

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B1)

(11) 特許番号

特許第5954916号
(P5954916)

(45) 発行日 平成28年7月20日 (2016. 7. 20)

(24) 登録日 平成28年6月24日 (2016. 6. 24)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 39/395 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 Z M D N

A 6 1 P 17/00 (2006. 01)

A 6 1 P 17/00 Z N A

C O 7 K 16/28 (2006. 01)

C O 7 K 16/28

請求項の数 8 (全 51 頁)

(21) 出願番号 特願2016-522817 (P2016-522817)
 (86) (22) 出願日 平成28年4月13日 (2016. 4. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2016/061859
 審査請求日 平成28年4月13日 (2016. 4. 13)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-82699 (P2015-82699)
 (32) 優先日 平成27年4月14日 (2015. 4. 14)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2016-41641 (P2016-41641)
 (32) 優先日 平成28年3月4日 (2016. 3. 4)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000003311
 中外製薬株式会社
 東京都北区浮間5丁目5番1号
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一
 (74) 代理人 100148699
 弁理士 佐藤 利光

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 IL-31 アンタゴニストを有効成分として含有する、アトピー性皮膚炎の予防用及び／又は治療用医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗IL-31RA抗体を有効成分として含有する、ヒトにおけるアトピー性皮膚炎の治療用医薬組成物であって、

前記抗IL-31RA抗体は、0.5mg/kg/4週、又は、50mg～75mg/body/4週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与され、以下の抗IL-31RA中和抗体：

(1) 配列番号：1に記載のCDR1、配列番号：2に記載のCDR2、および配列番号：3に記載のCDR3を含むH鎖可変領域、ならびに、配列番号：4に記載のCDR1、配列番号：5に記載のCDR2、および配列番号：6に記載のCDR3を含むL鎖可変領域を含む抗IL-31RA抗体；

(2) 配列番号：7に記載のH鎖可変領域、および、配列番号：8に記載のL鎖可変領域を含む抗IL-31RA抗体；又は、

(3) 配列番号：9に記載のH鎖、および、配列番号：10に記載のL鎖を含む抗IL-31RA抗体

のいずれかである、医薬組成物。

【請求項 2】

前記抗IL-31RA抗体は、50mg/body/4週で投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記抗IL-31RA抗体は、75mg/body/4週で投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

アトピー性皮膚炎によって生じるそう痒症の治療用の、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記そう痒症によって引き起こされる睡眠障害の改善のために用いることができ、前記睡眠障害の改善が、入眠から覚醒までの時間を増加させるための、かつ、睡眠潜時（着床後睡眠までの時間）を短縮させるための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記抗体が、IgG2のH鎖定常領域配列のアミノ酸変異体を含み、当該アミノ酸変異体は天然型IgG2のH鎖定常領域配列（配列番号：15）において419位でグルタミン酸（EUナンバリング）へアミノ酸置換されて等電点（pI）が低下していることにより増大した血漿中半減期を示す、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤と併用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記抗体は、前記外用ステロイド剤又は前記外用カルシニューリン阻害剤の投与前、投与と同時に、又は投与後に投与されることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 8】

前記外用ステロイド剤又は前記外用カルシニューリン阻害剤を前記抗IL-31RA抗体と併用して投与することにより、外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤の単剤での継続投与時と比較して、前記外用ステロイド剤又は前記外用カルシニューリン阻害剤の併用時の投与量を減少できる、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

非限定的な一態様において、本開示は、IL-31アンタゴニストを有効成分として含有する、アトピー性皮膚炎の予防用及び／又は治療用医薬組成物などに関する。

【背景技術】

【0002】

アトピー性皮膚炎は、発汗、掻破、摩擦などの外的刺激によって容易に増悪することが知られ、そう痒の抑制もしくは軽減が最も重要な治療目標となっている。アトピー性皮膚炎は、皮膚の炎症、かぶれ、又は、湿疹を呈する疾患であり、痒み（そう痒）を特徴とする慢性の皮膚疾患である。理論に拘束されることを意図しないが、気管支喘息やアレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎などを起こしやすいアレルギー体質（アトピー素因）の上に、様々な刺激が加わって発症すると考えられている。アトピー性皮膚炎の発症メカニズムは未だ完全には解明されていないが、活性化T細胞、好塩基球あるいは肥満細胞上に存在するFc 受容体のIgEによる架橋、及びそれに伴う活性化の結果、Th2に関連したサイトカイン（IL-4、IL-13、IL-5等）とケミカルメディエーター（ヒスタミン、セロトニン等）の生成が起きることが重要と考えられている。

【0003】

アトピー性皮膚炎の治療法には、ステロイド、抗ヒスタミン薬、その他の薬物療法その他、UVA（紫外線A波）を照射するPUVA療法等が既に知られている。しかしながら、これまでの治療法では、毎日、1日数回、薬を飲んだり、あるいは、薬を患部に塗布しなければならず、薬の飲み忘れや塗布忘れが問題となり得てきた。また、紫外線療法の場合、週に1~2回もの通院が必要となり得、患者の通院負担が問題となり得てきた。

また、アトピー性皮膚炎などの疾患における痒みの発症は、ヒスタミン等の放出のみによるものではないことが報告されており（非特許文献1）、新たな作用機序に基づくアトピー性皮膚炎の治療剤の開発が期待されている。

【0004】

IL-31（Interleukin-31）は、T細胞サイトカインである。IL-31を過剰発現させたトラ

10

20

30

40

50

ンスジェニック・マウスでは、そう痒やアトピー性皮膚炎に類似する皮膚炎様症状が発症することが知られている（非特許文献2）。また、IL-31が結合する受容体は、IL-31RA（Interleukin-31 receptor A）とOSMR（Oncostatin M receptor）のヘテロダイマーであることが見出されており（特許文献1）、IL-31は当該受容体を介して細胞内にシグナルを伝える。アトピー性皮膚炎患者の肥厚した表皮において、ヒトIL-31RAの発現が亢進していることが報告されている（非特許文献3）。

【0005】

これまでに、IL-31アンタゴニストを用いてアトピー性皮膚炎またはそれにより生じるそう痒の改善を試みたり、改善されたことが報告されている。また、IL-31アンタゴニストとしてのIL-31中和抗体やIL-31RA中和抗体が報告されている（特許文献2～16）。しかし、アトピー性皮膚炎患者の血清においてIL-31タンパク質やmRNAの発現レベルが上昇しているとの報告がある一方で（非特許文献4、5）、アトピー性皮膚炎患者と健康成人の皮膚においてIL-31の発現レベルに違いは見られないとの報告もある（特許文献8）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】WO2004/003140

【特許文献2】WO2005/079566

【特許文献3】WO2006/063864

【特許文献4】WO2006/063865

【特許文献5】WO2009/071696

【特許文献6】WO2006/088855

【特許文献7】WO2006/088955

【特許文献8】WO2006/088956

【特許文献9】WO2007/133816

【特許文献10】WO2007/142325

【特許文献11】WO2009/072598

【特許文献12】WO2006/122079

【特許文献13】WO2007/143231

【特許文献14】WO2008/028192

【特許文献15】WO2009/072604

【特許文献16】WO2010/064697

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】J Dermatol Sci (2001) 25, 20-28

【非特許文献2】Nat Immunol (2004) 5, 752-760

【非特許文献3】J Allergy Clin Immunol (2006) 117, 418-425

【非特許文献4】J Allergy Clin Immunol (2008) 122, 421-423

【非特許文献5】Ann Dermatol (2011) 23, 468-473

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

非限定的な一実施態様において、本開示の目的は、アトピー性皮膚炎の予防及び/又は治療に対する、より効果的な投与レジメン（投与計画）に基づく医薬組成物等を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

非限定的な一実施態様において、発明者らは、新たな作用機序に基づくアトピー性皮膚炎の予防用及び/又は治療用医薬組成物を開発してきたが、それに満足することなく、患者の薬の服用負担や通院負担等を軽減して、患者のQOLの向上により貢献できるような、

10

20

30

40

50

より効果的な投与レジメンを探索し、長年にわたり鋭意研究開発を継続してきた。

その結果、驚くべきことに従来のアトピー性皮膚炎の治療法では達成できなかった、より効果的な投与レジメンを見出した。

【 0 0 1 0 】

非限定的な一実施態様において本開示は以下に関する：

〔 1 〕 IL-31アンタゴニストを有効成分として含有する、アトピー性皮膚炎の予防用及び／又は治療用医薬組成物であって、

前記IL-31アンタゴニストは、0.1mg～1000mg/body/2週、0.1mg～1000mg/body/4週、又は、0.1mg～1000mg/body/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与される、医薬組成物。

10

〔 2 〕 前記IL-31アンタゴニストは、25mg～100mg/body/4週で投与される、〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 3 〕 前記IL-31アンタゴニストは、50mg～100mg/body/4週で投与される、〔 1 〕又は〔 2 〕に記載の医薬組成物。

〔 4 〕 IL-31アンタゴニストを有効成分として含有する、アトピー性皮膚炎の予防用及び／又は治療用医薬組成物であって、

前記IL-31アンタゴニストは、0.01mg～10mg/kg/2週、0.01mg～10mg/kg/4週、又は、0.01mg～10mg/kg/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与される、医薬組成物。

〔 5 〕 前記IL-31アンタゴニストは、0.2mg～2mg/kg/4週で投与される、〔 4 〕に記載の医薬組成物。

20

〔 6 〕 前記IL-31アンタゴニストは、0.5mg/kg/4週で投与される、〔 4 〕又は〔 5 〕に記載の医薬組成物。

〔 7 〕 アトピー性皮膚炎によって生じるそう痒症の予防用及び／又は治療用の、〔 1 〕～〔 6 〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔 8 〕 前記そう痒症によって引き起こされる睡眠障害の改善用の、〔 7 〕に記載の医薬組成物。

〔 9 〕 前記睡眠障害の改善が入眠から覚醒までの時間を増加させるための、及び／又は、睡眠潜時（着床後睡眠までの時間）を短縮させるための、〔 8 〕に記載の医薬組成物。

30

〔 1 0 〕 前記IL-31アンタゴニストが、IL-31シグナルを阻害する抗体である、〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔 1 1 〕 前記抗体が、IgG2のH鎖定常領域配列のアミノ酸変異体を含み、当該アミノ酸変異体は天然型IgG2のH鎖定常領域配列（配列番号：15）において419位にグルタミン酸（EUナンバリング）を含み、

ここで、前記抗体は、前記419位のアミノ酸変異以外はアミノ酸配列が同一である天然型IgG2のH鎖定常領域配列を含む参照抗体と比較して、増大した血漿中半減期を示す、〔 1 0 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 2 〕 前記抗体は、前記419位におけるグルタミン酸へのアミノ酸置換による等電点（pI）の低下により増大した血漿中半減期を示す、〔 1 1 〕に記載の医薬組成物。

40

〔 1 3 〕 前記419位のアミノ酸変異以外は同一である天然型IgG2のH鎖定常領域配列を含む参照抗体を含む医薬組成物と比較して、増大した血漿中半減期を提供するための、〔 1 1 〕又は〔 1 2 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 4 〕 前記抗体が、マウス、ラット、及びウサギのいずれのIL-31RAに対しても交差反応性を示さない、〔 1 0 〕～〔 1 3 〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔 1 5 〕 前記抗体が、抗IL-31中和抗体または抗IL-31RA中和抗体である、〔 1 0 〕～〔 1 4 〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔 1 6 〕 前記抗IL-31RA中和抗体が、

（ 1 ）配列番号：1に記載のCDR1、配列番号：2に記載のCDR2、および配列番号：3に記載のCDR3を含むH鎖可変領域、ならびに、配列番号：4に記載のCDR1、配列番号：5に記

50

載のCDR2、および配列番号：6に記載のCDR3を含むL鎖可変領域を含む抗IL-31RA抗体；
(2)配列番号：7に記載のH鎖可変領域、および、配列番号：8に記載のL鎖可変領域を含む抗IL-31RA抗体；又は、

(3)配列番号：9に記載のH鎖、および、配列番号：10に記載のL鎖を含む抗IL-31RA抗体のいずれかである、〔15〕に記載の医薬組成物。

〔17〕アトピー性皮膚炎により生じる、発赤、硬結、丘疹、浮腫、掻破痕、及び苔癬化からなる群より選択される少なくとも1つの症状を抑制するための、〔1〕～〔16〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔18〕アトピー性皮膚炎が、外用治療に効果不十分もしくは忍容性のない、中等症又は重症のアトピー性皮膚炎である、〔1〕～〔17〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

〔19〕前記外用治療が、外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤による治療である、〔18〕に記載の医薬組成物。

〔20〕前記IL-31アンタゴニストが皮下投与される、〔1〕～〔19〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔21〕前記アトピー性皮膚炎が、IL-31シグナルに起因するアトピー性皮膚炎である、〔1〕～〔20〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔22〕外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤と併用するための、〔1〕～〔21〕のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記IL-31アンタゴニストは、前記外用ステロイド剤又は前記外用カルシニューリン阻害剤の投与前（塗布前）、投与（塗布）と同時、又は投与後（塗布後）に投与されることを特徴とする、医薬組成物。

20

〔23〕前記IL-31アンタゴニストと前記外用ステロイド剤又は前記外用カルシニューリン阻害剤とが順次又は同時に投与されることを特徴とする、〔22〕に記載の医薬組成物。

〔24〕前記外用ステロイド剤又は前記外用カルシニューリン阻害剤を前記IL-31アンタゴニストと併用して投与することにより、外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤の単剤での継続投与（塗布）時と比較して、前記外用ステロイド剤又は前記外用カルシニューリン阻害剤の併用時の投与量（塗布量）を減少できる、〔22〕又は〔23〕に記載の医薬組成物。

〔25〕〔1〕～〔21〕のいずれか一項に記載の医薬組成物と外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤との組み合わせ（combination）。

30

〔26〕アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象にIL-31アンタゴニストを投与することを含む、アトピー性皮膚炎の予防及び／又は治療方法であって、

前記IL-31アンタゴニストは、0.1mg～1000mg/body/2週、0.1mg～1000mg/body/4週、又は、0.1mg～1000mg/body/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与される、方法。

〔27〕アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象にIL-31アンタゴニストを投与することを含む、アトピー性皮膚炎の予防及び／又は治療方法であって、

40

前記IL-31アンタゴニストは、0.01mg～10mg/kg/2週、0.01mg～10mg/kg/4週、又は、0.01mg～10mg/kg/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与される、方法。

〔28〕アトピー性皮膚炎の予防及び／又は治療のための医薬の製造における、IL-31アンタゴニストの使用であって、

前記IL-31アンタゴニストは、0.1mg～1000mg/body/2週、0.1mg～1000mg/body/4週、又は、0.1mg～1000mg/body/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与される、使用。

〔29〕アトピー性皮膚炎の予防及び／又は治療のための医薬の製造における、IL-31アンタゴニストの使用であって、

50

前記 IL-31 アンタゴニストは、0.01mg ~ 10mg/kg/2週、0.01mg ~ 10mg/kg/4週、又は、0.01mg ~ 10mg/kg/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与される、使用。

〔30〕 (i) 容器；(ii) IL-31 アンタゴニストを有効成分として含有する、前記容器内の医薬組成物；ならびに (iii) 前記 IL-31 アンタゴニストを、0.1mg ~ 1000mg/body/2週、0.1mg ~ 1000mg/body/4週、又は、0.1mg ~ 1000mg/body/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与することを指示する文書を含む、製品。

〔31〕 (i) 容器；(ii) IL-31 アンタゴニストを有効成分として含有する、前記容器内の医薬組成物；ならびに (iii) 前記 IL-31 アンタゴニストは、0.01mg ~ 10mg/kg/2週、0.01mg ~ 10mg/kg/4週、又は、0.01mg ~ 10mg/kg/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与することを指示する文書を含む、製品。

10

〔32〕 IL-31 アンタゴニストを有効成分として含有する、アトピー性皮膚炎の予防及び/又は治療用医薬組成物であって、さらにはアトピー性皮膚炎によって引き起こされる睡眠障害の改善用の、医薬組成物。

〔33〕 前記睡眠障害が、アトピー性皮膚炎によって生じるそう痒症によって引き起こされる、〔32〕に記載の医薬組成物。

〔34〕 前記睡眠障害の改善が入眠から覚醒までの時間を増加させるための、及び/又は、睡眠潜時(着床後睡眠までの時間)を短縮させるための、〔32〕又は〔33〕に記載の医薬組成物。

20

〔35〕 アトピー性皮膚炎の予防及び/又は治療に使用される IL-31 アンタゴニストであって、0.1mg ~ 1000mg/body/1日 ~ 12週、好ましくは、0.1mg ~ 1000mg/body/2週、0.1mg ~ 1000mg/body/4週、又は、0.1mg ~ 1000mg/body/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与される、IL-31 アンタゴニスト。

〔36〕 アトピー性皮膚炎の予防及び/又は治療に使用される IL-31 アンタゴニストであって、0.01mg ~ 10mg/kg/1日 ~ 12週、好ましくは、0.01mg ~ 10mg/kg/2週、0.01mg ~ 10mg/kg/4週、又は、0.01mg ~ 10mg/kg/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与される、IL-31 アンタゴニスト。

30

上記〔1〕~〔36〕のいずれかに記載の1又は複数の構成要件(element)の一部又は全部を任意に組み合わせたものも、技術常識に基づいて技術的に矛盾せず、かつ文脈に反しない限り、本開示に含まれる。

したがって、当業者は、例えば、「アトピー性皮膚炎の予防及び/又は治療に使用される IL-31 アンタゴニストであって、25mg ~ 100mg/body/4週、又は、0.2mg ~ 2mg/kg/4週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与される、IL-31 アンタゴニストであって、当該アトピー性皮膚炎は外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤による治療に効果不十分もしくは忍容性のない、中等症又は重症のアトピー性皮膚炎である、IL-31 アンタゴニスト。」などの多様な実施態様を直接かつ一義的に当然に想起できる。

40

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】所定のアトピー性皮膚炎(AD)患者を対象とした、CIM331又はプラセボの単回皮下投与後の、そう痒の抑制効果をVASに基づいて示した図である。

【図2】所定のアトピー性皮膚炎患者を対象とした、CIM331又はプラセボの単回皮下投与後の、皮膚炎の改善効果を、EASIスコアに基づいて示した図である。

【図3】所定のアトピー性皮膚炎患者を対象とした、CIM331又はプラセボの単回皮下投与後の、生活の質(QOL)の向上の有無を、睡眠効率を指標として示した図である。

【図4】所定のアトピー性皮膚炎患者を対象とした、CIM331又はプラセボの単回皮下投与

50

後の、外用ステロイド（ロコイド）の使用量を示した図である。

【図5】所定のアトピー性皮膚炎患者を対象とした、CIM331単回皮下投与後の、血清中CIM331濃度の推移を示した図である。

【図6】カニクイザルに0.2 mg/kgのCIM331を単回皮下投与後のIL-31誘発そう痒行動回数を示す図である。

【図7】カニクイザルに1 mg/kgのCIM331を単回皮下投与後のIL-31誘発そう痒行動回数を示す図である。

【図8】ミカエリス・メンテン式を導入した非線形解析モデルを示す。図中、各記号は以下を表す： X_{sc} : 皮下投与部位での薬物量, X_1 : 中央コンパートメントにおける薬物量, X_2 : 末梢コンパートメントにおける薬物量, F : バイオアベイラビリティ, k_{12} : 中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの薬物移行速度定数, k_{21} : 末梢コンパートメントから中央コンパートメントへの薬物移行速度定数, k_a : 吸収速度定数, k_{el} : 非飽和性の消失速度定数, V_1 : 中央コンパートメントの分布容積, V_{max} : 全ての受容体と抗体が結合した時の抗体の消失速度, K_m : 全抗原量の50%の抗原と結合する抗体濃度, C_p : 抗体濃度。

【図9】CIM331のヒト血清中濃度推移予測を示す。

【図10】1コンパートメントモデルを用いたCIM331の至適投与量のシミュレーションにおける体重と曝露の関係性を示す図である。

【図11】indirect turnover modelを用いたCIM331投与1年後の想定されるそう痒VASを示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下に、本開示の好ましい非限定的な態様を説明する。

【0013】

後述する本実施例に記載されるあらゆる実施態様は、本特許出願の権利化を意図する国における、実施例に記載の内容を限定的に解釈しようとし得るいかなる特許実務、慣習、法令等の制限に縛られることなく、本「発明を実施するための形態」においても同等に記載されていると当然にみなされることを意図して記載される。

【0014】

IL-31 (Interleukin-31) はT細胞サイトカインであり、IL-31を過剰発現させたトランスジェニック・マウスでは、アトピー性皮膚炎に類似する皮膚炎様症状が発症し、持続的な引っ掻き行動が見られるなど、そう痒に関与することが知られている。

【0015】

ヒトIL-31の核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ、RefSeq登録番号NM_001014336およびRefSeq登録番号NP_001014358としても知られている。

【0016】

IL-31の受容体は、IL-31受容体A (IL-31RA) とオンコスタチンM受容体 (OSMR) のヘテロダイマーから形成される (Nat Immunol (2004) 5, 752-60)。IL-31RAはNR10とも呼ばれ、複数のスプライシングバリエーションがあることが知られている (WO00/075314)。スプライシングバリエーションには、NR10.1 (652アミノ酸)、NR10.2 (252アミノ酸)、NR10.3 (662アミノ酸、IL-31RAv4とも呼ばれる)、IL-31RAv3 (764アミノ酸) などが知られているが、好ましいIL-31RAとしてはNR10.3 (IL-31RAv4) およびIL-31RAv3を例えば挙げることができる。ヒトIL-31RA (IL-31RAv4) の核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ、RefSeq登録番号NM_001242638およびRefSeq登録番号NP_001229567としても知られている。ヒトIL-31RA (IL-31RAv3) の核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ、RefSeq登録番号NM_139017およびRefSeq登録番号NP_620586としても知られている。また、ヒトOSMRの核酸配列およびアミノ酸配列は、それぞれ、RefSeq登録番号NM_003999およびRefSeq登録番号NP_003990としても知られている。

【0017】

本開示におけるIL-31アンタゴニストとは、一態様において、IL-31によって引き起こされる細胞内シグナル伝達を抑制あるいは遮断する化合物を意味し、これはIL-31シグナル

を阻害する化合物と言い換えることもできる。そのような化合物は天然に存在する化合物であってもよいし、人工的に合成された化合物であってもよい。また、低分子化合物であってもよいし、タンパク質のような高分子化合物であってもよい。

【0018】

細胞外に存在するIL-31は、細胞表面に存在するIL-31受容体（IL-31RAとOSMRのヘテロダイマー）を介して細胞内シグナル伝達を引き起こすことが知られている（Nat Immunol (2004) 5, 752-760）。IL-31受容体の細胞外ドメインにIL-31結合ドメインが含まれており、そこにIL-31が結合すると、IL-31受容体の立体構造に変化が起こり、その結果としてIL-31受容体の細胞内ドメインから細胞内シグナル伝達を開始される。

【0019】

ある化合物がIL-31シグナルを阻害するかどうかは、ある一つの方法として、その化合物がIL-31とIL-31受容体との結合を阻害するかどうかを調べることにより確認することができる。そのような測定を行うための方法として、ELISAやフローサイトメトリーを利用したアッセイ、表面プラズモン共鳴を利用したアッセイなどを挙げることができる。例えばELISAの場合、プレート上にIL-31受容体（またはIL-31RA）タンパク質を固相化して、そこに結合するIL-31タンパク質の量を、酵素標識された抗IL-31抗体などの二次抗体で検出するような系を用意して、そこに化合物を添加した場合に、検出されるIL-31タンパク質の量が減少するかどうかを測定することによって、当該化合物がIL-31とIL-31受容体との結合を阻害したかどうかを評価することができる。

また、別の方法として、ある化合物がIL-31シグナルを阻害するかどうかは、IL-31が細胞に作用することによって引き起こされる生理活性がその化合物により阻害されるかどうかを調べることによっても確認することができる。前記生理活性は、何らかの方法により定量的あるいは定性的に測定できる活性であれば特に限定されないが、細胞増殖活性やタンパク質リン酸化活性、遺伝子/タンパク質発現誘導活性などを挙げることができる。例えば、表面にIL-31受容体を発現し、外部からのIL-31刺激に応じて増殖活性が誘導されるような細胞を用意して、そこに化合物を添加した場合に、IL-31により誘導される細胞増殖活性が低下するかどうかを測定することによって、当該化合物がIL-31シグナルを阻害したかどうかを評価することができる。そのような細胞としては、生来的にIL-31受容体を発現している天然の細胞を用いてもよいし、人工的にIL-31受容体を発現させた遺伝子組換え細胞を用いてもよい。遺伝子組換え細胞の好適な例として、IL-31受容体を発現させたBa/F3細胞を挙げることができる。また、さらなる別の方法として、Dillonらの文献（Nat Immunol (2004) 5, 752-760）に記載の方法を用いることもできる。

【0020】

本開示において、IL-31アンタゴニストがIL-31シグナルを阻害する程度は、限定されないが、少なくとも10%以上、好ましくは20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、特に好ましくは90%以上、95%以上、98%以上阻害してもよい。

【0021】

本開示において、IL-31シグナルを阻害する化合物の好ましい態様としては、IL-31シグナルを阻害するタンパク質を挙げることができる。ここでのタンパク質は、IL-31またはIL-31受容体に特異的に結合する性質を有するタンパク質であれば特に限定されない。好ましい例としては抗体や抗体様分子（Curr Opin Biotechnol (2006) 17, 653-658, Curr Opin Struct Biol (1997) 7, 463-469, Protein Sci (2006) 15, 14-27）を挙げることができる。抗体には、モノクローナル抗体（例えばIgG、IgM、IgE、IgA、IgDなど）、ポリクローナル抗体、改変抗体（例えばキメラ抗体、ヒト化抗体、糖鎖改変抗体（WO99/54342、WO00/61739）など）、抗体断片（例えばFab、F(ab')₂、Fv、CDRなど）、多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体など）、コンジュゲート抗体（例えばポリエチレングリコール（PEG）、放射性同位体もしくは薬物などが付加された抗体）などいかなる抗体も含まれる。一方、抗体様分子の例としては、DARPin（WO2002/020565）、Affibody（WO1995/001937）、Avimer（WO2004/044011）、Adnectin（WO2002/032925）などを挙げることができる。

より好ましいのはIL-31シグナルを阻害する抗体である。また、IL-31シグナルを阻害するタンパク質の別の好ましい例として、IL-31RAの細胞外ドメインを含むタンパク質、あるいはIL-31受容体（IL-31RAとOSMRのヘテロダイマー）の各細胞外ドメインを含むタンパク質を挙げることができる。

【0022】

本開示において、IL-31シグナルを阻害する抗体の好ましい態様としては、IL-31に結合することによってIL-31シグナルを阻害する抗体（抗IL-31中和抗体）、あるいはIL-31受容体に結合することによってIL-31シグナルを阻害する抗体（抗IL-31受容体中和抗体）を挙げることができる。抗IL-31受容体中和抗体には、IL-31RAに結合することによってIL-31シグナルを阻害する抗体（抗IL-31RA中和抗体）、OSMRに結合することによってIL-31シグナルを阻害する抗体（抗OSMR中和抗体）、あるいはIL-31RAとOSMRのヘテロダイマーに結合することによってIL-31シグナルを阻害する抗体（抗IL-31RA/OSMRヘテロダイマー中和抗体）などが含まれる。これらの抗IL-31受容体中和抗体の中でも、好ましくは抗IL-31RA中和抗体又は抗IL-31RA/OSMRヘテロダイマー中和抗体であり、より好ましくは抗IL-31RA中和抗体である。

【0023】

さらなる一実施態様又は別の実施態様における本開示のIL-31シグナルを阻害する抗体は、IgG2のH鎖定常領域配列のアミノ酸変異体を含み、当該アミノ酸変異体は天然型IgG2のH鎖定常領域配列（配列番号：15）において419位にグルタミン酸（EUナンバリング）を含むのが好ましい。このような改変抗体は、前記419位のアミノ酸変異以外はアミノ酸配列が同一である天然型IgG2のH鎖定常領域配列を含む参照抗体と比較して、増大した血漿中半減期を示すので有利である。かかる増大した血漿中半減期は、前記419位におけるグルタミン酸へのアミノ酸置換による等電点（pI）の低下によりもたらされたと考えられる（本実施例2）。

したがって、一実施態様における本開示の医薬組成物は、前記419位のアミノ酸変異以外は同一である天然型IgG2のH鎖定常領域配列を含む参照抗体を含む（参照）医薬組成物と比較して、増大した血漿中半減期を提供するための医薬組成物に関するもので有利である。

この場合における好ましい一実施態様における本開示のIL-31シグナルを阻害する抗体は、以下のいずれかの抗IL-31RA中和抗体である。

（1）配列番号：1に記載のCDR1、配列番号：2に記載のCDR2、および配列番号：3に記載のCDR3を含むH鎖可変領域、ならびに、配列番号：4に記載のCDR1、配列番号：5に記載のCDR2、および配列番号：6に記載のCDR3を含むL鎖可変領域を含む抗IL-31RA抗体；

（2）配列番号：7に記載のH鎖可変領域、および、配列番号：8に記載のL鎖可変領域を含む抗IL-31RA抗体；又は、

（3）配列番号：9に記載のH鎖、および、配列番号：10に記載のL鎖を含む抗IL-31RA抗体。

【0024】

本明細書で明示的に記載しない場合であって、かつ、文脈に反しない限り、等電点（pI）とは、理論等電点、又は、実験的に測定した等電点のいずれであってもよいことが理解され、単に「pI」とも称される。

例えば、等電点の値は、当業者に公知の等電点電気泳動により測定することが可能である。また、理論等電点の値は、遺伝子およびアミノ酸配列解析ソフトウェア（Genetyx等）を用いて計算することができる。あるいは、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒト等の血漿等を用いた抗体の薬物動態試験を実施し、当業者に公知の方法、例えば、BIACORE、細胞増殖アッセイ、ELISA、EIA（酵素免疫測定法）、RIA（放射免疫測定法）又は蛍光免疫法と組み合わせることで測定可能である。

【0025】

アミノ酸変異（改変）の前後で抗体の血漿中半減期が増減されたか否かは、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒト等の血漿等を用いて当業者公知の方法で抗体の薬物動態

試験を行うことで確認してよい。

【 0 0 2 6 】

いっそうさらなる一実施態様又は別の実施態様における本開示のIL-31シグナルを阻害する抗体は、ヒト及びカニクイザルのIL-31RAに対して交差反応性を有するが、マウス、ラット、及びウサギのいずれのIL-31RAに対しても（実質的に）交差反応性を示さないことが好ましい。

【 0 0 2 7 】

抗体を作製する方法は当業者によく知られているが、例えばハイブリドーマ法（Nature (1975) 256, 495）やファージ抗体ライブラリ法（Nature (1991) 352, 624-628、J Mol Biol (1991) 222, 581-597）により作製することができる。IL-31タンパク質やIL-31受容体タンパク質などを免疫原として用いれば、これらの方法により抗IL-31抗体や抗IL-31受容体抗体を多数取得することができる。さらに、これらの抗体の中から、上記のIL-31シグナルを阻害する化合物を検出する方法を用いてスクリーニングを行えば、抗IL-31中和抗体や抗IL-31受容体中和抗体を取得することができる。IL-31やIL-31受容体などのタンパク質は当業者に公知の遺伝子工学的手法により調製してもよい。具体的には、所望のタンパク質をコードする遺伝子を発現ベクターに挿入して、それを適当な宿主細胞に導入した後、その宿主細胞中あるいはその宿主細胞の培養上清中に発現した目的のタンパク質を精製することにより調製することができる。

【 0 0 2 8 】

抗IL-31中和抗体の好ましい例としては、WO2006/122079、WO2008/028192及びWO2009/071696に記載の抗IL-31抗体を挙げることができる。

【 0 0 2 9 】

限定はされないが、抗IL-31RA中和抗体の好ましい例としては、WO2007/142325に記載の抗IL-31RA（NR10）抗体、WO2009/072604に記載の抗IL-31RA（NR10）抗体、WO2010/064697に記載の抗IL-31RA（NR10）抗体などを挙げることができる。

また、別の好ましい例として、抗ヒトIL-31RA（中和）抗体が挙げられ、具体的には、ヒトIL-31RAのドメイン1及び／又はドメイン2を認識する抗IL-31RA（中和）抗体を挙げることができる。ここでヒトIL-31RAのドメイン1とは、配列番号：11に記載のアミノ酸配列における53番目のアミノ酸から152番目のアミノ酸までの領域（LPAKP～LENIA）を指す。また、ドメイン2とは、配列番号：11に記載のアミノ酸配列における153番目のアミノ酸から259番目のアミノ酸までの領域（KTEPP～EEEAP）をいう。

限定はされないが、抗IL-31RA中和抗体の中でもより好ましくは、WO2010/064697にも記載されている、配列番号：1に記載のCDR1、配列番号：2に記載のCDR2、および配列番号：3に記載のCDR3を含むH鎖（重鎖）可変領域、ならびに配列番号：4に記載のCDR1、配列番号：5に記載のCDR2、および配列番号：6に記載のCDR3を含むL鎖可変領域を含む抗IL-31RA抗体であり、さらに好ましくは、配列番号：7に記載のH鎖可変領域、および配列番号：8に記載のL鎖（軽鎖）可変領域を含む抗IL-31RA抗体であり、特に好ましくは、配列番号：9に記載のH鎖、および配列番号：10に記載のL鎖を含む抗IL-31RA抗体である。

【 0 0 3 0 】

また、CDRの定義の方法としては、Kabatらの方法（Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed (1991), Bethesda, MD）、Chothiaらの方法（Science (1986) 233, 755-758）、抗原-抗体の接触（Contact）領域に基づく方法（J Mol Biol (1996) 262, 732-745）などが知られている。具体的には、各方法によるCDRは以下のように定義される。

CDR	Kabat	Chothia	Contact
L1	L24-L34	L24-L34	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H32/34	H30-H35B（Kabatナンバリング）

H1	H31-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothiaナンバリング)
H2	H50-H65	H52-H56	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H93-H101

【 0 0 3 1 】

本開示における抗IL-31RA中和抗体の好ましい例としては、配列番号：7に記載のH鎖可変領域に含まれるCDR1、CDR2、およびCDR3、ならびに配列番号：8に記載のL鎖可変領域に含まれるCDR1、CDR2、およびCDR3を、それぞれH鎖CDR1、CDR2、およびCDR3、ならびにL鎖CDR1、CDR2、およびCDR3として含む抗IL-31RA抗体を挙げることができる。そのような抗体におけるCDRの定義の方法は、Kabatらの方法、Chothiaらの方法、抗原-抗体の接触(Contact)領域に基づく方法のいずれに従ってもよく、または、それらを組み合わせた方法に従ってもよい。

10

【 0 0 3 2 】

上記のH鎖およびL鎖各CDRの配列、H鎖およびL鎖可変領域の配列、ならびにH鎖およびL鎖全長の配列で特定された抗IL-31RA抗体と同じエピトープに結合する抗IL-31RA抗体も抗IL-31RA中和抗体として同様に好ましい。エピトープとは、抗体が認識して結合する抗原の特定の構造単位のことであり、抗原がポリペプチドの場合は、通常6~10個程度のアミノ酸からなる。エピトープの同定は、抗原を断片化したペプチドを合成する方法、部位特異的突然変異を抗原に導入する方法(例えばアルギニン/グルタミン酸スキニング、J Biol Chem (1995) 270, 21619-21625、J Biol Chem (2006) 281, 20464-20473)、抗原-抗体複合体の結晶化を行う方法など、当業者に公知の方法により行うことができる(Using Antibodies: A Laboratory Manual (1999), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)。本開示において、「同じエピトープに結合する」とは、2種類の抗体が結合するエピトープが少なくとも一部重複することを意味する。重複する程度は、限定されないが、少なくとも10%以上、好ましくは20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、特に好ましくは90%以上、最も好ましくは100%重複する。

20

【 0 0 3 3 】

また、IL-31RAへの結合が上記のH鎖およびL鎖各CDRの配列、H鎖およびL鎖可変領域の配列、ならびにH鎖およびL鎖全長の配列で特定された抗IL-31RA抗体と競合する抗IL-31RA抗体も、抗IL-31RA中和抗体として同様に好ましい。2種類の抗体が互いに競合するかどうかは、ELISAなどを利用した競合結合アッセイにより評価することができる。具体的には、2種類ある抗体のうち、一方の抗体を蛍光などで予め標識して、その抗体(標識抗体)の抗原への結合を検出する系を用意し、そこにもう一方の標識されていない抗体(被検抗体)を共存させた場合と共存させなかった場合とを比較して、被検抗体が共存した場合に標識抗体の抗原への結合量が低下していれば、被検抗体と標識抗体は互いに競合すると判断することができる。本開示において、競合する程度は特に限定されないが、少なくとも10%以上、好ましくは20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、特に好ましくは90%以上、95%以上、98%以上競合する(すなわち、他方の抗体の結合量を低下させる)。

30

【 0 0 3 4 】

本開示のIL-31シグナルを阻害する抗体(例えば、抗IL-31中和抗体又は抗IL-31RA中和抗体)をコードする塩基配列やアミノ酸配列は当業者に公知の方法により得ることが可能である。本開示で記載される抗体のアミノ酸配列に含まれるアミノ酸は翻訳後に修飾(例えば、N末端のグルタミンのピログルタミル化によるピログルタミン酸への修飾は当業者によく知られた修飾である)を受ける場合もあるが、そのようにアミノ酸が翻訳後修飾された場合であっても、当然のことながら本開示で記載されているアミノ酸配列に含まれる。

40

【 0 0 3 5 】

本開示におけるアトピー性皮膚炎は、限定はされないが、好ましくはIL-31シグナルに起因するか、IL-31によって引き起こされるアトピー性皮膚炎であってよいし、また、IL-31アンタゴニストによる予防及び/又は治療に対して応答性を示すアトピー性皮膚炎であ

50

ってよい。

また、本開示におけるそう痒は、アトピー性皮膚炎によって生じるそう痒であり、限定はされないが、好ましくはIL-31シグナルに起因するか、IL-31によって引き起こされるアトピー性皮膚炎によって生じるそう痒であってよい。また、IL-31アンタゴニストによる予防及び/又は治療に対して応答性を示す、アトピー性皮膚炎によって生じるそう痒であってよい。

【0036】

また、アトピー性皮膚炎は、例えば、中等度から重度のアトピー性皮膚炎であってよく、好ましくは、外用治療に効果不十分もしくは忍容性がないか、標準的な外用治療に効果不十分もしくは忍容性がないか、あるいは、標準的な外用治療を実施することができない（禁忌等を理由として）、中等症又は重症のアトピー性皮膚炎であってよい。より好ましくは、外用治療に効果不十分もしくは忍容性のない、中等症又は重症のアトピー性皮膚炎であってよい。

例えば、外用治療としては、外用ステロイド剤（例えば、プレドニゾロンやヒドロコルチゾンなどの、糖質コルチコイドもしくはその誘導体）や免疫抑制剤として知られる外用カルシニューリン阻害剤（例えば、タクロリムス、ピメクロリムス）が知られている。

【0037】

アトピー性皮膚炎の治療薬としては、外用ステロイド剤や外用カルシニューリン阻害剤に加えて、例えば、シクロスポリン、メトトレキサート（MTX）、又はアザチオプリン（AZA）、あるいは、抗ヒスタミン薬（抗ヒスタミン製剤としては多様な薬剤が知られており、大きくは、第一世代抗ヒスタミン薬と第二世代抗ヒスタミン薬とに分けられ得る）などが知られている。

より具体的には、アトピー性皮膚炎の治療としては、限定はされないが、以下のような治療法が知られている（「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」古江等、日皮会誌：119（8），pp.1515-1534，2009；「Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents.」Sidbury R et al. J Am Acad Dermatol. (2014), pp. 327-337）；Saeki H, et al. J Dermatol 2009, 36, pp.563-77）。

(1)シクロスポリン製剤（製品名ネオオーラル）

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。

(2)ステロイド製剤内服（製品名プレドニゾロン錠）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mg（錠剤の場合1～12錠、散剤の場合0.5～6g）を1～4回に分割して経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

(3)紫外線療法

一般に週1～2回の通院が必要と言われているが、確定した指針・ガイドラインは存在しない。

(4)抗ヒスタミン製剤（製品名アレグラ）

通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mgを1日2回経口投与する。通常、7歳以上12歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回30mgを1日2回、12歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mgを1日2回経口投与する。症状により適宜増減する。

(5)ステロイド外用剤（製品名フルメタ）

通常、1日1～数回、適量を患部に塗布する。症状により適宜増減する。

(6)ステロイド外用剤（製品名ロコイド）

通常1日1～数回適量を塗布する。症状により適宜増減する。

(7)タクロリムス製剤（製品名プロトピック）

通常、成人には1日1～2回、適量を患部に塗布する。1回あたりの塗布量は5gまでとする。

(8)ピメクロリムス製剤（製品名エリデル）

通常1日2回適量を塗布する。症状により適宜増減する。

【0038】

一実施態様において、本開示のIL-31アンタゴニスト（例えば抗IL-31中和抗体または抗IL-31RA中和抗体）は、上述の既存の治療薬や治療法と併用して投与されてもよい。本開示のIL-31アンタゴニストは、例えば、外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤と併用して投与されてもよく、当該IL-31アンタゴニストは、外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤の投与前（塗布前）、投与（塗布）と同時に、又は投与後（塗布後）に、対象に投与されてもよい。後述の「（4-5）CIM331と外用ステロイド剤等との併用投与の効果」に詳述されるように、第II相反復投与試験のPartA期間にはCIM331の投与によりそう痒改善効果が十分認められたにも関わらず皮膚炎改善効果が十分ではなかった患者において、PartB開始後に、CIM331に加えて短期間あるいは必要期間の外用ステロイド剤等を併用して投与したところ、継続的かつ顕著な皮膚炎改善効果が驚くべきことに認められた。

10

なお、IL-31アンタゴニストと外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤との併用投与時の、投与順、投与タイミング、それぞれの投与回数は特に限定されず、本開示のIL-31アンタゴニストの各継続用量（後述する）が等量であり、かつ、各継続用量の投与間隔（各投与の間隔）が等しくして投与さえされていればよい。非限定の好ましい実施態様において、本開示のIL-31アンタゴニストを併用投与することにより、外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤の単剤での継続投与（塗布）時と比較して、併用して投与される外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤の用量（塗布量）を減少させ得る（図4）。その減少量としては特に限定はされないが、外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤の単剤での継続投与（塗布）時と比較して、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、又は100%減少されてよい。

20

外用ステロイド剤としては、限定はされないが、ヒドロコルチゾン、デソニド、プレドニゾロンなどであってよい。外用カルシニューリン阻害剤としては、限定はされないが、ピメクロリムス、タクロリムスなどであってよい。

【0039】

アトピー性皮膚炎の重症度（軽度、中等度、重度など）は、例えば、白取の重症度基準、後述する視覚的アナログ尺度（Visual Analogue Scale、VAS）、そう痒Verbal rating scale（VRS）、European Task Force on Atopic Dermatitis による SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）、米国のEczema Area and Severity Index（EASI）、あるいはstatic Investigator's Global Assessment（sIGA）などの、当業者に公知の、皮疹又は対象が感じる痒みの程度をスコア化する分類方法に基づいて分類されてよい。

30

例えば、VASは100 mmの直線で、0 mmを痒みなし、100 mmを想像され得る最悪の痒みとした場合に、測定時のかゆみの強さを対象（患者）自身が0～100 mmの間に線で示すものであるところ、例えば、VASが40 mm以上と判定された対象を中等度から重度のアトピー性皮膚炎に罹患していると認定してもよく、一実施態様において、例えば、VASは45 mm以上であったり、あるいは、50 mm以上としてもよい。同様に、例えば、VRSの場合には、「中等度のかゆみ」以上に分類された対象を中等度から重度のアトピー性皮膚炎に罹患していると認定してもよい（Reich et al.2012）、あるいは例えば、EASIが10以上、あるいは、sIGAスコアが3以上、あるいは、白取の重症度分類に基づいた日中及び夜間の痒みの程度の評価の合計が4以上と判定された対象を中等度から重度のアトピー性皮膚炎に罹患していると認定してもよい。あるいは、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の例えば5%以上である対象を中等度から重度のアトピー性皮膚炎に罹患していると認定してもよい。あるいは、ここで挙げた複数の指標を、適宜、一つまたは複数組み合わせたものを満たす対象を中等度から重度のアトピー性皮膚炎に罹患していると認定してもよい。

40

【0040】

本明細書における「対象」とは、限定されないが、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル（例えばカニクイザル）、ヒトなどであっ

50

てよく、特に好ましくはヒトであってよい。)であってよい。ヒトは成人(18歳以上)であってよいし、小児(0歳~18歳未満、例えば6ヶ月~18歳未満など)であってよい。

【0041】

一態様において、本開示は、IL-31アンタゴニストを有効成分として含む、アトピー性皮膚炎の予防用及び/又は治療用医薬組成物(なお、「予防用及び/又は治療用医薬組成物」は、「予防剤及び/又は治療剤」に言い換えられてもよい。)に関する。

かかる場合、当該IL-31アンタゴニストは、以下に詳述する、所定の投与間隔で所定の用量(投与量)にて等量かつ同一の投与間隔で反復投与されることが意図されてよい。

【0042】

一実施態様において、本開示の医薬組成物は、アトピー性皮膚炎によって生じるそう痒症の予防用及び/又は治療用に用いられてよい。

10

【0043】

さらなる一実施態様又は別の実施態様において、本開示の医薬組成物は、アトピー性皮膚炎によって引き起こされる睡眠障害の改善用に用いられてもよく、ここで、前記睡眠障害は、アトピー性皮膚炎によって生じるそう痒症によって引き起こされてもよい。当該睡眠障害の改善は、例えば、入眠から覚醒までの時間の増加、及び/又は、睡眠潜時(着床後睡眠までの時間)の短縮によって特徴づけられてよい。

【0044】

いっそうさらなる一実施態様又は別の実施態様において、本開示の医薬組成物は、アトピー性皮膚炎により生じる、発赤、硬結、丘疹、浮腫、掻破痕、及び苔癬化からなる群より選択される少なくとも1つの症状を抑制するために用いられてもよい。

20

【0045】

本開示の一実施態様において、アトピー性皮膚炎の予防及び/又は治療とは、限定はされないが、現に、アトピー性皮膚炎又はそれに伴い生じる種々の症状(例えば、そう痒、発赤、硬結、丘疹、浮腫、掻破痕、苔癬化、QOLの低下、もしくは睡眠不足等)を呈している対象に薬剤等を投与等して、それらの症状の1種又は複数を抑制すること、及び/又は、アトピー性皮膚炎又はそれに伴い生じる種々の症状を発現していた対象に薬剤等を投与等して、それらの症状の1種又は複数の発現を未然に阻止するか、発現率を減少させることをいってもよい。アトピー性皮膚炎の予防及び/又は治療とは、アトピー性皮膚炎それ自体を予防及び/又は治療できない場合であっても、アトピー性皮膚炎に伴い生じる種々の症状のいずれか一つでも改善されれば、予防及び/又は治療に有用であると判断又は決定されてもよい。

30

【0046】

限定はされないが、アトピー性皮膚炎に罹患している恐れのある対象とは、アトピー性皮膚炎に過去に罹患しており、症状が再燃する恐れのある対象であってよいし、あるいは、アトピー性皮膚炎に罹患しているとの診断又は決定が医師等に下される前の、アトピー性皮膚炎を発症していると疑われている対象であってよい。

一実施態様において、アトピー性皮膚炎の予防と治療は場合によって同義に解されてもよい。

【0047】

40

本実施例におけるアトピー性皮膚炎患者を対象としたIL-31アンタゴニストの単回皮下投与試験では、IL-31アンタゴニスト投与群において睡眠効率の改善が認められた。

アトピー性皮膚炎は生命を脅かす重篤な疾患では必ずしもないものの、当該疾患に付随する症状は、日常生活に大きな影響を及ぼす。特にそう痒は最も特徴的な症状であり、患者の生活の質(QOL)を著しく低下させる不快な感覚であり、患者はそう痒のために睡眠が妨げられると報告されている(Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Ocampo-Candiani J, Cox M, Langeraar J, Simon JC. Patient perspective on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006;118:226-32.)。また、患者が小児の場合、患児のみならず保護者への負担も大きく、中等症ないし重症の患児の保護者は、毎日3時間を治療処置に費やし、毎日1~2時間の睡眠時

50

間が損なわれているという報告もある (Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. Arch Dis Chil 1997;76:159-62.)。

したがって、別の態様において、本開示は、IL-31アンタゴニストを有効成分として含有する、アトピー性皮膚炎の予防用及び/又は治療用医薬組成物であって、さらにはアトピー性皮膚炎によって引き起こされる睡眠障害の改善用の、医薬組成物に関する。あるいは、さらなる態様又は別の態様において、本開示は、アトピー性皮膚炎によって引き起こされるQOLの改善用の、医薬組成物に関する。当該睡眠障害の改善は、例えば、入眠から覚醒までの時間の増加、及び/又は、睡眠潜時(着床後、睡眠までの時間)の短縮によって特徴づけられてよい。

10

【0048】

本明細書において、等量かつ同一の投与間隔での反復投与とは、一実施態様において、本開示におけるIL-31アンタゴニストが初めて対象に投与される投与量(初回用量)と、その後に投与される継続用量(すなわち、初回用量を投与された以降に継続して投与される用量)とが、等量であり、かつ、投与間隔(各投与の間隔)を等しくして投与されることを意図してよい。すなわち、例えば、初回用量の投与と1回目の継続用量の投与との間隔、あるいは、n回目(nは1以上の整数)の継続用量の投与とn+1回目の継続用量の投与との間隔とが全て等しく、かつ、用量が等量であることを意味してよい。あるいは別の実施態様において、等量かつ同一の投与間隔での反復投与とは、初回用量と継続用量とが異なっているはいるが、各継続用量が等量であり、かつ、各継続用量の投与間隔(各投与の間隔)を等しくして投与されることを意図してもよい。

20

mg/kgやmg/bodyで記載される、本開示のIL-31アンタゴニストの用量(投与量)は、特に言及がなく文脈から矛盾しない限り、初回用量と継続用量とが同一であることを意図している場合には、初回用量と継続用量の両方の用量を指しているとみなされてよく、初回用量と継続用量とが異なることを意図している場合には、継続用量を指しているとみなされてよい。

決定された投与間隔(例えば、投与間隔を4週毎と決定した場合には、4週毎)において、各投与間隔に対して「許容範囲」が伴い得ることが当業者には当然に理解され、当業者は当該許容範囲を適宜決定できる。

【0049】

30

一実施態様において、本開示において、反復投与の回数としては、例えば、初回用量に続いて、継続用量での投与を、限定はされないが、例えば、1回~10000回以上、より具体的には例えば、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、・・・15回、・・・20回、・・・25回、・・・35回、・・・40回、・・・50回、・・・60回、・・・70回、・・・80回、・・・90回、・・・100回、・・・500回、・・・1000回、・・・10000回、・・・、行うことが意味されてよい。

【0050】

一実施態様において、本開示の医薬組成物又は本開示におけるIL-31アンタゴニストの投与間隔としては、最小期間は1日以上~最大期間は12週間以下であることが企図され、具体的には、例えば、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、10日、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、1カ月、2カ月、又は3カ月であってよい。また、投与間隔は別の表現で表すことができ、例えば、1日に1回~12週間に1回と記載することもできるし、あるいは、1日毎~12週間毎と記載することもできる。

40

【0051】

本開示において、投与量(用量)は、例えばmg/kg以外にも、体重換算用量に相当する固定用量(mg/body)、あるいは体表面積換算用量(mg/m²)などで表してもよい。

例えば、本開示におけるIL-31アンタゴニストをアトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に対して固定用量(mg/body)で投与することが意図される場合には、本開示におけるIL-31アンタゴニストの投与量を、mg/kgからmg/bodyへ換算し

50

、適当な投与量 (mg/body) を設定して、対象に投与してもよい。この際、mg/kgからmg/bodyへの換算ロジックとしては、限定はされないが、当業者公知のロジックを用いて適宜決定してよい。そのようなロジックの一例としては以下が考えられ得る：

本開示におけるIL-31アンタゴニストの最低有効血清中濃度と最大忍容（経験）血清中濃度が存在すると仮定し、この濃度範囲に血清中IL-31アンタゴニスト濃度が体重にかかわらず得られるように、mg/kgの投与量からmg/bodyの投与量への変更を検討してよい。そのような対象は、例えば体重が100kg未満又は120kg未満である対象であってよい。限定はされないが、高体重（例えば体重が100kg超又は120kg超）の対象に対してはmg/bodyでの投与量の場合により増大させてもよい。また、低体重の小児用の投与量はmg/bodyでは曝露が著しく増大する可能性がある場合には、mg/kgでの投与を検討してもよい。

10

【 0 0 5 2 】

非限定的な一実施態様において、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象、例えば、ヒトの成人及び小児には、0.1mg～1000mg/body、例えば、0.2mg～360mg/body、好ましくは、例えば、10mg～100mg/body、10mg～75mg/body、10mg～50mg/body、10mg～40mg/body、10mg～39.5mg/body、10mg～39mg/body、10mg～38.5mg/body、10mg～38mg/body、10mg～37.5mg/body、15mg～100mg/body、15mg～75mg/body、15mg～50mg/body、15mg～40mg/body、15mg～39.5mg/body、15mg～39mg/body、15mg～38.5mg/body、15mg～38mg/body、15mg～37.5mg/body、17.5mg～100mg/body、17.5mg～75mg/body、17.5mg～50mg/body、17.5mg～40mg/body、17.5mg～39.5mg/body、17.5mg～39mg/body、17.5mg～38.5mg/body、17.5mg～38mg/body、17.5mg～37.5mg/body、20mg～100mg/body、20mg～75mg/body、20mg～50mg/body、20mg～40mg/body、20mg～39.5mg/body、20mg～39mg/body、20mg～38.5mg/body、20mg～38mg/body、20mg～37.5mg/body、22.5mg～100mg/body、22.5mg～75mg/body、22.5mg～50mg/body、22.5mg～40mg/body、22.5mg～39.5mg/body、22.5mg～39mg/body、22.5mg～38.5mg/body、22.5mg～38mg/body、22.5mg～37.5mg/body、25mg～50mg/body、25mg～200mg/body、25mg～120mg/body、25mg～110mg/body、25mg～100mg/body、25mg～90mg/body、25mg～80mg/body、25mg～79mg/body、25mg～78mg/body、25mg～77mg/body、25mg～76mg/body、25mg～75mg/body、25mg～74mg/body、25mg～73mg/body、25mg～72mg/body、25mg～71mg/body、25mg～70mg/body、25mg～50mg/body、30mg～50mg/body、30mg～75mg/body、30mg～100mg/body、30mg～150mg/body、30mg～200mg/body、30mg～250mg/body、30mg～300mg/body、40mg～70mg/body、40mg～71mg/body、40mg～72mg/body、40mg～73mg/body、40mg～74mg/body、40mg～75mg/body、40mg～76mg/body、40mg～77mg/body、40mg～78mg/body、40mg～79mg/body、40mg～80mg/body、40mg～90mg/body、40mg～100mg/body、40mg～110mg/body、40mg～120mg/body、42.5mg～70mg/body、42.5mg～71mg/body、42.5mg～72mg/body、42.5mg～73mg/body、42.5mg～74mg/body、42.5mg～75mg/body、42.5mg～76mg/body、42.5mg～77mg/body、42.5mg～78mg/body、42.5mg～79mg/body、42.5mg～80mg/body、42.5mg～90mg/body、42.5mg～100mg/body、42.5mg～110mg/body、42.5mg～120mg/body、45mg～70mg/body、45mg～71mg/body、45mg～72mg/body、45mg～73mg/body、45mg～74mg/body、45mg～75mg/body、45mg～76mg/body、45mg～77mg/body、45mg～78mg/body、45mg～79mg/body、45mg～80mg/body、45mg～90mg/body、45mg～100mg/body、45mg～110mg/body、45mg～120mg/body、47.5mg～70mg/body、47.5mg～71mg/body、47.5mg～72mg/body、47.5mg～73mg/body、47.5mg～74mg/body、47.5mg～75mg/body、47.5mg～76mg/body、47.5mg～77mg/body、47.5mg～78mg/body、47.5mg～79mg/body、47.5mg～80mg/body、47.5mg～90mg/body、47.5mg～100mg/body、47.5mg～110mg/body、47.5mg～120mg/body、50mg～70mg/body、50mg～71mg/body、50mg～72mg/body、50mg～73mg/body、50mg～74mg/body、50mg～75mg/body、50mg～76mg/body、50mg～77mg/body、50mg～78mg/body、50mg～79mg/body、50mg～80mg/body、50mg～90mg/body、50mg～100mg/body、50mg～110mg/body、50mg～120mg/body、50mg～150mg/body、50mg～200mg/body、50mg～250mg/body、50mg～300mg/body、52.5mg～70mg/body、52.5mg～71mg/body、52.5mg～72mg/body、52.5mg～73mg/body、52.5mg～74mg/body、52.5mg～75mg/body、52.5mg～76mg/body、52.5mg～77mg/body、52.5mg～78mg/body、52.5mg～79mg/body、52.5mg～80mg/body、52.5mg～90mg/body

20

30

40

50

、52.5mg～100mg/body、52.5mg～110mg/body、52.5mg～120mg/body、75mg～100mg/body、75mg～150mg/body、75mg～200mg/body、75mg～250mg/body、75mg～300mg/body、100mg～150mg/body、100mg～200mg/body、100mg～250mg/body、100mg～300mg/body、150mg～200mg/body、150mg～250mg/body、150mg～300mg/body、200mg～250mg/body、200mg～300mg/body等の中から選択される一点の投与量を、本開示におけるIL-31アンタゴニストの投与量として選択して、上述した投与間隔で、等量かつ同一の投与間隔で反復投与してよい。なお、疑義を避けるために明記するが、例えば、0.1mg～1000mg/bodyと記載される場合、0.1mg/body、0.2mg/body、0.3mg/body、0.4mg/body、・・・49.9mg/body、50mg/body、50.1mg/body、50.2mg/body、・・・99.8mg/body、99.9mg/body、100mg/body、100.1mg/body、100.2mg/body、・・・199.9mg/body、200mg/body、200.1mg/body、・・・359.8mg/body、359.9mg/body、360mg/body、360.1mg/body、・・・999.8mg/body、999.9mg/body、1000mg/bodyといったように、0.1mg/bodyの変動量で、0.1mg～1000mg/bodyの間に包含されるあらゆる投与量が、個別具体的に本明細書に記載されていることが意図されている。したがって、例えば、50mg～200mg/bodyの記載に触れた当業者は、直接かつ一義的に、例えば、50mg/body、50.5 mg/body、51 mg/body、51.5mg/body、52mg/body、52.5mg/body、53mg/body、53.5mg/body、54mg/body、54.5mg/body、55mg/body、55.5mg/body、56 mg/body、56.5 mg/body、57 mg/body、57.5 mg/body、58 mg/body、58.5 mg/body、59 mg/body、59.5 mg/body、60mg/body、60.5mg/body、61mg/body、61.5mg/body、62mg/body、62.5 mg/body、63 mg/body、63.5 mg/body、64 mg/body、64.5 mg/body、65 mg/body、65.5 mg/body、66 mg/body、66.5 mg/body、67 mg/body、67.5 mg/body、68 mg/body、68.5 mg/body、69 mg/body、69.5 mg/body、70 mg/body、70.5 mg/body、71 mg/body、71.5 mg/body、72 mg/body、72.5 mg/body、73 mg/body、73.5 mg/body、74 mg/body、74.5 mg/body、75 mg/body、75.5 mg/body、76 mg/body、76.5 mg/body、77 mg/body、77.5 mg/body、78 mg/body、78.5 mg/body、79 mg/body、79.5 mg/body、80 mg/body、80.5 mg/body、81 mg/body、81.5 mg/body、82 mg/body、82.5 mg/body、83 mg/body、83.5 mg/body、84 mg/body、84.5 mg/body、85 mg/body、85.5 mg/body、86 mg/body、86.5 mg/body、87 mg/body、87.5 mg/body、88 mg/body、88.5 mg/body、89 mg/body、89.5 mg/body、90 mg/body、90.5 mg/body、91 mg/body、91.5 mg/body、92 mg/body、92.5 mg/body、93 mg/body、93.5 mg/body、94 mg/body、94.5 mg/body、95 mg/body、95.5 mg/body、96 mg/body、96.5 mg/body、97 mg/body、97.5 mg/body、98 mg/body、98.5 mg/body、99 mg/body、99.5 mg/body、100 mg/body、100.5 mg/body、101 mg/body、101.5 mg/body、102 mg/body、102.5 mg/body、103 mg/body、103.5 mg/body、104 mg/body、104.5 mg/body、105 mg/body、105.5 mg/body、106 mg/body、106.5 mg/body、107 mg/body、107.5 mg/body、108 mg/body、108.5 mg/body、109 mg/body、109.5 mg/body、110 mg/body、110.5 mg/body、111 mg/body、111.5 mg/body、112 mg/body、112.5 mg/body、113 mg/body、113.5 mg/body、114 mg/body、114.5 mg/body、115 mg/body、115.5 mg/body、116 mg/body、116.5 mg/body、117 mg/body、117.5 mg/body、118 mg/body、118.5 mg/body、119 mg/body、119.5 mg/body、120 mg/body、120.5 mg/body、121 mg/body、121.5 mg/body、122 mg/body、122.5 mg/body、123 mg/body、123.5 mg/body、124 mg/body、124.5 mg/body、125 mg/body、125.5 mg/body、126 mg/body、126.5 mg/body、127 mg/body、127.5 mg/body、128 mg/body、128.5 mg/body、129 mg/body、129.5 mg/body、130 mg/body、130.5 mg/body、131 mg/body、131.5 mg/body、132 mg/body、132.5 mg/body、133 mg/body、133.5 mg/body、134 mg/body、134.5 mg/body、135 mg/body、135.5 mg/body、136 mg/body、136.5 mg/body、137 mg/body、137.5 mg/body、138 mg/body、138.5 mg/body、139 mg/body、139.5 mg/body、140 mg/body、140.5 mg/body、141 mg/body、141.5 mg/body、142 mg/body、142.5 mg/body、143 mg/body、143.5 mg/body、144 mg/body、144.5 mg/body、145 mg/body、145.5 mg/body、146 mg/body、146.5 mg/body、147 mg/body、147.5 mg/body、148 mg/body、148.5 mg/body、149 mg/body、149.5 mg/body、150 mg/body、150.5 mg/body、151 mg/body、151.5 mg/body、152 mg/body、152.5 mg/body、153 mg/body、153.5 mg/body、154 mg/body、154.5 mg/body、155 mg/body、155.5 mg/body、156 mg/body、156.5 mg/body

10

20

30

40

50

、157 mg/body、157.5 mg/body、158 mg/body、158.5 mg/body、159 mg/body、159.5 mg/body、160 mg/body、160.5 mg/body、161 mg/body、161.5 mg/body、162 mg/body、162.5 mg/body、163 mg/body、163.5 mg/body、164 mg/body、164.5 mg/body、165 mg/body、165.5 mg/body、166 mg/body、166.5 mg/body、167 mg/body、167.5 mg/body、168 mg/body、168.5 mg/body、169 mg/body、169.5 mg/body、170 mg/body、170.5 mg/body、171 mg/body、171.5 mg/body、172 mg/body、172.5 mg/body、173 mg/body、173.5 mg/body、174 mg/body、174.5 mg/body、175 mg/body、175.5 mg/body、176 mg/body、176.5 mg/body、177 mg/body、177.5 mg/body、178 mg/body、178.5 mg/body、179 mg/body、179.5 mg/body、180 mg/body、180.5 mg/body、181 mg/body、181.5 mg/body、182 mg/body、182.5 mg/body、183 mg/body、183.5 mg/body、184 mg/body、184.5 mg/body、185 mg/body、185.5 mg/body、186 mg/body、186.5 mg/body、187 mg/body、187.5 mg/body、188 mg/body、188.5 mg/body、189 mg/body、189.5 mg/body、190 mg/body、190.5 mg/body、191 mg/body、191.5 mg/body、192 mg/body、192.5 mg/body、193 mg/body、193.5 mg/body、194 mg/body、194.5 mg/body、195 mg/body、195.5 mg/body、196 mg/body、196.5 mg/body、197 mg/body、197.5 mg/body、198 mg/body、198.5 mg/body、199 mg/body、199.5 mg/body、200mg/body等の値が個別具体的に記載されていることを当然に理解する。

【 0 0 5 3 】

あるいは、非限定的な別の実施態様において、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象、例えばヒトの小児には、0.01mg～10mg/kg、例えば、0.05mg～7.5mg/kg、0.075mg～5mg/kg、又は、0.1mg～3mg/kg、好ましくは、例えば、0.1mg～0.25mg/kg、0.1mg～0.3mg/kg、0.1mg～0.5mg/kg、0.1mg～0.75mg/kg、0.1mg～1mg/kg、0.1mg～1.5mg/kg、0.1mg～2mg/kg、0.1mg～3mg/kg、0.125mg～0.25mg/kg、0.125mg～0.3mg/kg、0.125mg～0.5mg/kg、0.125mg～0.75mg/kg、0.125mg～1mg/kg、0.125mg～1.5mg/kg、0.125mg～2mg/kg、0.125mg～3mg/kg、0.2mg～0.3mg/kg、0.2mg～0.5mg/kg、0.2mg～0.75mg/kg、0.2mg～1mg/kg、0.2mg～1.5mg/kg、0.2mg～2mg/kg、0.2mg～3mg/kg、0.25mg～0.3mg/kg、0.25mg～0.5mg/kg、0.25mg～0.75mg/kg、0.25mg～1mg/kg、0.25mg～1.5mg/kg、0.25mg～2mg/kg、0.25mg～3mg/kg、0.3mg～0.5mg/kg、0.3mg～0.75mg/kg、0.3mg～1mg/kg、0.3mg～1.5mg/kg、0.3mg～2mg/kg、0.3mg～3mg/kg、0.5mg～0.75mg/kg、0.5mg～1mg/kg、0.5mg～1.5mg/kg、0.5mg～2mg/kg、0.5mg～3mg/kg、0.75mg～1mg/kg、0.75mg～1.5mg/kg、0.75mg～2mg/kg、0.75mg～3mg/kg、1mg～1.5mg/kg、1mg～2mg/kg、1mg～3mg/kg、1.5mg～2mg/kg、1.5mg～3mg/kg、2mg～3mg/kg、0.15mg～2.9mg/kg、0.2mg～2.8mg/kg、0.25mg～2.7mg/kg、0.3mg～2.6mg/kg、0.35mg～2.5mg/kg、0.4mg～2.4mg/kg、0.425mg～2.3mg/kg、0.45mg～2.2mg/kg、0.475mg～2.1mg/kg、又は、0.5mg～2mg/kg、あるいは、例えば、より好ましくは0.5mg～1.5mg/kgの中から選択される一点の投与量を、本開示におけるIL-31アンタゴニストの投与量として選択して、上述した投与間隔で、等量かつ同一の投与間隔で反復投与してよい。なお、疑義を避けるために明記するが、例えば、0.01mg～10mg/kgと記載される場合、0.01mg/kg、0.015mg/kg、0.02mg/kg、0.025mg/kg、0.03mg/kg、0.035mg/kg、0.04mg/kg、・・・0.125mg/kg、・・・0.49mg/kg、0.495mg/kg、0.5mg/kg、0.505mg/kg、0.51mg/kg、・・・0.98mg/kg、0.985mg/kg、0.99mg/kg、0.995mg/kg、1mg/kg、1.005mg/kg、1.01mg/kg、・・・、1.49mg/kg、1.495mg/kg、1.5mg/kg、1.505mg/kg、1.51mg/kg、・・・1.98mg/kg、1.985mg/kg、1.99mg/kg、1.995mg/kg、2mg/kg、2.005mg/kg、2.01mg/kg、・・・2.99mg/kg、2.995mg/kg、3mg/kg、3.005mg/kg、3.01mg/kg、・・・9.98mg/kg、9.985mg/kg、9.99mg/kg、9.995mg/kg、10mg/kgといったように、0.005mg/kgの変動量で、0.01mg～10mg/kgの間に包含されるあらゆる投与量が、個別具体的に本明細書に記載されていることが意図されている。したがって、例えば、0.1mg～3mg/kgの記載に触れた当業者は、直接かつ一義的に、例えば、0.1mg/kg、0.11mg/kg、0.12mg/kg、0.125mg/kg、0.13mg/kg、0.14mg/kg、0.15mg/kg、0.16mg/kg、0.17mg/kg、0.18mg/kg、0.19mg/kg、0.2mg/kg、0.21mg/kg、0.22mg/kg、0.23mg/kg、0.24mg/kg、0.25mg/kg、0.26mg/kg、0.27mg/kg、0.28mg/kg、0.29mg/kg、0.3mg/kg、0.31mg/kg、0.32mg/kg、0.33mg/kg、0.34mg/kg、0.35mg/kg、0.36mg/kg、0.37mg/kg、0.38mg/kg、0.39mg/kg、0.4mg/kg、0.41mg/kg、0.42mg

/kg、0.43mg/kg、0.44mg/kg、0.45mg/kg、0.46mg/kg、0.47mg/kg、0.48mg/kg、0.49mg/kg、0.5mg/kg、0.51mg/kg、0.52mg/kg、0.53mg/kg、0.54mg/kg、0.55mg/kg、0.56mg/kg、0.57mg/kg、0.58mg/kg、0.59mg/kg、0.6mg/kg、0.61mg/kg、0.62mg/kg、0.63mg/kg、0.64mg/kg、0.65mg/kg、0.66mg/kg、0.67mg/kg、0.68mg/kg、0.69mg/kg、0.7mg/kg、0.71mg/kg、0.72mg/kg、0.73mg/kg、0.74mg/kg、0.75mg/kg、0.76mg/kg、0.77mg/kg、0.78mg/kg、0.79mg/kg、0.8mg/kg、0.81mg/kg、0.82mg/kg、0.83mg/kg、0.84mg/kg、0.85mg/kg、0.86mg/kg、0.87mg/kg、0.88mg/kg、0.89mg/kg、0.9mg/kg、0.91mg/kg、0.92mg/kg、0.93mg/kg、0.94mg/kg、0.95mg/kg、0.96mg/kg、0.97mg/kg、0.98mg/kg、0.99mg/kg、1mg/kg、1.01mg/kg、1.02mg/kg、1.03mg/kg、1.04mg/kg、1.05mg/kg、1.06mg/kg、1.07mg/kg、1.08mg/kg、1.09mg/kg、1.1mg/kg、1.11mg/kg、1.12mg/kg、1.13mg/kg、1.14mg/kg、1.15mg/kg、1.16mg/kg、1.17mg/kg、1.18mg/kg、1.19mg/kg、1.2mg/kg、1.21mg/kg、1.22mg/kg、1.23mg/kg、1.24mg/kg、1.25mg/kg、1.26mg/kg、1.27mg/kg、1.28mg/kg、1.29mg/kg、1.3mg/kg、1.31mg/kg、1.32mg/kg、1.33mg/kg、1.34mg/kg、1.35mg/kg、1.36mg/kg、1.37mg/kg、1.38mg/kg、1.39mg/kg、1.4mg/kg、1.41mg/kg、1.42mg/kg、1.43mg/kg、1.44mg/kg、1.45mg/kg、1.46mg/kg、1.47mg/kg、1.48mg/kg、1.49mg/kg、1.5mg/kg、1.51mg/kg、1.52mg/kg、1.53mg/kg、1.54mg/kg、1.55mg/kg、1.56mg/kg、1.57mg/kg、1.58mg/kg、1.59mg/kg、1.6mg/kg、1.61mg/kg、1.62mg/kg、1.63mg/kg、1.64mg/kg、1.65mg/kg、1.66mg/kg、1.67mg/kg、1.68mg/kg、1.69mg/kg、1.7mg/kg、1.71mg/kg、1.72mg/kg、1.73mg/kg、1.74mg/kg、1.75mg/kg、1.76mg/kg、1.77mg/kg、1.78mg/kg、1.79mg/kg、1.8mg/kg、1.81mg/kg、1.82mg/kg、1.83mg/kg、1.84mg/kg、1.85mg/kg、1.86mg/kg、1.87mg/kg、1.88mg/kg、1.89mg/kg、1.9mg/kg、1.91mg/kg、1.92mg/kg、1.93mg/kg、1.94mg/kg、1.95mg/kg、1.96mg/kg、1.97mg/kg、1.98mg/kg、1.99mg/kg、2mg/kg、2.01mg/kg、2.02mg/kg、2.03mg/kg、2.04mg/kg、2.05mg/kg、2.06mg/kg、2.07mg/kg、2.08mg/kg、2.09mg/kg、2.1mg/kg、2.11mg/kg、2.12mg/kg、2.13mg/kg、2.14mg/kg、2.15mg/kg、2.16mg/kg、2.17mg/kg、2.18mg/kg、2.19mg/kg、2.2mg/kg、2.21mg/kg、2.22mg/kg、2.23mg/kg、2.24mg/kg、2.25mg/kg、2.26mg/kg、2.27mg/kg、2.28mg/kg、2.29mg/kg、2.3mg/kg、2.31mg/kg、2.32mg/kg、2.33mg/kg、2.34mg/kg、2.35mg/kg、2.36mg/kg、2.37mg/kg、2.38mg/kg、2.39mg/kg、2.4mg/kg、2.41mg/kg、2.42mg/kg、2.43mg/kg、2.44mg/kg、2.45mg/kg、2.46mg/kg、2.47mg/kg、2.48mg/kg、2.49mg/kg、2.5mg/kg、2.51mg/kg、2.52mg/kg、2.53mg/kg、2.54mg/kg、2.55mg/kg、2.56mg/kg、2.57mg/kg、2.58mg/kg、2.59mg/kg、2.6mg/kg、2.61mg/kg、2.62mg/kg、2.63mg/kg、2.64mg/kg、2.65mg/kg、2.66mg/kg、2.67mg/kg、2.68mg/kg、2.69mg/kg、2.7mg/kg、2.71mg/kg、2.72mg/kg、2.73mg/kg、2.74mg/kg、2.75mg/kg、2.76mg/kg、2.77mg/kg、2.78mg/kg、2.79mg/kg、2.8mg/kg、2.81mg/kg、2.82mg/kg、2.83mg/kg、2.84mg/kg、2.85mg/kg、2.86mg/kg、2.87mg/kg、2.88mg/kg、2.89mg/kg、2.9mg/kg、2.91mg/kg、2.92mg/kg、2.93mg/kg、2.94mg/kg、2.95mg/kg、2.96mg/kg、2.97mg/kg、2.98mg/kg、2.99mg/kg、3mg/kg等の値が個別具体的に記載されていることを当然に理解する。

【 0 0 5 4 】

このようにして、本開示におけるIL-31アンタゴニストの、所定の投与間隔及び所定の用量（投与量）での等量かつ同一の投与間隔での反復投与の態様としては、「0.1mg～1000mg/body/1日～12週」で投与されてよい。ここで、本明細書において、例えば、「0.1mg～1000mg/body/1日～12週」とは、0.1mg～1000mgの中から選択される一点の投与量を、本開示におけるIL-31アンタゴニストの投与量（例えば100mg/body）として選択し、1日～12週のうちから選択される任意の一点の投与間隔を、本開示におけるIL-31アンタゴニストの投与間隔（例えば4週）として選択して、対象に対して等量かつ同一の投与間隔で反復投与されることが企図される。例示として、「100mg/body/4週」とは、100mg/bodyの本開示におけるIL-31アンタゴニストが4週毎に対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与されることが企図されている。限定はされないが、本開示におけるIL-31アンタゴニストの、所定の投与間隔及び所定の用量（投与量）での等量かつ同一の投与間隔での反復投与の態様としては、0.1mg～1000mg/body/2週～8週であることが好ましく、それは例えば、0.1mg～1000mg/body/2週、0.1mg～1000mg/body/4週、0.1mg～1000mg/body/6週、又は0.1mg～10

10

20

30

40

50

50

/4週、145mg/body/4週、145.5mg/body/4週、146mg/body/4週、146.5mg/body/4週、147mg/body/4週、147.5mg/body/4週、148mg/body/4週、148.5mg/body/4週、149mg/body/4週、149.5mg/body/4週、150mg/body/4週、150.5mg/body/4週、151mg/body/4週、151.5mg/body/4週、152mg/body/4週、152.5mg/body/4週、153mg/body/4週、153.5mg/body/4週、154mg/body/4週、154.5mg/body/4週、155mg/body/4週、155.5mg/body/4週、156mg/body/4週、156.5mg/body/4週、157mg/body/4週、157.5mg/body/4週、158mg/body/4週、158.5mg/body/4週、159mg/body/4週、159.5mg/body/4週、160mg/body/4週、160.5mg/body/4週、161mg/body/4週、161.5mg/body/4週、162mg/body/4週、162.5mg/body/4週、163mg/body/4週、163.5mg/body/4週、164mg/body/4週、164.5mg/body/4週、165mg/body/4週、165.5mg/body/4週、166mg/body/4週、166.5mg/body/4週、167mg/body/4週、167.5mg/body/4週、168mg/body/4週、168.5mg/body/4週、169mg/body/4週、169.5mg/body/4週、170mg/body/4週、170.5mg/body/4週、171mg/body/4週、171.5mg/body/4週、172mg/body/4週、172.5mg/body/4週、173mg/body/4週、173.5mg/body/4週、174mg/body/4週、174.5mg/body/4週、175mg/body/4週、175.5mg/body/4週、176mg/body/4週、176.5mg/body/4週、177mg/body/4週、177.5mg/body/4週、178mg/body/4週、178.5mg/body/4週、179mg/body/4週、179.5mg/body/4週、180mg/body/4週、180.5mg/body/4週、181mg/body/4週、181.5mg/body/4週、182mg/body/4週、182.5mg/body/4週、183mg/body/4週、183.5mg/body/4週、184mg/body/4週、184.5mg/body/4週、185mg/body/4週、185.5mg/body/4週、186mg/body/4週、186.5mg/body/4週、187mg/body/4週、187.5mg/body/4週、188mg/body/4週、188.5mg/body/4週、189mg/body/4週、189.5mg/body/4週、190mg/body/4週、190.5mg/body/4週、191mg/body/4週、191.5mg/body/4週、192mg/body/4週、192.5mg/body/4週、193mg/body/4週、193.5mg/body/4週、194mg/body/4週、194.5mg/body/4週、195mg/body/4週、195.5mg/body/4週、196mg/body/4週、196.5mg/body/4週、197mg/body/4週、197.5mg/body/4週、198mg/body/4週、198.5mg/body/4週、199mg/body/4週、199.5mg/body/4週、200mg/body/4週等であってよい。あるいは、非限定的な一実施態様において、それは例えば、50mg/body/6週、50.5mg/body/6週、51mg/body/6週、51.5mg/body/6週、52mg/body/6週、52.5mg/body/6週、53mg/body/6週、53.5mg/body/6週、54mg/body/6週、54.5mg/body/6週、55mg/body/6週、55.5mg/body/6週、56mg/body/6週、56.5mg/body/6週、57mg/body/6週、57.5mg/body/6週、58mg/body/6週、58.5mg/body/6週、59mg/body/6週、59.5mg/body/6週、60mg/body/6週、60.5mg/body/6週、61mg/body/6週、61.5mg/body/6週、62mg/body/6週、62.5mg/body/6週、63mg/body/6週、63.5mg/body/6週、64mg/body/6週、64.5mg/body/6週、65mg/body/6週、65.5mg/body/6週、66mg/body/6週、66.5mg/body/6週、67mg/body/6週、67.5mg/body/6週、68mg/body/6週、68.5mg/body/6週、69mg/body/6週、69.5mg/body/6週、70mg/body/6週、70.5mg/body/6週、71mg/body/6週、71.5mg/body/6週、72mg/body/6週、72.5mg/body/6週、73mg/body/6週、73.5mg/body/6週、74mg/body/6週、74.5mg/body/6週、75mg/body/6週、75.5mg/body/6週、76mg/body/6週、76.5mg/body/6週、77mg/body/6週、77.5mg/body/6週、78mg/body/6週、78.5mg/body/6週、79mg/body/6週、79.5mg/body/6週、80mg/body/6週、80.5mg/body/6週、81mg/body/6週、81.5mg/body/6週、82mg/body/6週、82.5mg/body/6週、83mg/body/6週、83.5mg/body/6週、84mg/body/6週、84.5mg/body/6週、85mg/body/6週、85.5mg/body/6週、86mg/body/6週、86.5mg/body/6週、87mg/body/6週、87.5mg/body/6週、88mg/body/6週、88.5mg/body/6週、89mg/body/6週、89.5mg/body/6週、90mg/body/6週、90.5mg/body/6週、91mg/body/6週、91.5mg/body/6週、92mg/body/6週、92.5mg/body/6週、93mg/body/6週、93.5mg/body/6週、94mg/body/6週、94.5mg/body/6週、95mg/body/6週、95.5mg/body/6週、96mg/body/6週、96.5mg/body/6週、97mg/body/6週、97.5mg/body/6週、98mg/body/6週、98.5mg/body/6週、99mg/body/6週、99.5mg/body/6週、100mg/body/6週、100.5mg/body/6週、101mg/body/6週、101.5mg/body/6週、102mg/body/6週、102.5mg/body/6週、103mg/body/6週、103.5mg/body/6週、104mg/body/6週、104.5mg/body/6週、105mg/body/6週、105.5mg/body/6週、106mg/body/6週、106.5mg/body/6週、107mg/body/6週、107.5mg/body/6週、108mg/body/6週、108.5mg/body/6週、109mg/body/6週、109.5mg/body/6週、110mg/body/6週、110.5mg/body/6週、111mg/body/6週、111.5mg/body/6週、112mg/body/6週、112.5mg/body/6週

、113mg/body/6週、113.5mg/body/6週、114mg/body/6週、114.5mg/body/6週、115mg/body/6週、115.5mg/body/6週、116mg/body/6週、116.5mg/body/6週、117mg/body/6週、117.5mg/body/6週、118mg/body/6週、118.5mg/body/6週、119mg/body/6週、119.5mg/body/6週、120mg/body/6週、120.5mg/body/6週、121mg/body/6週、121.5mg/body/6週、122mg/body/6週、122.5mg/body/6週、123mg/body/6週、123.5mg/body/6週、124mg/body/6週、124.5mg/body/6週、125mg/body/6週、125.5mg/body/6週、126mg/body/6週、126.5mg/body/6週、127mg/body/6週、127.5mg/body/6週、128mg/body/6週、128.5mg/body/6週、129mg/body/6週、129.5mg/body/6週、130mg/body/6週、130.5mg/body/6週、131mg/body/6週、131.5mg/body/6週、132mg/body/6週、132.5mg/body/6週、133mg/body/6週、133.5mg/body/6週、134mg/body/6週、134.5mg/body/6週、135mg/body/6週、135.5mg/body/6週、136mg/body/6週、136.5mg/body/6週、137mg/body/6週、137.5mg/body/6週、138mg/body/6週、138.5mg/body/6週、139mg/body/6週、139.5mg/body/6週、140mg/body/6週、140.5mg/body/6週、141mg/body/6週、141.5mg/body/6週、142mg/body/6週、142.5mg/body/6週、143mg/body/6週、143.5mg/body/6週、144mg/body/6週、144.5mg/body/6週、145mg/body/6週、145.5mg/body/6週、146mg/body/6週、146.5mg/body/6週、147mg/body/6週、147.5mg/body/6週、148mg/body/6週、1

10

48.5mg/body/6週、149mg/body/6週、149.5mg/body/6週、150mg/body/6週、150.5mg/body/6週、151mg/body/6週、151.5mg/body/6週、152mg/body/6週、152.5mg/body/6週、153mg/body/6週、153.5mg/body/6週、154mg/body/6週、154.5mg/body/6週、155mg/body/6週、155.5mg/body/6週、156mg/body/6週、156.5mg/body/6週、157mg/body/6週、157.5mg/body/6週、158mg/body/6週、158.5mg/body/6週、159mg/body/6週、159.5mg/body/6週、160mg/body/6週、160.5mg/body/6週、161mg/body/6週、161.5mg/body/6週、162mg/body/6週、162.5mg/body/6週、163mg/body/6週、163.5mg/body/6週、164mg/body/6週、164.5mg/body/6週、165mg/body/6週、165.5mg/body/6週、166mg/body/6週、166.5mg/body/6週、167mg/body/6週、167.5mg/body/6週、168mg/body/6週、168.5mg/body/6週、169mg/body/6週、169.5mg/body/6週、170mg/body/6週、170.5mg/body/6週、171mg/body/6週、171.5mg/body/6週、172mg/body/6週、172.5mg/body/6週、173mg/body/6週、173.5mg/body/6週、174mg/body/6週、174.5mg/body/6週、175mg/body/6週、175.5mg/body/6週、176mg/body/6週、176.5mg/body/6週、177mg/body/6週、177.5mg/body/6週、178mg/body/6週、178.5mg/body/6週、179mg/body/6週、179.5mg/body/6週、180mg/body/6週、180.5mg/body/6週、181mg/body/6週、181.5mg/body/6週、182mg/body/6週、182.5mg/body/6週、183mg/body/6週、183.5mg/body/6週、184mg/body/6週、184.5mg/body/6週、185mg/body/6週、185.5mg/body/6週、186mg/body/6週、186.5mg/body/6週、187mg/body/6週、187.5mg/body/6週、188mg/body/6週、188.5mg/body/6週、189mg/body/6週、189.5mg/body/6週、190mg/body/6週、190.5mg/body/6週、191mg/body/6週、191.5mg/body/6週、192mg/body/6週、192.5mg/body/6週、193mg/body/6週、193.5mg/body/6週、194mg/body/6週、194.5mg/body/6週、195mg/body/6週、195.5mg/body/6週、196mg/body/6週、196.5mg/body/6週、197mg/body/6週、197.5mg/body/6週、198mg/body/6週、198.5mg/body/6週、199mg/body/6週、199.5mg/body/6週、200mg/body/6週等であってよい。あるいは、非限定的な一実施態様において、それは例えば、50mg/body/8週、50.5mg/body/8週、51mg/body/8週、51.5mg/body/8週、52mg/body/8週、52.5mg/body/8週、53mg/body/8週、53.5mg/body/8週、54mg/body/8週、54.5mg/body/8週、55mg/body/8週、55.5mg/body/8週、56mg/body/8週、56.5mg/body/8週、57mg/body/8週、57.5mg/body/8週、58mg/body/8週、58.5mg/body/8週、59mg/body/8週、59.5mg/body/8週、60mg/body/8週、60.5mg/body/8週、61mg/body/8週、61.5mg/body/8週、62mg/body/8週、62.5mg/body/8週、63mg/body/8週、63.5mg/body/8週、64mg/body/8週、64.5mg/body/8週、65mg/body/8週、65.5mg/body/8週、66mg/body/8週、66.5mg/body/8週、67mg/body/8週、67.5mg/body/8週、68mg/body/8週、68.5mg/body/8週、69mg/body/8週、69.5mg/body/8週、70mg/body/8週、70.5mg/body/8週、71mg/body/8週、71.5mg/body/8週、72mg/body/8週、72.5mg/body/8週、73mg/body/8週、73.5mg/body/8週、74mg/body/8週、74.5mg/body/8週、75mg/body/8週、75.5mg/body/8週、76mg/body/8週、76.5mg/body/8週、77mg/body/8週、77.5mg/body/8週、78mg/body/8週、78.5mg/body/8週、79mg/body/8週、79.5mg/body/8週、80mg/body/8週、80.5mg/body/8週、81mg/body/8週、81.5mg/body/8週、82mg/body/8週、82.5mg/body/8週、83mg/body/8週、83.5mg/body/8週、84mg/body/8週、84.5mg/body/8週、85mg/body/8週、85.5mg/body/8週、86mg/body/8週、86.5mg/body/8週、87mg/body/8週、87.5mg/body/8週、88mg/body/8週、88.5mg/body/8週、89mg/body/8週、89.5mg/body/8週、90mg/body/8週、90.5mg/body/8週、91mg/body/8週、91.5mg/body/8週、92mg/body/8週、92.5mg/body/8週、93mg/body/8週、93.5mg/body/8週、94mg/body/8週、94.5mg/body/8週、95mg/body/8週、95.5mg/body/8週、96mg/body/8週、96.5mg/body/8週、97mg/body/8週、97.5mg/body/8週、98mg/body/8週、98.5mg/body/8週、99mg/body/8週、99.5mg/body/8週、100mg/body/8週等であってよい。

20

30

40

50

50

5mg/body/8週、197mg/body/8週、197.5mg/body/8週、198mg/body/8週、198.5mg/body/8週、199mg/body/8週、199.5mg/body/8週、200mg/body/8週等であってよい。あるいは、非限定的な一実施態様において、それは例えば、50mg/body/10週、50.5mg/body/10週、51mg/body/10週、51.5mg/body/10週、52mg/body/10週、52.5mg/body/10週、53mg/body/10週、53.5mg/body/10週、54mg/body/10週、54.5mg/body/10週、55mg/body/10週、55.5mg/body/10週、56mg/body/10週、56.5mg/body/10週、57mg/body/10週、57.5mg/body/10週、58mg/body/10週、58.5mg/body/10週、59mg/body/10週、59.5mg/body/10週、60mg/body/10週、60.5mg/body/10週、61mg/body/10週、61.5mg/body/10週、62mg/body/10週、62.5mg/body/10週、63mg/body/10週、63.5mg/body/10週、64mg/body/10週、64.5mg/body/10週、65mg/body/10週、65.5mg/body/10週、66mg/body/10週、66.5mg/body/10週、67mg/body/10週、67.5mg/body/10週、68mg/body/10週、68.5mg/body/10週、69mg/body/10週、69.5mg/body/10週、70mg/body/10週、70.5mg/body/10週、71mg/body/10週、71.5mg/body/10週、72mg/body/10週、72.5mg/body/10週、73mg/body/10週、73.5mg/body/10週、74mg/body/10週、74.5mg/body/10週、75mg/body/10週、75.5mg/body/10週、76mg/body/10週、76.5mg/body/10週、77mg/body/10週、77.5mg/body/10週、78mg/body/10週、78.5mg/body/10週、79mg/body/10週、79.5mg/body/10週、80mg/body/10週、80.5mg/body/10週、81mg/body/10週、81.5mg/body/10週、82mg/body/10週、82.5mg/body/10週、83mg/body/10週、83.5mg/body/10週、84mg/body/10週、84.5mg/body/10週、85mg/body/10週、85.5mg/body/10週、86mg/body/10週、86.5mg/body/10週、87mg/body/10週、87.5mg/body/10週、88mg/body/10週、88.5mg/body/10週、89mg/body/10週、89.5mg/body/10週、90mg/body/10週、90.5mg/body/10週、91mg/body/10週、91.5mg/body/10週、92mg/body/10週、92.5mg/body/10週、93mg/body/10週、93.5mg/body/10週、94mg/body/10週、94.5mg/body/10週、95mg/body/10週、95.5mg/body/10週、96mg/body/10週、96.5mg/body/10週、97mg/body/10週、97.5mg/body/10週、98mg/body/10週、98.5mg/body/10週、99mg/body/10週、99.5mg/body/10週、100mg/body/10週、100.5mg/body/10週、101mg/body/10週、101.5mg/body/10週、102mg/body/10週、102.5mg/body/10週、103mg/body/10週、103.5mg/body/10週、104mg/body/10週、104.5mg/body/10週、105mg/body/10週、105.5mg/body/10週、106mg/body/10週、106.5mg/body/10週、107mg/body/10週、107.5mg/body/10週、108mg/body/10週、108.5mg/body/10週、109mg/body/10週、109.5mg/body/10週、110mg/body/10週、110.5mg/body/10週、111mg/body/10週、111.5mg/body/10週、112mg/body/10週、112.5mg/body/10週、113mg/body/10週、113.5mg/body/10週、114mg/body/10週、114.5mg/body/10週、115mg/body/10週、115.5mg/body/10週、116mg/body/10週、116.5mg/body/10週、117mg/body/10週、117.5mg/body/10週、118mg/body/10週、118.5mg/body/10週、119mg/body/10週、119.5mg/body/10週、120mg/body/10週、120.5mg/body/10週、121mg/body/10週、121.5mg/body/10週、122mg/body/10週、122.5mg/body/10週、123mg/body/10週、123.5mg/body/10週、124mg/body/10週、124.5mg/body/10週、125mg/body/10週、125.5mg/body/10週、126mg/body/10週、126.5mg/body/10週、127mg/body/10週、127.5mg/body/10週、128mg/body/10週、128.5mg/body/10週、129mg/body/10週、129.5mg/body/10週、130mg/body/10週、130.5mg/body/10週、131mg/body/10週、131.5mg/body/10週、132mg/body/10週、132.5mg/body/10週、133mg/body/10週、133.5mg/body/10週、134mg/body/10週、134.5mg/body/10週、135mg/body/10週、135.5mg/body/10週、136mg/body/10週、136.5mg/body/10週、137mg/body/10週、137.5mg/body/10週、138mg/body/10週、138.5mg/body/10週、139mg/body/10週、139.5mg/body/10週、140mg/body/10週、140.5mg/body/10週、141mg/body/10週、141.5mg/body/10週、142mg/body/10週、142.5mg/body/10週、143mg/body/10週、143.5mg/body/10週、144mg/body/10週、144.5mg/body/10週、14

5mg/body/10週、145.5mg/body/10週、146mg/body/10週、146.5mg/body/10週、147mg/body/10週、147.5mg/body/10週、148mg/body/10週、148.5mg/body/10週、149mg/body/10週、149.5mg/body/10週、150mg/body/10週、150.5mg/body/10週、151mg/body/10週、151.5mg/body/10週、152mg/body/10週、152.5mg/body/10週、153mg/body/10週、153.5mg/body/10週、154mg/body/10週、154.5mg/body/10週、155mg/body/10週、155.5mg/body/10週、156mg/

10

20

30

40

50

50

5mg/body/12週、118mg/body/12週、118.5mg/body/12週、119mg/body/12週、119.5mg/body/12週、120mg/body/12週、120.5mg/body/12週、121mg/body/12週、121.5mg/body/12週、122mg/body/12週、122.5mg/body/12週、123mg/body/12週、123.5mg/body/12週、124mg/body/12週、124.5mg/body/12週、125mg/body/12週、125.5mg/body/12週、126mg/body/12週、126.5mg/body/12週、127mg/body/12週、127.5mg/body/12週、128mg/body/12週、128.5mg/body/12週、129mg/body/12週、129.5mg/body/12週、130mg/body/12週、130.5mg/body/12週、131mg/body/12週、131.5mg/body/12週、132mg/body/12週、132.5mg/body/12週、133mg/body/12週、133.5mg/body/12週、134mg/body/12週、134.5mg/body/12週、135mg/body/12週、135.5mg/body/12週、136mg/body/12週、136.5mg/body/12週、137mg/body/12週、137.5mg/body/12週、138mg/body/12週、138.5mg/body/12週、139mg/body/12週、139.5mg/body/12週、140mg/body/12週、140.5mg/body/12週、141mg/body/12週、141.5mg/body/12週、142mg/body/12週、142.5mg/body/12週、143mg/body/12週、143.5mg/body/12週、144mg/body/12週、144.5mg/body/12週、145mg/body/12週、145.5mg/body/12週、146mg/body/12週、146.5mg/body/12週、147mg/body/12週、147.5mg/body/12週、148mg/body/12週、148.5mg/body/12週、149mg/body/12週、149.5mg/body/12週、150mg/body/12週、150.5mg/body/12週、151mg/body/12週、151.5mg/body/12週、152mg/body/12週、152.5mg/body/12週、153mg/body/12週、153.5mg/body/12週、154mg/body/12週、154.5mg/body/12週、155mg/body/12週、155.5mg/body/12週、156mg/body/12週、156.5mg/body/12週、157mg/body/12週、157.5mg/body/12週、158mg/body/12週、158.5mg/body/12週、159mg/body/12週、159.5mg/body/12週、160mg/body/12週、160.5mg/body/12週、161mg/body/12週、161.5mg/body/12週、162mg/body/12週、162.5mg/body/12週、163mg/body/12週、163.5mg/body/12週、164mg/body/12週、164.5mg/body/12週、165mg/body/12週、165.5mg/body/12週、166mg/body/12週、166.5mg/body/12週、167mg/body/12週、167.5mg/body/12週、168mg/body/12週、168.5mg/body/12週、169mg/body/12週、169.5mg/body/12週、170mg/body/12週、170.5mg/body/12週、171mg/body/12週、171.5mg/body/12週、172mg/body/12週、172.5mg/body/12週、173mg/body/12週、173.5mg/body/12週、174mg/body/12週、174.5mg/body/12週、175mg/body/12週、175.5mg/body/12週、176mg/body/12週、176.5mg/body/12週、177mg/body/12週、177.5mg/body/12週、178mg/body/12週、178.5mg/body/12週、179mg/body/12週、179.5mg/body/12週、180mg/body/12週、180.5mg/body/12週、181mg/body/12週、181.5mg/body/12週、182mg/body/12週、182.5mg/body/12週、183mg/body/12週、183.5mg/body/12週、184mg/body/12週、184.5mg/body/12週、185mg/body/12週、185.5mg/body/12週、186mg/body/12週、186.5mg/body/12週、187mg/body/12週、187.5mg/body/12週、188mg/body/12週、188.5mg/body/12週、189mg/body/12週、189.5mg/body/12週、190mg/body/12週、190.5mg/body/12週、191mg/body/12週、191.5mg/body/12週、192mg/body/12週、192.5mg/body/12週、193mg/body/12週、193.5mg/body/12週、194mg/body/12週、194.5mg/body/12週、195mg/body/12週、195.5mg/body/12週、196mg/body/12週、196.5mg/body/12週、197mg/body/12週、197.5mg/body/12週、198mg/body/12週、198.5mg/body/12週、199mg/body/12週、199.5mg/body/12週、200mg/body/12週等であってよい。

非限定的な一実施態様において、25mg～100mg/body/4週、50mg～100mg/body/4週又は50mg～75mg/body/4週であることが好ましい。非限定的な別の実施態様において、10mg～50mg/body/2週又は20mg～40mg/body/2週であることが好ましい。

【0055】

あるいは、本開示におけるIL-31アンタゴニストの、所定の投与間隔及び所定の用量（投与量）での等量かつ同一の投与間隔での反復投与の態様としては、「0.01mg～10mg/kg/1日～12週」で投与されてよい。ここで、本明細書において、例えば、「0.01mg～10mg/kg/1日～12週」とは、0.01mg～10mgの中から選択される一点の投与量を本開示におけるIL-31アンタゴニストの投与量として選択し、1日～12週のうちから選択される任意の一点の投与間隔を、本開示におけるIL-31アンタゴニストの投与間隔（例えば4週）として選択して、対象に対して等量かつ同一の投与間隔で反復投与されることが企図される。限定はされないが、本開示におけるIL-31アンタゴニストの、所定の投与間隔及び所定の用量（投与

10

20

30

40

50

量)での等量かつ同一の投与間隔での反復投与の態様としては、0.01mg～10mg/kg/2週～8週であることが好ましく、それは例えば、0.01mg～10mg/kg/2週、0.01mg～10mg/kg/4週、0.01mg～10mg/kg/6週、又は、0.01mg～10mg/kg/8週であってよい。あるいは、0.1mg～3mg/kg/2週～8週であることがより好ましく、それは例えば、0.1mg～3mg/kg/2週、0.1mg～3mg/kg/4週、0.1mg～3mg/kg/6週、又は、0.1mg～3mg/kg/8週であってよい。あるいは、一例として、0.2mg～2mg/kg/2週～8週であることがより好ましく、それは例えば、0.2mg～2mg/kg/2週、0.2mg～2mg/kg/4週、0.2mg～2mg/kg/6週、又は、0.2mg～2mg/kg/8週であってよい。あるいは、一例として、0.5mg～1.5mg/kg/4週～8週であることがより好ましく、それは例えば、0.5mg～1.5mg/kg/4週、0.5mg～1.5mg/kg/6週、又は、0.5mg～1.5mg/kg/8週であってよい。非限定的な一実施態様において、それは例えば、0.1mg/kg/4週、0.11mg/kg/4週、0.12mg/kg/4週、0.125mg/kg/4週、0.13mg/kg/4週、0.14mg/kg/4週、0.15mg/kg/4週、0.16mg/kg/4週、0.17mg/kg/4週、0.18mg/kg/4週、0.19mg/kg/4週、0.2mg/kg/4週、0.21mg/kg/4週、0.22mg/kg/4週、0.23mg/kg/4週、0.24mg/kg/4週、0.25mg/kg/4週、0.26mg/kg/4週、0.27mg/kg/4週、0.28mg/kg/4週、0.29mg/kg/4週、0.3mg/kg/4週、0.31mg/kg/4週、0.32mg/kg/4週、0.33mg/kg/4週、0.34mg/kg/4週、0.35mg/kg/4週、0.36mg/kg/4週、0.37mg/kg/4週、0.38mg/kg/4週、0.39mg/kg/4週、0.4mg/kg/4週、0.41mg/kg/4週、0.42mg/kg/4週、0.43mg/kg/4週、0.44mg/kg/4週、0.45mg/kg/4週、0.46mg/kg/4週、0.47mg/kg/4週、0.48mg/kg/4週、0.49mg/kg/4週、0.5mg/kg/4週、0.51mg/kg/4週、0.52mg/kg/4週、0.53mg/kg/4週、0.54mg/kg/4週、0.55mg/kg/4週、0.56mg/kg/4週、0.57mg/kg/4週、0.58mg/kg/4週、0.59mg/kg/4週、0.6mg/kg/4週、0.61mg/kg/4週、0.62mg/kg/4週、0.63mg/kg/4週、0.64mg/kg/4週、0.65mg/kg/4週、0.66mg/kg/4週、0.67mg/kg/4週、0.68mg/kg/4週、0.69mg/kg/4週、0.7mg/kg/4週、0.71mg/kg/4週、0.72mg/kg/4週、0.73mg/kg/4週、0.74mg/kg/4週、0.75mg/kg/4週、0.76mg/kg/4週、0.77mg/kg/4週、0.78mg/kg/4週、0.79mg/kg/4週、0.8mg/kg/4週、0.81mg/kg/4週、0.82mg/kg/4週、0.83mg/kg/4週、0.84mg/kg/4週、0.85mg/kg/4週、0.86mg/kg/4週、0.87mg/kg/4週、0.88mg/kg/4週、0.89mg/kg/4週、0.9mg/kg/4週、0.91mg/kg/4週、0.92mg/kg/4週、0.93mg/kg/4週、0.94mg/kg/4週、0.95mg/kg/4週、0.96mg/kg/4週、0.97mg/kg/4週、0.98mg/kg/4週、0.99mg/kg/4週、1mg/kg/4週、1.01mg/kg/4週、1.02mg/kg/4週、1.03mg/kg/4週、1.04mg/kg/4週、1.05mg/kg/4週、1.06mg/kg/4週、1.07mg/kg/4週、1.08mg/kg/4週、1.09mg/kg/4週、1.1mg/kg/4週、1.11mg/kg/4週、1.12mg/kg/4週、1.13mg/kg/4週、1.14mg/kg/4週、1.15mg/kg/4週、1.16mg/kg/4週、1.17mg/kg/4週、1.18mg/kg/4週、1.19mg/kg/4週、1.2mg/kg/4週、1.21mg/kg/4週、1.22mg/kg/4週、1.23mg/kg/4週、1.24mg/kg/4週、1.25mg/kg/4週、1.26mg/kg/4週、1.27mg/kg/4週、1.28mg/kg/4週、1.29mg/kg/4週、1.3mg/kg/4週、1.31mg/kg/4週、1.32mg/kg/4週、1.33mg/kg/4週、1.34mg/kg/4週、1.35mg/kg/4週、1.36mg/kg/4週、1.37mg/kg/4週、1.38mg/kg/4週、1.39mg/kg/4週、1.4mg/kg/4週、1.41mg/kg/4週、1.42mg/kg/4週、1.43mg/kg/4週、1.44mg/kg/4週、1.45mg/kg/4週、1.46mg/kg/4週、1.47mg/kg/4週、1.48mg/kg/4週、1.49mg/kg/4週、1.5mg/kg/4週、1.51mg/kg/4週、1.52mg/kg/4週、1.53mg/kg/4週、1.54mg/kg/4週、1.55mg/kg/4週、1.56mg/kg/4週、1.57mg/kg/4週、1.58mg/kg/4週、1.59mg/kg/4週、1.6mg/kg/4週、1.61mg/kg/4週、1.62mg/kg/4週、1.63mg/kg/4週、1.64mg/kg/4週、1.65mg/kg/4週、1.66mg/kg/4週、1.67mg/kg/4週、1.68mg/kg/4週、1.69mg/kg/4週、1.7mg/kg/4週、1.71mg/kg/4週、1.72mg/kg/4週、1.73mg/kg/4週、1.74mg/kg/4週、1.75mg/kg/4週、1.76mg/kg/4週、1.77mg/kg/4週、1.78mg/kg/4週、1.79mg/kg/4週、1.8mg/kg/4週、1.81mg/kg/4週、1.82mg/kg/4週、1.83mg/kg/4週、1.84mg/kg/4週、1.85mg/kg/4週、1.86mg/kg/4週、1.87mg/kg/4週、1.88mg/kg/4週、1.89mg/kg/4週、1.9mg/kg/4週、1.91mg/kg/4週、1.92mg/kg/4週、1.93mg/kg/4週、1.94mg/kg/4週、1.95mg/kg/4週、1.96mg/kg/4週、1.97mg/kg/4週、1.98mg/kg/4週、1.99mg/kg/4週、2mg/kg/4週、2.01mg/kg/4週、2.02mg/kg/4週、2.03mg/kg/4週、2.04mg/kg/4週、2.05mg/kg/4週、2.06mg/kg/4週、2.07mg/kg/4週、2.08mg/kg/4週、2.09mg/kg/4週、2.1mg/kg/4週、2.11mg/kg/4週、2.12mg/kg/4週、2.13mg/kg/4週、2.14mg/kg/4週、2.15mg/kg/4週、2.16mg/kg/4週、2.17mg/kg/4週、2.18mg/kg/4週、2.19mg/kg/4週、2.2mg/kg/4週、2.21mg/kg/4週、2.22mg/kg/4週、2.23mg/kg/4週、2.24mg/kg/4週

10

20

30

40

50

、2.25mg/kg/4週、2.26mg/kg/4週、2.27mg/kg/4週、2.28mg/kg/4週、2.29mg/kg/4週、2.3mg/kg/4週、2.31mg/kg/4週、2.32mg/kg/4週、2.33mg/kg/4週、2.34mg/kg/4週、2.35mg/kg/4週、2.36mg/kg/4週、2.37mg/kg/4週、2.38mg/kg/4週、2.39mg/kg/4週、2.4mg/kg/4週、2.41mg/kg/4週、2.42mg/kg/4週、2.43mg/kg/4週、2.44mg/kg/4週、2.45mg/kg/4週、2.46mg/kg/4週、2.47mg/kg/4週、2.48mg/kg/4週、2.49mg/kg/4週、2.5mg/kg/4週、2.51mg/kg/4週、2.52mg/kg/4週、2.53mg/kg/4週、2.54mg/kg/4週、2.55mg/kg/4週、2.56mg/kg/4週、2.57mg/kg/4週、2.58mg/kg/4週、2.59mg/kg/4週、2.6mg/kg/4週、2.61mg/kg/4週、2.62mg/kg/4週、2.63mg/kg/4週、2.64mg/kg/4週、2.65mg/kg/4週、2.66mg/kg/4週、2.67mg/kg/4週、2.68mg/kg/4週、2.69mg/kg/4週、2.7mg/kg/4週、2.71mg/kg/4週、2.72mg/kg/4週、2.73mg/kg/4週、2.74mg/kg/4週、2.75mg/kg/4週、2.76mg/kg/4週、2.77mg/kg/4週、2.78mg/kg/4週、2.79mg/kg/4週、2.8mg/kg/4週、2.81mg/kg/4週、2.82mg/kg/4週、2.83mg/kg/4週、2.84mg/kg/4週、2.85mg/kg/4週、2.86mg/kg/4週、2.87mg/kg/4週、2.88mg/kg/4週、2.89mg/kg/4週、2.9mg/kg/4週、2.91mg/kg/4週、2.92mg/kg/4週、2.93mg/kg/4週、2.94mg/kg/4週、2.95mg/kg/4週、2.96mg/kg/4週、2.97mg/kg/4週、2.98mg/kg/4週、2.99mg/kg/4週、3mg/kg/4週等であってよい。あるいは、非限定的な一実施態様において、それは例えば、0.1mg/kg/6週、0.11mg/kg/6週、0.12mg/kg/6週、0.125mg/kg/6週、0.13mg/kg/6週、0.14mg/kg/6週、0.15mg/kg/6週、0.16mg/kg/6週、0.17mg/kg/6週、0.18mg/kg/6週、0.19mg/kg/6週、0.2mg/kg/6週、0.21mg/kg/6週、0.22mg/kg/6週、0.23mg/kg/6週、0.24mg/kg/6週、0.25mg/kg/6週、0.26mg/kg/6週、0.27mg/kg/6週、0.28mg/kg/6週、0.29mg/kg/6週、0.3mg/kg/6週、0.31mg/kg/6週、0.32mg/kg/6週、0.33mg/kg/6週、0.34mg/kg/6週、0.35mg/kg/6週、0.36mg/kg/6週、0.37mg/kg/6週、0.38mg/kg/6週、0.39mg/kg/6週、0.4mg/kg/6週、0.41mg/kg/6週、0.42mg/kg/6週、0.43mg/kg/6週、0.44mg/kg/6週、0.45mg/kg/6週、0.46mg/kg/6週、0.47mg/kg/6週、0.48mg/kg/6週、0.49mg/kg/6週、0.5mg/kg/6週、0.51mg/kg/6週、0.52mg/kg/6週、0.53mg/kg/6週、0.54mg/kg/6週、0.55mg/kg/6週、0.56mg/kg/6週、0.57mg/kg/6週、0.58mg/kg/6週、0.59mg/kg/6週、0.6mg/kg/6週、0.61mg/kg/6週、0.62mg/kg/6週、0.63mg/kg/6週、0.64mg/kg/6週、0.65mg/kg/6週、0.66mg/kg/6週、0.67mg/kg/6週、0.68mg/kg/6週、0.69mg/kg/6週、0.7mg/kg/6週、0.71mg/kg/6週、0.72mg/kg/6週、0.73mg/kg/6週、0.74mg/kg/6週、0.75mg/kg/6週、0.76mg/kg/6週、0.77mg/kg/6週、0.78mg/kg/6週、0.79mg/kg/6週、0.8mg/kg/6週、0.81mg/kg/6週、0.82mg/kg/6週、0.83mg/kg/6週、0.84mg/kg/6週、0.85mg/kg/6週、0.86mg/kg/6週、0.87mg/kg/6週、0.88mg/kg/6週、0.89mg/kg/6週、0.9mg/kg/6週、0.91mg/kg/6週、0.92mg/kg/6週、0.93mg/kg/6週、0.94mg/kg/6週、0.95mg/kg/6週、0.96mg/kg/6週、0.97mg/kg/6週、0.98mg/kg/6週、0.99mg/kg/6週、1mg/kg/6週、1.01mg/kg/6週、1.02mg/kg/6週、1.03mg/kg/6週、1.04mg/kg/6週、1.05mg/kg/6週、1.06mg/kg/6週、1.07mg/kg/6週、1.08mg/kg/6週、1.09mg/kg/6週、1.1mg/kg/6週、1.11mg/kg/6週、1.12mg/kg/6週、1.13mg/kg/6週、1.14mg/kg/6週、1.15mg/kg/6週、1.16mg/kg/6週、1.17mg/kg/6週、1.18mg/kg/6週、1.19mg/kg/6週、1.2mg/kg/6週、1.21mg/kg/6週、1.22mg/kg/6週、1.23mg/kg/6週、1.24mg/kg/6週、1.25mg/kg/6週、1.26mg/kg/6週、1.27mg/kg/6週、1.28mg/kg/6週、1.29mg/kg/6週、1.3mg/kg/6週、1.31mg/kg/6週、1.32mg/kg/6週、1.33mg/kg/6週、1.34mg/kg/6週、1.35mg/kg/6週、1.36mg/kg/6週、1.37mg/kg/6週、1.38mg/kg/6週、1.39mg/kg/6週、1.4mg/kg/6週、1.41mg/kg/6週、1.42mg/kg/6週、1.43mg/kg/6週、1.44mg/kg/6週、1.45mg/kg/6週、1.46mg/kg/6週、1.47mg/kg/6週、1.48mg/kg/6週、1.49mg/kg/6週、1.5mg/kg/6週、1.51mg/kg/6週、1.52mg/kg/6週、1.53mg/kg/6週、1.54mg/kg/6週、1.55mg/kg/6週、1.56mg/kg/6週、1.57mg/kg/6週、1.58mg/kg/6週、1.59mg/kg/6週、1.6mg/kg/6週、1.61mg/kg/6週、1.62mg/kg/6週、1.63mg/kg/6週、1.64mg/kg/6週、1.65mg/kg/6週、1.66mg/kg/6週、1.67mg/kg/6週、1.68mg/kg/6週、1.69mg/kg/6週、1.7mg/kg/6週、1.71mg/kg/6週、1.72mg/kg/6週、1.73mg/kg/6週、1.74mg/kg/6週、1.75mg/kg/6週、1.76mg/kg/6週、1.77mg/kg/6週、1.78mg/kg/6週、1.79mg/kg/6週、1.8mg/kg/6週、1.81mg/kg/6週、1.82mg/kg/6週、1.83mg/kg/6週、1.84mg/kg/6週、1.85mg/kg/6週、1.86mg/kg/6週、1.87mg/kg/6週、1.88mg/kg/6週、1.89mg/kg/6週、1.9mg/kg/6週、1.91mg/kg/6週、1.92mg/kg/6週、1.93mg/kg/6週、1.94mg/kg/6週、1.95mg/kg/6週、1.96mg/kg/6週、1.97mg/kg/6週、1.98mg/kg/6週、1.99mg/kg/6週、2mg/kg/6週等であってよい。

10

20

30

40

50

kg/6週、1.97mg/kg/6週、1.98mg/kg/6週、1.99mg/kg/6週、2mg/kg/6週、2.01mg/kg/6週、2.02mg/kg/6週、2.03mg/kg/6週、2.04mg/kg/6週、2.05mg/kg/6週、2.06mg/kg/6週、2.07mg/kg/6週、2.08mg/kg/6週、2.09mg/kg/6週、2.1mg/kg/6週、2.11mg/kg/6週、2.12mg/kg/6週、2.13mg/kg/6週、2.14mg/kg/6週、2.15mg/kg/6週、2.16mg/kg/6週、2.17mg/kg/6週、2.18mg/kg/6週、2.19mg/kg/6週、2.2mg/kg/6週、2.21mg/kg/6週、2.22mg/kg/6週、2.23mg/kg/6週、2.24mg/kg/6週、2.25mg/kg/6週、2.26mg/kg/6週、2.27mg/kg/6週、2.28mg/kg/6週、2.29mg/kg/6週、2.3mg/kg/6週、2.31mg/kg/6週、2.32mg/kg/6週、2.33mg/kg/6週、2.34mg/kg/6週、2.35mg/kg/6週、2.36mg/kg/6週、2.37mg/kg/6週、2.38mg/kg/6週、2.39mg/kg/6週、2.4mg/kg/6週、2.41mg/kg/6週、2.42mg/kg/6週、2.43mg/kg/6週、2.44mg/kg/6週、2.45mg/kg/6週、2.46mg/kg/6週、2.47mg/kg/6週、2.48mg/kg/6週、2.49mg/kg/6週、2.5mg/kg/6週、2.51mg/kg/6週、2.52mg/kg/6週、2.53mg/kg/6週、2.54mg/kg/6週、2.55mg/kg/6週、2.56mg/kg/6週、2.57mg/kg/6週、2.58mg/kg/6週、2.59mg/kg/6週、2.6mg/kg/6週、2.61mg/kg/6週、2.62mg/kg/6週、2.63mg/kg/6週、2.64mg/kg/6週、2.65mg/kg/6週、2.66mg/kg/6週、2.67mg/kg/6週、2.68mg/kg/6週、2.69mg/kg/6週、2.7mg/kg/6週、2.71mg/kg/6週、2.72mg/kg/6週、2.73mg/kg/6週、2.74mg/kg/6週、2.75mg/kg/6週、2.76mg/kg/6週、2.77mg/kg/6週、2.78mg/kg/6週、2.79mg/kg/6週、2.8mg/kg/6週、2.81mg/kg/6週、2.82mg/kg/6週、2.83mg/kg/6週、2.84mg/kg/6週、2.85mg/kg/6週、2.86mg/kg/6週、2.87mg/kg/6週、2.88mg/kg/6週、2.89mg/kg/6週、2.9mg/kg/6週、2.91mg/kg/6週、2.92mg/kg/6週、2.93mg/kg/6週、2.94mg/kg/6週、2.95mg/kg/6週、2.96mg/kg/6週、2.97mg/kg/6週、2.98mg/kg/6週、2.99mg/kg/6週、3mg/kg/6週等であってよい。あるいは、非限定的な一実施態様において、それは例

10

20

えば、0.1mg/kg/8週、0.11mg/kg/8週、0.12mg/kg/8週、0.125mg/kg/8週、0.13mg/kg/8週、0.14mg/kg/8週、0.15mg/kg/8週、0.16mg/kg/8週、0.17mg/kg/8週、0.18mg/kg/8週、0.19mg/kg/8週、0.2mg/kg/8週、0.21mg/kg/8週、0.22mg/kg/8週、0.23mg/kg/8週、0.24mg/kg/8週、0.25mg/kg/8週、0.26mg/kg/8週、0.27mg/kg/8週、0.28mg/kg/8週、0.29mg/kg/8週、0.3mg/kg/8週、0.31mg/kg/8週、0.32mg/kg/8週、0.33mg/kg/8週、0.34mg/kg/8週、0.35mg/kg/8週、0.36mg/kg/8週、0.37mg/kg/8週、0.38mg/kg/8週、0.39mg/kg/8週、0.4mg/kg/8週、0.41mg/kg/8週、0.42mg/kg/8週、0.43mg/kg/8週、0.44mg/kg/8週、0.45mg/kg/8週、0.46mg/kg/8週、0.47mg/kg/8週、0.48mg/kg/8週、0.49mg/kg/8週、0.5mg/kg/8週、0.51mg/kg/8週、0.52mg/kg/8週、0.53mg/kg/8週、0.54mg/kg/8週、0.55mg/kg/8週、0.56mg/kg/8週、0.57mg/kg/8週、0.58mg/kg/8週、0.59mg/kg/8週、0.6mg/kg/8週、0.61mg/kg/8週、0.62mg/kg/8週、0.63mg/kg/8週、0.64mg/kg/8週、0.65mg/kg/8週、0.66mg/kg/8週、0.67mg/kg/8週、0.68mg/kg/8週、0.69mg/kg/8週、0.7mg/kg/8週、0.71mg/kg/8週、0.72mg/kg/8週、0.73mg/kg/8週、0.74mg/kg/8週、0.75mg/kg/8週、0.76mg/kg/8週、0.77mg/kg/8週、0.78mg/kg/8週、0.79mg/kg/8週、0.8mg/kg/8週、0.81mg/kg/8週、0.82mg/kg/8週、0.83mg/kg/8週、0.84mg/kg/8週、0.85mg/kg/8週、0.86mg/kg/8週、0.87mg/kg/8週、0.88mg/kg/8週、0.89mg/kg/8週、0.9mg/kg/8週、0.91mg/kg/8週、0.92mg/kg/8週、0.93mg/kg/8週、0.94mg/kg/8週、0.95mg/kg/8週、0.96mg/kg/8週、0.97mg/kg/8週、0.98mg/kg/8週、0.99mg/kg/8週、1mg/kg/8週、1.01mg/kg/8週、1.02mg/kg/8週、1.03mg/kg/8週、1.04mg/kg/8週、1.05mg/kg/8週、1.06mg/kg/8週、1.07mg/kg/8週、1.08mg/kg/8週、1.09mg/kg/8週、1.1mg/kg/8週、1.11mg/kg/8週、1.12mg/kg/8週、1.13mg/kg/8週、1.14mg/kg/8週、1.15mg/kg/8週、1.16mg/kg/8週、1.17mg/kg/8週、1.18mg/kg/8週、1.19mg/kg/8週、1.2mg/kg/8週、1.21mg/kg/8週、1.22mg/kg/8週、1.23mg/kg/8週、1.24mg/kg/8週、1.25mg/kg/8週、1.26mg/kg/8週、1.27mg/kg/8週、1.28mg/kg/8週、1.29mg/kg/8週、1.3mg/kg/8週、1.31mg/kg/8週、1.32mg/kg/8週、1.33mg/kg/8週、1.34mg/kg/8週、1.35mg/kg/8週、1.36mg/kg/8週、1.37mg/kg/8週、1.38mg/kg/8週、1.39mg/kg/8週、1.4mg/kg/8週、1.41mg/kg/8週、1.42mg/kg/8週、1.43mg/kg/8週、1.44mg/kg/8週、1.45mg/kg/8週、1.46mg/kg/8週、1.47mg/kg/8週、1.48mg/kg/8週、1.49mg/kg/8週、1.5mg/kg/8週、1.51mg/kg/8週、1.52mg/kg/8週、1.53mg/kg/8週、1.54mg/kg/8週、1.55mg/kg/8週、1.56mg/kg/8週、1.57mg/kg/8週、1.58mg/kg/8週、1.59mg/kg/8週、1.6mg/kg/8週、1.61mg/kg/8週、1.62mg/kg/8週、1.63mg/kg/8週、1.

30

40

50

64mg/kg/8週、1.65mg/kg/8週、1.66mg/kg/8週、1.67mg/kg/8週、1.68mg/kg/8週、1.69mg/kg/8週、1.7mg/kg/8週、1.71mg/kg/8週、1.72mg/kg/8週、1.73mg/kg/8週、1.74mg/kg/8週、1.75mg/kg/8週、1.76mg/kg/8週、1.77mg/kg/8週、1.78mg/kg/8週、1.79mg/kg/8週、1.8mg/kg/8週、1.81mg/kg/8週、1.82mg/kg/8週、1.83mg/kg/8週、1.84mg/kg/8週、1.85mg/kg/8週、1.86mg/kg/8週、1.87mg/kg/8週、1.88mg/kg/8週、1.89mg/kg/8週、1.9mg/kg/8週、1.91mg/kg/8週、1.92mg/kg/8週、1.93mg/kg/8週、1.94mg/kg/8週、1.95mg/kg/8週、1.96mg/kg/8週、1.97mg/kg/8週、1.98mg/kg/8週、1.99mg/kg/8週、2mg/kg/8週、2.01mg/kg/8週、2.02mg/kg/8週、2.03mg/kg/8週、2.04mg/kg/8週、2.05mg/kg/8週、2.06mg/kg/8週、2.07mg/kg/8週、2.08mg/kg/8週、2.09mg/kg/8週、2.1mg/kg/8週、2.11mg/kg/8週、2.12mg/kg/8週、2.13mg/kg/8週、2.14mg/kg/8週、2.15mg/kg/8週、2.16mg/kg/8週、2.17mg/kg/8週、2.18mg/kg/8週、2.19mg/kg/8週、2.2mg/kg/8週、2.21mg/kg/8週、2.22mg/kg/8週、2.23mg/kg/8週、2.24mg/kg/8週、2.25mg/kg/8週、2.26mg/kg/8週、2.27mg/kg/8週、2.28mg/kg/8週、2.29mg/kg/8週、2.3mg/kg/8週、2.31mg/kg/8週、2.32mg/kg/8週、2.33mg/kg/8週、2.34mg/kg/8週、2.35mg/kg/8週、2.36mg/kg/8週、2.37mg/kg/8週、2.38mg/kg/8週、2.39mg/kg/8週、2.4mg/kg/8週、2.41mg/kg/8週、2.42mg/kg/8週、2.43mg/kg/8週、2.44mg/kg/8週、2.45mg/kg/8週、2.46mg/kg/8週、2.47mg/kg/8週、2.48mg/kg/8週、2.49mg/kg/8週、2.5mg/kg/8週、2.51mg/kg/8週、2.52mg/kg/8週、2.53mg/kg/8週、2.54mg/kg/8週、2.55mg/kg/8週、2.56mg/kg/8週、2.57mg/kg/8週、2.58mg/kg/8週、2.59mg/kg/8週、2.6mg/kg/8週、2.61mg/kg/8週、2.62mg/kg/8週、2.63mg/kg/8週、2.64mg/kg/8週、2.65mg/kg/8週、2.66mg/kg/8週、2.67mg/kg/8週、2.68mg/kg/8週、2.69mg/kg/8週、2.7mg/kg/8週、2.71mg/kg/8週、2.72mg/kg/8週、2.73mg/kg/8週、2.74mg/kg/8週、2.75mg/kg/8週、2.76mg/kg/8週、2.77mg/kg/8週、2.78mg/kg/8週、2.79mg/kg/8週、2.8mg/kg/8週、2.81mg/kg/8週、2.82mg/kg/8週、2.83mg/kg/8週、2.84mg/kg/8週、2.85mg/kg/8週、2.86mg/kg/8週、2.87mg/kg/8週、2.88mg/kg/8週、2.89mg/kg/8週、2.9mg/kg/8週、2.91mg/kg/8週、2.92mg/kg/8週、2.93mg/kg/8週、2.94mg/kg/8週、2.95mg/kg/8週、2.96mg/kg/8週、2.97mg/kg/8週、2.98mg/kg/8週、2.99mg/kg/8週、3mg/kg/8週等であってよい。あるいは、非限定的な一実施態様において、それは例えば、0.1mg/kg/10週、0.11mg/kg/10週、0.12mg/kg/10週、0.125mg/kg/10週、0.13mg/kg/10週、0.14mg/kg/10週、0.15mg/kg/10週、0.16mg/kg/10週、0.17mg/kg/10週、0.18mg/kg/10週、0.19mg/kg/10週、0.2mg/kg/10週、0.21mg/kg/10週、0.22mg/kg/10週、0.23mg/kg/10週、0.24mg/kg/10週、0.25mg/kg/10週、0.26mg/kg/10週、0.27mg/kg/10週、0.28mg/kg/10週、0.29mg/kg/10週、0.3mg/kg/10週、0.31mg/kg/10週、0.32mg/kg/10週、0.33mg/kg/10週、0.34mg/kg/10週、0.35mg/kg/10週、0.36mg/kg/10週、0.37mg/kg/10週、0.38mg/kg/10週、0.39mg/kg/10週、0.4mg/kg/10週、0.41mg/kg/10週、0.42mg/kg/10週、0.43mg/kg/10週、0.44mg/kg/10週、0.45mg/kg/10週、0.46mg/kg/10週、0.47mg/kg/10週、0.48mg/kg/10週、0.49mg/kg/10週、0.5mg/kg/10週、0.51mg/kg/10週、0.52mg/kg/10週、0.53mg/kg/10週、0.54mg/kg/10週、0.55mg/kg/10週、0.56mg/kg/10週、0.57mg/kg/10週、0.58mg/kg/10週、0.59mg/kg/10週、0.6mg/kg/10週、0.61mg/kg/10週、0.62mg/kg/10週、0.63mg/kg/10週、0.64mg/kg/10週、0.65mg/kg/10週、0.66mg/kg/10週、0.67mg/kg/10週、0.68mg/kg/10週、0.69mg/kg/10週、0.7mg/kg/10週、0.71mg/kg/10週、0.72mg/kg/10週、0.73mg/kg/10週、0.74mg/kg/10週、0.75mg/kg/10週、0.76mg/kg/10週、0.77mg/kg/10週、0.78mg/kg/10週、0.79mg/kg/10週、0.8mg/kg/10週、0.81mg/kg/10週、0.82mg/kg/10週、0.83mg/kg/10週、0.84mg/kg/10週、0.85mg/kg/10週、0.86mg/kg/10週、0.87mg/kg/10週、0.88mg/kg/10週、0.89mg/kg/10週、0.9mg/kg/10週、0.91mg/kg/10週、0.92mg/kg/10週、0.93mg/kg/10週、0.94mg/kg/10週、0.95mg/kg/10週、0.96mg/kg/10週、0.97mg/kg/10週、0.98mg/kg/10週、0.99mg/kg/10週、1mg/kg/10週、1.01mg/kg/10週、1.02mg/kg/10週、1.03mg/kg/10週、1.04mg/kg/10週、1.05mg/kg/10週、1.06mg/kg/10週、1.07mg/kg/10週、1.08mg/kg/10週、1.09mg/kg/10週、1.1mg/kg/10週、1.11mg/kg/10週、1.12mg/kg/10週、1.13mg/kg/10週、1.14mg/kg/10週、1.15mg/kg/10週、1.16mg/kg/10週、1.17mg/kg/10週、1.18mg/kg/10週、1.19mg/kg/10週、1.2mg/kg/10週、1.21mg/kg/10週、1.22mg/kg/10週、1.23mg/kg/10週、1.24mg/kg/10週、1.25mg/kg/10週、1.26mg/kg/10週、1.27mg/kg/10週

10

20

30

40

50

、1.28mg/kg/10週、1.29mg/kg/10週、1.3mg/kg/10週、1.31mg/kg/10週、1.32mg/kg/10週
、1.33mg/kg/10週、1.34mg/kg/10週、1.35mg/kg/10週、1.36mg/kg/10週、1.37mg/kg/10週
、1.38mg/kg/10週、1.39mg/kg/10週、1.4mg/kg/10週、1.41mg/kg/10週、1.42mg/kg/10週
、1.43mg/kg/10週、1.44mg/kg/10週、1.45mg/kg/10週、1.46mg/kg/10週、1.47mg/kg/10週
、1.48mg/kg/10週、1.49mg/kg/10週、1.5mg/kg/10週、1.51mg/kg/10週、1.52mg/kg/10週
、1.53mg/kg/10週、1.54mg/kg/10週、1.55mg/kg/10週、1.56mg/kg/10週、1.57mg/kg/10週
、1.58mg/kg/10週、1.59mg/kg/10週、1.6mg/kg/10週、1.61mg/kg/10週、1.62mg/kg/10週
、1.63mg/kg/10週、1.64mg/kg/10週、1.65mg/kg/10週、1.66mg/kg/10週、1.67mg/kg/10週
、1.68mg/kg/10週、1.69mg/kg/10週、1.7mg/kg/10週、1.71mg/kg/10週、1.72mg/kg/10週
、1.73mg/kg/10週、1.74mg/kg/10週、1.75mg/kg/10週、1.76mg/kg/10週、1.77mg/kg/10週
、1.78mg/kg/10週、1.79mg/kg/10週、1.8mg/kg/10週、1.81mg/kg/10週、1.82mg/kg/10週
、1.83mg/kg/10週、1.84mg/kg/10週、1.85mg/kg/10週、1.86mg/kg/10週、1.87mg/kg/10週
、1.88mg/kg/10週、1.89mg/kg/10週、1.9mg/kg/10週、1.91mg/kg/10週、1.92mg/kg/10週
、1.93mg/kg/10週、1.94mg/kg/10週、1.95mg/kg/10週、1.96mg/kg/10週、1.97mg/kg/10週
、1.98mg/kg/10週、1.99mg/kg/10週、2mg/kg/10週、2.01mg/kg/10週、2.02mg/kg/10週、2
.03mg/kg/10週、2.04mg/kg/10週、2.05mg/kg/10週、2.06mg/kg/10週、2.07mg/kg/10週、2
.08mg/kg/10週、2.09mg/kg/10週、2.1mg/kg/10週、2.11mg/kg/10週、2.12mg/kg/10週、2.
13mg/kg/10週、2.14mg/kg/10週、2.15mg/kg/10週、2.16mg/kg/10週、2.17mg/kg/10週、2.
18mg/kg/10週、2.19mg/kg/10週、2.2mg/kg/10週、2.21mg/kg/10週、2.22mg/kg/10週、2.2
3mg/kg/10週、2.24mg/kg/10週、2.25mg/kg/10週、2.26mg/kg/10週、2.27mg/kg/10週、2.2
8mg/kg/10週、2.29mg/kg/10週、2.3mg/kg/10週、2.31mg/kg/10週、2.32mg/kg/10週、2.33
mg/kg/10週、2.34mg/kg/10週、2.35mg/kg/10週、2.36mg/kg/10週、2.37mg/kg/10週、2.38
mg/kg/10週、2.39mg/kg/10週、2.4mg/kg/10週、2.41mg/kg/10週、2.42mg/kg/10週、2.43m
g/kg/10週、2.44mg/kg/10週、2.45mg/kg/10週、2.46mg/kg/10週、2.47mg/kg/10週、2.48m
g/kg/10週、2.49mg/kg/10週、2.5mg/kg/10週、2.51mg/kg/10週、2.52mg/kg/10週、2.53mg
/kg/10週、2.54mg/kg/10週、2.55mg/kg/10週、2.56mg/kg/10週、2.57mg/kg/10週、2.58mg
/kg/10週、2.59mg/kg/10週、2.6mg/kg/10週、2.61mg/kg/10週、2.62mg/kg/10週、2.63mg/
kg/10週、2.64mg/kg/10週、2.65mg/kg/10週、2.66mg/kg/10週、2.67mg/kg/10週、2.68mg/
kg/10週、2.69mg/kg/10週、2.7mg/kg/10週、2.71mg/kg/10週、2.72mg/kg/10週、2.73mg/k
g/10週、2.74mg/kg/10週、2.75mg/kg/10週、2.76mg/kg/10週、2.77mg/kg/10週、2.78mg/k
g/10週、2.79mg/kg/10週、2.8mg/kg/10週、2.81mg/kg/10週、2.82mg/kg/10週、2.83mg/kg
/10週、2.84mg/kg/10週、2.85mg/kg/10週、2.86mg/kg/10週、2.87mg/kg/10週、2.88mg/kg
/10週、2.89mg/kg/10週、2.9mg/kg/10週、2.91mg/kg/10週、2.92mg/kg/10週、2.93mg/kg/
10週、2.94mg/kg/10週、2.95mg/kg/10週、2.96mg/kg/10週、2.97mg/kg/10週、2.98mg/kg/
10週、2.99mg/kg/10週、3mg/kg/10週等であってよい。あるいは、非限定的な一実施態様
において、それは例えば、0.1mg/kg/12週、0.11mg/kg/12週、0.12mg/kg/12週、0.125mg/k
g/12週、0.13mg/kg/12週、0.14mg/kg/12週、0.15mg/kg/12週、0.16mg/kg/12週、0.17mg/k
g/12週、0.18mg/kg/12週、0.19mg/kg/12週、0.2mg/kg/12週、0.21mg/kg/12週、0.22mg/kg
/12週、0.23mg/kg/12週、0.24mg/kg/12週、0.25mg/kg/12週、0.26mg/kg/12週、0.27mg/kg
/12週、0.28mg/kg/12週、0.29mg/kg/12週、0.3mg/kg/12週、0.31mg/kg/12週、0.32mg/kg/
12週、0.33mg/kg/12週、0.34mg/kg/12週、0.35mg/kg/12週、0.36mg/kg/12週、0.37mg/kg/
12週、0.38mg/kg/12週、0.39mg/kg/12週、0.4mg/kg/12週、0.41mg/kg/12週、0.42mg/kg/1
2週、0.43mg/kg/12週、0.44mg/kg/12週、0.45mg/kg/12週、0.46mg/kg/12週、0.47mg/kg/1
2週、0.48mg/kg/12週、0.49mg/kg/12週、0.5mg/kg/12週、0.51mg/kg/12週、0.52mg/kg/12
週、0.53mg/kg/12週、0.54mg/kg/12週、0.55mg/kg/12週、0.56mg/kg/12週、0.57mg/kg/12
週、0.58mg/kg/12週、0.59mg/kg/12週、0.6mg/kg/12週、0.61mg/kg/12週、0.62mg/kg/12
週、0.63mg/kg/12週、0.64mg/kg/12週、0.65mg/kg/12週、0.66mg/kg/12週、0.67mg/kg/12
週、0.68mg/kg/12週、0.69mg/kg/12週、0.7mg/kg/12週、0.71mg/kg/12週、0.72mg/kg/12
週、0.73mg/kg/12週、0.74mg/kg/12週、0.75mg/kg/12週、0.76mg/kg/12週、0.77mg/kg/12
週、0.78mg/kg/12週、0.7

10

20

30

40

50

9mg/kg/12週、0.8mg/kg/12週、0.81mg/kg/12週、0.82mg/kg/12週、0.83mg/kg/12週、0.84mg/kg/12週、0.85mg/kg/12週、0.86mg/kg/12週、0.87mg/kg/12週、0.88mg/kg/12週、0.89mg/kg/12週、0.9mg/kg/12週、0.91mg/kg/12週、0.92mg/kg/12週、0.93mg/kg/12週、0.94mg/kg/12週、0.95mg/kg/12週、0.96mg/kg/12週、0.97mg/kg/12週、0.98mg/kg/12週、0.99mg/kg/12週、1mg/kg/12週、1.01mg/kg/12週、1.02mg/kg/12週、1.03mg/kg/12週、1.04mg/kg/12週、1.05mg/kg/12週、1.06mg/kg/12週、1.07mg/kg/12週、1.08mg/kg/12週、1.09mg/kg/12週、1.1mg/kg/12週、1.11mg/kg/12週、1.12mg/kg/12週、1.13mg/kg/12週、1.14mg/kg/12週、1.15mg/kg/12週、1.16mg/kg/12週、1.17mg/kg/12週、1.18mg/kg/12週、1.19mg/kg/12週、1.2mg/kg/12週、1.21mg/kg/12週、1.22mg/kg/12週、1.23mg/kg/12週、1.24mg/kg/12週、1.25mg/kg/12週、1.26mg/kg/12週、1.27mg/kg/12週、1.28mg/kg/12週、1.29mg/kg/12週、1.3mg/kg/12週、1.31mg/kg/12週、1.32mg/kg/12週、1.33mg/kg/12週、1.34mg/kg/12週、1.35mg/kg/12週、1.36mg/kg/12週、1.37mg/kg/12週、1.38mg/kg/12週、1.39mg/kg/12週、1.4mg/kg/12週、1.41mg/kg/12週、1.42mg/kg/12週、1.43mg/kg/12週、1.44mg/kg/12週、1.45mg/kg/12週、1.46mg/kg/12週、1.47mg/kg/12週、1.48mg/kg/12週、1.49mg/kg/12週、1.5mg/kg/12週、1.51mg/kg/12週、1.52mg/kg/12週、1.53mg/kg/12週、1.54mg/kg/12週、1.55mg/kg/12週、1.56mg/kg/12週、1.57mg/kg/12週、1.58mg/kg/12週、1.59mg/kg/12週、1.6mg/kg/12週、1.61mg/kg/12週、1.62mg/kg/12週、1.63mg/kg/12週、1.64mg/kg/12週、1.65mg/kg/12週、1.66mg/kg/12週、1.67mg/kg/12週、1.68mg/kg/12週、1.69mg/kg/12週、1.7mg/kg/12週、1.71mg/kg/12週、1.72mg/kg/12週、1.73mg/kg/12週、1.74mg/kg/12週、1.75mg/kg/12週、1.76mg/kg/12週、1.77mg/kg/12週、1.78mg/kg/12週、1.79mg/kg/12週、1.8mg/kg/12週、1.81mg/kg/12週、1.82mg/kg/12週、1.83mg/kg/12週、1.84mg/kg/12週、1.85mg/kg/12週、1.86mg/kg/12週、1.87mg/kg/12週、1.88mg/kg/12週、1.89mg/kg/12週、1.9mg/kg/12週、1.91mg/kg/12週、1.92mg/kg/12週、1.93mg/kg/12週、1.94mg/kg/12週、1.95mg/kg/12週、1.96mg/kg/12週、1.97mg/kg/12週、1.98mg/kg/12週、1.99mg/kg/12週、2mg/kg/12週、2.01mg/kg/12週、2.02mg/kg/12週、2.03mg/kg/12週、2.04mg/kg/12週、2.05mg/kg/12週、2.06mg/kg/12週、2.07mg/kg/12週、2.08mg/kg/12週、2.09mg/kg/12週、2.1mg/kg/12週、2.11mg/kg/12週、2.12mg/kg/12週、2.13mg/kg/12週、2.14mg/kg/12週、2.15mg/kg/12週、2.16mg/kg/12週、2.17mg/kg/12週、2.18mg/kg/12週、2.19mg/kg/12週、2.2mg/kg/12週、2.21mg/kg/12週、2.22mg/kg/12週、2.23mg/kg/12週、2.24mg/kg/12週、2.25mg/kg/12週、2.26mg/kg/12週、2.27mg/kg/12週、2.28mg/kg/12週、2.29mg/kg/12週、2.3mg/kg/12週、2.31mg/kg/12週、2.32mg/kg/12週、2.33mg/kg/12週、2.34mg/kg/12週、2.35mg/kg/12週、2.36mg/kg/12週、2.37mg/kg/12週、2.38mg/kg/12週、2.39mg/kg/12週、2.4mg/kg/12週、2.41mg/kg/12週、2.42mg/kg/12週、2.43mg/kg/12週、2.44mg/kg/12週、2.45mg/kg/12週、2.46mg/kg/12週、2.47mg/kg/12週、2.48mg/kg/12週、2.49mg/kg/12週、2.5mg/kg/12週、2.51mg/kg/12週、2.52mg/kg/12週、2.53mg/kg/12週、2.54mg/kg/12週、2.55mg/kg/12週、2.56mg/kg/12週、2.57mg/kg/12週、2.58mg/kg/12週、2.59mg/kg/12週、2.6mg/kg/12週、2.61mg/kg/12週、2.62mg/kg/12週、2.63mg/kg/12週、2.64mg/kg/12週、2.65mg/kg/12週、2.66mg/kg/12週、2.67mg/kg/12週、2.68mg/kg/12週、2.69mg/kg/12週、2.7mg/kg/12週、2.71mg/kg/12週、2.72mg/kg/12週、2.73mg/kg/12週、2.74mg/kg/12週、2.75mg/kg/12週、2.76mg/kg/12週、2.77mg/kg/12週、2.78mg/kg/12週、2.79mg/kg/12週、2.8mg/kg/12週、2.81mg/kg/12週、2.82mg/kg/12週、2.83mg/kg/12週、2.84mg/kg/12週、2.85mg/kg/12週、2.86mg/kg/12週、2.87mg/kg/12週、2.88mg/kg/12週、2.89mg/kg/12週、2.9mg/kg/12週、2.91mg/kg/12週、2.92mg/kg/12週、2.93mg/kg/12週、2.94mg/kg/12週、2.95mg/kg/12週、2.96mg/kg/12週、2.97mg/kg/12週、2.98mg/kg/12週、2.99mg/kg/12週、3mg/kg/12週等であってよい。

【 0 0 5 6 】

本開示におけるIL-31アンタゴニストは、上述の所定の投与間隔及び所定の用量（投与量）で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与されることで、アトピー性皮膚炎及び／又はそれに伴い生じる種々の症状（例えば、そう痒、発赤、硬結、丘疹、浮腫、掻破痕、苔癬化、QOLの低下、も

10

20

30

40

50

しくは睡眠不足等)の1種又は複数を持続的に抑制もしくは改善することができる。等量で投与される投与量と、同一となる投与間隔は、例えば効果や安全性等を考慮して決定される。

【0057】

一実施態様において、本開示の医薬組成物の対象への投与方法としては、経口投与または非経口投与を選択することが可能である。限定はされないが、典型的には、有効成分が低分子化合物の場合は経口投与又は非経口投与であってよく、高分子化合物の場合は非経口投与が好ましい。非経口投与の例としては、注射投与、経鼻投与、経肺投与、経皮投与などが挙げられ、さらに注射の例としては、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射などが挙げられる。これらの投与方法により、本開示の医薬組成物を全身または局所に投与することができる。例えば、皮下注射による皮下投与が好ましい。

10

【0058】

一実施態様において、本開示の医薬組成物は、有効成分であるIL-31アンタゴニストと医薬的に許容し得る担体とを組み合わせ、それらを公知の方法で製剤化することが可能である。例えば、IL-31アンタゴニストに、医薬的に許容し得る担体もしくは媒体、例えば、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤などを適宜組み合わせ製剤化してよい。担体の例としては、軽質無水ケイ酸、乳糖、結晶セルロース、マンニトール、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、白糖、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類などを挙げることができる。これら製剤における有効成分の量は、指示された用量の範囲内で適宜設定することが可能である。

20

【0059】

別の一実施態様において、本開示は、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象にIL-31アンタゴニストを投与することを含む、アトピー性皮膚炎の予防及び/又は治療方法に関する。

かかる場合、前記IL-31アンタゴニストは、0.1mg~1000mg/body/1日~12週、好ましくは、0.1mg~1000mg/body/2週、0.1mg~1000mg/body/4週、又は、0.1mg~1000mg/body/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与されてもよい。あるいは、前記IL-31アンタゴニストは、0.01mg~10mg/kg/1日~12週、好ましくは、0.01mg~10mg/kg/2週、0.01mg~10mg/kg/4週、又は、0.01mg~10mg/kg/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与されてもよい。さらに、かかる予防及び/又は治療方法において、前記IL-31アンタゴニストは、外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤の投与前、投与と同時に、又は投与後に投与されてもよい。

30

【0060】

別の態様において、本開示は、少なくとも、(i)容器(例えば注射剤);(ii)IL-31アンタゴニストを有効成分として含有する、前記容器内の医薬組成物;ならびに(iii)前記IL-31アンタゴニストを、0.1mg~1000mg/body/1日~12週、又は、0.01mg~10mg/kg/1日~12週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与することを指示する文書を含む製品を提供する。当該製品には、その他、ラベル、注射筒、注射針、薬学的に許容される媒体、アルコール綿布、絆創膏等を、適宜、パッケージしておくこともできる。容器は、例えばボトル、ガラス瓶、又は注射筒等であり、ガラス又はプラスチックのような様々な材料で作ることができる。容器には医薬組成物が収容されており、出入り口は例えばゴム栓で封がされている。容器には、例えば医薬組成物が選択された病状の予防や治療に使用されることが示されているラベルが付されている。当該ラベルには、場合により、IL-31アンタゴニストを外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤と併用する態様が記載されていてもよい。

40

50

【 0 0 6 1 】

本明細書において引用される全ての技術文献は、参照としてその全体が本明細書中に援用される。

【 0 0 6 2 】

本明細書において、「及び/又は」の用語の意義は、成句「及び/又は」の前後の用語の組合せであって、「及び」と「又は」が適宜組み合わせられたあらゆる組合せを含むと理解される。

【 0 0 6 3 】

本明細書で用いられる用語は、特定の実施態様を説明するために用いられ、発明を限定する意図として理解されてはならない。異なる定義が明示されていない限り、本明細書で用いられる用語（技術用語及び科学用語を含む。）は、本開示が属する技術分野における当業者によって広く理解されるものと同じ意味を有するものとして解釈され、かつ、理想化され、又は、過度に形式的な意味において解釈されるべきではない。

10

【 0 0 6 4 】

本明細書で用いられる用語「含む」は、文脈上明らかに異なる理解をすべき場合を除き、記述された事項（部材、工程、要素、数字等）が存在することを意図するものであり、それ以外の事項（部材、工程、要素、数字等）が存在することを排除しない。

【 0 0 6 5 】

本開示の実施態様は模式図を参照しつつ説明される場合があるが、説明を明確にするために誇張されて表現される場合がある。

20

【 0 0 6 6 】

本明細書に記載の数値は、文脈に反しない限り、当業者の技術常識に従って、一定の幅を有する値であると理解されてよい。例えば「1mg」の記載は「約1mg」と記載されているものと理解され、本明細書の記載及び当業者の技術常識に基づいて一定の変動量を包含するものとして理解される。また、本明細書において、例えば、「1~5回」と記載されている場合、文脈に反しない限り、「1回、2回、3回、4回、5回」と、それぞれの値が個別具体的に記載されているものと理解されてよい。また、本明細書において、例えば、「20回、・・・25回」と記載されている場合、文脈に反しない限り、「20回、21回、22回、23回、24回、25回」と、それぞれの値が個別具体的に記載されているものと理解されてよい。また、本明細書において、例えば、「1~5000 pg/mL」と記載されている場合、文脈に反しない限り、限定はされないが、例えば、「1 pg/mL、2 pg/mL、3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mL、・・・15 pg/mL、・・・20 pg/mL、・・・25 pg/mL、・・・30 pg/mL、・・・35 pg/mL、・・・40 pg/mL、・・・45 pg/mL、・・・50 pg/mL、・・・55 pg/mL、・・・60 pg/mL、・・・65 pg/mL、・・・70 pg/mL、・・・75 pg/mL、・・・80 pg/mL、・・・85 pg/mL、・・・90 pg/mL、・・・95 pg/mL、・・・100 pg/mL、・・・150 pg/mL、・・・200 pg/mL、・・・250 pg/mL、・・・300 pg/mL、・・・350 pg/mL、・・・400 pg/mL、・・・450 pg/mL、・・・500 pg/mL、・・・600 pg/mL、・・・700 pg/mL、・・・800 pg/mL、・・・900 pg/mL、・・・1000 pg/mL、・・・2000 pg/mL、・・・3000 pg/mL、・・・4000 pg/mL、・・・5000 pg/mL」と記載されているものと理解されてよい。また、例えば、「10 pg/mL、・・・15 pg/mL」と記載されている場合、文脈に反しない限り、「10 pg/mL、11 pg/mL、12 pg/mL、13 pg/mL、14 pg/mL、15 pg/mL」と、それぞれの値が個別具体的に記載されているものと理解されてよい。したがって、当業者は、例えば、「1~5000 pg/mL」の記載から、直接かつ一義的に、例えば、100 pg/mL、224 pg/mL、1500 pg/mL等の値が個別具体的に記載されていることを当然に理解する。本明細書に記載の数値は、文脈に反しない限り、適宜、同様に解釈され、同様に、それぞれの値が直接かつ一義的に個別具体的に記載されているものとして当業者に当然に理解されてよい。

30

40

【実施例】

【 0 0 6 7 】

以下、本開示を実施例により具体的に説明するが、本開示はこれら実施例に制限される

50

ものではない。

【 0 0 6 8 】

[実施例 1]

抗ヒトIL-31RA抗体の調製

WO2010/064697にも記載されている抗ヒトIL-31RA抗体であるCIM331 (H鎖、配列番号: 9; L鎖、配列番号: 10) を、前記特許文献の記載に従って、当業者公知の方法で作製した。WO2010/064697にも記載の通り、CIM331はヒトIL-31RA及びカニクイザルIL-31RAに対して中和活性を有する。

【 0 0 6 9 】

[実施例 2]

抗体のアミノ酸残基の改変

抗体の等電点 (pI) が低下するように抗体の表面に露出し得る少なくとも1つのアミノ酸残基が改変されている、抗体 (以下、「pI低下抗体」ともいう) は、例えば、WO2009/041643に記載または示唆されるように、細胞内への抗体の取り込みが低下し得、あるいは、血漿中からの抗体の消失を遅延し得る。抗ヒトIL-31RA抗体であるCIM331は、WO2009/041643に記載のpIを増減可能なCDRのアミノ酸残基のうち複数の部位を置換して作製した (例えば、H鎖可変領域においてK62Q、K64Q、G65D; L鎖可変領域においてR24Q、N27aD、L54E (Kabatナンバリング))。

【 0 0 7 0 】

pIを増減させる方法としては、抗体定常領域に対するアミノ酸残基の置換によっても可能であることが最近見出されている。そのような方法は、例えばWO2014/145159に記載されている。

【 0 0 7 1 】

抗体定常領域に対するアミノ酸残基の置換によるpIへの影響を確認するために、抗ヒトIgE抗体を参考実施例1の方法により作製した。具体的には、重鎖としてAb1H (配列番号: 12)、軽鎖としてAb1L (配列番号: 13) からなる、通常型の抗体であるAb1を作製した。

かかる作製した抗体の理論等電点 (pI) の算出を、GENETYX-SV/RC Ver9.1.0 (GENETYX CORPORATION) を用いて、当業者に公知の方法によって行った (Skoog, B. and Wichman, A. 1986. Calculation of the isoelectric points of polypeptides from the amino acid composition. trends in analytical chemistry, vol.5, No.4., 82-83)。なお、抗体分子内において、全てのシステインの側鎖はジスルフィド結合を形成しているものとし、システイン側鎖のpKaの寄与は除外して計算を実施した。Ab1の理論pIは6.77であった。

【 0 0 7 2 】

作製されたAb1は、定常領域としてヒト天然型IgG1を有する抗体である。ここで、Ab1の重鎖であるAb1HのFc領域において、EUナンバリング238番目のプロリンをアスパラギン酸に、同じく298番目のセリンをアラニンに改変することで、Ab1H-P600を作成した。さらに、Ab1H-P600のFc領域で、電荷を有さないアミノ酸から、正電荷を有するアミノ酸への置換である、Q419K (EUナンバリング) の変異を導入することで、Fc改変体を参考実施例1の方法で作製した (Ab1H-P850)。軽鎖としてはAb1L (配列番号: 13) を使用した。

【 0 0 7 3 】

作製されたFc改変体 (Ab1H-P850) を含む抗体に関して、Biacore T200 (GE Healthcare) を用いて、可溶型ヒトFc R2b (「ヒトFc R11b」または「hFc R2b」ともいう) と抗原-抗体複合体との結合実験を行った。可溶型ヒトFc R2bは、当業者に公知の方法でHis タグを付与した分子形として作製した。センサーチップCM5 (GE Healthcare) 上にHis capture kit (GE Healthcare) を用いてアミンカップリング法で抗His抗体を適量固定化し、そこへヒトFc R2bを捕捉させた。次に、抗体-抗原複合体とランニングバッファー (参照溶液として) をインジェクトし、センサーチップ上に捕捉させたヒトFc R2bと相互作用させた。ランニングバッファーには20 mM N-(2-アセトアミド)-2-アミノエタンスルホン酸、150 mM NaCl、1.2 mM CaCl₂、0.05% (w/v) Tween20、pH7.4を用い、可溶型ヒトFc R

10

20

30

40

50

11bの希釈にも当該バッファーが使用された。センサーチップの再生には10 mMグリシン-HCl, pH1.5が用いられた。測定は全て25℃で実施された。測定で得られたセンサーグラムから算出されたbinding(RU)をもとに解析を行い、P600での結合量を1.00とした際の相対値で表した。パラメータの算出には Biacore T100 Evaluation Software (GE Healthcare) が用いられた。

【 0 0 7 4 】

その結果、Ab1H-P600とAb1H-P850とを比較すると、Biacoreのセンサーチップ上に固定されたhFc R2bに対する結合性がAb1H-P850で増大していることが示された (Ab1H-P600での値を1.00とした場合に、Ab1H-P850での値は2.22となった)。なお、Ab1H-P850のhFc R2bそれ自体に対する親和性はAb1H-P600のhFc R2bそれ自体に対する親和性と同等 (comparable) であることをBiacoreを用いて確認していた (データ示さず。)。

10

【 0 0 7 5 】

特定の理論に拘束されるわけではないが、この結果を以下のように説明することも可能である。

Biacoreのセンサーチップは負電荷を帯びていることが知られており、その電荷的な状態は細胞膜表面にも類似していると考えることができる。つまり、負電荷を帯びたBiacoreのセンサーチップ上に固定されたhFc R2bに対する、抗原-抗体複合体の結合性は、同じく負電荷を帯びた細胞膜表面に存在するhFc R2bに対して、抗原-抗体複合体が結合する様式と類似していることが推察される。

ここで、Fc領域の419位に対してpIを上昇させる改変を導入した、Fc改変体 (Ab1H-P850) を含む抗体は、改変を導入する前 (Ab1H-P600を含む抗体) と比較して、Fc領域が有している電荷がより正電荷側に偏っている。そのため、Fc領域 (正電荷) とセンサーチップ上 (負電荷) のクーロン相互作用が、pIを上昇させるアミノ酸改変によって強まったと考えることが可能である。さらに、その効果は、同じく負電荷を有する細胞膜表面においても同様に起こることが期待されることから、生体内においても細胞内への取り込み速度を加速する効果を示すことが期待される。

20

逆に言うと、Fc領域の419位に対してpIを低下させるアミノ酸 (例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸) を導入したFc改変体を利用することで、改変を導入する前と比較して、Fc領域が有している電荷がより負電荷側に偏り、Fc領域 (負電荷) と細胞膜表面上 (負電荷) のクーロン相互作用が、pIを低下させるアミノ酸改変によって弱まり、生体内においても細胞内への取り込み速度を遅延させ、抗体の血漿中半減期を増大させる効果を示すことが期待されよう。なお、Ab1は、定常領域としてヒト天然型IgG1を有する抗体であるところ、419位 (EUナンバリング) は、ヒト天然型IgG1~IgG4のいずれにおいてもアミノ酸残基はグルタミン (Q) であることから、IgGの種類に関わらず、当該結果は同様に観察され得ることが当業者には理解できよう。

30

CIM331のアミノ酸配列は、Gln (Q) 419Glu (E) に置換されたアミノ酸変異を有する。

【 0 0 7 6 】

CIM331の臨床試験に先立つ非臨床試験に関連して、特筆すべき重大な事実が見出された。すなわち、CIM331の、マウス、ラット、ウサギの各IL-31RAとの抗原-抗体相互作用を当業者公知の方法を用いてBiacore (Biacore T100 (GE Healthcare)) で評価した。その結果、CIM331はマウス、ラット、ウサギのIL-31RAに交差反応性を示さないことが判明した (Sakurai T, Esaki K. Cross-reactivity of CH5427227 with NR10 (IL-31RA) from mice, rats and rabbits (Study No. TOX08-0198S). Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. In-house report, 2010.)。

40

したがって、CIM331のヒトにおける投与量と投与間隔に関する後述する効果としては、当業者といえども、CIM331を実際にヒトに投与して確認するか、あるいは、交差反応性を示すヒトモデル (例えば、カニクイザル) に投与した上でその結果をヒトに対して外挿することで効果を予測しなければならなかった。

【 0 0 7 7 】

[実施例 3 A]

50

カニクイザルにおけるIL-31誘発そう痒に対するCIM331皮下投与の抑制効果

カニクイザルにカニクイザルIL-31を静脈内投与して誘発されるそう痒に対するCIM331皮下投与の影響を検討した。そう痒に対する反応性の指標として、そう痒行動回数を測定した。そう痒行動回数は、ビデオカメラにて記録したサル（2時間）の行動（2時間）を目視で観察し、前肢又は後肢で体の一部を引っ掻く動作をそう痒行動1回として計測した。ただし、1回及び2回で終了するそう痒行動は偶発的なものであると考え、そう痒行動の回数から除外した。

まずCIM331投与前に、カニクイザルIL-31非投与時の個体行動をビデオカメラで撮影した（2時間）。その後、ビデオ再生により観察し、上記の方法を用いてカニクイザルIL-31非投与時のそう痒行動回数を測定した。

カニクイザルにCIM331 0.2又は1 mg/kgを単回皮下投与し、以下のようにカニクイザルIL-31投与後のそう痒行動回数の測定を行い、CIM331皮下投与の影響を評価した。カニクイザルに0.2 mg/kgのCIM331を単回皮下投与し、CIM331皮下投与前及び皮下投与後3, 15, 28, 42, 56, 93日後に1 µg/kgのカニクイザルIL-31を静脈内投与した。カニクイザルIL-31投与後、ビデオカメラを用いて個体行動を撮影した（2時間）。同様に、カニクイザルに1 mg/kgのCIM331を単回皮下投与し、CIM331皮下投与前及び皮下投与後28, 42, 56, 77, 79, 81, 84, 93日後に1 µg/kgのカニクイザルIL-31を静脈内投与した。カニクイザルIL-31投与後、ビデオカメラを用いて個体行動を撮影した（2時間）。その後、ビデオ再生により観察し、前述の方法を用いて、カニクイザルIL-31投与後のそう痒行動回数を測定した。

【0078】

CIM331投与前にはカニクイザルIL-31投与により、カニクイザルIL-31投与前と比較して、そう痒行動回数が増加しており、そう痒が誘発されていることが確認された。また、カニクイザルにCIM331を単回皮下投与することにより、カニクイザルIL-31投与後のそう痒行動回数の減少が確認された。

カニクイザルに0.2 mg/kgのCIM331を単回皮下投与することにより、CIM331の投与前と比較し、CIM331投与3日後の評価においてカニクイザルIL-31投与後のそう痒行動回数の平均値の減少が認められ、42日後においてもカニクイザルIL-31投与後のそう痒行動回数の平均値の減少が認められた（図6）。また1 mg/kgのCIM331単回皮下投与ではCIM331投与7日後においても、カニクイザルIL-31投与後のそう痒行動回数の平均値の減少が認められた（図7）。

【0079】

ヒトへの投与量設定に当たり、CIM331の有効血漿中濃度を、カニクイザルにカニクイザルIL-31を投与することにより全身性のそう痒を誘発するin vivoカニクイザルIL-31誘発そう痒モデルを用いた試験成績より求めた。この試験では、同一のカニクイザル個体に対し、CIM331を静脈内投与し、その投与量を3 µg/kgから100 µg/kgまで段階的に増加（3, 10, 40, 60, 100 µg/kg）させることにより血漿中濃度を増加させた。各段階でのCIM331投与翌日に血漿中CIM331濃度を測定するために採血するとともに、1 µg/kgのカニクイザルIL-31を静脈内投与することにより誘発される投与後2時間のそう痒行動をビデオ撮影し、そのそう痒行動回数を計測した。そう痒行動回数は、ビデオカメラにて記録したサル（2時間）の行動（2時間）を目視で観察し、前肢又は後肢で体の一部を引っ掻く動作をそう痒行動1回として計測した。ただし、1回及び2回で終了するそう痒行動は偶発的なものであると考え、そう痒行動の回数から除外した。CIM331を静脈内投与し、その投与量を段階的に増加させることにより、CIM331投与翌日の平均血漿中CIM331濃度は投与量に依存して段階的に増加した。CIM331は、このカニクイザルIL-31誘発性そう痒に対して、40 µg/kg投与後（投与翌日の平均血漿中濃度は670 ng/mL）以降で明らかな抑制効果を示した。この平均血漿中濃度670 ng/mLをヒトにおけるCIM331の有効血清中推定濃度とした。ヒトとカニクイザルにおける抗体の体内動態は類似していることが報告されている（Jennifer Q. Dong et al., Quantitative Prediction of Human Pharmacokinetics for Monoclonal Antibodies. Clin Pharmacokinet 2011;50(2):131-142; Jie Ling et al., Interspecies Scaling

g of Therapeutic Monoclonal Antibodies: Initial Look. J Clin Pharmacol 2009;49(12):1382-1402; Rong Deng et al., Projecting human pharmacokinetics of therapeutic antibodies from nonclinical data. mAbs 2011;3(1):61-66)。そのため、カニクイザルPK試験における血漿中CIM331濃度推移データの非線形解析によって得られたPKパラメータを、ヒトにおけるPKパラメータ予測値とした。非線形解析には、図8に示すミカエリス・メンテン式を導入した非線形解析モデルを用いた。

【0080】

カニクイザルに0.04 mg/kg、0.2 mg/kg、1.0 mg/kgでCIM331を静脈内及び皮下投与後の血漿中CIM331濃度推移の各群の平均値を上記モデルに同時当てはめし、最適なパラメータを算出した。得られたパラメータを用い、CIM331をヒトに投与した場合の血清中濃度推移を予測した。ヒトに1 mg/kgで投与した場合、CIM331のヒトにおける有効血清中推定濃度である670 ng/mL以上の血清中濃度を56日間維持すると予測された(図9)。CIM331が確実に1ヶ月間以上IL-31シグナルを阻害する効果を維持できると想定される1 mg/kgを、予想臨床至適用量とした。

【0081】

[実施例3B]

アトピー性皮膚炎患者を対象とした単回皮下投与

第1相単回投与試験の被験薬群において、以下の基準に合致するアトピー性皮膚炎患者36名に対して、体重あたりCIM331投与量0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kgあるいはプラセボのいずれかを、1群あたり9名に対してそれぞれ、腹部に単回で皮下投与した。

CIM331を投与する対象患者としては、外用ステロイド剤による治療を12週以上継続して実施しているにも関わらず以下の基準を満たすアトピー性皮膚炎患者を選択した。

- ・Eczema Area Severity Indexが10以上、かつ強い炎症を伴う皮疹が体表面積の5%以上
- ・白取の重症度分類に基づいた日中及び夜間の痒みの程度の評価の合計が4以上
- ・そう痒VAS平均値 50mm

なお、治験薬は、1 mL中に100 mgのCIM331抗体を含有する液1 mLを充填したもの、あるいは希釈により目的の投与濃度にしたものを用いた。プラセボは生理食塩水を用いた。

【0082】

(3-1) 評価項目：そう痒

そう痒の強さの評価は、Visual Analog Scale (VAS)により行った。VASは100 mmの直線で、0 mmを痒みなし、100 mmを患者がアトピー性皮膚炎で過去に経験した最も強い痒みとした場合に、起床時及び就寝時におけるかゆみの強さを患者自身が0～100 mmの間に線で示すものである。患者は試験期間中毎日記録を行った。

その結果、プラセボ群では20%程度の低下でVASが推移したのに対し、CIM331投与群ではいずれの用量群においても投与1週後からVASが低下し、投与4週後以降も50%程度の低下が維持された(図1)。

【0083】

(3-2) 評価項目：皮膚炎

Eczema Area Severity Index (EASI) スコアは、アトピー性皮膚炎の重症度及び範囲を測定するためのツールである。代表的な患部の湿疹の程度及び占める割合を、頭頸部、上肢、体幹及び下肢の4領域のそれぞれについて、発赤(紅斑)、厚さ(硬結、丘疹、浮腫)、ひっかき傷(掻破痕)及び苔癬化の程度を、なし(0)、軽度(1)、中等度(2)、高度(3)で評価した。治験期間中、1週間又は2週間に1回の頻度で医師が判定を行った。投与4週後時点のベースラインからのEASIスコアの平均変化量を、投与4週後におけるそう痒VASスコアの減少率別(すなわち、減少率が50%未満の群と、50%以上の群)に解析した。

その結果、そう痒VASスコアの減少率が50%以上の群では、EASIスコアの平均変化量は-1.5ポイントであり、50%未満の群又はプラセボ群と比較した場合に、EASIスコアの減少量が大きかった(図2)。

【0084】

(3 - 3) 評価項目：生活の質 (QOL)

(3 - 3 - 1) 睡眠

Actiwatch (登録商標) は、手首に装着し、全身の動きの指標となる手首の動きを自由行動下で捕捉し、記録及び保存するように設計された非侵襲型測定機器である。投与4週後 (Week 4) まで被験者はこの機器を装着した。入眠から覚醒までの実際の時間、睡眠潜時、睡眠効率を含むその他のパラメータを客観的な方法で測定した。睡眠効率は以下の式で算出した。

【数 1】

実際の睡眠時間

$$\text{睡眠効率} = \frac{\text{ベッド (布団) で横になっていた時間}}{\text{実際の睡眠時間}}$$

10

その結果、睡眠効率は、全群において、投与前は60%程度であったが、CIM331投与群ではいずれの用量群においても、投与1週後から睡眠効率の改善が認められ、投与4週後 (Week 4) には80%程度まで改善した (図 3)。

(3 - 3 - 2) DLQI

Dermatology Life Quality Indexは、皮膚科用のQOL評価ツールDLQI (Finlay et al. 1994) であり、10の質問で構成される。DLQIの質問は以下の6項目に分けられる：症状・感情、日常活動、余暇、労働・学校、人間関係、治療。全質問項目のスコアを合計してDLQIを求める。最大は30、最小は0である。スコアが高いほどQOLが低下している。

20

患者は2週毎あるいは4週毎に記録を行った。その結果、投与4週後における変化はプラセボ群では平均0.7ポイントの低下であったのに対し、CIM331群では平均5.4-6.3ポイントの低下が認められた。

【0085】

(3 - 4) 評価項目：外用ステロイドの使用量

外用ステロイド (ロコイド (登録商標) ; ヒドロコルチゾン酪酸エステル) はいずれの患者でも併用した。また、外用ステロイドの使用量は、患者の状態により適宜増減可能とした。

その結果、ロコイドの使用量は、プラセボ投与群では増加傾向であったのに対して、CIM331投与群ではいずれの用量群においても投与1週後から減少傾向を示した (図 4)。

30

【0086】

(3 - 5) 評価項目：CIM331の血清中の濃度推移と薬物動態パラメータ値

日本人アトピー性皮膚炎患者の血清中CIM331濃度の推移を図 5 に、薬物動態パラメータ値を表 1 に示す。

【0087】

【表 1】

ステップ	AUC _{inf} (日*μg/mL)	AUC _{last} (日*μg/mL)	CL/F (mL/日)	C _{max} (μg/mL)	MRT (日)	t _{1/2} (日)	T _{max} (日)
C-1 (日本人, 0.3mg/kg)	49.2	45.7	408	2.20	19.9	12.6	5.66
C-2 (日本人, 1.0mg/kg)	161	158	368	6.50	22.1	13.2	4.87
C-3 (日本人, 3.0mg/kg)	489	484	459	19.4	23.7	14.6	4.46

40

【0088】

その結果、CIM331の投与4.46~5.66日後 (平均値、以下同様) に、CIM331は最高血清中濃度に達し、その後、血清中消失半減期 (t_{1/2}) 12.6~14.6日で緩やかな消失を示した。0.3mg/kg群、1mg/kg群及び3mg/kg群のC_{max}は、それぞれ、2.20、6.50及び19.4 μg/mLであり、AUC_{inf}は、それぞれ、49.2、161及び489日*μg/mLであった。また、CIM331単回皮下投与時のAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}は、投与量に比例して増加した。血清中のCIM331濃度は、用量依存的に、ある一定以上の濃度を維持する期間の延長傾向が認められた。また、

50

CIM331投与によるそう痒の抑制効果は、本試験では曝露との関連性が明瞭にはならなかった。

なお、表中、各用語はそれぞれ以下を意味する。

AUC_{inf} : 時間0から無限時間まで外挿したAUC

AUC_{last} : 時間0から血漿中濃度定量可能最終時点までのAUC

CL/F : みかけのクリアランス

C_{max} : 最高血中濃度

MRT : 平均滞留時間

t_{1/2} : 消失半減期 T_{max} : 最高血中濃度到達時間

【0089】

(3-6) 探索的評価項目：有効性

これらの結果により、CIM331は、アトピー性皮膚炎患者のそう痒、皮膚炎、及びQOLを改善したことが見出された。本試験は、IL-31アンタゴニストがアトピー性皮膚炎によって生じるそう痒に対して有効であることを示した初の臨床試験成績報告である。これにより、CIM331が、Itch Scratch Cycleの遮断という新しい作用機序に基づき、アトピー性皮膚炎によって生じるそう痒のみならず、皮膚炎及びQOLの改善をももたらし得ることが期待できる。なお、そう痒を伴うそう破は、皮疹を悪化させる増悪因子であることが知られており、そう破により皮膚が機械的障害を受けてバリア機能が低下し、表皮を通過して侵入した外来抗原により炎症反応が増強され、皮膚炎の悪化及びそう痒の増悪をきたす。このようなそう破 - 皮膚炎悪化 - そう痒悪化の悪循環は、Itch Scratch Cycleとして知られている（例えば、Wahlgren CF. J Dermatol 1999;26:770-9; Homey B, et al. J Allergy Clin Immunol 2006;118:178-89）。

【0090】

[実施例4]

アトピー性皮膚炎患者を対象とした反復皮下投与

(4-1) 第II相反復投与試験

第II相反復投与試験の被験薬群において、外用治療に効果不十分もしくは忍容性のない、中等症及び重症のアトピー性皮膚炎患者約250名を対象に、以下の要領でCIM331又はプラセボのいずれかを腹部に皮下投与する。CIM331の体重あたりの投与量及び投与液濃度は以下の通りとし、体重あたり20 µL/kgの液量でゆっくりと投与する。被験者の体重が120kgを超える場合には体重を120 kgとして治験薬を調製する。なお、治験薬は、1 mL中に100 mgのCIM331抗体を含有する液を1バイアルにつき1.53 mL充填し凍結乾燥させた製剤を、注射用水で溶解して投与液とし、別に溶解させたプラセボ溶液を使用してさらに希釈して目的の投与濃度にする。

【0091】

【表2】

CIM331の用量 (mg/kg)	CIM331投与液濃度 (mg/mL)
0.1	5
0.5	25
2.0	100

【0092】

CIM331を投与する対象患者としては、外用ステロイド剤又は外用カルシニューリン阻害剤を、固定の用法で4週間以上継続して実施しても十分な効果が得られなかった、あるいは、標準的な外用治療に対して忍容性がない患者、または標準的な外用治療を実施することができない患者（禁忌等）で、以下の基準を満たすアトピー性皮膚炎患者を選択した。

・Eczema Area Severity Indexが10以上

・sIGAスコアが3以上

・そう痒VAS 50mm

【0093】

本治験は2つのパートで構成される。Part Aは、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照

、並行群間比較試験である（Week 0～Week 12）。Part Bは、二重盲検投与継続期間であり、更に52週間にわたり被験者へのCIM331投与が継続される（Week 12～Week 64）。Part Aでの被験者約250名を1:1:1:1:1の比で4つの被験薬群（各群約50名）及びプラセボ群（約50名）のいずれかにランダムに割り付けた。

Part A

- ・ CIM331（0.1 mg/kg）、4週間ごとに皮下投与（Day 1、Week 4及びWeek 8に投与）
- ・ CIM331（0.5 mg/kg）、4週間ごとに皮下投与（Day 1、Week 4及びWeek 8に投与）
- ・ CIM331（2.0 mg/kg）、4週間ごとに皮下投与（Day 1、Week 4及びWeek 8に投与）
- ・ CIM331（2.0 mg/kg）、8週間ごとに皮下投与（Day 1及びWeek 8に投与、さらにWeek 4にプラセボを投与）
- ・ プラセボを4週間ごとに皮下投与（Day 1、Week 4及びWeek 8に投与）

10

より具体的には、Part Aにおいて、治験薬あるいはプラセボの投与を1回以上受けた患者は264例で、プラセボ、0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.0mg/kgの4週間ごとに皮下投与する群、及び2.0mg/kgを8週間ごとに皮下投与する群で、それぞれ53例、53例、54例、52例及び52例であった。

Part B

Part Aでプラセボ群に割り付けられた被験者は、Part BにおいてCIM331（0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.0 mg/kg）を4週間ごとに皮下投与する群に再度ランダムに割り付けられる。

Part Aで被験薬群にランダムに割り付けられた被験者は、Part Aと同じ用量群に再度割り付けられ、Week 12以降も同じ治療を継続する。

20

- ・ CIM331（0.1 mg/kg）、4週間ごとに皮下投与、計52週間
- ・ CIM331（0.5 mg/kg）、4週間ごとに皮下投与、計52週間
- ・ CIM331（2.0 mg/kg）、4週間ごとに皮下投与、計52週間
- ・ CIM331（2.0 mg/kg）、8週間ごとに皮下投与、計52週間（この群の被験者にはCIM331とプラセボを4週毎に交互に投与する。）

【0094】

（4-2）救済治療

そう痒VAS又は皮膚症状の改善が認められない被験者に対し、初回投与4週以後は医師の判断で外用薬を救済治療として使用することを認める。「改善が認められない」の定義は、

30

- （1）ベースライン時からsIGAスコアに改善が認められない、
- （2）sIGAスコアが3以上、
- （3）ベースライン時からのそう痒VAS改善率が10%未満、直近のそう痒VAS が50 mm以上のすべてを満たす場合とする。

【0095】

（4-3）評価項目：

- ・ そう痒の強さの評価は、Visual Analog Scale (VAS) (Furie et al. 2013) により行う。VASは100 mmの直線で、0 mmを痒みなし、100 mmを想像され得る最悪の痒みとした場合に、過去24時間におけるかゆみの強さを患者自身が0～100 mmの間に線で示すものである。
- ・ そう痒Verbal rating scale(VRS)は、かゆみなし(0)、軽いかゆみ(1)、中等度のかゆみ(2)、ひどいかゆみ(3)、又は、非常にひどいかゆみ(4)の5段階のVRS (Reich et al. 2012) で過去24時間中のそう痒の程度を被験者が評価する。
- ・ Eczema Area Severity Index(EASI)スコアは、アトピー性皮膚炎の重症度及び範囲を測定するためのツールである。代表的な患部の湿疹の程度及び占める割合を、頭頸部、上肢、体幹及び下肢の4領域のそれぞれについて、発赤（紅斑）、厚さ（硬結、丘疹、浮腫）、ひっかき傷（掻破痕）及び苔癬化の程度を、なし(0)、軽度(1)、中等度(2)、高度(3)で評価する。
- ・ SCORing Atopic dermatitis(SCORAD)は湿疹の範囲及び重症度を評価するための臨床ツールである (European Task Force on Atopic Dermatitis 1993)。
- ・ static Investigator's Global Assessment (sIGA)は、clear からvery severe diseases

40

50

e までの6段階 (0 = clear, 1 = almost clear, 2 = mild disease, 3 = moderate disease, 4 = severe disease, 5 = very severe disease) で、紅斑, 浸潤, 丘疹, 滲出及び痂皮の臨床特性を用いて、評価時点の総合的な重症度を評価する。

・アトピー性皮膚炎病変部のBody surface area(BSA)は全身のうち病変部の占める割合を示す。

・睡眠障害VASは、「睡眠の問題なし」(0)から「全く眠ることができなかった」(10)までのVAS (Furue et al. 2013) で過去24時間中の睡眠障害の程度を被験者が評価する。

・Dermatology Life Quality Indexは、皮膚科用のQOL評価ツールDLQI (Finlay et al. 1994) であり、10の質問で構成される。DLQIの質問は以下の6項目に分けられる：

症状・感情、日常活動、余暇、労働・学校、人間関係、治療。全質問項目のスコアを合計してDLQIを求める。最大は30, 最小は0である。スコアが高いほどQOLが低下している。

・アクティグラフィ

Actiwatchは、手首に装着し、全身の動きの指標となる手首の動きを自由行動下で捕捉し、記録及び保存するように設計された非侵襲型測定機器である。前観察期間開始時からWeek 4まで被験者はこの機器を装着する。入眠から覚醒までの実際の時間、睡眠潜時、睡眠効率を含むその他のパラメータを客観的な方法で測定する。

【0096】

(4-4) 解析手段、解析方法等：

CIM331を4週間ごとに皮下投与する群において、主要評価項目は、投与開始12週後のそう痒VASの投与開始時と比較した改善率とし、4週間に1回CIM331投与の各用量群のプラセボに対する優越性・有効性を確認する。主要な解析方法としては、共分散分析 (Analysis of covariance, ANCOVA) を用いる。具体的には、投与開始12週後のそう痒VASの投与開始時と比較した改善率を応答変数とし、治療群を固定効果、投与開始時のそう痒VAS及び地域 (日本、欧州、米国) を共変量としたモデルをあてはめる。主要解析では、検定の有意水準は片側 0.025 を用い、閉検定手順の原理に基づいて高用量から逐次的に2群比較を行うことで、検定の繰り返しによる多重性を考慮する。主要な解析対象集団として、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者の一部、早期に治験を中止した被験者、及び割付けと異なる治験薬を投与された被験者等を除いたper-protocol (PP) 集団を用いる。救済治療を受けた後に測定したデータをすべて除外し、欠損値をLOCF (Last Observation value Carrying Forward after baseline) により補完する。

【0097】

Part Aで治験薬あるいはプラセボの投与を受けた患者のうち、主要な解析対象集団はプラセボ、0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.0mg/kgの4週間ごとに皮下投与する群、及び2.0mg/kgを8週間ごとに皮下投与する群で、それぞれ46例、46例、45例、47例及び45例であった。

4週間ごとの投与群において、主要評価項目である、投与開始12週後のそう痒VASの開始時からの改善率 (最小二乗平均) のプラセボとの差は、0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.0mg/kgでそれぞれ-21.39% (p=0.0027)、-41.16% (p<0.0001)、-40.39% (p<0.0001) であった。

また、本事例は探索的な用量設定試験であるため、主要な解析以外にも副次的な解析を実施し、総合的に投与量を検討することができる。その際は、探索的な検討ではあるものの、検定の有意水準は片側 0.025 を目安とする。限定は意図しないが、具体的には、ANCOVA以外に、Mixed-effects model repeated measures approach(MMRM)の利用や、モデルに依らない要約統計量の集計、治験薬投与後の規定観測時点で得られる利用可能なすべてのデータを用いたIntent-to-Treat (ITT) 解析対象集団の利用、救済治療を受けた後に測定したデータの利用、あるいは欠損値を補完しない解析の結果を適宜確認し、包括的に検討してよい。また、そう痒VASに対して、投与開始12週間以外の時点の利用、あるいは、投与開始時と比較した改善率に対応する変化量または各時点の値を利用して、それらの連続量またはある閾値を基準とした改善した症例の割合を応答変数としたモデル解析も評価対象としてよい。このような解析に対し、重要な部分集団を考慮することができる。そう痒VAS以外の副次的有効性評価項目も同様に解析してよい。

CIM331を8週間ごとに皮下投与する群についても同様に探索的な比較を行うことができ

る。

【 0 0 9 8 】

・改善した被験者の割合：そう痒VAS、EASI、SCORAD

項目ごとにベースライン時から各時点までに25%、50%及び75%の改善を認めた被験者の割合を算出する。

Part Aの4週間ごとの投与群における結果は、PP集団において救済治療を受けた後に測定したデータを全て除外し欠損値をLOCFして補完した場合、投与開始12週後においてそう痒VASの50%の改善を認めた被験者の割合は、プラセボ群で21%であった一方、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群でそれぞれ41%、67%、59%であった。75%の改善を認めた被験者の割合は、プラセボ群で12%であった一方、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群でそれぞれ14%、49%、44%であった。

10

同様に、投与開始12週後においてEASIの50%の改善を認めた被験者の割合は、プラセボ群で33%であった一方、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群でそれぞれ43%、51%、41%であった。75%の改善を認めた被験者の割合は、プラセボ群で14%であった一方、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群でそれぞれ23%、37%、22%であった。

投与開始12週後においてSCORADの50%の改善を認めた被験者の割合は、プラセボ群で15%であった一方、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群でそれぞれ18%、39%、31%であった。75%の改善を認めた被験者の割合は、プラセボ群で3%であった一方、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群でそれぞれ0%、15%、17%であった。

【 0 0 9 9 】

20

・2点以上改善した被験者の割合：sIGA、そう痒VRS

各項目のベースライン時から各時点までに2点以上改善した被験者の割合を算出する。

Part Aの4週間ごとの投与群における結果は、投与開始12週後において、sIGAが2点以上改善した被験者の割合は、プラセボ群で12%であった一方、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群でそれぞれ21%、30%、22%であった。

投与開始12週後において、そう痒VRSが2点以上改善した被験者の割合は、プラセボ群で5%であった一方、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群でそれぞれ14%、47%、30%であった。

【 0 1 0 0 】

・改善度：そう痒VAS、EASI、SCORAD、sIGA、アトピー性皮膚炎病変部のBSA、そう痒VRS、睡眠障害VAS

30

各項目のベースライン時から各時点までの改善度を記述統計により要約する。

Part Aの4週間ごとの投与群における結果は、PP集団で救済治療を受けた後に測定したデータを全て除外した場合、そう痒VASの改善率は、投与4週後でプラセボ群で12%であった一方、0.1mg/kg群で39%、0.5mg/kg群で55%、2.0mg/kg群で46%の改善を示した。投与12週後ではプラセボ群で24%であった一方、0.1mg/kg群で47%、0.5mg/kg群で68%、2.0mg/kg群で67%の改善率であった。

同様に、EASIの投与12週後の改善率はプラセボ群38%に対し、0.1mg/kg群で34%、0.5mg/kg群で54%、2.0mg/kg群で48%であった。SCORADの投与12週後の改善率は、プラセボ群22%に対し、0.1mg/kg群で37%、0.5mg/kg群で45%、2.0mg/kg群で47%であった。sIGAの投与12週後の改善率はプラセボ群13%に対し、0.1mg/kg群で25%、0.5mg/kg群で34%、2.0mg/kg群で28%であった。BSAの投与12週後の改善率はプラセボ群31%に対し、0.1mg/kg群で25%、0.5mg/kg群で26%、2.0mg/kg群で33%であった。そう痒VRSの投与12週後の改善率はプラセボ群18%に対し、0.1mg/kg群で42%、0.5mg/kg群で58%、2.0mg/kg群で58%であった。睡眠障害VASの投与12週後の改善率はプラセボ群31%に対し、0.1mg/kg群で57%、0.5mg/kg群で65%、2.0mg/kg群で67%であった。

40

【 0 1 0 1 】

・反応までの時間：そう痒VAS、EASI、SCORAD、sIGA

そう痒VAS、EASI及びSCORADにおいて、ベースライン時から25%、50%、75%改善に達するまでの時間、並びに、sIGAにおいてベースライン時から2点改善するまでの時間をKaplan-

50

Meier推定値を用いて経時的な累積発生率として要約する。

Part Aの4週間ごとの投与群における結果は、そう痒VASにおいて、50%の患者がベースライン時から25%、50%、75%改善に達するまでの時間はプラセボ群でそれぞれ11週間、達成せず、達成せずであった一方、0.1mg/kg群でそれぞれ2週間、4週間、達成せず、0.5mg/kg群でそれぞれ2週間、2週間、5週間、2.0mg/kg群でそれぞれ2週間、4週間、達成せずであった。また、Kaplan-Meier推定値を用いた投与開始後12週におけるベースライン時から25%、50%、75%改善の達成率は、プラセボ群でそれぞれ52%、38%、22%であった一方、0.1mg/kg群でそれぞれ84%、66%、38%、0.5mg/kg群でそれぞれ95%、80%、68%、2.0mg/kg群でそれぞれ94%、71%、48%であった。

同様に、EASIにおいて、50%の患者がベースライン時から25%、50%、75%改善に達するまでの時間はプラセボ群でそれぞれ6週間、12週間、達成せずであった一方、0.1mg/kg群でそれぞれ2週間、4週間、達成せず、0.5mg/kg群でそれぞれ2週間、4週間、12週間、2.0mg/kg群でそれぞれ2週間、6週間、達成せずであった。また、Kaplan-Meier推定値を用いた投与開始後12週におけるベースライン時から25%、50%、75%改善の達成率は、プラセボ群でそれぞれ68%、51%、23%であった一方、0.1mg/kg群でそれぞれ71%、66%、37%、0.5mg/kg群でそれぞれ84%、73%、53%、2.0mg/kg群でそれぞれ93%、67%、28%であった。

SCORADにおいて、50%の患者がベースライン時から25%、50%、75%改善に達するまでの時間はプラセボ群でそれぞれ6週間、達成せず、達成せずであった一方、0.1mg/kg群でそれぞれ2週間、達成せず、達成せず、0.5mg/kg群でそれぞれ3週間、10週間、達成せず、2.0mg/kg群でそれぞれ2週間、達成せず、達成せずであった。また、Kaplan-Meier推定値を用いた投与開始後12週におけるベースライン時から25%、50%、75%改善の達成率は、プラセボ群でそれぞれ57%、40%、6%であった一方、0.1mg/kg群でそれぞれ78%、46%、9%、0.5mg/kg群でそれぞれ78%、55%、30%、2.0mg/kg群でそれぞれNE(算出できず)、46%、25%であった。

sIGAにおいて、50%の患者がベースライン時から2点改善するまでの時間はプラセボ群、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群及び2.0mg/kg群のいずれも12週後までに達成されなかった。また、Kaplan-Meier推定値を用いた投与開始後12週におけるベースライン時から2点改善の達成率は、プラセボ群で30%であった一方、0.1mg/kg群で36%、0.5mg/kg群で47%、2.0mg/kg群で38%であった。

【0102】

・救済治療を受けるまでの期間

救済治療を受けるまでの期間をKaplan-Meier推定値を用いて経時的な累積発生率として要約する。救済治療を受けなかった被験者は、Part AのWeek 12での来院（又はPart BのWeek 64での来院）、あるいは治験の早期中止時のいずれか早い方で打ち切りとする。

Part Aの4週間ごとの投与群における結果は、50%の患者がベースライン時から救済治療を受けるまでの時間はプラセボ群、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群及び2.0mg/kg群のいずれも12週後までに到達しなかった。また25%の患者がベースライン時から救済治療を受けるまでの時間はプラセボ群、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、及び2.0mg/kg群でそれぞれ5週間、9週間、到達せず、及び9週間であった。

【0103】

・救済治療を受けている被験者の割合

各時点で救済治療を受けている被験者の割合を算出する。

Part Aの4週間ごとの投与群における結果は、救済治療を受けた被験者の割合は、プラセボ群で39.1%であったのに対し、0.1mg/kg群で26.1%、0.5mg/kg群で24.4%、2.0mg/kg群で29.8%であった。

・アクティグラフィ

Part Aの4週間ごとの投与群におけるアクティグラフィの結果から、入眠から覚醒までの実際の時間は、投与4週後において、プラセボ群で7.3分増加であったのに対し、0.1mg/kg群で49.5分増加、0.5mg/kg群で53.1分増加、2.0mg/kg群で48.2分増加した。睡眠潜時（着床後睡眠までの時間）は、投与4週後において、プラセボ群で4.3分短縮であったの対

10

20

30

40

50

し、0.1mg/kg群で17.6分短縮、0.5mg/kg群で14.8分短縮、2.0mg/kg群で12.7分短縮した。

【 0 1 0 4 】

また、PartAのCIM331を8週に1回投与する群においては、救済治療を受けた後に測定したデータをすべて除外した投与12週後のそう痒VASの開始時からの改善率の平均値は70%であった。

【 0 1 0 5 】

プライマリーエンドポイントである投与12週時のそう痒VASの結果、EASI、及びsIGA等の皮膚炎指標に関するPart Aのこれらの結果から、0.5mg/kg/4週の投与群でそう痒及び皮膚炎への効果は最大に達していると考えられた。

【 0 1 0 6 】

・至適投与量のシミュレーション

投与量について、更なる利便性の改善の観点から、体重当たりの投与量から固定用量での至適用法用量をモデリング&シミュレーションを実施し評価した。

はじめに体重当たりの用量と固定用量の曝露比較を行い、薬物動態の観点から至適用法用量を検討した。CIM331の血清中薬物濃度は1次吸収過程を伴う1コンパートメントモデルに良くあてはまった。また体重を共変量としてallometry式を用いてモデルパラメータに組み込んだ。モデルパラメータを以下に示す。

【 0 1 0 7 】

【表3】

Parameter	Unit	Estimate	Bootstrapped 90% interval
CL/F	L/day	0.327	0.312 - 0.343
Covariate effect of ALB		-1.72	-2.00 - -1.38
V/F	L	7.46	7.12 - 7.83
ka	1/day	0.514	0.442 - 0.609
Inter-individual variability			
Variance for CL/F		0.186	0.142 - 0.239
Variance for V/F		0.179	0.123 - 0.244
Variance for ka		0.276	0.182 - 0.377
Covariance for CL/F and V/F		0.134	0.0871 - 0.185
Residual variability			
Log normal error (CV)	%	15.5	14.0 - 17.1

【 0 1 0 8 】

前記1コンパートメントモデルを用いてシミュレーションを実施し、体重と曝露の関係性を図10に示した。図中のAは0.5mg/kgまたは2mg/kg投与時の想定される曝露を示し、図中のB、C及びDはそれぞれ50、75及び100mg/body投与時の想定される曝露を示し、図中の参照線は2mg/kgの想定される曝露の上限（1060 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ ）及び0.5mg/kgの曝露の下限（44 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ ）を示す。

投与量が50mg固定の場合は体重100kg未満で概ね0.5 mg/kgでの曝露の下限を超えると想定され、また100mg固定の場合は低体重時に2mg/kgの曝露の上限を超えると想定された。また、75mg固定の場合は0.5mg/kgまたは2mg/kgで得られる曝露の範囲に入ると想定された。これらのことより、50mg固定（ただし体重100kg超の場合は100mg）あるいは75mg固定で4週に1度投与することにより、第II相試験で得られた曝露と同様の曝露が得られると考えられた。

【 0 1 0 9 】

続いて、PK-PD解析により、そう痒VASについてモデリング&シミュレーションを実施した。そう痒VASの部分にはindirect turnover modelを用い、スケール変換を行った。モデル予測値は実測値を良く模倣していることが確認された。算出されたモデルパラメータを以下に示す。

【 0 1 1 0 】

【表 4】

Parameter	Unit	Estimate	Bootstrapped 90% interval
Kout	1/day	0.0710	0.0578 – 0.0839
Placebo effect	-	0.554	0.400 – 0.769
Imax	-	0.893	0.490 – 1.50
IC50	µg/mL	3.21	0.956 – 9.43
Inter-individual variability			
Variance for kout	-	0.581	0.396 – 0.809
Variance for Placebo effect	-	0.983	0.737 – 1.46
Variance for Imax	-	1.81	0.712 – 3.01
Residual variability			
Additive error	-	0.0276	0.0193 – 0.0354
Proportional error (CV)	%	25.9	23.3 – 28.7

【0 1 1 1】

モデルを用いてシミュレーションを実施した。想定されるCIM331投与1年後のそう痒VASを図11に示す。

4週あたりの固定投与量が25mg/body以上、好ましくは50mg/body以上の場合には、そう痒VASは0.5mg/kgまたは2mg/kgと同様の値を示すものと想定された。

【0 1 1 2】

(4 - 5) CIM331と外用ステロイド剤等との併用投与の効果

PartAでは保湿剤以外のアトピー性皮膚炎に対する治療薬の併用が許容されていないが、PartBではMildに分類される外用ステロイド剤（ヒドロコルチゾン、デソニド、プレドニゾロンなど）、外用カルシニューリン阻害剤（ピメクロリムス、タクロリムスなど）及び抗ヒスタミン剤（例えばフェキソフェナジンなど）の併用が許容された。外用ステロイド剤のランク分類は、NICE Guideline CG57 "Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years"を基に日本、米国のみで使用されている製剤も追加し基準を設けた。PartA期間にはCIM331の投与によりそう痒改善効果が十分認められたにもかかわらず、皮膚炎改善効果が十分ではなかった患者において、PartB開始後にCIM331に加えて、短期間あるいは必要期間の外用ステロイド剤等の併用により、継続的かつ顕著な皮膚炎改善効果が認められた。

第II相反復投与試験では、CIM331の投与により、そう痒を抑制することで、そう破によるバリア機能低下 外来抗原の侵入による炎症反応の増強 皮膚炎悪化 そう痒の増悪の悪循環を断ち切ることができ、皮膚炎の改善効果が得られた。また、CIM331の投与により十分なそう痒改善効果が認められても皮膚炎改善効果が十分でない患者については、CIM331の投与に加え短期間の外用ステロイド剤等の併用により皮膚炎の持続的な改善が得られた。従って、CIM331によりそう痒を持続的に抑制しながら、外用ステロイド剤の併用によって現存の炎症反応を抑制すればItch-Scratch Cycleによる新たなアトピー性皮膚炎の増悪を防ぎ、より効果的な皮膚炎改善が得られることが示唆された。

【0 1 1 3】

(4 - 6) 予想される結果と有利な効果

4週毎あるいは8週毎のCIM331の反復投与により、血清中CIM331濃度は定常状態になり、持続的に、アトピー性皮膚炎患者のそう痒に対する効果を発揮できる。また、そう痒改善効果の維持、すなわちItch Scratch Cycle遮断に伴い、皮膚炎が改善可能となり、また、QOLの改善が可能となる。合計64週間における長期の有効性プロファイルが確認できる。

さらに、例えば、4週毎あるいは8週毎のCIM331の反復投与といった治療態様は、アトピー性皮膚炎の現状の全身治療方法が、1日数回、薬を飲んだり、薬を患部に塗布しなければならず、あるいは、紫外線療法の場合には週に1~2回もの通院が必要となり得ることに鑑みても、患者の薬の服用負担や通院負担等を著しく軽減し得ることが期待でき、患者のQOLの向上に一層貢献し得る。

【 0 1 1 4 】

(4 - 7) 承認後のCIM331の一実施態様

限定はされないが、CIM331は、外用治療に効果不十分もしくは忍容性のない中等症及び重症のアトピー性皮膚炎患者に投与されてよい。

CIM331は、例えば、2週～12週毎、具体的には、例えば、2週毎、3週毎、4週毎、5週毎、6週毎、7週毎、8週毎、9週毎、10週毎、11週毎、もしくは12週毎に1回、あるいは、1月毎、2月毎、もしくは3月毎に1回、皮下に等量の投与量でかつ同一の投与間隔で反復投与されてよい。

CIM331の体重あたりの投与量及び投与液濃度は、第II相反復投与試験結果やそれ以外の試験結果等に基づいて適宜決定してもよい。例えば、アトピー性皮膚炎患者の体重が120kgを超える場合には体重を120kgとして治験薬を調製してもよい。また、CIM331をアトピー性皮膚炎患者に対してmg/bodyで投与することが意図される場合には、第II相反復投与試験結果等から、CIM331の投与量を、mg/kgからmg/bodyへ換算し、適切かつ妥当な投与量(mg/body)を選定して、投与されてもよい。この際、mg/kgからmg/bodyへの換算ロジックとしては、限定はされないが、以下のロジックを用いて当業者が適宜決定できることが理解されよう。

CIM331の最低有効血清中濃度と最大忍容(経験)血清中濃度が存在すると仮定し、この濃度範囲に血清中CIM331濃度が体重にかかわらず得られるよう、mg/kgの投与量からmg/bodyの投与量への変更を第II相試験の結果から検討する。また、低体重の小児用の投与量はmg/bodyでは曝露が著しく増大する可能性があるため、その場合はmg/kgでの投与を検討する。現在実施している第II相試験の結果から、最低有効血清中濃度と最大忍容血清中濃度を決定し、上記のように曝露をそろえることにより、mg/bodyへの変換を行い得る。

非限定的な一実施態様において、成人又は小児のアトピー性皮膚炎患者には、0.1mg～1000mg/body、例えば0.2mg～360mg/body、好ましくは10mg～200mg/body、10mg～100mg/body、25mg～100mg/body、50mg～100mg/body、又は50mg～75mg/bodyの中から選択される投与量を一点選択して、上述した投与間隔で皮下に等量かつ同一の投与間隔で反復投与してよい。なお、疑義を避けるために明記するが、例えば、0.1mg～1000mg/bodyと記載される場合、0.1mg/body、0.2mg/body、0.3mg/body、0.4mg/body、・・・49.9mg/body、50mg/body、50.1mg/body、50.2mg/body、・・・99.8mg/body、99.9mg/body、100mg/body、100.1mg/body、100.2mg/body、・・・199.9mg/body、200mg/body、200.1mg/body、・・・359.8mg/body、359.9mg/body、360mg/body、360.1mg/body、・・・999.8mg/body、999.9mg/body、1000mg/bodyといったように、0.1mg/bodyの変動量で、0.1mg～1000mg/bodyの間に包含されるあらゆる投与量が、個別具体的に記載されていることが意図されている。したがって、本記載に触れた当業者は、例えば、0.1mg～1000mg/bodyの記載から、直接かつ一義的に、例えば、55mg/bodyや56.5mg/body等の値が個別具体的に本実施例に記載されていることを当然に理解する。

あるいは、非限定的な別の実施態様において、小児のアトピー性皮膚炎患者には、0.01mg～10mg/kg、例えば、0.1mg～3mg/kg、好ましくは0.2mg～2mg/kgの中から選択される投与量を一点選択して、上述した投与間隔で皮下に等量かつ同一の投与間隔で反復投与してよい。なお、疑義を避けるために明記するが、例えば、0.01mg～10mg/kgと記載される場合、0.01mg/kg、0.015mg/kg、0.02mg/kg、0.025mg/kg、0.03mg/kg、0.035mg/kg、0.04mg/kg、・・・0.125mg/kg、・・・0.49mg/kg、0.495mg/kg、0.5mg/kg、0.505mg/kg、0.51mg/kg、・・・0.98mg/kg、0.985mg/kg、0.99mg/kg、0.995mg/kg、1mg/kg、1.005mg/kg、1.01mg/kg、・・・1.49mg/kg、1.495mg/kg、1.5mg/kg、1.505mg/kg、1.51mg/kg、・・・1.98mg/kg、1.985mg/kg、1.99mg/kg、1.995mg/kg、2mg/kg、2.005mg/kg、2.01mg/kg、・・・2.99mg/kg、2.995mg/kg、3mg/kg、3.005mg/kg、3.01mg/kg、・・・9.98mg/kg、9.985mg/kg、9.99mg/kg、9.995mg/kg、10mg/kgといったように、0.005mg/kgの変動量で、0.01mg～10mg/kgの間に包含されるあらゆる投与量が、個別具体的に記載されていることが意図されている。したがって、本記載に触れた当業者は、例えば、0.01mg～10mg/kgの記載から、直接かつ一義的に、例えば、0.75mg/kgや1.245mg/kg等の値が個別具体的に本実施例に記

10

20

30

40

50

載されていることを当然に理解する。

【 0 1 1 5 】

[参考実施例 1]

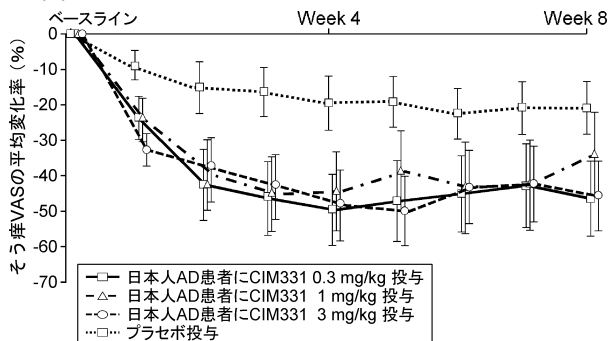
IgG抗体の発現と精製

抗体の発現は以下の方法を用いて行われた。ヒト胎児腎癌細胞由来HEK293H株 (Invitrogen) を10 % Fetal Bovine Serum (Invitrogen) を含むDMEM培地 (Invitrogen) へ懸濁し、 $5 \sim 6 \times 10^5$ 細胞/mLの細胞密度で接着細胞用ディッシュ (直径10 cm, CORNING) の各ディッシュへ10 mLずつ蒔きこみCO2インキュベーター (37 °C、5 % CO2) 内で一昼夜培養した後に、培地を吸引除去し、CHO-S-SFM-II (Invitrogen) 培地6.9 mLを添加した。調製したプラスミドをlipofection法により細胞へ導入した。得られた培養上清を回収した後、遠心分離 (約2000 g、5分間、室温) して細胞を除去し、さらに0.22 μ mフィルターMILLEX (R)-GV (Millipore) を通して滅菌して培養上清を得た。得られた培養上清にrProtein A Sepharose™ Fast Flow (Amersham Biosciences) を用いて当業者に公知の方法で精製した。精製抗体の濃度は、分光光度計を用いて280 nmでの吸光度を測定した。得られた値からProtein Science 1995;4:2411-2423に記された方法により算出された吸光係数を用いて抗体濃度を算出した。

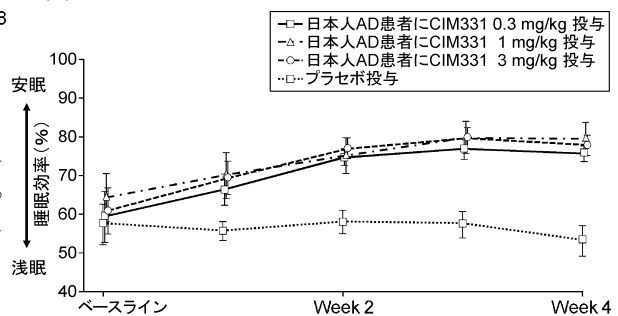
【要約】

非限定的な一実施態様において、IL-31アンタゴニストを有効成分として含有する、アトピー性皮膚炎の予防用及び/又は治療用医薬組成物であって、前記IL-31アンタゴニストは、0.1mg ~ 1000mg/body/1日 ~ 12週、好ましくは、0.1mg ~ 1000mg/body/2週、0.1mg ~ 1000mg/body/4週、又は、0.1mg ~ 1000mg/body/8週で、アトピー性皮膚炎に罹患した、又は、罹患している恐れのある対象に等量かつ同一の投与間隔で反復投与される、医薬組成物。

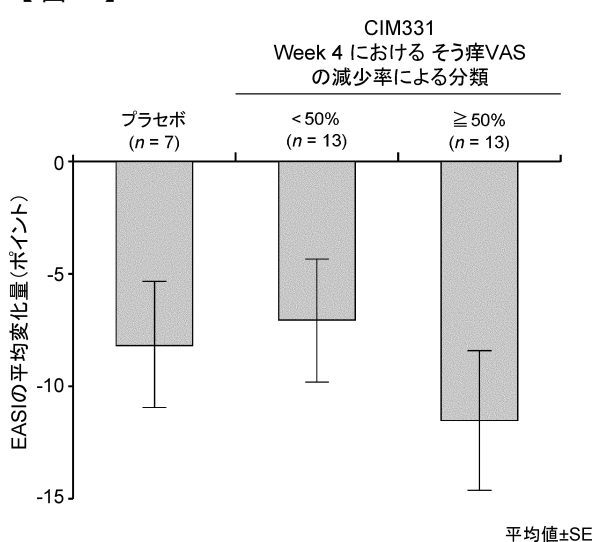
【図 1】



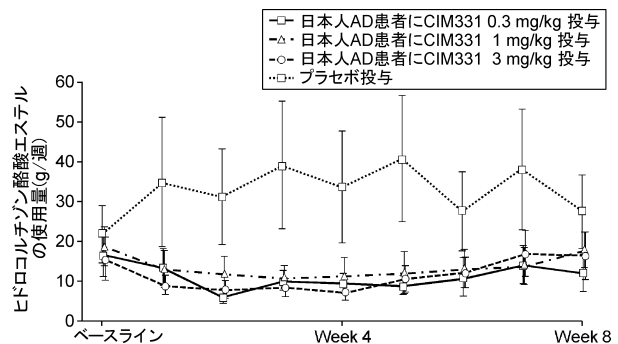
【図 3】



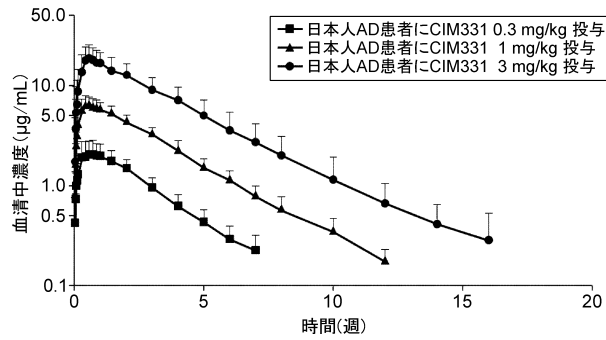
【図 2】



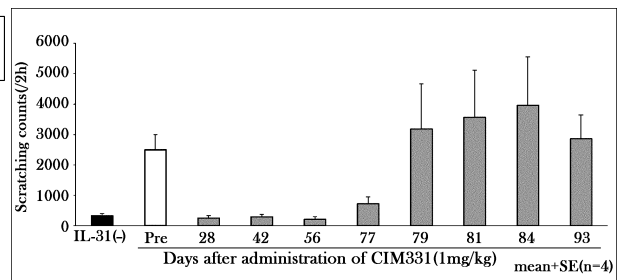
【図 4】



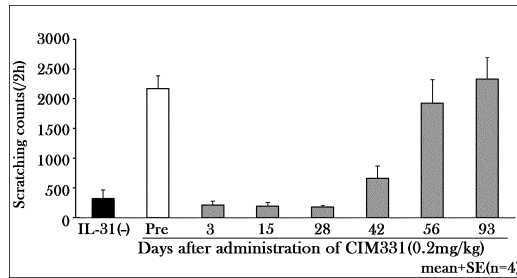
【図 5】



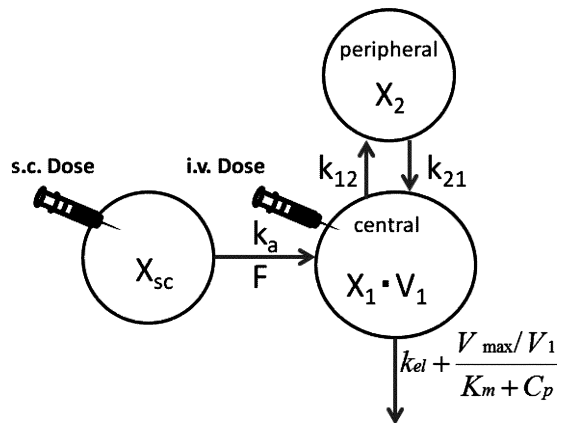
【図 7】



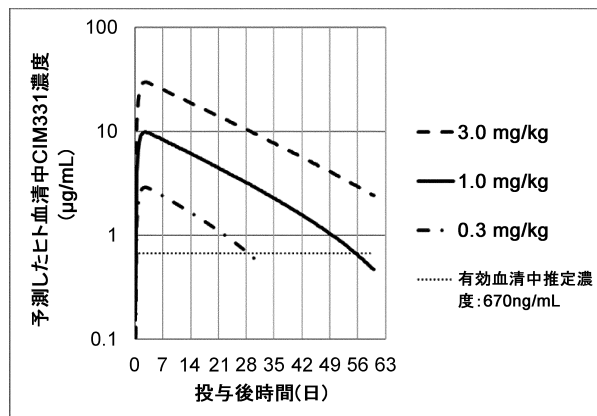
【図 6】



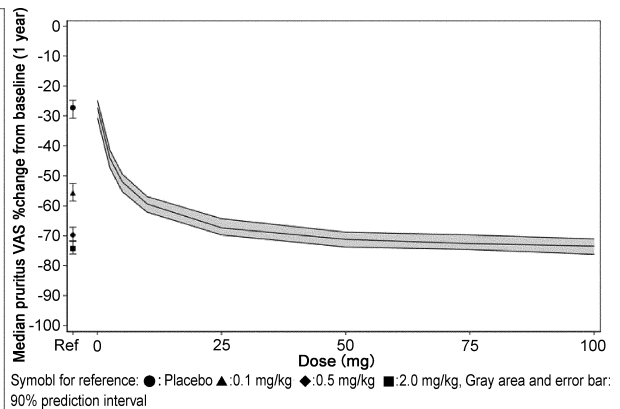
【図 8】



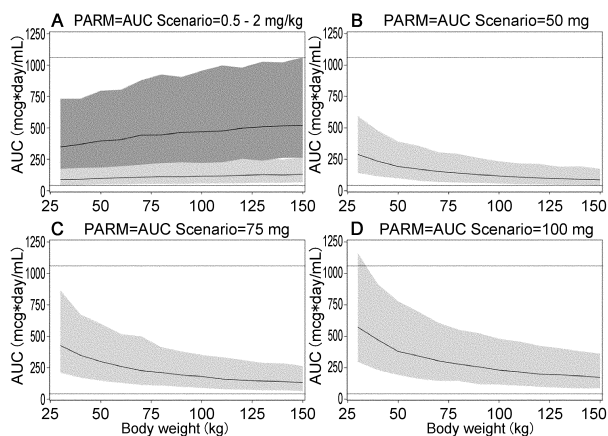
【図 9】



【図 11】



【図 10】



【配列表】

0005954916000001.app

フロントページの続き

- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 金子 晃久
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 岩柳 有起
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 北村 秀智
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 樋口 義信
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 松下 浩明
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 三原 良介
東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 山本 裕美
東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 齋藤 智久
東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 廣川 恵子
東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 中外製薬株式会社内

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 国際公開第2010/064697(WO, A1)
国際公開第2014/208645(WO, A1)
国際公開第2009/041643(WO, A1)
根本治 ほか, 健康成人男性及びアトピー性皮膚炎患者を対象としたIL-31受容体抗体CIM331の第I相試験, 日本皮膚科学会雑誌, 2014年, Vol.124, No.4, p.779[P7-5]

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 45/00
A61K 39/395
C07K 16/24
C07K 16/28
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
UniProt/GeneSeq