(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월27일
(11) 등록번호 10-2514173
(24) 등록일자 2023년03월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07K 16/24* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/395 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7037698(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년04월13일
심사청구일자 2021년12월15일
(85) 번역문제출일자 2021년11월18일
(65) 공개번호 10-2021-0145295
(43) 공개일자 2021년12월01일
(62) 원출원 특허 10-2017-7032766
원출원일자(국제) 2016년04월13일
심사청구일자 2020년10월08일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2016/061859
(87) 국제공개번호 WO 2016/167263
국제공개일자 2016년10월20일
(30) 우선권주장
JP-P-2015-082699 2015년04월14일 일본(JP)
JP-P-2016-041641 2016년03월04일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
EP02236604 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5쵸메 5반 1고
(72) 발명자
가네코 아키히사
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
이와야나기 유키
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 9 항 심사관 : 이수정

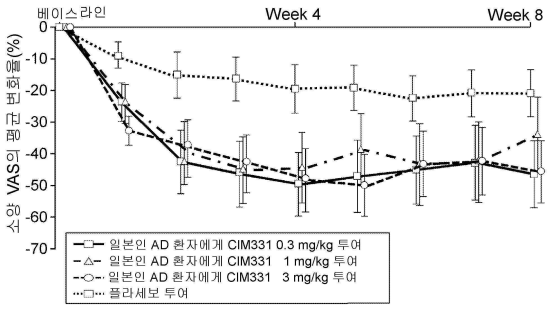
(54) 발명의 명칭 **IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는 아토피성 피부염의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물**

(57) 요 약

비한정적인 일 실시태양에 있어서, IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는 아토피성 피부염의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물로서, 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.1mg～1000mg/body/1일～12주, 바람직하게는 0.1mg～1000mg/body/2주, 0.1mg～1000mg/body/4주, 또는 0.1mg～1000mg/body/8주로, 아토피성 피부염에 이환되

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, 의약 조성물.

(52) CPC특허분류
C07K 16/24 (2013.01)
C07K 16/28 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자
기타무라 히데토모
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
히구치 요시노부
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
마쓰시타 히로아키
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
미하라 료스케
일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시무로마치 2초메 1반 1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
야마모토 유미
일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시무로마치 2초메 1반 1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
사이토 도모히사
일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시무로마치 2초메 1반 1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
히로카와 게이코
일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시무로마치 2초메 1반 1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

항인간 IL-31RA 항체를 함유하는, 인간 환자에 있어서의 아토피성 피부염의 증상을 치료하거나 또는 당해 증상의 발현율을 감소시키기 위한 의약 조성물로서,

상기 항인간 IL-31RA 항체는, 서열번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하고,

상기 조성물은 항인간 IL-31RA 항체의 일련의 용량으로 피하 투여되고,

일련의 각 개별 용량에 있어서의 상기 항인간 IL-31RA 항체의 양은 0.5㎎/㎏이며,

각 투여와 다음 투여의 간격은 4주인, 의약 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 증상은 소양증인, 의약 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 조성물의 1회째의 투여 전에, 상기 환자는 아토피성 피부염에 부수하는 소양증에 의해 야기되는 수면 장애를 경험했고, 상기 조성물의 투여로 상기 환자가 소양증에 의해 야기되는 수면 장애의 감소를 경험하게 되며, 여기에서 상기 수면 장애의 감소는 입면으로부터 각성까지의 시간의 증가, 또는 수면 잠시의 단축, 또는 이들 양쪽에 적어도 부분적으로 기인하는, 의약 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

외용 조성물과 병용하기 위한 의약 조성물로서, 여기에서 당해 외용 조성물은 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제를 포함하고, 항인간 IL-31RA 항체의 적어도 1회의 투여 전, 투여와 동시, 또는 투여 후에 투여되는, 의약 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 환자에 있어서의 아토피성 피부염의 증상의 감소가 항인간 IL-31RA 항체 단독으로의 치료에 의한 증상의 감소보다 큰, 의약 조성물.

청구항 6

제 4 항에 있어서,

아토피성 피부염의 증상을 동등하게 감소시키기 위해 상기 외용 조성물을 항인간 IL-31RA 항체에 의한 치료 없이 상기 환자에게 단일제로서 투여할 때 필요할 투여량보다 적은 투여량의 상기 외용 조성물을 투여할 수 있는, 의약 조성물.

청구항 7

항인간 IL-31RA 항체를 포함하는, 인간 환자에 있어서의 아토피성 피부염의 증상을 치료하거나 또는 당해 증상의 발현율을 감소시키기 위한 의약 조성물로서,

상기 조성물은 항인간 IL-31RA 항체의 초회 용량으로 투여되고, 그 후, 항인간 IL-31RA 항체의 계속 용량으로 2

회 이상 피하 투여되고,

상기 계속 용량의 각각에 있어서의 상기 항인간 IL-31RA 항체의 양은 0.5mg/kg이고,

상기 계속 용량의 각 2회의 순차적 투여의 간격은 4주이고,

상기 항인간 IL-31RA 항체는, 서열번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 8

항인간 IL-31RA 항체를 포함하는, 인간 환자에 있어서의 아토피성 피부염의 증상을 치료하거나 또는 당해 증상의 발현율을 감소시키기 위한 의약 조성물로서,

상기 조성물은 항인간 IL-31RA 항체의 초회 용량으로 투여되고, 그 후, 항인간 IL-31RA 항체의 계속 용량으로 2회 이상 피하 투여되고,

상기 계속 용량의 각각에 있어서의 상기 항인간 IL-31RA 항체의 양은 30mg/body이고,

상기 계속 용량의 각 2회의 순차적 투여의 간격은 4주이고,

상기 항인간 IL-31RA 항체는, 서열번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 9

항인간 IL-31RA 항체를 포함하는, 인간 환자에 있어서의 아토피성 피부염의 증상을 치료하거나 또는 당해 증상의 발현율을 감소시키기 위한 의약 조성물로서,

상기 항인간 IL-31RA 항체는, 서열번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하고,

상기 조성물은 항인간 IL-31RA 항체의 일련의 용량으로 피하 투여되고,

일련의 각 개별 용량에 있어서의 상기 항인간 IL-31RA 항체의 양은 30mg/body이며,

각 투여와 다음 투여의 간격은 4주인, 의약 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 비한정적인 일 태양에 있어서, 본 개시는 IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는 아토피성 피부염의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 아토피성 피부염은 발한(發汗), 소파(搔破), 마찰 등의 외적 자극에 의해 용이하게 병세가 악화된다는 것이 알려지고, 소양(搔痒)의 억제 또는 경감이 가장 중요한 치료 목표로 되어 있다. 아토피성 피부염은 피부의 염증, 발진 또는 습진을 나타내는 질환이고, 가려움(소양)을 특징으로 하는 만성 피부 질환이다. 이론에 구속되는 것을 의도하지 않지만, 기관지 천식이나 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염 등을 일으키기 쉬운 알레르기 체질(아토피 소인)에다가, 다양한 자극이 더해져 발병한다고 생각되고 있다. 아토피성 피부염의 발증 메커니즘은 아직 완전하게는 해명되어 있지 않지만, 활성화 T 세포, 호염기구 또는 비만세포 상에 존재하는 Fcε 수용체의 IgE에 의한 가교, 및 그에 수반하는 활성화의 결과, Th2에 관련한 사이토카인(IL-4, IL-13, IL-5 등)과 케미컬 메디에이터(히스타민, 세로토닌 등)의 생성이 일어나는 것이 중요하다고 생각되고 있다.

[0003] 아토피성 피부염의 치료법에는, 스테로이드, 항히스타민약, 그 밖의 약물 요법 외, UVA(자외선 A파)를 조사하는 PUVA 요법 등이 이미 알려져 있다. 그러나, 지금까지의 치료법에서는, 매일, 1일 수회, 약을 복용하거나 또는 약을 환부에 도포하지 않으면 안 되서, 약을 복용하는 것을 잊거나 도포하는 것을 잊는 것이 문제가 될 수 있었다. 또한, 자외선 요법의 경우, 주에 1~2회나 통원이 필요해질 수 있어, 환자의 통원 부담이 문제가 될 수 있었다.

[0004] 또한, 아토피성 피부염 등의 질환에 있어서의 가려움의 발증은 히스타민 등의 방출에만 의한 것은 아니라는 것이 보고되어 있어(비특허문헌 1), 새로운 작용 기서에 기초하는 아토피성 피부염의 치료제의 개발이 기대되고 있다.

[0005] IL-31(Interleukin-31)은 T 세포 사이토카인이다. IL-31을 과잉 발현시킨 트랜스제닉 마우스에서는, 소양이나 아토피성 피부염과 유사한 피부염양(様) 증상이 발병한다는 것이 알려져 있다(비특허문헌 2). 또한, IL-31이 결합하는 수용체는 IL-31RA(Interleukin-31 receptor A)와 OSMR(Oncostatin M receptor)의 헤테로다이머인 것이 발견되어 있고(특허문헌 1), IL-31은 당해 수용체를 개재하여 세포 내에 시그널을 전한다. 아토피성 피부염 환자의 비후(肥厚)한 표피에 있어서, 인간 IL-31RA의 발현이 항진되어 있다는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 3).

[0006] 지금까지, IL-31 안타고니스트를 이용하여 아토피성 피부염 또는 그에 의해 생기는 소양의 개선을 시도하거나, 개선되었던 것이 보고되어 있다. 또한, IL-31 안타고니스트로서의 IL-31 중화 항체나 IL-31RA 중화 항체가 보고되어 있다(특허문헌 2~16). 그러나, 아토피성 피부염 환자의 혈청에 있어서 IL-31 단백질이나 mRNA의 발현 레벨이 상승해 있다는 보고가 있는 한편(비특허문헌 4, 5), 아토피성 피부염 환자와 건강 성인의 피부에 있어서 IL-31의 발현 레벨에 차이는 보이지 않는다는 보고도 있다(특허문헌 8).

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) WO2004/003140

(특허문헌 0002) WO2005/079566

(특허문헌 0003) WO2006/063864

(특허문헌 0004) WO2006/063865

(특허문헌 0005) WO2009/071696

(특허문헌 0006) WO2006/088855

(특허문헌 0007) WO2006/088955

(특허문헌 0008) WO2006/088956

(특허문헌 0009) WO2007/133816

(특허문헌 0010) WO2007/142325

(특허문헌 0011) WO2009/072598

(특허문헌 0012) WO2006/122079

(특허문헌 0013) WO2007/143231

(특허문헌 0014) WO2008/028192

(특허문헌 0015) WO2009/072604

(특허문헌 0016) WO2010/064697

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) J Dermatol Sci (2001) 25, 20-28

(비특허문헌 0002) Nat Immunol (2004) 5, 752-760

(비특허문헌 0003) J Allergy Clin Immunol (2006) 117, 418-425

(비특허문헌 0004) J Allergy Clin Immunol (2008) 122, 421-423

(비특허문헌 0005) Ann Dermatol (2011) 23, 468-473

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 목적은, 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료에 대한, 보다 효과적인 투여 레지멘(투여 계획)에 기초하는 의약 조성물 등을 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 발명자들은, 새로운 작용 기서에 기초하는 아토피성 피부염의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물을 개발해 왔지만, 그것에 만족함이 없이, 환자의 약의 복용 부담이나 통원 부담 등을 경감하여, 환자의 QOL의 향상에 보다 공헌할 수 있는, 보다 효과적인 투여 레지멘을 탐구하여, 오랜 세월에 걸쳐 예의 연구 개발을 계속해 왔다.

[0011] 그 결과, 놀랍게도 종래의 아토피성 피부염의 치료법으로는 달성할 수 없었던, 보다 효과적인 투여 레지멘을 발견했다.

[0012] 비한정적인 일 실시태양에 있어서 본 개시는 이하에 관한 것이다:

[0013] 〔1〕 IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는 아토피성 피부염의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물로서,

[0014] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.1mg～1000mg/body/2주, 0.1mg～1000mg/body/4주, 또는 0.1mg～1000mg/body/8주로, 아토피성 피부염에 이환(罹患)되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, 의약 조성물.

[0015] 〔2〕 상기 IL-31 안타고니스트는 25mg～100mg/body/4주로 투여되는, 〔1〕에 기재된 의약 조성물.

[0016] 〔3〕 상기 IL-31 안타고니스트는 50mg～100mg/body/4주로 투여되는, 〔1〕 또는 〔2〕에 기재된 의약 조성물.

[0017] 〔4〕 IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는 아토피성 피부염의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물로서,

[0018] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.01mg～10mg/kg/2주, 0.01mg～10mg/kg/4주, 또는 0.01mg～10mg/kg/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, 의약 조성물.

[0019] 〔5〕 상기 IL-31 안타고니스트는 0.2mg~2mg/kg/4주로 투여되는, 〔4〕에 기재된 의약 조성물.

[0020] 〔6〕 상기 IL-31 안타고니스트는 0.5mg/kg/4주로 투여되는, 〔4〕 또는 〔5〕에 기재된 의약 조성물.

[0021] 〔7〕 아토피성 피부염에 의해 생기는 소양증의 예방용 및/또는 치료용의, 〔1〕~〔6〕 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0022] 〔8〕 상기 소양증에 의해 야기되는 수면 장애 개선용의, 〔7〕에 기재된 의약 조성물.

[0023] 〔9〕 상기 수면 장애의 개선이 입면(入眠)으로부터 각성까지의 시간을 증가시키기 위한, 및/또는 수면 잠시(潛時)(착상 후 수면까지의 시간)를 단축시키기 위한, 〔8〕에 기재된 의약 조성물.

[0024] 〔10〕 상기 IL-31 안타고니스트가 IL-31 시그널을 저해하는 항체인, 〔1〕~〔9〕 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0025] 〔11〕 상기 항체가 IgG2의 H쇄 정상 영역 서열의 아미노산 변이체를 포함하고, 당해 아미노산 변이체는 천연형 IgG2의 H쇄 정상 영역 서열(서열번호: 15)에 있어서 419위에 글루탐산(EU 넘버링)을 포함하고,

[0026] 여기에서, 상기 항체는 상기 419위의 아미노산 변이 이외에는 아미노산 서열이 동일한 천연형 IgG2의 H쇄 정상 영역 서열을 포함하는 참조 항체와 비교하여, 증대된 혈장 중 반감기를 나타내는, 〔10〕에 기재된 의약 조성물.

[0027] 〔12〕 상기 항체는 상기 419위에 있어서의 글루탐산으로의 아미노산 치환에 의한 등전점(pI)의 저하에 의해 증대된 혈장 중 반감기를 나타내는, 〔11〕에 기재된 의약 조성물.

[0028] 〔13〕 상기 419위의 아미노산 변이 이외에는 동일한 천연형 IgG2의 H쇄 정상 영역 서열을 포함하는 참조 항체를 포함하는 의약 조성물과 비교하여, 증대된 혈장 중 반감기를 제공하기 위한, 〔11〕 또는 〔12〕에 기재된 의약 조성물.

[0029] 〔14〕 상기 항체가 마우스, 래트 및 토끼 중 어느 것의 IL-31RA에 대해서도 교차 반응성을 나타내지 않는, 〔10〕~〔13〕 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0030] 〔15〕 상기 항체가 항IL-31 중화 항체 또는 항IL-31RA 중화 항체인, 〔10〕~〔14〕 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0031] 〔16〕 상기 항IL-31RA 중화 항체가,

[0032] (1) 서열번호: 1에 기재된 CDR1, 서열번호: 2에 기재된 CDR2, 및 서열번호: 3에 기재된 CDR3을 포함하는 H쇄 가변 영역, 및 서열번호: 4에 기재된 CDR1, 서열번호: 5에 기재된 CDR2, 및 서열번호: 6에 기재된 CDR3을 포함하는 L쇄 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체;

[0033] (2) 서열번호: 7에 기재된 H쇄 가변 영역, 및 서열번호: 8에 기재된 L쇄 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체; 또는

[0034] (3) 서열번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하는 항IL-31RA 항체 중 어느 것인, 〔15〕에 기재된 의약 조성물.

[0035] 〔17〕 아토피성 피부염에 의해 생기는 발적, 경결, 구진, 부종, 소파흔 및 태선화(苔癬化)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 증상을 억제하기 위한, 〔1〕~〔16〕 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0036] 〔18〕 아토피성 피부염이, 외용 치료에 효과 불충분이거나 또는 인용성(忍容性)이 없는, 중등증 또는 중증의 아토피성 피부염인, 〔1〕~〔17〕 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0037] 〔19〕 상기 외용 치료가 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제에 의한 치료인, 〔18〕에 기재된 의약 조성물.

[0038] 〔20〕 상기 IL-31 안타고니스트가 피하 투여되는, 〔1〕~〔19〕 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0039] 〔21〕 상기 아토피성 피부염이 IL-31 시그널에 기인하는 아토피성 피부염인, 〔1〕~〔20〕 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0040] 〔22〕 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제와 병용하기 위한, 〔1〕~〔21〕 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물로서, 상기 IL-31 안타고니스트는 상기 외용 스테로이드제 또는 상기 외용 칼시뉴린 저해제의 투여

전(도포 전), 투여(도포)와 동시, 또는 투여 후(도포 후)에 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

[0041] 〔23〕 상기 IL-31 안타고니스트와 상기 외용 스테로이드제 또는 상기 외용 칼시뉴린 저해제가 순차적으로 또는 동시에 투여되는 것을 특징으로 하는, 〔22〕에 기재된 의약 조성물.

[0042] 〔24〕 상기 외용 스테로이드제 또는 상기 외용 칼시뉴린 저해제를 상기 IL-31 안타고니스트와 병용해서 투여하는 것에 의해, 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제의 단일제로의 계속 투여(도포) 시와 비교하여, 상기 외용 스테로이드제 또는 상기 외용 칼시뉴린 저해제의 병용 시의 투여량(도포량)을 감소시킬 수 있는, 〔22〕 또는 〔23〕에 기재된 의약 조성물.

[0043] 〔25〕 〔1〕 ~ 〔21〕 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물과 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제의 조합(combination).

[0044] 〔26〕 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 IL-31 안타고니스트를 투여하는 것을 포함하는 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료 방법으로서,

[0045] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 또는 0.1mg~1000mg/body/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, 방법.

[0046] 〔27〕 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 IL-31 안타고니스트를 투여하는 것을 포함하는 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료 방법으로서,

[0047] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.01mg~10mg/kg/2주, 0.01mg~10mg/kg/4주, 또는 0.01mg~10mg/kg/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, 방법.

[0048] 〔28〕 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 사용으로서,

[0049] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 또는 0.1mg~1000mg/body/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, 사용.

[0050] 〔29〕 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 사용으로서,

[0051] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.01mg~10mg/kg/2주, 0.01mg~10mg/kg/4주, 또는 0.01mg~10mg/kg/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, 사용.

[0052] 〔30〕 (i) 용기; (ii) IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는 상기 용기 내의 의약 조성물; 및 (iii) 상기 IL-31 안타고니스트를, 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 또는 0.1mg~1000mg/body/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여하는 것을 지시하는 문서를 포함하는, 제품.

[0053] 〔31〕 (i) 용기; (ii) IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는 상기 용기 내의 의약 조성물; 및 (iii) 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.01mg~10mg/kg/2주, 0.01mg~10mg/kg/4주, 또는 0.01mg~10mg/kg/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여하는 것을 지시하는 문서를 포함하는, 제품.

[0054] 〔32〕 IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는 아토피성 피부염의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물로서, 추가로 아토피성 피부염에 의해 야기되는 수면 장애 개선용의, 의약 조성물.

[0055] 〔33〕 상기 수면 장애가 아토피성 피부염에 의해 생기는 소양증에 의해 야기되는, 〔32〕에 기재된 의약 조성물.

[0056] 〔34〕 상기 수면 장애의 개선이 입면으로부터 각성까지의 시간을 증가시키기 위한, 및/또는 수면 잠시(착상 후 수면까지의 시간)를 단축시키기 위한, 〔32〕 또는 〔33〕에 기재된 의약 조성물.

[0057] 〔35〕 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료에 사용되는 IL-31 안타고니스트로서, 0.1mg~1000mg/body/1일~12

주, 바람직하게는 0.1mg～1000mg/body/2주, 0.1mg～1000mg/body/4주, 또는 0.1mg～1000mg/body/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, IL-31 안타고니스트.

[0058] 〔36〕 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료에 사용되는 IL-31 안타고니스트로서, 0.01mg～10mg/kg/1일～12주, 바람직하게는 0.01mg～10mg/kg/2주, 0.01mg～10mg/kg/4주, 또는 0.01mg～10mg/kg/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, IL-31 안타고니스트.

[0059] 상기 〔1〕～〔36〕 중 어느 하나에 기재된 1 또는 복수의 구성 요건(element)의 일부 또는 전부를 임의로 조합한 것도, 기술 상식에 기초하여 기술적으로 모순되지 않고, 또한 문맥에 반하지 않는 한, 본 개시에 포함된다.

[0060] 따라서, 당업자는, 예를 들면, 「아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료에 사용되는 IL-31 안타고니스트로서, 25mg～100mg/body/4주, 또는 0.2mg～2mg/kg/4주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는 IL-31 안타고니스트이고, 당해 아토피성 피부염은 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제에 의한 치료에 효과 불충분이거나 또는 인용성이 없는, 중등증 또는 중증의 아토피성 피부염인, IL-31 안타고니스트.」 등의 다양한 실시태양을 직접 또한 일의적으로 당연히 상기할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0061] 도 1은 소정의 아토피성 피부염(AD) 환자를 대상으로 한, CIM331 또는 플라세보의 단회 피하 투여 후의, 소양의 억제 효과를 VAS에 기초하여 나타낸 도면이다.

도 2는 소정의 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한, CIM331 또는 플라세보의 단회 피하 투여 후의, 피부염의 개선 효과를 EASI 스코어에 기초하여 나타낸 도면이다.

도 3은 소정의 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한, CIM331 또는 플라세보의 단회 피하 투여 후의, 생활의 질(QOL)의 향상의 유무를, 수면 효율을 지표로 해서 나타낸 도면이다.

도 4는 소정의 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한, CIM331 또는 플라세보의 단회 피하 투여 후의, 외용 스테로이드(로코이드)의 사용량을 나타낸 도면이다.

도 5는 소정의 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한, CIM331 단회 피하 투여 후의, 혈청 중 CIM331 농도의 추이를 나타낸 도면이다.

도 6은 필리핀원숭이에게 0.2mg/kg의 CIM331을 단회 피하 투여 후의 IL-31 유발 소양 행동 횟수를 나타내는 도면이다.

도 7은 필리핀원숭이에게 1mg/kg의 CIM331을 단회 피하 투여 후의 IL-31 유발 소양 행동 횟수를 나타내는 도면이다.

도 8은 미카엘리스·멘텐식을 도입한 비선형 해석 모델을 나타낸다. 도면 중, 각 기호는 이하를 표시한다: X_{sc}: 피하 투여 부위에서의 약물량, X_1: 중앙 컴파트먼트에 있어서의 약물량, X_2: 말초 컴파트먼트에 있어서의 약물량, F: 생체이용률, k_{12}: 중앙 컴파트먼트로부터 말초 컴파트먼트로의 약물 이행 속도 상수, k_{21}: 말초 컴파트먼트로부터 중앙 컴파트먼트로의 약물 이행 속도 상수, k_a: 흡수 속도 상수, k_{el}: 비포화성의 소실 속도 상수, V_1: 중앙 컴파트먼트의 분포 용적, V_{max}: 모든 수용체와 항체가 결합했을 때의 항체의 소실 속도, K_m: 전체 항원량의 50%의 항원과 결합하는 항체 농도, C_p: 항체 농도.

도 9는 CIM331의 인간 혈청 중 농도 추이 예측을 나타낸다.

도 10은 1컴파트먼트 모델을 이용한 CIM331의 지적(至適) 투여량의 시뮬레이션에 있어서의 체중과 폭로의 관계성을 나타내는 도면이다.

도 11은 indirect turnover model을 이용한 CIM331 투여 1년 후의 상정되는 소양 VAS를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 이하에 본 개시의 바람직한 비한정적인 태양을 설명한다.

[0063] 후술하는 본 실시예에 기재되는 모든 실시태양은, 본 특허출원의 권리화를 의도하는 나라에 있어서의, 실시예에 기재된 내용을 한정적으로 해석하고자 할 수 있는 어떠한 특허실무, 관습, 법령 등의 제한에 얽매임이 없이, 본 「발명을 실시하기 위한 구체적인 내용」에 있어서도 동등하게 기재되어 있다고 당연히 간주되는 것을 의도하여 기재된다.

[0064] IL-31(Interleukin-31)은 T 세포 사이토카인이고, IL-31을 과잉 발현시킨 트랜스제닉 마우스에서는, 아토피성 피부염과 유사한 피부염양 증상이 발병하여, 지속적인 긁기 행동이 보이는 등, 소양에 관여한다는 것이 알려져 있다.

[0065] 인간 IL-31의 핵산 서열 및 아미노산 서열은 각각 RefSeq 등록번호 NM_001014336 및 RefSeq 등록번호 NP_001014358로서도 알려져 있다.

[0066] IL-31의 수용체는 IL-31 수용체 A(IL-31RA)와 온코스타틴 M 수용체(OSMR)의 헤테로다이머로부터 형성된다(Nat Immunol (2004) 5, 752-60). IL-31RA는 NR10이라고도 불리고, 복수의 스플라이싱 변이체(splicing variant)가 있다는 것이 알려져 있다(WO00/075314). 스플라이싱 변이체에는, NR10.1(652 아미노산), NR10.2(252 아미노산), NR10.3(662 아미노산, IL-31RAv4라고도 불린다), IL-31RAv3(764 아미노산) 등이 알려져 있지만, 바람직한 IL-31RA로서는 NR10.3(IL-31RAv4) 및 IL-31RAv3을 예로 들 수 있다. 인간 IL-31RA(IL-31RAv4)의 핵산 서열 및 아미노산 서열은 각각 RefSeq 등록번호 NM_001242638 및 RefSeq 등록번호 NP_001229567로서도 알려져 있다. 인간 IL-31RA(IL-31RAv3)의 핵산 서열 및 아미노산 서열은 각각 RefSeq 등록번호 NM_139017 및 RefSeq 등록번호 NP_620586으로서도 알려져 있다. 또한, 인간 OSMR의 핵산 서열 및 아미노산 서열은 각각 RefSeq 등록번호 NM_003999 및 RefSeq 등록번호 NP_003990으로서도 알려져 있다.

[0067] 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트란, 일 태양에 있어서, IL-31에 의해 야기되는 세포 내 시그널 전달을 억제 또는 차단하는 화합물을 의미하고, 이는 IL-31 시그널을 저해하는 화합물이라고 바꾸어 말할 수도 있다. 그와 같은 화합물은 천연에 존재하는 화합물이어도 되고, 인공적으로 합성된 화합물이어도 된다. 또한, 저분자 화합물이어도 되고, 단백질과 같은 고분자 화합물이어도 된다.

[0068] 세포 외에 존재하는 IL-31은 세포 표면에 존재하는 IL-31 수용체(IL-31RA와 OSMR의 헤테로다이머)를 개재하여 세포 내 시그널 전달을 야기한다는 것이 알려져 있다(Nat Immunol (2004) 5, 752-760). IL-31 수용체의 세포 외 도메인에 IL-31 결합 도메인이 포함되어 있고, 거기에 IL-31이 결합하면, IL-31 수용체의 입체 구조에 변화가 일어나고, 그 결과로서 IL-31 수용체의 세포 내 도메인으로부터 세포 내 시그널 전달이 개시된다.

[0069] 어떤 화합물이 IL-31 시그널을 저해하는지 여부는, 어떤 하나의 방법으로서, 그 화합물이 IL-31과 IL-31 수용체의 결합을 저해하는지 여부를 조사하는 것에 의해 확인할 수 있다. 그와 같은 측정을 행하기 위한 방법으로서, ELISA나 플로 사이토메트리를 이용한 어세이, 표면 플라스몬 공명을 이용한 어세이 등을 들 수 있다. 예를 들면 ELISA의 경우, 플레이트 상에 IL-31 수용체(또는 IL-31RA) 단백질을 고상화하고, 거기에 결합하는 IL-31 단백질의 양을, 효소 표지된 항IL-31 항체 등의 이차 항체로 검출하는 계를 준비하고, 거기에 화합물을 첨가한 경우에, 검출되는 IL-31 단백질의 양이 감소하는지 여부를 측정하는 것에 의해, 당해 화합물이 IL-31과 IL-31 수용체의 결합을 저해하는지 여부를 평가할 수 있다.

[0070] 또한, 다른 방법으로서, 어떤 화합물이 IL-31 시그널을 저해하는지 여부는, IL-31이 세포에 작용하는 것에 의해 야기되는 생리 활성이 그 화합물에 의해 저해되는지 여부를 조사하는 것에 의해서도 확인할 수 있다. 상기 생리 활성은, 어떠한 방법에 의해 정량적 또는 정성적으로 측정할 수 있는 활성이면 특별히 한정되지 않지만, 세포 증식 활성이나 단백질 인산화 활성, 유전자/단백질 발현 유도 활성 등을 들 수 있다. 예를 들면, 표면에 IL-31 수용체를 발현하고, 외부로부터의 IL-31 자극에 따라서 증식 활성이 유도되는 세포를 준비하고, 거기에 화합물을 첨가한 경우에, IL-31에 의해 유도되는 세포 증식 활성이 저하되는지 여부를 측정하는 것에 의해, 당해 화합물이 IL-31 시그널을 저해하는지 여부를 평가할 수 있다. 그와 같은 세포로서는, 생래(生來)적으로 IL-31 수용체를 발현하고 있는 천연의 세포를 이용해도 되고, 인공적으로 IL-31 수용체를 발현시킨 유전자 재조합 세포를 이용해도 된다. 유전자 재조합 세포의 적합한 예로서, IL-31 수용체를 발현시킨 Ba/F3 세포를 들 수 있다. 또한, 또 다른 방법으로서, Dillon 등의 문헌(Nat Immunol (2004) 5, 752-760)에 기재된 방법을 이용할 수도 있다.

[0071] 본 개시에 있어서, IL-31 안타고니스트가 IL-31 시그널을 저해하는 정도는 한정되지 않지만, 적어도 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 특히 바람직하게는

90% 이상, 95% 이상, 98% 이상 저해해도 된다.

[0072] 본 개시에 있어서, IL-31 시그널을 저해하는 화합물의 바람직한 태양으로서는, IL-31 시그널을 저해하는 단백질을 들 수 있다. 여기에서의 단백질은, IL-31 또는 IL-31 수용체에 특이적으로 결합하는 성질을 갖는 단백질이면 특별히 한정되지 않는다. 바람직한 예로서는 항체나 항체양 분자(Curr Opin Biotechnol (2006) 17, 653-658, Curr Opin Struct Biol (1997) 7, 463-469, Protein Sci (2006) 15, 14-27)를 들 수 있다. 항체에는, 모노클로날 항체(예를 들면 IgG, IgM, IgE, IgA, IgD 등), 폴리클로날 항체, 개변 항체(예를 들면 키메라 항체, 인간화 항체, 당쇄 개변 항체(WO99/54342, WO00/61739) 등), 항체 단편(예를 들면 Fab, F(ab')2, Fv, CDR 등), 다중특이성 항체(예를 들면 이중특이성 항체 등), 콘쥬게이트 항체(예를 들면 폴리에틸렌글리콜(PEG), 방사성 동위체 또는 약물 등이 부가된 항체) 등 어떠한 항체도 포함된다. 한편, 항체양 분자의 예로서는, DARPin(WO2002/020565), Affibody(WO1995/001937), Avimer(WO2004/044011), Adnectin(WO2002/032925) 등을 들 수 있다. 보다 바람직한 것은 IL-31 시그널을 저해하는 항체이다. 또한, IL-31 시그널을 저해하는 단백질의 다른 바람직한 예로서, IL-31RA의 세포 외 도메인을 포함하는 단백질, 또는 IL-31 수용체(IL-31RA와 OSMR의 헤테로다이머)의 각 세포 외 도메인을 포함하는 단백질을 들 수 있다.

[0073] 본 개시에 있어서, IL-31 시그널을 저해하는 항체의 바람직한 태양으로서는, IL-31에 결합하는 것에 의해 IL-31 시그널을 저해하는 항체(항IL-31 중화 항체), 또는 IL-31 수용체에 결합하는 것에 의해 IL-31 시그널을 저해하는 항체(항IL-31 수용체 중화 항체)를 들 수 있다. 항IL-31 수용체 중화 항체에는, IL-31RA에 결합하는 것에 의해 IL-31 시그널을 저해하는 항체(항IL-31RA 중화 항체), OSMR에 결합하는 것에 의해 IL-31 시그널을 저해하는 항체(항OSMR 중화 항체), 또는 IL-31RA와 OSMR의 헤테로다이머에 결합하는 것에 의해 IL-31 시그널을 저해하는 항체(항IL-31RA/OSMR 헤테로다이머 중화 항체) 등이 포함된다. 이들 항IL-31 수용체 중화 항체 중에서도, 바람직하게는 항IL-31RA 중화 항체 또는 항IL-31RA/OSMR 헤테로다이머 중화 항체이고, 보다 바람직하게는 항IL-31RA 중화 항체이다.

[0074] 추가적인 일 실시태양 또는 다른 실시태양에 있어서의 본 개시의 IL-31 시그널을 저해하는 항체는, IgG2의 H쇄 정상 영역 서열의 아미노산 변이체를 포함하고, 당해 아미노산 변이체는 천연형 IgG2의 H쇄 정상 영역 서열(서열번호: 15)에 있어서 419위에 글루탐산(EU 넘버링)을 포함하는 것이 바람직하다. 이와 같은 개변 항체는, 상기 419위의 아미노산 변이 이외에는 아미노산 서열이 동일한 천연형 IgG2의 H쇄 정상 영역 서열을 포함하는 참조 항체와 비교하여, 증대된 혈장 중 반감기를 나타내므로 유리하다. 이러한 증대된 혈장 중 반감기는, 상기 419위에 있어서의 글루탐산으로의 아미노산 치환에 의한 등전점(pI)의 저하에 의해 초래되었다고 생각된다(본 실시예 2).

[0075] 따라서, 일 실시태양에 있어서의 본 개시의 의약 조성물은, 상기 419위의 아미노산 변이 이외에는 동일한 천연형 IgG2의 H쇄 정상 영역 서열을 포함하는 참조 항체를 포함하는(참조) 의약 조성물과 비교하여, 증대된 혈장 중 반감기를 제공하기 위한 의약 조성물에 관련하므로 유리하다.

[0076] 이 경우에 있어서의 바람직한 일 실시태양에 있어서의 본 개시의 IL-31 시그널을 저해하는 항체는, 이하의 어느 항IL-31RA 중화 항체이다.

[0077] (1) 서열번호: 1에 기재된 CDR1, 서열번호: 2에 기재된 CDR2, 및 서열번호: 3에 기재된 CDR3을 포함하는 H쇄 가변 영역, 및 서열번호: 4에 기재된 CDR1, 서열번호: 5에 기재된 CDR2, 및 서열번호: 6에 기재된 CDR3을 포함하는 L쇄 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체;

[0078] (2) 서열번호: 7에 기재된 H쇄 가변 영역, 및 서열번호: 8에 기재된 L쇄 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체; 또는

[0079] (3) 서열번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하는 항IL-31RA 항체.

[0080] 본 명세서에서 명시적으로 기재하지 않는 경우로서, 또한 문맥에 반하지 않는 한, 등전점(pI)이란, 이론 등전점, 또는 실험적으로 측정한 등전점 중 어느 것이어도 된다는 것이 이해되고, 간단히 「pI」라고도 칭해진다.

[0081] 예를 들면, 등전점의 값은 당업자에게 공지인 등전점 전기 영동에 의해 측정하는 것이 가능하다. 또한, 이론 등전점의 값은 유전자 및 아미노산 서열 해석 소프트웨어(Genetyx 등)를 이용하여 계산할 수 있다. 또는, 마우스, 래트, 토끼, 개, 원숭이, 인간 등의 혈장 등을 이용한 항체의 약물 동태 시험을 실시하고, 당업자에게 공지인 방법, 예를 들면, BIACORE, 세포 증식 어세이, ELISA, EIA(효소 면역 측정법), RIA(방사 면역 측정법) 또는

형광 면역법과 조합함으로써 측정 가능하다.

[0082] 아미노산 변이(개변)의 전후로 항체의 혈장 중 반감기가 증감되었는지 여부는, 마우스, 래트, 토끼, 개, 원숭이, 인간 등의 혈장 등을 이용하여 당업자 공지의 방법으로 항체의 약물 동태 시험을 행함으로써 확인해도 된다.

[0083] 더욱이 추가적인 일 실시태양 또는 다른 실시태양에 있어서의 본 개시의 IL-31 시그널을 저해하는 항체는, 인간 및 필리핀원숭이의 IL-31RA에 대해서 교차 반응성을 갖지만, 마우스, 래트 및 토끼 중 어느 것의 IL-31RA에 대해서도 (실질적으로) 교차 반응성을 나타내지 않는 것이 바람직하다.

[0084] 항체를 제작하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있지만, 예를 들면 하이브리도마법(Nature (1975) 256, 495)이나 파지 항체 라이브러리법(Nature (1991) 352, 624-628, J Mol Biol (1991) 222, 581-597)에 의해 제작할 수 있다. IL-31 단백질이나 IL-31 수용체 단백질 등을 면역원으로서 이용하면, 이들 방법에 의해 항IL-31 항체나 항IL-31 수용체 항체를 다수 취득할 수 있다. 또, 이들 항체 중에서, 상기의 IL-31 시그널을 저해하는 화합물을 검출하는 방법을 이용하여 스크리닝을 행하면, 항IL-31 중화 항체나 항IL-31 수용체 중화 항체를 취득할 수 있다. IL-31이나 IL-31 수용체 등의 단백질은 당업자에게 공지인 유전자 공학적 수법에 의해 조제해도 된다. 구체적으로는, 원하는 단백질을 코딩하는 유전자를 발현 벡터에 삽입하고, 그것을 적당한 숙주 세포에 도입한 후, 그 숙주 세포 중 또는 그 숙주 세포의 배양 상청 중에 발현된 목적의 단백질을 정제하는 것에 의해 조제할 수 있다.

[0085] 항IL-31 중화 항체의 바람직한 예로서는, WO2006/122079, WO2008/028192 및 WO2009/071696에 기재된 항IL-31 항체를 들 수 있다.

[0086] 한정은 되지 않지만, 항IL-31RA 중화 항체의 바람직한 예로서는, WO2007/142325에 기재된 항IL-31RA(NR10) 항체, WO2009/072604에 기재된 항IL-31RA(NR10) 항체, WO2010/064697에 기재된 항IL-31RA(NR10) 항체 등을 들 수 있다.

[0087] 또한, 다른 바람직한 예로서, 항인간 IL-31RA(중화) 항체를 들 수 있고, 구체적으로는 인간 IL-31RA의 도메인 1 및/또는 도메인 2를 인식하는 항IL-31RA(중화) 항체를 들 수 있다. 여기에서 인간 IL-31RA의 도메인 1이란, 서열번호: 11에 기재된 아미노산 서열에 있어서의 53번째의 아미노산으로부터 152번째의 아미노산까지의 영역(LPAKP~LENIA)을 가리킨다. 또한, 도메인 2란, 서열번호: 11에 기재된 아미노산 서열에 있어서의 153번째의 아미노산으로부터 259번째의 아미노산까지의 영역(KTEPP~EEEAP)을 말한다.

[0088] 한정은 되지 않지만, 항IL-31RA 중화 항체 중에서도 보다 바람직하게는, WO2010/064697에도 기재되어 있는, 서열번호: 1에 기재된 CDR1, 서열번호: 2에 기재된 CDR2, 및 서열번호: 3에 기재된 CDR3을 포함하는 H쇄(중쇄) 가변 영역, 및 서열번호: 4에 기재된 CDR1, 서열번호: 5에 기재된 CDR2, 및 서열번호: 6에 기재된 CDR3을 포함하는 L쇄 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체이고, 더 바람직하게는 서열번호: 7에 기재된 H쇄 가변 영역, 및 서열번호: 8에 기재된 L쇄(경쇄) 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체이며, 특히 바람직하게는 서열번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하는 항IL-31RA 항체이다.

[0089] 또한, CDR의 정의의 방법으로서는, Kabat 등의 방법(Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed (1991), Bethesda, MD), Chothia 등의 방법(Science (1986) 233, 755-758), 항원-항체의 접촉(Contact) 영역에 기초하는 방법(J Mol Biol (1996) 262, 732-745) 등이 알려져 있다. 구체적으로는, 각 방법에 따른 CDR은 이하와 같이 정의된다.

[0090] | CDR | Kabat | Chothia | Contact |
|---|---|---|---|

[0091] | L1 | L24-L34 | L24-L34 | L30-L36 |

[0092] | L2 | L50-L56 | L50-L56 | L46-L55 |

[0093] | L3 | L89-L97 | L89-L97 | L89-L96 |

[0094] | H1 | H31-H35B | H26-H32/34 | H30-H35B(Kabat 넘버링) |

[0095] | H1 | H31-H35 | H26-H32 | H30-H35(Chothia 넘버링) |

[0096] | H2 | H50-H65 | H52-H56 | H47-H58 |

[0097] | H3 | H95-H102 | H95-H102 | H93-H101 |

[0098] 본 개시에 있어서의 항IL-31RA 중화 항체의 바람직한 예로서는, 서열번호: 7에 기재된 H쇄 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 서열번호: 8에 기재된 L쇄 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2, 및 CDR3을, 각각 H쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 L쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3으로서 포함하는 항IL-31RA 항체를 들 수 있다. 그와 같은 항체에 있어서의 CDR의 정의의 방법은 Kabat 등의 방법, Chothia 등의 방법, 항원-항체의 접촉(Contact) 영역에 기초하는 방법 중 어느 것에 따라도 되고, 또는 그들을 조합한 방법에 따라도 된다.

[0099] 상기의 H쇄 및 L쇄 각 CDR의 서열, H쇄 및 L쇄 가변 영역의 서열, 및 H쇄 및 L쇄 전장의 서열로 특정된 항IL-31RA 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항IL-31RA 항체도 항IL-31RA 중화 항체로서 마찬가지로 바람직하다. 에피토프란, 항체가 인식해서 결합하는 항원의 특정한 구조 단위이고, 항원이 폴리펩타이드인 경우에는, 통상 6~10개 정도의 아미노산으로 이루어진다. 에피토프의 동정은 항원을 단편화한 펩타이드를 합성하는 방법, 부위 특이적 돌연변이를 항원에 도입하는 방법(예를 들면 아르기닌/글루탐산 스캐닝, J Biol Chem (1995) 270, 21619-21625, J Biol Chem (2006) 281, 20464-20473), 항원-항체 복합체의 결정화를 행하는 방법 등, 당업자에게 공지인 방법에 의해 행할 수 있다(Using Antibodies: A Laboratory Manual (1999), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York). 본 개시에 있어서, 「동일한 에피토프에 결합한다」란, 2종류의 항체가 결합하는 에피토프가 적어도 일부 중복되는 것을 의미한다. 중복되는 정도는 한정되지 않지만, 적어도 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 특히 바람직하게는 90% 이상, 가장 바람직하게는 100% 중복된다.

[0100] 또한, IL-31RA에 대한 결합이 상기의 H쇄 및 L쇄 각 CDR의 서열, H쇄 및 L쇄 가변 영역의 서열, 및 H쇄 및 L쇄 전장의 서열로 특정된 항IL-31RA 항체와 경합하는 항IL-31RA 항체도, 항IL-31RA 중화 항체로서 마찬가지로 바람직하다. 2종류의 항체가 서로 경합하는지 여부는 ELISA 등을 이용한 경합 결합 어세이에 의해 평가할 수 있다. 구체적으로는, 2종류 있는 항체 중, 한쪽의 항체를 형광 등으로 미리 표지하고, 그 항체(표지 항체)의 항원에 대한 결합을 검출하는 계를 준비하고, 거기에 다른 한쪽의 표지되어 있지 않은 항체(피검 항체)를 공존시킨 경우와 공존시키지 않은 경우를 비교하여, 피검 항체가 공존한 경우에 표지 항체의 항원에 대한 결합량이 저하되어 있으면, 피검 항체와 표지 항체는 서로 경합한다고 판단할 수 있다. 본 개시에 있어서, 경합하는 정도는 특별히 한정되지 않지만, 적어도 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 특히 바람직하게는 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상 경합한다(즉, 다른 쪽의 항체의 결합량을 저하시킨다).

[0101] 본 개시의 IL-31 시그널을 저해하는 항체(예를 들면, 항IL-31 중화 항체 또는 항IL-31RA 중화 항체)를 코딩하는 염기 서열이나 아미노산 서열은 당업자에게 공지인 방법에 의해 얻는 것이 가능하다. 본 개시에 기재되는 항체의 아미노산 서열에 포함되는 아미노산은 번역 후에 수식(예를 들면, N 말단의 글루타민의 파이로글루타밀화에 의한 파이로글루탐산으로의 수식은 당업자에게 잘 알려진 수식이다)을 받는 경우도 있지만, 그와 같이 아미노산이 번역 후 수식된 경우여도, 당연히 본 개시에 기재되어 있는 아미노산 서열에 포함된다.

[0102] 본 개시에 있어서의 아토피성 피부염은 한정은 되지 않지만, 바람직하게는 IL-31 시그널에 기인하거나, IL-31에 의해 야기되는 아토피성 피부염이어도 되고, 또한 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대해서 응답성을 나타내는 아토피성 피부염이어도 된다.

[0103] 또한, 본 개시에 있어서의 소양은 아토피성 피부염에 의해 생기는 소양이고, 한정은 되지 않지만, 바람직하게는 IL-31 시그널에 기인하거나, IL-31에 의해 야기되는 아토피성 피부염에 의해 생기는 소양이어도 된다. 또한, IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대해서 응답성을 나타내는, 아토피성 피부염에 의해 생기는 소양이어도 된다.

[0104] 또한, 아토피성 피부염은, 예를 들면, 중등도로부터 중도의 아토피성 피부염이어도 되고, 바람직하게는 외용 치료에 효과 불충분이거나 또는 인용성이 없거나, 표준적인 외용 치료에 효과 불충분이거나 또는 인용성이 없거나, 또는 표준적인 외용 치료를 실시할 수 없는(금기 등을 이유로서), 중등증 또는 중증의 아토피성 피부염이어도 된다. 보다 바람직하게는, 외용 치료에 효과 불충분이거나 또는 인용성이 없는, 중등증 또는 중증의 아토피성 피부염이어도 된다.

[0105] 예를 들면, 외용 치료로서는, 외용 스테로이드제(예를 들면, 프레드니솔론이나 하이드로코티손 등의, 당질 코르티코이드 또는 그의 유도체)나 면역 억제제로서 알려진 외용 칼시뉴린 저해제(예를 들면, 타크롤리무스, 피메크롤리무스)가 알려져 있다.

[0106] 아토피성 피부염의 치료약으로서는, 외용 스테로이드제나 외용 칼시뉴린 저해제에 더하여, 예를 들면, 사이클로

스포린, 메토트렉세이트(MTX), 또는 아자싸이오프린(AZA), 또는 항히스타민약(항히스타민 제제로서는 다양한 약제가 알려져 있고, 크게는 제1세대 항히스타민약과 제2세대 항히스타민약으로 나눌 수 있다) 등이 알려져 있다.

[0107] 보다 구체적으로는, 아토피성 피부염의 치료로서는, 한정은 되지 않지만, 이하와 같은 치료법이 알려져 있다(「아토피성 피부염 진료 가이드라인」 후루에 등, 일본피부과학회지: 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).

[0108] (1) 사이클로스포린 제제(제품명 네오랄)

[0109] 통상, 성인에게는 사이클로스포린으로서 1일량 3mg/kg을 1일 2회로 나누어 경구 투여한다. 증상에 따라 적절히 증감하지만 1일량 5mg/kg을 초과하지 않을 것.

[0110] (2) 스테로이드 제제 내복(제품명 프레드니솔론정)

[0111] 통상, 성인에게는 프레드니솔론으로서 1일 5~60mg(정제의 경우 1~12정, 산제의 경우 0.5~6g)을 1~4회로 분할하여 경구 투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

[0112] (3) 자외선 요법

[0113] 일반적으로 주 1~2회의 통원이 필요하다고 말해지고 있지만, 확정된 지침·가이드라인은 존재하지 않는다.

[0114] (4) 항히스타민 제제(제품명 알레그라)

[0115] 통상, 성인에게는 펙소페나딘염산염으로서 1회 60mg을 1일 2회 경구 투여한다. 통상, 7세 이상 12세 미만의 소아에게는 펙소페나딘염산염으로서 1회 30mg을 1일 2회, 12세 이상의 소아에게는 펙소페나딘염산염으로서 1회 60mg을 1일 2회 경구 투여한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.

[0116] (5) 스테로이드 외용제(제품명 풀메타)

[0117] 통상, 1일 1~수회, 적량을 환부에 도포한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.

[0118] (6) 스테로이드 외용제(제품명 로코이드)

[0119] 통상 1일 1~수회 적량을 도포한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.

[0120] (7) 타크롤리무스 제제(제품명 프로토픽)

[0121] 통상, 성인에게는 1일 1~2회, 적량을 환부에 도포한다. 1회당 도포량은 5g까지로 한다.

[0122] (8) 피메크롤리무스 제제(제품명 엘리델)

[0123] 통상 1일 2회 적량을 도포한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.

[0124] 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 IL-31 안타고니스트(예를 들면 항IL-31 중화 항체 또는 항IL-31RA 중화 항체)는 전술한 기존의 치료약이나 치료법과 병용해서 투여되어도 된다. 본 개시의 IL-31 안타고니스트는, 예를 들면, 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제와 병용해서 투여되어도 되고, 당해 IL-31 안타고니스트는 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제의 투여 전(도포 전), 투여(도포)와 동시, 또는 투여 후(도포 후)에, 대상에게 투여되어도 된다. 후술하는 「(4-5) CIM331과 외용 스테로이드제 등의 병용 투여의 효과」에 상세히 기술되는 바와 같이, 제II상 반복 투여 시험의 Part A 기간에는 CIM331의 투여에 의해 소양 개선 효과가 충분히 확인되었음에도 불구하고 피부염 개선 효과가 충분하지는 않았던 환자에 있어서, Part B 개시 후에, CIM331에 더하여 단기간 또는 필요 기간의 외용 스테로이드제 등을 병용해서 투여한 바, 놀랍게도 계속적이고 또한 현저한 피부염 개선 효과가 확인되었다.

[0125] 한편, IL-31 안타고니스트와 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제의 병용 투여 시의, 투여 순서, 투여 타이밍, 각각의 투여 횟수는 특별히 한정되지 않고, 본 개시의 IL-31 안타고니스트의 각 계속 용량(후술함)이 등량이고, 또한 각 계속 용량의 투여 간격(각 투여의 간격)을 동등하게 해서 투여되고 있으면 된다. 비한정의 바람직한 실시태양에 있어서, 본 개시의 IL-31 안타고니스트를 병용 투여하는 것에 의해, 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제의 단일제로의 계속 투여(도포) 시와 비교하여, 병용해서 투여되는 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제의 용량(도포량)을 감소시킬 수 있다(도 4). 그 감소량으로서는 특별히 한정은 되지 않지만, 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제의 단일제로의 계속 투여(도포) 시와 비교하여, 5%, 10%,

15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100% 감소되어도 된다.

[0126] 외용 스테로이드제로서는, 한정은 되지 않지만, 하이드로코티손, 데소나이드, 프레드니솔론 등이어도 된다. 외용 칼시뉴린 저해제로서는, 한정은 되지 않지만, 피메크롤리무스, 타크롤리무스 등이어도 된다.

[0127] 아토피성 피부염의 중증도(경도, 중등도, 중도 등)는, 예를 들면, 시라토리의 중증도 기준, 후술하는 시각적 아날로그 척도(Visual Analogue Scale, VAS), 소양 Verbal Rating Scale(VRS), European Task Force on Atopic Dermatitis에 의한 SCORing Atopic Dermatitis(SCORAD), 미국의 Eczema Area and Severity Index(EASI), 또는 static Investigator's Global Assessment(sIGA) 등의, 당업자에게 공지인, 피진(皮疹) 또는 대상이 느끼는 가려움의 정도를 스코어화하는 분류 방법에 기초하여 분류되어도 된다.

[0128] 예를 들면, VAS는 100mm의 직선에서, 0mm를 가려움 없음, 100mm를 상상될 수 있는 최악의 가려움으로 한 경우에, 측정 시의 가려움의 강도를 대상(환자) 자신이 0～100mm 사이에 선으로 나타내는 것인 바, 예를 들면, VAS가 40mm 이상으로 판정된 대상을 중등도로부터 중도의 아토피성 피부염에 이환되어 있다고 인정해도 되고, 일 실시태양에 있어서, 예를 들면, VAS는 45mm 이상이거나, 또는 50mm 이상으로 해도 된다. 마찬가지로, 예를 들면, VRS의 경우에는, 「중등도의 가려움」 이상으로 분류된 대상을 중등도로부터 중도의 아토피성 피부염에 이환되어 있다고 인정해도 되고(Reich et al. 2012), 또는 예를 들면, EASI가 10 이상, 또는 sIGA 스코어가 3 이상, 또는 시라토리의 중증도 분류에 기초한 일중 및 야간의 가려움의 정도의 평가의 합계가 4 이상으로 판정된 대상을 중등도로부터 중도의 아토피성 피부염에 이환되어 있다고 인정해도 된다. 또는, 강한 염증을 수반하는 피진이 체표면적의 예를 들면 5% 이상인 대상을 중등도로부터 중도의 아토피성 피부염에 이환되어 있다고 인정해도 된다. 또는, 여기에서 든 복수의 지표를 적절히 1개 또는 복수 조합한 것을 만족시키는 대상을 중등도로부터 중도의 아토피성 피부염에 이환되어 있다고 인정해도 된다.

[0129] 본 명세서에 있어서의 「대상」이란, 한정되지 않지만, 바람직하게는 동물, 보다 바람직하게는 포유동물(마우스, 래트, 토끼, 개, 원숭이(예를 들면 필리핀원숭이), 인간 등이어도 되고, 특히 바람직하게는 인간이어도 된다)이어도 된다. 인간은 성인(18세 이상)이어도 되고, 소아(0세～18세 미만, 예를 들면 6개월～18세 미만 등)여도 된다.

[0130] 일 태양에 있어서, 본 개시는, IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 포함하는 아토피성 피부염의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물(한편, 「예방용 및/또는 치료용 의약 조성물」은 「예방제 및/또는 치료제」로 바꾸어 말해져도 된다)에 관한 것이다.

[0131] 이러한 경우, 당해 IL-31 안타고니스트는, 이하에 상세히 기술하는, 소정의 투여 간격이고 소정의 용량(투여량)으로 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는 것이 의도되어도 된다.

[0132] 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물은 아토피성 피부염에 의해 생기는 소양증의 예방용 및/또는 치료용으로 이용되어도 된다.

[0133] 추가적인 일 실시태양 또는 다른 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물은 아토피성 피부염에 의해 야기되는 수면 장애 개선용으로 이용되어도 되고, 여기에서 상기 수면 장애는 아토피성 피부염에 의해 생기는 소양증에 의해 야기되어도 된다. 당해 수면 장애의 개선은, 예를 들면, 입면으로부터 각성까지의 시간의 증가, 및/또는 수면 잠시(착상 후 수면까지의 시간)의 단축에 의해 특징지어져도 된다.

[0134] 더욱이 추가적인 일 실시태양 또는 다른 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물은 아토피성 피부염에 의해 생기는 발적, 경결, 구진, 부종, 소파흔 및 태선화로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1개의 증상을 억제하기 위해서 이용되어도 된다.

[0135] 본 개시의 일 실시태양에 있어서, 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료란, 한정은 되지 않지만, 실제로, 아토피성 피부염 또는 그에 수반하여 생기는 여러 가지의 증상(예를 들면, 소양, 발적, 경결, 구진, 부종, 소파흔, 태선화, QOL의 저하 또는 수면 부족 등)을 나타내고 있는 대상에게 약제 등을 투여 등 하여, 그들 증상의 1종 또는 복수를 억제하는 것, 및/또는 아토피성 피부염 또는 그에 수반하여 생기는 여러 가지의 증상을 발현하고 있던 대상에게 약제 등을 투여 등 하여, 그들 증상의 1종 또는 복수의 발현을 미연에 저지하거나, 발현율을 감소시키는 것을 말해도 된다. 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료란, 아토피성 피부염 그 자체를 예방 및/또는 치료할 수 없는 경우여도, 아토피성 피부염에 수반하여 생기는 여러 가지의 증상 중 어느 하나라도 개선되면, 예방 및/또는 치료에 유용하다고 판단 또는 결정되어도 된다.

[0136] 한정은 되지 않지만, 아토피성 피부염에 이환되어 있을 우려가 있는 대상이란, 아토피성 피부염에 과거에 이환

되어 증상이 재연될 우려가 있는 대상이어도 되고, 또는 아토피성 피부염에 이환되어 있다는 진단 또는 결정이 의사 등에 의해 내려지기 전의, 아토피성 피부염을 발병하고 있다고 의심되고 있는 대상이어도 된다.

[0137] 일 실시태양에 있어서, 아토피성 피부염의 예방과 치료는 경우에 따라 같은 뜻으로 해석되어도 된다.

[0138] 본 실시예에 있어서의 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한 IL-31 안타고니스트의 단회 피하 투여 시험에서는, IL-31 안타고니스트 투여군에 있어서 수면 효율의 개선이 확인되었다.

[0139] 아토피성 피부염은 생명을 위협하는 중독한 질환에서는 반드시 있는 것은 아니지만, 당해 질환에 부수하는 증상은 일상 생활에 큰 영향을 미친다. 특히 소양은 가장 특징적인 증상이고, 환자의 생활의 질(QOL)을 현저하게 저하시키는 불쾌한 감각이어서, 환자는 소양 때문에 수면이 방해될 수 있다고 보고되어 있다(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.). 또한, 환자가 소아인 경우, 환아뿐만 아니라 보호자에 대한 부담도 커서, 중등증 내지 중증의 환아의 보호자는 매일 3시간을 치료 처치로 소비하여, 매일 1~2시간의 수면 시간이 손상되고 있다는 보고도 있다(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.).

[0140] 따라서, 다른 태양에 있어서, 본 개시는, IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는 아토피성 피부염의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물로서, 나아가서는 아토피성 피부염에 의해 야기되는 수면 장애 개선용의 의약 조성물에 관한 것이다. 또는, 추가적인 태양 또는 다른 태양에 있어서, 본 개시는, 아토피성 피부염에 의해 야기되는 QOL의 개선용의 의약 조성물에 관한 것이다. 당해 수면 장애의 개선은, 예를 들면, 입면으로부터 각성까지의 시간의 증가, 및/또는 수면 잠시(착상 후, 수면까지의 시간)의 단축에 의해 특징지어져도 된다.

[0141] 본 명세서에 있어서, 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여란, 일 실시태양에 있어서, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트가 처음으로 대상에게 투여되는 투여량(초회 용량)과, 그 후에 투여되는 계속 용량(즉, 초회 용량이 투여된 이후에 계속해서 투여되는 용량)이 등량이고, 또한 투여 간격(각 투여의 간격)을 동등하게 해서 투여되는 것을 의도해도 된다. 즉, 예를 들면, 초회 용량의 투여와 1회째의 계속 용량의 투여의 간격, 또는 n회째(n은 1 이상의 정수)의 계속 용량의 투여와 n+1회째의 계속 용량의 투여의 간격이 전부 동등하고, 또한 용량이 등량인 것을 의미해도 된다. 또는 다른 실시태양에 있어서, 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여란, 초회 용량과 계속 용량이 상이하기는 하지만, 각 계속 용량이 등량이고, 또한 각 계속 용량의 투여 간격(각 투여의 간격)을 동등하게 해서 투여되는 것을 의도해도 된다.

[0142] mg/kg이나 mg/body로 기재되는 본 개시의 IL-31 안타고니스트의 용량(투여량)은, 특별히 언급이 없고 문맥으로부터 모순되지 않는 한, 초회 용량과 계속 용량이 동일한 것을 의도하고 있는 경우에는, 초회 용량과 계속 용량의 양쪽의 용량을 가리키고 있다고 간주되어도 되고, 초회 용량과 계속 용량이 상이한 것을 의도하고 있는 경우에는, 계속 용량을 가리키고 있다고 간주되어도 된다.

[0143] 결정된 투여 간격(예를 들면, 투여 간격을 4주마다로 결정한 경우에는, 4주마다)에 있어서, 각 투여 간격에 대해서 「허용 범위」가 수반될 수 있다는 것이 당업자에게는 당연히 이해되어, 당업자는 당해 허용 범위를 적절히 결정할 수 있다.

[0144] 일 실시태양에 있어서, 본 개시에 있어서, 반복 투여의 횟수로서는, 예를 들면, 초회 용량에 계속해서, 계속 용량에서의 투여를, 한정은 되지 않지만, 예를 들면, 1회~10000회 이상, 보다 구체적으로는 예를 들면, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, ···15회, ···20회, ···25회, ···35회, ···40회, ···50회, ···60회, ···70회, ···80회, ···90회, ···100회, ···500회, ···1000회, ···10000회, ···, 행하는 것을 의미해도 된다.

[0145] 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물 또는 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여 간격으로서는, 최소 기간은 1일 이상~최대 기간은 12주간 이하인 것이 기도(企圖)되고, 구체적으로는, 예를 들면, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주간, 10일, 2주간, 3주간, 4주간, 5주간, 6주간, 7주간, 8주간, 9주간, 10주간, 11주간, 12주간, 1개월, 2개월, 또는 3개월이어도 된다. 또한, 투여 간격은 다른 표현으로 나타낼 수 있고, 예를 들면, 1일에 1회~12주간에 1회로 기재할 수도 있고, 또는 1일마다~12주간마다로 기재할 수도 있다.

[0146] 본 개시에 있어서, 투여량(용량)은, 예를 들면 mg/kg 이외에도, 체중 환산 용량에 상당하는 고정 용량(mg/body), 또는 체표면적 환산 용량(mg/m^2) 등으로 나타내도 된다.

[0147] 예를 들면, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트를 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에 대해서 고정 용량(mg/body)으로 투여하는 것이 의도되는 경우에는, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여량을 mg/kg으로부터 mg/body로 환산하고, 적당한 투여량(mg/body)을 설정하여, 대상에게 투여해도 된다. 이때, mg/kg으로부터 mg/body로의 환산 논리로서는, 한정은 되지 않지만, 당업자 공지의 논리를 이용하여 적절히 결정해도 된다. 그와 같은 논리의 일례로서는 이하가 생각될 수 있다:

[0148] 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 최저 유효 혈청 중 농도와 최대 인용 (경험) 혈청 중 농도가 존재한다고 가정하고, 이 농도 범위에 혈청 중 IL-31 안타고니스트 농도가 체중에 관계없이 얻어지도록, mg/kg의 투여량으로부터 mg/body의 투여량으로의 변경을 검토해도 된다. 그와 같은 대상은, 예를 들면 체중이 100kg 미만 또는 120kg 미만인 대상이어도 된다. 한정은 되지 않지만, 고체중(예를 들면 체중이 100kg 초과 또는 120kg 초과)의 대상에 대해서는 mg/body에서의 투여량을 경우에 따라 증대시켜도 된다. 또한, 저체중의 소아용의 투여량은 mg/body에서는 폭로가 현저하게 증대될 가능성이 있는 경우에는, mg/kg에서의 투여를 검토해도 된다.

[0149] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상, 예를 들면, 인간의 성인 및 소아에게는, 0.1mg～1000mg/body, 예를 들면, 0.2mg～360mg/body, 바람직하게는, 예를 들면, 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～500mg/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, 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 등 중에서 선택되는 1점의 투여량을, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여량으로서 선택하고, 전술한 투여 간격으로, 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여해도 된다. 한편, 의의(疑義)를 피하기 위해서 명기하지만, 예를 들면, 0.1mg～1000mg/body로 기재되는 경우, 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/body와 같이, 0.1mg/body의 변동량으로, 0.1mg~1000mg/body 사이에 포함되는 모든 투여량이 개별 구체적으로 본 명세서에 기재되어 있는 것이 의도되어 있다. 따라서, 예를 들면, 50mg~200mg/body의 기재에 접한 당업자는, 직접 또한 일의적으로, 예를 들면, 50mg/body, 50.5mg/body, 51mg/body, 51.5mg/body, 52mg/body, 52.5mg/body, 53mg/body, 53.5mg/body, 54mg/body, 54.5mg/body, 55mg/body, 55.5mg/body, 56mg/body, 56.5mg/body, 57mg/body, 57.5mg/body, 58mg/body, 58.5mg/body, 59mg/body, 59.5mg/body, 60mg/body, 60.5mg/body, 61mg/body, 61.5mg/body, 62mg/body, 62.5mg/body, 63mg/body, 63.5mg/body, 64mg/body, 64.5mg/body, 65mg/body, 65.5mg/body, 66mg/body, 66.5mg/body, 67mg/body, 67.5mg/body, 68mg/body, 68.5mg/body, 69mg/body, 69.5mg/body, 70mg/body, 70.5mg/body, 71mg/body, 71.5mg/body, 72mg/body, 72.5mg/body, 73mg/body, 73.5mg/body, 74mg/body, 74.5mg/body, 75mg/body, 75.5mg/body, 76mg/body, 76.5mg/body, 77mg/body, 77.5mg/body, 78mg/body, 78.5mg/body, 79mg/body, 79.5mg/body, 80mg/body, 80.5mg/body, 81mg/body, 81.5mg/body, 82mg/body, 82.5mg/body, 83mg/body, 83.5mg/body, 84mg/body, 84.5mg/body, 85mg/body, 85.5mg/body, 86mg/body, 86.5mg/body, 87mg/body, 87.5mg/body, 88mg/body, 88.5mg/body, 89mg/body, 89.5mg/body, 90mg/body, 90.5mg/body, 91mg/body, 91.5mg/body, 92mg/body, 92.5mg/body, 93mg/body, 93.5mg/body, 94mg/body, 94.5mg/body, 95mg/body, 95.5mg/body, 96mg/body, 96.5mg/body, 97mg/body, 97.5mg/body, 98mg/body, 98.5mg/body, 99mg/body, 99.5mg/body, 100mg/body, 100.5mg/body, 101mg/body, 101.5mg/body, 102mg/body, 102.5mg/body, 103mg/body, 103.5mg/body, 104mg/body, 104.5mg/body, 105mg/body, 105.5mg/body, 106mg/body, 106.5mg/body, 107mg/body, 107.5mg/body, 108mg/body, 108.5mg/body, 109mg/body, 109.5mg/body, 110mg/body, 110.5mg/body, 111mg/body, 111.5mg/body, 112mg/body, 112.5mg/body, 113mg/body, 113.5mg/body, 114mg/body, 114.5mg/body, 115mg/body, 115.5mg/body, 116mg/body, 116.5mg/body, 117mg/body, 117.5mg/body, 118mg/body, 118.5mg/body, 119mg/body, 119.5mg/body, 120mg/body, 120.5mg/body, 121mg/body, 121.5mg/body, 122mg/body, 122.5mg/body, 123mg/body, 123.5mg/body, 124mg/body, 124.5mg/body, 125mg/body, 125.5mg/body, 126mg/body, 126.5mg/body, 127mg/body, 127.5mg/body, 128mg/body, 128.5mg/body, 129mg/body, 129.5mg/body, 130mg/body, 130.5mg/body, 131mg/body, 131.5mg/body, 132mg/body, 132.5mg/body, 133mg/body, 133.5mg/body, 134mg/body, 134.5mg/body, 135mg/body, 135.5mg/body, 136mg/body, 136.5mg/body, 137mg/body, 137.5mg/body, 138mg/body, 138.5mg/body, 139mg/body, 139.5mg/body, 140mg/body, 140.5mg/body, 141mg/body, 141.5mg/body, 142mg/body, 142.5mg/body, 143mg/body, 143.5mg/body, 144mg/body, 144.5mg/body, 145mg/body, 145.5mg/body, 146mg/body, 146.5mg/body, 147mg/body, 147.5mg/body, 148mg/body, 148.5mg/body, 149mg/body, 149.5mg/body, 150mg/body, 150.5mg/body, 151mg/body, 151.5mg/body, 152mg/body, 152.5mg/body, 153mg/body, 153.5mg/body, 154mg/body, 154.5mg/body, 155mg/body, 155.5mg/body, 156mg/body, 156.5mg/body, 157mg/body, 157.5mg/body, 158mg/body, 158.5mg/body, 159mg/body, 159.5mg/body, 160mg/body, 160.5mg/body, 161mg/body, 161.5mg/body, 162mg/body, 162.5mg/body, 163mg/body, 163.5mg/body, 164mg/body, 164.5mg/body, 165mg/body, 165.5mg/body, 166mg/body, 166.5mg/body, 167mg/body, 167.5mg/body, 168mg/body, 168.5mg/body, 169mg/body, 169.5mg/body, 170mg/body, 170.5mg/body, 171mg/body, 171.5mg/body, 172mg/body, 172.5mg/body, 173mg/body, 173.5mg/body, 174mg/body, 174.5mg/body, 175mg/body, 175.5mg/body, 176mg/body, 176.5mg/body, 177mg/body, 177.5mg/body, 178mg/body, 178.5mg/body, 179mg/body, 179.5mg/body, 180mg/body, 180.5mg/body, 181mg/body, 181.5mg/body, 182mg/body, 182.5mg/body, 183mg/body, 183.5mg/body, 184mg/body, 184.5mg/body, 185mg/body, 185.5mg/body, 186mg/body, 186.5mg/body, 187mg/body, 187.5mg/body, 188mg/body, 188.5mg/body, 189mg/body, 189.5mg/body, 190mg/body, 190.5mg/body, 191mg/body, 191.5mg/body, 192mg/body, 192.5mg/body, 193mg/body, 193.5mg/body, 194mg/body, 194.5mg/body, 195mg/body, 195.5mg/body, 196mg/body, 196.5mg/body, 197mg/body, 197.5mg/body, 198mg/body, 198.5mg/body, 199mg/body, 199.5mg/body, 200mg/body 등의 값이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것을 당연히 이해한다.

[0150] 또는, 비한정적인 다른 실시태양에 있어서, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상, 예를 들면 인간의 소아에게는, 0.01mg~10mg/kg, 예를 들면, 0.05mg~7.5mg/kg, 0.075mg~5mg/kg, 또는 0.1mg~3mg/kg, 바람직하게는, 예를 들면, 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, 또는 0.5mg～2mg/kg, 또는 예를 들면, 보다 바람직하게는 0.5mg～1.5mg/kg 중에서 선택되는 1점의 투여량을 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여량으로서 선택하고, 전술한 투여 간격으로, 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여해도 된다. 한편, 의의를 피하기 위해서 명기하지만, 예를 들면, 0.01mg～10mg/kg으로 기재되는 경우, 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/kg과 같이, 0.005mg/kg의 변동량으로, 0.01mg～10mg/kg 사이에 포함되는 모든 투여량이 개별 구체적으로 본 명세서에 기재되어 있는 것이 의도되어 있다. 따라서, 예를 들면, 0.1mg～3mg/kg의 기재에 접한 당업자는, 직접 또한 일의적으로, 예를 들면, 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 등의 값이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것을 당연히 이해한다.

[0151] 이와 같이 해서, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의, 소정의 투여 간격 및 소정의 용량(투여량)에서의 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여의 태양으로서는, 「0.1mg～1000mg/body/1일～12주」로 투여되어도 된다. 여기에서, 본 명세서에 있어서, 예를 들면, 「0.1mg～1000mg/body/1일～12주」란, 0.1mg～1000mg 중에서 선택되는 1점의 투여량을 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여량(예를 들면 100mg/body)으로서 선택하고, 1일～12주 중으로부터 선택되는 임의의 1점의 투여 간격을 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여 간격(예를 들면 4주)으로서 선택하여, 대상에 대해서 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는 것이 기도된다. 예시로서, 「100mg/body/4주」란, 100mg/body의 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트가 4주마다 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는 것이 기도되어 있다. 한정은 되지 않지만, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의, 소정의 투여 간격 및 소정의 용량(투여량)에서의 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여의 태양으로서는, 0.1mg～1000mg/body/2주～8주인 것이 바람직하고, 그것은 예를 들면, 0.1mg～1000mg/body/2주, 0.1mg～1000mg/body/4주, 0.1mg～1000mg/body/6주, 또는 0.1mg～1000mg/body/8주여도 된다. 또는, 0.2mg～360mg/body/2주～8주인 것이 보다 바람직하고, 그것은 예를 들면, 0.2mg～360mg/body/2주, 0.2mg～360mg/body/4주, 0.2mg～360mg/body/6주, 또는 0.2mg～360mg/body/8주여도 된다. 또는, 일례로서 10mg～200mg/body/2주～8주인 것이 더 바람직하고, 그것은 예를 들면, 10mg～200mg/body/2주, 10mg～200mg/body/4주, 10mg～200mg/body/6주, 또는 10mg～200mg/body/8주여도 된다. 또는, 일례로서 10mg～100mg/body/2주～8주인 것이 더한층 바람직하고, 그것은 예를 들면, 10mg～100mg/body/2주, 10mg～100mg/body/4주, 10mg～100mg/body/6주, 또는 10mg～100mg/body/8주여도 된다. 또는, 일례로서 25mg～100mg/body/4주, 25mg～80mg/body/4주, 25mg～75mg/body/4주, 50mg～100mg/body/4주, 50mg～80mg/body/4주 또는 50mg～75mg/body/4주, 또는 10mg～50mg/body/2주 또는 20mg～40mg/body/2주여도 된다. 비한정적인 일 실시 태양에 있어서, 그것은 예를 들면, 50mg/body/4주, 50.5mg/body/4주, 51mg/body/4주, 51.5mg/body/4주, 52mg/body/4주, 52.5mg/body/4주, 53mg/body/4주, 53.5mg/body/4주, 54mg/body/4주, 54.5mg/body/4주, 55mg/body/4주, 55.5mg/body/4주, 56mg/body/4주, 56.5mg/body/4주, 57mg/body/4주, 57.5mg/body/4주, 58mg/body/4주, 58.5mg/body/4주, 59mg/body/4주, 59.5mg/body/4주, 60mg/body/4주, 60.5mg/body/4주, 61mg/body/4주, 61.5mg/body/4주, 62mg/body/4주, 62.5mg/body/4주, 63mg/body/4주, 63.5mg/body/4주, 64mg/body/4주, 64.5mg/body/4주, 65mg/body/4주, 65.5mg/body/4주, 66mg/body/4주, 66.5mg/body/4주, 67mg/body/4주, 67.5mg/body/4주, 68mg/body/4주, 68.5mg/body/4주, 69mg/body/4주, 69.5mg/body/4주, 70mg/body/4주, 70.5mg/body/4주, 71mg/body/4주, 71.5mg/body/4주, 72mg/body/4주, 72.5mg/body/4주, 73mg/body/4주, 73.5mg/body/4주, 74mg/body/4주, 74.5mg/body/4주, 75mg/body/4주, 75.5mg/body/4주, 76mg/body/4주, 76.5mg/body/4주, 77mg/body/4주, 77.5mg/body/4주, 78mg/body/4주, 78.5mg/body/4주, 79mg/body/4주, 79.5mg/body/4주, 80mg/body/4주, 80.5mg/body/4주, 81mg/body/4주, 81.5mg/body/4주, 82mg/body/4주, 82.5mg/body/4주, 83mg/body/4주, 83.5mg/body/4주, 84mg/body/4주, 84.5mg/body/4주, 85mg/body/4주, 85.5mg/body/4주, 86mg/body/4주, 86.5mg/body/4주, 87mg/body/4주, 87.5mg/body/4주, 88mg/body/4주, 88.5mg/body/4주, 89mg/body/4주, 89.5mg/body/4주, 90mg/body/4주, 90.5mg/body/4주, 91mg/body/4주, 91.5mg/body/4주, 92mg/body/4주, 92.5mg/body/4주, 93mg/body/4주, 93.5mg/body/4주, 94mg/body/4주, 94.5mg/body/4주, 95mg/body/4주, 95.5mg/body/4주, 96mg/body/4주, 96.5mg/body/4주, 97mg/body/4주, 97.5mg/body/4주, 98mg/body/4주, 98.5mg/body/4주, 99mg/body/4주, 99.5mg/body/4주, 100mg/body/4주, 100.5mg/body/4주, 101mg/body/4주, 101.5mg/body/4주, 102mg/body/4주, 102.5mg/body/4주, 103mg/body/4주, 103.5mg/body/4주, 104mg/body/4주, 104.5mg/body/4주, 105mg/body/4주, 105.5mg/body/4주, 106mg/body/4주, 106.5mg/body/4주, 107mg/body/4주, 107.5mg/body/4주, 108mg/body/4주, 108.5mg/body/4주, 109mg/body/4주, 109.5mg/body/4주, 110mg/body/4주, 110.5mg/body/4주, 111mg/body/4주, 111.5mg/body/4주, 112mg/body/4주, 112.5mg/body/4주, 113mg/body/4주, 113.5mg/body/4주, 114mg/body/4주, 114.5mg/body/4주, 115mg/body/4주, 115.5mg/body/4주, 116mg/body/4주, 116.5mg/body/4주, 117mg/body/4주, 117.5mg/body/4주, 118mg/body/4주, 118.5mg/body/4주, 119mg/body/4주, 119.5mg/body/4주, 120mg/body/4주, 120.5mg/body/4주, 121mg/body/4주, 121.5mg/body/4주, 122mg/body/4주, 122.5mg/body/4주, 123mg/body/4주, 123.5mg/body/4주, 124mg/body/4주, 124.5mg/body/4주, 125mg/body/4주, 125.5mg/body/4주, 126mg/body/4주, 126.5mg/body/4주, 127mg/body/4주, 127.5mg/body/4주, 128mg/body/4주, 128.5mg/body/4주, 129mg/body/4주, 129.5mg/body/4주, 130mg/body/4주, 130.5mg/body/4주, 131mg/body/4주, 131.5mg/body/4주, 132mg/body/4주, 132.5mg/body/4주, 133mg/body/4주, 133.5mg/body/4주, 134mg/body/4주, 134.5mg/body/4주, 135mg/body/4주, 135.5mg/body/4주,

136mg/body/4주, 136.5mg/body/4주, 137mg/body/4주, 137.5mg/body/4주, 138mg/body/4주, 138.5mg/body/4주, 139mg/body/4주, 139.5mg/body/4주, 140mg/body/4주, 140.5mg/body/4주, 141mg/body/4주, 141.5mg/body/4주, 142mg/body/4주, 142.5mg/body/4주, 143mg/body/4주, 143.5mg/body/4주, 144mg/body/4주, 144.5mg/body/4주, 145mg/body/4주, 145.5mg/body/4주, 146mg/body/4주, 146.5mg/body/4주, 147mg/body/4주, 147.5mg/body/4주, 148mg/body/4주, 148.5mg/body/4주, 149mg/body/4주, 149.5mg/body/4주, 150mg/body/4주, 150.5mg/body/4주, 151mg/body/4주, 151.5mg/body/4주, 152mg/body/4주, 152.5mg/body/4주, 153mg/body/4주, 153.5mg/body/4주, 154mg/body/4주, 154.5mg/body/4주, 155mg/body/4주, 155.5mg/body/4주, 156mg/body/4주, 156.5mg/body/4주, 157mg/body/4주, 157.5mg/body/4주, 158mg/body/4주, 158.5mg/body/4주, 159mg/body/4주, 159.5mg/body/4주, 160mg/body/4주, 160.5mg/body/4주, 161mg/body/4주, 161.5mg/body/4주, 162mg/body/4주, 162.5mg/body/4주, 163mg/body/4주, 163.5mg/body/4주, 164mg/body/4주, 164.5mg/body/4주, 165mg/body/4주, 165.5mg/body/4주, 166mg/body/4주, 166.5mg/body/4주, 167mg/body/4주, 167.5mg/body/4주, 168mg/body/4주, 168.5mg/body/4주, 169mg/body/4주, 169.5mg/body/4주, 170mg/body/4주, 170.5mg/body/4주, 171mg/body/4주, 171.5mg/body/4주, 172mg/body/4주, 172.5mg/body/4주, 173mg/body/4주, 173.5mg/body/4주, 174mg/body/4주, 174.5mg/body/4주, 175mg/body/4주, 175.5mg/body/4주, 176mg/body/4주, 176.5mg/body/4주, 177mg/body/4주, 177.5mg/body/4주, 178mg/body/4주, 178.5mg/body/4주, 179mg/body/4주, 179.5mg/body/4주, 180mg/body/4주, 180.5mg/body/4주, 181mg/body/4주, 181.5mg/body/4주, 182mg/body/4주, 182.5mg/body/4주, 183mg/body/4주, 183.5mg/body/4주, 184mg/body/4주, 184.5mg/body/4주, 185mg/body/4주, 185.5mg/body/4주, 186mg/body/4주, 186.5mg/body/4주, 187mg/body/4주, 187.5mg/body/4주, 188mg/body/4주, 188.5mg/body/4주, 189mg/body/4주, 189.5mg/body/4주, 190mg/body/4주, 190.5mg/body/4주, 191mg/body/4주, 191.5mg/body/4주, 192mg/body/4주, 192.5mg/body/4주, 193mg/body/4주, 193.5mg/body/4주, 194mg/body/4주, 194.5mg/body/4주, 195mg/body/4주, 195.5mg/body/4주, 196mg/body/4주, 196.5mg/body/4주, 197mg/body/4주, 197.5mg/body/4주, 198mg/body/4주, 198.5mg/body/4주, 199mg/body/4주, 199.5mg/body/4주, 200mg/body/4주 등이어도 된다. 또는, 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그것은 예를 들면, 50mg/body/6주, 50.5mg/body/6주, 51mg/body/6주, 51.5mg/body/6주, 52mg/body/6주, 52.5mg/body/6주, 53mg/body/6주, 53.5mg/body/6주, 54mg/body/6주, 54.5mg/body/6주, 55mg/body/6주, 55.5mg/body/6주, 56mg/body/6주, 56.5mg/body/6주, 57mg/body/6주, 57.5mg/body/6주, 58mg/body/6주, 58.5mg/body/6주, 59mg/body/6주, 59.5mg/body/6주, 60mg/body/6주, 60.5mg/body/6주, 61mg/body/6주, 61.5mg/body/6주, 62mg/body/6주, 62.5mg/body/6주, 63mg/body/6주, 63.5mg/body/6주, 64mg/body/6주, 64.5mg/body/6주, 65mg/body/6주, 65.5mg/body/6주, 66mg/body/6주, 66.5mg/body/6주, 67mg/body/6주, 67.5mg/body/6주, 68mg/body/6주, 68.5mg/body/6주, 69mg/body/6주, 69.5mg/body/6주, 70mg/body/6주, 70.5mg/body/6주, 71mg/body/6주, 71.5mg/body/6주, 72mg/body/6주, 72.5mg/body/6주, 73mg/body/6주, 73.5mg/body/6주, 74mg/body/6주, 74.5mg/body/6주, 75mg/body/6주, 75.5mg/body/6주, 76mg/body/6주, 76.5mg/body/6주, 77mg/body/6주, 77.5mg/body/6주, 78mg/body/6주, 78.5mg/body/6주, 79mg/body/6주, 79.5mg/body/6주, 80mg/body/6주, 80.5mg/body/6주, 81mg/body/6주, 81.5mg/body/6주, 82mg/body/6주, 82.5mg/body/6주, 83mg/body/6주, 83.5mg/body/6주, 84mg/body/6주, 84.5mg/body/6주, 85mg/body/6주, 85.5mg/body/6주, 86mg/body/6주, 86.5mg/body/6주, 87mg/body/6주, 87.5mg/body/6주, 88mg/body/6주, 88.5mg/body/6주, 89mg/body/6주, 89.5mg/body/6주, 90mg/body/6주, 90.5mg/body/6주, 91mg/body/6주, 91.5mg/body/6주, 92mg/body/6주, 92.5mg/body/6주, 93mg/body/6주, 93.5mg/body/6주, 94mg/body/6주, 94.5mg/body/6주, 95mg/body/6주, 95.5mg/body/6주, 96mg/body/6주, 96.5mg/body/6주, 97mg/body/6주, 97.5mg/body/6주, 98mg/body/6주, 98.5mg/body/6주, 99mg/body/6주, 99.5mg/body/6주, 100mg/body/6주, 100.5mg/body/6주, 101mg/body/6주, 101.5mg/body/6주, 102mg/body/6주, 102.5mg/body/6주, 103mg/body/6주, 103.5mg/body/6주, 104mg/body/6주, 104.5mg/body/6주, 105mg/body/6주, 105.5mg/body/6주, 106mg/body/6주, 106.5mg/body/6주, 107mg/body/6주, 107.5mg/body/6주, 108mg/body/6주, 108.5mg/body/6주, 109mg/body/6주, 109.5mg/body/6주, 110mg/body/6주, 110.5mg/body/6주, 111mg/body/6주, 111.5mg/body/6주, 112mg/body/6주, 112.5mg/body/6주, 113mg/body/6주, 113.5mg/body/6주, 114mg/body/6주, 114.5mg/body/6주, 115mg/body/6주, 115.5mg/body/6주, 116mg/body/6주, 116.5mg/body/6주, 117mg/body/6주, 117.5mg/body/6주, 118mg/body/6주, 118.5mg/body/6주, 119mg/body/6주, 119.5mg/body/6주, 120mg/body/6주, 120.5mg/body/6주, 121mg/body/6주, 121.5mg/body/6주, 122mg/body/6주, 122.5mg/body/6주, 123mg/body/6주, 123.5mg/body/6주, 124mg/body/6주, 124.5mg/body/6주, 125mg/body/6주, 125.5mg/body/6주, 126mg/body/6주, 126.5mg/body/6주, 127mg/body/6주, 127.5mg/body/6주, 128mg/body/6주, 128.5mg/body/6주, 129mg/body/6주, 129.5mg/body/6주, 130mg/body/6주, 130.5mg/body/6주, 131mg/body/6주, 131.5mg/body/6주, 132mg/body/6주, 132.5mg/body/6주, 133mg/body/6주, 133.5mg/body/6주, 134mg/body/6주, 134.5mg/body/6주, 135mg/body/6주, 135.5mg/body/6주, 136mg/body/6주,

136.5mg/body/6주, 137mg/body/6주, 137.5mg/body/6주, 138mg/body/6주, 138.5mg/body/6주, 139mg/body/6주, 139.5mg/body/6주, 140mg/body/6주, 140.5mg/body/6주, 141mg/body/6주, 141.5mg/body/6주, 142mg/body/6주, 142.5mg/body/6주, 143mg/body/6주, 143.5mg/body/6주, 144mg/body/6주, 144.5mg/body/6주, 145mg/body/6주, 145.5mg/body/6주, 146mg/body/6주, 146.5mg/body/6주, 147mg/body/6주, 147.5mg/body/6주, 148mg/body/6주, 148.5mg/body/6주, 149mg/body/6주, 149.5mg/body/6주, 150mg/body/6주, 150.5mg/body/6주, 151mg/body/6주, 151.5mg/body/6주, 152mg/body/6주, 152.5mg/body/6주, 153mg/body/6주, 153.5mg/body/6주, 154mg/body/6주, 154.5mg/body/6주, 155mg/body/6주, 155.5mg/body/6주, 156mg/body/6주, 156.5mg/body/6주, 157mg/body/6주, 157.5mg/body/6주, 158mg/body/6주, 158.5mg/body/6주, 159mg/body/6주, 159.5mg/body/6주, 160mg/body/6주, 160.5mg/body/6주, 161mg/body/6주, 161.5mg/body/6주, 162mg/body/6주, 162.5mg/body/6주, 163mg/body/6주, 163.5mg/body/6주, 164mg/body/6주, 164.5mg/body/6주, 165mg/body/6주, 165.5mg/body/6주, 166mg/body/6주, 166.5mg/body/6주, 167mg/body/6주, 167.5mg/body/6주, 168mg/body/6주, 168.5mg/body/6주, 169mg/body/6주, 169.5mg/body/6주, 170mg/body/6주, 170.5mg/body/6주, 171mg/body/6주, 171.5mg/body/6주, 172mg/body/6주, 172.5mg/body/6주, 173mg/body/6주, 173.5mg/body/6주, 174mg/body/6주, 174.5mg/body/6주, 175mg/body/6주, 175.5mg/body/6주, 176mg/body/6주, 176.5mg/body/6주, 177mg/body/6주, 177.5mg/body/6주, 178mg/body/6주, 178.5mg/body/6주, 179mg/body/6주, 179.5mg/body/6주, 180mg/body/6주, 180.5mg/body/6주, 181mg/body/6주, 181.5mg/body/6주, 182mg/body/6주, 182.5mg/body/6주, 183mg/body/6주, 183.5mg/body/6주, 184mg/body/6주, 184.5mg/body/6주, 185mg/body/6주, 185.5mg/body/6주, 186mg/body/6주, 186.5mg/body/6주, 187mg/body/6주, 187.5mg/body/6주, 188mg/body/6주, 188.5mg/body/6주, 189mg/body/6주, 189.5mg/body/6주, 190mg/body/6주, 190.5mg/body/6주, 191mg/body/6주, 191.5mg/body/6주, 192mg/body/6주, 192.5mg/body/6주, 193mg/body/6주, 193.5mg/body/6주, 194mg/body/6주, 194.5mg/body/6주, 195mg/body/6주, 195.5mg/body/6주, 196mg/body/6주, 196.5mg/body/6주, 197mg/body/6주, 197.5mg/body/6주, 198mg/body/6주, 198.5mg/body/6주, 199mg/body/6주, 199.5mg/body/6주, 200mg/body/6주 등이어도 된다. 또는, 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그것은 예를 들면, 50mg/body/8주, 50.5mg/body/8주, 51mg/body/8주, 51.5mg/body/8주, 52mg/body/8주, 52.5mg/body/8주, 53mg/body/8주, 53.5mg/body/8주, 54mg/body/8주, 54.5mg/body/8주, 55mg/body/8주, 55.5mg/body/8주, 56mg/body/8주, 56.5mg/body/8주, 57mg/body/8주, 57.5mg/body/8주, 58mg/body/8주, 58.5mg/body/8주, 59mg/body/8주, 59.5mg/body/8주, 60mg/body/8주, 60.5mg/body/8주, 61mg/body/8주, 61.5mg/body/8주, 62mg/body/8주, 62.5mg/body/8주, 63mg/body/8주, 63.5mg/body/8주, 64mg/body/8주, 64.5mg/body/8주, 65mg/body/8주, 65.5mg/body/8주, 66mg/body/8주, 66.5mg/body/8주, 67mg/body/8주, 67.5mg/body/8주, 68mg/body/8주, 68.5mg/body/8주, 69mg/body/8주, 69.5mg/body/8주, 70mg/body/8주, 70.5mg/body/8주, 71mg/body/8주, 71.5mg/body/8주, 72mg/body/8주, 72.5mg/body/8주, 73mg/body/8주, 73.5mg/body/8주, 74mg/body/8주, 74.5mg/body/8주, 75mg/body/8주, 75.5mg/body/8주, 76mg/body/8주, 76.5mg/body/8주, 77mg/body/8주, 77.5mg/body/8주, 78mg/body/8주, 78.5mg/body/8주, 79mg/body/8주, 79.5mg/body/8주, 80mg/body/8주, 80.5mg/body/8주, 81mg/body/8주, 81.5mg/body/8주, 82mg/body/8주, 82.5mg/body/8주, 83mg/body/8주, 83.5mg/body/8주, 84mg/body/8주, 84.5mg/body/8주, 85mg/body/8주, 85.5mg/body/8주, 86mg/body/8주, 86.5mg/body/8주, 87mg/body/8주, 87.5mg/body/8주, 88mg/body/8주, 88.5mg/body/8주, 89mg/body/8주, 89.5mg/body/8주, 90mg/body/8주, 90.5mg/body/8주, 91mg/body/8주, 91.5mg/body/8주, 92mg/body/8주, 92.5mg/body/8주, 93mg/body/8주, 93.5mg/body/8주, 94mg/body/8주, 94.5mg/body/8주, 95mg/body/8주, 95.5mg/body/8주, 96mg/body/8주, 96.5mg/body/8주, 97mg/body/8주, 97.5mg/body/8주, 98mg/body/8주, 98.5mg/body/8주, 99mg/body/8주, 99.5mg/body/8주, 100mg/body/8주, 100.5mg/body/8주, 101mg/body/8주, 101.5mg/body/8주, 102mg/body/8주, 102.5mg/body/8주, 103mg/body/8주, 103.5mg/body/8주, 104mg/body/8주, 104.5mg/body/8주, 105mg/body/8주, 105.5mg/body/8주, 106mg/body/8주, 106.5mg/body/8주, 107mg/body/8주, 107.5mg/body/8주, 108mg/body/8주, 108.5mg/body/8주, 109mg/body/8주, 109.5mg/body/8주, 110mg/body/8주, 110.5mg/body/8주, 111mg/body/8주, 111.5mg/body/8주, 112mg/body/8주, 112.5mg/body/8주, 113mg/body/8주, 113.5mg/body/8주, 114mg/body/8주, 114.5mg/body/8주, 115mg/body/8주, 115.5mg/body/8주, 116mg/body/8주, 116.5mg/body/8주, 117mg/body/8주, 117.5mg/body/8주, 118mg/body/8주, 118.5mg/body/8주, 119mg/body/8주, 119.5mg/body/8주, 120mg/body/8주, 120.5mg/body/8주, 121mg/body/8주, 121.5mg/body/8주, 122mg/body/8주, 122.5mg/body/8주, 123mg/body/8주, 123.5mg/body/8주, 124mg/body/8주, 124.5mg/body/8주, 125mg/body/8주, 125.5mg/body/8주, 126mg/body/8주, 126.5mg/body/8주, 127mg/body/8주, 127.5mg/body/8주, 128mg/body/8주, 128.5mg/body/8주, 129mg/body/8주, 129.5mg/body/8주, 130mg/body/8주, 130.5mg/body/8주, 131mg/body/8주, 131.5mg/body/8주, 132mg/body/8주, 132.5mg/body/8주, 133mg/body/8주, 133.5mg/body/8주, 134mg/body/8주, 134.5mg/body/8주, 135mg/body/8주, 135.5mg/body/8주, 136mg/body/8주, 136.5mg/body/8주,

137mg/body/8주, 137.5mg/body/8주, 138mg/body/8주, 138.5mg/body/8주, 139mg/body/8주, 139.5mg/body/8주, 140mg/body/8주, 140.5mg/body/8주, 141mg/body/8주, 141.5mg/body/8주, 142mg/body/8주, 142.5mg/body/8주, 143mg/body/8주, 143.5mg/body/8주, 144mg/body/8주, 144.5mg/body/8주, 145mg/body/8주, 145.5mg/body/8주, 146mg/body/8주, 146.5mg/body/8주, 147mg/body/8주, 147.5mg/body/8주, 148mg/body/8주, 148.5mg/body/8주, 149mg/body/8주, 149.5mg/body/8주, 150mg/body/8주, 150.5mg/body/8주, 151mg/body/8주, 151.5mg/body/8주, 152mg/body/8주, 152.5mg/body/8주, 153mg/body/8주, 153.5mg/body/8주, 154mg/body/8주, 154.5mg/body/8주, 155mg/body/8주, 155.5mg/body/8주, 156mg/body/8주, 156.5mg/body/8주, 157mg/body/8주, 157.5mg/body/8주, 158mg/body/8주, 158.5mg/body/8주, 159mg/body/8주, 159.5mg/body/8주, 160mg/body/8주, 160.5mg/body/8주, 161mg/body/8주, 161.5mg/body/8주, 162mg/body/8주, 162.5mg/body/8주, 163mg/body/8주, 163.5mg/body/8주, 164mg/body/8주, 164.5mg/body/8주, 165mg/body/8주, 165.5mg/body/8주, 166mg/body/8주, 166.5mg/body/8주, 167mg/body/8주, 167.5mg/body/8주, 168mg/body/8주, 168.5mg/body/8주, 169mg/body/8주, 169.5mg/body/8주, 170mg/body/8주, 170.5mg/body/8주, 171mg/body/8주, 171.5mg/body/8주, 172mg/body/8주, 172.5mg/body/8주, 173mg/body/8주, 173.5mg/body/8주, 174mg/body/8주, 174.5mg/body/8주, 175mg/body/8주, 175.5mg/body/8주, 176mg/body/8주, 176.5mg/body/8주, 177mg/body/8주, 177.5mg/body/8주, 178mg/body/8주, 178.5mg/body/8주, 179mg/body/8주, 179.5mg/body/8주, 180mg/body/8주, 180.5mg/body/8주, 181mg/body/8주, 181.5mg/body/8주, 182mg/body/8주, 182.5mg/body/8주, 183mg/body/8주, 183.5mg/body/8주, 184mg/body/8주, 184.5mg/body/8주, 185mg/body/8주, 185.5mg/body/8주, 186mg/body/8주, 186.5mg/body/8주, 187mg/body/8주, 187.5mg/body/8주, 188mg/body/8주, 188.5mg/body/8주, 189mg/body/8주, 189.5mg/body/8주, 190mg/body/8주, 190.5mg/body/8주, 191mg/body/8주, 191.5mg/body/8주, 192mg/body/8주, 192.5mg/body/8주, 193mg/body/8주, 193.5mg/body/8주, 194mg/body/8주, 194.5mg/body/8주, 195mg/body/8주, 195.5mg/body/8주, 196mg/body/8주, 196.5mg/body/8주, 197mg/body/8주, 197.5mg/body/8주, 198mg/body/8주, 198.5mg/body/8주, 199mg/body/8주, 199.5mg/body/8주, 200mg/body/8주 등이어도 된다. 또는, 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그것은 예를 들면, 50mg/body/10주, 50.5mg/body/10주, 51mg/body/10주, 51.5mg/body/10주, 52mg/body/10주, 52.5mg/body/10주, 53mg/body/10주, 53.5mg/body/10주, 54mg/body/10주, 54.5mg/body/10주, 55mg/body/10주, 55.5mg/body/10주, 56mg/body/10주, 56.5mg/body/10주, 57mg/body/10주, 57.5mg/body/10주, 58mg/body/10주, 58.5mg/body/10주, 59mg/body/10주, 59.5mg/body/10주, 60mg/body/10주, 60.5mg/body/10주, 61mg/body/10주, 61.5mg/body/10주, 62mg/body/10주, 62.5mg/body/10주, 63mg/body/10주, 63.5mg/body/10주, 64mg/body/10주, 64.5mg/body/10주, 65mg/body/10주, 65.5mg/body/10주, 66mg/body/10주, 66.5mg/body/10주, 67mg/body/10주, 67.5mg/body/10주, 68mg/body/10주, 68.5mg/body/10주, 69mg/body/10주, 69.5mg/body/10주, 70mg/body/10주, 70.5mg/body/10주, 71mg/body/10주, 71.5mg/body/10주, 72mg/body/10주, 72.5mg/body/10주, 73mg/body/10주, 73.5mg/body/10주, 74mg/body/10주, 74.5mg/body/10주, 75mg/body/10주, 75.5mg/body/10주, 76mg/body/10주, 76.5mg/body/10주, 77mg/body/10주, 77.5mg/body/10주, 78mg/body/10주, 78.5mg/body/10주, 79mg/body/10주, 79.5mg/body/10주, 80mg/body/10주, 80.5mg/body/10주, 81mg/body/10주, 81.5mg/body/10주, 82mg/body/10주, 82.5mg/body/10주, 83mg/body/10주, 83.5mg/body/10주, 84mg/body/10주, 84.5mg/body/10주, 85mg/body/10주, 85.5mg/body/10주, 86mg/body/10주, 86.5mg/body/10주, 87mg/body/10주, 87.5mg/body/10주, 88mg/body/10주, 88.5mg/body/10주, 89mg/body/10주, 89.5mg/body/10주, 90mg/body/10주, 90.5mg/body/10주, 91mg/body/10주, 91.5mg/body/10주, 92mg/body/10주, 92.5mg/body/10주, 93mg/body/10주, 93.5mg/body/10주, 94mg/body/10주, 94.5mg/body/10주, 95mg/body/10주, 95.5mg/body/10주, 96mg/body/10주, 96.5mg/body/10주, 97mg/body/10주, 97.5mg/body/10주, 98mg/body/10주, 98.5mg/body/10주, 99mg/body/10주, 99.5mg/body/10주, 100mg/body/10주, 100.5mg/body/10주, 101mg/body/10주, 101.5mg/body/10주, 102mg/body/10주, 102.5mg/body/10주, 103mg/body/10주, 103.5mg/body/10주, 104mg/body/10주, 104.5mg/body/10주, 105mg/body/10주, 105.5mg/body/10주, 106mg/body/10주, 106.5mg/body/10주, 107mg/body/10주, 107.5mg/body/10주, 108mg/body/10주, 108.5mg/body/10주, 109mg/body/10주, 109.5mg/body/10주, 110mg/body/10주, 110.5mg/body/10주, 111mg/body/10주, 111.5mg/body/10주, 112mg/body/10주, 112.5mg/body/10주, 113mg/body/10주, 113.5mg/body/10주, 114mg/body/10주, 114.5mg/body/10주, 115mg/body/10주, 115.5mg/body/10주, 116mg/body/10주, 116.5mg/body/10주, 117mg/body/10주, 117.5mg/body/10주, 118mg/body/10주, 118.5mg/body/10주, 119mg/body/10주, 119.5mg/body/10주, 120mg/body/10주, 120.5mg/body/10주, 121mg/body/10주, 121.5mg/body/10주, 122mg/body/10주, 122.5mg/body/10주, 123mg/body/10주, 123.5mg/body/10주, 124mg/body/10주, 124.5mg/body/10주, 125mg/body/10주, 125.5mg/body/10주, 126mg/body/10주, 126.5mg/body/10주, 127mg/body/10주, 127.5mg/body/10주, 128mg/body/10주, 128.5mg/body/10주, 129mg/body/10주, 129.5mg/body/10주, 130mg/body/10주, 130.5mg/body/10주, 131mg/body/10주,

131.5mg/body/10주, 132mg/body/10주, 132.5mg/body/10주, 133mg/body/10주, 133.5mg/body/10주, 134mg/body/10주, 134.5mg/body/10주, 135mg/body/10주, 135.5mg/body/10주, 136mg/body/10주, 136.5mg/body/10주, 137mg/body/10주, 137.5mg/body/10주, 138mg/body/10주, 138.5mg/body/10주, 139mg/body/10주, 139.5mg/body/10주, 140mg/body/10주, 140.5mg/body/10주, 141mg/body/10주, 141.5mg/body/10주, 142mg/body/10주, 142.5mg/body/10주, 143mg/body/10주, 143.5mg/body/10주, 144mg/body/10주, 144.5mg/body/10주, 145mg/body/10주, 145.5mg/body/10주, 146mg/body/10주, 146.5mg/body/10주, 147mg/body/10주, 147.5mg/body/10주, 148mg/body/10주, 148.5mg/body/10주, 149mg/body/10주, 149.5mg/body/10주, 150mg/body/10주, 150.5mg/body/10주, 151mg/body/10주, 151.5mg/body/10주, 152mg/body/10주, 152.5mg/body/10주, 153mg/body/10주, 153.5mg/body/10주, 154mg/body/10주, 154.5mg/body/10주, 155mg/body/10주, 155.5mg/body/10주, 156mg/body/10주, 156.5mg/body/10주, 157mg/body/10주, 157.5mg/body/10주, 158mg/body/10주, 158.5mg/body/10주, 159mg/body/10주, 159.5mg/body/10주, 160mg/body/10주, 160.5mg/body/10주, 161mg/body/10주, 161.5mg/body/10주, 162mg/body/10주, 162.5mg/body/10주, 163mg/body/10주, 163.5mg/body/10주, 164mg/body/10주, 164.5mg/body/10주, 165mg/body/10주, 165.5mg/body/10주, 166mg/body/10주, 166.5mg/body/10주, 167mg/body/10주, 167.5mg/body/10주, 168mg/body/10주, 168.5mg/body/10주, 169mg/body/10주, 169.5mg/body/10주, 170mg/body/10주, 170.5mg/body/10주, 171mg/body/10주, 171.5mg/body/10주, 172mg/body/10주, 172.5mg/body/10주, 173mg/body/10주, 173.5mg/body/10주, 174mg/body/10주, 174.5mg/body/10주, 175mg/body/10주, 175.5mg/body/10주, 176mg/body/10주, 176.5mg/body/10주, 177mg/body/10주, 177.5mg/body/10주, 178mg/body/10주, 178.5mg/body/10주, 179mg/body/10주, 179.5mg/body/10주, 180mg/body/10주, 180.5mg/body/10주, 181mg/body/10주, 181.5mg/body/10주, 182mg/body/10주, 182.5mg/body/10주, 183mg/body/10주, 183.5mg/body/10주, 184mg/body/10주, 184.5mg/body/10주, 185mg/body/10주, 185.5mg/body/10주, 186mg/body/10주, 186.5mg/body/10주, 187mg/body/10주, 187.5mg/body/10주, 188mg/body/10주, 188.5mg/body/10주, 189mg/body/10주, 189.5mg/body/10주, 190mg/body/10주, 190.5mg/body/10주, 191mg/body/10주, 191.5mg/body/10주, 192mg/body/10주, 192.5mg/body/10주, 193mg/body/10주, 193.5mg/body/10주, 194mg/body/10주, 194.5mg/body/10주, 195mg/body/10주, 195.5mg/body/10주, 196mg/body/10주, 196.5mg/body/10주, 197mg/body/10주, 197.5mg/body/10주, 198mg/body/10주, 198.5mg/body/10주, 199mg/body/10주, 199.5mg/body/10주, 200mg/body/10주 등이어도 된다. 또는, 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그것은 예를 들면, 50mg/body/12주, 50.5mg/body/12주, 51mg/body/12주, 51.5mg/body/12주, 52mg/body/12주, 52.5mg/body/12주, 53mg/body/12주, 53.5mg/body/12주, 54mg/body/12주, 54.5mg/body/12주, 55mg/body/12주, 55.5mg/body/12주, 56mg/body/12주, 56.5mg/body/12주, 57mg/body/12주, 57.5mg/body/12주, 58mg/body/12주, 58.5mg/body/12주, 59mg/body/12주, 59.5mg/body/12주, 60mg/body/12주, 60.5mg/body/12주, 61mg/body/12주, 61.5mg/body/12주, 62mg/body/12주, 62.5mg/body/12주, 63mg/body/12주, 63.5mg/body/12주, 64mg/body/12주, 64.5mg/body/12주, 65mg/body/12주, 65.5mg/body/12주, 66mg/body/12주, 66.5mg/body/12주, 67mg/body/12주, 67.5mg/body/12주, 68mg/body/12주, 68.5mg/body/12주, 69mg/body/12주, 69.5mg/body/12주, 70mg/body/12주, 70.5mg/body/12주, 71mg/body/12주, 71.5mg/body/12주, 72mg/body/12주, 72.5mg/body/12주, 73mg/body/12주, 73.5mg/body/12주, 74mg/body/12주, 74.5mg/body/12주, 75mg/body/12주, 75.5mg/body/12주, 76mg/body/12주, 76.5mg/body/12주, 77mg/body/12주, 77.5mg/body/12주, 78mg/body/12주, 78.5mg/body/12주, 79mg/body/12주, 79.5mg/body/12주, 80mg/body/12주, 80.5mg/body/12주, 81mg/body/12주, 81.5mg/body/12주, 82mg/body/12주, 82.5mg/body/12주, 83mg/body/12주, 83.5mg/body/12주, 84mg/body/12주, 84.5mg/body/12주, 85mg/body/12주, 85.5mg/body/12주, 86mg/body/12주, 86.5mg/body/12주, 87mg/body/12주, 87.5mg/body/12주, 88mg/body/12주, 88.5mg/body/12주, 89mg/body/12주, 89.5mg/body/12주, 90mg/body/12주, 90.5mg/body/12주, 91mg/body/12주, 91.5mg/body/12주, 92mg/body/12주, 92.5mg/body/12주, 93mg/body/12주, 93.5mg/body/12주, 94mg/body/12주, 94.5mg/body/12주, 95mg/body/12주, 95.5mg/body/12주, 96mg/body/12주, 96.5mg/body/12주, 97mg/body/12주, 97.5mg/body/12주, 98mg/body/12주, 98.5mg/body/12주, 99mg/body/12주, 99.5mg/body/12주, 100mg/body/12주, 100.5mg/body/12주, 101mg/body/12주, 101.5mg/body/12주, 102mg/body/12주, 102.5mg/body/12주, 103mg/body/12주, 103.5mg/body/12주, 104mg/body/12주, 104.5mg/body/12주, 105mg/body/12주, 105.5mg/body/12주, 106mg/body/12주, 106.5mg/body/12주, 107mg/body/12주, 107.5mg/body/12주, 108mg/body/12주, 108.5mg/body/12주, 109mg/body/12주, 109.5mg/body/12주, 110mg/body/12주, 110.5mg/body/12주, 111mg/body/12주, 111.5mg/body/12주, 112mg/body/12주, 112.5mg/body/12주, 113mg/body/12주, 113.5mg/body/12주, 114mg/body/12주, 114.5mg/body/12주,

115mg/body/12주, 115.5mg/body/12주, 116mg/body/12주, 116.5mg/body/12주, 117mg/body/12주, 117.5mg/body/12주, 118mg/body/12주, 118.5mg/body/12주, 119mg/body/12주, 119.5mg/body/12주, 120mg/body/12주, 120.5mg/body/12주, 121mg/body/12주, 121.5mg/body/12주, 122mg/body/12주, 122.5mg/body/12주, 123mg/body/12주, 123.5mg/body/12주, 124mg/body/12주, 124.5mg/body/12주, 125mg/body/12주, 125.5mg/body/12주, 126mg/body/12주, 126.5mg/body/12주, 127mg/body/12주, 127.5mg/body/12주, 128mg/body/12주, 128.5mg/body/12주, 129mg/body/12주, 129.5mg/body/12주, 130mg/body/12주, 130.5mg/body/12주, 131mg/body/12주, 131.5mg/body/12주, 132mg/body/12주, 132.5mg/body/12주, 133mg/body/12주, 133.5mg/body/12주, 134mg/body/12주, 134.5mg/body/12주, 135mg/body/12주, 135.5mg/body/12주, 136mg/body/12주, 136.5mg/body/12주, 137mg/body/12주, 137.5mg/body/12주, 138mg/body/12주, 138.5mg/body/12주, 139mg/body/12주, 139.5mg/body/12주, 140mg/body/12주, 140.5mg/body/12주, 141mg/body/12주, 141.5mg/body/12주, 142mg/body/12주, 142.5mg/body/12주, 143mg/body/12주, 143.5mg/body/12주, 144mg/body/12주, 144.5mg/body/12주, 145mg/body/12주, 145.5mg/body/12주, 146mg/body/12주, 146.5mg/body/12주, 147mg/body/12주, 147.5mg/body/12주, 148mg/body/12주, 148.5mg/body/12주, 149mg/body/12주, 149.5mg/body/12주, 150mg/body/12주, 150.5mg/body/12주, 151mg/body/12주, 151.5mg/body/12주, 152mg/body/12주, 152.5mg/body/12주, 153mg/body/12주, 153.5mg/body/12주, 154mg/body/12주, 154.5mg/body/12주, 155mg/body/12주, 155.5mg/body/12주, 156mg/body/12주, 156.5mg/body/12주, 157mg/body/12주, 157.5mg/body/12주, 158mg/body/12주, 158.5mg/body/12주, 159mg/body/12주, 159.5mg/body/12주, 160mg/body/12주, 160.5mg/body/12주, 161mg/body/12주, 161.5mg/body/12주, 162mg/body/12주, 162.5mg/body/12주, 163mg/body/12주, 163.5mg/body/12주, 164mg/body/12주, 164.5mg/body/12주, 165mg/body/12주, 165.5mg/body/12주, 166mg/body/12주, 166.5mg/body/12주, 167mg/body/12주, 167.5mg/body/12주, 168mg/body/12주, 168.5mg/body/12주, 169mg/body/12주, 169.5mg/body/12주, 170mg/body/12주, 170.5mg/body/12주, 171mg/body/12주, 171.5mg/body/12주, 172mg/body/12주, 172.5mg/body/12주, 173mg/body/12주, 173.5mg/body/12주, 174mg/body/12주, 174.5mg/body/12주, 175mg/body/12주, 175.5mg/body/12주, 176mg/body/12주, 176.5mg/body/12주, 177mg/body/12주, 177.5mg/body/12주, 178mg/body/12주, 178.5mg/body/12주, 179mg/body/12주, 179.5mg/body/12주, 180mg/body/12주, 180.5mg/body/12주, 181mg/body/12주, 181.5mg/body/12주, 182mg/body/12주, 182.5mg/body/12주, 183mg/body/12주, 183.5mg/body/12주, 184mg/body/12주, 184.5mg/body/12주, 185mg/body/12주, 185.5mg/body/12주, 186mg/body/12주, 186.5mg/body/12주, 187mg/body/12주, 187.5mg/body/12주, 188mg/body/12주, 188.5mg/body/12주, 189mg/body/12주, 189.5mg/body/12주, 190mg/body/12주, 190.5mg/body/12주, 191mg/body/12주, 191.5mg/body/12주, 192mg/body/12주, 192.5mg/body/12주, 193mg/body/12주, 193.5mg/body/12주, 194mg/body/12주, 194.5mg/body/12주, 195mg/body/12주, 195.5mg/body/12주, 196mg/body/12주, 196.5mg/body/12주, 197mg/body/12주, 197.5mg/body/12주, 198mg/body/12주, 198.5mg/body/12주, 199mg/body/12주, 199.5mg/body/12주, 200mg/body/12주 등이어도 된다.

[0152] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 25mg～100mg/body/4주, 50mg～100mg/body/4주 또는 50mg～75mg/body/4주인 것이 바람직하다. 비한정적인 다른 실시태양에 있어서, 10mg～50mg/body/2주 또는 20mg～40mg/body/2주인 것이 바람직하다.

[0153] 또는, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의, 소정의 투여 간격 및 소정의 용량(투여량)에서의 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여의 태양으로서는, 「0.01mg～10mg/kg/1일～12주」로 투여되어도 된다. 여기에서, 본 명세서에 있어서, 예를 들면, 「0.01mg～10mg/kg/1일～12주」란, 0.01mg～10mg 중에서 선택되는 1점의 투여량을 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여량으로서 선택하고, 1일～12주 중으로부터 선택되는 임의의 1점의 투여 간격을 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여 간격(예를 들면 4주)으로서 선택하여, 대상에 대해서 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는 것이 기도된다. 한정은 되지 않지만, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의, 소정의 투여 간격 및 소정의 용량(투여량)에서의 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여의 태양으로서는, 0.01mg～10mg/kg/2주～8주인 것이 바람직하고, 그것은 예를 들면, 0.01mg～10mg/kg/2주, 0.01mg～10mg/kg/4주, 0.01mg～10mg/kg/6주, 또는 0.01mg～10mg/kg/8주여도 된다. 또는, 0.1mg～3mg/kg/2주～8주인 것이 보다 바람직하고, 그것은 예를 들면, 0.1mg～3mg/kg/2주, 0.1mg～3mg/kg/4주, 0.1mg～3mg/kg/6주, 또는 0.1mg～3mg/kg/8주여도 된다. 또는, 일례로서 0.2mg～2mg/kg/2주～8주인 것이 보다 바람직하고, 그것은 예를 들면, 0.2mg～2mg/kg/2주, 0.2mg～2mg/kg/4주, 0.2mg～2mg/kg/6주,

또는 0.2mg～2mg/kg/8주여도 된다. 또는, 일례로서 0.5mg～1.5mg/kg/4주～8주인 것이 더한층 바람직하고, 그것은 예를 들면, 0.5mg～1.5mg/kg/4주, 0.5mg～1.5mg/kg/6주, 또는 0.5mg～1.5mg/kg/8주여도 된다. 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그것은 예를 들면, 0.1mg/kg/4주, 0.11mg/kg/4주, 0.12mg/kg/4주, 0.125mg/kg/4주, 0.13mg/kg/4주, 0.14mg/kg/4주, 0.15mg/kg/4주, 0.16mg/kg/4주, 0.17mg/kg/4주, 0.18mg/kg/4주, 0.19mg/kg/4주, 0.2mg/kg/4주, 0.21mg/kg/4주, 0.22mg/kg/4주, 0.23mg/kg/4주, 0.24mg/kg/4주, 0.25mg/kg/4주, 0.26mg/kg/4주, 0.27mg/kg/4주, 0.28mg/kg/4주, 0.29mg/kg/4주, 0.3mg/kg/4주, 0.31mg/kg/4주, 0.32mg/kg/4주, 0.33mg/kg/4주, 0.34mg/kg/4주, 0.35mg/kg/4주, 0.36mg/kg/4주, 0.37mg/kg/4주, 0.38mg/kg/4주, 0.39mg/kg/4주, 0.4mg/kg/4주, 0.41mg/kg/4주, 0.42mg/kg/4주, 0.43mg/kg/4주, 0.44mg/kg/4주, 0.45mg/kg/4주, 0.46mg/kg/4주, 0.47mg/kg/4주, 0.48mg/kg/4주, 0.49mg/kg/4주, 0.5mg/kg/4주, 0.51mg/kg/4주, 0.52mg/kg/4주, 0.53mg/kg/4주, 0.54mg/kg/4주, 0.55mg/kg/4주, 0.56mg/kg/4주, 0.57mg/kg/4주, 0.58mg/kg/4주, 0.59mg/kg/4주, 0.6mg/kg/4주, 0.61mg/kg/4주, 0.62mg/kg/4주, 0.63mg/kg/4주, 0.64mg/kg/4주, 0.65mg/kg/4주, 0.66mg/kg/4주, 0.67mg/kg/4주, 0.68mg/kg/4주, 0.69mg/kg/4주, 0.7mg/kg/4주, 0.71mg/kg/4주, 0.72mg/kg/4주, 0.73mg/kg/4주, 0.74mg/kg/4주, 0.75mg/kg/4주, 0.76mg/kg/4주, 0.77mg/kg/4주, 0.78mg/kg/4주, 0.79mg/kg/4주, 0.8mg/kg/4주, 0.81mg/kg/4주, 0.82mg/kg/4주, 0.83mg/kg/4주, 0.84mg/kg/4주, 0.85mg/kg/4주, 0.86mg/kg/4주, 0.87mg/kg/4주, 0.88mg/kg/4주, 0.89mg/kg/4주, 0.9mg/kg/4주, 0.91mg/kg/4주, 0.92mg/kg/4주, 0.93mg/kg/4주, 0.94mg/kg/4주, 0.95mg/kg/4주, 0.96mg/kg/4주, 0.97mg/kg/4주, 0.98mg/kg/4주, 0.99mg/kg/4주, 1mg/kg/4주, 1.01mg/kg/4주, 1.02mg/kg/4주, 1.03mg/kg/4주, 1.04mg/kg/4주, 1.05mg/kg/4주, 1.06mg/kg/4주, 1.07mg/kg/4주, 1.08mg/kg/4주, 1.09mg/kg/4주, 1.1mg/kg/4주, 1.11mg/kg/4주, 1.12mg/kg/4주, 1.13mg/kg/4주, 1.14mg/kg/4주, 1.15mg/kg/4주, 1.16mg/kg/4주, 1.17mg/kg/4주, 1.18mg/kg/4주, 1.19mg/kg/4주, 1.2mg/kg/4주, 1.21mg/kg/4주, 1.22mg/kg/4주, 1.23mg/kg/4주, 1.24mg/kg/4주, 1.25mg/kg/4주, 1.26mg/kg/4주, 1.27mg/kg/4주, 1.28mg/kg/4주, 1.29mg/kg/4주, 1.3mg/kg/4주, 1.31mg/kg/4주, 1.32mg/kg/4주, 1.33mg/kg/4주, 1.34mg/kg/4주, 1.35mg/kg/4주, 1.36mg/kg/4주, 1.37mg/kg/4주, 1.38mg/kg/4주, 1.39mg/kg/4주, 1.4mg/kg/4주, 1.41mg/kg/4주, 1.42mg/kg/4주, 1.43mg/kg/4주, 1.44mg/kg/4주, 1.45mg/kg/4주, 1.46mg/kg/4주, 1.47mg/kg/4주, 1.48mg/kg/4주, 1.49mg/kg/4주, 1.5mg/kg/4주, 1.51mg/kg/4주, 1.52mg/kg/4주, 1.53mg/kg/4주, 1.54mg/kg/4주, 1.55mg/kg/4주, 1.56mg/kg/4주, 1.57mg/kg/4주, 1.58mg/kg/4주, 1.59mg/kg/4주, 1.6mg/kg/4주, 1.61mg/kg/4주, 1.62mg/kg/4주, 1.63mg/kg/4주, 1.64mg/kg/4주, 1.65mg/kg/4주, 1.66mg/kg/4주, 1.67mg/kg/4주, 1.68mg/kg/4주, 1.69mg/kg/4주, 1.7mg/kg/4주, 1.71mg/kg/4주, 1.72mg/kg/4주, 1.73mg/kg/4주, 1.74mg/kg/4주, 1.75mg/kg/4주, 1.76mg/kg/4주, 1.77mg/kg/4주, 1.78mg/kg/4주, 1.79mg/kg/4주, 1.8mg/kg/4주, 1.81mg/kg/4주, 1.82mg/kg/4주, 1.83mg/kg/4주, 1.84mg/kg/4주, 1.85mg/kg/4주, 1.86mg/kg/4주, 1.87mg/kg/4주, 1.88mg/kg/4주, 1.89mg/kg/4주, 1.9mg/kg/4주, 1.91mg/kg/4주, 1.92mg/kg/4주, 1.93mg/kg/4주, 1.94mg/kg/4주, 1.95mg/kg/4주, 1.96mg/kg/4주, 1.97mg/kg/4주, 1.98mg/kg/4주, 1.99mg/kg/4주, 2mg/kg/4주, 2.01mg/kg/4주, 2.02mg/kg/4주, 2.03mg/kg/4주, 2.04mg/kg/4주, 2.05mg/kg/4주, 2.06mg/kg/4주, 2.07mg/kg/4주, 2.08mg/kg/4주, 2.09mg/kg/4주, 2.1mg/kg/4주, 2.11mg/kg/4주, 2.12mg/kg/4주, 2.13mg/kg/4주, 2.14mg/kg/4주, 2.15mg/kg/4주, 2.16mg/kg/4주, 2.17mg/kg/4주, 2.18mg/kg/4주, 2.19mg/kg/4주, 2.2mg/kg/4주, 2.21mg/kg/4주, 2.22mg/kg/4주, 2.23mg/kg/4주, 2.24mg/kg/4주, 2.25mg/kg/4주, 2.26mg/kg/4주, 2.27mg/kg/4주, 2.28mg/kg/4주, 2.29mg/kg/4주, 2.3mg/kg/4주, 2.31mg/kg/4주, 2.32mg/kg/4주, 2.33mg/kg/4주, 2.34mg/kg/4주, 2.35mg/kg/4주, 2.36mg/kg/4주, 2.37mg/kg/4주, 2.38mg/kg/4주, 2.39mg/kg/4주, 2.4mg/kg/4주, 2.41mg/kg/4주, 2.42mg/kg/4주, 2.43mg/kg/4주, 2.44mg/kg/4주, 2.45mg/kg/4주, 2.46mg/kg/4주, 2.47mg/kg/4주, 2.48mg/kg/4주, 2.49mg/kg/4주, 2.5mg/kg/4주, 2.51mg/kg/4주, 2.52mg/kg/4주, 2.53mg/kg/4주, 2.54mg/kg/4주, 2.55mg/kg/4주, 2.56mg/kg/4주, 2.57mg/kg/4주, 2.58mg/kg/4주, 2.59mg/kg/4주, 2.6mg/kg/4주, 2.61mg/kg/4주, 2.62mg/kg/4주, 2.63mg/kg/4주, 2.64mg/kg/4주, 2.65mg/kg/4주, 2.66mg/kg/4주, 2.67mg/kg/4주, 2.68mg/kg/4주, 2.69mg/kg/4주, 2.7mg/kg/4주, 2.71mg/kg/4주, 2.72mg/kg/4주, 2.73mg/kg/4주, 2.74mg/kg/4주, 2.75mg/kg/4주, 2.76mg/kg/4주, 2.77mg/kg/4주, 2.78mg/kg/4주, 2.79mg/kg/4주, 2.8mg/kg/4주, 2.81mg/kg/4주, 2.82mg/kg/4주, 2.83mg/kg/4주, 2.84mg/kg/4주, 2.85mg/kg/4주, 2.86mg/kg/4주, 2.87mg/kg/4주, 2.88mg/kg/4주, 2.89mg/kg/4주, 2.9mg/kg/4주, 2.91mg/kg/4주, 2.92mg/kg/4주, 2.93mg/kg/4주, 2.94mg/kg/4주, 2.95mg/kg/4주, 2.96mg/kg/4주, 2.97mg/kg/4주, 2.98mg/kg/4주, 2.99mg/kg/4주, 3mg/kg/4주 등이어도 된다. 또는, 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그것은 예를 들면, 0.1mg/kg/6주, 0.11mg/kg/6주, 0.12mg/kg/6주, 0.125mg/kg/6주, 0.13mg/kg/6주, 0.14mg/kg/6주, 0.15mg/kg/6주, 0.16mg/kg/6주, 0.17mg/kg/6주, 0.18mg/kg/6주, 0.19mg/kg/6주, 0.2mg/kg/6주,

0.21mg/kg/6주, 0.22mg/kg/6주, 0.23mg/kg/6주, 0.24mg/kg/6주, 0.25mg/kg/6주, 0.26mg/kg/6주, 0.27mg/kg/6주, 0.28mg/kg/6주, 0.29mg/kg/6주, 0.3mg/kg/6주, 0.31mg/kg/6주, 0.32mg/kg/6주, 0.33mg/kg/6주, 0.34mg/kg/6주, 0.35mg/kg/6주, 0.36mg/kg/6주, 0.37mg/kg/6주, 0.38mg/kg/6주, 0.39mg/kg/6주, 0.4mg/kg/6주, 0.41mg/kg/6주, 0.42mg/kg/6주, 0.43mg/kg/6주, 0.44mg/kg/6주, 0.45mg/kg/6주, 0.46mg/kg/6주, 0.47mg/kg/6주, 0.48mg/kg/6주, 0.49mg/kg/6주, 0.5mg/kg/6주, 0.51mg/kg/6주, 0.52mg/kg/6주, 0.53mg/kg/6주, 0.54mg/kg/6주, 0.55mg/kg/6주, 0.56mg/kg/6주, 0.57mg/kg/6주, 0.58mg/kg/6주, 0.59mg/kg/6주, 0.6mg/kg/6주, 0.61mg/kg/6주, 0.62mg/kg/6주, 0.63mg/kg/6주, 0.64mg/kg/6주, 0.65mg/kg/6주, 0.66mg/kg/6주, 0.67mg/kg/6주, 0.68mg/kg/6주, 0.69mg/kg/6주, 0.7mg/kg/6주, 0.71mg/kg/6주, 0.72mg/kg/6주, 0.73mg/kg/6주, 0.74mg/kg/6주, 0.75mg/kg/6주, 0.76mg/kg/6주, 0.77mg/kg/6주, 0.78mg/kg/6주, 0.79mg/kg/6주, 0.8mg/kg/6주, 0.81mg/kg/6주, 0.82mg/kg/6주, 0.83mg/kg/6주, 0.84mg/kg/6주, 0.85mg/kg/6주, 0.86mg/kg/6주, 0.87mg/kg/6주, 0.88mg/kg/6주, 0.89mg/kg/6주, 0.9mg/kg/6주, 0.91mg/kg/6주, 0.92mg/kg/6주, 0.93mg/kg/6주, 0.94mg/kg/6주, 0.95mg/kg/6주, 0.96mg/kg/6주, 0.97mg/kg/6주, 0.98mg/kg/6주, 0.99mg/kg/6주, 1mg/kg/6주, 1.01mg/kg/6주, 1.02mg/kg/6주, 1.03mg/kg/6주, 1.04mg/kg/6주, 1.05mg/kg/6주, 1.06mg/kg/6주, 1.07mg/kg/6주, 1.08mg/kg/6주, 1.09mg/kg/6주, 1.1mg/kg/6주, 1.11mg/kg/6주, 1.12mg/kg/6주, 1.13mg/kg/6주, 1.14mg/kg/6주, 1.15mg/kg/6주, 1.16mg/kg/6주, 1.17mg/kg/6주, 1.18mg/kg/6주, 1.19mg/kg/6주, 1.2mg/kg/6주, 1.21mg/kg/6주, 1.22mg/kg/6주, 1.23mg/kg/6주, 1.24mg/kg/6주, 1.25mg/kg/6주, 1.26mg/kg/6주, 1.27mg/kg/6주, 1.28mg/kg/6주, 1.29mg/kg/6주, 1.3mg/kg/6주, 1.31mg/kg/6주, 1.32mg/kg/6주, 1.33mg/kg/6주, 1.34mg/kg/6주, 1.35mg/kg/6주, 1.36mg/kg/6주, 1.37mg/kg/6주, 1.38mg/kg/6주, 1.39mg/kg/6주, 1.4mg/kg/6주, 1.41mg/kg/6주, 1.42mg/kg/6주, 1.43mg/kg/6주, 1.44mg/kg/6주, 1.45mg/kg/6주, 1.46mg/kg/6주, 1.47mg/kg/6주, 1.48mg/kg/6주, 1.49mg/kg/6주, 1.5mg/kg/6주, 1.51mg/kg/6주, 1.52mg/kg/6주, 1.53mg/kg/6주, 1.54mg/kg/6주, 1.55mg/kg/6주, 1.56mg/kg/6주, 1.57mg/kg/6주, 1.58mg/kg/6주, 1.59mg/kg/6주, 1.6mg/kg/6주, 1.61mg/kg/6주, 1.62mg/kg/6주, 1.63mg/kg/6주, 1.64mg/kg/6주, 1.65mg/kg/6주, 1.66mg/kg/6주, 1.67mg/kg/6주, 1.68mg/kg/6주, 1.69mg/kg/6주, 1.7mg/kg/6주, 1.71mg/kg/6주, 1.72mg/kg/6주, 1.73mg/kg/6주, 1.74mg/kg/6주, 1.75mg/kg/6주, 1.76mg/kg/6주, 1.77mg/kg/6주, 1.78mg/kg/6주, 1.79mg/kg/6주, 1.8mg/kg/6주, 1.81mg/kg/6주, 1.82mg/kg/6주, 1.83mg/kg/6주, 1.84mg/kg/6주, 1.85mg/kg/6주, 1.86mg/kg/6주, 1.87mg/kg/6주, 1.88mg/kg/6주, 1.89mg/kg/6주, 1.9mg/kg/6주, 1.91mg/kg/6주, 1.92mg/kg/6주, 1.93mg/kg/6주, 1.94mg/kg/6주, 1.95mg/kg/6주, 1.96mg/kg/6주, 1.97mg/kg/6주, 1.98mg/kg/6주, 1.99mg/kg/6주, 2mg/kg/6주, 2.01mg/kg/6주, 2.02mg/kg/6주, 2.03mg/kg/6주, 2.04mg/kg/6주, 2.05mg/kg/6주, 2.06mg/kg/6주, 2.07mg/kg/6주, 2.08mg/kg/6주, 2.09mg/kg/6주, 2.1mg/kg/6주, 2.11mg/kg/6주, 2.12mg/kg/6주, 2.13mg/kg/6주, 2.14mg/kg/6주, 2.15mg/kg/6주, 2.16mg/kg/6주, 2.17mg/kg/6주, 2.18mg/kg/6주, 2.19mg/kg/6주, 2.2mg/kg/6주, 2.21mg/kg/6주, 2.22mg/kg/6주, 2.23mg/kg/6주, 2.24mg/kg/6주, 2.25mg/kg/6주, 2.26mg/kg/6주, 2.27mg/kg/6주, 2.28mg/kg/6주, 2.29mg/kg/6주, 2.3mg/kg/6주, 2.31mg/kg/6주, 2.32mg/kg/6주, 2.33mg/kg/6주, 2.34mg/kg/6주, 2.35mg/kg/6주, 2.36mg/kg/6주, 2.37mg/kg/6주, 2.38mg/kg/6주, 2.39mg/kg/6주, 2.4mg/kg/6주, 2.41mg/kg/6주, 2.42mg/kg/6주, 2.43mg/kg/6주, 2.44mg/kg/6주, 2.45mg/kg/6주, 2.46mg/kg/6주, 2.47mg/kg/6주, 2.48mg/kg/6주, 2.49mg/kg/6주, 2.5mg/kg/6주, 2.51mg/kg/6주, 2.52mg/kg/6주, 2.53mg/kg/6주, 2.54mg/kg/6주, 2.55mg/kg/6주, 2.56mg/kg/6주, 2.57mg/kg/6주, 2.58mg/kg/6주, 2.59mg/kg/6주, 2.6mg/kg/6주, 2.61mg/kg/6주, 2.62mg/kg/6주, 2.63mg/kg/6주, 2.64mg/kg/6주, 2.65mg/kg/6주, 2.66mg/kg/6주, 2.67mg/kg/6주, 2.68mg/kg/6주, 2.69mg/kg/6주, 2.7mg/kg/6주, 2.71mg/kg/6주, 2.72mg/kg/6주, 2.73mg/kg/6주, 2.74mg/kg/6주, 2.75mg/kg/6주, 2.76mg/kg/6주, 2.77mg/kg/6주, 2.78mg/kg/6주, 2.79mg/kg/6주, 2.8mg/kg/6주, 2.81mg/kg/6주, 2.82mg/kg/6주, 2.83mg/kg/6주, 2.84mg/kg/6주, 2.85mg/kg/6주, 2.86mg/kg/6주, 2.87mg/kg/6주, 2.88mg/kg/6주, 2.89mg/kg/6주, 2.9mg/kg/6주, 2.91mg/kg/6주, 2.92mg/kg/6주, 2.93mg/kg/6주, 2.94mg/kg/6주, 2.95mg/kg/6주, 2.96mg/kg/6주, 2.97mg/kg/6주, 2.98mg/kg/6주, 2.99mg/kg/6주, 3mg/kg/6주 등이어도 된다. 또는, 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그것은 예를 들면, 0.1mg/kg/8주, 0.11mg/kg/8주, 0.12mg/kg/8주, 0.125mg/kg/8주, 0.13mg/kg/8주, 0.14mg/kg/8주, 0.15mg/kg/8주, 0.16mg/kg/8주, 0.17mg/kg/8주, 0.18mg/kg/8주, 0.19mg/kg/8주, 0.2mg/kg/8주, 0.21mg/kg/8주, 0.22mg/kg/8주, 0.23mg/kg/8주, 0.24mg/kg/8주, 0.25mg/kg/8주, 0.26mg/kg/8주, 0.27mg/kg/8주, 0.28mg/kg/8주, 0.29mg/kg/8주, 0.3mg/kg/8주, 0.31mg/kg/8주, 0.32mg/kg/8주, 0.33mg/kg/8주, 0.34mg/kg/8주, 0.35mg/kg/8주, 0.36mg/kg/8주, 0.37mg/kg/8주, 0.38mg/kg/8주, 0.39mg/kg/8주, 0.4mg/kg/8주, 0.41mg/kg/8주, 0.42mg/kg/8주, 0.43mg/kg/8주, 0.44mg/kg/8주, 0.45mg/kg/8주, 0.46mg/kg/8주, 0.47mg/kg/8

주, 0.48mg/kg/8주, 0.49mg/kg/8주, 0.5mg/kg/8주, 0.51mg/kg/8주, 0.52mg/kg/8주, 0.53mg/kg/8주, 0.54mg/kg/8주, 0.55mg/kg/8주, 0.56mg/kg/8주, 0.57mg/kg/8주, 0.58mg/kg/8주, 0.59mg/kg/8주, 0.6mg/kg/8주, 0.61mg/kg/8주, 0.62mg/kg/8주, 0.63mg/kg/8주, 0.64mg/kg/8주, 0.65mg/kg/8주, 0.66mg/kg/8주, 0.67mg/kg/8주, 0.68mg/kg/8주, 0.69mg/kg/8주, 0.7mg/kg/8주, 0.71mg/kg/8주, 0.72mg/kg/8주, 0.73mg/kg/8주, 0.74mg/kg/8주, 0.75mg/kg/8주, 0.76mg/kg/8주, 0.77mg/kg/8주, 0.78mg/kg/8주, 0.79mg/kg/8주, 0.8mg/kg/8주, 0.81mg/kg/8주, 0.82mg/kg/8주, 0.83mg/kg/8주, 0.84mg/kg/8주, 0.85mg/kg/8주, 0.86mg/kg/8주, 0.87mg/kg/8주, 0.88mg/kg/8주, 0.89mg/kg/8주, 0.9mg/kg/8주, 0.91mg/kg/8주, 0.92mg/kg/8주, 0.93mg/kg/8주, 0.94mg/kg/8주, 0.95mg/kg/8주, 0.96mg/kg/8주, 0.97mg/kg/8주, 0.98mg/kg/8주, 0.99mg/kg/8주, 1mg/kg/8주, 1.01mg/kg/8주, 1.02mg/kg/8주, 1.03mg/kg/8주, 1.04mg/kg/8주, 1.05mg/kg/8주, 1.06mg/kg/8주, 1.07mg/kg/8주, 1.08mg/kg/8주, 1.09mg/kg/8주, 1.1mg/kg/8주, 1.11mg/kg/8주, 1.12mg/kg/8주, 1.13mg/kg/8주, 1.14mg/kg/8주, 1.15mg/kg/8주, 1.16mg/kg/8주, 1.17mg/kg/8주, 1.18mg/kg/8주, 1.19mg/kg/8주, 1.2mg/kg/8주, 1.21mg/kg/8주, 1.22mg/kg/8주, 1.23mg/kg/8주, 1.24mg/kg/8주, 1.25mg/kg/8주, 1.26mg/kg/8주, 1.27mg/kg/8주, 1.28mg/kg/8주, 1.29mg/kg/8주, 1.3mg/kg/8주, 1.31mg/kg/8주, 1.32mg/kg/8주, 1.33mg/kg/8주, 1.34mg/kg/8주, 1.35mg/kg/8주, 1.36mg/kg/8주, 1.37mg/kg/8주, 1.38mg/kg/8주, 1.39mg/kg/8주, 1.4mg/kg/8주, 1.41mg/kg/8주, 1.42mg/kg/8주, 1.43mg/kg/8주, 1.44mg/kg/8주, 1.45mg/kg/8주, 1.46mg/kg/8주, 1.47mg/kg/8주, 1.48mg/kg/8주, 1.49mg/kg/8주, 1.5mg/kg/8주, 1.51mg/kg/8주, 1.52mg/kg/8주, 1.53mg/kg/8주, 1.54mg/kg/8주, 1.55mg/kg/8주, 1.56mg/kg/8주, 1.57mg/kg/8주, 1.58mg/kg/8주, 1.59mg/kg/8주, 1.6mg/kg/8주, 1.61mg/kg/8주, 1.62mg/kg/8주, 1.63mg/kg/8주, 1.64mg/kg/8주, 1.65mg/kg/8주, 1.66mg/kg/8주, 1.67mg/kg/8주, 1.68mg/kg/8주, 1.69mg/kg/8주, 1.7mg/kg/8주, 1.71mg/kg/8주, 1.72mg/kg/8주, 1.73mg/kg/8주, 1.74mg/kg/8주, 1.75mg/kg/8주, 1.76mg/kg/8주, 1.77mg/kg/8주, 1.78mg/kg/8주, 1.79mg/kg/8주, 1.8mg/kg/8주, 1.81mg/kg/8주, 1.82mg/kg/8주, 1.83mg/kg/8주, 1.84mg/kg/8주, 1.85mg/kg/8주, 1.86mg/kg/8주, 1.87mg/kg/8주, 1.88mg/kg/8주, 1.89mg/kg/8주, 1.9mg/kg/8주, 1.91mg/kg/8주, 1.92mg/kg/8주, 1.93mg/kg/8주, 1.94mg/kg/8주, 1.95mg/kg/8주, 1.96mg/kg/8주, 1.97mg/kg/8주, 1.98mg/kg/8주, 1.99mg/kg/8주, 2mg/kg/8주, 2.01mg/kg/8주, 2.02mg/kg/8주, 2.03mg/kg/8주, 2.04mg/kg/8주, 2.05mg/kg/8주, 2.06mg/kg/8주, 2.07mg/kg/8주, 2.08mg/kg/8주, 2.09mg/kg/8주, 2.1mg/kg/8주, 2.11mg/kg/8주, 2.12mg/kg/8주, 2.13mg/kg/8주, 2.14mg/kg/8주, 2.15mg/kg/8주, 2.16mg/kg/8주, 2.17mg/kg/8주, 2.18mg/kg/8주, 2.19mg/kg/8주, 2.2mg/kg/8주, 2.21mg/kg/8주, 2.22mg/kg/8주, 2.23mg/kg/8주, 2.24mg/kg/8주, 2.25mg/kg/8주, 2.26mg/kg/8주, 2.27mg/kg/8주, 2.28mg/kg/8주, 2.29mg/kg/8주, 2.3mg/kg/8주, 2.31mg/kg/8주, 2.32mg/kg/8주, 2.33mg/kg/8주, 2.34mg/kg/8주, 2.35mg/kg/8주, 2.36mg/kg/8주, 2.37mg/kg/8주, 2.38mg/kg/8주, 2.39mg/kg/8주, 2.4mg/kg/8주, 2.41mg/kg/8주, 2.42mg/kg/8주, 2.43mg/kg/8주, 2.44mg/kg/8주, 2.45mg/kg/8주, 2.46mg/kg/8주, 2.47mg/kg/8주, 2.48mg/kg/8주, 2.49mg/kg/8주, 2.5mg/kg/8주, 2.51mg/kg/8주, 2.52mg/kg/8주, 2.53mg/kg/8주, 2.54mg/kg/8주, 2.55mg/kg/8주, 2.56mg/kg/8주, 2.57mg/kg/8주, 2.58mg/kg/8주, 2.59mg/kg/8주, 2.6mg/kg/8주, 2.61mg/kg/8주, 2.62mg/kg/8주, 2.63mg/kg/8주, 2.64mg/kg/8주, 2.65mg/kg/8주, 2.66mg/kg/8주, 2.67mg/kg/8주, 2.68mg/kg/8주, 2.69mg/kg/8주, 2.7mg/kg/8주, 2.71mg/kg/8주, 2.72mg/kg/8주, 2.73mg/kg/8주, 2.74mg/kg/8주, 2.75mg/kg/8주, 2.76mg/kg/8주, 2.77mg/kg/8주, 2.78mg/kg/8주, 2.79mg/kg/8주, 2.8mg/kg/8주, 2.81mg/kg/8주, 2.82mg/kg/8주, 2.83mg/kg/8주, 2.84mg/kg/8주, 2.85mg/kg/8주, 2.86mg/kg/8주, 2.87mg/kg/8주, 2.88mg/kg/8주, 2.89mg/kg/8주, 2.9mg/kg/8주, 2.91mg/kg/8주, 2.92mg/kg/8주, 2.93mg/kg/8주, 2.94mg/kg/8주, 2.95mg/kg/8주, 2.96mg/kg/8주, 2.97mg/kg/8주, 2.98mg/kg/8주, 2.99mg/kg/8주, 3mg/kg/8주 등이어도 된다. 또는, 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그것은 예를 들면, 0.1mg/kg/10주, 0.11mg/kg/10주, 0.12mg/kg/10주, 0.125mg/kg/10주, 0.13mg/kg/10주, 0.14mg/kg/10주, 0.15mg/kg/10주, 0.16mg/kg/10주, 0.17mg/kg/10주, 0.18mg/kg/10주, 0.19mg/kg/10주, 0.2mg/kg/10주, 0.21mg/kg/10주, 0.22mg/kg/10주, 0.23mg/kg/10주, 0.24mg/kg/10주, 0.25mg/kg/10주, 0.26mg/kg/10주, 0.27mg/kg/10주, 0.28mg/kg/10주, 0.29mg/kg/10주, 0.3mg/kg/10주, 0.31mg/kg/10주, 0.32mg/kg/10주, 0.33mg/kg/10주, 0.34mg/kg/10주, 0.35mg/kg/10주, 0.36mg/kg/10주, 0.37mg/kg/10주, 0.38mg/kg/10주, 0.39mg/kg/10주, 0.4mg/kg/10주, 0.41mg/kg/10주, 0.42mg/kg/10주, 0.43mg/kg/10주, 0.44mg/kg/10주, 0.45mg/kg/10주, 0.46mg/kg/10주, 0.47mg/kg/10주, 0.48mg/kg/10주, 0.49mg/kg/10주, 0.5mg/kg/10주, 0.51mg/kg/10주, 0.52mg/kg/10주, 0.53mg/kg/10주, 0.54mg/kg/10주, 0.55mg/kg/10주, 0.56mg/kg/10주, 0.57mg/kg/10주, 0.58mg/kg/10주, 0.59mg/kg/10주, 0.6mg/kg/10주, 0.61mg/kg/10주, 0.62mg/kg/10주, 0.63mg/kg/10주, 0.64mg/kg/10주, 0.65mg/kg/10주, 0.66mg/kg/10주, 0.67mg/kg/10주, 0.68mg/kg/10주, 0.69mg/kg/10주, 0.7mg/kg/10주,

0.71mg/kg/10주, 0.72mg/kg/10주, 0.73mg/kg/10주, 0.74mg/kg/10주, 0.75mg/kg/10주, 0.76mg/kg/10주, 0.77mg/kg/10주, 0.78mg/kg/10주, 0.79mg/kg/10주, 0.8mg/kg/10주, 0.81mg/kg/10주, 0.82mg/kg/10주, 0.83mg/kg/10주, 0.84mg/kg/10주, 0.85mg/kg/10주, 0.86mg/kg/10주, 0.87mg/kg/10주, 0.88mg/kg/10주, 0.89mg/kg/10주, 0.9mg/kg/10주, 0.91mg/kg/10주, 0.92mg/kg/10주, 0.93mg/kg/10주, 0.94mg/kg/10주, 0.95mg/kg/10주, 0.96mg/kg/10주, 0.97mg/kg/10주, 0.98mg/kg/10주, 0.99mg/kg/10주, 1mg/kg/10주, 1.01mg/kg/10주, 1.02mg/kg/10주, 1.03mg/kg/10주, 1.04mg/kg/10주, 1.05mg/kg/10주, 1.06mg/kg/10주, 1.07mg/kg/10주, 1.08mg/kg/10주, 1.09mg/kg/10주, 1.1mg/kg/10주, 1.11mg/kg/10주, 1.12mg/kg/10주, 1.13mg/kg/10주, 1.14mg/kg/10주, 1.15mg/kg/10주, 1.16mg/kg/10주, 1.17mg/kg/10주, 1.18mg/kg/10주, 1.19mg/kg/10주, 1.2mg/kg/10주, 1.21mg/kg/10주, 1.22mg/kg/10주, 1.23mg/kg/10주, 1.24mg/kg/10주, 1.25mg/kg/10주, 1.26mg/kg/10주, 1.27mg/kg/10주, 1.28mg/kg/10주, 1.29mg/kg/10주, 1.3mg/kg/10주, 1.31mg/kg/10주, 1.32mg/kg/10주, 1.33mg/kg/10주, 1.34mg/kg/10주, 1.35mg/kg/10주, 1.36mg/kg/10주, 1.37mg/kg/10주, 1.38mg/kg/10주, 1.39mg/kg/10주, 1.4mg/kg/10주, 1.41mg/kg/10주, 1.42mg/kg/10주, 1.43mg/kg/10주, 1.44mg/kg/10주, 1.45mg/kg/10주, 1.46mg/kg/10주, 1.47mg/kg/10주, 1.48mg/kg/10주, 1.49mg/kg/10주, 1.5mg/kg/10주, 1.51mg/kg/10주, 1.52mg/kg/10주, 1.53mg/kg/10주, 1.54mg/kg/10주, 1.55mg/kg/10주, 1.56mg/kg/10주, 1.57mg/kg/10주, 1.58mg/kg/10주, 1.59mg/kg/10주, 1.6mg/kg/10주, 1.61mg/kg/10주, 1.62mg/kg/10주, 1.63mg/kg/10주, 1.64mg/kg/10주, 1.65mg/kg/10주, 1.66mg/kg/10주, 1.67mg/kg/10주, 1.68mg/kg/10주, 1.69mg/kg/10주, 1.7mg/kg/10주, 1.71mg/kg/10주, 1.72mg/kg/10주, 1.73mg/kg/10주, 1.74mg/kg/10주, 1.75mg/kg/10주, 1.76mg/kg/10주, 1.77mg/kg/10주, 1.78mg/kg/10주, 1.79mg/kg/10주, 1.8mg/kg/10주, 1.81mg/kg/10주, 1.82mg/kg/10주, 1.83mg/kg/10주, 1.84mg/kg/10주, 1.85mg/kg/10주, 1.86mg/kg/10주, 1.87mg/kg/10주, 1.88mg/kg/10주, 1.89mg/kg/10주, 1.9mg/kg/10주, 1.91mg/kg/10주, 1.92mg/kg/10주, 1.93mg/kg/10주, 1.94mg/kg/10주, 1.95mg/kg/10주, 1.96mg/kg/10주, 1.97mg/kg/10주, 1.98mg/kg/10주, 1.99mg/kg/10주, 2mg/kg/10주, 2.01mg/kg/10주, 2.02mg/kg/10주, 2.03mg/kg/10주, 2.04mg/kg/10주, 2.05mg/kg/10주, 2.06mg/kg/10주, 2.07mg/kg/10주, 2.08mg/kg/10주, 2.09mg/kg/10주, 2.1mg/kg/10주, 2.11mg/kg/10주, 2.12mg/kg/10주, 2.13mg/kg/10주, 2.14mg/kg/10주, 2.15mg/kg/10주, 2.16mg/kg/10주, 2.17mg/kg/10주, 2.18mg/kg/10주, 2.19mg/kg/10주, 2.2mg/kg/10주, 2.21mg/kg/10주, 2.22mg/kg/10주, 2.23mg/kg/10주, 2.24mg/kg/10주, 2.25mg/kg/10주, 2.26mg/kg/10주, 2.27mg/kg/10주, 2.28mg/kg/10주, 2.29mg/kg/10주, 2.3mg/kg/10주, 2.31mg/kg/10주, 2.32mg/kg/10주, 2.33mg/kg/10주, 2.34mg/kg/10주, 2.35mg/kg/10주, 2.36mg/kg/10주, 2.37mg/kg/10주, 2.38mg/kg/10주, 2.39mg/kg/10주, 2.4mg/kg/10주, 2.41mg/kg/10주, 2.42mg/kg/10주, 2.43mg/kg/10주, 2.44mg/kg/10주, 2.45mg/kg/10주, 2.46mg/kg/10주, 2.47mg/kg/10주, 2.48mg/kg/10주, 2.49mg/kg/10주, 2.5mg/kg/10주, 2.51mg/kg/10주, 2.52mg/kg/10주, 2.53mg/kg/10주, 2.54mg/kg/10주, 2.55mg/kg/10주, 2.56mg/kg/10주, 2.57mg/kg/10주, 2.58mg/kg/10주, 2.59mg/kg/10주, 2.6mg/kg/10주, 2.61mg/kg/10주, 2.62mg/kg/10주, 2.63mg/kg/10주, 2.64mg/kg/10주, 2.65mg/kg/10주, 2.66mg/kg/10주, 2.67mg/kg/10주, 2.68mg/kg/10주, 2.69mg/kg/10주, 2.7mg/kg/10주, 2.71mg/kg/10주, 2.72mg/kg/10주, 2.73mg/kg/10주, 2.74mg/kg/10주, 2.75mg/kg/10주, 2.76mg/kg/10주, 2.77mg/kg/10주, 2.78mg/kg/10주, 2.79mg/kg/10주, 2.8mg/kg/10주, 2.81mg/kg/10주, 2.82mg/kg/10주, 2.83mg/kg/10주, 2.84mg/kg/10주, 2.85mg/kg/10주, 2.86mg/kg/10주, 2.87mg/kg/10주, 2.88mg/kg/10주, 2.89mg/kg/10주, 2.9mg/kg/10주, 2.91mg/kg/10주, 2.92mg/kg/10주, 2.93mg/kg/10주, 2.94mg/kg/10주, 2.95mg/kg/10주, 2.96mg/kg/10주, 2.97mg/kg/10주, 2.98mg/kg/10주, 2.99mg/kg/10주, 3mg/kg/10주 등이어도 된다. 또는, 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그것은 예를 들면, 0.1mg/kg/12주, 0.11mg/kg/12주, 0.12mg/kg/12주, 0.125mg/kg/12주, 0.13mg/kg/12주, 0.14mg/kg/12주, 0.15mg/kg/12주, 0.16mg/kg/12주, 0.17mg/kg/12주, 0.18mg/kg/12주, 0.19mg/kg/12주, 0.2mg/kg/12주, 0.21mg/kg/12주, 0.22mg/kg/12주, 0.23mg/kg/12주, 0.24mg/kg/12주, 0.25mg/kg/12주, 0.26mg/kg/12주, 0.27mg/kg/12주, 0.28mg/kg/12주, 0.29mg/kg/12주, 0.3mg/kg/12주, 0.31mg/kg/12주, 0.32mg/kg/12주, 0.33mg/kg/12주, 0.34mg/kg/12주, 0.35mg/kg/12주, 0.36mg/kg/12주, 0.37mg/kg/12주, 0.38mg/kg/12주, 0.39mg/kg/12주, 0.4mg/kg/12주, 0.41mg/kg/12주, 0.42mg/kg/12주, 0.43mg/kg/12주, 0.44mg/kg/12주, 0.45mg/kg/12주, 0.46mg/kg/12주, 0.47mg/kg/12주, 0.48mg/kg/12주, 0.49mg/kg/12주, 0.5mg/kg/12주, 0.51mg/kg/12주, 0.52mg/kg/12주, 0.53mg/kg/12주, 0.54mg/kg/12주, 0.55mg/kg/12주, 0.56mg/kg/12주, 0.57mg/kg/12주, 0.58mg/kg/12주, 0.59mg/kg/12주, 0.6mg/kg/12주, 0.61mg/kg/12주, 0.62mg/kg/12주, 0.63mg/kg/12주, 0.64mg/kg/12주, 0.65mg/kg/12주, 0.66mg/kg/12주, 0.67mg/kg/12주, 0.68mg/kg/12주, 0.69mg/kg/12주, 0.7mg/kg/12주, 0.71mg/kg/12주, 0.72mg/kg/12주, 0.73mg/kg/12주, 0.74mg/kg/12주, 0.75mg/kg/12주, 0.76mg/kg/12주, 0.77mg/kg/12주, 0.78mg/kg/12주, 0.79mg/kg/12주, 0.8mg/kg/12주,

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

[0154] 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트는, 전술한 소정의 투여 간격 및 소정의 용량(투여량)으로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여됨으로써, 아토피성 피부염 및/또는 그에 수반하여 생기는 여러 가지의 증상(예를 들면, 소양, 발적, 경결, 구진, 부종, 소파흔, 태선화, QOL의 저하, 또는 수면 부족 등)의 1종 또는 복수를 지속적으로 억제 또는 개선할 수 있다. 등량으로 투여되는 투여량과, 동일해지는 투여 간격은, 예를 들면 효과나 안전성 등을 고려하여 결정된다.

[0155] 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물의 대상에게의 투여 방법으로서는, 경구 투여 또는 비경구 투여를 선택하는 것이 가능하다. 한정은 되지 않지만, 전형적으로는, 유효 성분이 저분자 화합물인 경우에는 경구 투여 또는 비경구 투여여도 되고, 고분자 화합물인 경우에는 비경구 투여가 바람직하다. 비경구 투여의 예로서는, 주사 투여, 경비 투여, 경폐 투여, 경피 투여 등을 들 수 있고, 또 주사의 예로서는, 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하 주사 등을 들 수 있다. 이들 투여 방법에 의해, 본 개시의 의약 조성물을 전신 또는 국소에 투여할 수 있다. 예를 들면, 피하 주사에 의한 피하 투여가 바람직하다.

[0156] 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물은, 유효 성분인 IL-31 안타고니스트와 의약적으로 허용할 수 있

는 담체를 조합하여, 그들을 공지의 방법으로 제제화하는 것이 가능하다. 예를 들면, IL-31 안타고니스트에, 의약적으로 허용할 수 있는 담체 또는 매체, 예를 들면, 멸균수나 생리식염수, 식물유, 유화제, 현탁제, 계면활성제, 안정제, 향미제, 부형제, 비히클, 방부제, 결합제 등을 적절히 조합하여 제제화해도 된다. 담체의 예로서는, 경질 무수 규산, 유당, 결정 셀룰로스, 만니톨, 전분, 카멜로스칼슘, 카멜로스나트륨, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리바이닐아세탈다이에틸아미노아세테이트, 폴리바이닐피롤리돈, 젤라틴, 중쇄 지방산 트라이글리세라이드, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60, 백당, 카복시메틸셀룰로스, 콘스타치, 무기 염류 등을 들 수 있다. 이들 제제에 있어서의 유효 성분의 양은 지시된 용량의 범위 내에서 적절히 설정하는 것이 가능하다.

[0157] 다른 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 IL-31 안타고니스트를 투여하는 것을 포함하는 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0158] 이러한 경우, 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.1mg～1000mg/body/1일～12주, 바람직하게는 0.1mg～1000mg/body/2주, 0.1mg～1000mg/body/4주, 또는 0.1mg～1000mg/body/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되어도 된다. 또는, 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.01mg～10mg/kg/1일～12주, 바람직하게는 0.01mg～10mg/kg/2주, 0.01mg～10mg/kg/4주, 또는 0.01mg～10mg/kg/8주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되어도 된다. 또, 이러한 예방 및/또는 치료 방법에 있어서, 상기 IL-31 안타고니스트는, 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제의 투여 전, 투여와 동시, 또는 투여 후에 투여되어도 된다.

[0159] 다른 태양에 있어서, 본 개시는, 적어도, (i) 용기(예를 들면 주사제); (ii) IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는 상기 용기 내의 의약 조성물; 및 (iii) 상기 IL-31 안타고니스트를, 0.1mg～1000mg/body/1일～12주, 또는 0.01mg～10mg/kg/1일～12주로, 아토피성 피부염에 이환되었거나, 또는 이환되어 있을 우려가 있는 대상에게 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여하는 것을 지시하는 문서를 포함하는 제품을 제공한다. 당해 제품에는, 그 밖에 라벨, 주사통, 주사침, 약학적으로 허용되는 매체, 알코올 면포, 반창고 등을 적절히 패키지해 둘 수도 있다. 용기는, 예를 들면 보틀, 유리병 또는 주사통 등이고, 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 만들 수 있다. 용기에는 의약 조성물이 수용되어 있고, 출입구는 예를 들면 고무 마개로 봉해져 있다. 용기에는, 예를 들면 의약 조성물이 선택된 병상(病狀)의 예방이나 치료에 사용되는 것이 나타나 있는 라벨이 붙어 있다. 당해 라벨에는, 경우에 따라, IL-31 안타고니스트를 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제와 병용하는 태양이 기재되어 있어도 된다.

[0160] 본 명세서에 있어서 인용되는 모든 기술 문헌은 참조로서 그 전체가 본 명세서 중에 원용된다.

[0161] 본 명세서에 있어서, 「및/또는」의 용어의 의의는 성구(成句) 「및/또는」의 전후의 용어의 조합이고, 「및」과 「또는」이 적절히 조합된 모든 조합을 포함하는 것으로 이해된다.

[0162] 본 명세서에서 이용되는 용어는 특정한 실시태양을 설명하기 위해서 이용되고, 발명을 한정하는 의도로서 이해되어서는 안 된다. 상이한 정의가 개시되어 있지 않는 한, 본 명세서에서 이용되는 용어(기술 용어 및 과학 용어를 포함한다)는 본 개시가 속하는 기술 분야에 있어서의 당업자에게 널리 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로서 해석되고, 이상화되거나, 또는 과도하게 형식적인 의미로 해석되어서는 안 된다.

[0163] 본 명세서에서 이용되는 용어 「포함한다」는 문맥상 분명하게 상이한 이해를 해야하는 경우를 제외하고, 기술된 사항(부재, 공정, 요소, 숫자 등)이 존재하는 것을 의도하는 것이며, 그 이외의 사항(부재, 공정, 요소, 숫자 등)이 존재하는 것을 배제하지 않는다.

[0164] 본 개시의 실시태양은 모식도를 참조하면서 설명되는 경우가 있지만, 설명을 명확하게 하기 위해서 과장되어 표현되는 경우가 있다.

[0165] 본 명세서에 기재된 수치는 문맥에 반하지 않는 한, 당업자의 기술 상식에 따라, 일정한 폭을 갖는 값으로 이해되어도 된다. 예를 들면 「1mg」의 기재는 「약 1mg」으로 기재되어 있는 것으로 이해되고, 본 명세서의 기재 및 당업자의 기술 상식에 기초하여 일정한 변동량을 포함하는 것으로서 이해된다. 또한, 본 명세서에 있어서, 예를 들면, 「1～5회」로 기재되어 있는 경우, 문맥에 반하지 않는 한, 「1회, 2회, 3회, 4회, 5회」로, 각각의 값이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것으로 이해되어도 된다. 또한, 본 명세서에 있어서, 예를 들면, 「20회, ···25회」로 기재되어 있는 경우, 문맥에 반하지 않는 한 「20회, 21회, 22회, 23회, 24회, 25회」로, 각각

의 값이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것으로 이해되어도 된다. 또한, 본 명세서에 있어서, 예를 들면, 「1～5000pg/mL」로 기재되어 있는 경우, 문맥에 반하지 않는 한, 한정은 되지 않지만, 예를 들면, 「1pg/mL, 2pg/mL, 3pg/mL, 4pg/mL, 5pg/mL, 6pg/mL, 7pg/mL, 8pg/mL, 9pg/mL, 10pg/mL, ・・・15pg/mL, ・・・20pg/mL, ・・・25pg/mL, ・・・30pg/mL, ・・・35pg/mL, ・・・40pg/mL, ・・・45pg/mL, ・・・50pg/mL, ・・・55pg/mL, ・・・60pg/mL, ・・・65pg/mL, ・・・70pg/mL, ・・・75pg/mL, ・・・80pg/mL, ・・・85pg/mL, ・・・90pg/mL, ・・・95pg/mL, ・・・100pg/mL, ・・・150pg/mL, ・・・200pg/mL, ・・・250pg/mL, ・・・300pg/mL, ・・・350pg/mL, ・・・400pg/mL, ・・・450pg/mL, ・・・500pg/mL, ・・・600pg/mL, ・・・700pg/mL, ・・・800pg/mL, ・・・900pg/mL, ・・・1000pg/mL, ・・・2000pg/mL, ・・・3000pg/mL, ・・・4000pg/mL, ・・・5000pg/mL」로 기재되어 있는 것으로 이해되어도 된다. 또한, 예를 들면, 「10pg/mL, ・・・15pg/mL」로 기재되어 있는 경우, 문맥에 반하지 않는 한, 「10pg/mL, 11pg/mL, 12pg/mL, 13pg/mL, 14pg/mL, 15pg/mL」로, 각각의 값이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것으로 이해되어도 된다. 따라서, 당업자는, 예를 들면, 「1～5000pg/mL」의 기재로부터, 직접 또한 일의적으로, 예를 들면, 100pg/mL, 224pg/ml, 1500pg/mL 등의 값이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것을 당연히 이해한다. 본 명세서에 기재된 수치는, 문맥에 반하지 않는 한, 적절히 마찬가지로 해석되고, 마찬가지로, 각각의 값이 직접 또한 일의적으로 개별 구체적으로 기재되어 있는 것으로서 당업자에게 당연히 이해되어도 된다.

[0166] **실시예**

[0167] 이하, 본 개시를 실시예에 의해 구체적으로 설명하지만, 본 개시는 이들 실시예에 제한되는 것은 아니다.

[0168] [실시예 1]

[0169] 항인간 IL-31RA 항체의 조제

[0170] WO2010/064697에도 기재되어 있는 항인간 IL-31RA 항체인 CIM331(H쇄, 서열번호: 9; L쇄, 서열번호: 10)을, 상기 특허문헌의 기재에 따라, 당업자 공지의 방법으로 제작했다. WO2010/064697에도 기재된 대로, CIM331은 인간 IL-31RA 및 필리핀원숭이 IL-31RA에 대해서 중화 활성을 갖는다.

[0171] [실시예 2]

[0172] 항체의 아미노산 잔기의 개변

[0173] 항체의 등전점(pI)이 저하되도록 항체의 표면에 노출될 수 있는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 개편되어 있는 항체(이하, 「pI 저하 항체」라고도 한다)는, 예를 들면, WO2009/041643에 기재 또는 시사되는 바와 같이, 세포 내로의 항체의 취입이 저하될 수 있고, 또는 혈장 중으로부터의 항체의 소실을 지연할 수 있다. 항인간 IL-31RA 항체인 CIM331은, WO2009/041643에 기재된 pI를 증감 가능한 CDR의 아미노산 잔기 중 복수의 부위를 치환하여 제작했다(예를 들면, H쇄 가변 영역에 있어서 K62Q, K64Q, G65D; L쇄 가변 영역에 있어서 R24Q, N27aD, L54E(Kabat 넘버링)).

[0174] pI를 증감시키는 방법으로서는, 항체 정상 영역에 대한 아미노산 잔기의 치환에 의해서도 가능하다는 것이 최근 발견되었다. 그와 같은 방법은, 예를 들면 WO2014/145159에 기재되어 있다.

[0175] 항체 정상 영역에 대한 아미노산 잔기의 치환에 의한 pI에의 영향을 확인하기 위해서, 항인간 IgE 항체를 참고 실시예 1의 방법에 의해 제작했다. 구체적으로는, 중쇄로서 Ab1H(서열번호: 12), 경쇄로서 Ab1L(서열번호: 13)로 이루어지는, 통상 형의 항체인 Ab1을 제작했다.

[0176] 이렇게 제작한 항체의 이론 등전점(pI)의 산출을, GENETYX-SV/RC Ver 9.1.0(GENETYX CORPORATION)을 이용하여, 당업자에게 공지인 방법에 의해 행했다(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). 한편, 항체 분자 내에 있어서, 모든 시스테인의 측쇄는 다이설파이드 결합을 형성하고 있는 것으로 하고, 시스테인 측쇄의 pKa의 기여는 제외해서 계산을 실시했다. Ab1의 이론 pI는 6.77이었다.

[0177] 제작된 Ab1은 정상 영역으로서 인간 천연형 IgG1을 갖는 항체이다. 여기에서, Ab1의 중쇄인 Ab1H의 Fc 영역에 있어서, EU 넘버링 238번째의 프롤린을 아스파르트산으로, 동일하게 298번째의 세린을 알라닌으로 개변함으로써, Ab1H-P600을 작성했다. 또, Ab1H-P600의 Fc 영역에서, 전하를 갖지 않는 아미노산으로부터, 양전하를 갖는 아미노산으로의 치환인, Q419K(EU 넘버링)의 변이를 도입함으로써, Fc 개변체를 참고 실시예 1의 방법으로 제작했다(Ab1H-P850). 경쇄로서는 Ab1L(서열번호: 13)을 사용했다.

[0178] 제작된 Fc 개변체(Ab1H-P850)를 포함하는 항체에 관해서, Biacore T200(GE Healthcare)을 이용하여, 가용형 인간 FcγR2b(「인간 FcγRIIb」 또는 「hFcγR2b」라고도 한다)와 항원-항체 복합체의 결합 실험을 행했다. 가용형 인간 FcγR2b는 당업자에게 공지인 방법으로 His 태그를 부여한 분자형으로 해서 제작했다. 센서칩 CM5(GE Healthcare) 상에 His capture kit(GE Healthcare)를 이용하여 아민 커플링법으로 항His 항체를 적당량 고정화하고, 거기에 인간 FcγR2b를 포착시켰다. 다음으로, 항체-항원 복합체와 러닝 버퍼(참조 용액으로서)를 인젝트하고, 센서칩 상에 포착시킨 인간 FcγR2b와 상호 작용시켰다. 러닝 버퍼에는 20mM N-(2-아세트아미드)-2-아미노에테인설폰산, 150mM NaCl, 1.2mM $CaCl_2$, 0.05%(w/v) Tween 20, pH 7.4를 이용하고, 가용형 인간 FcγRIIb의 희석에도 당해 버퍼가 사용되었다. 센서칩의 재생에는 10mM 글리신-HCl, pH 1.5가 이용되었다. 측정은 모두 25℃에서 실시되었다. 측정에서 얻어진 센서그램으로부터 산출된 binding(RU)을 토대로 해석을 행하고, P600에서의 결합량을 1.00으로 했을 때의 상대치로 나타냈다. 파라미터의 산출에는 Biacore T100 Evaluation Software(GE Healthcare)가 이용되었다.

[0179] 그 결과, Ab1H-P600과 Ab1H-P850을 비교하면, Biacore의 센서칩 상에 고정된 hFcγR2b에 대한 결합성이 Ab1H-P850에서 증대되어 있는 것이 나타났다(Ab1H-P600에서의 값을 1.00으로 한 경우에, Ab1H-P850에서의 값은 2.22가 되었다). 한편, Ab1H-P850의 hFcγR2b 그 자체에 대한 친화성은 Ab1H-P600의 hFcγR2b 그 자체에 대한 친화성과 동등(comparable)한 것을 Biacore를 이용하여 확인했다(데이터 나타내지 않음).

[0180] 특정한 이론에 구속되는 것은 아니지만, 이 결과를 이하와 같이 설명하는 것도 가능하다.

[0181] Biacore의 센서칩은 음전하를 띠고 있는 것이 알려져 있고, 그 전하적인 상태는 세포막 표면과도 유사하다고 생각할 수 있다. 즉, 음전하를 띤 Biacore의 센서칩 상에 고정된 hFcγR2b에 대한 항원-항체 복합체의 결합성은, 동일하게 음전하를 띤 세포막 표면에 존재하는 hFcγR2b에 대해서, 항원-항체 복합체가 결합하는 양식과 유사하다고 추측된다.

[0182] 여기에서, Fc 영역의 419위에 대해서 pI를 상승시키는 개변을 도입한, Fc 개변체(Ab1H-P850)를 포함하는 항체는, 개변을 도입하기 전(Ab1H-P600을 포함하는 항체)과 비교하여, Fc 영역이 갖고 있는 전하가 보다 양전하측으로 치우쳐 있다. 그 때문에, Fc 영역(양전하)과 센서칩 상(음전하)의 쿨롬 상호 작용이, pI를 상승시키는 아미노산 개변에 의해 강해졌다고 생각하는 것이 가능하다. 더욱이, 그 효과는, 동일하게 음전하를 갖는 세포막 표면에 있어서도 마찬가지로 일어나는 것이 기대되기 때문에, 생체 내에 있어서도 세포 내로의 취입 속도를 가속하는 효과를 나타내는 것이 기대된다.

[0183] 반대로 말하면, Fc 영역의 419위에 대해서 pI를 저하시키는 아미노산(예를 들면, 아스파르트산 또는 글루탐산)을 도입한 Fc 개변체를 이용함으로써, 개변을 도입하기 전과 비교해서, Fc 영역이 갖고 있는 전하가 보다 음전하측으로 치우치고, Fc 영역(음전하)과 세포막 표면상(음전하)의 쿨롬 상호 작용이, pI를 저하시키는 아미노산 개변에 의해 약해져, 생체 내에 있어서도 세포 내로의 취입 속도를 지연시키고, 항체의 혈장 중 반감기를 증대시키는 효과를 나타내는 것이 기대될 것이다. 한편, Ab1은 정상 영역으로서 인간 천연형 IgG1을 갖는 항체인 바, 419위(EU 넘버링)는 인간 천연형 IgG1～IgG4 중 어느 것에 있어서도 아미노산 잔기는 글루타민(Q)이기 때문에, IgG의 종류에 상관없이, 당해 결과는 마찬가지로 관찰될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다.

[0184] CIM331의 아미노산 서열은 Gln(Q)419Glu(E)로 치환된 아미노산 변이를 갖는다.

[0185] CIM331의 임상 시험에 앞선 비임상 시험에 관련하여, 특필해야 할 중대한 사실이 발견되었다. 즉, CIM331의, 마우스, 래트, 토끼의 각 IL-31RA의 항원-항체 상호 작용을 당업자 공지의 방법을 이용하여 Biacore(Biacore T100(GE Healthcare))로 평가했다. 그 결과, CIM331은 마우스, 래트, 토끼의 IL-31RA에 교차 반응성을 나타내지 않는다는 것이 판명되었다(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.).

[0186] 따라서, CIM331의 인간에 있어서의 투여량과 투여 간격에 관한 후술하는 효과로서는, 당업자라고 해도, CIM331을 실제로 인간에게 투여해서 확인하거나, 또는 교차 반응성을 나타내는 인간 모델(예를 들면, 필리핀원숭이)에게 투여한 다음 그 결과를 인간에 대해서 외삽함으로써 효과를 예측해야 했다.

[0187] [실시예 3A]

[0188] 필리핀원숭이에게 있어서의 IL-31 유발 소양에 대한 CIM331 피하 투여의 억제 효과

[0189] 필리핀원숭이에게 필리핀원숭이 IL-31을 정맥내 투여하여 유발되는 소양에 대한 CIM331 피하 투여의 영향을 검

토했다. 소양에 대한 반응성의 지표로서, 소양 행동 횟수를 측정했다. 소양 행동 횟수는, 비디오 카메라로 기록한 원숭이의 행동(2시간)을 육안으로 관찰하여, 앞다리 또는 뒷다리로 몸의 일부를 세게 긁는 동작을 소양 행동 1회로서 계측했다. 단, 1회 및 2회로 종료되는 소양 행동은 우발적인 것이라고 생각하여, 소양 행동의 횟수로부터 제외했다.

[0190] 우선 CIM331 투여 전에, 필리핀원숭이 IL-31 비투여 시의 개체 행동을 비디오 카메라로 촬영했다(2시간). 그 후, 비디오 재생에 의해 관찰하고, 상기의 방법을 이용하여 필리핀원숭이 IL-31 비투여 시의 소양 행동 횟수를 측정했다.

[0191] 필리핀원숭이에게 CIM331 0.2 또는 1mg/kg을 단회 피하 투여하고, 이하와 같이 필리핀원숭이 IL-31 투여 후의 소양 행동 횟수의 측정을 행하여, CIM331 피하 투여의 영향을 평가했다. 필리핀원숭이에게 0.2mg/kg의 CIM331을 단회 피하 투여하고, CIM331 피하 투여 전 및 피하 투여 후 3, 15, 28, 42, 56, 93일 후에 1μg/kg의 필리핀원숭이 IL-31을 정맥내 투여했다. 필리핀원숭이 IL-31 투여 후, 비디오 카메라를 이용하여 개체 행동을 촬영했다(2시간). 마찬가지로, 필리핀원숭이에게 1mg/kg의 CIM331을 단회 피하 투여하고, CIM331 피하 투여 전 및 피하 투여 후 28, 42, 56, 77, 79, 81, 84, 93일 후에 1μg/kg의 필리핀원숭이 IL-31을 정맥내 투여했다. 필리핀원숭이 IL-31 투여 후, 비디오 카메라를 이용하여 개체 행동을 촬영했다(2시간). 그 후, 비디오 재생에 의해 관찰하고, 전술한 방법을 이용하여, 필리핀원숭이 IL-31 투여 후의 소양 행동 횟수를 측정했다.

[0192] CIM331 투여 전에는 필리핀원숭이 IL-31 투여에 의해, 필리핀원숭이 IL-31 투여 전과 비교해서, 소양 행동 횟수가 증가하여, 소양이 유발되고 있는 것이 확인되었다. 또한, 필리핀원숭이에게 CIM331을 단회 피하 투여하는 것에 의해, 필리핀원숭이 IL-31 투여 후의 소양 행동 횟수의 감소가 확인되었다.

[0193] 필리핀원숭이에게 0.2mg/kg의 CIM331을 단회 피하 투여하는 것에 의해, CIM331의 투여 전과 비교해, CIM331 투여 3일 후의 평가에 있어서 필리핀원숭이 IL-31 투여 후의 소양 행동 횟수의 평균치의 감소가 확인되고, 42일 후에 있어서도 필리핀원숭이 IL-31 투여 후의 소양 행동 횟수의 평균치의 감소가 확인되었다(도 6). 또한 1mg/kg의 CIM331 단회 피하 투여에서는 CIM331 투여 77일 후에 있어서도, 필리핀원숭이 IL-31 투여 후의 소양 행동 횟수의 평균치의 감소가 확인되었다(도 7).

[0194] 인간에 대한 투여량 설정에 있어서, CIM331의 유효 혈장 중 농도를, 필리핀원숭이에게 필리핀원숭이 IL-31을 투여하는 것에 의해 전신성의 소양을 유발하는 in vivo 필리핀원숭이 IL-31 유발 소양 모델을 이용한 시험 성적으로부터 구했다. 이 시험에서는, 동일한 필리핀원숭이 개체에 대해, CIM331을 정맥내 투여하고, 그 투여량을 3μg/kg으로부터 100μg/kg까지 단계적으로 증가(3, 10, 40, 60, 100μg/kg)시키는 것에 의해 혈장 중 농도를 증가시켰다. 각 단계에서의 CIM331 투여 익일에 혈장 중 CIM331 농도를 측정하기 위해서 채혈함과 더불어, 1μg/kg의 필리핀원숭이 IL-31을 정맥내 투여하는 것에 의해 유발되는 투여 후 2시간의 소양 행동을 비디오 촬영하고, 그 소양 행동 횟수를 계측했다. 소양 행동 횟수는, 비디오 카메라로 기록한 원숭이의 행동(2시간)을 육안으로 관찰하여, 앞다리 또는 뒷다리로 몸의 일부를 세게 긁는 동작을 소양 행동 1회로서 계측했다. 단, 1회 및 2회에 종료되는 소양 행동은 우발적인 것이라고 생각하여, 소양 행동의 횟수로부터 제외했다. CIM331을 정맥내 투여하고, 그 투여량을 단계적으로 증가시키는 것에 의해, CIM331 투여 익일의 평균 혈장 중 CIM331 농도는 투여량에 의존하여 단계적으로 증가했다. CIM331은, 이 필리핀원숭이 IL-31 유발성 소양에 대해서, 40μg/kg 투여 후(투여 익일의 평균 혈장 중 농도는 670ng/mL) 이후에 분명한 억제 효과를 나타냈다. 이 평균 혈장 중 농도 670ng/mL를 인간에 있어서의 CIM331의 유효 혈청 중 추정 농도로 했다. 인간과 필리핀원숭이에 있어서의 항체의 체내 동태는 유사하다는 것이 보고되어 있다(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 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). 그 때문에, 필리핀원숭이 PK 시험에 있어서의 혈장 중 CIM331 농도 추이 데이터의 비선형 해석에 의해 얻어진 PK 파라미터를, 인간에 있어서의 PK 파라미터 예측치로 했다. 비선형 해석에는, 도 8에 나타내는 미카엘리스·멘텐식을 도입한 비선형 해석 모델을 이용했다.

[0195] 필리핀원숭이에게 0.04mg/kg, 0.2mg/kg, 1.0mg/kg으로 CIM331을 정맥내 및 피하 투여 후의 혈장 중 CIM331 농도 추이의 각 군의 평균치를 상기 모델에 동시 적용시켜, 최적인 파라미터를 산출했다. 얻어진 파라미터를 이용하여, CIM331을 인간에게 투여한 경우의 혈청 중 농도 추이를 예측했다. 인간에게 1mg/kg으로 투여한 경우, CIM331의 인간에 있어서의 유효 혈청 중 추정 농도인 670ng/mL 이상의 혈청 중 농도를 56일간 유지한다고 예측되었다(도 9). CIM331이 확실히 1개월간 이상 IL-31 시그널을 저해하는 효과를 유지할 수 있다고 상정되는

1mg/kg을 예상 임상 지적 용량으로 했다.

[0196] [실시예 3B]

[0197] 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한 단회 피하 투여

[0198] 제I상 단회 투여 시험의 피험약군에 있어서, 이하의 기준에 합치하는 아토피성 피부염 환자 36명에 대해서, 체중당 CIM331 투여량 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg 또는 플라세보 중 어느 하나를, 1군당 9명에 대해서 각각 복부에 단회로 피하 투여했다.

[0199] CIM331을 투여하는 대상 환자로서는, 외용 스테로이드제에 의한 치료를 12주 이상 계속해서 실시하고 있음에도 불구하고 이하의 기준을 만족시키는 아토피성 피부염 환자를 선택했다.

[0200] · Eczema Area Severity Index가 10 이상이고, 또한 강한 염증을 수반하는 피진이 체표면적의 5% 이상

[0201] · 시라토리의 중증도 분류에 기초한 일중 및 야간의 가려움 정도의 평가의 합계가 4 이상

[0202] · 소양 VAS 평균치≥50mm

[0203] 한편, 치험약은, 1mL 중에 100mg의 CIM331 항체를 함유하는 액 1mL를 충전한 것, 또는 희석에 의해 목적의 투여 농도로 한 것을 이용했다. 플라세보는 생리식염수를 이용했다.

[0204] (3-1) 평가 항목: 소양

[0205] 소양의 강도의 평가는 Visual Analog Scale(VAS)에 의해 행했다. VAS는 100mm의 직선에서, 0mm를 가려움 없음, 100mm를 환자가 아토피성 피부염으로 과거에 경험한 가장 강한 가려움으로 한 경우에, 기상 시 및 취침 시에 있어서의 가려움의 강도를 환자 자신이 0~100mm 사이에 선으로 나타내는 것이다. 환자는 시험 기간 중 매일 기록을 행했다.

[0206] 그 결과, 플라세보군에서는 20% 정도의 저하로 VAS가 추이한 것에 비해, CIM331 투여군에서는 어느 용량군에 있어서도 투여 1주 후부터 VAS가 저하되고, 투여 4주 후 이후도 50% 정도의 저하가 유지되었다(도 1).

[0207] (3-2) 평가 항목: 피부염

[0208] Eczema Area Severity Index(EASI) 스코어는 아토피성 피부염의 중증도 및 범위를 측정하기 위한 툴이다. 대표적인 환부의 습진의 정도 및 차지하는 비율을, 두경부, 상지, 체간 및 하지의 4영역의 각각에 대하여, 발적(홍반), 두께(경결, 구진, 부종), 긁힌 상처(소파흔) 및 태선화의 정도를, 없음(0), 경도(1), 중등도(2), 고도(3)로 평가했다. 치험 기간 중, 1주간 또는 2주간에 1회의 빈도로 의사가 판정을 행했다. 투여 4주 후 시점의 베이스라인으로부터의 EASI 스코어의 평균 변화량을, 투여 4주 후에 있어서의 소양 VAS 스코어의 감소율별(즉, 감소율이 50% 미만인 군과 50% 이상인 군)로 해석했다.

[0209] 그 결과, 소양 VAS 스코어의 감소율이 50% 이상인 군에서는, EASI 스코어의 평균 변화량은 -11.5포인트이고, 50% 미만인 군 또는 플라세보군과 비교한 경우에, EASI 스코어의 감소량이 컸다(도 2).

[0210] (3-3) 평가 항목: 생활의 질(QOL)

[0211] (3-3-1) 수면

[0212] Actiwatch(등록상표)는, 손목에 장착하여, 전신의 움직임의 지표가 되는 손목의 움직임을 자유 행동하에서 포착하고, 기록 및 보존하도록 설계된 비침습형 측정 기기이다. 투여 4주 후(Week 4)까지 피험자는 이 기기를 장착했다. 입면으로부터 각성까지의 실제의 시간, 수면 잠시, 수면 효율을 포함하는 그 밖의 파라미터를 객관적인 방법으로 측정했다. 수면 효율은 이하의 식으로 산출했다.

[0213]
$$\text{수면 효율} = \frac{\text{실제 수면 시간}}{\text{침대(이불)에 누워 있었던 시간}}$$

[0214] 그 결과, 수면 효율은, 전체군에 있어서, 투여 전은 60% 정도였지만, CIM331 투여군에서는 어느 용량군에 있어서도, 투여 1주 후부터 수면 효율의 개선이 확인되고, 투여 4주 후(Week 4)에는 80% 정도까지 개선되었다(도 3).

[0215] (3-3-2) DLQI

[0216] Dermatology Life Quality Index는 피부과용의 QOL 평가 툴 DLQI(Finlay et al. 1994)이고, 10개의 질문으로 구성된다. DLQI의 질문은 이하의 6항목으로 나눌 수 있다: 증상·감정, 일상 활동, 여가, 노동·학교, 인간 관계, 치료. 전체 질문 항목의 스코어를 합계하여 DLQI를 구한다. 최대는 30, 최소는 0이다. 스코어가 높을수록 QOL이 저하되어 있다.

[0217] 환자는 2주 또는 4주마다 기록을 행했다. 그 결과, 투여 4주 후에 있어서의 변화는 플라세보군에서는 평균 0.7 포인트의 저하였던 것에 비해, CIM331군에서는 평균 5.4-6.3포인트의 저하가 확인되었다.

[0218] (3-4) 평가 항목: 외용 스테로이드의 사용량

[0219] 외용 스테로이드(로코이드(등록상표); 하이드로코티손뷰티르산 에스터)는 모든 환자에서 병용했다. 또한, 외용 스테로이드의 사용량은 환자 상태에 따라 적절히 증감 가능으로 했다.

[0220] 그 결과, 로코이드의 사용량은, 플라세보 투여군에서는 증가 경향이었던 것에 비해, CIM331 투여군에서는 어느 용량군에 있어서도 투여 1주 후부터 감소 경향을 나타냈다(도 4).

[0221] (3-5) 평가 항목: CIM331의 혈청 중의 농도 추이와 약물 동태 파라미터치

[0222] 일본인 아토피성 피부염 환자의 혈청 중 CIM331 농도의 추이를 도 5에, 약물 동태 파라미터치를 표 1에 나타낸다.

표 1

[0223]

스텝	AUC_{inf} (일*μg/mL)	AUC_{last} (일*μg/mL)	CL/F (mL/일)	C_{max} (μg/mL)	MRT (일)	$t_{1/2}$ (일)	T_{max} (일)
C-1 (일본인, 0.3mg/kg)	49.2	45.7	408	2.20	19.9	12.6	5.66
C-2 (일본인, 1.0mg/kg)	161	158	368	6.50	22.1	13.2	4.87
C-3 (일본인, 3.0mg/kg)	489	484	459	19.4	23.7	14.6	4.46

[0224] 그 결과, CIM331의 투여 4.46~5.66일 후(평균치, 이하 마찬가지)에, CIM331은 최고 혈청 중 농도에 도달하고, 그 후, 혈청 중 소실 반감기($t_{1/2}$) 12.6~14.6일에 완만한 소실을 나타냈다. 0.3mg/kg군, 1mg/kg군 및 3mg/kg군의 C_{max}는 각각 2.20, 6.50 및 19.4μg/mL이고, AUC_{inf}는 각각 49.2, 161 및 489일*μg/mL였다. 또한, CIM331 단회 피하 투여 시의 AUC_{inf}, AUC_{last} 및 C_{max}는 투여량에 비례해서 증가했다. 혈청 중의 CIM331 농도는, 용량 의존적으로, 어떤 일정 이상의 농도를 유지하는 기간의 연장 경향이 확인되었다. 또한, CIM331 투여에 의한 소양의 억제 효과는, 본 시험에서는 폭로와의 관련성이 명료해지지는 않았다.

[0225] 한편, 표 중, 각 용어는 각각 이하를 의미한다.

[0226] AUC_{inf}: 시간 0으로부터 무한 시간까지 외삽한 AUC

[0227] AUC_{last}: 시간 0으로부터 혈장 중 농도 정량 가능 최종 시점까지의 AUC

[0228] CL/F: 겉보기의 클리어런스

[0229] C_{max}: 최고 혈중 농도

[0230] MRT: 평균 체류 시간

[0231] $t_{1/2}$: 소실 반감기

[0232] T_{max}: 최고 혈중 농도 도달 시간

[0233] (3-6) 탐색적 평가 항목: 유효성

[0234] 이들 결과에 의해, CIM331은 아토피성 피부염 환자의 소양, 피부염 및 QOL을 개선시킨 것이 발견되었다. 본 시

험은, IL-31 안타고니스트가 아토피성 피부염에 의해 생기는 소양에 대해서 유효한 것을 나타낸 첫 임상 시험 성적 보고이다. 이에 의해, CIM331이 Itch Scratch Cycle의 차단이라는 새로운 작용 기서에 기초하여, 아토피성 피부에 의해 생기는 소양뿐만 아니라, 피부염 및 QOL의 개선도 가져올 수 있는 것을 기대할 수 있다. 한편, 소양을 수반하는 소파는 피진을 악화시키는 악화 인자인 것이 알려져 있고, 소파에 의해 피부가 기계적 장애를 받아 배리어 기능이 저하되고, 표피를 통과해서 침입한 외래 항원에 의해 염증 반응이 증강되어, 피부염의 악화 및 소양의 악화를 초래한다. 이와 같은 소파-피부염 악화-소양 악화의 악순환은 Itch Scratch Cycle로서 알려져 있다(예를 들면, Wahlgren CF. J Dermatol 1999;26:770-9; Homey B, et al. J Allergy Clin Immunol 2006;118:178-89).

[0235] [실시예 4]

[0236] 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한 반복 피하 투여

[0237] (4-1) 제II상 반복 투여 시험

[0238] 제II상 반복 투여 시험의 피험약군에 있어서, 외용 치료에 효과 불충분이거나 또는 인용성이 없는, 중등증 및 중증의 아토피성 피부염 환자 약 250명을 대상으로, 이하의 요령으로 CIM331 또는 플라세보 중 어느 것을 복부에 피하 투여한다. CIM331의 체중당 투여량 및 투여액 농도는 이하와 같이 해서, 체중당 20μL/kg의 액량으로 천천히 투여한다. 피험자의 체중이 120kg을 초과하는 경우에는 체중을 120kg으로 해서 치험약을 조제한다. 한편, 치험약은, 1mL 중에 100mg의 CIM331 항체를 함유하는 액을 1바이알당 1.53mL 충전하여 동결 건조시킨 제제를 주사용수로 용해시켜 투여액으로 하고, 따로 용해시킨 플라세보 용액을 사용하여 더 희석해서 목적의 투여 농도로 한다.

표 2

[0239]

CIM331의 용량 (mg/kg)	CIM331 투여액 농도 (mg/mL)
0.1	5
0.5	25
2.0	100

[0240] CIM331을 투여하는 대상 환자로서는, 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제를 고정된 용법으로 4주간 이상 계속해서 실시해도 충분한 효과가 얻어지지 않았거나, 또는 표준적인 외용 치료에 대해서 인용성이 없는 환자, 또는 표준적인 외용 치료를 실시할 수 없는 환자(금기 등)이고, 이하의 기준을 만족시키는 아토피성 피부염 환자를 선택했다.

[0241] · Eczema Area Severity Index가 10 이상

[0242] · sIGA 스코어가 3 이상

[0243] · 소양 VAS≥50mm

[0244] 본 치험은 2개의 파트로 구성된다. Part A는 랜덤화, 이중 맹검, 플라세보 대조, 병행군간 비교 시험이다(Week 0~Week 12). Part B는 이중 맹검 투여 계속기간이고, 추가로 52주간에 걸쳐 피험자에 대한 CIM331 투여가 계속된다(Week 12~Week 64). Part A에서의 피험자 약 250명을 1:1:1:1:1의 비로 4개의 피험약군(각 군 약 50명) 및 플라세보군(약 50명) 중 어느 하나에 랜덤으로 배정했다.

[0245] Part A

[0246] · CIM331(0.1mg/kg), 4주간마다 피하 투여(Day 1, Week 4 및 Week 8에 투여)

[0247] · CIM331(0.5mg/kg), 4주간마다 피하 투여(Day 1, Week 4 및 Week 8에 투여)

[0248] · CIM331(2.0mg/kg), 4주간마다 피하 투여(Day 1, Week 4 및 Week 8에 투여)

[0249] · CIM331(2.0mg/kg), 8주간마다 피하 투여(Day 1 및 Week 8에 투여, 또 Week 4에 플라세보를 투여)

[0250] · 플라세보를 4주간마다 피하 투여(Day 1, Week 4 및 Week 8에 투여)

[0251] 보다 구체적으로는, Part A에 있어서, 치험약 또는 플라세보의 투여를 1회 이상 받은 환자는 264예이고, 플라세

보, 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg의 4주간마다 피하 투여하는 군, 및 2.0mg/kg을 8주간마다 피하 투여하는 군에서, 각각 53예, 53예, 54예, 52예 및 52예였다.

[0252] Part B

[0253] Part A에서 플라세보군에 배정된 피험자는, Part B에 있어서 CIM331(0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg)을 4주간마다 피하 투여하는 군에 재차 랜덤으로 배정된다.

[0254] Part A에서 피험약군에 랜덤으로 배정된 피험자는, Part A와 동일한 용량군에 재차 배정되고, Week 12 이후에도 동일한 치료를 계속한다.

[0255] ·CIM331(0.1mg/kg), 4주간마다 피하 투여, 합계 52주간

[0256] ·CIM331(0.5mg/kg), 4주간마다 피하 투여, 합계 52주간

[0257] ·CIM331(2.0mg/kg), 4주간마다 피하 투여, 합계 52주간

[0258] ·CIM331(2.0mg/kg), 8주간마다 피하 투여, 합계 52주간(이 군의 피험자에게는 CIM331과 플라세보를 4주마다 교대로 투여한다.)

[0259] (4-2) 구제 치료

[0260] 소양 VAS 또는 피부 증상의 개선이 확인되지 않는 피험자에 대해, 초회 투여 4주 이후는 의사의 판단으로 외용약을 구제 치료로서 사용하는 것을 인정한다. 「개선이 확인되지 않는다」의 정의는,

[0261] (1) 베이스라인 시부터 sIGA 스코어에 개선이 확인되지 않는다,

[0262] (2) sIGA 스코어가 3 이상,

[0263] (3) 베이스라인 시부터의 소양 VAS 개선율이 10% 미만, 가장 최근의 소양 VAS가 50mm 이상

[0264] 의 전부를 만족시키는 경우로 한다.

[0265] (4-3) 평가 항목:

[0266] ·소양의 강도의 평가는 Visual Analog Scale(VAS)(Furue et al. 2013)에 의해 행한다. VAS는 100mm의 직선에서, 0mm를 가려움 없음, 100mm를 상상될 수 있는 최악의 가려움으로 한 경우에, 과거 24시간에 있어서의 가려움의 강도를 환자 자신이 0~100mm 사이에 선으로 나타내는 것이다.

[0267] ·소양 Verbal Rating Scale(VRS)은 가려움 없음(0), 가벼운 가려움(1), 중등도의 가려움(2), 심한 가려움(3) 또는 매우 심한 가려움(4)의 5단계의 VRS(Reich et al. 2012)로 과거 24시간 중의 소양의 정도를 피험자가 평가한다.

[0268] ·Eczema Area Severity Index(EASI) 스코어는 아토피성 피부염의 중증도 및 범위를 측정하기 위한 툴이다. 대표적인 환부의 습진의 정도 및 차지하는 비율을, 두경부, 상지, 체간 및 하지의 4영역의 각각에 대하여, 발적(홍반), 두께(경결, 구진, 부종), 긁힌 상처(소파흔) 및 태선화의 정도를, 없음(0), 경도(1), 중등도(2), 고도(3)로 평가한다.

[0269] ·SCORing Atopic Dermatitis(SCORAD)는 습진의 범위 및 중증도를 평가하기 위한 임상 툴이다(European Task Force on Atopic Dermatitis 1993).

[0270] ·static Investigator's Global Assessment(sIGA)는 clear로부터 very severe disease까지의 6단계(0 = clear, 1 = almost clear, 2 = mild disease, 3 = moderate disease, 4 = severe disease, 5 = very severe disease)로, 홍반, 침윤, 구진, 삼출 및 가피(痂皮)의 임상 특성을 이용하여, 평가 시점의 종합적인 중증도를 평가한다.

[0271] ·아토피성 피부염 병변부의 Body surface area(BSA)는 전신 중 병변부가 차지하는 비율을 나타낸다.

[0272] ·수면 장애 VAS는 「수면의 문제 없음」(0)부터 「전혀 잘 수 없었다」(10)까지의 VAS(Furue et al. 2013)로 과거 24시간 중의 수면 장애의 정도를 피험자가 평가한다.

[0273] ·Dermatology Life Quality Index는 피부과용의 QOL 평가 툴 DLQI(Finlay et al. 1994)이고, 10개의 질문으로 구성된다. DLQI의 질문은 이하의 6항목으로 나누어진다:

[0274] 증상·감정, 일상 활동, 여가, 노동·학교, 인간 관계, 치료. 전체 질문 항목의 스코어를 합계하여 DLQI를 구한다. 최대는 30, 최소는 0이다. 스코어가 높을수록 QOL이 저하되어 있다.

[0275] ·액티그래피

[0276] Actiwatch는 손목에 장착해, 전신의 움직임의 지표가 되는 손목의 움직임을 자유 행동하에서 포착하여, 기록 및 보존하도록 설계된 비침습형 측정 기기이다. 전(前)관찰 기간 개시 시로부터 Week 4까지 피험자는 이 기기를 장착한다. 입면으로부터 각성까지의 실제의 시간, 수면 잠시, 수면 효율을 포함하는 그 밖의 파라미터를 객관적인 방법으로 측정한다.

[0277] (4-4) 해석 수단, 해석 방법 등:

[0278] CIM331을 4주간마다 피하 투여하는 군에 있어서, 주요 평가 항목은 투여 개시 12주 후의 소양 VAS의 투여 개시 시와 비교한 개선율로 하고, 4주간에 1회 CIM331 투여의 각 용량군의 플라세보에 대한 우월성·유효성을 확인한다. 주요한 해석 방법으로서는, 공분산 분석(Analysis of covariance, ANCOVA)을 이용한다. 구체적으로는, 투여 개시 12주 후의 소양 VAS의 투여 개시 시와 비교한 개선율을 응답 변수로 하고, 치료군을 고정 효과, 투여 개시 시의 소양 VAS 및 지역(일본, 유럽, 미국)을 공변량으로 한 모델을 적용시킨다. 주요 해석에서는, 검정의 유의 수준은 편측 0.025를 이용하여, 폐검정 순서의 원리에 기초해서 고용량으로부터 축차적으로 2군 비교를 행함으로써, 검정의 반복에 의한 다중성을 고려한다. 주요한 해석 대상 집단으로서, 치험 실시 계획서로부터의 중대한 일탈이 확인된 피험자의 일부, 조기에 치험을 중지한 피험자, 및 배정과 상이한 치험약이 투여된 피험자 등을 제외한 per-protocol(PP) 집단을 이용한다. 구제 치료를 받은 후에 측정한 데이터를 전부 제외하고, 결손치를 LOCF(Last Observation value Carrying Forward after baseline)에 의해 보완한다.

[0279] Part A에서 치험약 또는 플라세보의 투여를 받은 환자 중, 주요한 해석 대상 집단은 플라세보, 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg의 4주간마다 피하 투여하는 군, 및 2.0mg/kg을 8주간마다 피하 투여하는 군에서, 46예, 46예, 45예, 47예 및 45예였다.

[0280] 4주간마다의 투여군에 있어서, 주요 평가 항목인, 투여 개시 12주 후의 소양 VAS의 개시 시로부터의 개선율(최소 제곱 평균)의 플라세보와의 차는, 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg에서 각각 -21.39%(p=0.0027), -41.16%(p<0.0001), -40.39%(p<0.0001)였다.

[0281] 또한, 본 사례는 탐색적인 용량 설정 시험이기 때문에, 주요한 해석 이외에도 부차적인 해석을 실시하여, 종합적으로 투여량을 검토할 수 있다. 그때는, 탐색적인 검토이기는 하지만, 검정의 유의 수준은 편측 0.025를 기준으로 한다. 한정은 의도하지 않지만, 구체적으로는, ANCOVA 이외에, Mixed-effects model repeated measures approach(MMRM)의 이용이나, 모델에 의존하지 않는 요약 통계량의 집계, 치험약 투여 후의 규정 관측 시점에서 얻어지는 이용 가능한 모든 데이터를 이용한 Intent-to-Treat(ITT) 해석 대상 집단의 이용, 구제 치료를 받은 후에 측정한 데이터의 이용, 또는 결손치를 보완하지 않는 해석의 결과를 적절히 확인하고, 포괄적으로 검토해도 된다. 또한, 소양 VAS에 대해서, 투여 개시 12주 후 이외의 시점의 이용, 또는 투여 개시 시와 비교한 개선율에 대응하는 변화량 또는 각 시점의 값을 이용하여, 그들의 연속량 또는 어떤 역치를 기준으로 한 개선된 증례의 비율을 응답 변수로 한 모델 해석도 평가 대상으로 해도 된다. 이와 같은 해석에 대해, 중요한 부분 집단을 고려할 수 있다. 소양 VAS 이외의 부차적 유효성 평가 항목도 이와 같이 해석해도 된다.

[0282] CIM331을 8주간마다 피하 투여하는 군에 대해서도 마찬가지로 탐색적인 비교를 행할 수 있다.

[0283] ·개선된 피험자의 비율: 소양 VAS, EASI, SCORAD

[0284] 항목마다 베이스라인 시부터 각 시점까지 25%, 50% 및 75%의 개선이 확인된 피험자의 비율을 산출한다.

[0285] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, PP 집단에 있어서 구제 치료를 받은 후에 측정한 데이터를 전부 제외하고 결손치를 LOCF하여 보완한 경우, 투여 개시 12주 후에 있어서 소양 VAS의 50%의 개선이 확인된 피험자의 비율은, 플라세보군에서 21%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 41%, 67%, 59%였다. 75%의 개선이 확인된 피험자의 비율은, 플라세보군에서 12%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 14%, 49%, 44%였다.

[0286] 마찬가지로, 투여 개시 12주 후에 있어서 EASI의 50%의 개선이 확인된 피험자의 비율은, 플라세보군에서 33%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 43%, 51%, 41%였다. 75%의 개선이 확인된 피험자의 비율은, 플라세보군에서 14%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 23%, 37%, 22%였다.

[0287] 투여 개시 12주 후에 있어서 SCORAD의 50%의 개선이 확인된 피험자의 비율은, 플라세보군에서 15%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 18%, 39%, 31%였다. 75%의 개선이 확인된 피험자의 비율은, 플라세보군에서 3%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 0%, 15%, 17%였다.

[0288] ·2점 이상 개선된 피험자의 비율: sIGA, 소양 VRS

[0289] 각 항목의 베이스라인 시부터 각 시점까지 2점 이상 개선된 피험자의 비율을 산출한다.

[0290] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, 투여 개시 12주 후에 있어서, sIGA가 2점 이상 개선된 피험자의 비율은, 플라세보군에서 12%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 21%, 30%, 22%였다.

[0291] 투여 개시 12주 후에 있어서, 소양 VRS가 2점 이상 개선된 피험자의 비율은, 플라세보군에서 5%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 14%, 47%, 30%였다.

[0292] ·개선도: 소양 VAS, EASI, SCORAD, sIGA, 아토피성 피부염 병변부의 BSA, 소양 VRS, 수면 장애 VAS

[0293] 각 항목의 베이스라인 시부터 각 시점까지의 개선도를 기술 통계에 의해 요약한다.

[0294] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, PP 집단에서 구제 치료를 받은 후에 측정한 데이터를 전부 제외한 경우, 소양 VAS의 개선율은, 투여 4주 후에 플라세보군에서 12%였던 한편, 0.1mg/kg군에서 39%, 0.5mg/kg군에서 55%, 2.0mg/kg군에서 46%의 개선을 나타냈다. 투여 12주 후에는 플라세보군에서 24%였던 한편, 0.1mg/kg군에서 47%, 0.5mg/kg군에서 68%, 2.0mg/kg군에서 67%의 개선율이었다.

[0295] 마찬가지로, EASI의 투여 12주 후의 개선율은 플라세보군 38%에 대해, 0.1mg/kg군에서 34%, 0.5mg/kg군에서 54%, 2.0mg/kg군에서 48%였다. SCORAD의 투여 12주 후의 개선율은 플라세보군 22%에 대해, 0.1mg/kg군에서 37%, 0.5mg/kg군에서 45%, 2.0mg/kg군에서 47%였다. sIGA의 투여 12주 후의 개선율은 플라세보군 13%에 대해, 0.1mg/kg군에서 25%, 0.5mg/kg군에서 34%, 2.0mg/kg군에서 28%였다. BSA의 투여 12주 후의 개선율은 플라세보군 31%에 대해, 0.1mg/kg군에서 25%, 0.5mg/kg군에서 26%, 2.0mg/kg군에서 33%였다. 소양 VRS의 투여 12주 후의 개선율은 플라세보군 18%에 대해, 0.1mg/kg군에서 42%, 0.5mg/kg군에서 58%, 2.0mg/kg군에서 58%였다. 수면 장애 VAS의 투여 12주 후의 개선율은 플라세보군 31%에 대해, 0.1mg/kg군에서 57%, 0.5mg/kg군에서 65%, 2.0mg/kg군에서 67%였다.

[0296] ·반응까지의 시간: 소양 VAS, EASI, SCORAD, sIGA

[0297] 소양 VAS, EASI 및 SCORAD에 있어서, 베이스라인 시부터 25%, 50%, 75% 개선에 이를 때까지의 시간, 및 sIGA에 있어서 베이스라인 시부터 2점 개선될 때까지의 시간을 Kaplan-Meier 추정치를 이용하여 경시적인 누적 발생률로서 요약한다.

[0298] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, 소양 VAS에 있어서, 50%의 환자가 베이스라인 시부터 25%, 50%, 75% 개선에 이를 때까지의 시간은 플라세보군에서 각각 11주간, 달성되지 않음, 달성되지 않음이었던 한편, 0.1mg/kg군에서 각각 2주간, 4주간, 달성되지 않음, 0.5mg/kg군에서 각각 2주간, 2주간, 5주간, 2.0mg/kg군에서 각각 2주간, 4주간, 달성되지 않음이었다. 또한, Kaplan-Meier 추정치를 이용한 투여 개시 후 12주에 있어서의 베이스라인 시부터 25%, 50%, 75% 개선의 달성률은, 플라세보군에서 각각 52%, 38%, 22%였던 한편, 0.1mg/kg군에서 각각 84%, 66%, 38%, 0.5mg/kg군에서 각각 95%, 80%, 68%, 2.0mg/kg군에서 각각 94%, 71%, 48%였다.

[0299] 마찬가지로, EASI에 있어서, 50%의 환자가 베이스라인 시부터 25%, 50%, 75% 개선에 이를 때까지의 시간은 플라세보군에서 각각 6주간, 12주간, 달성되지 않음이었던 한편, 0.1mg/kg군에서 각각 2주간, 4주간, 달성되지 않음, 0.5mg/kg군에서 각각 2주간, 4주간, 12주간, 2.0mg/kg군에서 각각 2주간, 6주간, 달성되지 않음이었다. 또한, Kaplan-Meier 추정치를 이용한 투여 개시 후 12주 후에 있어서의 베이스라인 시부터 25%, 50%, 75% 개선의 달성률은, 플라세보군에서 각각 68%, 51%, 23%였던 한편, 0.1mg/kg군에서 각각 71%, 66%, 37%, 0.5mg/kg군에서 각각 84%, 73%, 53%, 2.0mg/kg군에서 각각 93%, 67%, 28%였다.

[0300] SCORAD에 있어서, 50%의 환자가 베이스라인 시부터 25%, 50%, 75% 개선에 이를 때까지의 시간은 플라세보군에서 각각 6주간, 달성되지 않음, 달성되지 않음이었던 한편, 0.1mg/kg군에서 각각 2주간, 달성되지 않음, 달성되지 않음, 0.5mg/kg군에서 각각 3주간, 10주간, 달성되지 않음, 2.0mg/kg군에서 각각 2주간, 달성되지 않음, 달성되지 않음이었다. 또한, Kaplan-Meier 추정치를 이용한 투여 개시 후 12주 후에 있어서의 베이스라인 시부터 25%, 50%, 75% 개선의 달성률은, 플라세보군에서 각각 57%, 40%, 6%였던 한편, 0.1mg/kg군에서 각각 78%, 46%,

9%, 0.5mg/kg군에서 각각 78%, 55%, 30%, 2.0mg/kg군에서 각각 NE(산출할 수 없음), 46%, 25%였다.

[0301] sIGA에 있어서, 50%의 환자가 베이스라인 시부터 2점 개선될 때까지의 시간은 플라세보군, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군 및 2.0mg/kg군 모두 12주 후까지 달성되지 않았다. 또한, Kaplan-Meier 추정치를 이용한 투여 개시 후 12주 후에 있어서의 베이스라인 시부터 2점 개선의 달성률은, 플라세보군에서 30%였던 한편, 0.1mg/kg군에서 36%, 0.5mg/kg군에서 47%, 2.0mg/kg군에서 38%였다.

[0302] ·구제 치료를 받을 때까지의 기간

[0303] 구제 치료를 받을 때까지의 기간을 Kaplan-Meier 추정치를 이용하여 경시적인 누적 발생률로서 요약한다. 구제 치료를 받지 않은 피험자는, Part A의 Week 12에서의 내원(또는 Part B의 Week 64에서의 내원), 또는 치험의 조기 중지 시 중 어느 것인가 빠른 쪽에서 중단으로 한다.

[0304] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, 50%의 환자가 베이스라인 시부터 구제 치료를 받을 때까지의 시간은 플라세보군, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군 및 2.0mg/kg군 모두 12주 후까지 도달하지 않았다. 또한 25%의 환자가 베이스라인 시부터 구제 치료를 받을 때까지의 시간은 플라세보군, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 및 2.0mg/kg군에서 각각 5주간, 9주간, 도달하지 않음, 및 9주간이었다.

[0305] ·구제 치료를 받고 있는 피험자의 비율

[0306] 각 시점에서 구제 치료를 받고 있는 피험자의 비율을 산출한다.

[0307] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, 구제 치료를 받은 피험자의 비율은, 플라세보군에서 39.1%였던 것에 비해, 0.1mg/kg군에서 26.1%, 0.5mg/kg군에서 24.4%, 2.0mg/kg군에서 29.8%였다.

[0308] ·액티그래피

[0309] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 액티그래피의 결과로부터, 입면으로부터 각성까지의 실제의 시간은, 투여 4주 후에 있어서, 플라세보군에서 7.3분 증가였던 것에 비해, 0.1mg/kg군에서 49.5분 증가, 0.5mg/kg군에서 53.1분 증가, 2.0mg/kg군에서 48.2분 증가했다. 수면 잠시(착상 후 수면까지의 시간)는, 투여 4주 후에 있어서, 플라세보군에서 4.3분 단축인 것에 비해, 0.1mg/kg군에서 17.6분 단축, 0.5mg/kg군에서 14.8분 단축, 2.0mg/kg군에서 12.7분 단축했다.

[0310] 또한, Part A의 CIM331을 8주에 1회 투여하는 군에 있어서는, 구제 치료를 받은 후에 측정한 데이터를 전부 제외한 투여 12주 후의 소양 VAS의 개시 시로부터의 개선율의 평균치는 70%였다.

[0311] 프라이머리 엔드포인트인 투여 12주 시의 소양 VAS의 결과, EASI 및 sIGA 등의 피부염 지표에 관한 Part A의 이들 결과로부터, 0.5mg/kg/4주의 투여군에서 소양 및 피부염에 대한 효과는 최대에 도달해 있다고 생각되었다.

[0312] ·지적 투여량의 시뮬레이션

[0313] 투여량에 대하여, 더한층의 편리성의 개선의 관점에서, 체중당 투여량으로부터 고정 용량에서의 지적 용법 용량을 모델링&시뮬레이션을 실시하여 평가했다.

[0314] 처음에 체중당 용량과 고정 용량의 폭로 비교를 행하고, 약물 동태의 관점에서 지적 용법 용량을 검토했다. CIM331의 혈청 중 약물 농도는 1차 흡수 과정을 수반하는 1컴파트먼트 모델에 잘 들어맞았다. 또한 체중을 공변량으로 해서 allometry식을 이용하여 모델 파라미터에 짜 넣었다. 모델 파라미터를 이하에 나타낸다.

표 3

[0315]

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
Residucal variability			
Log normal error (CV)	%	15.5	14.0 – 17.1

[0316] 상기 1컴파트먼트 모델을 이용하여 시뮬레이션을 실시하고, 체중과 폭로의 관계성을 도 10에 나타냈다. 도면 중의 A는 0.5mg/kg 또는 2mg/kg 투여 시의 상정되는 폭로를 나타내고, 도면 중의 B, C 및 D는 각각 50, 75 및 100mg/body 투여 시의 상정되는 폭로를 나타내고, 도면 중의 참조선은 2mg/kg의 상정되는 폭로의 상한(1060 μg*day/mL) 및 0.5mg/kg의 폭로의 하한(44 μg*day/mL)을 나타낸다.

[0317] 투여량이 50mg 고정인 경우는 체중 100kg 미만에서 대략 0.5mg/kg에서의 폭로의 하한을 초과한다고 상정되고, 또한 100mg 고정인 경우는 저체중 시에 2mg/kg의 폭로의 상한을 초과한다고 상정되었다. 또한, 75mg 고정인 경우는 0.5mg/kg 또는 2mg/kg에서 얻어지는 폭로의 범위에 들어간다고 상정되었다. 이들로부터, 50mg 고정(단 체중 100kg 초과인 경우는 100mg) 또는 75mg 고정에서 4주에 1번 투여하는 것에 의해, 제II상 시험에서 얻어진 폭로와 마찬가지의 폭로가 얻어진다고 생각되었다.

[0318] 계속해서, PK-PD 해석에 의해, 소양 VAS에 대해 모델링&시뮬레이션을 실시했다. 소양 VAS의 부분에는 indirect turnover model을 이용하여, 스케일 변환을 행했다. 모델 예측치는 실측치를 잘 모방하고 있는 것이 확인되었다. 산출된 모델 파라미터를 이하에 나타낸다.

표 4

[0319]

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
Residucal variability			
Additive error	-	0.0276	0.0193 – 0.0354
Proportional error (CV)	%	25.9	23.3 – 28.7

[0320] 모델을 이용하여 시뮬레이션을 실시했다. 상정되는 CIM331 투여 1년 후의 소양 VAS를 도 11에 나타낸다.

[0321] 4주당 고정 투여량이 25mg/body 이상, 바람직하게는 50mg/body 이상인 경우에는, 소양 VAS는 0.5mg/kg 또는 2mg/kg과 마찬가지의 값을 나타내는 것으로 상정되었다.

[0322] (4-5) CIM331과 외용 스테로이드제 등의 병용 투여의 효과

[0323] Part A에서는 보습제 이외의 아토피성 피부염에 대한 치료약의 병용이 허용되어 있지 않지만, Part B에서는 Mild로 분류되는 외용 스테로이드제(하이드로코티손, 데소나이드, 프레드니솔론 등), 외용 칼시뉴린 저해제(피메크롤리무스, 타크롤리무스 등) 및 항히스타민제(예를 들면 펙소페나딘 등)의 병용이 허용되었다. 외용 스테로이드제의 랭크 분류는, NICE Guideline CG57 "Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years"를 토대로 일본, 미국에서만 사용되고 있는 제제도 추가하여 기준을 마련했다. Part A 기간에는 CIM331의 투여에 의해 소양 개선 효과가 충분히 확인되었음에도 불구하고, 피부염 개선 효과가 충분하지 않았던 환자에 있어서, Part B 개시 후에 CIM331에 더하여, 단기간 또는 필요 기간의 외용 스테로이드제 등의 병용에 의해, 계속적이고 또한 현저한 피부염 개선 효과가 확인되었다.

[0324] 제II상 반복 투여 시험에서는, CIM331의 투여에 의해, 소양을 억제함으로써, 소파에 의한 배리어 기능 저하→외래 항원의 침입에 의한 염증 반응의 증강→피부염 악화→소양의 악화의 악순환을 끊을 수 있어, 피부염의 개선 효과가 얻어졌다. 또한, CIM331의 투여에 의해 충분한 소양 개선 효과가 확인되어도 피부염 개선 효과가 충분하지 않은 환자에 대해서는, CIM331의 투여에 더하여 단기간의 외용 스테로이드제 등의 병용에 의해 피부염의 지속적인 개선이 얻어졌다. 따라서, CIM331에 의해 소양을 지속적으로 억제하면서, 외용 스테로이드제의 병용에 의해 현존의 염증 반응을 억제하면 Itch-Scratch Cycle에 의한 새로운 아토피성 피부염의 악화를 방지하여, 보다 효과적인 피부염 개선이 얻어진다는 것이 시사되었다.

[0325] (4-6) 예상되는 결과와 유리한 효과

[0326] 4주마다 또는 8주마다의 CIM331의 반복 투여에 의해, 혈청 중 CIM331 농도는 정상 상태가 되고, 지속적으로 아토피성 피부염 환자의 소양에 대한 효과를 발휘할 수 있다. 또한, 소양 개선 효과의 유지, 즉 Itch Scratch Cycle 차단에 수반하여, 피부염이 개선 가능해지고, 또한 QOL의 개선이 가능해진다. 합계 64주간에 있어서의 장기의 유효성 프로파일을 확인할 수 있다.

[0327] 더욱이, 예를 들면, 4주마다 또는 8주마다의 CIM331의 반복 투여와 같은 치료 태양은, 아토피성 피부염의 현상의 전신 치료 방법이, 1일 수회, 약을 복용하거나, 약을 환부에 도포해야 하고, 또는 자외선 요법의 경우에는 주에 1~2회의 통원이 필요해질 수 있는 것에 비추어 보더라도, 환자의 약의 복용 부담이나 통원 부담 등을 현저하게 경감할 수 있는 것이 기대되어, 환자의 QOL의 향상에 한층 공헌할 수 있다.

[0328] (4-7) 승인 후의 CIM331의 일 실시태양

[0329] 한정은 되지 않지만, CIM331은 외용 치료에 효과 불충분하거나 또는 인용성이 없는 중등증 및 중증의 아토피성 피부염 환자에게 투여되어도 된다.

[0330] CIM331은, 예를 들면, 2주~12주마다, 구체적으로는, 예를 들면, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 11주마다, 또는 12주마다 1회, 또는 1개월마다, 2개월마다, 또는 3개월마다에 1회, 피하에 등량의 투여량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되어도 된다.

[0331] CIM331의 체중당 투여량 및 투여액 농도는 제II상 반복 투여 시험 결과나 그 이외의 시험 결과 등에 기초하여 적절히 결정해도 된다. 예를 들면, 아토피성 피부염 환자의 체중이 120kg을 초과하는 경우에는 체중을 120kg으로 해서 치험약을 조제해도 된다. 또한, CIM331을 아토피성 피부염 환자에 대해서 mg/body로 투여하는 것이 의도되는 경우에는, 제II상 반복 투여 시험 결과 등으로부터, CIM331의 투여량을 mg/kg으로부터 mg/body로 환산하여, 적절하고 또한 타당한 투여량(mg/body)을 선정해서 투여되어도 된다. 이때, mg/kg으로부터 mg/body로의 환산 논리로서는, 한정은 되지 않지만, 이하의 논리를 이용하여 당업자가 적절히 결정할 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0332] CIM331의 최저 유효 혈청 중 농도와 최대 인용 (경험) 혈청 중 농도가 존재한다고 가정하여, 이 농도 범위에 혈청 중 CIM331 농도가 체중에 상관없이 얻어지도록, mg/kg의 투여량으로부터 mg/body의 투여량으로의 변경을 제II상 시험의 결과로부터 검토한다. 또한, 저체중의 소아용의 투여량은 mg/body에서는 폭로가 현저하게 증대될 가능성이 있기 때문에, 그 경우는 mg/kg에서의 투여를 검토한다. 현재 실시하고 있는 제II상 시험의 결과로부터, 최저 유효 혈청 중 농도와 최대 인용 혈청 중 농도를 결정하고, 상기와 같이 폭로를 맞추는 것에 의해, mg/body로의 변환을 행할 수 있다.

[0333] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 성인 또는 소아의 아토피성 피부염 환자에게는, 0.1mg～1000mg/body, 예를 들면 0.2mg～360mg/body, 바람직하게는 10mg～200mg/body, 10mg～100mg/body, 25mg～100mg/body, 50mg～100mg/body, 또는 50mg～75mg/body 중에서 선택되는 투여량을 1점 선택하고, 전술한 투여 간격으로 피하에 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여해도 된다. 한편, 의의를 피하기 위해서 명기하지만, 예를 들면, 0.1mg～1000mg/body로 기재되는 경우, 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/body와 같이, 0.1mg/body의 변동량으로, 0.1mg～1000mg/body 사이에 포함되는 모든 투여량이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것이 의도되어 있다. 따라서, 본 기재에 접한 당업자는, 예를 들면, 0.1mg～1000mg/body의 기재로부터, 직접 또한 일의적으로, 예를 들면, 55mg/body나 56.5mg/body 등의 값이 개별 구체적으로 본 실시예에 기재되어 있는 것을 당연히 이해한다.

[0334] 또는, 비한정적인 다른 실시태양에 있어서, 소아의 아토피성 피부염 환자에게는, 0.01mg～10mg/kg, 예를 들면, 0.1mg～3mg/kg, 바람직하게는 0.2mg～2mg/kg 중에서 선택되는 투여량을 1점 선택하고, 전술한 투여 간격으로 피하에 등량이고 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여해도 된다. 한편, 의의를 피하기 위해서 명기하지만, 예를 들면, 0.01mg～10mg/kg으로 기재되는 경우, 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/kg과 같이, 0.005mg/kg의 변동량으로, 0.01mg～10mg/kg 사이에 포함되는 모든 투여량이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것이 의도되어 있다. 따라서, 본 기재에 접한 당업자는, 예를 들면, 0.01mg～10mg/kg의 기재로부터, 직접 또한 일의적으로, 예를 들면, 0.75mg/kg이나 1.245mg/kg 등의 값이 개별 구체적으로 본 실시예에 기재되어 있는 것을 당연히 이해한다.

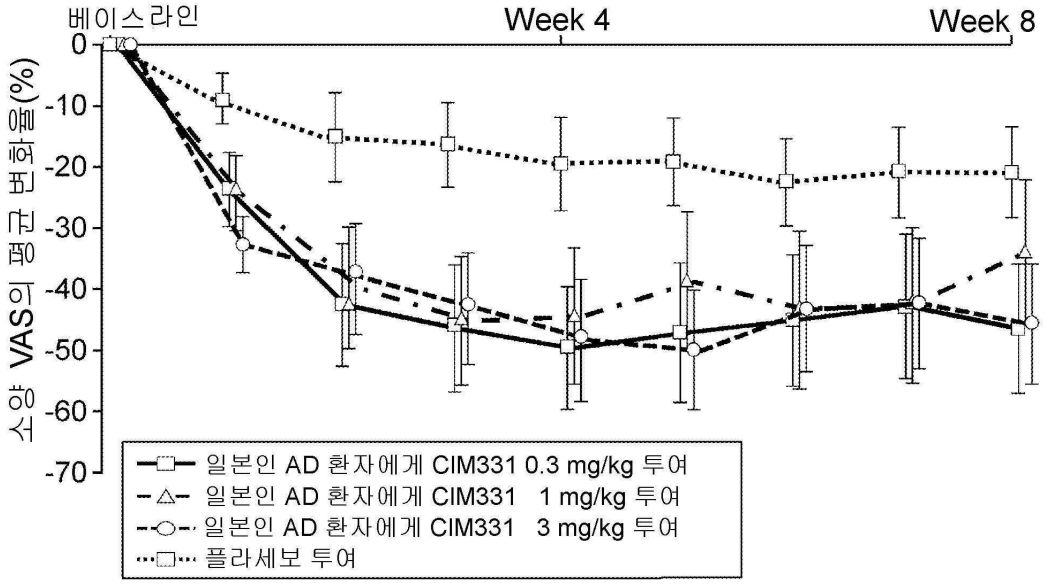
[0335] [참고 실시예 1]

[0336] IgG 항체의 발현과 정제

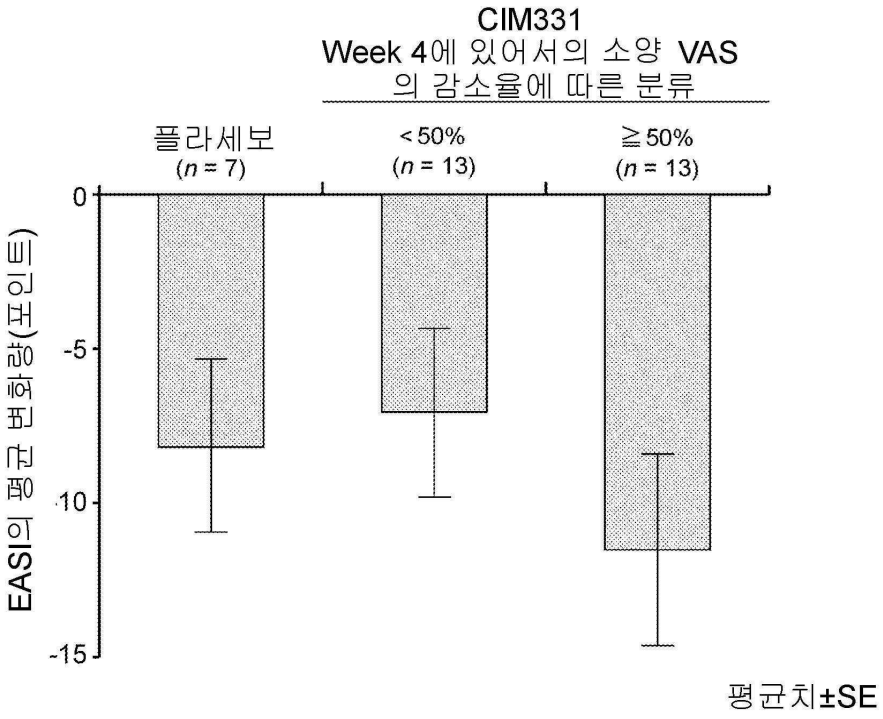
[0337] 항체의 발현은 이하의 방법을 이용하여 행해졌다. 인간 태아 신암 세포 유래 HEK293H주(Invitrogen)를 10% Fetal Bovine Serum(Invitrogen)을 포함하는 DMEM 배지(Invitrogen)에 현탁하고, 5～6×10^5세포/mL의 세포 밀도로 접착 세포용 디쉬(직경 10cm, CORNING)의 각 디쉬에 10mL씩 뿌려 넣어 CO2 인큐베이터(37℃, 5% CO2) 내에서 일주야 배양한 후에, 배지를 흡인 제거하고, CHO-S-SFM-II(Invitrogen) 배지 6.9mL를 첨가했다. 조제한 플라스미드를 lipofection법에 의해 세포에 도입했다. 얻어진 배양 상청을 회수한 후, 원심 분리(약 2000g, 5분간, 실온)하여 세포를 제거하고, 또 0.22μm 필터 MILLEX(R)-GV(Millipore)를 통과시켜 멸균하여 배양 상청을 얻었다. 얻어진 배양 상청에 rProtein A SepharoseTM Fast Flow(Amersham Biosciences)를 이용하여 당업자에게 공지인 방법으로 정제했다. 정제 항체의 농도는, 분광 광도계를 이용하여 280nm에서의 흡광도를 측정했다. 얻어진 값으로부터 Protein Science 1995;4:2411-2423에 기재된 방법에 의해 산출된 흡광 계수를 이용하여 항체 농도를 산출했다.

도면

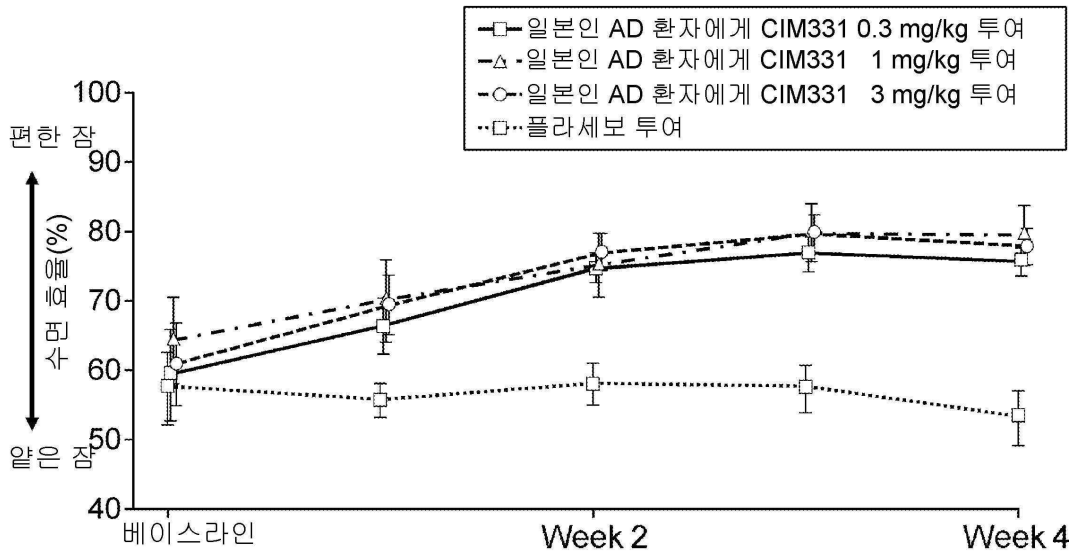
도면1


베이스라인
Week 4
Week 8
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
소양 VAS의 평균 변화율(%)
일본인 AD 환자에게 CIM331 0.3 mg/kg 투여
일본인 AD 환자에게 CIM331 1 mg/kg 투여
일본인 AD 환자에게 CIM331 3 mg/kg 투여
플라세보 투여

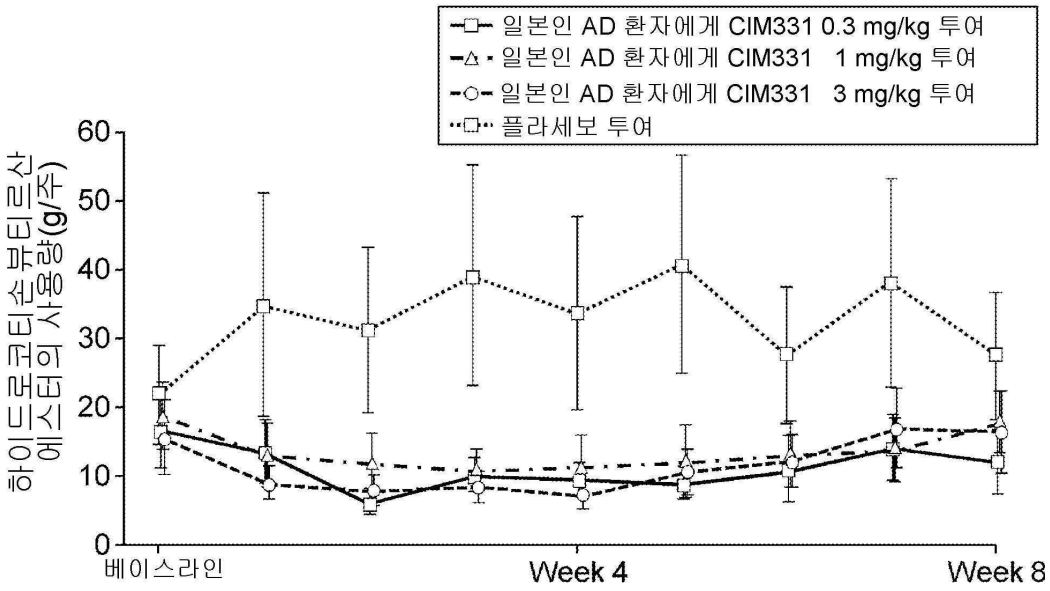
도면2


CIM331
Week 4에 있어서의 소양 VAS
의 감소율에 따른 분류
플라세보
(n = 7)
< 50%
(n = 13)
≧ 50%
(n = 13)
0
-5
-10
-15
EASI의 평균 변화량(포인트)
평균치±SE

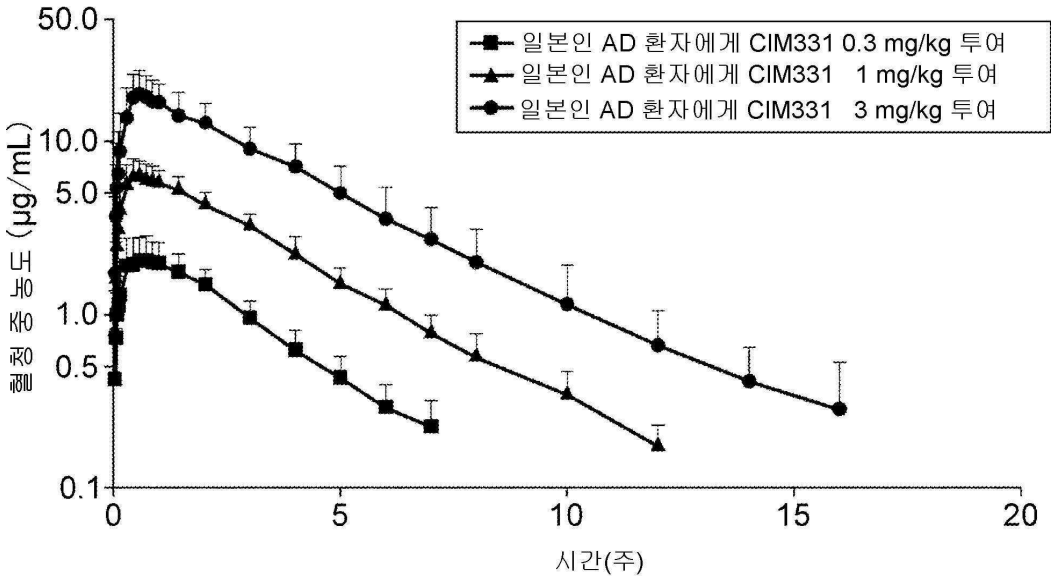
도면3


일본인 AD 환자에게 CIM331 0.3 mg/kg 투여
일본인 AD 환자에게 CIM331 1 mg/kg 투여
일본인 AD 환자에게 CIM331 3 mg/kg 투여
플라세보 투여
편한 잠
수면 효율(%)
얕은 잠
100
90
80
70
60
50
40
베이스라인
Week 2
Week 4

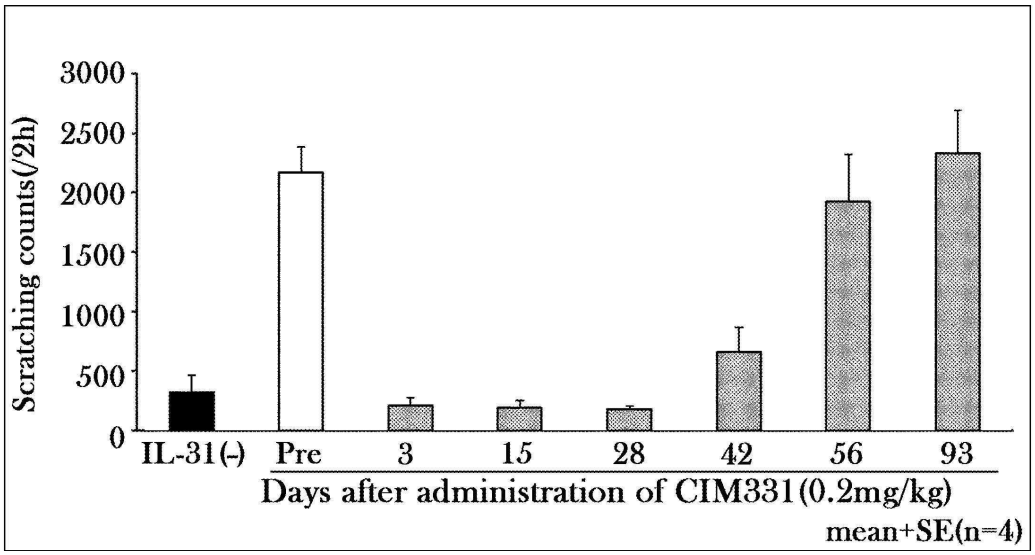
도면4


일본인 AD 환자에게 CIM331 0.3 mg/kg 투여
일본인 AD 환자에게 CIM331 1 mg/kg 투여
일본인 AD 환자에게 CIM331 3 mg/kg 투여
플라세보 투여
하이드로코티손 뷰티르산 에스터의 사용량(g/주)
60
50
40
30
20
10
0
베이스라인
Week 4
Week 8

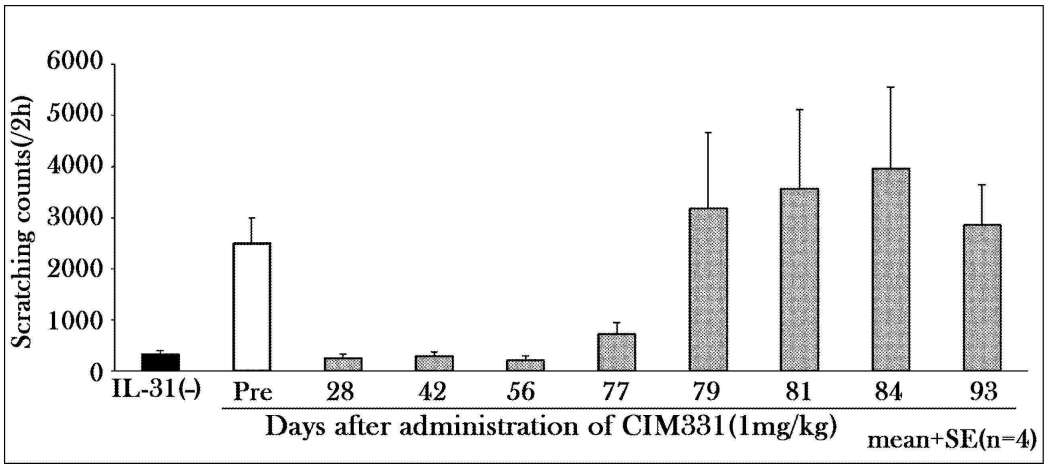
도면5


일본인 AD 환자에게 CIM331 0.3 mg/kg 투여
일본인 AD 환자에게 CIM331 1 mg/kg 투여
일본인 AD 환자에게 CIM331 3 mg/kg 투여
혈청 농도 (μg/mL)
50.0
10.0
5.0
1.0
0.5
0.1
0
5
10
15
20
시간(주)

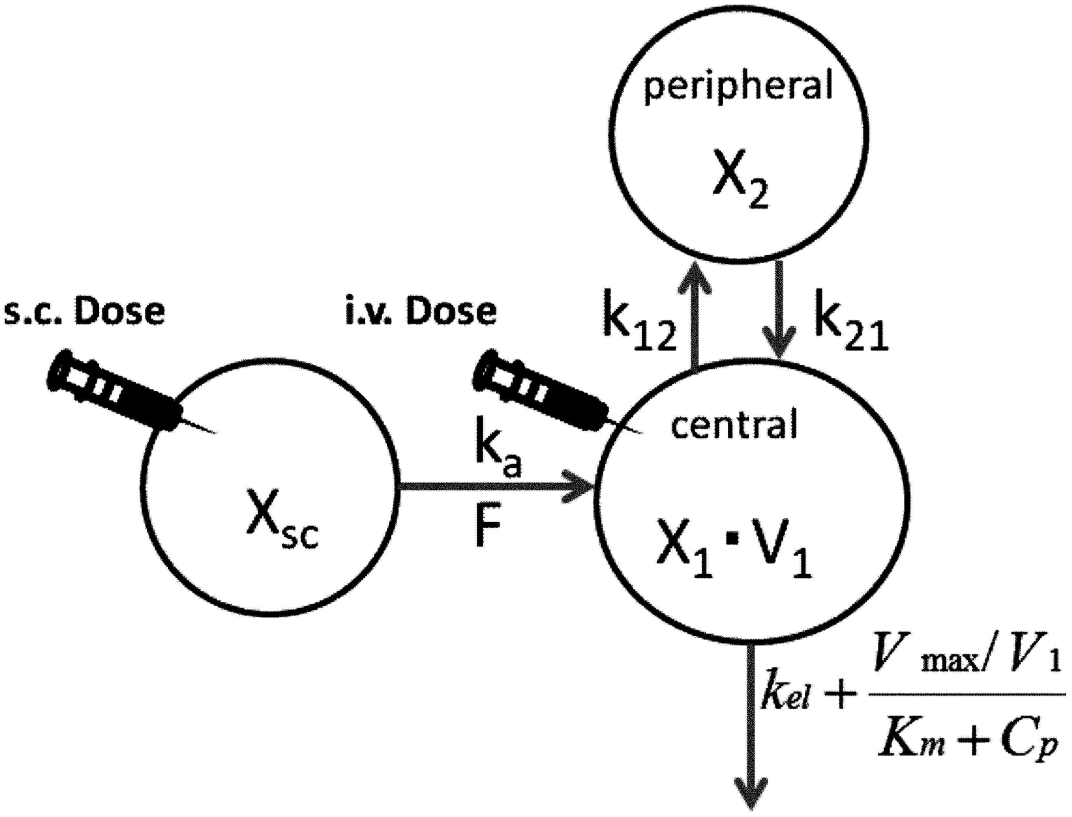
도면6


Scratching counts(/2h)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
IL-31(-)
Pre
3
15
28
42
56
93
Days after administration of CIM331(0.2mg/kg)
mean+SE(n=4)

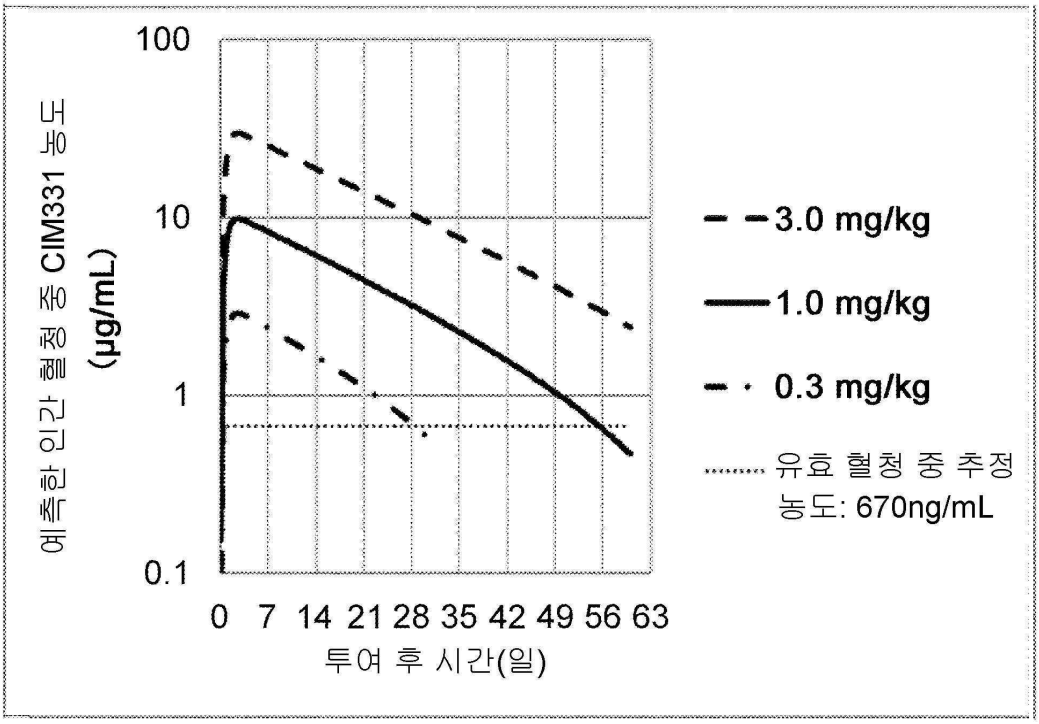
도면7


Scratching counts(/2h)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
IL-31(-)
Pre
28
42
56
77
79
81
84
93
Days after administration of CIM331(1mg/kg)
mean+SE(n=4)

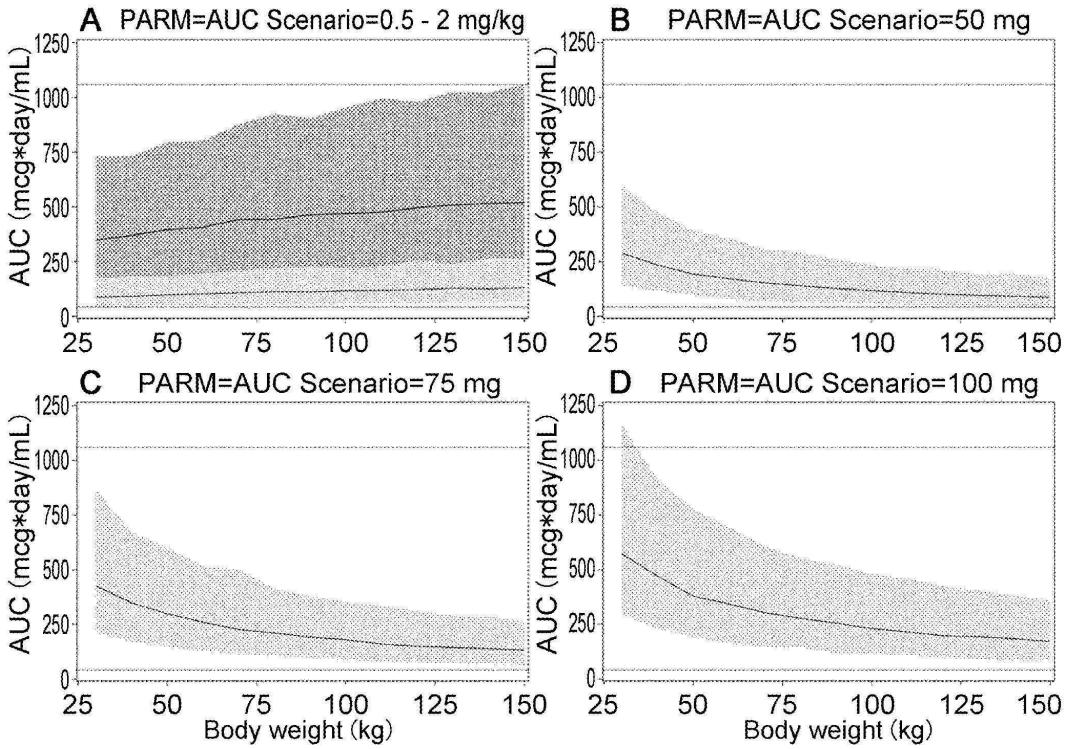
도면8


peripheral
X_2
s.c. Dose
i.v. Dose
k_{12}
k_{21}
central
k_a
F
X_{sc}
$X_1 \cdot V_1$
$k_{el} + \frac{V_{max}/V_1}{K_m + C_p}$

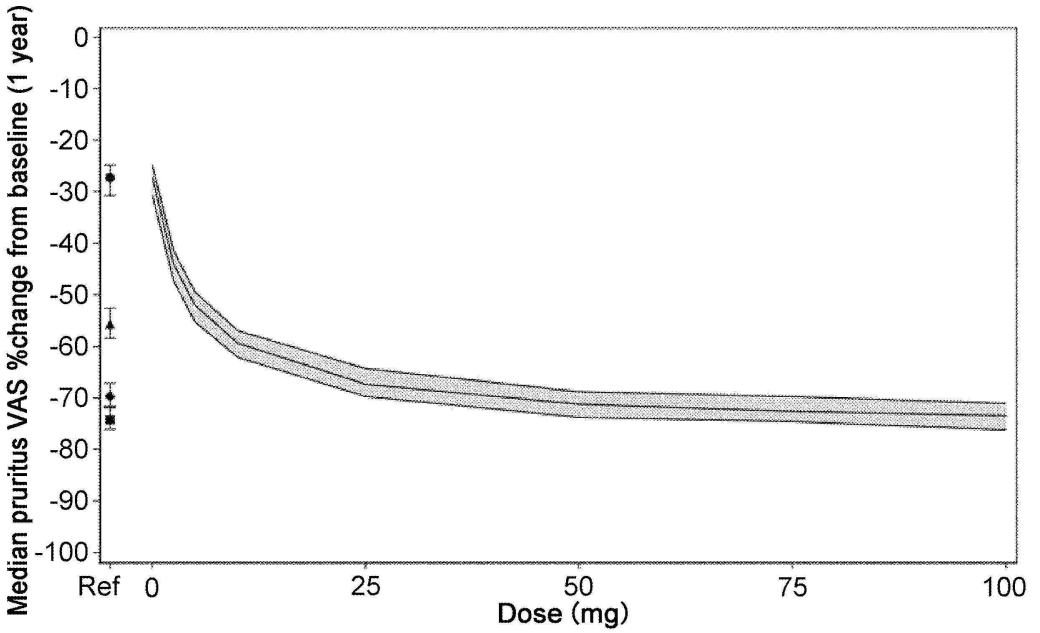
도면9


100
10
1
0.1
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63
투여 후 시간(일)
예측한 인간 혈청 중 CIM331 농도 (μg/mL)
3.0 mg/kg
1.0 mg/kg
0.3 mg/kg
유효 혈청 중 추정 농도: 670ng/mL

도면10



도면11



Symobl for reference: ●: Placebo ▲:0.1 mg/kg ◆:0.5 mg/kg ■:2.0 mg/kg, Gray area and error bar: 90% prediction interval

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTION AND/OR TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS COMPRISING IL-

31 ANTAGONIST AS ACTIVE INGREDIENT

<130> C1-A1507Y1P

<150> JP 2015-082699

<151> 2015-04-14

<150> JP 2016-041641

<151> 2016-03-04

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 1

Gly Tyr Ile Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 2

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 3

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 4

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Val Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 5

Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 6

Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
210 215 220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

290 295 300
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 10

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 11

<211> 764

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

400> 11

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val Cys Glu

1 5 10 15

Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly

20 25 30

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe

35 40 45

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr

50 55 60

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr

65 70 75 80

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys

85 90 95

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser

100 105 110

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile

115 120 125

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr

130 135 140

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe

145 150 155 160

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

165 170 175

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

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
195 200 205

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
210 215 220

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
225 230 235 240

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
245 250 255

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu
260 265 270

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
275 280 285

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
290 295 300

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
305 310 315 320

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
325 330 335

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala
340 345 350

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
355 360 365

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
370 375 380

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
385 390 395 400

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
405 410 415

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro

420 425 430

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala

435 440 445

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile

450 455 460

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu

465 470 475 480

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly

485 490 495

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly

500 505 510

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala

515 520 525

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr

530 535 540

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly

545 550 555 560

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys

565 570 575

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro

580 585 590

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys

595 600 605

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

610 615 620

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu

625 630 635 640

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala

645 650 655

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Tyr Val

660 665 670

Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu
675 680 685

Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg
690 695 700

Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln Leu Leu
705 710 715 720

Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu Gly Ala
725 730 735

Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe Leu Val
740 745 750

Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val
755 760

<210> 12

<211

> 447

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 12

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

<210> 13
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> An artificially synthesized peptide sequence
<400> 13
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp His Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

180 185 190

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

195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 14

<211> 324

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 14

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro

<210> 15

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

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

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

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

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

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 9

【변경전】

항인간 IL-31RA 항체를 포함하는, 인간 환자에 있어서의 아토피성 피부염의 증상을 치료하거나 또는 당해 증상의 발현율을 감소시키기 위한 의약 조성물로서,

상기 항인간 IL-31RA 항체는, 서열번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하고,

상기 조성물은 항인간 IL-31RA 항체의 일련의 용량으로 피하 투여되고,

일련의 각 개별 용량에 있어서의 상기 항인간 IL-31RA 항체의 양은 30mg/body이며,

각 투여와 다음 투여의 간격은 4주인, 방법.

【변경후】

항인간 IL-31RA 항체를 포함하는, 인간 환자에 있어서의 아토피성 피부염의 증상을 치료하거나 또는 당해 증상의 발현율을 감소시키기 위한 의약 조성물로서,

상기 항인간 IL-31RA 항체는, 서열번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하고,

상기 조성물은 항인간 IL-31RA 항체의 일련의 용량으로 피하 투여되고,

일련의 각 개별 용량에 있어서의 상기 항인간 IL-31RA 항체의 양은 30mg/body이며,

각 투여와 다음 투여의 간격은 4주인, 의약 조성물.