊紅白血球增多(Falanga等人, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 17: 648-656 (1987))。硬皮病產生緊密類似於梅司納氏(Meissner's)及奧而巴赫氏神經叢(Auerbach's plexus)之發炎過程，且在胃腸道系統中由肥大細胞及嗜伊紅白血球白血球組成。如硬皮病中發生的，嗜伊紅白血球衍生的神經毒素可促成胃腸道運動功能障礙(DeSchryver-Kecsckemeti等人 *Arch. Pathol. Lab Med.*, 113: 394-398 (1989))。

【0010】 嗜伊紅白血球可伴隨局部性(Varga等人, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 9: 562-570 (1997))或全身性(Bouros等人, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165: 1581-1586 (2002))結締組織增生。其可藉由抑制纖維母細胞中之蛋白聚糖降解而引起纖維化(Hernnas等人, *Eur. J. Cell Biol.*, 59: 352-363 (1992))，且纖維母細胞藉由分泌GM-CSF而介導嗜伊紅白血球存活(Vancheri等人, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1: 289-214 (1989))。嗜伊紅白血球可發現於鼻(Bacherct等人, *J. allergy Clin. Immunol.*, 107: 607-614 (2001))、枝氣管(Arguelles等人, *Arch. Intern. Med.*, 143: 570-571 (1983))及胃腸道息肉組織(Assarian等人, *Hum. Pathol.*, 16: 311-312 (1985))中。同樣地，嗜伊紅白血球可定位於炎性假瘤(肌纖維母細胞腫瘤)中。嗜伊紅白血球常常伴隨眼區之炎性假瘤，在此情況下病狀可與血管性水腫或變態性鼻結膜炎相仿(Li等人, *Ann. Allergy*, 69: 101-105 (1992))。

【0011】 嗜伊紅白血球炎症可發現於組織外傷(例如作為手術或損傷之結果)中。嗜伊紅白血球炎症亦可與心血管疾病(例如嗜伊紅白血球心肌炎、嗜伊紅白血球冠狀動脈炎、缺血性心臟病、急性心肌梗塞、心臟破裂)有關。壞死性發炎

過程亦可涉及嗜伊紅白血球炎症(多肌炎、冠狀動脈解剖、神經白塞氏病(neuro-Behcet's disease)之壞死性病變、癱瘓、腦梗塞)。

【0012】 大量證據表明IL-13為異位性皮炎(AD)中之主要致病組分。已不斷報道在AD皮膚中IL-13表現增加(Hamid Q等人, J Allergy Clin Immunol 98:225-31 [1996]; Jeong CW等人, Clin Exp Allergy 33:1717-24 [2003]; Tazawa T等人, Arch Dermatol Res 295:459-64 [2004]; Neis MM等人, J Allergy Clin Immunol 118:930-7 [2006]; Suárez-Fariñas M等人, J Allergy Clin Immunol 132:361-70 [2013]; Choy DF等人, J Allergy Clin Immunol.130:1335-43 [2012]), 且一些報道表明IL-13表現與疾病嚴重程度之間的關係(La Grutta S等人, Allergy 60:391-5 [2005])。亦已報道在AD患者之血清中IL-13增加(Novak N等人, J Invest Dermatol 2002;119:870-5; 國際專利申請案第PCT/US2016/022481號[公佈號WO2016149276]), 且若干研究已報道在AD患者之血液中IL-13表現T細胞增加(Akdis M等人, J Immunol 1997;159:4611-9; Aleksza M等人, Br J Dermatol 2002;147:1135-41; La Grutta S等人, Allergy 2005;60:391-5)。因此, IL-13及其受體已變為用於治療包括氣喘、IPF及AD之各種2型炎症相關疾病之治療靶標(Corren J等人, N Eng J Med 365:1088-98 [2011]; Scheerens H等人, Clin Exp Allergy 44:38-46 [2014]; Beck LA等人, N Eng J Med 371:130-9 [2014]; Thaci D等人, Lancet 2016; 387:40-52)。論述異位性皮炎中之IL-13或來金珠單抗(lebrikizumab)之其他出版物包括He JQ等人, Genes Immun 2003;4:385-89; Kim BE等人 Clin Immunology 2008;126, 332-7; Bhogal RK及Bona CA Int Rev Immunol 2008;27:472-96; Kim ST等人 J Gene Med 2009;11:26-37; Bieber T等人 J Allergy Clin Immunol 2014;133:AB404; Thaci D等人 J Allergy Clin Immunol 2014;133:AB192; 2. Ultsch M等人 J Mol Biol 2013; 425:1330-1339。

【0013】 此外，研究具有廣泛作用抗炎活性之藥劑的若干臨床研究已證實與改良之臨床疾病相關的IL-13表現降低。舉例而言，用環孢菌素A治療12週之患有中度至嚴重AD的十九個成人患者顯示IL-13之皮膚表現降低(Khatti S等人, J Allergy Clin Immunol 2014;133(6):1626-34)，用環孢菌素A微乳液治療之十個兒科患者顯示血液IL-13表現CD3⁺T細胞之減少(Bunikowski R等人, Pediatr Allergy Immunol 2001;12:216-23)，且用窄帶紫外線B治療之患有中度至嚴重AD的十二個成人顯示IL-13皮膚表現之顯著降低(Tintle S等人, J Allergy Clin Immunol 2011;128:583-93.e1-4)。

【0014】 已描述且在包括氣喘、COPD及IPF之各種2型炎症相關疾病中臨床測試了許多IL-13拮抗劑。此等拮抗劑包括IMA-026、IMA-638 (亦稱為安蘆珠單抗(anrukinzumab)、INN編號910649-32-0；QAX-576)；曲洛青木單抗(tralokinumab) (亦稱為CAT-354，CAS編號1044515-88-9)；及AER-001、ABT-308 (亦稱為人類化13C5.5抗體)。此外，已研發某些IL-4受體 α 拮抗劑且此等拮抗劑為IL-13與IL-4兩者之拮抗劑。IL-4受體 α 拮抗劑之實例包括AMG-317、AIR-645、杜匹魯單抗(dupilumab)(其已在異位性皮炎以及氣喘中進行了臨床測試)(參見例如Beck LA等人, N Eng J Med 371:130-9 [2014])及AER-001、IL4/IL-13捕獲劑。另一IL-13拮抗劑為來金珠單抗。來金珠單抗為在鉸鏈區中具有突變以得到增加之穩定性的人類化單株免疫球蛋白(Ig) G4抗體(huIgG4)。來金珠單抗以高親和力特異性結合於可溶性人類IL-13且以高效能中和其功能活性。來金珠單抗通過IL-4R α /IL-13R α 1受體抑制IL-13信號傳導。其阻斷IL-13與IL-4R α 之結合，但不阻斷IL-13與IL-13R α 1或IL-13R α 2之結合。來金珠單抗已描述於各種出版物中且在若干氣喘研究中進行了測試(參見例如Corren等人 (2011) N Engl J Med 365: 1088-98；Scheerens等人 (2012) Am J Respir Crit Care Med 185: A3960；Jia等人 (2012) J Allergy Clin Immunol 130: 647-654 e10；Hanania等人, Thorax

2015;70:748-756 ; Hanania 等人 , Lancet Respir Med 2016, 獲自 dx(dot)doi(dot)org(slash)S2213-2600(16)30265-X, 2016年9月5日線上出版 ; WO 2012/083132)。

【0015】 AD之治療方法主要由避免觸發、沐浴情況下之皮膚水合作用及使用潤膚劑組成，而消炎療法主要由表面皮質類固醇(TCS)組成。在許多患者中，用TCS治療提供一定程度之症狀緩解，但未充分控制其疾病。此外，TCS使用與許多共病及限制有關，包括高患者負擔。對全身性免疫抑制劑治療及口服糖皮質素用於治療中度至嚴重AD之隨機化、對照、設盲臨床試驗之文獻綜述(包括PubMed、Nankervis系統綜述、濕疹試驗全球資源[GREAT]數據庫)突出表明使用常規全身性免疫抑制劑治療常常受到顯著副作用的限制；另外，其使用主要為標示外的。此等發現指示實質上未滿足之需要及研製諸如最近批准之抗IL-4R α 抗體杜匹魯單抗之靶向潛在AD特定通路之藥物的重要性。生物學療法在難治性AD中之前景為提供降低對全身性免疫抑制療法之需要且最終降低對密集TCS療法之需要的更有效療法。雖然杜匹魯單抗為第一個且僅有的被批准用於治療患有中度至嚴重AD之成人的生物劑，但其係以初始劑量600mg (兩次300mg皮下注射)，隨後每隔一週300mg之形式投與(Simpson等人, N Engl J Med. 2016; 375(24): 2335-2348)。

【0016】 在患有不適當地對TCS作出反應之持久性中度至嚴重疾病之彼等患者中，當前的指南概述了許多逐步增加型治療選擇(Ring J等人, J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1176-93 ; Schneider L 等人 , J Allergy Clin Immunol 2013;131:295-9. e1-27)。逐步增加型選擇包括表面鈣調磷酸酶抑制劑(TCI)、光照療法及免疫抑制劑，諸如口服皮質類固醇、環孢菌素、硫唑嘌呤、胺甲喋呤及黴酚酸酯(mycophenolate)。其中，僅環孢菌素被批准用於治療中度至嚴重AD (在許多歐洲國家為全國許可的，但在美國未許可)，且其使用限於年齡為16歲及以

上之患者(最多8週[NEORAL[®]])。雖然環孢菌素為最充分研究之全身性藥劑，但試驗結果之解釋及臨床實踐適用性受試驗設計限制(Schmitt J等人, J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:606-619)。諸如硫唑嘌呤及胺甲喋呤之其他免疫抑制劑藥劑之研究主要由病例報告組成，很少報道隨機化對照試驗(Haack IM等人, J Am Acad Dermatol 2011;64:1074-84；Schram ME等人, J Allergy Clin Immunol 2011;128:353-9)。處方實踐展示由歐洲皮膚科醫生之近期調查著重調查之顯著國家特異性變化，該調查未報道明顯偏好之藥劑：43%使用環孢菌素、31%口服皮質類固醇及22%硫唑嘌呤(Proudfoot LE等人, Br J Dermatol 2013;169:901-9)。

【0017】 雖然用以治療患有中度至嚴重AD之患者的逐步增加型療法，包括全身性免疫抑制劑，顯示適度至良好功效之證據，但歸因於副作用之不良耐受性限制其長期使用。甚至在環孢菌素已展示實質功效之情況下，亦有約50%之患者在2週內復發，且80%在中斷治療後6週內復發(Amor KT等人, J Am Acad Dermatol 2010;63:925-46)。儘管具有不良副作用及限制仍持續使用此等藥劑指示高度未滿足之對更安全且更有效之療法的醫學需要。

【0018】 為了發現針對中度至嚴重AD具有可接受之效益-風險型態之新療法，已測試許多特異性靶向炎性細胞及介體之生物劑(Taïeb A等人, J Dtsch Dermatol Ges 2012;10:174-8；Guttman-Yassky E等人, Expert Opin Biol Ther 2013;13:549-61)。然而，此等研究及病例報告中有若干係僅在少量患者中進行(少至一個或兩個)且已顯示不一致之功效及/或安全信號。

【0019】 因此，對將降低異位性皮炎疾病症狀之嚴重程度且使功效最大化之新的治療性治療及治療方案存在需要。此外，對與現有治療相比以有限毒性提供改良之安全型態或為患者提供更大的耐受性或方便性，由此改良患者使用治療劑及堅持治療方案之順應性的新的治療性治療及治療方案存在需要。

【0020】 本文所描述之發明滿足某些上文所描述之需要且提供其他益處。

【0021】 本文所引用之所有參考文獻，包括專利申請案及出版物，出於任何目的以全文引用之方式併入。

【發明內容】

【0022】 本發明係至少部分基於如下令人驚訝且意外之發現：如藉由若干功效結果度量所評估，當使用本文所提供之給藥方案向異位性皮炎患者，包括伴隨地使用表面皮質類固醇之患者，投與抗IL-13拮抗劑單株抗體來金珠單抗時提供治療益處。因此，本文提供IL-13拮抗劑，包括諸如來金珠單抗之抗IL-13抗體，在治療異位性皮炎中之用途及用IL-13拮抗劑，包括諸如來金珠單抗之抗IL-13抗體，治療異位性皮炎之方法。

【0023】 因此，在一個態樣中，提供治療患者之異位性皮炎之方法，該等方法包括向患者投與包含治療有效量之IL-13拮抗劑的醫藥組合物，其中醫藥組合物降低患者的疾病嚴重程度，且其中疾病嚴重程度係藉由異位性皮炎疾病嚴重程度結果量測(Atopic Dermatitis Disease Severity Outcome Measure, ADDSOM)來評估。在一些實施例中，異位性皮炎如藉由Rajka/Langeland準則得分所測定為中度至嚴重的，且其中Rajka/Langeland準則得分經測定在4.5與9之間。在一些實施例中，該方法進一步包括投與一或多種表面皮質類固醇。在一些實施例中，在IL-13拮抗劑之投與之前、與IL-13拮抗劑之投與同時或在IL-13拮抗劑之投與之後投與一或多種表面皮質類固醇。在一些實施例中，一或多種表面皮質類固醇選自曲安奈德(triamcinolone acetonide)、氫化可的松(hydrocortisone)及曲安奈德與氫化可的松之組合。在一些實施例中，患者之年齡為12歲及以上。在一些實施例中，患者依靠表面皮質類固醇未得到充分控制。在一些實施例中，IL-13拮抗劑為單株抗IL-13抗體。在一些實施例中，抗IL-13抗體為如下抗體，該抗體包含含有HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3之VH，其中相應VH HVR具有SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6及SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，且包含含有HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3

之VL，其中相應VL HVR具有SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。在某些實施例中，抗IL-13抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在某些實施例中，抗IL-13抗體為人類、人類化或嵌合抗體。在一些實施例中，抗IL-13抗體為如下抗體，該抗體包含含有選自SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 3之序列的VH，且包含含有選自SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 4之序列的VL。在某些實施例中，抗IL-13抗體為結合人類IL-13的全長抗體或其片段。在一些實施例中，抗IL-13抗體為IgG4。在一個實施例中，抗IL-13抗體為來金珠單抗。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的重鏈及具有SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，IL-13拮抗劑係使用皮下投藥裝置向患者投與。在某些此類實施例中，皮下投藥裝置選自預填充注射器、拋棄式筆式注射裝置、微針裝置、微輸注器裝置、無針注射裝置及自動注射器裝置。在一個實施例中，IL-13拮抗劑為來金珠單抗且使用預填充注射器向患者投與來金珠單抗。在一個實施例中，IL-13拮抗劑為來金珠單抗且使用自動注射器裝置向患者投與來金珠單抗。

【0024】 在另一態樣中，用於治療異位性皮炎之醫藥組合物包含125 mg或250 mg或500 mg或約125 mg或約250 mg或約500 mg之抗IL-13抗體。在一些實施例中，醫藥組合物包含110 mg與140 mg之間的抗IL-13抗體或120 mg與130 mg之間的抗IL-13抗體。在一些實施例中，醫藥組合物包含225 mg與275 mg之間的抗IL-13抗體或240 mg與260 mg之間的抗IL-13抗體。在一些實施例中，醫藥組合物包含450 mg與550 mg之間的抗IL-13抗體或475 mg與525 mg之間的抗IL-13抗體或490 mg與510 mg之間的抗IL-13抗體。在一些實施例中，醫藥組合物包含125 mg或約125 mg或110 mg與140 mg之間或120 mg與130 mg之間的抗IL-13抗體，且組合物係每四週一次皮下投與。在一些實施例中，醫藥組合物係投與12週之時間或20週之時間或24週之時間。在一些實施例中，醫藥組合物包含250 mg或約250

mg或225 mg與275 mg之間或240 mg與260 mg之間的抗IL-13抗體，並且組合物係每四週一次或每八週一次皮下投與。在一些實施例中，醫藥組合物係投與24週或更久之時間或24週。在一些實施例中，異位性皮炎如藉由Rajka/Langeland準則得分所測定為中度至嚴重的，且其中Rajka/Langeland準則得分經測定在4.5與9之間。在一些實施例中，IL-13拮抗劑為單株抗IL-13抗體。在一些實施例中，抗IL-13抗體為如下抗體，該抗體包含含有HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3之VH，其中相應VH HVR具有SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6及SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，且包含含有HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3之VL，其中相應VL HVR具有SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。在某些實施例中，抗IL-13抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在某些實施例中，抗IL-13抗體為人類、人類化或嵌合抗體。在一些實施例中，抗IL-13抗體為如下抗體，該抗體包含含有選自SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 3之序列的VH，且包含含有選自SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 4之序列的VL。在某些實施例中，抗IL-13抗體為結合人類IL-13的全長抗體或其片段。在一些實施例中，抗IL-13抗體為IgG4。在一個實施例中，抗IL-13抗體為來金珠單抗。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的重鏈及具有SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，IL-13拮抗劑係使用皮下投藥裝置向患者投與。在某些此類實施例中，皮下投藥裝置選自預填充注射器、拋棄式筆式注射裝置、微針裝置、微輸注器裝置、無針注射裝置及自動注射器裝置。在一個實施例中，IL-13拮抗劑為來金珠單抗且使用預填充注射器向患者投與來金珠單抗。在一個實施例中，IL-13拮抗劑為來金珠單抗且使用自動注射器裝置向患者投與來金珠單抗。在一些實施例中，該方法進一步包括投與一或多種表面皮質類固醇。在一些實施例中，在IL-13拮抗劑之投與之前、與IL-13拮抗劑之投與同時或在IL-13拮抗劑之投與之後投與一或多種表面皮質類固醇。在一些實施例中，一或多種表面皮質類固醇選自曲安奈

德、氫化可的松及曲安奈德與氫化可的松之組合。在一些實施例中，患者之年齡為12歲及以上。在一些實施例中，患者依靠表面皮質類固醇未得到充分控制。

【0025】 在另一態樣中，提供治療患者之異位性皮炎之方法，該等方法包括向患者投與包含治療有效量之IL-13拮抗劑之醫藥組合物，其中醫藥組合物降低患者的疾病嚴重程度，且其中疾病嚴重程度係藉由異位性皮炎疾病嚴重程度結果量測(ADDsOM)來評估，且其中異位性皮炎疾病嚴重程度結果量測為濕疹面積及嚴重程度指數(EASI)或異位性皮炎之嚴重程度評分(SCORAD)或研究者總體評估(IGA)或患者報告之結果(PRO)。在一些實施例中，異位性皮炎如藉由Rajka/Langeland準則得分所測定為中度至嚴重的且其中Rajka/Langeland準則得分經測定在4.5與9之間。在一些實施例中，該方法進一步包括投與一或多種表面皮質類固醇。在一些實施例中，在IL-13拮抗劑之投與之前、與IL-13拮抗劑之投與同時或在IL-13拮抗劑之投與之後投與一或多種表面皮質類固醇。在一些實施例中，一或多種表面皮質類固醇選自曲安奈德、氫化可的松及曲安奈德與氫化可的松之組合。在一些實施例中，患者之年齡為12歲及以上。在一些實施例中，患者依靠表面皮質類固醇未得到充分控制。在一些實施例中，ADDsOM為EASI，且醫藥組合物使EASI與在投與第一劑量之醫藥組合物之前測得的EASI相比降低50%或75%或90%。在一些實施例中，EASI係在投與第一劑量之後12週或投與第一劑量之後20週或投與第一劑量之後24週時測定。在一些實施例中，ADDsOM為SCORAD，且醫藥組合物使SCORAD與在投與第一劑量之醫藥組合物之前測得的SCORAD相比降低50%。在一些實施例中，ADDsOM為SCORAD，且醫藥組合物使SCORAD與在投與第一劑量之醫藥組合物之前測得的SCORAD相比降低75%。在一些實施例中，SCORAD係在投與第一劑量之後12週時測定。在一些實施例中，ADDsOM為IGA，且醫藥組合物使IGA降至零或一。在一些實施例中，IGA係在投與第一劑量之醫藥組合物之後12週時測定。在

一些實施例中，ADDSOM為PRO，且PRO為瘙癢視覺模擬量表(visual analogue scale, VAS)、睡眠損失VAS或異位性皮炎影響問卷(ADIQ)得分。在一些實施例中，PRO係在投與第一劑量之醫藥組合物之後12週時測定。在一些實施例中，PRO為瘙癢VAS，且醫藥組合物使瘙癢VAS降低40%至55%。在一些實施例中，PRO為睡眠損失VAS，且醫藥組合物使睡眠損失VAS降低53%至61%。在一些實施例中，PRO為ADIQ，且醫藥組合物使ADIQ得分降低54%至65%。在一些實施例中，IL-13拮抗劑為單株抗IL-13抗體。在一些實施例中，抗IL-13抗體為如下抗體，該抗體包含含有HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3之VH，其中相應VH HVR具有SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6及SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，且包含含有HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3之VL，其中相應VL HVR具有SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。在某些實施例中，抗IL-13抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在某些實施例中，抗IL-13抗體為人類、人類化或嵌合抗體。在一些實施例中，抗IL-13抗體為如下抗體，該抗體包含含有選自SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 3之序列的VH，且包含含有選自SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 4之序列的VL。在某些實施例中，抗IL-13抗體為結合人類IL-13的全長抗體或其片段。在一些實施例中，抗IL-13抗體為IgG4。在一個實施例中，抗IL-13抗體為來金珠單抗。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的重鏈及具有SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，IL-13拮抗劑係使用皮下投藥裝置向患者投與。在某些此類實施例中，皮下投藥裝置選自預填充注射器、拋棄式筆式注射裝置、微針裝置、微輸注器裝置、無針注射裝置及自動注射器裝置。在一個實施例中，IL-13拮抗劑為來金珠單抗且使用預填充注射器向患者投與來金珠單抗。在一個實施例中，IL-13拮抗劑為來金珠單抗且使用自動注射器裝置向患者投與來金珠單抗。

【0026】 在另一態樣中，提供包括向患者投與治療有效量之IL-13拮抗劑的方法，其中治療有效量選自125 mg及250 mg，且其中IL-13拮抗劑係每四週一次皮下投與。在一些實施例中，治療有效量為約125 mg或110 mg與140 mg之間的抗IL-13抗體或120 mg與130 mg之間的抗IL-13抗體。在一些實施例中，治療有效量為約250 mg或225 mg與275 mg之間的抗IL-13抗體或240 mg與260 mg之間的抗IL-13抗體。在一些實施例中，IL-13拮抗劑為單株抗IL-13抗體。在一些實施例中，抗IL-13抗體為如下抗體，該抗體包含含有HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3之VH，其中相應VH HVR具有SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6及SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，且包含含有HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3之VL，其中相應VL HVR具有SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。在某些實施例中，抗IL-13抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在某些實施例中，抗IL-13抗體為人類、人類化或嵌合抗體。在一些實施例中，抗IL-13抗體為如下抗體，該抗體包含含有選自SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 3之序列的VH，且包含含有選自SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 4之序列的VL。在某些實施例中，抗IL-13抗體為結合人類IL-13的全長抗體或其片段。在一些實施例中，抗IL-13抗體為IgG4。在一個實施例中，抗IL-13抗體為來金珠單抗。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的重鏈及具有SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，IL-13拮抗劑係使用皮下投藥裝置向患者投與。在某些此類實施例中，皮下投藥裝置選自預填充注射器、拋棄式筆式注射裝置、微針裝置、微輸注器裝置、無針注射裝置及自動注射器裝置。在一個實施例中，IL-13拮抗劑為來金珠單抗且使用預填充注射器向患者投與來金珠單抗。在一個實施例中，IL-13拮抗劑為來金珠單抗且使用自動注射器裝置向患者投與來金珠單抗。在一些實施例中，異位性皮炎如藉由Rajka/Langeland準則得分所測定為中度至嚴重的，且其中Rajka/Langeland準則得分經測定在4.5與9之間。在一些實施例中，該方法進一步

包括投與一或多種表面皮質類固醇。在一些實施例中，在IL-13拮抗劑之投與之前、與IL-13拮抗劑之投與同時或在IL-13拮抗劑之投與之後投與一或多種表面皮質類固醇。在一些實施例中，一或多種表面皮質類固醇選自曲安奈德、氫化可的松及曲安奈德與氫化可的松之組合。在一些實施例中，患者之年齡為12歲及以上。在一些實施例中，患者依靠表面皮質類固醇未得到充分控制。在一些實施例中，治療有效量降低患者的疾病嚴重程度，且疾病嚴重程度係藉由異位性皮炎疾病嚴重程度結果量測(ADDSOM)來評估。在一些實施例中，ADDSOM為濕疹面積及嚴重程度指數(EASI)或異位性皮炎之嚴重程度評分(SCORAD)或研究者總體評估(IGA)或患者報告之結果(PRO)。在一些實施例中，ADDSOM為EASI，且治療有效量使EASI與在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之前測得的EASI相比降低50%或75%或90%。在一些實施例中，EASI係在投與第一劑量之後12週或投與第一劑量之後20週或投與第一劑量之後24週時測定。在一些實施例中，ADDSOM為SCORAD，且治療有效量使SCORAD與在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之前測得的SCORAD相比降低50%。在一些實施例中，ADDSOM為SCORAD，且治療有效量使SCORAD與在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之前測得的SCORAD相比降低75%。在一些實施例中，SCORAD係在投與第一劑量之後12週時測定。在一些實施例中，ADDSOM為IGA，且治療有效量使IGA降至零或一。在一些實施例中，IGA係在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之後12週時測定。在一些實施例中，ADDSOM為PRO，且PRO為瘙癢視覺模擬量表(VAS)、睡眠損失VAS或異位性皮炎影響問卷(ADIQ)得分。在一些實施例中，PRO係在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之後12週時測定。在一些實施例中，PRO為瘙癢VAS，且治療有效量使瘙癢VAS降低40%至55%。在一些實施例中，PRO為睡眠損失VAS，且治療有效量使睡眠損失VAS降低53%至61%。在一些實施例中，PRO為ADIQ，且治療有效量使ADIQ得分降低54%至65%。

【0027】 在另一態樣中，提供藉由向患者投與治療有效量之IL-13拮抗劑來治療患者之異位性皮炎的方法，其中該投與包括投與至少一個負荷劑量及投與至少一個後續維持劑量，且其中至少一個負荷劑量中之每一者及至少一個維持劑量中之每一者係以平穩劑量(flat dose)皮下投與。在一些實施例中，異位性皮炎如藉由Rajka/Langeland準則得分所測定為中度至嚴重的且其中Rajka/Langeland準則得分經測定在4.5與9之間。在一些實施例中，該方法進一步包括投與一或多種表面皮質類固醇。在一些實施例中，在IL-13拮抗劑之投與之前、與IL-13拮抗劑之投與同時或在IL-13拮抗劑之投與之後投與一或多種表面皮質類固醇。在一些實施例中，一或多種表面皮質類固醇選自曲安奈德、氫化可的松及曲安奈德與氫化可的松之組合。在一些實施例中，患者之年齡為12歲及以上。在一些實施例中，患者依靠表面皮質類固醇未得到充分控制。在一些實施例中，IL-13拮抗劑為單株抗IL-13抗體。在一些實施例中，抗IL-13抗體為如下抗體，該抗體包含含有HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3之VH，其中相應VH HVR具有SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6及SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，且包含含有HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3之VL，其中相應VL HVR具有SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。在某些實施例中，抗IL-13抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在某些實施例中，抗IL-13抗體為人類、人類化或嵌合抗體。在一些實施例中，抗IL-13抗體為如下抗體，該抗體包含含有選自SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 3之序列的VH，且包含含有選自SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 4之序列的VL。在某些實施例中，抗IL-13抗體為結合人類IL-13的全長抗體或其片段。在一些實施例中，抗IL-13抗體為IgG4。在一個實施例中，抗IL-13抗體為來金珠單抗。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的重鏈及具有SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，負荷劑量為250 mg或500 mg且維持劑量為125 mg。在一些實施例中，負荷劑量為250 mg且維持劑量為125

mg。在一些實施例中，負荷劑量為500 mg且維持劑量為125 mg。在一些實施例中，維持劑量係在投與負荷劑量之後四週時投與，且投與維持劑量且在此後在治療持續時間內每四週一次。在一些實施例中，負荷劑量為250 mg且維持劑量為125 mg，其中維持劑量係在負荷劑量之後四週時投與且在此後在治療持續時間內每四週一次。在一些實施例中，負荷劑量為250 mg，且在投與負荷劑量之後在15天後進行第二負荷劑量投與，且維持劑量為125 mg。在一些實施例中，維持劑量係在投與第二負荷劑量之後兩週時投與，且在此後在治療持續時間內每四週一次投與維持劑量。在一些實施例中，負荷劑量為250 mg，且在投與負荷劑量之後在29天後進行第二負荷劑量投與，且維持劑量為125 mg。在一些實施例中，維持劑量係投與第二負荷劑量之後四週時投與，且在此後在治療持續時間內每四週一次投與維持劑量。在一些實施例中，負荷劑量為500 mg且維持劑量為250 mg。在一些實施例中，維持劑量係在投與負荷劑量之後四週時投與，且在此後在治療持續時間內每四週一次投與維持劑量。在一些實施例中，維持劑量係在投與負荷劑量之後四週時投與，且在此後在治療持續時間內每八週一次投與維持劑量。在一些實施例中，負荷劑量為500 mg且維持劑量為250 mg，其中維持劑量係在負荷劑量之後四週時投與且在此後在治療持續時間內每四週一次。在一些實施例中，治療持續時間為24週或更久。在一些實施例中，治療持續時間為24週。在一些實施例中，治療有效量降低患者的疾病嚴重程度，且疾病嚴重程度係藉由異位性皮炎疾病嚴重程度結果量測(ADDSOM)來評估。在一些實施例中，ADDSOM為濕疹面積及嚴重程度指數(EASI)或異位性皮炎之嚴重程度評分(SCORAD)或研究者總體評估(IGA)或患者報告之結果(PRO)。在一些實施例中，ADDSOM為EASI，且治療有效量使EASI與在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之前測得的EASI相比降低50%或75%或90%。在一些實施例中，EASI係在投與第一劑量之後12週或投與第一劑量之後20週或投與第一劑量之後24週時

測定。在一些實施例中，ADDSOM為SCORAD，且治療有效量使SCORAD與在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之前測得的SCORAD相比降低50%。在一些實施例中，ADDSOM為SCORAD，且治療有效量使SCORAD與在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之前測得的SCORAD相比降低75%。在一些實施例中，SCORAD係在投與第一劑量之後12週時測定。在一些實施例中，ADDSOM為IGA，且治療有效量使IGA降至零或一。在一些實施例中，IGA係在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之後12週時測定。在一些實施例中，ADDSOM為PRO，且PRO為瘙癢視覺模擬量表(VAS)、睡眠損失VAS或異位性皮炎影響問卷(ADIQ)得分。在一些實施例中，PRO係在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之後12週時測定。在一些實施例中，PRO為瘙癢VAS，且治療有效量使瘙癢VAS降低40%至55%。在一些實施例中，PRO為睡眠損失VAS，且治療有效量使睡眠損失VAS降低53%至61%。在一些實施例中，PRO為ADIQ，且治療有效量使ADIQ得分降低54%至65%。在一些實施例中，IL-13拮抗劑係使用皮下投藥裝置向患者投與。在某些此類實施例中，皮下投藥裝置選自預填充注射器、拋棄式筆式注射裝置、微針裝置、微輸注器裝置、無針注射裝置及自動注射器裝置。在一個實施例中，IL-13拮抗劑為來金珠單抗且使用預填充注射器向患者投與來金珠單抗。在一個實施例中，IL-13拮抗劑為來金珠單抗且使用自動注射器裝置向患者投與來金珠單抗。

【圖式簡單說明】

【0028】 圖1顯示如實例2中所描述之研究I圖解。縮寫如下：D = 天；Pbo = 安慰劑；SC = 皮下；TCS = 表面皮質類固醇；Wk = 週。

【0029】 圖2A顯示如實例2中所描述歷經12週達成EASI-50之患者的比例。帶空心圓形之短劃線，來金珠單抗250 mg單個劑量加上表面皮質類固醇(TCS)每天兩次(BID)；帶實心三角形之虛線，來金珠單抗125 mg單個劑量加上TCS每天兩次；

帶空心方形之實線，來金珠單抗125 mg每4週一次(Q4W)加上TCS每天兩次；帶加號之實線，安慰劑加上TCS每天兩次。

【0030】 圖2B顯示如實例2中所描述歷經12週達成SCORAD-50之患者的比例。帶空心圓形之短劃線，來金珠單抗250 mg單個劑量加上表面皮質類固醇(TCS)每天兩次(BID)；帶實心三角形之虛線，來金珠單抗125 mg單個劑量加上TCS每天兩次；帶空心方形之實線，來金珠單抗125 mg每4週一次(Q4W)加上TCS每天兩次；帶加號之實線，安慰劑加上TCS每天兩次。

【0031】 圖2C顯示如實例2中所描述歷經12週達成IGA 0/1之患者的比例。帶空心圓形之短劃線，來金珠單抗250 mg單個劑量加上表面皮質類固醇(TCS)每天兩次(BID)；帶實心三角形之虛線，來金珠單抗125 mg單個劑量加上TCS每天兩次；帶空心方形之實線，來金珠單抗125 mg每4週一次(Q4W)加上TCS每天兩次；帶加號之實線，安慰劑加上TCS每天兩次。

【0032】 圖3A-3C顯示在經修改之意向治療群體如實例2中所描述歷經20週達成EASI-50 (圖3A)、EASI-75 (圖3B)及EASI-90 (圖3C)之患者的比例。帶空心圓形之短劃線，來金珠單抗250 mg單個劑量加上表面皮質類固醇(TCS)每天兩次(BID)；帶實心三角形之虛線，來金珠單抗125 mg單個劑量加上TCS每天兩次；帶空心方形之實線，來金珠單抗125 mg每4週一次(Q4W)加上TCS每天兩次；帶加號之實線，安慰劑加上TCS每天兩次。

【0033】 圖4顯示在經修改之意向治療群體中如實例2中所描述歷經12週EASI相對於基線之百分比變化。帶空心圓形之短劃線，來金珠單抗250 mg單個劑量加上表面皮質類固醇(TCS)每天兩次(BID)；帶實心三角形之虛線，來金珠單抗125 mg單個劑量加上TCS每天兩次；帶空心方形之實線，來金珠單抗125 mg每4週一次(Q4W)加上TCS每天兩次；帶加號之實線，安慰劑加上TCS每天兩次。所顯示

之數據點為用標準誤差杠調整之平均值。星號(*)表明安慰劑校正之變化為17.4%， $P = 0.025$ 。

【0034】 圖5顯示如實例3中所描述來金珠單抗之異位性皮炎縱向PK-PD模型。在圖5中， $R(t)$ 為EASI得分； K_{in0} 為基線疾病進展速率常數； k_{in} 為在來金珠單抗且包括安慰劑/TCS效應情況下之疾病進展速率常數； $E_{藥物}$ 為來金珠單抗藥物對疾病進展抑制之效應； E_{con} 為安慰劑/TCS效應(隨時間推移為恆定的)； E_{max} 為來金珠單抗藥物對疾病進展抑制之最大效應； EC_{50} 為產生50%之 E_{max} 的來金珠單抗濃度； k_{out} 為組織修復速率常數； $R(t=0)$ 為基線EASI得分； IIV 為個體間可變性； $\omega_{k_{out}}$ 為關於 k_{out} 之個體間可變性； $\omega_{E_{con}}$ 為關於 E_{con} 之個體間可變性； $\rho_{K_{out}E_{con}}$ 為 k_{out} 與 E_{con} 之間的相關性；而 σ 為殘餘誤差。

【0035】 圖6顯示如實例3中所描述之組1 (參見表5)來金珠單抗給藥方案隨時間推移之模型預測中值EASI-75反應。粗實線為安慰劑處理之中值模擬反應(在安慰劑處理中EASI-75之改良代表表面皮質類固醇對總功效之可能的貢獻)。中等實線為每四週一次投與125 mg來金珠單抗(Lebri 125 mg Q4W)給藥方案之中值模擬反應。點劃線為在第1天給予250 mg負荷劑量隨後自第4週開始每四週一次投與125 mg維持劑量之來金珠單抗(Lebri 250 mg負荷，125 mg Q4W)之中值模擬反應。細實線為在第1天給予500 mg負荷劑量隨後自第4週開始每四週一次投與125 mg維持劑量之來金珠單抗(Lebri 500 mg負荷，125 mg Q4W)之中值模擬反應。粗短劃線為在第1天及第29天投與250 mg劑量之來金珠單抗隨後自第8週開始每四週一次投與125 mg維持劑量之來金珠單抗(Lebri第1天及第29天250 mg，125 mg Q4W)之中值模擬反應。細短劃線為在第1天及第15天投與250 mg劑量之來金珠單抗隨後自第4週(第29天)開始每四週一次投與125 mg維持劑量之來金珠單抗(Lebri第1天及第15天250 mg，125 mg Q4W)之中值模擬反應。為清楚起見將置信區間自曲線移除。

【0036】 圖7顯示如實例3中所描述之組2 (參見表5)來金珠單抗給藥方案隨時間推移之模型預測中值EASI-75反應。粗實線為安慰劑處理之中值模擬反應(在安慰劑處理中EASI-75之改良代表表面皮質類固醇對總功效之可能的貢獻)。中等實線為每四週一次投與125 mg來金珠單抗(Lebri 125 mg Q4W)給藥方案之中值模擬反應。細短劃線為每四週一次投與250 mg來金珠單抗(Lebri 250 mg Q4W)給藥方案之中值模擬反應。粗短劃線為在第1天投與500 mg負荷劑量隨後自第4週開始每四週一次投與250 mg維持劑量之來金珠單抗(Lebri 500 mg負荷，250 mg Q4W)。為清楚起見將置信區間自曲線移除。

【0037】 圖8顯示如實例3中所描述之組3 (參見表5)來金珠單抗給藥方案隨時間推移之模型預測中值EASI-75反應。粗實線為安慰劑處理之中值模擬反應(在安慰劑處理中EASI-75之改良代表表面皮質類固醇對總功效之可能的貢獻)。中等實線為每四週一次投與125 mg來金珠單抗(Lebri 125 mg Q4W)給藥方案之中值模擬反應。細短劃線為每八週一次投與250 mg來金珠單抗(Lebri 250 Q8W)之中值模擬反應。粗短劃線為500 mg負荷劑量隨後自第4週開始每八週一次投與250 mg維持劑量之來金珠單抗(Lebri 500 mg負荷，250 mg Q8W)之中值模擬反應。為清楚起見將置信區間自曲線移除。

【0038】 圖9顯示如實例3中所描述之組4 (參見表5)來金珠單抗給藥方案隨時間推移之模型預測中值EASI-75反應。粗實線為安慰劑處理之中值模擬反應(在安慰劑處理中EASI-75之改良代表表面皮質類固醇對總功效之可能的貢獻)。中等實線為每四週一次投與125 mg來金珠單抗(Lebri 125 mg Q4W)給藥方案之中值模擬反應。粗短劃線為每四週一次投與37.5 mg來金珠單抗給藥方案(Lebri 37.5 mg Q4W)之中值模擬反應。細短劃線為125 mg負荷劑量隨後自第4週開始每四週一次投與37.5 mg維持劑量之來金珠單抗(Lebri 125 mg負荷，37.5 mg Q4W)之中值模擬反應。為清楚起見將置信區間自曲線移除。

【0039】 圖10顯示如實例4中所描述之研究II圖解。縮寫如下：D =天；EASI =濕疹面積及嚴重程度指數；q4wk =每4週；TCS =表面皮質類固醇；Wk =週。

【0040】 圖11A-11D顯示如實例2中所描述在第12週時達成EASI-50 (圖11A)、EASI-75 (圖11B)、IGA 0/1 (圖11C)及SCORAD-50 (圖11D)之患者的比例，且在該研究之各實驗組中達成EASI-50、EASI-75、IGA 0/1及SCORAD-50之患者的比例分別與安慰劑相比之變化由圖11A-11D中之每一者中靠近各柱之虛線及箭頭指示。縮寫如下：EASI =濕疹面積嚴重程度指數；IGA =研究者總體評估；Q4W =每4週；SCORAD =對異位性皮炎進行評分；SD =單個劑量。斑點柱=來金珠單抗125 mg單個劑量加上表面皮質類固醇(TCS)每天兩次(BID)；陰影線柱=來金珠單抗250 mg單個劑量加上TCS每天兩次；點畫柱=來金珠單抗125 mg每4週一次(Q4W)加上TCS每天兩次；空心柱=安慰劑加上TCS每天兩次。

【0041】 圖12A-12D顯示如實例2中所描述隨時間推移瘙癢VAS (圖12A)、ADIQ (圖12B)、睡眠損失VAS (圖12C)及DLQI (圖12D)相對於基線之變化。帶空心圓形之短劃線，來金珠單抗250 mg單個劑量加上表面皮質類固醇(TCS)每天兩次(BID)；帶實心三角形之虛線，來金珠單抗125 mg單個劑量加上TCS每天兩次；帶空心方形之實線，來金珠單抗125 mg每4週一次(Q4W)加上TCS每天兩次；帶加號之實線，安慰劑加上TCS每天兩次。縮寫如下：VAS =視覺模擬得分；ADIQ =異位性皮炎影響問卷；DLQI =皮膚病生活品質指數。

【實施方式】

【0042】 本文所引用之所有參考文獻，包括專利申請案及出版物，出於任何目的以全文引用之方式併入本文中。

【0043】 除非另外定義，否則本文中用之技術及科學術語具有與熟習本發明所屬普通技術者通常所理解相同之含義。Singleton等人, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology第2版, J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994)及March,

Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure第4版, John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992)為熟習此項技術者提供對本申請案中所用之許多術語的一般指導。

某些定義

【0044】 出於解釋本說明書之目的，以下定義將適用且在無論何時適當時，以單數使用之術語亦將包括複數且反之亦然。在下文闡述之任何定義與以引用之方式併入本文中之任何文件矛盾之情況下，應以下文闡述之定義為準。

【0045】 除非上下文另外明確指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一個(種)(a或an)」及「該」包括複數指示物。因此，舉例而言，提及「蛋白質」或「抗體」分別包括多種蛋白質或抗體；提及「細胞」包括細胞之混合物及類似情況。

【0046】 本說明書及隨附申請專利範圍中所提供之範圍包括兩個端點及端點之間的所有點。因此，舉例而言，2.0至3.0之範圍包括2.0、3.0及2.0與3.0之間的所有點。

【0047】 術語「標記物」及「生物標記物」可互換地用於指在哺乳動物組織或細胞中或上之表現或存在可藉由標準方法(或本文所揭示之方法)來偵測且可預示、診斷及/或預測哺乳動物細胞或組織對基於如本文所描述使用例如諸如抗IL-13抗體之2型炎症通路抑制劑進行2型炎症通路抑制之治療方案的敏感度的分子，包括基因、蛋白質、碳水化合物結構或糖脂、代謝產物、mRNA、miRNA、蛋白質、DNA (cDNA或基因組DNA)、DNA拷貝數或表觀遺傳變化，例如增加、減少或改變之DNA甲基化(例如胞嘧啶甲基化或CpG甲基化、非CpG甲基化)；組蛋白修飾(例如(去)乙醯化、(去)甲基化、(去)磷酸化、泛素化、SUMO化、ADP核糖基化)；改變之核小體定位。生物標記物亦可為可在自個體獲得之生物樣品中量測之生物或臨床屬性，諸如但不限於血細胞計數。

【0048】術語「生物樣品」包括但不限於血液、血清、血漿、外周血單核細胞(PBMC)、痰液、組織活檢品(例如肺臟樣品)及鼻部樣品，包括鼻拭子或鼻息肉。樣品可在治療之前、在治療期間或在治療後取得。

【0049】術語「異位性皮炎」或「AD」意謂慢性復發-緩解型炎性皮膚病症，其特徵為強烈瘙癢(例如嚴重發癢)、乾燥症(例如異常乾燥皮膚)、紅斑性結殼皮疹、苔癬化、皮膚障壁損傷以及鱗狀及乾性濕疹性病變。術語「異位性皮炎」包括但不限於由表皮障壁功能障礙、變態反應(例如對某些食物、花粉、黴菌、粉蟎、動物等之變態反應)、放射暴露及/或氣喘引起或與其相關之AD。在許多情況下，慢性AD病變包括皮膚斑塊變厚、苔癬化及纖維性丘疹。

【0050】本文所提供之治療劑包括可結合於目標細胞因子白介素(IL)-13之藥劑，諸如多肽(例如抗體、免疫黏附素或肽體)；可結合於蛋白質之適配體或小分子或可結合於編碼本文中所識別之靶標之核酸分子的核酸分子(亦即siRNA)。

【0051】「抗IL-13結合劑」係指結合於人類IL-13之藥劑。此類結合劑可包括小分子、適配體或多肽。此類多肽可包括但不限於選自由以下組成之群的多肽：免疫黏附素、抗體、肽體及肽。根據一個實施例，結合劑以1 μ M-1 pM之間的親和力結合於人類IL-13序列。抗IL-13結合劑之特定實例可包括抗IL-13抗體、融合至人類Fc之可溶性IL-13受體 α 2、融合至人類Fc之可溶性IL4受體 α 、融合至人類Fc之可溶性IL-13受體 α 。示例性抗IL-13抗體包括但不限於IMA-026、IMA-638 (亦稱為安蘆珠單抗，INN編號910649-32-0；QAX-576)；曲洛青木單抗(亦稱為CAT-354，CAS編號1044515-88-9)；AER-001、ABT-308 (亦稱為人類化13C5.5抗體)及來金珠單抗。根據一個實施例，抗IL-13抗體包含含有選自SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 24之序列的VH，及含有選自SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 25之序列的VL。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含HVRH1、HVRH2、HVRH3、HVRL1、HVRL2及HVRL3，其中相應HVR具有SEQ

ID NO.: 5、SEQ ID NO.: 6、SEQ ID NO.: 7、SEQ ID NO.: 8、SEQ ID NO.: 9及SEQ ID NO.: 10之胺基酸序列。在一個實施例中，抗IL-13抗體為來金珠單抗。根據一個實施例，抗體為IgG1抗體。根據另一實施例，抗體為IgG4抗體。根據一個實施例，IgG4抗體在其恆定域中包含S228P突變。在一個實施例中，抗IL-13抗體在其可變重鏈區中包含Q1E突變。在一個實施例中，抗IL-13抗體在其可變輕鏈區中包含M4L突變。

【0052】 術語「小分子」係指分子量在50道耳頓至2500道耳頓之間的有機分子。

【0053】 術語「抗體」以廣義使用且特定而言涵蓋例如單株抗體、多株抗體、具有多抗原決定基特異性之抗體、單鏈抗體、多特異性抗體(包括雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現出所需抗原結合活性即可。此類抗體可為嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體及合成抗體。

【0054】 術語「未得到控制」或「不可控制」係指治療方案不夠用以最小化疾病之症狀。如本文所用，術語「未得到控制」及「未得到充分控制」可互換使用且意在指相同狀態。患者之控制狀態可由主治醫師基於許多因素來確定，包括患者之臨床病史、對治療之反應性及當前所指定治療之等級。

【0055】 術語「治療劑」係指用以治療疾病之任何藥劑。

【0056】 術語「皮質類固醇節省(corticosteroid sparing)」或「CS」意謂歸因於投與另一治療劑，用以治療攝入皮質類固醇以治療疾病之患者的疾病的皮質類固醇的頻率及/或量降低或消除。「CS劑」係指可在攝入皮質類固醇之患者中引起CS的治療劑。

【0057】 術語「皮質類固醇」包括但不限於表面皮質類固醇。示例性表面皮質類固醇包括曲安奈德，其典型地以0.1%之濃度調配成乳霜；及氫化可的松，其典型地以1%或2.5%之濃度調配成乳霜。某些表面皮質類固醇被認為具有極高效能，諸如倍他米松二丙酸鹽(betamethasone dipropionate)、氯倍他索丙酸鹽

(clobetasol propionate)、雙氟拉松雙乙酸鹽(diflorasone diacetate)、氟辛奈德(fluocinonide)及鹵倍他索丙酸鹽(halobetasol propionate)。某些表面皮質類固醇被認為具有高效能，諸如安西奈德(amcinonide)、去羥米松(desoximetasone)、哈西奈德(halcinonide)及曲安奈德。某些表面皮質類固醇被認為具有中等效能，諸如倍他米松戊酸鹽、氯可托龍特戊酸鹽(clocortolone pivalate)、氟新諾龍曲安奈德(fluocinolone acetonide)、氟氫縮松(flurandrenolide)、氟辛奈德、氟替卡松丙酸鹽(fluticasone propionate)、氫化可的松丁酸鹽、氫化可的松戊酸鹽、莫米他松糠酸鹽(mometasone furoate)及潑尼卡酯(prednicarbate)。某些表面皮質類固醇被視為具有低效能，諸如阿氯米松二丙酸鹽(alclometasone dipropionate)、地奈德(desonide)及氫化可的松。「可吸入皮質類固醇」意謂適合用於藉由吸入遞送之皮質類固醇。示例性可吸入皮質類固醇為氟替卡松、倍氯米松二丙酸鹽(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budenoside)、莫米他松糠酸鹽、環索奈德(ciclesonide)、氟尼縮松(flunisolide)、曲安奈德及當前可用或將來變得可用之任何其他皮質類固醇。可吸入且與長效 β_2 -促效劑組合之皮質類固醇的實例包括但不限於：布地奈德/福莫特羅(formoterol)及氟替卡松/沙美特羅(salmeterol)。

【0058】 術語「負荷劑量」意謂治療過程開始時所給予之藥物劑量，其高於隨後給予之劑量及治療之其餘部分所給予之稱為「維持劑量」之各劑量。典型地，負荷劑量係投與一次或兩次。在投與負荷劑量之後，投與維持劑量且在此後在療程之其餘部分典型地按常規時間間隔投與維持劑量。

【0059】 術語「平穩劑量」意味著對所有患者使用單個劑量，不管重量或與重量或體重有關之任何患者特異性因素。舉例而言，投與100 mg平穩劑量之抗體意味著每個患者，不管重量如何，均將接收100 mg之劑量。平穩劑量有時稱為固定劑量。

【0060】 術語「基於重量之劑量」意謂基於患者體重計算之劑量。因此，所投與之劑量視患者體重而定。舉例而言，1 mg/kg之劑量的抗體意味著稱重50 kg之患者將接收50 mg之劑量，而稱重80 kg之患者將接收80 mg之劑量。

【0061】 「患者對治療劑之反應」或「對治療劑之反應」(及其語法變化型式)可使用指示對患者之益處的任何終點來評估，包括但不限於(1)疾病進展在某種程度上之抑制，包括減慢及完全停滯；(2)疾病事件之數目及/或症狀減少；(3)病變尺寸減小；(4)免疫或炎性細胞向鄰近外周器官及/或組織中浸潤之抑制(亦即減少、減慢或完全停止)；(5)疾病擴散之抑制(亦即減少、減慢或完全停止)；(6)自體免疫反應降低，此可(但未必)引起疾病病變消退或消除；(7)與病症相關之一或多種症狀在某種程度上之緩解；及/或(8)治療後無疾病呈現之時長增加。

【0062】 當在治療過程期間患者之反應不隨時間而降低時「患者維持對治療之反應性」。當在治療過程期間患者之反應隨時間降低時患者為「不充分反應者」。舉例而言，在治療開始時症狀受表面皮質類固醇(TCS)控制，但在治療過程期間在晚期階段藉由TCS投與未能緩解症狀之異位性皮炎患者對治療之反應性逐漸降低且被視為對TCS之不充分反應者。

【0063】 「皮下投藥裝置」係指經修改或設計以藉由皮下途徑投與藥物，例如治療性抗體，或醫藥調配物之裝置。示例性皮下投藥裝置包括但不限於注射器，包括預填充注射器、注射裝置、輸注泵、注射器筆、無針裝置及貼片遞送系統。皮下投藥裝置投與某一體積之醫藥調配物，例如約1.0 mL、約1.25 mL、約1.5 mL、約1.75 mL或約2.0 mL。

【0064】 「親和力」係指分子(例如抗體)之單個結合位點與其結合配偶體(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和強度。除非以其他方式指示，否則如本文所用，「結合親和力」係指固有結合親和力，其反映結合對成員(例如抗體及抗原結合臂)之間的1:1相互作用。分子X對其配偶體Y之親和力可通常由解離常數

(Kd)表示。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法來量測，包括本文所描述之彼等方法。用於量測結合親和力之特定說明性及示例性實施例描述於下文中。

【0065】 「親和力成熟」之抗體係指與不具有改變之親本抗體相比在一或多個高變區(HVR)中具有一或多處改變的抗體，此類改變引起抗體對抗原親和力之改良。

【0066】 術語「抗靶標抗體」及「結合於靶標之抗體」係指能夠以足夠之親和力結合靶標的抗體，此使得抗體適合在靶向該靶標時作為診斷劑及/或治療劑。在一個實施例中，如例如藉由放射免疫分析(RIA)或biacore分析所量測，抗靶標抗體與不相關非靶標蛋白質之結合程度不到抗體與靶標結合之約10%。在某些實施例中，結合於靶標之抗體具有 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)之解離常數(Kd)。在某些實施例中，抗靶標抗體結合於在不同物種間保守之靶標抗原決定基。

【0067】 「抗體片段」係指不是完整抗體之分子，其包含完整抗體中結合與完整抗體結合之抗原的部分。抗體片段之實例包括但不限於單鏈Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0068】 「結合於與參考抗體相同之抗原決定基之抗體」係指在競爭分析中將參考抗體與其抗原之結合阻斷50%或更多之抗體，且相反地，參考抗體在競爭分析中將該抗體與其抗原之結合阻斷50%或更多。用於執行競爭分析之各種方法為此項技術中熟知。

【0069】 用於本文之目的「受體人類構架」為包含如下文所定義衍生自人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之輕鏈可變域(VL)構架或重鏈可變域(VH)構架之胺基酸序列的構架。「衍生自」人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之受體

人類構架可包含其相同胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸之數目變化為10或更少、9或更少、8或更少、7或更少、6或更少、5或更少、4或更少、3或更少或2或更少。在一些實施例中，VL受體人類構架之序列與VL人類免疫球蛋白構架序列或人類共同構架序列相同。

【0070】術語「嵌合」抗體係指重鏈及/或輕鏈之一部分衍生自特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈之其餘部分衍生自不同來源或物種的抗體。

【0071】抗體之「類別」係指其重鏈所具有之恆定域或恆定區的類型。存在五種主要類別之抗體：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等類別中之若干可進一步劃分成諸多個子類(同型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

【0072】「效應功能」係指可歸因於抗體之Fc區的彼等生物活性，其隨抗體同型而變化。抗體效應功能之實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；噬菌作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；及B細胞活化。

【0073】藥劑(例如醫藥調配物)之「有效量」係指在必要之劑量下且在必要之時間段內有效達成所需治療或預防結果之量。

【0074】術語「Fc區」在本文中用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區，其含有恆定區之至少一部分。該術語包括天然序列Fc區及變異體Fc區。在一個實施例中，人類IgG重鏈Fc區自Cys226，或自Pro230延伸至重鏈之羧基端。然而，Fc區之C端離胺酸(Lys447)可能存在或可能不存在。除非另外指明，否則在本文中，Fc區或恆定區中之胺基酸殘基的編號係如Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991中所描述，根據EU編號系統(亦稱為EU索引)來進行。

【0075】 「構架」或「FR」係指除高變區(HVR)殘基外之可變域殘基。可變域之FR通常由四個FR結構域組成：FR1、FR2、FR3及FR4。因此，HVR及FR序列通常按以下順序出現在VH (或VL)中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0076】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「整個抗體」在本文中可互換地用於指結構實質上類似於天然抗體結構或重鏈含有如本文所定義之Fc區的抗體。

【0077】 術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已向其中引入外源性核酸之細胞，包括此類細胞之子代。宿主細胞包括「轉型體」及「轉型細胞」，其包括原代轉型細胞及由其衍生之子代，不考慮代數。子代之核酸內容可不與親本細胞完全相同，而是可含有突變。本文中包括具有與在最初轉型細胞中所篩選或選擇相同之功能或生物活性的突變體子代。

【0078】 「人類抗體」為具有如下胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人類或人類細胞產生或衍生自非人類來源之抗體的胺基酸序列，該非人類來源利用人類抗體譜或其他人類抗體-編碼序列。此人類抗體定義特定地排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。

【0079】 「人類共同構架」為代表在人類免疫球蛋白VL或VH構架序列之選擇中最常出現之胺基酸殘基的構架。通常，人類免疫球蛋白VL或VH序列之選擇係來自可變域序列亞群。通常，序列亞群為如Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), 第1-3卷中之亞群。在一個實施例中，對於VL，該亞群為如Kabat等人, 同上中之亞群κI。在一個實施例中，對於VH，該亞群為如Kabat等人, 同上中之亞群III。

【0080】 「人類化」抗體係指包含來自非人類HVR之胺基酸殘基及來自人類FR之胺基酸殘基的嵌合抗體。在某些實施例中，人類化抗體將包含至少一個(且典型地兩個)可變域的實質上全部，其中所有或實質上所有HVR (例如CDR)對應於非人類抗體之彼等HVR (例如CDR)，且所有或實質上所有FR對應於人類抗體之彼等FR。人類化抗體視情況可包含衍生自人類抗體之抗體恆定區的至少一部分。抗體(例如非人類抗體)之「人類化形式」係指已經歷人類化之抗體。

【0081】 術語「高變區」或「HVR」係指抗體可變域中在序列上高變及/或形成在結構上確定之環(「高變環」)的區中之每一者。通常，天然四鏈抗體包含六個HVR；三個在VH中(H1、H2、H3)，且三個在VL中(L1、L2、L3)。HVR通常包含來自高變環及/或來自「互補決定區」(CDR)之胺基酸殘基，後者典型地具有最高序列可變性及/或參與抗原識別。如本文所用之HVR區包含定位於位置24-36 (對於HVRL1)、46-56 (對於HVRL2)、89-97 (對於HVRL3)、26-35B (對於HVRH1)、47-65 (對於HVRH2)及93-102 (對於HVRH3)之任何數目的殘基。

【0082】 「個體(individual/subject)」或「患者」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴養動物(例如牛、綿羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如人類及非人類靈長類動物，諸如猴)、兔及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。在某些實施例中，個體或患者為人類。在一些實施例中，「個體」或「患者」在本文中為適於治療之任何單個人類個體，其正在經歷或已經歷氣喘或呼吸道病狀之一或多種跡象、症狀或其他指示物。旨在包括參與臨床研究試驗，不顯示任何臨床疾病跡象之任何個體，或參與流行病學研究之個體，或用作對照之個體作為個體。個體可先前已用IL-13拮抗劑或另一藥物治療，或未因此治療。個體可為當本文中之治療開始時未接受過IL-13拮抗劑的，亦即，在「基線」處(亦即，在本文中之治療方法中在投與第一劑量之IL-13拮抗劑之前的一組時間點，諸如在開始治療

之前篩選個體的當天)個體可先前未用例如IL-13拮抗劑治療過。此類「未接受過試驗」之個體通常被認為用此類藥物治療之候選者。

【0083】 「兒科」個體或患者為自出生至18歲(或0至18歲)之人類。在一些實施例中，兒科個體或患者為2至6、2至17、6至11、6至18、6至17、8至17、12至17或12至18歲。

【0084】 「分離」之抗體為已與天然環境之組分分離的抗體。在一些實施例中，如藉由例如電泳(例如SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如離子交換或逆相HPLC)所測定，將抗體純化至大於95%或99%之純度。關於用於評估抗體純度之方法的綜述，參見例如Flatman等人, J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)。

【0085】 「分離」之核酸係指已與天然環境之組分分離之核酸分子。分離之核酸包括細胞中所含之核酸分子，該等細胞通常含有該核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或不同於其天然染色體位置之染色體位置。

【0086】 「編碼抗靶標抗體之分離核酸」係指編碼抗體重鏈及輕鏈(或其片段)之一或多種核酸分子，包括單個載體或單獨載體中之此類核酸分子，及存在於宿主細胞中之一或多個位置之此類核酸分子。

【0087】 術語「單株抗體」係指獲自實質上均質之抗體群體的抗體，亦即構成群體之個別抗體為相同的及/或結合相同抗原決定基，除了例如含有天然存在之突變或在單株抗體製劑之製備期間出現的可能的變異體抗體，此類變異體通常以微小量存在。與多株抗體製劑相比之下，其典型地包括針對不同決定位(抗原決定基)之不同抗體，單株抗體製劑之各單株抗體係針對抗原上之單個決定位。因此，修飾語「單株」指示抗體之特徵為獲自實質上均質之抗體群體，且不應視為需要藉由任何特定方法來製備抗體。舉例而言，根據本文所提供之方法使用的單株抗體可藉由多種技術來製備，包括但不限於雜交瘤法、重組DNA法、

噬菌體展示法及利用含有全部或部分之人類免疫球蛋白基因座的轉基因動物的方法，此類方法及用於製備單株抗體之其他示例性方法描述於本文中。

【0088】 「裸抗體」係指未結合至異源部分(例如細胞毒性部分)或放射性標記之抗體。裸抗體可存在於醫藥調配物中。

【0089】 「天然抗體」係指具有不同結構之天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，天然IgG抗體為約150,000道耳頓之雜四聚糖蛋白，其由二硫鍵鍵結之兩個相同輕鏈及兩個相同重鏈組成。自N端至C端，各重鏈具有可變區(VH)，亦稱為可變重結構域或重鏈可變域，隨後為三個恆定域(CH1、CH2及CH3)。類似地，自N端至C端，各輕鏈具有可變區(VL)，亦稱為可變輕結構域或輕鏈可變域，隨後為恆定輕(CL)結構域。抗體之輕鏈可基於其恆定域之胺基酸序列分配給稱為 κ 及 λ 之兩種類型中之一者。

【0090】 術語「包裝插頁」用於指習慣上包括於治療劑產品之商業包裝中的說明書，其含有關於涉及此類治療劑產品之使用的適應症、用法、劑量、投與、組合治療、禁忌及/或警告的資訊。術語「包裝插頁」亦用以指習慣上包括於診斷劑產品之商業包裝中之說明書，其含有關於預期用途、測試原理、試劑製備及處理、試樣收集及製備、分析校準及分析程序、效能及精確性數據(諸如靈敏度)及分析特異性的資訊。

【0091】 相對於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在比對序列且在必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比之後，在候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同的胺基酸殘基之百分比，並且不將任何保守取代視為序列一致性之一部分。出於測定胺基酸序列一致性百分比之目的而進行比對可以此項技術內之各種方式來達成，例如使用公共可獲得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可測定對於比對序列而言適當之參數，包括在所比較之序列的整個長度上

達成最大比對所需之任何算法。然而，出於本文中之目的，胺基酸序列一致性%值係使用序列比較電腦程式ALIGN-2來產生。ALIGN-2序列比較電腦程式由Genentech, Inc.創作，且源代碼已與用戶文檔一起提交給美國版權局(U.S. Copyright Office), Washington D.C., 20559，其登記在美國版權登記號TXU510087下。ALIGN-2程式為自Genentech, Inc., South San Francisco, California公共可獲得的，或可由源代碼編譯而來。ALIGN-2程式應經編譯用於在UNIX操作系統，包括數位UNIX V4.0D上使用。所有序列比較參數係藉由ALIGN-2程式設定且不改變。

【0092】 在採用ALIGN-2進行胺基酸序列比較之情況中，給定胺基酸序列A對、與或相對於給定胺基酸序列B之胺基酸序列一致性%(其可替代地用片語表述為給定胺基酸序列A對、與或相對於給定胺基酸序列B具有或包含某一胺基酸序列一致性%)係如下計算：

【0093】 $100 \times \frac{X}{Y}$ ，其中X為在A與B之程式比對中由序列比對程式ALIGN-2評為相同匹配之胺基酸殘基的數目，且其中Y為B中之胺基酸殘基的總數目。應瞭解，在胺基酸序列A之長度與胺基酸序列B之長度不同的情況下，A對B之胺基酸序列一致性%與B對A之胺基酸序列一致性%將不相等。除非另外特別陳述，否則本文中所用之所有胺基酸序列一致性%值係如剛才前一段落中所描述使用ALIGN-2電腦程式獲得。

【0094】 術語「醫藥調配物」或「醫藥組合物」係指一種製劑，其呈此類形式以容許其中所含之活性成分的生物活性為有效的，且其不含對將投與該調配物之個體具不可接受之毒性的其他組分。

【0095】 「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分外之成分，其對個體為無毒的。醫藥學上可接受之載劑包括但不限於緩衝液、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0096】 除非另外指出，否則術語「靶標」係指來自包括諸如靈長類動物(例如人類)及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)之哺乳動物的任何脊椎動物來源的任何天然分子。術語涵蓋「全長」未加工靶標以及由細胞中之加工引起的任何形式之靶標。該術語亦涵蓋靶標之天然存在之變異體，例如剪接變異體或對偶變異體。

【0097】 術語「治療(treatment)」(及其語法變化型式，諸如「治療(treat或treating)」)係指進行臨床干預，以求改變正在治療之個體的天然過程，且可為了預防或在臨床病理學過程期間來進行。治療之所要效果包括但不限於防止疾病發生或復發、緩解症狀、消除疾病之任何直接或間接病理結果、防止轉移、降低疾病進展速率、改善或減緩疾病狀態及緩和或改良預後。在一些實施例中，抗體用於延遲疾病發展或用於緩慢疾病進展。

【0098】 術語「可變區」或「可變域」係指抗體重鏈或輕鏈中參與抗體結合於抗原之結構域。天然抗體之重鏈及輕鏈(分別為VH及VL)之可變域通常具有類似結構，各結構域包含四個保守構架區(FR)及三個高變區(HVR)。(參見例如Kindt等人 Kuby Immunology, 第6版, W.H. Freeman and Co., 第91頁(2007)。)單個VH或VL結構域可足以賦予抗原結合特異性。此外，結合特定抗原之抗體可使用來自結合該抗原之抗體的VH或VL結構域分別篩選互補VL或VH結構域之文庫而加以分離。參見例如Portolano等人, J. Immunol. 150:880-887 (1993)；Clarkson等人, Nature 352:624-628 (1991)。

【0099】 術語「載體」係指能夠傳送與其鍵聯之另一核酸之核酸分子。該術語包括作為自我重複核酸結構之載體以及併入其已引入之宿主細胞的基因組中之載體。某些載體能夠引導與其可操作地鍵聯之核酸的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

【0100】 術語經診斷患有異位性皮炎之患者中的「突發(flare)」意謂在持續治療下在至少3天之時間內病變程度或嚴重程度之可量測之增加，且與疾病嚴重程

度之臨床顯著增加(如由治療醫師及/或由患者所評估)一致，從而需要治療升級(參見例如Darsow等人, J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:317-28)。

【0101】 異位性皮炎可使用「Hanifin/Rajka準則」來診斷。Hanifin/Rajka診斷準則描述於Acta Derm Venereol (Stockh) 1980; 增刊92:44-7中。為異位性皮炎之診斷建立，患者需要存在以下列舉之至少3個「基本特徵」及3個或更多個微小特徵。基本特徵包括瘙癢、典型形態及分佈(諸如彎曲部位苔癬化或線性化)、慢性或長期復發性皮炎及個人或家族異位病史，諸如氣喘、變態性鼻炎、異位性皮炎。微小特徵包括乾燥症、鱗癬、手掌紋路增多(palmar hyperlinearity)或毛髮角化病、即刻(I型)皮膚測試反應性、血清IgE升高、發病年齡小、傾向於皮膚感染(尤其金黃色葡萄球菌(*Staph. aureus*)及單純性疱疹(*Herpes simplex*))、細胞介導免疫損傷、傾向於非專一性手部或足部皮炎、乳頭濕疹、唇炎、復發性結膜炎、丹尼-摩根眶下褶皺(Dennie-Morgan infraorbital fold)、圓錐角膜、前囊膜下白內障、眼眶變黑、鉛容/面部紅斑、白糠疹、頸前褶皺及出汗時發癢。其他微小準則包括對羊毛及脂質溶劑不耐受、毛囊周加重、食物不耐受、受環境或情緒因素影響之過程及白色皮膚劃痕/遲發型轉白。

【0102】 異位性皮炎之嚴重程度可如Rajka G及Langeland T, Acta Derm Venereol (Stockh) 1989; 144(增刊):13-4中所描述藉由「Rajka/Langeland準則」來確定。將三種疾病嚴重程度評估類別評分爲1至3：I)程度，所涉及之身體面積，II)過程，例如在一年或連續過程期間多於或少於3個月，及III)強度，在輕度發癢至嚴重發癢範圍內，通常擾亂夜間睡眠。允許得分爲1.5或2.5。總體疾病嚴重程度係藉由三種疾病評估類別之個別得分的總和來確定，且嚴重程度係藉由此等得分之總和來確定，其中輕度定義爲3-4之總分，中度定義爲4.5-7.5之得分，而嚴重定義爲8-9之總分。

【0103】術語「異位性皮炎疾病嚴重程度結果度量」或「ADDSOM」意謂已與異位性皮炎相關且可定量或定性評估之某些跡象、症狀、特徵或參數的測定。示例性ADDSOM包括但不限於「濕疹面積及嚴重程度指數」(EASI)、「異位性皮炎之嚴重程度評分」(SCORAD)、「研究者總體評估」(IGA)、「研究者對跡象之總體評估」(IGSA)、Rajka/Langeland異位性皮炎嚴重程度得分及患者報告之結果，包括但不限於瘙癢視覺模擬量表(所評估之疾病嚴重程度的作為SCORAD之一部分的態樣)，睡眠損失視覺模擬量表(所評估之疾病嚴重程度的作為SCORAD之一部分的態樣)、異位性皮炎症狀日記(ADSD)、異位性皮炎影響問卷(ADIQ)、皮膚病生活品質指數(DLQI) (Finlay及Khan, Clin Exper Dermatol 1994;19:210)及5-D發癢量表(Elman等人, Br J Dermatol 2010;162(3):587-593)。

【0104】「濕疹面積及嚴重程度指數」或「EASI」為在臨床設定中用於評估AD之嚴重程度及程度之經驗證度量，Hanifin等人, Exp Dermatol 2001; 10:11-18。由臨床醫師或其他醫學專業人員評估四個個別身體區域：頭部及頸部(H & N)、上肢(UL；包括腋窩外及手部)、軀幹(包括腋窩內及腹股溝)及下肢(LL；包括臀部及足部)。對於各身體區域，評估受影響之體表面積(BSA)且關於受影響BSA之百分比(0%-100%)分配0至6 (或視情況0-7，其中0等於沒有爆發)之得分；關於平均嚴重程度個別地對各區進行評級(0-3：無、輕度、中度、嚴重)，對於四種臨床跡象中之每一者有一半的步驟被允許：紅斑、硬化-丘疹形成、表皮脫落及苔癬化。將0至12之總和得分分配給各身體區域；基於個別臨床跡象得分(最大值=12)×受影響區域得分(最大值=6)×身體區域索引(H & N-0.1、UL-0.2、軀幹-0.3、LL-0.4)之總和來分配總身體區域得分。基於四個身體區域得分中之每一者之總分的總和來分配總得分(0-72)。

【0105】「研究者總體評估」或「IGA」為在臨床設定中用於基於五點量表確定AD之嚴重程度及對治療之臨床反應的評估度量。得分為0 (清楚)意謂不存在異

位性皮炎之發炎跡象及得分為1 (幾乎清楚)意謂存在剛剛可察覺的紅斑及剛剛可察覺的丘疹形成硬化。分數2、3或4 (輕度、中度、嚴重)係基於紅斑、丘疹形成硬化、滲出及結殼之嚴重程度。「研究者對跡象之總體評估」或「IGSA」使用基於對紅斑、水腫、苔癬化斑塊或丘疹及表皮脫落之評估在清楚至嚴重範圍內之病變評估等級。此外，所評估之病變等級可基於皮膚病變之程度及位置而升級或降級。

【0106】 「異位性皮炎之嚴重程度評分」或「SCORAD」為由歐洲異位性皮炎特別工作組(European Task Force on Atopic Dermatitis)研發之對AD之嚴重程度的臨床評估(共識報告, *Dermatology* 1993; 186:23-31)。對疾病嚴重程度之三個態樣進行評分：(i)受炎症影響之身體區域的程度，得分經評估在0-100之間，在總體總分中分配為「A」，(ii)六種臨床跡象：紅斑、水腫/群體、滲出/結殼、表皮脫落、苔癬化及乾燥之強度，對於在0-18範圍內之總分基於嚴重程度(不存在、輕度、中度、嚴重)為各自分配0-3之得分，在總體總分中分配為「B」，及(iii)使用患者報告之結果的兩個主觀度量，瘙癢視覺模擬得分(在0 [沒有發癢]至10 [可想像之最糟糕的發癢]範圍內)及睡眠損失視覺模擬得分(在0 [沒有睡眠損失]至10 [可想像之最糟糕的睡眠損失]範圍內)，各自為最後三天或三晚之平均值，在總體總分中分配為「C」。根據下式來確定總體總分(0-103)： $A/5 + (7B/2) + C$ 。

【0107】 術語「患者報告之結果」或「PRO」意謂在臨床實踐中或臨床試驗中關於患者之異位性皮炎疾病症狀由患者之角度對生活品質進行評估的驗證問卷或工具，其可包括疾病之情緒及功能影響。PRO為對患者健康狀況之狀態的報道，其直接來自患者，而臨床醫師或任何他人未解釋患者之反應。可以絕對項(例如疾病之症狀、跡象或狀態之嚴重程度)或以相對於先前度量之變化來量測結果。在臨床試驗中，PRO儀器可用於量測醫學干預對一或多個概念之影響(亦即，正在量測之內容，諸如症狀或症狀群、對特定功能或功能群之影響或顯示量測

健康狀況之嚴重程度的症狀或功能群)。用以評估AD之示例性PRO工具包括但不限於瘙癢視覺模擬量表(所評估之疾病嚴重程度的作為SCORAD之一部分的態樣)、睡眠損失視覺模擬量表(所評估之疾病嚴重程度的作為SCORAD之一部分的態樣)、異位性皮炎症狀日記(ADSD)、異位性皮炎影響問卷(ADIQ)、皮膚病生活品質指數(DLQI) (Finlay及Khan, Clin Exper Dermatol 1994;19:210)及5-D發癢量表(Elman等人, Br J Dermatol 2010;162(3):587-593)。

組合物及方法

【0108】 本發明係至少部分基於如下令人驚訝且意外之發現：如藉由若干功效結果度量所評估，當使用本文所提供之給藥方案向異位性皮炎患者，包括伴隨地使用表面皮質類固醇之患者，投與抗IL-13拮抗劑單株抗體來金珠單抗時提供治療益處。因此，本文提供用IL-13拮抗劑，包括諸如來金珠單抗之抗IL-13抗體治療異位性皮炎之方法。

【0109】 來金珠單抗為人類化、單株、IgG4抗體，其以高親和力結合IL-13且通過活性IL-4R α /IL-13R α 1異二聚體阻斷信號傳導。來金珠單抗已在臨床上在氣喘中在各種劑量下進行了測試且結果已如下文所概述報道於文獻中。

【0110】 在MILLY研究中，為儘管使用吸入型皮質類固醇治療但氣喘仍未充分得到控制之成人每四週一次投與250 mg之來金珠單抗或安慰劑持續總共六個月。Corren等人, N Engl J Med 2011;365:1088-98。如藉由FEV₁所量測，與安慰劑組中之彼等患者相比，來金珠單抗治療之患者，尤其在生物標記物高(血清骨膜蛋白高)之亞群中的彼等患者，展現出更大的肺功能改良。Corren等人, 同上。

【0111】 MOLLY研究為劑量範圍研究，其中不接收吸入型皮質類固醇之氣喘患者每四週一次接收125 mg之來金珠單抗或250 mg來金珠單抗或500 mg來金珠單抗或安慰劑持續總共12週。Noonan等人, J Allergy Clin Immunol 2013;132:567-74。雖然與安慰劑組相比，在所有來金珠單抗劑量組中，FEV₁之

平均相對變化在數字上較高，但此等差異既不在統計學上亦不在臨床上顯著。Noonan等人, 同上。此外，MOLLY研究不滿足展示劑量-反應之目標。Noonan等人, 同上。來自該等結果之一個結論為在MOLLY研究中之該氣喘患者群體中，阻斷單個細胞因子IL-13不足以如藉由FEV₁所量測與現有治療相比改良肺功能。Noonan等人, 同上。

【0112】 在LUTE及VERSE研究中，在依靠吸入型皮質類固醇未得到控制之中度至嚴重氣喘患者中測試每四週一次投與之三種不同劑量之來金珠單抗：37.5 mg、125 mg及250 mg。Hanania等人, Thorax 2015;70:748-756。用來金珠單抗治療降低氣喘加重之速率，此與在生物標記物低(血清骨膜蛋白低)之患者中(所有劑量：降低5%)相比，在生物標記物高(血清骨膜蛋白高)之患者中更為顯著(所有劑量：降低60%)；然而，沒有明顯的清楚的劑量-反應。Hanania等人, 2015, 同上。在來金珠單抗治療之後肺功能亦改良，與骨膜蛋白低之患者相比在骨膜蛋白高之患者中FEV₁之增加最大。Hanania等人, 2015, 同上。

【0113】 如本文所描述，AD與氣喘患者均具有與IL-13生物學及Th-2介導之超敏性相關之生物標記物含量升高。因此，認為在氣喘中產生臨床益處之來金珠單抗劑量水準亦可在AD患者中產生生物活性。因此，如描述於實例中之臨床研究I及臨床研究II中所闡述提出用於在AD患者中進行測試之初始劑量係基於如上文所描述在氣喘情況下所公佈之臨床經驗。

【0114】 在開始本文所描述之臨床研究I及臨床研究II之後，分析了在氣喘中對來金珠單抗之3期臨床研究(LAVOLTA I及LAVOLTA II)之結果，且於2016年9月5日線上出版於可在 [dx\(dot\)doi\(dot\)org\(slash\)S2213-2600\(16\)30265-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30265-X) 獲得之Hanania等人, Lancet Respir Med 2016中。LAVOLTA I及II重複3期研究以在儘管使用吸入型皮質類固醇及至少一種第二控制劑但氣喘未得到控制之患者中評估來金珠單抗之功效及安全性。此等3期研究經設計用於自全世界之健康管理機構

尋求銷售許可之目的，前提條件為在兩個研究中證實統計顯著性功效及可接受之安全型態。

【0115】 在LAVOLTA I及II中，以每四週一次投與37.5 mg來金珠單抗或125 mg來金珠單抗或安慰劑歷經52週來治療患者。主要功效終點為加重速率降低。根據生物標記物高(血清骨膜蛋白高或血液嗜伊紅白血球計數高)或生物標記物低(血清骨膜蛋白低或血液嗜伊紅白血球計數低)對患者進行劃分。如Hanania等人, 2016, 同上中所報道，在兩個研究中功效結果不一致。在LAVOLTA I中在生物標記物高之患者中來金珠單抗顯著降低加重速率，但在LAVOLTA II中則不。Hanania等人, 2016, 同上。兩個研究未能顯示清楚的劑量-反應，不過藥物動力學及藥效動力學結果與上文所描述之II期研究一致，表明藥物暴露為類似的且IL-13通路被抑制。Hanania等人, 2016, 同上。

【0116】 因此，雖然在本文所描述之異位性皮炎臨床研究I及臨床研究II中測試的來金珠單抗給藥方案係基於氣喘情況下之臨床經驗，但不確定按關於臨床研究I及臨床研究II所描述之給藥方案來金珠單抗是否將為異位性皮炎患者提供臨床上有意義之益處。如上文所概述，包括考慮到關於3期LAVOLTA I及II研究所報道之結果，在氣喘患者中來金珠單抗之結果不一致且在多個研究中缺乏清楚的劑量-反應促成了關於來金珠單抗在異位性皮炎患者中之治療益處的此類不確定性。在本文所描述之發明之前，按本文所提供之給藥方案來金珠單抗是否可為異位性皮炎患者提供臨床上有意義之益處一直是不可預測的。

示例性抗體

抗IL-13抗體

【0117】 在一個態樣中，本發明提供結合於人類IL-13之經分離抗體。

【0118】 示例性抗IL-13抗體為已知的且包括例如但不限於來金珠單抗、IMA-026、IMA-638 (亦稱為安蘆珠單抗，INN編號910649-32-0；QAX-576)、曲

洛青木單抗(亦稱為CAT-354, CAS編號1044515-88-9); AER-001、ABT-308 (亦稱為人類化13C5.5抗體。此類抗IL-13抗體及其他IL-13抑制劑之實例揭示於例如WO 2005/062967、WO2008/086395、WO2006/085938、US 7,615,213、US 7,501,121、WO2007/036745、WO2010/073119、WO2007/045477、WO 2014/165771中。在一個實施例中, 抗IL-13抗體為人類化IgG4抗體。在一個實施例中, 抗IL-13抗體為來金珠單抗。在一個實施例中, 抗IL-13抗體包含三個重鏈HVR: HVR-H1 (SEQ ID NO.: 5)、HVR-H2 (SEQ ID NO.: 6)及HVR-H3 (SEQ ID NO.: 7)。在一個實施例中, 抗IL-13抗體包含三個輕鏈HVR: HVR-L1 (SEQ ID NO.: 8)、HVR-L2 (SEQ ID NO.: 9)及HVR-L3 (SEQ ID NO.: 10)。在一個實施例中, 抗IL-13抗體包含三個重鏈HVR及三個輕鏈HVR: HVR-H1 (SEQ ID NO.: 5)、HVR-H2 (SEQ ID NO.: 6)、HVR-H3 (SEQ ID NO.: 7)、HVR-L1 (SEQ ID NO.: 8)、HVR-L2 (SEQ ID NO.: 9)及HVR-L3 (SEQ ID NO.: 10)。在一個實施例中, 抗IL-13抗體包含具有選自SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3及SEQ ID NO. 24之胺基酸序列的可變重鏈區VH。在一個實施例中, 抗IL-13抗體包含具有選自SEQ ID NO.: 2、SEQ ID NO.: 4及SEQ ID NO.: 25之胺基酸序列的可變輕鏈區VL。在一個實施例中, 抗IL-13抗體包含具有選自SEQ ID NO. 1、SEQ ID NO. 3及SEQ ID NO. 24之胺基酸序列的可變重鏈區VH及具有選自SEQ ID NO.: 2、SEQ ID NO.: 4及SEQ ID NO.: 25之胺基酸序列的可變輕鏈區VL。

【0119】 在另一實施例中, 抗體包含可變區序列SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2。在另一實施例中, 抗體包含可變區序列SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:4。在另一實施例中, 抗體包含可變區序列SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:25。在另一實施例中, 抗體包含可變區序列SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:2。在另一實施例中, 抗體包含可變區序列SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4。在另一實施例中, 抗體包含可變區序列SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:25。在另一實施例中, 抗體包含可變區序列SEQ ID

NO:24及SEQ ID NO:2。在另一實施例中，抗體包含可變區序列SEQ ID NO:24及SEQ ID NO:4。在另一實施例中，抗體包含可變區序列SEQ ID NO:24及SEQ ID NO:25。

【0120】 在以上實施例中之任一者中，抗IL-13抗體可經人類化。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含如以上實施例中之任一者中之HVR，且進一步包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0121】 在另一態樣中，抗IL-13抗體包含對SEQ ID NO:1之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的重鏈可變域(VH)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗IL-13抗體保留結合於人類IL-13之能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO:1中總共1至10個胺基酸已發生取代、改變、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外部之區中(亦即，FR中)。視情況，抗IL-13抗體包含SEQ ID NO:1中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。視情況，抗IL-13抗體包含SEQ ID NO: 3中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。視情況，抗IL-13抗體包含SEQ ID NO: 24中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。

【0122】 在另一態樣中，提供抗IL-13抗體，其中該抗體包含對SEQ ID NO:2之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的輕鏈可變域(VL)。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗IL-13抗體保留結合於IL-13之能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO:2中總共1至10個胺基酸已發生取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR

外部之區中(亦即，FR中)。視情況，抗IL-13抗體包含SEQ ID NO:2中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。視情況，抗IL-13抗體包含SEQ ID NO: 4中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。視情況，抗IL-13抗體包含SEQ ID NO: 25中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。

【0123】 在另一態樣中，提供抗IL-13抗體，其中該抗體包含如在上文所提供之實施例中之任一者中之VH及如在上文所提供之實施例中之任一者中之VL。

【0124】 在另一態樣中，本發明提供一種結合於與本文所提供之抗IL-13抗體相同之抗原決定基的抗體。舉例而言，在某些實施例中，提供結合於與抗IL-13抗體相同之抗原決定基或可由抗IL-13抗體競爭性抑制的抗體，該抗IL-13抗體包含SEQ ID NO:1之VH序列及SEQ ID NO:2之VL序列。

【0125】 在本發明之另一態樣中，根據以上實施例中之任一者的抗IL-13抗體可為單株抗體，包括嵌合、人類化或人類抗體。在一個實施例中，抗IL-13抗體為抗體片段，例如Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或F(ab')₂片段。在另一實施例中，抗體為全長抗體，例如完整IgG1或IgG4抗體或如本文中所定義之其他抗體類別或同型。根據另一實施例，抗體為雙特異性抗體。在一個實施例中，雙特異性抗體包含HVR或包含上文所描述之VH及VL區。

【0126】 在一個實施例中，抗IL-13抗體包含三個重鏈HVR：HVR-H1 (SEQ ID NO.: 13)、HVR-H2 (SEQ ID NO.: 14)及HVR-H3 (SEQ ID NO.: 15)。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含三個輕鏈HVR：HVR-L1 (SEQ ID NO.: 16)、HVR-L2 (SEQ ID NO.: 17)及HVR-L3 (SEQ ID NO.: 18)。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含三個重鏈HVR及三個輕鏈HVR：HVR-H1 (SEQ ID NO.: 13)、HVR-H2 (SEQ ID NO.: 14)、HVR-H3 (SEQ ID NO.: 15)、HVR-L1 (SEQ ID NO.: 16)、HVR-L2 (SEQ ID NO.: 17)及HVR-L3 (SEQ ID NO.: 18)。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含具有SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的可變重鏈區VH。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含具有

SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的可變輕鏈區VL。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含具有SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的可變重鏈區VH及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的可變輕鏈區VL。

【0127】 在以上實施例中之任一者中，抗IL-13抗體可經人類化。在一個實施例中，抗IL-13抗體包含如以上實施例中之任一者中之HVR，且進一步包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0128】 在另一態樣中，抗IL-13抗體包含對SEQ ID NO:12之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的重鏈可變域(VH)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗IL-13抗體保留結合於人類IL-13之能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO:12中總共1至10個胺基酸已發生取代、改變、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外部之區中(亦即，FR中)。視情況，抗IL-13抗體包含SEQ ID NO: 12中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。

【0129】 在另一態樣中，提供抗IL-13抗體，其中該抗體包含對SEQ ID NO:11之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的輕鏈可變域(VL)。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗IL-13抗體保留結合於IL-13之能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO:11中總共1至10個胺基酸已發生取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外部之區中(亦即，FR中)。視情況，該抗IL-13抗體包含SEQ ID NO:11中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。

【0130】 在另一態樣中，提供抗IL-13抗體，其中該抗體包含如在上文所提供之實施例中之任一者中之VH及如在上文所提供之實施例中之任一者中之VL。

【0131】 在另一態樣中，本發明提供一種結合於與本文所提供之抗IL-13抗體相同之抗原決定基的抗體。舉例而言，在某些實施例中，提供結合於與抗IL-13抗體相同之抗原決定基或可由抗IL-13抗體競爭性抑制的抗體，該抗IL-13抗體包含SEQ ID NO:12之VH序列及SEQ ID NO:11之VL序列。

【0132】 在本發明之另一態樣中，根據以上實施例中之任一者的抗IL-13抗體可為單株抗體，包括嵌合、人類化或人類抗體。在一個實施例中，抗IL-13抗體為抗體片段，例如Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或F(ab')₂片段。在另一實施例中，抗體為全長抗體，例如完整IgG1或IgG4抗體或如本文中所定義之其他抗體類別或同型。根據另一實施例，抗體為雙特異性抗體。在一個實施例中，雙特異性抗體包含HVR或包含上文所描述之VH及VL區。

【0133】 在另一態樣中，如以下部分1-7中所描述，根據以上實施例中之任一者的抗IL-13抗體可單獨或以組合形式併入該等特徵中之任一者：

1. 抗體親和力

【0134】 在某些實施例中，本文所提供之抗體具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{ nM}$ 、 $\leq 10\text{ nM}$ 、 $\leq 1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.01\text{ nM}$ 或 $\leq 0.001\text{ nM}$ (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)之解離常數(K_d)。

【0135】 在一個實施例中，K_d係藉由經放射性標記之抗原結合分析(RIA)來量測，該分析如由以下分析所描述係使用相關抗體之Fab型式及其抗原來進行。Fab對抗原之溶液結合親和力係藉由在存在滴定系列之非標記抗原的情況下用最小濃度之(¹²⁵I)-標記抗原平衡Fab來量測，然後用抗Fab抗體塗佈之板捕獲結合之抗原(參見例如Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999))。為建立用於分析之條件，用含5 $\mu\text{g/ml}$ 之捕獲抗Fab抗體(Cappel Labs)之50 mM碳酸鈉(pH 9.6)將

MICROTITER®多孔板(Thermo Scientific)塗佈隔夜，且隨後在室溫(約23°C)下用含2% (w/v)牛血清白蛋白之PBS阻斷二至五小時。在非吸附板(Nunc #269620)中，將100 pM或26 pM [125I]-抗原與相關Fab之連續稀釋液混合(例如與Presta等人, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)中之抗VEGF抗體Fab-12之評估一致)。然後將相關Fab孵育隔夜；然而，該孵育可持續更長時間(例如約65小時)以確保達到平衡。其後，將混合物轉移至捕獲板以在室溫下孵育(例如持續一個小時)。然後移除溶液且用0.1%聚山梨酸酯20 (TWEEN-20®) PBS溶液將板洗滌八次。當板已乾燥時，每孔添加150 μ l之閃爍劑(MICROSCINT-20 TM ; Packard)，且在TOPCOUNT TM γ 計數儀(Packard)上對板計數十分鐘。選擇給出小於或等於20%之最大結合的各Fab之濃度用於競爭性結合分析。

【0136】 根據另一實施例，使用表面電漿共振分析使用BIACORE®-2000或BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)在25°C下用經固定抗原CM5晶片以約10個反應單位(RU)量測Kd。簡單來說，根據供應商之說明書用N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)-碳二醯亞胺鹽酸鹽(EDC)及N-羥基丁二醯亞胺(NHS)活化羧基甲基化右旋糖酐生物感測器晶片(CM5, BIACORE, Inc)。將抗原用10 mM乙酸鈉，pH 4.8稀釋至5 μ g/ml (約0.2 μ M)，然後以每分鐘5 μ l之流速注射，以達成約10個反應單位(RU)之偶合蛋白。在抗原注射之後，注射1 M乙醇胺以阻斷未反應基團。對於動力學量測，在PBS中在25°C下以約25 μ l/min之流速注射Fab之兩倍連續稀釋液(0.78 nM至500 nM)，以及0.05%聚山梨酸酯20 (TWEEN-20TM)表面活性劑(PBST)。締合速率(k締合)及解離速率(k解離)係使用簡單一對一朗繆爾結合模型(BIACORE®評估軟體版本3.2)藉由同時擬合締合及解離感測器圖來計算。平衡解離常數(Kd)係以比率k解離/k締合形式來計算。參見例如Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若藉由以上表面電漿共振分析締合速率超過106 M-1 s-1，則締合速率可藉由使用螢光淬滅技術來測定，該螢光淬滅技術量測在25°C

下，在如在光譜儀(諸如停-流裝備分光光度計(Aviv Instruments)或具有經攪拌比色皿之8000-系列SLM-AMINCO™分光光度計(ThermoSpectronic))中所量測存在增加濃度之抗原的情況下，20 nM抗原抗體(Fab形式)之PBS (pH 7.2)溶液之螢光發射強度(激發= 295 nm；發射= 340 nm，16 nm帶通)的增加或減小。

2. 抗體片段

【0137】 在某些實施例中，本文所提供之抗體為抗體片段。抗體片段包括但不限於Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv及scFv片段，及下文所描述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見Hudson等人 Nat. Med. 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之綜述，參見例如Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第113卷, Rosenberg及Moore編, (Springer-Verlag, New York), 第269-315頁(1994)；亦參見WO 93/16185；及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於包含挽救受體結合抗原決定基殘基且具有增加之活體內半衰期的Fab及F(ab')₂片段之論述，參見美國專利第5,869,046號。

【0138】 雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點之抗體片段，該兩個抗原結合位點可為二價的或雙特異性的。參見例如EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人, Nat. Med. 9:129-134 (2003)；及Hollinger等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於Hudson等人, Nat. Med. 9:129-134 (2003)中。

【0139】 單結構域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或一部分或輕鏈可變域之全部或一部分的抗體片段。在某些實施例中，單結構域抗體為人類單結構域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA；參見例如美國專利第6,248,516 B1號)。

【0140】 如本文所描述，抗體片段可藉由各種技術來製備，包括但不限於完整抗體之蛋白水解消化以及藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)產生來製備。

3. 嵌合及人類化抗體

【0141】 在某些實施例中，本文所提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第4,816,567號；及Morrison等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如衍生自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物，諸如猴之可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類已相較於親本抗體有所變化。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0142】 在某些實施例中，嵌合抗體為人類化抗體。典型地，非人類抗體經人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。通常，人類化抗體包含一或多個可變域，其中HVR (例如CDR) (或其部分)衍生自非人類抗體，而FR (或其部分)衍生自人類抗體序列。人類化抗體視情況將亦包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經非人類抗體(例如衍生出HVR殘基之抗體)之對應殘基取代，例如以恢復或改良抗體特異性或親和力。

【0143】 人類化抗體及其方法製備綜述於例如Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)中，且進一步描述於例如Riechmann等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；Queen等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人, *Methods* 36:25-34 (2005) (描述SDR (a-CDR)接枝)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述「表面重修(resurfacing)」)；Dall'Acqua等人, *Methods* 36:43-60 (2005) (描述「FR改組(FR shuffling)」)；及Osborn等人, *Methods* 36:61-68 (2005)及Klimka等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000)(描述對FR改組之「指導選擇」方法)。

【0144】 可用於人類化之人類構架區包括但不限於：使用「最佳擬合」法選擇之構架區(參見例如Sims等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；自輕鏈或重鏈可變區之特定亞群之人類抗體共同序列衍生的構架區(參見例如Carter等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及Presta等人 *J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及衍生自篩選FR文庫之構架區(參見例如Baca等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

4. 人類抗體

【0145】 在某些實施例中，本文所提供之抗體為人類抗體。人類抗體可使用此項技術中已知之各種技術來製備。人類抗體大體上描述於van Dijk及van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)及Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)中。

【0146】 人類抗體可藉由將免疫原投與至轉基因動物來製備，該轉基因動物已經改變以響應於抗原激發產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體。此類動物典型地含有人類免疫球蛋白基因座之全部或一部分，其置換內源性免疫球蛋白基因座，或其存在於染色體外或整合隨機至動物染色體中。在此類轉基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常已經去活化。關於自轉基因動物獲得人類抗體之方法的綜述，參見Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。亦參見例如美國專利第6,075,181號及第6,150,584號，其描述XENOMOUSE™技術；美國專利第5,770,429號，其描述HUMAB®技術；美國專利第7,041,870號，其描述K-M MOUSE®技術；及美國專利申請公開案第US 2007/0061900號，其描述VELOCIMOUSE®技術)。來自由此類動物所產生之完整抗體之人類可變區可例如藉由與不同人類恆定區組合而經進一步修飾。

【0147】 人類抗體亦可藉由基於雜交瘤之方法來製備。已描述用於製備人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤(heteromyeloma)細胞株。(參見例如 Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984) ; Brodeur 等人, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, 第51-63頁(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987) ; 及Boerner等人, J. Immunol., 147: 86 (1991)。)經由人類B細胞雜交瘤技術產生之人類抗體亦描述於Li等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)中。其他方法包括描述於例如美國專利第7,189,826號(描述由雜交瘤細胞株產生單株人類IgM抗體)及倪(Ni), 現代免疫學(Xiandai Mianyixue), 26(4):265-268 (2006) (描述人類-人類雜交瘤)中之彼等方法。人類雜交瘤技術(三體瘤技術)亦描述於 Vollmers 及 Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 以及 Vollmers 及 Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)中。

【0148】 人類抗體亦可藉由分離選自人類衍生之噬菌體展示文庫的Fv純系可變域序列來產生。此類可變域序列可然後與所需人類恆定域組合。用於自抗體文庫選擇人類抗體之技術描述於下文中。

5. 文庫衍生之抗體

【0149】 本發明之抗體可藉由篩選組合文庫中具有所需活性之抗體來分離。舉例而言，此項技術中已知多種方法用於產生噬菌體展示文庫及篩選此類文庫，以得到具有所需結合特徵之抗體。此類方法綜述於例如Hoogenboom等人, Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001)中，且進一步描述於例如McCafferty等人, Nature 348:552-554 ; Clackson等人, Nature 352: 624-628 (1991); Marks等人, J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Marks 及 Bradbury, Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo編, Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu等人, J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee等人, J. Mol.

Biol. 340(5): 1073-1093 (2004) ; Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34) : 12467-12472 (2004) ; 及Lee等人, J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004)中。

【0150】 在某些噬菌體展示方法中，藉由聚合酶鏈反應(PCR)分開地選殖VH及VL基因譜且隨機重組於噬菌體文庫中，然後可如Winter等人, Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)中所描述篩選該等噬菌體文庫中之抗原結合噬菌體。噬菌體典型地以單鏈Fv (scFv)片段或以Fab片段之形式展示抗體片段。來自經免疫來源之文庫為免疫原提供高親和力抗體，而不需要構築雜交瘤。或者，如Griffiths等人, EMBO J, 12: 725-734 (1993)所描述，可對原初譜進行選殖(例如自人類)，以在不進行任何免疫之情況下為廣泛範圍之非自體以及自體抗原提供抗體之單個來源。最後，如Hoogenboom及Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)所描述，亦可藉由由幹細胞選殖未重排V-基因區段，且使用含有隨機序列之PCR引物來編碼高度可變CDR3區且實現活體外重排而合成製備原初文庫。描述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括例如：美國專利第5,750,373號及美國專利公開案第2005/0079574號、第2005/0119455號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第2007/0160598號、第2007/0237764號、第2007/0292936號及第2009/0002360號。

【0151】 自人類抗體文庫分離之抗體或抗體片段被視為本文中之人類抗體或人類抗體片段。

6. 多特異性抗體

【0152】 在某些實施例中，本文所提供之抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在某些實施例中，結合特異性中之一者為關於IL-13，而基他為關於任何其他抗原。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合於IL-13之兩個不同抗原決定基。雙特異

性抗體亦可用於使細胞毒性劑定位至細胞。雙特異性抗體可經製備呈全長抗體或抗體片段形式。

【0153】 用於製備多特異性抗體之技術包括但不限於具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對之重組共表現(參見Milstein及Cuello, Nature 305: 537 (1983))、WO 93/08829及Traunecker等人, EMBO J. 10: 3655 (1991))及「杵臼」工程改造(參見例如美國專利第5,731,168號)。亦可如下製備多特異性抗體：藉由工程改造靜電操作作用(engineering electrostatic steering effect)以製備抗體Fc-雜二聚分子(WO 2009/089004A1)；交聯兩個或更多個抗體或片段(參見例如美國專利第4,676,980號及Brennan等人, Science, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈來製備雙特異性抗體(參見例如Kostelny等人, J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992))；使用用於製備雙特異性抗體片段之「雙功能抗體」技術(參見例如Hollinger等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈Fv (sFv)二聚體(參見例如Gruber等人, J. Immunol., 152:5368 (1994))；及如例如Tutt等人 J. Immunol. 147: 60 (1991)中所描述製備三特異性抗體。

【0154】 經工程改造具有三個或更多個功能性抗原結合位點之抗體(包括「章魚抗體」)亦包括在本文中(參見例如US 2006/0025576A1)。

【0155】 本文中之抗體或片段亦包括包含結合於IL-13以及另一種不同抗原之抗原結合位點的「雙效FAb」或「DAF」(參見例如US 2008/0069820)。

7. 抗體變異體

【0156】 在某些實施例中，涵蓋本文所提供之抗體的胺基酸序列變異體。舉例而言，可能需要改良抗體之結合親和力及/或其他生物特性。抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入編碼抗體之核苷酸序列中，或藉由肽合成來製備。此類修飾包括例如抗體之胺基酸序列內的殘基的缺失及/或插入及/或取代。

可進行缺失、插入及取代之任何組合以得到最終構築體，前提條件為該最終構築體具有所需特徵，例如抗原結合性。

取代、插入及缺失變異體

【0157】 在某些實施例中，提供具有一或多處胺基酸取代之抗體變異體。用於取代誘變之相關位點包括HVR及FR。保守取代顯示於表1中之項目「保守取代」下。更多實質性變化提供於表1中之項目「示例性取代」下，且如下文關於胺基酸側鏈類別所進一步描述。可將胺基酸取代引入相關抗體中且關於所需活性(例如保留/改良之抗原結合、降低之免疫原性或改良之ADCC或CDC)對產物進行篩選。

表1

原始殘基	示例性取代	保守取代
Ala (A)	Val ; Leu ; Ile	Val
Arg (R)	Lys ; Gln ; Asn	Lys
Asn (N)	Gln ; His ; Asp ; Lys ; Arg	Gln
Asp (D)	Glu ; Asn	Glu
Cys (C)	Ser ; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn ; Glu	Asn
Glu (E)	Asp ; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn ; Gln ; Lys ; Arg	Arg
Ile (I)	Leu ; Val ; Met ; Ala ; Phe ; 正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸 ; Ile ; Val ; Met ; Ala ; Phe	Ile
Lys (K)	Arg ; Gln ; Asn	Arg
Met (M)	Leu ; Phe ; Ile	Leu
Phe (F)	Trp ; Leu ; Val ; Ile ; Ala ; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val ; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr ; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp ; Phe ; Thr ; Ser	Phe
Val (V)	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正白胺酸	Leu

【0158】 可根據常見側鏈特性對胺基酸進行分組：

- (1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 鹼性：His、Lys、Arg；
- (5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；
- (6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0159】 非保守取代將需要將此等類別中之一者的成員換成另一類別。

【0160】 一種類型之取代變異體涉及取代親本抗體(例如人類化或人類抗體)之一或多個高變區殘基。通常，經選擇用於進一步研究之所得變異體將相對於親本抗體在某些生物特性方面具有改變(例如改良)(例如增加之親和力、降低之免疫原性)且/或將具有實質上保留之親本抗體之某些生物特性。示例性取代變異體為親和力成熟抗體，其可適宜地例如使用基於噬菌體展示之親和力成熟技術(諸如本文所描述之彼等技術)來產生。簡單來說，使一或多個HVR殘基發生突變，且使變異體抗體展示於噬菌體上，且篩檢特定生物活性(例如結合親和力)。

【0161】 可在HVR中實現改變(例如取代)，例如以改良抗體親和力。可在HVR「熱點」(亦即，由密碼子編碼之在體細胞成熟過程期間以高頻率經歷突變的殘基(參見例如 Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)))及/或SDR (a-CDR)中實現此類改變，並且對所得變異體VH或VL之結合親和力進行測試。藉由自次級文庫構築及重選來實現親和力成熟已描述於例如中Hoogenboom等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001)。) 在親和力成熟之一些實施例中，藉由多種方法中之任一者(例如易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸定向誘變)將多樣性引入經選擇用於成熟之可變基因中。然後形成次級文庫。然後篩選該文庫以識別具有所需親和力之任何抗體變異體。引入多樣性之另一方法涉及HVR-定向方法，其中若干HVR殘基(例如一次

4-6個殘基)經隨機化。例如使用丙胺酸掃描誘變或模型化可特定地識別參與抗原結合之HVR殘基。常常特定而言靶向CDR-H3及CDR-L3。

【0162】 在某些實施例中，可在一或多個HVR內發生取代、插入或缺失，只要此類改變不實質上降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可在HVR中實現不實質上降低結合親和力之保守改變(例如如本文所提供之保守取代)。此類改變可在HVR「熱點」或SDR以外。在以上提供之變異體VH及VL序列之某些實施例中，各HVR不變，或不含超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0163】 適用於識別抗體中可被靶向以進行誘變之殘基或區的方法如由Cunningham及Wells (1989) Science, 244:1081-1085所描述稱為「丙胺酸掃描誘變」。在此方法中，識別殘基或目標殘基群(例如帶電荷殘基，諸如arg、asp、his、lys及glu)且用中性或帶負電荷之胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)置換以確定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可在對初始取代展示功能敏感性之胺基酸位置引入其他取代。或者或另外，利用抗原-抗體複合物之晶體結構識別抗體與抗原之間的接觸點。可靶向此類接觸殘基及相鄰殘基作為取代之候選者或將其清除。可篩選變異體以確定其是否含有所需特性。

【0164】 胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有一百或更多個殘基之多肽範圍內的胺基末端及/或羧基末端融合，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入變異體包括抗體之N端或C端融合至酶(例如對於ADEPT)或多肽，其增加抗體之血清半衰期。

糖基化變異體

【0165】 在某些實施例中，本文所提供之抗體經改變以增加或降低抗體糖基化之程度。抗體之糖基化位點的添加或缺失可適宜地藉由改變胺基酸序列使得形成或移除一或多個糖基化位點來實現。

【0166】 其中抗體包含Fc區，與其連接之碳水化合物可經改變。由哺乳動物細胞產生之天然抗體典型地包含分支鏈雙觸角寡糖，其通常藉由N-鍵聯連接至Fc區之CH2結構域之Asn297。參見例如Wright等人 TIBTECH 15:26-32 (1997)。寡糖可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及連接至雙觸角寡糖結構之「莖部」中的GlcNAc之海藻糖。在一些實施例中，可對本發明之抗體中寡糖進行修飾以形成具有某些改良特性之抗體變異體。

【0167】 在一個實施例中，提供具有缺少連接(直接或間接)至Fc區之海藻糖的碳水化合物結構的抗體變異體。舉例而言，此類抗體中之海藻糖的量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。海藻糖之量係如例如WO 2008/077546中所描述，藉由計算相對於如藉由MALDI-TOF質譜法所量測連接至Asn 297之所有糖結構(例如複合物、雜交體及高甘露糖結構)的總和，糖鏈內在Asn297處之海藻糖的平均量來測定。Asn297係指位於Fc區中約位置297 (Fc區殘基之Eu編號)的天冬醯胺殘基；然而，歸因於抗體中之微小序列變化，Asn297亦可位於位置297上游或下游之約 ± 3 個胺基酸處，亦即，位置294與300之間。此類海藻糖基化變異體可具有改良之ADCC功能。參見例如美國專利公開案第US 2003/0157108號(Presta, L.)；第US 2004/0093621號(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去海藻糖基化」或「海藻糖缺陷型」抗體變異體有關之出版物的實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki等人 J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki等人 Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)。能夠製備去海藻糖基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質海藻糖

基化之Lec13 CHO細胞(Ripka等人 Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986) ; 美國專利申請第US 2003/0157108 A1號, Presta, L; 及WO 2004/056312 A1, Adams 等人, 尤其在實例11), 及敲除細胞株, 諸如 α -1,6-海藻糖基轉移酶基因, FUT8, 敲除CHO細胞(參見例如Yamane-Ohnuki等人 Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y.等人, Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); 以及WO2003/085107)。

【0168】 抗體變異體進一步具備二等分寡醣, 例如其中連接至抗體Fc區之雙觸角寡醣由GlcNAc二等分。此類抗體變異體可具有降低之海藻糖基化及/或改良之ADCC功能。此類抗體變異體之實例描述於例如WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人); 美國專利第6,602,684號(Umana等人); 及US 2005/0123546 (Umana等人)中。亦提供在連接至Fc區之寡醣中具有至少一個半乳糖殘基之抗體變異體。此類抗體變異體可具有改良之CDC功能。此類抗體變異體描述於例如WO 1997/30087 (Patel等人); WO 1998/58964 (Raju, S.); 及WO 1999/22764 (Raju, S.)。

Fc區變異體

【0169】 在某些實施例中, 可將一或多個胺基酸修飾引入本文所提供之抗體的Fc區中, 由此產生Fc區變異體。Fc區變異體可包含在一或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾(例如取代)之人類Fc區序列(例如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)。

【0170】 在某些實施例中, 本發明涵蓋具有一些但非所有效應功能之抗體變異體, 此使其成為抗體在活體內之半衰期重要而某些效應功能(諸如補體及ADCC)不必要或有害之應用的所需候選者。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以證實CDC及/或ADCC活性之降低/減損。舉例而言, 可進行Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏Fc γ R結合(因此可能缺乏ADCC活性), 但保留FcRn結合效能。用於調節ADCC之原代細胞NK細胞僅表現Fc γ RIII, 而單核細胞表現Fc γ RI、Fc γ RII及Fc γ RIII。造血細胞上之FcR表現概括於Ravetch及Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)第464頁之表3中。用於評估相關分子之ADCC活性的活體外分析

之非限制性實例描述於美國專利第5,500,362號中(參見例如Hellstrom, I.等人 Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I等人, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985) ; 5,821,337 (參見Bruggemann, M.等人, J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987))。或者,可採用非放射性分析方法(參見例如用於流式細胞術之ACTITM非放射性細胞毒性分析(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA ; 及CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, WI)。適用於此類分析之效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺傷(NK)細胞。或者或另外,可在活體內評估相關分子之ADCC活性,例如在動物模型中,諸如揭示於Clynes等人 Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)中之彼等動物模型。亦可進行C1q結合分析以證實抗體不能結合C1q且因此缺乏CDC活性。參見例如WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為評估補體活化,可進行CDC分析(參見例如Gazzano-Santoro等人, J. Immunol. Methods 202:163 (1996) ; Cragg, M.S.等人, Blood 101:1045-1052 (2003) ; 及Cragg, M.S.及M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004))。亦可使用此項技術中已知之方法進行FcRn結合及活體內清除率/半衰期測定(參見例如Petkova, S.B.等人, Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006))。

【0171】 具有降低之效應功能的抗體包括具有Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者之取代的彼等抗體(美國專利第6,737,056號)。此類Fc突變體包括在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或更多者處具有取代之Fc突變體,包括具有殘基265及297之取代為丙胺酸的所謂「DANA」Fc突變體(美國專利第7,332,581號)。

【0172】 描述了具有改良或削弱之FcR結合的某些抗體變異體。(參見例如美國專利第6,737,056號 ; 第WO 2004/056312號及Shields等人, J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0173】 在某些實施例中，抗體變異體所包含之Fc區具有改良ADCC之一或多個胺基酸取代，例如在Fc區之位置298、333及/或334 (殘基之EU編號)處之取代。

【0174】 在一些實施例中，例如如美國專利第6,194,551號、WO 99/51642及Idusogie等人 J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)中所描述，在Fc區中實現改變，從而產生改變(亦即，改良或削弱)之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)。

【0175】 具有增加之半衰期及改良之對負責將母體IgG轉移至胎兒(Guyer等人, J. Immunol. 117:587 (1976)及Kim等人, J. Immunol. 24:249 (1994))之新生兒Fc受體(FcRn)的結合的抗體描述於US2005/0014934A1 (Hinton等人)中。彼等抗體包含其中具有一或多個改良Fc區與FcRn之結合的取代之Fc區。此類Fc變異體包括在Fc區殘基：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434中之一或多者處具有取代的彼等變異體，例如Fc區殘基434之取代(美國專利第7,371,826號)。

【0176】 亦參見Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及涉及Fc區變異體之其他實例的WO 94/29351。

半胱胺酸工程改造之抗體變異體

【0177】 在某些實施例中，可能需要形成半胱胺酸工程改造之抗體，例如「THIOMABS」，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，取代之殘基存在於抗體之可及位點處。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，由此將反應性硫醇基安置在抗體之可及位點處，且其可用於使抗體結合至其他部分，諸如藥物部分或連接子-藥物部分，以形成免疫結合物，如本文中進一步描述。在某些實施例中，以下殘基中之任何一或多者可經半胱胺酸取代：輕鏈之V205 (Kabat編號)；重鏈之A118 (EU編號)；及重鏈Fc區之S400 (EU編號)。可如例如美國專利第7,521,541號中所描述產生半胱胺酸工程改造之抗體。

抗體衍生物

【0178】 在某些實施例中，本文所提供之抗體可經進一步修飾以含有此項技術中已知且輕易可獲得之其他非蛋白質部分。適合用於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、右旋糖酐、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚1,3-二氧雜環戊烷、聚1,3,6-三氧雜環己烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)及右旋糖酐或聚(n-乙基吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛歸因於其在水中之穩定性可在製造中具有優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為分支的或不分支的。連接至抗體之聚合物的數目可變化，且若連接超過一個聚合物，則其可為相同或不同分子。一般而言，用於衍生化之聚合物之數目及/或類型可基於包括但不限於以下之考慮因素來確定：所要改良之特定抗體特性或功能、抗體衍生物是否將在所定義條件下用於治療等。

【0179】 在另一實施例中，提供抗體及非蛋白質部分之結合物，其可藉由暴露於輻射而經選擇性加熱。在一個實施例中，非蛋白質部分為碳奈米管(Kam等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，且包括但不限於如下波長，其不損害普通細胞，但其將非蛋白質部分加熱至溫度使抗體-非蛋白質部分近端之細胞被殺死。

重組方法及組合物

【0180】 抗體可例如如美國專利第4,816,567號中所描述使用重組方法及組合物來製備。在一個實施例中，提供編碼本文所描述之抗體的分離核酸。此類核酸可編碼抗體(例如抗體之輕鏈及/或重鏈)之包含VL之胺基酸序列及/或包含VH之胺基酸序列。在另一實施例中，提供包含此類核酸之一或多個載體(例如表現

載體)。在另一實施例中，提供包含此類核酸之宿主細胞。在一個此類實施例中，宿主細胞包含(例如已用以下各項轉型)：(1)包含編碼包含抗體之VL的胺基酸序列及包含抗體之VH的胺基酸序列之核酸的載體，或(2)第一載體，其包含編碼包含抗體之VL的胺基酸序列的核酸；及第二載體，其包含編碼包含抗體之VH的胺基酸序列的核酸。在一個實施例中，宿主細胞為真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴樣細胞(例如Y0、NS0、Sp20細胞)。在一個實施例中，提供製備抗體之方法，其中該方法包括在適合於抗體表現之條件下培養如上文所提供之包含編碼該抗體之核酸的宿主細胞，及視情況自宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收抗體。

【0181】 對於抗體之重組製備，分離例如如上文所描述編碼抗體之核酸，且插入一或多個載體用於進一步在宿主細胞中選殖及/或表現。此類核酸可使用常規程序(例如藉由使用寡核苷酸探針，其能夠特異性結合於編碼抗體之重鏈及輕鏈的基因)輕易地分離及測序。

【0182】 適合用於抗體編碼載體之選殖或表現的宿主細胞包括本文所描述之原核或真核細胞。舉例而言，特定而言當不需要糖基化及Fc效應功能時，可在細菌中製備抗體。關於抗體片段及多肽在細菌中之表現，參見例如美國專利第5,648,237號、第5,789,199號及第5,840,523號。(亦參見Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷(B.K.C. Lo編, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第245-254頁，其描述抗體片段在大腸桿菌中之表現。)在表現之後，可自可溶性級分中之細菌細胞糊分離抗體且可進一步純化。

【0183】 除原核生物之外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物亦為適合於抗體編碼載體之選殖或表現宿主，包括糖基化通路已「經人類化」之真菌及酵母菌株，其使得以部分或完全人類糖基化模式產生抗體。參見Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)及Li等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0184】 適合用於表現糖基化抗體之宿主細胞亦衍生自多細胞有機體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已識別許多桿狀病毒株，其可與昆蟲細胞結合使用，特定而言用於轉染草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞。

【0185】 亦可利用植物細胞培養物作為宿主。參見例如美國專利第5,959,177號、第6,040,498號、第6,420,548號、第7,125,978號及第6,417,429號(描述用於在轉基因植物中製備抗體之PLANTIBODIESTM技術)。

【0186】 亦可使用脊椎動物細胞作為宿主。舉例而言，適合於在懸浮中生長之哺乳動物細胞株可為適用的。適用之哺乳動物宿主細胞株之其他實例為由SV40轉型之猴腎CV1細胞株(COS-7)；人類胚胎腎細胞株(如例如Graham等人, J. Gen Virol. 36:59 (1977)中所描述之293或293細胞)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠足細胞(如例如Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)中所描述之TM4細胞)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK；布法羅大鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；如例如Mather等人, Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)中所描述之TRI細胞；MRC 5細胞；及FS4細胞。其他適用之哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括DHFR-CHO細胞(Urlaub等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，諸如Y0、NS0及Sp2/0。關於適合用於製備抗體之某些哺乳動物宿主細胞株的綜述，參見例如Yazaki及Wu, Methods in Molecular Biology, 第248卷(B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), 第255-268頁(2003)。

醫藥調配物

【0187】 如本文所描述之抗IL-13抗體的醫藥調配物(在本文中亦稱為醫藥組合物)係藉由將具有所需純度之此類抗體或分子與一或多種視情況存在之醫藥學上

可接受之載劑(Remington's Pharmaceutical Sciences第16版, Osol, A.編(1980))混合成凍乾調配物或水溶液形式來製備。醫藥學上可接受之載劑通常在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒，且包括但不限於：緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八基二甲基苯甲基銨；氯化六甲銨；苯紫氯銨；苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；烷基對羥基苯甲酸酯，諸如甲基或丙基對羥基苯甲酸酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，諸如聚乙烯吡咯酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、繭蜜糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子表面活性劑，諸如聚乙二醇(PEG)。本文中之示例性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質(interstitial)藥物分散劑，諸如可溶性中性-活性透明質酸酶糖蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性PH-20透明質酸酶糖蛋白，諸如rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.)。某些示例性sHASEGP (包括rHuPH20)及使用方法描述於美國專利公開案第2005/0260186號及第2006/0104968號中。在一個態樣中，sHASEGP與諸如軟骨素酶之一或多種其他葡糖胺聚糖酶組合。

【0188】 示例性凍乾抗體調配物描述於美國專利第6,267,958號中。水性抗體調配物包括描述於美國專利第6,171,586號及WO2006/044908中之彼等抗體調配物，後者之調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

【0189】 本文中之調配物亦可含有超過一種為所治療之特定適應症所必需的活性成分，較佳為具有互補活性且不不利地彼此影響之彼等活性成分。舉例而

言，可能需要進一步與Th2通路抑制劑一起提供控制劑。此類活性成分適當地以對預定目標有效之量組合存在。

【0190】 活性成分可俘獲於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(例如分別為羥甲基纖維素或明膠-微膠囊及聚(甲基甲基丙烯酸酯)微膠囊)中、膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或巨乳液中。此類技術揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences第16版, Osol, A. 編(1980)中。

【0191】 可製備持續釋放之製劑。持續釋放製劑之適合之實例包括含有抗體的固體疏水性聚合物之半透性基質，該等基質呈成形物品(例如膜或微膠囊)形式。

【0192】 要用於活體內投與之調配物通常為無菌的。無菌可例如藉由通過無菌過濾膜過濾而輕易地實現。

治療方法及組合物

【0193】 在某些實施例中，提供治療異位性皮炎之方法，該等方法包括向異位性皮炎患者投與治療有效量之來金珠單抗，其中如藉由異位性皮炎疾病嚴重程度結果度量(ADDSOM)所量測或評估，該治療使得疾病嚴重程度降低。在一些實施例中，如藉由Rajka/Langeland準則得分所測定，異位性皮炎為中度至嚴重的。Rajka/Langeland準則得分在4.5與9之間典型地被視為中度至嚴重異位性皮炎。在一些實施例中，該等方法進一步包括投與一或多種表面皮質類固醇。表面皮質類固醇可在IL-13拮抗劑之投與之前(亦即在其以前)、與IL-13拮抗劑之投與同時或在IL-13拮抗劑之投與之後投與。示例性表面皮質類固醇包括但不限於曲安奈德、氫化可的松及曲安奈德與氫化可的松之組合。曲安奈德係典型地以0.1%之濃度調配成乳霜，而氫化可的松係典型地以1%或2.5%之濃度調配成乳霜。某些表面皮質類固醇被認為具有極高效能，諸如倍他米松二丙酸鹽、氯倍他索丙酸鹽、雙氟拉松雙乙酸鹽、氟辛奈德及鹵倍他索丙酸鹽。某些表面皮質

類固醇被認為具有高效能，諸如安西奈德、去羥米松、哈西奈德及曲安奈德。某些表面皮質類固醇被認為具有中等效能，諸如倍他米松戊酸鹽、氯可托龍特戊酸鹽、氟新諾龍曲安奈德、氟氫縮松、氟辛奈德、氟替卡松丙酸鹽、氫化可的松丁酸鹽、氫化可的松戊酸鹽、莫米他松糠酸鹽及潑尼卡酯。某些表面皮質類固醇被視為具有低效能，諸如阿氯米松二丙酸鹽、地奈德及氫化可的松。TCS可每天一次、每天兩次、每天三次或按需要施加至受影響區域。在一些實施例中，患者依靠表面皮質類固醇未得到充分控制。

【0194】 除新穎異位性皮炎影響問卷(ADIQ)之外各種ADDSOM亦為此項技術中已知的且本文中對其有所描述。示例性ADDSOM包括但不限於「濕疹面積及嚴重程度指數」(EASI)、「異位性皮炎之嚴重程度評分」(SCORAD)、「研究者總體評估」(IGA)、「研究者對跡象之總體評估」(IGSA)、Rajka/Langeland異位性皮炎嚴重程度得分及患者報告之結果，包括但不限於瘙癢視覺模擬量表(所評估之疾病嚴重程度的作為SCORAD之一部分的態樣)、睡眠損失視覺模擬量表(所評估之疾病嚴重程度的作為SCORAD之一部分的態樣)、異位性皮炎症狀日記(ADSD)、異位性皮炎影響問卷(ADIQ)、皮膚病生活品質指數(DLQI) (Finlay及Khan, Clin Exper Dermatol 1994;19:210)及5-D發癢量表(Elman等人, Br J Dermatol 2010;162(3):587-593)。

【0195】 如本文所提供之治療劑可藉由任何合適之方法來投與，包括非經腸、皮下、腹膜內、肺內及鼻內。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。在某些實施例中，給藥係藉由注射(例如靜脈內或皮下注射)來給予。在其他實施例中，治療劑係使用注射器(例如預填充或未預填充)或自動注射器來投與。在某些實施例中，治療劑係表面施加。

【0196】 在某些實施例中，本發明之抗IL13抗體係使用例如自我注射裝置、自動注射器裝置或被設計成用於自我投與之其他裝置來投與。在某些實施例中，

本發明之抗IL13抗體係使用皮下投藥裝置來投與。各種自我注射裝置及皮下投藥裝置(包括自動注射器裝置)為此項技術中已知的且可商購獲得。示例性裝置包括但不限於預填充注射器(諸如來自Becton Dickinson之BD HYPAK SCF®、READYFILL™及STERIFILL SCF™;來自Baxter之CLEARSHOT™共聚物預填充注射器;及可購自West Pharmaceutical Services之Daikyo Seiko CRYSTAL ZENITH®預填充注射器);拋棄式筆式注射裝置,諸如來自Becton Dickinson之BD Pen;超尖銳及微針裝置(諸如,來自Becton Dickinson之INJECT-EASE™及微輸注器裝置;及可購自Valeritas之H-PATCH™)以及無針注射裝置(諸如可購自Bioject之BIOJECTOR®及IJECT®;及SOF-SERTER®及可購自Medtronic之貼片裝置)。在某些實施例中,例如如美國專利公開案第2014/0114247號、第2014/0148763號及第2013/0131590號;美國專利第7,597,685號、第7,896,850號及第8,617,109號中所描述,本發明之抗IL-13抗體係使用包括各種組件之自動注射器裝置來投與,該等專利全部以引用之方式併入本文中。可設想使用此類自我注射裝置或皮下投藥裝置共調配或共投與抗IL13抗體與至少一種第二治療劑化合物。

【0197】對於預防或治療疾病,本發明抗體之適當劑量(當單獨或與一或多種其他治療劑組合使用時)將視所要治療之類型疾病、抗體類型、疾病之嚴重程度及病程、投與抗體是用於預防抑或是治療目的、先前治療、患者之臨床病史及對抗體之反應及主治醫師之判斷而定。抗體係適當地一次性或歷經一系列治療向患者投與。在某些實施例中,本發明之抗體係以125 mg或250 mg或約125 mg或約250 mg之平穩劑量(不是基於重量之劑量)或110 mg至140 mg之間的平穩劑量或120 mg至130 mg之間的平穩劑量或225 mg至275 mg之間的平穩劑量或240 mg至260 mg之間的平穩劑量形式投與。在某些實施例中,藉由每四週一次或每八週一次皮下注射持續一段時間來投與劑量。在某些實施例中,時間段為12週

或20週或24週或9個月或一年、兩年、五年、十年、15年、20年或患者終生。此治療之進展係藉由習知技術及分析容易地監測。在某些實施例中，患者具有中度至嚴重異位性皮炎且在用本發明之抗體治療的同時患者按需要投與TCS。在某些實施例中，TCS係每天一次或每天兩次或每天三次或更多次投與。在某些實施例中，在投與本發明之抗體的同時，患者能夠隨時間推移減少TCS之使用。此類減少之TCS使用稱為「漸減」或「TCS節省」。可發生減少之使用的時間段為一週、兩週、三週或四週或兩個月、三個月、四個月、五個月或六個月。

【0198】 根據某些實施例，本發明之IL-13拮抗劑包含與一或多種其他治療劑組合投與。術語「與.....組合」意味著在包含IL-13拮抗劑之醫藥組合物之前、之後或同時投與其他治療劑。術語「與.....組合」亦包括IL-13拮抗劑及第二治療劑之連續或伴隨投與。

【0199】 舉例而言，當在包含IL-13拮抗劑之醫藥組合物「之前」投與時，其他治療劑可在投與包含IL-13拮抗劑之醫藥組合物之前約72小時、約60小時、約48小時、約36小時、約24小時、約12小時、約10小時、約8小時、約6小時、約4小時、約2小時、約1小時、約30分鐘、約15分鐘或約10分鐘時投與。當在包含IL-13拮抗劑之醫藥組合物「之後」投與時，其他治療劑可在投與包含IL-13拮抗劑之醫藥組合物之後約10分鐘、約15分鐘、約30分鐘、約1小時、約2小時、約4小時、約6小時、約8小時、約10小時、約12小時、約24小時、約36小時、約48小時、約60小時或約72小時時投與。「並行」或與包含IL-13拮抗劑之醫藥組合物一起投與意味著其他治療劑係在投與包含IL-13拮抗劑之醫藥組合物小於5分鐘內(之前、之後或同時)以單獨劑型向個體投與，或以包含其他治療劑與IL-13拮抗劑之單個組合劑量調配物形式向個體投與。

【0200】 其他治療劑可為例如另一IL-13拮抗劑、IL-4R拮抗劑、IL-1拮抗劑、IL-6拮抗劑、IL-6R拮抗劑、TNF拮抗劑、IL-8拮抗劑、IL-9拮抗劑、IL-17拮抗劑、

IL-5拮抗劑、IgE拮抗劑、CD48拮抗劑、IL-31拮抗劑、胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)拮抗劑、干擾素- γ (IFN- γ)、抗生素、表面皮質類固醇、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)、黴酚酸酯、環孢菌素、硫唑嘌呤、胺甲喋呤、色甘酸鈉、蛋白酶抑制劑或其組合。在某些實施例中，包含抗IL13拮抗劑之醫藥組合物係與口服免疫抑制劑、表面鈣調磷酸酶抑制劑(諸如吡美莫司或他克莫司)或口服皮質類固醇(諸如潑尼松龍(prednisolone))結合向個體投與。在某些實施例中，包含抗IL13拮抗劑之醫藥組合物係與諸如紫外(UV)光療法之非藥物治療結合向個體投與。

【0201】 在某些實施例中，以平穩(亦即非重量依賴性)負荷劑量形式投與本發明之抗體一或多次，隨後以平穩維持劑量形式投與一或多次。在某些實施例中，負荷劑量為250 mg或500 mg且維持劑量為125 mg。在某些實施例中，相隔15天或相隔29天投與兩次負荷劑量之250 mg。在某些實施例中，在最後一次負荷劑量之後兩週時或在最後一次負荷劑量之後四週時且然後在此後每四週投與維持劑量。在某些實施例中，負荷劑量為500 mg且維持劑量為250 mg。在某些實施例中，在負荷劑量之後四週時且然後在此後每四週或每八週投與250 mg之維持劑量。

製品

【0202】 在本發明之另一態樣中，提供含有適合用於治療、預防及/或診斷上文所描述之病症的材料的製品。該製品包含容器及在容器上或與容器締合之標籤或包裝插頁。適合之容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV溶液袋、自動注射器等。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。容器容納組合物，該組合物單獨或與另一組合物組合有效治療、預防及/或診斷病狀，且可具有無菌進入孔(例如容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針頭刺穿之塞子的小瓶)。組合物中之至少一種活性劑為本發明之抗體。標籤或包裝插頁指示組合物用於治療所

選病狀。此外，製品可包括(a)一組合物含於其中之第一容器，其中該組合物包含本發明之抗體；及(b)一組合物含於其中之第二容器，其中該組合物包含另一治療劑。在本發明之此實施例中之製品可進一步包括包裝插頁，其指示組合物可用於治療特定病狀。或者或另外，製品可進一步包括第二(或第三)容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如抑細菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。由商業及用戶觀點來看其可進一步包括其他所需材料，包括其他緩衝液、稀釋劑、過濾器、針頭、注射器及自動注射器。

實例

實例1-抗IL-13抗體

【0203】 先前已描述抗IL-13抗體，包括單株人類化抗IL-13抗體(參見例如WO2005062967)。其中描述之一種單株人類化抗IL-13抗體為IgG4抗體來金珠單抗，亦參見序列表。在下文所描述之研究中使用來金珠單抗，其以125 mg/mL調配成醫藥學上可接受之組合物且供應於預填充注射器中。

實例2-臨床研究I

【0204】 臨床研究I為II期隨機化雙盲安慰劑對照研究，以評估來金珠單抗在持久性中度至嚴重異位性皮炎藉由表面皮質類固醇(TCS)未得到充分控制之患者(18歲至75歲)中的安全性及功效。在此研究中，將來金珠單抗與TCS組合測試。研究圖解提供於圖1中。

【0205】 **篩選** 適合參與研究之患者必須是中度至嚴重AD存在至少1年且必須滿足所有合格準則。在篩選時評估患者以評估進入導入期時之合格性且在導入期結束時再次評估，以評估進入治療期及隨機化至研究藥物之合格性。

【0206】 納入準則包括以下各項：年齡為18歲至75歲；藉由Hanifin/Rajka準則診斷為AD且在篩選時已存在至少1年；在篩選時如藉由Rajka/Langeland準則評級

為中度至嚴重AD；對≥1個月(在篩選訪視之前3個月內)至少每天TCS及常規潤膚劑以治療AD之治療方案有不充分反應史；在篩選時及導入期結束(訪視3)時EASI得分≥14，在篩選時及導入期結束(訪視3)時IGA得分≥3 (5-點量表)；在篩選時AD受累≥10%體表面積(BSA)；及在篩選時瘙癢VAS得分(作為SCORAD之一部分而量測)≥3。

【0207】 排除準則包括以下各項：過去及/或當前使用了任何抗IL-13或抗IL-4/IL-13治療，包括來金珠單抗；在篩選前4週內使用了研究性藥劑或處於該研究性藥劑之5個半衰期內，無論哪個較長；對生物劑有嚴重變態反應或過敏反應史或已知對來金珠單抗注射劑之任何組分具超敏性；對TCS或對研究中所用之TCS產品所含的任何其他成分具超敏性；在導入期前7天內使用了任何互補、替代或順勢療法，包括但不限於植物療法、傳統或非傳統草本藥物、必需脂肪酸或針刺，或在研究期間需要此類藥物；體重<40 kg或身體質量指數>38 kg/m²；有其他皮膚病狀之證據；包括但不限於T細胞淋巴瘤或變態性接觸性皮炎；在篩選時(第-15天)有活動性皮膚感染之證據或正在治療(包括表面抗生素)活動性皮膚感染；某些感染；有近期(<1年)寄生蟲感染史，尤其是線蟲(例如蛔蟲屬(*Ascaris*)、鉤口屬(*Ancylostoma*))、扁蠕蟲(例如血吸蟲屬(*Schistosoma*))，或李斯特菌屬感染(*Listeria infection*)史；在訪視1之前12個月內有需要治療之活動性結核；有急性或慢性肝炎之證據或已知肝硬化；已知免疫缺陷，包括HIV感染；在篩選時使用了TCI (表面鈣調磷酸酶抑制劑)；在篩選訪視之前4週內使用了人工日光浴/日光房；在篩選3個月內有變態反應原免疫治療；在基線訪視(第1天)之前4週內接收了活減毒疫苗；在研究期間有計劃之手術；在篩選性ECG或實驗室測試(血液學、血清化學及尿分析)時有臨床顯著異常；在篩選期間AST、ALT或總膽紅素升高≥2.0×正常值上限(ULN)；已知當前惡性腫瘤或當前評估為潛在惡性腫瘤，包括皮膚之基質或鱗狀細胞癌或原位癌；在篩選之前5年內有惡性腫瘤

史，除了適當治療之子宮頸原位癌、非黑素瘤皮膚癌；I期子宮癌；及儘管治療了但未得到控制之其他臨床上重大的醫學疾病。

【0208】 導入期. 在篩選訪視之後，合格患者進入2-週導入期(第-14天至第-1天)，在此期間開始協議指定之表面治療方案。在導入期之第一天(第-14天)，患者接收TCS供在整個導入期中使用。患者需要每天應用以下表面治療方案：潤膚劑用至所有乾燥皮膚表面，每天至少一次；由中等效能TCS (曲安奈德0.1%)組成之TCS乳霜，每天兩次，僅用至所有活動性皮膚病變處。對於影響面部或擦爛區域之病變，可使用低效能TCS (氫化可的松2.5%乳霜)替代曲安奈德0.1%，此由研究者決定。

【0209】 在導入期結束時，對隨機化至研究藥物(來金珠單抗或安慰劑)之合格性進行第二次評估，且患者必須持續如藉由EASI得分 ≥ 14 及IGA得分 ≥ 3 所評估展示中度至嚴重AD。

【0210】 治療期. 在導入期結束時，將1)已證實與協議指定之TCS方案之順應性，及2)持續滿足如上文所描述之合格準則的患者隨機化。計劃將約200個患者(1:1:1:1)隨機化至以下四個處理組中之一者(參見圖1)：(1)組1：來金珠單抗250 mg，皮下投與(SC)，單個劑量(第1天)，隨後2個安慰劑劑量(在第4週時及在第8週時)，總共3個劑量+TCS乳霜；(2)組2：來金珠單抗125 mg，SC，單個劑量(第1天)，隨後2個安慰劑劑量(第4週及第8週)，總共3個劑量+TCS乳霜；(3)組3：來金珠單抗125 mg，SC，每4週(Q4W)，總共3個劑量+TCS乳霜；及(4)組4：安慰劑，SC，Q4W，總共3個劑量+TCS乳霜。包括三個活性劑量以表徵暴露-反應關係與給藥頻率需要。

【0211】 隨機化至此四個研究處理組之患者接收與TCS組合之研究藥物(來金珠單抗或安慰劑，皮下)。在整個12週治療期中，此等患者每天至少一次持續施加潤膚劑及如導入期中所描述之曲安奈德0.1%乳霜(每天兩次用至身體上所有活

動性皮膚病變處)。對於影響面部或擦爛區域之病變，可使用低效能TCS (氫化可的松2.5%乳霜)替代曲安奈德0.1%，此由研究者決定。患者記錄其使用表面乳霜且在整個治療期中使用手持式日記本對PRO相關問題作出反應。在各研究訪視時，患者需要將其TCS容器帶至研究場所進行稱重。

【0212】 安全性跟蹤期。 對完成安慰劑對照治療期(第1週至第12週)內之研究治療的所有患者再跟蹤安全性8週(第13週至第20週)。在此安全性跟蹤期內，不再要求患者應用如在導入及治療期內所指定之表面治療方案。替代地，可按患者及研究人員之決定施加曲安奈德0.1%乳霜及/或氫化可的松2.5%乳霜。在各研究訪視時，患者需要將其TCS容器帶至研究場所進行稱重。鼓勵患者持續每天至少一次施加潤膚劑至乾燥皮膚。在研究期間之任何時候，若由研究者看來在臨床上指示，則允許AD治療升級。

【0213】 在此研究期間在任何時候不允許使用表面鈣調神經磷酸酶抑制劑(TCI)。在篩選時已使用TCI之患者，若其同意在研究期間停用TCI，且若由研究者看來，停止使用TCI且使用協議指定之TCS乳霜替代為安全的，則允許其參與研究。

【0214】 來金珠單抗劑量及時間表之基本原理。 對於AD而言，來金珠單抗之劑量係基於氣喘方案情況下之臨床經驗及在兩個患者群體中IL-13生物學及來金珠單抗之預期PK特徵的相似性。AD與氣喘患者均具有與IL-13生物學及Th-2介導之超敏性相關之生物標記物含量升高。特定而言，IL-13在氣喘患者之肺中所有升高且在氣喘中具有病原作用，同時已不斷有報道在AD皮膚中IL-13之表現增加。

【0215】 另外，鑒於來金珠單抗之主要清除機制係通過非特異性胞吞作用及分解代謝來進行，靶標介導之清除的貢獻極小，預期在氣喘與AD患者之間來金珠單抗之PK特徵類似。雖然文獻中關於單株抗體分配至各種組織之資訊有限，但

在動物模型中可獲得之數據表明單株抗體在肺臟與皮膚組織中之血漿至組織分配係數類似(Shah DK等人, mAbs 2013; 5(2):297-305)。因此，在氣喘中產生臨床益處之來金珠單抗劑量水準亦可在AD患者中產生生物活性。

【0216】 如上文所描述，在此II期研究中測試三種不同劑量方案：(1)包括125 mg Q4W劑量(組3)作為潛在有效劑量。125-mg Q4W為在研究開始時正在進行之來金珠單抗在氣喘中之關鍵III期成人研究(LAVOLTA I及II)中所研究之最高劑量方案(亦即最高總暴露)。鑒於在氣喘與AD之間IL-13之作用及藥物動力學之預期相似性，假定此劑量可在AD患者中有效；(2)提出使用單個250 mg劑量(組1)作為替代潛在有效劑量。此劑量預期在頭12週內產生與125 mg Q4W相比較低之總暴露。若在第12週時存在主要終點，則測試單個250 mg劑量以探索按季給藥之可能性；且(3)提出使用單個125 mg劑量(組2)作為潛在部分有效劑量。鑒於在此劑量下之總暴露預期比125 mg Q4W及250 mg單個劑量方案低2至3倍，來自所有三個劑量實驗組之數據可用於表徵在AD患者中來金珠單抗之暴露-反應關係。

【0217】 然而，如上文所描述，LAVOLTA I及II研究之結果不一致。可在[dx\(dot\)doi\(dot\)org\(slash\)S2213-2600\(16\)30265-X](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.005) 獲得之 Hanania 等人, Lancet Respir Med 2016，其於2016年9月5日線上出版。兩個研究均未能顯示清楚的劑量-反應，不過藥物動力學及藥效動力學結果與先前描述之II期研究一致，表明藥物暴露類似且IL-13通路被抑制。Hanania等人, 2016, 同上。因此，不確定按本文所描述之給藥方案來金珠單抗是否將為異位性皮炎患者提供臨床上有意義之益處。

【0218】 在第12週時量測II期研究之主要終點。在第12週時預期平均血清來金珠單抗濃度超過接收125 mg Q4W之患者的穩態值的90%。此外，對於125 mg Q4W劑量，在第12週時預測之濃度將很好地在II期氣喘臨床試驗中來金珠單抗被證實生物活性之範圍內。對於250 mg單個劑量，在12週內預測之平均暴露超

過37.5 mg Q4W方案，此亦證實II期氣喘試驗中之生物活性；Hanania等人, Thorax 2015;70:748-756。

【0219】 **對照組之基本原理.** 處理組4中之患者接收皮下安慰劑+TCS乳霜且因此充當活性比較者。此處理組用作皮下來金珠單抗之對照，以適當評估來金珠單抗作為TCS之輔助治療的功效及安全性影響。

【0220】 包括活性TCS比較者組，因為TCS使用為臨床實踐中之照護標準且在開始逐步增加之治療(例如全身性藥劑)時持續(歐洲皮膚病及性病學會[European Academy of Dermatology and Venereology, EADV] 2009指南；Darsow等人, J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:317-28)。此外，在患有持久性中度至嚴重疾病之患者中停止TCS可能為導致AD症狀及疾病負擔之顯著惡化。

【0221】 **功效結果度量.** 主要功效結果度量為在第12週時達成EASI-50 (EASI得分相較於基線降低50%)之患者百分比。此研究之次要功效結果度量如下：(i)在第12週時EASI得分相較於基線之百分比及絕對變化；(ii)在第12週時達成EASI得分相較於基線降低75%(EASI-75)之患者的百分比；(iii)在第12週時達成IGA得分為0或1之患者的百分比；(iv)在第12週時IGA相較於基線降低 ≥ 2 點之患者的百分比；(v)在第12週時IGA相較於基線之絕對變化；(vi)在第12週時達成IGSA得分為0或1之患者的百分比；(vii)在第12週時IGSA相較於基線降低 ≥ 2 點之患者的百分比；(viii)在第12週時IGSA相較於基線之絕對變化；(ix)在第12週時SCORAD相較於基線之百分比及絕對變化；(x)在第12週時相較於基線降低50%或75%(SCORAD-50/75)之患者的百分比；(xi)在第12週時達成EASI-50且在第16週及第20週時維持EASI-50之患者的百分比；(xii)在第12週時達成IGA得分為0或1且在第16週及第20週時維持IGA得分為0或1之患者的百分比；(xiii)在第12週時達成IGSA得分為0或1且在第16週及第20週時維持IGSA得分之0或1之患者的百分比；(xiv)在第12週時達成SCORAD-50且在第16週及第20週時維持SCORAD-50

之患者的百分比；(xv)在第12週時受影響之總體表面積(BSA)%相較於基線之百分比變化；(xvi)在第12週時如藉由瘙癢VAS (作為SCORAD之一部分而評估)所量測瘙癢相較於基線之絕對變化及百分比變化；(xvii)在第12週時如藉由5-D發癢量表所量測瘙癢相較於基線之絕對變化及百分比變化；(xviii)自基線至第12週之TCS總用量(公克)；(xvix)至研究結束或提前中止時相較於第12週之TCS總用量(公克)；(xx)自基線至第12週之疾病突發次數；(xxi)自基線至第12週如藉由ADSD所評估之AD症狀的變化；(xxii)自基線至第12週如藉由ADIQ所評估之AD特異性健康相關QoL的變化；及(xxiii)自基線至第12週如藉由DLQI所量測之健康相關QoL的變化。

【0222】 安全性結果度量. 此研究之安全性結果度量如下：(i)治療緊急不良事件之頻率及嚴重程度；(ii)在基線處及在研究期間人類抗治療劑抗體(ATA)之發生率；(iii)在整個研究中皮膚及其他器官系統感染之頻率及嚴重程度；皮膚感染之臨床定義如下：感染之診斷係基於研究者之臨床評估，包括但不限於存在位於皮疹位點處且可能與全身性特徵有關之蜂蜜色結殼、漿液性流出物、膿疱或疼痛，該等全身性特徵包括發熱或AD疾病突發(上文定義)；及(iv)如由研究者所評估在停止研究藥物之後反彈的發生率；疾病反彈之臨床定義為：在中斷治療之後疾病嚴重程度顯著惡化至超過開始治療之前的嚴重程度水準(Hijnen等人, J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(1) 85-9)。

【0223】 異位性皮炎影響問卷(ADIQ). 吾人開發了一種用於年齡為12歲及更年長之患者的AD特異性健康相關生活品質工具，其遵循美國食品及藥物管理局患者報告結果(PRO)指南(可在[www\(dot\)fda\(dot\)gov\(slash\)downloads\(slash\)Drugs\(slash\)Guidances\(slash\)UCM193282\(dot\)pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf)在線獲得。特定而言，對參考文獻進行綜述以評估AD PRO前景。對中度或嚴重AD之18歲至75歲成人(n = 15)及12歲至17歲青年(n = 15)進行概念引出(Concept elicitation, CE)訪問以引出對患者來說重要

的之AD跡象及症狀。使用基礎理論方法來定性分析訪問記錄。舉行項目生成會議(item generation meeting, IGM)以綜述資料且由CE訪問基於患者反饋產生初步ADIQ。

【0224】 在對34個成人及青年患者之認知訪問中測試ADIQ草案，該34個成人及青年患者證實對ADIQ中所包括之概念的清楚性及關聯性，該等概念顯示於下表2中。不包括心理測驗驗證。

表2. 異位性皮炎影響問卷(ADIQ)。

請選擇最佳描述關於你的異位性皮炎在過去 7 天內你如何之反應。	
問題	反應選項
1. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你有多沮喪？	0 =一點不沮喪 1 =少許沮喪 2 =略微沮喪 3 =相當沮喪 4 =極其沮喪
2. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你有多憂慮？	0 =一點不憂慮 1 =少許憂慮 2 =略微憂慮 3 =相當憂慮 4 =極其憂慮
3. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你有多惱怒？	0 =一點不惱怒 1 =少許惱怒 2 =略微惱怒 3 =相當惱怒 4 =極其惱怒
4. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你有多挫敗	0 =一點不挫敗 1 =少許挫敗 2 =略微挫敗 3 =相當挫敗 4 =極其挫敗
5. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎當你在別人周圍時你有多尷尬？	0 =一點不尷尬 1 =少許尷尬 2 =略微尷尬 3 =相當尷尬 4 =極其尷尬

6. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你有多難為情？	0 =一點不難為情 1 =少許難為情 2 =略微難為情 3 =相當難為情 4 =極其難為情
7. 在過去 7 天內，你的異位性皮炎有多影響你的自尊？	0 =一點不 1 =少許 2 =略微 3 =相當 4 =非常
8. 在過去 7 天內，你的異位性皮炎有多妨礙你的性生活？	0 =一點不 1 =少許 2 =略微 3 =相當 4 =非常
9. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你感覺有多疲勞？	0 =一點不疲勞 1 =少許疲勞 2 =略微疲勞 3 =相當疲勞 4 =極其疲勞
10. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你入睡有多困難？	0 =不 1 =少許 2 =一些 3 =相當 4 =非常
11. 在過去 7 天內，在你工作時或在學校你的異位性皮炎有多妨礙你的工作能力？	0 =不 1 =少許 2 =一些 3 =相當 4 =非常
12. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你多經常錯失工作或學業？	0 =沒有 1 =少許時間 2 =一些時間 3 =很多時間 4 =所有時間

13. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你多經常呆在家裏？	0 =沒有 1 =少許時間 2 =一些時間 3 =很多時間 4 =所有時間
14. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你多經常避免擁擠位置？	0 =沒有 1 =少許時間 2 =一些時間 3 =很多時間 4 =所有時間
15. 在過去 7 天內，你的異位性皮炎有多妨礙你與朋友的關係？	0 =一點不 1 =少許 2 =略微 3 =相當 4 =非常
16. 在過去 7 天內，你的異位性皮炎有多妨礙你的社會活動？	0 =一點不 1 =少許 2 =略微 3 =相當 4 =非常
17. 在過去 7 天內，因為你的異位性皮炎你多經常不能穿你想穿的衣服？	0 =沒有 1 =少許時間 2 =一些時間 3 =很多時間 4 =所有時間

結果

【0225】 在此研究中，治療了209個患者。在第12週時，與安慰劑相比，用來金珠單抗(每四週125 mg)加上TCS治療之患者中有更大比例達成EASI-50 (圖2A及圖3A)、EASI-75 (圖3B)、EASI-90 (圖3C)及SCORAD-50 (圖2B)。此外，如圖11A中所示，在第12週時，與安慰劑(62.3%)相比，所有來金珠單抗組達成EASI-50 (主要功效結果)之患者的百分比更大，但僅在多個劑量實驗組中達成統計顯著性(125 mg Q4W實驗組為82.4% [$p=0.026$])。總之，如圖11B中所示，在第12週時，與安慰劑(34.0%)相比，在所有來金珠單抗劑量組中，達成EASI-75反應(次要功效結果)之患者的比例更大，但僅在125 mg Q4W組中顯著更大(54.9% [$p=$

0.036])。與安慰劑相比，在所有來金珠單抗組中在第12週時達成IGA 0/1之患者的百分比更高，但未達到統計顯著性。然而，如在其他結果情況下，該資料表明關於IGA之劑量-反應關係(圖11C)，且125 mg Q4W組在治療期之最後數週內顯示持續改良(圖2C)。關於SCORAD-50，與安慰劑(26.4%；圖11D)相比，來金珠單抗125 mg Q4W組(51.0% [p= 0.018])及250 mg SD組(47.2% [p= 0.030])中更多患者在第12週時達成此終點。所有來金珠單抗組顯示中受影響BSA之改良(表3)。在第12週時在來金珠單抗125 mg Q4W組中觀測到受影響BSA之最大降低(57.7%降低)，不過在安慰劑組中亦存在實質性改良(47.4%)。安慰劑校正之關於BSA之功效不具統計顯著性(p= 0.38)。

【0226】 來金珠單抗治療引起瘙癢VAS之改良(表3及表7)。在2-週TCS導入期內瘙癢VAS之改良經定量大於嚴重程度度量結果之改良。在所有處理組之中，存在高TCS使用順應率，自基線至第12週之諸多天中平均86.8% (125 mg SD)、86.7% (250 mg SD)、91.9% (125 mg Q4W)及88.2% (安慰劑)使用TCS。

【0227】 在第12週時，與安慰劑相比，在用每4週125 mg來金珠單抗加上TCS治療之患者中，亦存在睡眠損失VAS之較大改良，以及IGA 0/1、瘙癢VAS及AD特異性健康相關生活品質(QoL)量測、尤其異位性皮炎影響問卷(ADIQ)之傾向性改良(表3、表7、圖12A、圖12B及圖12C)。亦存在DLQI得分之劑量依賴性改良，與安慰劑相比，在所有來金珠單抗組情況下相較於基線之降低在數字上更大(表3、表7及圖12D)。

【0228】 亦如下評估藥物動力學參數。對於所有給藥方案，在第1天(給藥前)並且在第1週、第4週(給藥前)、第6週、第8週(給藥前)、第12週、第16週及第20週時獲得血清樣品用於分析來金珠單抗藥物動力學。對於接收來金珠單抗治療方案中之一者的患者，根據治療及訪視使用描述統計學來概述血清來金珠單抗濃度。所報道之PK參數包括第1週C_{max}、在第4週、第8週及第12週時之C_{min}及消

除半衰期。來金珠單抗給藥方案中之每一者的平均PK參數及相應標準偏差顯示於表8中。結果表明在AD患者中來金珠單抗之藥物動力學與在先前出版之文獻中關於成人氣喘所報道之來金珠單抗的藥物動力學一致(參見例如Hanania等人, Thorax 70(8): 748-756 (2015)), 顯示線性及劑量成比例性特徵, 半衰期為19-22天。

【0229】 在處理組之間不良事件率大體上類似(所有來金珠單抗組66.7%相較於安慰劑66.0%)且嚴重程度大部分為輕度或中度(表9)。特定而言, 來金珠單抗組(所有劑量組合)中之三個(2%)患者及安慰劑組中之一個(2%)患者經歷AE (125 mg SD組中為皮膚感染, 125 mg Q4W組中為焦慮及肌病, 而安慰劑組中為異位性皮炎), 從而導致從研究中退出。來金珠單抗組中之一個(1%)患者經歷AE (胃腸道病毒感染), 從而導致劑量中斷。不存在死亡、過敏症事件、惡性腫瘤或協議確定之寄生蟲或靶向之相關胞內感染。注射位點反應很少發生(所有來金珠單抗組1.3%, 而安慰劑1.9%); 所有事件不嚴重, 持續1-3天之中值, 且不導致治療停止。

【0230】 疱疹感染很少且僅在來金珠單抗治療之患者中發生($n = 6$ [3.8%]; 在 $n = 4$ [2.6%]中為單純性疱疹, 而在 $n = 2$ [1.3%]中為帶狀疱疹); 所有事件不嚴重, 且不導致治療停止。此外, 不存在疱疹性濕疹事件。在來金珠單抗治療之組(所有劑量組合)中存在14 (9%)個患有皮膚感染之患者, 而安慰劑組中則為九(17%)個患者。嗜伊紅白血球相關AE亦很少報道且僅發生在五個來金珠單抗治療之患者中(3.2%; 3個「嗜伊紅白血球增多」事件及2個「嗜伊紅白血球計數增加」事件); 所有事件不嚴重, 強度為輕度至中度, 且不導致治療中斷。在此五個患者中最大嗜伊紅白血球計數在每公升0.91至 3.2×10^9 個範圍內, 且其中, 三個為2級嗜伊紅白血球增多(每立方毫米1501-5000個細胞)。在此五個患者中, 不存在在所報道事件情況下注意到之相關臨床症狀。此外, 所觀測到之增加與先前來

金珠單抗研究(Hanania等人, Thorax 2015;70(8):748-756 ; Hanania等人, Lancet Respir Med 2016; 4(10): 781-796)中已見到之情況一致。吾人評估了給出先前在此疾病領域中之生物試驗中所報道之不平衡的結膜炎(Thaci等人, Lancet 2016: 387 (10013): 40-52)。經彙集之來金珠單抗組中之總共15個(9.6%)患者及安慰劑組中之四個患者(7.5%)具有結膜炎AE；所有事件不嚴重且均不導致治療停止。

表3. 在第12週時之主要功效結果。

終點	Lebri 250 mg 單個劑量 + TCS BID (n = 53)	Lebri 125 mg 單個劑量 + TCS BID (n=52)	Lebri 125 mg Q4W + TCS BID (n=51)	安慰劑+ TCS BID (n=53)
達成 EASI-50 之患者%				
N (%)	37 (69.8)	36 (69.2)	42 (82.4)	33 (62.3)
安慰劑校正之變化	7.6	7.0	20.1	
p 值	0.44	0.48	0.026	
達成 EASI-75 之患者%				
N (%)	26 (49.1)	20 (38.5)	28 (54.9)	18 (34.0)
安慰劑校正之變化	15.1	4.5	20.9	
p 值	0.12	0.66	0.036	
達成 SCORAD-50 之患者%				
N (%)	25 (47.2)	18 (34.6)	26 (51.0)	14 (26.4)
安慰劑校正之變化	20.8	8.2	24.6	
p 值	0.030	0.38	0.012	
SCORAD 得分相較於基線之變化%				
N	53	52	51	53
經調整之平均值 (SE)	-42.6 (4.07)	-38.7 (4.14)	-53.5 (4.22)	-35.4 (4.16)
Δ (95% CI)	-7.2 (-18.7, 4.3)	-3.3 (-14.9, 8.3)	-18.0 (-29.7, -6.4)	
p 值	0.22	0.57	0.0026	
達成 SCORAD-75 之患者%				
N (%)	6 (11.3)	7 (13.5)	11 (21.6)	7 (13.2)

終點	Lebri 250 mg 單個劑量 + TCS BID (n = 53)	Lebri 125 mg 單個劑量 + TCS BID (n=52)	Lebri 125 mg Q4W + TCS BID (n=51)	安慰劑+ TCS BID (n=53)
達成 IGA 0/1 之患者%				
N (%)	15 (28.3)	11 (21.2)	17 (33.3)	10 (18.9)
安慰劑校正之變化	9.4	2.3	14.5	
p 值	0.26	0.77	0.098	
總受影響 BSA%，相較於基線之變化%				
N	53	52	51	53
經調整之平均值 (SE)	-38.6 (8.07)	-45.2 (8.21)	-57.7 (8.35)	-47.4 (8.24)
Δ (95% CI)	8.8 (-13.9, 31.6)	2.2 (-20.7, 25.1)	-10.3 (-33.4, 12.9)	
p 值	0.45	0.85	0.38	
瘙癢 VAS (來自 SCORAD)相較於基線之變化%				
平均值	-32.82	-34.92	-40.71	-27.54
安慰劑校正之變化	-5.28	-7.38	-13.7	
p 值	0.54	0.40	0.13	
睡眠損失 VAS (來自 SCORAD)相較於基線之變化%				
平均值 (SD)	-47.2	-53.1	-53.6	-22.6
安慰劑校正之變化	-24.6	-30.6	-31.0	
p 值	0.08	0.03	0.02	
AD 特異性健康相關 QoL - ADIQ 相較於基線之變化%				
平均值	-30.8	-33.9	-54.3	-29.0
安慰劑校正之變化	-1.8	-4.9	-25.3	
p 值	0.89	0.71	0.052	
DLQI，相較於基線之變化%				
N	53	52	51	53
經調整之平均值 (SE)	-40.67 (6.69)	-34.33 (6.93)	-43.12 (7.02)	-33.57 (6.93)

終點	Lebri 250 mg 單個劑量 + TCS BID (n = 53)	Lebri 125 mg 單個劑量 + TCS BID (n=52)	Lebri 125 mg Q4W + TCS BID (n=51)	安慰劑+ TCS BID (n=53)
Δ (95% CI)	-7.09 (-26.04, 11.85)	-0.76 (-20.04, 18.52)	-9.55 (-28.91, 9.82)	
p 值	0.46	0.94	0.33	

ADIQ =異位性皮炎影響問卷；BSA =體表面積；CI =置信區間；DLQI =皮膚病學生活品質指數；EASI =濕疹面積嚴重程度指數；IGA =研究者總體評估；SCORAD =對異位性皮炎進行評分；SE =標準誤差；VAS =視覺模擬量表。

表7. 自篩選至基線(導入)EASI、SCORAD、IGA、瘙癢VAS及受影響BSA百分比之百分比變化。

	來金珠單 抗 125mg SD (n = 52)	來金珠單 抗 250mg SD (n = 53)	來金珠單 抗 125mg Q4W (n = 51)	安慰劑 (n = 53)	所有患者 (n = 209)
EASI 之平均 變化%(SD)	-14.3 (27.6)	-10.2 (29.2)	-9.1 (22.7)	-6.4 (32.2)	-10.0 (28.1)
IGA 之平均 絕對變化 (SD)	-0.21 (0.50)	-0.17 (0.51)	-0.14 (0.40)	-0.09 (0.45)	-0.15 (0.47)
SCORAD 之 平均變化 %(SD)	-12.2 (20.0)	-9.9 (14.7)	-7.7 (15.0)	-5.0 (20.3)	-8.7 (17.8)
受影響 BSA% 之平 均變化 %(SD)	-17.1 (26.7)	-4.3 (26.9)	-9.3 (27.0)	-6.2 (23.2)	-9.2 (26.3)
瘙癢 VAS 之 平均變化 %(SD)	-23.8 (29.6)	-15.5 (28.6)	-15.2 (39.4)	-12.8 (29.8)	-16.8 (32.1)
睡眠 VAS 之 平均變化 %(SD)	-29.0 (43.6)	-8.1 (81.8)	-12.9 (40.1)	-5.4 (57.2)	-13.9 (58.2)

BSA =體表面積；EASI =濕疹面積嚴重程度指數；IGA =研究者總體評估；Q4W =每4週；SD =單個劑量；SCORAD =對異位性皮炎進行評分；SD =單個劑量；SE =標準誤差；VAS =視覺模擬量表。

表8. 單個或多個劑量皮下投與之後的平均來金珠單抗藥物動力學參數。

	來金珠單抗 125mg SD	來金珠單抗 250mg SD	來金珠單抗 125mg Q4W
平均 $C_{max, wk1}$ $\mu\text{g/mL}$ (SD)	17.0 (5.22)	35.6 (10.8)	16.1 (5.19)
平均 $C_{min, wk4}$ $\mu\text{g/mL}$ (SD)	10.2 (3.00)	21.4 (6.87)	9.15 (2.99)
平均 $C_{min, wk8}$ $\mu\text{g/mL}$ (SD)	4.59 (2.12)	9.53 (3.53)	13.6 (5.34)
平均 $C_{min, wk12}$ $\mu\text{g/mL}$ (SD)	2.28 (1.72)	3.77 (2.01)	14.4 (5.69)
$t_{1/2}$, 天	18.5 (5.06)	22.2 (6.18)	20.9 (4.17)

$C_{max, wk1}$ =第1週時之最大來金珠單抗濃度， $C_{min, wk4}$ =第4週時觀測到之最小濃度， $C_{min, wk8}$ =第8週時觀測到之最小濃度， $C_{min, wk12}$ =第12週時觀測到之最小濃度， $t_{1/2}$ =消除半衰期

表9. 主要安全資訊之綜述，0週至20週。

	來金珠單 抗 125 mg SD (n = 54)	來金珠單 抗 250 mg SD (n = 52)	來金珠單 抗 125 mg Q4W (n = 50)	所有來金 珠單抗(n = 156)	安 慰 劑 (n = 53)
具有至少一個 AE 之患者，n (%)	38 (70)	39 (75)	27 (54)	104 (67)	35 (66)
導致自研究藥物 退出之 AE	1 (2)	0	2 (4)	3 (2)	1 (2)
導致劑量改變/中 斷之 AE	0	1 (2)	0	1 (1)	0
具有至少一個嚴 重 AE 之患者，n (%)	3 (6)	0	2 (4)	5 (3)	2 (4)
導致自研究藥物					

退出之 SAE 肌病	0	0	1 (2)	1 (1)	0
相關不良事件，n (%)					
根據 Sampson 之 準則宣告為過敏 症*	0	0	0	0	0
感染	24 (44)	20 (39)	12 (24)	56 (36)	24 (45)
患有皮膚感染之 患者	6 (11)	5 (10)	3 (6)	14 (9)	9 (17)
注射部位反應	0	0	2 (4)	2 (1)	1 (2)
惡性腫瘤	0	0	0	0	0
疱疹感染，n (%)					
患有至少一種感 染之患者的總數 目	2 (3.9)	3 (5.7)	2 (3.9)	6 (3.8)	0
與研究藥物有關 之感染的總數目†	0	0	0	0	0
單純性疱疹	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	4 (2.6)	0
帶狀疱疹	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)	0
結膜感染、刺激及炎症，n (%)					
具有至少一個 AE 之患者的總數目	4 (7.4)	3 (5.8)	2 (4.0)	9 (5.8)	0
事件之總數目	4 (7.4)	3	3	10	0
變態性結膜炎	4 (7.4)	(3.8)	2 (4.0)	8 (5.1)	0
結膜充血	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)	0

AE =不良事件；Q4W =每4週；SAE =嚴重不良事件；SD =單個劑量。*綜述設盲資料以根據Sampson之準則宣告病例為過敏症。†與研究藥物有關之感染為研究者評估的。

【0231】對於顯示於圖2A中之資料，吾人亦觀測到明顯劑量-反應關係。與125 mg單個劑量相比，250 mg單個劑量在早期時間點在數字上更佳。此外，顯示於圖2A中之資料表明每四週一次125 mg劑量在第12週時似乎未達到功效平台期。此等資料表明較高給藥(例如250 mg Q4W)或負荷劑量之潛在益處。

【0232】 此外，在第20週時，在在經修改之意向治療群體中，與安慰劑相比，用每4週125 mg來金珠單抗加上TCS治療之患者中有更大比例達成EASI-50 (圖3A)、EASI-75 (圖3B)及EASI-90 (圖3C)。亦參見表9。亦觀測與安慰劑相比，在來金珠單抗治療之患者中在12週時EASI相較於基線之降低百分比更大(圖4)。值得注意地，與安慰劑實驗組中之53.1%變化(降低)相比，每四週一次接收125 mg來金珠單抗持續12週之患者的EASI顯示70.5%變化(降低)。來金珠單抗治療與安慰劑之間的該17.4%差異具統計顯著性， $P=0.025$ 。

表9. 第20週時之主要功效結果的概述.

	來金珠單抗 125 mg SD	來金珠單 抗 250 mg SD	來金珠單 抗 125 mg Q4W	安 慰 劑
在第 12 週及第 20 週時維持 EASI-50 反應之患者				
N (%)	29 (80.6)	29 (78.4)	38 (90.5)	24 (72.7)
安慰劑校正之差異(SE)	7.83	5.65	17.75	
p 值	0.39	0.58	0.047	
在第 12 週及第 20 週時維持 EASI-75 反應之患者				
N (%)	9 (45.0)	16 (61.5)	21 (75.0)	12 (66.7)
安慰劑校正之差異(SE)	-21.70	-5.13	8.33	
p 值	0.202	0.81	0.54	
在第 12 週及第 20 週時維持 IGA 0/1 反應之患者				
N (%)	6 (54.5)	9 (60.0)	12 (70.6)	6 (60)
安慰劑校正之差異(SE)	-5.45	0	10.59	
p 值	0.97	0.94	0.58	
在第 12 週及第 20 週時維持 SCORAD-50 反應之患者				
N (%)	11 (61.1)	16 (64.0)	13 (50.0)	11 (78.6)
安慰劑校正之差異(SE)	-17.50	-14.60	-28.60	
p 值	0.34	0.49	0.13	
EASI 相較於基線之變化				
平均變化%(SE)	-62.1 (5.4)	-55.9 (5.3)	-71.1 (5.5)	-54.1 (5.5)
安慰劑校正之差異(SE)	-8.08 (7.72)	-1.88 (7.62)	-17.08 (7.78)	

p 值	0.30	0.81	0.030	
受影響 BSA%相較於基線之變化				
平均變化%(SE)	53.7 (6.1)	-46.4 (6.0)	63.8 (6.2)	52 (6.2)
安慰劑校正之差異(SE)		5.56 (8.6)		
p 值	0.85	0.52	0.18	
瘙癢 VAS 相較於基線之變化				
平均變化%(SE)	-27.59	-30.25	-35.23	-21.46
安慰劑校正之差異(SE)	-6.13	-8.79	-13.76	
p 值	0.57	0.41	0.21	

BSA =體表面積；EASI =濕疹面積嚴重程度指數；IGA =研究者總體評估；SCORAD=對異位性皮炎進行評分；SD=單個劑量；SE=標準誤差；VAS=視覺模擬量表。

【0233】 吾人亦藉由SCORAD瘙癢視覺模擬量表(VAS)、睡眠損失VAS及ADIQ量測了患者之症狀及健康相關生活品質。在瘙癢VAS、睡眠損失VAS及ADIQ中證實相較於基線之改良(顯示於表3中)。事後分析亦檢驗相對於篩選時之變化。用每四週一次投與125 mg來金珠單抗治療之患者在第12週時顯示來自篩選之瘙癢VAS 55.2% (相較於安慰劑p= 0.03)降低，而安慰劑產生來自篩選之39.3%降低。自篩選至第12週，睡眠損失VAS亦存在改良，其中來金珠單抗治療情況下降低61.5% (相較於安慰劑p= 0.04)，而安慰劑降低39.3%。來金珠單抗治療情況下ADIQ自篩選降低64.7% (相較於安慰劑p= 0.02)，而安慰劑降低為41.8%。此等終點相對於安慰劑之差異，對於僅以單個劑量(125 mg及250 mg)給予來金珠單抗之組而言在大多數情況下不具統計顯著性。

【0234】 概括地說，此等結果證實在中度至嚴重AD中靶向IL-13通常以劑量依賴性方式在許多嚴重程度結果中提供臨床上有意義之安慰劑校正改良。每月給藥顯著改良達成EASI-50、EASI-75及SCORAD-50之患者的比例，並且具有達成IGA 0/1患者之改良及瘙癢VAS之改良的傾向。在與安慰劑組中之實質反應相關

的密集TCS應用上可見此等改良。在處理組之間不良事件率通常類似且嚴重程度大部分為輕度或中度的。

【0235】 此外，結果表明在已對照護標準TCS治療做出不充分反應且基線特徵指示患者群體朝向譜之更嚴重端的患有中度至嚴重AD之患者中，來金珠單抗提供在嚴格TCS應用之上的治療益處。研究滿足其主要終點(在第12週時具有EASI-50之患者的百分比)，在來金珠單抗125mg Q4W組中統計顯著數目之患者的基線EASI得分達成此降低水準。此外，在治療期之最終數週向上傾斜之反應曲線表明對於來金珠單抗125mg Q4W組而言到第12週可能尚未達到反應平台期，且更長之治療持續時間可產生改良之功效。亦似乎存在劑量-反應關係，來金珠單抗125mg Q4W劑量在大部分終點(尤其EASI)中顯示數字上最高之反應率，來金珠單抗125mg SD在第12週時顯示最小益處。

【0236】 值得注意地，對於若干結果，來金珠單抗250mg SD組在更早之時間點顯示數字上較高之反應，表明較高給藥或負荷劑量之潛在益處。在所有主要功效終點，在12週治療期過程中觀測到連續改良。與安慰劑組中之患者相比，來金珠單抗125mg Q4W組中之患者在第12週時之許多次要功效終點之差異在未調整之5%顯著性水準下具統計顯著性。此等次要功效終點包括具有EASI-75之患者的百分比、具有SCORAD-50之患者的百分比、EASI得分相較於基線之百分比變化及SCORAD相較於基線之百分比變化。IGA及瘙癢VAS之改良在數字上高於安慰劑。瘙癢被視為患有中度至嚴重AD之患者的QoL降低之主要貢獻者，且在來金珠單抗125mg Q4W給藥情況下，QoL(如藉由DLQI及ADIQ所量測)及睡眠存在數字上更大之改良，此可能係歸因於瘙癢之改良。一般而言，在8-週跟蹤期內在若干結果中來金珠單抗之作用亦得以維持，包括維持至第20週之EASI、IGA (0/1)及SCORAD反應。

【0237】 鑒於在多個終點上觀測到之劑量-反應關係，及隨著劑量及持續時間增加產生改良之功效的傾向，假設劑量(呈負荷劑量或諸如250mg Q4W之更高劑量形式)及/或治療持續時間之進一步增加可產生改良之功效為合理的。此外，在氣喘患者之FEV₁ (Hanania等人, Thorax 2015;70(8):748-756)及AD患者之EASI/IGA終點的來金珠單抗劑量-反應關係之間所觀測到之差異表明AD可事實上需要更高劑量之來金珠單抗來達成反應平台期。此將與相對於氣喘患者在異位性皮炎患者中IL-13負擔更高一致。

【0238】 此研究之方案需要患者在2-週導入期內順應每天兩次TCS以適合於隨機化。此外，若患者在此導入期後顯現足夠之AD嚴重程度，則其僅適合於隨機化。雖然此研究中所包括之患者藉由TCS未得到充分控制，但包括此TCS導入期引起疾病之實質性改良。此改良藉由受抑制之基線AD嚴重程度得分(尤其發癢度量)來證實，此可能使得對超出基線之其他改良之證實更困難。

【0239】 在治療期內，該方案命令持續應用每天兩次TCS，且藉由電子日記每天為患者提供提醒；此研究中之患者在所有處理組中以88%之高順應率施加TCS。雖然對於急性病變而言典型地推薦每天使用TCS而非連續及無限期使用，但此證實概念2期研究設法理解除密集嚴格TCS應用外來金珠單抗之潛在功效(Eichenfield等人, J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-132)，而不為評估TCS突發。考慮較不頻繁地應用TCS，因為此TCS方案可能不反映長期治療或臨床實踐。然而，此方案與TCS標記一致，且存在關於以比產品標記所命令的更低之頻率進行標示外使用的監管擔憂。同時，存在以下擔憂：不允許背景TCS之替代設計(諸如來金珠單抗單一治療)將在對照實驗組內引起大量患者中途退出及/或被怪罪患者失敗。實際上，與此研究中之安慰劑實驗組的13%中途退出率相比之下，在單一治療設定中生物治療之研究已在對照實驗組內引起約50%左右之中途退出/被怪罪患者失敗率(Simpson等人, N Engl J Med. 2016;375(24):2335-2348)。

在12週治療期內之嚴格TCS應用可能解釋了在安慰劑實驗組中觀測到之實質反應。長期及頻繁之TCS使用已顯示產生AD之逐步改良，但大部分指南建議限制每天使用以避免AE。參見例如Brunner等人, J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):169-178；Schneider等人, J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):295-9.e1-27；及Hanifin等人, J Am Acad Dermatol. 2004;50(3):391-404。此外，安慰劑實驗組中之此實質反應可為在安慰劑與來金珠單抗治療實驗組之間未觀測較大治療差異的原因。儘管長期及頻繁TCS使用之功效相對高，但在增加來金珠單抗治療之情況下，尤其在AD跡象(EASI)及總體得分(SCORAD)中仍存在顯著改良。

【0240】 抗IL-4R α 單株抗體杜匹魯單抗在患有中度至嚴重AD之患者中展示功效且最近已被批准用於AD中。IL-4R α 被視為IL-4與IL-13信號傳導之重要受體亞單位。在AD患者中之杜匹魯單抗研究提供對IL-13阻斷劑治療AD之潛能的瞭解，但需要說明的是，尚未確定在AD中IL-4與IL-13相比之相對重要性。IL-13與IL-4共享重迭之生物學及效應功能；舉例而言，兩者均在2型輔助性T細胞發育、IgE產生、嗜伊紅白血球招募、經由抗微生物肽下調引起之上皮障壁完整性破壞、纖維化及降低之絲聚合蛋白表現中起作用。參見例如Paternoster等人, Nat Genet. 2011;44(2):187-192；Kagami等人, Clin Exp Immunol. 2005;141(3):459-466。由於此類高生物學重迭性，單獨IL-13阻斷劑以更具特異性靶向作用可潛在地提供類似於呈組合形式之IL-13及IL-4阻斷劑的AD改良。此外，靶向可溶性細胞因子(諸如IL-13)可與所得給藥頻率改良一起提供非線性PK型態之優點。此部分解釋給予來金珠單抗Q4W之能力且可允許在維持期內較不頻繁地給藥。相比之下，受體靶向與靶標介導之藥物清除有關，該靶標介導之藥物清除可導致在藥物停止或中斷之後濃度之快速降低，在每2週一次給予之杜匹魯單抗情況下就是

如此 (Kovalenko 等人, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. (2016) Nov;5(11):617-624)。

【0241】 此研究之結果表明IL-13介導之信號傳導通路在AD之發病機理中起重要作用，且此細胞因子之阻斷劑可產生顯著臨床益處。患有中度至嚴重AD之患者在來金珠單抗治療情況下，甚至在單個劑量及密集TCS使用情況下亦顯示改良。將來使用更頻繁或較高給藥且在更大群體中基於不同背景方案(或不存在)對較長持續時間之研究將幫助弄清楚單獨靶向IL-13在AD中之作用。

實例3-替代給藥方案

【0242】 為評估是否可開發替代來金珠單抗給藥方案，且可經預測展示功效，吾人開發了如下文所描述之基於新穎機制之縱向PK-PD模型。該模型用於模擬例如包括但不限於以下之各種替代給藥方案之所預測之功效(例如EASI-75得分)：各種負荷劑量繼之以各種維持劑量，例如按常規時間間隔投與平穩劑量之來金珠單抗；或各種較低平穩劑量或較高平穩劑量；或增加之來金珠單抗治療時間間隔。

【0243】 模型開發以在進行上文所描述之II期臨床研究I期間已收集之原始藥物動力學及功效資料開始。在異位性皮炎患者中來金珠單抗藥物動力學資料與由已基於獲自氣喘患者及健康志願者(資料未顯示)之藥物濃度開發之來金珠單抗群體PK模型進行之預測一致。此允許使用來金珠單抗群體PK模型來促進如下文所描述之異位性皮炎PK-PD模型之開發。

【0244】 基於來自臨床研究I及先前建立之來金珠單抗群體PK模型之長達12週之EASI得分來開發來金珠單抗之異位性皮炎PK-PD模型。PD反應效應為EASI得分降低。亦將安慰劑及/或TCS投與之效應併入該模型。共變數分析表明基線EASI得分為 K_{out} (其為組織修復速率常數)與 E_{con} (其為安慰劑/TCS效應)兩者之顯著共變數。最終模型顯示於圖5中且模型參數提供於表4中。

表4. 來金珠單抗異位性皮炎模型參數。

參數	估計值	95% CI
k_{out} (天)	0.0540	(0.0379, 0.0819)
E_{con}	0.268	(0.200, 0.361)
E_{max}	0.729	(0.363, 1.00)
EC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	8.08	(0.612, 44.1)
基線對 k_{out} 之效應	-0.280	(-0.821, 1.42)
基線對 E_{con} 之效應	-0.639	(-1.93, 0.235)
$\omega_{k_{out}}$	0.468	(0.171, 0.836)
$\omega_{E_{con}}$	1.05	(0.817, 1.16)
$\rho_{k_{out} \times E_{con}}$	-0.443	(-1.00, 0.204)
σ	0.469	(0.427, 0.501)

置信區間為針對1000個bootstrap樣品所估計之參數的第2.5個及第97.5個百分位；參見繪製關於符號解釋之描述的圖5。

【0245】 模型包括某些假設，諸如在所有藥物濃度中暴露反應關係類似之假設，然而，吾人發現其適當描述了在研究1中所觀測到之原始EASI得分的變化。另外，模型能夠很好地預測研究1第12週中之EASI-50、EASI-75及EASI-90反應，儘管並非被設計成用於此目的。此結果提供對模型之其他驗證且增加吾人對其準確性及穩健性之信心。

【0246】 吾人使用最終模型來模擬許多給藥方案且然後吾人預測在治療期間之各種時間的EASI得分。所模擬之給藥方案提供於下表5中。所有模擬在24-週時間段內進行。每四週一次投與125 mg之給藥方案用作參考點以比較所有模擬結果。如表5中所示，將所模擬之給藥方案概括地分類至四個組中：組1方案為負荷劑量及維持劑量變更，組2方案為基於每四週一次投與250 mg之變更，組3方案為基於每八週一次投與250 mg之變更，及組4方案為基於每四週一次投與37.5 mg之更低給藥變更。

表5. 用來金珠單抗AD模型模擬之給藥方案。

負荷劑量	維持劑量	持續時間	組
在第 1 天 250 mg	第 4 週開始每四週 125 mg	24 週	1
在第 1 天 250 mg , 在第 15 天 250 mg	第 4 週開始每四週 125 mg	24 週	1
在第 1 天及第 29 天 250 mg	第 8 週開始每四週 125 mg	24 週	1
在第 1 天 500 mg	第 4 週開始每四週 125 mg	24 週	1
無	第 1 天開始每四週 250 mg	24 週	2
在第 1 天 500 mg	第 4 週開始每四週 250 mg	24 週	2
無	第 1 天開始每八週 250 mg	24 週	3
在第 1 天 500 mg	第 4 週開始每八週 250 mg	24 週	3
無	每四週 37.5 mg	24 週	4
在第 1 天 125 mg	每四週 37.5 mg	24 週	4

【0247】 使用組 1 來金珠單抗給藥方案中之每一者隨時間推移達成 EASI-75 之患者的模擬顯示於圖 6 中。PK-PD 模型預測在單獨每四週一次 125 mg 方案中所有負荷劑量變更產生小的 EASI-75 反應改良。此改良在曲線之中間部分(例如第 56 天至第 84 天)最明顯，而到隨後之時間點(第 140 天至第 168 天)大部分弱掉。

【0248】 使用組 2 來金珠單抗給藥方案中之每一者隨時間推移達成 EASI-75 之患者的模擬顯示於圖 7 中。PK-PD 模型預測在曲線之中間部分期間基於每四週一次 250 mg 之方案開始顯示與每四週一次 125 mg 方案分離(亦即 EASI-75 之改良)，且在隨後之時間點該分離得以維持。

【0249】 使用組 3 來金珠單抗給藥方案中之每一者隨時間推移達成 EASI-75 之

患者的模擬顯示於圖 8 中。PK-PD 模型預測每八週一次投與 250 mg 方案具有類似於每四週一次投與 125 mg 方案之功效，在不投藥週(例如在第 12 週及第 20 週時)略微改良，且在給予下一劑量之前一週內(例如在第 8 週及第 16 週時)結果略微更壞。

【0250】 使用組 4 來金珠單抗給藥方案中之每一者隨時間推移達成 EASI-75 之患者的模擬顯示於圖 9 中。PK-PD 模型預測每四週一次投與 37.5 mg 方案與每四週一次投與 125 mg 給藥方案相比有效性較低。

【0251】 概括地說，來金珠單抗異位性皮炎 PK-PD 模型預測與每四週一次投與 125 mg (上文所描述之 II 期臨床研究 I 中臨床測試之劑量)情況下所達成之 EASI-75 得分相比，除了包括每四週一次投與 37.5 mg 劑量之來金珠單抗的給藥方案，所有「每四週一次」來金珠單抗給藥方案提供等效或更佳之 EASI-75 得分。此等模擬表明如藉由 EASI-75 得分所評估，與其他所模擬之給藥方案中之任一者相比，每四週一次投與 37.5 mg 來金珠單抗經預測有效性較低。

【0252】 來金珠單抗異位性皮炎 PK-PD 模型亦預測在 16-24 週之治療持續時間內，在每四週一次投與 250 mg 來金珠單抗情況下(在存在或不存在負荷劑量之情況下)獲得最佳 EASI-75 結果。模型亦預測包括負荷劑量在較早之時間點(例如在 8 週或 12 週時)改良 EASI-75 結果，但是與缺乏負荷劑量之給藥方案相比此改良之影響隨時間推移(例如在 20 或 24 週時)削弱。因此，包括負荷劑量可在治療過程中在早期為患者提供改良之治療益處。最後，模型預測每八週一次投與 250 mg 之來金珠單抗所產生之 EASI-75 改良類似於在每四週一次投與 125 mg 之來金珠單抗情況下所預測之 EASI-75 結果。「250 mg q8w 方案」之總 EASI-75 改良經預測在不投與 250 mg 劑量之數週內(例如在第 4 週時)略高，而在即將投與 250 mg 劑量之前(例如在第 8 週時)略低於「125 mg q4w 方案」。因此，在此描述之模型化結果證實許多來金珠單抗給藥方案經預測為異位性皮炎患者提供治療益處。

實例 4-臨床研究 II

【0253】 臨床研究 II 為 II 期隨機化開放標籤研究以評估來金珠單抗單一治療在藉由 TCS 未得到充分控制之患有持久性中度至嚴重 AD 之成人患者(18-75 歲)中之安全性及功效。研究 II 圖解提供於圖 10 中。

【0254】 **篩選.** 適合參與研究之患者必須滿足下文所描述之所有合格準則。

【0255】 納入準則包括以下各項：年齡為 18 歲至 75 歲；藉由 Hanifin/Rajka 準則診斷為 AD 且在篩選時已存在至少 1 年；在篩選時如藉由 Rajka/Langeland 準則評級為中度至嚴重 AD；對 ≥ 1 個月(在篩選訪視之前 3 個月內)至少每天 TCS 及常規潤膚劑以治療 AD 之治療方案有不充分反應史；在篩選時及導入期結束(訪視 3)時 EASI 得分 ≥ 14 ，在篩選時及導入期結束(訪視 3)時 IGA 得分 ≥ 3 (5-點量表)；在篩選時 AD 受累 $\geq 10\%$ 體表面積(BSA)；及在篩選時瘙癢 VAS 得分(作為 SCORAD 之一部分而量測) ≥ 3 ；在進入治療期(第 1 天)時堅持協議指定之 2-週導入期 TCS 方案(14 天中有至少 10 天)。

【0256】 排除準則包括以下各項：過去及/或當前使用了任何抗 IL-13 或抗 IL-4/IL-13 治療，包括來金珠單抗；在篩選前 4 週內使用了研究性藥劑或處於該研究性藥劑之 5 個半衰期內，無論哪個較長；對生物劑有嚴重變態反應或過敏反應史或已知對來金珠單抗注射劑之任何組分具超敏性；對 TCS 或對研究中所用之 TCS 產品所含的任何其他成分具超敏性；在導入期前 7 天內進行了使用了任何互補、替代或順勢療法，包括但不限於植物療法、傳統或非傳統草本藥物、必需脂肪酸或針刺，或在研究期間需要此類藥物；體重 < 40 kg 或身體質量指數 > 38 kg/m²；有其他皮膚病狀之證據；包括但不限於 T 細胞淋巴瘤或變態性接觸性皮炎；在篩選時(第-15 天)有活動性皮膚感染之證據或正在治療(包括表面抗生素)活動性皮膚感染；某些感染；有最近或活性(6 個月內)寄生蟲感染史，尤其是線蟲(例如蛔蟲屬、鉤口屬)、扁蠕蟲(例如血吸蟲屬)，或李斯特菌屬感染史；

在訪視 1 之前 12 個月內有需要治療之活動性結核；有急性或慢性肝炎之證據或已知肝硬化；已知免疫缺陷，包括 HIV 感染；在篩選時使用了 TCI (表面鈣調磷酸酶抑制劑)；在篩選訪視之前 4 週內使用了人工日光浴/日光房；在篩選 3 個月內有變態反應原免疫治療；在基線訪視(第 1 天)之前 4 週內接收了活減毒疫苗；在研究期間有計劃之手術；在篩選性 ECG 或實驗室測試(血液學、血清化學及尿分析)時有臨床顯著異常；在篩選期間 AST、ALT 或總膽紅素升高 $\geq 2.0 \times$ 正常值上限(ULN)；已知當前惡性腫瘤或當前評估為潛在惡性腫瘤，包括皮膚之基質或鱗狀細胞癌或原位癌；在篩選之前 5 年內有惡性腫瘤史，除了適當治療之子宮頸原位癌、非黑素瘤皮膚癌；I 期子宮癌；及儘管治療了但未得到控制之其他臨床上重大的醫學疾病。

【0257】 導入期. 在篩選之後，合格患者進入 2-週導入期(第-14 天至第-1 天)。在導入期之後，患者停止使用其研究前 TCS (及其他 AD 藥物)且開始如下文所概述之協議指定之表面治療方案。在導入期之第一天(第-14 天)，患者接收 TCS 供在整個導入期中使用。特定而言，患者接收供身體上使用之曲安奈德 0.1%乳霜及供面部及擦爛區域使用之氫化可的松 2.5%乳霜。指示患者每天至少一次將潤膚劑施加至所有乾燥皮膚表面且每天兩次將乳霜施加至活動性皮膚病變處且不施加乳霜至未受影響之區域。

【0258】 在導入期結束時，進行疾病嚴重程度之評估，且如藉由 EASI 及 IGA 所評估持續展示中度至嚴重 AD (參見以上納入準則)之患者適合於隨機化至研究藥物(來金珠單抗)或單獨 TCS。

【0259】 治療期(第 1 週至第 12 週). 在導入期結束時，將已證實堅持協議指定之 TCS 方案且持續滿足合格準則(參見以上納入準則)之患者隨機化。將總共約 50 個患者隨機化(1:1)至以下兩個處理組中之一者(參見圖 10)：組 1：藉由皮下(SC)注射每 4 週(Q4W)投與 125 mg 之來金珠單抗，總共 3 個劑量；及組 2：單獨 TCS

乳霜。隨機化至組 1 之患者不接收協議指定之 TCS 方案，而隨機化至組 2 之患者使用與在導入期內所應用相同之 TCS 方案繼續施加 TCS (每天兩次僅施加至病變皮膚)。

【0260】 安全性跟蹤期(第 13 週至第 20 週). 對完成治療期(第 1 週至第 12 週)內之研究治療的所有患者再跟蹤安全性 8 週(第 13 週至第 20 週)。在此安全性跟蹤期內，組 2 (僅 TCS)中之患者不再需要應用如在導入及治療期內所指定之協議指定 TCS 方案。替代地，可按患者及研究人員之決定將曲安奈德 0.1%乳霜及/或氫化可的松 2.5%乳霜僅施加至活動性皮膚病變處。同樣地，處理組 1 (來金珠單抗單一治療)中之患者可按患者及研究人員之決定僅在活動性皮膚病變處使用曲安奈德 0.1%乳霜及/或氫化可的松 2.5%乳霜。鼓勵所有患者持續每天至少一次施加潤膚劑至乾燥皮膚。

【0261】 在此研究期間在任何時候不允許使用表面鈣調神經磷酸酶抑制劑(TCI)。在篩選時已使用 TCI 之患者，若其同意在研究期間停用 TCI，且若由研究者看來，停止使用 TCI 且使用協議指定之 TCS 乳霜替代為安全的，則允許其參與研究。

【0262】 來金珠單抗劑量及時間表之基本原理. 研究 II 之來金珠單抗劑量及時間表之基本原理類似於上文關於研究 I 所描述之基本原理。此 II 期研究中測試一種來金珠單抗劑量方案(125 mg Q4W [組 1])。包括 125-mg Q4W 劑量方案作為潛在有效劑量，且其為來金珠單抗在氣喘中之關鍵 III 期成人研究(LAVOLTA I 及 II)中所研究之最高劑量方案。鑒於氣喘與 AD 之間的 IL-13 作用及藥物動力學之預期相似性，假定此劑量在 AD 患者中可為有效的。

【0263】 然而，如上文所描述，LAVOLTA I 及 II 研究之結果不一致。可在 [dx\(dot\)doi\(dot\)org\(/S2213-2600\(16\)30265-X\)](https://doi.org/10.1016/j.scr.2016.03.001) 獲得之 Hanania 等人, Lancet Respir Med 2016，其於 2016 年 9 月 5 日線上出版。兩個研究未能顯示清楚的劑

量-反應，不過藥物動力學及藥效動力學結果與先前所描述之 II 期研究的彼等結果一致，表明藥物暴露為類似的且 IL-13 通路被抑制。Hanania 等人, 2016, 同上。因此，不確定按本文所描述之給藥方案來金珠單抗是否將為異位性皮炎患者提供臨床上有意義之益處。

【0264】 在第 12 週時量測 II 期研究之主要終點。在第 12 週時平均血清來金珠單抗穀濃度預期超過接收 125 mg Q4W 之患者之穩態值的 90%。此外，對於 125 mg Q4W 劑量，在第 12 週時預測之穀濃度將很好地在 II 期氣喘臨床試驗中來金珠單抗被證實生物活性之範圍內。

【0265】 **對照組之基本原理.** 處理組 2 中之患者單獨接收 TCS 乳霜且因此充當活性比較者。此處理組用作皮下來金珠單抗之對照以適當評估與 TCS 相比來金珠單抗作為單一治療之安全性及功效。

【0266】 包括活性 TCS 比較者組，因為 TCS 使用為臨床實踐中之照護標準(歐洲皮膚病及性病學會[EADV] 2009 指南；Darsow 等人, J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:317-28; 美國皮膚病學會 2014 指南; Eichenfield 等人, J Am Acad Dermatol 2014; 71(1):116-32)。

【0267】 **功效結果度量.** 對於此研究，與單獨 TCS 相比，來金珠單抗單一治療之探索性功效結果度量依序如下：(i)在第 12 週時 EASI 相較於基線具有 50%或 75%降低(EASI 50/75)之患者的百分比(EASI-50 及 EASI-75 分別定義為在第 12 週時與基線相比之 EASI 得分 50%及 75%降低)；(ii)在第 12 週時 EASI 得分相較於基線之百分比及絕對變化；(iii)在第 12 週時達成 IGA 得分為 0 或 1 之患者的百分比；(iv)在第 12 週時 IGA 相較於基線具有 ≥ 2 點降低之患者的百分比；(v)在第 12 週時 IGA 相較於基線之絕對變化；(vi)在第 12 週時達成 IGSA 得分為 0 或 1 之患者的百分比；(vii)在第 12 週時 IGSA 相較於基線具有 ≥ 2 點降低之患者的百分比；(viii)在第 12 週時 IGSA 相較於基線之絕對變化；(ix)在第 12 週時 SCORAD

相較於基線之百分比及絕對變化；(x)在第 12 週時 SCORAD 得分相較於基線具有 50%或 75%降低(SCORAD 50/75)之患者的百分比；(xi)在第 12 週時總受影響體表面積(BSA)百分比相較於基線之百分比變化；(xii)在第 12 週時如藉由瘙癢 VAS (作為 SCORAD 之一部分而評估)所量測瘙癢相較於基線之絕對變化及百分比變化；(xiii)自基線至第 12 週時疾病突發之次數；及(xiv)在第 12 週之前接收非協議指定 TCS 之患者的百分比。

【0268】 安全性結果度量. 此研究之安全性結果度量如下：(i)在第 12 週時，與單獨 TCS 相比，來金珠單抗用作單一治療情況下之治療緊急不良事件的發病率；(ii)在基線處及在研究期間人類抗治療劑抗體(ATA)之發生率；(iii)在整個研究中皮膚及其他器官系統感染之頻率及嚴重程度；皮膚感染之臨床定義如下：感染之診斷係基於研究者之臨床評估，包括但不限於存在位於皮疹位點處及可能與全身性特徵有關之蜂蜜色結殼、漿液性流出物、膿疱或疼痛，且該等全身性特徵包括發熱或 AD 疾病突發(上文所定義)；(iv)如由研究者所評估在停止研究藥物之後反彈的發生率；疾病反彈之臨床定義為：在中止治療之後疾病嚴重程度顯著惡化至超過開始治療之前的嚴重程度水準(Hijnen 等人, J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(1) 85-9)；(v)自基線至第 12 週注射部位反應之發生率；及(vi)治療緊急不良事件之頻率及嚴重程度，包括自基線至第 12 週特別關注之不良事件。

【0269】 結果. 來自臨床研究 II 之主要功效結果概括於下表 6 中。資料表明來金珠單抗單一治療在 12 週研究期內為有效的。在來金珠單抗與 TCS 治療實驗組之間 EASI-75 及 EASI-90 結果為類似的，而與在 TCS 實驗組中相比，在來金珠單抗實驗組中 IGA、SCORAD 及瘙癢結果略微較低。

表 6. 在第 12 週時之主要功效結果。

	基線至第 12 週		第-14 天至第 12 週	
終點	TCS	來金珠單抗	TCS	來金珠單抗

	(n=27)	(n=28)	(n=27)	(n=28)
EASI-75	37.0%	39.3%	37.0%	42.9%
EASI-90	7.4%	14.3%	22.2%	14.3%
IGA 0/1	25.9%	7.1%	25.9%	7.1%
EASI 之變化%	-57.7%	-44.0%	-64.0%	-53.8%
SCORAD 之變化%	-41.3%	-26.6%	-48.9%	-40.5%
BSA 之變化%	-43.2%	-43.2%	-47.5%	-52.2%
瘙癢 VAS 之變化%*	-34.9%	-14.5%	-53.2%	-39.6%

* 在基線瘙癢VAS≥3之患者中。

抗IL13抗體(來金珠單抗)胺基酸序列

【0270】 下表顯示來金珠單抗之CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3區之胺基酸序列，以及VH、VL、重鏈序列及輕鏈序列。如以下及如上文所描述之序列的表中所示，VH及重鏈可包括N端麩醯胺且重鏈亦可包括C端離胺酸。如此項技術中所熟知，N端麩醯胺殘基可形成焦麩胺酸鹽，且在製造工藝期間C端離胺酸殘基可被剪去。

序列之表

SEQ ID NO:	描述	序列
1	來金珠單抗重鏈可變區	VTLRESGPAL VKPTQTLTLT CTVSGFSLSA YSVNWIRQPP GKALEWLAMI WGDGKIVYNS ALKSRLTISK DTSKNQVVLT MTNMDPVDTA TYYCAGDGYYPYAMDNDWGQG SLVTVSS
2	來金珠單抗輕鏈可變區	DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR TFGGGTKVEI K
3	替代來金珠單抗 VH	QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLS AYSVNWIRQP PGKALEWLAM IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTSKNQVVLT TMTNMDPVDT ATYYCAGDGY YPYAMDNDWGQ GSLVTVSS
4	替代來金珠單抗 VL	DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY

		YCQQNNEDPR TFGGGTKVEI KR
5	來金珠單抗 HVR-H1	AYSVN
6	來金珠單抗 HVR-H2	MIWGDGKIVYNSALKS
7	來金珠單抗 HVR-H3	DGYYPYAMDN
8	來金珠單抗 HVR-L1	RASKSVDSYGNSFMH
9	來金珠單抗 HVR-L2	LASNLES
10	來金珠單抗 HVR-L3	QQNNEDPRT
11	來金珠單抗 重鍵	QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSL AYSVNWIRQP PGKALEWLAM IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDT ATYYCAGDGY YPYAMDNWGQ GSLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTKTYT CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP EFLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTL PPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK
12	來金珠單抗 輕鍵	DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC

【符號說明】

無

序列表

<110> 美商建南德克公司(GENENTECH, INC.)

<120> IL-13拮抗劑用於治療異位性皮炎之用途

<130> P33854-TW

<140> TW 06132523

<141> 2017-09-22

<150> US 62/539,037

<151> 2017-07-31

<150> US 62/530,683

<151> 2017-07-10

<150> US 62/527,204

<151> 2017-06-30

<150> US 62/398,713

<151> 2016-09-23

<160> 12

<170> PatentIn 版本3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /注=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 2
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 3
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 4
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 5
Ala Tyr Ser Val Asn
1 5

<210> 6
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 6
Met Ile Trp Gly Asp Gly Lys Ile Val Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 7
Asp Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ala Met Asp Asn
1 5 10

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 8
Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
1 5 10 15

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 9
Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 10
Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 11
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 11
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 12
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /注=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 12
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種抗 IL-13 抗體之用途，其係用於製備治療患者之異位性皮炎的藥劑，其中該抗 IL-13 抗體係以約 500 mg 之負荷劑量及約 250 mg 之後續維持劑量投與，其中該抗 IL-13 抗體為包含以下之抗體：

VH，其包含 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3，其中該 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 分別具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6 及 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，及

VL，其包含 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3，其中該 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 分別具有 SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9 及 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該抗 IL-13 抗體為包含以下之抗體：

VH，其包含選自 SEQ ID NO: 1 及 SEQ ID NO: 3 之序列，及

VL，其包含選自 SEQ ID NO: 2 及 SEQ ID NO: 4 之序列。

【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該抗 IL-13 抗體包含：

具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的重鏈，及

具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列的輕鏈。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該維持劑量係投與 24 週或更久。

【第 5 項】如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該抗 IL-13 抗體降低該患者之疾病嚴重程度，且其中疾病嚴重程度係藉由異位性皮炎疾病嚴重程度結果量測來評估。

【第 6 項】如申請專利範圍第 5 項之用途，其中該異位性皮炎疾病嚴重程度結

果量測為濕疹面積及嚴重程度指數(EASI)。

【第 7 項】 如申請專利範圍第 6 項之用途，其中相較於在投與第一劑量之該抗 IL-13 抗體之前測得的 EASI，該抗 IL-13 抗體使該 EASI 降低約 50%或約 75%或約 90%，其中該 EASI 係在投與該第一劑量之後 12 週或投與該第一劑量之後 20 週或投與該第一劑量之後 24 週時測定。

【第 8 項】 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中該異位性皮炎疾病嚴重程度結果量測為異位性皮炎之嚴重程度評分(SCORAD)。

【第 9 項】 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中相較於在投與第一劑量之該抗 IL-13 抗體之前測得的 SCORAD，該抗 IL-13 抗體使該 SCORAD 降低約 50%或約 75%，其中該 SCORAD 係在投與該第一劑量之後 12 週時測定。

【第 10 項】 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中該異位性皮炎疾病嚴重程度結果量測為研究者總體評估(IGA)。

【第 11 項】 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中該抗 IL-13 抗體使該 IGA 降至零或一，其中該 IGA 係在投與第一劑量之該抗 IL-13 抗體之後 12 週時測定。

【第 12 項】 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中該異位性皮炎疾病嚴重程度結果量測為患者報告之結果(PRO)，其中該 PRO 為瘙癢視覺模擬量表(VAS)、睡眠損失 VAS 或異位性皮炎影響問卷(ADIQ)得分。

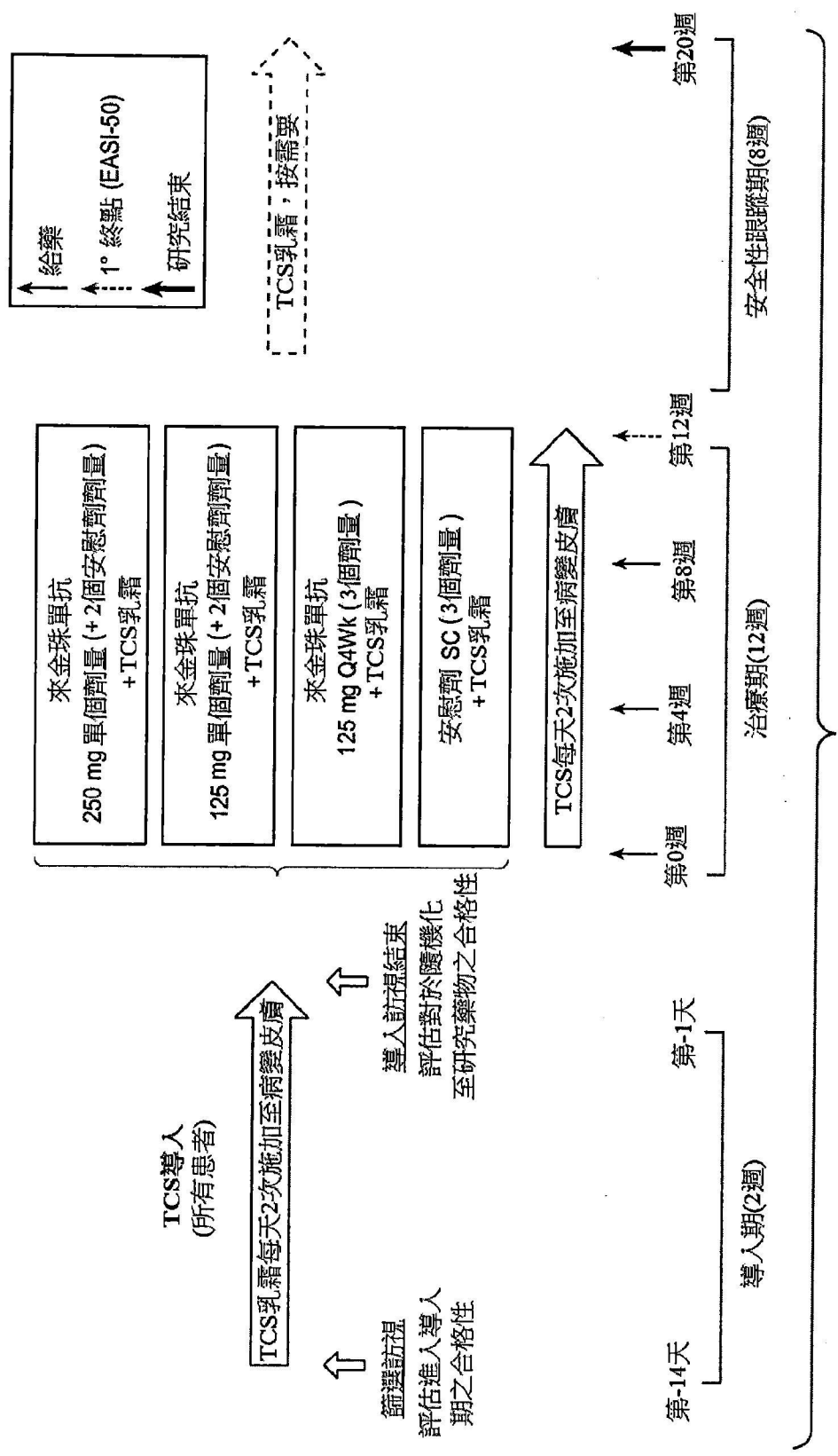
【第 13 項】 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該 PRO 係在投與第一劑量之該抗 IL-13 抗體之後 12 週時測定。

【第 14 項】 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該抗 IL-13 抗體使該瘙癢 VAS 降低 40%至 55%。

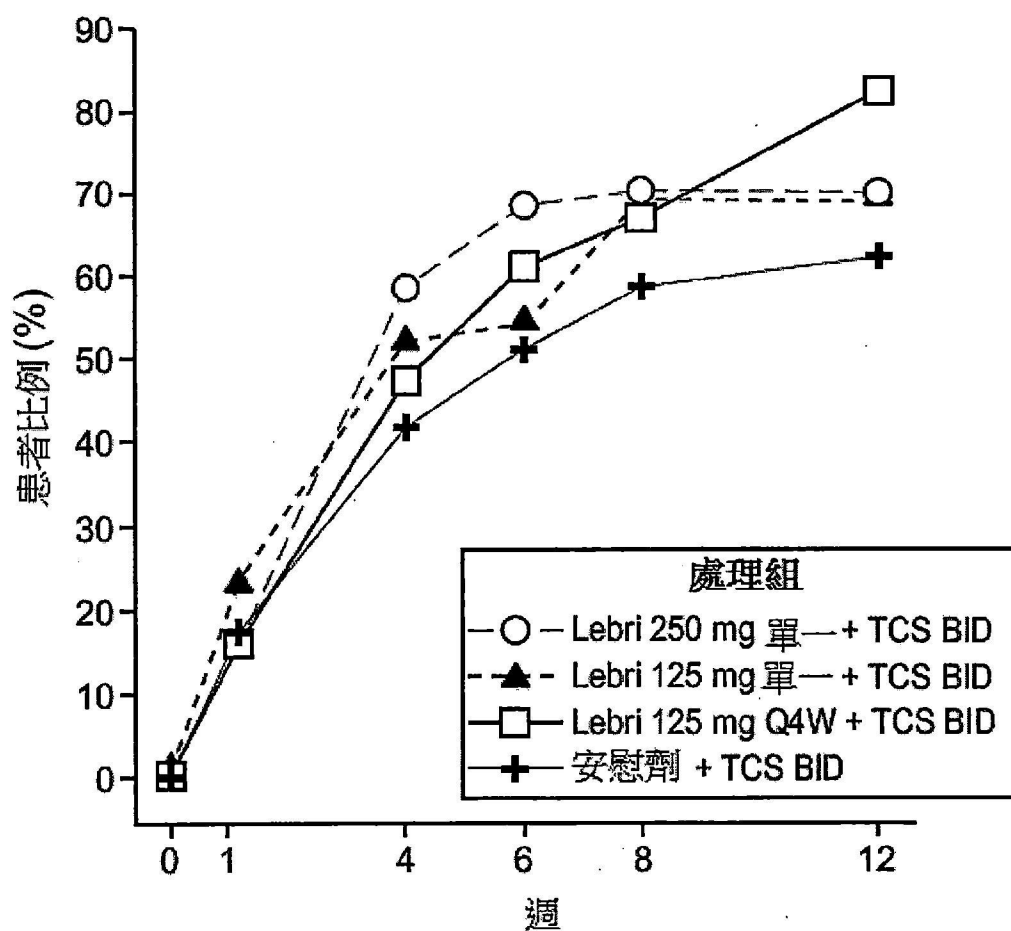
【第 15 項】 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該抗 IL-13 抗體使該睡眠損失 VAS 降低 53%至 61%。

- 【第 16 項】如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該抗 IL-13 抗體使該 ADIQ 得分降低 54%至 65%。
- 【第 17 項】如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該異位性皮炎如藉由 Rajka/Langeland 準則得分所測定為中度至嚴重的，且其中該 Rajka/Langeland 準則得分經測定在 4.5 與 9 之間。
- 【第 18 項】如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該抗 IL-13 抗體係使用皮下投藥裝置向該患者投與。
- 【第 19 項】如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該皮下投藥裝置係選自預填充注射器、拋棄式筆式注射裝置、微針裝置、微輸注器裝置、無針注射裝置及自動注射器裝置。
- 【第 20 項】如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該患者亦經投與一或多種表面皮質類固醇。
- 【第 21 項】如申請專利範圍第 20 項之用途，其中該一或多種表面皮質類固醇係在該抗 IL-13 抗體之投與之前、與該抗 IL-13 抗體之投與同時或在該抗 IL-13 抗體之投與之後投與。
- 【第 22 項】如申請專利範圍第 20 項之用途，其中該一或多種表面皮質類固醇係選自曲安奈德(triamcinolone acetonide)、氫化可的松(hydrocortisone)及曲安奈德與氫化可的松之組合。
- 【第 23 項】如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該患者之年齡為 12 歲及以上。
- 【第 24 項】如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用途，其中該患者依靠表面皮質類固醇未得到充分控制。

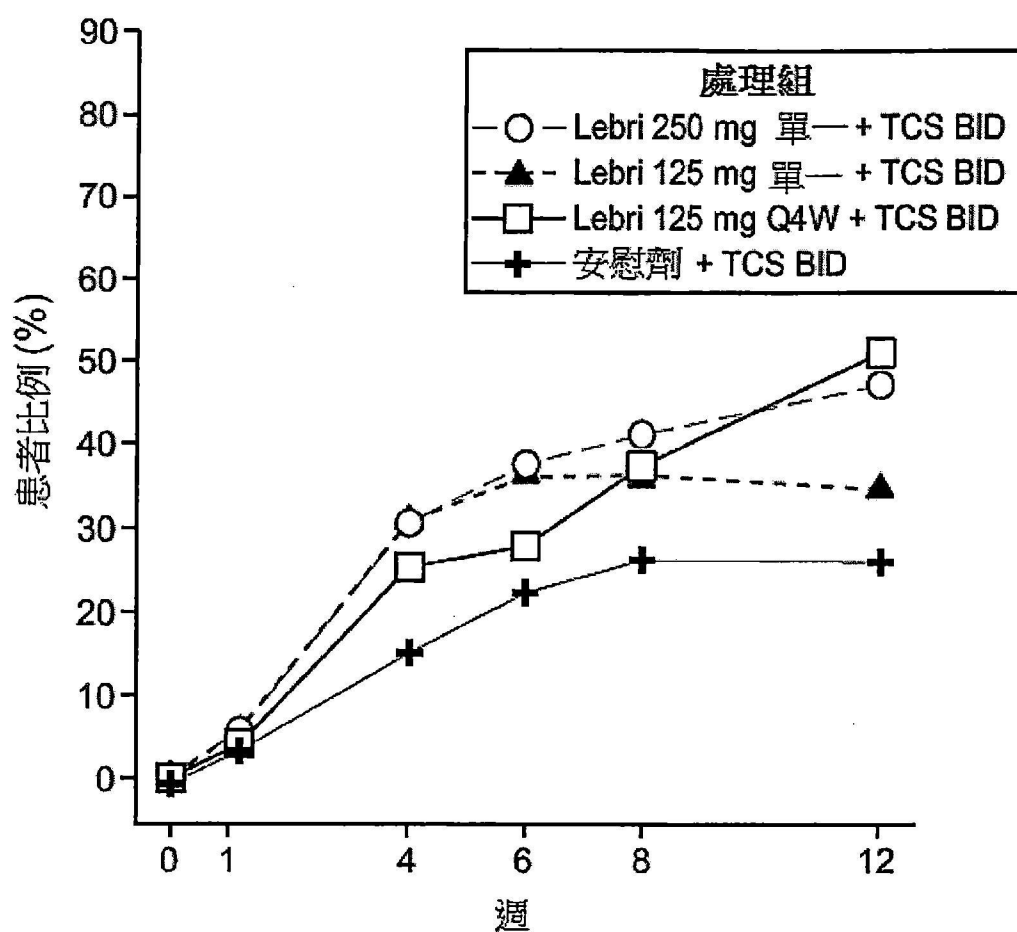
【發明圖式】



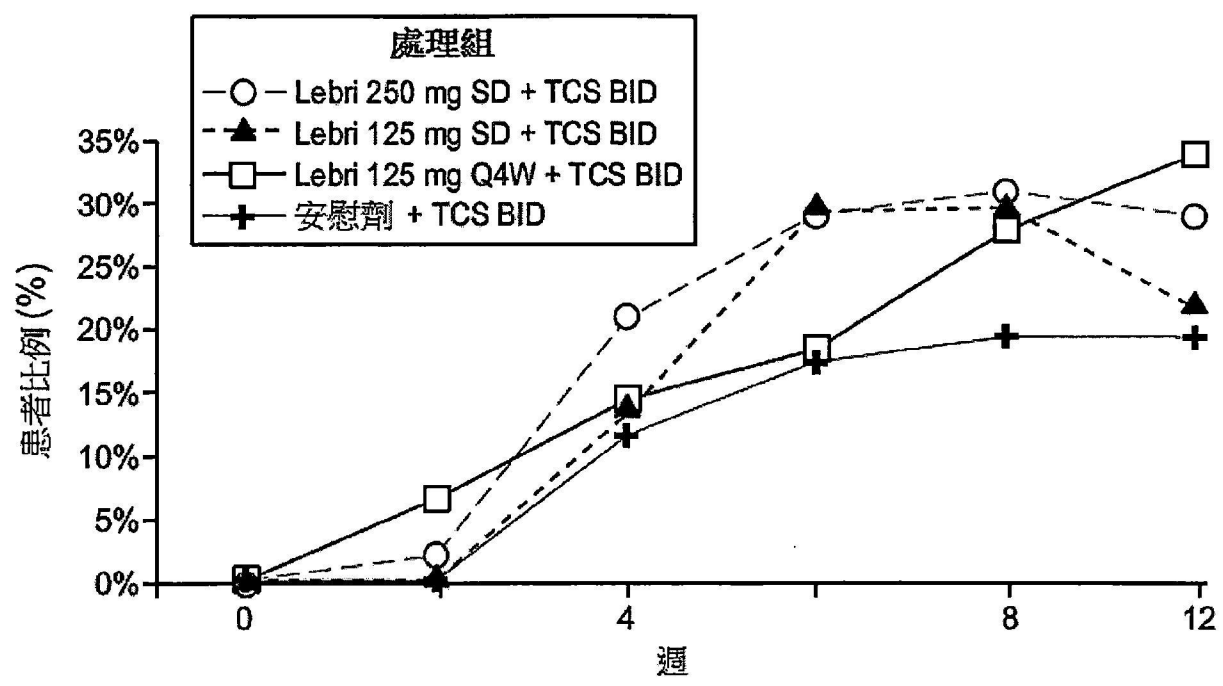
【圖 1】



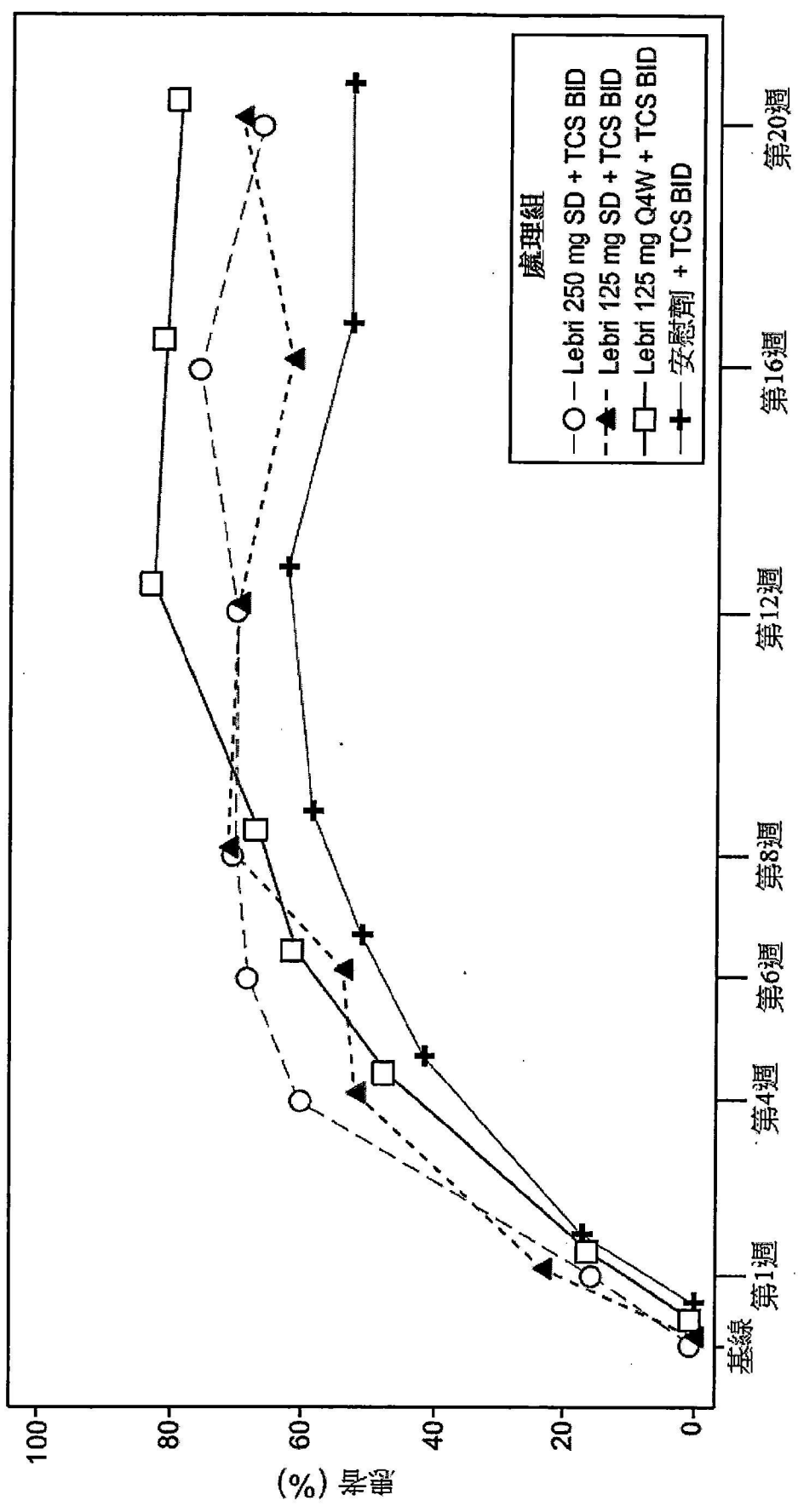
【圖 2A】



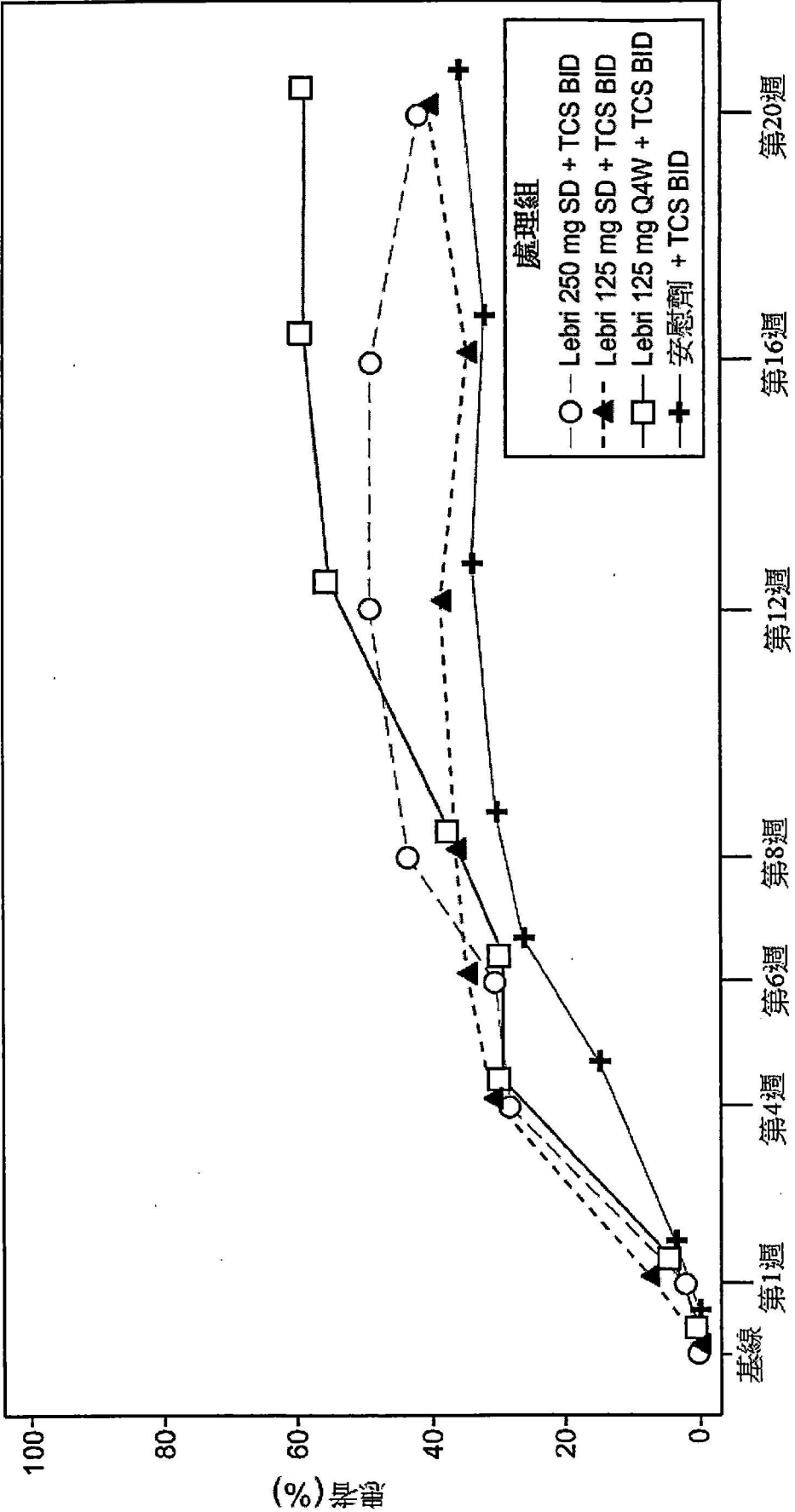
【圖 2B】



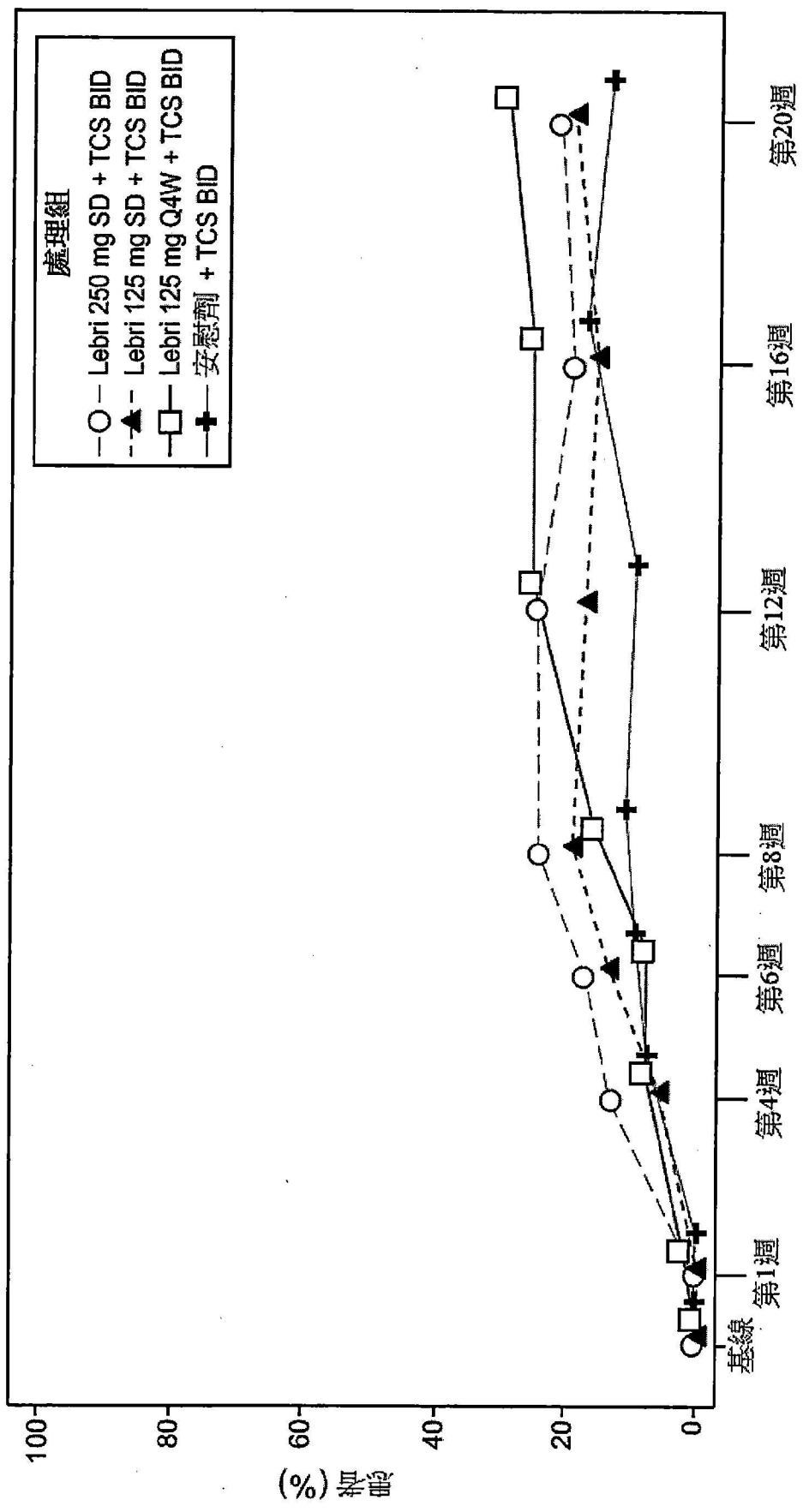
【圖 2C】



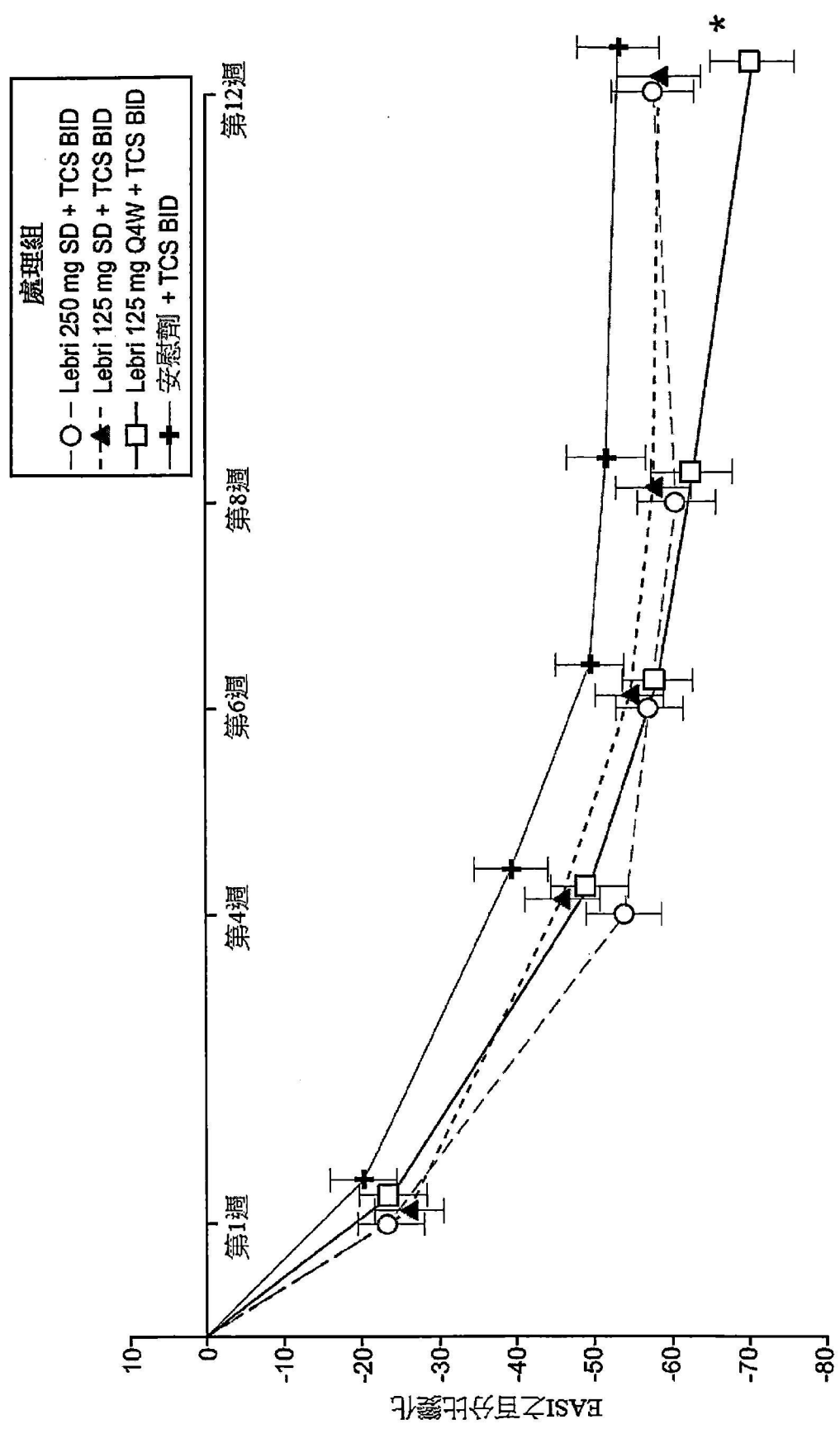
【圖 3A】



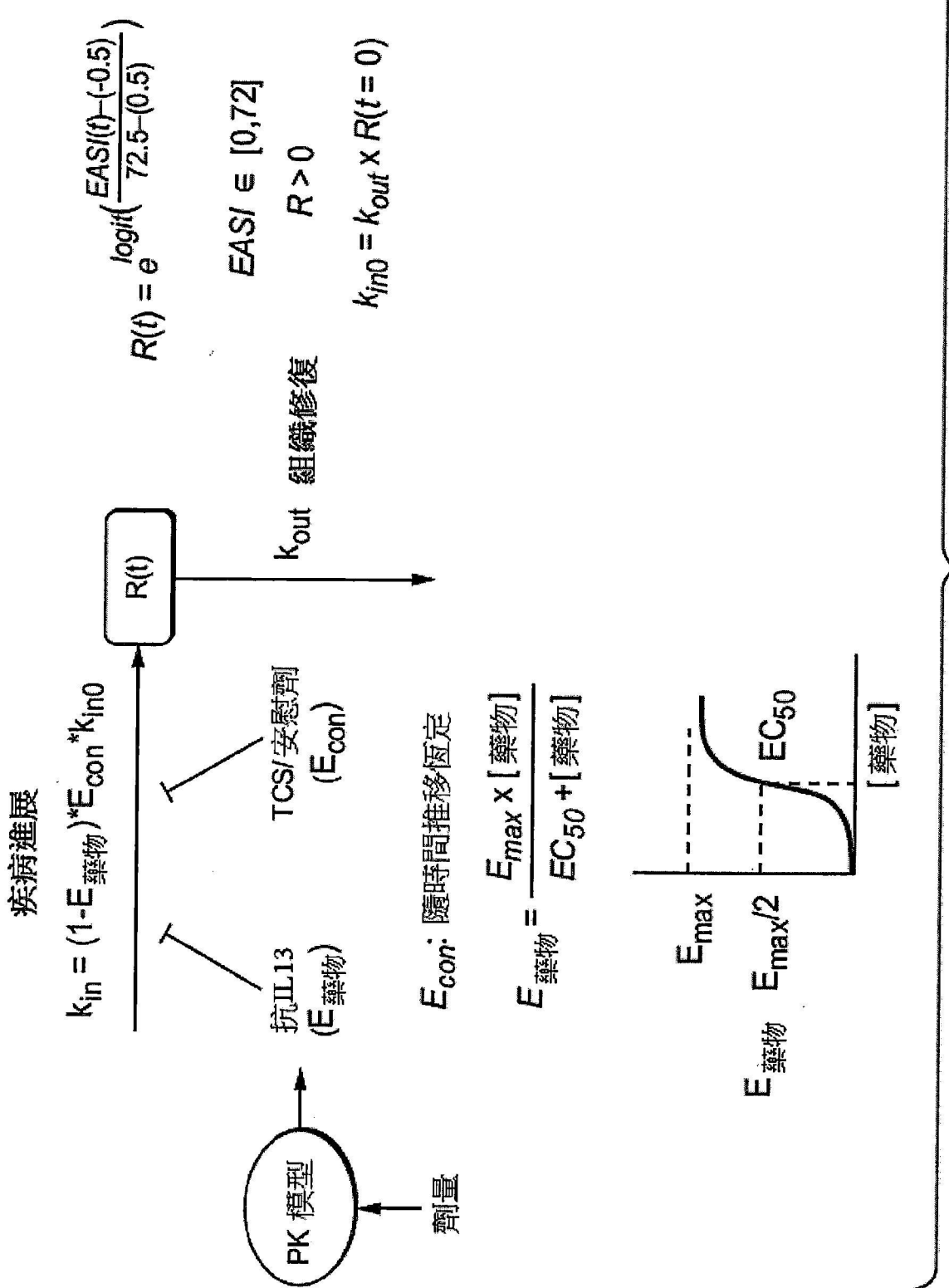
【圖 3B】



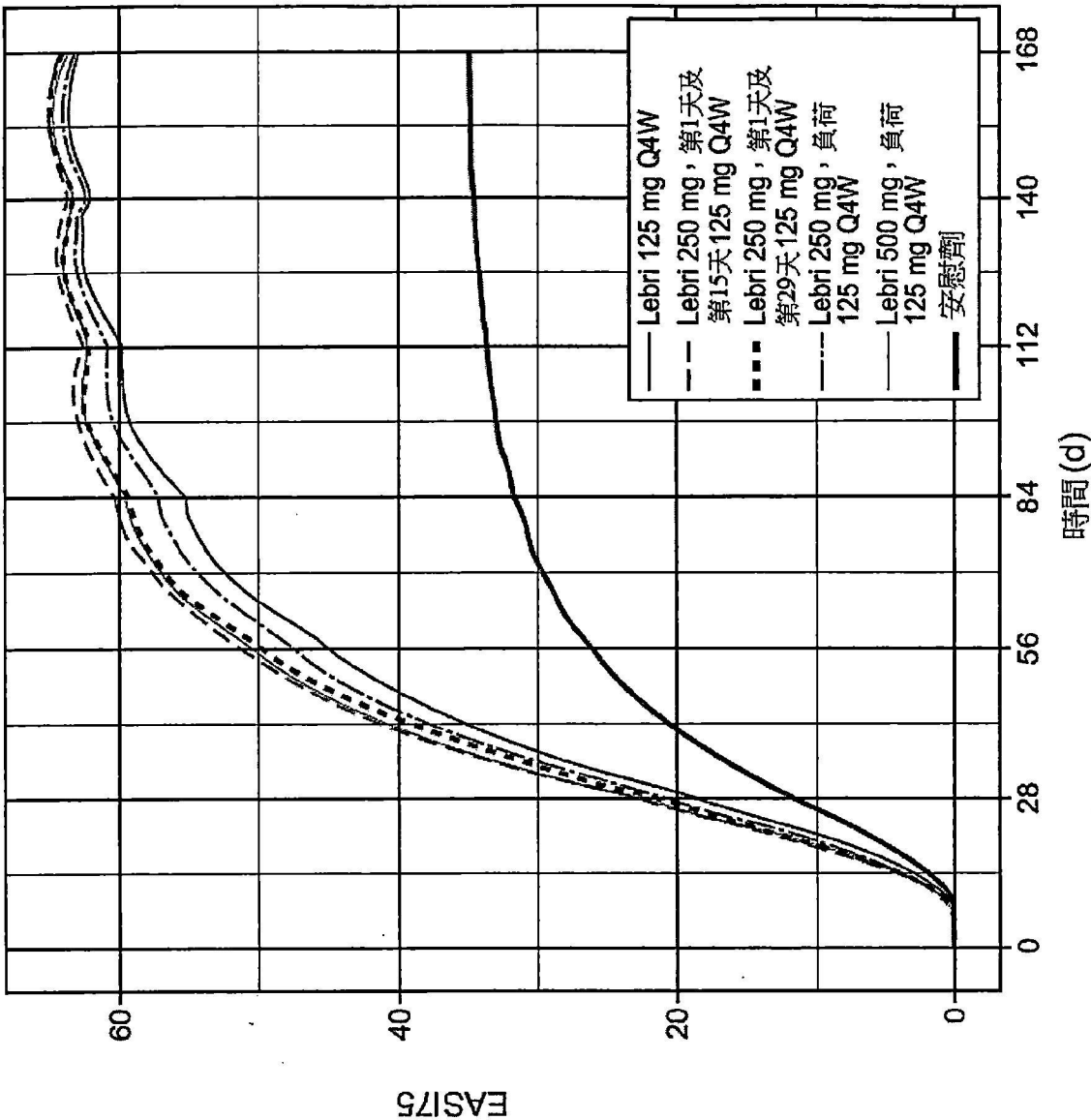
【圖 3C】



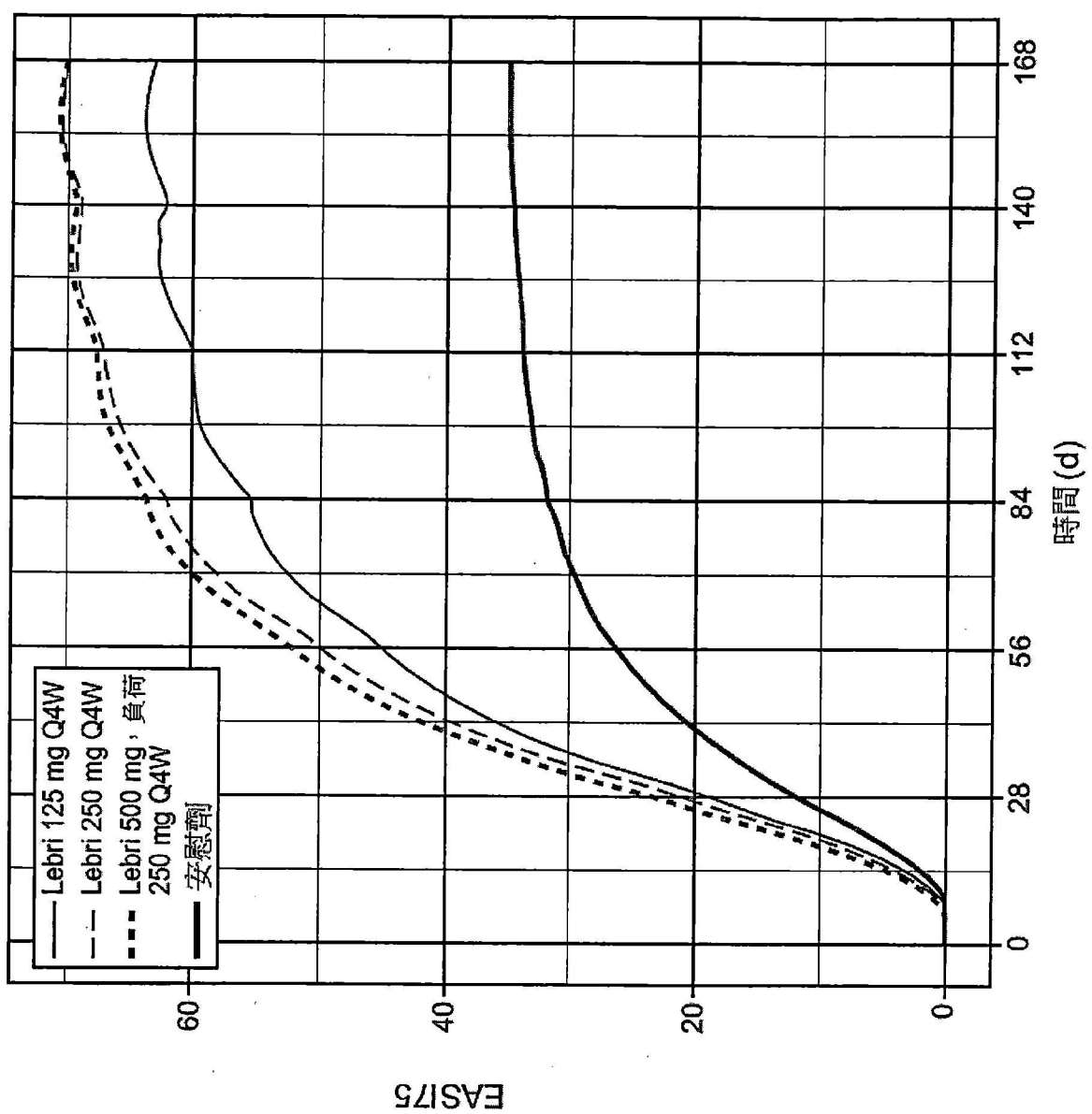
【圖 4】



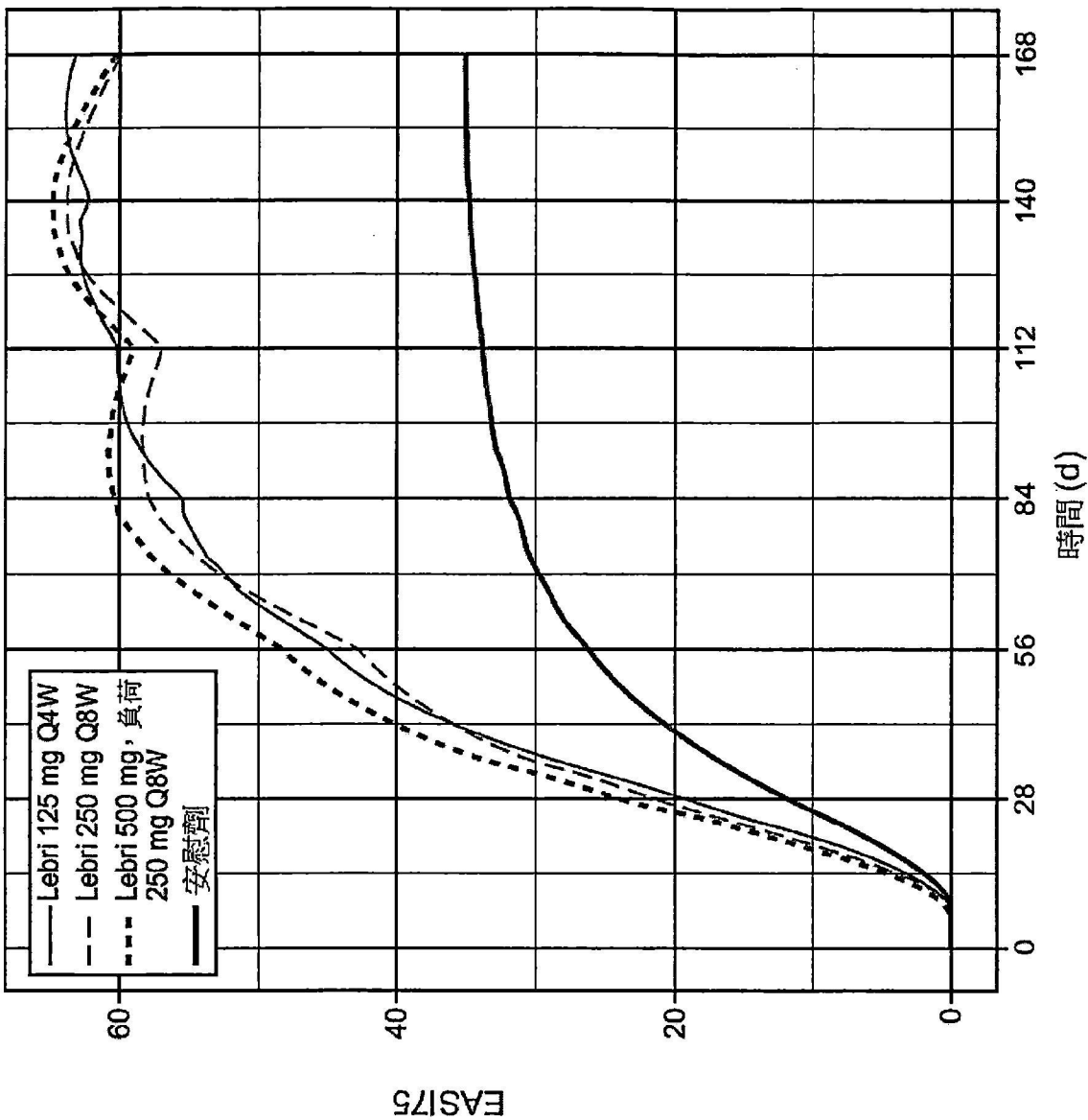
【圖 5】



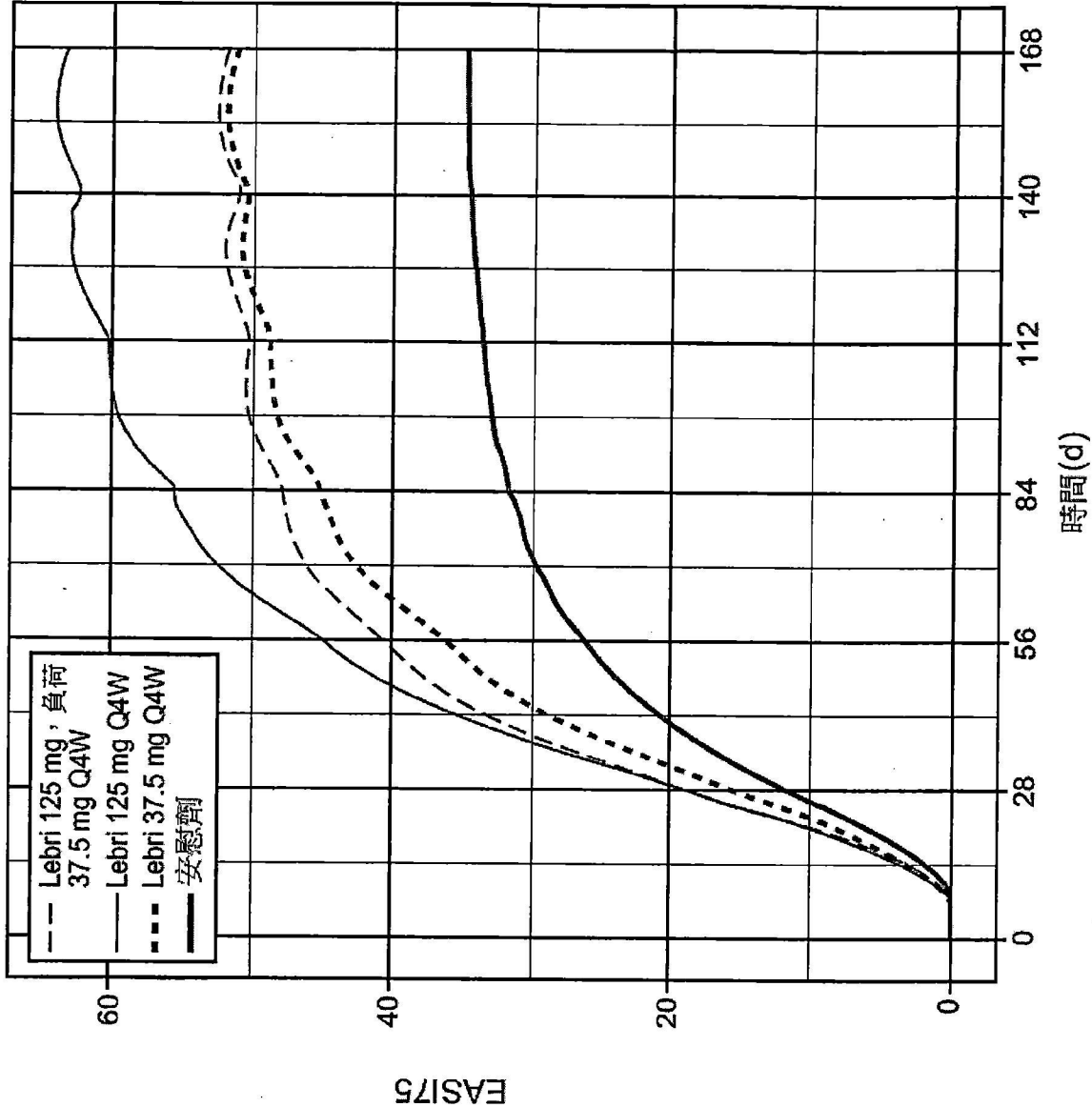
【圖 6】



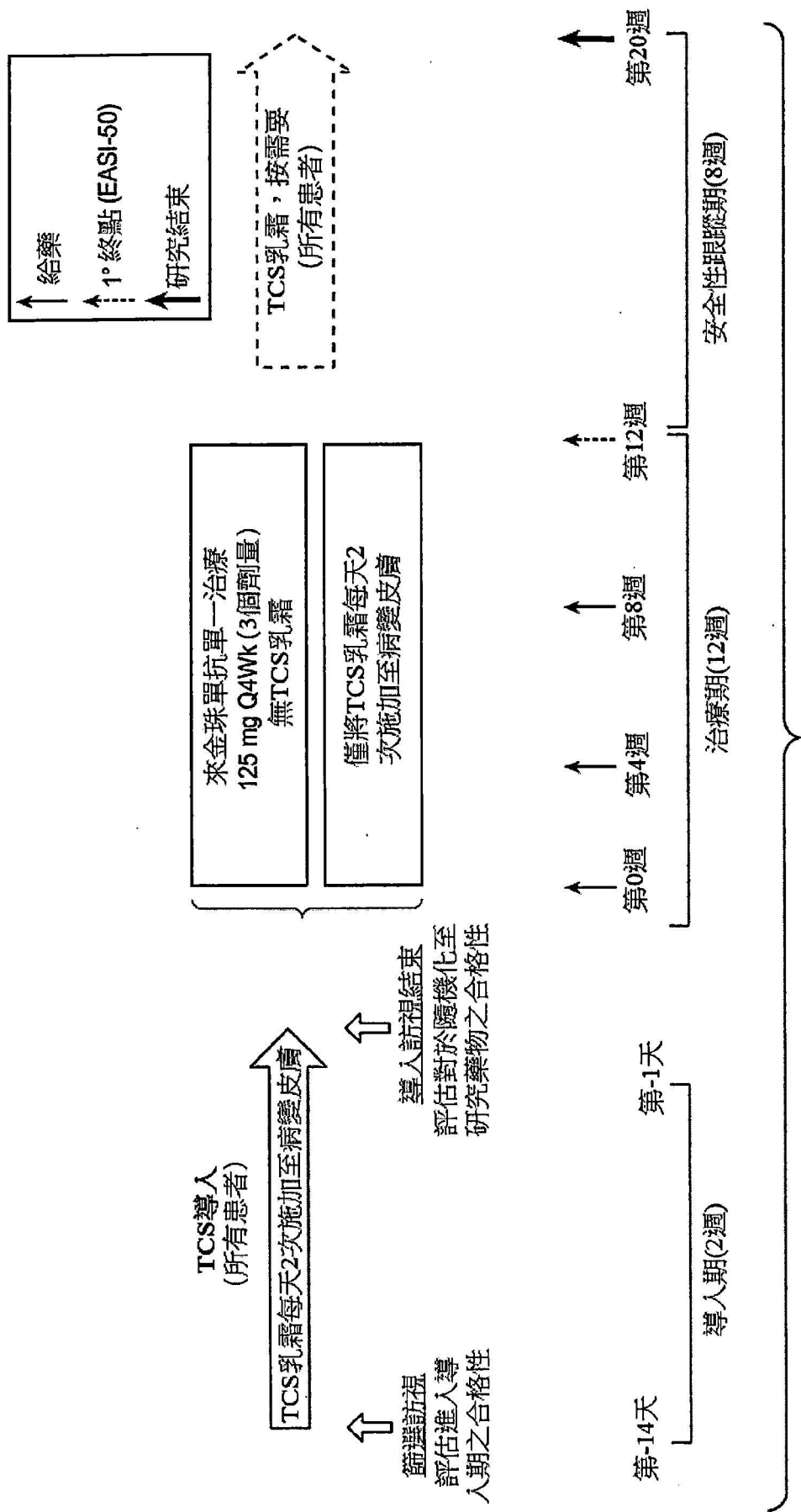
【圖 7】



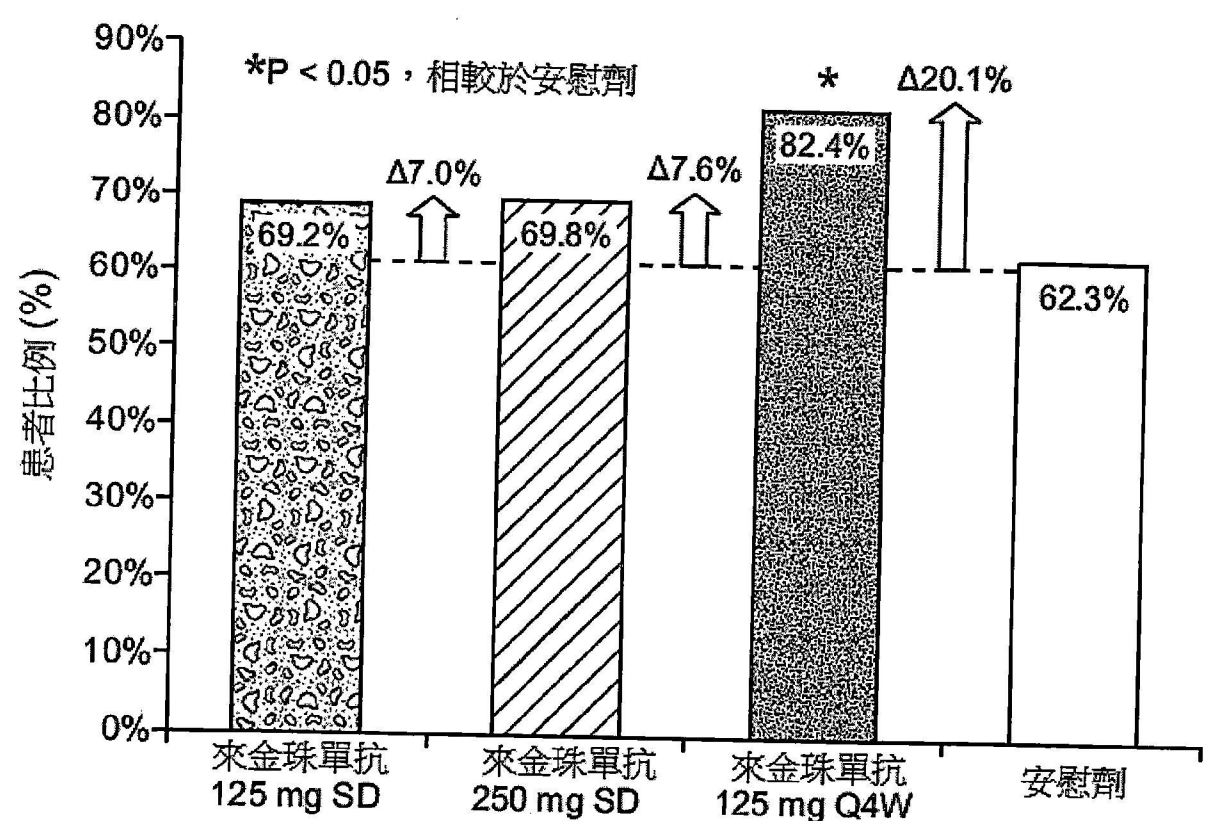
【圖 8】



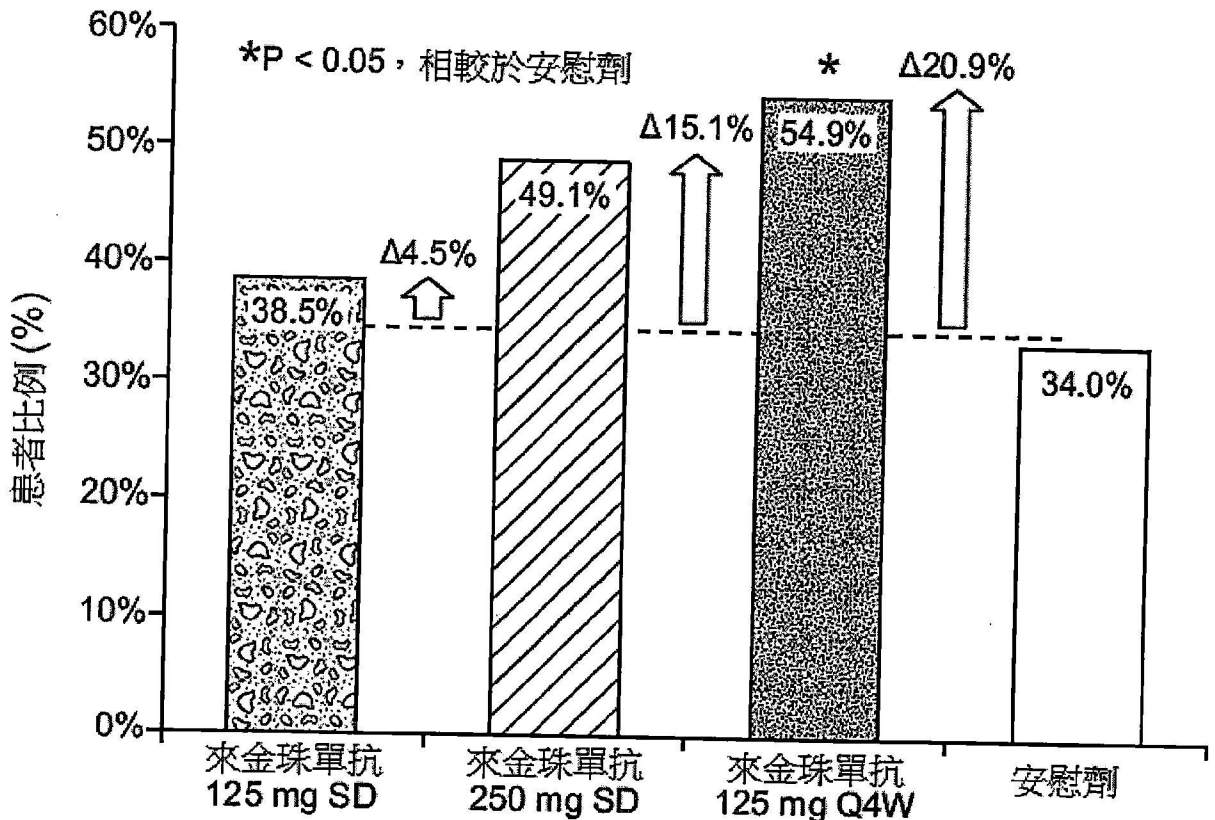
【圖9】



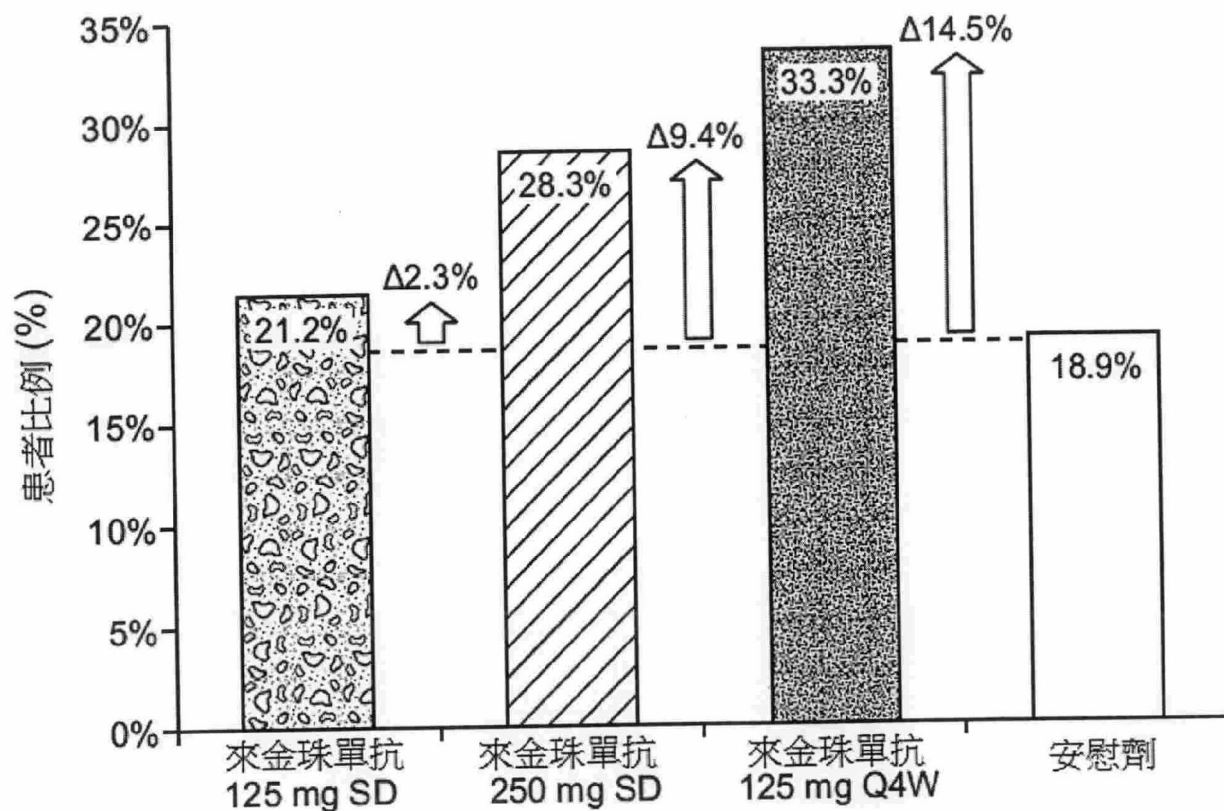
【圖 10】



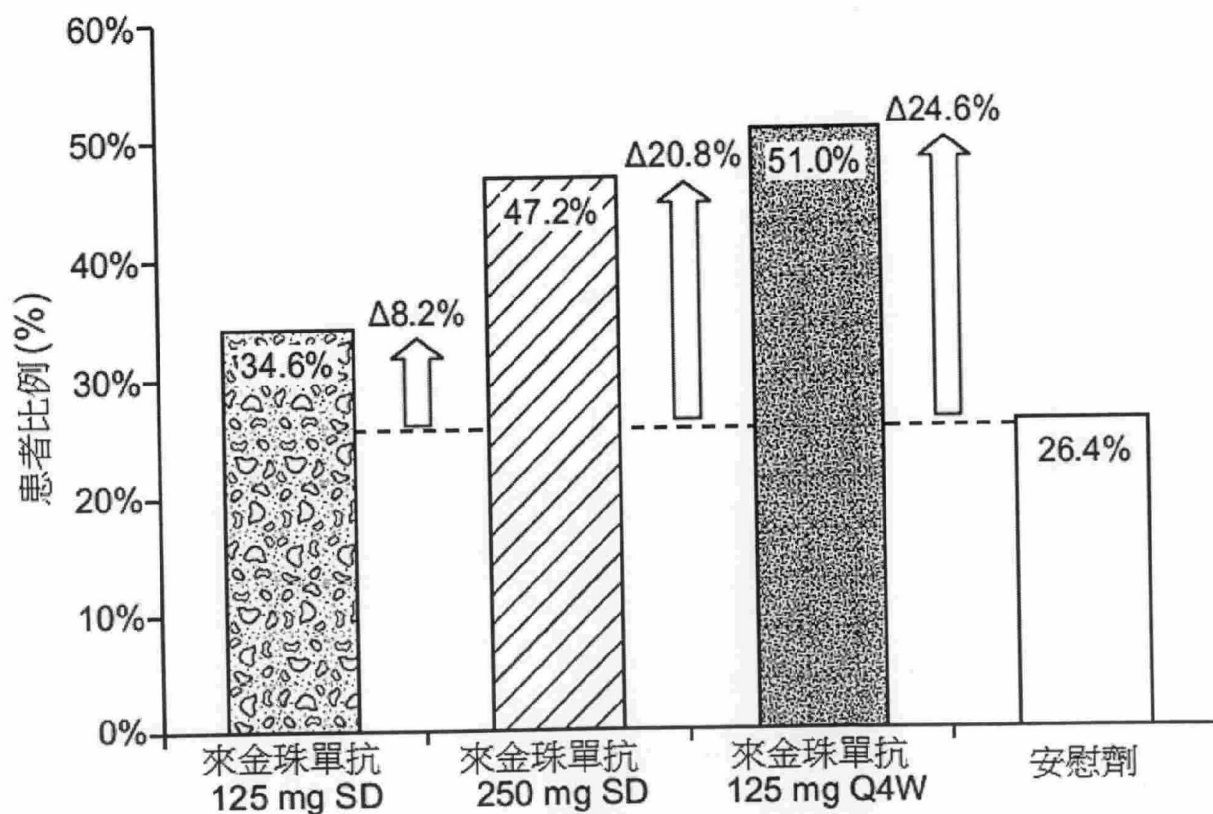
【圖 11A】



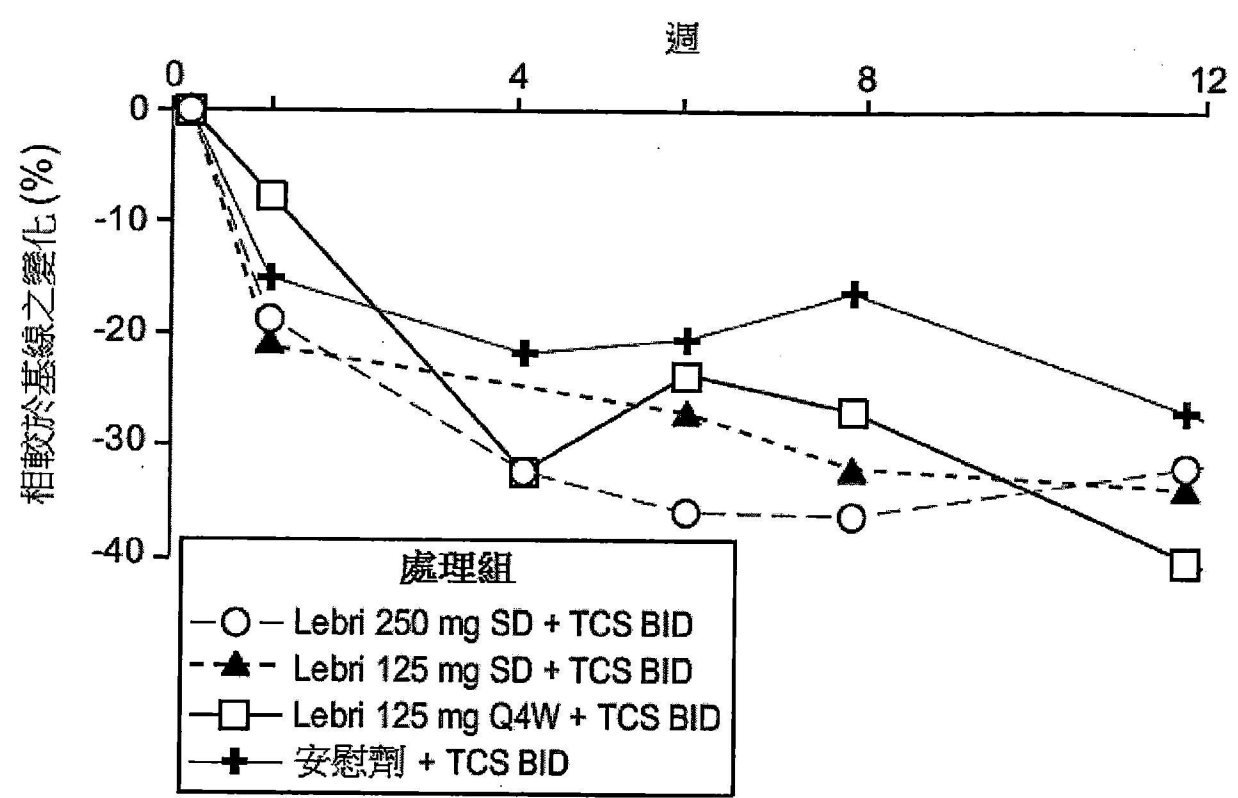
【圖 11B】



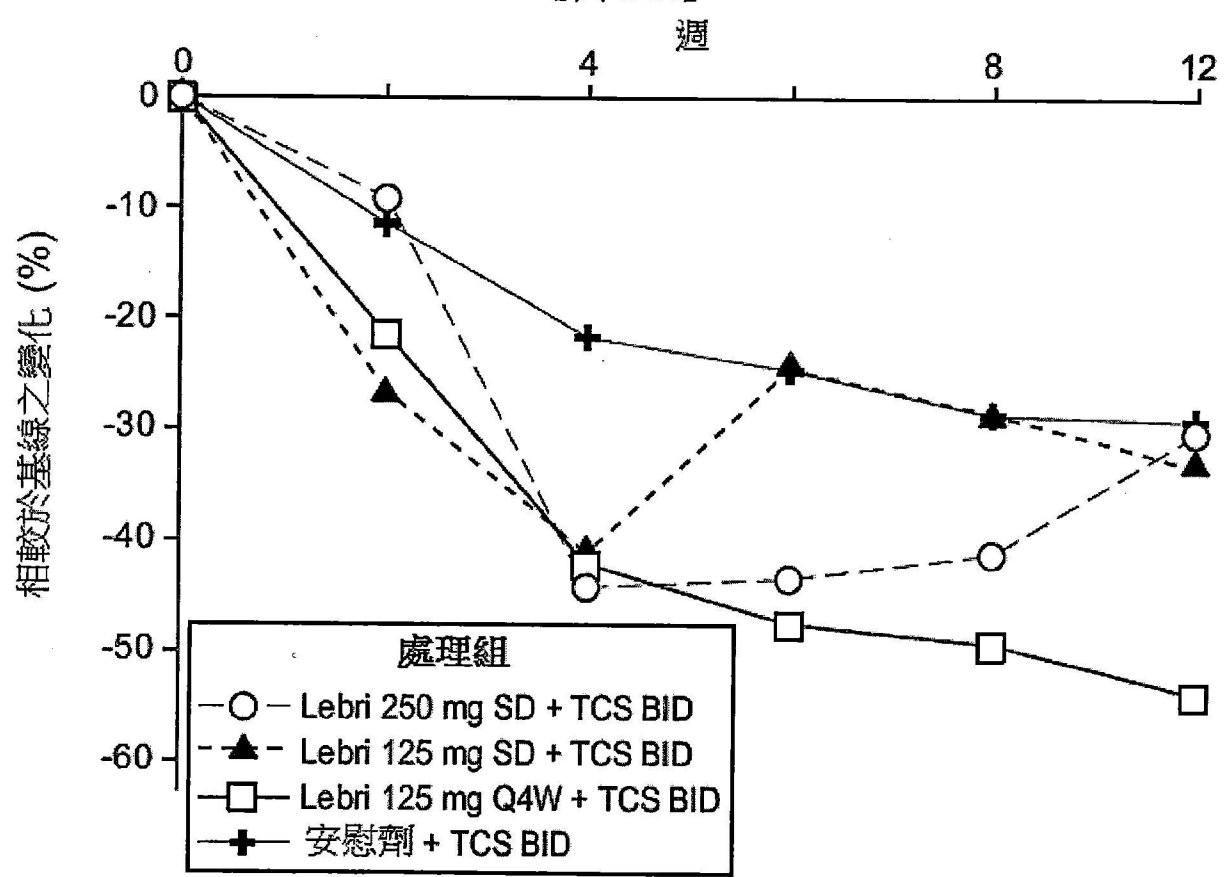
【圖 11C】



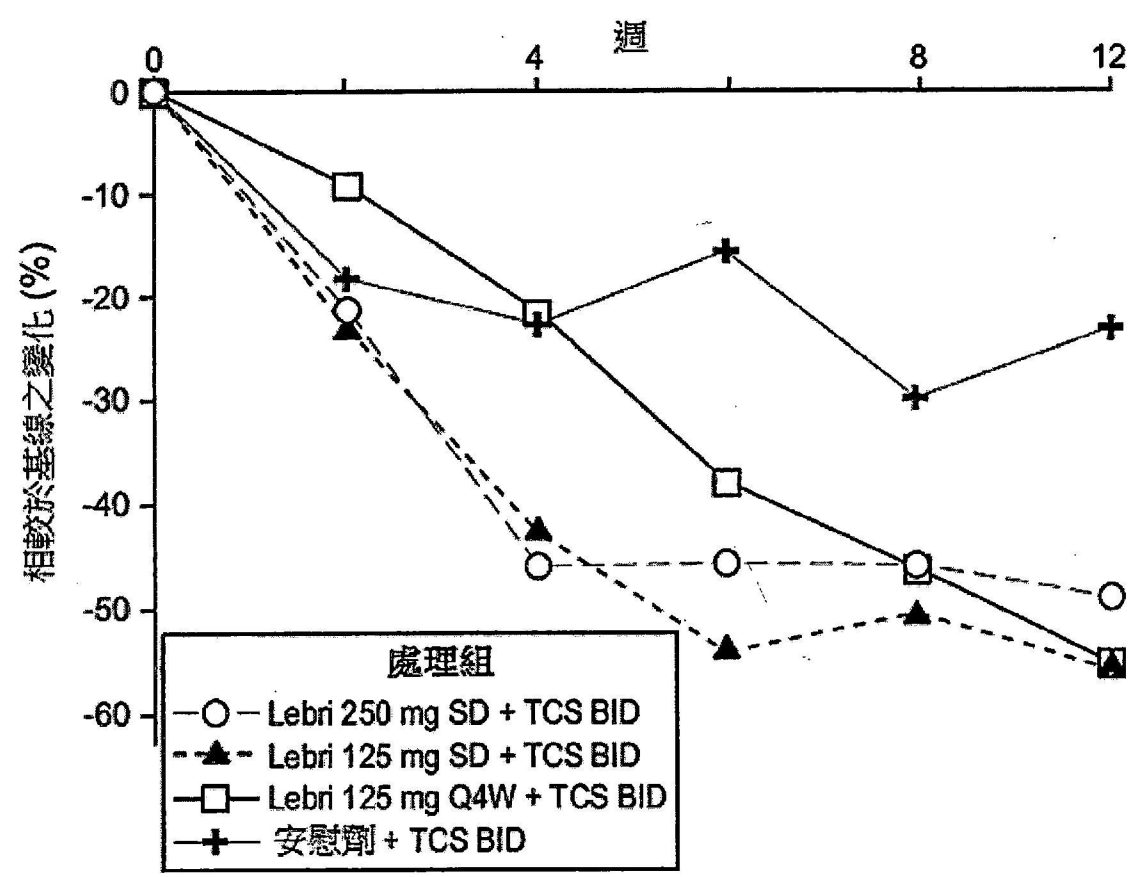
【圖 11D】



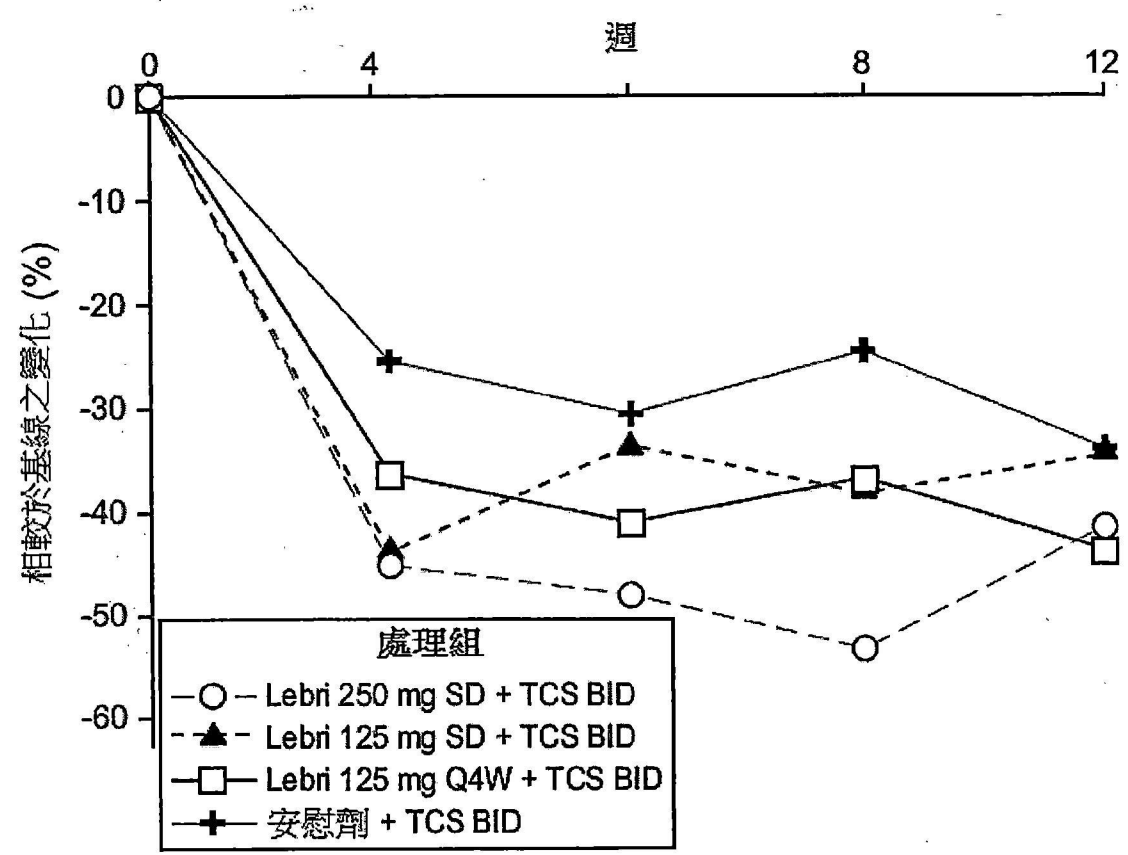
【圖 12A】



【圖 12B】



【圖 12C】



【圖 12D】