



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0036264  
(43) 공개일자 2025년03월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/444 (2006.01) A61P 17/04 (2006.01)  
A61P 29/00 (2023.01) C12Q 1/6883 (2018.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/444 (2013.01)  
A61P 17/04 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2025-7006413(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2018년08월30일  
심사청구일자 2025년02월26일  
(62) 원출원 특허 10-2020-7010029  
원출원일자(국제) 2018년08월30일  
심사청구일자 2021년08월04일  
(85) 번역문제출일자 2025년02월26일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/048825  
(87) 국제공개번호 WO 2019/055225  
국제공개일자 2019년03월21일  
(30) 우선권주장  
62/558,303 2017년09월13일 미국(US)  
62/572,456 2017년10월14일 미국(US)

(71) 출원인  
반다 파마슈티칼즈, 인코퍼레이티드.  
미국 워싱턴 디씨 20037 펜실베이니아 에비뉴 엔터  
블유 2200 스위트 300-이  
(72) 발명자  
폴리머로폴로스, 미하엘, 에이치.  
미국 메릴랜드 20854 포토맥 리버'스 벤드 레인  
10627  
시아오, 창푸  
미국 버지니아 22182 비엔나 벤트 크릭 레인 9522  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김정훈

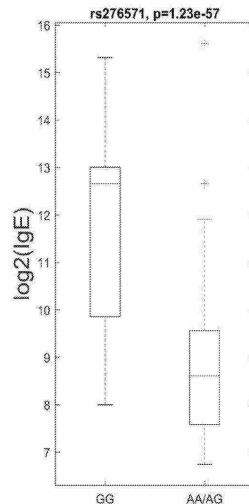
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 트라디피탄트를 이용한 아토피 피부염의 개선된 치료

(57) 요약

본 개시내용은 트라디피탄트를 이용한 아토피 피부염 및 이의 증상의 개선된 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

**A61P 29/00** (2023.02)

**C12Q 1/6883** (2022.01)

**C12Q 2600/106** (2013.01)

**C12Q 2600/158** (2013.01)

(72) 발명자

**버즈니엑스, 군터**

미국 메릴랜드 20815 체비 체이스 리지우드 애비뉴  
7200

**하이트만, 앤드류**

미국 워싱턴 디씨 20012 언더우드 스트리트 엔더블  
유 1227

**스미스제, 산드라**

미국 오하이오 44120 클리블랜드 채드본 로드 3208

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

필요로 하는 환자의 소양증 또는 아토피 피부염 환자의 치료를 위한 트라디피탄트(tradipitant)를 포함하는 약학적 조성물에 있어서,

상기 치료는,

(i) 환자의 유전자형이 다음의 군으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP) 유전자형을 포함한다는 결정에 기초하여 치료할 환자를 선택하는 것

을 포함하고,

상기 SNP 유전자형은,

rs4575660 TT, rs276555 CC, rs74416548 ATAT, rs276556 GG, rs276560 CC, rs276561 TT, rs276562 GG, rs276563 CC, rs276564 GG, rs276571 GG, rs140796 TATTGTATTG, rs276573 TT, rs276574 GG, rs4895474 TT, rs4895475 GG, rs9483989 TT, rs9373178 CC, rs4896234 CC, rs2327798 GG, rs62420823 GG, rs17252967 CC, rs9494657 AA, rs9402871 GG, rs9402872 CC, rs9399201 GG, rs4896235 AA, rs719640 AA, rs9373179 AA, rs9385784 TT, rs2146275 AA, rs6941440 TT, rs4896237 TT, rs6929580 GG, rs4896239 TT, rs4895479 CC, rs4895480 TT, rs4280975 GG, rs6911523 AA, rs6912319 GG, rs2280090 비-GG 및 rs57930837 비-AA

로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

rs16847120 GG, rs249122 AA, rs6862796 CC, rs249137 TT, rs249138 TT, rs144713688 GAGAA, rs73258486 GG/GA, rs6480251 CC/CT, rs6480252 TT/TC, rs10822978 TT/TA, rs10997525 GG/GA, rs10997527 CC/CA, rs7074325 CC/CT, rs57930837 CC/CA, rs11453660 CACA/CAC, rs2199792 AA/AG, rs4963245 비-CC, rs12990449 비-TT, rs727162 비-CC, rs58161637 비-GG, rs62622847 비-CC, rs3213755 비-AA, rs41521946 비-TT, rs28362678 비-AA, rs35624343 비-AA, rs28362677 비-TT, rs11207832 비-CC, rs1954436 비-CC, rs11207834 비-CC, rs370530530 비-CTCT, rs11207838 비-TT, rs150980554 비-AA, rs7551886 비-CC, rs6664979 비-CC, rs12043665 비-AA, rs12030784 비-TT, rs79037385 비-GG, rs74568317 비-CC, rs3790575 비-CC 및 rs77939406 비-GG

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고,

상기 치료는,

(ii) 170 mg/일의 양으로 트라디피탄트를 상기 선택된 환자에게 투여하는 것

을 포함하고,

상기 양은 소양증 또는 아토피 피부염을 치료하기 위해 유효한 양인, 약학적 조성물.

#### 청구항 2

필요로 하는 환자의 소양증 또는 아토피 피부염 환자의 치료를 위한 트라디피탄트(tradipitant)를 포함하는 약학적 조성물에 있어서,

상기 치료는,

(i) 환자가 100 kU/L 이상의 IgE 수준을 갖는다는 결정에 기초하여 이러한 치료를 위한 환자를 선택하는 것, 및

(ii) 170 mg/일의 양으로 트라디피탄트를 상기 선택된 환자에게 투여하는 것

을 포함하고,

상기 양은 소양증 또는 아토피 피부염을 치료하기 위해 유효한 양인, 약학적 조성물.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

치료를 위해 선택된 환자가 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L 이상의 IgE 수준을 갖는, 약학적 조성물.

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

소양증 또는 아토피 피부염을 치료하기 위한 유효한 양의 트라디피탄트는 1일 2회(bid)의 85 mg인, 약학적 조성물.

### 청구항 5

85 mg의 양의 트라디피탄트와 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하고, 치료가 가능한 것으로 결정되는 소양증 또는 아토피 피부염 환자의 치료를 위해 제형화된 고체 속방출 형태의 약학적 조성물에 있어서,

상기 치료는, 트라디피탄트의 170 mg/일의 일일 투여량을 제공하는, 상기 고체 속방출 형태의 1일 2회의 투여를 포함하고,

상기 치료가 가능한 것으로 결정되는 환자는, 다음의 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP 유전자형을 나타내고,

상기 SNP 유전자형은,

rs4575660 TT, rs276555 CC, rs74416548 ATAT, rs276556 GG, rs276560 CC, rs276561 TT, rs276562 GG, rs276563 CC, rs276564 GG, rs276571 GG, rs140796 TATTGTATTG, rs276573 TT, rs276574 GG, rs4895474 TT, rs4895475 GG, rs9483989 TT, rs9373178 CC, rs4896234 CC, rs2327798 GG, rs62420823 GG, rs17252967 CC, rs9494657 AA, rs9402871 GG, rs9402872 CC, rs9399201 GG, rs4896235 AA, rs719640 AA, rs9373179 AA, rs9385784 TT, rs2146275 AA, rs6941440 TT, rs4896237 TT, rs6929580 GG, rs4896239 TT, rs4895479 CC, rs4895480 TT, rs4280975 GG, rs6911523 AA, rs6912319 GG, rs2280090 비-GG 및 rs57930837 비-AA

로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

rs16847120 GG, rs249122 AA, rs6862796 CC, rs249137 TT, rs249138 TT, rs144713688 GAGAA, rs73258486 GG/GA, rs6480251 CC/CT, rs6480252 TT/TC, rs10822978 TT/TA, rs10997525 GG/GA, rs10997527 CC/CA, rs7074325 CC/CT, rs57930837 CC/CA, rs11453660 CACA/CAC, rs2199792 AA/AG, rs4963245 비-CC, rs12990449 비-TT, rs727162 비-CC, rs58161637 비-GG, rs62622847 비-CC, rs3213755 비-AA, rs41521946 비-TT, rs28362678 비-AA, rs35624343 비-AA, rs28362677 비-TT, rs11207832 비-CC, rs1954436 비-CC, rs11207834 비-CC, rs370530530 비-CTCT, rs11207838 비-TT, rs150980554 비-AA, rs7551886 비-CC, rs6664979 비-CC, rs12043665 비-AA, rs12030784 비-TT, rs79037385 비-GG, rs74568317 비-CC, rs3790575 비-CC 및 rs77939406 비-GG

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약학적 조성물.

### 청구항 6

치료가 가능한 것으로 결정되는 소양증 또는 아토피 피부염 환자의 치료를 위해 제형화된, 85 mg의 양의 트라디피탄트와 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고체 속방출 투여 형태를 포함하는 약학적 조성물에 있어서,

환자는 환자의 기준선 IgE 수준이 100 kU/L을 초과할 경우, 치료가 가능한 것으로 결정되며,

상기 치료는 상기 고체 속방출 투여 형태를 1일 2회 경구 투여하여, 환자에게 170 mg/일의 트라디피탄트의 매일 투여량을 제공하는 것을 포함하는 약학적 조성물.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 특허 출원은 2017년 9월 13일에 출원된 미국 가특허출원 제62/558,303호 및 2017년 10월 14일에 출원된 제 62/572,456호의 우선권 혜택을 주장한다.

## 배경 기술

[0002] 아토피 피부염(AD)은 피부의 과민 반응으로 인해 발생하는 흔한 만성적 재발 성 염증성 피부 질환이며, 국소화되거나 심지어 전신화될 수 있는 강렬하고 지속적인 소양증 또는 가려움의 증상을 특징으로 하고, 긁음에 의해 완화될 수 없다. 다른 임상적 특징은 홍반, 찰상, 부종, 태선화, 진물 및 건조증을 포함한다. 가려움으로 인한 찰상은 벗겨져 쓰라리고 민감하고 부어오른 피부의 원인이 될 수 있으며 피부가 감염에 취약하게 만들 수 있다. AD는 아토피 습진 또는 습진으로도 알려져 있으며 유년기 동안 빈번하게 나타난다.

[0003] 면역글로불린 E(IgE)-매개 알레르기는 아토피 피부염과 천식 및 음식 알레르기와 같은 기타 임상 표현형의 병태 생리에서 중요한 역할을 한다. 아토피 및 혈장 IgE 농도는 유전적으로 복잡한 형질이며, IgE 조절곤란 및 임상 아토피를 초래하는 특정한 유전적 위험 인자는 조사가 활발한 분야이다.

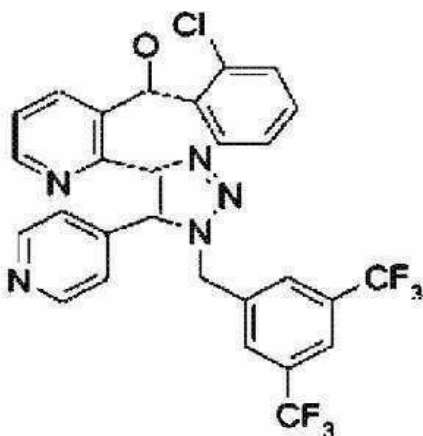
[0004] 다른 유전자들도 아토피 피부염 표현형에 관여한다. CTNNA3은 세포-세포 접착에 중요한 구조적 카데린을 코딩한다. CTNNA3은 알레르기 및 천식에서도 중요하다. 감소된 CTNNA3 수준은 천식의 기관지 생검에서 발견되며 호산구 수와 역의 상관관계가 있다. CTNNA3의 변이체는 전장 게놈 연관성 분석연구(Genome-Wide Association Study: GWAS)에서 아동기 천식에서의 글루코코르티코이드 요법에 대한 반응과 연관이 있다.

[0005] INADL은 밀착연접(tight junction) 및 상피 세포의 정점 막에 국한되어 있는 다수의 PDZ 도메인을 갖는 단백질을 코딩하는 유전자이다. 아토피 피부염 환자에서는 밀착연접 결함이 나타났다; 구체적으로, 밀착연접은 각질층 바로 아래에 존재하며 세포주위 경로(paracellular pathway)의 선택적 투과성을 조절한다.

[0006] AD에 의해 유발되는 것을 포함하는 만성 소양증은 심각하고 충족되지 않은 의학적 요구를 나타낸다. 가려운 감각은 다수의 피부 세포에서 발현된 NK-1R에서의 결합을 통한 내인성 신경펩티드 물질 P(SP)의 작용을 통해 적어도 부분적으로 유도되는 것으로 믿어진다.

[0007] NK-1R은 신체의 상이한 조직들 전체에 걸쳐 발현되고 주요 활성화는 신경 조직에서 발견되며, 뉴런 조직에서의 SP 및 NK-1R 상호작용은 국소적으로 신경성 염증을 조절하고 중추 신경계를 통해 통증 지각 경로를 조절한다. 내피 세포 및 면역 세포를 포함한 다른 조직도 SP 및 NK-1R 활성을 나타냈다. 천연 리간드 SP에 의한 NK-1R의 활성화는 통증의 지각, 행동 스트레스 요인, 갈망 및 오심과 구토 과정을 포함하는 수많은 생리학적 과정에 관여한다. 신경 조직 또는 말초에서의 부적절한 SP 과발현은 물질 의존성, 불안, 오심/구토 및 소양증과 같은 병리학적 상태를 유발할 수 있다. NK-1R 길항제는 이러한 NK-1R의 과자극을 감소시키는 능력을 지닐 수 있고, 결과적으로 이러한 상태들에서 증상의 근본적인 병태생리에 초점을 맞추고 있다.

[0008] 트라디피탄트(tradipitant)는 이전에 VLY-686으로서 알려진 강력한 선택적 뉴로키닌-1 수용체 길항제로서, 화학명이 2-[1-[[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-5-(4-피리디닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]-3-피리디닐(2-클로로페닐)-메타논 및 {2-[1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-5-피리딘-4-일-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-피리딘-3-일}-(2-클로로페닐)-메타논이고 하기 화학 구조를 갖는다:



[0009]

[0010] 트라디피탄트는 미국 특허 제7,320,994호에 개시되어 있으며 6개의 주요 구조 성분: 3,5-비스-트리플루오로메틸 페닐 모이어티, 2개의 피리딘 환, 트리아졸 환, 클로로페닐 환 및 메타논을 함유한다. 트라디피탄트의 결정형

IV 및 결정형 V는 미국 특허 제7,381,826호에 개시되어 있다. 트라디피탄트의 합성 방법은 미국 특허 제 8,772,496호; 제9,708,291호; 및 제10,035,787호에 개시되어 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0011] 본원에 개시된 본 발명의 다양한 측면은 트라디피탄트를 소양증 또는 아토피 피부염의 치료에 유효한 양으로 투여함으로써 이를 필요로 하는 개체에서 소양증 또는 아토피 피부염을 치료하기 위한 개선된 방법에 관한 것이다. 이러한 개선 중 하나는 환자의 유전자형이 높은 IgE 수준 또는 그 밖에 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관되는 유전자형을 포함한다는 결정에 기초하여 치료할 환자가 선택될 수 있음을 제공한다. 구체적으로, 소양증 또는 아토피 피부염 환자를 치료하는 데 유효한 양의 트라디피탄트를 투여하는 것으로 구성된 방법에 있어서, 본 발명의 일 측면은 환자의 유전자형이 높은 IgE 수준 또는 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 유전자형을 포함한다는 결정에 기초하여 치료할 환자를 선택하는 것을 포함하는 개선이다.

### 과제의 해결 수단

- [0012] 이와 관련하여, 높은 IgE 수준과 연관된 유전자형은 rs4575660 TT, rs276555 CC, rs74416548 ATAT, rs276556 GG, rs276560 CC, rs276561 TT, rs276562 GG, rs276563 CC, rs276563 CC, rs276564 GG, rs276564 GG, rs276571 GG, rs140796 TATTGTATTG, rs276573 TT, rs276574 GG, rs4895474 TT, rs4895475 GG, rs9483989 TT, rs9373178 CC, rs4896234 CC, rs2327798 GG, rs62420823 GG, rs17252967 CC, rs9494657 AA, rs9402871 GG, rs9402872 CC, rs9399201 GG, rs4896235 AA, rs719640 AA, rs9373179 AA, rs9385784 TT, rs2146275 AA, rs6941440 TT, rs4896237 TT, rs6929580 GG, rs4896239 TT, rs4895479 CC, rs4895480 TT, rs4280975 GG, rs6911523 AA, rs6912319 GG, rs2280090 비-GG 및 rs57930837 비-AA로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0013] 또한, 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 유전자형은 rs16847120 GG, rs249122 AA, rs6862796 CC, rs249137 TT, rs249138 TT, rs144713688 GAGAA, rs73258486 GG/GA, rs6480251 CC/CT, rs6480252 TT/TC, rs10822978 TT/TA, rs10997525 GG/GA, rs10997527 CC/CA, rs7074325 CC/CT, rs57930837 CC/CA, rs11453660 CACA/CAC, rs2199792 AA/AG, rs4963245 비-CC, rs12990449 비-TT, rs727162 비-CC, rs58161637 비-GG, rs62622847 비-CC, rs3213755 비-AA, rs41521946 비-TT, rs28362678 비-AA, rs35624343 비-AA, rs28362677 비-TT, rs11207832 비-CC, rs1954436 비-CC, rs11207834 비-CC, rs370530530 비-CTCT, rs11207838 비-TT, rs150980554 비-AA, rs7551886 비-CC, rs6664979 비-CC, rs12043665 비-AA, rs12030784 비-TT, rs79037385 비-GG, rs74568317 비-CC, rs3790575 비-CC 및 rs77939406 비-GG로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0014] 소양증 또는 아토피 피부염 환자를 치료하는 데 유효한 양의 트라디피탄트를 투여하는 것으로 구성된 방법에 있어서, 본 발명의 다른 측면은 환자가 50 kU/L 이상의 IgE 수준을 갖는다는 결정에 기초하여 이러한 치료를 위한 환자를 선택하는 것을 포함하는 개선을 포함한다. 대안적으로, 이러한 개선은 환자가 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L 이상의 IgE 수준을 갖는 경우에 이루어진다. 어쨌든, 상기와 같은 개선된 방법은 트라디피탄트를 100 내지 400 mg/일 또는 100 내지 300 mg/일 또는 100 내지 200 mg/일의 용량으로 이러한 환자에게 체내로 투여함으로써 실시될 수 있다. 구체적으로, 1일 용량은 트라디피탄트를 1일 2회(bid) 85 mg의 용량으로 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0015] 본 발명은 추가로 소양증 또는 아토피 피부염을 앓고 있는 환자를 트라디피탄트로 치료하는 개선된 방법으로서,
- [0016] 먼저, IgE 수준 또는 트라디피탄트 치료 효과와 연관된 하나 이상의 SNP에서 환자의 유전자형을 식별하는 것에 기초하여 환자의 치료에 유효한 투여량을 선택하고, 이어서:
- [0017] 환자가 높은 IgE 수준 또는 트라디피탄트 치료에 대한 양성 반응과 연관된 유전자형을 가질 경우, 트라디피탄트를 상기 환자의 유전자형의 식별의 부재시 선택되었을 환자에서 소양증 또는 아토피 피부염을 치료하기에 유효한 투여량으로 환자에게 체내로 투여하고,
- [0018] 환자가 높은 IgE 수준 또는 트라디피탄트 치료에 대한 양성 반응과 연관되지 않은 유전자형을 가질 경우, 트라디피탄트를 상기 환자의 유전자형의 식별의 부재시 환자에 대해 달리 선택되었을 투여량보다 높은 투여량으로 환자에게 체내로 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0019] 상기 방법은 높은 IgE 수준과 연관된 SNP에서 환자의 유전자형을 식별함으로써 실시될 수 있고, 상기 SNP는 rs4575660, rs276555, rs74416548, rs276556, rs276560, rs276561, rs276562, rs276563, rs276563, rs276564,

rs276564, rs276571, rs140796, rs276573, rs276574, rs4895474, rs4895475, rs9483989, rs9373178, rs4896234, rs2327798, rs62420823, rs17252967, rs9494657, rs9402871, rs9402872, rs9399201, rs4896235, rs719640, rs9373179, rs9385784, rs2146275, rs6941440, rs4896237, rs6929580, rs4896239, rs4895479, rs4895480, rs4280975, rs6911523, rs6912319, rs2280090 및 rs57930837로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0020] 예를 들어, 이러한 방법은 높은 IgE 수준과 연관된 유전자형이 rs4575660 TT, rs276555 CC, rs74416548 ATAT, rs276556 GG, rs276560 CC, rs276561 TT, rs276562 GG, rs276563 CC, rs276563 CC, rs276564 GG, rs276564 GG, rs276571 GG, rs140796 TATTGTATTG, rs276573 TT, rs276574 GG, rs4895474 TT, rs4895475 GG, rs9483989 TT, rs9373178 CC, rs4896234 CC, rs2327798 GG, rs62420823 GG, rs17252967 CC, rs9494657 AA, rs9402871 GG, rs9402872 CC, rs9399201 GG, rs4896235 AA, rs719640 AA, rs9373179 AA, rs9385784 TT, rs2146275 AA, rs6941440 TT, rs4896237 TT, rs6929580 GG, rs4896239 TT, rs4895479 CC, rs4895480 TT, rs4280975 GG, rs6911523 AA, rs6912319 GG, rs2280090 비-GG 및 rs57930837 비-AA로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우에 실시될 수 있다.

[0021] 대안적으로, 이러한 방법은 트라디피탄트 치료에 대한 양성 반응과 연관된 SNP에서 환자의 유전자형을 식별함으로써 실시될 수 있고, 상기 SNP는 rs16847120, rs249122, rs6862796, rs249137, rs249138, rs144713688, rs73258486, rs6480251, rs6480252, rs10822978, rs10997525, rs10997527, rs7074325, rs57930837, rs11453660, rs2199792, rs4963245, rs12990449, rs727162, rs58161637, rs62622847, rs3213755, rs41521946, rs28362678, rs35624343, rs28362677, rs11207832, rs1954436, rs11207834, rs370530530, rs11207838, rs150980554, rs7551886, rs6664979, rs12043665, rs12030784, rs79037385, rs74568317, rs3790575 및 rs77939406로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0022] 대안적으로, 상기 방법은 트라디피탄트 치료에 대한 양성 반응과 연관된 유전자형이 rs16847120 GG, rs249122 AA, rs6862796 CC, rs249137 TT, rs249138 TT, rs144713688 GAGAA, rs73258486 GG/GA, rs6480251 CC/CT, rs6480252 TT/TC, rs10822978 TT/TA, rs10997525 GG/GA, rs10997527 CC/CA, rs7074325 CC/CT, rs57930837 CC/CA, rs11453660 CACA/CAC, rs2199792 AA/AG, rs4963245 비-CC, rs12990449 비-TT, rs727162 비-CC, rs58161637 비-GG, rs62622847 비-CC, rs3213755 비-AA, rs41521946 비-TT, rs28362678 비-AA, rs35624343 비-AA, rs28362677 비-TT, rs11207832 비-CC, rs1954436 비-CC, rs11207834 비-CC, rs370530530 비-CTCT, rs11207838 비-TT, rs150980554 비-AA, rs7551886 비-CC, rs6664979 비-CC, rs12043665 비-AA, rs12030784 비-TT, rs79037385 비-GG, rs74568317 비-CC, rs3790575 비-CC 및 rs77939406 비-GG로 이루어진 군으로부터 선택될 경우에 실시될 수 있다.

[0023] 본 발명의 다른 측면은 소양증 또는 아토피 피부염의 치료에 유효한 양의 트라디피탄트를 투여함으로써 소양증 또는 아토피 피부염 환자를 치료하는 방법으로서,

[0024] 환자의 기준선 IgE 수준을 식별하는 것에 기초하여 환자를 치료하기에 유효한 투여량을 선택하는 단계;

[0025] 환자가 약 100 kU/L를 초과하는 기준선 IgE 수준을 가질 경우, 트라디피탄트를 상기 환자의 기준선 IgE의 식별의 부재시 선택되었을 환자에서 소양증 또는 아토피 피부염을 치료하기에 유효한 투여량으로 환자에게 체내로 투여하는 단계,

[0026] 환자가 약 100 kU/L를 초과하는 기준선 IgE 수준을 갖지 않을 경우, 트라디피탄트를 상기 환자의 기준선 IgE의 식별의 부재시 환자에 대해 달리 선택되었을 투여량보다 높은 투여량으로 환자에게 체내로 투여하는 단계

[0027] 를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0028] 상기 방법은 환자로부터의 생물학적 샘플을 테스트하여 생물학적 샘플 중의 IgE의 양을 결정함으로써 환자의 기준선 IgE 수준을 식별하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상기 방법은 유전자형에 기초한 차등 투여량을 초래하는데, 이는 고 투여량의 트라디피탄트를 투여받는 환자에게 체내로 투여되는 170 mg/일 초과 내지 340 mg/일, 보다 구체적으로는 170 mg/일 초과 내지 255 mg/일인 양을 투약하는 것을 포함한다. 보다 특히, 170 mg/일을 초과하는 양은 예를 들어 170 mg/일을 약 25% 초과할 수 있다. 투여량 선택의 일례로서, 약 100 kU/L를 초과하는 기준선 IgE 수준으로 식별된 환자에 대해 170mg/일, 예를 들어 1일 2회(bid)의 85mg의 투여량이 선택된다.

[0029] 본 발명의 또 다른 측면에서, 아토피 피부염을 앓고 있는 환자의 치료에 유효한 트라디피탄트의 투여량을 선택하는 방법으로서,

- [0030] (1) rs4575660, rs276555, rs74416548, rs276556, rs276560, rs276561, rs276562, rs276563, rs276563, rs276564, rs276564, rs276571, rs140796, rs276573, rs276574, rs4895474, rs4895475, rs9483989, rs9373178, rs4896234, rs2327798, rs62420823, rs17252967, rs9494657, rs9402871, rs9402872, rs9399201, rs4896235, rs719640, rs9373179, rs9385784, rs2146275, rs6941440, rs4896237, rs6929580, rs4896239, rs4895479, rs4895480, rs4280975, rs6911523, rs6912319, rs2280090, rs57930837, rs4963245, rs12990449, rs727162, rs58161637, rs62622847, rs3213755, rs41521946, rs28362678, rs35624343, rs28362677 및 rs11207834로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP에서 환자의 유전자형을 식별하는 단계; 및
- [0031] (2) (A) 환자의 유전자형이
- [0032] rs4575660 TT, rs276555 CC, rs74416548 ATAT, rs276556 GG, rs276560 CC, rs276561 TT, rs276562 GG, rs276563 CC, rs276563 CC, rs276564 GG, rs276564 GG, rs276571 GG, rs140796 TATTGTATTG, rs276573 TT, rs276574 GG, rs4895474 TT, rs4895475 GG, rs9483989 TT, rs9373178 CC, rs4896234 CC, rs2327798 GG, rs62420823 GG, rs17252967 CC, rs9494657 AA, rs9402871 GG, rs9402872 CC, rs9399201 GG, rs4896235 AA, rs719640 AA, rs9373179 AA, rs9385784 TT, rs2146275 AA, rs6941440 TT, rs4896237 TT, rs6929580 GG, rs4896239 TT, rs4895479 CC, rs4895480 TT, rs4280975 GG, rs6911523 AA, rs6912319 GG, rs2280090 비-GG 및 rs57930837 비-AA로 이루어진 군으로부터 선택된, 높은 IgE와 연관된 하나 이상의 변이체; 또는
- [0033] (B) rs16847120 GG, rs249122 AA, rs6862796 CC, rs249137 TT, rs249138 TT, rs144713688 GAGAA, rs73258486 GG/GA, rs6480251 CC/CT, rs6480252 TT/TC, rs10822978 TT/TA, rs10997525 GG/GA, rs10997527 CC/CA, rs7074325 CC/CT, rs57930837 CC/CA, rs11453660 CACA/CAC, rs2199792 AA/AG, rs4963245 비-CC, rs12990449 비-TT, rs727162 비-CC, rs58161637 비-GG, rs62622847 비-CC, rs3213755 비-AA, rs41521946 비-TT, rs28362678 비-AA, rs35624343 비-AA, rs28362677 비-TT, rs11207832 비-CC, rs1954436 비-CC, rs11207834 비-CC, rs370530530 비-CTCT, rs11207838 비-TT, rs150980554 비-AA, rs7551886 비-CC, rs6664979 비-CC, rs12043665 비-AA, rs12030784 비-TT, rs79037385 비-GG, rs74568317 비-CC, rs3790575 비-CC 및 rs77939406 비-GG로 이루어진 군으로부터 선택된, 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 하나 이상의 변이체
- [0034] 를 포함할 경우, 약 170 mg/일의 투여량을 선택하는 단계; 또는
- [0035] (3) 환자의 유전자형이 높은 IgE 또는 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 변이체를 포함하지 않을 경우, 약 170 mg/일 초과 투여량을 선택하는 단계
- [0036] 를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0037] 본 발명은 또한 기준선 IgE 수준이 식별된 아토피 피부염을 앓고 있는 환자를 치료하기에 유효한 트라디피탄트의 투여량을 결정하는 방법으로서, 환자가 약 100 kU/L 초과 기준선 IgE 수준을 가질 경우, 약 170 mg/일의 투여량을 선택하거나, 환자가 약 100 kU/L 초과 기준선 IgE 수준을 갖지 않을 경우, 170 mg/일 초과 투여량을 선택하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 마찬가지로, 본 발명은 환자가 트라디피탄트를 이용한 아토피 피부염의 치료에 반응할 가능성이 있는가를 결정하는 방법으로서,
- [0038] (1) rs4575660, rs276555, rs74416548, rs276556, rs276560, rs276561, rs276562, rs276563, rs276563, rs276564, rs276564, rs276571, rs140796, rs276573, rs276574, rs4895474, rs4895475, rs9483989, rs9373178, rs4896234, rs2327798, rs62420823, rs17252967, rs9494657, rs9402871, rs9402872, rs9399201, rs4896235, rs719640, rs9373179, rs9385784, rs2146275, rs6941440, rs4896237, rs6929580, rs4896239, rs4895479, rs4895480, rs4280975, rs6911523, rs6912319, rs2280090, rs57930837, rs4963245, rs12990449, rs727162, rs58161637, rs62622847, rs3213755, rs41521946, rs28362678, rs35624343, rs28362677 및 rs11207834로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 SNP에서 환자의 유전자형을 식별하는 단계; 및
- [0039] (2) 환자의 유전자형이
- [0040] rs4575660 TT, rs276555 CC, rs74416548 ATAT, rs276556 GG, rs276560 CC, rs276561 TT, rs276562 GG, rs276563 CC, rs276563 CC, rs276564 GG, rs276564 GG, rs276571 GG, rs140796 TATTGTATTG, rs276573 TT, rs276574 GG, rs4895474 TT, rs4895475 GG, rs9483989 TT, rs9373178 CC, rs4896234 CC, rs2327798 GG, rs62420823 GG, rs17252967 CC, rs9494657 AA, rs9402871 GG, rs9402872 CC, rs9399201 GG, rs4896235 AA, rs719640 AA, rs9373179 AA, rs9385784 TT, rs2146275 AA, rs6941440 TT, rs4896237 TT, rs6929580 GG, rs4896239 TT, rs4895479 CC, rs4895480 TT, rs4280975 GG, rs6911523 AA, rs6912319 GG, rs2280090 비-GG 및

rs57930837 비-AA로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 변이체; 또는

- [0041] rs16847120 GG, rs249122 AA, rs6862796 CC, rs249137 TT, rs249138 TT, rs144713688 GAGAA, rs73258486 GG/GA, rs6480251 CC/CT, rs6480252 TT/TC, rs10822978 TT/TA, rs10997525 GG/GA, rs10997527 CC/CA, rs7074325 CC/CT, rs57930837 CC/CA, rs11453660 CACA/CAC, rs2199792 AA/AG, rs4963245 비-CC, rs12990449 비-TT, rs727162 비-CC, rs58161637 비-GG, rs62622847 비-CC, rs3213755 비-AA, rs41521946 비-TT, rs28362678 비-AA, rs35624343 비-AA, rs28362677 비-TT, rs11207832 비-CC, rs1954436 비-CC, rs11207834 비-CC, rs370530530 비-CTCT, rs11207838 비-TT, rs150980554 비-AA, rs7551886 비-CC, rs6664979 비-CC, rs12043665 비-AA, rs12030784 비-TT, rs79037385 비-GG, rs74568317 비-CC, rs3790575 비-CC 및 rs77939406 비-GG로 이루어진 군으로부터 선택된, 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 하나 이상의 변이체
- [0042] 를 포함할 경우, 환자가 상기 치료에 반응할 가능성이 있는 것으로 결정하는 단계
- [0043] 를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0044] 유사하게, 본 발명은 IgE 수준이 트라디피탄트를 이용한 아토피 피부염의 치료에 반응할 가능성 있는 것으로 식별된 환자를 식별하는 방법으로서, 환자의 기준선 IgE 수준이 약 100 kU/L을 초과할 경우 환자가 트라디피탄트 치료에 반응할 가능성이 있는 것으로 결정하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0045] 상기한 내용에 기초하여, 본 발명은 다음과 같이 설명될 수 있는 수많은 측면을 가진다:
- [0046] 본 발명의 제1 측면에서, 트라디피탄트가 체내로 투여되는 소양증 또는 아토피 피부염의 치료가 필요한 개체에 서 소양증 또는 아토피 피부염을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0047] 본 발명의 제2 측면에서, 소양증 및/또는 아토피 피부염의 치료가 필요한 개체에게 트라디피탄트를 체내로 투여 함으로써 상기 개체에서 소양증 및/또는 아토피 피부염을 치료하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 상기 방 법에서, 환자는, 환자가 예를 들어 50 kU/L, 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L일 수 있는 임계값 이상인 IgE 수준을 갖는다는 결정에 기초하여 치료를 위해 선택될 수 있다.
- [0048] 제1 또는 제2 측면에서, 트라디피탄트의 용량은 예를 들어 1일 2회의 85 mg로서 투여될 수 있는 100 내지 400 mg/일, 100 내지 300 mg/일, 100 내지 200 mg/일 또는 약 170 mg/일일 수 있다.
- [0049] 본 발명의 제3 측면에서, 소양증 및/또는 아토피 피부염을 앓고 있는 환자를 트라디피탄트로 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 IgE 수준 또는 트라디피탄트 치료 효과와 연관된 하나 이상의 SNP에서 환자의 유전자형 을 식별하는 단계; 및 환자가 높은 IgE 수준 또는 트라디피탄트 치료에 대한 양성 반응과 연관된 유전자형을 가 질 경우, 트라디피탄트를 제1 투여량으로 환자에게 체내로 투여하는 단계; 및 환자가 높은 IgE 수준 또는 트라 디피탄트 치료에 대한 양성 반응과 연관되지 않는 유전자형을 가질 경우, 트라디피탄트를 상기 제1 투여량을 초 과하는 제2 투여량으로 환자에게 체내로 투여하거나 트라디피탄트 이외의 약학적 활성 성분을 체내로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0050] 본 발명의 제4 측면에서, 소양증 및/또는 아토피 피부염을 앓고 있는 환자를 트라디피탄트로 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 환자의 기준선 IgE 수준을 식별하는 단계; 환자가 예를 들어 50 kU/L, 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L일 수 있는 임계값 이상인 기준선 IgE 수준을 가질 경우, 트라디피탄 트를 제1 투여량으로 환자에게 체내로 투여하고, 환자가 임계값을 초과하는 기준선 IgE 수준을 갖지 않을 경우, 트라디피탄트를 제1 투여량을 초과하는 제2 투여량으로 환자에게 체내로 투여하거나 트라디피탄트 이외의 약학 적 활성 성분을 체내로 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 제1 투여량은 1일 2회의 85 mg로서 투 여될 수 있는 약 170 mg/일일 수 있으며, 제2 투여량은 예를 들어 약 >170 내지 340 mg/일 또는 약 >170 내지 255 mg/일 수 있다.
- [0051] 본 발명의 제5 측면에서, 아토피 피부염을 앓고 있는 환자의 치료를 위한 트라디피탄트의 투여량을 선택하는 방 법으로서, 높은 IgE 수준 또는 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 하나 이상의 SNP에서 환자의 유전자형을 식별하는 것을 포함하고, 이때 환자의 유전자형이 높은 IgE 또는 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 하나 이상의 변이체를 포함할 경우, 상기 투여량은 약 170 mg/일이고; 환자의 유전자형이 높은 IgE 또는 양성 트라디 피탄트 치료 반응과 연관된 변이체를 포함하지 않을 경우, 상기 투여량은 약 170 mg/일을 초과하는 방법이 제공 된다.
- [0052] 본 발명의 제6 측면에서, 아토피 피부염을 앓고 있는 환자의 치료를 위한 트라디피탄트의 투여량을 선택하는 방 법으로서, 환자의 기준선 IgE 수준을 식별하는 것을 포함하고, 이때 환자의 기준선 IgE 수준이 예를 들어 50

kU/L, 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L과 같은 임계값 수준 이상일 경우, 투여량은 약 170 mg/일이고, 환자의 기준선 IgE 수준이 임계값 수준 미만일 경우, 투여량은 약 170 mg/일을 초과하는 방법이 제공된다.

[0053] 본 발명의 제7 측면에서, 환자가 트라디피탄트를 이용한 아토피 피부염 및/또는 소양증의 치료에 반응할 가능성이 있는지 여부를 예측하는 방법으로서, 높은 IgE 또는 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 하나 이상의 SNP에서 환자의 유전자형을 식별하는 것을 포함하고, 이때 환자의 유전자형이 높은 IgE와 연관된 하나 이상의 변이체를 포함할 경우, 환자는 상기 트라디피탄트 치료에 반응할 가능성이 있고; 환자의 유전자형이 높은 IgE 또는 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 변이체를 포함하지 않을 경우, 환자는 상기 치료에 반응할 가능성이 없는 방법이 제공된다.

[0054] 본 발명의 제8 측면에서, 환자가 트라디피탄트를 이용한 아토피 피부염 및/또는 소양증의 치료에 반응할 가능성이 있는지 여부를 예측하는 방법으로서, 환자의 기준선 IgE 수준을 식별하는 것을 포함하고, 이때 환자의 기준선 IgE가 예를 들어 50 kU/L, 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L과 같은 임계값 수준 이상일 경우 환자는 상기 트라디피탄트 치료에 반응할 가능성이 있고, 환자의 기준선 IgE가 임계값 수준 미만일 경우, 환자는 상기 치료에 반응할 가능성이 없는 방법이 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

[0055] 도 1은 실시예 1에 설명된 바와 같은 VAS 변화 대 트라디피탄트의 농도-중량의 산점도(스피어만 상관관계 P-값=0.0204)를 제공한다.

도 2는 실시예 1에 설명된 바와 같은 농도 중량 대 방문 시간을 도시하는 트라디피탄트의 혈청 수준의 산점도를 제공한다.

도 3은 실시예 3에 설명된 연구의 설계를 예시한다.

도 4는 실시예 3에 설명된 연구에서 시간 경과 대 기준선 결과로부터의 가려움 변화를 예시한다.

도 5는 실시예 3에 설명된 연구에서 시간 경과 대 질환 결과를 예시한다.

도 6은 실시예 5에 설명된 바와 같은 SNP rs276571과 IgE 수준과의 연관성을 예시한다.

도 7은 실시예 5에 설명된 바와 같은 SNP rs276571과 기준선 SCORAD와의 연관성을 예시한다.

도 8은 실시예 5에 설명된 바와 같은 SNP rs4575660과 로그 변환된 IgE 수준과의 연관성을 예시한다.

도 9는 실시예 5에 설명된 바와 같은 SNP rs2280090과 IgE 수준과의 연관성을 예시한다.

도 10은 실시예 6에 설명된 바와 같은, CTNNA3 rs57930837 소수 대립유전자(minor allele)의 보유자 중에서 아토피 피부염의 트라디피탄트 치료에 대한 반응자 및 비반응자의 백분율을 예시한다.

도 11은 실시예 6에 설명된 바와 같은, CTNNA3 rs57930837 유전자형에 의해 구분된 아토피 피부염의 트라디피탄트 치료에 대한 반응자 및 비반응자의 수(n)를 예시한다.

도 12는 도 6에 설명된 바와 같은 CTNNA3 rs57930837 변이체와 IgE 수준과의 연관성을 예시한다.

도 13은 실시예 6에 설명된 바와 같은 INADL rs11207834 변이체와 최악의 가려움 변화(Worst Itch change)와의 연관성을 예시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0056] 본 발명의 다양한 실시형태에서, 본원에 설명된 개선된 방법은 트라디피탄트를 사용하여 소양증 및/또는 아토피 피부염을 치료하는 방법, 아토피 피부염 및/또는 소양증을 앓고 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 트라디피탄트의 투여량을 선택하는 방법 및 환자가 아토피 피부염 및/또는 소양증에 대한 트라디피탄트 치료에 반응할 가능성이 있는지를 결정하는 방법을 포함한다.

[0057] 환자에서 아토피 피부염 및/또는 소양증을 치료하기 위해 트라디피탄트를 사용하는 방법은, 먼저 IgE 수준 또는 트라디피탄트 치료 효과 중 하나 또는 둘 다와 연관된 하나 이상의 SNP에서 환자의 유전자형을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 하기 실시예에 예시된 바와 같이, 기준선 면역글로불린 E(IgE) 수준은 트라디피탄트 치료 효과와 연관된다. 이러한 이유로, IgE의 유전자 변형인자도 트라디피탄트 치료 효과에 대한 마커로서 간주될 수 있

다. 추가로, IgE 수준과 무관하게 트라디피탄트 치료 효과와 직접적으로 연관된 다수의 유전자 마커가 본원에서 식별된다. 이러한 SNP의 예는 예를 들어 표 8, 표 10, 표 11 및 표 12에 제시되어 있다.

[0058] 식별 단계는 다수의 상이한 식별 방법을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 유전자형을 식별하는 것은 치료될 환자로부터 수집된 생물학적 샘플에 대해 유전자형 분석을 수행하는 것을 포함할 수 있다. 생물학적 샘플은 예를 들어 당업계에 알려진 바와 같이 혈액, 혈청, 타액, 소변 등을 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 유전자형을 식별하는 것은 환자의 병력, 결과 보고서 또는 이전에 수행된 분석 또는 유전자 테스트의 결과를 포함하는 다른 문서를 검토하는 것을 포함할 수 있다. 다른 추가의 측면에서, 식별은 분석이 다른 개체에 의해 수행되도록 하거나 요청하거나, 환자의 병력, 결과 보고서 또는 이전에 수행된 분석 또는 유전자 테스트의 결과를 포함하는 다른 문서를 검토하도록 하거나 요청하는 것을 포함할 수 있다.

[0059] 표시된 SNP 중 하나에서 환자의 유전자형이 높은 면역글로불린 E(IgE) 수준 또는 유의미한 트라디피탄트 치료 효과 중 하나 또는 둘 다와 연관되는 경우에, 방법은 트라디피탄트를 제1 투여량으로 환자에게 체내로 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 제1 투여량은 예를 들어 100 내지 400 mg/일, 100 내지 300 mg/일, 100 내지 200 mg/일 또는 약 85 내지 170 mg/일일 수 있으며, 이는 예를 들어 1일 2회의 50 내지 200 mg, 1일 2회의 50 내지 150 mg, 1일 2회의 50 내지 100 mg 또는 1일 2회의 약 85 mg으로 투여될 수 있다.

[0060] 환자의 유전자형이 표시된 SNP 중 어느 것에서도 높은 IgE 수준 또는 유의미한 트라디피탄트 치료 효과와 연관되지 않는 경우에, 방법은 대안적 치료를 포함한다. 이러한 대안적 치료는, 예를 들어 제1 투여량을 초과하는 제2 투여량에서의 트라디피탄트의 체내 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 투여량은 제1 투여량의 150%, 200%, 250% 또는 300%일 수 있거나, 170 mg/일 초과 내지 255 mg/일 또는 170 mg/일 초과 내지 340 mg/일일 수 있다. 170 mg/일 초과는 예를 들어 25% 초과를 의미할 수 있다. 이러한 증가된 투여량은 증가된 환자 모니터링을 동반할 수 있다. 다른 실시형태에서, 대안적인 치료는 트라디피탄트 이외의 약학적 활성 성분을 체내로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0061] 트라디피탄트를 이용하여 환자에서 아토피 피부염 및/또는 소양증을 치료하는 다른 방법은 먼저 환자의 기준선 IgE 수준을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 환자의 IgE 수준은 예를 들어 환자로부터 생물학적 샘플을 수득하고 생물학적 샘플에 존재하는 IgE의 양을 정량함으로써 식별할 수 있다. 생물학적 샘플은 예를 들어 혈액 샘플, 혈청 샘플 또는 당업계에 알려질 수 있는 유사한 것일 수 있다.

[0062] 가려움과 질환 중증도 둘 다에 있어, 높은 IgE 수준 대 낮은 IgE 수준을 기술하는 데 사용된 특정 컷오프(cutoff)와 관계없이, 낮은 IgE 수준과 비교하여 높은 IgE 수준을 갖는 환자들에서 지속적으로 강력한 치료 효과가 관찰된다. 예를 들어, 이러한 연관성은 높은 IgE 군이 예를 들어 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L인 임계값을 초과하는 것으로 정의되는지 여부 및 낮은 IgE 군이 예를 들어, 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L인 임계값 미만인 것으로 정의되는지 여부에 관계없이 관찰된다. 이러한 높은 IgE 수준 또는 낮은 IgE 수준의 정의들 중 어느 것이라도 본 발명을 실시하기 위해 사용될 수 있다.

[0063] 환자가 높은 IgE 수준, 예를 들어 50 kU/L, 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L인 임계값 이상의 IgE 수준을 갖는 것으로 결정될 경우, 환자는 유의미한 트라디피탄트 치료 효과를 나타낼 것으로 예상될 수 있다. 이러한 환자에게는 트라디피탄트가 제1 투여량으로 체내로 투여될 수 있다. 그러나, 환자가 선택된 임계값 미만, 예를 들어 50 kU/L 미만, 75 kU/L 미만, 100 kU/L 미만, 150 kU/L 미만, 200 kU/L 미만 또는 300 kU/L 미만의 기준선 IgE 수준을 가질 경우, 환자에게 트라디피탄트가 제1 투여량을 초과하는 제2 투여량으로 체내로 투여될 수 있거나, 트라디피탄트 이외의 약학적 활성 성분이 체내로 투여될 수 있다. 제1 투여량 및 제2 투여량은 실질적으로 이미 설명한 바와 같을 수 있다.

[0064] 아토피 피부염 및/또는 소양증을 앓고 있는 환자의 치료를 위한 트라디피탄트의 투여량을 선택하는 방법이 또한 본원에서 개시된다. 이러한 방법은 IgE 수준 또는 트라디피탄트 치료 효과 중 하나 또는 둘 다와 연관되는 본원에 설명된 하나 이상의 SNP에서 환자의 유전자형을 식별하거나, 대안적으로 환자의 IgE 수준을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 상기 유전자형 또는 IgE 수준을 식별하는 방법은 앞서 논의된 방법을 포함할 수 있다. 개체의 유전자형 또는 IgE 수준의 식별 또는 결정에 기초하여, 특정 환자에 대한 투여량이 선택될 수 있다. 예를 들어, 환자의 유전자형이 높은 IgE 또는 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 하나 이상의 변이체를 포함하거나 환자의 IgE 수준이 임계값, 예를 들어 50 kU/L, 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L을 초과하는 것으로 식별될 경우, 그 환자에 대해 약 170mg/일의 투여량이 선택될 수 있다. 이러한 투여량은 보다 특히, 예를 들어 1일 2회의 85mg일 수 있다. 환자의 IgE 수준이 임계값 미만, 예를 들어 50 kU/L, 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L 미만인 것으로 식별될 경우, 그 환자에 대해 약 170 mg/일 초과 투

여량이 선택될 수 있다. 이러한 투여량은 예를 들어 약 170 mg/일의 제1 투여량의 150%, 200%, 250% 또는 300% 일 수 있다. 따라서, 투여량은 예를 들어 약 170 mg/일 초과 내지 255 mg/일 또는 약 170 mg/일 초과 내지 340 mg/일일 수 있다.

[0065] 환자가 트라디피탄트를 이용한 아토피 피부염의 치료에 반응할 가능성이 있는지를 예측하는 방법이 본원에서 추가로 개시된다. 이러한 방법은 IgE 수준 또는 트라디피탄트 치료 효과 중 하나 또는 둘 다와 연관되는 것으로 본원에 설명된 하나 이상의 SNP에서 환자의 유전자형을 식별하거나 대안적으로 환자의 IgE 수준을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 상기 유전자형 또는 IgE 수준을 식별하는 방법은 앞서 논의된 방법을 포함할 수 있다. 개인의 유전자형 또는 IgE 수준의 식별 또는 결정에 기초하여, 환자가 트라디피탄트를 이용한 아토피 피부염 및/또는 소양증의 치료에 유리하게 반응할 가능성이 있는지 여부를 예측할 수 있다. 예를 들어, 환자의 유전자형이 높은 IgE 또는 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 하나 이상의 변이체를 포함하거나, 환자의 IgE 수준이 임계값, 예를 들어 50 kU/L, 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L을 초과하는 것으로 식별될 경우, 환자는 트라디피탄트 치료에 반응할 가능성이 있다. 그러나, 환자의 유전자형이 높은 IgE 또는 양성 트라디피탄트 치료 반응과 연관된 어떠한 변이체도 포함하지 않거나 환자의 IgE 수준이 임계값, 예를 들어 50 kU/L, 75 kU/L, 100 kU/L, 150 kU/L, 200 kU/L 또는 300 kU/L 미만인 것으로 식별될 경우, 환자는 트라디피탄트 치료에 반응할 가능성이 없거나 가능성이 적거나 트라디피탄트 치료에 대한 유의미한 반응을 나타낼 가능성이 적다. 이러한 정보는 특히 트라디피탄트 치료로 혜택을 얻을 수 있는 환자를 전향적으로 식별하는데 있어 그 가치가 있고, 특히 170 mg/일의 용량으로 트라디피탄트 치료에 반응할 가능성이 없는 개체의 경우에 성공적인 요법을 식별하기 위한 시도 및 시행 착오를 감소시키기 때문에 환자와 의료 전문가에게 유용하다. 이러한 개체는 예를 들어 상이한 약학적 활성 성분 또는 더 큰 용량의 트라디피탄트를 사용한 치료로부터 혜택을 얻을 수 있다.

[0066] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "환자" 및 "개체"는 트라디피탄트 투여에 의해 개선되는 하나 이상의 장애, 예를 들어 아토피 피부염, 소양증 및 아토피 피부염과 연관된 소양증으로 고통받는 포유동물을 지칭한다. 기니피그, 개, 고양이, 래트, 마우스, 말, 소, 양 및 인간이 상기 용어의 의미의 범위 내에서 포유동물의 예이다. 가장 바람직한 환자는 인간인 것으로 이해될 것이다.

[0067] 또한, 당업자가 유효량의 트라디피탄트를 이용하여 현재 장애로 고통받는 환자를 치료하거나 장애로 고통받는 환자를 예방적으로 치료함으로써 장애에 영향을 미칠 수 있는 것으로 인식된다. 따라서, 용어 "치료" 및 "치료하는"은 본원에 설명된 질환 또는 장애의 진행을 늦추거나, 중단시키거나, 정지시키거나, 제어하거나 또는 종결시킬 수 있는 모든 과정을 지칭하는 것으로 의도되고, 이러한 장애의 예방적 치료를 포함하지만, 반드시 모든 장애 증상의 완전한 제거를 나타내는 것은 아닌 것으로 의도된다.

[0068] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 트라디피탄트의 "유효량"은 본원에 설명된 장애를 치료하는 데 유효한 양을 지칭한다.

[0069] 투약과 관련하여, qd는 1일 1회 투약을 지칭하고; 1일 2회(bid) 투약은 전형적으로, 일반적으로 약 8시간 이상 또는 약 16시간 이상 간격, 예를 들어 10시간 내지 14시간 간격 또는 12시간 간격(Q12H)으로 아침에 1회 및 저녁에 1회 투약하는 것을 의미한다.

[0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, "제1", "제2" 등은 임의의 순서, 양 또는 중요도를 나타내지 않고, 하나의 요소를 다른 요소와 구별하기 위해 사용되며, 본원에서 용어 하나(원문의 "a" 및 "an")는 본원에서 수량의 제한을 나타내는 것이 아니라, 언급된 항목 중 적어도 하나의 존재를 나타낸다. 수량과 관련하여 사용되는 수식어 "약"은 언급된 값을 포함하고 문맥에 의해 규정된 의미를 갖는다(예를 들어, 특정 수량의 측정과 연관된 오차 정도를 포함한다). 본원에서 사용되는 접미사 "(들)"은 이것이 수식하는 용어의 단수와 복수 둘 다를 포함하고 이에 따라 하나 이상의 그 용어를 포함하는(예를 들어, 금속(들)은 하나 이상의 금속을 포함한다) 것으로 의도된다. 본원에 개시된 범위는 포괄적이고 독립적으로 조합가능하고(예를 들어, "약 25 mg 이하, 또는 보다 구체적으로 약 5 mg 내지 약 20 mg"의 범위는 범위 "약 5 mg 내지 약 25 mg"의 종점 및 모든 중간 값을 포함한다).

[0071] 당업자는 상기 바람직한 실시형태를 조합하거나 본원에 제공된 실시예를 참조함으로써 추가의 바람직한 실시형태가 선택될 수 있음을 이해할 것이다.

[0072] **실시예 1: 아토피 피부염 환자에서 만성 소양증의 치료를 위한 트라피탄트 단독요법**

[0073] II상 개념 증명 임상 연구(연구 ID VP-VLY-686-2101, "아토피 피부염과 연관된 치료-저항성 소양증이 있는 대상체에서 VLY-686의 개념 증명")를 실시하여 아토피 피부염 환자의 만성 소양증 치료에서 단독요법으로서의 트라디피탄트의 안전성과 효능을 조사한다.

- [0074] 가려움에 대한 100mm 단위 시각적 통증 스케일(Visual Analog Scale: VAS)로 측정하였을 때 트라디피탄트(기준선으로부터 40.5mm 개선,  $p < 0.0001$ )에 의한 기준선으로부터 매우 유의미하고 임상적으로 의미있는 개선에도 불구하고, 기준선으로부터의 변화에 미치는 매우 높은 위약 효과(기준선으로부터 36.5 mm 개선,  $p < 0.0001$ )로 인해 위약과의 통계적 차이가 없다. 그러나, 연구의 모든 환자에 걸친 집단 PK 샘플의 후속 분석은 개체들의 소양증 평가 시점에서 높은 수준의 트라디피탄트 노출을 갖는 개체에서 평가된 다수의 결과에 걸쳐 유의미하고 임상적으로 의미있는 반응을 나타낸다.
- [0075] II상 개념 증명 임상 연구의 사전 지정된 1차 평가변수(primary endpoint)는 가려움에 대한 시각적 통증 스케일(VAS)에서 기준선으로부터의 변화이다. 위약 효과가 높기 때문에, 이러한 사전 지정된 평가변수에 있어 위약과 큰 차이는 없다. 그러나, 후속 분석에서 노출 반응 관계가 있다는 것이 밝혀졌다. 트라디피탄트의 혈장 수준이 높은 개체에서 평가된 몇가지 소양증 관련 결과에 걸쳐 유의미하고 임상적으로 의미있는 반응이 있는 것으로 관찰된다. 연구 전반에 걸쳐 조사된 데이터에 기초하여, 트라디피탄트의 낮은 혈장 수준은 환자의 가려운 감각을 개선시키는 효능의 임계값 미만일 수 있다.
- [0076] **방법**
- [0077] 본 연구에서, 연구에 포함시키기 전 2일 중 하루 동안 시각적 통증 스케일(VAS) 점수가 70 mm을 초과한 환자는 저녁에 100mg의 트라디피탄트( $n=34$ ) 또는 위약( $n=35$ )을 1일 1회 경구 투여받도록 무작위 분류된다. 본 연구의 트라디피탄트 군(arm)에서 트라디피탄트는 저녁에 100mg의 양으로 표준 부형제를 함유한 캡슐로 환자에게 경구 투여된다. 임상 평가는 3주 또는 4주의 매일 처리 후에 또는 3주와 4주 둘 다에서 이루어지며, 각각의 평가는 마지막 처리 후 다음날 오전 또는 마지막 처리 후 다음날 오후에 수행된다. 트라디피탄트는 캡슐 중에 트라디피탄트와 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 속방출 형태로 투여된다. 트라디피탄트 입자 크기는 대략:  $D_{10}$ :  $<5 \mu m$ ,  $D_{50}$ :  $<10 \mu m$ ,  $D_{90}$ :  $<25 \mu m$ 이며, 여기서  $D_{10}$ 은 입자의 10%가 표시된 평균 입자 크기의 것임을 의미하고,  $D_{50}$ 은 입자의 50%가 표시된 평균 입자 크기의 것임을 의미하고,  $D_{90}$ 은 입자의 90%가 표시된 평균 입자 크기의 것임을 의미한다.
- [0078] 기준선 VAS 점수는 트라디피탄트 군 및 위약 군에서 각각 76.1 및 77.2이다. 효능은 다수의 임상 연구 도구를 통해 평가된다. 또한, 효능 평가시, 트라디피탄트의 혈장 수준을 결정하기 위해 PK 분석을 위한 혈액 샘플을 수집한다.
- [0079] **결과**
- [0080] 도 1에 도시된 바와 같이, 트라디피탄트 처리군에서의 PK-PD(약동학-약력학) 분석은 트라디피탄트의 혈액 수준과 기준선으로부터의 VAS 변화 사이의 유의미한 상관관계를 보여준다( $p < 0.05$ ). 효능 평가 시점에서 트라디피탄트의 순환 수준이 더 높은 개체는 더 높은 반응 정도를 나타낸다. 도 2에 도시된 소양증 평가 시간에 대한 별개의 PK 분석은 본 연구에서 환자의 대략 절반이 이들의 소양증 평가를 위해 오전(AM 군, 투약 후 약 12시간)에 방문했으며 이들 환자가 오후(PM 군, 투약 후 약 18시간)에 방문한 환자보다 트라디피탄트의 혈액 수준이 더 높다는 것을 보여준다.
- [0081] AM-평가된 환자와 PM-평가된 환자에 걸친 트라디피탄트의 평균 혈장 농도는 약 125 ng/mL 내지 약 225 ng/mL이다. 오후(PM)에 평가된 환자(평균=마지막 투여 후 약 20시간)는 오전(AM)에 평가된 환자(평균=마지막 투여 후 약 15시간)보다 트라디피탄트의 혈장 농도가 더 낮은 경향이 있다. PM 군의 평균 혈장 농도는 약 125 ng/mL이고, AM 군의 평균 혈장 농도는 약 225 ng/mL이며, 그 차이는 주로 투여 후 시간 길이에 기인한다. 보다 유의미하게, 이 결과는 혈장 농도가  $>100 \text{ ng/mL}$ (예를 들어, 약 125 ng/mL 이상, 약 150 ng/mL 이상, 약 175 ng/mL 이상, 약 200 ng/mL 이상 또는 약 225 ng/mL 이상)인 환자가 혈장 농도가 더 낮은 환자보다 더 큰 효능을 나타내는 경향이 있도록 하는 혈장 농도와 효능 사이의 상관관계를 보여준다.
- [0082] AM 군에 대한 추가 분석은 위약과 비교하여 유의미하고 임상적으로 의미있는 트라디피탄트의 효과를 나타내며 표 1에 제시되어 있다. 더 높은 트라디피탄트 농도는 본 연구에서 만성 소양증 치료시 더 높은 효능과 연관된다. PM 군에서의 유사한 분석은 트라디피탄트와 위약 사이에 유의차가 없음을 보여준다.

[0083]

소양증 측정치의 군 효능 분석

	AM				PM			
	트라디피탄트	위약	차이	P-값	트라디피탄트	위약	차이	P-값
	N=18	N=17			N=13	N=11		
1차								
VAS 평균 변화	-54	-30.3	-23.7	0.007	-28.8	-34.6	5.82	0.6701
2차								
VAS 최악의 변화	-47.9	-26	-21.9	0.0302	-32.3	-41.3	8.99	0.5153
VRS 변화	-1.46	-0.67	-0.79	0.0496	-1.29	-1.16	-0.13	0.7881
DLQI 변화	-2.52	-2.87	0.35	0.8458	-5.45	-3.56	-1.89	0.2423
PBI	1.47	0.73	0.74	0.0393	1.01	1.4	-0.39	0.4696
CGIC	2.46	3.61	-1.15	0.0497	2.47	2.29	0.19	0.7452
SCORAD 변화	-9.58	-4.36	-5.23	0.0027	-6.29	-7.18	0.88	0.7061
표 1 약어: 시각적 통증 스케일(VAS), 구두 평가 스케일(Verbal Rating Scale: VRS), 피부 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index: DLQI), 변화에 대한 전반적 임상 견해(Clinical Global Impression of Change: CGI-C), 환자 혜택 지수(Patient Benefit Index: PBI), 아토피 피부염 점수 지수(SCORing Atopic Dermatitis Index: SCORAD).								

[0084]

이들 데이터는 NK-1R 길항제인 트라디피탄트가 소양증 환자에서 증상 완화(VAS, VRS, SCORAD 주관적)를 제공할 수 있다는 가설과 일치한다. 기저 질환(SKINDEX, SCORAD 객관적, EASI 및 DLQI)에 해당하는 평가변수도 본 연구에서 수집한다. 이러한 결과들은 단기 4주 연구에서 가려움 증상을 표적으로 하는 약물로부터 예상될 수 있는 위약과의 어떠한 유의차도 나타나지 않는다. 중요하게도, 소양증으로서 아토피 피부염과 연관된 난치성 가려움은 환자의 주요 호소증상이며, CGI-C 스케일 및 PBI 스케일에서도 볼 수 있는 효과는 임상가와 환자 관점 둘 다에서 인식할 수 있는 전반적인 임상적으로 의미있는 효과를 시사한다.

[0085]

결론

[0086]

이들 데이터는 소양증, 예를 들어 아토피 피부염과 연관된 소양증을 앓고 있는 환자에서, 트라디피탄트, 예를 들어 형태 IV 또는 형태 V(또는 이의 약학적으로 허용되는 염)을 적어도 약 100 ng/mL, 예를 들어 125 ng/mL 이상, 150 ng/mL 이상, 175 ng/mL 이상, 200 ng/mL 이상 또는 225 ng/mL 이상의 혈장 농도를 달성하는 데 필요한 양 및 투약 빈도로 경구 투여함으로써 환자를 치료할 수 있다는 결론에 대한 뒷받침을 제공한다. 이러한 혈장 농도 수준은, 예를 들어, 트라디피탄트를 보다 높은 용량에서 속방출 고체 투여 형태로 또는 개선된 생체이용율을 갖는 속방출 형태로 또는 제어된 방출 형태로 1일 1회 경구 투여함으로써 또는 트라디피탄트를 낮은 용량에서 속방출 또는 제어된 방출 형태로 1일 수차례, 예를 들어 1일 2회 이상 경구 투여함으로써 달성될 수 있다. 연구 데이터는 유효한 혈장 농도가 속방출 캡슐 중의 고체 형태의 100 mg/일 트라디피탄트로 처리 후 약 12 내지 18시간, 예를 들어 약 15시간차에 달성될 수 있음을 보여주지만, 제어된 방출 제형을 포함하지만 이에 한정되지 않는 상이한 제형 및/또는 상이한 용량을 사용해서도 유효한 혈장 농도를 달성하는 것이 가능할 수 있음이 이해될 것이다.

[0087]

결론적으로, 본 연구는 주로 큰 위약 효과로 인해 본 연구에 대해 사전 정의된 용량의 트라디피탄트의 전체적인 효과를 보여주지는 못하지만, 본 연구는 트라디피탄트의 높은 혈중 농도일 때에 평가되는 환자 군에서 PK-반응 관계뿐만 아니라 유의미한 혜택을 입증한다. 본 연구에서 트라디피탄트 1일 1회(qd)의 100 mg은 내약성이 양호하며 이상반응(adverse event) 프로파일은 경증이며 위약과 유사하다.

[0088]

환자의 소양증 증상이 개선되거나 제거될 때까지, 예를 들어 환자가 기상 시간 동안 거의 정상적으로 기능할 수 있고 수면 시간 동안 거의 정상적으로 잠을 잘 수 있을 정도로 개선될 때까지 환자의 치료는 계속될 수 있다.

[0089]

상기 논의된 바와 같이, 데이터는 소양증, 예를 들어 아토피 피부염과 연관된 소양증을 앓고 있는 환자에서, 트라디피탄트를 경구 투여함으로써 환자를 치료할 수 있음을 나타낸다. 추가 연구는 다양한 투약 방식의 안전성과 효능을 입증한다.

[0090]

실시예 2: 트라디피탄트의 혈장 농도 수준

[0091]

연구 3일차에 건강한 참가 대상체에게 85mg 트라디피탄트를 경구 투여한 다음, 연구 4일 내지 16일차에 85mg 트라디피탄트 Q12H를 경구 투여하는 연구를 수행한다. 트라디피탄트의 혈장 농도 수준은 3일차, 7일차 및 11일차

에 각각 측정한다.

[0092] 본 연구는 1일 1회(qd)의 85mg 트라디피탄트(3일차)를 투여하면 0 내지 12시간에 걸쳐 실시예 1의 PM 군에서 관찰된 혈장 농도의 약 50%인 평균 혈장 농도를 생성함을 예시한다. 7일차 및 11일차에, 1일 2회의 85 mg(구체적으로, Q12H) 트라디피탄트의 투여 후 0 내지 12시간에 걸친 평균 혈장 농도는 실시예 1의 PM 군에서 관찰된 혈장 농도의 약 150%이다. 각 시점에서 0 내지 12시간에 걸친 평균 혈장 농도는 0 내지 12 시간 동안의 AUC((시간) x (ng/mL))를 12시간으로 나누어서 결정한다.

[0093] 이러한 결과도 소양증, 예를 들어 아토피 피부염과 관련된 소양증을 앓고 있는 환자에서, 실시예 1의 PM 군에서 관찰된 125 ng/mL를 초과하는 혈장 농도를 달성하기 위해 트라디피탄트, 예를 들어 형태 IV 또는 형태 V(또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 1일 2회의 85 mg, 예를 들어 85 mg Q12H의 양으로 경구 투여함으로써 환자를 치료할 수 있음을 나타낸다.

[0094] **실시예 3: 아토피 피부염과 연관된 만성 소양증의 트라디피탄트 치료**

[0095] VAS로 측정시 만성 소양증을 감소시키는데 있어 트라디피탄트의 효능을 위약과 비교하여 결정하기 위해 II상, 다기관, 무작위화, 이중맹검, 위약 대조 임상 연구("아토피 피부염과 연관된 치료-저항성 소양증에서의 트라디피탄트", clinicaltrials.gov Study ID NCT02651714)를 실시한다.

[0096] **방법**

[0097] 연구의 포함 기준은 환자 병력, 70 mm 이상(100 mm 중)의 VAS에 의한 평균 가려움 점수, 무작위 분류 전 지난 3 일 중 적어도 하루에서 3 이상의 구두 반응 점수(VRS) 및 80 미만의 SCORAD에 따른 치료에 불응성인 AD와 관련된 된 만성( $\geq 6$  주) 가려움을 포함한다. 연구 인구통계는 하기 표 2에 보고한다.

## 표 2

[0098] 인구통계 연구

모든 무작위 분류된 대상체	트라디피탄트 (n=84)	위약 (n=84)	총 (n=168)
<b>성별 - n (%)</b>			
남성	32 (38.1)	31 (36.9)	63 (37.5)
여성	52 (61.9)	53 (63.1)	105 (62.5)
<b>연령(세)</b>			
N	84	84	168
평균 (SD)	41.05 (13.139)	39.13 (13.568)	40.09 (13.350)
중간값	41.82	38.42	40.36
최소, 최대	18.3, 66.9	18.0, 64.1	18.0, 66.9
<b>인종 - n (%)</b>			
백인	49 (58.3)	57 (67.9)	106 (63.1)
흑인 또는 아프리카계 미국인	24 (28.6)	18 (21.4)	42 (25.0)
아시아인	6 (7.1)	5 (6.0)	11 (6.5)
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	1 (1.2)	1 (0.6)
하와이 원주민 또는 다른 태평양 섬 주민	2 (2.4)	0	2 (1.2)
기타	3 (3.6)	3 (3.6)	6 (3.6)
<b>민족 - n (%)</b>			
히스패닉계 또는 라틴계	23 (27.4)	21 (25.0)	44 (26.2)
히스패닉계 또는 라틴계가 아님	61 (72.6)	63 (75.0)	124 (73.8)
보고하지 않음	0	0	0
미상	0	0	0
<b>BMI 범주 - n (%)</b>			
<25 mg/kg <sup>2</sup>	29 (34.5)	31 (36.9)	60 (35.7)
25 $\leq$ x <30 mg/kg <sup>2</sup>	31 (36.9)	22 (26.2)	53 (31.5)
$\geq$ 30 mg/kg <sup>2</sup>	24 (28.6)	31 (36.9)	55 (32.7)

[0099] 환자는 1일 2회의 85mg 트라디피탄트 또는 위약(1:1)을 투여받도록 무작위 분류한다. 무작위, 위약-대조, 이중 맹검 연구를 위한 설계는 도 3에 도시되어 있다. AD와 연관된 만성 소양증이 있는 개체에게 8주 동안 1일 2회의 85mg 트라디피탄트 또는 위약을 투여한다. 평균 가려움 중증도 및 최악의 가려움 중증도를 VAS에 의해 평가하고, VRS는 2주마다 평가한다. 또한, 치료는 객관적 및 주관적 아토피 피부염 점수(SCORAD) 지수(아토피 피부염의 중증도 점수: The SCORAD Index, Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, Dermatology 1993; 186:23-31)과 습진 영역 및 중증도 지수(Eczema Area and Severity Index: EASI)(Hanifin *et al.*, The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis, Experimental Dermatology 10(1):11-18 (2001)) 둘 다를 사용하여 격주로 평가한다. 변화에 대한 전반적 임상 견해(CGI-C) 스케일, 가려움과 AD 둘 다에 대한 전반적 환자 변화 견해(Patient Global Impression of Change: PGIC) 스케일, 환자 혜택 지수(PBI) 및 SKINDEX-16 스케일도 평가를 위해 사용한다. 수치 등급 스케일(NRS)에 의해 최악 및 평균 가려움을 보고하기 위해 매일 2회 설문지를 작성한다.

[0100] 객관적 SCORAD 평가는 확장, 강도, 찰상, 홍반, 진물 또는 가피, 부종 또는 구진의 존재, 태선화 및 피부 건조를 포함하는 매개변수를 포함한다. 주관적 SCORAD 평가는 가려움과 불면증에 대한 환자 평가를 포함한다.

### [0101] 결과

[0102] 언급한 바와 같이, 연구에 참여하는 168명의 환자는 1일 2회의 85mg 트라디피탄트(n=84) 및 1일 2회의 위약(n=84)으로 무작위 분류한다. 연구의 트라디피탄 군으로 무작위 분류된 84명의 환자 중에서 56명의 환자가 연구를 완료하고 28명이 중단한다. 위약으로 무작위 분류된 84명의 환자 중에서 59명이 연구를 완료하고 25명이 중단한다.

[0103] 본 연구의 결과는 하기 표 3 내지 표 4뿐만 아니라 도 4 내지 도 5에 도시되어 있다. 상기 실시예 1에 설명된 연구의 AM 결과와 유사하게, 최악의 가려움(p=0.019), PBI(p=0.038), CGI-C(p=0.007) 및 객관적 SCORAD 스케일(p=0.005)과 관련하여 트라디피탄트와 위약 사이의 통계적 유의차가 관찰된다. 또한, 가려움과 질환 중증도 둘 다에서의 치료 효과는 2주차 정도로 조기에 명백하다(도 4 내지 도 5). 아토피 피부염 증상의 하위세트를 매일 기록하여 수집하고, 이는 또한 2주차 전의 차이를 나타낸다.

[0104] 이러한 결과들은 또한 가려움과 AD 둘 다(각각, p=0.0246 및 0.007)의 PGI-C 평가와 관련하여 통계적 유의차를 나타내고, SCORAD 평가시 50% 이상의 개선 또는 EASI 평가시 75% 이상의 개선을 경험하는 환자의 비율은 위약과 비교하여 트라디피탄트로 처리된 환자들의 경우 통계적으로 더 크다.

### 표 3

[0105] 8주차에서의 치료 의향(intent-to-treat) 분석

계속	ITT 집단			
		트라디피탄트	위약	p-값
<b>가려움 결과</b>				
	평균 가려움 VAS	-41.5	-35.8	0.306
	최악의 가려움 VAS	-44.2	-30.6	0.019
	최악의 가려움 NRS 야간	-3.4	-2.4	0.029
	최악의 가려움 NRS 주간	-3.3	-2.5	0.074
<b>질환 결과</b>				
	SCORAD 총계	-21.3	-13.6	0.008
	객관적 SCORAD	-13.3	-7.2	0.005
	주관적 SCORAD	-8.1	-6.7	0.157
<b>전반적 견해 결과</b>				
	CGI-C	2.6	3.3	0.007
	PGI-C 가려움	2.6	3.2	0.025
	PGI-C AD	2.7	3.4	0.007
<b>삶의 질 결과</b>				
	PBI	1.7	1.2	0.038
	SKINDEX-16	-34.8	-26.6	0.102

범주	ITT 집단			
가려움 결과				
	최악의 가려움 VAS $\geq 40$	52.60%	34.70%	0.037
	최악의 가려움 VAS $\geq 30$	56.60%	38.90%	0.049
질환 결과				
	SCORAD $\geq 50\%$	44.00%	20.80%	0.004
	EASI $\geq 75\%$	21.10%	11.10%	0.067

표 4

[0106]

아토피 피부염과 연관된 치료-저항성 소양증에서의 트라디피탄트 연구 결과

	트라디피탄트	위약	차이	p 값
평균 가려움 VAS	-41.5	-35.8	-5.7	0.306
최악의 가려움 VAS	-44.2	-30.6	-13.6	0.019
최악의 가려움 VAS ( $\geq 40$ )	52.6%	34.7%	17.9%	0.0373
최악의 가려움 NRS 야간	-3.4	-2.4	-1.05	0.0294
최악의 가려움 NRS 주간	-3.3	-2.5	-0.81	0.0741
SCORAD 총계	-21.28	-13.6	-7.68	0.008
객관적 SCORAD	-13.33	-7.23	-6.1	0.005
주관적 SCORAD	-8.14	-6.71	-1.43	0.157
CGIC	2.6	3.3	-0.7	0.007
PGIC 가려움	2.56	3.17	-0.6	0.0246
PGIC AD	2.74	3.45	-0.71	0.007
PBI	1.72	1.24	0.48	0.038
SCORAD $\geq 50\%$	44.0%	20.8%	23.2%	0.0044
EASI $\geq 75\%$	21.1%	11.1%	10.0%	0.0667

[0107]

결론

[0108]

상기 설명한 결과는 트라디피탄트가 최악의 가려움 환자 경험의 강도뿐만 아니라 아토피 피부염 중증도를 개선한다는 것을 보여준다. 트라디피탄트는 다수의 가려움 측정치에서 유의미하고 임상적으로 의미있는 개선을 나타낸다. 구체적으로, 최악의 가려움 시각적 통증 스케일(VAS) 측정에서 유의미한 개선이 관찰된다( $p=0.019$ ). 트라디피탄트는 또한 최악의 가려움 VAS 점수의 기준선으로부터 40 포인트 이상의 개선( $p=0.037$ ) 또는 30 포인트 이상의 개선( $p=0.049$ )을 달성한 환자에서 최악의 가려움에 대한 반응자 분석에서 유의미한 효과를 나타낸다. 평균 가려움 VAS의 사전 지정된 1차 평가변수에서, 트라디피탄트는 위약에 비해 개선을 보여주지만, 이러한 효과는 높은 위약 효과 및 이러한 측정치의 민감도 결여로 인해 유의적이지 않다.

[0109]

급는 행동과 연관되는 관찰된 최악의 가려움의 개선과 일치하여, 트라디피탄트는 또한 총 SCORAD 스케일( $p=0.008$ ) 및 객관적 SCORAD 스케일( $p=0.005$ )에서 유의미한 개선을 보여줌으로써 질환 변경(disease modifying) 특성을 나타낸다. 구체적으로, 트라디피탄트는 찰상, 홍반, 진물 및 건조를 포함하는 아토피 피부염의 중증도의 몇가지 임상적 특징에서 유의미한 개선을 보여준다.

[0110]

이러한 임상적으로 의미있는 효과는 또한 변화에 대한 전반적 임상 견해 스케일(Clinical Global Impression scale-Change: CGI-C), 전반적 환자 견해 스케일(Patient Global Impression scale: PGI-C) 가려움( $p=0.024$ ) PGI-C AD( $p=0.007$ )의 유의미한 개선을 동반한다. 유사하게, 트라디피탄트는 또한 환자 혜택 지수 스케일(PBI)에 의해 측정된 직접적 환자 보고 혜택을 보여준다( $p=0.037$ ). 이러한 개선들뿐만 아니라, EASI 평가(정도(4곳의 신체 영역 - 두경부, 몸통, 상지, 하지 각각에서 해당범위 비율(percent coverage))를 측정함) 및 질환 중증도(발

적, 두께, 굵기 및 태선화를 평가함)에 의해 측정된 개선들은 소양증 증상 이외에도 기저 AD 질환의 측정치를 개선시키는 데 있어 트라디피탄트의 효과를 입증한다.

#### [0111] 실시예 4: 면역글로불린 E

[0112] 상기 실시예 3에 설명된 연구에서는, 면역글로불린 E(IgE) 수준 및 아토피 피부염 및 소양증에 미치는 트라디피탄트 처리의 효과를 분석하기 위한 탐색적 분석을 수행한다. 분석의 목적상, 100 kU/L 이상의 IgE 수준을 갖는 연구 참가자는 높은 IgE 수준을 갖는 것으로 간주되는 반면, 100 kU/L 미만의 IgE 수준을 갖는 연구 참가자는 낮은 IgE 수준을 갖는 것으로 간주된다. 전체 연구 집단, 높은 IgE 군 및 낮은 IgE 군 각각에 대한 기준선 평균 및 범위 SCORAD 총계는 하기 표 5에 제시한다.

표 5

[0113] 기준선 SCORAD 측정치

	처리군	N	평균 (SCORAD 총)	표준 편차	(SCORAD 총계) 범위	
					최소	최대
높은 IgE	위약	37	47.81	14.03	18.33	78.32
	트라디피탄트	38	50.99	13.03	24.19	79.76
낮은 IgE	위약	34	42.48	12.82	11.24	62.81
	트라디피탄트	35	45.12	12.91	14.04	72.92
총 집단		144	46.7		11.2	79.76

[0114] 표 5에 나타낸 SCORAD 총계의 평균 및 범위는 연구 집단이 경증에서 중증에 이르기까지 질환 중증도의 상이한 계층에 걸쳐 있음을 보여준다. 표 5는 또한 높은 IgE 군과 낮은 IgE 군 간의 질환 중증도의 유사성을 예시한다. 표 6(하기)은 높은 기준선 IgE 수준(IgE ≥ 100 kU/L)을 갖는 개체에서 아토피 피부염과 연관된 치료-저항성 소양증에서의 트라디피탄트의 연구 결과를 제시하고, 표 7(하기)은 낮은 기준선 IgE 수준(IgE < 100 kU/L)을 갖는 개체에서 아토피 피부염과 연관된 치료-저항성 소양증에서의 트라디피탄트의 연구 결과를 제시한다. 표 6 내지 표 7의 데이터는 상기 표 4에 나타낸 데이터를 IgE 수준에 따라 나눈 것을 나타낸다.

표 6

[0115] 높은 IgE를 갖는 개체의 아토피 피부염과 연관된 치료 저항성 소양증에서의 트라디피탄트의 연구 결과

	ITT 집단	트라디피탄트	위약	차이	P-값	
1차	평균 가려움 VAS	-41.9	-26.9	-14.97	0.0678	
2차	최악의 가려움 VAS	-43.9	-18.2	-25.7	0.0020	
	최악의 가려움 VAS ≥ 40	50.0%	21.6%	28.4%	0.0158	피서
	최악의 가려움 VAS ≥ 30	57.9%	21.6%	36.3%	0.0020	피서
	평균 가려움 NRS	-3.4	-1.8	-1.6	0.0072	
	최악의 가려움 NRS	-3.6	-1.6	-2.1	0.0012	
	수면장애	-3.5	-1.8	-1.7	0.0086	
	최악의 가려움 NRS 야간	-3.8	-1.6	-2.14	0.0011	
	최악의 가려움 NRS 주간	-3.7	-1.6	-2.06	0.0015	
	SCORAD 총계	-20.3	-10.3	-9.9	0.0220	
	객관적 SCORAD	-11.7	-5.4	-6.4	0.0495	
	확장	-2.4	-1.6	-0.72	0.7830	
	강도	-3.2	-1.4	-1.75	0.0380	
	찰상	-0.80	-0.24	-0.56	0.0043	
	홍반	-0.46	-0.31	-0.15	0.3722	
	진물/가피	-0.53	-0.30	-0.23	0.1503	
	부종/구진	-0.62	-0.23	-0.39	0.0501	
	태선화	-0.42	-0.15	-0.27	0.1661	
	피부 건조	-0.62	-0.36	-0.27	0.1727	

	주관적 SCORAD	-8.7	-5.6	-3.1	0.0443	
	가려움	-4.7	-2.7	-2.04	0.0090	
	불면증	-4.0	-2.9	-1.12	0.1585	
	CGIC	2.6	3.5	-0.96	0.0076	
	PGIC 가려움	2.7	3.5	-0.82	0.0447	
	PGIC AD	3.0	3.9	-0.91	0.0199	
	PBI	1.7	0.99	0.67	0.0514	
	EASI	-3.78	-2.65	-1.13	0.4814	
	로그 EASI	-0.8	-0.35	-0.46	0.0702	
	SCORAD 50	47.4%	10.8%	36.6%	0.0008	LOCF
	EASI 75	23.7%	5.4%	18.3%	0.0467	LOCF
	VRS	-1.529	-0.9694	-0.5597	0.0354	

표 7

[0116]

낮은 IgE를 갖는 개체의 아토피 피부염과 연관된 치료 저항성 소양증에서의 트라디피탄트의 연구 결과

	ITT 집단	트라디피탄트	위약	차이	P-값	
1차	평균 가려움 VAS	-39.3	-46.1	6.8	0.3793	
2차	최악의 가려움 VAS	-44	-43	-0.9	0.9064	
	최악의 가려움 VAS $\geq 40$	55.6%	50.0%	5.6%	0.8109	피서
	최악의 가려움 VAS $\geq 30$	55.6%	58.8%	-3.2%	0.8133	피서
	평균 가려움 NRS	-2.9	-3.4	0.4	0.5103	
	최악의 가려움 NRS	-2.9	-3.2	0.3	0.6291	
	수면장애	-3.0	-3.0	0.2	0.8948	
	최악의 가려움 NRS 야간	-3.0	-3.1	0.08	0.9089	
	최악의 가려움 NRS 주간	-2.9	-3.3	0.43	0.5112	
	SCORAD 총계	-19.9	-17.1	-2.8	0.4569	
	객관적 SCORAD	-13.1	-9.4	-3.7	0.1981	
	확장	-1.9	-1.0	-0.94	0.2187	
	강도	-3.6	-2.6	-0.99	0.2241	
	찰상	-0.74	-0.49	-0.24	0.2287	
	홍반	-0.74	-0.43	-0.31	0.1098	
	진물/가피	-0.61	-0.43	-0.18	0.1873	
	부종/구진	-0.43	-0.51	0.08	0.7182	
	태선화	-0.49	-0.46	-0.03	0.8770	
	피부 건조	-0.73	-0.33	-0.40	0.0383	
	주관적 SCORAD	-7.2	-7.6	0.43	0.7575	
	가려움	-4.0	-4.2	0.13	0.8646	
	불면증	-3.2	-3.5	0.29	0.6783	
	CGIC	2.7	3.1	-0.3	0.3381	
	PGIC 가려움	2.3	2.8	-0.48	0.1563	
	PGIC AD	2.4	3	-0.6	0.1008	
	PBI	1.98	1.47	0.5	0.1283	
	EASI	-2.7	-2.23	-0.47	0.5451	
	로그 EASI	-0.67	-0.45	-0.21	0.2749	

	SCORAD 50	40.0%	32.4%	7.7%	0.6183	LOCF
	EASI 75	19.4%	17.7%	1.8%	1.0000	LOCF
	VRS	-1.54	-1.31	-0.23	0.3519	

[0117] 표 6 내지 표 7의 데이터는 기준선 측정치와 비교한 결과를 보여준다. 표 6의 데이터에 의해 예시된 바와 같이, 높은 기준선 IgE를 갖는 환자에서 트라디피탄트는 예를 들어 최악의 가려움 및 수면을 포함하여 연구된 대부분의 매개변수에서 유의미한 효과( $p < 0.05$ )를 나타낸다. 놀랍게도, 낮은 IgE 수준을 갖는 개체(표 7)와 비교할 때, 높은 IgE 수준을 갖는 개체(표 6)도 아토피 피부염 질환 중증도 측정치에서 유의미한 치료 효과를 나타낸다. 8주차의 동일한 분석에서, 트라디피탄트 처리된 환자의 47%가 위약 처리된 환자의 11%와 비교하여 적어도 50% SCORAD 감소(SCORAD 50)를 달성한다( $p=0.0008$ ).

[0118] 본 분석의 목적상, 100 kU/L 이상의 IgE 수준을 갖는 개체는 높은 IgE 수준을 갖는 것으로 간주되는 반면, 100 kU/L 미만의 IgE 수준을 갖는 개체는 낮은 IgE 수준을 갖는 것으로 간주된다. 높은 IgE 수준을 갖는 개체가 50 kU/L 이상 내지 300 kU/L 이상의 IgE 수준을 갖는 것으로 정의되는 추가 분석을 또한 수행한다. 가려움과 질환 중증도 둘 다에서, 높은 IgE 군이 예를 들어  $IgE \geq 50$  kU/L,  $\geq 100$  kU/L 또는  $\geq 300$  kU/L로 정의되는지 여부 및 낮은 IgE 군이 예를 들어  $IgE < 50$  kU/L,  $< 100$  kU/L 또는  $< 300$  kU/L로 정의되는지 여부에 관계없이, 낮은 IgE 군에 비해 높은 IgE 군에서 지속적으로 더 강력한 치료 효과가 관찰된다. 표준 실험실(reference lab)에 의해 성인의 정상 범위 상한으로 간주되는 값으로서 가장 상세한 분석(표 6 내지 표 7)에 대한 높은 IgE 군의 컷 오프로서 100 kU/L 이상이 선택된다. 이러한 결과를 바탕으로 소아의 정상 범위를 추정하여, 소아 집단 내의 높은 IgE 군을 아토피 피부염의 가려움 및 질환 중증도에 미치는 트라디피탄트 효과에 대해 정의할 수 있다.

[0119] 이들 데이터로부터, 높은 기준선 IgE 수준을 갖는 환자는 낮은 IgE 수준을 갖는 환자보다 가려움과 질환 중증도 둘 다에 미치는 더 큰 효과 크기를 나타내는 것으로 결론이 내려진다. 표 6 내지 표 7에서 높은 IgE 수준과 낮은 IgE 수준을 구분하기 위한 컷오프로서 100 kU/L이 사용되지만, 예를 들어 75 kU/L 초과, 100 kU/L 초과, 150 kU/L 초과, 200 kU/L 초과, 30 내지 700 kU/L, 50 내지 200 kU/L, 100 내지 200 kU/L 또는 200 내지 2,000 kU/L의 IgE 수준을 갖는 개체도 높은 IgE 수준을 갖는 것으로 간주될 수 있다는 것은 주목할 사항이다. 따라서, 75 kU/L 초과, 100 kU/L 초과, 150 kU/L 초과, 200 kU/L 초과, 30 내지 700 kU/L, 50 내지 200 kU/L, 100 내지 200 kU/L 또는 200 내지 2,000 kU/L의 IgE 수준을 갖는 개체는 예를 들어 트라디피탄트와 같은 NK-1 수용체 길항제를 이용한 치료를 위해 선택될 수 있다.

[0120] 또한, 상기 데이터는 트라디피탄트가 아토피 피부염에 관해 유의미한 질환 변경 효과를 갖는다는 것을 보여준다. 이러한 효과는 예를 들어 IGA, EASI, SCORAD, CGIC 및 PGIC와 같은 측정법 및 이들의 각 아토피 피부염 징후 및 증상을 사용하여 정량할 수 있다.

#### [0121] 실시예 5: IgE의 유전자 변형인자

[0122] IgE 조절곤란을 초래하는 유전적 위험 인자를 식별하기 위해, 117개의 전체 게놈 시퀀싱 아토피 피부염 샘플을 사용하여 전장 게놈 연관성 분석을 수행한다. 선형회귀를 사용하여, 14,322,979개의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)과 로그 변환된 IgE 수준 사이의 연관성을 직접 테스트한다. 기능적 관련성이 가장 높은 유의미한 유전자좌는 LRP1B, IL20RA 및 IL22RA2를 포함한다(하기 표 8을 참조).

#### [0123] LRP1B, IL20RA 및 IL22RA2 및 IgE

[0124] IgE 조절곤란과 연관되는 SNP는 6q23 영역 내에 인터루킨 20 수용체 서브유닛 알파(IL20RA) 및 인터루킨 22 수용체 서브유닛 알파(IL22RA2)와 같은 면역반응 유전자를 함유하는 강력한 시그널을 포함한다. 이러한 사이토카인 계열은 염증촉진(pro-inflammatory) 효과를 가질 수 있으며 피부 염증에 관여할 수 있다. 본 분석의 최상위 유전자좌는 사이토카인 수용체 활성화 및 인터루킨-20 결합이 강화되어 있다(GO:0042018, GO:0042020).

[0125]

로그 변환된 IgE 수준과 연관된 유전자좌

유전자좌	SNP RSID	염색체	출발 (hg19)	종결 (hg19)	소수 대립 유전자	높은 IgE와 연관된 유전자형	낮은 IgE와 연관된 유전자형	P 값
<b>LRP1B</b>	<b>rs4575660</b>	<b>2</b>	<b>142263746</b>	<b>142263746</b>	<b>T</b>	<b>TT</b>	<b>TG/GG</b>	<b>8.42E-07</b>
LRP1B	.	2	142266867	142266867	G	GG	GA/AA	8.42E-07
LRP1B	.	2	142266888	142266888	C	CC	CG/GG	8.42E-07
LRP1B	.	2	142270676	142270676	A	AA	AG/GG	8.42E-07
LRP1B	.	2	142272120	142272120	T	TT	TC/CC	2.57E-06
IL20RA, IL22RA2	rs276555	6	137415146	137415146	C	CC	CT/TT	1.42E-07
IL20RA, IL22RA2	rs74416548	6	137417398	137417398	AT	ATAT	ATA/AA	1.78E-08
IL20RA, IL22RA2	rs276556	6	137417649	137417649	G	GG	GT/TT	1.78E-08
IL20RA, IL22RA2	rs276560	6	137419637	137419637	C	CC	CT/TT	1.78E-08
IL20RA, IL22RA2	rs276561	6	137419733	137419733	T	TT	TC/CC	1.78E-08
IL20RA, IL22RA2	rs276562	6	137419789	137419789	G	GG	GT/TT	1.78E-08
IL20RA, IL22RA2	rs276563	6	137420361	137420361	C	CC	CT/TT	5.13E-10
IL20RA, IL22RA2	rs276563	6	137420361	137420361	C	CC	CT/TT	5.13E-10
IL20RA, IL22RA2	rs276564	6	137420417	137420417	G	GG	GA/AA	5.13E-10
IL20RA, IL22RA2	rs276564	6	137420417	137420417	G	GG	GA/AA	5.13E-10
<b>IL20RA, IL22RA2</b>	<b>rs276571</b>	<b>6</b>	<b>137426593</b>	<b>137426593</b>	<b>G</b>	<b>GG</b>	<b>GA/AA</b>	<b>4.57E-09</b>
IL20RA, IL22RA2	rs140796	6	137433792	137433792	TATTG	TATTG-TATTG	TATTGT/TT	5.13E-10
IL20RA, IL22RA2	rs276573	6	137433986	137433986	T	TT	TC/CC	5.13E-10
IL20RA, IL22RA2	rs276574	6	137434205	137434205	G	GG	GA/AA	7.12E-10
IL20RA, IL22RA2	rs4895474	6	137434738	137434738	T	TT	TC/CC	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs4895475	6	137435023	137435023	G	GG	GA/AA	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs9483989	6	137435667	137435667	T	TT	TG/GG	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs9373178	6	137436809	137436809	C	CC	CT/TT	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs4896234	6	137437437	137437437	C	CC	CT/TT	6.68E-05
IL20RA, IL22RA2	rs2327798	6	137437988	137437988	G	GG	GA/AA	1.82E-05
IL20RA, IL22RA2	rs62420823	6	137438566	137438566	G	GG	GA/AA	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	.	6	137438606	137438606	G	GG	GT/TT	8.01E-06
IL20RA, IL22RA2	rs17252967	6	137438707	137438707	C	CC	CT/TT	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	.	6	137439544	137439544	T	TT	TC/CC	2.21E-05
IL20RA, IL22RA2	rs9494657	6	137439915	137439915	A	AA	AG/GG	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs9402871	6	137440100	137440100	G	GG	GA/AA	6.60E-06

IL20RA, IL22RA2	rs9402872	6	137440301	137440301	C	CC	CT/TT	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs9399201	6	137441113	137441113	G	GG	GA/AA	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs4896235	6	137441248	137441248	A	AA	AC/CC	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs719640	6	137442746	137442746	A	AA	AG/GG	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	.	6	137443924	137443924	G	GG	GA/AA	8.01E-06
IL20RA, IL22RA2	.	6	137444356	137444356	G	GG	GT/TT	8.01E-06
IL20RA, IL22RA2	rs9373179	6	137444478	137444478	A	AA	AG/GG	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	.	6	137444523	137444523	C	CC	CT/TT	1.27E-08
IL20RA, IL22RA2	rs9385784	6	137445387	137445387	T	TT	TC/CC	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs2146275	6	137445769	137445769	A	AA	AC/CC	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs6941440	6	137446489	137446489	T	TT	TG/GG	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	.	6	137446533	137446533	G	GG	GA/AA	8.01E-06
IL20RA, IL22RA2	rs4896237	6	137447327	137447327	T	TT	TC/CC	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	.	6	137447642	137447642	G	GG	GC/CC	8.01E-06
IL20RA, IL22RA2	rs6929580	6	137447736	137447736	G	GG	GC/CC	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs4896239	6	137448873	137448873	T	TT	TC/CC	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs4895479	6	137448972	137448972	C	CC	CT/TT	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs4895480	6	137449229	137449229	T	TT	TG/GG	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs4280975	6	137449423	137449423	G	GG	GA/AA	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs6911523	6	137452314	137452314	A	AA	AT/TT	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	rs6912319	6	137452537	137452537	G	GG	GT/TT	6.60E-06
IL20RA, IL22RA2	.	6	137453707	137453707	C	CC	CT/TT	3.29E-06

[0126] 도 6에 도시된 바와 같이, rs276571 SNP(표 8)는 GG rs276571 유전자형을 갖는 개체가 AG 또는 AA rs276571 유전자형을 갖는 개체보다 높은 IgE 수준을 갖게 하는, 더 높은 IgE 수준과 연관된 SNP의 일례이다. 또한, 도 7에 도시된 바와 같이 식별된 변이체는 IgE 수준의 변형인자일뿐만 아니라, 기준선 SCORAD에 유의미한 효과를 미친다. 구체적으로, GG rs276571 유전자형은 AA 또는 AG rs276571 유전자형과 비교하여 AD 질환 중증도의 유의미하게 더 높은 기준선 SCORAD 측정치를 제공한다. 위험 대립유전자는 또한 IL20RA의 더 높은 발현과 상관관계가 있다. rs276571 유전자좌는 유전자형 조직 발현(GTex)에서 IL20RA에 대한 유의미한 발현 정량적 형질 유전자좌(eQTL)인 것으로 나타났다. 하기에 나타낸 표 9는 rs276571 대립유전자에 대한 집단 빈도를 제공한다.

표 9

[0127] rs276571의 집단 빈도

집단	대립유전자 계수	대립유전자 수	동형접합체의 수	대립유전자 빈도
유럽인 (핀란드인)	2011	3486	574	0.5769
유럽인 (비-핀란드인)	8000	14970	2110	0.5344
기타	513	980	131	0.5235

동아시아인	839	1616	232	0.5192
라틴계	345	838	66	0.4117
아슈케나지 유대인	113	302	21	0.3742
아프리카	2415	8708	350	0.2773
남아시아인	0	0	0	n/a
<b>총계</b>	<b>14236</b>	<b>30900</b>	<b>3484</b>	<b>0.4607</b>

[0128] LRP1B 유전자 내에서 발견되는 또 다른 관심대상의 SNP인 rs4575660(표 8)도 IgE 수준과 연관된다. 도 8에 도시된 바와 같이, TT rs4575660 유전자형을 갖는 개체는 TG 또는 GG rs4575660 유전자형을 갖는 개체보다 유의미하게 높은 IgE 수준을 갖는다. rs4575660 유전자좌에서, 소수 대립유전자는 더 높은 IgE 수준을 부여한다. 하기에 서 추가로 논의되는 바와 같이, LRP1B의 변이체는 실시예 6(하기)에서 논의되는 바와 같이 VAS 및 SCORAD와의 연관성으로 인해 특히 관심대상이다.

[0129] **ADAM33 및 IgE**

[0130] 또한, 디스인테그린 및 메탈로프로테아제 33 유전자(ADAM33) 내에서 발견되는 미스센스 변이체 rs2280090도 IgE 조절곤란과 연관된다. 도 9에 도시된 바와 같이, 이형접합 AG rs2280090 유전자형을 갖는 개체는 GG rs2280090 유전자형을 갖는 개체보다 유의미하게 높은 IgE 수준을 나타낸다. 연구 참가자 중 AA rs2280090 유전자형을 갖는 개체 n은 0이다.

[0131] **결론**

[0132] 상기 실시예 4에서 논의된 바와 같이, 높은 기준선 IgE 수준을 갖는 개체는 낮은 IgE 수준을 갖는 환자보다 소양증과 AD 질환 중증도 둘 다에 있어 더 큰 트라디피탄트 치료 효과 크기를 나타낸다. 따라서, 유전자형이 높은 IgE 수준과 연관되는 것으로 표 8에서 식별된 하나 이상의 SNP 유전자형을 포함하는 아토피 피부염을 앓고 있는 환자는 유전자 서열이 높은 IgE와 연관된 것으로 표 8에서 식별된 SNP 중 어떤 것도 포함하지 않는 환자보다 소양증과 AD 질환 중증도 둘 다에 있어 더 큰 트라디피탄트 치료 효과 크기를 나타낼 것으로 예상될 수 있다.

[0133] **실시예 6: 트라디피탄트 치료에 대한 반응과 상관관계가 있는 유전자 마커**

[0134] 트라디피탄트 치료에 대한 양성 반응과 직접적으로 상관관계가 있는 추가적인 유전자 마커를 식별하기 위해 추가 연구를 수행한다. 유전자 마커를 식별하기 위해, 로지스틱 가법 모델(logistic additive model)을 사용하여 연관성 분석을 수행한다. 시각적 통증 스케일(VAS)을 반응 결과 메트릭으로서 사용한다. 식별된 변이체들은 하기 표 10에 제시한다.

**표 10**

VAS 반응과 연관된 SNP

유전자좌	SNP RSID	염색체	출발 (hg19)	종결(hg19)	소수 대립유전자	다수 대립유전자	VAS 반응과 연관된 유전자형	P 값	OR
LRP1B	rs16847120	2	142530945	142530945	T	G	GG	4.10E-06	9.8
MYO10	rs249122	5	16922052	16922052	G	A	AA	2.52E-06	9.391
MYO10	rs6862796	5	16923669	16923669	T	C	CC	1.41E-06	9.272
MYO10	rs249137	5	16929639	16929639	C	T	TT	4.79E-06	7.94
MYO10	rs249138	5	16929850	16929850	C	T	TT	1.41E-06	9.272
MYO10	rs144713688	5	16944367	16944371	G	GAGAA	GAGAA	4.72E-06	9.684
CTNNA3	rs73258486	10	68884892	68884892	G	A	GG/GA	5.04E-06	0.07979
CTNNA3	rs6480251	10	68885193	68885193	C	T	CC/CT	5.04E-06	0.07979

CTNNA3	rs6480252	10	68885220	68885220	T	C	TT/TC	5.04E-06	0.07979
CTNNA3	rs10822978	10	68886829	68886829	T	A	TT/TA	5.04E-06	0.07979
CTNNA3	rs10997525	10	68894485	68894485	G	A	GG/GA	5.04E-06	0.07979
CTNNA3	rs10997527	10	68898306	68898306	C	A	CC/CA	5.04E-06	0.07979
CTNNA3	rs7074325	10	68899950	68899950	C	T	CC/CT	5.04E-06	0.07979
CTNNA3	rs57930837	10	68918148	68918148	C	A	CC/CA	8.80E-07	0.05208
CTNNA3	rs11453660	10	68934829	68934830	CA	C	CACA/CAC	5.88E-06	0.1234
NRXN3	rs2199792	14	79619826	79619826	A	G	AA/AG	2.72E-06	0.1212

[0136] 또한, CTNNA3의 변이체인 rs57930837은 아토피 피부염의 트라디피탄트 처리에 대한 반응자 및 비반응자를 유의미하게 구별하는 것으로 밝혀졌다. 도 10에 도시된 바와 같이, 소수 대립유전자 보유자의 대부분은 아토피 피부염의 트라디피탄트 처리에 대한 반응을 나타내지 않는 보유자와 비교하여 이러한 처리에 대해 반응을 나타낸다. 도 11은 rs57930837 유전자형에 의해 구분된, 트라디피탄트 처리에 대한 반응자 및 비반응자의 수를 예시한다. 도시된 바와 같이, CC rs57930837 유전자형을 갖는 모든 개체는 처리에 반응하고, CA rs57930837 유전자형을 갖는 개체의 대부분은 처리에 반응하고, rs57930837 AA 개체의 대부분은 처리에 반응하지 않는다. rs57930837 변이체는 대조군(0.04)과 비교할 때 증가된 소수 대립유전자 빈도(MAF)(0.44)를 갖는 것으로 밝혀졌다. 반응의 마커인 것 이외에도, IgE 수준 분포의 유의차는 도 12에 도시된 바와 같이 이 유전자좌에 AA를 갖는 개체들과 비교하여 CC/CA 유전자형을 갖는 개체들 사이에서 발견된다. 이러한 변이체는 본 분석에서 최고 수준의 유의성(rs57930837,  $P=2.19 \times 10^{-7}$ , 7% 대 83%)에 도달한다.

[0137] 비반응자로부터 처리 반응자를 구별하는 최상위 유전자좌의 생물학적 중요성을 평가하기 위해, 유전자 세트 강화 분석(gene set enrichment analysis)을 실시한다. 다른 유의미한 유전자좌는 저밀도 지단백질 수용체 활성화(GO:0005041) 및 생물활성 지질 수용체 활성화(GO:0045125)이 강화된 LRP1B(비유사(nonsynonymous) 변이체), MYO10 및 NRXN3 지단백질을 가리킨다. rs57930837 SNP는 DNase 과민성을 특징으로 하는 개방 염색질 영역에 매핑되며 Foxp1 및 기타 조절 모티프 존재의 증거를 보여준다.

[0138] p-값 컷오프에 의해 선택된 최상위 유의미한 SNP를 사용하여, 개체를 트라디피탄트 처리에 대한 반응자 상태로 분류하고, 이때 AUC는 0.95(10배 교차 검증)이다. 기능 상실(LOF) 및 단백질 코딩 변이체는 사례 코호트에서의 VAS 결과 측면에서 조사한다. 표 11에 나타난 바와 같이 유전자 NPSR1, KRTAP1-1, CD200R1L, LRP1B 및 BTNL2 내에서 유의미한 변이체들이 검출된다.

# 표 11

[0139] VAS 반응과 연관된 코딩 변이체

유전자좌	SNP RSID	염색체	출발 (hg19)	종결(hg19)	다수 대립유전자	소수 대립유전자	불량한 VAS 반응과 연관된 유전자형	OR	P 값
SLC22A24	rs4963245	11	62886800	62886800	G	C	CC	0.09954	0.002535
LRP1B	rs12990449	2	142567910	142567910	T	C	TT	8.294	0.002559
NPSR1	rs727162	7	34874038	34874038	C	G	CC	0.1171	0.003272
CD200R1L	rs58161637	3	112545911	112545911	GT	G	GG	0.1377	0.003716
KRTAP1-3	rs62622847	17	39190758	39190758	T	C	CC	0.09622	0.006415
KRTAP1-1	rs3213755	17	39197499	39197499	G	A	AA	0.147	0.008684
BTNL2	rs41521946	6	32362703	32362703	G	T	TT	0.1163	0.01111
BTNL2	rs28362678	6	32362745	32362745	G	A	AA	0.1163	0.01111
BTNL2	rs35624343	6	32361762	32361762	G	A	AA	0.1163	0.01111
BTNL2	rs28362677	6	32362741	32362741	C	T	TT	0.1163	0.01111

[0140] 또한, 본원의 실시예 4, 표 6에 설명된 처리된 코호트 내에서, 최악의 가려움(VAS)의 변화를 변경하는 것으로 식별된 최상위 유전자좌는 하기 표 12에 나타낸 INADL 유전자 내에 위치하는 변이체들이다.

표 12

[0141] INADL 변이체

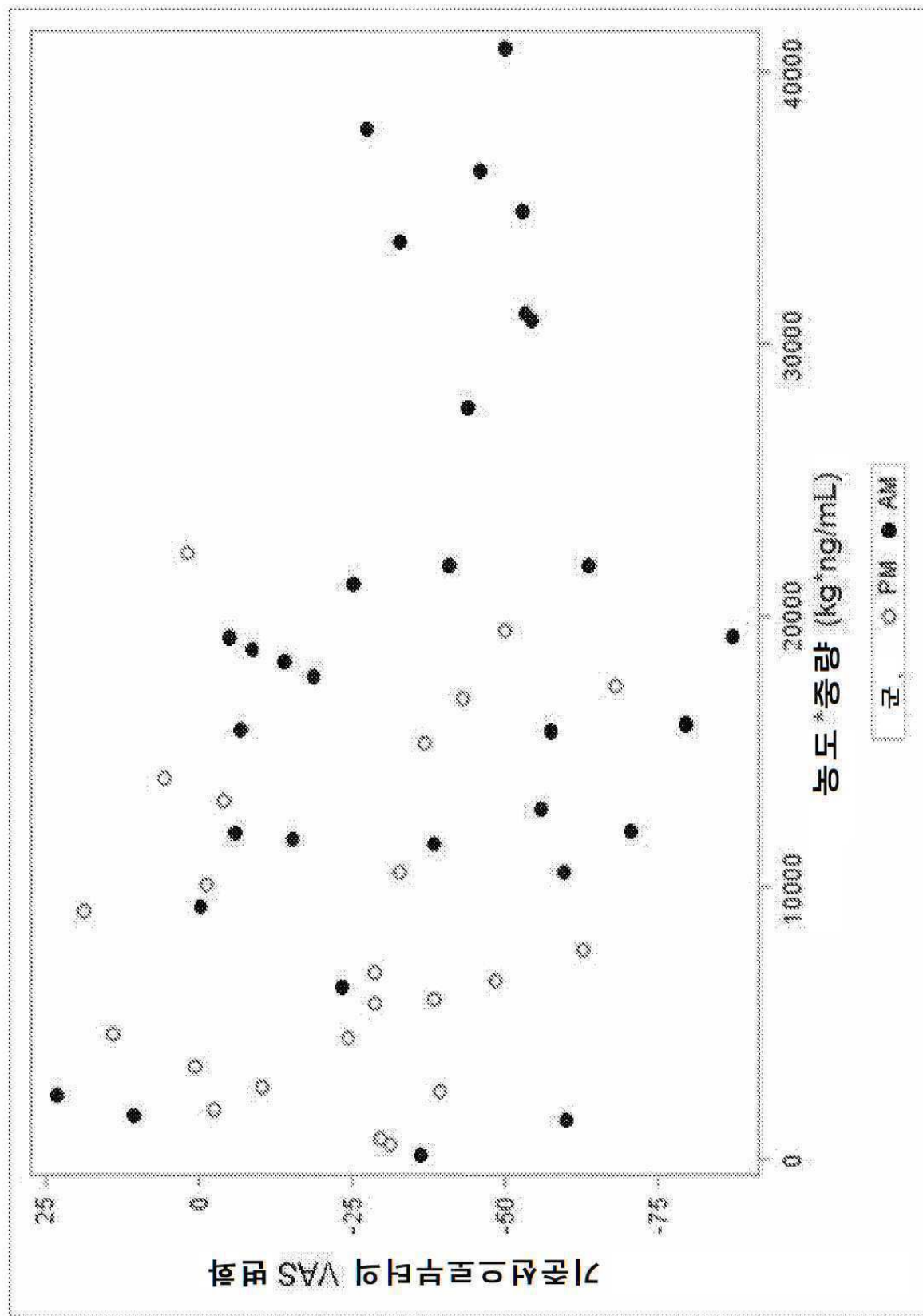
유전자좌	SNP RSID	염색체	출발 (hg19)	종결(hg19)	소수 대립 유전자	다수 대립 유전자	불량한 최악의 가려움 (VAS) 반응과 연관된 유전자형	P 값
INADL	rs11207832	1	62247466	62247466	C	T	CC	6.08E-05
INADL	rs1954436	1	62248195	62248195	C	T	CC	6.08E-05
<b>INADL</b>	<b>rs11207834</b>	<b>1</b>	<b>62248653</b>	<b>62248653</b>	<b>C</b>	<b>T</b>	<b>CC</b>	<b>6.08E-05</b>
INADL	rs370530530	1	62249095	62249095	CT	C	CTCT	4.90E-05
INADL	rs11207838	1	62253991	62253991	T	C	TT	6.08E-05
INADL	rs150980554	1	62255779	62255780	A	AG	AA	6.08E-05
INADL	rs7551886	1	62256251	62256251	C	T	CC	6.08E-05
INADL	rs6664979	1	62260512	62260512	C	T	CC	6.08E-05
INADL	rs12043665	1	62260524	62260524	A	G	AA	6.08E-05
INADL	rs12030784	1	62261898	62261898	T	C	TT	6.08E-05
INADL	rs79037385	1	62264128	62264128	G	C	GG	6.08E-05
INADL	rs74568317	1	62270403	62270403	C	G	CC	6.08E-05
INADL	rs3790575	1	62274531	62274531	C	T	CC	6.08E-05
INADL	rs77939406	1	62281618	62281618	G	A	GG	3.59E-05

[0142] 도 13에 도시된 바와 같이, rs11207834 소수 대립유전자는 최악의 가려움(VAS)의 변화에 의해 측정시 1일 2회의 85 mg 트라디피탄트로의 치료에 대한 반응 감소와 연관된다. 대조적으로, rs11207834 유전자형이 TT인 아토피 피부염을 앓고 있는 환자는 가려움 스케일 개선과 연관되고, 이러한 개체는 처리 후 더 큰 효과를 나타낼 것으로 예상될 수 있다.

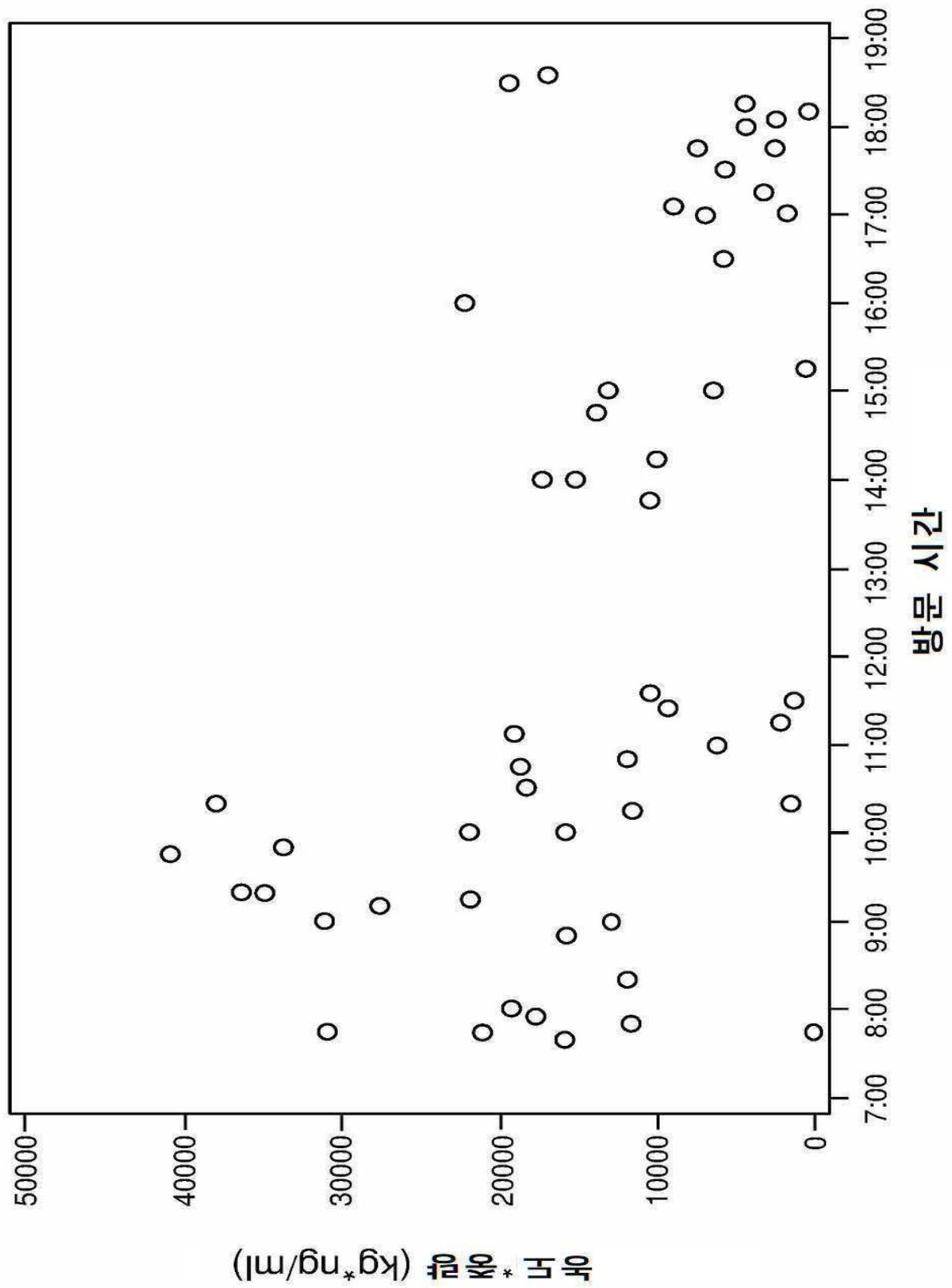
[0143] 다양한 실시형태들이 본원에 설명되어 있지만, 본 명세서로부터 요소의 다양한 조합, 변형 또는 개선이 당업자에 의해 실행될 수 있으며 본 발명의 범위 내에 있음이 인식될 것이다. 또한, 특정 상황 또는 물질을 본 발명의 본질적인 범위에서 벗어나지 않고 본 발명의 교시에 적용하도록 많은 변형이 실행될 수 있다. 따라서, 본 발명은 개시된 특정 실시형태로 제한되지 않고 본 발명은 첨부된 청구범위에 속하는 모든 실시형태를 포함하는 것으로 의도된다.

도면

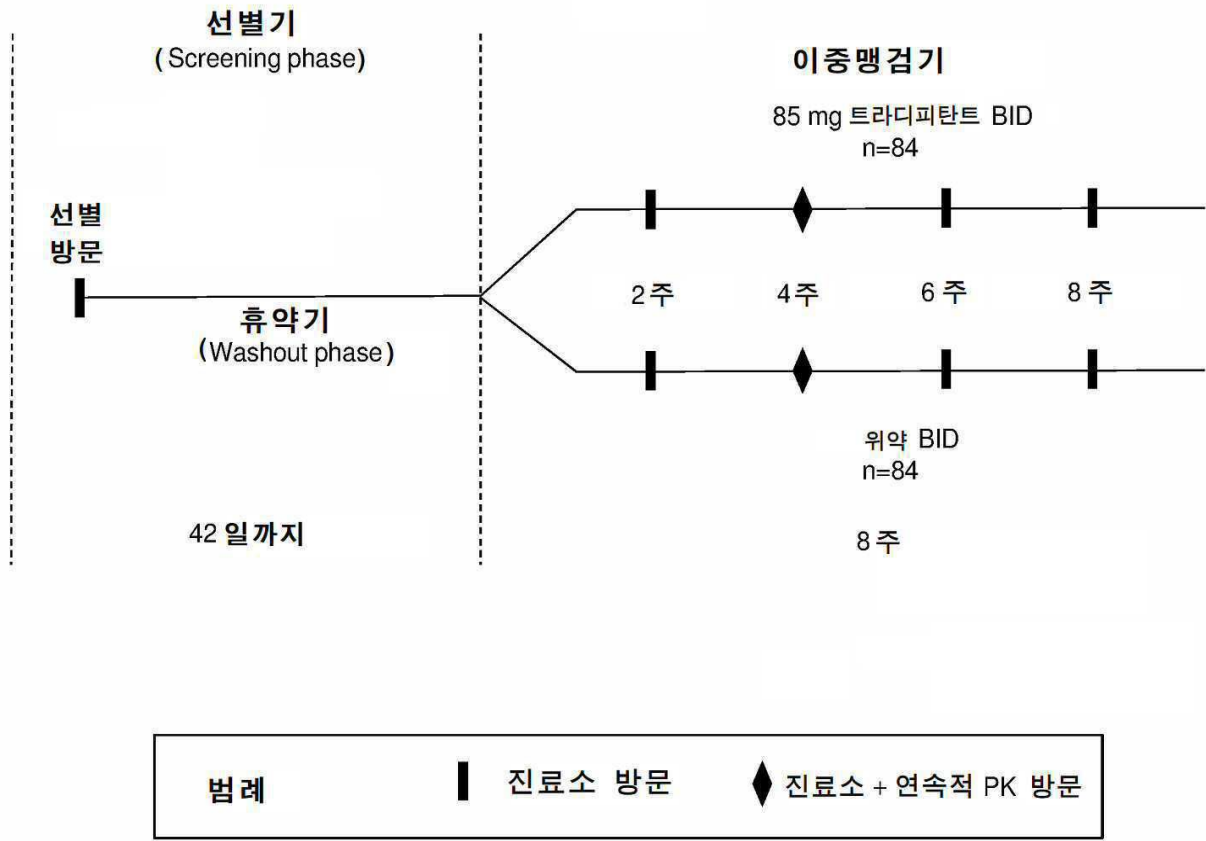
도면1



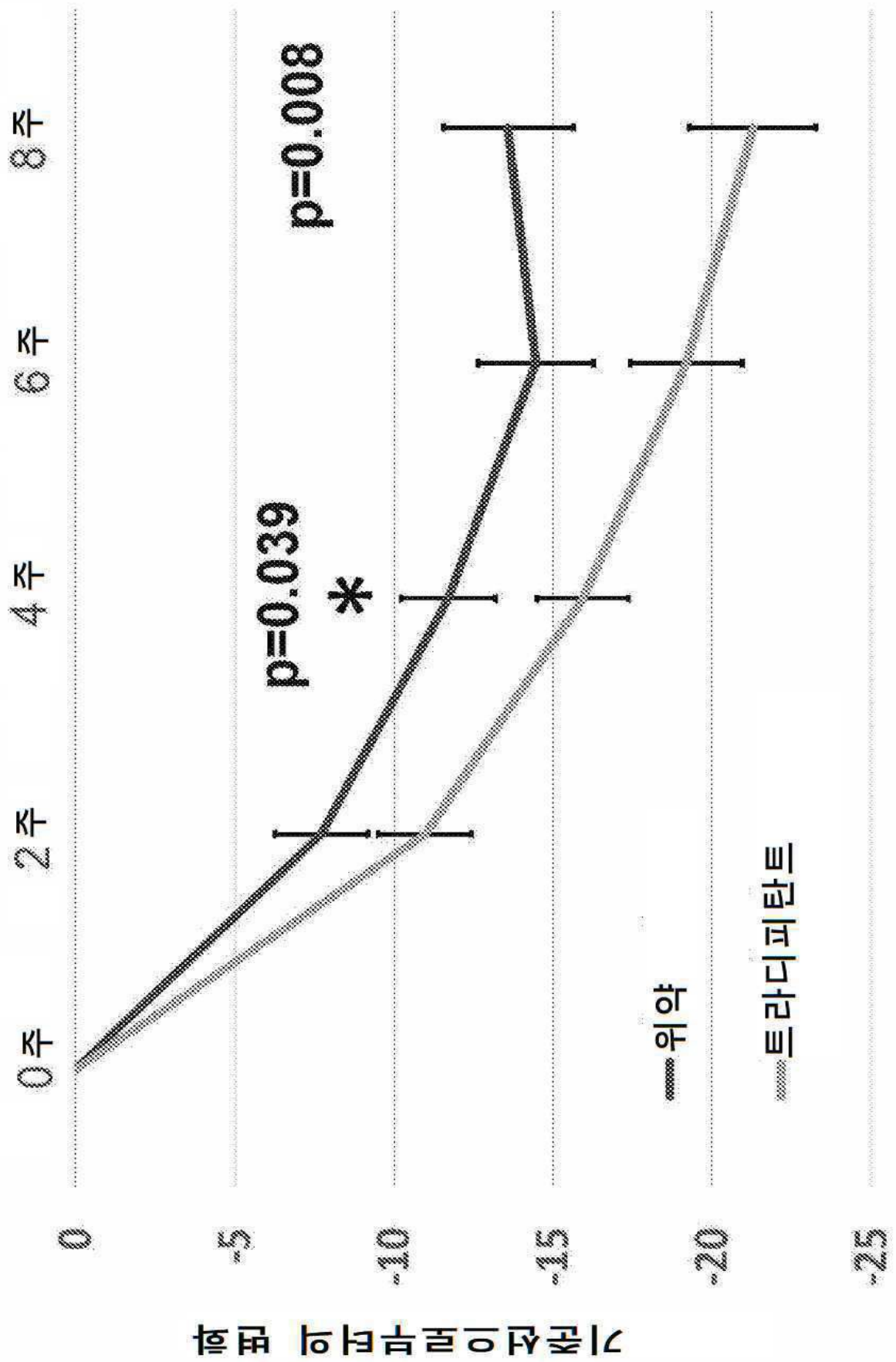
도면2



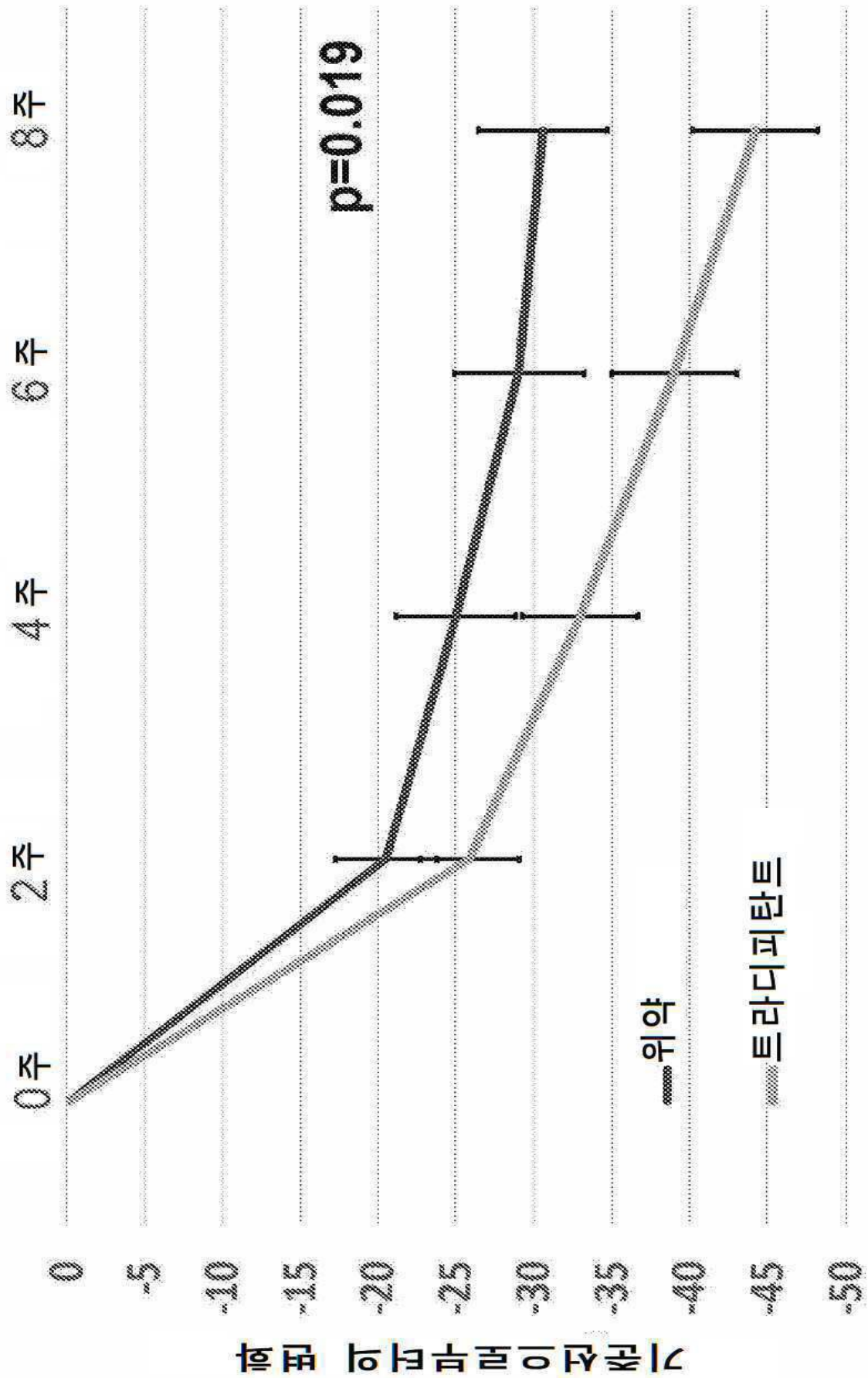
도면3



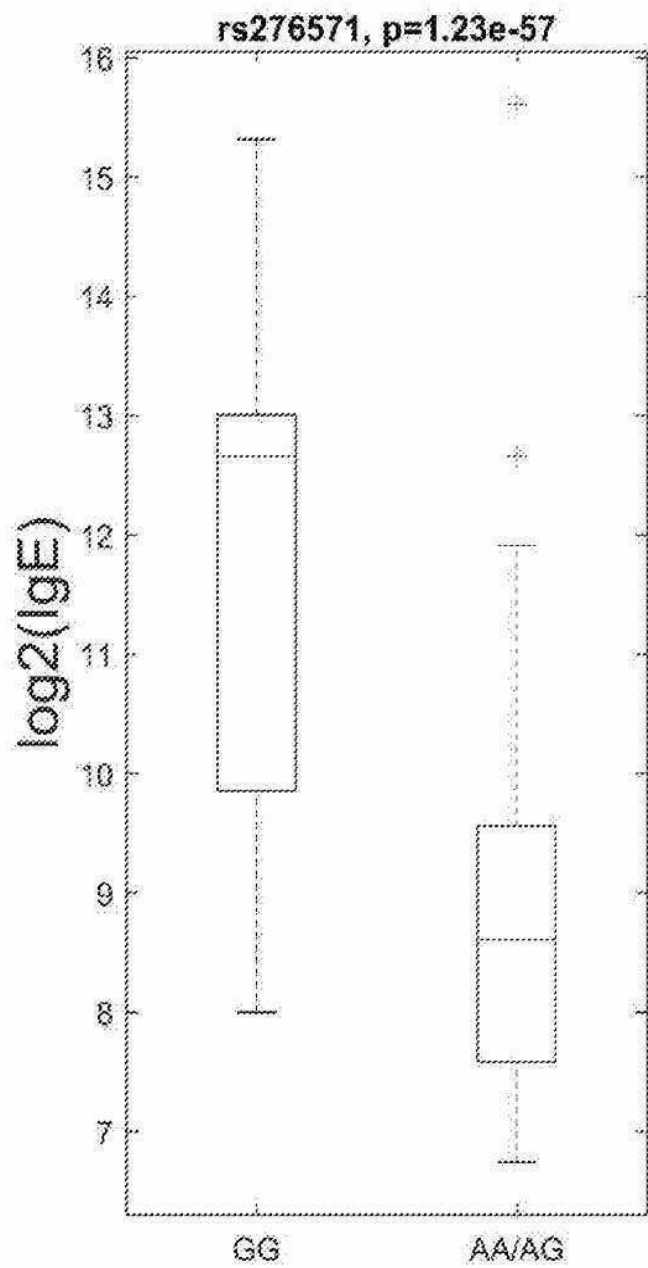
도면4



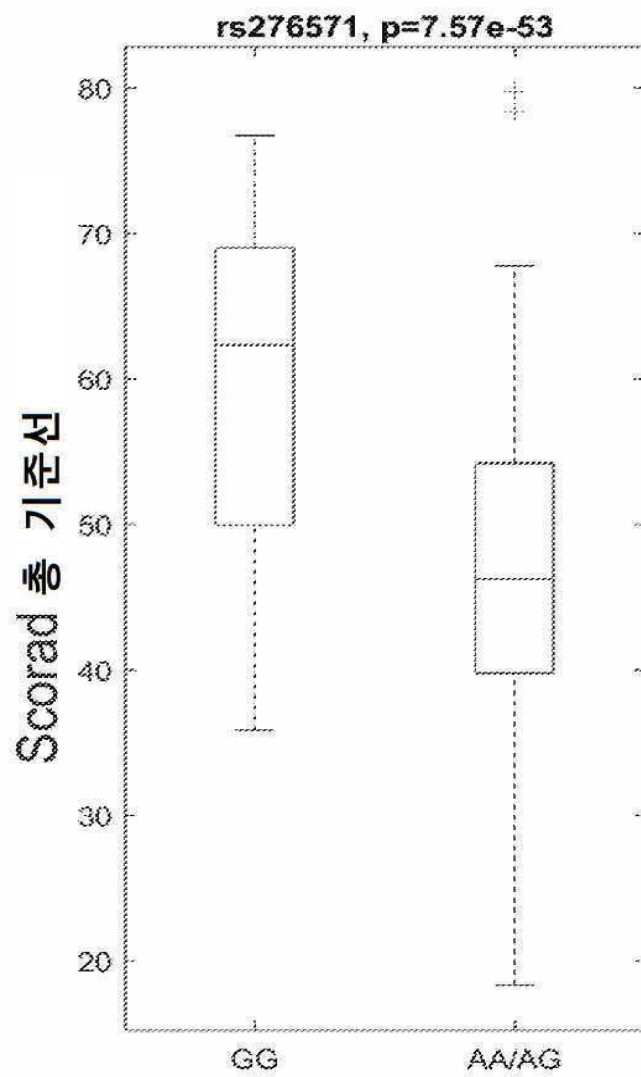
도면5



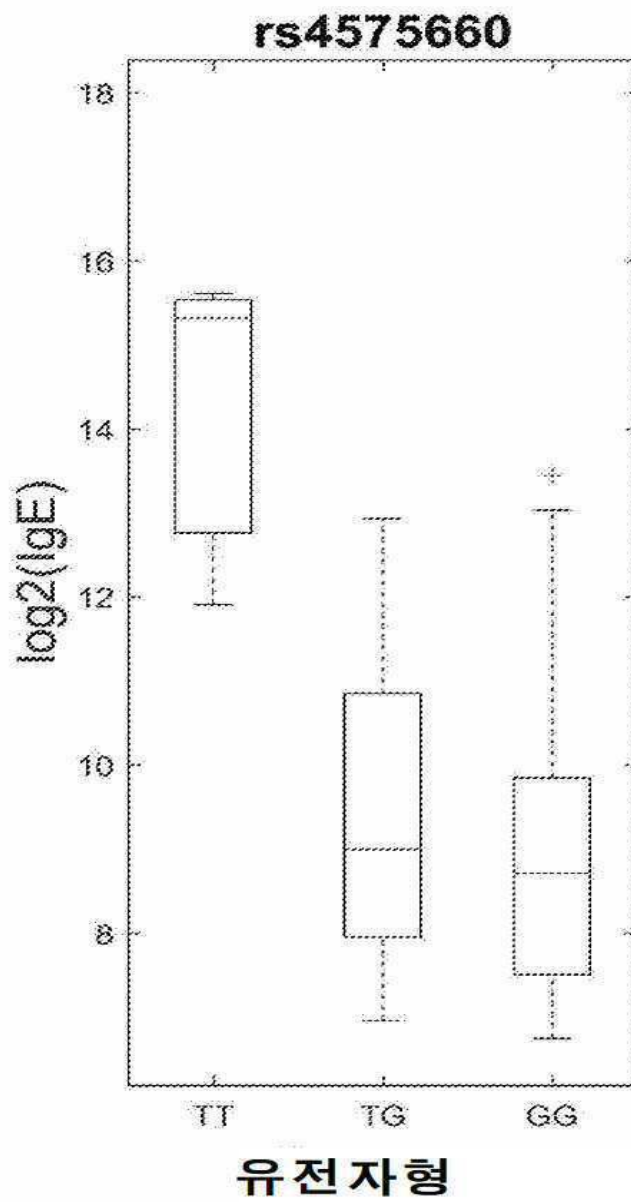
도면6



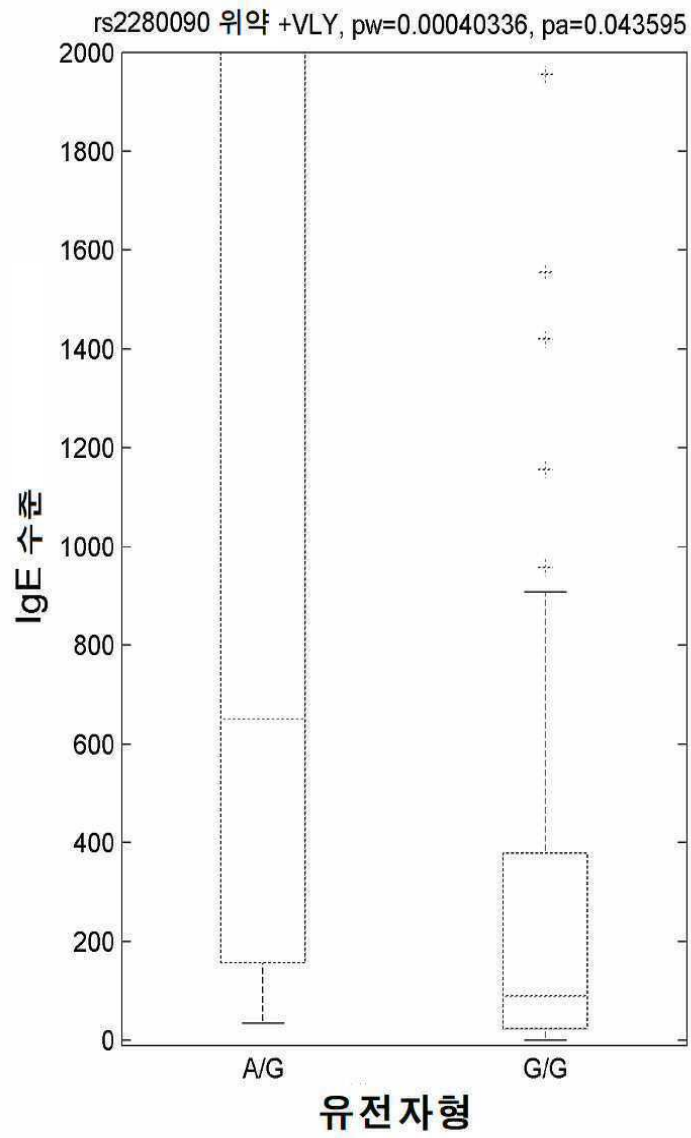
도면7



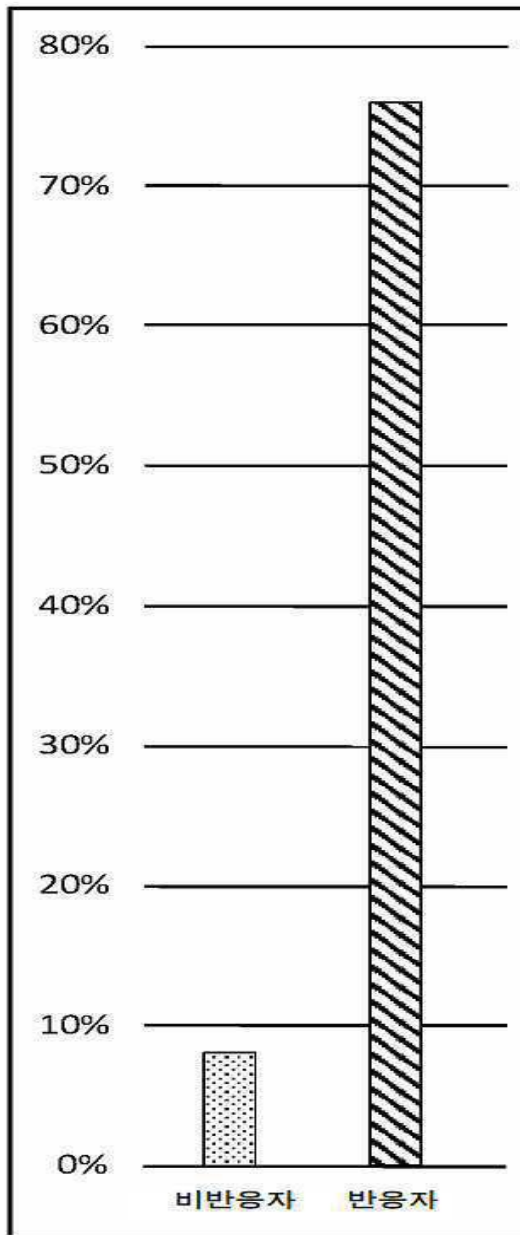
도면8



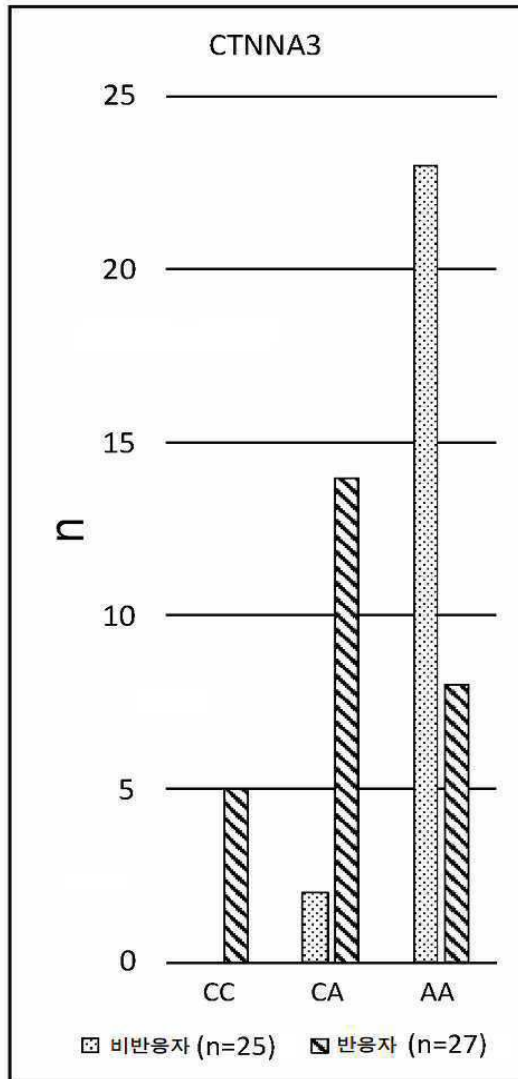
도면9



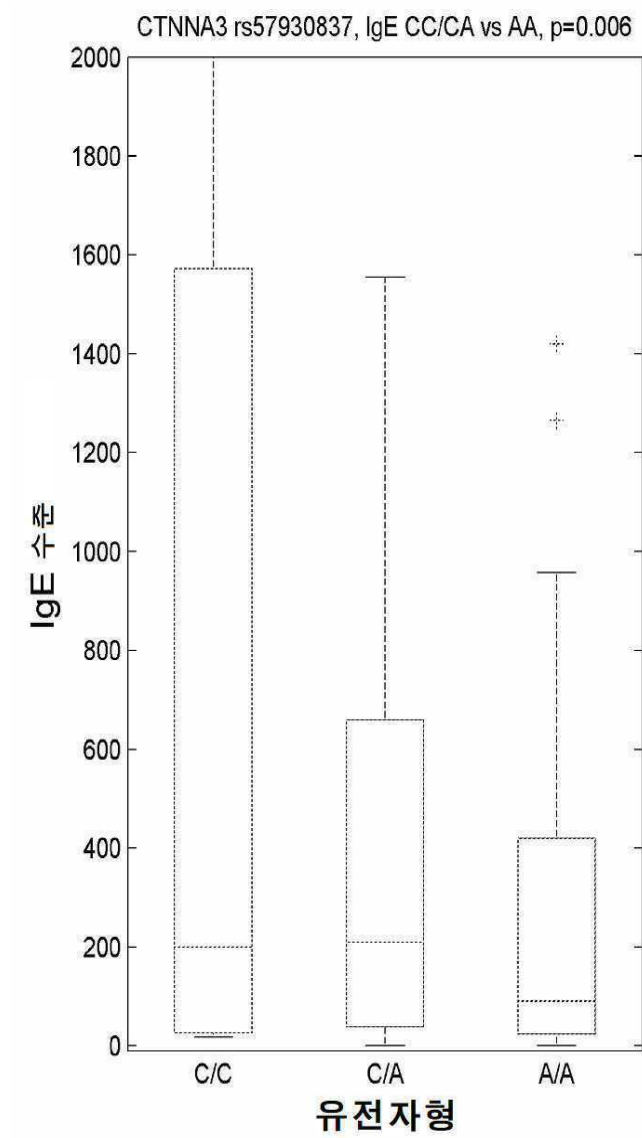
도면10



도면11



도면12



도면13

