



등록특허 10-2800698



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월24일
(11) 등록번호 10-2800698
(24) 등록일자 2025년04월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 17/04 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7018823(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2020년09월01일
심사청구일자 2023년08월22일
- (85) 번역문제출일자 2021년06월18일
- (65) 공개번호 10-2023-0048233
- (43) 공개일자 2023년04월11일
- (62) 원출원 특허 10-2020-7030800
원출원일자(국제) 2020년09월01일
심사청구일자 2020년11월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2020/032987
- (87) 국제공개번호 WO 2022/049614
국제공개일자 2022년03월10일

(56) 선행기술조사문헌

JP2009528264 A*
KR1020190059860 A*
WO2014208645 A1*
WO2015025767 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

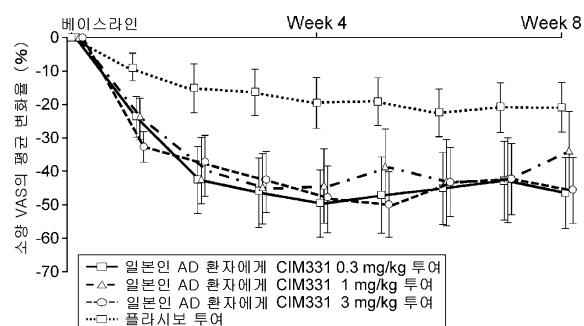
전체 청구항 수 : 총 40 항

심사관 : 정지혜

(54) 발명의 명칭 IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는, 투석 소양증의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물

(57) 요 약

비한정적인 일 실시태양에 있어서, IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는, 투석 소양증의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물을 제공한다.

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

사이트 도모히사

일본 도쿄도 주오구 니혼바시무로마치 2초메 1반

1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

히라하라 데쓰야

일본 도쿄도 주오구 니혼바시무로마치 2초메 1반

1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

히로카와 게이코

일본 도쿄도 주오구 니혼바시무로마치 2초메 1반

1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

미하라 료스케

일본 도쿄도 주오구 니혼바시무로마치 2초메 1반

1고 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

명세서

청구범위

청구항 1

IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는, 투석 소양증의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물로서, 상기 IL-31 안타고니스트는 항IL-31RA 항체이고, 상기 항IL-31RA 항체는, 서열 번호: 7에 기재된 H쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 8에 기재된 L쇄 가변 영역을 포함하는, 의약 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 또는 0.1mg~1000mg/body/8주로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, 의약 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 25mg~100mg/body/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 50mg~100mg/body/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 50mg~75mg/body/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 60mg/body/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 8

제 4 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 30mg/body/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게, 초회 용량으로서 60mg/body로 투여되고, 계속 용량으로서 30mg/body/4주로 투여되며, 초회 용량과 1회째의 계속 용량의 투여 간격이 4주간인, 의약 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 0.01mg~10mg/kg/2주, 0.01mg~10mg/kg/4주, 또는 0.01mg~10mg/kg/8주로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, 의약 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 0.1mg~3mg/kg/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 12

제 10 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 0.2mg~2mg/kg/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 0.125mg/kg/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 14

제 11 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 0.5mg/kg/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 15

제 12 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 1mg/kg/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 16

제 12 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 2mg/kg/4주로 투여되는, 의약 조성물.

청구항 17

제 1 항 및 제 3 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 IL-31 안타고니스트는, 혈청 중의 IL-31 농도가 0.86pg/mL 이상인, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여되는, 의약 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 혈청 중의 IL-31 농도가 초고감도 효소 결합 면역 흡착 어세이를 이용하여 측정되는, 의약 조성물.

청구항 19

제 1 항 및 제 3 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상으로부터 얻어진 혈청 중의 IL-31 농도를 측정하는 것; 및 당해 IL-31 농도가 0.86pg/mL 이상인 대상을 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정하는 것을 포함하는, 대상의 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답을 예측하는 방법에 의해, IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정된 대상에게만 투여하기 위한, 의약 조성물.

청구항 20

제 1 항 및 제 3 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

혈청 중의 IL-31 농도가 측정된, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에 있어서, 당해 IL-31 농도가 0.86pg/mL 이상인 대상을 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정하는 것을 포함하는, 대상의 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답을 예측하는 방법에 의해, IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정된 대상에게만 투여하기 위한, 의약 조성물.

청구항 21

제 1 항 및 제 3 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

투석 소양증이, 날푸라핀염산염을 제외한 전신 요법 또는 국소 요법을 행했던 적이 있고, 그들 치료가 충분히 주효하고 있지 않는 투석 소양증인, 의약 조성물.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

상기 전신 요법이 항히스타민제 또는 항알레르기약에 의한 치료이며, 상기 국소 요법이 보습제 또는 스테로이드에 의한 치료인, 의약 조성물.

청구항 23

제 1 항 및 제 3 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투석 소양증이, IL-31 시그널에 기인하는 투석 소양증인, 의약 조성물.

청구항 24

제 1 항 및 제 3 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

투석 소양증에 의해 야기되는 수면 장애의 개선용의, 의약 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 수면 장애의 개선이 입면으로부터 각성까지의 시간을 증가시키기 위한, 및/또는 수면잠시(착상 후 수면까지의 시간)를 단축시키기 위한, 의약 조성물.

청구항 26

제 1 항에 있어서,

상기 항체가, 마우스, 래트, 및 토끼 중 어느 것의 IL-31RA에 대해서도 교차 반응성을 나타내지 않는, 의약 조성물.

청구항 27

제 17 항에 있어서,

투석 소양증이, 날푸라핀염산염을 제외한 전신 요법 또는 국소 요법을 행했던 적이 있고, 그들 치료가 충분히 주효하고 있지 않는 투석 소양증인, 의약 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

상기 전신 요법이 항히스타민제 또는 항알레르기약에 의한 치료이며, 상기 국소 요법이 보습제 또는 스테로이드에 의한 치료인, 의약 조성물.

청구항 29

제 17 항에 있어서,

상기 투석 소양증이, IL-31 시그널에 기인하는 투석 소양증인, 의약 조성물.

청구항 30

제 17 항에 있어서,

투석 소양증에 의해 야기되는 수면 장애의 개선용의, 의약 조성물.

청구항 31

제 30 항에 있어서,

상기 수면 장애의 개선이 입면으로부터 각성까지의 시간을 증가시키기 위한, 및/또는 수면잠시(착상 후 수면까지의 시간)를 단축시키기 위한, 의약 조성물.

청구항 32

제 19 항에 있어서,

투석 소양증이, 날푸라핀염산염을 제외한 전신 요법 또는 국소 요법을 행했던 적이 있고, 그들 치료가 충분히 주효하고 있지 않는 투석 소양증인, 의약 조성물.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

상기 전신 요법이 항히스타민제 또는 항알레르기약에 의한 치료이며, 상기 국소 요법이 보습제 또는 스테로이드에 의한 치료인, 의약 조성물.

청구항 34

제 19 항에 있어서,

상기 투석 소양증이, IL-31 시그널에 기인하는 투석 소양증인, 의약 조성물.

청구항 35

제 19 항에 있어서,

투석 소양증에 의해 야기되는 수면 장애의 개선용의, 의약 조성물.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

상기 수면 장애의 개선이 입면으로부터 각성까지의 시간을 증가시키기 위한, 및/또는 수면잠시(착상 후 수면까지의 시간)를 단축시키기 위한, 의약 조성물.

청구항 37

제 20 항에 있어서,

투석 소양증이, 날푸라핀염산염을 제외한 전신 요법 또는 국소 요법을 행했던 적이 있고, 그들 치료가 충분히 주효하고 있지 않는 투석 소양증인, 의약 조성물.

청구항 38

제 37 항에 있어서,

상기 전신 요법이 항히스타민제 또는 항알레르기약에 의한 치료이며, 상기 국소 요법이 보습제 또는 스테로이드

에 의한 치료인, 의약 조성물.

청구항 39

제 20 항에 있어서,

상기 투석 소양증이, IL-31 시그널에 기인하는 투석 소양증인, 의약 조성물.

청구항 40

제 20 항에 있어서,

투석 소양증에 의해 야기되는 수면 장애의 개선용의, 의약 조성물.

청구항 41

제 40 항에 있어서,

상기 수면 장애의 개선이 입면으로부터 각성까지의 시간을 증가시키기 위한, 및/또는 수면잠시(착상 후 수면까지의 시간)를 단축시키기 위한, 의약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

비한정적인 일 태양에 있어서, 본 개시는, IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는, 투석 소양증(가려움증)(uremic pruritus)의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

투석 환자에 있어서의 소양(증)(본 명세서에 있어서 「투석 소양(증)」이라고도 한다.)은, 전신성 및 난치성의 소양을 특징으로 하고, 투석 환자가 날마다 시달리고 있는 질환의 하나이다. 일반적으로 투석력이 긴 환자에게 많이 인정되는 경향이 있지만(비특허문헌 1), 발생하는 부위, 빈도, 지속 시간이나 생활에의 영향의 정도 등은 다양하다. 또한, 소양 부위여도 눈에 띄는 피부 증상이 있는 경우는 적다(비특허문헌 2). 2000년에 일본 내에서 실시된 조사에서는, 혈액 투석 환자의 72.8%에게 소양의 경험이 있고, 그 중, 약 반수에게 수면 장애가 인정되었다(비특허문헌 3). 또한, 소양의 정도가 무거운 환자일수록 불면의 정도가 강함이 보고되어 있다(비특허문헌 4). 일본을 포함하는 12개국에서 실시된 Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study(DOPPS)의 조사에 있어서도 약 40% 이상의 환자에서 중등도 이상의 소양이 있어, 수면의 질이 저하되고 있음이 보고되어 있다(비특허문헌 5). 또한, 중증의 소양은 투석 환자의 생명 예후에 대한 리스크 인자임이 보고되어 있다(비특허문헌 6). 이상으로부터, 투석 환자에 있어서의 소양증의 개선은 투석 환자의 QOL이나 수면의 질, 나아가서는 생명 예후의 개선을 위해서 중요하다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0003]

(비특허문헌 0001) 나카이 시게루 외. 우리나라의 만성 투석 요법의 현황(1999년 12월 31일 현재). 투석회지 2001;34:1-31

(비특허문헌 0002) 단노 기이치로. 가려움의 견지. 투석실에 두고 싶은 가려움 치료 퍼펙트 가이드, 긴포도. 2008. p. 1-16

(비특허문헌 0003) 오모리 겐타로 외. 투석 피부 소양증의 실태-니가타현내 41시설 2474명의 조사 보고-. 투석회지. 2001;34:1469-77.

(비특허문헌 0004) Narita I et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. Kidney Int. 2006;69:1626-32.

(비특허문헌 0005) Pisoni RL et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant. 2006;21:3495-505.

(비)특허문현 0006) Kimata N et al. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). Hemodial Int 2014;18:657-67.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004]

투석 소양증의 메커니즘은 여전히 정확하게는 분명하지 않기는 하지만, IL-31이 관여하고 있을 가능성은 시사되고 있다(Gangemi S, Quartuccio S, Casciaro M, Trapani G, Minciullo PL, Imbalzano E. Interleukin 31 and skin diseases: A systematic review. Allergy Asthma Proc. 2017;38(6):401-8.). IL-31과 투석 환자에 있어서의 소양에 관해서는, 유지기의 혈액 투석 환자에 있어서, 소양을 갖는 환자는 소양이 없는 환자와 비교하여 혈청 IL-31 농도가 높은 값임이 보고되어 있다(Ko MJ et al. Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. J Am Acad Dermatol. 2014;71:1151-9.).

[0005]

IL-31(Interleukin-31)은 T 세포 사이토카인이다. IL-31을 과잉 발현시킨 트랜스제닉 마우스에서는, 소양이나 아토피성 피부염과 유사한 피부염양(様) 증상이 발증함이 알려져 있다(Nat Immunol (2004) 5, 752-760). 또한, IL-31이 결합하는 수용체는, IL-31RA(Interleukin-31 receptor A)와 OSMR(Oncostatin M receptor)의 혜테로다이머임이 발견되어 있고(WO2004/003140), IL-31은 당해 수용체를 개재시켜 세포 내에 시그널을 전한다.

[0006]

지금까지 IL-31 안타고니스트로서의 IL-31 중화 항체나 IL-31RA 중화 항체가 보고되어 있다(예를 들어, WO2005/079566; WO2006/063864; WO2006/063865; WO2009/071696; WO2006/088855; WO2006/088955; WO2006/088956; WO2007/133816; WO2007/142325; WO2009/072598; WO2006/122079; WO2007/143231; WO2008/028192; WO2009/072604; WO2010/064697).

[0007]

그렇지만, IL-31 안타고니스트가 투석 소양증의 예방 및/또는 치료에 효과적임을 나타내는 시험 결과는 보고되어 있지 않다.

과제의 해결 수단

[0008]

비한정적인 일 실시태양에 있어서 본 개시는 이하에 관한 것이다:

[0009]

[1] IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는, 투석 소양증의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물.

[0010]

[2] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 또는 0.1mg~1000mg/body/8주로, 투석 소양증으로 이환(罹患)한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, [1]에 기재된 의약 조성물.

[0011]

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

[0012]

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

[0013]

[5] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.01mg~10mg/kg/2주, 0.01mg~10mg/kg/4주, 또는 0.01mg~10mg/kg/8주로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, [1] ~ [4] 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0014]

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

[0015]

[7] 상기 IL-31 안타고니스트는, 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여되는, [1] ~ [6] 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0016]

[7-2] 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상으로부터 얻어진 혈청 중의 IL-31 농도를 측정하는 것; 및 당해 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 대상을 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정하는 것을 포함하는, 대상의 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답을 예측하는 방법에 의해, IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정된 대상에게만 투여하기 위한, [1] ~ [7] 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0017]

[7-3] 혈청 중의 IL-31 농도가 측정된, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에 있어서, 당해 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 대상을 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답

자라고 판정하는 것을 포함하는, 대상의 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답을 예측하는 방법에 의해, IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정된 대상에게만 투여하기 위한, [1] ~ [7] 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0018] [8] 투석 소양증에 의해 야기되는 수면 장애의 개선용의, [1] ~ [7-3] 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0019] [9] 상기 수면 장애의 개선이 입면으로부터 각성까지의 시간을 증가시키기 위한, 및/또는 수면잠시(착상 후 수면까지의 시간)를 단축시키기 위한, [8]에 기재된 의약 조성물.

[0020] [10] 상기 IL-31 안타고니스트가, IL-31 시그널을 저해시키는 항체인, [1] ~ [9] 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0021] [11] 상기 항체가, 마우스, 래트, 및 토끼 중 어느 것의 IL-31RA에 대해서도 교차 반응성을 나타내지 않는, [10]에 기재된 의약 조성물.

[0022] [12] 상기 항체가, 항IL-31 중화 항체 또는 항IL-31RA 중화 항체인, [10] 또는 [11]에 기재된 의약 조성물.

[0023] [13] 상기 항IL-31RA 중화 항체가,

[0024] (1) 서열 번호: 1에 기재된 CDR1, 서열 번호: 2에 기재된 CDR2 및 서열 번호: 3에 기재된 CDR3을 포함하는 H쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 4에 기재된 CDR1, 서열 번호: 5에 기재된 CDR2 및 서열 번호: 6에 기재된 CDR3을 포함하는 L쇄 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체;

[0025] (2) 서열 번호: 7에 기재된 H쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 8에 기재된 L쇄 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체; 또는

[0026] (3) 서열 번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열 번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하는 항IL-31RA 항체

[0027] 중 어느 하나인, [12]에 기재된 의약 조성물.

[0028] [14] 투석 소양증이, 날푸라핀염산염을 제외한 전신 요법 또는 국소 요법을 행했던 적이 있고, 그들 치료가 (충분히) 주효하고 있지 않는 투석 소양증인, [1] ~ [13] 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0029] [15] 상기 전신 요법이 항히스타민제 또는 항알레르기약에 의한 치료이며, 상기 국소 요법이 보습제 또는 스테로이드에 의한 치료인, [14]에 기재된 의약 조성물.

[0030] [16] 상기 투석 소양증이, IL-31 시그널에 기인하는 투석 소양증인, [1] ~ [15] 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0031] [17] 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 IL-31 안타고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 투석 소양증의 예방 및/또는 치료 방법.

[0032] [18] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 또는 0.1mg~1000mg/body/8주로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, [17]에 기재된 방법.

[0033] [19] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.01mg~10mg/kg/2주, 0.01mg~10mg/kg/4주, 또는 0.01mg~10mg/kg/8주로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, [17]에 기재된 방법.

[0034] [20] 상기 IL-31 안타고니스트는, 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여되는, [17] ~ [19] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0035] [21] 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상으로부터 얻어진 혈청 중의 IL-31 농도를 측정하는 것; 당해 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 대상을 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정하는 것; 및 응답자라고 판정된 대상에게 IL-31 안타고니스트를 투여하는 것을 포함하는, [20]에 기재된 방법.

[0036] [21-2] 혈청 중의 IL-31 농도가 측정된, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에 있어서, 당해 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 대상을 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답

자라고 판정하는 것; 및 응답자라고 판정된 대상에게 IL-31 안타고니스트를 투여하는 것을 포함하는, [20]에 기재된 방법.

- [0037] [22] 투석 소양증의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, IL-31 안타고니스트의 사용.
- [0038] [23] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 또는 0.1mg~1000mg/body/8주로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, [22]에 기재된 사용.
- [0039] [24] 상기 IL-31 안타고니스트는, 0.01mg~10mg/kg/2주, 0.01mg~10mg/kg/4주, 또는 0.01mg~10mg/kg/8주로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, [22]에 기재된 사용.
- [0040] [25] 상기 IL-31 안타고니스트는, 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여되는, [22] ~ [24] 중 어느 하나에 기재된 사용.
- [0041] [26] (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, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여할 것을 지시하는 문서; 및/혹은 (iv) 상기 IL-31 안타고니스트를, 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여할 것을 지시하는 문서를 포함하는, 제품.
- [0042] [27] (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, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여할 것을 지시하는 문서; 및/혹은 (iv) 상기 IL-31 안타고니스트를, 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여할 것을 지시하는 문서를 포함하는, 제품.
- [0043] [28] IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는, 투석 소양증의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물로서, 또한 투석 소양증에 의해 야기되는 수면 장애의 개선용의, 의약 조성물.
- [0044] [29] 상기 수면 장애의 개선이 입면으로부터 각성까지의 시간을 증가시키기 위한, 및/또는 수면잠시(착상 후 수면까지의 시간)를 단축시키기 위한, [28]에 기재된 의약 조성물.
- [0045] [30] 투석 소양증의 예방 및/또는 치료에 있어서의 사용을 위한 IL-31 안타고니스트.
- [0046] [31] 0.1mg~1000mg/body/1일~12주, 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 또는 0.1mg~1000mg/body/8주로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, [30]에 기재된 IL-31 안타고니스트.
- [0047] [32] 0.01mg~10mg/kg/1일~12주, 0.01mg~10mg/kg/2주, 0.01mg~10mg/kg/4주, 또는 0.01mg~10mg/kg/8주로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, [30]에 기재된 IL-31 안타고니스트.
- [0048] [33] 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여되는, [30] ~ [32] 중 어느 하나에 기재된 IL-31 안타고니스트.
- [0049] [34] IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는, 투석 소양증의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물로서,
- [0050] 상기 IL-31 안타고니스트는, 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여되는, 의약 조성물.
- [0051] [35] IL-31 안타고니스트가, 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 또는 0.1mg~1000mg/body/8주로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는, [28] 또는 [29]에 기재된 의약 조성물.
- [0052] 상기 [1] ~ [35] 중 어느 하나에 기재된 1 또는 복수의 구성 요건(element)의 일부 또는 전부를 임의로 조합

한 것도, 기술 상식에 기초하여 기술적으로 모순되지 않고, 또한 문맥에 반하지 않는 한, 본 개시에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0053] [도 1] 아토피성 피부염(AD) 환자를 대상으로 한, CIM331 또는 플라시보의 단회 피하 투여 후의, 소양의 억제 효과를 VAS에 기초하여 나타낸 도면이다.

[도 2] 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한, CIM331 또는 플라시보의 단회 피하 투여 후의, 피부염의 개선 효과를, EASI 스코어에 기초하여 나타낸 도면이다.

[도 3] 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한, CIM331 또는 플라시보의 단회 피하 투여 후의, 생활의 질(QOL)의 향상의 유무를, 수면 효율을 지표로 하여 나타낸 도면이다.

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

[도 5] 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한, CIM331 단회 피하 투여 후의, 혈청중 CIM331 농도의 추이를 나타낸 도면이다.

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

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

[도 8] 미카엘리스-멘텐식을 도입한 비선형 해석 모델을 나타낸다. 도 중, 각 기호는 이하를 나타낸다: X_{sc} : 피하 투여 부위에서의 약물량, X_1 : 중앙 컴파트먼트에 있어서의 약물량, X_2 : 말초 컴파트먼트에 있어서의 약물량, F : 바이오어베일러빌리티, 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 9] CIM331의 인간 혈청중 농도 추이 예측을 나타낸다.

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

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

[도 12] 투석 소양증 환자를 대상으로 한, 플라시보, CIM331 또는 날푸라핀염산염 캡슐 투여 후의, 각 평가 시점에 있어서의 소양의 억제 효과를 VAS에 기초하여 나타낸 도면이다.

[도 13] 플라시보, CIM331 또는 날푸라핀염산염 캡슐을 투여한 투석 소양증 환자 중, 소양의 억제 효과가 소정 보다도 높은(VAS 30mm 미만) 환자의 비율을 나타낸 도면이다.

[도 14] 소양 VAS와 혈청중 IL-31 레벨 사이의 관련성을 나타내는 도면이다. 건강인 볼런티어(healthy volunteer: HV) 및 투석 소양증(uremic pruritus: UP) 환자에 있어서의 혈청중 IL-31 농도의 분포를 log 스케일로 나타낸다.

[도 15] 혈청중 IL-31 농도(컷오프치 0.86pg/mL)에 따라서 2개의 카테고리로 나눈 투석 소양증 환자에 있어서의, 소양 VAS의 베이스라인(base line: BL)으로부터의 변화를 평균치(mean)±표준 편차(standard deviation: SD)로 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 이하에, 본 개시의 바람직한 비한정적인 태양을 설명한다.

[0055] IL-31(Interleukin-31)은 T 세포 사이토카인이며, IL-31을 과잉 발현시킨 트랜스제닉 마우스에서는, 아토피성 피부염과 유사한 피부염양 증상이 발증하여, 지속적인 긁기 행동이 나타나는 등, 소양에 관여함이 알려져 있다.

- [0056] 인간 IL-31의 핵산 서열 및 아미노산 서열은, 각각, RefSeq 등록 번호 NM_001014336 및 RefSeq 등록 번호 NP_001014358로서도 알려져 있다.
- [0057] IL-31의 수용체는, IL-31 수용체 A(IL-31RA)와 온코스타틴 M 수용체(OSMR)의 혜테로다이머로부터 형성된다(Nat Immunol (2004) 5, 752-60). IL-31RA는 NR10이라고도 불리고, 복수의 스플라이싱 배리언트가 있음이 알려져 있다(WO00/075314). 스플라이싱 배리언트에는, NR10.1(652아미노산), NR10.2(252아미노산), NR10.3(662아미노산, IL-31RAv4라고도 불림), IL-31RAv3(764아미노산) 등이 알려져 있다. 바람직한 IL-31RA로서는 NR10.3(IL-31RAv4) 및 IL-31RAv3을 예를 들어 들 수 있다. 인간 IL-31RA(IL-31RAv4)의 핵산 서열 및 아미노산 서열은, 각각, RefSeq 등록 번호 NM_001242638 및 RefSeq 등록 번호 NP_001229567로서도 알려져 있다. 인간 IL-31RA(IL-31RAv3)의 핵산 서열 및 아미노산 서열은, 각각, RefSeq 등록 번호 NM_139017 및 RefSeq 등록 번호 NP_620586으로서도 알려져 있다. 또한, 인간 OSMR의 핵산 서열 및 아미노산 서열은, 각각, RefSeq 등록 번호 NM_003999 및 RefSeq 등록 번호 NP_003990으로서도 알려져 있다.
- [0058] 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트란, 일 태양에 있어서, IL-31에 의해 야기되는 세포내 시그널 전달을 억제 혹은 차단하는 화합물을 의미하고, 이것은 IL-31 시그널을 저해시키는 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.
- [0059] 세포 외에 존재하는 IL-31은, 세포 표면에 존재하는 IL-31 수용체(IL-31RA와 OSMR의 혜테로다이머)를 개재시켜 세포내 시그널 전달을 야기함이 알려져 있다(Nat Immunol (2004) 5, 752-760). IL-31 수용체의 세포외 도메인에 IL-31 결합 도메인이 포함되어 있고, 거기에 IL-31이 결합하면, IL-31 수용체의 입체 구조에 변화가 일어나, 그 결과로서 IL-31 수용체의 세포내 도메인으로부터 세포내 시그널 전달이 개시된다.
- [0060] 어떤 화합물이 IL-31 시그널을 저해시키는지 여부는, 어떤 하나의 방법으로서, 그 화합물이 IL-31과 IL-31 수용체의 결합을 저해시키는지 여부를 조사하는 것에 의해 확인할 수 있다. 그와 같은 측정을 행하기 위한 방법으로서, ELISA나 플로 사이토메트리를 이용한 어세이, 표면 플라즈몬 공명을 이용한 어세이 등을 들 수 있다. 예를 들어 ELISA의 경우, 플레이트 상에 IL-31 수용체(또는 IL-31RA) 단백질을 고상화하고, 거기에 결합하는 IL-31 단백질의 양을, 효소 표지된 항IL-31 항체 등의 2차 항체로 검출하는 계를 준비하고, 거기에 화합물을 첨가했을 경우에, 검출되는 IL-31 단백질의 양이 감소하는지 여부를 측정하는 것에 의해, 당해 화합물이 IL-31과 IL-31 수용체의 결합을 저해시켰는지 여부를 평가할 수 있다.
- [0061] 또한, 다른 방법으로서, 어떤 화합물이 IL-31 시그널을 저해시키는지 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 혹은 정성적으로 측정할 수 있는 활성이면 특별히 한정되지 않지만, 세포 증식 활성이나 단백질 인산화 활성, 유전자/단백질 발현 유도 활성 등을 들 수 있다. 예를 들어, 표면에 IL-31 수용체를 발현하여, 외부로부터의 IL-31 자극에 응하여 증식 활성이 유도되는 세포를 준비하고, 거기에 화합물을 첨가했을 경우에, IL-31에 의해 유도되는 세포 증식 활성이 저하하는지 여부를 측정하는 것에 의해, 당해 화합물이 IL-31 시그널을 저해시켰는지 여부를 평가할 수 있다. 그와 같은 세포로서는, 생리적으로 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, 추가적인 다른 방법으로서, Dillon 등의 문헌(Nat Immunol (2004) 5, 752-760)에 기재된 방법을 이용할 수도 있다.
- [0062] 본 개시에 있어서, IL-31 안타고니스트가 IL-31 시그널을 저해시키는 정도는, 한정되지 않지만, 적어도 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 저해시켜도 된다.
- [0063] 본 개시에 있어서, IL-31 시그널을 저해시키는 화합물의 바람직한 태양으로서는, IL-31 시그널을 저해시키는 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 들어 IgG, IgM, IgE, IgA, IgD 등), 폴리클로날 항체, 개변 항체(예를 들어 키메라 항체, 인간화 항체, 당췌 개변 항체(WO99/54342, WO00/61739) 등), 항체 단편(예를 들어 Fab, F(ab')₂, Fv, CDR 등), 다중특이성 항체(예를 들어 이중특이성 항체 등), 컨주게이트 항체(예를 들어 폴리에틸렌 글라이콜(PEG), 방사성 동위체 혹은 약물 등이 부가된 항체) 등 어떠한 항체도 포함된다. 한편, 항체양 분자의 예로서

는, DARPin(WO2002/020565), Affibody(WO1995/001937), Avimer(WO2004/044011), Adnectin(WO2002/032925) 등을 들 수 있다. 보다 바람직한 것은 IL-31 시그널을 저해시키는 항체이다. 또한, IL-31 시그널을 저해시키는 단백질의 다른 바람직한 예로서, IL-31RA의 세포외 도메인을 포함하는 단백질, 혹은 IL-31 수용체(IL-31RA와 OSMR의 혼합로다이머)의 각 세포외 도메인을 포함하는 단백질을 들 수 있다.

[0064] 본 개시에 있어서, IL-31 시그널을 저해시키는 항체의 바람직한 태양으로서는, IL-31에 결합하는 것에 의해 IL-31 시그널을 저해시키는 항체(항IL-31 중화 항체), 혹은 IL-31 수용체에 결합하는 것에 의해 IL-31 시그널을 저해시키는 항체(항IL-31 수용체 중화 항체)를 들 수 있다. 항IL-31 수용체 중화 항체에는, IL-31RA에 결합하는 것에 의해 IL-31 시그널을 저해시키는 항체(항IL-31RA 중화 항체), OSMR에 결합하는 것에 의해 IL-31 시그널을 저해시키는 항체(항OSMR 중화 항체), 혹은 IL-31RA와 OSMR의 혼합로다이머에 결합하는 것에 의해 IL-31 시그널을 저해시키는 항체(항IL-31RA/OSMR 혼합로다이머 중화 항체) 등이 포함된다. 이들 항IL-31 수용체 중화 항체 중에서도, 바람직하게는 항IL-31RA 중화 항체 또는 항IL-31RA/OSMR 혼합로다이머 중화 항체이며, 보다 바람직하게는 항IL-31RA 중화 항체이다.

[0065] 일 실시태양 또는 다른 실시태양에 있어서의 본 개시의 IL-31 시그널을 저해시키는 항체는, 인간 및 필리핀원숭이의 IL-31RA에 대해서 교차 반응성을 가지지만, 마우스, 래트, 및 토끼 중 어느 것의 IL-31RA에 대해서도 (실질적으로) 교차 반응성을 나타내지 않는 것이 바람직하다.

[0066] 항체를 제작하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있지만, 예를 들어 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. 더욱이, 이들 항체 중에서, 상기의 IL-31 시그널을 저해시키는 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 공지된 유전자 공학적 수법에 의해 조제해도 된다. 구체적으로는, 원하는 단백질을 코딩하는 유전자를 밸런 백터에 삽입하고, 그것을 적당한 숙주 세포에 도입한 후, 그 숙주 세포 중 혹은 그 숙주 세포의 배양 상청 중에 발현된 목적하는 단백질을 정제하는 것에 의해 조제할 수 있다.

[0067] 항IL-31 중화 항체의 바람직한 예로서는, WO2006/122079, WO2008/028192 및 WO2009/071696에 기재된 항IL-31 항체 등을 들 수 있다.

[0068] 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.

[0069] 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, 서열 번호: 11에 기재된 아미노산 서열에 있어서의 53번째의 아미노산으로부터 152번째의 아미노산까지의 영역(LPAKP~LENIA)을 가리킨다. 또한, 도메인 2란, 서열 번호: 11에 기재된 아미노산 서열에 있어서의 153번째의 아미노산으로부터 259번째의 아미노산까지의 영역(KTEPP~EEEAP)을 말한다.

[0070] 한정은 되지 않지만, 항IL-31RA 중화 항체 중에서도 보다 바람직하게는, 서열 번호: 1에 기재된 CDR1, 서열 번호: 2에 기재된 CDR2 및 서열 번호: 3에 기재된 CDR3을 포함하는 H쇄(중쇄) 가변 영역, 및 서열 번호: 4에 기재된 CDR1, 서열 번호: 5에 기재된 CDR2 및 서열 번호: 6에 기재된 CDR3을 포함하는 L쇄(경쇄) 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체이며, 더 바람직하게는, 서열 번호: 7에 기재된 H쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 8에 기재된 L쇄 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체이며, 특히 바람직하게는, 서열 번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열 번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하는 항IL-31RA 항체이다.

[0071] 따라서, 비한정의 일 실시태양에 있어서,

[0072] (1) 서열 번호: 1에 기재된 CDR1, 서열 번호: 2에 기재된 CDR2 및 서열 번호: 3에 기재된 CDR3을 포함하는 H쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 4에 기재된 CDR1, 서열 번호: 5에 기재된 CDR2 및 서열 번호: 6에 기재된 CDR3을 포함하는 L쇄 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체;

[0073] (2) 서열 번호: 7에 기재된 H쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 8에 기재된 L쇄 가변 영역을 포함하는 항IL-31RA 항체;

- [0074] (3) 서열 번호: 9에 기재된 H쇄, 및 서열 번호: 10에 기재된 L쇄를 포함하는 항IL-31RA 항체; 또는
- [0075] (4) 네몰리주맙(nemolizumab))
- [0076] 중 어느 하나를 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을,
- [0077] 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상(예를 들어 인간의 환자)에게,
- [0078] (A) 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 0.1mg~1000mg/body/8주, 25mg~100mg/body/4주, 50mg~100mg/body/4주, 5mg~75mg/body/4주, 5mg~50mg/body/4주, 5mg~25mg/body/4주, 5mg~20mg/body/4주, 5mg/body/4주, 10mg/body/4주, 15mg/body/4주, 20mg/body/4주, 25mg/body/4주, 30mg/body/4주(이 경우, 예를 들어, 초회 용량은, 60mg/body이고, 초회 용량과 1회째의 계속 용량의 투여 간격은 4주간이며, 계속 용량은 30mg/body/4주여도 된다.), 또는 60mg/body/4주; 혹은
- [0079] (B) 0.01mg~10mg/kg/2주, 0.01mg~10mg/kg/4주, 0.01mg~10mg/kg/8주, 0.125~2.0mg/kg/4주, 0.125~0.5mg/kg/4주, 0.5mg~2.0mg/kg/4주, 또는 0.5mg/kg/4주
- [0080] 로, 투여해도 된다. 이러한 경우, 대상에 있어서의 혈청 중의 IL-31 농도는 소정의 값 이상(예를 들어, 초고감도 효소 결합 면역 흡착 어세이(ELISA; SiMoATM, Quanterix, Billerica, MA, USA)를 이용하여 측정했을 경우에, 예를 들어, 0.15pg/mL 이상, 0.2pg/mL 이상, 0.3pg/mL 이상, 0.4pg/mL 이상, 0.5pg/mL 이상, 0.6pg/mL 이상, 0.7pg/mL 이상, 0.8pg/mL 이상, 0.86pg/mL 이상, 0.9pg/mL 이상, 1.0pg/mL 이상, 1.1pg/mL 이상, 1.25pg/mL 이상, 1.5pg/mL 이상, 1.75pg/mL 이상, 2pg/mL 이상, 2.25pg/mL 이상, 또는, 2.5pg/mL 이상, 또는 그 이상)이어도 된다.
- [0081] 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 의한 CDR은 이하와 같이 정의된다.
- | | CDR | Kabat | Chothia | Contact |
|--------|-----|----------|------------|-----------------------|
| [0082] | | | | |
| [0083] | L1 | L24-L34 | L24-L34 | L30-L36 |
| [0084] | L2 | L50-L56 | L50-L56 | L46-L55 |
| [0085] | L3 | L89-L97 | L89-L97 | L89-L96 |
| [0086] | H1 | H31-H35B | H26-H32/34 | H30-H35B (Kabat 넘버링) |
| [0087] | H1 | H31-H35 | H26-H32 | H30-H35 (Chothia 넘버링) |
| [0088] | H2 | H50-H65 | H52-H56 | H47-H58 |
| [0089] | H3 | H95-H102 | H95-H102 | H93-H101 |
- [0090] 본 개시에 있어서의 항IL-31RA 중화 항체의 바람직한 예로서는, 서열 번호: 7에 기재된 H쇄 가변 영역에 포함되는 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 서열 번호: 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 방법의 어느 것에 따라도 되고, 또는 그들을 조합한 방법에 따라도 된다.
- [0091] 상기의 H쇄 및 L쇄 각 CDR의 서열, H쇄 가변 영역 및 L쇄 가변 영역의 서열, 및 H쇄 및 L쇄 전체 길이의 서열로 특정된 항IL-31RA 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항IL-31RA 항체도 항IL-31RA 중화 항체로서 마찬가지로 바람직하다. 에피토프란, 항체가 인식하여 결합하는 항원의 특정의 구조 단위이고, 항원이 폴리펩티드인 경우는, 통상 6~10개 정도의 아미노산으로 이루어진다. 에피토프의 동정은, 항원을 단편화한 웹타이드를 합성하는 방법, 부위 특이적 돌연변이를 항원에 도입하는 방법(예를 들어 아르기닌/글루타민산 스캐닝, J Biol Chem (1995) 270, 21619-21625, J Biol Chem (2006) 281, 20464-20473), 항원-항체 복합체의 결정화를 행하는 방법 등, 당업자에게 공지된 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 중복됨을 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.

[0092] 또한, IL-31RA로의 결합이 상기의 H쇄 및 L쇄 각 CDR의 서열, H쇄 가변 영역 및 L쇄 가변 영역의 서열, 및 H쇄 및 L쇄 전체 길이의 서열로 특정된 항IL-31RA 항체와 결합하는 항IL-31RA 항체도, 항IL-31RA 중화 항체로서 마찬가지로 바람직하다. 2종류의 항체가 서로 결합하는지 여부는, ELISA 등을 이용한 결합 어세이에 의해 평가할 수 있다. 구체적으로는, 2종류 있는 항체 중, 한쪽의 항체를 형광 등으로 미리 표지하여, 그 항체(표지 항체)의 항원으로의 결합을 검출하는 계를 준비하고, 거기에 다른 한쪽의 표지되어 있지 않은 항체(피검항체)를 공존시켰을 경우와 공존시키지 않았던 경우를 비교하여, 피검항체가 공존했을 경우에 표지 항체의 항원으로의 결합량이 저하되고 있으면, 피검항체와 표지 항체는 서로 결합한다고 판단할 수 있다. 본 개시에 있어서, 결합하는 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 결합한다(즉, 다른 쪽의 항체의 결합량을 저하시킨다).

[0093] 본 개시의 IL-31 시그널을 저해시키는 항체(예를 들어, 항IL-31 중화 항체 또는 항IL-31RA 중화 항체)를 코딩하는 염기 서열이나 아미노산 서열은 당업자에게 공지된 방법에 의해 얻는 것이 가능하다. 본 개시에서 기재되는 항체의 아미노산 서열에 포함되는 아미노산은 번역 후에 수식(예를 들어, N말단의 글루타민의 파이로글루타밀화에 의한 파이로글루타민으로의 수식은 당업자에게 잘 알려진 수식이다)을 받는 경우도 있지만, 그와 같이 아미노산이 번역 후 수식되었을 경우에도, 당연하게도 본 개시에서 기재되어 있는 아미노산 서열에 포함된다.

[0094] 본 개시에 있어서의 투석 소양증은, 한정은 되지 않지만, 바람직하게는 IL-31 시그널에 기인하거나, IL-31에 의해 야기되는 투석 소양증이어야 된다. 또한, IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대해서 응답성을 나타내는 투석 소양증이어야 된다. 그와 같은 투석 소양증은, IL-31 안타고니스트 투여 개시 전에 있어서의 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 환자에 있어서의 투석 소양증이어야 된다. 이러한 경우, IL-31 안타고니스트의 투여에 의해, 보다 높은 소양 개선 효과의 발휘를 기대할 수 있다. 그와 같은, 높은 소양 개선 효과의 발휘를 기대할 수 있는 기준이 될 수 있는 소정의 혈청중 IL-31 농도는, 예를 들어, 0.86pg/mL일 수 있다. 비한정의 일 실시태양에 있어서, 본 발명자들은, 놀랄만하게도, IL-31 안타고니스트 투여에 의해 가려움의 현저한 저하가 나타난 투석 소양증의 환자군에 있어서, 혈청중 IL-31 농도가, 그렇지 않은 투석 소양증의 환자군과 비교하여, 보다 높은 농도임을 나타냈다. 이것은, 혈청중 IL-31 농도를 지표로 하여 IL-31 안타고니스트(예를 들어, nemolizumab)에 의한 투석 소양증 및/또는 그 가려움의 치료 또는 예방의 유효성을 예측할 수 있음을 의미해도 된다. 비한정적인 실시태양에 있어서, 당해 소정의 혈청중 IL-31 농도는, 초고감도 효소 결합 면역 흡착 어세이(ELISA; SiMoATM, Quanterix, Billerica, MA, USA)를 이용하여 측정했을 경우에, 예를 들어, 0.15pg/mL 이상, 0.2pg/mL 이상, 0.3pg/mL 이상, 0.4pg/mL 이상, 0.5pg/mL 이상, 0.6pg/mL 이상, 0.7pg/mL 이상, 0.8pg/mL 이상, 0.86pg/mL 이상, 0.9pg/mL 이상, 1.0pg/mL 이상, 1.1pg/mL 이상, 1.25pg/mL 이상, 1.5pg/mL 이상, 1.75pg/mL 이상, 2pg/mL 이상, 2.25pg/mL 이상, 또는, 2.5pg/mL 이상, 또는 그 이상일 수 있다.

[0095] 본 개시에 있어서의 투석 소양증은, 한정은 되지 않지만, 투석 소양에 대해서 날푸라핀염산염을 제외한 전신 요법(항히스타민제나 항알레르기약 등) 또는 국소 요법(보습제, 스테로이드 등)을 행한 적이 있고, 그들 치료가 충분히 주효하고 있지 않는 소양증이면 된다.

[0096] 투석 환자에 있어서의 소양증의 원인으로서는, 요독증성 물질의 축적, 칼슘·인 대사이상, 2차성 부갑상선 기능 항진증, 투석막에 의한 보체 활성화나 혜파린의 영향, 피부의 건조, 아민류(히스타민, 세라토닌 등)나 신경 펩타이드(서비스턴스 P 등) 등의 가려움 메디에이터의 관여, 면역계의 이상, 내인성 오피오이드의 이상 등 다양한 요인이 생각되고 있다. 그렇지만 그의 발증 메커니즘은 명확하게는 되어 있지 않다. 그 때문에, 투석 환자에 있어서의 소양증의 치료법에 통일된 지침은 없고, 생체 적합성이 높은 투석막의 사용이나 투석 조건의 변경, 칼슘·인 농도의 조절, 2차성 부갑상선 기능 항진증의 치료, 보습제나 스테로이드제의 도포, 항알레르기제나 항히스타민제의 내복 혹은 자외선 요법 등이 행해지고 있지만 이들의 치료가 주효하지 않는 경우도 많다. 일본에서는 2009년에 「혈액 투석 환자에 있어서의 소양증의 개선(기존 치료로 효과 불충분한 경우에 한정한다)」를 효능으로 하는 날푸라핀염산염이 발매되었지만, 날푸라핀염산염에 의한 소양증 개선의 정도는 환자에 따라 다양하고(야마다 시게키 외. 혈액 투석 환자에 있어서의 소양증의 실태와 날푸라핀염산염의 임상 효과-도카이 지구 17 시설에 있어서의 1,936예의 양케이트 조사-. 투석회 잡지. 2012;45:1133-40.), 또한 부작용으로서 불면이 15.8%의 환자에게 인정되어 있으므로(레미치(등록상표) 캡슐 2.5 μg 인터뷰 품 2013년 6월 개정(제8판)), 치료 만족도가 충분하지는 않을 것이 상정된다. 그 때문에, 충분한 유효성 및 높은 안전성을 갖는 치료법이 요구되고 있

다.

[0097] (1) 날푸라핀염 산염 내복(제품명 레미치 캡슐)

[0098] 통상, 성인에게는, 날푸라핀염산염으로서 1일 1회 2.5 μ g을 저녁식사 후 또는 취침 전에 경구 투여한다. 한편, 증상에 따라서 증량할 수 있지만, 1일 1회 5 μ g을 한도로 한다.

[0099] 투석 소양증의 중증도(경(輕)도, 중등(中等)도, 중(重)도 등)는, 예를 들어, 시라토리의 중증도 기준, 시각적 아날로그 척도(Visual Analogue Scale, VAS), 소양 Verbal rating scale(VRS) 등의, 당업자에게 공지된, 대상이 느끼는 가려움의 정도를 스코어화하는 분류 방법에 기초하여 분류되어도 된다.

[0100] 예를 들어, 일 실시태양에 있어서, 가려움의 강도를 VAS로 측정하여 50mm 이상으로 분류된 대상을 투석 소양증으로 이환하고 있다고 인정해도 되지만, 투석 소양증에 대해서 날푸라핀염산염을 제외한 전신 요법(항히스타민제나 항알레르기약 등) 또는 국소 요법(보습제, 스테로이드 등)을 행한 적이 있고, 그들 치료가 충분히 주효하고 있지 않는 소양증이면, 그 대상은 특별히 한정되지 않는다.

[0101] 본 명세서에 있어서의 「대상」이란, 한정되지 않지만, 바람직하게는 동물, 보다 바람직하게는 포유동물(마우스, 래트, 토끼, 개, 원숭이(예를 들어 필리핀원숭이) 등), 특히 바람직하게는 인간이어도 되고, 인간은 성인(18세 이상)이어도 되고, 소아(0세~18세 미만, 예를 들어 6개월~18세 미만 등)여도 된다.

[0102] 일 태양에 있어서, 본 개시는, IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 포함하는, 투석 소양증의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물(한편, 「예방용 및/또는 치료용 의약 조성물」은, 「예방제 및/또는 치료제」로 바꾸어 말해도 된다.)에 관한 것이다.

[0103] 이러한 경우, 당해 IL-31 안타고니스트는, 이하에 상술하는, 소정의 투여 간격으로 소정의 용량(투여량)으로 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는 것이 의도되어도 된다.

[0104] 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물은 투석 소양증의 예방용 및/또는 치료용으로 이용되어도 된다.

[0105] 특정의 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물은, IL-31 안타고니스트 투여 개시 전에 있어서의 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 환자에 있어서의 투석 소양증의 예방용 및/또는 치료용으로 이용되어도 된다. 예시적인 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물은, (1) 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상으로부터 얻어진 혈청 중의 IL-31 농도를 측정하는 것; 및 (2) 당해 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 대상을 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정하는 것을 포함하는, 대상의 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답을 예측하는 방법에 의해, IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정된 대상에게만 투여하기 위한 것이어도 된다.

[0106] 이러한 경우, 본 개시의 의약 조성물의 투여에 의해, 보다 높은 소양 개선 효과의 발휘를 기대할 수 있다. 그 와 같은, 높은 소양 개선 효과의 발휘를 기대할 수 있는 기준이 될 수 있는, 소정의 혈청중 IL-31 농도는, 예를 들어, 0.86pg/mL이다. 환자로부터 얻어진 혈청 중의 IL-31 농도는, 당업자에게 공지된 임의의 수법에 의해 측정할 수 있고, 바람직한 비한정적인 실시태양에 있어서, 당해 소정의 혈청중 IL-31 농도는, 초고감도 효소 결합 면역 흡착 어세이(ELISA; SiMoATM, Quanterix, Billerica, MA, USA)를 이용하여 측정해도 된다.

[0107] 추가의 일 실시태양 또는 다른 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물은, 투석 소양증에 의해 야기되는 수면 장애의 개선용으로 이용되어도 된다. 당해 수면 장애의 개선은, 예를 들어, 입면으로부터 각성까지의 시간의 증가, 및/또는 수면잠시(착상 후 수면까지의 시간)의 단축에 의해 특징지어져도 된다.

[0108] 본 개시의 일 실시태양에 있어서, 투석 소양증의 예방 및/또는 치료란, 한정은 되지 않지만, 소양증을 나타내고 있는 대상에게 약제 등을 투여 등을 하여, 그 증상을 억제하는 것, 및/또는 소양증을 발현하고 있던 대상에게 약제 등을 투여 등을 하여, 그 증상의 발현을 미연에 저지하거나, 발현율을 감소시키는 것을 말해도 된다. 소양증이 개선되는 것에 의해, 예를 들어, 투석 환자의 QOL이나 수면의 질, 또는 생명 예후의 개선이 기대된다.

[0109] 한정은 되지 않지만, 투석 소양증으로 이환하고 있을 우려가 있는 대상이란, 투석 소양증으로 과거에 이환하고 있고, 증상이 재연될 우려가 있는 대상이어도 되고, 혹은, 투석 소양증으로 이환하고 있다는 진단 또는 결정이 의사 등에게서 내려지기 전의, 투석 소양증을 발증하고 있다고 의심되고 있는 대상이어도 된다.

[0110] 일 실시태양에 있어서, 투석 소양증의 예방과 치료는 경우에 따라 동의로 해석되어도 된다.

[0111] 본 실시예에 있어서의 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한 IL-31 안타고니스트의 단회 피하 투여 시험에서는,

IL-31 안타고니스트 투여군에 있어서 수면 효율의 개선이 확인되었다.

[0112] 전술한 바와 같이 투석 소양증의 개선은 환자의 QOL, 수면의 질, 또는 생명 예후의 개선을 위해서 중요하다고 생각되고 있다.

[0113] 따라서, 비한정적인 다른 태양에 있어서, 본 개시는, IL-31 안타고니스트를 유효 성분으로서 함유하는, 투석 소양증의 예방용 및/또는 치료용 의약 조성물로서, 또한 투석 소양증에 의해 야기되는 수면 장애의 개선용의, 의약 조성물에 관한 것이다. 당해 수면 장애의 개선은, 예를 들어, 입면으로부터 각성까지의 시간의 증가, 및/또는 수면잠시(착상 후 수면까지의 시간)의 단축에 의해 특징지어져도 된다. 혹은, 비한정적인 추가의 태양 또는 비한정적인 다른 태양에 있어서, 본 개시는 투석 소양증에 의해 야기되는 QOL의 개선용의 의약 조성물에 관한 것이다. 혹은, 비한정적인 추가의 태양 또는 비한정적인 다른 태양에 있어서, 본 개시는 투석 소양증에 의해 야기되는 생명 예후의 개선용의 의약 조성물에 관한 것이다.

[0114] 본 명세서에 있어서, 등량 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여란, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트가 처음으로 대상에게 투여되는 투여량(초회 용량)과 그 후에 투여되는 계속 용량(즉, 초회 용량이 투여된 이후에 계속하여 투여되는 용량)이, 등량이며, 또한, 투여 간격(각 투여의 간격)을 동일하게 하여 투여되는 것을 의도하고 있다. 즉, 예를 들어, 초회 용량의 투여와 1회째의 계속 용량의 투여의 간격, ··· n번째(n는 1이상의 정수)의 계속 용량의 투여와 n+1회째의 계속 용량의 투여의 간격이 모두 동등하고, 또한, 용량이 등량인 것을 의미한다. 결정된 투여 간격(예를 들어, 투여 간격을 4주마다로 결정했을 경우에는, 4주마다)에 있어서, 각 투여 간격에 대해서 「허용 범위」가 수반할 수 있음이 당업자에게는 당연히 이해되고, 당업자는 당해 허용 범위를 적절히 결정할 수 있다.

[0115] 일 실시태양에 있어서, 본 개시에 있어서, 반복 투여의 횟수로서는, 예를 들어, 초회 용량에 이어, 계속 용량으로의 투여를, 한정은 되지 않지만, 예를 들어, 1회~10000회 이상, 보다 구체적으로는 예를 들어, 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 것이 의미되어도 된다.

[0116] 일 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물 또는 IL-31 안타고니스트의 투여 간격으로서는, 최소 기간은 1일 이상~최대 기간은 12주간 이하인 것이 기도 되고, 구체적으로는, 예를 들어, 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 들어, 1일에 1회~12주간에 1회라고 기재할 수도 있고, 혹은, 1일마다~12주간마다라고 기재할 수도 있다.

[0117] 본 개시에 있어서, 투여량(용량)은, 예를 들어 mg/kg 이외에도, 체중 환산 용량에 상당하는 고정 용량 (mg/body), 혹은 체표 면적 환산 용량(mg/m²) 등으로 나타내도 된다.

[0118] 예를 들어, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트를 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 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. 이 때, mg/kg으로부터 mg/body로의 환산 로직으로서는, 한정은 되지 않지만, 당업자 공지의 로직을 이용하여 적절히 결정해도 된다. 그와 같은 로직의 일례로서는 이하가 생각될 수 있다:

[0119] 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 최저 유효 혈청중 농도와 최대 인용(경험) 혈청중 농도가 존재한다고 가정하여, 이 농도 범위로 혈청중 IL-31 안타고니스트 농도가 체중에 관계없이 얻어지도록, mg/kg의 투여량으로부터 mg/body의 투여량으로의 변경을 검토해도 된다. 그와 같은 대상은, 예를 들어 체중이 100kg 미만 또는 120kg 미만인 대상이어도 된다. 한정은 되지 않지만, 고체중(예를 들어 체중이 100kg 초과 또는 120kg 초과)의 대상에 대해서는 mg/body로의 투여량을 경우에 따라 증대시켜도 된다. 또한, 저체중의 소아용의 투여량은 mg/body로는 폭로가 현저하게 증대할 가능성이 있는 경우에는, mg/kg으로의 투여를 검토해도 된다.

[0120] 혹은, 통계 자료 등에 기초하여, 일반적인 투석 소양증 환자의 체중을 상정하고, 당해 상정 체중에 기초하여, 「체중당 투여량 x 상정 체중 = 고정 용량」의 계산식에 의해, 체중당의 투여량(mg/kg)을 고정 용량(mg/body)으로 환산해도 된다. 예를 들어, 성인 1인당의 상정 체중을 예를 들어 60kg으로 하여, 체중당 투여량(0.5mg/kg)으로부터 고정 용량을 30mg/body로 산출해도 된다. 마찬가지로, 소아 1인당의 상정 체중을 예를 들어 30kg으로 하여, 체중당 투여량(0.5mg/kg)으로부터 고정 용량을 15mg/body로 산출해도 된다.

[0121]

비한정적인 일 실시태양에 있어서, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상, 예를 들어, 인간의 성인 및/또는 소아에게는, 0.1mg~1000mg/body, 예를 들어, 0.2mg~360mg/body, 바람직하게는, 예를 들어, 5mg~100mg/body, 5mg~75mg/body, 5mg~50mg/body, 5mg~25mg/body, 5mg~20mg/body, 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~39.5mg/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, 47.5mg~130mg/body, 47.5mg~140mg/body, 47.5mg~150mg/body, 47.5mg~160mg/body, 47.5mg~170mg/body, 47.5mg~180mg/body, 47.5mg~190mg/body, 47.5mg~200mg/body, 47.5mg~210mg/body, 47.5mg~220mg/body, 47.5mg~230mg/body, 47.5mg~240mg/body, 47.5mg~250mg/body, 47.5mg~260mg/body, 47.5mg~270mg/body, 47.5mg~280mg/body, 47.5mg~290mg/body, 47.5mg~300mg/body, 47.5mg~310mg/body, 47.5mg~320mg/body, 47.5mg~330mg/body, 47.5mg~340mg/body, 47.5mg~350mg/body, 47.5mg~360mg/body, 47.5mg~370mg/body, 47.5mg~380mg/body, 47.5mg~390mg/body, 47.5mg~400mg/body, 47.5mg~410mg/body, 47.5mg~420mg/body, 47.5mg~430mg/body, 47.5mg~440mg/body, 47.5mg~450mg/body, 47.5mg~460mg/body, 47.5mg~470mg/body, 47.5mg~480mg/body, 47.5mg~490mg/body, 47.5mg~500mg/body, 47.5mg~510mg/body, 47.5mg~520mg/body, 47.5mg~530mg/body, 47.5mg~540mg/body, 47.5mg~550mg/body, 47.5mg~560mg/body, 47.5mg~570mg/body, 47.5mg~580mg/body, 47.5mg~590mg/body, 47.5mg~600mg/body, 47.5mg~610mg/body, 47.5mg~620mg/body, 47.5mg~630mg/body, 47.5mg~640mg/body, 47.5mg~650mg/body, 47.5mg~660mg/body, 47.5mg~670mg/body, 47.5mg~680mg/body, 47.5mg~690mg/body, 47.5mg~700mg/body, 47.5mg~710mg/body, 47.5mg~720mg/body, 47.5mg~730mg/body, 47.5mg~740mg/body, 47.5mg~750mg/body, 47.5mg~760mg/body, 47.5mg~770mg/body, 47.5mg~780mg/body, 47.5mg~790mg/body, 47.5mg~800mg/body, 47.5mg~810mg/body, 47.5mg~820mg/body, 47.5mg~830mg/body, 47.5mg~840mg/body, 47.5mg~850mg/body, 47.5mg~860mg/body, 47.5mg~870mg/body, 47.5mg~880mg/body, 47.5mg~890mg/body, 47.5mg~900mg/body, 47.5mg~910mg/body, 47.5mg~920mg/body, 47.5mg~930mg/body, 47.5mg~940mg/body, 47.5mg~950mg/body, 47.5mg~960mg/body, 47.5mg~970mg/body, 47.5mg~980mg/body, 47.5mg~990mg/body, 47.5mg~1000mg/body 등 중에서 선택되는 일점의 투여량을, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여량으로서 선택하고, 전술한 투여 간격으로, 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여해도 된다.

[0122]

한편, 의의(疑義)를 피하기 위해서 명기하지만, 예를 들어, 50mg~200mg/body의 기재에 접한 당업자는, 직접 또한 일의적으로, 예를 들어, 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 있음을 당연히 이해할 수 있다.

[0123] 혹은, 비한정적인 다른 실시태양에 있어서, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상, 예를 들어 인간의 성인 및/또는 소아에게는, 0.01mg~10mg/kg, 예를 들어, 0.05mg~7.5mg/kg, 0.075mg~5mg/kg, 또는 0.1mg~3mg/kg, 바람직하게는, 예를 들어, 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, 0.5mg~2mg/kg, 또는 0.5mg~1.5mg/kg 중에서 선택되는 일점의 투여량을, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여량으로서 선택하여, 전술한 투여 간격으로, 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여해도 된다.

[0124] 한편, 의의를 피하기 위해서 명기하지만, 예를 들어, 0.1mg~3mg/kg의 기재에 접한 당업자는, 직접 또한 일의적 으로, 예를 들어, 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 있음을 당연히 이해한다.

[0125] 이와 같이 하여, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의, 소정의 투여 간격 및 소정의 용량(투여량)으로의 등량 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여의 태양으로서는, 「0.1mg~1000mg/body/1일~12주」로 투여되어도 된다. 여기에서, 본 명세서에 있어서, 예를 들어, 「0.1mg~1000mg/body/1일~12주」란, 0.1mg~1000mg 중에서 선택되는 일점의 투여량을, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여량(예를 들어 100mg/body)으로서 선택하고, 1일~12주 중에서 선택되는 임의의 일점의 투여 간격을, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여 간격(예를 들어 4주)으로서 선택하여, 대상에 대해서 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는 것이기도된다. 예시로서, 「100mg/body/4주」란, 100mg/body의 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트가 4주마다 대상에게 등량 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)으로의 등량 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여의 태양으로서는, 0.1mg~1000mg/body/2주~8주인 것이 바람직하고, 그것은 예를 들어, 0.1mg~1000mg/body/2주, 0.1mg~1000mg/body/4주, 0.1mg~1000mg/body/6주, 또는 0.1mg~1000mg/body/8주여도 된다. 혹은, 0.2mg~360mg/body/2주~8주인 것이 보다 바람직하고, 그것은 예를 들어, 0.2mg~360mg/body/2주, 0.2mg~360mg/body/4주, 0.2mg~360mg/body/6주, 또는 0.2mg~360mg/body/8주여도 된다. 혹은, 일례로서 10mg~200mg/body/2주~8주인 것이 한층 바람직하고, 그것은 예를 들어, 10mg~200mg/body/2주, 10mg~200mg/body/4주, 10mg~200mg/body/6주, 또는 10mg~200mg/body/8주여도 된다. 혹은, 일례로서 10mg~100mg/body/2주~8주인 것이 더 한층 바람직하고, 그것은 예를 들어, 10mg~100mg/body/2주, 10mg~100mg/body/4주, 10mg~100mg/body/6주, 또는 10mg~100mg/body/8주여도 된다. 혹은, 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, 혹은 10mg~50mg/body/2주 또는 20mg~40mg/body/2주여도 된다. 비한정적인 일 실시

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.	혹은, 비한정적인 일 실시태양에 있어서,
그것은 예를 들어, 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,
55.5mg/body/12주,	56mg/body/12주,	56.5mg/body/12주,	57mg/body/12주,	57.5mg/body/12주,
58.5mg/body/12주,	59mg/body/12주,	59.5mg/body/12주,	60mg/body/12주,	60.5mg/body/12주,
61.5mg/body/12주,	62mg/body/12주,	62.5mg/body/12주,	63mg/body/12주,	63.5mg/body/12주,
64.5mg/body/12주,	65mg/body/12주,	65.5mg/body/12주,	66mg/body/12주,	66.5mg/body/12주,
67.5mg/body/12주,	68mg/body/12주,	68.5mg/body/12주,	69mg/body/12주,	69.5mg/body/12주,
70.5mg/body/12주,	71mg/body/12주,	71.5mg/body/12주,	72mg/body/12주,	72.5mg/body/12주,
73.5mg/body/12주,	74mg/body/12주,	74.5mg/body/12주,	75mg/body/12주,	75.5mg/body/12주,
76.5mg/body/12주,	77mg/body/12주,	77.5mg/body/12주,	78mg/body/12주,	78.5mg/body/12주,
79.5mg/body/12주,	80mg/body/12주,	80.5mg/body/12주,	81mg/body/12주,	81.5mg/body/12주,
82.5mg/body/12주,	83mg/body/12주,	83.5mg/body/12주,	84mg/body/12주,	84.5mg/body/12주,
85.5mg/body/12주,	86mg/body/12주,	86.5mg/body/12주,	87mg/body/12주,	87.5mg/body/12주,
88.5mg/body/12주,	89mg/body/12주,	89.5mg/body/12주,	90mg/body/12주,	90.5mg/body/12주,
91.5mg/body/12주,	92mg/body/12주,	92.5mg/body/12주,	93mg/body/12주,	93.5mg/body/12주,
94.5mg/body/12주,	95mg/body/12주,	95.5mg/body/12주,	96mg/body/12주,	96.5mg/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.

[0126] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 25mg~100mg/body/4주, 50mg~100mg/body/4주 또는 50mg~75mg/body/4주여도 된다. 비한정적인 다른 실시태양에 있어서, 10mg~50mg/body/2주 또는 20mg~40mg/body/2주여도 된다.

[0127] 또는, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의, 소정의 투여 간격 및 소정의 용량(투여량)으로의 등량 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여의 태양으로서는, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트가 처음으로 대상에게 투여되는 투여량(초회 용량)의 후에, 계속 용량(즉, 초회 용량이 투여된 이후에 계속하여 투여되는 용량)이 투여되어도 된다. 비한정적인 일 태양에 있어서, 초회 용량은, 계속 용량의 배량이어도 된다. 예를 들어, 초회 용량은, 60mg/body이고, 초회 용량과 1회째의 계속 용량의 투여 간격은 4주간이며, 계속 용량은 30mg/body/4주여도 된다.

[0128] 혹은, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의, 소정의 투여 간격 및 소정의 용량(투여량)으로의 등량 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여의 태양으로서는, 「0.01mg~10mg/kg/1일~12주」로 투여되어도 된다. 여기에서, 본 명세서에 있어서, 예를 들어, 「0.01mg~10mg/kg/1일~12주」란, 0.01mg~10mg 중에서 선택되는 일점의 투여량을 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여량으로서 선택하고, 1일~12주 중에서 선택되는 임의의 일점의 투여 간격을, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의 투여 간격(예를 들어 4주)으로서 선택하여, 대상에 대해서 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되는 것이 기도된다. 한정은 되지 않지만, 본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트의, 소정의 투여 간격 및 소정의 용량(투여량)으로의 등량 또한 동일한 투여 간격으로의 반복 투여의 태양으로서는, 0.01mg~10mg/kg/2주~8주인 것이 바람직하고, 그것은 예를 들어, 0.01mg~10mg/kg/2주, 0.01mg~10mg/kg/4주, 0.01mg~10mg/kg/6주, 또는 0.01mg~10mg/kg/8주여도 된다. 혹은, 0.1mg~3mg/kg/2주~8주인 것이 보다 바람직하고, 그것은 예를 들어, 0.1mg~3mg/kg/2주, 0.1mg~3mg/kg/4주, 0.1mg~3mg/kg/6주, 또는 0.1mg~3mg/kg/8주여도 된다. 혹은, 일례로서 0.2mg~2mg/kg/2주~8주인 것이 보다 바람직하고, 그것은 예를 들어, 0.2mg~2mg/kg/2주, 0.2mg~2mg/kg/4주, 0.2mg~2mg/kg/6주, 또는 0.2mg~2mg/kg/8주여도 된다. 혹은, 일례로서 0.5mg~1.5mg/kg/4주~8주인 것이 더 한층 바람직하고, 그것은 예를 들어, 0.5mg~1.5mg/kg/4주, 0.5mg~1.5mg/kg/6주, 또는 0.5mg~1.5mg/kg/8주여도 된다.

[0129] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그것은 예를 들어, 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

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/6
 주, 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/6
 주, 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/6
 주, 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/6
 주, 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/6
 주, 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/6
 주, 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/6
 주, 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/6
 주, 2.98mg/kg/6주, 2.99mg/kg/6주, 3mg/kg/6주 등이어도 된다. 혹은, 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 그
 것은 예를 들어, 0.1mg/kg/8주, 0.11mg/kg/8주, 0.12mg/kg/8주, 0.125mg/kg/8주, 0.13mg/kg/8주, 0.14mg/kg/8
 주, 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/8
 주, 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/8주, 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/8
 주, 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/8
 주, 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/8
 주, 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/8
 주, 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,

1.69mg/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.

[0130]

본 개시에 있어서의 IL-31 안타고니스트는, 전술한 소정의 투여 간격 및 소정의 용량(투여량)으로, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여됨으로써, 투석 소양증 및, 경우에 따라 추가로 그에 수반하여 생기는 여러 가지 증상(예를 들어, QOL의 저하, 수면의 질의 저하, 생명 예후의 저하)을 지속적으로 억제 혹은 개선할 수 있다. 등량으로 투여되는 투여량과, 동일해지는 투여 간격은, 예를 들어 효과나 안전성 등을 고려하여 결정된다.

[0131]

일 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물의 대상으로의 투여 방법으로서는, 경구 투여 또는 비경구 투여를 선택하는 것이 가능하다. 한정은 되지 않지만, 전형적으로는, 유효 성분이 저분자 화합물인 경우는 경구 투여 또는 비경구 투여이면 되고, 고분자 화합물인 경우는 비경구 투여가 바람직하다. 비경구 투여의 예로서는, 주사 투여, 경비 투여, 경폐 투여, 경피 투여 등을 들 수 있고, 더욱이 주사의 예로서는, 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하 주사 등을 들 수 있다. 이를 투여 방법에 의해, 본 개시의 의약 조성물을 전신 또는 국소에 투여할 수 있다.

[0132]

일 실시태양에 있어서, 본 개시의 의약 조성물은, 유효 성분인 IL-31 안타고니스트와 의약적으로 허용할 수 있는 담체 혹은 매체, 예를 들어, 멜균수나 생리 식염수, 식물유, 유화제, 혼탁제, 계면활성제, 안정제, 향미제, 부형제, 비허클, 방부제, 결합제 등을 적절히 조합하여 제제화해도 된다. 담체의 예로서는, 경질 무수 규산, 유당, 결정 셀룰로스, 만니톨, 전분, 카멜로스 칼슘, 카멜로스 나트륨, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리바이닐아세탈다이에틸아미노아세테이트, 폴리바이닐파리돈, 젤라틴, 중쇄 지방산 트라이글리세라이드, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60, 백당, 카복시메틸셀룰로스, 옥수수 전분, 무기염류 등을 들 수 있다. 이를 제제에 있어서의 유효 성분의 양은, 지시된 용량의 범위 내에서 적절히 설정하는 것이 가능하다.

[0133]

다른 일 실시태양에 있어서, 본 개시는, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 IL-31 안타고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 투석 소양증의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0134]

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, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되어도 된다. 혹은, 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, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되어도 된다. 또한, 상기 IL-31 안타고니스트는, 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 투여되어도 된다.

[0135] 특정의 실시태양에 있어서, 본 개시의 예방 및/또는 치료 방법은, IL-31 안타고니스트를 투여하기 전에, 대상으로부터 얻어진 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 대상을, 예방/치료의 대상으로서 선택하는 것을 추가로 포함해도 된다. 즉 본 개시는, 대상으로부터 얻어진 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 대상을 선택하는 것과, 선택된 대상에게 IL-31 안타고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 투석 소양증의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다. 본 개시의 이 실시태양은, 상기 선택하는 것의 전에, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상으로부터 얻어진 혈청 중의 IL-31 농도를 측정하는 것을 추가로 포함해도 된다. 혹은 본 개시는, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상으로부터 얻어진 혈청 중의 IL-31 농도를 측정하는 것; 당해 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 대상을 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정하는 것; 및 응답자라고 판정된 대상에게 IL-31 안타고니스트를 투여하는 것을 포함하는, 투석 소양증의 예방 및/또는 치료 방법을 제공해도 된다. 혹은, 전술한 실시태양에서는, 미리 혈청 중의 IL-31 농도가 측정된 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에 대해서, 당해 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 대상을 IL-31 안타고니스트에 의한 예방 및/또는 치료에 대한 응답자라고 판정해도 된다.

[0136] 다른 태양에 있어서, 본 개시는, 적어도, (i) 용기(예를 들어 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, 투석 소양증으로 이환한, 또는 이환하고 있을 우려가 있는 대상에게 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여할 것을 지시하는 문서를 포함하는 제품을 제공한다. 당해 제품에는, 그 외, 라벨, 주사통, 주사바늘, 약학적으로 허용되는 매체, 알코올 면포, 반창고 등을, 적절히, 패키징해 둘 수도 있다. 용기는, 예를 들어 보틀, 유리병, 또는 주사통 등이며, 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 만들 수 있다. 용기에는 의약 조성물이 수용되어 있고, 출입구는 예를 들어 고무 마개로 봉해져 있다. 용기에는, 예를 들어 의약 조성물이 선택된 병상의 예방이나 치료에 사용됨이 나타나 있는 라벨이 붙여져 있다.

[0137] 본 명세서에 있어서 인용되는 모든 기술 문헌은, 참조로서 그 전체가 본 명세서 중에 원용된다.

[0138] 본 명세서에 있어서, 「및/또는」의 용어의 의의는, 성구 「및/또는」의 전후의 용어의 조합이며, 「및」과 「또는」이 적절히 조합된 모든 조합을 포함한다고 이해된다.

[0139] 본 명세서에서 이용되는 용어는, 특정의 실시태양을 설명하기 위해서 이용되고, 발명을 한정하는 의도로서 이해되어서는 안 된다. 상이한 정의가 명시되어 있지 않은 한, 본 명세서에서 이용되는 용어(기술 용어 및 과학 용어를 포함한다.)는, 본 개시가 속하는 기술 분야에 있어서의 당업자에 의해 넓게 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로서 해석되고, 또한, 이상화되어, 또는 과도하게 형식적인 의미에 있어서 해석되어서는 안 된다.

[0140] 본 명세서에서 이용되는 용어 「포함한다」는, 문맥상 분명히 상이한 이해를 해야 할 경우를 제외하고는, 기술된 사항(공정, 요소, 숫자 등)이 존재함을 의도하는 것이고, 그 이외의 사항(공정, 요소, 숫자 등)이 존재함을 배제하지 않는다.

[0141] 본 개시의 실시태양은 모식도를 참조하면서 설명되는 경우가 있지만, 설명을 명확하게 하기 위해서 과장되어 표현되는 경우가 있다.

[0142] 본 명세서에 기재된 수치는, 문맥에 반하지 않는 한, 당업자의 기술 상식에 따라, 일정한 폭을 갖는 값이라고 이해되어도 된다. 예를 들어 「1mg」의 기재는 「약 1mg」라고 기재되어 있는 것이라고 이해되고, 본 명세서의 기재 및 당업자의 기술 상식에 기초하여 일정한 변동량을 포함하는 것으로서 이해된다. 또한, 본 명세서에 있어서, 예를 들어, 「1~5회」라고 기재되어 있는 경우, 문맥에 반하지 않는 한, 「1회, 2회, 3회, 4회, 5회」라고, 각각의 값이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것이라고 이해되어도 된다. 또한, 본 명세서에 있어서, 예를 들어, 「20회, ··· 25회」라고 기재되어 있는 경우, 문맥에 반하지 않는 한, 「20회, 21회, 22회, 23회, 24회, 25회」라고, 각각의 값이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것이라고 이해되어도 된다. 또한, 본 명세서에 있어서, 예를 들어, 「1~5000pg/mL」라고 기재되어 있는 경우, 문맥에 반하지 않는 한, 한정은 되지 않지만, 예를 들어, 「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」라고 기재되어 있는 것이라고 이해되어도 된다. 또한, 예를 들어, 「10pg/mL, ··· 15pg/mL」라고 기재되어 있는 경우, 문맥에 반하지 않는 한, 「10pg/mL, 11pg/mL, 12pg/mL, 13pg/mL, 14pg/mL, 15pg/mL」라고, 각각의 값이 개별 구체적으로 기재되어 있는 것이라고 이해되어도 된다. 따라서, 당업자는, 예를 들어, 「1~5000pg/mL」의 기재로부터, 직접 또한 일의적으로, 예를 들어, 100pg/mL, 224pg/mL, 1500pg/mL 등의 값이 개별 구체적으로 기재되어 있음을 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.

[0143] 실시예

[0144] 이하, 본 개시를 실시예에 의해 구체적으로 설명하지만, 본 개시는 이를 실시예로 제한되는 것은 아니다.

[0145] [실시예 1]

[0146] 항인간 IL-31RA 항체의 조제

[0147] 항인간 IL-31RA 항체인 CIM331(네몰리주맙(nemolizumab))(H쇄: 서열 번호: 9; L쇄: 서열 번호: 10의 아미노산 서열로 특정된다)을, 상기 특허문현의 기재에 따라, 당업자 공지의 방법으로 제작했다. WO2010/064697에도 기재된 바와 같이, CIM331은 인간 IL-31RA 및 필리핀원숭이 IL-31RA에 대해서 중화 활성을 갖는다.

[0148] [실시예 2]

[0149] CIM331의 임상 시험에 앞서는 비임상 시험에 관련하여, 특필해야 할 중대한 사실이 발견되었다. 즉, CIM331의, 마우스, 래트, 토끼의 각 IL-31RA와의 항원-항체 상호작용을 당업자 공지된 방법을 이용하여 Biacore(Biacore T100(GE Healthcare))로 평가했다. 그 결과, CIM331은 마우스, 래트, 토끼의 IL-31RA에 교차 반응성을 나타내지 않음이 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.).

[0150] 따라서, CIM331의 인간에 있어서의 투여량과 투여 간격에 관한 후술하는 효과로서는, 당업자라고 해도, CIM331을 실제로 인간에게 투여하여 확인하거나, 혹은 교차 반응성을 나타내는 인간 모델(예를 들어, 필리핀원숭이)에게 투여한 다음에 그 결과를 인간에 대해서 외삽함으로써 효과를 예측하지 않으면 안 되었다.

[0151] [실시예 3A]

[0152] 필리핀원숭이에 있어서의 IL-31 유발 소양에 대한 CIM331 피하 투여의 억제 효과

[0153] 필리핀원숭이에게 필리핀원숭이 IL-31을 정맥내 투여하여 유발되는 소양에 대한 CIM331 피하 투여의 영향을 검토했다. 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 긁는 동작을 소양 행동 1회로서 계측했다. 단, 1회 및 2회에 종료되는 소양 행동은 우발적인 것이라고 생각하여 소양 행동의 횟수로부터 제외했다.

[0154] 우선 CIM331 투여 전에, 필리핀원숭이 IL-31 비투여 시의 개체 행동을 비디오 카메라로 촬영했다(2시간). 그 후, 비디오 재생에 의해 관찰하여, 상기의 방법을 이용하여 필리핀원숭이 IL-31 비투여 시의 소양 행동 횟수를 측정했다.

[0155] 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.

- [0156] CIM331 투여 전에는 필리핀원숭이 IL-31 투여에 의해, 필리핀원숭이 IL-31 투여 전과 비교하여, 소양 행동 횟수가 증가하고 있어, 소양이 유발되고 있음이 확인되었다. 또한, 필리핀원숭이에게 CIM331을 단회 피하 투여하는 것에 의해, 필리핀원숭이 IL-31 투여 후의 소양 행동 횟수의 감소가 확인되었다.
- [0157] 필리핀원숭이에게 0.2mg/kg의 CIM331을 단회 피하 투여하는 것에 의해, CIM331의 투여 전과 비교하여, CIM331 투여 3일 후의 평가에 있어서 필리핀원숭이 IL-31 투여 후의 소양 행동 횟수의 평균치의 감소가 인정되고, 42일 후에 있어서도 필리핀원숭이 IL-31 투여 후의 소양 행동 횟수의 평균치의 감소가 인정되었다(도 6). 또한 1mg/kg의 CIM331 단회 피하 투여에서는 CIM331 투여 77일 후에 있어서도, 필리핀원숭이 IL-31 투여 후의 소양 행동 횟수의 평균치의 감소가 인정되었다(도 7).
- [0158] 인간으로의 투여량 설정에 임하여, CIM331의 유효 혈장중 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 투여하되, 그 투여량을 3 μ g/kg으로부터 100 μ g/kg까지 단계적으로 증가(3, 10, 40, 60, 100 μ g/kg)시키는 것에 의해 혈장중 농도를 증가시켰다. 각 단계에서의 CIM331 투여 다음날에 혈장중 CIM331 농도를 측정하기 위해서 채혈함과 함께, 1 μ g/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 긁는 동작을 소양 행동 1회로서 계측했다. 단, 1회 및 2회에 종료되는 소양 행동은 우발적인 것이라고 생각하여 소양 행동의 횟수로부터 제외했다. CIM331을 정맥내 투여하되, 그 투여량을 단계적으로 증가시키는 것에 의해, CIM331 투여 다음날의 평균 혈장중 CIM331 농도는 투여량에 의존하여 단계적으로 증가했다. CIM331은, 이 필리핀원숭이 IL-31 유발성 소양에 대해서, 40 μ g/kg 투여 후(투여 다음날의 평균 혈장중 농도는 670ng/mL) 이후에 분명한 억제 효과를 나타냈다. 이 평균 혈장중 농도 670ng/mL를 인간에 있어서의 CIM331의 유효 혈청중 추정 농도로 했다. 인간과 필리핀원숭이에 있어서의 항체의 체내 동태는 유사함이 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 혈장중 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.
- [0159] 필리핀원숭이에게 0.04mg/kg, 0.2mg/kg, 1.0mg/kg으로 CIM331을 정맥내 및 피하 투여 후의 혈장중 CIM331 농도 추이의 각 군의 평균치를 상기 모델에 동시 적용시켜, 최적인 파라미터를 산출했다. 얻어진 파라미터를 이용하여, CIM331을 인간에게 투여했을 경우의 혈청중 농도 추이를 예측했다. 인간에게 1mg/kg으로 투여했을 경우, CIM331의 인간에 있어서의 유효 혈청중 추정 농도인 670ng/mL 이상의 혈청중 농도를 56일간 유지한다고 예측되었다(도 9). CIM331이 확실히 1개월간 이상 IL-31 시그널을 저해시키는 효과를 유지할 수 있다고 상정되는 1mg/kg을, 예상 임상 지적 용량으로 했다.
- [0160] [실시예 3B]
- [0161] 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한 단회 피하 투여
- [0162] 제I상 단회 투여 시험의 피험약군에 있어서, 이하의 기준에 합치하는 아토피성 피부염 환자 36명에 대해서, 체중당 CIM331 투여량 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg 혹은 플라시보 중 어느 하나를, 1군당 9명에 대해서 각각, 복부에 단회로 피하 투여했다.
- [0163] CIM331을 투여하는 대상 환자로서는, 외용 스테로이드제에 의한 치료를 12주 이상 계속하여 실시하고 있음에도 불구하고 이하의 기준을 만족시키는 아토피성 피부염 환자를 선택했다.
- [0164] · Eczema Area Severity Index가 10 이상, 또한 강한 염증을 수반하는 피진(皮疹)이 체표 면적의 5% 이상
 - [0165] · 시라토리의 중증도 분류에 기초한 일중 및 야간의 가려움의 정도의 평가의 합계가 4 이상
 - [0166] · 소양 VAS 평균치 \geq 50mm
- [0167] 한편, 치험약은, 1mL 중에 100mg의 CIM331 항체를 함유하는 액 1mL를 충전한 것, 혹은 희석에 의해 목적하는 투여 농도로 한 것을 이용했다. 플라시보는 생리 식염수를 이용했다.

[0168] (3-1) 평가 항목: 소양

[0169] 소양의 강도의 평가는, Visual Analog Scale(VAS)에 의해 행했다. VAS는 100mm의 직선으로, 0mm를 가려움 없음, 100mm를 환자가 아토피성 피부염으로 과거에 경험한 가장 강한 가려움으로 했을 경우에, 기상 시 및 취침 시에 있어서의 가려움의 강도를 환자 자신이 0~100mm의 사이에 선으로 나타내는 것이다. 환자는 시험 기간 중 매일 기록을 행했다.

[0170] 그 결과, 플라시보군에서는 20% 정도의 저하로 VAS가 추이한 것에 반해, CIM331 투여군에서는 어느 용량군에 있어서도 투여 1주 후부터 VAS가 저하되고, 투여 4주 후 이후도 50% 정도의 저하가 유지되었다(도 1).

[0171] (3-2) 평가 항목: 피부염

[0172] 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), 인소상(引搔傷)(소파흔(搔破痕)) 및 태선(苔癬)화의 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.

[0173] 그 결과, 소양 VAS 스코어의 감소율이 50% 이상인 군에서는, EASI 스코어의 평균 변화량은 -11.5포인트이며, 50% 미만인 군 또는 플라시보군과 비교했을 경우에, EASI 스코어의 감소량이 컸다(도 2).

[0174] (3-3) 평가 항목: 생활의 질(QOL)

[0175] (3-3-1) 수면

[0176] Act iwatch(등록상표)는, 손목에 장착하고, 전신의 움직임의 지표가 되는 손목의 움직임을 자유 행동하에서 포착하여, 기록 및 보존하도록 설계된 비침습형 측정 기기이다. 투여 4주 후(Week 4)까지 피험자는 이 기기를 장착했다. 입면으로부터 각성까지의 실제의 시간, 수면잠시, 수면 효율을 포함하는 그 외의 파라미터를 객관적인 방법으로 측정했다. 수면 효율은 이하의 식으로 산출했다.

수학식 1

실제의 수면 시간

$$\text{수면 효율} = \frac{\text{침대(이불)에서 누워 있던 시간}}{\text{침대(이불)에서 누워 있던 시간}}$$

[0177]

[0178] 그 결과, 수면 효율은, 전체 군에 있어서, 투여 전은 60% 정도였지만, CIM331 투여군에서는 어느 용량군에 있어서도, 투여 1주 후부터 수면 효율의 개선이 인정되고, 투여 4주 후(Week4)에는 80% 정도까지 개선되었다(도 3).

[0179]

(3-3-2) DLQI

[0180] Dermatology Life Quality Index는, 피부과용의 QOL 평가 툴 DLQI(Finlay et al. 1994)이고, 10의 질문으로 구성된다. DLQI의 질문은 이하의 6항목으로 나누어진다: 증상 · 감정, 일상 활동, 여가, 노동 · 학교, 인간 관계, 치료. 전체 질문 항목의 스코어를 합계하여 DLQI를 구한다. 최대는 30, 최소는 0이다. 스코어가 높을수록 QOL이 저하되고 있다.

[0181]

환자는 2주마다 혹은 4주마다 기록을 행했다. 그 결과, 투여 4주 후에 있어서의 변화는 플라시보군에서는 평균 0.7포인트의 저하였던 것에 반해, CIM331군에서는 평균 5.4-6.3포인트의 저하가 인정되었다.

[0182]

(3-4) 평가 항목: 외용 스테로이드의 사용량

[0183]

외용 스테로이드(로코이드(등록상표); 하이드로코르티손 뷰티르산 에스터)는 어느 환자라도 병용했다. 또한, 외용 스테로이드의 사용량은, 환자 상태에 따라 적절히 증감 가능으로 했다.

[0184]

그 결과, 로코이드의 사용량은, 플라시보 투여군에서는 증가 경향이었던 것에 반해, CIM331 투여군에서는 어느 용량군에 있어서도 투여 1주 후부터 감소 경향을 나타냈다(도 4).

[0185]

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

[0186] 일본인 아토피성 피부염 환자의 혈청중 CIM331 농도의 추이를 도 5에, 약물 동태 파라미터치를 표 1에 나타낸다.

표 1

스텝	AUC _{inf} (일* $\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{last} (일* $\mu\text{g}/\text{mL}$)	CL/F (mL/일)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	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

[0187] [0188] 그 결과, CIM331의 투여 4.46~5.66일 후(평균치, 이하 마찬가지)에, CIM331은 최고 혈청중 농도에 이르고, 그 후, 혈청중 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 19.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이며, AUC_{inf}는, 각각, 49.2, 161 및 489일* $\mu\text{g}/\text{mL}$ 였다. 또한, CIM331 단회 피하 투여 시의 AUC_{inf}, AUC_{last} 및 C_{max}는, 투여량에 비례하여 증가했다. 혈청 중의 CIM331 농도는, 용량 의존적으로, 어느 일정 이상의 농도를 유지하는 기간의 연장 경향이 인정되었다. 또한, CIM331 투여에 의한 소양의 억제 효과는, 본 시험에서는 폭로와의 관련성이 명료하게는 되지 않았다.

[0189] 한편, 표 중, 각 용어는 각각 이하를 의미한다.

[0190] AUC_{inf}: 시간 0으로부터 무한 시간까지 외삽한 AUC

[0191] AUC_{last}: 시간 0으로부터 혈장중 농도 정량 가능 최종 시점까지의 AUC

[0192] CL/F: 걸보기 클리어런스

[0193] C_{max}: 최고 혈중 농도

[0194] MRT: 평균 체류 시간

[0195] t_{1/2}: 소실 반감기

[0196] T_{max}: 최고 혈중 농도 도달 시간

(3-6) 탐색적 평가 항목: 유효성

[0197] [0198] 이를 결과에 의해, CIM331은, 아토피성 피부염 환자의 소양, 피부염, 및 QOL을 개선했음이 발견되었다. 본 시험은, IL-31 안타고니스트가 아토피성 피부염에 의해 생기는 소양에 대해서 유효함을 발견한 첫 임상 시험 성적 보고이다. 이것에 의해, CIM331이, Itch Scratch Cycle의 차단이라고 하는 새로운 작용 기서에 기초하여, 아토피성 피부에 의해 생기는 소양뿐만 아니라, 피부염 및 QOL의 개선도 가져올 수 있음이 기대될 수 있다. 한편, 소양을 수반하는 소파는, 피진을 악화시키는 악화 인자임이 알려져 있고, 소파에 의해 피부가 기계적 장애를 받아 배리어 기능이 저하되어, 표피를 통과하여 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 들어, Wahlgren CF et al. J Allergy Clin Immunol 2006;118:178-89).

[0199] [실시예 4]

[0200] 아토피성 피부염 환자를 대상으로 한 반복 피하 투여

(4-1) 제II상 반복 투여 시험

[0202] 제II상 반복 투여 시험의 피험약군에 있어서, 외용 치료에 효과 불충분 혹은 인용성(忍容性)이 없는, 중등증 및 중증의 아토피성 피부염 환자 약 250명을 대상으로, 이하의 요령으로 CIM331 또는 플라시보의 어느 것을 복부에 피하 투여한다. CIM331의 체중당의 투여량 및 투여액 농도는 이하와 같이 하여, 체중당 20 $\mu\text{L}/\text{kg}$ 의 액량으로 천천히 투여한다. 피험자의 체중이 120kg을 초과하는 경우에는 체중을 120kg으로 하여 치험약을 조제한다. 한편, 치험약은, 1mL 중에 100mg의 CIM331 항체를 함유하는 액을 1바이알에 대해 1.53mL 충전하고 동결건조시킨

제제를, 주사 용수로 용해하여 투여액으로 하고, 별도로 용해시킨 플라시보 용액을 사용하여 추가로 희석하여 목적하는 투여 농도로 한다.

표 2

CIM331의 용량(mg/kg)	CIM331투여액 농도(mg/mL)
0.1	5
0.5	25
2.0	100

[0203]

[0204] CIM331을 투여하는 대상 환자로서는, 외용 스테로이드제 또는 외용 칼시뉴린 저해제를, 고정의 용법으로 4주간 이상 계속하여 실시해도 충분한 효과가 얻어지지 않았거나, 혹은, 표준적인 외용 치료에 대해서 인용성이 없는 환자, 또는 표준적인 외용 치료를 실시할 수 없는 환자(금기 등)로, 이하의 기준을 만족시키는 아토피성 피부염 환자를 선택했다.

[0205]

- Eczema Area Severity Index가 10 이상

[0206]

- sIGA 스코어가 3 이상

[0207]

- 소양 VAS \geq 50mm

[0208]

본 치험은 2개의 파트로 구성된다. Part A는, 랜덤화, 이중 맹검, 플라시보 대조, 병행군간 비교 시험이다 (Week 0~Week 12). Part B는, 이중 맹검 투여 계획기간이며, 추가로 52주간에 걸쳐 피험자에게 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 플라시보군(약 50명)의 어느 것에 랜덤으로 할당했다.

[0209]

Part A

[0210]

- CIM331(0.1mg/kg), 4주간마다 피하 투여(Day 1, Week 4 및 Week 8에 투여)

[0211]

- CIM331(0.5mg/kg), 4주간마다 피하 투여(Day 1, Week 4 및 Week 8에 투여)

[0212]

- CIM331(2.0mg/kg), 4주간마다 피하 투여(Day 1, Week 4 및 Week 8에 투여)

[0213]

- CIM331(2.0mg/kg), 8주간마다 피하 투여(Day 1 및 Week 8에 투여, 추가로 Week 4에 플라시보를 투여)

[0214]

- 플라시보를 4주간마다 피하 투여(Day 1, Week 4 및 Week 8에 투여)

[0215]

보다 구체적으로는, Part A에 있어서, 치험약 혹은 플라시보의 투여를 1회 이상 받은 환자는 264예로, 플라시보, 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg의 4주간마다 피하 투여하는 군, 및 2.0mg/kg을 8주간마다 피하 투여하는 군으로, 각각 53예, 53예, 54예, 52예 및 52예였다.

[0216]

Part B

[0217]

Part A에서 플라시보군으로 할당된 피험자는, Part B에 있어서 CIM331(0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg)을 4주간마다 피하 투여하는 군으로 재차 랜덤으로 할당된다.

[0218]

Part A에서 피험약군으로 랜덤으로 할당된 피험자는, Part A와 동일한 용량군으로 재차 할당되고, Week 12 이후도 동일한 치료를 계속한다.

[0219]

- CIM331(0.1mg/kg), 4주간마다 피하 투여, 계 52주간

[0220]

- CIM331(0.5mg/kg), 4주간마다 피하 투여, 계 52주간

[0221]

- CIM331(2.0mg/kg), 4주간마다 피하 투여, 계 52주간

[0222]

· CIM331(2.0mg/kg), 8주간마다 피하 투여, 계 52주간(이 군의 피험자에게는 CIM331과 플라시보를 4주마다 교대로 투여한다.)

[0223]

(4-2) 구제 치료

[0224]

소양 VAS 또는 피부 증상의 개선이 인정되지 않는 피험자에 대해, 초회 투여 4주 이후는 의사의 판단으로 외용 약을 구제 치료로서 사용하는 것을 인정한다. 「개선이 인정되지 않는다」의 정의는, (1) 베이스라인 시부터

sIGA 스코어에 개선이 인정되지 않음,

[0225] (2) sIGA 스코어가 3 이상,

[0226] (3) 베이스라인 시부터의 소양 VAS 개선율이 10% 미만, 가장 가까운 소양 VAS가 50mm 이상

의 모두를 만족시키는 경우로 한다.

[0228] (4-3) 평가 항목:

[0229] · 소양의 강도의 평가는, Visual Analog Scale(VAS)(Furue et al. 2013)에 의해 행한다. VAS는 100mm의 직선으로, 0mm를 가려움 없음, 100mm를 상상될 수 있는 최악의 가려움으로 했을 경우에, 과거 24시간에 있어서의 가려움의 강도를 환자 자신이 0~100mm의 사이에 선으로 나타내는 것이다.

[0230] · 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.

[0231] · 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 대해, 발적(홍반), 두께(경결, 구진, 부종), 인소상(소파흔) 및 태선화의 정도를, 없음(0), 경도(1), 중등도(2), 고도(3)로 평가한다.

[0232] · SCORing Atopic dermatitis(SCORAD)는 습진의 범위 및 중증도를 평가하기 위한 임상 툴이다(European Task Force on Atopic Dermatitis 1993).

[0233] · 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 가피의 임상 특성을 이용하여, 평가 시점의 종합적인 중증도를 평가한다.

[0234] · 아토피성 피부염 병변부의 Body surface area(BSA)는 전신 중 병변부가 차지하는 비율을 나타낸다.

[0235] · 수면 장애 VAS는, 「수면의 문제 없음」(0)으로부터 「전혀 잘 수 없었음」(10)까지의 VAS(Furue et al. 2013)로 과거 24시간 중의 수면 장애의 정도를 피험자가 평가한다.

[0236] · Dermatology Life Quality Index는, 피부과용의 QOL 평가 툴 DLQI(Finlay et al. 1994)이고, 10의 질문으로 구성된다. DLQI의 질문은 이하의 6항목으로 나누어진다:

[0237] 증상 · 감정, 일상 활동, 여가, 노동 · 학교, 인간 관계, 치료. 전체 질문 항목의 스코어를 합계하여 DLQI를 구한다. 최대는 30, 최소는 0이다. 스코어가 높을수록 QOL이 저하되고 있다.

[0238] · 액티그래피

[0239] Actiwatch는, 손목에 장착하고, 전신의 움직임의 지표가 되는 손목의 움직임을 자유 행동하에서 포착하여, 기록 및 보존하도록 설계된 비침습형 측정 기기이다. 전(前)관찰 기간 개시 시부터 Week 4까지 피험자는 이 기기를 장착한다. 입면으로부터 각성까지의 실제의 시간, 수면잠시, 수면 효율을 포함하는 그 외의 파라미터를 객관적인 방법으로 측정한다.

[0240] (4-4) 해석 수단, 해석 방법 등:

[0241] CIM331을 4주간마다 피하 투여하는 군에 있어서, 주요 평가 항목은, 투여 개시 12주 후의 소양 VAS의 투여 개시 시와 비교한 개선율로 하여, 4주간에 1회 CIM331 투여의 각 용량군의 플라시보에 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, 폐(閉)검정 수준의 원리에 기초하여 고용량으로부터 축차적으로 2군 비교를 행함으로써, 검정의 반복에 의한 다중성을 고려한다. 주요한 해석 대상 집단으로서, 치험 실시 계획서로부터의 중대한 일탈이 인정된 피험자의 일부, 조기에 치험을 중지한 피험자, 및 할당과 상이한 치험약이 투여된 피험자 등을 제외한 per-protocol(PP) 집단을 이용한다. 구제 치료를 받은 후에 측정한 데이터를 모두 제외하

고, 결손치를 LOCF(Last Observation value Carrying Forward after baseline)에 의해 보완한다.

- [0242] Part A에서 치협약 혹은 플라시보의 투여를 받은 환자 중, 주요한 해석 대상 집단은 플라시보, 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg의 4주간마다 피하 투여하는 군, 및 2.0mg/kg을 8주간마다 피하 투여하는 군으로, 46예, 46예, 45예, 47예 및 45예였다.
- [0243] 4주간마다의 투여군에 있어서, 주요 평가 항목인, 투여 개시 12주 후의 소양 VAS의 개시 시부터의 개선율(최소 제곱 평균)의 플라시보와의 차는, 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg으로 각각 -21.39%(p=0.0027), -41.16%(p<0.0001), -40.39%(p<0.0001)였다.
- [0244] 또한, 본 사례는 탐색적인 용량 설정 시험이기 때문에, 주요한 해석 이외에도 부차적인 해석을 실시하여, 종합적으로 투여량을 검토할 수 있다. 그 때는, 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, 치협약 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, 혹은 결손치를 보완하지 않는 해석의 결과를 적절히 확인하여, 포괄적으로 검토해도 된다. 또한, 소양 VAS에 대해서, 투여 개시 12주 후 이외의 시점의 이용, 혹은, 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 마찬가지로 해석해도 된다.
- [0245] CIM331을 8주간마다 피하 투여하는 군에 대해서도 마찬가지로 탐색적인 비교를 행할 수 있다.
- [0246] · 개선된 피험자의 비율: 소양 VAS, EASI, SCORAD
- [0247] 항목마다 베이스라인 시부터 각 시점까지 25%, 50% 및 75%의 개선을 인정한 피험자의 비율을 산출한다.
- [0248] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, PP 집단에 있어서 구제 치료를 받은 후에 측정한 데이터를 모두 제외하고 결손치를 LOCF하여 보완했을 경우, 투여 개시 12주 후에 있어서 소양 VAS의 50%의 개선을 인정한 피험자의 비율은, 플라시보군에서 21%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 41%, 67%, 59%였다. 75%의 개선을 인정한 피험자의 비율은, 플라시보군에서 12%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 14%, 49%, 44%였다.
- [0249] 마찬가지로, 투여 개시 12주 후에 있어서 EASI의 50%의 개선을 인정한 피험자의 비율은, 플라시보군에서 33%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 43%, 51%, 41%였다. 75%의 개선을 인정한 피험자의 비율은, 플라시보군에서 14%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 23%, 37%, 22%였다.
- [0250] 투여 개시 12주 후에 있어서 SCORAD의 50%의 개선을 인정한 피험자의 비율은, 플라시보군에서 15%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 18%, 39%, 31%였다. 75%의 개선을 인정한 피험자의 비율은, 플라시보군에서 3%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 0%, 15%, 17%였다.
- [0251] · 2점 이상 개선된 피험자의 비율: sIGA, 소양 VRS
- [0252] 각 항목의 베이스라인 시부터 각 시점까지 2점 이상 개선된 피험자의 비율을 산출한다.
- [0253] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, 투여 개시 12주 후에 있어서, sIGA가 2점 이상 개선된 피험자의 비율은, 플라시보군에서 12%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 21%, 30%, 22%였다.
- [0254] 투여 개시 12주 후에 있어서, 소양 VRS가 2점 이상 개선된 피험자의 비율은, 플라시보군에서 5%였던 한편, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 2.0mg/kg군에서 각각 14%, 47%, 30%였다.
- [0255] · 개선도: 소양 VAS, EASI, SCORAD, sIGA, 아토피성 피부염 병변부의 BSA, 소양 VRS, 수면 장애 VAS
- [0256] 각 항목의 베이스라인 시부터 각 시점까지의 개선도를 기술 통계에 의해 요약한다.
- [0257] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, PP 집단에서 구제 치료를 받은 후에 측정한 데이터를 모두 제외했을 경우, 소양 VAS의 개선율은, 투여 4주 후에서 플라시보군에서 12%였던 한편, 0.1mg/kg군에서 39%, 0.5mg/kg군에서 55%, 2.0mg/kg군에서 46%의 개선을 나타냈다. 투여 12주 후에는 플라시보군에서 24%였던 한편, 0.1mg/kg군에서 47%, 0.5mg/kg군에서 68%, 2.0mg/kg군에서 67%의 개선율이었다.
- [0258] 마찬가지로, EASI의 투여 12주 후의 개선율은 플라시보군 38%에 대해, 0.1mg/kg군에서 34%, 0.5mg/kg군에서

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

[0259] · 반응까지의 시간: 소양 VAS, EASI, SCORAD, sIGA

[0260] 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.

[0261] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, 소양 VAS에 있어서, 50%의 환자가 베이스라인 시부터 25%, 50%, 75% 개선에 이를 때까지의 시간은 플라시보군에서 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 달성을은, 플라시보군에서 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.

[0262] 마찬가지로, EASI에 있어서, 50%의 환자가 베이스라인 시부터 25%, 50%, 75% 개선에 이를 때까지의 시간은 플라시보군에서 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 달성을은, 플라시보군에서 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.

[0263] SCORAD에 있어서, 50%의 환자가 베이스라인 시부터 25%, 50%, 75% 개선에 이를 때까지의 시간은 플라시보군에서 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 달성을은, 플라시보군에서 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.

[0264] sIGA에 있어서, 50%의 환자가 베이스라인 시부터 2점 개선될 때까지의 시간은 플라시보군, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군 및 2.0mg/kg군의 모두 12주 후까지에 달성되지 않았다. 또한, Kaplan-Meier 추정치를 이용한 투여 개시 후 12주 후에 있어서의 베이스라인 시부터 2점 개선의 달성을은, 플라시보군에서 30%였던 한편, 0.1mg/kg군에서 36%, 0.5mg/kg군에서 47%, 2.0mg/kg군에서 38%였다.

[0265] · 구제 치료를 받을 때까지의 기간

[0266] 구제 치료를 받을 때까지의 기간을 Kaplan-Meier 추정치를 이용하여 경시적인 누적 발생률로서 요약한다. 구제 치료를 받지 않았던 피험자는, Part A의 Week 12에서의 내원(또는 Part B의 Week 64에서의 내원), 혹은 치험의 조기 중지 시의 어느 것인가 빠른 쪽에서 중단으로 한다.

[0267] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, 50%의 환자가 베이스라인 시부터 구제 치료를 받을 때까지의 시간은 플라시보군, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군 및 2.0mg/kg군의 모두 12주 후까지에 도달하지 않았다. 또한 25%의 환자가 베이스라인 시부터 구제 치료를 받을 때까지의 시간은 플라시보군, 0.1mg/kg군, 0.5mg/kg군, 및 2.0mg/kg군에서 각각 5주간, 9주간, 도달하지 않음, 및 9주간이었다.

[0268] · 구제 치료를 받고 있는 피험자의 비율

[0269] 각 시점에서 구제 치료를 받고 있는 피험자의 비율을 산출한다.

[0270] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 결과는, 구제 치료를 받은 피험자의 비율은, 플라시보군에서 39.1%였

던 것에 반해, 0.1mg/kg군에서 26.1%, 0.5mg/kg군에서 24.4%, 2.0mg/kg군에서 29.8%였다.

[0271] · 액티그래피

[0272] Part A의 4주간마다의 투여군에 있어서의 액티그래피의 결과로부터, 입면으로부터 각성까지의 실제의 시간은, 투여 4주 후에 있어서, 플라시보군에서 7.3분 증가인 것에 반해, 0.1mg/kg군에서 49.5분 증가, 0.5mg/kg군에서 53.1분 증가, 2.0mg/kg군에서 48.2분 증가했다. 수면잠시(착상 후 수면까지의 시간)는, 투여 4주 후에 있어서, 플라시보군에서 4.3분 단축이었던 것에 반해, 0.1mg/kg군에서 17.6분 단축, 0.5mg/kg군에서 14.8분 단축, 2.0mg/kg군에서 12.7분 단축되었다.

[0273] 또한, PartA의 CIM331을 8주에 1회 투여하는 군에 있어서는, 구제 치료를 받은 후에 측정한 데이터를 모두 제외한 투여 12주 후의 소양 VAS의 개시 시부터의 개선율의 평균치는 70%였다.

[0274] 프라이머리 엔드 포인트인 투여 12주 시의 소양 VAS의 결과, EASI, 및 sIGA 등의 피부염 지표에 관한 Part A의 이들의 결과로부터, 0.5mg/kg/4주의 투여군에서 소양 및 피부염에 대한 효과는 최대에 이르고 있다고 생각되었다.

[0275] · 지적 투여량의 시뮬레이션

[0276] 투여량에 대해, 더한 편리성의 개선의 관점에서, 체중당의 투여량으로부터 고정 용량에서의 지적 용법 용량을 모델링&시뮬레이션을 실시하여 평가했다.

[0277] 처음에 체중당의 용량과 고정 용량의 폭로 비교를 행하고, 약물 동태의 관점에서 지적 용법 용량을 검토했다. CIM331의 혈청중 약물 농도는 1차 흡수 과정을 수반하는 1컴파트먼트 모델에 잘 들어맞았다. 또한 체중을 공변량으로 하여 allometry식을 이용하여 모델 파라미터에 짜넣었다. 모델 파라미터를 이하에 나타낸다.

표 3

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

[0278] [0279] 상기 1컴파트먼트 모델을 이용하여 시뮬레이션을 실시하고, 체중과 폭로의 관계성을 도 10에 나타냈다. 도 중의 A는 0.5mg/kg 또는 2mg/kg 투여 시의 상정되는 폭로를 나타내고, 도 중의 B, C 및 D는 각각 50, 75 및 100mg/body 투여 시의 상정되는 폭로를 나타내고, 도 중의 참조선은 2mg/kg의 상정되는 폭로의 상한($1060 \mu g/day/mL$) 및 0.5mg/kg의 폭로의 하한($44 \mu g/day/mL$)을 나타낸다.

[0280] 투여량이 50mg 고정인 경우는 체중 100kg 미만에서 대체로 0.5mg/kg으로의 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 초과의 경우는 100mg) 혹은 75mg 고정으로 4주에 1번 투여하는 것에 의해, 제II상 시험에서 얻어진 폭로와 마찬가지의 폭로가 얻어진다고 생각되었다.

[0281] 계속하여, 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 있음이 확인되었다. 산출된 모델 파라미터를 이하에 나타낸다.

표 4

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

[0282]

[0283] 모델을 이용하여 시뮬레이션을 실시했다. 상정되는 CIM331 투여 1년 후의 소양 VAS를 도 11에 나타낸다.

[0284]

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

[0285]

(4-5) 예상되는 결과와 유리한 효과

[0286]

4주마다 혹은 8주마다 CIM331의 반복 투여에 의해, 혈청중 CIM331 농도는 정상 상태가 되어, 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.

[0287]

더욱이, 예를 들어, 4주마다 혹은 8주마다 CIM331의 반복 투여라고 하는 치료 태양은, 아토피성 피부염의 현상(現狀)의 전신 치료 방법이, 1일 수회, 약을 마시거나 약을 환부에 도포하지 않으면 안 되거나, 혹은, 자외선 요법의 경우에는 주에 1~2회나 통원이 필요해질 수 있음에 비추어 봐도, 환자의 약의 복용 부담이나 통원 부담 등을 현저하게 경감할 수 있음을 기대할 수 있어, 환자의 QOL의 향상에 한층 공헌할 수 있다.

[0288]

[실시예 5]

[0289]

소양을 갖는 혈액 투석 환자를 대상으로 한 단회 피하 투여

[0290]

(5-1) 제II상 임상 시험

[0291]

제II상 임상 시험의 피험약군에 있어서, 소양에 대해서 날푸라핀염산염을 제외한 전신 요법 또는 국소 요법의 치료가 충분히 주효하고 있지 않는 혈액 투석 환자 약 60명, 보다 구체적으로는 69명을 대상으로, 이하의 요령으로 CIM331 또는 플라시보를 복부에 단회 피하 투여, 또는 참조군인 날푸라핀염산염 캡슐을 1일 1회 1캡슐 (2.5 μg) 저녁식사 후 또는 취침 전에 12주간 연일 경구 투여했다. CIM331의 체중당의 투여량 및 투여액 농도는 이하와 같이 하여, 체중당 20 μL의 액량으로 천천히 투여했다. 한편, 치험약은, 1mL 중에 100mg의 CIM331 항체를 함유하는 액을 1바이알에 대해 1.53mL 충전하고 동결건조시킨 제제를, 주사 용수로 용해하여 투여액으로 하고, 별도로 용해시킨 플라시보 용액을 사용하여 추가로 희석하여 목적하는 투여 농도로 했다.

표 5

CIM331의 용량 (mg/kg)	CIM331투여액 농도 (mg/mL)
0.125	6.25
0.5	25
2.0	100

[0292]

[0293]

CIM331을 투여하는 대상 환자로서는, 날푸라핀염산염을 제외한 항히스타민제나 항알레르기약을, 2주간 이상 계속하여 실시해도 충분한 효과가 얻어지지 않았거나, 혹은, 1년간에 소양에 대해서 날푸라핀염산염에 의한 치료 (치료 기간은 묻지 않음)가 행해진 환자에서, 이하의 기준을 만족시키는 투석 소양증 환자를 선택했다.

- [0294] · 전관찰 기간 1주간 중 소양 VAS가 측정된 날이 5일 이상 있고, 또한 이하의 어느 기준도 만족시키는 환자
- [0295] (1) 측정치가 20mm 이상이 되는 날이 5일 이상
- [0296] (2) 측정치의 평균이 50mm 이상
- [0297] 본 치험은, 비맹검의 참조약군(날푸라핀염산염군)을 포함하는 랜덤화 이종 맹검 플라시보 대조 병행군간 비교 시험이다.
- [0298] 피험자 약 60명, 보다 구체적으로는 69명을 이하의 5군의 어느 하나에 1:1:1:1:1로 랜덤으로 할당했다.
- [0299]
 - 플라시보군: CIM331의 플라시보를 단회 피하 투여했다
- [0300]
 - CIM331 0.125mg/kg군: CIM331(0.125mg/kg)을 단회 피하 투여했다
- [0301]
 - CIM331 0.5mg/kg군: CIM331(0.5mg/kg)을 단회 피하 투여했다
- [0302]
 - CIM331 2.0mg/kg군: CIM331(2.0mg/kg)을 단회 피하 투여했다
- [0303]
 - 날푸라핀염산염군: 날푸라핀염산염 캡슐을 1일 1회 1캡슐(2.5 μg) 12주간 연일 경구 투여했다. 증상에 따라서 증량할 수 있지만, 1일 1회 2캡슐(5 μg)을 한도로 했다.
- [0304] (5-2) 구제 치료
- [0305] 29일째의 모든 관찰 및 검사가 종료된 이후는, 소양의 개선이 인정되지 않았던 환자 또는 효과의 감약이 인정된 환자(베이스라인으로부터의 소양 VAS의 저하가 10mm 미만)에 대해, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사가 치료의 변경이 필요하다고 판단했을 경우, 소양에 대한 치료의 종류, 용법 및 용량의 변경을 가(可)로 했다.
- [0306] (5-3) 평가 항목:
- [0307]
 - 소양의 강도의 평가는, Visual Analog Scale(VAS)(Furue et al. 2013)에 의해 행했다. VAS는 100mm의 직선으로, 0mm를 가려움 없음, 100mm를 상상될 수 있는 최악의 가려움으로 했을 경우에, 과거 24시간에 있어서의 가려움의 강도를 환자 자신이 0~100mm의 사이에 선으로 나타내는 것으로, 가능한 한 동일한 시간대에 실시했다.
- [0308]
 - 시라토리의 중증도 기준(시라토리 et al. 1983)은, 0(증상 없음)부터 4(격렬한 가려움)까지의 소양의 중증도 기준에 기초하여, 과거 24시간 이내의 일중의 증상 및 야간의 증상의 정도를 각각 판정했다. 본 평가에 대해서는, 피험자에 더하여 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사도 평가했다.
- [0309] 피험자의 평가는 가능한 한 동일한 시간대에 실시했다.
- [0310]
 - 5-D itch scale(에바타 et al. 2015)은, 과거 2주간 이내의 소양이 발현된 기간, 정도, 진행 상황, 장애도, 분포를 평가한 후에 스코어화했다.
- [0311]
 - 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 평가했다.
- [0312]
 - 불면 중증도(Insomnia Severity Index)(무로사와 et al. 2009)는, 5항목의 불면 중증도 질문표를 이용하여 불면의 상황을 스코어화했다.
- [0313]
 - EQ-5D-5L(이케다 et al. 2015)은, 「이동의 정도」, 「신변의 관리」, 「보통의 활동」, 「아픔/불쾌감」, 「불안/우울감」의 5항목의 건강 상태를 각각 5수준으로 조사했다.
- [0314] · 액티그래피
- [0315] Actiwatch는, 손목에 장착하고, 전신의 움직임의 지표가 되는 손목의 움직임을 자유 행동하에서 포착하여, 기록 및 보존하도록 설계된 비침습형 측정 기기이다. 입면으로부터 각성까지의 실제의 시간, 수면잠시, 수면 효율을 포함하는 그 외의 파라미터를 객관적인 방법으로 측정했다.
- [0316]
 - 피부 증상의 평가(의사 평가)는, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사가, 「후생 노동 과학 연구반 아토피성 피부염 치료 가이드 라인 2008」의 「중증도의 기준」을 참고로, 경증부터 최중증까지의 4단계의 피부 증상의 평가를 실시했다.
- [0317]
 - 피부 증상의 평가(사진 평가)는, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사가, 「후생 노동 과학 연구반 아토피성 피부염 치료 가이드 라인 2008」의 「중증도의 기준」에 나타나 있는 피진(홍반, 건조, 낙설, 구진, 미란,

침윤, 태선화)에 소파흔을 가한 피진을 촬영 대상으로 하여, 각 피험자에 있어서의 대표적인 증상(가장 중증도가 높은 개소)을 선택했다. 피부 증상의 평가는, 일본 피부과 학회 아토피성 피부염 중증도 분류(간편법)의 평가 기준에 기초하여, 0(없음)부터 4(최중증)까지의 5단계의 범위에서 의학 전문가와는 독립된 평가 위원이 실시했다.

[0318] (5-4) 해석 수단, 해석 방법 등:

[0319] 베이스라인으로부터 투여 4주 후의 소양 VAS 변화량에 대해, 각 CIM331 투여군의 플라시보 투여군에 대한 쌍비교를 주요 해석으로 했다. 가설은, 유의 수준 양측 20%를 참고로 평가했다. 탐색 시험을 위해, 다중성의 조정은 실시하지 않았다.

[0320] 주요 평가로서는, 베이스라인으로부터 투여 4주 후의 소양 VAS 변화량을 목적 변수로 하고, 베이스라인 시의 소양 VAS를 공변량으로 한 공분산 분석(ANCOVA)에 의해, 플라시보군과 CIM331의 각 용량군을 비교했다. 평균치의 차의 95% 신뢰 구간을 ANCOVA로부터 산출했다. 결손치는 LOCF(Last Observation Carried Forward after baseline)에 의해 보완했다.

[0321] 날푸라핀염산염군은, 각 CIM331 투여군 및 플라시보군과 탐색적으로 비교를 행했다. 해석은 각 CIM331 투여군 및 플라시보군의 주요 해석과 마찬가지로 행했다. 그 외의 탐색적 해석은 SAP(해석 계획서)에 기재했다.

[0322] 제II상 임상 시험에 있어서, 플라시보, CIM331 또는 참조군인 날푸라핀염산염 캡슐의 투여를 받은 환자 중, 주요한 해석 대상 집단은 플라시보, CIM331 0.125mg/kg, CIM331 0.5mg/kg, CIM331 2.0mg/kg, 날푸라핀염산염군으로, 각각 14예, 14예, 13예, 14예 및 12예였다.

[0323] 주요 평가 항목인, 투여 개시 4주 후에 있어서의 소양 VAS의 개시 시(베이스라인)로부터의 변화량(최소 제곱 평균)의 플라시보와의 차는, CIM331 0.125mg/kg, CIM331 0.5mg/kg, CIM331 2.0mg/kg에서 각각 -2.4mm(p=0.7806), -8.7 mm(p=0.3317), 0.4mm(p=0.9678)였다. 한편, 참조군인 날푸라핀염산염의 플라시보와의 차는 5.7mm(p=0.5154)였다.

[0324] · 각 평가 시점에 있어서의 소양 VAS 변화량

[0325] 투여 개시 1주 후의 소양 VAS의 베이스라인으로부터의 변화량은, 플라시보군 -18.6mm, 날푸라핀염산염군 -17.4mm에 대해서, CIM331의 0.125mg/kg군 -27.4mm, 0.5mg/kg군 -30.3mm, 2.0mg/kg군 -25.9mm로, 어느 CIM331 군도 조속한 소양의 개선 효과가 확인되었다. 투여 개시 4주 후의 소양 VAS 변화량은, 플라시보군 -32.8mm, 날푸라핀염산염군 -27.3mm에 대해서, CIM331의 0.125mg/kg군 -34.7mm, 0.5mg/kg군 -40.1mm, 2.0mg/kg군 -31.5mm로, CIM331의 0.5mg/kg군의 변화량이 가장 컸다(도 12).

[0326] · 소양 VAS 30mm 미만에 도달하는 개선을 인정한 피험자의 비율

[0327] 주요 평가 항목의 평가 시기인 투여 개시 4주 후에 소양 VAS가 30mm 미만에 도달하는 개선을 인정한 피험자의 비율은, 플라시보군 35.7%, 날푸라핀염산염군 33.3%에 대해서, CIM331의 0.125mg/kg군 57.1%, 0.5mg/kg군 69.2%, 2.0mg/kg군 42.9%로, 플라시보군, 날푸라핀염산염군에 비해 CIM331군은 경도인 소양인 VAS 30mm 미만의 개선을 인정한 피험자의 비율이 많았다. (도 13)

[0328] · 시라토리의 중증도 기준에 의한 스코어

[0329] 투여 개시 4주 후의 시라토리의 스코어 변화량(일중)은, 플라시보군 -0.89, 날푸라핀염산염군 -0.67에 대해서, CIM331의 0.125mg/kg군 -1.00, 0.5mg/kg군 -1.30, 2.0mg/kg군 -0.79로, CIM331의 0.5mg/kg군의 개선이 가장 컸다.

[0330] 투여 개시 4주 후의 시라토리의 스코어 변화량(야간)은, 플라시보군 -0.81, 날푸라핀염산염군 -0.51에 대해서, CIM331의 0.125mg/kg군 -0.64, 0.5mg/kg군 -1.16, 2.0mg/kg군 -0.79로, CIM331의 0.5mg/kg군의 개선이 가장 컸다.

[0331] · 5-D itch scale에 의한 스코어

[0332] 투여 개시 4주 후의 5-D itch scale의 스코어 변화량은, 플라시보군 -5.4, 날푸라핀염산염군 -3.7에 대해서, CIM331의 0.125mg/kg군 -5.6, 0.5mg/kg군 -6.5, 2.0mg/kg군 -3.1로, CIM331의 0.5mg/kg군의 개선이 가장 컸다.

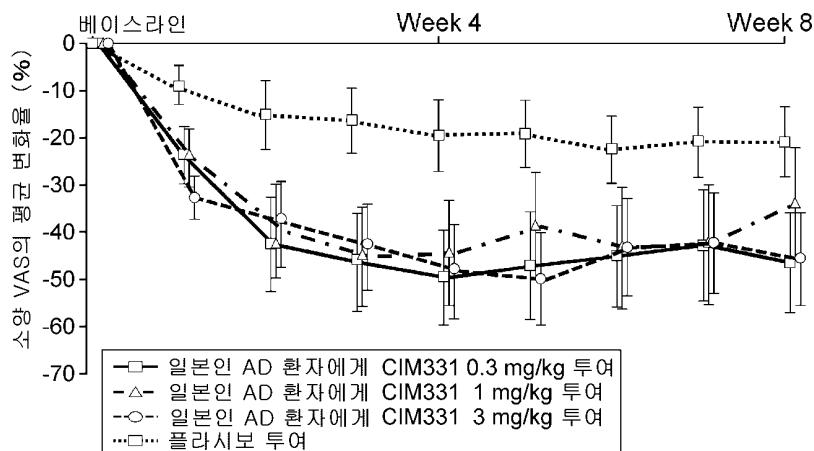
[0333] [실시예 6]

- [0334] 소양을 갖는 혈액 투석 환자에 있어서의 바이오 마커 해석
- [0335] (6-1) 바이오 마커 평가
- [0336] CIM331 투여 전의 혈청중 IL-31 농도와, CIM331 투여 후의 임상 시험 성적의 상관 관계를 평가하기 위해, 바이오 마커 평가를 실시했다.
- [0337] (6-2) 해석 수단, 해석 방법 등:
- [0338] 바이오 마커 해석에 제공하기 위해서 혈청을 보관하는 것에 동의한 전체 시험 환자(n = 68)로부터 혈청 샘플을 얻었다. 혈청중 IL-31 농도는, -70°C 이하에서 동결 보관한 혈청 샘플을 실온에서 용해하고, 초고감도 효소 결합 면역 흡착 어세이(ELISA; SiMoA™, Quanterix, Billerica, MA, USA)를 이용하여 측정했다. 당해 68명의 샘플로부터 얻은 데이터를 이용하여, 스크리닝 단계(CIM331 투여 전)의 혈청중 IL-31 농도의 컷오프 중앙치 0.86pg/mL를 도출했다. 이 IL-31 컷오프치를 이용하여, 실시예 5에 기재된 대로 시험 투여를 받은 환자(n = 48)에 대해, IL-31과 임상 시험 결과 사이의 상관 관계를 평가했다. 또한, post hoc 해석으로, 시험 환자로부터의 샘플을, 건강인 볼런티어 유래의 시판되는 샘플과 비교했다.
- [0339] (6-3) 해석 결과:
- [0340] post hoc 해석에 의한 IL-31 분포의 바이오 마커 해석의 결과를 도 14에 나타낸다. 건강인 볼런티어(healthy volunteer: HV; n = 20)와 비교하여, 투석 소양증(uremic pruritus: UP; n = 68) 환자의 혈청중 IL-31 레벨은 분명히 높았다(도 14). 혈청 샘플이 채취되어 시험 투여를 받은 48명에 있어서, 혈청중 IL-31 레벨이 0.86pg/mL 이상인 환자는, 혈청중 IL-31 레벨이 0.86pg/mL 미만인 환자와 비교하여, CIM331 투여에 의한 소양VAS의 현저한 저하가 인정되었다(도 15). 이 경향은, 플라시보 투여군이나 날푸라핀염산염 투여군에서는 관찰되지 않았다.
- [0341] 유지 투석을 받고 있는 환자 중, 소양을 수반하는 환자의 혈청중 IL-31 농도는, 소양을 수반하지 않는 환자와 비교하여 높음이 보고되어 있다. 이러한으로, 혈청중 IL-31 농도가 CIM331 투여의 효과에 영향을 줄 가능성이 생각되었다. 도 14에 나타나는 바와 같이, post hoc 해석에 있어서, UP 환자의 혈청중 IL-31 레벨은, 건강인 볼런티어보다도 분명히 높았다. 그러나, 스크리닝 단계에서의 혈청중 IL-31 레벨과, 베이스라인에서의 소양VAS치 사이에는, 명백한 상관성은 없었다. 그럼에도 불구하고, 스크리닝 단계에서 혈청중 IL-31 레벨이 높았던 환자는, CIM331 투여 후에 소양 VAS가 크게 저하되는 경향이 나타났다. 한편, 플라시보 투여군이나 날푸라핀염산염 투여군에서는, 이와 같은 결과는 관찰되지 않았다. 이들 결과는, IL-31이 투석 소양증(UP)의 발증의 한 요인이라는 가설을 지지하고 있다.
- [0342] (6-4) 예상되는 결과와 유리한 효과
- [0343] CIM331의 단회 피하 투여에 의해, 혈청중 CIM331 농도가 상승하여, 지속적으로, 투석 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.
- [0344] 더욱이, 예를 들어, CIM331의 단회 피하 투여에 의해 4주간 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 소양을 억제할 수 있는 치료 태양은, 투석 소양증의 현상의 전신 치료 방법이, 1일 수회, 약을 마시거나, 약을 환부에 도포하지 않으면 안 되거나, 혹은, 자외선 요법의 경우에는 주에 1~2회나 통원이 필요해질 수 있음에 비추어 보아도, 환자의 약의 복용 부담이나 통원 부담 등을 현저하게 경감할 수 있음을 기대할 수 있어, 환자의 QOL의 향상에 한층 공헌 할 수 있다.
- [0345] 또한, CIM331 투여 개시 전에 있어서의 혈청 중의 IL-31 농도가 소정의 값 이상인 투석 소양증 환자는, CIM331의 투여에 의해, 보다 높은 소양 개선 효과의 발휘를 기대할 수 있다. 그와 같은, 높은 소양 개선 효과의 발휘를 기대할 수 있는 기준이 될 수 있는 소정의 혈청중 IL-31 농도는, 예를 들어 0.86pg/mL일 수 있다. 혈청 중의 IL-31 농도가, 이와 같은 소정의 값 이상인 투석 소양증 환자에게 CIM331을 투여하는 것에 의해, 환자의 QOL의 향상에 한층 공헌할 수 있다.
- [0346] (6-5) 승인 후의 CIM331의 일 실시태양
- [0347] 한정은 되지 않지만, CIM331은, 날푸라핀염산염을 제외한, 소양에 대한 기존 치료가 충분히 주효하지 않는 투석 환자에게 투여되어도 된다.

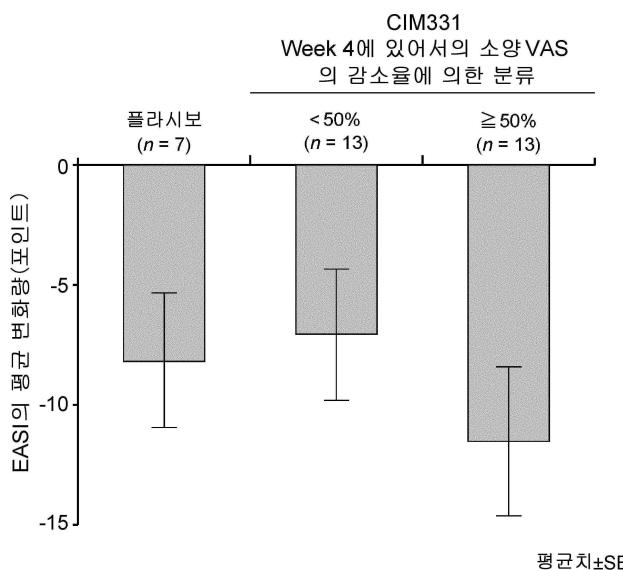
- [0348] CIM331은, 예를 들어, 2주~12주마다, 구체적으로는, 예를 들어, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 11주마다, 혹은 12주마다 1회, 혹은, 1월마다, 2월마다, 혹은 3월마다 1회, 피하에 등량의 투여량으로 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여되어도 된다.
- [0349] CIM331의 체중당의 투여량 및 투여액 농도는, 제II상 임상 시험 결과나 그 이외의 시험 결과 등에 기초하여 적절히 결정해도 된다. 예를 들어, 투석 소양증 환자의 체중이 120kg을 초과하는 경우에는 체중을 120kg으로 하여 치험약을 조제해도 된다. 또한, CIM331을 투석 소양증 환자에 대해서 mg/body로 투여하는 것이 의도되는 경우에는, 제II상 임상 시험 결과 등으로부터, CIM331의 투여량을, mg/kg으로부터 mg/body로 환산하여, 적절하고 또한 타당한 투여량(mg/body)을 선정하여, 투여되어도 된다. 이 때, mg/kg으로부터 mg/body로의 환산 로직으로서는, 한정은 되지 않지만, 이하의 로직을 이용하여 당업자가 적절히 결정할 수 있음이 이해될 것이다.
- [0350] CIM331의 최저 유효 혈청중 농도와 최대 인용(경험) 혈청중 농도가 존재한다고 가정하고, 이 농도 범위로 혈청 중 CIM331 농도가 체중에 관계없이 얻어지도록, mg/kg의 투여량으로부터 mg/body의 투여량으로의 변경을 제II상 시험의 결과로부터 검토한다. 또한, 저체중의 소아용의 투여량은 mg/body로는 폭로가 현저하게 증대할 가능성이 있기 때문에, 그 경우는 mg/kg으로의 투여를 검토한다. 현재 실시하고 있는 제II상 시험의 결과로부터, 최저 유효 혈청중 농도와 최대 인용 혈청중 농도를 결정하고, 상기와 같이 폭로를 고르게 하는 것에 의해, mg/body로의 변환을 행할 수 있다.
- [0351] 혹은, 통계 자료 등에 기초하여, 일반적인 투석 소양증 환자의 체중을 상정하고, 당해 상정 체중에 기초하여, 「체중당 투여량 x 상정 체중 = 고정 용량」의 계산식에 의해, 체중당의 투여량(mg/kg)을 고정 용량(mg/body)으로 환산해도 된다.
- [0352] 비한정적인 일 실시태양에 있어서, 성인 또는 소아의 투석 소양증 환자에게는, 0.1mg~1000mg/body, 예를 들어, 0.2mg~360mg/body, 바람직하게는 10mg~200mg/body, 10mg~100mg/body, 25mg~100mg/body, 50mg~100mg/body, 또는 50mg~75mg/body 중에서 선택되는 투여량을 일점 선택하여, 전술한 투여 간격으로 피하에 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여해도 된다.
- [0353] 혹은, 비한정적인 다른 실시태양에 있어서, 소아의 투석 소양증 환자에게는, 0.01mg~10mg/kg, 예를 들어, 0.1mg~3mg/kg, 바람직하게는 0.2mg~2mg/kg, 보다 바람직하게는 0.5mg~1.5mg/kg 중에서 선택되는 투여량을 일점 선택하여, 전술한 투여 간격으로 피하에 등량 또한 동일한 투여 간격으로 반복 투여해도 된다.
- [0354] [참고 실시예 1]
- [0355] IgG 항체의 발현과 정제
- [0356] 항체의 발현은 이하의 방법을 이용하여 행해졌다. 인간 태아 신장암 세포 유래 HEK293H주(Invitrogen)를 10% Fetal Bovine Serum(Invitrogen)을 포함하는 DMEM 배지(Invitrogen)에 혼탁하고, $5 \sim 6 \times 10^5$ 세포/mL의 세포 밀도로 접착 세포용 디시(직경 10cm, CORNING)의 각 디시에 10mL씩 뿐여 넣고 CO₂ 인큐베이터(37°C, 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, 원심분리(약 2000g, 5분간, 실온)하여 세포를 제거하고, 추가로 0.22 μm 필터 MILLEX(R)-GV(Millipore)를 통과시켜 멸균하여 배양 상청을 얻었다. 얻어진 배양 상청에 rProtein A Sepharose™ Fast Flow(Amersham Biosciences)를 이용하여 당업자에게 공지된 방법으로 정제했다. 정제 항체의 농도는, 분광 광도계를 이용하여 280nm에서의 흡광도를 측정했다. 얻어진 값으로부터 Protein Science 1995;4:2411-2423에 기록된 방법에 의해 산출된 흡광 계수를 이용하여 항체 농도를 산출했다.

도면

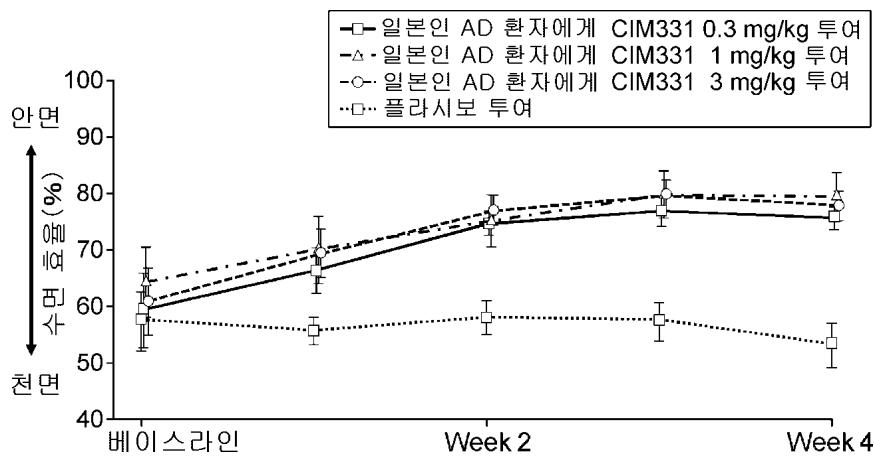
도면1



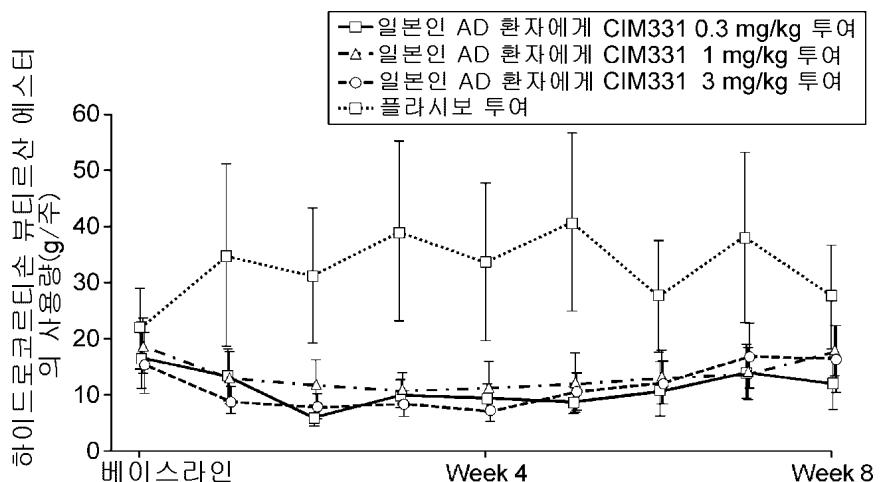
도면2



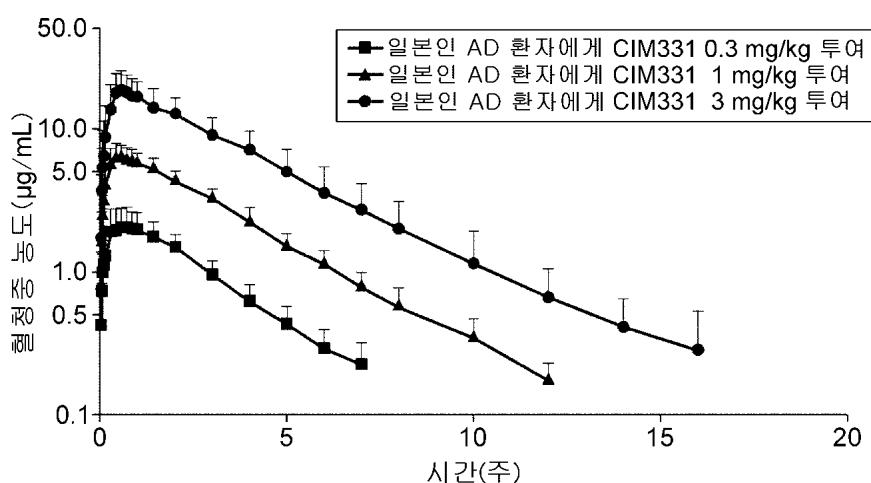
도면3



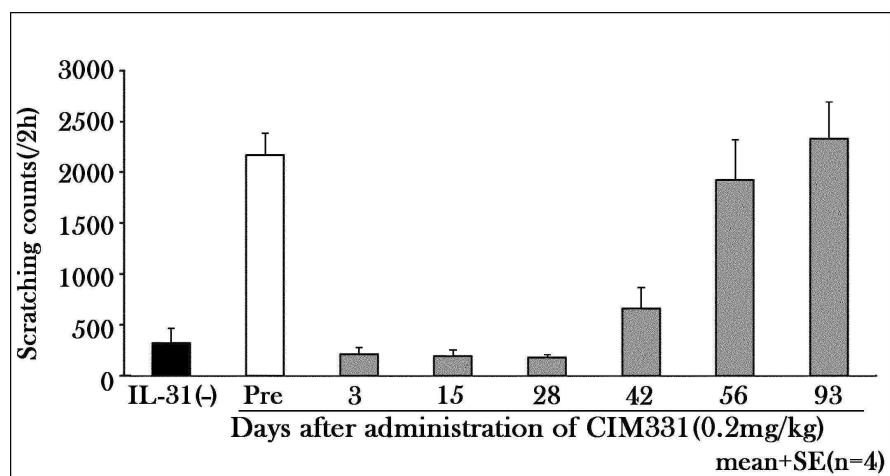
도면4



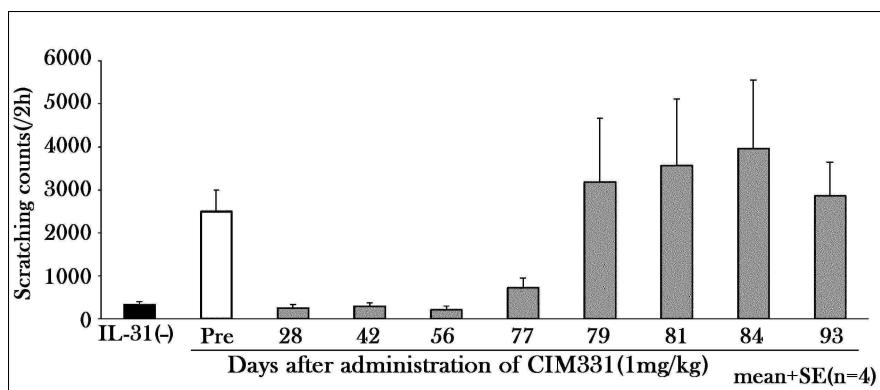
도면5



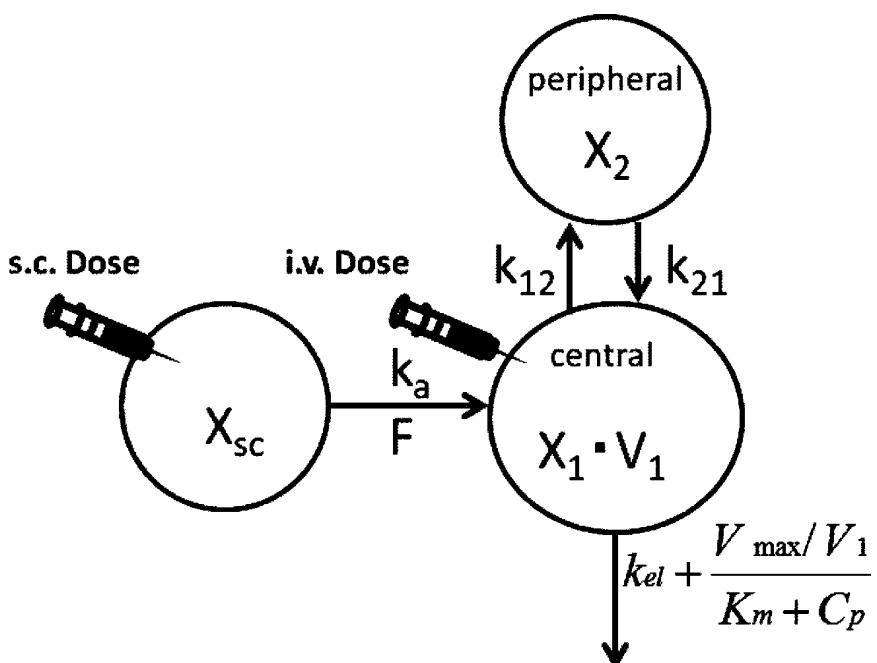
도면6



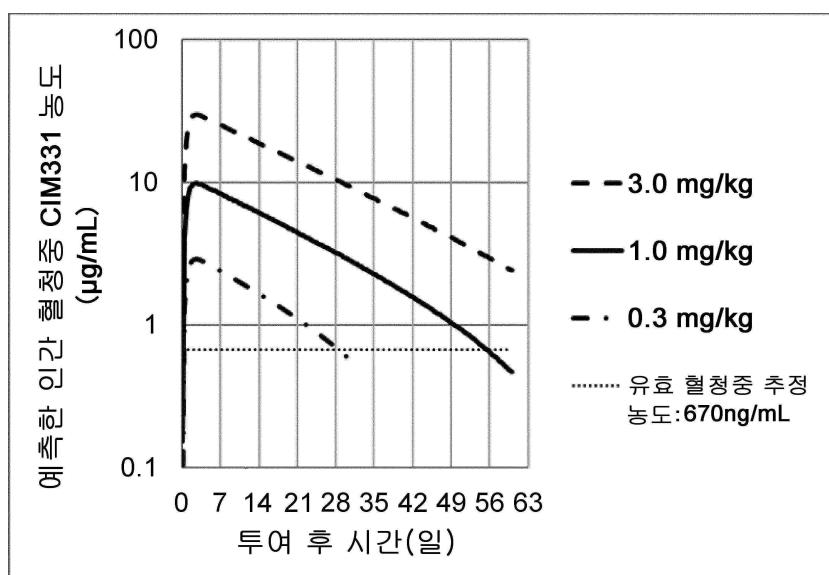
도면7



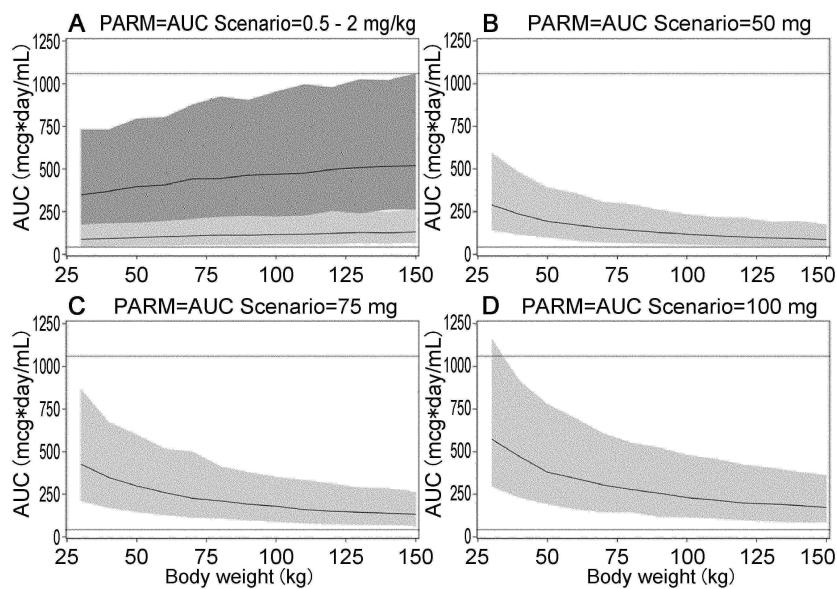
도면8



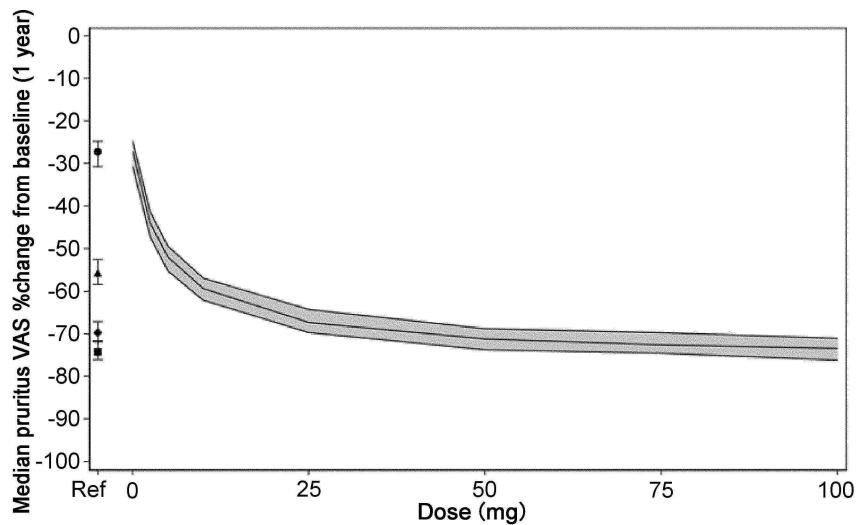
도면9



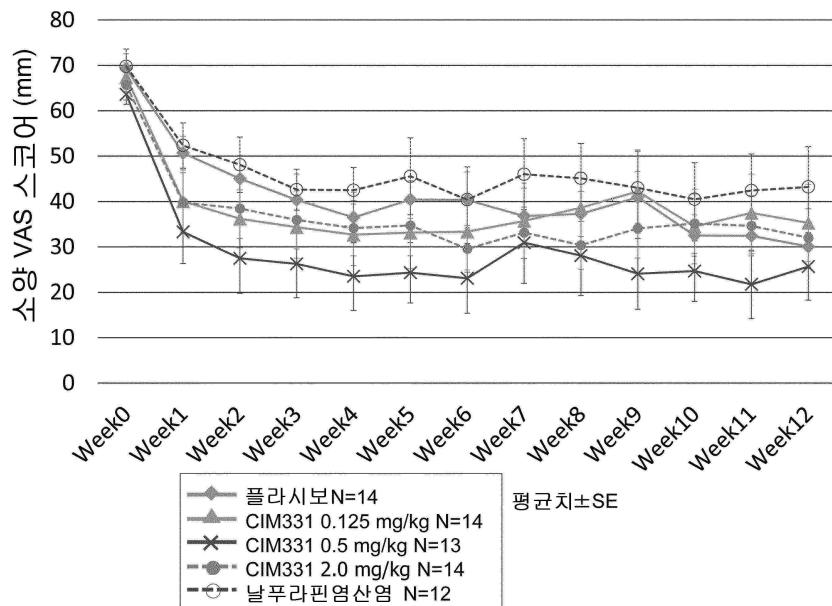
도면10



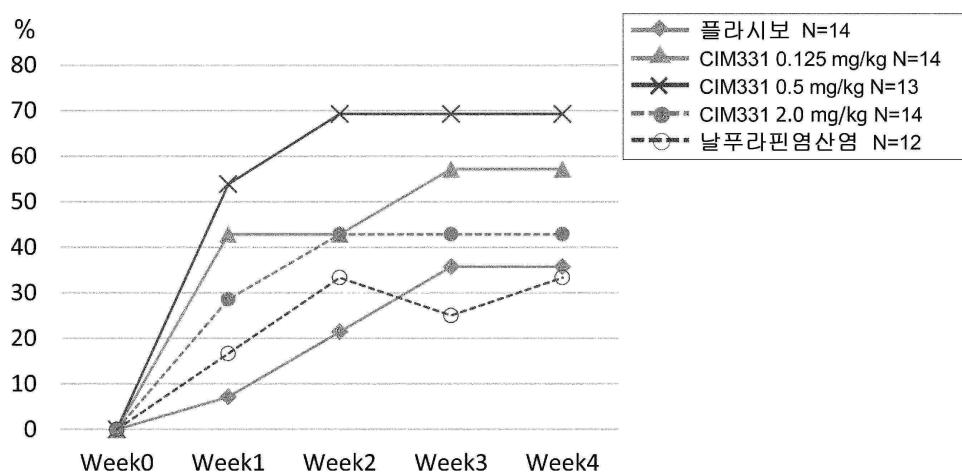
도면11



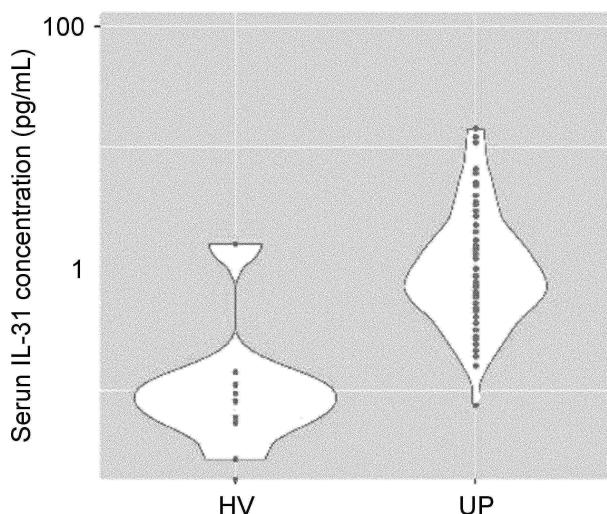
도면12



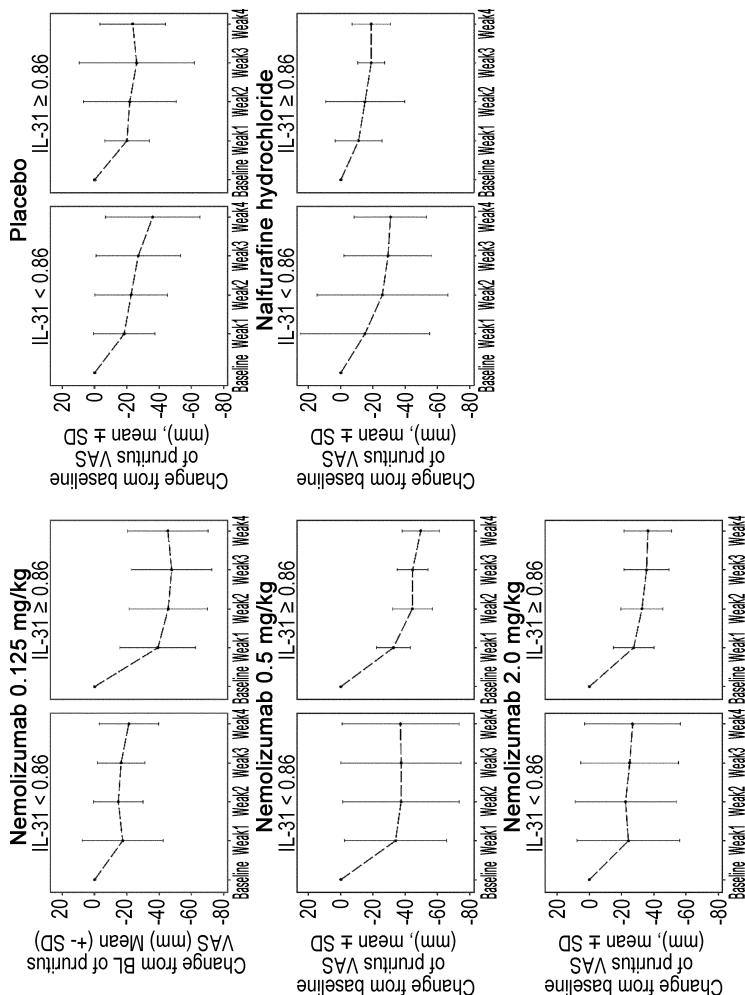
도면13



도면14



도면 15



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING IL-31 ANTAGONIST AS ACTIVE INGREDIENT FOR PREVENTING AND/OR TREATING UREMIC PRURITUS

<130> C1-A2012P

<160> 11

<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 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
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu		
85	90	95
Thr Phe 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
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
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 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
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
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
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