



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0123118
(43) 공개일자 2020년10월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/00 (2006.01) *A61K 38/20* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/00 (2013.01)
A61K 38/20 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7023400
- (22) 출원일자(국제) 2019년02월21일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년08월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/019042
- (87) 국제공개번호 WO 2019/165140
 국제공개일자 2019년08월29일
- (30) 우선권주장
 62/633,534 2018년02월21일 미국(US)

- (71) 출원인
제넨테크, 인크.
 미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
 스샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자
칼로, 매튜
 미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시
 스킨 디엔에이 웨이 1
루, 티모시, 텐-쥬
 미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시
 스킨 디엔에이 웨이 1
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장덕순, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 102 항

(54) 발명의 명칭 **IL-22 Fc 융합 단백질로 치료를 위한 투약**

(57) 요약

본 발명은 IL-22와 연관된 질환 (예를 들면, 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들면, 궤양성 대장염 (UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC)) 및 크론병 (CD)) 및 이식편 대 숙주 질환 (GVHD) (예를 들면, 급성 또는 만성 GVHD))의 치료를 위한 방법, 용도 및 조성물 (예를 들면, 제조 물품 및 키트)에 관계한다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 37/06 (2018.01)

C07K 14/54 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

(72) 발명자

수쿠마란, 시다스

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스
코 디엔에이 웨이 1

왕, 예홍

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스
코 디엔에이 웨이 1

데이, 피터, 윌리엄

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스
코 디엔에이 웨이 1

명세서

청구범위

청구항 1

염증성 장 질환 (IBD)을 앓는 개체를 치료하는 방법에 있어서, 적어도 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하되, 상기 첫 번째 투약 주기가 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 총 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 상기 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 2

청구항 제 1항에 있어서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 3

청구항 제 1항 또는 제 2항에 있어서, 총 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 360 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 540 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 4

청구항 제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이인, 방법.

청구항 5

청구항 제 4항에 있어서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 8 주인, 방법.

청구항 6

청구항 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 첫 번째 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하는, 방법.

청구항 7

청구항 제 6항에 있어서, 첫 번째 투약 주기는 C1D1, C1D2 및 C1D3으로 구성되는, 방법.

청구항 8

청구항 제 6항 또는 제 7항에 있어서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이인, 방법.

청구항 9

청구항 제 8항에 있어서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인, 방법.

청구항 10

청구항 제 8항에 있어서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인, 방법.

청구항 11

청구항 제 8항에 있어서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인, 방법.

청구항 12

청구항 제 6항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 13

청구항 제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 섭생은 두 번째 투약 주기를 더욱 포함하는, 방법.

청구항 14

청구항 제 13항에 있어서, 두 번째 투약 주기의 길이는 약 10 주 및 약 40 주 사이인, 방법.

청구항 15

청구항 제 13항에 있어서, 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되는, 방법.

청구항 16

청구항 제 15항에 있어서, 두 번째 투약 주기는 임상적 관해 이후에 중단되고, 그리고 이후 IBD의 재발 이후에 재개되는, 방법.

청구항 17

청구항 제 13항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, 두 번째 투약 주기의 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 6 주마다 (q6w), 8 주마다 (q8w), 10 주마다 (q10w), 또는 12 주마다 (q12w) 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 18

청구항 제 17항에 있어서, 두 번째 투약 주기의 복용량은 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 19

청구항 제 13항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서, 두 번째 투약 주기의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이인, 방법.

청구항 20

청구항 제 19항에 있어서, 두 번째 투약 주기의 각 복용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인, 방법.

청구항 21

청구항 제 13항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서, 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 6 주 내지 약 10 주에 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 22

청구항 제 21항에 있어서, 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 7 주 내지 약 9 주에 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 23

청구항 제 22항에 있어서, 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 24

IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에 있어서, 투약 섭생을 포함하되, 상기 투약 섭생이 개체가 IBD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 4 주마다 (q4w) 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

청구항 제 24항에 있어서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이인, 방법.

청구항 26

청구항 제 25항에 있어서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인, 방법.

청구항 27

IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에 있어서, 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하되, 상기 투약 주기가 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 상기 C1D1, C1D2 및 C1D3이 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 상기 C1D1, C1D2 및 C1D3이 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 28

IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에 있어서, 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하되,

(a) 첫 번째 투약 주기가 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 상기 C1D1, C1D2 및 C1D3이 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 상기 C1D1, C1D2 및 C1D2가 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고

(b) 두 번째 투약 주기가 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량이 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 29

청구항 제 1항 내지 제 28항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 치료는 IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상을 개선하고; 및/또는 치료는 임상적 관해를 유발하는, 방법.

청구항 30

청구항 제 29항에 있어서, IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상은 대변 횟수, 직장 출혈, 또는 점막 모양을 포함하는, 방법.

청구항 31

청구항 제 29항에 있어서, 임상적 관해는 약 2 이하이거나 또는 이와 동등한 변형된 Mayo 클리닉 점수 (MCS) 및 0의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수 및 약 1 이하이거나 또는 이와 동등한 다른 Mayo 항목별 점수인, 방법.

청구항 32

청구항 제 29항 또는 제 31항에 있어서, 임상적 관해는 지속된 관해인, 방법.

청구항 33

청구항 제 1항 내지 제 32항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 (i) 임상적 반응; (ii) 내시경적 치유; (iii) 내시경적 관해; (iv) 궤양성 대장염 환자 기록 결과 징후와 증상 (UC-PRO/SS) 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화; (v) UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화; (vi) 염증성 장 질환 설문지 (IBDQ) 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 삶의 질 (QOL)에서 기준선으로부터 변화; (vii) 점막 치유; (viii) 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화; 및/또는 (ix) 조직학적 치유를 유발하는, 방법.

청구항 34

청구항 제 33항에 있어서, 임상적 반응은 (i) 기준선 mMCS 점수에 비하여 개체의 mMCS 점수에서 감소; 또는 (ii) 기준선 Mayo 직장 출혈 항목별 점수 또는 0 또는 1의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에 비하여 개체의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에서 감소를 포함하는, 방법.

청구항 35

청구항 제 29항 내지 제 34항 중 어느 한 항에 있어서, IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상, 임상적 관해 및/또는 임상적 반응의 개선은 치료 종결 후 적어도 1 개월 동안 유지되는, 방법.

청구항 36

청구항 제 35항에 있어서, 증상, 임상적 관해 및/또는 임상적 반응의 개선은 치료 종결 후 적어도 3 개월 동안 유지되는, 방법.

청구항 37

청구항 제 1항 내지 제 36항 중 어느 한 항에 있어서, IBD는 궤양성 대장염 (UC) 또는 크론병인, 방법.

청구항 38

청구항 제 37항에 있어서, IBD는 UC인, 방법.

청구항 39

청구항 제 38항에 있어서, UC는 중등도 내지 중증 UC인, 방법.

청구항 40

청구항 제 37항에 있어서, IBD는 크론병인, 방법.

청구항 41

청구항 제 1항 내지 제 40항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 이전 면역억제제 치료에 부적절한 반응, 반응의 손실, 또는 불내성을 나타낸, 방법.

청구항 42

개체에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료하거나 예방하는 방법에 있어서, 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하되, 상기 투약 주기가 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 총 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 43

청구항 제 42항에 있어서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 44

청구항 제 42항 또는 제 43항에 있어서, 복용량은 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 45

청구항 제 42항 내지 제 44항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 주기의 첫 번째 복용량은 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (알로-HSCT)보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 46

청구항 제 45항에 있어서, 두 번째 복용량은 알로-HSCT 이후에 대략 11 일자에 투여되는, 방법.

청구항 47

청구항 제 42항 내지 제 46항 중 어느 한 항에 있어서, 총 약 480 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 투약 주기에서 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 48

청구항 제 42항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량

(C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하는, 방법.

청구항 49

청구항 제 48항에 있어서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)으로 구성되는, 방법.

청구항 50

청구항 제 48항 또는 제 49항에 있어서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 15 μ g/kg 내지 약 90 μ g/kg 사이인, 방법.

청구항 51

청구항 제 48항 내지 제 50항 중 어느 한 항에 있어서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 μ g/kg인, 방법.

청구항 52

청구항 제 42항 내지 제 51항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 주기의 길이는 약 2 주 및 약 20 주 사이인, 방법.

청구항 53

청구항 제 52항에 있어서, 투약 주기의 길이는 약 96 일인, 방법.

청구항 54

개체에서 GVHD를 치료하는 방법에 있어서, 투약 섭생을 포함하되, 상기 투약 섭생이 개체가 GVHD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 55

청구항 제 42항 내지 제 54항 중 어느 한 항에 있어서, GVHD는 만성 GVHD 또는 급성 GVHD인, 방법.

청구항 56

청구항 제 55항에 있어서, GVHD는 급성 GVHD인, 방법.

청구항 57

청구항 제 42항 내지 제 53항, 제 55항, 또는 제 56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 GVHD를 예방하는 방법인, 방법.

청구항 58

개체에서 급성 GVHD를 예방하는 방법에 있어서, 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하되, 상기 투약 주기가 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 상기 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8이 각각 약 60 μ g/kg이고, 상기 C1D1이 알로-HSCT보다 약 3 (\pm 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2가 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8이 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 59

청구항 제 42항 내지 제 58항 중 어느 한 항에 있어서, GVHD는 장관 GVHD인, 방법.

청구항 60

청구항 제 42항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 등급 II-IV 급성 GVHD를 예방하는, 방법.

청구항 61

청구항 제 60항에 있어서, 상기 방법은 알로-HSCT 후 100 일자에 등급 II-IV 급성 GVHD를 예방하는, 방법.

청구항 62

청구항 제 60항 또는 제 61항에 있어서, 등급 II-IV 급성 GVHD는 MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정되는, 방법.

청구항 63

청구항 제 42항 내지 제 62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 피부, 소화관 및 간의 병기 1, 병기 2, 병기 3, 또는 병기 4 급성 GVHD의 발생을 감소시키는, 방법.

청구항 64

청구항 제 63항에 있어서, 피부, 소화관 및 간의 병기 1, 병기 2, 병기 3, 또는 병기 4 급성 GVHD의 발생은 MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정되는, 방법.

청구항 65

청구항 제 42항 내지 제 64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV 급성 GVHD의 발생을 감소시키는, 방법.

청구항 66

청구항 제 65항에 있어서, 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV 급성 GVHD의 발생은 MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정되는, 방법.

청구항 67

청구항 제 42항 내지 제 66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 (i) 개체의 위장관 (GI) 급성 GVHD-없는 생존율을 향상시키고; (ii) 개체의 전체 생존율을 향상시키고; (iii) 개체의 재발 없는 생존율을 향상시키고 및/또는 (iv) 개체에서 만성 GVHD의 발생을 감소시키는, 방법.

청구항 68

청구항 제 1항 내지 제 67항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 링커에 의해 Fc 영역에 연결된 IL-22 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 69

청구항 제 68항에 있어서, IL-22 폴리펩티드는 글리코실화되고 및/또는 Fc 영역은 글리코실화되지 않는, 방법.

청구항 70

청구항 제 69항에 있어서, (i) Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기는 Gly 또는 Ala이고; 및/또는 (ii) Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 299에서 아미노산 잔기는 Ala, Gly, 또는 Val인, 방법.

청구항 71

청구항 제 68항 내지 제 70항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역은 IgG1 또는 IgG4의 CH2와 CH3 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 72

청구항 제 71항에 있어서, Fc 영역은 IgG4의 CH2와 CH3 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 73

청구항 제 1항 내지 제 72항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 74

청구항 제 1항 내지 제 73항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 75

청구항 제 74항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 구성되는, 방법.

청구항 76

청구항 제 1항 내지 제 75항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 이합체성 IL-22 Fc 융합 단백질인, 방법.

청구항 77

청구항 제 1항 내지 제 75항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 단량체성 IL-22 Fc 융합 단백질인, 방법.

청구항 78

청구항 제 68항 내지 제 77항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 폴리펩티드는 인간 IL-22 폴리펩티드인, 방법.

청구항 79

청구항 제 78항에 있어서, IL-22 폴리펩티드는 서열 번호:4의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 80

청구항 제 68항 내지 제 79항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 아미노산 서열 RVESKYGPP (서열 번호: 44)를 포함하거나 또는 이것으로 구성되는, 방법.

청구항 81

청구항 제 1항 내지 제 80항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 수용체에 결합하는, 방법.

청구항 82

청구항 제 81항에 있어서, IL-22 수용체는 인간 IL-22 수용체인, 방법.

청구항 83

청구항 제 68항 내지 제 82항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 제약학적 조성물에 담겨 개체에 투여되는, 방법.

청구항 84

청구항 제 83항에 있어서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는, 방법.

청구항 85

청구항 제 84항에 있어서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는, 방법.

청구항 86

청구항 제 1항 내지 제 85항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 단일요법으로서 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 87

청구항 제 1항 내지 제 85항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 복합 요법으로서 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 88

청구항 제 87항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 추가 치료제와 동시에 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 89

청구항 제 87항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 추가 치료제의 투여에 앞서 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 90

청구항 제 87항 내지 제 89항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 아미노살리실레이트, 면역조절제, 종양 괴사 인자 (TNF) 길항제, 항-인테그린 작용제, 점막 어드레신 세포 부착 분자 (MAdCAM) 길항제, IL-23 길항제, IL-12 길항제, IL-12/IL-23 길항제, 항균제, 또는 코르티코스테로이드에서 선택되는 추가 IBD 요법과 조합으로 투여되는, 방법.

청구항 91

청구항 제 87항 내지 제 89항 중 어느 한 항에 있어서, IL-22 Fc 융합 단백질은 면역억제제, 화학요법 작용제, TNF 길항제, 스테로이드, 광 치료, 히드록시클로로퀸, 항섬유증 작용제, 단일클론 항체, 또는 이들의 조합에서 선택되는 추가 GVHD 요법과 조합으로 투여되는, 방법.

청구항 92

청구항 제 91항에 있어서, 추가 GVHD 요법은 면역억제제인, 방법.

청구항 93

청구항 제 92항에 있어서, 면역억제제는 시클로스포린 또는 타크롤리무스인, 방법.

청구항 94

청구항 제 91항 내지 제 93항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 GVHD 요법은 급성 GVHD 예방을 위한 관리 기준인, 방법.

청구항 95

청구항 제 1항 내지 제 94항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 정맥내 주입에 의한, 방법.

청구항 96

청구항 제 1항 내지 제 94항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 피하 투여에 의한, 방법.

청구항 97

IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 청구항 제 1항 내지 제 41항, 제 68항 내지 제 90항, 제 95항 및 제 96항 중 어느 한 항의 방법에 따라서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트.

청구항 98

IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 청구항 제 42항 내지 제 89항 및 제 91항 내지 제 96항 중 어느 한 항의 방법에

따라서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 GVHD를 앓는 또는 이의 위험에 처해 있는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트.

청구항 99

IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질에 있어서, 상기 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 µg/kg 내지 약 900 µg/kg의 상기 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여되는, 융합 단백질.

청구항 100

IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질에 있어서, 상기 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 상기 IL-22 Fc 융합 단백질은 개체가 IBD의 임상적 관해를 가질 때까지 4 주마다 (q4w) 개체에게 투여되는, 융합 단백질.

청구항 101

개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질에 있어서, 상기 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 µg/kg 내지 약 900 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여되는, 융합 단백질.

청구항 102

개체에서 GVHD를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질에 있어서, 상기 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 상기 IL-22 Fc 융합 단백질은 개체가 GVHD의 임상적 관해를 가질 때까지 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여되는, 융합 단백질.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **서열 목록**

[0002] 본 출원은 서열 목록을 내포하는데, 이것은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되었고 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 2019년 2월 19일자에 창출된 상기 ASCII 사본은 50474-173W02_Sequence_Listing_2.19.19로 명명되고 크기에서 106,537 바이트이다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 장애, 예컨대 염증성 장 질환 (IBD) 및 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료하는 방법에 관계한다.

배경 기술

[0005] **발명의 배경**

[0006] 인터류킨 (IL)-22는 예를 들면, Th22 세포, NK 세포, 림프성 조직 유도인자 (LTi) 세포, 수지상 세포 및 Th17 세포에 의해 생산되는 사이토킨의 IL-10 패밀리 구성원이다. IL-22는 IL-22R1/IL-10R2 수용체 복합체에 결합하는데, 상기 복합체는 선천성 세포 (예를 들면, 상피 세포, 간세포, 그리고 각질세포)에서 및 여러 장기 (예를 들면, 진피, 췌장, 장, 그리고 호흡계통)의 장벽 상피 조직에서 발현된다.

[0007] IL-22는 점막 면역성에서 중요한 역할을 수행하고, 부착하고 드러나지 않는 세균 병원체에 대항하여 초기 숙주 방어를 매개한다. IL-22는 상피 세포로부터 항균성 펩티드 및 친염증성 사이토킨의 생산을 증진하고, 그리고 소화관에서 결장 상피 세포의 증식과 이주를 자극한다. 세균 감염 시에, IL-22 녹아웃 생쥐는 손상된 소화관 상피 재생, 높은 세균 부하, 그리고 증가된 사망률을 진시하였다. 유사하게, 인플루엔자 바이러스로 IL-22 녹아웃 생쥐의 감염은 심각한 체중 감소 및 기관과 기관지 상피 세포의 손상된 재생을 유발하였다. 따라서, IL-22는 미생물 감염의 억제에서 친염증성 역할뿐만 아니라 염증 반응 동안 상피 재생에서 항염증성 보호 역할을 수행한다.

[0008] 궤양성 대장염 (UC) 및 크론병 (CD)을 비롯한 IBD뿐만 아니라 IL-22와 연관된 다른 장애, 예컨대 GVHD의 치료를

위한 향상된 방법이 여전히 요구된다. 예를 들면, 급성 이식편 대 숙주 질환 (aGVHD)은 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (알로-HSCT)의 통상적이고 치명적인 합병증인데, 예방과 치료를 위한 효과적인, 비-면역억제 요법에 대한 높은 요구가 여전히 충족되지 않고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

발명의 요약

[0009]

본 발명은 그 중에서도 특히, IL-22 연관된 질환, 예컨대 IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 및 크론병), GVHD, 화농성 한선염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 그리고 비알코올성 지방간 간 질환 (예를 들면, 비알코올성 지방간염 (NASH))을 치료하는 방법뿐만 아니라 관련된 조성물, 용도 및 키트를 제공한다.

[0010]

한 양상에서, 본 발명은 염증성 장 질환 (IBD)을 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 첫 번째 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 µg/kg 내지 약 900 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 90 µg/kg, 약 180 µg/kg, 약 270 µg/kg, 약 360 µg/kg, 또는 약 540 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 8 주이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기는 C1D1, C1D2 및 C1D3으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 15 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다.

[0011]

[0012]

다른 양상에서, 본 발명은 염증성 장 질환 (IBD)을 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 6회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 30 µg/kg 내지 약 720 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 540 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 360 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 270 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 180 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 90 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.

[0013]

다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 첫 번째 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 µg/kg 내지 약 900 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 90 µg/kg, 약 180 µg/kg, 약 270 µg/kg, 약 360 µg/kg, 또는 약 540 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 8 주이다.

[0014]

다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 첫 번째 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 µg/kg 내지 약 900 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 90 µg/kg, 약 180 µg/kg, 약 270 µg/kg, 약 360 µg/kg, 또는 약 540 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주

기의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 8 주이다.

- [0015] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 6회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 540 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 360 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.
- [0016] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 8 주 및 12 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 약 8 주이다. 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 약 10 주이다. 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 약 10 주까지이다.
- [0017] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 C1D1 및 C1D2로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1 및 C1D2는 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 135 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 C1D1 및 C1D2를 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0018] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 C1D1, C1D2 및 C1D3으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 대략 0, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 대략 1, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다.
- [0019] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6을 투여하는 것을 포함한다.
- [0020] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 투약 섭생은 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 길이는 약 10 주 및 약 40 주 사이이다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 길이는 약 15 주 및 약 25 주 사이이다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 길이는 약 20 주이다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기는 임상적 관해 이후에 중단되고, 그리고 이후 IBD의 재발 이후에 재개된다.
- [0021] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 6 주마다 (q6w), 8 주마다 (q8w), 10 주마다 (q10w), 또는 12 주마다 (q12w) 개

체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 복용량은 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 각 복용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0022] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 C2D1, C2D2 및 C2D3을 투여하는 것을 포함한다.

[0023] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 6 주 내지 약 10 주에 개체에게 투여된다.

[0024] 다른 양상에서, 본 발명은 투약 섭생을 포함하는, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 투약 섭생은 개체가 IBD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 4 주마다 (q4w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0025] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 상기 투약 섭생은 개체가 IBD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 4 주마다 (q4w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0026] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 상기 투약 섭생은 개체가 IBD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 4 주마다 (q4w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0027] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다.

[0028] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다.

[0029] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 약 10 주의 길이

를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 상기 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여된다.

[0030] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0031] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0032] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0033] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에게 투여된다.

[0034] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0035] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0036] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의

첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0037] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0038] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0039] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다.

[0040] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다.

[0041] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 상기 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여된다.

[0042] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0043] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로

하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0044] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0045] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에게 투여된다.

[0046] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0047] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0048] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0049] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주

기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0050] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0051] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다.

[0052] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다.

[0053] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 상기 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여된다.

[0054] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0055] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0056] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합

단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0057] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0058] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에게 투여된다.

[0059] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0060] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여용으로 조제되고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0061] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0062] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길

이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0063] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0064] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상을 개선한다. 일부 구체예에서, IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상은 대변 횟수, 직장 출혈, 또는 점막 모양을 포함한다. 일부 구체예에서, 점막 모양은 홍반, 감소된 또는 부재하는 혈관 패턴, 유약성, 미란, 자연 출혈 및/또는 궤양형성을 포함한다.

[0065] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 임상적 관해를 유발한다. 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 임상적 관해를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 임상적 관해를 유발한다. 일부 구체예에서, 임상적 관해는 약 2 이하이거나 또는 이와 동등한 변형된 Mayo 클리닉 점수 (MCS) 및 0의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수 및 약 1 이하이거나 또는 이와 동등한 다른 Mayo 항목별 점수이다. 일부 구체예에서, 임상적 관해는 지속된 관해이다. 일부 구체예에서, 지속된 관해는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주에서 및 첫 번째 투약으로부터 약 30 주에서 임상적 관해이다. 일부 구체예에서, 지속된 관해는 적어도 약 30 주, 또는 적어도 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 또는 약 12 개월의 길이를 갖는다.

[0066] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 임상적 반응을 유발한다. 일부 구체예에서, 임상적 반응은 기준선 mMCS 점수에 비하여 개체의 mMCS 점수에서 감소를 포함한다. 일부 구체예에서, 개체의 mMCS 점수에서 감소는 기준선 mMCS 점수에 비하여 적어도 약 1 포인트 또는 그 이상의 감소이다. 일부 구체예에서, 개체의 mMCS 점수에서 감소는 기준선 mMCS 점수에 비하여 적어도 약 3 포인트 또는 그 이상의 감소이다. 일부 구체예에서, 임상적 반응은 기준선 Mayo 직장 출혈 항목별 점수 또는 0 또는 1의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에 비하여 개체의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에서 감소를 포함한다. 일부 구체예에서, 개체의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에서 감소는 기준선 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에 비하여 약 1 포인트 또는 그 이상의 감소이다. 일부 구체예에서, 임상적 반응은 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 임상적 반응은 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 임상적 반응은 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.

[0067] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 내시경적 치유를 유발한다. 일부 구체예에서, 내시경적 치유는 약 1 이하이거나 또는 이와 동등한 Mayo 내시경 항목별 점수이다. 일부 구체예에서, 내시경적 치유는 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 내시경적 치유는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 내시경적 치유는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.

[0068] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 내시경적 관해를 유발한다. 일부 구체예에서, 내시경적 관해는 제로의 Mayo 내시경 항목별 점수이다. 일부 구체예에서, 내시경적 관해는 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 내시경적 관해는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 내시경적 관해는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.

[0069] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 궤양성 대장염 환자 기록 결과 징후와 증상 (UC-PRO/SS) 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 10

주에 나타난다. 일부 구체예에서, UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.

- [0070] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 궤양성 대장염 환자 기록 결과 징후와 증상 (UC-PRO/SS) 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다. 일부 구체예에서, UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0071] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 염증성 장 질환 설문지 (IBDQ) 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 삶의 질 (QOL)에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, IBDQ 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 QOL에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다. 일부 구체예에서, IBDQ 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 QOL에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0072] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 점막 치유를 유발한다. 일부 구체예에서, 점막 치유는 Robarts 조직학적 점수에 의해 사정될 때 약 6 이하이거나 또는 이와 동등한 내시경적 치유 및 조직학적 관해이다. 일부 구체예에서, 점막 치유는 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 점막 치유는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 점막 치유는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0073] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0074] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 치료는 조직학적 치유를 유발한다. 일부 구체예에서, 조직학적 치유는 Nancy 조직학적 점수에 의해 사정될 때 0 또는 1의 Nancy 점수이다. 일부 구체예에서, 조직학적 치유는 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 조직학적 치유는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다. 일부 구체예에서, 조직학적 치유는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0075] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상, 임상적 관해 및/또는 임상적 반응의 개선은 치료 종결 후 적어도 1 개월 동안 유지된다. 일부 구체예에서, 증상, 임상적 관해 및/또는 임상적 반응의 개선은 치료 종결 후 적어도 3 개월 동안 유지된다.
- [0076] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IBD는 궤양성 대장염 (UC) 또는 크론병이다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 일부 구체예에서, UC는 중증도 내지 중증 UC이다. 일부 구체예에서, 중증도 내지 중증 UC는 치료에 앞서 약 2 또는 그 이상의 내시경 항목별 점수, 약 1 또는 그 이상의 직장 출혈 항목별 점수, 그리고 약 1 또는 그 이상의 대변 횟수 항목별 점수와 함께 5-9의 mMCS로서 규정된다. 일부 구체예에서, 개체는 기준선 내시경 검사에 의해 결정될 때 항문피부선으로부터 최소한 약 20 cm에 UC를 앓는다. 일부 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 개체는 치료에 앞서 좌측 대장염, 광범위 대장염, 또는 전대장염을 앓는다.
- [0077] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 개체는 이전 면역억제제 치료에 부적절한 반응, 반응의 손실, 또는 불내성을 나타냈다. 일부 구체예에서, 이전 면역억제제 치료는 아미노살리실레이트, 면역조절제, 중앙 피사 인자 (TNF) 길항제 및/또는 코르티코스테로이드로 치료이다. 일부 구체예에서, 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 아자티오프린 (AZA), 메르캅토프린 (6-MP) 및/또는 메토티렉사트 (MTX)의 적어도 1회 12-주 섭생으로 치료에도 불구하고 활성 질환의 지속적인 징후 또는 증상을 나타냈다. 일부 구체예에서, 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 AZA, 6-MP 또는 MTX에 불내성의 이력을 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 인플릭시맵, 아달리무맵 또는 골리무맵의 적어도 2회 유도 복용량으로 치료에도 불구하고 활성 질환의 지속적인 징후 또는 증상을 나타냈다. 일부 구체예에서, 개체는 인플릭시맵, 아달리무맵 또는 골리무맵으로 유도 요법에 초기 반응 후 유지 동안 활성 질환의 징후 또는 증상의 재발을 나타냈다. 일부 구체예에서, 개체는 TNF 길항제에 불내성을 나타냈다. 일부 구체예에서, (i) 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 적어도 2 주 동안 30 mg/일의 경구 프레드니손 (또는 등가물) 또는 적어도 1 주 동안 30 mg/일의 IV 프레드니손 (또는 등가물)을 포함하는 적어도 1회 4-주 유도 섭생으로 치료에도 불구하고 활성 질환의 지속적인 징후 또는 증상을 나타냈거나; (ii) 개체는 코르티코스테로이드를 10 mg/일 미만의 경구 프레드니손 (또는 등가물)으로 점감하려는 2번의 시도가 실패했거나; 또는

(iii) 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 코르티코스테로이드에 불내성의 이력을 갖는다.

- [0078] 다른 양상에서, 본 발명은 개체에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료하거나 예방하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.
- [0079] 다른 양상에서, 본 발명은 개체에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.
- [0080] 다른 양상에서, 본 발명은 개체에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도를 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.
- [0081] 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 복용량은 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 첫 번째 복용량은 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (알로-HSCT)보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 두 번째 복용량은 알로-HSCT 이후에 대략 11 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 480 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 2 주 및 약 20 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 96 일이다.
- [0082] 다른 양상에서, 본 발명은 투약 섭생을 포함하는, 개체에서 GVHD를 치료하는 방법을 특징으로 하고, 상기 투약 섭생은 개체가 GVHD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0083] 다른 양상에서, 본 발명은 개체에서 GVHD를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 상기 투약 섭생은 개체가 GVHD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0084] 다른 양상에서, 본 발명은 개체에서 GVHD를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 상기 투약 섭생은 개체가 GVHD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0085] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, GVHD는 만성 GVHD 또는 급성 GVHD이다. 일부 구체예에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 GVHD를 예방하는 방법이다.
- [0086] 다른 양상에서, 본 발명은 개체에서 급성 GVHD를 예방하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다.

- [0087] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, GVHD는 장관 GVHD이다.
- [0088] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 상기 방법은 등급 II-IV 급성 GVHD를 예방한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 알로-HSCT 후 100 일자에 등급 II-IV 급성 GVHD를 예방한다. 일부 구체예에서, 등급 II-IV 급성 GVHD는 MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정된다.
- [0089] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 상기 방법은 피부, 소화관 및 간의 병기 1, 병기 2, 병기 3, 또는 병기 4 급성 GVHD의 발생을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 피부, 소화관 및 간의 병기 1, 병기 2, 병기 3, 또는 병기 4 급성 GVHD의 발생은 MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV 급성 GVHD의 발생을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV 급성 GVHD의 발생은 MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정된다.
- [0090] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 상기 방법은 (i) 개체의 위장관 (GI) 급성 GVHD-없는 생존율을 향상시키고; (ii) 개체의 전체 생존율을 향상시키고; (iii) 개체의 재발 없는 생존율을 향상시키고 및/또는 (iv) 개체에서 만성 GVHD의 발생을 감소시킨다.
- [0091] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 링커에 의해 Fc 영역에 연결된 IL-22 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 글리코실화된다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 N-글리코실화된다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 글리코실화되지 않는다. 일부 구체예에서, Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기는 Gly이다. 일부 구체예에서, Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기는 Ala이다. 일부 구체예에서, Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 299에서 아미노산 잔기는 Ala, Gly, 또는 Val이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 IgG1 또는 IgG4의 CH2와 CH3 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 IgG4의 CH2와 CH3 도메인을 포함한다.
- [0092] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0093] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:10의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:16의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 N 글리코실화되지 않는다.
- [0094] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 이합체성 IL-22 Fc 융합 단백질이다. 임의의 선행하는 양상의 다른 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 단량체성 IL-22 Fc 융합 단백질이다.
- [0095] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 인간 IL-22 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 서열 번호:4의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 아미노산 서열 RVESKYGPP (서열 번호: 44)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 아미노산 서열 RVESKYGPP (서열 번호: 44)로 구성된다.
- [0096] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 수용체에 결합한다. 일부 구체예에서, IL-22 수용체는 인간 IL-22 수용체이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22RA1 및/또는 IL-10R2에 결합한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22RA1에 결합한다.
- [0097] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 제약학적 조성물에 담겨 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰 (예를 들면, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 또는 약 12 몰)의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다. 일부 구체예

에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 몰의 시알산의 평균 시알산 함량을 갖는다. 다른 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 9 몰의 시알산의 평균 시알산 함량을 갖는다. 일부 구체예에서, 시알산은 N-아세틸뉴라민산 (NANA)을 포함한다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 1 몰 이하의 NGNA의 평균 NGNA 함량을 갖는다.

[0098] 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 N-글리코실화된다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 서열 번호: 4의 아미노산 잔기 Asn21, Asn35, Asn64 및/또는 Asn143에 상응하는 하나 또는 그 이상의 위치에서 글리코실화된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 링커에 의해 Fc 영역에 연결된 글리코실화된 IL-22 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 IL-22 폴리펩티드는 서열 번호: 4의 아미노산 잔기 Asn21, Asn35, Asn64 및/또는 Asn143에 상응하는 하나 또는 그 이상의 위치에서 글리코실화되고, 그리고 여기서: (a) 잔기 Asn21에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 70 내지 90의 범위 안에 있고; (b) 잔기 Asn35에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 90 내지 100의 범위 안에 있고; (c) 잔기 Asn64에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 90 내지 100의 범위 안에 있고; 및/또는 (d) 잔기 Asn143에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 25 내지 35의 범위 안에 있다.

[0099] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 액체 조성물이다.

[0100] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서: (i) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8,000 ng/mL 내지 약 19,000 ng의 최대 관찰된 농도 ($C_{최대}$)를 갖고; (ii) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 7,000 일·ng/mL 내지 약 25,000 일·ng/mL의 시점 0으로부터 마지막 측정가능 시점까지 혈청 농도 시간 곡선 아래 면적 ($AUC_{최후}$)을 갖고; 및/또는 (iii) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 40 mL/kg/일 내지 약 140 mL/kg/일의 청소율 (CL)을 갖는다. 일부 구체예에서, $C_{최대}$, $AUC_{최후}$ 및/또는 CL은 CD1 생쥐에 약 1,000 μ g/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질의 정맥내 투여 이후에 사정된다.

[0101] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 모노안테나리, 바이안테나리, 트리안테나리 및/또는 테트라안테나리 구조를 갖는 N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 약 0.1% 내지 약 2%의 N-글리칸은 모노안테나리 구조를 갖고; (ii) 약 10% 내지 약 25%의 N-글리칸은 바이안테나리 구조를 갖고; (iii) 약 25% 내지 약 40%의 N-글리칸은 트리안테나리 구조를 갖고; 및/또는 (iv) 약 30% 내지 약 51%의 N-글리칸은 테트라안테나리 구조를 갖는다. 일부 구체예에서: (i) 0.1% 내지 2%의 N-글리칸은 모노안테나리 구조를 갖고; (ii) 10% 내지 25%의 N-글리칸은 바이안테나리 구조를 갖고; (iii) 25% 내지 40%의 N-글리칸은 트리안테나리 구조를 갖고; 및/또는 (iv) 30% 내지 51%의 N-글리칸은 테트라안테나리 구조를 갖는다.

[0102] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함하는 N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 약 9% 내지 약 32%의 N-글리칸은 0개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (ii) 약 10% 내지 약 20%의 N-글리칸은 1개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iii) 약 8% 내지 약 25%의 N-글리칸은 2개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iv) 약 12% 내지 약 25%의 N-글리칸은 3개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 약 12% 내지 약 30%의 N-글리칸은 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 9% 내지 32%의 N-글리칸은 0개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (ii) 10% 내지 20%의 N-글리칸은 1개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iii) 8% 내지 25%의 N-글리칸은 2개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iv) 12% 내지 25%의 N-글리칸은 3개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 12% 내지 30%의 N-글리칸은 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함한다.

[0103] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 시알산 모이어티를 포함하는 N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 약 12% 내지 약 35%의 N-글리칸은 0개의 시알산 모이어티를 포함하고; (ii) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 1개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iii) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 2개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iv) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 3개의 시알산 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 4개의 시알산 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 12% 내지 35%의 N-글리칸은 0개의 시알산 모이어티를 포함하고; (ii) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 1개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iii) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 2개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iv) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 3개의 시알산 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 4개의 시알산 모이어티를 포함한다.

[0104] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 약 0% 내지 약 10% N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (ii) IL-22 폴리펩티드는 말단 N-아세틸글루코사민 (GlcNAc) 모이어티를 포함하는 약 30% 내지 약 55% N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 만노

오스 모이어티를 포함하는 0% 내지 10% N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (ii) IL-22 폴리펩티드는 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하는 30% 내지 55% N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 0% 내지 10% N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하는 30% 내지 55% N-글리칸을 포함한다.

[0105] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, N-글리칸은 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 1개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (ii) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 2개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (iii) 약 5% 내지 약 25%의 N-글리칸은 3개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iv) 약 0% 내지 약 15%의 N-글리칸은 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 1개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (ii) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 2개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (iii) 5% 내지 25%의 N-글리칸은 3개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iv) 0% 내지 15%의 N-글리칸은 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함한다.

[0106] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 갈락토오스 (Gal) 모이어티를 포함하는 약 20% 내지 약 45% N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (ii) N-글리칸은 1개, 2개 또는 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 Gal 모이어티를 포함하는 20% 내지 45% N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (ii) N-글리칸은 1개, 2개 또는 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다.

[0107] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서: (i) 약 15% 내지 약 30%의 N-글리칸은 1개의 말단 Gal 모이어티를 포함하고; (ii) 약 1% 내지 약 15%의 N-글리칸은 2개의 말단 Gal 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iii) 약 0.1% 내지 약 6%의 N-글리칸은 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 15% 내지 30%의 N-글리칸은 1개의 말단 Gal 모이어티를 포함하고; (ii) 1% 내지 15%의 N-글리칸은 2개의 말단 Gal 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iii) 0.1% 내지 6%의 N-글리칸은 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다.

[0108] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서: (i) IL-22 폴리펩티드는 갈락토오스 N-아세틸글루코사민 (LacNAc) 반복을 포함하는 N-글리칸을 포함하고; (ii) IL-22 폴리펩티드는 푸코실화된 N-글리칸을 포함하는 N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (iii) IL-22 폴리펩티드는 비푸코실화된 N-글리칸을 포함하는 N-글리칸을 포함한다.

[0109] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 1 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 8 mg/mL 내지 약 12 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 10 mg/mL이다.

[0110] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합은 적어도 약 500 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산된다. 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 500 L 내지 약 5,000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 1,000 L 내지 약 3,000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 1,500 L 내지 약 2,500 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 2000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다.

[0111] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 단일요법으로서 개체에게 투여된다. 임의의 선행하는 양상의 다른 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 복합 요법으로서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 추가 치료제와 동시에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 추가 치료제의 투여에 앞서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 아미노살리실레이트, 면역조절제, 종양 괴사 인자 (TNF) 길항제, 항-인테그린 작용제, 점막 어드레신 세포 부착 분자 (MAdCAM) 길항제, IL-23 길항제, IL-12 길항제, IL-12/IL-23 길항제, 항균제, 또는 코르티코스테로이드에서 선택되는 추가 IBD 요법과 조합으로 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 IBD 요법은 아미노살리실레이트이다. 일부 구체예에서, 아미노살리실레이트는 5-아미노살리실산 (5-ASA)을 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 IBD 요법은 면역조절제이다. 일부 구체예에서, 면역조절제는 아자티오프린, 메르캅토프린, 시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 마이코페놀산, 또는 메토타렉사트이다. 일부 구체예에서, 추가 IBD 요법은 TNF 길항제이다. 일부 구체예에서, TNF 길항제는 항TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체이다. 일부 구체예에서, 항TNF 항체는 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙, 또는 세르톨리주맙 페골이다. 일부 구체예에서, 가용성 TNF 수용체는 에타네르셉트이다. 일부 구체예에서, 추가 IBD 요법은 항-인테그린 작용제이다. 일부 구체예에서, 항-인테그린 작용제는 항-인테그린 항체이다. 일부 구체예에서, 항-인테그린 항체는 항- $\alpha 4$ -인테그린 항체이다. 일부

구체예에서, 항- $\alpha 4$ -인테그린 항체는 나탈리주맙 또는 베돌리주맙이다. 일부 구체예에서, MAdCAM 길항제는 항-MAdCAM 항체이다. 일부 구체예에서, 항-MAdCAM 항체는 PF-00547659 또는 SHP647이다. 일부 구체예에서, IL-23 길항제는 항-IL-23 항체이다. 일부 구체예에서, 항-IL-23 항체는 브리아키주맙, 구셀쿠맙, 리산키주맙, 티로라키주맙, 또는 우스테키누맙이다. 일부 구체예에서, IL-12 길항제는 항-IL-12 항체이다. 일부 구체예에서, 항-IL-12 항체는 ABT-874/J695이다. 일부 구체예에서, IL-12/IL-23 길항제는 항-IL-12/IL-23 항체이다. 일부 구체예에서, 항-IL-12/IL-23 항체는 우스테키누맙 또는 브리아키누맙이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 면역억제제, 화학요법 작용제, TNF 길항제, 스테로이드, 광 치료, 히드록시클로로퀸, 항섬유증 작용제, 단일클론 항체, 또는 이들의 조합에서 선택되는 추가 GVHD 요법과 조합으로 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 GVHD 요법은 면역억제제이다. 일부 구체예에서, 면역억제제는 시클로스포린 또는 타크롤리무스이다. 일부 구체예에서, 추가 GVHD 요법은 급성 GVHD 예방을 위한 관리 기준 (예를 들면, 칼시뉴린 (CN) 저해제 (예를 들면, 시클로스포린 또는 타크롤리무스) + 메토티렉사트 또는 미코페놀레이트 모페틸 (MMF))이다.

- [0112] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 투여는 정맥내 주입에 의한다. 임의의 선행하는 양상의 다른 구체예에서, 투여는 피하 투여에 의한다. 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 개체는 인간이다.
- [0113] 다른 양상에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 본원에서 설명된 방법 중에서 어느 것에 따라서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 특징으로 한다.
- [0114] 다른 양상에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 본원에서 설명된 방법 중에서 어느 것에 따라서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 GVHD를 앓는 또는 이의 위험에 처해 있는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 특징으로 한다.
- [0115] 각각의 모든 구체예는 만약 문맥에서 명백하게 달리 암시되지 않으면 조합될 수 있다. 각각의 모든 구체예는 만약 문맥에서 명백하게 달리 암시되지 않으면 본 발명의 모든 양상 각각에 적용될 수 있다.
- [0116] 본 발명의 특정한 구체예는 일정한 바람직한 구체예에 관한 하기의 더욱 상세한 설명 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0117] **도면의 간단한 설명**

도 1a 및 1b는 계획된 용량 증가 반응식 (도 1a) 및 연구에 대한 변화 (부호 및 텍스트) 및 연구 흐름 도표 (도 1b)를 도시하는 계통도이다. *4명의 개체 (3명 활성화: 1명 위약)가 코호트 C (3 μ g/kg SC)에 추가되었다. †코호트 L에 대한 용량 수준은 240 μ g/kg으로부터 90 μ g/kg으로 감소되었다; 코호트 K에서는 단지 센터벨 투약만 실행되었다; 코호트 M은 취소되었다(실시에 2 참조).

도 2a-2c는 피부 부작용을 도시한다. IL-22 Fc 융합 단백질 IV와 SC 코호트에서 피부 건조증 부작용의 빈도, 심각도 및 지속 기간이 각각, 도 2aa 및 도 2ab에서 도시된다. 투약후 5 일자로부터 14 일자까지, 코호트 G (30 μ g/kg SC)에서 2명의 개체로부터 주사 부위 홍반과 비늘화의 대표적인 이미지가 도 2b에서 도시된다. 눈금자, 1 cm. IL-22 Fc 융합 단백질 SC 주사 부위로부터 채취된 피부 생검의 헤마톡실린- 및 에오신-염색된 섹션이 도 2c에서 도시된다. 도 2c의 왼쪽 패널은 코호트 C (3 μ g/kg SC)에서 개체로부터 투약후 17 일에 채취된 피부 생검을 보여준다. 도 2c의 왼쪽 패널은 표재성 진피에서 경미한 혈관주위 염증성 세포 침윤물을 동반하는 경등도/중등도 표피 과형성 (화살표)을 보여준다. 도 2c의 오른쪽 패널은 코호트 E (10 μ g/kg SC)에서 개체로부터 투약후 17 일에 채취된 피부 생검을 도시하고, 그리고 망상능선의 과대한 내성장 (별표) 및 이상각화증 (화살촉)에 의해 특징화되는 중등도 건선양 표피 과형성을 보여준다. 표재성 진피 내에 최소 혈관주위 염증성 세포 침윤물이 또한 존재한다 (화살표).

도 3a 및 3b는 IV 주입 (도 3a) 및 SC 주사 (도 3b)에 의한 단위 용량 투여 이후에 IL-22 Fc 융합 단백질에 대한 평균 혈청 농도 시간 프로필을 도시하는 일련의 그래프이다.

도 4a-4d는 IV 주입 (도 4a 및 4b) 또는 SC 주사 (도 4c 및 4d)로서 투여된 IL-22 Fc 융합 단백질의 단위 투약후, 용량-정규화된 $C_{3\text{회}}$ (도 4a 및 4c) 및 무한대까지 외삽된 용량-정규화된 농도 시간 곡선 아래 면적 (AUC_{무한}) (도 4b 및 4d)에 근거된 용량 비례의 시각적 평가를 도시하는 일련의 그래프이다. 낮은 용량 코호트 (1, 3 μ g/kg IV; 3 μ g/kg SC)에 대한 AUC_{무한}은 LLOQ (정량의 하한선)를 초과하는 한정된 말단 PK 농도로 인해 계산되지 않았다. 부호는 개별 개체로부터 관찰 결과를 나타낸다. 라인은 각 용량 수준의 중앙값을 나타낸다.

도 5a-5c는 IL-22 Fc 융합 단백질-처리된 IV (도 5a) 및 SC (도 5b) 코호트에서 REG3A, CRP 및 SAA 혈청 수준의 기준선으로부터 평균 변화 퍼센트를 도시하는 일련의 그래프이다. 바이러스 질병의 징후를 보인, 코호트 D (10 µg/kg IV)에서 1명의 개체는 도 5a에서 플롯으로부터 배제되었다. 도 5c는 이러한 개체를 포함하는 IV 코호트의 플롯을 도시한다. 도 5a 및 5b에 대한 오차 막대, 표준 오차 (SE). REG3A 및 SAA에 대한 LLOqs (정량의 하한선)는 각각, 0.15 ng/mL 및 57 ng/mL이었다.

도 6a-6c는 IV 코호트에서 개별 개체에 의한 REG3A (도 6aa 및 6ab), CRP (도 6ba 및 6bb) 및 SAA (도 6ca 및 6cb) 수준의 기준선으로부터 변화 퍼센트를 도시하는 일련의 그래프이다.

도 7은 낮은 용량 SC 코호트에서 REG3A (위쪽 패널), CRP (중앙 패널) 및 SAA (아래쪽 패널)의 기준선으로부터 평균 변화 퍼센트를 도시하는 일련의 그래프이다. 오차 막대, 표준 오차 (SE).

도 8a 및 8b는 IL-22 Fc 융합 단백질 (IV 또는 SC) 또는 위약으로 치료된 개체에서 혈청 사이토킨 수준을 도시하는 일련의 그래프이다. 코호트 D (10 µg/kg IV) 코호트에서 1명의 개체는 IL-2에 대한 정량의 하한선 (LLO Q)을 초과하였지만, 2 일자에 이러한 개체에 대해 어떤 AEs도 관찰되지 않았다. 흑색 파선, 아래쪽 LLOQ.

도 9는 상이한 포유류 종으로부터 성숙 IL-22의 아미노산 서열 정렬을 도시한다: 인간 (GenBank 수탁 번호 Q9GZX6, 서열 번호:4, 짐팬지 (GenBank 수탁 번호 XP_003313906, 서열 번호:48), 오랑우탄 (GenBank 수탁 번호 XP_002823544, 서열 번호:49), 생쥐 (GenBank 수탁 번호 Q9JY9, 서열 번호:50), 그리고 개 (GenBank 수탁 번호 XP_538274, 서열 번호:51).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0118] 본 발명의 구체예에 관한 상세한 설명

[0119] I. 정의

[0120] 별도로 규정되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 최신 용어, 표기법, 그리고 다른 과학 용어는 본 발명이 관련되는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해된 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 사례에서, 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명료함을 위해 및/또는 편람을 위해 본원에서 규정되고, 그리고 본원에서 이런 정의의 포함은 당해 분야에서 일반적으로 이해되는 것과 실제적인 차이를 반드시 나타내는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0121] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "약"은 당해 기술 분야에서 당업자에게 쉽게 공지된 개별 값에 대한 통상의 오차 범위를 지칭한다. 본원에서 값 또는 파라미터에서 "약"에 대한 언급은 그 자체로 상기 값 또는 파라미터에 관계하는 구체예를 포함한다 (및 설명한다).

[0122] 본원에서 이용된 바와 같이, 단수 형태 ("a," "an" 및 "the")는 문맥에서 별도로 명시되지 않으면 복수 지시대를 포함한다. 예를 들면, "단리된 펩티드"에 대한 언급은 하나 또는 그 이상의 단리된 펩티드를 의미한다.

[0123] 본 명세서 및 청구항 전반에서, 단어 "포함한다" 또는 변이, 예컨대 "포함한다" 또는 "포함하는"은 언급된 완전체 또는 완전체의 균의 포함, 하지만 임의의 다른 완전체 또는 완전체의 균의 배제하지 않음을 암시하는 것으로 이해될 것이다.

[0124] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "IL-22 Fc 융합 단백질" 또는 "IL-22 융합 단백질" 또는 "IL-22 Ig 융합 단백질"은 IL-22 단백질 또는 폴리펩티드가 IgG Fc 영역에 직접적으로 또는 간접적으로 연결되는 융합 단백질을 지칭한다. 일부 구체예에서, IL-22 단백질 또는 폴리펩티드는 글리코실화된다. 일정한 바람직한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 인간 IgG Fc 영역에 연결된 인간 IL-22 단백질 또는 폴리펩티드를 포함한다. 일정한 구체예에서, 인간 IL-22 단백질은 서열 번호:4의 아미노산 서열을 포함한다. 하지만, IL-22 또는 IL-22 Fc 융합 단백질의 기능 및/또는 활성에 영향을 주지 않는 IL-22 또는 Fc의 소수 서열 변이, 예컨대 삽입, 결실, 치환, 특히 보존성 아미노산 치환 또한 본 발명에 의해 예기되는 것으로 이해된다. 본 발명의 IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 수용체에 결합할 수 있는데, 이것은 IL-22 수용체 하류 신호전달을 야기할 수 있다. 일정한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 수용체에 결합할 수 있고 및/또는 IL-22 수용체 하류 신호전달을 야기할 수 있다. IL-22 Fc 융합 단백질의 기능 및/또는 활성은 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA), 리간드-수용체 결합 검정 및 Stat3 루시페라아제 검정을 제한 없이 포함하는, 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 검정될 수 있다. 일정한 구체예에서, 본 발명은 IL-22 수용체에 결합하는 IL-22 Fc 융합 단백질을 제공하는데, 여기서 상기 결합은 IL-22 수용체 하류 신호전달을 야기할 수 있고, 상기 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 서열

번호:12, 서열 번호:14 및 서열 번호:16로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 여기서 Fc 영역은 글리코실화되지 않는다. 일정한 특정한 구체예에서, IL-22 융합 단백질의 Fc 영역은 작동체 활성을 소유하지 않거나 (예를 들면, Fc γ IIIR에 결합하지 않거나) 또는 전체 (예를 들면, 야생형) IgG 항체보다 훨씬 낮은 작동체 활성을 전시한다. 일정한 다른 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 Fc 영역은 세포독성, 예컨대 항체-의존성 세포 세포독성 (ADCC) 또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 촉발하지 않는다. 별도로 명시되지 않으면, "IL-22 융합 단백질," "IL-22 Fc 융합," "IL-22 Ig 융합 단백질," "IL-22 Fc 융합 단백질," 또는 "IL-22 Fc"는 본 출원의 전반에서 교체가능하게 이용된다.

[0125] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "IL-22" 또는 "IL-22 폴리펩티드" 또는 "IL-22 단백질"은 별도로 지시되지 않으면, 영장류 (예를 들면, 인간) 및 설치류 (예를 들면, 생쥐 및 쥐)를 비롯한 임의의 포유류 공급원으로부터 임의의 선천적 IL-22를 광범위하게 지칭한다. 상기 용어는 "전장," 처리되지 않은 IL-22 뿐만 아니라 세포 내에서 처리로부터 발생하는 IL-22의 임의의 형태를 포괄한다. 예를 들면, N 말단 리더 서열을 내포하는 전장 IL-22 및 성숙 형태 IL-22 둘 모두 본 발명에 의해 포괄된다. 리더 서열 (또는 신호 펩티드)은 내인성 IL-22 리더 서열 또는 다른 포유류 분비 단백질의 외인성 리더 서열일 수 있다. 일정한 구체예에서, 리더 서열은 진핵 또는 원핵 분비 단백질로부터 유래될 수 있다. 상기 용어는 또한, IL-22의 자연발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 IL-22의 아미노산 서열은 서열 번호:4 (성숙 형태, 신호 펩티드가 없음)에서 도시된다. 일정한 구체예에서, 내인성 리더 서열을 갖는 전장 IL-22 단백질의 아미노산 서열은 서열 번호:71에서 제공되고; 반면 다른 구체예에서, 외인성 리더 서열을 갖는 성숙 IL-22 단백질의 아미노산 서열은 서열 번호:2에서 제공된다. IL-22의 기능 및/또는 활성 (예를 들면, IL-22 수용체에 결합)에 영향을 주지 않는 IL-22의 소수 서열 변이, 특히 보존성 아미노산 치환 또한 본 발명에 의해 예기된다. 도 1은 여러 예시적인 포유류 종으로부터 성숙 IL-22의 아미노산 서열 정렬을 도시한다. 별표는 아마도 IL-22의 기능 및/또는 활성에 중요한, 모든 종에 걸쳐서 고도로 보존된 아미노산 잔기를 지시한다. 따라서, 일정한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:4에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 IL-22 폴리펩티드를 포함한다. 일정한 다른 구체예에서, IL-22 단백질은 서열 번호:71에 95% 또는 그 이상의 서열 동일성; 서열 번호:71에 96% 또는 그 이상의 서열 동일성; 서열 번호:71에 97% 또는 그 이상의 서열 동일성; 서열 번호:71에 98% 또는 그 이상의 서열 동일성; 또는 서열 번호:71에 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는다. 본원에서 설명된 IL-22 폴리펩티드는 다양한 공급원으로부터, 예컨대 인간 조직으로부터 또는 다른 공급원으로부터 단리되거나, 또는 재조합 또는 합성 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0126] 용어 "IL-22 수용체" 또는 "IL-22R"은 IL-22R1 및 IL-10R2 또는 이의 자연발생 대립형질 변이체로 구성되는 이종이합체를 지칭한다. 참조: 예를 들면, Ouyang et al., 2011, Annu. Rev. Immunol. 29:159-63. IL-10R2는 많은 세포 유형에 의해 편재성으로 발현되고, 그리고 IL-22R1은 단지 선천성 세포, 예컨대 상피 세포, 간세포 및 각질세포에서만 발현된다. IL-22R1은 IL-22Ra1 또는 IL-22R α 1로서 또한 알려져 있다. IL-22R1은 다른 폴리펩티드와 대합되어, 다른 IL-10 패밀리 구성원, 예를 들면 IL-20 또는 IL-24에 대한 이종이합체성 수용체를 형성할 수 있다. 참조: 예를 들면, Ouyang et al., 2011, 위와 같음.

[0127] "선천적 서열 IL-22 폴리펩티드" 또는 "선천적 서열 IL-22R 폴리펩티드"는 자연으로부터 유래된 상응하는 IL-22 또는 IL-22R 폴리펩티드와 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 이런 선천적 서열 IL-22 또는 IL-22R 폴리펩티드는 자연으로부터 단리될 수 있거나 또는 재조합 또는 합성 수단에 의해 생산될 수 있다. 이들 용어는 특정한 IL-22 또는 IL-22R 폴리펩티드의 자연발생 절두된 또는 분비된 형태 (예를 들면, 연관된 신호 펩티드를 결여하는 IL-22), 자연발생 변이체 형태 (예를 들면, 대안으로 스플라이싱된 형태), 그리고 상기 폴리펩티드의 자연발생 대립형질 변이체를 특이적으로 포괄한다. 본 발명의 다양한 구체예에서, 본원에서 개시된 선천적 서열 IL-22 또는 IL-22R 폴리펩티드는 성숙 또는 전장 선천적 서열 폴리펩티드이다. 예시적인 전장 선천적 인간 IL-22는 서열 번호:70 (DNA) 및 서열 번호:71 (단백질)에서 도시된다. IL-22 및 IL-22R 폴리펩티드 서열이 본원에서 아미노산 위치 1로서 지정되는 메티오닌 잔기로 시작되는 것으로 보이긴 하지만, 아미노산 위치 1로부터 상류 또는 하류 중에서 어느 한 가지에 위치된 다른 메티오닌 잔기가 IL-22 또는 IL-22R 폴리펩티드에 대한 시작 아미노산 잔기로서 이용될 수 있는 경우도 있을 수 있고 가능하다.

[0128] "IL-22 변이체," "IL-22R 변이체," "IL-22 변이체 폴리펩티드," 또는 "IL-22R 변이체 폴리펩티드"는 전장 선천적 서열 IL-22 또는 IL-22R 폴리펩티드 서열과 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성을 갖는 상기 규정된 바와 같은 활성 IL-22 또는 IL-22R 폴리펩티드를 의미한다. 통상적으로, IL-22 또는 IL-22R 폴리펩티드 변이체는 전장 또는 성숙 선천적 서열 IL-22 또는 IL-22R 폴리펩티드 서열에 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성, 대안으

로 적어도 약 81% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 82% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 83% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 84% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 85% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 86% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 87% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 88% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 89% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 90% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 91% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 92% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 93% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 94% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 95% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 96% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 97% 아미노산 서열 동일성, 대안으로 적어도 약 98% 아미노산 서열 동일성, 그리고 대안으로 적어도 약 99% 아미노산 서열 동일성을 가질 것이다.

[0129] 용어 "Fc 영역," "Fc 도메인," 또는 "Fc"는 불변 영역의 적어도 일부를 내포하는, 면역글로불린 중쇄의 C 말단 비-항원 결합 영역을 지칭한다. 상기 용어는 선천적 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 일정한 구체예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 중쇄의 Cys226으로부터 카르복실 말단까지 확장된다. 하지만, Fc 영역의 C 말단 리신 (Lys447)은 Fc 영역의 구조 또는 안정성에 영향을 주지 않으면서, 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 별도로 특정되지 않으면, IgG 또는 Fc 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991에서 설명된 바와 같이, EU 색인으로 또한 불리는 항체에 대한 EU 넘버링 시스템에 따른다.

[0130] 일정한 구체예에서, Fc 영역은 힌지 영역 (Cys226에서 시작), IgG CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 면역글로불린 IgG 중쇄 불변 영역을 지칭한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "힌지 영역" 또는 "힌지 서열"은 링커 및 CH2 도메인 사이에 위치한 아미노산 서열을 지칭한다. 일정한 구체예에서, 힌지 영역은 아미노산 서열 CPPCP (서열 번호:31)를 포함한다. 일정한 구체예에서, IL-22 IgG4 Fc 융합 단백질에 대한 힌지 영역은 이합체화를 가능하게 하는, 선천적 IgG1 힌지 영역에서 발견되는 서열인 CPPCP 서열 (서열 번호:31)을 포함한다. 일정한 다른 구체예에서, Fc 영역은 IgG 중쇄의 힌지 영역에서 시작하여 C 말단까지 확장된다. 일정한 특정한 구체예에서, Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 Fc 영역을 포함한다. 일정한 특정한 구체예에서, Fc 영역은 IgG4의 CH2와 CH3 도메인을 포함한다. 일정한 다른 특정한 구체예에서, Fc 영역은 IgG1의 CH2와 CH3 도메인을 포함한다.

[0131] 일정한 구체예에서, IgG CH2 도메인은 Ala 231에서 시작된다. 일정한 다른 구체예에서, CH3 도메인은 Gly 341에서 시작된다. 인간 IgG의 C 말단 Lys 잔기는 임의적으로 부재할 수 있는 것으로 이해된다. Fc의 원하는 구조 및/또는 안정성에 영향을 주지 않는 Fc 영역의 보존성 아미노산 치환 역시 발명의 범위 내에 예기되는 것으로 이해된다.

[0132] 일정한 구체예에서, IL-22는 링커를 거쳐 Fc 영역에 연결된다. 일정한 특정한 구체예에서, 링커는 IL-22의 C 말단을 본원에서 설명된 바와 같은 Fc 영역에 연결하는 펩티드이다. 일정한 구체예에서, 면역원성의 위험을 최소화하고 및/또는 방지하기 위해 링커 및/또는 힌지 영역 내에 선천적 IgG 서열이 존재한다. 다른 구체예에서, 제조를 가능하게 하기 위해 소수 서열 변이가 선천적 서열에 도입될 수 있다. 높은 활성 (예를 들면, 루시페라아제 검정에 의해 측정될 때)을 전시하는 외인성 링커 또는 힌지 서열을 포함하는 IL-22 Fc 융합 단백질 역시 발명의 범위 내에 있다. 일정한 구체예에서, 링커는 8-20개 아미노산, 8-16, 8-15, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 10-11, 10-12, 10-13, 10-14, 10-15, 10-16, 11-16, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개 아미노산 길이인 아미노산 서열을 포함한다. 일정한 다른 구체예에서, 링커는 아미노산 서열 DKTIHT (서열 번호:32)를 포함한다. 일정한 특정한 구체예에서, 링커는 서열 Gly-Gly-Ser (서열 번호:45), Gly-Gly-Gly-Ser (서열 번호:46), 또는 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (서열 번호:47)을 포함하지 않는다.

[0133] 일정한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 링커에 의해 Fc 영역에 연결된 IL-22 폴리펩티드를 포함한다. 용어 "에 연결된" 또는 "에 융합된"은 2개의 모이어티 사이에 형성된 공유 결합, 예를 들면, 펩티드 결합을 지칭한다.

[0134] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "글리코실화" 및 "글리코실화된"은 생물학적 분자 (예를 들면, 단백질 또는 지질)에 부착된 탄수화물 (예를 들면, 올리고당류 또는 다당류, "글리칸"으로서 또한 지칭됨)의 존재를 지칭한다. 특정한 구체예에서, 글리코실화는 관심 단백질 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질)에 부착된 글리칸 (예를 들면, N-글리칸)의 존재, 또는 관심 단백질의 부분 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질의 IL-22 폴리펩티드 모이어티)을 지칭한다. N-연결된 글리코실화는 아스파라긴 잔기의 측쇄에 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. 트

리펩티드 서열, 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 (여기서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다)은 아스파라긴 측쇄에 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열이다. 0-연결된 글리코실화는 비록 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록실리신이 또한 0-연결된 글리코실화에 관련될 수 있긴 하지만, 히드록시아미노산, 가장 흔하게는 세린 또는 트레오닌에 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토오스, 또는 자일로오스 중에서 한 가지의 부착을 지칭한다. 글리코실화에 관한 리뷰를 위해, 예를 들면, Varki et al., *Essentials of Glycobiology*, 3rd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015-2017을 참조한다.

[0135] 본원에서 교체가 가능하게 이용된 바와 같이, 용어 "비글리코실화된" 및 "글리코실화되지 않은"은 글리코실화되지 않은 (예를 들면, N-글리코실화되지 않은) 관심 단백질 또는 관심 단백질의 부분 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질의 Fc 영역)을 지칭한다. 일부 구체예에서, 관심 단백질 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질)의 부분 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질의 IL-22 폴리펩티드 부분)은 글리코실화되고, 반면 관심 단백질의 다른 부분 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질의 Fc 영역)은 글리코실화되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0136] 일부 구체예에서, Fc 영역 또는 CH2 도메인이 글리코실화되지 않는 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공된다. 일정한 구체예에서, CH2 도메인에서 N-글리코실화 부위가 글리코실화를 예방하기 위해 돌연변이된다. 예를 들면, 비글리코실화된 Fc 영역을 갖는 IL-22 Fc 융합 단백질은 Fc 영역의 CH2 도메인에서 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기 (예를 들면, N297)를 돌연변이시킴으로써 만들어질 수 있다. 일정한 구체예에서, Fc 영역의 CH2 도메인에서 글리코실화는 글리코실화 공통 부위, 다시 말하면, 위치 297에서 Asn, 그 이후에 임의의 아미노산 잔기 (인간 IgG의 경우에는, Ser) 및 Thr를 변경함으로써 제거될 수 있다. 글리코실화 부위는 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환에 의해 변경될 수 있다. 예를 들면, 본래 글리코실화 부위를 변경하기 위해 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 Asn 및 Ser 사이에 또는 Ser 및 Thr 사이에 삽입될 수 있는데, 여기서 이들 삽입은 N-글리코실화 부위를 재생시키지 않는다. 일정한 특정한 구체예에서, 인간 IgG Fc의 CH2 도메인 내에 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기 (예를 들면, Fc에서 N-글리코실화된 부위)가 글리코실화 부위를 전폐시키기 위해 돌연변이된다. 일정한 특정한 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기 (예를 들면, N297)는 Gly, Ala, Gln, Asp, 또는 Glu로 변화된다. 일부 특정한 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기 (예를 들면, N297)는 Gly 또는 Ala로 변화된다. 다른 특정한 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기 (예를 들면, N297)는 Gly로 변화된다. 일정한 다른 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 299에서 아미노산 잔기는 다른 아미노산, 예를 들면, Ala, Val, 또는 Gly로 치환될 수 있다. 일정한 특정한 구체예에서, 비글리코실화된 Fc를 유발하는 돌연변이는 IL-22 Fc 융합 단백질의 구조 및/또는 안정성에 영향을 주지 않는다.

[0137] 일정한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 CH2 도메인에서 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기가 돌연변이되는 Fc 영역을 포함한다. 일정한 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기는 Gly 또는 Ala, 바람직하게는 Gly로 변화된다. 일정한 다른 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기는 결실된다. 일정한 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기에서 아미노산 치환을 갖는 Fc를 포함하는 IL-22 Fc 융합 단백질은 비글리코실화되거나 또는 글리코실화되지 않는다.

[0138] 다른 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 야생형 아미노산 잔기 (예를 들면, N297)에 부착된 N-글리칸은 효소적으로, 예를 들면, 데글리코실화에 의해 제거될 수 있다. 적합한 당분해 효소는 제한 없이, 펩티드-N-글리코시다아제 (PNGase)를 포함한다.

[0139] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "글리코실화 점유"는 단백질이 특정 글리코실화 부위 (예를 들면, 공통 글리코실화 부위의 Asn 잔기)에서 글리코실화될 확률, 또는 특정 글리코실화 부위에서 글리코실화되는 단백질의 개체군 내에 단백질의 백분율을 지칭한다. 예를 들면, IL-22 폴리펩티드는 서열 번호: 4의 아미노산 잔기 Asn21, Asn35, Asn64 및/또는 Asn143에서 글리코실화될 수 있다. 더욱 특정한 실례에서, (a) 잔기 Asn21에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 70 내지 90의 범위 안에 있을 수 있고; (b) 잔기 Asn35에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 90 내지 100의 범위 안에 있을 수 있고; (c) 잔기 Asn64에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 90 내지 100의 범위 안에 있을 수 있고; 및/또는 (d) 잔기 Asn143에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트 25 내지 35의 범위 안에 있을 수 있다.

[0140] 용어 "시알화" 및 "시알화된"은 관심 단백질 또는 관심 단백질의 부분 상에서, 특히 단백질에 부착된 글리칸 (예를 들면, N-글리칸) 사슬의 성분으로서 시알산의 존재를 지칭한다. 시알산 (본원에서 "시알산 모이어티"로서 또한 지칭됨)은 일반적으로 뉴라민산의 N- 또는 O-치환된 유도체를 지칭한다. N-아세틸뉴라민산 (5-아세트아미

도-2-케토-3,5-디데옥시-D-글리세로-D-갈락토노논산; NANA 또는 Neu5Ac로서 또한 알려져 있음)은 포유동물에서 가장 흔한 시알산이다. 다른 예시적인 시알산은 제한 없이, 2-케토-3-데옥시-D-글리세로-D-갈락토노논산 (Kdn으로서 또한 알려져 있음), N-글리콜릴뉴라민산 (Neu5Gc 또는 NGNA로서 또한 알려져 있음), 뉴라민산 (Neu로서 또한 알려져 있음), 그리고 2-데옥시-2,3-디데히드로-Neu5Ac (Neu2en5Ac로서 또한 알려져 있음)를 포함한다. 유리 시알산 (Sia)은 뉴클레오티드 공여자 CMP-Sia 위에 활성화 후 글리칸 합성에 이용될 수 있다. CMP-Sias로부터, 진핵생물의 골지 시스템에서 새로 합성된 당접합체 (예를 들면, 당단백질) 위에 Sia의 전달은 연쇄-특이적 시알릴-전달효소 (STs)의 패밀리에 의해 촉매된다. 시알산은 전형적으로, 글리칸 (예를 들면, N-글리칸) 분지의 종결 잔기이다. 일부 구체예에서, 시알산은 가장 흔하게는 한 시알산 잔기가 다른 것에 부착될 때, 글리칸 내에 내부 위치를 점유할 수 있다. 시알화 및 시알산에 관한 리뷰를 위해, 예를 들면, Varki et al., *Essentials of Glycobiology*, 3rd Edition의 15 장, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015-2017을 참조한다.

[0141] 용어 "시알산 함량"은 글리코실화된 단백질 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질) 또는 관심 단백질의 부분의 시알화의 수준 또는 양을 지칭한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 약 4 내지 약 16 몰 (예를 들면, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 또는 약 16 몰)의 시알산의 시알산 함량을 갖는다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 약 8, 9, 10, 11, 또는 12 몰의 시알산의 시알산 함량을 갖는다.

[0142] 본 발명에 따른 IL-22 Fc 융합 단백질을 내포하는 조성물 (예를 들면, 제약학적 조성물 또는 배치)에 대하여 용어 "평균 시알산 함량"은 조성물 내에 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 조성물 내에 시알산의 몰의 총수를 지칭한다. 따라서, 예를 들면, 이런 조성물은 조성물 내에 개별 IL-22 Fc 융합 단백질이 변하는 수준의 시알화 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 0-25 몰의 시알산의 범위에서)를 갖는 IL-22 Fc 융합 단백질의 이질성 풀을 내포할 수 있다. 별도로 지시되지 않으면, 본원에서 설명된, 평균 시알산 함량을 비롯한, 시알산 함량에 대한 모든 값은 이합체성 IL-22 Fc 융합 단백질을 지칭한다.

[0143] 용어 "비푸코실화," "비푸코실화된," "탈푸코실화," 또는 "탈푸코실화된"은 N-글리칸, 예를 들면, 단백질 또는 단백질의 부분 (예를 들면, Fc의 CH2 도메인)에 부착된 N-글리칸으로부터 코어-푸코오스의 부재 또는 제거를 지칭한다.

[0144] 용어 "이합체성 IL-22 Fc 융합 단백질"은 각 단량체가 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 이합체를 지칭한다. 용어 "단량체성 IL-22 Fc 융합 단백질"은 한 단량체가 IL-22 Fc 융합 단백질 (IL-22 Fc 팔)을 포함하고, 반면 다른 단량체가 IL-22 폴리펩티드가 없는 Fc 영역 (Fc 팔)을 포함하는 이합체를 지칭한다. 따라서, 이합체성 IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22R 결합에 대하여 이가이고, 반면 단량체성 IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22R 결합에 대하여 일가이다. 단량체성 IL-22 Fc 융합 단백질의 이중이합체화는 노브-인투-홀 기술에 의한 이중이합체화를 제한 없이 포함하는, 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 가능해질 수 있다. 노브-인투-홀 기술의 구조와 어셈블리 방법은 예를 들면, 본원에서 전체적으로 참조로서 편입되는 US5,821,333, US7,642,228, US 2011/0287009 및 PCT/US2012/059810에서 발견될 수 있다. 이러한 기술은 작은 아미노산 잔기를 큰 아미노산 잔기로 대체하여 한 Fc의 CH3 도메인에 "노브" (또는 용기)를 도입하고, 그리고 하나 또는 그 이상의 큰 아미노산 잔기를 더욱 작은 아미노산 잔기들로 대체하여 "홀" (또는 공동)을 다른 Fc의 CH3 도메인에 도입함으로써 개발되었다. 일정한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 팔은 노브를 포함하고, 그리고 Fc 단독 팔은 홀을 포함한다.

[0145] 노브의 형성을 위한 바람직한 잔기는 일반적으로 자연발생 아미노산 잔기이고, 그리고 바람직하게는 아르기닌 (R), 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y) 및 트립토판 (W)에서 선택된다. 가장 바람직하게는 트립토판 및 티로신이다. 한 구체예에서, 노브의 형성을 위한 본래 잔기는 작은 측쇄 체적을 갖는다, 예컨대 알라닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 세린, 트레오닌 또는 발린이다. 노브를 형성하기 위한 CH3 도메인에서 예시적인 아미노산 치환은 제한 없이, T366W, T366Y, 또는 F405W 치환을 포함한다.

[0146] 홀의 형성을 위한 바람직한 잔기는 통상적으로 자연발생 아미노산 잔기이고, 그리고 바람직하게는 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T) 및 발린 (V)에서 선택된다. 한 구체예에서, 홀의 형성을 위한 본래 잔기는 큰 측쇄 체적을 갖는다, 예컨대 티로신, 아르기닌, 페닐알라닌, 또는 트립토판이다. 홀을 산출하기 위한 CH3 도메인에서 예시적인 아미노산 치환은 제한 없이, T366S, L368A, F405A, Y407A, Y407T 및 Y407V 치환을 포함한다. 일정한 구체예에서, 노브는 T366W 치환을 포함하고, 그리고 홀은 T366S/L368A/Y407V 치환을 포함한다. 일정한 특정한 구체예에서, 단량체성 IL-22 Fc 융합 단백질의 Fc 영역은 IgG1 Fc 영역을 포함한다. 일정한 특정한 구체예에서, 단량체성 IL-22 IgG1 Fc 융합은 IL-22 Fc 노브 팔 및 Fc 홀 팔을 포함한다. 일정한 구체예에서, IL-22 Fc 노브 팔은 T366W 치환 (서열 번호:61)을 포함하고, 그리고 Fc 홀 팔은 T366S, L368A 및 Y407V (서열 번호:62)를 포

함한다. 일정한 다른 구체예에서, 양쪽 팔의 Fc 영역은 N297G 또는 N297A 돌연변이를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 단량체성 IL-22 Fc 융합 단백질은 대장균 (*E. coli*) 세포에서 발현된다. 이중이합체화를 가능하게 하는, 당해 분야에서 공지된 Fc 영역에 대한 다른 변형 역시 본 출원에 의해 예기되고 포괄되는 것으로 이해된다.

[0147] "친화성"은 분자 (예를 들면, 리간드 또는 항체)의 단일 결합 부위 및 이의 결합 파트너 (예를 들면, 수용체 또는 항원) 사이에 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 별도로 지시되지 않으면, 본원에서 이용된 바와 같이, "결합 친화성"은 결합 쌍의 구성원 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 및 IL-22 수용체) 사이에 1:1 상호작용을 반영하는 내재성 결합 친화성을 지칭한다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로, 해리 상수 (Kd)에 의해 표현될 수 있다. 친화성은 본원에서 설명된 것들을 비롯한, 당해 분야에서 공지된 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화성을 측정하기 위한 특정한 예시적이고 전형적인 구체예는 하기에서 설명된다.

[0148] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미에서 이용되고, 그리고 원하는 항원 결합 활성을 전시하기만 하면, 단일 클론 항체, 다중클론 항체, 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체) 및 항체 단편을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 항체 구조를 포괄한다.

[0149] "항체 단편"은 무손상 항체가 결합하는 항원에 결합하는 무손상 항체의 부분을 포함하는, 무손상 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 실례는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, 디아바디, 선형 항체, 단일 사슬 항체 분자 (예를 들면, scFv), 그리고 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0150] 항체의 "부류"는 이의 중쇄에 의해 소유된 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 항체의 5가지 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM가 있고, 그리고 이들 중에서 몇몇은 하위부류 (아이소타입), 예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂로 더욱 나뉘질 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각, α, δ, ε, γ 및 μ로 불린다.

[0151] "작동체 기능" 또는 "작동체 활성"은 항체의 Fc 영역에 기인한 생물학적 활성을 지칭하는데, 이들은 항체 아이소타입에 따라서 변한다. 항체 작동체 기능의 실례는 다음을 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체 의존성 세포 매개된 세포독성 (ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체 (예를 들면, B 세포 수용체)의 하향조절; 그리고 B 세포 활성화. 일정한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 임의의 작동체 기능 또는 임의의 검출가능한 작동체 기능을 전시하지 않는다. 일정한 다른 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 실제적으로 감소된 작동체 기능, 예를 들면, 약 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 감소된 작동체 기능을 전시한다.

[0152] 용어 "전장 항체," "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 선천적 항체 구조와 실제적으로 유사한 구조를 갖는 또는 본원에서 규정된 바와 같은 Fc 영역을 내포하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭하기 위해 본원에서 교체가 가능하게 이용된다.

[0153] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양액"은 교체가 가능하게 이용되고, 그리고 외인성 핵산이 도입된 세포 및 이런 세포의 자손을 지칭한다. 숙주 세포에는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"가 포함되는데, 이들은 계대 (passage)의 횟수에 상관없이, 일차 형질전환된 세포 및 이로부터 유래된 자손을 포함한다. 형질전환된 세포는 일시적으로 또는 안정되게 형질전환된 세포를 포함한다. 자손은 핵산 함량에서 부모 세포와 완전히 동일하지 않고, 돌연변이를 내포할 수도 있다. 최초 형질전환된 세포에서 선별검사되거나 또는 선별된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손은 여기에 포함된다. 일정한 구체예에서, 숙주 세포는 외인성 핵산으로 일시적으로 형질감염된다. 일정한 다른 구체예에서, 숙주 세포는 외인성 핵산으로 안정되게 형질감염된다.

[0154] "면역접합체"는 세포독성 작용제를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 한 가지 또는 그 이상의 이중성 분자(들)에 접합된 항체 또는 항체의 단편이다.

[0155] "단리된" IL-22 Fc 융합 단백질은 이러한 융합 단백질을 제조합적으로 생산하는 숙주 세포의 환경으로부터 분리된 것이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 예를 들면, 전기이동 (예를 들면, SDS-PAGE, 등전위 초점 (IEF), 모세관 전기이동) 또는 크로마토그래피 (예를 들면, 이온 교환 또는 역상 HPLC) 접근법에 의해 결정될 때, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 순도로 정제된다.

[0156] "단리된" 핵산은 이의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산에는 핵산 분자를 통상적으로 내포하는 세포에 내포된 핵산 분자가 포함되지만, 상기 핵산 분자는 염색체외에 또는 자연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.

- [0157] 용어 "IL-22 Fc 융합 단백질을 인코딩하는 단리된 핵산"은 IL-22 Fc 융합 단백질을 인코딩하는 하나 또는 그 이상의 핵산 분자뿐만 아니라 단일 벡터 또는 별개의 벡터에서 이런 핵산 분자(들), 숙주 세포 내로 일시적으로 또는 안정되게 형질감염된 이런 핵산 분자(들), 그리고 숙주 세포 내에 하나 또는 그 이상의 위치에서 존재하는 이런 핵산 분자(들)를 지칭한다.
- [0158] 용어 "제어 서열"은 특정 숙주 생명체에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현을 위해 필요한 DNA 서열을 지칭한다. 원핵생물에 적합한 제어 서열은 예를 들면, 프로모터, 임의선택적으로 오퍼레이터 서열, 그리고 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵 세포는 프로모터, 폴리아데닐화 신호, 그리고 인헨서를 활용하는 것으로 알려져 있다.
- [0159] 핵산은 다른 핵산 서열과 기능적 관계에서 배치될 때 "작동가능하게 연결된다". 예를 들면, 프리서열 또는 분비성 리더에 대한 DNA가 폴리펩티드의 분비에 참여하는 전구단백질로서 발현되면, 이것은 폴리펩티드에 대한 DNA에 작동가능하게 연결된다; 프로모터 또는 인헨서가 서열의 전사에 영향을 주면, 이것은 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다; 또는 리보솜 결합 부위가 번역을 용이하게 하기 위해 배치되면, 이것은 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결되는 DNA 서열이 인접하고, 그리고 분비성 리더의 경우에, 인접하고 관독 시기에 있다는 것을 의미한다. 하지만, 인헨서는 인접할 필요가 없다. 연결은 편의한 제한 부위에서 결합에 의해 달성된다. 만약 이런 부위가 존재하지 않으면, 합성 올리고뉴클레오티드 어댑터 또는 링커가 전통적인 관례에 따라서 이용된다.
- [0160] 본원에서 이용된 바와 같이 용어 "단일클론 항체"는 실제적으로 균질한 항체의 개체군으로부터 획득된 항체를 지칭한다, 다시 말하면, 상기 개체군을 구성하는 개별 항체는 예를 들면, 자연발생 돌연변이를 내포하거나 또는 단일클론 항체 제조물의 생산 동안 발생하는 가능한 변이체 항체 (이런 변이체는 일반적으로 미량으로 존재한다)를 제외하고, 동일하고 및/또는 동일한 에피토프에 결합한다. 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 지향된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 다중클론 항체 제조물과 대조적으로, 단일클론 항체 제조물의 각 단일클론 항체는 항원 상에서 단일 결정인자에 대해 지향된다. 따라서, 수식어 "단일클론"은 항체의 실제적으로 균질한 개체군으로부터 획득되는 것으로서 항체의 특징을 지시하고, 그리고 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들면, 본 발명에 따라서 이용되는 단일클론 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지 전사 방법, 그리고 인간 면역글로불린 좌위 중에서 전부 또는 일부를 내포하는 유전자도입 동물을 활용하는 방법을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있는데, 이런 방법 및 단일클론 항체를 만들기 위한 다른 예시적인 방법은 본원에서 설명된다.
- [0161] "선천적 항체"는 변하는 구조를 갖는 자연발생 면역글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들면, 선천적 IgG 항체는 디설피드 결합되는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성되는, 약 150,000 달톤의 이중삼합체성 당단백질이다. N 말단으로부터 C 말단으로, 각 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로 또한 불리는 가변 영역 (VH), 그 이후에 3개의 불변 도메인 (CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N 말단으로부터 C 말단으로, 각 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로 또한 불리는 가변 영역 (VL), 그 이후에 불변 경쇄 (CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 근거하여, 카파 (κ) 및 람다 (λ)로 불리는 2가지 유형 중에서 한 가지에 배정될 수 있다.
- [0162] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체를 항원에 결합시키는 데 관련되는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 선천적 항체의 중쇄와 경쇄의 가변 도메인 (각각, VH와 VL)은 일반적으로 유사한 구조를 갖는데, 각 도메인이 4개의 보존된 프레임워크 영역 (FRs) 및 3개의 초가변 영역 (HVRs)을 포함한다. (참조: 예를 들면, Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)). 단일 VH 또는 VL 도메인이 항원 결합 특이성을 부여하는 데 충분할 수 있다. 게다가, 특정 항원에 결합하는 항체는 각각, 상보성 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 선별검사하기 위해, 항원에 결합하는 항체로부터 VH 또는 VL 도메인을 이용하여 단리될 수 있다. 참조: 예를 들면, Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991).
- [0163] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "벡터"는 자신이 연관되는 다른 핵산을 증식할 수 있는 핵산 분자를 포함한다. 상기 용어는 자가-복제 핵산 구조로서 벡터뿐만 아니라 이것이 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 함입된 벡터를 포함한다. 일정한 벡터는 그들이 작동가능하게 연결되는 핵산의 발현을 주동할 수 있다. 이런 벡터는 본원에서 "발현 벡터"로서 지칭된다.
- [0164] "선천적 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 선천적 서열 인간 Fc 영역은 제한 없이, 선천적 서열 인간 IgG1 Fc 영역 (비-A 및 A 동종이형); 선천적 서열 인간

IgG2 Fc 영역; 선천적 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 선천적 서열 인간 IgG4 Fc 영역뿐만 아니라 이들의 자연발생 변이체를 포함한다.

- [0165] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환(들)에 의해서 선천적 서열 Fc 영역의 것과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 선천적 서열 Fc 영역 또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 선천적 서열 Fc 영역 내에 또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역 내에 적어도 하나의 아미노산 치환, 예컨대 약 1개 내지 약 10개 아미노산 치환, 그리고 바람직하게는 약 1개 내지 약 5개 아미노산 치환을 갖는다. 본원에서 변이체 Fc 영역은 바람직하게는, 선천적 서열 Fc 영역 및/또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 그리고 가장 바람직하게는 그것과 적어도 약 90% 상동성, 더욱 바람직하게는 그것과 적어도 약 95% 상동성을 소유할 것이다. 일정한 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 글리코실화되지 않는다.
- [0166] 본원에서 교체가능하게 이용된 바와 같은 "질병," "질환" 또는 "장애"는 본원에서 설명된 방법 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법)에 의한, 또는 본원에서 설명된 화합물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질) 또는 이의 조성물 (예를 들면, 제약학적 조성물)에 의한 치료로부터 이익을 얻을 임의의 상태이다. 이것은 포유동물을 문제되는 장애에 취약하게 만드는 병리학적 상태를 포함하는 만성과 급성 장애 또는 질환을 포함한다. 일부 구체예에서, 장애는 IL-22 연관된 장애이다. 예시적인 장애는 IBD (예를 들면, UC 또는 크론병), 이식편 대 숙주 질환 (GVHD) (예를 들면, 장관 GVHD를 비롯한, 급성 또는 만성 GVHD), 미생물 감염, 급성 신장 손상, 급성 췌장염, 상처, 심혈관 질환, 대사 증후군, 급성 내독소혈증, 패혈증, 화농성 한선염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 화농성 한선염, 그리고 비알코올성 지방산 간 질환 (예를 들면, 비알코올성 지방간염 (NASH))을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 특정한 구체예에서, 장애는 IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 또는 크론병)이다. 다른 특정한 구체예에서, 장애는 GVHD (예를 들면, 장관 GVHD를 비롯한, 급성 또는 만성 GVHD)이다.
- [0167] 본원에서 교체가능하게 이용된 바와 같이, 용어 "염증성 장 질환," "염증성 장 질환," 또는 "IBD"는 본원에서 가장 넓은 의미에서 이용되고, 그리고 발병에 소장 및 결장을 비롯한 장에서 재발성 염증이 수반되는 모든 질환과 병리학적 상태를 포함한다. IBD는 예를 들면, 궤양성 대장염 (UC) 및 크론병 (CD)을 포함한다. IBD는 UC 및 CD에 한정되지 않는다. 상기 질환의 현성은 장에서 염증 및 상피 완전성에서 감소를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0168] 용어 "궤양"은 종종 조직의 폐사인 고름의 형성에 의해 특징화되고, 그리고 염증 반응을 빈번하게 동반하는 피부 또는 점막에 손상의 부위이다.
- [0169] 본원에서 교체가능하게 이용된 바와 같이, 용어 "장" 또는 "소화관"은 소장 및 대장을 광범위하게 포괄한다.
- [0170] 본원에서 교체가능하게 이용된 바와 같이, 용어 "이식편 대 숙주 질환" 및 "GVHD"는 동종이계 줄기 세포 이식의 합병증을 지칭한다. GVHD에서, 공여자 조혈 줄기 세포는 이식 수용자를 외래로서 인식하고 환자의 조직과 장기를 공격하는데, 이것은 이러한 조직 또는 장기의 기능을 손상시키거나, 또는 이것이 실패하도록 유발할 수 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, GVHD는 예를 들면, 급성 GVHD 또는 만성 GVHD를 포함한다. 특정한 구체예에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 게다가, 무제한적 실례는 장관 GVHD를 포함한다.
- [0171] "감소시키거나 또는 저해한다"는 바람직하게는 20% 또는 그 이상, 더욱 바람직하게는 50% 또는 그 이상, 그리고 가장 바람직하게는 75%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상의 전반적인 감소를 유발하는 능력인 것으로 의미된다. 감소시키거나 또는 저해한다는 치료되는 장애의 증상, 예를 들면, 염증 또는 궤양의 존재 또는 양을 지칭할 수 있다.
- [0172] "피험자," "개체," 또는 "환자"는 포유동물이다. 포유동물은 순치된 동물 (예를 들면, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류 (예를 들면, 인간 및 비인간 영장류, 예컨대 원숭이), 토끼, 그리고 설치류 (예를 들면, 생쥐 및 쥐)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일정한 구체예에서, 피험자, 개체 또는 환자는 인간이다.
- [0173] 작용제, 예를 들면, 제약학적 제제의 "효과량" 또는 "치료 효과량"은 원하는 치료적 또는 방지적 결과를 달성하는 데 필요한 용량에서 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다.
- [0174] "준최적 양"은 일정한 치료를 위해 전형적으로 이용되는 치료제의 최적 양 이하의 양을 지칭한다. 2가지 치료제가 동시에 또는 순차적으로 개체에게 제공될 때, 각 치료제는 각 치료제가 단독으로 제공될 때 치료와 비교하여 준최적 양으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 일정한 구체예에서, IBD 치료가 필요한 개체는 본 발명의 IL-22

Fc 융합 단백질 및 텍사메타손을 준최적 양으로 포함하는 제약학적 조성물이 투여된다.

- [0175] 본원에서 이용된 바와 같이, "치료" (및 이의 문법적 변이, 예컨대 "치료한다" 또는 "치료하는")는 치료되는 개체의 자연 코스를 변경하려는 시도에서 임상적 개입을 지칭하고, 그리고 임상 병리의 예방을 위해 또는 임상 병리의 코스 동안 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발의 예방 (예를 들면, GVHD (예를 들면, 장관 GVHD를 비롯한, 급성 또는 만성 GVHD) 예방), 증상의 경감, 질환의 임의의 직접적인 또는 간접적인 병리학적 결과의 축소, 전이 예방, 질환 진행의 속도 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 그리고 관해 또는 향상된 예후를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0176] 예를 들면, IBD에 대하여, "치료"는 IBD가 발달할 가능성에서 감소, IBD가 발달하는 속도에서 감소, 그리고 질환의 심각도에서 감소를 지칭할 수 있다. 치료가 필요한 개체는 장애를 이미 앓고 있는 개체뿐만 아니라 이런 장애가 예방되어야 하는 개체를 포함한다. 바람직한 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발의 예방, 증상 (예를 들면, 설사, 열병, 피로, 복통, 경련, 혈변배설, 감소된 식욕, 그리고 의도하지 않은 체중 감소)의 경감, 질환의 임의의 직접적인 또는 간접적인 병리학적 결과의 축소, 질환의 예방, 질환 진행의 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 그리고 관해 또는 향상된 예후의 유발을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 본 발명의 IL-22 Fc 융합 단백질은 질환의 발달을 지연시키거나 또는 질환의 진행을 늦추는 데 이용된다.
- [0177] IBD에 대하여, "관해"는 IBD의 징후 및/또는 증상의 감소 또는 소멸을 의미한다. 관해는 임상적 관해, 내시경적 관해, 방사선투과적 관해, 조직학적 관해, 외과적 관해 및/또는 생화학적 관해를 포함한다. 일부 구체예에서, 임상적 관해는 약 2 이하이거나 또는 이와 동등한 변형된 Mayo 클리닉 점수 (MCS) (예를 들면, 약 0, 약 1, 또는 약 2) 및 0의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수 및 약 1 이하이거나 또는 이와 동등한 다른 Mayo 항목별 점수 (예를 들면, 약 0 또는 약 1)이다.
- [0178] 용어 "Mayo 클리닉 점수," "MCS" 및 "Mayo 점수"는 예를 들면, Schroeder et al. *N. Engl. J. Med.* 317(26):1625-1629, 1987 (이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에서 설명된 바와 같이, IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 또는 크론병)의 사정을 위한 채점 시스템을 지칭하기 위해 본원에서 교체가 가능하게 이용된다. MCS는 4가지 성분: 대변 횟수, 직장 출혈, 내시경검사 조사 결과, 그리고 의사의 전반적 사정을 포함한다. 대변 횟수 항목별 점수는 하기의 기준에 따라서 결정된다: 0 = 개체에 대한 대변의 정상적인 횟수; 1 = 정상보다 1-2회 추가 대변; 2 = 정상보다 3-4회 추가 대변; 그리고 3 = 정상보다 5회 또는 그 이상 추가 대변. 직장 출혈 항목별 점수는 하기의 기준에 따라서 결정된다: 0 = 혈액 목격되지 않음; 1 = 절반 이하의 경우에 대변에서 혈액의 스트리크; 2 = 대부분의 경우에 대변에서 완전한 혈액; 그리고 3 = 혈액만 통과된다. 내시경검사 조사 결과 ("내시경적") 항목별 점수는 하기의 기준에 따라서 결정된다: 0 = 정상적인 또는 비활성 질환; 1 = 경등도 질환 (홍반, 감소된 혈관 패턴, 경미한 유약성); 2 = 중등도 질환 (현저한 홍반, 혈관 패턴 부재, 유약성, 미란); 그리고 3 = 중증 질환 (자연 출혈, 궤양형성). 의사의 전반적 사정은 하기의 기준에 따라서 결정된다: 0 = 정상; 1 = 경등도 질환; 2 = 중등도 질환; 그리고 3 = 중증 질환. 일부 구체예에서, 개체의 MCS는 약 0, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 또는 약 12이다.
- [0179] 용어 "변형된 MCS" 또는 "mMCS"는 3가지 MCS 사정: 대변 횟수, 직장 출혈 및 내시경검사 조사 결과의 복합을 지칭한다. 다시 말하면, mMCS는 대변 횟수, 직장 출혈 및 내시경 항목별 점수를 포함하지만 MCS의 의사의 전반적 사정 항목별 점수를 제외한다. 일부 구체예에서, 개체의 mMCS는 약 0, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 또는 약 9이다.
- [0180] 용어 "염증성 장 질환 설문지" 및 "IBDQ"는 예를 들면, Irvine et al *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 28(4):S23-S27, 1999 (이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에서 설명된 바와 같이, IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 또는 크론병)의 사정을 위한 채점 시스템을 지칭한다. IBDQ는 32부터 224까지 가능한 점수의 범위에 대해 1 (최악)부터 7 (최고)까지 7-포인트 척도에서 채점되는 32가지 문제를 포함한다.
- [0181] 용어 "Robarts 조직학적 지수"는 예를 들면, Mosli et al. *Gut* 66(1):50-58, 2017 (이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에서 설명된 바와 같이, IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 또는 크론병)의 사정을 위한 채점 시스템을 지칭한다.
- [0182] 용어 "퀘양성 대장염 내시경 중등도 지수" 및 "UCEIS"는 예를 들면, Travis et al. *Gut* 61:535-542, 2012 (이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에서 설명된 바와 같이, IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 또는 크론병)의 사정을 위한 채점 시스템을 지칭한다. UCEIS의 기술어 및 정의는 아래의 표 1에

도시된다.

[0183] 표 1: UCEIS 기술어 및 정의

표 1

[0184]

기술어 (가장 심각한 병변을 채점한다)	리커트 척도 앵커 포인트	정의
혈관 패턴	정상 (1)	명확하게 규정된 모세관의 분지, 또는 모세관 경계의 흐려짐 또는 반점형 손실을 갖는 정상적인 혈관 패턴
	반점형 폐색 (2)	혈관 패턴의 반점형 폐색
	폐색됨 (3)	혈관 패턴의 완전한 폐색
출혈	없음 (1)	가시적인 혈액 없음
	점막 (2)	씻겨 나갈 수 있는, 내시경에 앞서 점막층의 표면상에서 응고된 혈액의 일부 스팟 또는 스트리크
	내강 경도 (3)	내강에서 일부 자유로운 액체 혈액
	내강 중등도 또는 중증 (4)	내시경에 앞서 내강에서 명백한 혈액, 또는 강내 혈액을 세척한 후 점막층으로부터 가시적인 삼출성, 또는 출혈성 점막층으로부터 가시적인 삼출성
	미란 및 궤양	없음 (1)
미란 (2)		점막층에서, 편평한 가장자리를 갖는 백색 또는 황색의 아주 작은 ($\leq 5\text{mm}$) 결함.
표층성 궤양 (3)		미란과 비교하여 구별된 피브린-커버된 궤양이지만, 표층성 상태로 남아있는, 점막층에서 더욱 큰 ($>5\text{mm}$) 결함
깊은 궤양 (4)		약간 상승된 가장자리를 갖는, 점막층에서 더욱 깊게 패인 결함

[0185]

용어 "Nancy 조직학적 지수"는 예를 들면, Marchal-Bressenot et al. *Gut* 66(1):43-49, 2017 (이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에서 설명된 바와 같이, IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 또는 크론병)의 사정을 위한 채점 시스템을 지칭한다.

[0186]

질환 또는 장애의 "병리"는 개체의 행복을 훼손하는 모든 현상을 포함한다.

[0187]

"개선," "개선하는," "경감," "경감하는," 또는 이들의 등가물은 치료적 처치 및 방지적 또는 예방적 조치 둘 모두를 지칭하는데, 여기서 목적은 질환 또는 장애, 예를 들면, IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 또는 크론병) 또는 GVHD (예를 들면, 장관 GVHD를 비롯한, 급성 또는 만성 GVHD)를 개선하거나, 예방하거나, 이의 속도를 늦추거나 (저하시키거나), 감소시키거나 또는 저해하는 것이다. 치료가 필요한 개체는 이미 질환 또는 장애를 앓고 있는 개체뿐만 아니라 이런 질환 또는 장애에 걸리기 쉬운 개체, 또는 이런 질환 또는 장애가 예방되어야 하는 개체를 포함한다.

[0188]

"장기" 투여는 연장된 기간 동안 초기 치료 효과를 유지하기 위해, 급성 방식과는 대조적으로 연속 방식으로 작용제(들)의 투여를 지칭한다.

[0189]

"간헐적" 투여는 단절 없이 연속해서 행위되지 않고, 오히려 성질에서 순환적인 치료이다.

[0190]

용어 "포장 삽입물"은 치료적 산물의 상업적인 패키지 내에 관례적으로 포함되는 사용설명서를 지칭하는 데 이용되는데, 이것은 이런 치료적 산물의 이용에 관련된 징후, 용법, 용량, 투여, 복합 요법, 금기 및/또는 주의사항에 관한 정보를 내포한다.

[0191]

참고 폴리펩티드 서열에 대하여 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 최고 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 필요하면, 갭을 도입한 후에, 그리고 임의의 보존성 치환을 서열 동일성의 일부로서 고려하지 않고, 참고 폴리펩티드 서열 내에 아미노산 잔기와 동일한, 후보 서열 내에 아미노산 잔기의 백분율로서 규정된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하는 목적을 위한 정렬은 당해 분야의 기술 범위 안에 있는 다양한 방식으로, 예를 들면, 공개적으로 가용한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어를 이용하여 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하기 위해 필요한 임의의 알고리즘을 비롯하여, 서열을 정렬하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

하지만, 본원에서 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 이용하여 산출된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에 의해 저술되었고, 그리고 공급원 코드가 사용자 문서로 U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559에 제출되었는데, 여기서 이것은 U.S. Copyright 등록 번호 TXU510087 하에 등록된다. ALIGN-2 프로그램은 Genentech, Inc., South San Francisco, California로부터 공개적으로 가용하거나, 또는 소스 코드로부터 편집될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 비롯한 UNIX 운영 체제에서 이용을 위해 편집되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 세팅되고 변하지 않는다.

[0192] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 이용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 B에 대한 소정의 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성 (이것은 대안으로, 소정의 아미노산 서열 B에 대해 일정한 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 또는 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있다)은 아래와 같이 계산된다:

[0193] 100 곱하기 분율 X/Y

[0194] 여기서 X는 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해, 상기 프로그램의 A와 B의 정렬에서 동일한 정합으로서 채점된 아미노산 잔기의 숫자이고, 그리고 여기서 Y는 B에서 아미노산 잔기의 총수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동등하지 않은 경우에, B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성은 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동등하지 않을 것으로 인지될 것이다. 별도로 특정되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 직전 단락에서 설명된 바와 같이 획득된다.

[0195] 아래는 "IL-22"로서 지정된 아미노산 서열에 대한 "비교 단백질" 또는 "참조 단백질"로서 지정된 아미노산 서열의 % 아미노산 서열 동일성을 계산하는 방법의 실례인데, 여기서 "IL-22"는 관심되는 IL-22 폴리펩티드의 아미노산 서열을 나타내고, "비교 단백질"은 관심되는 "IL-22" 폴리펩티드가 비교되는 폴리펩티드의 아미노산 서열을 나타내고, 그리고 "X," "Y" 및 "Z"는 각각 상이한 아미노산 잔기를 나타낸다.

[0196] IL-22 XXXXXXXXXXXXXXX (길이 = 15개 아미노산)

[0197] 참조 단백질 XXXXXYYYYYYY (길이 = 12개 아미노산)

[0198] % 아미노산 서열 동일성 =

[0199] (IL-22 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 총수)에 의해 나뉘셈된 (2개의 폴리펩티드 서열 사이에 동일하게 정합하는 아미노산 잔기의 숫자) =

[0200] 15에 의해 나뉘셈된 5 = 33.3%

[0201] IL-22 XXXXXXXXXX (길이 = 10개 아미노산)

[0202] 참조 단백질 XXXXXYYYYZZYZ (길이 = 15개 아미노산)

[0203] % 아미노산 서열 동일성 =

[0204] (IL-22 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 총수)에 의해 나뉘셈된 (2개의 폴리펩티드 서열 사이에 동일하게 정합하는 아미노산 잔기의 숫자) =

[0205] 10에 의해 나뉘셈된 5 = 50%

[0206] 용어 "효현제"는 가장 넓은 의미에서 이용되고, 그리고 IL-22 폴리펩티드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 모의하는 임의의 분자를 포함한다. 폴리펩티드를 인코딩하는 mRNA의 전사 또는 번역을 자극하는 분자 역시 "효현제"에 의해 포괄된다.

[0207] 적합한 효현제 분자는 예를 들면, 효현제 항체 또는 항체 단편; 선천적 폴리펩티드; 선천적 폴리펩티드의 단편 또는 아미노산 서열 변이체; 펩티드; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 작은 유기 분자; 그리고 폴리펩티드 효현제 또는 항체를 인코딩하는 핵산을 포함한다. "단수" 효현제에 대한 언급은 단일 효현제, 또는 2개 또는 그 이상의 상이한 효현제의 조합을 포괄한다.

[0208] 용어 "IL-22 효현제"는 가장 넓은 의미에서 이용되고, 그리고 선천적 서열 IL-22 폴리펩티드의 정성적 생물학적 활성 (앞서 규정된 바와 같음)을 모의하는 임의의 분자를 포함한다. IL-22 효현제는 IL-22-Fc 또는 IL-22 Ig 폴리펩티드 (면역부착소)뿐만 아니라 적어도 한 가지 IL-22 생물학적 활성을 모의하는 소형 분자를 특정적으로 포함한다. 바람직하게는, 생물학적 활성은 IL-22 수용체의 결합, IL-22BP와의 상호작용, 또는 선천성 면역 반응

경로의 조장이다.

- [0209] IL-22R1은 다른 단백질과 대합을 이루어, 일정한 IL-10 패밀리 구성원에 대한 수용체로서 이중이합체를 형성한다. 참조: Ouyang et al., 2011, 위와 같음. 따라서, 일정한 구체에 있어서, IL-22 효현제는 IL-22R1에 결합하고 이의 하류 신호전달을 촉발하는 사이토킨 (또는 이의 융합 단백질 또는 효현제)을 비롯한, IL-22 수용체 효현제를 포함할 수 있다. 일정한 구체에 있어서, IL-22 효현제는 항-IL-22R1 효현제 항체를 제한 없이 포함하는 IL-22R1 효현제; IL-20 폴리펩티드 또는 IL-20 Fc 융합 단백질을 제한 없이 포함하는 IL-20 효현제; 그리고 IL-24 폴리펩티드 또는 IL-24 융합 단백질을 제한 없이 포함하는 IL-24 효현제를 포함한다. 일정한 다른 구체에 있어서, IL-22R1 효현제는 IL-19 폴리펩티드 또는 IL-19 Fc 융합 단백질을 제한 없이 포함하는 IL-19 효현제; 그리고 IL-26 폴리펩티드 또는 IL-26 Fc 융합 단백질을 제한 없이 포함하는 IL-26 효현제를 포함한다. IL-19 (GenBank 수탁 번호 AAG16755.1, 서열 번호:77), IL-20 (GenBank 수탁 번호 AAH69311.1, 서열 번호:78), IL-24 (GenBank 수탁 번호 AAH09681.1, 서열 번호:79) 및 IL-26 (GenBank 수탁 번호 NP_060872.1, 서열 번호:80)에 대한 예시적인 서열이 본원에서 제공된다. 일정한 구체에 있어서, IL-19 폴리펩티드는 서열 번호:77의 아미노산 서열, 또는 신호 펩티드가 없는 성숙 단백질을 포함한다. 일정한 다른 구체에 있어서, IL-20 폴리펩티드는 서열 번호:78의 아미노산 서열, 또는 신호 펩티드가 없는 성숙 단백질을 포함한다. 또 다른 구체에 있어서, IL-24 폴리펩티드는 서열 번호:79의 아미노산 서열, 또는 신호 펩티드가 없는 성숙 단백질을 포함한다. 일정한 다른 구체에 있어서, IL-26 폴리펩티드는 서열 번호:80의 아미노산 서열, 또는 신호 펩티드가 없는 성숙 단백질을 포함한다.
- [0210] "소형 분자"는 본원에서, 약 600 달톤 미만, 바람직하게는 약 1000 달톤 미만의 분자량을 갖는 것으로 규정된다.
- [0211] 본원에서 이용된 바와 같이, "효현제 항체"는 IL-22 폴리펩티드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 모의하는 항체이다.
- [0212] 용어 "제약학적 제제" 또는 "제약학적 조성물"은 본원에서 교체가능하게 이용되고, 그리고 그 안에 내포된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이라도 허용하는 그런 형태이고, 그리고 이러한 제제가 투여될 개체에게 받아들이기 어려울 정도로 독성인 추가 성분을 내포하지 않는 제조물을 지칭한다.
- [0213] "제약학적으로 허용되는 운반체"는 개체에게 비독성인, 제약학적 제제에서 활성 성분 이외의 성분을 지칭한다. 제약학적으로 허용되는 운반체는 완충액, 부형제, 희석제, 안정제, 또는 보존제를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0214] 본원에서 이용된 바와 같이, 단백질 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질)의 "생물학적 활성"은 표적에 결합하는 단백질 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질)의 능력, 예를 들면, IL-22 수용체에 결합하는 IL-22 Fc 융합 단백질의 능력을 지칭한다. 이것은 시험관내에서 또는 생체내에서 측정될 수 있는 생물학적 반응을 더욱 포함할 수 있다. 이런 활성은 길항성 또는 효현성일 수 있다. 특정한 구체에 있어서, 활성은 효현성 (예를 들면, 수용체 활성화)이다.
- [0215] 본 출원 내에서, 별도로 명시되지 않으면, 활용된 기술은 임의의 여러 널리 알려진 참고문헌, 예컨대: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications* (Innis, et al. 1990. Academic Press, San Diego, CA), 그리고 Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)에서 발견될 수 있다.
- [0216] 타당하면, 상업적으로 가용한 키트와 시약의 이용을 수반하는 절차는 일반적으로, 별도로 언급되지 않으면 제조업체 규정된 프로토콜 및/또는 파라미터에 따라서 실행된다. 이런 이유로, 본 발명의 방법과 용도가 설명되기 전, 본 발명은 설명된 특정 방법, 프로토콜, 세포주, 동물 종 또는 속, 작제물, 그리고 시약에 한정되지 않고, 따라서 당연히 변할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본원에서 이용된 용어는 단지 특정 구체를 설명하는 것을 목적으로 하고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해되고, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 한정될 것이다.
- [0217] **II. 치료 방법**
- [0218] IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 IL-22 연관된 질환, 예컨대 IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 및 크론병), GVHD, 화농성 한선염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 그리고 비알코올성 지방간 간 질환 (예를 들면, 비알코올성 지방간염 (NASH))을 치료하는 방법이 본원에서 제공된

다. 관련된 용도, 조성물, 제조 물품 및 키트 역시 제공된다.

[0219] **A. 투약 섭생 및 투여**

[0220] 본원에서 설명된 본 발명의 방법과 용도는 IL-22 Fc 융합 단백질을 IL-22 연관된 질환, 예컨대 IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 또는 크론병), GVHD, 화농성 한선염, COPD, 그리고 비알코올성 지방산 간 질환 (예를 들면, NASH)을 앓는 개체에게 투여하고, 따라서 상기 개체를 치료하는 것을 포함한다. IL-22 Fc 융합 단백질 (예를 들면, 서열 번호:8, 10, 또는 16의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이것으로 구성되는 IL-22 Fc 융합 단백질)에 대한 적합한 용량 및 투약 섭생은 질환의 심각도와 코스, 개체의 임상적 상태, 개체의 임상 병력 및 치료에 대한 반응, 그리고 주치의의 재량에 근거하여 결정될 수 있다.

[0221] **IBD**

[0222] 본 발명은 IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 또는 크론병)를 치료하기 위한 방법, 투약 섭생 및 투약 주기를 제공한다.

[0223] 한 양상에서, 본 발명은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 여기서 상기 투약 주기는 약 1회 및 약 20회 사이의 복용량 (예를 들면, 약 1회, 약 2회, 약 3회, 약 4회, 약 5회, 약 6회, 약 7회, 약 8회, 약 9회, 약 10회, 약 11회, 약 12회, 약 13회, 약 14회, 약 15회, 약 16회, 약 17회, 약 18회, 약 19회, 또는 약 20회 복용량)을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 1 µg/kg 내지 약 2000 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.

[0224] 예를 들면, 적어도 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 여기서 첫 번째 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 µg/kg 내지 약 900 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 90 µg/kg, 약 180 µg/kg, 약 270 µg/kg, 약 360 µg/kg, 또는 약 540 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 8 주이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기는 C1D1, C1D2 및 C1D3으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 15 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다.

[0225] 다른 실례에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 첫 번째 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 µg/kg 내지 약 900 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 90 µg/kg, 약 180 µg/kg, 약 270 µg/kg, 약 360 µg/kg, 또는 약 540 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 8 주이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기는 C1D1, C1D2 및 C1D3으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 15 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다.

[0226] 또 다른 실례에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도가 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 첫 번째 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 µg/kg 내지 약 900 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다.

일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 90 µg/kg, 약 180 µg/kg, 약 270 µg/kg, 약 360 µg/kg, 또는 약 540 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기의 길이는 약 8 주이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투약 주기는 C1D1, C1D2 및 C1D3으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 15 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다.

[0227] 일부 구체예에서, 복용량(들)은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 3 주마다 (q3w), 4 주마다 (q4w), 5 주마다 (q5w), 6 주마다 (q6w), 7 주마다 (q7w), 8 주마다 (q8w), 9 주마다 (q9w), 10 주마다 (q10w), 12 주마다 (q12w), 14 주마다 (q14w), 16 주마다 (q16w), 18 주마다 (q18w), 또는 20 주마다 (q20w) 개체에게 투여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 540 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 10-주 투약 주기에서 약 54 µg/kg q1w, 약 90 µg/kg q2w, 약 180 µg/kg q4w, 또는 약 270 µg/kg q6w). 일부 구체예에서, 총 약 270 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 8-주 투약 주기에서 약 33.8 µg/kg q1w, 약 54 µg/kg q2w, 약 90 µg/kg q4w, 또는 약 135 µg/kg q6w). 일부 구체예에서, 총 약 360 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 10-주 투약 주기에서 약 36 µg/kg q1w, 약 60 µg/kg q2w, 약 120 µg/kg q4w, 또는 약 180 µg/kg q6w). 일부 구체예에서, 총 약 180 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 10-주 투약 주기에서 약 18 µg/kg q1w, 약 30 µg/kg q2w, 약 60 µg/kg q4w, 또는 약 90 µg/kg q6w). 일부 구체예에서, 총 약 90 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 10-주 투약 주기에서 약 9 µg/kg q1w, 약 15 µg/kg q2w, 약 30 µg/kg q4w, 또는 약 45 µg/kg q6w).

[0228] 예를 들면, 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 약 1회 내지 약 20회 복용량, 약 1회 내지 약 19회 복용량, 약 1회 내지 약 18회 복용량, 약 1회 내지 약 17회 복용량, 약 1회 내지 약 16회 복용량, 약 1회 내지 약 15회 복용량, 약 1회 내지 약 14회 복용량, 약 1회 내지 약 13회 복용량, 약 1회 내지 약 12회 복용량, 약 1회 내지 약 11회 복용량, 약 1회 내지 약 10회 복용량, 약 1회 내지 약 9회 복용량, 약 1회 내지 약 8회 복용량, 약 1회 내지 약 7회 복용량, 약 1회 내지 약 6회 복용량, 약 1회 내지 약 5회 복용량, 약 1회 내지 약 4회 복용량, 약 1회 내지 약 3회 복용량, 약 1회 내지 약 2회 복용량, 약 2회 내지 약 20회 복용량, 약 2회 내지 약 19회 복용량, 약 2회 내지 약 18회 복용량, 약 2회 내지 약 17회 복용량, 약 2회 내지 약 16회 복용량, 약 2회 내지 약 15회 복용량, 약 2회 내지 약 14회 복용량, 약 2회 내지 약 13회 복용량, 약 2회 내지 약 12회 복용량, 약 2회 내지 약 11회 복용량, 약 2회 내지 약 10회 복용량, 약 2회 내지 약 9회 복용량, 약 2회 내지 약 8회 복용량, 약 2회 내지 약 7회 복용량, 약 2회 내지 약 6회 복용량, 약 2회 내지 약 5회 복용량, 약 2회 내지 약 4회 복용량, 약 2회 내지 약 3회 복용량, 약 3회 내지 약 20회 복용량, 약 3회 내지 약 19회 복용량, 약 3회 내지 약 18회 복용량, 약 3회 내지 약 17회 복용량, 약 3회 내지 약 16회 복용량, 약 3회 내지 약 15회 복용량, 약 3회 내지 약 14회 복용량, 약 3회 내지 약 13회 복용량, 약 3회 내지 약 12회 복용량, 약 3회 내지 약 11회 복용량, 약 3회 내지 약 10회 복용량, 약 3회 내지 약 9회 복용량, 약 3회 내지 약 8회 복용량, 약 3회 내지 약 7회 복용량, 약 3회 내지 약 6회 복용량, 약 3회 내지 약 5회 복용량, 약 3회 내지 약 4회 복용량, 약 4회 내지 약 20회 복용량, 약 4회 내지 약 19회 복용량, 약 4회 내지 약 18회 복용량, 약 4회 내지 약 17회 복용량, 약 4회 내지 약 16회 복용량, 약 4회 내지 약 15회 복용량, 약 4회 내지 약 14회 복용량, 약 4회 내지 약 13회 복용량, 약 4회 내지 약 12회 복용량, 약 4회 내지 약 11회 복용량, 약 4회 내지 약 10회 복용량, 약 4회 내지 약 9회 복용량, 약 4회 내지 약 8회 복용량, 약 4회 내지 약 7회 복용량, 약 4회 내지 약 6회 복용량, 약 4회 내지 약 5회 복용량, 약 4회 내지 약 4회 복용량, 약 5회 내지 약 20회 복용량, 약 5회 내지 약 19회 복용량, 약 5회 내지 약 18회 복용량, 약 5회 내지 약 17회 복용량, 약 5회 내지 약 16회 복용량, 약 5회 내지 약 15회 복용량, 약 5회 내지 약 14회 복용량, 약 5회 내지 약 13회 복용량, 약 5회 내지 약 12회 복용량, 약 5회 내지 약 11회 복용량, 약 5회 내지 약 10회 복용량, 약 5회 내지 약 9회 복용량, 약 5회 내지 약 8회 복용량, 약 5회 내지 약 7회 복용량, 약 5회 내지 약 6회 복용량, 약 6회 내지 약 20회 복용량, 약 6회 내지 약 19회 복용량, 약 6회 내지 약 18회 복용량, 약 6회 내지 약 17회 복용량, 약 6회 내지 약 16회 복용량, 약 6회

1400 µg/kg 내지 약 1600 µg/kg, 약 1400 µg/kg 내지 약 1500 µg/kg, 약 1500 µg/kg 내지 약 2000 µg/kg, 약 1500 µg/kg 내지 약 1900 µg/kg, 약 1500 µg/kg 내지 약 1800 µg/kg, 약 1500 µg/kg 내지 약 1700 µg/kg, 약 1500 µg/kg 내지 약 1600 µg/kg, 약 1600 µg/kg 내지 약 2000 µg/kg, 약 1600 µg/kg 내지 약 1900 µg/kg, 약 1600 µg/kg 내지 약 1800 µg/kg, 약 1600 µg/kg 내지 약 1700 µg/kg, 약 1700 µg/kg 내지 약 2000 µg/kg, 약 1700 µg/kg 내지 약 1900 µg/kg, 약 1700 µg/kg 내지 약 1800 µg/kg, 약 1800 µg/kg 내지 약 2000 µg/kg, 약 1800 µg/kg 내지 약 1900 µg/kg, 또는 약 1900 µg/kg 내지 약 2000 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)에서 개체에게 투여된다.

[0231] 예를 들면, 일부 구체예에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 6회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 30 µg/kg 내지 약 720 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 30 µg/kg 내지 약 540 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.

[0232] 일부 구체예에서, 총 약 90 µg/kg 내지 약 360 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.

[0233] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 약 1 주 및 약 30 주 사이, 예를 들면, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 13 주, 약 14 주, 약 15 주, 약 16 주, 약 17 주, 약 18 주, 약 19 주, 약 20 주, 약 21 주, 약 22 주, 약 23 주, 약 24 주, 약 25 주, 약 26 주, 약 27 주, 약 28 주, 약 29 주, 또는 약 30 주이다.

[0234] 예를 들면, 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 약 1 주 및 약 30 주 사이, 약 1 주 약 25 주 사이, 약 1 주 및 약 20 주 사이, 약 1 주 및 약 15 주 사이, 약 1 주 및 약 11 주 사이, 약 1 주 및 약 10 주 사이, 약 1 주 및 약 9 주 사이, 약 1 주 및 약 8 주 사이, 약 1 주 및 약 7 주 사이, 약 1 주 및 약 6 주 사이, 약 1 주 및 약 5 주 사이, 약 1 주 및 약 4 주 사이, 약 1 주 및 약 3 주 사이, 약 1 주 및 약 2 주, 약 2 주 및 약 30 주 사이, 약 2 주 약 25 주 사이, 약 2 주 및 약 20 주 사이, 약 2 주 및 약 15 주 사이, 약 2 주 및 약 11 주 사이, 약 2 주 및 약 10 주 사이, 약 2 주 및 약 9 주 사이, 약 2 주 및 약 8 주 사이, 약 2 주 및 약 7 주 사이, 약 2 주 및 약 6 주 사이, 약 2 주 및 약 5 주 사이, 약 2 주 및 약 4 주 사이, 약 2 주 및 약 3 주 사이, 약 3 주 및 약 30 주 사이, 약 3 주 약 25 주 사이, 약 3 주 및 약 20 주 사이, 약 3 주 및 약 15 주 사이, 약 3 주 및 약 11 주 사이, 약 3 주 및 약 10 주 사이, 약 3 주 및 약 9 주 사이, 약 3 주 및 약 8 주 사이, 약 3 주 및 약 7 주 사이, 약 3 주 및 약 6 주 사이, 약 3 주 및 약 5 주 사이, 약 3 주 및 약 4 주 사이, 약 4 주 및 약 30 주 사이, 약 4 주 약 25 주 사이, 약 4 주 및 약 20 주 사이, 약 4 주 및 약 15 주 사이, 약 4 주 및 약 11 주 사이, 약 4 주 및 약 10 주 사이, 약 4 주 및 약 9 주 사이, 약 4 주 및 약 8 주 사이, 약 4 주 및 약 7 주 사이, 약 4 주 및 약 6 주 사이, 약 4 주 및 약 5 주 사이, 약 5 주 및 약 30 주 사이, 약 5 주 약 25 주 사이, 약 5 주 및 약 20 주 사이, 약 5 주 및 약 15 주 사이, 약 5 주 및 약 11 주 사이, 약 5 주 및 약 10 주 사이, 약 5 주 및 약 9 주 사이, 약 5 주 및 약 8 주 사이, 약 5 주 및 약 7 주 사이, 약 5 주 및 약 6 주 사이, 약 6 주 및 약 30 주 사이, 약 6 주 약 25 주 사이, 약 6 주 및 약 20 주 사이, 약 6 주 및 약 15 주 사이, 약 6 주 및 약 11 주 사이, 약 6 주 및 약 10 주 사이, 약 6 주 및 약 9 주 사이, 약 6 주 및 약 8 주 사이, 약 6 주 및 약 7 주 사이, 약 7 주 및 약 30 주 사이, 약 7 주 약 25 주 사이, 약 7 주 및 약 20 주 사이, 약 7 주 및 약 15 주 사이, 약 7 주 및 약 11 주 사이, 약 7 주 및 약 10 주 사이, 약 7 주 및 약 9 주 사이, 약 7 주 및 약 8 주 사이, 약 8 주 및 약 30 주 사이, 약 8 주 약 25 주 사이, 약 8 주 및 약 20 주 사이, 약 8 주 및 약 15 주 사이, 약 8 주 및 약 11 주 사이, 약 8 주 및 약 10 주 사이, 약 8 주 및 약 9 주 사이, 약 9 주 및 약 30 주 사이, 약 9 주 약 25 주 사이, 약 9 주 및 약 20 주 사이, 약 9 주 및 약 15 주 사이, 약 9 주 및 약 11 주 사이, 약 9 주 및 약 10 주 사이, 약 10 주 및 약 30 주 사이, 약 10 주 약 25 주 사이, 약 10 주 및 약 20 주 사이, 약 10 주 및 약 15 주 사이, 약 10 주 및 약 11 주 사이, 약 11 주 및 약 30 주 사이, 약 11 주 약 25 주 사이, 약 11 주 및 약 20 주 사이, 약 11 주 및 약 15 주 사이, 약 12 주 및 약 30 주 사이, 약 12 주 약 25 주 사이, 약 12 주 및 약 20 주 사이, 약 12 주 및 약 15 주 사이, 약 13 주 및 약 30 주 사이, 약 13 주 약 25 주 사이, 약 13 주 및 약 20 주 사이, 약 13 주 및 약 15 주 사이, 약 14 주 및 약 30 주 사이, 약 14 주 약 25 주 사이, 약 14 주 및 약 20 주 사이, 약 14 주 및 약 15 주 사이, 약 15 주 및 약 30 주 사이, 약 15 주 약 25 주 사이, 약 15 주 및 약 20 주 사이, 약 20 주 및 약 30 주 사이, 약 20 주 약 25 주 사이, 또는 약 25 주 및 약 30 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투

약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 5 주 및 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 8 주 및 12 주 사이이다. 특정한 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 8 주이다. 다른 특정한 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 약 10 주이다. 다른 특정한 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 길이는 약 10 주까지이다.

[0235]

임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 C1D1 및 C1D2로 구성된다. C1D1 및 C1D2는 예를 들면, 약 10 주의 투약 주기에서 q6w 투여될 수 있다. C1D1 및 C1D2는 동일한 양 또는 상이한 양의 IL-22 Fc 융합 단백질일 수 있다. 일부 구체예에서, C1D1 및 C1D2는 각각 약 1 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 예를 들면, 약 1 µg/kg, 약 5 µg/kg, 약 10 µg/kg, 약 15 µg/kg, 약 20 µg/kg, 약 25 µg/kg, 약 30 µg/kg, 약 35 µg/kg, 약 40 µg/kg, 약 45 µg/kg, 약 50 µg/kg, 약 55 µg/kg, 약 60 µg/kg, 약 65 µg/kg, 약 70 µg/kg, 약 75 µg/kg, 약 80 µg/kg, 약 85 µg/kg, 약 90 µg/kg, 약 95 µg/kg, 약 100 µg/kg, 약 110 µg/kg, 약 120 µg/kg, 약 130 µg/kg, 약 140 µg/kg, 약 150 µg/kg, 약 160 µg/kg, 약 170 µg/kg, 약 180 µg/kg, 약 190 µg/kg, 약 200 µg/kg, 약 210 µg/kg, 약 220 µg/kg, 약 230 µg/kg, 약 240 µg/kg, 약 250 µg/kg, 약 260 µg/kg, 약 270 µg/kg, 약 280 µg/kg, 약 290 µg/kg, 약 300 µg/kg, 약 310 µg/kg, 약 320 µg/kg, 약 330 µg/kg, 약 340 µg/kg, 약 350 µg/kg, 약 360 µg/kg, 약 370 µg/kg, 약 380 µg/kg, 약 390 µg/kg, 약 400 µg/kg, 약 410 µg/kg, 약 420 µg/kg, 약 430 µg/kg, 약 440 µg/kg, 약 450 µg/kg, 약 460 µg/kg, 약 470 µg/kg, 약 480 µg/kg, 약 490 µg/kg, 또는 약 500 µg/kg이다. 일부 구체예에서, C1D1 및 C1D2는 각각 약 1 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 50 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 25 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 50 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg

g/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 350 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 350 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 350 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 400 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 400 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 또는 약 450 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1 및 C1D2는 각각 약 45 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이이다. 특정한 구체예에서, C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 µg/kg이다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 약 90 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 개체에게 q6w 투여된다. 다른 특정한 구체예에서, C1D1 및 C1D2는 각각 약 45 µg/kg이다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 약 45 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 개체에게 q6w 투여된다.

[0236] C1D1 및 C1D2는 임의의 선행하는 방법에서 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 임의의 적합한 주에서 투여될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C1D1은 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 투여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C1D2는 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 C1D1 및 C1D2를 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0237] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 C1D1, C1D2 및 C1D3으로 구성된다. C1D1, C1D2 및 C1D3은 예를 들면, 약 10 주의 투약 주기에서 q4w 투여될 수 있다. 다른 실례에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 예를 들면, 약 8 주의 투약 주기에서 q4w 투여될 수 있다. C1D1, C1D2 및 C1D3은 동일한 양 또는 상이한 양의 IL-22 Fc 융합 단백질일 수 있다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 1 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 예를 들면, 약 1 µg/kg, 약 5 µg/kg, 약 10 µg/kg, 약 15 µg/kg, 약 20 µg/kg, 약 25 µg/kg, 약 30 µg/kg, 약 35 µg/kg, 약 40 µg/kg, 약 45 µg/kg, 약 50 µg/kg, 약 55 µg/kg, 약 60 µg/kg, 약 65 µg/kg, 약 70 µg/kg, 약 75 µg/kg, 약 80 µg/kg, 약 85 µg/kg, 약 90 µg/kg, 약 95 µg/kg, 약 100 µg/kg, 약 110 µg/kg, 약 120 µg/kg, 약 130 µg/kg, 약 140 µg/kg, 약 150 µg/kg, 약 160 µg/kg, 약 170 µg/kg, 약 180 µg/kg, 약 190 µg/kg, 약 200 µg/kg, 약 210 µg/kg, 약 220 µg/kg, 약 230 µg/kg, 약 240 µg/kg, 약 250 µg/kg, 약 260 µg/kg, 약 270 µg/kg, 약 280 µg/kg, 약 290 µg/kg, 약 300 µg/kg, 약 310 µg/kg, 약 320 µg/kg, 약 330 µg/kg, 약 340 µg/kg, 약 350 µg/kg, 약 360 µg/kg, 약 370 µg/kg, 약 380 µg/kg, 약 390 µg/kg, 약 400 µg/kg, 약 410 µg/kg, 약 420 µg/kg, 약 430 µg/kg, 약 440 µg/kg, 약 450 µg/kg, 약 460 µg/kg, 약 470 µg/kg, 약 480 µg/kg, 약 490 µg/kg, 또는 약 500 µg/kg이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 1 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 50 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 25 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사

이, 약 25 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 50 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 또는 약 450 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 15 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 20 µg/kg 내지 약 40 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 50 µg/kg 내지 약 70 µg/kg 사이이다. 특정한 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 약 30 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 개체에게 q4w 투여된다. 다른 특정한 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 약 60 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 개체에게 q4w 투여된다.

[0238]

C1D1, C1D2 및 C1D3은 임의의 선행하는 방법에서 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 임의의 적절한 일자에 투여될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C1D1은 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 투여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C1D2는 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에,

15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 투여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C1D3은 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 투여된다. 특정한 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다. 다른 특정한 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다.

[0239] 예를 들면, 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 C1D1, C1D2 및 C1D3으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 15 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 20 µg/kg 내지 약 40 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 50 µg/kg 내지 약 70 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 µg/kg이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 대략 0, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 대략 1, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다.

[0240] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6으로 구성된다. C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 예를 들면, 약 10 주의 투약 주기에서 q2w 투여될 수 있다. C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 동일한 양 또는 상이한 양의 IL-22 Fc 융합 단백질일 수 있다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 1 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 예를 들면, 약 1 µg/kg, 약 5 µg/kg, 약 10 µg/kg, 약 15 µg/kg, 약 20 µg/kg, 약 25 µg/kg, 약 30 µg/kg, 약 35 µg/kg, 약 40 µg/kg, 약 45 µg/kg, 약 50 µg/kg, 약 55 µg/kg, 약 60 µg/kg, 약 65 µg/kg, 약 70 µg/kg, 약 75 µg/kg, 약 80 µg/kg, 약 85 µg/kg, 약 90 µg/kg, 약 95 µg/kg, 약 100 µg/kg, 약 110 µg/kg, 약 120 µg/kg, 약 130 µg/kg, 약 140 µg/kg, 약 150 µg/kg, 약 160 µg/kg, 약 170 µg/kg, 약 180 µg/kg, 약 190 µg/kg, 약 200 µg/kg, 약 210 µg/kg, 약 220 µg/kg, 약 230 µg/kg, 약 240 µg/kg, 약 250 µg/kg, 약 260 µg/kg, 약 270 µg/kg, 약 280 µg/kg, 약 290 µg/kg, 약 300 µg/kg, 약 310 µg/kg, 약 320 µg/kg, 약 330 µg/kg, 약 340 µg/kg, 약 350 µg/kg, 약 360 µg/kg, 약 370 µg/kg, 약 380 µg/kg, 약 390 µg/kg, 약 400 µg/kg, 약 410 µg/kg, 약 420 µg/kg, 약 430 µg/kg, 약 440 µg/kg, 약 450 µg/kg, 약 460 µg/kg, 약 470 µg/kg, 약 480 µg/kg, 약 490 µg/kg, 또는 약 500 µg/kg이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 1 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 50 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 25 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 50 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 내지 약 450 µg/kg

주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 부여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C1D4는 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 부여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C1D5는 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 부여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C1D6은 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 부여된다. 특정한 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6을 부여하는 것을 포함한다.

[0242] 임의의 선행하는 방법에서, 일부 구체예에서, 투약 섭생은 1회 또는 그 이상의 추가 투약 주기를 더욱 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 투약 섭생은 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회, 15회, 16회, 17회, 18회, 19회, 또는 20회의 추가 투약 주기를 더욱 포함한다. 특정한 구체예에서, 투약 섭생은 두 번째 투약 주기를 더욱 포함한다.

[0243] 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기(들)에서 복용량(들)은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 3 주마다 (q3w), 4 주마다 (q4w), 5 주마다 (q5w), 6 주마다 (q6w), 7 주마다 (q7w), 8 주마다 (q8w), 9 주마다 (q9w), 10 주마다 (q10w), 12 주마다 (q12w), 14 주마다 (q14w), 16 주마다 (q16w), 18 주마다 (q18w), 또는 20 주마다 (q20w) 개체에게 부여된다.

[0244] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 80 주 사이, 예를 들면, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42 주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주, 또는 약 80 주이다.

[0245] 예를 들면, 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 80 주 사이, 약 5 주 및 약 75 주 사이, 약 5 주 및 약 70 주 사이, 약 5 주 및 약 65 주 사이, 약 5 주 및 약 60 주 사이, 약 5 주 및 약 55 주 사이, 약 5 주 및 약 50 주 사이, 약 5 주 및 약 45 주 사이, 약 5 주 및 약 40 주 사이, 약 5 주 및 약 35 주 사이, 약 5 주 및 약 30 주 사이, 약 5 주 및 약 25 주 사이, 약 5 주 및 약 20 주 사이, 약 5 주 및 약 15 주 사이, 약 5 주 및 약 10 주 사이, 약 10 주 및 약 80 주 사이, 약 10 주 및 약 75 주 사이, 약 10 주 및 약 70 주 사이, 약 10 주 및 약 65 주 사이, 약 10 주 및 약 60 주 사이, 약 10 주 및 약 55 주 사이, 약 10 주 및 약 50 주 사이, 약 10 주 및 약 45 주 사이, 약 10 주 및 약 40 주 사이, 약 10 주 및 약 35 주 사이, 약 10 주 및 약 30 주 사이, 약 10 주 및 약 25 주 사이, 약 10 주 및 약 20 주 사이, 약 10 주 및 약 15 주 사이, 약 15 주 및 약 80 주 사이, 약 15 주 및 약 75 주 사이, 약 15 주 및 약 70 주 사이, 약 15 주 및 약 65 주 사이, 약 15 주 및 약 60 주 사이, 약 15 주 및 약 55 주 사이, 약 15 주 및 약 50 주 사이, 약 15 주 및 약 45 주 사이, 약 15 주 및 약 40 주 사이, 약 15 주 및 약 35 주 사이, 약 15 주 및 약 30 주 사이, 약 15 주 및 약 25 주 사이, 약 15 주 및 약 20 주 사이, 약 15 주 및 약 15 주 사이, 약 15 주 및 약 10 주 사이, 약 20 주 및 약 80 주 사이, 약 20 주 및 약 75 주 사이, 약 20 주 및 약 70 주 사이, 약 20 주 및 약 65 주 사이, 약 20 주 및 약 60 주 사이, 약 20 주 및 약 55 주 사이, 약 20 주 및 약 50 주 사이, 약 20 주 및 약 45 주 사이, 약 20 주 및 약 40 주 사이, 약 20 주 및 약 35 주 사이, 약 20 주 및 약 30 주 사이, 약 20 주 및 약 25 주 사이, 약 25 주 및 약 80 주 사이, 약 25 주 및 약 75 주 사이, 약 25 주 및 약 70 주 사이, 약 25 주 및 약 65 주 사이, 약 25 주 및 약 60 주 사이, 약 25 주 및 약 55 주 사이, 약 25 주 및 약 50 주 사이, 약 25 주 및 약 45 주 사이, 약 25 주 및 약 40 주 사이, 약 25 주 및 약 35 주 사이, 약 25 주 및 약 30 주 사이, 약 30 주 및 약 80 주 사이, 약 30 주 및 약 75 주 사이, 약 30 주 및 약 70 주 사이, 약 30 주 및 약 65 주

7회 내지 약 20회 복용량, 약 7회 내지 약 19회 복용량, 약 7회 내지 약 18회 복용량, 약 7회 내지 약 17회 복용량, 약 7회 내지 약 16회 복용량, 약 7회 내지 약 15회 복용량, 약 7회 내지 약 14회 복용량, 약 7회 내지 약 13회 복용량, 약 7회 내지 약 12회 복용량, 약 7회 내지 약 11회 복용량, 약 7회 내지 약 10회 복용량, 약 7회 내지 약 9회 복용량, 약 7회 내지 약 8회 복용량, 약 8회 내지 약 20회 복용량, 약 8회 내지 약 19회 복용량, 약 8회 내지 약 18회 복용량, 약 8회 내지 약 17회 복용량, 약 8회 내지 약 16회 복용량, 약 8회 내지 약 15회 복용량, 약 8회 내지 약 14회 복용량, 약 8회 내지 약 13회 복용량, 약 8회 내지 약 12회 복용량, 약 8회 내지 약 11회 복용량, 약 8회 내지 약 10회 복용량, 약 8회 내지 약 9회 복용량, 약 9회 내지 약 20회 복용량, 약 9회 내지 약 19회 복용량, 약 9회 내지 약 18회 복용량, 약 9회 내지 약 17회 복용량, 약 9회 내지 약 16회 복용량, 약 9회 내지 약 15회 복용량, 약 9회 내지 약 14회 복용량, 약 9회 내지 약 13회 복용량, 약 9회 내지 약 12회 복용량, 약 9회 내지 약 11회 복용량, 약 9회 내지 약 10회 복용량, 약 9회 내지 약 10회 복용량, 약 10회 내지 약 20회 복용량, 약 10회 내지 약 19회 복용량, 약 10회 내지 약 18회 복용량, 약 10회 내지 약 17회 복용량, 약 10회 내지 약 16회 복용량, 약 10회 내지 약 15회 복용량, 약 10회 내지 약 14회 복용량, 약 10회 내지 약 13회 복용량, 약 10회 내지 약 13회 복용량, 약 10회 내지 약 12회 복용량, 약 10회 내지 약 11회 복용량, 약 10회 내지 약 11회 복용량, 약 11회 내지 약 20회 복용량, 약 11회 내지 약 19회 복용량, 약 11회 내지 약 18회 복용량, 약 11회 내지 약 17회 복용량, 약 11회 내지 약 16회 복용량, 약 11회 내지 약 15회 복용량, 약 11회 내지 약 14회 복용량, 약 11회 내지 약 13회 복용량, 약 11회 내지 약 12회 복용량, 약 12회 내지 약 20회 복용량, 약 12회 내지 약 19회 복용량, 약 12회 내지 약 18회 복용량, 약 12회 내지 약 17회 복용량, 약 12회 내지 약 16회 복용량, 약 12회 내지 약 15회 복용량, 약 12회 내지 약 14회 복용량, 약 12회 내지 약 13회 복용량, 약 13회 내지 약 20회 복용량, 약 13회 내지 약 19회 복용량, 약 13회 내지 약 18회 복용량, 약 13회 내지 약 17회 복용량, 약 13회 내지 약 16회 복용량, 약 13회 내지 약 15회 복용량, 약 13회 내지 약 14회 복용량, 약 14회 내지 약 20회 복용량, 약 14회 내지 약 19회 복용량, 약 14회 내지 약 18회 복용량, 약 14회 내지 약 17회 복용량, 약 14회 내지 약 16회 복용량, 약 14회 내지 약 15회 복용량, 약 15회 내지 약 20회 복용량, 약 15회 내지 약 19회 복용량, 약 15회 내지 약 18회 복용량, 약 15회 내지 약 17회 복용량, 약 15회 내지 약 16회 복용량, 약 15회 내지 약 16회 복용량, 약 16회 내지 약 20회 복용량, 약 16회 내지 약 19회 복용량, 약 16회 내지 약 18회 복용량, 약 16회 내지 약 17회 복용량, 약 16회 내지 약 17회 복용량, 약 17회 내지 약 20회 복용량, 약 17회 내지 약 19회 복용량, 약 17회 내지 약 19회 복용량, 약 17회 내지 약 18회 복용량, 약 18회 내지 약 20회 복용량, 약 18회 내지 약 19회 복용량, 또는 약 19회 내지 약 20회 복용량을 포함한다.

[0248] 예를 들면, 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 개체에게 q8w 투여된다. 다른 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 개체에게 q4w 투여된다.

[0249] 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기는 C2D1, C2D2 및 C2D3으로 구성된다. C2D1, C2D2 및 C2D3은 동일한 양 또는 상이한 양의 IL-22 Fc 융합 단백질일 수 있다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 1 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 예를 들면, 약 1 µg/kg, 약 5 µg/kg, 약 10 µg/kg, 약 15 µg/kg, 약 20 µg/kg, 약 25 µg/kg, 약 30 µg/kg, 약 35 µg/kg, 약 40 µg/kg, 약 45 µg/kg, 약 50 µg/kg, 약 55 µg/kg, 약 60 µg/kg, 약 65 µg/kg, 약 70 µg/kg, 약 75 µg/kg, 약 80 µg/kg, 약 85 µg/kg, 약 90 µg/kg, 약 95 µg/kg, 약 100 µg/kg, 약 110 µg/kg, 약 120 µg/kg, 약 130 µg/kg, 약 140 µg/kg, 약 150 µg/kg, 약 160 µg/kg, 약 170 µg/kg, 약 180 µg/kg, 약 190 µg/kg, 약 200 µg/kg, 약 210 µg/kg, 약 220 µg/kg, 약 230 µg/kg, 약 240 µg/kg, 약 250 µg/kg, 약 260 µg/kg, 약 270 µg/kg, 약 280 µg/kg, 약 290 µg/kg, 약 300 µg/kg, 약 310 µg/kg, 약 320 µg/kg, 약 330 µg/kg, 약 340 µg/kg, 약 350 µg/kg, 약 360 µg/kg, 약 370 µg/kg, 약 380 µg/kg, 약 390 µg/kg, 약 400 µg/kg, 약 410 µg/kg, 약 420 µg/kg, 약 430 µg/kg, 약 440 µg/kg, 약 450 µg/kg, 약 460 µg/kg, 약 470 µg/kg, 약 480 µg/kg, 약 490 µg/kg, 또는 약 500 µg/kg이다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 1 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 50 µg/kg 사이, 약 1 µg/kg 내지 약 25 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 135 µg/kg

g/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 25 µg/kg 내지 약 50 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 50 µg/kg 내지 약 75 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 75 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 80 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 350 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 350 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 350 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 400 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 400 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 또는 약 450 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 15 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 20 µg/kg 내지 약 40 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 50 µg/kg 내지 약 70 µg/kg 사이이다. 특정한 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 µg/kg이다.

[0250]

C2D1, C2D2 및 C2D3은 임의의 선행하는 방법에서 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 임의의 적합한 일자에 투여될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C2D1은 추가 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 투여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C2D2는 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에

투여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C2D3은 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 0 주차에, 1 주차에, 2 주차에, 3 주차에, 4 주차에, 5 주차에, 6 주차에, 7 주차에, 8 주차에, 9 주차에, 10 주차에, 11 주차에, 12 주차에, 13 주차에, 14 주차에, 15 주차에, 16 주차에, 17 주차에, 18 주차에, 19 주차에, 20 주차에, 21 주차에, 22 주차에, 23 주차에, 24 주차에, 25 주차에, 26 주차에, 27 주차에, 28 주차에, 29 주차에, 또는 30 주차에 투여된다. 특정한 구체예에서, 상기 방법은 각각, 추가 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 C2D1, C2D2 및 C2D3을 투여하는 것을 포함한다.

[0251] 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 복용량은 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이 (예를 들면, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 55 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 65 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 85 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$)이다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 각 복용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0252] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 개체는 임의의 2가지 투약 주기 사이의 기간 동안 IL-22 Fc 융합 단백질이 투여되지 않는다 (예를 들면, 개체는 첫 번째 투약 주기 및 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기 사이의 기간 동안 IL-22 Fc 융합 단백질이 투여되지 않는다). 일부 구체예에서, 개체는 임의의 2가지 투약 주기 사이에 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기 및 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기 사이에 약 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 12 주, 13 주, 14 주, 15 주, 16 주, 17 주, 18 주, 19 주, 20 주, 21 주, 22 주, 23 주, 24 주, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 12 개월, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 또는 그 이상의 기간 동안 IL-22 Fc 융합 단백질이 투여되지 않는다.

[0253] 예를 들면, 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 첫 번째 복용량은 선행하는 (예를 들면, 첫 번째) 투약 주기의 최종 복용량 후 약 6 주 내지 약 10 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 첫 번째 복용량은 선행하는 (예를 들면, 첫 번째) 투약 주기의 최종 복용량 후 약 7 주 내지 약 9 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 첫 번째 복용량은 선행하는 (예를 들면, 첫 번째) 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다.

[0254] 다른 양상에서, 본 발명은 투약 섭생을 포함하는, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 투약 섭생은 개체가 임상적 관해를 가질 때까지, IL-22 Fc 융합 단백질을 4 주마다 (q4w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 135 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 135 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 135 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 135 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 135 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약

200 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 90 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 100 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 125 µg/kg 내지 약 135 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 135 µg/kg 내지 약 150 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 150 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 200 µg/kg 내지 약 250 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 250 µg/kg 내지 약 300 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 300 µg/kg 내지 약 350 µg/kg 사이, 약 350 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 350 µg/kg 내지 약 400 µg/kg 사이, 약 400 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이, 약 400 µg/kg 내지 약 450 µg/kg 사이, 또는 약 450 µg/kg 내지 약 500 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 15 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 30 µg/kg, 약 60 µg/kg, 또는 약 90 µg/kg이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 30 µg/kg이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 60 µg/kg이다. 일부 구체예에서, 투약 섭생의 각 복용량은 약 90 µg/kg이다.

[0255] 한 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 상기 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여된다.

[0256] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0257] 또 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0258] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서

상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0259] 다른 추가의 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0260] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0261] 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0262] 또 다른 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0263] 추가의 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약

주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0264] 또 다른 추가의 양상에서, 본 발명은 IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0265] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.

[0266] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.

[0267] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.

[0268] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.

- [0269] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.
- [0270] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.
- [0271] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고, 그리고 여기서 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.
- [0272] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고, 그리고 여기서 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.
- [0273] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 µg/kg이고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고, 그리고 여기서 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.
- [0274] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공되는데, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 상기 제약학적 조성물은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당

8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

- [0275] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공되는데, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 상기 제약학적 조성물은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.
- [0276] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공되는데, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 상기 제약학적 조성물은 약 8 주의 길이를 갖는 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.
- [0277] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 투약 섭생은 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 길이는 약 10 주 및 약 40 주 사이이다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 길이는 약 15 주 및 약 25 주 사이이다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 길이는 약 20 주이다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기는 임상적 관해 이후에 중단되고, 그리고 이후 IBD의 재발 이후에 재개된다.
- [0278] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 6 주마다 (q6w), 8 주마다 (q8w), 10 주마다 (q10w), 또는 12 주마다 (q12w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 복용량은 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 각 복용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.
- [0279] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 C2D1, C2D2 및 C2D3을 투여하는 것을 포함한다.
- [0280] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 6 주 내지 약 10 주에 개체에게 투여된다.
- [0281] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.

- [0282] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.
- [0283] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.
- [0284] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.
- [0285] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.
- [0286] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.
- [0287] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주

기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에 투여된다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0288] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에 투여된다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0289] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에 투여된다. C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0290] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공되는데, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 상기 제약학적 조성물은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0291] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공되는데, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의

범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 상기 제약학적 조성물은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0292] 다른 양상에서, IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공되는데, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 상기 제약학적 조성물은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, C1D1은 1 주차의 0 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0293] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 제약학적 조성물, 예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 및 제약학적으로 허용되는 운반체를 포함하는 제약학적 조성물 내에 포함될 수 있다.

[0294] 임의의 선행하는 방법에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 몰의 시알산의 평균 시알산 함량을 가질 수 있다. 임의의 선행하는 방법의 다른 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 9 몰의 시알산의 평균 시알산 함량을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 시알산은 N-아세틸뉴라민산 (NANA)을 포함한다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 1 몰 이하의 NGNA의 평균 NGNA 함량을 갖는다.

[0295] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 폴리펩티드는 N-글리코실화될 수 있다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 서열 번호: 4의 아미노산 잔기 Asn21, Asn35, Asn64 및/또는 Asn143에 상응하는 하나 또는 그 이상의 위치에서 글리코실화된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 링커에 의해 Fc 영역에 연결된 글리코실화된 IL-22 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 IL-22 폴리펩티드는 서열 번호: 4의 아미노산 잔기 Asn21, Asn35, Asn64 및/또는 Asn143에 상응하는 하나 또는 그 이상의 위치에서 글리코실화되고, 그리고 여기서: (a) 잔기 Asn21에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 70 내지 90의 범위 안에 있고; (b) 잔기 Asn35에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 90 내지 100의 범위 안에 있고; (c) 잔기 Asn64에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 90 내지 100의 범위 안에 있고; 및/또는 (d) 잔기 Asn143에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 25 내지 35의 범위 안에 있다.

[0296] 임의의 선행하는 방법에서, 제약학적 조성물은 액체 조성물일 수 있다.

[0297] 임의의 선행하는 방법에서, (i) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8,000 ng/mL 내지 약 19,000 ng의 최대 관찰된 농도 ($C_{\text{최대}}$)를 가질 수 있고; (ii) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 7,000 일·ng/mL 내지 약 25,000 일·ng/mL의 시점 0으로부터 마지막 측정가능 시점까지 혈청 농도 시간 곡선 아래 면적 ($AUC_{\text{최후}}$)을 가질 수 있고; 및/또는 (iii) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 40 mL/kg/일 내지 약 140 mL/kg/일의 청소율 (CL)을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, $C_{\text{최대}}$, $AUC_{\text{최후}}$ 및/또는 CL은 CD1 생쥐에 약 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질의 정맥내 투여 이후에 사정된다.

[0298] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 폴리펩티드는 모노안테나리, 바이안테나리, 트리안테나리 및/또는 테트라안테나리 구조를 갖는 N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 0.1% 내지 약 2%의 N-글리칸은 모노안테나리 구조를 갖고; (ii) 약 10% 내지 약 25%의 N-글리칸은 바이안테나리 구조를 갖고; (iii) 약 25% 내지 약

40%의 N-글리칸은 트리안테나리 구조를 갖고; 및/또는 (iv) 약 30% 내지 약 51%의 N-글리칸은 테트라안테나리 구조를 갖는다. 일부 구체예에서: (i) 0.1% 내지 2%의 N-글리칸은 모노안테나리 구조를 갖고; (ii) 10% 내지 25%의 N-글리칸은 바이안테나리 구조를 갖고; (iii) 25% 내지 40%의 N-글리칸은 트리안테나리 구조를 갖고; 및/또는 (iv) 30% 내지 51%의 N-글리칸은 테트라안테나리 구조를 갖는다.

[0299] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 9% 내지 약 32%의 N-글리칸은 0개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (ii) 약 10% 내지 약 20%의 N-글리칸은 1개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iii) 약 8% 내지 약 25%의 N-글리칸은 2개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iv) 약 12% 내지 약 25%의 N-글리칸은 3개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 약 12% 내지 약 30%의 N-글리칸은 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 9% 내지 32%의 N-글리칸은 0개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (ii) 10% 내지 20%의 N-글리칸은 1개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iii) 8% 내지 25%의 N-글리칸은 2개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iv) 12% 내지 25%의 N-글리칸은 3개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 12% 내지 30%의 N-글리칸은 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함한다.

[0300] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 시알산 모이어티를 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 12% 내지 약 35%의 N-글리칸은 0개의 시알산 모이어티를 포함하고; (ii) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 1개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iii) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 2개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iv) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 3개의 시알산 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 4개의 시알산 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 12% 내지 35%의 N-글리칸은 0개의 시알산 모이어티를 포함하고; (ii) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 1개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iii) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 2개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iv) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 3개의 시알산 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 4개의 시알산 모이어티를 포함한다.

[0301] 임의의 선행하는 방법에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 약 0% 내지 약 10% N-글리칸을 포함할 수 있고; 및/또는 (ii) IL-22 폴리펩티드는 말단 N-아세틸글루코사민 (GlcNAc) 모이어티를 포함하는 약 30% 내지 약 55% N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 0% 내지 10% N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (ii) IL-22 폴리펩티드는 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하는 30% 내지 55% N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 0% 내지 10% N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하는 30% 내지 55% N-글리칸을 포함한다.

[0302] 임의의 선행하는 방법에서, N-글리칸은 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 1개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (ii) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 2개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (iii) 약 5% 내지 약 25%의 N-글리칸은 3개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iv) 약 0% 내지 약 15%의 N-글리칸은 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 1개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (ii) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 2개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (iii) 5% 내지 25%의 N-글리칸은 3개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iv) 0% 내지 15%의 N-글리칸은 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함한다.

[0303] 임의의 선행하는 방법에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 갈락토오스 (Gal) 모이어티를 포함하는 약 20% 내지 약 45% N-글리칸을 포함할 수 있고; 및/또는 (ii) N-글리칸은 1개, 2개 또는 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 Gal 모이어티를 포함하는 20% 내지 45% N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (ii) N-글리칸은 1개, 2개 또는 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다.

[0304] 임의의 선행하는 방법에서, (i) 약 15% 내지 약 30%의 N-글리칸은 1개의 말단 Gal 모이어티를 포함할 수 있고; (ii) 약 1% 내지 약 15%의 N-글리칸은 2개의 말단 Gal 모이어티를 포함할 수 있고; 및/또는 (iii) 약 0.1% 내지 약 6%의 N-글리칸은 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 15% 내지 30%의 N-글리칸은 1개의 말단 Gal 모이어티를 포함하고; (ii) 1% 내지 15%의 N-글리칸은 2개의 말단 Gal 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iii) 0.1% 내지 6%의 N-글리칸은 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다.

[0305] 임의의 선행하는 방법에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 갈락토오스 N-아세틸글루코사민 (LacNAc) 반복을 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있고; (ii) IL-22 폴리펩티드는 푸코실화된 N-글리칸을 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있고; 및/또는 (iii) IL-22 폴리펩티드는 비푸코실화된 N-글리칸을 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있다.

- [0306] 임의의 적합한 농도의 IL-22 Fc 융합 단백질이 이용될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 1 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 8 mg/mL 내지 약 12 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 10 mg/mL이다.
- [0307] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 Fc 융합은 적어도 약 500 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산될 수 있다. 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 500 L 내지 약 5,000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 1,000 L 내지 약 3,000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 1,500 L 내지 약 2,500 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 2000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다.
- [0308] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상을 개선할 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상은 대변 횟수, 직장 출혈, 또는 점막 모양을 포함한다. 일부 구체예에서, 점막 모양은 홍반, 감소된 또는 부재하는 혈관 패턴, 유약성, 미란, 자연 출혈 및/또는 궤양형성을 포함한다.
- [0309] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 임상적 관해를 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42 주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주, 또는 약 80 주 이내에 임상적 관해를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 임상적 관해를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주에서 및 첫 번째 투약으로부터 약 10 주에서 임상적 관해를 유발한다.
- [0310] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 임상적 관해는 약 2 이하이거나 또는 이와 동등한 변형된 Mayo 클리닉 점수 (MCS) (예를 들면, 약 0, 약 1, 또는 약 2) 및 0의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수 및 약 1 이하이거나 또는 이와 동등한 다른 Mayo 항목별 점수 (예를 들면, 약 0 또는 약 1).
- [0311] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 임상적 관해는 지속된 관해이다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 지속된 관해는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주, 약 15 주, 약 20 주, 약 25 주, 약 30 주, 약 35 주, 약 40 주, 약 45 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 55 주, 약 60 주, 약 65 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 75 주, 약 80 주, 약 85 주, 약 90 주, 약 95 주, 약 100 주, 약 102 주, 약 105 주, 또는 약 110 주에서 임상적 관해이다. 일부 구체예에서, 지속된 관해는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주에서 및 첫 번째 투약으로부터 약 30 주에서 임상적 관해이다. 일부 구체예에서, 지속된 관해는 적어도 약 30 주, 또는 적어도 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 또는 약 12 개월의 길이를 갖는다.
- [0312] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 임상적 반응을 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, 임상적 반응은 기준선 mMCS 점수에 비하여 개체의 mMCS 점수에서 감소를 포함한다. 일부 구체예에서, 개체의 mMCS 점수에서 감소는 기준선 mMCS 점수에 비하여 적어도 약 1 포인트 또는 그 이상, 예를 들면, 기준선 mMCS 점수에 비하여 약 1 포인트 또는 그 이상, 약 2 포인트 또는 그 이상, 약 3 포인트 또는 그 이상, 약 4 포인트 또는 그 이상, 약 5 포인트 또는 그 이상, 약 6 포인트 또는 그 이상, 약 7 포인트 또는 그 이상, 약 8 포인트 또는 그 이상, 또는 약 9 포인트의 감소이다. 일부 구체예에서, 개체의 mMCS 점수에서 감소는 기준선 mMCS 점수에 비하여 적어도 약 3 포인트 또는 그 이상의 감소이다. 일부 구체예에서, 임상적 반응은 기준선 Mayo 직장 출혈 항목별 점수 또는 0 또는 1의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에 비하여 개체의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에서 감소를 포함한다. 일부 구체예에서, 개체의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에서 감소는 기준선 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에 비하여 약 1 포인트 또는 그 이상, 예를 들면, 기준선 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에 비하여 약 1 포인트 또는 그 이상, 약 2 포인트 또는 그 이상, 또는 약 3 포인트의 감소이다.
- [0313] 임의의 선행하는 방법에서, 임상적 반응은 첫 번째 투약으로부터 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42

주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주, 또는 약 80 주 이내에 나타날 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 30 주 이내에 임상적 반응을 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 임상적 반응을 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 임상적 반응을 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주, 약 10 주 및 약 30 주에서 임상적 반응을 유발한다.

[0314] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 내시경적 치유를 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, 내시경적 치유는 약 2 이하이거나 또는 이와 동등한 Mayo 내시경 항목별 점수 (예를 들면, 약 0, 약 1, 또는 약 2)이다. 일부 구체예에서, 내시경적 치유는 약 1 이하이거나 또는 이와 동등한 Mayo 내시경 항목별 점수이다. 일부 구체예에서, 내시경적 치유는 첫 번째 투약으로부터 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42 주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주, 또는 약 80 주 이내에 나타날 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 30 주 이내에 내시경적 치유를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 내시경적 치유를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 내시경적 치유를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주, 약 10 주 및 약 30 주에서 내시경적 치유를 유발한다.

[0315] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 내시경적 관해를 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, 내시경적 관해는 제로 (0)의 Mayo 내시경 항목별 점수이다. 일부 구체예에서, 내시경적 관해는 첫 번째 투약으로부터 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42 주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주, 또는 약 80 주 이내에 나타날 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 30 주 이내에 내시경적 관해를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 내시경적 관해를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 내시경적 관해를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주, 약 10 주 및 약 30 주에서 내시경적 관해를 유발한다.

[0316] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 궤양성 대장염 환자 기록 결과 징후와 증상 (UC-PRO/SS) 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약으로부터 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42 주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주, 또는 약 80 주 이내에 나타날 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 30 주 이내에 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주, 약 10 주 및 약 30 주에서 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다.

[0317] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 궤양성 대장염 환자 기록 결과 징후와 증상 (UC-PRO/SS) 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약으로부터 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42 주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주,

또는 약 80 주 이내에 나타날 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 30 주 이내에 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주, 약 10 주 및 약 30 주에서 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다.

[0318] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 염증성 장 질환 설문지 (IBDQ) 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 삶의 질 (QOL)에서 기준선으로부터 변화를 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, IBDQ 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 QOL에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약으로부터 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42 주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주, 또는 약 80 주 이내에 나타날 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 30 주 이내에 IBDQ 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 QOL에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 IBDQ 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 QOL에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 IBDQ 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 QOL에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주, 약 10 주 및 약 30 주에서 IBDQ 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 QOL에서 기준선으로부터 변화를 유발한다.

[0319] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 점막 치유를 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, 점막 치유는 Robarts 조직학적 지수에 의해 사정될 때 약 6 이하이거나 또는 이와 동등한 내시경적 치유 및 조직학적 관해이다. 일부 구체예에서, 점막 치유는 첫 번째 투약으로부터 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42 주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주, 또는 약 80 주 이내에 나타날 수 있다. 일부 구체예에서, 점막 치유는 첫 번째 투약으로부터 약 30 주 이내에 나타난다. 일부 구체예에서, 점막 치유는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 나타난다. 일부 구체예에서, 점막 치유는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 나타난다. 일부 구체예에서, 점막 치유는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주, 약 10 주 및 약 30 주에서 나타난다.

[0320] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화를 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약으로부터 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42 주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주, 약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주, 또는 약 80 주 이내에 나타날 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 30 주 이내에 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주, 약 10 주 및 약 30 주에서 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화를 유발한다.

[0321] 임의의 선행하는 방법에서, 치료는 조직학적 치유를 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, 조직학적 치유는 Nancy 조직학적 지수에 의해 사정될 때 0 또는 1의 Nancy 점수이다. 일부 구체예에서, 조직학적 치유는 첫 번째 투약으로부터 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 14 주, 약 16 주, 약 18 주, 약 20 주, 약 22 주, 약 24 주, 약 26 주, 약 28 주, 약 30 주, 약 32 주, 약 34 주, 약 36 주, 약 38 주, 약 40 주, 약 42 주, 약 44 주, 약 46 주, 약 48 주, 약 50 주, 약 52 주,

약 54 주, 약 56 주, 약 58 주, 약 60 주, 약 62 주, 약 64 주, 약 66 주, 약 68 주, 약 70 주, 약 72 주, 약 74 주, 약 76 주, 약 78 주, 또는 약 80 주 이내에 나타날 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 30 주 이내에 조직학적 치유를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 조직학적 치유를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 조직학적 치유를 유발한다. 일부 구체예에서, 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주, 약 10 주 및 약 30 주에서 조직학적 치유를 유발한다.

[0322] 임의의 선행하는 방법에서, IBD는 UC 또는 크론병일 수 있다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 일부 구체예에서, UC는 중등도 내지 중증 UC이다. 일부 구체예에서, 중등도 내지 중증 UC는 치료에 앞서 약 2 또는 그 이상의 내시경 항목별 점수, 약 1 또는 그 이상의 직장 출혈 항목별 점수, 그리고 약 1 또는 그 이상의 대변 횟수 항목별 점수와 함께 5-9의 mMCS로서 규정된다. 일부 구체예에서, 개체는 기준선 내시경검사에 의해 결정될 때 항문피부선으로부터 최소한 약 20 cm에 UC를 앓는다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다. 일부 구체예에서, 개체는 치료에 앞서 좌측 대장염, 광범위 대장염, 또는 전대장염을 앓는다.

[0323] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상, 임상적 관해 및/또는 임상적 반응의 개선은 치료 종결 후 적어도 1 개월 (예를 들면, 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월, 적어도 5 개월, 적어도 6 개월, 적어도 7 개월, 적어도 8 개월, 적어도 9 개월, 적어도 10 개월, 적어도 11 개월, 적어도 12 개월, 또는 그 이상) 동안 유지된다. 일부 구체예에서, 증상, 임상적 관해 및/또는 임상적 반응의 개선은 치료 종결 후 적어도 3 개월 동안 유지된다.

[0324] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 개체는 이전 면역억제제 치료에 부적절한 반응, 반응의 손실, 또는 불내성을 나타냈다. 일부 구체예에서, 이전 면역억제제 치료는 아미노살리실레이트, 면역조정제, 종양 괴사 인자 (TNF) 길항제 및/또는 코르티코스테로이드로 치료이다. 일부 구체예에서, 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 아자티오프린 (AZA), 메르캅토프린 (6-MP) 및/또는 메토트렉사트 (MTX)의 적어도 1회 12-주 섭생으로 치료에도 불구하고 활성 질환의 지속적인 징후 또는 증상을 나타냈다. 일부 구체예에서, 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 AZA, 6-MP 또는 MTX에 불내성의 이력을 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 인플릭시맙, 아달리무맙 또는 골리무맙의 적어도 2회 유도 복용량으로 치료에도 불구하고 활성 질환의 지속적인 징후 또는 증상을 나타냈다. 일부 구체예에서, 개체는 인플릭시맙, 아달리무맙 또는 골리무맙으로 유도 요법에 초기 반응 후 유지 동안 활성 질환의 징후 또는 증상의 재발을 나타냈다. 일부 구체예에서, 개체는 TNF 길항제에 불내성을 나타냈다. 일부 구체예에서, (i) 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 적어도 2 주 동안 30 mg/일의 경구 프레드니손 (또는 등가물) 또는 적어도 1 주 동안 30 mg/일의 IV 프레드니손 (또는 등가물)을 포함하는 적어도 1회 4-주 유도 섭생으로 치료에도 불구하고 활성 질환의 지속적인 징후 또는 증상을 나타냈거나; (ii) 개체는 코르티코스테로이드를 10 mg/일 미만의 경구 프레드니손 (또는 등가물)으로 점감하려는 2번의 시도가 실패했거나; 또는 (iii) 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 코르티코스테로이드에 불내성의 이력을 갖는다.

[0325] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 아래의 하위섹션 1에서 설명된 임의의 IL-22 Fc 융합 단백질일 수 있다.

[0326] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 단일요법으로서 환자에게 투여된다. 다른 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 복합 요법으로서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 추가 치료제와 동시에 개체에게 투여된다. 다른 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 추가 치료제의 투여에 앞서 개체에게 투여된다. 다른 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 추가 치료제의 투여 이후에 개체에게 투여된다.

[0327] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 아미노살리실레이트, 면역조정제, 종양 괴사 인자 (TNF) 길항제, 항-인테그린 작용제, 점막 어드레신 세포 부착 분자 (MAdCAM) 길항제, IL-23 길항제, IL-12 길항제, IL-12/IL-23 길항제, 항균제, 또는 코르티코스테로이드에서 선택되는 추가 IBD 요법과 조합으로 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 IBD 요법은 아미노살리실레이트이다. 일부 구체예에서, 아미노살리실레이트는 5-아미노살리실산 (5-ASA)을 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 IBD 요법은 면역조정제 (예를 들면, 아자티오프린, 메르캅토프린, 시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 마이코페놀산, 또는 메토트렉사트)이다. 일부 구체예에서, 추가 IBD 요법은 TNF 길항제이다. 일부 구체예에서, TNF 길항제는 항TNF 항체 (예를 들면, 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙, 세르톨리주맙 페골, 이들의 단편, 또는 이들의 유도체) 또는 가용성 TNF 수용체 (예를 들면, 에타네르셉트, 이의 단편, 또는 이의 유도체)이다. 일부 구체예에서, 추가 IBD 요법은 항-인테그린 작용제이다. 일부 구체예에서, 항-인테그린 작용제는 항-인테그린 항체 (예를 들면, 항- $\alpha 4$ -인테그린 항체 (예를 들

면, 나탈리주맵, 베돌리주맵, 이들의 단편, 또는 이들의 유도체)이다. 일부 구체예에서, MAdCAM 길항제는 항-MAdCAM 항체 (예를 들면, PF-00547659 또는 SHP647)이다. 일부 구체예에서, IL-23 길항제는 항-IL-23 항체 (예를 들면, 브리아키주맵, 구셀쿠맵, 리산키주맵, 티로라키주맵, 또는 우스테키누맵)이다. 일부 구체예에서, IL-12 길항제는 항-IL-12 항체 (예를 들면, ABT-874/J695)이다. 일부 구체예에서, IL-12/IL-23 길항제는 항-IL-12/IL-23 항체 (예를 들면, 우스테키누맵 또는 브리아키누맵)이다.

[0328] 임의의 선행하는 방법에서, 본 발명의 IL-22 Fc 융합 단백질 (및 임의의 추가 치료제)는 비경구, 폐내, 국소 및 비내를 비롯한 임의의 적절한 수단에 의해, 그리고 국소 치료를 위해 원하는 경우에, 병소내 투여에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복막내, 또는 피하 투여를 포함한다. 투약은 임의의 적합한 루트에 의할 수 있다, 예를 들면, 부분적으로 투여가 단기 또는 장기인지에 따라서, 주사, 예컨대 정맥내 또는 피하 주사에 의할 수 있다. 다양한 시점에 걸쳐 단회 또는 복수 투여, 일시 투여, 그리고 펄스 주입을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 투약 일정이 본원에서 예기된다. 일부 구체예에서, 투여는 정맥내, 예를 들면, 정맥내 주입 또는 주사에 의한다. 다른 구체예에서, 투여는 피하 투여, 예를 들면, 주사에 의한다.

[0329] 다른 양상에서, 약제로서 이용을 위한 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)이 제공된다. 추가의 양상에서, UC 및 CD를 비롯한 IBD를 치료하는 데 이용을 위한 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)이 제공된다. 일정한 구체예에서, 치료 방법에서 이용을 위한 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)이 제공된다. 일정한 구체예에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질의 효과량을 투여하는 것을 포함하는, UC 또는 CD를 앓는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)을 제공한다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 상기 방법은 적어도 한 가지 추가 치료제의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 더욱 포함한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 상피 증식, 분화 및/또는 이주를 증강하는 데 이용을 위한 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)을 제공한다. 일정한 특정한 구체예에서, 상피 조직은 장관 상피 조직이다. 일정한 구체예에서, 본 발명은 상피 증식, 분화 및/또는 이주를 증강하는 조성물의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상피 증식, 분화 및/또는 이주를 증강하는 방법에서 이용을 위한 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)을 제공한다.

[0330] 추가의 양상에서, 본 발명은 약제의 제조 또는 준비에서 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 용도를 제공한다. 한 구체예에서, 약제는 IBD 치료 및 상처 치유를 위한 것이다. 추가 구체예에서, 약제는 이러한 약제의 효과량을 IBD를 앓는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, IBD 치료 및 상처 치유의 방법에서 이용을 위한 것이다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 상기 방법은 적어도 한 가지 추가 치료제의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 더욱 포함한다. 추가 구체예에서, 약제는 소화관 상피 세포에서 염증 반응을 억제하기 위한 것이다. 추가 구체예에서, 약제는 상피 증식, 분화 및/또는 이주를 증강하는 약제의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 상피 증식, 분화 및/또는 이주를 증강하는 방법에서 이용을 위한 것이다.

[0331] 추가의 양상에서, 본 발명은 UC 및 CD를 비롯한 IBD를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 상기 방법은 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 효과량을 IBD를 앓는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 상기 방법은 아래에 설명된 바와 같이, 적어도 한 가지 추가 치료제의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 더욱 포함한다.

[0332] 추가의 양상에서, 본 발명은 개체에서 상피 증식, 분화 및/또는 이주를 증강하기 위한 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 상기 방법은 상피 증식, 분화 및/또는 이주를 증강하는 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0333] 임의의 선행하는 방법, 용도 및 조성물에서, 개체는 인간일 수 있다.

[0334] **이식편 대 숙주 질환 (GVHD)**

[0335] 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)은 동종이계 조혈 선조 세포 이식의 가장 빈번하고 잠재적으로 치명적인 합병증이다. 이것은 공여자 기원의 면역적격 T 세포가 수용자 기원의 항원을 외래로서 인식할 때 나타난다. 면역 반응은 공여자 T 세포를 활성화시키고 수용자 조직을 파괴한다. 이러한 면역 반응의 임상상은 급성과 만성 GVHD로 불린다. 급성 GVHD (aGVHD)는 동종이계 조혈 선조 세포 이식 후 첫 몇 개월 동안 주된 치명적인 합병증이고, 반면 만성 GVHD (cGVHD)는 환자의 사망, 이환 및 줄어드는 삶의 질의 유의미하고 장기적인 부분을 차지한다.

- [0336] aGVHD는 예방과 치료를 위한 효과적인, 비-면역억제 요법에 대한 높은 요구가 여전히 충족되지 않고 있는, 동종 이계 조혈 줄기 세포 이식 (알로-HSCT)에 대한 통상적이고 치명적인 합병증이다. aGVHD는 3가지 시기에서 요약 될 수 있다: 숙주 항원-제시 세포 (APCs)를 활성화시키는 전처치 섭생 (골수소멸성 대 비-골수소멸성)으로부터 초기 조직 손상 (위장관 (GI) 관 포함), 그 이후에 APCs에 의한 공여자 T 세포의 활성화, 최종적으로 피부, GI 관 및 간을 비롯한, 숙주 조직의 파괴. aGVHD가 발달할 위험 인자는 공여자 및 수여자 사이에 인간 백혈구 항원 (HLA) 부정합의 정도, 공여자 및 수증자의 관련성, 여성 공여자-남성 수증자, 말초혈 줄기 세포 이식편의 이용, 그리고 전처치 섭생의 강도를 포함한다.
- [0337] aGVHD의 진단은 표적 장기의 임상적, 실험실 및 생검 사정에 의존한다. aGVHD 심각도는 피부, GI 및/또는 간 침범의 정도에 따라, 글루크스버그 척도 (Glucksberg H, et al. Transplantation 1974;18(4):295-304)에 근거하여 등급 I-IV로서 분류될 수 있는데, 등급 IV가 가장 심각한 질환을 나타낸다. Mount Sinai 급성 GVHD 국제 컨소시엄 (MAGIC)은 aGVHD 등급 분류에 대한 더욱 표준화된 접근법을 가능하게 하기 위해 aGVHD의 임상적 병기결정 기준을 갱신하였다 (Harris et al. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:4-10).
- [0338] aGVHD와 연관된 징후와 증상은 발진, 피부염, 간염, 황달, 복통 및 설사를 포함한다. aGVHD는 가장 흔하게는, 피부 및 GI 관을 침범하는데, 가장 빈번하고 통상적으로는 피부에서 임상적 현상이 가장 빨리 나타난다. GI 침범을 갖는 aGVHD (GI 또는 장관 GVHD)는 치료하기 가장 어렵고, 그리고 가장 높은 비율의 GVHD-관련된 이환과 사망에 연관된다.
- [0339] 예방은 알로-HSCT를 받는 환자의 관리에 필수적인 성분이다. 현재까지, aGVHD의 예방용으로 승인된 약리학적 요법은 없다. 비록 aGVHD에 대한 보편적인 예방 섭생이 없긴 하지만, 대다수의 센터는 칼시뉴린 저해제 (예를 들면, 시클로스포린 또는 타크롤리무스) 및 메토텍트사트의 조합을 이용한다. 추가 예방 작용제는 시롤리무스, 미코페놀레이트 모페틸 (MMF), 항흉선세포 티모글로불린 (ATG), 그리고 이식후 시클로포스파미드를 포함한다. 현재의 예방 작용제는 그들의 면역억제 성격으로 인해, 증가된 심각한 감염을 유발하고, 지연된 혈액학적 회복을 유발하고, 그리고 이식편 대비 증양 효과를 감소시켜 증가된 비율의 재발을 야기할 수 있다. 예방의 이용에도 불구하고, 등급 II-IV aGVHD가 알로-HSCT 후 대략 35%-50%의 환자에서 발달하고, 대략 15%에서는 심각한 aGVHD (등급 III-IV)가 발달한다. 차후에, 등급 II-IV aGVHD가 발달하는 환자 중에서 대략 59%-85%는 만성 GVHD가 발달할 것이다. 따라서, 알로-HSCT를 받는 환자에서 aGVHD 및 상기 질환과 연관된 유의미한 장기적인 이환과 사망을 예방하기 위한 비-면역억제성 효과적인 요법에 대한 유의미한 의료 요구가 여전히 충족되지 않고 있다.
- [0340] cGVHD에 대한 신규한 치료 양상 역시 필요하다. cGVHD가 발달할 증가된 위험을 갖는 환자는 HLA (인간 백혈구 항원) 부정합된 관련된 공여자로부터 또는 HLA 정합된 관련 없는 공여자로부터 줄기 세포/골수를 제공받았던 환자, 급성 GVHD를 이미 경험했을 수 있는 환자, 그리고 노령 수증자이다. 만성 GVHD는 동종이계 이식 후 임의의 시점에서 또는 이식 후 수년 내에 나타날 수 있다. 만성 GVHD는 피부, 간, 눈, 입, 폐, 위장관, 근신경계, 또는 비뇨생식기로서 일어날 수 있다.
- [0341] 만성 GVHD는 점액피부, 근막, 폐, 그리고 "다른 것"에서 하기의 핵심 임상적 현상을 나타내고, 체내에서 본질적으로 모든 기관계에 영향을 준다. 특징적인 특질은 안구, 경구, 식도, 피부, 관절 및 근막, 그리고 생식기 조직을 침범하는 상대적으로 무세포일 수 있는 만성 염증성 변화를 포함할 수 있다. 의외계, 근골격계, 호흡소화계, 위장관계, 심폐계, 생식계, 그리고 말초 신경계에서 복수의 장기를 침범하는 임상적으로 유의미한 섬유증으로의 진행이 심하게 영향을 받은 개체에서 일어난다. 만성 GVHD의 회귀하지만 심각한 임상적 현상은 또한, 다발장막염 (심막과 흉막 삼출액 동반) 또는 심각한 근육 약화 및 상승된 근육 효소 수준을 동반한 다발근육염을 포함할 수 있다. cGVHD의 징후와 증상뿐만 아니라 현재 치료 양상에 관한 리뷰를 위해, K.R. Cooke et al. Biol Blood Marrow Transplant 23 (2017) 211-234를 참조한다.
- [0342] 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명은 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하기 위한 방법, 투약 섭생, 그리고 투약 주기를 제공한다. 예를 들면, 상기에서 또는 본원에서 진술된 임의의 방법, 투약 섭생 및/또는 투약 주기가 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법에서 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, GVHD는 만성 GVHD 또는 급성 GVHD이다. 특정한 구체예에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 일부 구체예에서, GVHD는 장관 GVHD이다. 다른 구체예에서, GVHD는 피부 GVHD 또는 간 GVHD이다. 이런 방법은 GVHD의 임상적 및/또는 조직학적 및/또는 생화학적 및/또는 병리학적 증인 (증상과 징후 둘 모두 포함)의 발달에 대항하여 예방 효과, 또는 이들의 진행에 대항하여 치료 효과를 제공할 수 있다. 본원에서 설명된 방법에 따른, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 조성물의 투여는 통증, 발진, 피부 비후, 황색 피부 또는 눈, 구강건조증 또는 궤양, 맛 이상, 건성안, 감염, 또는 체중 감소를 비롯한, GVHD의 한 가지 또는 그 이상의 증상을 감소시킬 수 있다.

- [0343] 한 양상에서, 본 발명은 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 약 1회 및 약 20회 사이의 복용량 (예를 들면, 약 1회, 약 2회, 약 3회, 약 4회, 약 5회, 약 6회, 약 7회, 약 8회, 약 9회, 약 10회, 약 11회, 약 12회, 약 13회, 약 14회, 약 15회, 약 16회, 약 17회, 약 18회, 약 19회, 또는 약 20회 복용량)을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.
- [0344] 한 양상에서, 본 발명은 개체에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 제공하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 약 1회 및 약 20회 사이의 복용량 (예를 들면, 약 1회, 약 2회, 약 3회, 약 4회, 약 5회, 약 6회, 약 7회, 약 8회, 약 9회, 약 10회, 약 11회, 약 12회, 약 13회, 약 14회, 약 15회, 약 16회, 약 17회, 약 18회, 약 19회, 또는 약 20회 복용량)을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.
- [0345] 예를 들면, 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 첫 번째 복용량은 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (알로-HSCT)보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 두 번째 복용량은 알로-HSCT 이후에 대략 11 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 480 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 2 주 및 약 20 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 96 일이다.
- [0346] 다른 양상에서, 본 발명은 개체에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 특징으로 하는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 첫 번째 복용량은 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (알로-HSCT)보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 두 번째 복용량은 알로-HSCT 이후에 대략 11 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 480 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 2 주 및 약 20 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 96 일이다.
- [0347] 다른 양상에서, 개체에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 용도가 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 첫 번째 복용량은 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (알로-HSCT)보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 두 번째 복용량은 알로-HSCT 이후에 대략 11 일자에 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 480 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.

일부 구체예에서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 15 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 µg/kg이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 2 주 및 약 20 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 96 일이다.

[0348] 일부 구체예에서, 복용량(들)은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 3 주마다 (q3w), 4 주마다 (q4w), 5 주마다 (q5w), 6 주마다 (q6w), 7 주마다 (q7w), 8 주마다 (q8w), 9 주마다 (q9w), 10 주마다 (q10w), 12 주마다 (q12w), 14 주마다 (q14w), 16 주마다 (q16w), 18 주마다 (q18w), 또는 20 주마다 (q20w) 개체에게 투여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 특정한 구체예에서, 복용량은 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다.

[0349] 일부 구체예에서, 총 약 720 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 96 일 투약 주기에서 약 90 µg/kg q2w). 일부 구체예에서, 총 약 480 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 96 일 투약 주기에서 약 60 µg/kg q2w). 일부 구체예에서, 총 약 240 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 96 일 투약 주기에서 약 30 µg/kg q2w).

[0350] 예를 들면, 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 투약 주기는 약 1회 내지 약 20회 복용량, 약 1회 내지 약 19회 복용량, 약 1회 내지 약 18회 복용량, 약 1회 내지 약 17회 복용량, 약 1회 내지 약 16회 복용량, 약 1회 내지 약 15회 복용량, 약 1회 내지 약 14회 복용량, 약 1회 내지 약 13회 복용량, 약 1회 내지 약 12회 복용량, 약 1회 내지 약 11회 복용량, 약 1회 내지 약 10회 복용량, 약 1회 내지 약 9회 복용량, 약 1회 내지 약 8회 복용량, 약 1회 내지 약 7회 복용량, 약 1회 내지 약 6회 복용량, 약 1회 내지 약 5회 복용량, 약 1회 내지 약 4회 복용량, 약 1회 내지 약 3회 복용량, 약 1회 내지 약 2회 복용량, 약 2회 내지 약 20회 복용량, 약 2회 내지 약 19회 복용량, 약 2회 내지 약 18회 복용량, 약 2회 내지 약 17회 복용량, 약 2회 내지 약 16회 복용량, 약 2회 내지 약 15회 복용량, 약 2회 내지 약 14회 복용량, 약 2회 내지 약 13회 복용량, 약 2회 내지 약 12회 복용량, 약 2회 내지 약 11회 복용량, 약 2회 내지 약 10회 복용량, 약 2회 내지 약 9회 복용량, 약 2회 내지 약 8회 복용량, 약 2회 내지 약 7회 복용량, 약 2회 내지 약 6회 복용량, 약 2회 내지 약 5회 복용량, 약 2회 내지 약 4회 복용량, 약 2회 내지 약 3회 복용량, 약 3회 내지 약 20회 복용량, 약 3회 내지 약 19회 복용량, 약 3회 내지 약 18회 복용량, 약 3회 내지 약 17회 복용량, 약 3회 내지 약 16회 복용량, 약 3회 내지 약 15회 복용량, 약 3회 내지 약 14회 복용량, 약 3회 내지 약 13회 복용량, 약 3회 내지 약 12회 복용량, 약 3회 내지 약 11회 복용량, 약 3회 내지 약 10회 복용량, 약 3회 내지 약 9회 복용량, 약 3회 내지 약 8회 복용량, 약 3회 내지 약 7회 복용량, 약 3회 내지 약 6회 복용량, 약 3회 내지 약 5회 복용량, 약 3회 내지 약 4회 복용량, 약 4회 내지 약 20회 복용량, 약 4회 내지 약 19회 복용량, 약 4회 내지 약 18회 복용량, 약 4회 내지 약 17회 복용량, 약 4회 내지 약 16회 복용량, 약 4회 내지 약 15회 복용량, 약 4회 내지 약 14회 복용량, 약 4회 내지 약 13회 복용량, 약 4회 내지 약 12회 복용량, 약 4회 내지 약 11회 복용량, 약 4회 내지 약 10회 복용량, 약 4회 내지 약 9회 복용량, 약 4회 내지 약 8회 복용량, 약 4회 내지 약 7회 복용량, 약 4회 내지 약 6회 복용량, 약 4회 내지 약 5회 복용량, 약 5회 내지 약 20회 복용량, 약 5회 내지 약 19회 복용량, 약 5회 내지 약 18회 복용량, 약 5회 내지 약 17회 복용량, 약 5회 내지 약 16회 복용량, 약 5회 내지 약 15회 복용량, 약 5회 내지 약 14회 복용량, 약 5회 내지 약 13회 복용량, 약 5회 내지 약 12회 복용량, 약 5회 내지 약 11회 복용량, 약 5회 내지 약 10회 복용량, 약 5회 내지 약 9회 복용량, 약 5회 내지 약 8회 복용량, 약 5회 내지 약 7회 복용량, 약 5회 내지 약 6회 복용량, 약 6회 내지 약 20회 복용량, 약 6회 내지 약 19회 복용량, 약 6회 내지 약 18회 복용량, 약 6회 내지 약 17회 복용량, 약 6회 내지 약 16회 복용량, 약 6회 내지 약 15회 복용량, 약 6회 내지 약 14회 복용량, 약 6회 내지 약 13회 복용량, 약 6회 내지 약 12회 복용량, 약 6회 내지 약 11회 복용량, 약 6회 내지 약 10회 복용량, 약 6회 내지 약 9회 복용량, 약 6회 내지 약 8회 복용량, 약 6회 내지 약 7회 복용량, 약 7회 내지 약 20회 복용량, 약 7회 내지 약 19회 복용량, 약 7회 내지 약 18회 복용량, 약 7회 내지 약 17회 복용량, 약 7회 내지 약 16회 복용량, 약 7회 내지 약 15회 복용량, 약 7회 내지 약 14회 복용량, 약 7회 내지 약 13회 복용량, 약 7회 내지 약 12회 복용량, 약 7회 내지 약 11회 복용량, 약 7회 내지 약 10회 복용량, 약 7회 내지 약 9회 복용량, 약 7회 내지 약 8회 복용량, 약 8회 내지 약 20회 복용량, 약 8회 내지 약 19회 복용량,

μg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.

[0353] 예를 들면, 일부 구체예에서, 본 발명은 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 6회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 30 μg/kg 내지 약 720 μg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 30 μg/kg 내지 약 540 μg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.

[0354] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 1 주 및 약 30 주 사이, 예를 들면, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 13 주, 약 14 주, 약 15 주, 약 16 주, 약 17 주, 약 18 주, 약 19 주, 약 20 주, 약 21 주, 약 22 주, 약 23 주, 약 24 주, 약 25 주, 약 26 주, 약 27 주, 약 28 주, 약 29 주, 또는 약 30 주이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 96 일이다.

[0355] 예를 들면, 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 1 주 및 약 30 주 사이, 약 1 주 약 25 주 사이, 약 1 주 및 약 20 주 사이, 약 1 주 및 약 15 주 사이, 약 1 주 및 약 11 주 사이, 약 1 주 및 약 10 주 사이, 약 1 주 및 약 9 주 사이, 약 1 주 및 약 8 주 사이, 약 1 주 및 약 7 주 사이, 약 1 주 및 약 6 주 사이, 약 1 주 및 약 5 주 사이, 약 1 주 및 약 4 주 사이, 약 1 주 및 약 3 주 사이, 약 1 주 및 약 2 주, 약 2 주 및 약 30 주 사이, 약 2 주 약 25 주 사이, 약 2 주 및 약 20 주 사이, 약 2 주 및 약 15 주 사이, 약 2 주 및 약 11 주 사이, 약 2 주 및 약 10 주 사이, 약 2 주 및 약 9 주 사이, 약 2 주 및 약 8 주 사이, 약 2 주 및 약 7 주 사이, 약 2 주 및 약 6 주 사이, 약 2 주 및 약 5 주 사이, 약 2 주 및 약 4 주 사이, 약 2 주 및 약 3 주 사이, 약 3 주 및 약 30 주 사이, 약 3 주 약 25 주 사이, 약 3 주 및 약 20 주 사이, 약 3 주 및 약 15 주 사이, 약 3 주 및 약 11 주 사이, 약 3 주 및 약 10 주 사이, 약 3 주 및 약 9 주 사이, 약 3 주 및 약 8 주 사이, 약 3 주 및 약 7 주 사이, 약 3 주 및 약 6 주 사이, 약 3 주 및 약 5 주 사이, 약 3 주 및 약 4 주 사이, 약 4 주 및 약 30 주 사이, 약 4 주 약 25 주 사이, 약 4 주 및 약 20 주 사이, 약 4 주 및 약 15 주 사이, 약 4 주 및 약 11 주 사이, 약 4 주 및 약 10 주 사이, 약 4 주 및 약 9 주 사이, 약 4 주 및 약 8 주 사이, 약 4 주 및 약 7 주 사이, 약 4 주 및 약 6 주 사이, 약 4 주 및 약 5 주 사이, 약 5 주 및 약 30 주 사이, 약 5 주 및 약 25 주 사이, 약 5 주 및 약 20 주 사이, 약 5 주 및 약 15 주 사이, 약 5 주 및 약 11 주 사이, 약 5 주 및 약 10 주 사이, 약 5 주 및 약 9 주 사이, 약 5 주 및 약 8 주 사이, 약 5 주 및 약 7 주 사이, 약 5 주 및 약 6 주 사이, 약 6 주 및 약 30 주 사이, 약 6 주 약 25 주 사이, 약 6 주 및 약 20 주 사이, 약 6 주 및 약 15 주 사이, 약 6 주 및 약 11 주 사이, 약 6 주 및 약 10 주 사이, 약 6 주 및 약 9 주 사이, 약 6 주 및 약 8 주 사이, 약 6 주 및 약 7 주 사이, 약 7 주 및 약 30 주 사이, 약 7 주 약 25 주 사이, 약 7 주 및 약 20 주 사이, 약 7 주 및 약 15 주 사이, 약 7 주 및 약 11 주 사이, 약 7 주 및 약 10 주 사이, 약 7 주 및 약 9 주 사이, 약 7 주 및 약 8 주 사이, 약 8 주 및 약 30 주 사이, 약 8 주 약 25 주 사이, 약 8 주 및 약 20 주 사이, 약 8 주 및 약 15 주 사이, 약 8 주 및 약 11 주 사이, 약 8 주 및 약 10 주 사이, 약 8 주 및 약 9 주 사이, 약 9 주 및 약 30 주 사이, 약 9 주 약 25 주 사이, 약 9 주 및 약 20 주 사이, 약 9 주 및 약 15 주 사이, 약 9 주 및 약 11 주 사이, 약 9 주 및 약 10 주 사이, 약 10 주 및 약 30 주 사이, 약 10 주 약 25 주 사이, 약 10 주 및 약 20 주 사이, 약 10 주 및 약 15 주 사이, 약 11 주 및 약 30 주 사이, 약 11 주 약 25 주 사이, 약 11 주 및 약 20 주 사이, 약 11 주 및 약 15 주 사이, 약 12 주 및 약 30 주 사이, 약 12 주 약 25 주 사이, 약 12 주 및 약 20 주 사이, 약 12 주 및 약 15 주 사이, 약 13 주 및 약 30 주 사이, 약 13 주 약 25 주 사이, 약 13 주 및 약 20 주 사이, 약 13 주 및 약 15 주 사이, 약 14 주 및 약 30 주 사이, 약 14 주 약 25 주 사이, 약 14 주 및 약 20 주 사이, 약 14 주 및 약 15 주 사이, 약 15 주 및 약 30 주 사이, 약 15 주 약 25 주 사이, 약 15 주 및 약 20 주 사이, 약 20 주 및 약 30 주 사이, 약 20 주 약 25 주 사이, 또는 약 25 주 및 약 30 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 5 주 및 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 8 주 및 12 주 사이이다. 특정한 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 8 주이다. 다른 특정한 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 10 주이다. 또 다른 특정한 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 11 주이다. 또 다른 특정한 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 12 주이다. 또 다른 특정한 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 13 주이다. 또 다른 특정한 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 14 주이다. 또 다른 특정한 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 15 주이다.

[0356] 본원에서 설명된 임의의 방법에서, 투약 주기의 첫 번째 복용량은 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (알로-HSCT)에 앞서 개체에게 투여될 수 있다. 투약 주기의 첫 번째 복용량은 알로-HSCT에 앞서 임의의 적합한 시점에서 투여될 수 있다. 예를 들면, 투약 주기의 첫 번째 복용량은 알로-HSCT보다 약 0.5 일, 약 1 일, 약 2 일, 약 3 일,

약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일, 약 15 일, 약 16 일, 약 17 일, 약 18 일, 약 19 일, 약 20 일, 약 21 일, 약 22 일, 약 23 일, 약 24 일, 약 25 일, 약 26 일, 약 27 일, 약 28 일, 약 29 일, 약 30 일, 약 31 일, 약 2 개월, 약 3 개월, 약 4 개월, 약 5 개월, 약 6 개월, 약 7 개월, 약 8 개월, 약 9 개월, 약 10 개월, 약 11 개월, 또는 약 1 년 앞서 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 첫 번째 복용량은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여된다.

- [0357] 적어도 첫 번째 복용량 및 두 번째 복용량을 내포하는 투약 주기에서, 두 번째 복용량은 임의의 적합한 시점에서 개체에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 두 번째 복용량은 알로-HSCT 이후에 대략 1 일자, 2 일자, 3 일자, 4 일자, 5 일자, 6 일자, 7 일자, 8 일자, 9 일자, 10 일자, 11 일자, 12 일자, 13 일자, 14 일자, 15 일자, 16 일자, 17 일자, 18 일자, 19 일자, 20 일자, 21 일자, 22 일자, 23 일자, 24 일자, 25 일자, 26 일자, 27 일자, 28 일자, 29 일자, 30 일자, 31 일자에 개체에게 투여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 두 번째 복용량은 알로-HSCT 이후에 대략 11 일자에 투여된다.
- [0358] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.
- [0359] 다른 실례에서, 투약 섭생을 포함하는, 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 투약 섭생은 IL-22 Fc 융합 단백질을 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0360] 다른 실례에서, 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 상기 투약 섭생은 IL-22 Fc 융합 단백질을 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0361] 다른 실례에서, 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 상기 투약 섭생은 IL-22 Fc 융합 단백질을 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0362] 다른 실례에서, 투약 섭생을 포함하는, 개체에서 GVHD를 치료하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 투약 섭생은 개체가 GVHD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0363] 다른 실례에서, 개체에서 GVHD를 치료하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 상기 투약 섭생은 개체가 GVHD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0364] 다른 실례에서, 개체에서 GVHD를 치료하는 방법에서 이용을 위한 약제의 제조에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 상기 투약 섭생은 개체가 GVHD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0365] 임의의 선행하는 방법에서, GVHD는 급성 GVHD 또는 만성 GVHD일 수 있다. 특정한 구체예에서, GVHD는 급성 GVHD이다.
- [0366] 임의의 선행하는 방법은 GVHD를 예방하는 방법 (예를 들면, 급성 장관 GVHD를 비롯한 급성 GVHD를 예방하는 방법)일 수 있다.
- [0367] 다른 실례에서, 개체에서 급성 GVHD를 예방하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은

각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다.

[0368] 다른 실험에서, 개체에서 급성 GVHD를 예방하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다.

[0369] 다른 실험에서, 개체에서 급성 GVHD를 예방하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0370] 다른 실험에서, 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0371] 다른 실험에서, 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0372] 다른 실험에서, 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 제공되는데, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0373] 다른 실험에서, 개체에서 급성 GVHD를 예방하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 96 일의 길이를

갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0374] 다른 실례에서, 개체에서 급성 GVHD를 예방하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0375] 다른 실례에서, 개체에서 급성 GVHD를 예방하는 방법이 본원에서 제공되는데, 상기 방법은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0376] 다른 실례에서, 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공되는데, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0377] 다른 실례에서, 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공되는데, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.

- [0378] 다른 실험에서, 개체에서 GVHD를 치료하거나 예방하는 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물이 본원에서 제공되는데, 상기 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖고, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 개체에게 투여를 위한 것이고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (± 2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다.
- [0379] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 제약학적 조성물, 예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 및 제약학적으로 허용되는 운반체를 포함하는 제약학적 조성물 내에 포함될 수 있다.
- [0380] 임의의 선행하는 방법에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 몰의 시알산의 평균 시알산 함량을 가질 수 있다. 임의의 선행하는 방법의 다른 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 9 몰의 시알산의 평균 시알산 함량을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 시알산은 N-아세틸뉴라민산 (NANA)을 포함한다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 1 몰 이하의 NGNA의 평균 NGNA 함량을 갖는다.
- [0381] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 폴리펩티드는 N-글리코실화될 수 있다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 서열 번호: 4의 아미노산 잔기 Asn21, Asn35, Asn64 및/또는 Asn143에 상응하는 하나 또는 그 이상의 위치에서 글리코실화된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 링커에 의해 Fc 영역에 연결된 글리코실화된 IL-22 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 IL-22 폴리펩티드는 서열 번호: 4의 아미노산 잔기 Asn21, Asn35, Asn64 및/또는 Asn143에 상응하는 하나 또는 그 이상의 위치에서 글리코실화되고, 그리고 여기서: (a) 잔기 Asn21에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 70 내지 90의 범위 안에 있고; (b) 잔기 Asn35에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 90 내지 100의 범위 안에 있고; (c) 잔기 Asn64에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 90 내지 100의 범위 안에 있고; 및/또는 (d) 잔기 Asn143에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 25 내지 35의 범위 안에 있다.
- [0382] 임의의 선행하는 방법에서, 제약학적 조성물은 액체 조성물일 수 있다.
- [0383] 임의의 선행하는 방법에서, (i) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8,000 ng/mL 내지 약 19,000 ng의 최대 관찰된 농도 ($C_{\text{최대}}$)를 가질 수 있고; (ii) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 7,000 일·ng/mL 내지 약 25,000 일·ng/mL의 시점 0으로부터 마지막 측정가능 시점까지 혈청 농도 시간 곡선 아래 면적 ($AUC_{\text{최후}}$)을 가질 수 있고; 및/또는 (iii) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 40 mL/kg/일 내지 약 140 mL/kg/일의 청소율 (CL)을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, $C_{\text{최대}}$, $AUC_{\text{최후}}$ 및/또는 CL은 CD1 생쥐에 약 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질의 정맥내 투여 이후에 측정된다.
- [0384] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 폴리펩티드는 모노안테나리, 바이안테나리, 트리안테나리 및/또는 테트라안테나리 구조를 갖는 N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 0.1% 내지 약 2%의 N-글리칸은 모노안테나리 구조를 갖고; (ii) 약 10% 내지 약 25%의 N-글리칸은 바이안테나리 구조를 갖고; (iii) 약 25% 내지 약 40%의 N-글리칸은 트리안테나리 구조를 갖고; 및/또는 (iv) 약 30% 내지 약 51%의 N-글리칸은 테트라안테나리 구조를 갖는다. 일부 구체예에서: (i) 0.1% 내지 2%의 N-글리칸은 모노안테나리 구조를 갖고; (ii) 10% 내지 25%의 N-글리칸은 바이안테나리 구조를 갖고; (iii) 25% 내지 40%의 N-글리칸은 트리안테나리 구조를 갖고; 및/또는 (iv) 30% 내지 51%의 N-글리칸은 테트라안테나리 구조를 갖는다.
- [0385] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 9% 내지 약 32%의 N-글리칸은 0개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (ii) 약 10% 내지 약 20%의 N-글리칸은 1개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iii) 약 8% 내지 약 25%의 N-글리칸은 2개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iv) 약 12% 내지 약 25%의 N-글리칸은 3개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 약 12% 내지 약 30%의 N-글리칸은 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 9% 내지 32%의 N-글리칸은 0개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (ii) 10% 내지 20%의 N-글리칸은 1개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iii) 8% 내지 25%의 N-글리칸은 2개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iv) 12% 내지 25%의 N-글리칸은 3개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; 및/또

는 (v) 12% 내지 30%의 N-글리칸은 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함한다.

- [0386] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 시알산 모이어티를 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 12% 내지 약 35%의 N-글리칸은 0개의 시알산 모이어티를 포함하고; (ii) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 1개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iii) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 2개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iv) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 3개의 시알산 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 4개의 시알산 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 12% 내지 35%의 N-글리칸은 0개의 시알산 모이어티를 포함하고; (ii) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 1개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iii) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 2개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iv) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 3개의 시알산 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 4개의 시알산 모이어티를 포함한다.
- [0387] 임의의 선행하는 방법에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 약 0% 내지 약 10% N-글리칸을 포함할 수 있고; 및/또는 (ii) IL-22 폴리펩티드는 말단 N-아세틸글루코사민 (GlcNAc) 모이어티를 포함하는 약 30% 내지 약 55% N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 0% 내지 10% N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (ii) IL-22 폴리펩티드는 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하는 30% 내지 55% N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 0% 내지 10% N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하는 30% 내지 55% N-글리칸을 포함한다.
- [0388] 임의의 선행하는 방법에서, N-글리칸은 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 1개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (ii) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 2개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (iii) 약 5% 내지 약 25%의 N-글리칸은 3개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iv) 약 0% 내지 약 15%의 N-글리칸은 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 1개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (ii) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 2개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (iii) 5% 내지 25%의 N-글리칸은 3개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iv) 0% 내지 15%의 N-글리칸은 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함한다.
- [0389] 임의의 선행하는 방법에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 갈락토오스 (Gal) 모이어티를 포함하는 약 20% 내지 약 45% N-글리칸을 포함할 수 있고; 및/또는 (ii) N-글리칸은 1개, 2개 또는 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 Gal 모이어티를 포함하는 20% 내지 45% N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (ii) N-글리칸은 1개, 2개 또는 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다.
- [0390] 임의의 선행하는 방법에서, (i) 약 15% 내지 약 30%의 N-글리칸은 1개의 말단 Gal 모이어티를 포함할 수 있고; (ii) 약 1% 내지 약 15%의 N-글리칸은 2개의 말단 Gal 모이어티를 포함할 수 있고; 및/또는 (iii) 약 0.1% 내지 약 6%의 N-글리칸은 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 15% 내지 30%의 N-글리칸은 1개의 말단 Gal 모이어티를 포함하고; (ii) 1% 내지 15%의 N-글리칸은 2개의 말단 Gal 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iii) 0.1% 내지 6%의 N-글리칸은 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다.
- [0391] 임의의 선행하는 방법에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 갈락토오스 N-아세틸글루코사민 (LacNAc) 반복을 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있고; (ii) IL-22 폴리펩티드는 푸코실화된 N-글리칸을 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있고; 및/또는 (iii) IL-22 폴리펩티드는 비푸코실화된 N-글리칸을 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있다.
- [0392] 임의의 적합한 농도의 IL-22 Fc 융합 단백질이 이용될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 1 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 8 mg/mL 내지 약 12 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 10 mg/mL이다.
- [0393] 임의의 선행하는 방법에서, IL-22 Fc 융합은 적어도 약 500 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산될 수 있다. 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 500 L 내지 약 5,000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 1,000 L 내지 약 3,000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 1,500 L 내지 약 2,500 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 2000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다.

주기의 길이는 약 20 주이다.

- [0398] 이들 방법, 투약 섭생 및 투약 주기는 장, 피부 및 간을 비롯한, 임의의 장기에서 GVHD를 치료하는 데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, GVHD는 장관 GVHD이다.
- [0399] 본원에서 설명된 임의의 방법은 예를 들면, MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정될 때 등급 II-IV 급성 GVHD를 예방할 수 있다 (참조: 예를 들면, Harris et al. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 22(1):4-10, 2016). 일부 구체예에서, 이들 방법, 투약 섭생 및 투약 주기는 알로-HSCT 후 100 일자에, MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정될 때 등급 II-IV 급성 GVHD를 예방한다.
- [0400] 본원에서 설명된 임의의 방법은 예를 들면, MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정될 때 피부, 소화관 및/또는 간의 병기 1, 병기 2, 병기 3, 또는 병기 4 급성 GVHD의 발생을 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 예를 들면, 알로-HSCT 후 100 일자에 MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정될 때 피부, 소화관 및/또는 간의 병기 1, 병기 2, 병기 3, 또는 병기 4 급성 GVHD의 발생을 감소시킬 수 있다.
- [0401] 본원에서 설명된 임의의 방법은 예를 들면, MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정될 때 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV 급성 GVHD의 발생을 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 알로-HSCT 후 100 일자에 MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 의해 사정될 때 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV 급성 GVHD의 발생을 감소시킬 수 있다.
- [0402] 본원에서 설명된 임의의 방법은 (i) 개체의 위장관 (GI) 급성 GVHD-없는 생존율을 향상시키고; (ii) 개체의 전체 생존율을 향상시키고; (iii) 개체의 재발 없는 생존율을 향상시키고 및/또는 (iv) 개체에서 만성 GVHD의 발생을 감소시킬 수 있다. GI 급성 GVHD 생존율은 이식후 180 일자에 등급 II-IV GI 급성 GVHD가 부재하는 개체의 비율로서 규정될 수 있다. 전체 생존율은 이식후 180 일자 또는 365 일자에 임의의 원인으로 인한 사망을 경험하지 않은 개체의 비율로서 규정될 수 있다. 재발 없는 생존율은 이식후 180 일자 또는 365 일자에 원발성 질환의 재발 또는 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)을 경험하지 않은 개체의 비율로서 규정될 수 있다. 만성 GVHD의 발생은 이식후 365 일자에 국립보건원 cGVHD 점수에 따라서 사정될 수 있다 (참조: 예를 들면, Jagasia et al. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 21(3):389-401.e1, 2015).
- [0403] IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이들의 조성물은 예를 들면, 면역억제제 (예를 들면, 시클로스포린, 미코페놀레이트 모페틸 (MMF), 또는 타크롤리무스), mTOR 저해제 (예를 들면, 시롤리무스 또는 에베롤리무스), 화학요법 작용제 (예를 들면, 이마티닙, 펜토스타틴, 메토틱렉사트, 또는 탈리도미드), TNF 길항제 (예를 들면, 에타네르셉트), 스테로이드 (예를 들면, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 국소 스테로이드, 또는 스테로이드 점안약), 광 치료 (예를 들면, 체외 광분반술), 히드록시클로로퀸, 항섬유증 작용제 (예를 들면, 할로푸지논), 단일클론 항체 (예를 들면, 알렘투주맙, 인플릭시맙, 또는 리툭시맙), 또는 이들의 조합을 포함하는 추가 GVHD 요법과 조합으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 추가 GVHD 요법은 급성 GVHD 예방을 위한 관리 기준 (예를 들면, 칼시뉴린 (CN) 저해제 (예를 들면, 시클로스포린 또는 타크롤리무스) + 메토틱렉사트 또는 미코페놀레이트 모페틸 (MMF))이다. 임의의 적합한 관리 기준 aGVHD 예방이 이용될 수 있다 (참조: 예를 들면, Gatza et al. *Int. J. Hematol. Oncol.* 4(3):113-126, 2015, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다).
- [0404] 임의의 선행하는 방법, 용도 및 조성물에서, 개체는 인간일 수 있다.
- [0405] **다른 징후**
- [0406] 전술된 임의의 방법, 투약 섭생 및/또는 투약 주기는 화농성 한선염, COPD, 비알코올성 지방산 간 질환 (예를 들면, NASH), 또는 다른 IL-22 연관된 질환을 치료하는 방법에서 이용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0407] 임의의 선행하는 방법, 용도 및 조성물에서, 개체는 인간일 수 있다.
- [0408] **1. 이들 방법에서 이용을 위한 예시적인 IL-22 Fc 융합 단백질**
- [0409] 임의의 적합한 IL-22 Fc 융합 단백질은 본원에서 설명된 방법, 용도, 제조 물질 및 키트에서 이용될 수 있다. 일반적으로, IL-22 Fc 융합 단백질은 링커에 의해 Fc 영역에 연결된 IL-22 폴리펩티드를 포함한다. U.S. 특허 번호 9,815,880 (이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에서 설명된 임의의 IL-22 Fc 융합 단백질이 본원에서 설명된 방법과 용도에서 이용될 수 있다. 임의의 선행하는 IL-22 Fc 융합 단백질의 일부 구체예에서, Fc 영역은 글리코실화되지 않는다. 일부 구체예에서, Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기는 Gly이다. 일부 구체예에서, Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기는

Ala이다. 일부 구체예에서, Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 299에서 아미노산 잔기는 Ala, Gly, 또는 Val이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 IgG1 또는 IgG4의 CH2와 CH3 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 IgG4의 CH2와 CH3 도메인을 포함한다.

- [0410] 임의의 선행하는 방법의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 서열 번호:12, 서열 번호:14 및 서열 번호:16으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:10의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:16의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 N-글리코실화되지 않는다.
- [0411] 임의의 선행하는 IL-22 Fc 융합 단백질은 이합체성 IL-22 Fc 융합 단백질일 수 있다. 다른 구체예에서, 임의의 선행하는 IL-22 Fc 융합 단백질은 단량체성 IL-22 Fc 융합 단백질일 수 있다.
- [0412] 임의의 선행하는 IL-22 Fc 융합 단백질은 인간 IL-22 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 서열 번호:4의 아미노산 서열이다.
- [0413] 임의의 적합한 링커가 본원에서 설명된 IL-22 Fc 융합 단백질에서 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 아미노산 서열 RVESKYGPP (서열 번호: 44)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 아미노산 서열 RVESKYGPP (서열 번호: 44)로 구성된다.
- [0414] 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 임의의 IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 수용체에 결합한다. 일부 구체예에서, IL-22 수용체는 인간 IL-22 수용체이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22RA1 및/또는 IL-10R2에 결합한다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22RA1에 결합한다.
- [0415] 일부 구체예에서, 임의의 선행하는 IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 Fc 융합 단백질의 발현에 적합한 조건 하에 IL-22 Fc 융합 단백질을 발현할 수 있는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는 방법에 의해 생산된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 IL-22 Fc 융합 단백질을 세포 배양액 또는 배양 배지로부터 획득하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 숙주 세포는 CHO 세포이다.
- [0416] 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 임의의 IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 수용체에 결합하고 이의 활성화 또는 신호전달을 유도하고 및/또는 IL-22 수용체 활성화의 효현제이다.
- [0417] 다른 양상에서, 본원에서 제공된 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:4의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 다른 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 참조 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고 참조 서열에 비하여 치환 (예를 들면, 보존성 치환), 삽입 또는 결실을 내포하는 폴리펩티드를 포함하지만, 상기 서열을 포함하는 IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 수용체에 결합하는 능력을 유지한다. 일정한 구체예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열 번호:8, 10, 12, 14, 16, 24, 또는 26에서 치환되고, 삽입되고 및/또는 결실되었다. 일정한 구체예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 IL-22의 외측 영역에서 (다시 말하면, Fc에서) 일어난다. 일부 구체예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 IL-22 Fc 융합 단백질의 링커, 힌지, CH2 도메인, CH3 도메인에서 존재할 수 있다. 일정한 특정한 구체예에서, Fc의 C 말단 Lys 잔기가 결실된다. 일정한 다른 구체예에서, Fc의 C 말단 Gly와 Lys 잔기 둘 모두 결실된다.
- [0418] 일부 구체예에서, 국제 특허 출원 번호 PCT/US2019/015277 (이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에서 설명된 IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이들의 조성물 (예를 들면, 제약학적 조성물)은 본원에서 설명된 방법,

투약 섭생 및 투약 주기에서 이용될 수 있다. 임의의 한 가지 특정 이론 또는 작용 기전에 의해 한정됨 없이, 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 Fc 융합 단백질의 효능 및 약동학적 성질 둘 모두 원하는 범위 안에 있도록, IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰 (예를 들면, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 또는 약 12 몰)의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는 것이 선호된다 (예를 들면, 국제 특허 출원 번호 PCT/US2019/015277에서 상세하게 설명된 바와 같이). 이러한 발견은 부분적으로, 제조 공정에 의해 영향을 받고 분자의 활성 및 PK/PD 성질에 영향을 주는, 분자의 일정한 성질을 확인하는 것과 관련하여 이루어졌다. 예를 들면, 국제 특허 출원 번호 PCT/US2019/015277에서 설명된 바와 같이, 전반적으로 낮은 글리코실화를 갖는 이런 IL-22 Fc-내포 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 약 8 몰 이하의 시알산의 평균 시알산 함량을 갖는 IL-22 Fc 융합 단백질 및 이들의 조성물을 포함하지만 이들에 한정되지 않음)은 생체내에서 바람직하지 않게 빠른 청소율을 갖는다. 게다가, 이들 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 약 12 몰 이상의 시알산을 갖는 IL-22 Fc 융합 단백질 및 이들의 조성물을 포함하지만 이들에 한정되지 않음)의 높은 글리코실화는 IL-22 수용체에 바람직하지 않은 결합 성질을 가질 수 있다. 따라서, 일정한 양상에서, 이들 확인된 문제에 대한 해법은 적합한 청소율뿐만 아니라 적합한 결합 활성 둘 모두를 갖는, IL-22 Fc 융합 단백질 및 이들의 조성물에 대한 평균 시알산 함량의 범위를 확인하는 것이었다. 특정한 구체예에서, 본원에서 설명된 방법 (예를 들면, IBD, 예를 들면, UC 또는 CD를 치료하기 위한 방법, 또는 GVHD, 예를 들면, 급성 GVHD 또는 만성 GVHD를 치료하거나 예방하기 위한 방법)에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질 및 이들의 조성물에 대한 평균 시알산 함량의 특히 바람직한 범위는 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산이다.

[0419] 예를 들면, 일부 구체예에서, 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 12 몰 (예를 들면, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 또는 약 12 몰)의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 N-글리코실화된다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 서열 번호: 4의 아미노산 잔기 Asn21, Asn35, Asn64 및/또는 Asn143에 상응하는 하나 또는 그 이상의 위치에서 글리코실화된다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 링커에 의해 Fc 영역에 연결된 글리코실화된 IL-22 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 IL-22 폴리펩티드는 서열 번호: 4의 아미노산 잔기 Asn21, Asn35, Asn64 및/또는 Asn143에 상응하는 하나 또는 그 이상의 위치에서 글리코실화되고, 그리고 여기서: (a) 잔기 Asn21에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 70 내지 90의 범위 안에 있고; (b) 잔기 Asn35에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 90 내지 100의 범위 안에 있고; (c) 잔기 Asn64에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 90 내지 100의 범위 안에 있고; 및/또는 (d) 잔기 Asn143에서 N-글리코실화 부위 점유 퍼센트는 25 내지 35의 범위 안에 있다.

[0420] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 내지 9 몰의 시알산의 범위에서 평균 시알산 함량을 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 또는 9 몰의 시알산의 평균 시알산 함량을 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 8 몰의 시알산의 평균 시알산 함량을 갖는다. 다른 구체예에서, 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 9 몰의 시알산의 평균 시알산 함량을 갖는다.

[0421] 본원에서 설명된 임의의 조성물에서, 시알산은 N-아세틸뉴라민산 (NANA)일 수 있다.

[0422] 임의의 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 1 몰 이하의 NGNA의 평균 NGNA 함량을 가질 수 있다.

[0423] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 조성물은 IL-22 Fc 융합 단백질의 몰당 1 몰 이하의 NGNA의 평균 N-글리콜릴뉴라민산 (NGNA) 함량을 갖는다.

[0424] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, 조성물은 액체 조성물이다.

[0425] 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서: (i) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 8,000 ng/mL 내지 약 19,000 ng의 최대 관찰된 농도 ($C_{\text{최대}}$)를 갖고; (ii) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 7,000 일·ng/mL 내지 약 25,000 일·ng/mL의 시점 0으로부터 마지막 측정가능 시점까지 혈청 농도 시간 곡선 아래 면적 ($AUC_{\text{최후}}$)을 갖고; 및/또는 (iii) IL-22 Fc 융합 단백질은 약 40 mL/kg/일 내지 약 140 mL/kg/일의 청소율 (CL)을 갖는다. 일부 구체예에서, $C_{\text{최대}}$, $AUC_{\text{최후}}$ 및/또는 CL은 CD1 생쥐에 약 1,000 $\mu\text{g/kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질의 정맥내 투여 이후에 사정된다.

[0426] 임의의 조성물에서, IL-22 폴리펩티드는 모노안테나리, 바이안테나리, 트리안테나리 및/또는 테트라안테나리 구조를 갖는 N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 0.1% 내지 약 2%의 N-글리칸은 모노안테나리 구조를 갖고; (ii) 약 10% 내지 약 25%의 N-글리칸은 바이안테나리 구조를 갖고; (iii) 약 25% 내지 약 40%의 N-글리칸은 트리안테나리 구조를 갖고; 및/또는 (iv) 약 30% 내지 약 51%의 N-글리칸은 테트라안테나리 구조를

갖는다. 일부 구체예에서: (i) 0.1% 내지 2%의 N-글리칸은 모노안테나리 구조를 갖고; (ii) 10% 내지 25%의 N-글리칸은 바이안테나리 구조를 갖고; (iii) 25% 내지 40%의 N-글리칸은 트리안테나리 구조를 갖고; 및/또는 (iv) 30% 내지 51%의 N-글리칸은 테트라안테나리 구조를 갖는다.

[0427] 임의의 조성물에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 9% 내지 약 32%의 N-글리칸은 0개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (ii) 약 10% 내지 약 20%의 N-글리칸은 1개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iii) 약 8% 내지 약 25%의 N-글리칸은 2개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iv) 약 12% 내지 약 25%의 N-글리칸은 3개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 약 12% 내지 약 30%의 N-글리칸은 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 9% 내지 32%의 N-글리칸은 0개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (ii) 10% 내지 20%의 N-글리칸은 1개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iii) 8% 내지 25%의 N-글리칸은 2개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; (iv) 12% 내지 25%의 N-글리칸은 3개의 갈락토오스 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 12% 내지 30%의 N-글리칸은 4개의 갈락토오스 모이어티를 포함한다.

[0428] 임의의 조성물에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 시알산 모이어티를 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 12% 내지 약 35%의 N-글리칸은 0개의 시알산 모이어티를 포함하고; (ii) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 1개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iii) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 2개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iv) 약 10% 내지 약 30%의 N-글리칸은 3개의 시알산 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 4개의 시알산 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 12% 내지 35%의 N-글리칸은 0개의 시알산 모이어티를 포함하고; (ii) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 1개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iii) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 2개의 시알산 모이어티를 포함하고; (iv) 10% 내지 30%의 N-글리칸은 3개의 시알산 모이어티를 포함하고; 및/또는 (v) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 4개의 시알산 모이어티를 포함한다.

[0429] 임의의 조성물에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 약 0% 내지 약 10% N-글리칸을 포함할 수 있고; 및/또는 (ii) IL-22 폴리펩티드는 말단 N-아세틸글루코사민 (GlcNAc) 모이어티를 포함하는 약 30% 내지 약 55% N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 0% 내지 10% N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (ii) IL-22 폴리펩티드는 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하는 30% 내지 55% N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 말단 만노오스 모이어티를 포함하는 0% 내지 10% N-글리칸을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하는 30% 내지 55% N-글리칸을 포함한다.

[0430] 임의의 조성물에서, N-글리칸은 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 1개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (ii) 약 1% 내지 약 20%의 N-글리칸은 2개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (iii) 약 5% 내지 약 25%의 N-글리칸은 3개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iv) 약 0% 내지 약 15%의 N-글리칸은 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서: (i) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 1개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (ii) 1% 내지 20%의 N-글리칸은 2개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; (iii) 5% 내지 25%의 N-글리칸은 3개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iv) 0% 내지 15%의 N-글리칸은 4개의 말단 GlcNAc 모이어티를 포함한다.

[0431] 임의의 조성물에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 갈락토오스 (Gal) 모이어티를 포함하는 약 20% 내지 약 45% N-글리칸을 포함할 수 있고; 및/또는 (ii) N-글리칸은 1개, 2개 또는 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, (i) IL-22 폴리펩티드는 말단 Gal 모이어티를 포함하는 20% 내지 45% N-글리칸을 포함하고; 및/또는 (ii) N-글리칸은 1개, 2개 또는 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다.

[0432] 임의의 조성물에서: (i) 약 15% 내지 약 30%의 N-글리칸은 1개의 말단 Gal 모이어티를 포함할 수 있고; (ii) 약 1% 내지 약 15%의 N-글리칸은 2개의 말단 Gal 모이어티를 포함할 수 있고; 및/또는 (iii) 약 0.1% 내지 약 6%의 N-글리칸은 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서: (i) 15% 내지 30%의 N-글리칸은 1개의 말단 Gal 모이어티를 포함하고; (ii) 1% 내지 15%의 N-글리칸은 2개의 말단 Gal 모이어티를 포함하고; 및/또는 (iii) 0.1% 내지 6%의 N-글리칸은 3개의 말단 Gal 모이어티를 포함한다.

[0433] 임의의 조성물에서: (i) IL-22 폴리펩티드는 갈락토오스 N-아세틸글루코사민 (LacNAc) 반복을 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있고; (ii) IL-22 폴리펩티드는 푸코실화된 N-글리칸을 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있고; 및/또는 (iii) IL-22 폴리펩티드는 비푸코실화된 N-글리칸을 포함하는 N-글리칸을 포함할 수 있다.

[0434] 임의의 적합한 농도의 IL-22 Fc 융합 단백질이 이용될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL일 수 있다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 1 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 8 mg/mL 내지 약 12 mg/mL이다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질의 농도는 약 10 mg/mL이다.

[0435] 본원에서 설명된 IL-22 Fc 융합 단백질은 적어도 약 500 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산될 수 있다. 임의의 선행하는 양상의 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 500 L 내지 약 5,000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 1,000 L 내지 약 3,000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 1,500 L 내지 약 2,500 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 약 2000 L의 체적을 갖는 생산 배양액으로부터 생산되었다.

[0436] 일정한 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 갖는 IL-22 Fc 융합 단백질 변이체가 제공된다. 보존성 치환은 "바람직한 치환"의 표제 하에 표 2에서 도시된다. 더욱 실제적인 변화는 "예시적인 치환"의 표제 하에 표 2에서 제공되고, 그리고 아미노산 측쇄 부류에 관하여 아래에 더욱 설명된다. 아미노산 치환은 IL-22 Fc 융합 단백질 내로 도입될 수 있고, 그리고 산물은 원하는 활성, 예를 들면, 유지된/향상된 IL-22 수용체 결합, 감소된 면역원성, 또는 향상된 IL-22 수용체 신호전달에 대해 선별검사될 수 있다.

[0437] 표 2

표 2

본래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

[0439] 아미노산은 통상적인 측쇄 성질에 따라 군화될 수 있다:

[0440] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0441] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0442] (3) 산성: Asp, Glu;

[0443] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0444] (5) 사슬 배향정위에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;

- [0445] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0446] 비보존성 치환은 이들 부류 중에서 한 가지의 구성원을 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.
- [0447] 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 단백질의 잔기 또는 영역의 확인을 위한 유용한 방법은 Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085에 의해 설명된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불린다. 이러한 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기의 군 (예를 들면, 하전된 잔기, 예컨대 Arg, Asp, His, Lys 및 Glu)이 확인되고, 그리고 단백질의 결합 파트너와의 상호작용이 영향을 받는 지를 결정하기 위해 중성 또는 음성으로 하전된 아미노산 (예를 들면, 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체된다. 추가 치환은 초기 치환에 기능적 감수성을 나타내는 아미노산 위치에서 도입될 수 있다. 대안으로 또는 부가적으로, 단백질 복합체 (예를 들면, 사이토킨-수용체 복합체)의 결정 구조가 단백질 및 이의 결합 파트너 사이에 접촉 포인트를 확인하는 데 이용될 수 있다. 이런 접촉 잔기 및 인접한 잔기는 치환의 후보로서 표적화되거나 또는 제거될 수 있다. 변이체는 그들이 원하는 성질을 내포하는 지를 결정하기 위해 선별검사될 수 있다.
- [0448] 아미노산 서열 삽입은 1개 잔기로부터 100개 또는 그 이상의 잔기를 내포하는 폴리펩티드까지의 길이 범위에서 변하는 아미노 및/또는 카르복실 말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 복수 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다.
- [0449] IL-22 Fc 융합 단백질을 인코딩하는 핵산이 본원에서 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 핵산은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 서열 번호:12, 서열 번호:14, 서열 번호:24 또는 서열 번호:26, 바람직하게는 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16, 더욱 바람직하게는 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하는 IL-22 Fc 융합 단백질을 인코딩한다. 일정한 다른 구체예에서, 상기 핵산은 서열 번호:7, 서열 번호:9, 서열 번호:11, 서열 번호:13, 서열 번호:23 또는 서열 번호:25의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일정한 특정한 구체예에서, 상기 핵산은 서열 번호:7 또는 서열 번호:11, 바람직하게는 서열 번호:7의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일정한 구체예에서, 단리된 핵산은 서열 번호:7, 서열 번호:9, 서열 번호:11, 서열 번호:13; 서열 번호:23 또는 서열 번호:25의 폴리뉴클레오티드 서열에 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일정한 구체예에서, 단리된 핵산은 서열 번호:7, 서열 번호:9, 서열 번호:11, 서열 번호:13; 서열 번호:23 또는 서열 번호:25의 폴리뉴클레오티드 서열에 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는데, 여기서 상기 단리된 핵산은 IL-22R에 결합하고 및/또는 IL-22R 활성을 촉발할 수 있는 IL-22 Fc 융합 단백질을 인코딩할 수 있고, 그리고 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질의 Fc 영역은 글리코실화되지 않는다. 일정한 구체예에서, 단리된 핵산은 서열 번호:7, 서열 번호:9, 서열 번호:11, 서열 번호:13; 서열 번호:23 또는 서열 번호:25의 폴리뉴클레오티드 서열에 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서 상기 단리된 핵산은 서열 번호:8, 10, 12, 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 IL-22 Fc 융합 단백질을 인코딩할 수 있다. 관련된 양상에서, 본 발명은 전술된 핵산을 포함하는 벡터, 그리고 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 일정한 구체예에서, 숙주 세포는 원핵 세포 또는 진핵 세포이다. 일정한 특정한 구체예에서, 숙주 세포는 대장균 (*E. coli*) 세포를 제한 없이 포함하는 원핵 세포이다. 일정한 다른 구체예에서, 숙주 세포는 CHO 세포를 제한 없이 포함하는 진핵 세포이다. 일정한 구체예에서, 숙주 세포는 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하는 IL-22 Fc 융합 단백질을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터를 포함한다.
- [0450] **a) 글리코실화 변이체**
- [0451] 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 IL-22 Fc 융합 단백질은 이러한 융합 단백질 또는 이의 부분 (예를 들면, 상기 융합 단백질의 Fc 부분)이 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 또는 감소시키기 위해 변경된다. 단백질에 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 하나 또는 그 이상의 글리코실화 부위가 창출되거나 또는 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편의하게 달성될 수 있다.
- [0452] 융합 단백질이 Fc 영역을 포함하는 경우에, 거기에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유류 세포에 의해 생산된 선천적 항체는 전형적으로, Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 N-연쇄에 의해 일반적으로 부착되는 분지된, 바이안테나리 올리고당류를 포함한다. 참조: 예를 들면, Wright et al. *TIBTECH* 15:26-32 (1997). 올리고당류는 다양한 탄수화물, 예를 들면, 만노오스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토오스 및 시알산뿐만 아니라 바이안테나리 올리고당류 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코오스를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항체의 Fc 영역에서 올리고당류의 변형은 일정한 향상된 성질을 갖는 Fc 변이체를 창출하기 위해 만들

어질 수 있다.

[0453] Fc 영역의 CH2 도메인에 부착된 푸코오스의 양은 예를 들면, WO 2008/077546에서 설명된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분광분석법에 의해 측정될 때, Asn 297 또는 N297에 부착된 모든 당구조의 총합 (예를 들면, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노오스 구조)에 비하여, Asn297에서 당 사슬 내에 푸코오스의 평균량을 계산함으로써 결정될 수 있다. Asn297은 Fc 영역 내에 대략 위치 297 (Fc 영역 잔기의 EU 넘버링)에서 위치된 아스파라긴 잔기를 지칭한다; 하지만, Asn297은 또한, 항체에서 경미한 서열 변이로 인해, 위치 297의 대략 ± 3개 아미노산 상류 또는 하류에, 다시 말하면, 위치 294 및 300 사이에 위치될 수 있다. 이런 푸코실화 변이체는 향상된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 참조: 예를 들면, US 특허 공개 번호 US 2003/0157108; US 2004/0093621. "탈푸코실화된" 또는 "푸코오스-결합성" 항체 변이체에 관련된 간행물의 실례는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생산할 수 있는 세포주의 실례는 단백질 푸코실화에서 결합성인 Lec13 CHO 세포 (Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); U.S. 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1; 및 WO 2004/056312 A1, 특히 실시예 11), 그리고 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실 전달효소 유전자, *FUT8*, 녹아웃 CHO 세포 (참조: 예를 들면, Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107)를 포함한다.

[0454] 항체 변이체는 예를 들면, 양분된 올리고당류가 더욱 제공되는데, 여기서 항체의 Fc 영역에 부착된 바이안테나리 올리고당류는 GlcNAc에 의해 양분된다. 이런 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 향상된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이런 항체 변이체의 실례는 예를 들면, WO 2003/011878; US 특허 번호 6,602,684; 및 US 2005/0123546에서 설명된다. 올리고당류 내에 적어도 하나의 갈락토오스 잔기가 Fc 영역에 부착되는 항체 변이체 역시 제공된다. 이런 항체 변이체는 향상된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이런 항체 변이체는 예를 들면, WO 1997/30087; WO 1998/58964; 및 WO 1999/22764에서 설명된다.

[0455] **b) Fc 영역 변이체**

[0456] 일정한 구체예에서, 한 가지 또는 그 이상의 아미노산 변형이 본원에서 제공된 Fc 용합 단백질의 Fc 영역 내로 도입되고, 따라서 Fc 영역 변이체가 산출될 수 있다. Fc 영역 변이체는 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들면, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들면, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다. 예를 들면, 힌지는 예를 들면, CPPCP (서열 번호:31)의 아미노산 서열에서 굵게 표시되고 밑줄 표시된 Pro 잔기에서 도시된 바와 같이, Ser에서 Pro로의 치환을 포함할 수 있다. 이런 Ser에서 Pro로의 치환은 분자의 안정성을 증가시킬 수 있다.

[0457] 일정한 구체예에서, 본 발명은 전부는 아니지만 일부 작동체 기능을 소유하는 Fc 변이체를 예기하는데, 이들 기능으로 인해 이것은 생체내에서 Fc 영역을 포함하는 항체 또는 용합 단백질의 반감기가 중요하고, 반면 일정한 작동체 기능 (예를 들면, 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 또는 유해한 적용을 위한 바람직한 후보가 된다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 입증하기 위해 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정이 수행될 수 있다. 예를 들면, 항체 또는 Fc가 Fc γ R 결합을 결여 (따라서, ADCC 활성을 아마도 결여)하지만, FcRn 결합 능력을 유지하도록 담보하기 위해, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정이 수행될 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 일차 세포인 NK 세포는 단지 Fc γ RIII만을 발현하고, 반면 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII을 발현한다. 조혈 세포 상에서 FcR 발현은 Ravetch et al., *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)의 464 페이지 상에 표 3에서 요약된다. 관심되는 분자의 ADCC 활성을 사정하기 위한 시험관내 검정의 무제한적 실례는 U.S. 특허 번호 5,500,362 (예를 들면, Hellstrom et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)을 참조한다) 및 Hellstrom et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); U.S. 특허 번호 5,821,337 (Bruggemann et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)을 참조한다)에서 설명된다. 대안으로, 비방사성 검정 방법이 이용될 수 있다 (참조: 예를 들면, 유세포분석법의 경우에 ACTI™ 비방사성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 및 CYTOTOX 96® 비방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI)). 이런 검정을 위한 유용한 작동체 세포는 말초혈 단핵 세포 (PBMC) 및 자연 킬러 (NK) 세포를 포함한다. 대안으로, 또는 부가적으로, 관심되는 분자의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들면, 동물 모형, 예컨대 Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)에서 개시된 것에서 사정될 수 있다. 항체 또는 Fc가 C1q에 결합할 수 없고, 따라서 CDC 활성을 결여한다는 것을 입증하기 위해, C1q 결합 검정 또한 실행될 수 있다. 예를 들면, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q와 C3c 결합 ELISA를 참조한다. 보체 활성화를 사정하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다

(참조: 예를 들면, Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg et al., *Blood* 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 생체내 소실/반감기 결정이 또한, 당해 분야에서 공지된 방법을 이용하여 수행될 수 있다 (참조: 예를 들면, Petkova et al., *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

- [0458] 감소된 작동체 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중에서 하나 또는 그 이상의 치환을 갖는 것들을 포함한다 (U.S. 특허 번호 6,737,056). 이런 Fc 돌연변이체는 잔기 265 및 297의 알라닌으로의 치환을 갖는 이른바 "DANA" Fc 돌연변이체를 비롯하여, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중에서 2개 또는 그 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다 (US 특허 번호 7,332,581).
- [0459] FcRs에 향상된 또는 축소된 결합을 갖는 일정한 항체 또는 Fc 변이체가 설명된다. (참조: 예를 들면, U.S. 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 그리고 Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)
- [0460] 일정한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 ADCC를 감소시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환, 예를 들면, N-글리코실화 부위를 제거하지만 FcRn 결합 활성을 유지하는, Fc 영역의 위치 297에서 치환 (잔기의 EU 넘버링)을 갖는 Fc 변이체를 포함한다.
- [0461] 일부 구체예에서, 예를 들면, US 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642 및 Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)에서 설명된 바와 같이, 축소된 C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 유발하는 Fc 영역에서 변경이 만들어진다.
- [0462] 증가된 반감기, 그리고 태아에 모계 IgGs의 전달을 책임지는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 향상된 결합을 갖는 항체 (Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))는 US2005/0014934A1 (Hinton et al.)에서 설명된다. 이들 항체는 FcRn에 Fc 영역의 결합을 향상시키는, 그 안에 하나 또는 그 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이런 Fc 변이체는 다음의 Fc 영역 잔기 중에서 하나 또는 그 이상에서 치환: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434, 예를 들면, Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것들을 포함한다 (US 특허 번호 7,371,826).
- [0463] Fc 영역 변이체의 다른 실례와 관련하여, Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); U.S. 특허 번호 5,648,260; U.S. 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351을 또한 참조한다.

[0464] **c) 시스테인 가공된 변이체**

[0465] 일정한 구체예에서, 시스테인 가공된 Fc 융합 단백질을 창출하는 것이 바람직할 수 있는데, 여기서 항체의 Fc 영역의 하나 또는 그 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된다. 특정한 구체예에서, 치환된 잔기는 Fc의 접근가능한 부위에서 일어난다. 이들 잔기를 시스테인으로 치환함으로써, 반응성 티올기가 따라서, Fc의 접근가능한 부위에서 배치되고, 그리고 Fc를 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합하여 본원에서 더욱 설명된 바와 같은 면역접합체를 창출하는 데 이용될 수 있다. 예를 들면, 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링)이 Cys로 치환될 수 있다. 참조: 예를 들면, U.S. 특허 번호 7,521,541.

[0466] **2. 예시적인 IL-22 폴리펩티드**

[0467] 임의의 적합한 IL-22 폴리펩티드가 본원에서 설명된 방법, 용도, 제조 물품 및 키트에서 이용되는 IL-22 Fc 융합 단백질 내에 포함될 수 있다. 예를 들면, 본원에서 설명된 임의의 IL-22 Fc 융합 단백질에서, IL-22 폴리펩티드는 서열 번호:71 (내인성 IL-22 리더 서열을 갖는 인간 IL-22)을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 또는 서열 번호:71과 적어도 80% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일정한 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 서열 번호:4 (리더 서열이 없는 인간 IL-22)를 포함하는 아미노산 서열, 또는 서열 번호:4와 적어도 80% 서열 동일성 (예를 들면, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일정한 구체예에서, IL-22 폴리펩티드는 서열 번호:4를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

- [0468] 선천적 IL-22 분자의 핵산 및 폴리펩티드 서열과 함께, 이들 분자의 제조는 당업자에게 공지된 방법을 통해 달성될 수 있다. 예를 들면, IL-22 폴리펩티드는 IL-22 핵산을 내포하는 벡터로 형질전환되거나 또는 형질감염된 세포를 배양함으로써 생산될 수 있다. 당연히, 당해 분야에서 널리 공지된 대안적 방법이 IL-22를 제조하는 데 이용될 수 있는 것으로 예기된다. 예를 들면, IL-22 서열, 또는 이의 부분은 고체상 기술을 이용한 직접적인 펩티드 합성에 의해 생산될 수 있다 (참조: 예를 들면, Stewart et al., 1969, Solid-Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co., San Francisco, Calif. (1969); Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85:2149-2154). 시험관내 단백질 합성은 수동 기술을 이용하여 또는 자동화에 의해 수행될 수 있다. 자동화된 합성은 예를 들면, 제조업체의 사용설명서를 이용한 Applied Biosystems 펩티드 합성장치 (Foster City, Calif.)를 이용하여 달성될 수 있다. IL-22의 다양한 부분이 별개로 화학적으로 합성되고, 그리고 화학적 또는 효소적 방법을 이용하여 조합되어, 전장 IL-22가 생산될 수 있다.
- [0469] IL-22 변이체는 선천적 서열 IL-22 폴리펩티드를 인코딩하는 DNA 내로 적절한 뉴클레오티드 변화를 도입함으로써, 또는 원하는 IL-22 폴리펩티드의 합성에 의해 제조될 수 있다. 당업자는 아미노산 변화가 IL-22의 번역후 과정을 변경할 수 있다는, 예컨대 글리코실화 부위의 숫자 또는 위치를 변화시키거나 또는 막 정착 특징을 변경할 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0470] 본원에서 설명된 선천적 서열 IL-22 폴리펩티드에서 변이는 예를 들면, 보존성 및 비보존성 돌연변이에 대한 기술 및 지침, 예를 들면, U.S. 특허 번호 5,364,934에서 진술된 것들 중에서 어느 것을 이용하여 만들어질 수 있다. 변이는 상응하는 선천적 서열 또는 변이체 IL-22와 비교하여 아미노산 서열에서 변화를 야기하는, 선천적 서열 또는 변이체 IL-22를 인코딩하는 하나 또는 그 이상의 코돈의 치환, 결실 또는 삽입일 수 있다. 임의적으로 변이는 선천적 서열 IL-22 폴리펩티드의 도메인 중에서 하나 또는 그 이상에서 적어도 하나의 아미노산의 임의의 다른 아미노산으로의 치환에 의한다. 어떤 아미노산 잔기가 원하는 활성에 부정적으로 영향을 주지 않으면서 삽입되거나, 치환되거나 또는 결실될 수 있는 지를 결정함에 있어서 보도는 IL-22의 서열을 상동한 공지된 단백질 분자의 서열과 비교하고, 그리고 높은 상동성의 영역에서 만들어진 아미노산 서열 변화의 숫자를 최소화함으로써 발견될 수 있다. 아미노산 치환은 한 아미노산의 유사한 구조적 및/또는 화학적 성질을 갖는 다른 아미노산으로의 대체, 예컨대, 류신의 세린으로의 대체, 다시 말하면, 보존성 아미노산 대체의 결과일 수 있다. 삽입 또는 결실은 임의적으로 1 내지 5개 아미노산의 범위 안에 있을 수 있다. 허용된 변이는 서열에서 아미노산의 삽입, 결실 또는 치환을 계통적으로 만들고, 그리고 결과의 변이체를 예를 들면, 아래의 실시예에서 설명된 시험관내 검정에서 활성에 대해 검사함으로써 결정될 수 있다.
- [0471] 특정한 구체예에서, 관심되는 보존성 치환은 바람직한 치환의 표제 하에 표 2에서 도시된다. 만약 이런 치환이 생물학적 활성에서 변화를 유발하면, 표 2에서 예시적인 치환으로 표시되거나, 또는 아미노산 부류에 관하여 아래에 더욱 설명된 바와 같은 더욱 실제적인 변화가 도입되고, 그리고 산물이 선별검사된다.
- [0472] 본 발명의 범위 내에 포함되는 IL-22 폴리펩티드의 공유 변형의 다른 유형은 이들 폴리펩티드의 선천적 글리코실화 패턴을 변경하는 것을 포함한다. 본원에서 "선천적 글리코실화 패턴을 변경하는"은 선천적 서열 IL-22에서 발견되는 하나 또는 그 이상의 탄수화물 모이어티의 결실 및/또는 선천적 서열 IL-22 내에 존재하지 않는 하나 또는 그 이상의 글리코실화 부위의 부가 및/또는 글리코실화 부위(들)에 부착된 당 잔기의 비율 및/또는 조성의 변경을 의미하는 목적으로 의도된다.
- [0473] 폴리펩티드의 글리코실화는 전형적으로, N-연결되거나 또는 O-연결된다. IL-22 폴리펩티드에 글리코실화 부위의 부가는 아미노산 서열을 변경함으로써 달성될 수 있다. 이러한 변경은 예를 들면, 선천적 서열 IL-22에 하나 또는 그 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가, 또는 이들 잔기에 의한 치환에 의해 (N-연결된 글리코실화 부위의 경우에), 또는 O-연결된 글리코실화를 위한 인식 서열의 부가에 의해 만들어질 수 있다. IL-22 아미노산 서열은 특히, 원하는 아미노산으로 번역될 코돈이 산출되도록, IL-22 폴리펩티드를 인코딩하는 DNA를 미리 선별된 염기에서 돌연변이시킴으로써 DNA 수준에서 변화를 통해 임의적으로 변경될 수 있다.
- [0474] IL-22 폴리펩티드 상에서 탄수화물 모이어티의 숫자를 증가시키는 다른 수단은 이러한 폴리펩티드에 글리코시드의 화학적 또는 효소적 연계에 의한다. 이런 방법은 당해 분야에서, 예를 들면, WO 87/05330에서 및 Aplin et al., *CRC Crit. Rev. Biochem.*, pp. 259-306 (1981)에서 설명된다.
- [0475] IL-22 폴리펩티드 상에 존재하는 탄수화물 모이어티의 제거는 화학적으로 또는 효소적으로, 또는 글리코실화를 위한 표적으로서 역할을 하는 아미노산 잔기를 인코딩하는 코돈의 돌연변이 치환에 의해 달성될 수 있다. 화학적 데글리코실화 기술은 당해 분야에서 공지되고, 그리고 예를 들면, Hakimuddin et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 259:52 (1987) 및 Edge et al., *Anal. Biochem.* 118:131 (1981)에 의해 설명된다. 폴리펩티드 상에서

탄수화물 모이어티의 효소적 개열은 Thotakura et al., *Meth. Enzymol.* 138:350 (1987)에 의해 설명된 바와 같이, 다양한 엔도-와 엑소-글리코시다아제의 이용에 의해 달성될 수 있다.

- [0476] 변이는 당해 분야에서 공지된 방법, 예컨대 올리고뉴클레오티드-매개된 (특정 부위) 돌연변이유발, 알라닌 스캐닝, 그리고 PCR 돌연변이유발을 이용하여 만들어질 수 있다. IL-22 변이체 DNA를 생산하기 위해, 특정 부위 돌연변이유발 (Carter et al., 1986, *Nucl. Acids Res.* 13:4331; Zoller et al., 1987, *Nucl. Acids Res.* 10:6487), 카세트 돌연변이유발 (Wells et al., 1985, *Gene* 34:315), 제한 선별 돌연변이유발 (Wells et al., 1986, *Philos. Trans. R. Soc. London A* 317:415), 또는 다른 공지된 기술이 클로닝된 DNA에서 수행될 수 있다.
- [0477] IL-22 폴리펩티드의 단편 역시 본원에서 제공된다. 이런 단편은 N 말단 또는 C 말단에서 절두될 수 있거나, 또는 예를 들면, 전장 선천적 단백질과 비교할 때 내부 잔기를 결여할 수 있다. 일정한 단편은 본 발명의 IL-22 폴리펩티드의 원하는 생물학적 활성을 위해 필수적이지 않은 아미노산 잔기를 결여한다. 따라서, 일정한 구체예에서, IL-22 폴리펩티드의 단편은 생물학적으로 활성이다. 일정한 구체예에서, 전장 IL-22의 단편은 N 말단 신호 펩티드 서열을 결여한다.
- [0478] 선천적 서열 및 변이체 IL-22 폴리펩티드의 공유 변형은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 공유 변형의 한 가지 유형은 IL-22의 표적화된 아미노산 잔기를, IL-22 폴리펩티드의 선별된 측쇄 또는 N 또는 C 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화 작용제와 반응시키는 것을 포함한다. 이중기능성 작용제로 유도체화는 예를 들면, 항-IL-22 항체를 정제하기 위한 방법에서 이용을 위한, 예를 들면, 수불용성 지지체 매트릭스 또는 표면에 IL-22를 교차연결하는 데 유용하다. 통상적으로 이용되는 교차연결 작용제는 예를 들면, 1,1-비스(디아조-아세틸)-2-페닐에탄, 글루타르알데히드, N-히드록시숙신이미드 에스테르, 예를 들면, 4-아지도살리실산을 포함하는 에스테르, 디숙신이미딜 에스테르, 예컨대 3,3'-디티오비스(숙신이미딜-프로피온산염)을 비롯한 동종이중기능성 이미도에스테르, 이중기능성 말레이미드, 예컨대 비스-N-말레이미도-1,8-옥탄, 그리고 작용제, 예컨대 메틸-3-[(p-아지도페닐)디티오]프로피오이미데이트를 포함한다.
- [0479] 다른 변형은 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기의 각각 상응하는 글루타미닐 및 아스파르틸 잔기로의 탈아미드화, 프롤린 및 리신의 히드록실화, 세릴 또는 트레오닐 잔기의 히드록실 기의 인산화, 리신, 아르기닌 및 히스티딘 측쇄의 α-아미노 기의 메틸화 (T. E. Creighton, 1983, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86i), N 말단 아민의 아세틸화, 그리고 임의의 C 말단 카르복실 기의 아미드화를 포함한다.
- [0480] IL-22의 공유 변형의 다른 유형은 예를 들면, U.S. 특허 번호 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192; 또는 4,179,337에서 진술된 방식으로, IL-22 폴리펩티드를 다양한 비단백질성 중합체, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 또는 폴리옥시알킬렌 중에서 한 가지에 연결하는 것을 포함한다. 선천적 서열 및 변이체 IL-22는 또한, 다른 이중성 폴리펩티드 또는 아미노산 서열에 융합된, IL-22의 단편을 비롯한 IL-22를 포함하는 키메라 분자를 형성하는 방식으로 변형될 수 있다.
- [0481] 한 구체예에서, 이런 키메라 분자는 항-태그 항체가 선별적으로 결합할 수 있는 에피토프를 제공하는 태그 폴리펩티드와 IL-22의 융합을 포함한다. 에피토프 태그는 일반적으로, IL-22 폴리펩티드의 아미노 또는 카르복실 말단에서 배치된다. IL-22 폴리펩티드의 이런 에피토프-태그된 형태의 존재는 태그 폴리펩티드에 대한 항체를 이용하여 검출될 수 있다. 또한, 에피토프 태그의 제공은 항-태그 항체, 또는 에피토프 태그에 결합하는 다른 유형의 친화성 매트릭스를 이용한 친화성 정제에 의해, IL-22 폴리펩티드가 쉽게 정제될 수 있도록 한다. 다양한 태그 폴리펩티드 및 이들의 개별 항체는 당해 분야에서 널리 알려져 있다. 실례는 폴리히스티딘 (poly-his) 또는 폴리히스티딘-글리신 (poly-his-gly) 태그; 플루 HA 태그 폴리펩티드 및 이의 항체 12CA5 (Field et al., 1988, *Mol. Cell. Biol.*, 8:2159-2165); c-myc 태그 및 이것에 대한 8F9, 3C7, 6E10, G4 및 9E10 항체 (Evan et al., 1985, *Mol. Cell. Biol.* 5:3610-3616); 그리고 단순 헤르페스 바이러스 당단백질 D (gD) 태그 및 이의 항체 (Paborsky et al., 1990, *Protein Engineering* 3(6):547-553)를 포함한다. 다른 태그 폴리펩티드는 플래그-펩티드 (Hopp et al., 1988, *BioTechnology* 6:1204-1210); KT3 에피토프 펩티드 (Martin et al., 1992, *Science* 255:192-194); 튜블린 에피토프 펩티드 (Skinner et al., 1991, *J. Biol. Chem.* 266:15163-15166); 그리고 T7 유전자 10 단백질 펩티드 태그 (Lutz-Freyermuth et al., 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:6393-6397)를 포함한다.
- [0482] 다른 구체예에서, 키메라 분자는 IL-22 폴리펩티드 또는 이의 단편의 면역글로불린 또는 면역글로불린의 특정 영역과의 융합을 포함할 수 있다. 키메라 분자의 이가 형태의 경우에, 이런 융합은 IgG 분자의 Fc 영역에 대해

이루어질 수 있다. 이들 융합 폴리펩티드는 이중성 단백질 ("부착소")의 결합 특이성을 면역글로불린 불변 도메인의 작동체 기능과 조합하는 항체-유사 분자이고, 그리고 면역부착소로 종종 지칭된다. 구조적으로, 면역부착소는 IL-22의 아미노산 서열, 또는 이의 변이체, 그리고 면역글로불린 불변 도메인 서열의 융합을 포함한다. 면역부착소 분자의 부착소 부분은 전형적으로, 적어도 수용체 또는 리간드의 결합 부위를 포함하는 인접한 아미노산 서열이다. 면역부착소에서 면역글로불린 불변 도메인 서열은 임의의 면역글로불린, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 아형, IgA (IgA1 및 IgA2 포함), IgE, IgD, 또는 IgM으로부터 획득될 수 있다. 일정한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 변경된 작동체 활성을 전시한다.

[0483] IL-22 폴리펩티드, 또는 이의 단편은 예를 들면, 면역글로불린 중쇄 불변 영역 서열에 융합되어, IL-22-Ig 융합 단백질 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질)이 생산될 수 있다. IL-22 폴리펩티드는 인간 또는 무린 IL-22일 수 있다. 면역글로불린 중쇄 불변 영역 서열은 인간 또는 무린 면역글로불린 중쇄 불변 영역일 수 있다.

[0484] **B. 이들 방법에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 만드는 방법**

[0485] 본원에서 설명된 방법, 용도, 제조 물품 및 키트에서 이용되는 IL-22 Fc 융합 단백질은 임의의 적합한 방법에 의해, 예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질, 단편, 또는 이의 변이체를 인코딩하는 핵산을 내포하는 벡터로 형질전환되거나 또는 형질감염된 세포를 배양함으로써 제조될 수 있다. 일부 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 국제 특허 출원 번호 PCT/US2019/015277 (이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에서 기술된 방법에 의해 생산된다. 임의의 이런 벡터를 포함하는 숙주 세포 역시 제공된다. 임의의 적합한 숙주 세포, 예를 들면, 포유류 세포 (예를 들면, CHO 세포), 대장균 (*E. coli*), 또는 효모가 이용될 수 있다. 본원에서 설명된 임의의 IL-22 Fc 융합 단백질을 생산하기 위한 과정이 더욱 제공되고, 그리고 일반적으로, 원하는 IL-22 Fc 융합 단백질의 발현에 적합한 조건 하에 숙주 세포를 배양하고, 그리고 원하는 IL-22 Fc 융합 단백질을 세포 배양액으로부터 회수하고 임의적으로 정제하는 것을 수반한다.

[0486] 숙주 세포는 IL-22 폴리펩티드 생산을 위해 본원에서 설명된 발현 또는 클로닝 벡터로 형질감염되거나 또는 형질전환되고, 그리고 프로모터를 유도하거나, 형질전환체를 선별하거나, 또는 원하는 서열을 인코딩하는 유전자를 증폭하는 데 타당하면 변형된 전통적인 영양 배지에서 배양된다. 배양 조건, 예컨대 배지, 온도, pH 등은 과도한 실험 없이 당업자에 의해 선별될 수 있다. 일반적으로, 세포 배양의 생산성을 최대화하기 위한 원리, 프로토콜 및 실질적인 기술은 하기에서 발견될 수 있다: *Mammalian Cell Biotechnology: A Practical Approach*, M. Butler, ed. (IRL Press, 1991) 및 Sambrook et al., *위와 같음*.

[0487] 예를 들면, CaPO₄ 및 전기천공에 의한 형질감염의 방법은 당업자에게 알려져 있다. 이용된 숙주 세포에 따라서, 이런 세포에 타당한 표준 기술을 이용하여 형질전환이 수행된다. Sambrook et al., *위와 같음*에서 설명된 바와 같은, 염화칼슘을 이용한 칼슘 처리, 또는 전기천공이 실제적인 세포-벽 장벽을 내포하는 원핵생물 또는 다른 세포에 일반적으로 이용된다. 아그로박테리움 투메파시엔스 (*Agrobacterium tumefaciens*)로 감염이 Shaw et al., *Gene*, 23:315 (1983) 및 1989년 6월 29일자 공개된 WO 89/05859에 의해 설명된 바와 같이, 일정한 식물 세포의 형질전환에 이용된다. 이런 세포 벽이 없는 포유류 세포의 경우에, Graham and van der Eb, *Virology*, 52:456-457 (1978)의 인산칼슘 침전법이 이용될 수 있다. 포유류 세포 숙주 시스템 형질전환의 일반적인 양상은 U.S. 특허 번호 4,399,216에서 설명되었다. 효모 내로 형질전환은 전형적으로 Van Solingen et al., *J. Bact.*, 130:946 (1977) 및 Hsiao et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 76:3829 (1979)의 방법에 따라서 실행된다. 하지만, DNA를 세포 내로 도입하기 위한 다른 방법, 예컨대 핵 미세주입, 전기천공, 무손상 세포와의 세균 원형질체 융합, 또는 다가양이온, 예를 들면, 폴리브렌, 폴리오르니틴이 또한 이용될 수 있다. 포유류 세포를 형질전환하기 위한 다양한 기술에 대해, Keown et al., *Methods in Enzymology*, 185:527-537 (1990) 및 Mansour et al., *Nature*, 336:348-352 (1988)를 참조한다.

[0488] 본 발명의 재조합적으로 발현된 폴리펩티드는 배양 배지로부터 또는 숙주 세포 용해물로부터 회수될 수 있다. 하기의 절차는 적합한 정제 절차를 예시한다: 이온 교환 칼럼 상에서 분별; 에탄올 침전; 역상 HPLC; 실리카 상에서 또는 양이온-교환 수지, 예컨대 DEAE 상에서 크로마토그래피; 크로마토포커싱; SDS-PAGE; 황산암모늄 침전; 예를 들면, 세파덱스 G-75를 이용한 겔 여과; 오염체, 예컨대 IgG를 제거하기 위한 단백질 A 세파로오스 칼럼; 그리고 본 발명의 폴리펩티드의 에피토프-태깅된 형태에 결합하는 금속 킬레이팅 칼럼. 단백질 정제의 다양한 방법이 이용될 수 있고, 그리고 이런 방법은 당해 분야에서 공지되고 예를 들면, Deutscher, *Methods in Enzymology*, 182 (1990); Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, Springer-Verlag, New York (1982)에서 설명된다. 선택되는 정제 단계(들)는 예를 들면, 이용되는 생산 과정의 성격 및 생산된 특정 폴리펩티드에 의존할 것이다.

- [0489] 당해 분야에서 널리 알려져 있는 대안적 방법이 본 발명의 폴리펩티드를 제조하는 데 이용될 수 있다. 예를 들면, 폴리펩티드 또는 이의 부분을 인코딩하는 서열은 고체상 기술을 이용한 직접적인 펩티드 합성에 의해 생산될 수 있다 (참조: 예를 들면, Stewart et al., 1969, *Solid-Phase Peptide Synthesis*, W.H. Freeman Co., San Francisco, CA; Merrifield, J. 1963, *Am. Chem. Soc.*, 85:2149-2154). 시험관내 단백질 합성은 수동 기술을 이용하여 또는 자동화에 의해 수행될 수 있다. 자동화된 합성은 예를 들면, 제조업체의 사용설명서에 따라 Applied Biosystems 펩티드 합성장치 (Foster City, CA)를 이용하여 달성될 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드 또는 이의 부분의 다양한 부분이 별개로 화학적으로 합성되고, 그리고 화학적 또는 효소적 방법을 이용하여 조합되어, 전장 폴리펩티드 또는 이의 부분이 생산될 수 있다.
- [0490] 다른 구체예에서, 본 발명은 이중성 폴리펩티드 또는 아미노산 서열에 융합된 임의의 본원에서 설명된 폴리펩티드를 포함하는 키메라 분자를 제공한다. 이런 키메라 분자의 실례는 에피토프 태그 서열 또는 면역글로불린의 Fc 영역에 융합된 임의의 본원에서 설명된 폴리펩티드를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0491] 본원에서 벡터에서 DNA를 클로닝하거나 또는 발현하기 위한 적합한 숙주 세포는 원핵생물, 효모, 또는 고등 진핵생물 세포를 포함한다. 적합한 원핵생물은 진정세균, 예컨대 그람 음성 또는 그람 양성 생물체, 예를 들면, 장내세균 (Enterobacteriaceae), 예컨대 대장균 (*E. coli*)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 다양한 대장균 (*E. coli*) 균주, 예컨대 대장균 (*E. coli*) K12 균주 MM294 (ATCC 31,446); 대장균 (*E. coli*) X1776 (ATCC 31,537); 대장균 (*E. coli*) 균주 W3110 (ATCC 27,325) 및 K5 772 (ATCC 53,635)가 공개적으로 가용하다.
- [0492] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물, 예컨대 실모양 균류 또는 효모가 IL-22-인코딩 벡터에 대한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 사카로미세스 세레비시에 (*Saccharomyces cerevisiae*)는 통상적으로 이용되는 하등 진핵 숙주 미생물이다.
- [0493] 글리코실화된 IL-22의 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 다세포 생물체로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 실례는 곤충 세포, 예컨대 초파리 (*Drosophila*) S2 및 스포도프테라 (*Spodoptera*) Sf9뿐만 아니라 식물 세포를 포함한다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 실례는 중국 햄스터 난소 (CHO) 및 COS 세포를 포함한다. 더욱 특정한 실례는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포 (COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 세포 (현탁 배양에서 성장을 위해 하위클로닝된 293 또는 293 세포, Graham et al., *J. Gen Virol.*, 36:59 (1977)); 중국 햄스터 난소 세포/-DHFR (CHO, Urlaub and Chasin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:4216 (1980)); 생쥐 세르톨리 세포 (TM4, Mather, *Biol. Reprod.*, 23:243-251 (1980)); 인간 폐 세포 (W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포 (Hep G2, HB 8065); 그리고 생쥐 유방 종양 세포 (MMT 060562, ATCC CCL51)를 포함한다. 적합한 숙주 세포의 선별은 당해 분야의 기술 내에 있는 것으로 간주된다.
- [0494] IL-22를 인코딩하는 핵산 (예를 들면, cDNA 또는 유전체 DNA)은 클로닝 (DNA의 증폭)을 위해 또는 발현을 위해 복제가능 벡터 내로 삽입될 수 있다. 다양한 벡터가 공개적으로 가용하다. 벡터는 예를 들면, 플라스미드, 코스미드, 바이러스 입자, 또는 파지의 형태일 수 있다. 적절한 핵산 서열은 다양한 절차에 의해 벡터 내로 삽입될 수 있다. 일반적으로, DNA는 당해 분야에서 공지된 기술을 이용하여 적절한 제한 엔도뉴클레아제 부위(들) 내로 삽입된다. 벡터 성분은 일반적으로, 신호 서열, 복제 기점, 하나 또는 그 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터, 그리고 전사 종결 서열 중에서 한 가지 또는 그 이상을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 이들 성분 중에서 한 가지 또는 그 이상을 내포하는 적합한 벡터의 작제는 당업자에게 알려져 있는 표준 결찰 기술을 이용한다.
- [0495] IL-22 폴리펩티드는 직접적으로뿐만 아니라 성숙 단백질 또는 폴리펩티드의 N 말단에서 특정한 개열 부위를 갖는 신호 서열 또는 다른 폴리펩티드일 수 있는 이중성 폴리펩티드와의 융합 폴리펩티드, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질로서 재조합적으로 생산될 수 있다. 일반적으로, 신호 서열은 벡터의 성분일 수 있거나, 또는 이것은 벡터 내로 삽입되는 IL-22 DNA의 일부분일 수 있다. 신호 서열은 예를 들면, 알칼리성 포스포타아제, 페니실린분해효소, 1 pp, 또는 열저항 장독소 II 리더의 군에서 선택되는 원핵 신호 서열일 수 있다. 효모 분비의 경우에, 신호 서열은 예를 들면, 효모 전화효소 리더, 알파 인자 리더 (사카로미세스 (*Saccharomyces*) 및 클루이베로미세스 (*Kluyveromyces*) 알파-인자 리더 포함, 후자는 U.S. 특허 번호 5,010,182에서 설명됨), 또는 산성 인산분해효소 리더, 칸디다 알비칸스 (*C. albicans*) 글루코아밀라아제 리더 (1990년 4월 4일자 공개된 EP 362,179), 또는 1990년 11월 15일자 공개된 WO 90/13646에서 설명된 신호일 수 있다. 포유류 세포 발현에서, 포유류 신호 서열, 예컨대 동일한 또는 관련된 종의 분비된 폴리펩티드로부터 신호 서열뿐만 아니라 바이러스 분비 리더가 단백질의 분비를 주도하는데 이용될 수 있다.
- [0496] 발현과 클로닝 벡터 둘 모두 벡터가 하나 또는 그 이상의 선별된 숙주 세포에서 복제하는 것을 가능하게 하는

핵산 서열을 내포한다. 이런 서열은 다양한 세균, 효모 및 바이러스에 대해 널리 알려져 있다. 플라스미드 pBR322로부터 복제 기점은 대부분의 그람 음성균에 적합하고, 2: 플라스미드 복제 기점은 효모에 적합하고, 그리고 다양한 바이러스 복제 기점 (SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, VSV 또는 BPV)은 포유류 세포에서 클로닝 벡터에 유용하다.

[0497] 발현과 클로닝 벡터는 선별가능 마커로 또한 명명되는 선별 유전자를 전형적으로 내포할 것이다. 전형적인 선별 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소, 예컨대 암피실린, 네오마이신, 메토틱사트 또는 테트라사이클린에 대한 내성을 부여하거나, (b) 영양요구성 결함을 보완하거나, 또는 (c) 복합 배지로부터 가용하지 않은 결정적인 영양소를 공급하는 단백질을 인코딩한다 (예를 들면, 바실루스의 경우에 D-알라닌 라세미화효소를 인코딩하는 유전자).

[0498] 포유류 세포에 대한 적합한 선별가능 마커의 실례는 IL-22 핵산을 흡수하는 데 적절한 세포의 확인을 가능하게 하는 것, 예컨대 DHFR 또는 티미딘 키나아제이다. 야생형 DHFR이 이용될 때 적합한 숙주 세포는 Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216 (1980)에 의해 설립된 바와 같이 제조되고 증식된, DHFR 활성이 결함되는 CHO 세포주이다. 효모에서 이용을 위한 적합한 선별 유전자는 효모 플라스미드 YRp7 내에 존재하는 trp1 유전자이다 (참조: 예를 들면, Stinchcomb et al., Nature, 282:39(1979); Kingsman et al., Gene, 7:141 (1979); Tschemper et al., Gene, 10:157 (1980)). trp1 유전자는 트립토판에서 성장하는 능력을 결여하는 효모의 돌연변이 균주에 대한 선별 마커, 예를 들면, ATCC 번호 44076 또는 PEP4-1을 제공한다 (Jones, Genetics, 85:12 (1977)).

[0499] 발현과 클로닝 벡터는 통상적으로, mRNA 합성을 주도하기 위해 IL-22 핵산 서열에 작동가능하게 연결된 프로모터를 내포한다. 다양한 잠재적인 숙주 세포에 의해 인식되는 프로모터는 널리 알려져 있다. 원핵 숙주용으로 적합한 프로모터는 구적법-락타마아제 및 락토오스 프로모터 시스템 (참조: 예를 들면, Chang et al., Nature, 275:615 (1978); Goeddel et al., Nature, 281:544 (1979)), 알칼리성 포스파타아제, 트립토판 (trp) 프로모터 시스템 (참조: 예를 들면, Goeddel, Nucleic Acids Res., 8:4057 (1980); EP 36,776), 그리고 하이브리드 프로모터, 예컨대 tac 프로모터 (참조: 예를 들면, deBoer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80:21-25 (1983))를 포함한다. 세균 시스템에서 이용을 위한 프로모터는 또한, IL-22를 인코딩하는 DNA에 작동가능하게 연결된 샤인 달가노 (S.D.) 서열을 내포할 것이다.

[0500] 효모 숙주용으로 적합한 프로모터 서열의 실례는 3-포스포글리세린산 키나아제 (참조: 예를 들면, Hitzeman et al., J. Biol. Chem, 255:2073 (1980)) 또는 다른 당분해 효소 (참조: 예를 들면, Hess et al., J. Adv. Enzyme Reg., 7:149 (1968); Holland, Biochemistry, 17:4900 (1978)), 예컨대 에놀라아제, 글리세르알데히드-3-인산염 탈수소효소, 헥소키나아제, 피루브산염 탈카복실화효소, 포스포프럭토키나아제, 글루코오스-6-인산염 이성화효소, 3-포스포글리세린산 무타아제, 피루브산 키나아제, 삼탄당인산염 이성화효소, 포스포글루코오스 이성화효소 및 글루코키나아제에 대한 프로모터를 포함한다.

[0501] 성장 조건에 의해 제어되는 전사의 추가 이점을 갖는 유도성 프로모터인 다른 효모 프로모터는 알코올 탈수소효소 2, 이소시토크롬 C, 산성 인산분해효소, 질소 물질대사와 연관된 분해 효소, 메탈로티오네인, 글리세르알데히드-3-인산염 탈수소효소, 그리고 말토오스와 갈락토오스 활용을 책임지는 효소에 대한 프로모터 영역이다. 효모 발현에서 이용을 위한 적합한 벡터와 프로모터는 EP 73,657에서 더욱 설명된다.

[0502] 포유류 숙주 세포에서 벡터로부터 IL-22 전사는 예를 들면, 바이러스, 예컨대 폴리오마 바이러스, 계두바이러스 (1989년 7월 5일자 공개된 UK 2,211,504), 아데노바이러스 (예컨대, 아데노바이러스 2), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 시토메갈로바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스 및 유인원 바이러스 40 (SV40)의 유전체로부터 획득된 프로모터, 이중성 포유류 프로모터, 예를 들면, 액틴 프로모터 또는 면역글로불린 프로모터, 그리고 열 충격 프로모터에 의해 제어되는데, 단서로서 이런 프로모터는 숙주 세포 시스템과 양립해야 한다.

[0503] 고등 진핵생물에 의한, IL-22 폴리펩티드를 인코딩하는 DNA의 전사는 인핸서 서열을 벡터 내로 삽입함으로써 증가될 수 있다. 인핸서는 통상적으로 약 10 내지 300 bp인, DNA의 시스-작용 요소인데, 이것은 프로모터에 작용하여 이의 전사를 증가시킨다. 포유류 유전자 (글로빈, 엘라스타아제, 알부민, α-태아단백질 및 인슐린)로부터 많은 인핸서 서열이 현재 알려져 있다. 하지만, 전형적으로, 진핵 세포 바이러스로부터 인핸서가 이용될 것이다. 실례는 복제 기점의 후기 측면에서 SV40 인핸서 (bp 100-270), 시토메갈로바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 기점의 후기 측면에서 폴리오마 인핸서, 그리고 아데노바이러스 인핸서를 포함한다. 인핸서는 IL-22 코딩 서열의 5' 또는 3' 위치에서 벡터 내로 스플라이싱될 수 있지만, 바람직하게는 프로모터로부터 5' 부위에

서 위치된다.

- [0504] 진핵 숙주 세포 (효모, 균류, 곤충, 식물, 동물, 인간, 또는 다른 다세포 생물체로부터 유핵 세포)에서 이용되는 발현 벡터는 또한, 전사의 종결 및 mRNA 안정화에 필요한 서열을 내포할 것이다. 이런 서열은 통상적으로, 진핵 또는 바이러스 DNAs 또는 cDNAs의 5' 및 때때로 3' 비번역 영역으로부터 가용하다. 이들 영역은 IL-22를 인코딩하는 mRNA의 번역되지 않은 부분에서 폴리아데닐화된 단편으로서 전사된 뉴클레오티드 분절을 내포한다.
- [0505] 재조합 척추동물 세포 배양에서 IL-22의 합성에 적응에 적합한 또 다른 방법, 벡터 및 숙주 세포는 Gething et al., Nature, 293:620-625 (1981); Mantei et al., Nature, 281:4046 (1979); EP 117,060; 및 EP 117,058에서 설명된다.
- [0506] 유전자 증폭 및/또는 발현은 본원에서 제공된 서열에 근거하여, 예를 들면, 전통적인 서던 블로팅, mRNA의 전사를 정량하기 위한 노던 블로팅 (참조: 예를 들면, Thomas, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:5201-5205 (1980)), 도트 블로팅 (DNA 분석), 또는 온당하게 표지화된 프로브를 이용한 제자리 혼성화에 의해 표본에서 직접적으로 측정될 수 있다. 대안으로, DNA 이중나선, RNA 이중나선, 그리고 DNA-RNA 하이브리드 이중나선 또는 DNA-단백질 이중나선을 비롯한, 특정한 이중나선을 인식할 수 있는 항체가 이용될 수 있다. 항체는 차례로 표지화될 수 있고, 그리고 검정이 실행될 수 있는데, 여기서 이중나선이 표면에 결합되고, 따라서 표면상에서 이중나선의 형성 시에, 이러한 이중나선에 결합된 항체의 존재가 검출될 수 있다.
- [0507] 대안으로, 유전자 발현은 유전자 산물의 발현을 직접적으로 정량하기 위한 면역학적 방법, 예컨대 세포 또는 조직 절편의 면역조직화학적 염색 및 세포 배양액 또는 체액의 검정에 의해 측정될 수 있다. 표본 유체의 면역조직화학적 염색 및/또는 검정에 유용한 항체는 단일클론 또는 다중클론 중에서 어느 한 가지일 수 있고, 그리고 임의의 포유동물에서 제조될 수 있다. 편의하게, 항체는 선천적 서열 IL-22 폴리펩티드에 대해, 또는 본원에서 제공된 DNA 서열에 근거된 합성 펩티드에 대해, 또는 IL-22 DNA에 융합되고 특이적 항체 에피토프를 인코딩하는 외인성 서열에 대해 제조될 수 있다.
- [0508] IL-22 Fc 융합 단백질은 배양 배지로부터 또는 숙주 세포 용해물로부터 회수될 수 있다. 만약 막-결합되면, 이것은 적합한 세정제 용액 (예를 들면, TRITON® X-100)을 이용하여 또는 효소적 개열에 의해 막으로부터 방출될 수 있다. IL-22의 발현에서 이용되는 세포는 다양한 물리적 또는 화학적 수단, 예컨대 동결 해동 사이클링, 초음파처리, 기계적 파괴, 또는 세포 용해 작용제에 의해 파괴될 수 있다.
- [0509] 재조합 세포 단백질 또는 폴리펩티드로부터 IL-22 Fc 융합 단백질을 정제하는 것이 선호될 수 있다. 하기의 절차는 적합한 정제 절차를 예시한다: 이온 교환 칼럼 상에서 분별; 에탄올 침전; 역상 HPLC; 실리카 상에서 또는 양이온-교환 수지, 예컨대 DEAE 상에서 크로마토그래피; 크로마토포커싱; SDS-PAGE; 황산암모늄 침전; 예를 들면, 세파덱스 G-75를 이용한 겔 여과; 오염체, 예컨대 IgG를 제거하기 위한 단백질 A 세파로오스 칼럼; 그리고 IL-22 폴리펩티드의 에피토프-태깅된 형태에 결합하는 금속 킬레이팅 칼럼. 단백질 정제의 다양한 방법이 이용될 수 있고, 그리고 이런 방법은 당해 분야에서 공지되고 예를 들면, Deutscher, Methods in Enzymology, 182 (1990); Scopes, Protein Purification: Principles and Practice, Springer-Verlag, New York (1982)에서 설명된다. 선택되는 정제 단계(들)는 예를 들면, 이용되는 생산 과정의 성격 및 생산된 특정 IL-22에 의존할 것이다. 전술된 일반적인 방법은 IL-2 Fc 융합 단백질의 제조에도 적용될 수 있다.
- [0510] 유사하게, IL-22 Fc 융합 단백질은 예를 들면, 하기에서 설명된 바와 같은 재조합 방법과 조성물을 이용하여 생산될 수 있다: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press) 및 *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications* (Innis, et al. 1990, Academic Press, San Diego, CA). 한 구체예에서, 본원에서 설명된 IL-22 Fc 융합 단백질을 인코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 추가 구체예에서, 이런 핵산을 포함하는 하나 또는 그 이상의 벡터 (예를 들면, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구체예에서, 이런 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 숙주 세포는 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터를 포함한다 (예를 들면, 이것으로 형질전환되었다). 일정한 구체예에서, 벡터는 발현 벡터이다. 한 구체예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들면, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프구양 세포 (예를 들면, YO, NSO, Sp20 세포)이다. 한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질을 만드는 방법이 제공되는데, 여기서 상기 방법은 Fc 융합 단백질의 발현에 적합한 조건 하에, 상기 제시된 바와 같은 IL-22 Fc 융합 단백질을 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하고, 그리고 임의적으로, Fc 융합 단백질을 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 회수하는 것을 포함한다.

- [0511] IL-22 Fc 융합 단백질의 재조합 생산의 경우에, 예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 Fc 융합 단백질을 인코딩하는 핵산이 단리되고, 그리고 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 또는 그 이상의 벡터 내로 삽입된다. 이런 핵산은 전통적인 절차를 이용하여 (예를 들면, 융합 단백질을 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용함으로써) 쉽게 단리되고 염기서열결정될 수 있다. 일정한 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질을 제조할 때, IL-22 폴리펩티드 또는 이의 단편을 인코딩하는 핵산은 불변 도메인 상에서 특정된 위치에서 면역글로불린 불변 도메인 서열을 인코딩하는 핵산에 결합되어, IL-22의 C 말단에서 Fc 융합이 산출될 수 있다; 하지만 N 말단 융합 역시 가능하다.
- [0512] IL-22 Fc 융합 단백질을 작제하는 한 가지 실례로서, IL-22를 인코딩하는 DNA는 IL-22를 인코딩하는 DNA의 3' 단부에서 또는 이의 근위에, 그리고 성숙 폴리펩티드 (여기서 상이한 리더의 이용이 예기된다)의 N 말단 단부를 인코딩하는 DNA에서 또는 이와 가까운 지점에서, 또는 IL-22 전장 단백질 (여기서 선천적 신호가 이용된다)에 대한 N 말단 코딩 영역에서 또는 이의 근위에 제한 효소에 의해 개열된다. 이러한 DNA 단편은 이후, 면역글로불린 경쇄 또는 중쇄 불변 영역을 인코딩하는 DNA 내로 쉽게 삽입되고, 그리고 필요하면, 결실 돌연변이유발에 의해 맞춤된다. 바람직하게는, 융합 단백질이 인간에 대한 생체내 요법용 의도될 때, 이것은 인간 면역글로불린이다.
- [0513] 일부 구체예에서, IL-22-면역글로불린 키메라는 단량체, 이종 또는 동종다합체, 또는 이합체 또는 사합체로서 조립된다. 일반적으로, 이들 조립된 면역글로불린은 하기의 다이어그램에 의해 표시되는 바와 같은 공지된 단위 구조를 가질 것이다. 기본 4개 사슬 구조 단위가 IgG, IgD 및 IgE가 존재하는 형태이다. 4개 사슬 단위는 더욱 높은 분자량 면역글로불린에서 반복된다; IgM은 일반적으로 디설피드 결합에 의해 묶인 기본 4-사슬 단위의 오합체로서 존재한다. IgA 글로불린 및 가끔 IgG 글로불린은 혈청에서 다합체성 형태로 존재할 수도 있다. 다합체의 경우에, 4개 사슬 단위 각각은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. Capon et al. U.S. 특허 번호 5,116,964 (본원에서 전체적으로 참조로서 편입됨)를 또한 참조한다.
- [0514] 면역글로불린 경쇄 또는 중쇄 불변 영역을 인코딩하는 DNA는 알려져 있거나 또는 cDNA 라이브러리로부터 쉽게 가용하거나 또는 합성된다. 참조: 예를 들면, Adams et al., *Biochemistry* 19:2711-2719 (1980); Gough et al., *Biochemistry* 19:2702-2710 (1980); Dolby et al; P.N.A.S. USA, 77:6027-6031 (1980); Rice et al P.N.A.S USA 79:7862-7865 (1982); Falkner et al; *Nature* 298:286-288 (1982); 및 Morrison et al; *Ann. Rev. Immunol.* 2:239-256 (1984). 내인성 리더 서열을 갖는 인간 IL-22를 인코딩하는 DNA 서열이 본원에서 제공된다 (서열 번호:70). 알려져 있거나 또는 cDNA 라이브러리로부터 쉽게 가용한 다른 원하는 결합 파트너를 인코딩하는 DNA 서열이 본 발명의 실시에서 적합하다.
- [0515] 본 발명의 IL-22 Fc 융합 단백질을 인코딩하는 DNA는 발현을 위해 숙주 세포 내로 형질감염된다. 만약 다합체가 요망되면, 숙주 세포는 다합체를 구성할 각 사슬을 인코딩하는 DNA로 형질전환되는데, 최적으로는 숙주 세포는 다합체의 사슬을 원하는 방식으로 조립할 수 있도록 선별된다. 만약 숙주 세포가 형질감염에 앞서 면역글로불린을 생산하면, 단지 경쇄 또는 중쇄에 융합된 결합 파트너로 형질감염시켜 이종항체를 생산하는 것만이 필요하다. 결합 파트너 도메인을 보유하는 하나 또는 그 이상의 팔 및 동반자 가변 영역을 보유하는 하나 또는 그 이상의 팔을 갖는 전술된 면역글로불린은 결합 파트너 리간드 및 항원 또는 치료적 모이터에 대한 이종 특이성을 유발한다. 복수의 특이성을 갖는 폴리펩티드, 예컨대 상기 논의된 이종삼합체성 면역글로불린을 생산하기 위해, 복수로 공동형질전환된 세포가 전술된 재조합 방법에서 이용된다.
- [0516] 비록 본 발명의 면역부착소에서 면역글로불린 경쇄의 존재가 필요한 것은 아니지만, 면역글로불린 경쇄는 IL-22-면역글로불린 중쇄 융합 폴리펩티드에 어느 한 쪽이 공유적으로 연관된 상태로 존재할지도 모른다. 이 경우에 있어서, 면역글로불린 경쇄를 인코딩하는 DNA는 전형적으로, IL-22-면역글로불린 중쇄 융합 단백질을 인코딩하는 DNA와 공동발현된다. 분비 시에, 하이브리드 중쇄와 경쇄는 공유적으로 연관되어, 2개의 디설피드 연계된 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍을 포함하는 면역글로불린-유사 구조를 제공할 것이다. 이런 구조의 제조에 적합한 방법은 예를 들면, 1989년 3월 28일자 허여된 U.S. 특허 번호 4,816,567에서 개시된다. 표적 단백질-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 본원에서 설명된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질은 특히 글리코실화 및 Fc 작동체 기능이 필요하지 않거나 또는 유해할 때 세균에서 생산될 수 있다. 세균에서 폴리펩티드의 발현에 대해, 예를 들면, U.S. 특허 번호 5,648,237, 5,789,199 및 5,840,523을 참조한다. 대장균 (*E. coli*)에서 항체 단편의 발현을 설명하는, Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254를 또한 참조한다. 발현 후, Fc 융합 단백질은 가용성 분획물에서 세균 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고 더욱 정제될 수 있다. 실시

에 섹션에서 예시된 바와 같이, 추가 정제 방법은 제한 없이, 단백질 A 칼럼을 이용한 정제를 포함한다.

- [0517] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물, 예컨대 글리코실화 경로가 "인간화"되어, 부분적으로 또는 완전 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체의 생산을 유발하는 균류 및 효모 균주를 비롯한, 실모양 균류 또는 효모가 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 참조: Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004) 및 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).
- [0518] 글리코실화된 단백질의 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 또한, 다세포 생물체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 실례는 식물과 곤충 세포를 포함한다. 특히, 스포도프테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해, 곤충 세포와 함께 이용될 수 있는 다양한 바콜로바이러스 균주가 확인되었다.
- [0519] 식물 세포 배양액 또한, 숙주로서 활용될 수 있다. 참조: 예를 들면, US 특허 번호 5,959,177; 6,040,498; 6,420,548; 7,125,978; 및 6,417,429 (유전자도입 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 설명).
- [0520] 척추동물 세포 또한, 숙주로서 이용될 수 있다. 예를 들면, 현탁 상태에서 성장하도록 적응되는 포유류 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 다른 실례는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주 (COS-7); 인간 배아 신장 세포주 (예를 들면, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에서 설명된 바와 같은 293 또는 293 세포); 아기 햄스터 신장 세포 (BHK); 생쥐 세르톨리 세포 (예를 들면, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에서 설명된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 경부 암종 세포 (HELA); 개 신장 세포 (MDCK; 버팔로 쥐 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 생쥐 유방 종양 (MMT 060562); 예를 들면, Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에서 설명된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유류 숙주 세포주는 DHFR⁻ CHO 세포를 비롯한, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생산에 적합한 일정한 포유류 숙주 세포주에 관한 리뷰를 위해, 예를 들면, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)을 참조한다.

[0521] **C. 검정**

[0522] 본원에서 설명된 방법, 용도, 제조 물질 및 키트에서 이용을 위한 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질, 또는 이들의 제약학적 조성물)은 당해 분야에서 공지된 다양한 검정에 의해, 그들의 물리적/화학적 성질 및/또는 생물학적 활성에 대해 확인되거나, 선별검사되거나, 또는 특정화될 수 있다.

[0523] **1. 결합 검정 및 다른 검정**

[0524] 한 양상에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 예를 들면, 공지된 방법, 예컨대 ELISA, 웨스턴 블롯팅 분석, 스키타드에 의한 세포 표면 결합, 표면 플라즈몬 공명에 의해 수용체 결합 활성에 대해 검사된다. 다른 양상에서, 경쟁 검정이 IL-22 수용체에 결합에 대해 IL-22 Fc 융합 단백질과 경쟁하는 항체를 확인하는 데 이용될 수 있다. 추가의 양상에서, 본 발명의 IL-22 Fc 융합 단백질은 생물학적 표본 내에 존재하는 IL-22 수용체 또는 IL22-결합 단백질 (가용성 수용체)의 존재 또는 양을 검출하는 데 이용될 수 있다. 추가의 양상에서, 본 발명의 IL-22 Fc 융합 단백질은 생물학적 표본 내에 존재하는 IL-22 수용체의 존재 또는 양을 검출하는 데 이용될 수 있다. 일정한 구체예에서, 생물학적 표본은 먼저, 표본 내에 임의의 Fc 수용체를 포화시키기 위해 비특이적 아이소타입 대조항체로 차단된다. 예시적인 검정은 국제 특허 출원 번호 PCT/US2019/015268의 실시예 1에서 설명되고, 상기 문헌은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0525] **2. 활성 검정**

[0526] 한 양상에서, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 생물학적 활성을 확인하기 위한 검정이 제공된다. 조성물 (예를 들면, 제약학적 조성물)에서 IL-22 폴리펩티드 또는 IL-22 Fc 융합 단백질의 생물학적 활성은 예를 들면, IL-22 수용체에 결합, IL-22 신호전달 자극, 그리고 STAT3 또는 REG3 (PAP 또는 HIP/PAP (간암종-장-췌장/췌장 연관된 단백질로서 또한 알려져 있음) 발현 유도를 포함할 수 있다. 게다가, 심혈관 질환 또는 장애의 경우에는, 생물학적 활성이 죽상경화판의 형성에 영향을 주는, 특히 죽상경화판 형성을 저해하는 것을 포함할 수 있다. 플라크 형성의 저해는 당업자에게 공지된 임의의 적합한 영상화 방법에 의해 사정될 수 있다.

[0527] **3. 안정성 검정**

[0528] 한 양상에서, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 안정성을 결정하기 위한 검정이 제공된다. 예를 들면, 조성물 (예를 들면, 제약학적 조성물)은 응집체 형성의 평가 (예를 들면, 크기 배제 크로마토그래피를 이용하여, 혼탁도를 측정함으로써 및/또는 시각적 검사에 의해); ROS 형성의 평가 (예를 들면, 광 스트레스 검정 또는 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판) 중염산염 (AAPH) 스트레스 검정을 이용함으로써); 상기 단백질의 특정한 아미노산 잔기 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질의 Met 잔기)의 산화; 양이온 교환 크로마토그래피, 이미지 모세관 등전위 초점 (icIEF) 또는 모세관 구역 전기이동을 이용하여 전하 이질성을 사정함으로써; 아미노 말단 또는 카르복시 말단 서열 분석; 질량 분광계 분석; 환원된 폴리펩티드 및 무손상 폴리펩티드 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질)를 비교하는 SDS-PAGE 분석; 펩티드 지도 (예를 들면, 트립신 또는 LYS-C) 분석; 상기 단백질의 생물학적 활성 또는 표적 결합 기능 (예를 들면, IL-22 수용체에 IL-22 Fc 융합 단백질의 결합)의 평가; 기타 등등을 비롯한, 다양한 상이한 방식으로 정성적으로 및/또는 정량적으로 평가될 수 있다. 불안정은 하기 중에서 한 가지 또는 그 이상을 수반할 수 있다: 응집, 탈아미드화 (예를 들면, Asn 탈아미드화), 산화 (예를 들면, Met 산화 및/또는 Trp 산화), 이성화 (예를 들면, Asp 이성화), 클리핑/가수분해/단편화 (예를 들면, 힌지 영역 단편화), 숙신이미드 형성, 대합되지 않은 시스테인(들), N 말단 연장, C 말단 처리, 글리코실화 차이, 기타 등등. 예시적인 검정은 U.S. 특허가출원 번호 62/622,704의 실시예 1 및 실시예 3에서 설명되고, 상기 문헌은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0529] **D. 이들 방법에서 이용을 위한 접합체**

[0530] 본원에서 설명된 방법, 용도, 제조 물품 및 키트 중에서 어느 것에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 검출, 조제, 반감기 연장, 면역원성 경감, 또는 조직 침투를 위한 한 가지 또는 그 이상의 작용제에 접합된 본원에서 설명된 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 접합체일 수 있다. 접합의 예시적인 유형은 제한 없이, 폐길화 및 방사성동위원소에 접합을 포함한다.

[0531] 다른 구체예에서, 접합체는 방사성 원자에 접합되어 방사접합체를 형성하는, 본원에서 설명된 바와 같은 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사접합체의 생산에 가용하다. 실례는 At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹², 그리고 Lu의 방사성동위원소를 포함한다. 방사접합체가 검출에 이용될 때, 이것은 신티그래피 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들면, tc99m 또는 I123, 또는 핵 자기 공명 (NMR) 영상화 (자기 공명 영상법, MRI로서 또한 알려져 있음)을 위한 스핀 표지, 예컨대 이번에도 요오드-123, 요오드-131, 인듐-111, 플루오르-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간, 또는 철을 포함할 수 있다.

[0532] **E. 추가 치료 방법 및 용도**

[0533] 본 발명은 아래에 설명된 추가 치료 방법 및 용도를 제공한다.

[0534] 본원에서 설명된 임의의 방법, 투약 섭생 및 투약 주기는 심혈관 질환과 장애, 대사 증후군, 급성 내독소혈증 및 패혈증, 피부 질환 (예를 들면, 화농성 한선염), COPD, 비알코올성 지방산 간 질환 (예를 들면, NASH), 그리고 당뇨병을 치료하는 데 이용될 수 있다. 소정의 질환 또는 장애의 예방, 치료, 또는 이의 심각도에서 감소를 위해, 본 발명의 조성물의 적절한 용량은 상기 규정된 바와 같이 치료되는 질환 또는 장애의 유형, 질환 또는 장애의 심각도와 코스, 작용제가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는 지, 이전 요법, 개체의 임상 병력 및 화합물에 대한 반응, 그리고 주치의의 재량에 의존할 것이다. 화합물은 적합하게는, 한꺼번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 개체에게 투여된다. 바람직하게는, 인간에서 검사하기에 앞서, 먼저 시험관내에서, 그리고 이후 유용한 동물 모형에서 본 발명의 제약학적 조성물의 용량 반응 곡선을 결정하는 것이 선호된다. 본원에서 설명된 임의의 투약 섭생 및 투약 주기는 심혈관 질환과 장애, 대사 증후군, 급성 내독소혈증 및 패혈증, 그리고 당뇨병을 치료하는 치료에 이용될 수 있다.

[0535] 한 양상에서, 본 발명은 심혈관 질환 또는 장애, 대사 증후군, 급성 내독소혈증 및 패혈증, 피부 질환 (예를 들면, 화농성 한선염), 그리고 인슐린-관련된 장애에 대한 치료 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 상기 방법은 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 치료 효과량을 병든 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 양상에서, 본 발명은 심혈관 질환 또는 장애, 대사 증후군, 피부 질환 (예를 들면, 화농성 한선염), 그리고 인슐린-관련된 장애의 진행을 지연시키거나 또는 이의 속도를 늦추기 위한 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 상기 방법은 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 효과량을 상기 질환, 상태 또는 장애로 진단된 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 양상에서, 본 발명은 심혈관 질환 또는 장애, 그리고 인슐린-관련된 장애의 증인을 예방하기 위한 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 상기 방법은

조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 효과량을 상기 질환, 상태 또는 장애의 위험에 처해 있는 개체에게 투여하는 것을 포함하는데, 여기서 상기 조성물은 상기 질환, 상태 또는 장애의 증인의 발달에 대항하여 효과적이다.

[0536] 1. 심혈관 질환과 장애

[0537] 한 양상에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질이 개체에서 심혈관 질환 또는 장애의 발달, 또는 이들의 임상적 및/또는 조직학적 및/또는 생화학적 및/또는 병리학적 증인 (증상과 징후 둘 모두 포함)의 진행에 대항하여 치료적, 예방적 또는 방지적 효과를 제공하는 방법을 제공한다. 본원에서 설명된 임의의 방법, 투약 섭생 및 투약 주기는 개체에서 심혈관 질환 또는 장애를 치료하는 방법에서 이용될 수 있다. 한 구체예에서, 질환 또는 장애는 죽상경화증이다. 한 구체예에서, 증인은 죽상경화판 형성 및/또는 혈관 염증을 포함한다. 다른 구체예에서, 개체는 심혈관 질환의 위험에 처해 있다. 일반적으로, 위험에 처해 있는 개체는 본원에서 설명된 바와 같은 심혈관 질환 또는 장애를 이전에 앓았거나, 또는 심혈관 질환 또는 장애에 대한 유전적 소인을 가질 것이다.

[0538] 심혈관 질환과 장애의 치료의 효능은 심혈관 질환을 평가하는 데 통상적으로 이용되는 다양한 사정에 의해 계측될 수 있다. 예를 들면, 심혈관 건강이 사정될 수 있다. 심혈관 건강은 예를 들면, 하지만 제한 없이, 혈액 검사 (예를 들면, 총콜레스테롤, LDL-C, HDL-C, 트리글리세리드, C-반응성 단백질, 피브리노겐, 호모시스테인, 공복 인슐린, 페리틴, 지질단백질, 그리고 LPS), 혈압, 청진법, 심전도, 심장 스트레스 검사, 심장 영상화 (예를 들면, 관상 카테터삽입, 초음파 심장진단도, 혈관내 초음파, 양전자 방출 단층촬영술, 전산화 단층촬영 혈관조영술, 그리고 자기 공명 영상법)에 의해 평가될 수 있다.

[0539] 2. 대사 증후군

[0540] 한 양상에서, 본원에서 설명된 방법, 투약 섭생 또는 투약 주기는 개체에서 대사 증후군 (또는 대사 장애 또는 질환)의 발달, 또는 이의 임상적 및/또는 조직학적 및/또는 생화학적 및/또는 병리학적 증인 (증상과 징후 둘 모두 포함)의 진행에 대항하여 치료적, 예방적 또는 방지적 효과를 제공한다. 한 가지 또는 그 이상의 구체예에서, 개체는 대사 증후군의 위험에 처해 있다.

[0541] 대사 증후군의 치료의 효능은 대사 증후군을 평가하는 데 통상적으로 이용되는 다양한 사정에 의해 계측될 수 있다. 예를 들면, 비만이 계측될 수 있다. 추가 실례로서, 과혈당증, 이상지질혈증, 인슐린 저항성, 만성 지방 조직 염증 및/또는 고혈압이 계측될 수 있다. C-반응성 단백질, IL-6, LPS 및 플라스미노겐 활성인자 저해제 1 중에서 한 가지 또는 그 이상의 수준에서 감소가 계측될 수 있다. 이들 계측은 당해 분야에서 널리 공지된 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0542] 3. 인슐린-관련된 장애

[0543] 본원에서 설명된 임의의 방법, 투약 섭생 및 투약 주기는 개체에서 인슐린-관련된 장애를 치료하는 방법에서 이용될 수 있다. 인슐린-관련된 장애의 경우에, 용어 "치료"는 상기 장애에 대한 치료적 처치 및 방지적 또는 예방적 조치 둘 모두를 지칭하는데, 여기서 목적은 표적 병리학적 상태 또는 장애를 예방하거나 또는 이의 속도를 늦추는 (저하시키는) 것이다. 치료가 필요한 개체는 인슐린-관련된 장애를 이미 앓고 있는 개체뿐만 아니라 이런 장애에 걸리기 쉬운 개체, 또는 이런 장애가 예방되어야 하는 개체를 포함한다.

[0544] 한 양상에서, 이들 방법은 개체에서 인슐린-관련된 장애의 발달, 또는 이의 임상적 및/또는 조직학적 및/또는 생화학적 및/또는 병리학적 증인 (증상과 징후 둘 모두 포함)의 진행에 대항하여 예방적 또는 방지적 효과를 제공한다. 한 구체예에서, 장애는 I형 당뇨병, II형 당뇨병, 또는 임신성 당뇨병이다. 한 구체예에서, 병리 또는 병리학적 증인은 하기 중에서 한 가지 또는 그 이상을 포함한다: 췌장 (예를 들면, 섬 세포)에 의한 인슐린 생산이 거의 또는 전혀 없음, 인슐린 저항성, 그리고 과혈당증. 다른 구체예에서, 개체는 인슐린-관련된 장애의 위험에 처해 있다. 일반적으로, 위험에 처해 있는 개체는 인슐린-관련된 장애에 대한 유전적 소인을 갖거나, 섬 세포의 자가면역 파괴를 촉발하는 바이러스 (예를 들면, 엡스타인 바르 바이러스, 콕사키 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스 또는 시토크롬알로바이러스)에 노출되었거나, 비만하거나, 당뇨병전증성 (정상보다 높은 혈당 수준)이거나, 또는 임신성 당뇨병을 앓는다.

[0545] 인슐린-관련된 장애의 치료의 효능은 이런 장애를 평가하는 데 통상적으로 이용되는 다양한 사정에 의해 계측될 수 있다. 예를 들면, I형과 II형 당뇨병 둘 모두 하기 중에서 한 가지 또는 그 이상으로 평가될 수 있다: 당화 헤모글로빈 검사 (A1C), 정기적인 혈당 검사, 그리고 공복 혈당 검사. I형은 또한, 혈액 내에 자가항체 및/또는 소변 내에 케톤에 대해 검사함으로써 평가될 수 있다. II형은 또한, 경구 내당성에 대해 검사함으로써 평가될

수 있다.

[0546] **4. 급성 내독소혈증 및 패혈증**

[0547] 본원에서 설명된 임의의 방법, 투약 섭생 및 투약 주기는 개체에서 급성 내독소혈증 또는 패혈증을 치료하는 방법에서 이용될 수 있다. 한 양상에서, 이들 방법은 개체에서 급성 내독소혈증, 패혈증, 또는 둘 모두의 발달, 또는 이들의 임상적 및/또는 조직학적 및/또는 생화학적 및/또는 병리학적 증인 (증상과 징후 둘 모두 포함)의 진행에 대항하여 치료적, 예방적 또는 방지적 효과를 제공한다. 한 가지 또는 그 이상의 구체예에서, 개체는 급성 내독소혈증, 패혈증, 또는 둘 모두의 위험에 처해 있다.

[0548] 급성 내독소혈증, 패혈증, 또는 둘 모두의 치료의 효능은 급성 내독소혈증, 패혈증, 또는 둘 모두를 평가하는 데 통상적으로 이용되는 다양한 사정에 의해 계측될 수 있다. 예를 들면, LPS 또는 염증성 마커의 수준에서 감소가 계측될 수 있다. 이들 계측은 당해 분야에서 널리 공지된 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0549] **5. 상처 치유**

[0550] 본원에서 설명된 임의의 방법, 투약 섭생 및 투약 주기는 개체에서 상처를 치료하는 방법에서 이용될 수 있다. 상처 치유를 계측하기 위한 다양한 방식이 있다. 종종, 선형 치수, 시야계 및 면적을 계산하기 위해 이미지가 촬영된다. NIH는 무료 프로그램, Image J가 있는데, 이것은 이미지로부터 상처 부위의 계측을 허용한다. 최종 치유 예측은 중심을 향한 주변부의 이동에 근거하여 초기 치유 비율로부터 외삽될 수 있다. 이것은 다수의 수학적 방정식을 이용하여 행위되는데, 그 중에서 가장 흔한 것은 변형된 Gilman 방정식이다. 시각적 검사에 더하여, 상처 치유 계측은 또한, 분광 방법 또는 MRI에 의해 보조될 수 있다. 참조: 예를 들면, Dargaville et al., Biosensors Bioelectronics, 2013, 41:30-42, Tan et al., 2007, British J. Radiol. 80:939-48. 만약 치유가 느리거나/부적당하면, 감염 및 악성종양을 배제하거나 또는 결정하기 위해 상처 가장자리의 생검이 채취될 수 있다. 일정한 구체예에서, IL-22-치료된 상처 및 대조 상처에서 상처 봉합을 비교함으로써 상처 치유의 촉진 또는 향상이 사정될 수 있다. 일정한 구체예에서, 상처 치유의 촉진 또는 향상은 대조보다 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 빠르거나 또는 우수하다.

[0551] 일정한 양상에서, 본 발명은 상처에서 활성 감염, 미생물 오염 또는 집락형성이 있거나 또는 없는 상처의 치유를 증진/가속화/향상시키기 위한 방법을 제공한다. 이들 방법은 감염된 상처를 치료하거나, 또는 감염된 상처 치유를 증진/가속화/향상시키는 데 이용될 수 있다. 일정한 구체예에서, 이들 방법은 감염의 존재에서 상처를 치료하거나, 또는 상처 치유를 증진/가속화/향상시키는 데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 감염의 위험이 있는 미생물 오염 또는 집락형성의 존재에서 상처를 치료하거나, 또는 상처 치유를 증진/가속화/향상시키는 데 이용될 수 있다. 추가 구체예에서, 상처 치유 치료가 필요한 환자는 당뇨병 환자일 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 상처는 당뇨병성 상처, 예를 들면, 당뇨병성 족부 궤양이다. 일부 추가 구체예에서, 상처는 감염된 당뇨병성 상처, 예를 들면, 감염된 당뇨병성 족부 궤양이다.

[0552] **6. 피부 질환**

[0553] 본원에서 설명된 임의의 방법, 투약 섭생 및 투약 주기는 개체에서 피부 질환 (예를 들면, 화농성 한선염)을 치료하는 방법에서 이용될 수 있다. 한 양상에서, 이들 방법은 개체에서 피부 질환 (예를 들면, 화농성 한선염)의 발달, 또는 이의 임상적 및/또는 조직학적 및/또는 생화학적 및/또는 병리학적 증인 (증상과 징후 둘 모두 포함)의 진행에 대항하여 치료적, 예방적 또는 방지적 효과를 제공한다. 한 가지 또는 그 이상의 구체예에서, 개체는 피부 질환 (예를 들면, 화농성 한선염)의 위험에 처해 있다.

[0554] 피부 질환 (예를 들면, 화농성 한선염)의 치료의 효능은 이런 피부 질환을 평가하는 데 통상적으로 이용되는 다양한 사정에 의해 계측될 수 있다. 예를 들면, 여드름, 농양, 육창, 병변, 종기, 덩어리 및/또는 흉터형성의 숫자 또는 심각도에서 감소가 계측될 수 있다. 이들 계측은 당해 분야에서 널리 공지된 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0555] **7. 복합 요법**

[0556] 본원에서 설명된 방법, 용도, 제조 물품 및 키트에서, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)은 요법 동안 단독으로 또는 다른 작용제와 조합으로 이용될 수 있다. 예를 들면, 본원에서 설명된 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)은 적어도 한 가지 추가 치료제와 공동투여될 수 있다. 일정한 구체예에서, 추가 치료제는 메토크사트, TNF 저해제, TNF 길항제, 메살라진, 스테로이드, 텍사메타손, 아자티오프린, 그리고 이들의 조합을 제한 없이 포함하는, 염증 반응을 감소시키는 면역

억제제이다. 염증 반응을 감소시키는 적합한 추가 치료제는 제한 없이, 5-아미노살리실산 (5-ASA), 메르캅토프린 (6-메르캅토프린 또는 6-MP로 또한 불림), 또는 이들의 조합을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)은 IBD의 치료를 위한, 염증 반응을 감소시키는 한 가지 또는 그 이상의 추가 치료제 (예를 들면, 5-ASA, 6-MP, 또는 TNF 길항제)와 공동투여될 수 있다. 일정한 다른 구체예에서, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)은 IBD의 치료를 위한 인테그린 길항제, 예컨대 에트롤리주맙과 공동투여될 수 있다. 한 구체예에서, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)은 IL-22 효현제와 조합으로 이용된다.

[0557] 만성 상처 치유를 가속화하기 위해, 예컨대 당뇨병성 족부 궤양의 치료를 위해, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 투여는 한 가지 또는 그 이상의 추가 상처 치유제와 조합될 수 있다. 적합한 추가 상처 치유제는 제한 없이, 성장 인자 (예를 들면, EGF, FGF, IGF, PDGF, TGF 및 VEGF), 신경 성장 인자 (NGF), 혈관형성 인자 (예를 들면, HGF, TNF- α , 안지오팀닌, IL-8, 안지오팀이오텐 1과 2, Tie-2, 인테그린 $\alpha 5$, 매트릭스 금속단백분해효소, 산화질소 및 COX-2), 혈소판 유래된 성장 인자 (PDGF) 패밀리 구성원 (예를 들면, PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C 및 PDGF-D), 인슐린 성장 인자 (IGF) 패밀리 구성원 (예를 들면, IGF-I 및 IGF-II), 전환 성장 인자 (TGF) 패밀리 구성원 (예를 들면, TGF- α 및 TGF- β), 그리고 동화 작용 산소 (진공 요법)를 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)은 본원에서 설명된 한 가지 또는 그 이상의 추가 상처 치유제 및/또는 국소 투여에서 이용에 적합한 한 가지 또는 그 이상의 항세균제 또는 항생제와 공동투여될 수 있다. 참조: 예를 들면, WO 2006/138468, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 이런 구체예에서, 항생제는 실버 숄파디아진, 다시 말하면, 실바딘을 제한 없이 포함하는, 항 항생제일 수 있다. 공동투여되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 작용제는 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)과 동시에, 교대로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0558] 다른 예시적인 구체예에서, 만약 목표가 심혈관 질환 또는 장애 또는 대사 증후군의 예방 또는 치료이면, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 투여는 콜레스테롤-저해제, 예컨대 스타틴 (예를 들면, 로바스타틴, 로수바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴 및 심바스타틴), 담즙산 결합 수지 (콜레스티폴, 콜레스티라민 수크로오스 및 콜레세브이람), 에제티미브 또는 에제티미브-심바스타틴 조합; 항혈소판 작용제, 예컨대 시클로옥시게나아제 저해제 (예를 들면, 아스피린), 아데노신 이인산염 (ADP) 수용체 저해제 (예를 들면, 클로피도그렐, 프라수그렐, 티카그렐러 및 티클로피딘), 포스포디에스테라아제 저해제 (예를 들면, 실로스타졸), 당단백질 IIB/IIIA 저해제 (예를 들면, 아브식시맙, 에프티피바티드 및 티로피반), 아데노신 재흡수 저해제 (예를 들면, 디피리다몰), 트롬복산 저해제 (예를 들면, 트롬복산 신타아제 저해제, 트롬복산 수용체 길항제 및 테루트롬반); 베타 차단제, 예컨대 알프놀롤, 부신돌롤, 카르테올롤, 카르베딜롤, 라베탈롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 티몰롤, 두충, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 에스몰롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 부탁사민, ICI-118,551 및 SR 59230A; 안지오팀닌-전환 효소 (ACE) 저해제, 예컨대 카프토프릴, 조페노프릴, 디카르복실산염-내포 작용제 (예를 들면, 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴 및 조페노프릴), 포스포네이트-내포 작용제 (예를 들면, 포시노프릴), 카소키닌, 락토키닌, 락토티렙티드 (예를 들면, 프로바이오틱 락토바실루스 헬베티쿠스 (*Lactobacillus helveticus*)에 의해 생산되거나 또는 카제인으로부터 유래된 Val-Pro-Pro 및 Ile-Pro-Pro); 칼슘 통로 차단제, 예컨대 디히드로피리딘 (예를 들면, 암로디핀, 아라니디핀, 아젤니디핀, 바르니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 이스라디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐마디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀 및 프라니디핀), 페닐알킬아민 (예를 들면, 베라파밀), 벤조디아제핀 (예를 들면, 딜티아젠클, 미베프라딜, 베프리딜, 플루스피릴렌 및 펜딜린); 이뇨제, 예컨대 루프성 이뇨제 (예를 들면, 푸로세미드, 에타크리닉산, 토르세미드 및 부메타니드), 티아지드 (예를 들면, 히드로클로로티아지드 산), 탄산탈수효소 저해제 (예를 들면, 아세타졸아미드 및 메타졸라미드), 칼륨 보전 이뇨제 (예를 들면, 알도스테론 길항제: 스피로놀락톤 및 상피 나트륨 통로 차단제: 아밀로리드 및 트리암테렌) 및 칼슘 보전 이뇨제, 그리고 상기 중에서 어느 것의 제약학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체의 투여와 조합되거나 또는 이를 보충할 수 있다.

[0559] 인슐린-관련된 장애 또는 대사 증후군의 경우에, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 투여는 다양한 치료제의 투여와 조합되거나 또는 이를 보충할 수 있다. I형 당뇨병 (인슐린 의존성 당뇨병 또는 IDDM)의 경우에, 본원에서 설명된 IL-22 Fc 융합 단백질은 속효 인슐린 대체 요법 (신속 작용 및 지속 작용 인슐린 포함), 면역억제 치료, 섬 이식 및 줄기 세포 요법 중에서 한 가지 또는 그 이상과 조합될 수 있다. 한 구체예에서, 속효 인슐린 대체 요법은 제한 없이, 속효 인슐린 (예를 들면, HUMULIN R®, NOVOLIN

R®), 인슐린 아이소페인 (예를 들면, HUMULIN N®, NOVOLIN N®), 인슐린 리스프로 (예를 들면, HUMALOG®), 인슐린 아스파르트 (예를 들면, NOVOLOG®), 인슐린 글라진 (예를 들면, LANTUS®), 그리고 인슐린 디테미르 (예를 들면, LEVEMIR®)를 포함한다. 다른 구체예에서, 인슐린 대체 요법은 프라물린티드 (SYMLIN®)를 더욱 포함한다.

[0560] II형 당뇨병 (인슐린 비의존성 당뇨병 또는 NIDDM) 또는 대사 증후군의 경우에, 본원에서 설명된 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물)은 인슐린 대체 요법 (상기 논의된 바와 같음), 간에 의한 글루코오스 생산을 저하시키기 위한 작용제, 췌장액 생산 및 인슐린 방출을 자극하기 위한 작용제, 탄수화물의 효소적 분해를 차단하는 작용제, 또는 인슐린 민감도를 증가시키는 작용제 중에서 한 가지 또는 그 이상과 조합될 수 있다. 한 구체예에서, 글루코오스 생산을 저하시키기 위한 작용제는 메트포르민 (예를 들면, GLUCOPHAGE® 및 GLUMETZA®)이다. 다른 구체예에서, 췌장액 생산 및 인슐린 방출을 자극하기 위한 작용제는 글리피지드 (예를 들면, GLUCOTROL® 및 GLUCOTROL XL®), 글리부리드 (예를 들면, DIABETA® 및 GLYNASE®) 또는 글리메피리드 (예를 들면, AMARYL®)이다. 다른 구체예에서, 탄수화물의 효소적 분해를 차단하거나 또는 인슐린 민감도를 증가시키는 작용제는 피오글리타존 (예를 들면, 액토스)이다. 다른 구체예에서, IL-22 Fc 융합 단백질은 메트포르민에 대한 하기 대체제 중에서 한 가지와 조합될 수 있다: 시타글립틴 (예를 들면, JANUVIA®), 삭사글립틴 (예를 들면, ONGLYZA®), 레파글리니드 (예를 들면, PRANDIN®) 및 나테글리니드 (예를 들면, STARLIX®), 액세나티드 (예를 들면, BYETTA®) 및 리라글루티드 (예를 들면, VICTOZA®). 다른 구체예에서, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물)은 경구 혈당강하제, 예를 들면, 숄포닐우레아와 조합될 수 있다.

[0561] 임신성 당뇨병 또는 대사 증후군의 경우에, 본원에서 설명된 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)은 경구 혈당 제어 약제와 조합될 수 있다. 한 구체예에서, 약제는 글리부리드이다.

[0562] 복합 요법은 "상승작용"을 제공하고 "상승적"인 것으로 입증될 수 있다, 다시 말하면, 활성 성분이 함께 이용될 때 달성되는 효과가 이들 화합물을 별개로 이용하는 것로부터 발생하는 효과의 합계보다 크다. 상승 효과는 활성 성분이 (1) 조합된, 단위 용량 제제에서 공동조제되고 동시에 투여되거나 또는 전달될 때; (2) 별개의 제제로서 교대로 또는 병렬적으로 전달될 때; 또는 (3) 일부 다른 섭생에 의할 때 획득될 수 있다. 교대 요법에서 전달될 때, 상승 효과는 화합물이 예를 들면, 별개의 주입기에서 상이한 주사에 의해 순차적으로 투여되거나 또는 전달될 때 획득될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안, 각 활성 성분의 유효 용량은 순차적으로, 다시 말하면, 연속으로 투여되고, 반면 복합 요법에서는 2가지 또는 그 이상의 활성 성분의 유효 용량이 함께 투여된다.

[0563] 전술된 이런 복합 요법은 조합된 투여 (여기서 2가지 또는 그 이상의 치료제가 동일한 또는 별개의 제제 내에 포함된다), 그리고 별개 투여를 포괄하고, 이러한 사례에서, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 투여는 추가 치료제 또는 치료제들의 투여에 앞서, 투여와 동시에 및/또는 투여 이후에 발생할 수 있다. 한 구체예에서, 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 투여 및 추가 치료제의 투여는 서로 약 1 개월 이내에, 또는 약 1, 2 또는 3 주 이내에, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 일 이내에 일어난다.

[0564] 본원에서 설명된 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물) (및 임의의 추가 치료제)은 비경구, 폐내, 국소 및 비내, 그리고 국소 치료를 위해 원하는 경우에, 병소내 투여를 비롯한, 임의의 적절한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복막내, 또는 피하 투여를 포함한다. 투약은 임의의 적합한 루트에 의할 수 있다, 예를 들면, 부분적으로 투여가 단기 또는 장기인지에 따라서, 주사, 예컨대 정맥내 또는 피하 주사에 의할 수 있다. 다양한 시점에 걸쳐 단회 또는 복수 투여, 일시 투여, 그리고 펄스 주입을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 투약 일정이 본원에서 예기된다.

[0565] 본원에서 설명된 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)은 모범 의료행위 지침과 일치하는 방식으로 조제되고, 투약되고, 투여될 것이다. 이러한 문맥에서 고려되는 인자는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여의 일정, 그리고 개업 의사에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)은 반드시 그러할 필요는 없지만, 문맥되는 장애를 예방하거나 치료하는 데 현재 이용되는 한 가지 또는 그 이상의 작용제로 임의적으로 조제된다. 이런 다른 작용제의 효과량은 제제 내에 존재하는 융합 단백질의 양, 장애 또는 치료의 유형, 그리고 상기 논의된 다른 인자에 의존한다. 이들은 일반적으로, 본원에서 설명된 바와 동일한 용량에서 및 투여 루트로, 또는 본원에서 설명된 용량의 약 1 내지 99%에서, 또는 경험적으

로/임상적으로 적합한 것으로 결정되는 임의의 용량에서 및 임의의 루트에 의해 이용된다.

[0566] 질환의 예방 또는 치료를 위한, 본 발명의 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)의 적절한 용량 (단독으로 또는 한 가지 또는 그 이상의 다른 추가 치료제와 조합으로 이용될 때)은 치료되는 질환의 유형, Fc 영역의 유형, 질환의 심각도와 코스, 융합 단백질이 예방적 또는 치료적 목적으로 투여되는지, 이전 요법, 환자의 임상 병력 및 IL-22 Fc 융합 단백질에 대한 반응, 그리고 주치의의 재량에 의존할 것이다. 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이의 제약학적 조성물)은 적합하게는, 한꺼번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 투여된다. 질환의 유형과 심각도에 따라서, 약 1 µg/kg 내지 15 mg/kg (예를 들면, 0.1 mg/kg - 10 mg/kg) 또는 약 0.1 µg/kg 내지 1.5 mg/kg (예를 들면, 0.01 mg/kg - 1 mg/kg)의 IL-22 Fc 융합 단백질이 예를 들면, 1회 또는 그 이상의 별개 투여에 의한, 또는 연속 주입에 의한 것인지에 상관없이, 환자에게 투여를 위한 초기 후보 용량일 수 있다. 한 가지 전형적인 일일량은 전술된 인자에 따라서, 약 1 µg/kg 내지 100 mg/kg 또는 그 이상의 범위일 수도 있다. 수 일 또는 그 이상에 걸쳐 반복된 투여의 경우에, 상태에 따라서, 치료는 일반적으로, 질환 증상의 원하는 역제가 발생할 때까지 지속될 것이다. IL-22 Fc 융합 단백질의 한 가지 예시적인 용량은 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위 안에 있을 것이다. 일정한 다른 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.02mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 그리고 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위를 포함한다. 따라서, 약 0.01 mg/kg, 0.02mg/kg, 0.03mg/kg, 0.04mg/kg, 0.05mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.07mg/kg, 0.08mg/kg, 0.09mg/kg, 0.1mg/kg, 0.2mg/kg, 0.3mg/kg, 0.4mg/kg, 0.5mg/kg, 0.6mg/kg, 0.7mg/kg, 0.8mg/kg, 0.9mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 5mg/kg, 6mg/kg, 7mg/kg, 8mg/kg, 9mg/kg 또는 10 mg/kg (또는 이들의 임의의 조합) 중에서 한 가지 또는 그 이상의 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 국소 상처 치유의 경우에, 약 0.001 mg/cm² 내지 약 10 mg/cm² 상처 부위, 약 0.05 mg/cm² 내지 약 5mg/cm² 상처 부위, 약 0.01 mg/cm² 내지 약 1 mg/cm² 상처 부위, 약 0.05 mg/cm² 내지 약 0.5 mg/cm² 상처 부위, 약 0.01 mg/cm² 내지 약 0.5 mg/cm² 상처 부위, 약 0.05 mg/cm² 내지 약 0.2 mg/cm² 상처 부위, 또는 약 0.1 mg/cm² 내지 약 0.5 mg/cm² 상처 부위 (또는 이들의 임의의 조합) 중에서 한 가지 또는 그 이상의 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 일정한 구체예에서, 약 0.01 mg/cm², 0.02 mg/cm², 0.03 mg/cm², 0.04 mg/cm², 0.05 mg/cm², 0.06 mg/cm², 0.07 mg/cm², 0.08 mg/cm², 0.09 mg/cm², 0.1 mg/cm², 0.15 mg/cm², 0.2 mg/cm², 0.25 mg/cm², 0.3 mg/cm², 0.4 mg/cm², 또는 0.5 mg/cm² 상처 부위 중에서 한 가지 또는 그 이상의 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 이런 용량은 간헐적으로, 예를 들면, 매주 또는 3 주마다 (예를 들면, 환자가 약 2 내지 약 20 회, 또는 예를 들면, 약 6회 복용량의 IL-22 Fc 융합 단백질을 제공받도록) 투여될 수 있다. 초기 더욱 높은 부하 복용량, 그 이후에 1회 또는 그 이상의 더욱 낮은 복용량이 투여될 수 있다. 하지만, 다른 투약 섭생이 유용할 수도 있다. 이러한 요법의 진행은 전통적인 기술과 검정에 의해 쉽게 모니터링된다.

[0567] 임의의 상기 제제 또는 치료 방법은 IL-22 Fc 융합 단백질 대신에 또는 이것에 더하여 본 발명의 접합체를 이용하여 실행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0568] **F. 제약학적 제제**

[0569] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 방법, 용도, 제조 물품 및 키트에서 이용을 위한 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 조성물 (예를 들면, 제약학적 조성물)을 제공한다. 본원에서 설명된 임의의 IL-22 Fc 융합 단백질이 조성물에서 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 국제 특허 출원 번호 PCT/US2019/015268에서 설명된 임의의 제약학적 조성물이 본원에서 설명된 방법, 용도, 제조 물품 및 키트에서 이용될 수 있다.

[0570] 제약학적 제제는 당해 분야에서 공지된 표준 방법을 이용하여, 동결 건조된 제제 또는 수성 용액의 형태에서, 원하는 정도의 순도를 갖는 활성 성분을 한 가지 또는 그 이상의 임의적인 제약학적으로 허용되는 운반체와 혼합함으로써 제조될 수 있다 (참조: 예를 들면, *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980) 및 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 20th edition, ed. A. Gennaro, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa). 제약학적으로 허용되는 운반체는 일반적으로, 이용된 용량과 농도에서 수용자에게 비독성이고, 그리고 하기를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: 완충액, 예컨대 인산염, 구연산염, 그리고 다른 유기 산; 아스코르빈산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 염화헥사메토늄; 염화벤잘코늄; 염화벤제토늄; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 이하의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리

비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 당당류, 이당류, 그리고 글루코오스, 만노오스 또는 덱스트린을 비롯한 다른 탄수화물; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대 이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들면, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 본원에서 예시적인 제약학적으로 허용되는 운반체는 세포간 약물 분산 작용제, 예컨대 가용성 중성-활성 히알루론산분해효소 당단백질 (sHASEGP), 예를 들면, 인간 가용성 PH-20 히알루론산분해효소 당단백질, 예컨대 rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)을 더욱 포함한다. rHuPH20을 포함하는 일정한 예시적인 sHASEGPs 및 이용 방법은 US 특허 공개 번호 2005/0260186 및 2006/0104968에서 설명된다. 한 양상에서, sHASEGP는 한 가지 또는 그 이상의 추가 글리코사미노글리카나아제, 예컨대 콘드로이티나아제와 조합된다.

- [0571] 임의적으로, 제제는 바람직하게는 약 생리학 농도에서 제약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 염화나트륨을 내포한다.
- [0572] 임의적으로, 본 발명의 제제는 제약학적으로 허용되는 보존제를 내포할 수 있다. 일부 구체예에서 보존제 농도는 0.1 내지 2.0% (전형적으로 v/v)의 범위에서 변한다. 적합한 보존제는 제약 분야에서 공지된 것들을 포함한다. 벤질 알코올, 페놀, m-크레졸, 메틸파라벤, 염화벤잘코늄 및 프로필파라벤이 선호되는 보존제이다. 임의적으로, 본 발명의 제제는 예를 들면, 0.005 내지 0.02%의 농도에서 제약학적으로 허용되는 계면활성제를 포함할 수 있다.
- [0573] 본원에서 제제는 또한, 치료되는 특정 징후에 대해 필요에 따라 한 가지 이상의 활성 화합물, 바람직하게는 서로에 부정적으로 영향을 주지 않는 상보성 활성을 갖는 것들을 내포할 수 있다. 이런 분자는 적절하게는, 의도된 목적에 효과적인 양에서 조합으로 존재한다.
- [0574] 예시적인 동결 건조된 제제는 US 특허 번호 6,267,958에서 설명된다. 수성 제제는 US 특허 번호 6,171,586 및 W02006/044908에서 설명된 것들을 포함하는데, 후자 제제는 히스티딘-아세트산염 완충액을 포함한다.
- [0575] 본원에서 제제는 또한, 치료되는 특정 징후에 대해 필요에 따라 한 가지 이상의 활성 화합물, 바람직하게는 서로에 부정적으로 영향을 주지 않는 상보성 활성을 갖는 것들을 내포할 수 있다. 예를 들면, 스테로이드, TNF 길항제 또는 다른 항염증성 치료제를 더욱 제공하는 것이 선호될 수 있다. 이런 활성 성분은 적절하게는, 의도된 목적에 효과적인 양에서 조합으로 존재한다.
- [0576] 활성 성분은 예를 들면, 액적형성 기술에 의해 또는 계면 중합화에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예컨대 각각, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들면, 리포솜, 알부민 마이크로스피어, 마이크로유체, 나노입자 및 나노캡슐)에서 또는 마크로유체에서 히드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 포획될 수 있다. 이런 기술은 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)에서 개시된다.
- [0577] 지속된 방출 제조물이 제조될 수 있다. 지속된 방출 제조물의 적합한 실례는 IL-22 Fc 융합 단백질을 내포하는 고체 소수성 중합체의 반투성 매트릭스를 포함하고, 여기서 이들 매트릭스는 성형된 물품, 예컨대 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속된 방출 매트릭스의 실례는 폴리에스테르, 하이드로겔 (예를 들면, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락티드 (U.S. 특허 번호 3,773,919), L-글루타민산과 . 감마. 에틸-L-글루타민산염의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세트산염, 분해성 유산-글리콜산 공중합체, 예컨대 LUPRON DEPOT[™] (유산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세트산염으로 구성된 주사가능 마이크로스피어), 그리고 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다. 중합체, 예컨대 에틸렌-비닐 아세트산염 및 유산-글리콜산은 100 일 초과 동안 분자의 방출을 가능하게 하지만, 일정한 하이드로겔은 더욱 짧은 기간 동안 단백질을 방출한다. 캡슐화된 항체가 오랜 시간 동안 신체에서 머무를 때, 이들은 37 °C에서 수분에 노출의 결과로서 변성되거나 또는 응집하여, 생물학적 활성의 상실 및 면역원성에서 가능한 변화가 유발될 수 있다. 관련된 기전에 따라서 안정화를 위한 합리적인 전략이 창안될 수 있다. 예를 들면, 만약 응집 기전이 티오-디설피드 교환을 통한 분자간 S-S 결합 형성인 것으로 밝혀지면, 술폰피드릴 잔기를 변형하고, 산성 용액으로부터 동결 건조하고, 수분 함량을 제어하고, 적합한 첨가제를 이용하고, 그리고 특정한 중합체 매트릭스 조성물을 개발함으로써 안정화가 달성될 수 있다.
- [0578] 국소 투여용 제약학적 조성물은 예를 들면, 국소 겔의 형태에서 조제될 수 있다. 참조: 예를 들면, US 4,717,717; US 5,130,298; US 5,427,778; US 5,457,093; US 5,705,485; US 6,331,309; 및 W02006/138,468. 일정한 구체예에서, 조성물은 셀룰로오스 유도체의 존재에서 조제될 수 있다. 일정한 다른 구체예에서, 국소 제제

는 투여 전, 동결 건조된 제제로부터 충분한 완충액 또는 희석제로 재구성될 수 있다. 일정한 구체예에서, IL-22 폴리펩티드 또는 IL-22 Fc 융합 단백질은 상피 상처 치유에서 결함을 겪는 개체에게 국소 투여용으로 조제된다. 일정한 특정한 구체예에서, 상피 상처 치유는 피부에서 일어난다. 일정한 다른 특정한 구체예에서, 개체는 상처 치유에서 결함을 겪는 인간이다. 일정한 다른 구체예에서, 본 발명의 IL-22 Fc 융합 단백질을 포함하는 국소 제제는 내부 또는 외부 외과적 절개 후 상처 치유를 향상시키는 데 이용될 수 있다.

[0579] 본 발명의 구체예에서, 상처 치유를 가속화하거나, 증진하거나 또는 향상시키는 데 이용을 위한 IL-22 폴리펩티드 또는 IL-22 Fc 융합 단백질은 예를 들면, 미리 충전된 주입기 또는 용기에서 국소 겔의 제제이거나, 또는 대안으로, 본 발명의 화합물은 환자에게 국소 투여 직전에 겔 매트릭스와 혼합될 수 있다. 일정한 구체예에서, 추가 치료제 역시 동시에 또는 순차적으로, 국소 투여된다. 다른 투여 루트 또한, 임의적으로 이용될 수 있다, 예를 들면, 비경구, 피하, 복막내, 폐내, 뇌척수내, 피하, 관절내, 활막내, 척수강내, 경구 및 비내 투여를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 임의의 적절한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복막내, 또는 피하 투여를 포함한다.

[0580] 상처 치유의 경우에 전형적으로, IL-22 Fc 융합 단백질은 부위 특이적 전달용으로 조제된다. 국소 적용될 때, IL-22 Fc 융합 단백질은 적절하게는, 다른 성분, 예컨대 운반체 및/또는 어쥬번트와 조합된다. 이런 다른 성분은 그들의 의도된 투여를 위해 제약학적으로 허용되고 유효해야 하고, 그리고 조성물의 활성 성분의 활성을 저하시킬 수 없다는 점을 제외하고, 그들의 성질에 대한 제한이 없다. 적합한 운반체의 실례는 정제된 콜라겐이 있거나 또는 없는, 연고, 크림, 겔, 스프레이 또는 현탁액을 포함한다. 조성물은 또한, 임의적으로 액체 또는 반액체 형태에서 무균 드레싱, 경피 패치, 고약 및 봉대 내로 함침될 수 있다. 산화된 재생된 셀룰로오스/콜라겐 매트릭스, 예를 들면, PROMOGAN 매트릭스 상처 드레싱 또는 PROMOGAN PRISMA MATRIX 또한 이용될 수 있다.

[0581] 겔 제제를 획득하기 위해, 액체 조성물에서 조제된 IL-22 폴리펩티드 또는 IL-22 Fc 융합 단백질은 겔을 형성하기 위한 효과량의 수용성 다당류 또는 합성 중합체 (예를 들면, 겔화제), 예컨대 국소 적용되는 적절한 점도의 제제를 형성하기 위한 폴리에틸렌 글리콜과 혼합될 수 있다. 이용될 수 있는 다당류 또는 겔화제는 예를 들면, 셀룰로오스 유도체, 예컨대 알킬 셀룰로오스, 히드록시알킬 셀룰로오스 및 알킬히드록시알킬 셀룰로오스, 예를 들면, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필 셀룰로오스를 비롯한, 에테르화된 셀룰로오스 유도체; 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스; POE-POP 블록 중합체; 다양한 등급에서 폴록사머 USP; 히알루론산; 폴리아크릴산, 예컨대 카르보폴 940; 전분 및 분별 전분; 한천; 알긴산 및 알긴산염; 아라비아 고무; 폴루란; 아가로오스; 카라기닌; 텍스트란; 텍스트란; 프룩탄; 이눌린; 만난; 자일란; 아라비난; 키토산; 글리코겐; 글루칸; 및 합성 바이오폴리머; 뿐만 아니라 검, 예컨대 크산탄 검; 구아 검; 로커스트 콩 검; 아라비아 고무; 트래거캔스 검; 및 카라야 검; 그리고 이들의 유도체, 조합 및 혼합물을 포함한다. 본 발명의 구체예에서, 본원에서 겔화제는 예를 들면, 생물학적 시스템에 비활성이고, 비독성이고, 제조가 단순하고 및/또는 너무 뽁거나 또는 점성이 아니고, 그리고 그것 내에 유지된 IL-22 폴리펩티드 또는 IL-22 Fc 융합을 불안정하게 만들지 않을 작용제이다.

[0582] 본 발명의 일정한 구체예에서, 다당류는 에테르화된 셀룰로오스 유도체이고, 다른 구체예에서 USP에서 충분히 규정되고, 정제되고, 열거되는 것, 예를 들면, 메틸셀룰로오스 및 히드록시알킬 셀룰로오스 유도체, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (이들 모두 셀룰로오스 작용제로서 지칭됨)이다. 일부 구체예에서, 다당류는 히드록시에틸 메틸셀룰로오스 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스이다.

[0583] 겔화에 유용한 폴리에틸렌 글리콜은 전형적으로, 적절한 점도를 획득하기 위한 낮고 높은 분자량 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이다. 예를 들면, 페이스트를 획득하기 위해 적절한 비율에서 혼합될 때, 분자량 400-600의 폴리에틸렌 글리콜 및 분자량 1500의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이 이런 목적으로 효과적일 것이다.

[0584] 다당류 및 폴리에틸렌 글리콜에 적용될 때 용어 "수용성"은 콜로이드성 용액 및 분산액을 포함하는 것으로 의미된다. 일반적으로, 셀룰로오스 유도체의 용해도는 에테르 기의 치환도에 의해 결정되고, 그리고 본원에서 유용한 안정화 유도체는 이들 유도체가 수용성이 되게 만들기 위해 셀룰로오스 사슬 내에 무수글루코오스 단위마다 충분한 양의 이런 에테르 기를 가져야 한다. 무수글루코오스 단위마다 적어도 0.35 에테르 기의 에테르 치환도면 일반적으로 충분하다. 추가적으로, 셀룰로오스 유도체는 알칼리 금속 염, 예를 들면, Li, Na, K, 또는 Cs 염의 형태일 수 있다.

[0585] 일정한 구체예에서, 메틸셀룰로오스가 겔에서 이용되고, 예를 들면, 이것은 겔의 약 1-5%, 또는 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4% 또는 약 5%를 구성하고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질은 겔의 ml당 약 50-2000 µg, 100-2000 µ

g, 또는 100-1000 μg 의 양으로 존재한다. 일정한 구체예에서, 국소 투여에 의한 상처 치유를 위한 IL-22 Fc 융합 단백질의 효과량은 cm^2 상처 부위마다 약 25 μg 내지 약 500 μg , 약 50 μg 내지 약 300 μg , 약 100 μg 내지 약 250 μg , 약 50 μg 내지 약 250 μg , 약 50 μg 내지 약 150 μg , 약 75 μg , 약 100 μg , 약 125 μg , 약 150 μg , 약 175 μg , 약 200 μg , 약 225 μg , 약 250 μg , 약 300 μg , 또는 약 350 μg 일 수 있다.

[0586] 생체내 투여에 이용되는 제제는 일반적으로 무균이다. 무균은 예를 들면, 무균 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성될 수 있다.

[0587] 심혈관 질환 또는 장애, 대사 증후군, 급성 내독소혈증 또는 패혈증, 또는 당뇨병의 예방 또는 치료를 위한 본 발명의 화합물은 전형적으로, 정맥내 주사에 의한 투여된다.

[0588] 국소, 비경구, 정맥내, 피하, 복막내, 폐내, 비내, 안구, 안구내, 유리체내, 병소내, 뇌척수내, 관절내, 활막내, 척수강내, 경구, 또는 흡입 투여를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다른 투여 방법 또한 이용될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복막내, 또는 피하 투여를 포함한다. 이에 더하여, 본원에서 설명된 화합물은 공지된 방법, 예컨대 일시 주사로서 또는 일정 기간에 걸쳐 연속 주입에 의한 정맥내 투여에 따라서, 인간 개체에게 투여된다.

[0589] **G. 제조 물품 및 키트**

[0590] 본 발명의 다른 양상에서, 본원에서 설명된 방법과 용도에 유용한 물질을 내포하는 제조 물품 또는 키트가 제공된다. 제조 물품은 본원에서 제공된 임의의 조성물 (예를 들면, IL-22 Fc 융합 단백질 또는 이들의 조성물 (예를 들면, 제약학적 조성물))을 포함할 수 있다. 제조 물품 및 키트는 용기 및 상기 용기 상에 또는 이와 결부된 표지 또는 포장 삽입물을 포함할 수 있다. 적합한 용기는 예를 들면, 병, 바이알, 주입기, IV 용액 백 등을 포함한다. 이들 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 단독으로, 또는 질환을 치료하고, 예방하고 및/또는 진단하는 데 효과적인 다른 조성물과 조합으로 조성물을 보유하고, 그리고 무균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들면, 용기는 정맥내 용액 백, 또는 피하 주사 바늘에 의해 관통가능한 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 일부 구체예에서, 조성물에서 적어도 한 가지 활성제는 IL-22 Fc 융합 단백질이다. 표지 또는 포장 삽입물은 조성물이 선택 상태를 치료하는 데 이용된다는 것을 지시한다. 일부 구체예에서, 제조 물품 또는 용기는 광으로부터 보호된다. 제조 물품은 본원에서 설명된 임의의 조성물 (예를 들면, 제약학적 조성물)을 포함할 수 있다.

[0591] 본 발명은 본원에서 설명된 임의의 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 본원에서 설명된 임의의 방법에 따라서, 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IL-22 연관된 질환, 예컨대 IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 또는 크론병), GVHD, 화농성 한선염, COPD, 또는 비알코올성 지방산 간 질환 (예를 들면, NASH)을 앓거나 또는 이의 위험에 처해 있는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0592] 예를 들면, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 적어도 첫 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 360 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 540 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 첫 번째 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 8 주 및 12 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 8 주이다.

[0593] 다른 실례에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 6회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 8 주 및 12 주 사이이다. 일부 구체예에서, 투약 주기의 길이는 약 10 주이다.

[0594] 임의의 선행하는 키트의 일부 구체예에서, 복용량(들)은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 3 주마다 (q3w), 4 주마다 (q4w), 5 주마다 (q5w), 6 주마다 (q6w), 7 주마다 (q7w), 8 주마다 (q8w), 9 주마다 (q9w), 10 주마다 (q10w), 12 주마다 (q12w), 14 주마다 (q14w), 16 주마다 (q16w), 18 주마다 (q18w), 또는 20 주마다 (q20w) 개체에게 투여된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는

6 주마다 (q6w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 총 약 540 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 10-주 투약 주기에서 약 54 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q1w, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q2w, 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q4w, 또는 약 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6w). 일부 구체예에서, 총 약 360 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 10-주 투약 주기에서 약 36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q1w, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q2w, 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q4w, 또는 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6w). 일부 구체예에서, 총 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 10-주 투약 주기에서 약 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q1w, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q2w, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q4w, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6w). 일부 구체예에서, 총 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다 (예를 들면, 10-주 투약 주기에서 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q1w, 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q2w, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q4w, 또는 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6w).

[0595] 임의의 선행하는 키트의 일부 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 C1D1 및 C1D2로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1 및 C1D2는 각각 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 135 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 C1D1 및 C1D2를 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0596] 임의의 선행하는 키트의 다른 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 C1D1, C1D2 및 C1D3으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 대략 0, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)의 대략 1, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다.

[0597] 임의의 선행하는 키트의 또 다른 구체예에서, 투약 주기 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기)는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함한다. 일부 구체예에서, 투약 주기는 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6으로 구성된다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6을 투여하는 것을 포함한다.

[0598] 임의의 선행하는 키트의 일부 구체예에서, 투약 섭생은 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 투약 주기의 길이는 약 10 주 및 약 40 주 사이이다. 일부 구체예에서, 추가 투약 주기의 길이 약 15 주 및 약 25 주 사이이다. 일부 구체예에서, 추가 투약 주기의 길이는 약 20 주이다. 다른 구체예에서, 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기는 임상적 관해 이후에 중단되고, 그리고 이후 IBD의 재발 이후에 재개된다. 일부 구체예에서, 추가 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함한다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다. 일부 구체예에서, C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 각각, 추가 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 C2D1, C2D2 및 C2D3을 투여하는 것을 포함한다.

[0599] 임의의 선행하는 키트의 일부 구체예에서, 추가 투약 주기의 복용량은 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 투약 주기의 각 복용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이 (예를 들면, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 55 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 65 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 85 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$)이다. 일부 구체예에서, 추가 투약 주기의 각 복용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0600] 임의의 선행하는 키트의 일부 구체예에서, 개체는 임의의 2가지 투약 주기 사이의 기간 동안 IL-22 Fc 융합 단

백질이 투여되지 않는다 (예를 들면, 개체는 첫 번째 투약 주기 및 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기 사이의 기간 동안 IL-22 Fc 융합 단백질이 투여되지 않는다). 일부 구체예에서, 개체는 임의의 2가지 투약 주기 사이에 (예를 들면, 첫 번째 투약 주기 및 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기 사이에) 약 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 12 주, 13 주, 14 주, 15 주, 16 주, 17 주, 18 주, 19 주, 20 주, 21 주, 22 주, 23 주, 24 주, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 12 개월, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년, 또는 그 이상의 기간 동안 IL-22 Fc 융합 단백질이 투여되지 않는다.

[0601] 예를 들면, 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 첫 번째 복용량은 선행하는 (예를 들면, 첫 번째) 투약 주기의 최종 복용량 후 약 6 주 내지 약 10 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 첫 번째 복용량은 선행하는 (예를 들면, 첫 번째) 투약 주기의 최종 복용량 후 약 7 주 내지 약 9 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 (예를 들면, 두 번째) 투약 주기의 첫 번째 복용량은 선행하는 (예를 들면, 첫 번째) 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다.

[0602] 다른 실례에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 상기 투약 섭생은 개체가 IBD의 임상적 관해를 가질 때까지 IL-22 Fc 융합 단백질을 4 주마다 (q4w) 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실례에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 염증성 장 질환 (IBD)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.

[0603] 다른 실례에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 염증성 장 질환 (IBD)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.

[0604] 추가 실례에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 약 8 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 염증성 장 질환 (IBD)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.

[0605] 또 다른 실례에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 염증성 장 질환 (IBD)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 8 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 1, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 무기한으로 또는 임상적 관해 때까지 계속되고, 그리고 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질을 8 주마다 (q8w) 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 두 번째 투약 주기의 첫 번째 복용량은 첫 번째 투약 주기의 최종 복용량 후 약 8 주에 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, IBD는 UC이다. 다른 구체예에서, IBD는 크론병이다.

[0606] 예를 들면, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 염증성 장 질환 (IBD)을 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서 상기 투약 주

기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 상기 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여된다.

[0607] 다른 실험에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질을, 그리고 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0608] 또 다른 실험에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질을, 그리고 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0609] 추가 실험에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질을, 그리고 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에게 투여된다.

[0610] 추가 실험에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질을, 그리고 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0611] 추가 실험에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질을, 그리고 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0612] 또 다른 실험에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질을, 그리고 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이

고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0613] 또 다른 실례에서, 본 발명은 IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공하는데, 여기서: (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 5, 8 및 10 주차에 개체에게 투여되고; 그리고 (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 µg/kg이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0614] 다른 실례에서, IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료하거나 예방하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 이용하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트가 본원에서 제공되는데, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 10회 복용량을 포함하고, 그리고 여기서 총 약 60 µg/kg 내지 약 900 µg/kg의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.

[0615] 다른 실례에서, IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 약 96 일의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 치료하거나 예방하는 방법에서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 이용하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트가 본원에서 제공되는데, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5), 여섯 번째 복용량 (C1D6), 일곱 번째 복용량 (C1D7) 및 여덟 번째 복용량 (C1D8)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 각각 약 60 µg/kg이고, 여기서 C1D1은 알로-HSCT보다 약 3 (±2) 일 앞서 개체에게 투여되고, C1D2는 알로-HSCT 후 약 11 일에 투여되고, 그리고 C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 및 C1D8은 C1D2의 투여 이후에 2 주마다 (q2w) 개체에게 투여된다.

[0616] 임의의 선행하는 방법에서, GVHD는 급성 또는 만성 GVHD일 수 있다. 특정한 구체예에서, GVHD는 급성 GVHD이다. 특정한 구체예에서, 키트는 GVHD를 예방하는 방법에 대한 사용설명서를 포함한다. 일부 구체예에서, GVHD는 장관 GVHD이다.

[0617] 임의의 상기 제조 물품은 IL-22 Fc 융합 단백질 대신에 또는 이것에 더하여 본 발명의 접합체를 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0618] **실시예**

[0619] 다음은 본 발명의 방법과 조성물의 실례이다. 앞서 제공된 일반적인 설명을 고려하여, 다양한 다른 구체예가 실시될 수 있고, 그리고 이들 실시예는 청구항의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해된다.

[0620] **실시예 1: 건강한 지원자에서 상피 손상에 대한 요법으로서 IL-22 Fc 융합 단백질의 안전성, 약물동력학 및 약력학**

[0621] 본 임상 1상 단계, 인체 대상 첫 임상 연구에서, IL-22 Fc 융합 단백질이 정맥내 (IV)와 피하 (SC) 투여의 안전성, 내약성 및 약물동력학 (PK)을 특징화하기 위해 단회 용량으로서 건강한 지원자에게 투여되었다. 이에 더하여, 표적 개입의 증거를 보여주기 위해, 다양한 혈청 PD 생물마커에 대한 효과가 사정되었다.

[0622] **A. 방법**

[0623] **시험 설계**

[0624] 본 시험 (EUDRACT: 2014-002252-10)은 벨기에에서 단일 임상 1상 유닛에서 건강한 지원자에서 무작위배정, 관찰자-맹검, 위약 대조, 단회 용량 증가 연구이었다. 초기에, 개체는 첫 번째 IV 용량 코호트 (1 µg/kg)로 무작위로 할당되었다. 안전성 모니터링 위원회 (SMC)가 각 코호트의 누적 임상적 데이터와 안전성 데이터의 검토 후 차후 코호트에 대한 용량 증가 결정을 내렸다 (도 1). 어떤 개체도 하나 이상의 코호트에 포함될 수 없었다. 개

체는 안전성, 약물동력학 및 약력학적 생물마커를 모니터링하기 위해 57 일 동안 추적 조사되었다.

[0625]

선별검사, 무작위배정, 맹검, 그리고 용량 증가

[0626]

선별검사는 무작위배정 전 28 일 이내에 일어났다. 개체는 SAS 소프트웨어 (버전 9.3; SAS Institute, Inc., Cary, NC)를 이용하여 무작위배정되고, 그리고 현장 약사에 의해 마스터 무작위배정 목록으로부터 고유 식별 번호가 배정되었다. 모든 개체 및 연구 현장 인원은 연구 내내 치료 배정에 맹검이었다. IV 코호트에서 개체는 3 일 (-1 일자 내지 2 일자) 동안 외부 출입이 금지되었고, 그리고 SC 코호트에서 개체는 5 일 (-1 일자 내지 4 일자) 동안 외부 출입이 금지되었다. 단회 용량이 1 일자에 투여되었고, 그리고 추적 조사 사정이 5회 반감기에 대한 예측된 시간에 상응하는, 57 일자까지 진행되었다. 10 µg/kg (IV) 코호트에서 마지막 개체가 15 일자 사정을 완결한 후, 용량 증가 결정을 통지하기 위해 첫 4개의 IV 코호트에 대한 PK 표본이 분석되었다. 용량 증가 결정은 후원자의 안전성 모니터링 위원회, 현장 조사관, 그리고 필요에 따라 독립된 전문가와 협의하여 프로토콜에 따라서 이루어졌다.

[0627]

참가자

[0628]

참가자는 18-32 kg/m²의 체질량 지수 (BMI), 40-120 kg의 체중, 그리고 평범한 병력, 12-리드 심전도 (ECG) 및 활력 징후를 갖는 18-50 세의 건강한 지원자이었다. 병용 약제 및 일반의약품 보충물은 조사관 및 후원자 둘 모두에 의해 허용가능한 것으로 간주되지 않으면, 일반적으로 허용되지 않았다. 온 표적 피부 효과 및 잠재적인 중양 증진에 관련된 핵심 배제 기준은 하기를 포함하였다: 지난 1년 이내에 치료를 필요로 하는 건선, 건선성 관절염, 또는 아토피성 피부염의 이력; 지난 1년 이내에 치료를 필요로 하는 임의의 습진성 피부 질환; 주사비, 또는 임의의 다른 염증성 피부 질환; 암의 이력; 또는 1명의 일차 친족 또는 2명의 이차 친족으로서 규정된 위장관 및/또는 결장암의 공지된 가족력.

[0629]

안전성 결과 척도

[0630]

본 연구에서는 부작용 (AEs)의 발생, 성격 및 심각도, 심각한 AEs (SAEs), 용량 제한 부작용, 그리고 사망을 조사하였다. 현장 조사관은 활력 징후, 물리적 조사 결과, 임상 실험실 결과, 그리고 ECGs에서 변화를 모니터링하고 기록하였다. 피부 효과의 심각도는 가려움증, 홍반 및 멜라닌과다증에 대한 시각적 상사 척도를 이용하여 사정되었다; 내약성은 0 내지 10 심각도 척도에서 사정되었는데, 여기서 10이 가능한 최악의 가려움 또는 건딜 수 없는 고통을 나타냈다 (Reich et al. *J. Immunol.* 185:5531-5538, 2010). 조사관은 또한, 각 사건의 위치 및 전신 표면 침범을 평가하였다. 일부 개체는 진단과 치료를 위해 연구 피부과의사에게 이관되었다. 일부 개체에서, 영향을 받은 피부의 부위가 표준 피부과학 기술을 이용하여 생검되었고, 그리고 지역 실험실이 표준 방법을 이용하여 조직을 고정시키고 염색하였다.

[0631]

약동학적 결과 측정

[0632]

혈청 PK 표본이 투약전, 그리고 1 일자에 주입의 종결 후 0.5, 4 및 8 시에, 그리고 2, 3, 5, 8, 11, 15, 22, 29, 43 및 57 일자에 또는 조기-종결 방문에서 수집되었다. 6 ng/ml의 정량의 하한선 (LLOQ)을 갖는 검증된 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA)이 혈청 IL-22 Fc 융합 단백질 농도를 정량하는 데 이용되었다. 혈청 농도 시간 프로필로부터 유래된 PK 파라미터는 아래의 표 8에서 규정되고 열거된다. 용량-정규화 최대 관찰된 혈청 농도 (C_{최대}) 및 무한대까지 외삽된 농도 시간 곡선 아래 면적 (AUC_{무한})은 도 4에서 플롯팅되고, 그리고 용량 비례를 평가하는 데 이용되었다. SC 주사 후 생체이용률이 아래에 설명된 바와 같이 사정되었다.

[0633]

IL-22 Fc 융합 단백질 투여 전후에 복수의 시점에서 혈청에서 항약물 항체 (ADAs) 발생이 계층화된 전략을 이용하여 평가되었다. 혈청 표본이 초기에, 검증된, 가교화 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA)에서 선별검사되었다. 양성 표본은 IL-22 Fc 융합 단백질과의 경쟁적 결합에 의해 확증되고, 그리고 이후, 역가 단위에서 값을 획득하기 위한 반복 검정에서 이용을 위해 희석되었다. IL-22 Fc 융합 단백질에 대한 기준선 출현율 (기준선에서 평가 가능 개체의 ADA-양성 비율) 및 ADAs의 기준선후 발생률 (치료-유도된 ADAs가 발달한 연구 개체군의 비율)이 열거되고 요약되었다. 연구 동안 치료된 모든 개체에 대한 ADA 반응, 그리고 유관한 임상적 안전성과 활성 종결점에 대한 반응의 잠재적인 상관이 사정되었다. 내인성 IL-22를 중화시키는 ADAs를 계측하기 위한 검정은 본 연구의 경우에 가용하지 않았다.

[0634]

약력학적 (PD) 결과 측정

[0635]

본 연구에서는 투약전 및 프로토콜-특정된 투약후 시점에서 수집된 혈청 표본에서 순환하는 생물마커 CRP, REG3A 및 SAA, 그리고 염증성 사이토킨의 기준선과 치료후 수준을 계측하였다.

- [0636] Siemens BNII 혼탁측정기를 이용한 면역혼탁계측기에 의해 Covance에서 수행된 CRP 높은-민감도 검정을 이용하여 CRP 혈청 농도가 정량되었다.
- [0637] Dynabio (Marseille, France)로부터 인간용으로 개발된 상업적으로 가용한 키트를 이용한 적격 ELISA에 의해 REG3A 혈청 농도가 계측되었다. 모든 표본은 제조업체 사양 (LLOQ: 150 pg/mL)에 따라서 이동되었다. SAA (Pacific Biomarkers, WA)의 모든 동종형을 인식하는 상업적으로 가용한 키트를 이용한 검증된 ELISA (LLOQ: 0.563 ng/mL)에 의해 SAA의 순환 수준이 혈청에서 정량되었다.
- [0638] 혈청에서 염증성 사이토킨의 수준을 사정하기 위해, 우리는 IFN- γ , IL-1 β , IL-2 및 TNF- α 를 검출하기 위한 SIMPLEPLEX™ 면역검정 (Protein Simple, San Jose, CA), 그리고 IL-6, IL-8 및 IL-10을 검출하기 위한 IMPACT Chip 플랫폼 분석 (Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Germany)을 수행하였다. 각 멀티플렉스 면역검정은 건강한 지원자 및 염증성 장 질환 (IBD) 환자 둘 모두로부터 혈청에서 이용에 대해 적격이었다. SIMPLEPLEX™ 면역검정을 위한 건강한 지원자 혈청에서 평균 사이토킨 수준 (IFN- γ , IL-1 β , IL-2 및 TNF- α)이 Protein Simple에 의해 결정되었다. IL-6, IL-8 및 IL-10에 대한 인하우스 검사된 평균 사이토킨 수준은 각각, 2.4 pg/mL, 541 pg/mL 및 22 pg/mL이었다.
- [0639] 연구 약물 및 용량 선별
- [0640] IL-22 Fc 융합 단백질 (IL-22Fc)은 생체내에서 안정성 및 반감기를 증가시키기 위해, 인간 면역글로불린 (Ig) G4의 결정가능 단편 (Fc)에 연결된 인간 IL-22의 융합 단백질이다. 잠재적인 IgG4 작동체 기능을 최소화하기 위해, 돌연변이 (N297G)가 Fc 영역에 도입되었다. IL-22 Fc 융합 단백질 (Genentech, Inc., South San Francisco, CA)은 10 mM 인산나트륨, 240 mM 수크로오스, 0.02% (w/v) 폴리소르베이트 20, pH 7.1에서 2-mL 바이알에서 10 mg/mL로 공급되었다. IV 투약의 경우에, IL-22 Fc 융합 단백질은 코호트당 미리 규정된 농도에서 1 시간에 걸쳐 주입되었다. SC 투약의 경우에, IL-22 Fc 융합 단백질은 복부 내로 SC 주사에 의해 투여되었다.
- [0641] 인체 대상 첫 임상 연구 용량은 시노몰구스 원숭이에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 11-주, 반복 투여 독성 연구로부터 무해 용량 (NOEL)으로부터 계산된 안전성 인자에 근거되었다.
- [0642] 통계학적 방법
- [0643] 이러한 시험을 위한 표본 크기는 용량 증가 규칙에 근거되고, 그리고 임의의 통계학적 기준에 근거되지 않았다. 활성 약물이 투약된 4명의 개체로부터 안전성 데이터는 용량 증가 결정을 뒷받침하는 적절한 정보를 제공할 것으로 예상되었다. 각 코호트에서 대략 6명의 개체 (4명의 개체에 활성 약물이 투약됨)를 담보하기 위해 충분한 숫자의 개체가 선별검사되었다.
- [0644] 타당하면, 연속 변수에 대한 평균과 표준 편차 및 범주 변수에 대한 비율을 이용하여, 연령, 성별, 인종 및 체중을 비롯한 인구학적 특징 및 기준선 특징이 요약되었다. TEAEs의 빈도 (AEs의 숫자, AE를 경험하는 개체의 숫자, 그리고 AE를 경험하는 개체의 백분율)가 치료군 및 국제 의약 용어 (버전 17.0) 신체 기관계 분류와 우선 순위 용어에 의해 요약되었다. 통계학적 요약은 기술적이었다 (예를 들면, 평균, 표준 편차 및 백분위수). 개체는 실질적으로 제공받은 치료에 따라서 분석을 위해 군화되었다. 안전성 분석은 적어도 1회 복용량의 연구 약물 또는 위약을 제공받은 모든 무작위배정된 개체를 포함하였다.
- [0645] Phoenix WinNonlin 소프트웨어 (버전 6.4; Certara, Princeton, NJ)에서 표준 비구획 분석을 이용하여, 혈청 IL-22 Fc 융합 단백질 농도 시간 데이터에서 PK 사정이 수행되었다. 실제 표본추출 시간이 이용되었다. 하기의 혈청 PK 파라미터가 결정되었다: 최대 관찰된 농도 ($C_{최대}$), $C_{최대}$ 에 도달할 때까지 시간 ($T_{최대}$), 종말 소실 반감기 ($t_{1/2}$), 마지막 계측가능 시점까지 농도 시간 곡선 아래 면적 (AUC_{0-t}), 무한대까지 외삽된 농도 시간 곡선 아래 면적 ($AUC_{무한}$), SC에서 제공된 약물에 대한 청소율 (CL) 또는 걸보기 청소율 (CL/F), SC에서 제공된 약물에 대한 분포 용적 (V) 또는 걸보기 V (V/F), 그리고 절대적 생체이용률 (F).
- [0646] SC 주사 이후에 절대적 생체이용률은 각 용량 수준에서 SC와 IV 투여 사이에 $AUC_{무한}$ (또는, 만약 $AUC_{무한}$ 이 계산될 수 없으면 AUC_{0-t})을 비교함으로써 사정되었다. 치료 코호트에 의해 군화된 PK 파라미터에 대해, 관찰의 숫자 (n), 평균, 그리고 표준 편차 (SD) 또는 변동 계수 (CV)를 비롯한, 기술 통계량이 계산되었다.
- [0647] **B. 결과**
- [0648] 연구 흐름 및 참가자 특징

[0649] 157명의 개체가 선별검사되었고, 그리고 68명이 연구에 참여하여 이를 완결하였으며; 44명이 IV 또는 SC IL-22 Fc 융합 단백질을 제공받았고, 그리고 24명이 위약을 제공받았다 (도 1b; 표 3). 중위 연령은 통합된 IL-22 Fc 융합 단백질 코호트의 경우에 25 세이고 위약군의 경우에 26 세이었다. 모든 개체는 건강한 백인 남성이었다 (표 3).

[0650] 첫 번째 개체는 2014년 11월에 투약되었고, 그리고 마지막 개체는 2015년 12월에 마지막 안전성 추적 조사 방문을 하였다. 일반적으로, 코호트 C와 K를 제외하고, 각 코호트에 대해 계획된 숫자의 개체가 무작위로 할당되었다. 코호트 C (3 µg/kg SC)는 그 다음 용량 수준으로 증가시키기 전, 국부 피부 효과에 관한 추가 정보를 획득하기 위해 4명의 개체가 확대되었다 (IL-22 Fc 융합 단백질의 경우에 3명: 위약의 경우에 1명; 도 1b). 용량 제한인 것으로 간주되는, 코호트 J (120 µg/kg IV)에서 중등도 피부과 AEs로 인해, 코호트 L에 무작위로 할당된 개체는 240 µg/kg IV 대신에 90 µg/kg IV를 제공받았다. 코호트 K (120 µg/kg SC)에서는, 단지 센터별 개체만 조사관 재량에 따라서 투약되었는데, 그 이유는 이 개체가 90 µg/kg IV 코호트에서 목격되는 것들과 유사한 AEs를 경험하지만, 이들 AEs가 용량 제한이 아니었기 때문이다. 차후에, 코호트 M (240 µg/kg SC)은 취소되었는데, 그 이유는 코호트 K가 완결되지 않았기 때문이다 (도 1b; 아래의 상세 참조).

[0651] 표 3: 개체 인구통계

표 3

		IL-22 Fc 융합 단백질 IV							
인구학적	통합된 위약 IV (n=14)	(A) 1 µg/kg (n=2)	(B) 3 µg/kg (n=4)	(D) 10 µg/kg (n=4)	(F) 30 µg/kg (n=4)	(H) 60 µg/kg (n=4)	(L) 90 µg/kg (n=4)	(J) 120 µg/kg (n=4)	IV 총합 (n=26)
성별 (남성), n (%)	14 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	26 (100%)
인종 (백인), n (%)	14 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	26 (100%)
연령 (세), 평균 (SD)	33 (9.3)	35 (17.7)	22 (4.1)	39 (12.8)	29 (7.6)	28 (12.0)	25 (9.3)	28 (8.7)	29 (10.3)
체중 (kg), 평균 (SD)	78.0 (12.61)	81.6 (7.35)	79.2 (10.68)	74.7 (4.11)	84.8 (9.82)	75.0 (3.28)	77.1 (4.22)	93.8 (22.76)	80.8 (11.77)
신장 (cm), 평균 (SD)	179 (7.1)	180 (4.9)	177 (6.8)	174 (6.7)	185 (7.9)	181 (1.9)	182 (3.4)	184 (10.6)	180 (7.1)
BMI (kg/m ²), 평균 (SD)	24.2 (2.97)	25.3 (0.85)	25.6 (4.40)	24.8 (3.00)	24.6 (1.28)	23.0 (0.89)	23.3 (0.74)	27.4 (4.18)	24.8 (2.83)

		IL-22 Fc 융합 단백질 SC						통합된	
인구학적	통합된 위약 SC (n=10)	(C) 3 µg/kg (n=5)	(E) 10 µg/kg (n=4)	(G) 30 µg/kg (n=4)	(I) 60 µg/kg (n=4)	(K) 120 µg/kg (n=1)	SC 총합 (n=18)	위약 (n=24)	IL-22 Fc 융합 단백질 (IV와 SC) (n=44)
성별 (남성), n (%)	10 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	1 (100%)	18 (100%)	24 (100%)	44 (100%)
인종 (백인), n (%)	10 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	1 (100%)	18 (100%)	24 (100%)	44 (100%)
민족 (히스패닉 또는 라틴계), n (%)	—	—	—	—	1 (25%)	—	1 (5.6%)	—	1 (2.3%)
연령 (세), 평균 (SD)	26 (8.5)	28 (9.3)	31 (8.8)	25 (3.6)	28 (11.0)	22 (변화 없음)	28 (8.0)	30 (9.5)	28 (9.4)

체중 (kg), 평균 (SD)	75.8 (15.63)	85.2 (12.29)	79.9 (13.56)	86.0 (16.97)	77.0 (9.70)	71.8 (변화 없음)	81.6 (12.45)	77.1 (13.66)	81.1 (11.92)
신장 (cm), 평균 (SD)	180 (10.3)	180 (6.7)	184 (3.9)	183 (6.1)	182 (3.6)	184 (변화 없음)	182 (4.9)	179 (8.4)	181 (6.3)
BMI (kg/m ²), 평균 (SD)	23.3 (3.60)	26.3 (3.29)	23.7 (3.93)	25.6 (4.07)	23.2 (2.45)	21.2 (변화 없음)	24.6 (3.41)	23.8 (3.21)	24.7 (3.04)

[0653]

안정성

[0654]

전체적으로, 64명의 개체가 연구 동안 384건의 TEAEs를 경험하였다 (표 4-7). 어떤 개체도 TEAE로 인해 포기하지 않았고, 그리고 사망자도 없었다. TEAEs는 거의 모든 IL-22 Fc 융합 단백질-치료된 개체: 26명의 IL-22 Fc 융합 단백질 IV 개체 중에서 25명 (96.2%) 및 18명의 SC 개체 중에서 18명 (100%)에서 일어났다 (표 4). 대다수의 TEAEs는 경등도 (97.7%의 개체, 264건의 사건) 또는 중등도 (29.5%의 개체, 48건의 사건)이었다 (표 3). 2명의 개체는 중증 TEAEs (1명은 치료-관련됨; 표 7)를 경험하였고, 그리고 거의 모든 TEAEs는 연구 완결 때까지 해소되었다.

[0655]

IL-22 Fc 융합 단백질-치료된 코호트를 위약으로부터 구별시키는 우세한 TEAEs는 피부 건조증, 피부 박탈, 홍반 및 가려움증, 그리고 홍반, 탈색화 및 과민성의 주사 부위 사건을 비롯한, IL-22 약리학과 일치하는 피부 효과이었다. 마른 입술 또한, IL-22 Fc 융합 단백질로 인해 빈번하게 일어났다 (표 4).

[0656]

AE 발생 및 피부 효과의 심각도는 IV 코호트에서 용량 수준이 증가함에 따라서 증가하였다 (표 4). 예를 들면, IV 코호트에서 30 µg/kg 및 그 이상의 용량에서 피부 건조증 사건이 빈도와 심각도에서 증가하였다 (도 2a). 이들 사건은 일반적으로, 치료 후 1 주 이내에 나타났고 대략 2 주 이내에 해소되었다. 코호트 J (120 µg/kg IV)에서 4명의 개체 중 3명에서 중등도 피부 유해 반응이 발달하였는데, 이들은 가역적이지만, 상기 용량 수준에서 내약성을 제한하였다. 9 일자 내지 17 일자 사이에 복수의 시점에서, 2명의 개체는 5건의 홍반을 경험하였고, 2명의 개체는 2건의 경등도 내지 중등도 가려움증을 경험하였고, 그리고 3명의 개체는 경등도 내지 중등도 피부 지각과민을 경험하였다. 현장 조사는 이들 개체 중에서 2명을 국소 코르티코스테로이드로 경험적으로 치료하였다. 결과적으로, 코호트 L 용량 수준은 240 µg/kg IV로부터 90 µg/kg IV로 감소되었는데, 이것은 충분히 용인되었다.

[0657]

SC 코호트에서 개체 모두 피부 건조증을 비롯한, 국부 IL-22 반응으로 인해 기대되는 피부 반응을 경험하였다 (표 4; 도 2a-2c). IL-22 Fc 융합 단백질 SC-치료된 각 개체는 국부화된, 홍반성 반점을 보였는데, 이것은 투약 후 5-10 일 이내에 나타나고, 차후에 비늘로 뒤덮이고, 주사후 2-3 주에 최대 강도에 도달하고 (도 2b), 그리고 대략 60 일 시점에 해소되었다. SC 피부 반응은 간헐적인 경미한 피부 불편 또는 가려움증이 있긴 하지만 충분히 용인되었고, 이들 증상은 국소 피부연화제로 치료되었다. 더욱 높은 용량 (≥ 60 µg/kg SC)에서, 소수의 치료된 개체가 마른 입술을 경험하였는데 (표 4), 이것은 이들 SC 용량이 주사 부위와 멀리 떨어진 반응을 유발한다는 것을 시사하였다.

[0658]

2명의 개체는 4건의 심각한 치료 발현성 부작용 (TEAEs)을 경험하였다 (표 4). 10 µg/kg SC 코호트에서 1명의 개체는 연구 치료와 무관한 SAEs로서 또한 간주되는 3건의 사건: 넘어짐, 의식 상실, 그리고 봉합을 필요로 하는 머리 상처를 경험하였다. 39 일자에, IL-22 Fc 융합 단백질 (120 µg/kg IV)을 제공받은 두 번째 개체는 치료-관련된 급성 천식을 경험하였는데, 이것은 코르티코스테로이드 주사로 치료되고 2 일 이내에 해소되었다. 이 개체는 운동 유발 천식과 일치하는 이력을 가졌는데, 이에 대해서는 어떤 건강 관리도 모색되지 않았다. 이 사건에 대해, 상기 개체는 응급 부서에서 목격되지 않았고, 그리고 기관지확장제 치료를 제공받지 않았다.

[0659]

9건의 TEAEs는 연구 완결 때까지 해소되지 않았다. 이들 TEAEs는 치통, 백혈구뇨, 농뇨, 혈뇨, 결막염 알레르기 (눈; 2건의 사건), 안검 감염, 클라미디아 감염, 그리고 주사 부위 홍반을 포함하였다. 단지 주사 부위 홍반 사건 (3 µg/kg SC; 11 일자)만 연구 약물에 관련된 것으로 간주되었다. 상기 사건은 경등도로서 사정되었고 연구 완결 시에 해소되었다. 모든 나머지 TEAEs는 해소된 것으로 간주되었고, 그리고 연구 완결 때까지 추가 추적 조사를 필요로 하지 않았다.

[0660] 19명의 개체는 TEAEs로서 기록되는 화학 검사 조사 결과를 가졌다. 혈액 크레아틴 인산활성효소 (CPK), 칼륨, 아스파르테이트 아미노전달효소 및 글루코오스 치수에서 증가는 4건의 중등도 CPK 상승을 제외하고, 주로 경등도이었다; 격렬한 운동이 이들에 선행하였고, 그리고 어느 것도 연구 치료에 관련되지 않았다. 1명의 개체는 연구 치료와 무관한 경등도의 임상적으로 유의미한 감소된 헤마토크리트, 감소된 헤모글로빈 및 감소된 적혈구를 나타냈다.

[0661] 표 4: SAEs의 요약, 그리고 주목할 만한 TEAEs의 심각도와 발생률

표 4

[0662]

	통합된 위약 IV (n=14)	IL-22 Fc 융합 단백질 IV							IV 총합 (n=26)
		(A) 1 µg/kg (n=2)	(B) 3 µg/kg (n=4)	(D) 10 µg/kg (n=4)	(F) 30 µg/kg (n=4)	(H) 60 µg/kg (n=4)	(L) 90 µg/kg (n=4)	(J) 120 µg/kg (n=4)	
전체 총합	13 (92.9%) [43]	2 (100.0%) [4]	4 (100.0%) [10]	3 (75.0%) [10]	4 (100.0%) [28]	4 (100.0%) [30]	4 (100.0%) [44]	4 (100.0%) [64]	25 (96.2%) [190]
SAEs를 갖는 개체	—	—	—	—	—	—	—	—	—
심각도									
경등도	12 (85.7%) [36]	2 (100.0%) [4]	4 (100.0%) [10]	3 (75.0%) [7]	4 (100.0%) [26]	4 (100.0%) [27]	4 (100.0%) [43]	4 (100.0%) [34]	25 (96.2%) [151]
중등도	6 (42.9%) [7]	—	—	2 (50.0%) [3]	1 (25.0%) [2]	2 (50.0%) [3]	1 (25.0%) [1]	3 (75.0%) [29]	9 (34.6%) [38]
중증								1 (25.0%) [1]	1 (3.8%) [1]
신체 기관계 분류 우선 순위 용어									
피부와 피하 조직 장애	2 (14.3%) [4]	—	1 (25.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	3 (75.0%) [10]	3 (75.0%) [12]	4 (100.0%) [28]	4 (100.0%) [35]	16 (61.5%) [88]
피부 건조증	—	—	—	—	3 (75.0%) [5]	3 (75.0%) [6]	4 (100.0%) [5]	4 (100.0%) [10]	14 (53.8%) [26]
피부 박탈	—	—	—	—	1 (25.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	4 (100.0%) [11]	3 (75.0%) [8]	10 (38.5%) [22]
홍반	1 (7.1%) [1]	—	—	—	—	2 (50.0%) [2]	2 (50.0%) [8]	3 (75.0%) [12]	7 (26.9%) [22]
가려움증	1 (7.1%) [1]	—	—	—	2 (50.0%) [4]	1 (25.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	2 (50.0%) [2]	7 (26.9%) [9]
피부의 통증	—	—	—	—	—	—	1 (25.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	2 (7.7%) [3]
건성 습진	—	—	—	—	—	—	—	2 (50.0%) [2]	2 (7.7%) [2]

위장관 장애	7 (50.0%) [12]	1 (50.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	—	3 (75.0%) [11]	4 (100.0%) [6]	4 (100.0%) [6]	4 (100.0%) [5]	18 (69.2%) [31]
마른 입술	1 (7.1%) [1]	—	—	—	1 (25.0%) [1]	3 (75.0%) [3]	4 (100.0%) [4]	4 (100.0%) [4]	12 (46.2%) [12]
설사	3 (21.4%) [3]	1 (50.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	—	1 (25.0%) [2]	—	1 (25.0%) [1]	—	5 (19.2%) [6]
고창	2 (14.3%) [2]	—	—	—	2 (50.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	—	—	3 (11.5%) [3]
신경계 장애	3 (21.4%) [6]	1 (50.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	—	—	2 (50.0%) [2]	3 (75.0%) [8]	9 (34.6%) [14]
지각과민	—	—	—	—	—	—	—	3 (75.0%) [6]	3 (11.5%) [6]
IL-22 Fc 융합 단백질 SC									
	위약 SC (n=10)	(C) 3 µg/kg (n=5)	(E) 10 µg/kg (n=4)	(G) 30 µg/kg (n=4)	(I) 60 µg/kg (n=4)	(K) 120 µg/kg (n=1)	SC 총합 (n=18)		
전체 총합	8 (80.0%) [25]	5 (100.0%) [21]	4 (100.0%) [22]	4 (100.0%) [25]	4 (100.0%) [41]	1 (100.0%) [17]	18 (100.0%) [126]		
SAEs를 갖는 개체	—	—	1 (25.0%) [3]	—	—	—	1 (5.6%) [3]		
심각도									
경등도	6 (60.0%) [21]	5 (100.0%) [21]	4 (100.0%) [19]	4 (100.0%) [24]	4 (100.0%) [34]	1 (100.0%) [15]	18 (100.0%) [113]		
중등도	3 (30.0%) [4]	—	—	1 (25.0%) [1]	2 (50.0%) [7]	1 (100.0%) [2]	4 (22.2%) [10]		
중증	—	—	1 (25.0%) [3]	—	—	—	1 (5.6%) [3]		
신체 기관계 분류 우선 순위 용어									
피부와 피하 조직 장애	—	1 (20.0%) [3]	1 (25.0%) [1]	—	2 (50.0%) [12]	1 (100.0%) [6]	5 (27.8%) [22]		
피부 건조증	—	1 (20.0%) [1]	—	—	2 (50.0%) [6]	1 (100.0%) [4]	4 (22.2%) [11]		
피부 박탈	—	—	—	—	1 (25.0%) [2]	1 (100.0%) [2]	2 (11.1%) [4]		
홍반	—	1 (20.0%) [1]	—	—	1 (25.0%) [1]	—	2 (11.1%) [2]		
가려움증	—	1 (20.0%) [1]	—	—	1 (25.0%) [2]	—	2 (11.1%) [3]		
피부의 통증	—	—	—	—	1(25.0%) [1]	—	1(5.6%) [1]		
일반적인 장애 및 투여 부위 이상	2 (20.0%) [4]	5 (100.0%) [12]	4 (100.0%) [14]	4 (100.0%) [19]	4 (100.0%) [11]	1 (100.0%) [7]	18 (100.0%) [63]		

주사 부위 홍반	1 (10.0%) [1] ^a	5 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [7]	4 (100.0%) [12]	4 (100.0%) [7]	1 (100.0%) [3]	18 (100.0%) [37]
주사 부위 탈색화	1 (10.0%) [1]	2 (40.0%) [2]	4 (100.0%) [4]	2 (50.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	—	9 (50.0%) [9]
주사 부위 과민성	—	—	1 (25.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	1 (100.0%) [1]	5 (27.8%) [5]
주사 부위 박탈	1 (10.0%) [1]	—	2 (50.0%) [2]	—	1 (25.0%) [1]	1 (100.0%) [1]	4 (22.2%) [4]
주사 부위 출혈	1 (10.0%)	1 (20.0%)	—	1 (25.0%)	—	—	2 (11.1%)
주사 부위 통증	—	—	—	2 (50.0%) [2]	—	—	2 (11.1%) [2]
주사 부위 가려움증	—	1 (20.0%) [1]	—	—	1 (25.0%) [1]	—	2 (11.1%) [2]
위장관 장애	3 (30.0%) [4]	2 (40.0%) [4]	1 (25.0%) [1]	—	2 (50.0%) [8]	1 (100.0%) [2]	6 (33.3%) [15]
마른 입술	—	—	—	—	2 (50.0%) [2]	1 (100.0%) [1]	3 (16.7%) [3]
설사	2 (20.0%) [2]	1 (20.0%) [2]	—	—	1 (25.0%) [1]	—	2 (11.1%) [3]
고창	1 (10.0%) [1]	—	—	—	2 (50.0%) [2]	—	2 (11.1%) [2]
복통	—	2 (40.0%) [2]	—	—	—	—	2 (11.1%) [2]
메스꺼움	—	—	1 (25.0%) [1]	—	1 (25.0%) [1]	—	2 (11.1%) [2]
신경계 장애	2 (20.0%) [2]	—	1 (25.0%) [2]	—	2 (50.0%) [2]	—	3 (16.7%) [4]
지각과민	—	—	—	—	1 (25.0%) [1]	—	1 (5.6%) [1]

[0663] 데이터는 개체의 숫자 (부작용을 갖는 개체의 백분율) [부작용의 숫자]이다.

[0664] ^a 위약군에서 1명의 개체는 약국 오류로 인해 위약 대신에 최소량의 IL-22 Fc 융합 단백질을 제공받았다. 이 개체는 주사 부위에서 경미한 홍반의 작은 반점이 발생하였는데, 이것은 연구 종결 때까지 완전히 해소되었다.

[0665] 표 5: 임의의 치료 (모든 인과관계)-IV 코호트에 대한 ≥2명의 개체에서 발생하는 TEAEs의 빈도

표 5

신체 기관계 분류 우선 순위 용어	통합된 위약 IV (n=14)	IL-22 Fc 융합 단백질 IV							IV 총합 (n=26)
		(A) 1 μg/kg (n=2)	(B) 3 μg/kg (n=4)	(D) 10 μg/kg (n=4)	(F) 30 μg/kg (n=4)	(H) 60 μg/kg (n=4)	(L) 90 μg/kg (n=4)	(J) 120 μg/kg (n=4)	
전체 총합	13 (92.9%) [43]	2 (100.0%) [4]	4 (100.0%) [10]	3 (75.0%) [10]	4 (100.0%) [28]	4 (100.0%) [30]	4 (100.0%) [44]	4 (100.0%) [64]	25 (96.2%) [190]

피부와 피하 조직 장애	2 (14.3%) [4]	—	1 (25.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	3 (75.0%) [10]	3 (75.0%) [12]	4 (100.0%) [28]	4 (100.0%) [35]	16 (61.5%) [88]
피부 건조증	—	—	—	—	3 (75.0%) [5]	3 (75.0%) [6]	4 (100.0%) [5]	4 (100.0%) [10]	14 (53.8%) [26]
피부 박탈	—	—	—	—	1 (25.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	4 (100.0%) [11]	3 (75.0%) [8]	10 (38.5%) [22]
홍반	1 (7.1%) [1]	—	—	—	—	2 (50.0%) [2]	2 (50.0%) [8]	3 (75.0%) [12]	7 (26.9%) [22]
가려움증	1 (7.1%) [1]	—	—	—	2 (50.0%) [4]	1 (25.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	2 (50.0%) [2]	7 (26.9%) [9]
피부의 통증	—	—	—	—	—	—	1 (25.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	2 (7.7%) [3]
건성 습진	—	—	—	—	—	—	—	2 (50.0%) [2]	2 (7.7%) [2]
위장관 장애	7 (50.0%) [12]	1 (50.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	—	3 (75.0%) [11]	4 (100.0%) [6]	4 (100.0%) [6]	4 (100.0%) [5]	18 (69.2%) [31]
마른 입술	1 (7.1%) [1]	—	—	—	1 (25.0%) [1]	3 (75.0%) [3]	4 (100.0%) [4]	4 (100.0%) [4]	12 (46.2%) [12]
설사	3 (21.4%) [3]	1 (50.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	—	1 (25.0%) [2]	—	1 (25.0%) [1]	—	5 (19.2%) [6]
고창	2 (14.3%) [2]	—	—	—	2 (50.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	—	—	3 (11.5%) [3]
치통	2 (14.3%) [2]	—	—	—	1 (25.0%) [1]	—	—	—	1 (3.8%) [1]
조사	4 (28.6%) [4]	—	1 (25.0%) [1]	3 (75.0%) [4]	3 (75.0%) [3]	4 (100.0%) [7]	3 (75.0%) [4]	4 (100.0%) [6]	18 (69.2%) [25]
증가된 혈액 크레아틴 인산활성효소	4 (28.6%) [4]	—	—	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	2 (50.0%) [3]	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [2]	6 (23.1%) [8]
신경계 장애	3 (21.4%) [6]	1 (50.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	—	—	2 (50.0%) [2]	3 (75.0%) [8]	9 (34.6%) [14]
지각과민	—	—	—	—	—	—	—	3 (75.0%) [6]	3 (11.5%) [6]
두통	3 (21.4%) [5]	1 (50.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	—	—	—	—	3 (11.5%) [3]
감각이상	—	—	1 (25.0%) [1]	—	—	—	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [2]	3 (11.5%) [4]
감염 및 침입	3 (21.4%) [3]	—	1 (25.0%) [1]	3 (75.0%) [3]	2 (50.0%) [2]	2 (50.0%) [2]	2 (50.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	11 (42.3%) [11]
비인두염	2 (14.3%) [2]	—	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	—	5 (19.2%) [5]
신장과 소변 장애	4 (28.6%) [5]	1 (50.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	—	—	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	6 (23.1%) [6]
혈뇨	3 (21.4%) [3]	1 (50.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	—	—	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	6 (23.1%) [6]

데이터는 개체의 숫자 (부작용을 갖는 개체의 백분율) [부작용의 숫자]이다.

[0667] 표 6: 임의의 치료 (모든 인과관계)-SC 코호트에 대한 ≥2명의 개체에서 발생하는 TEAEs의 빈도

표 6

[0668]

신체 기관계 분류 우선 순위 용어	위약 SC (n=10)	IL-22 Fc 융합 단백질 SC					SC 총합 (n=18)
		(C) 3 µg/kg (n=5)	(E) 10 µg/kg (n=4)	(G) 30 µg/kg (n=4)	(I) 60 µg/kg (n=4)	(K) 120 µg/kg (n=1)	
전체 총합	8 (80.0%) [25]	5 (100.0%) [21]	4 (100.0%) [22]	4 (100.0%) [25]	4 (100.0%) [41]	1 (100.0%) [17]	18 (100.0%) [126]
피부와 피하 조직 장애	—	1 (20.0%) [3]	1 (25.0%) [1]	—	2 (50.0%) [12]	1 (100.0%) [6]	5 (27.8%) [22]
피부 건조증	—	1 (20.0%) [1]	—	—	2 (50.0%) [6]	1 (100.0%) [4]	4 (22.2%) [11]
피부 박탈	—	—	—	—	1 (25.0%) [2]	1 (100.0%) [2]	2 (11.1%) [4]
홍반	—	1 (20.0%) [1]	—	—	1 (25.0%) [1]	—	2 (11.1%) [2]
가려움증	—	1 (20.0%) [1]	—	—	1 (25.0%) [2]	—	2 (11.1%) [3]
피부의 통증	—	—	—	—	1(25.0%) [1]	—	1(5.6%) [1]
건성 습진	—	—	—	—	—	—	—
일반적인 장애 및 투여 부위 이상	2 (20.0%) [4]	5 (100.0%) [12]	4 (100.0%) [14]	4 (100.0%) [19]	4 (100.0%) [11]	1 (100.0%) [7]	18 (100.0%) [63]
주사 부위 홍반	1 (10.0%) [1] ^a	5 (100.0%) [8]	4 (100.0%) [7]	4 (100.0%) [12]	4 (100.0%) [7]	1 (100.0%) [3]	18 (100.0%) [37]
주사 부위 탈색화	1 (10.0%) [1]	2 (40.0%) [2]	4 (100.0%) [4]	2 (50.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	—	9 (50.0%) [9]
주사 부위 과민성	—	—	1 (25.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	1 (100.0%) [1]	5 (27.8%) [5]
주사 부위 박탈	1 (10.0%) [1]	—	2 (50.0%) [2]	—	1 (25.0%) [1]	1 (100.0%) [1]	4 (22.2%) [4]
주사 부위 출혈	1 (10.0%) [1]	1 (20.0%) [1]	—	1 (25.0%) [1]	—	—	2 (11.1%) [2]
주사 부위 통증	—	—	—	2 (50.0%) [2]	—	—	2 (11.1%) [2]
주사 부위 가려움증	—	1 (20.0%) [1]	—	—	1 (25.0%) [1]	—	2 (11.1%) [2]
위장관 장애	3 (30.0%) [4]	2 (40.0%) [4]	1 (25.0%) [1]	—	2 (50.0%) [8]	1 (100.0%) [2]	6 (33.3%) [15]
마른 입술	—	—	—	—	2 (50.0%) [2]	1 (100.0%) [1]	3 (16.7%) [3]

설사	2 (20.0%) [2]	1 (20.0%) [2]	—	—	1 (25.0%) [1]	—	2 (11.1%) [3]
고창	1 (10.0%) [1]	—	—	—	2 (50.0%) [2]	—	2 (11.1%) [2]
복통	—	2 (40.0%) [2]	—	—	—	—	2 (11.1%) [2]
메스꺼움	—	—	1 (25.0%) [1]	—	1 (25.0%) [1]	—	2 (11.1%) [2]
치통	—	—	—	—	—	—	—
조사	4 (40.0%) [9]	1 (20.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	—	3 (75.0%) [3]	—	6 (33.3%) [6]
증가된 혈액 크레아틴 인산 활성효소	4 (40.0%) [4]	1 (20.0%) [1]	1 (25.0%) [1]	—	—	—	2 (11.1%) [2]
신경계 장애	2 (20.0%) [2]	—	1 (25.0%) [2]	—	2 (50.0%) [2]	—	3 (16.7%) [4]
지각과민	—	—	—	—	1 (25.0%) [1]	—	1 (5.6%) [1]
두통	2 (20.0%) [2]	—	1 (25.0%) [1]	—	—	—	1 (5.6%) [1]
갑각이상	—	—	—	—	—	—	—
감염 및 침입	1 (10.0%) [2]	—	—	1 (25.0%) [1]	2 (50.0%) [2]	1 (100.0%) [1]	4 (22.2%) [4]
비인두염	1 (10.0%) [1]	—	—	—	2 (50.0%) [2]	1 (100.0%) [1]	3 (16.7%) [3]
위소장염	—	—	—	—	—	—	—
신장과 소변 장애	1 (10.0%) [2]	—	—	1 (25.0%) [4]	2 (50.0%) [2]	—	3 (16.7%) [6]
혈뇨	—	—	—	1 (25.0%) [2]	2 (50.0%) [2]	—	3 (16.7%) [4]
백혈구뇨	1 (10.0%) [2]	—	—	1 (25.0%) [1]	—	—	1 (5.6%) [1]
눈 장애	—	—	—	—	1 (25.0%) [1]	1 (100.0%) [1]	2 (11.1%) [2]
건성안	—	—	—	—	1 (25.0%) [1]	1 (100.0%) [1]	2 (11.1%) [2]

데이터는 개체의 숫자 (부작용을 갖는 개체의 백분율) [부작용의 숫자]이다.

^a 위약군에서 1명의 개체는 약국 오류로 인해 위약 대신에 최소량의 IL-22 Fc 융합 단백질을 제공받았다. 이 개체는 주사 부위에서 경미한 홍반의 작은 반점이 발생하였는데, 이것은 연구 종결 때까지 완전히 해소되었다.

[0669] 표 7: 임의의 치료 (모든 인과관계 및 치료-관련된): 통합된 IV와 SC 코호트에 대한 ≥2명의 개체에서 발생하는 심각한 AEs, AEs의 심각도, 그리고 치료 발현성 부작용의 빈도

표 7

	모든 인과관계		치료-관련된	
	통합된 위약 (N=24)	통합된 IL-22 Fc 융합 단백질 (N=44)	통합된 위약 (N=24)	통합된 IL-22 Fc 융합 단백질 (N=44)

전체 총합	21 (87.5%) [68]	43 (97.7%) [316]	11 (45.8%) [24]	38 (86.4%) [243]
SAEs를 갖는 개체	—	1 (2.3%) [3]	—	—
심각도				
경등도	18 (75.0%) [57]	43 (97.7%) [264]	11 (45.8%) [22]	38 (86.4%) [199]
중등도	9 (37.5%) [11]	13 (29.5%) [48]	2 (8.3%) [2]	10 (22.7%) [43]
중증	—	2 (4.5%) [4]	—	1 (2.3%) [1]
신체 기관계 분류 우선 순위 용어				
피부와 피하 조직 장애	2 (8.3%) [4]	21 (47.7%) [110]	2 (8.3%) [3]	19 (43.2%) [104]
피부 건조증	—	18 (40.9%) [37]	—	17 (38.6%) [36]
피부 박탈	—	12 (27.3%) [26]	—	12 (27.3%) [26]
홍반	1 (4.2%) [1]	9 (20.5%) [24]	1 (4.2%) [1]	8 (18.2%) [23]
가려움증	1 (4.2%) [1]	9 (20.5%) [12]	1 (4.2%) [1]	8 (18.2%) [11]
피부의 통증	—	3 (6.8%) [4]	—	3 (6.8%) [4]
건성 습진	—	2 (4.5%) [2]	—	2 (4.5%) [2]
일반적인 장애 및 투여 부위 이상	3 (12.5%) [5]	21 (47.7%) [66]	1 (4.2%) [3]	19 (43.2%) [62]
주사 부위 홍반	1 (4.2%) [1] ^a	18 (40.9%) [37]	1 (4.2%) [1] ^a	18 (40.9%) [37]
주사 부위 탈색화	1 (4.2%) [1]	9 (20.5%) [9]	1 (4.2%) [1]	9 (20.5%) [9]
주사 부위 과민성	—	5 (11.4%) [5]	—	5 (11.4%) [5]
주사 부위 박탈	1 (4.2%) [1]	4 (9.1%) [4]	1 (4.2%) [1]	4 (9.1%) [4]
주사 부위 출혈	1 (4.2%) [1]	2 (4.5%)		
주사 부위 통증	—	2 (4.5%) [2]	—	2 (4.5%) [2]
주사 부위 가려움증	—	2 (4.5%) [2]	—	2 (4.5%) [2]
위장관 장애	10 (41.7%) [16]	24 (54.5%) [46]	6 (25.0%) [12]	20 (45.5%) [40]
마른 입술	1 (4.2%) [1]	15 (34.1%) [15]	1 (4.2%) [1]	15 (34.1%) [15]
설사	5 (20.8%) [5]	7 (15.9%) [9]	5 (20.8%) [5]	6 (13.6%) [8]
고창	3 (12.5%) [3]	5 (11.4%) [5]	3 (12.5%) [3]	5 (11.4%) [5]
복통	1 (4.2%) [3]	3 (6.8%) [5]	1 (4.2%) [3]	3 (6.8%) [4]
메스꺼움	—	3 (6.8%) [3]	—	—
치통	2 (8.3%) [2]	1 (2.3%) [1]	—	—
조사	8 (33.3%) [13]	24 (54.5%) [31]	—	15 (34.1%) [15]
증가된 혈액 크레아틴 인산활성효소	8 (33.3%) [8]	8 (18.2%) [10]	—	—
신경계 장애	5 (20.8%) [8]	12 (27.3%) [18]	4 (16.7%) [6]	9 (20.5%) [14]
지각과민	—	4 (9.1%) [7]	—	4 (9.1%) [7]
두통	5 (20.8%) [7]	4 (9.1%) [4]	4 (16.7%) [6]	3 (6.8%) [3]
감각이상	—	3 (6.8%) [4]	—	2 (4.5%) [3]
감염 및 침입	4 (16.7%) [5]	15 (34.1%) [15]	—	—
비인두염	3 (12.5%) [3]	8 (18.2%) [8]	—	—
위소장염	1 (4.2%) [1]	2 (4.5%) [2]	—	—
신장과 소변 장애	5 (20.8%) [7]	9 (20.5%) [12]	—	—
혈뇨	3 (12.5%) [3]	9 (20.5%) [10]	—	—
백혈구뇨	2 (8.3%) [4]	1 (2.3%) [1]	—	—
눈 장애	1 (4.2%) [1]	5 (11.4%) [5]	—	4 (9.1%) [4]
건성안	—	2 (4.5%) [2]	—	2 (4.5%) [2]

데이터는 개체의 숫자 (부작용을 갖는 개체의 백분율) [부작용의 숫자]이다.

^a 위약군에서 1명의 개체는 약국 오류로 인해 위약 대신에 최소량의 IL-22 Fc 융합 단백질을 제공받았다. 이 개체는 주사 부위에서 경미한 홍반의 작은 반점이 발생하였는데, 이것은 연구 종결 때까지 완전히 해소되었다.

[0671] 코호트 C (3명의 개체), D (1명의 개체), E (4명의 개체) 및 G (1명의 개체)로부터 9명의 개체는 피부과 의사와 의 협의 후 피부과학적 AEs의 추가 평가를 위해 피부 생검을 받았다. 조직병리학적 생검 조사 결과는 비임상 연구에서 목격된 것들과 유사하였고, 그리고 구별된, 반점형, 경미한 혈관주위 림프구형질세포 침윤물을 갖는 표재성 진피에서 일정치 않게 증가된 혈관분포상태를 갖는 건선양 표피 과형성을 증명하였다 (도 2c). 증식은 정상적이었고 비정형성이 없었다.

[0672] 코호트 K (120 µg/kg SC)에서, IL-22 Fc 융합 단백질을 제공받은 센터벨 개체는 경등도 내지 중등도 국부와 전신 피부과적 AEs 및 건선안을 경험하였다. 조사관은 이들 피부과적 AEs가 용량 제한은 아니지만 90 µg/kg IV (코호트 L)에서 목격된 것들과 유사하다고 결정하고, 그리고 따라서, 상기 코호트에 추가 투약을 허락하지 않았다. 코호트 M (240 µg/kg SC)은 코호트 K (120 µg/kg SC)가 완결되지 않았기 때문에 취소되었다.

[0673] 안전성 데이터 (혈액 검사, 소변 분석, ECG, 활력 징후, 또는 체중 포함)는 CRP (아래의 상세 참조) 및 피브리노겐 (이것은 일부 개체에서 약간 상승되었다)을 제외하고, 어떤 치료-관련된, 임상적으로 유의미한 이상도 보여주지 않았다. CRP와 유사하고 비임상 결과와 일관하게, 피브리노겐에서 가역적 증가는 단지 IL-22 Fc 융합 단백질-치료된 개체에서만 목격되었고, 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았고, 그리고 아마도 간세포로부터 피브리노겐 생산의 직접적인 자극에 기인하였다.

[0674] 가장 낮은 SC 투약군 (3 µg/kg)에서 1명의 개체 (2.3%)는 투약 전 및 43 일자까지 ADAs에 대해 음성이지만, 57 일자 (연구 완결)에서 ADAs에 대해 양성으로 검사되었다. 2명의 개체 (10 µg/kg SC; 위약 SC)는 기준선에서 및 투약후 검출가능한 ADAs를 갖지만, 투약후 ADA 역가가 그들의 개별 기준선 값을 초과하여 상승하지는 않았다. 우리는 이들 개체에서 ADAs의 존재 및 안전성 또는 PK 파라미터 사이에 관계가 없다는 것을 관찰하였다.

[0675] **약물동력학**

[0676] IL-22 Fc 융합 단백질의 단회 IV 또는 SC 용량 투여 이후에 PK 파라미터가 표 8에서 요약된다. IL-22 Fc 융합 단백질에 대한 약물동력학은 IV 주입 이후에, 초기 신속한 분포기, 그 이후에 느린 제거기의 이상성 성향을 보였다 (도 3a). 최대 혈청 농도 (C_{최대}) 및 무한대까지 외삽된 곡선 아래 면적 (AUC_{무한})에 근거하여, 전신 노출은 10- 내지 120-µg/kg 용량 수준의 전역에서 대략적으로 용량 비례하였다 (도 4a 및 4b). 가장 높은 용량 수준 (120 µg/kg)에 대한 평균 C_{최대} 및 AUC_{무한}은 각각, 1110 ng/mL 및 7280 ng^{*}d/mL이었다. 평균 반감기 값은 10- 내지 120-µg/kg 용량의 전역에서 6.03-11.2 일의 범위에서 변화하였다. 평균 CL 값은 일반적으로, 10- 내지 120-µg/kg 용량 수준의 전역에서 유사하고 1.26-1.77 L/일의 범위에서 변화하였는데, 이것은 이러한 용량 범위 내에서 용량-비례 PK를 지시하였다.

[0677] **표 8: IV 주입에 의한 단회 용량 투여 이후에 IL-22 Fc 융합 단백질의 혈청 약동학적 파라미터의 요약**

표 8

[0678]

코호트	용량 (µg/kg)	n	C _{최대} (ng/mL)	T _{최대} (d)	t _{1/2} ^c (d)	CL 또는 CL/F (L/d)	V 또는 V/F (L)	AUC _{0-t} (ng [*] d/mL)	AUC _{무한} (ng [*] d/mL)
IV (A)	1	2	9.24-10.8 ^b		변화 없음	변화 없음	변화 없음	6.90-7.44 ^b	변화 없음
IV (B)	3	4	26.7 (22.0)		변화 없음	변화 없음	변화 없음	58.5 (11.3)	변화 없음
IV (D)	10	4	98.7 (12.7)		6.03 (1.70)	1.77 (17.0)	14.9 (17.0)	360 (22.0)	419 (21.1)
IV (F)	30	4	297 (8.4)		7.88 (1.07)	1.52 (13.5)	17.2 (18.4)	1530 (7.4)	1660 (6.2)
IV (H)	60	4	559 (5.2)		11.2 (1.83)	1.34 (14.8)	21.4 (8.3)	3230 (15.5)	3370 (14.9)
IV (L)	90	4	840 (20.5)		9.48 (0.781)	1.59 (18.5)	21.7 (14.4)	5020 (31.2)	5130 (30.7)
IV (J)	120	4	1110 (6.4)		9.92 (0.267)	1.26 (6.8)	18.0 (5.4)	7150 (10.6)	7280 (10.7)

SC (C)	3	4	8.36 (13.9)	6.99 (6.97-10.0)	변화 없음	변화 없음	변화 없음	57.9 ^a	변화 없음
SC (E)	10	4	22.2 (16.4)	4.00 (3.99-7.06)	5.86- 8.08 ^b	2.50- 2.88 ^b	24.3- 29.1 ^b	243 (23.5)	236-395 ^b
SC (G)	30	4	54.0 (18.6)	4.00 (4.00-4.00)	8.73 (1.07)	2.89 (17.7)	36.1 (22.3)	760 (20.0)	873 (20.0)
SC (I)	60	4	137 (48.4)	4.00 (2.00-7.00)	10.2 (0.965)	1.72 (26.4)	25.1 (20.9)	2510 (40.4)	2650 (39.3)
SC (K)	120	1	335	7	11.1	1.49	23.8	5620	5820

파라미터는 별도로 지시되는 경우를 제외하고, 평균 (CV%)로서 제시된다. T_{최대}는 중앙값 (최소-최대)으로서 도시된 SC 코호트에만 이용가능하였다. IV 코호트의 경우에 파라미터 CL과 V가 계산되었고, 그리고 SC 코호트의 경우에 CL/F와 V/F가 계산되었다.

^a n = 1; 개별 값이 보고된다

^b n=2; 범위가 보고된다

^c t_{1/2}은 평균 (SD)으로서 보고된다

[0679] 피하 투여된 IL-22 Fc 융합 단백질은 느린 흡수, 그 이후에 느린, 단상 하락에 의해 특징화되는 약물동력학을 전시하였고 (도 3b), 그리고 C_{최대} 및 AUC_{무한}에 근거하여, 용량 수준이 증가함에 따라서 전신 노출 또한 증가하였다 (도 4c 및 4d). 가장 높은 용량 코호트 (120 µg/kg; n=1)로부터 관찰된 C_{최대}와 AUC_{무한}은 각각, 335 ng/mL 및 5820 ng d/mL이었다. T_{최대} 중앙값은 4-6.99 일의 범위에서 변화였다. 반감기 값은 5.86-11.1 일의 범위에서 변화였고, 그리고 더욱 높은 용량 수준에서보다 10 µg/kg에서 더욱 짧았다. 최소 자승 평균 비율 (90% 신뢰 구간 [CI])을 이용하여 SC 주사 이후에 AUC_{무한}을 IV 주입 이후에 것들과 비교할 때 SC 생체이용률은 10-, 30- 및 60-µg/kg 용량 수준에 대해 각각, 72.9% (45.4, 117.0), 52.7% (43.1, 64.4) 및 78.6% (52.9, 116.7)이었다.

[0680] *약력학적 생물마커*

[0681] 비임상 연구에서 REG3A, CRP 및 SAA가 IL-22R 신호전달의 유관한 PD 생물마커로서 확립되었기 때문에, 우리는 기준선에서 및 IL-22 Fc 융합 단백질 투여 후 이들의 혈청 수준을 사정하였다. 기준선에 대해 정규화된 혈청 REG3A 수준은 IL-22 Fc 융합 단백질의 IV와 SC 투약 둘 모두 이후에 용량 의존성으로 증가하였다 (도 5a, 5b 및 6a). IV 코호트에서, 시간의 추이에서 REG3A 수준에서 기준선으로부터 평균 퍼센트 변화는 5 일자쯤에 피크에 도달하였는데, 더욱 높은 용량 코호트의 경우에 300-400%까지 증가하였다 (도 5a, 5b 및 6a). 관찰된 가장 큰 퍼센트 증가는 90 µg/kg에서 일어났다 (3/4명의 개체에서 대략 400% 또는 그 이상의 증가가 나타났다; 120 µg/kg에서는 4/4명의 개체에서 400% 이하의 증가가 나타났다). 30-, 60- 및 120-µg/kg SC 코호트에서, REG3A 퍼센트 증가는 IV 주사와 비교하여 늦은, 11 일자에 피크에 도달하였다 (도 5b). 퍼센트 증가에서 더욱 큰 환자 간 가변성이 더욱 낮은 SC 용량 수준 (3 및 10 µg/kg; 도 7)에서 일어나긴 하지만, 모든 SC 용량 수준은 15 일자와 비교하여 8 일자에 필적하는 퍼센트 증가를 보여주었는데, 모든 SC 용량 수준은 11 일자 피크 후 더욱 가파른 감소를 나타낸 60 µg/kg 코호트를 제외하고, 15 일자와 비교하여 8 일자에 필적하는 퍼센트 증가를 보여주었다 (도 5b). 증가하는 용량 수준에서 관찰된 REG3A 상승은 더욱 높은 IL-22 Fc 융합 단백질 용량 (60 µg/kg 및 그 이상)에서 연구 종결 (8 주차) 때까지 거의 기준선 수준으로 복귀하였다. 위약군에서는 어떤 변화도 일어나지 않는 반면, 모든 IV와 SC IL-22 Fc 융합 단백질 코호트에서는 REG3A 수준이 증가하였는데 (도 5a 및 5b), 더욱 낮은 용량 수준에서 ~30%-45% (1-3 µg/kg IV) 및 ~30%-55% (3-10 µg/kg SC)의 상대적 증가가 나타났다 (도 7).

[0682] 기준선에 대해 정규화된 혈청 SAA와 CRP 수준은 3-120 µg/kg IV 코호트의 경우에 2 일자 및 3 일자 사이에 피크에 도달하였다 (도 5a, 5c, 6b 및 6c). 10 µg/kg IV 코호트에서 1명의 개체는 8 일자에 CRP 수준의 추가 피크를 보였지만, 상기 피크는 바이러스 질병의 징후와 일치하였는데, 이것은 이러한 추가 스파이크가 약물-관련된 것이 아니라는 것을 암시하였다 (도 5c 및 6b). 10-120 µg/kg SC 코호트의 경우에, SAA 피크 값이 IV 코호트와 비교하여 더욱 낮고, 그리고 일반적으로 지연되어, 5 일자 및 8 일자 사이에 발생하였다 (도 5b). 60- 내지 120-µg/kg IL-22 Fc 융합 단백질 SC 코호트에서, CRP에서 용량 의존성 증가는 일반적으로 2 일자 내지 8 일자 사이에 피크에 도달하였다 (도 5b). SAA와 CRP의 수준은 IV와 SC 치료군에서 모든 용량에 걸쳐 각각, 2 주차

및 4 주차 때까지 거의 기준선으로 복귀하였다 (도 5). 위약 코호트 및 가장 낮은 IL-22 Fc 용합 단백질 용량 코호트 (1 µg/kg IV 및 3 µg/kg SC) 둘 모두 SAA와 CRP에서 증가를 보여주지 않았다 (도 5a-5c, 6a-6c 및 7).

[0683] CRP에서 증가는 비임상 연구로부터 결과와 일치하였고, 그리고 특히, 염증의 징후, 예컨대 열병, 백혈구증가증 및 활력 징후 변화의 부재에서 일어났다. 우리는 또한, 염증 반응과 연관된 IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α 및 IFN-γ 사이토킨의 혈청 수준을 조사하였다 (도 8a 및 8b). 중요하게는, 이들 사이토킨 중에서 어느 것도 IL-22 Fc 용합 단백질에 대응하여 용량-의존성 증가를 전혀 보이지 않았는데, 이것은 CRP에서 증가가 IL-22 Fc 용합 단백질 투여의 온 표적, 용량 의존성 효과라는 관찰 결과를 확증하였다. IL-1β, IL-8, IL-6, IL-10 및 TNF-α 수준은 건강한 지원자의 범위 안에 있었다. 모든 개체의 IFN-γ와 IL-2 수준은 2 일자에 증가된 IL-2 수준을 갖는 10 µg/kg IV 코호트에서 1명의 개체를 제외하고, 검출 한계 미만이었다 (도 8a 및 8b). 하지만, 그때에, 상기 개체는 어떤 AEs도 나타내지 않았다.

[0684] **C. 결론 및 논의**

[0685] 이러한 임상 1a상 단계 연구에서, IV 주입 (1-90 µg/kg) 또는 SC 주사 (3-60 µg/kg)에 의해 투여된 IL-22 Fc 용합 단백질의 단위 용량은 건강한, 남성 개체에서 충분히 용인되었고, 그리고 표적-관련된 피부 효과를 나타냈다. 4명의 개체 중 3명에서 중등도, 가역적 피부과 반응 때문에, 120-µg/kg IV 용량 수준은 이들 건강한 지원자에서 최대 내성 용량을 초과하는 것으로 여겨졌다. SC 코호트에서 프로토콜-규정된 최대 내성 용량이 결정되진 않았지만, 전신 IL-22 노출 및 약리학과 일치하는 AEs에 비추어 용량 증가가 조사관에 의해 중지되었다. IL-22 Fc 용합 단백질은 IV 또는 SC IL-22 Fc 용합 단백질의 단위 투약 이후에 대략 1 주의 반감기, 그리고 전체 노출에서 대략적으로 용량-비례 증가를 전시하였다.

[0686] 비임상 연구로부터 결과와 일관하게, 3 µg/kg IV 및 그 이상에서 IL-22 Fc 용합 단백질 치료 이후에 피부과적 효과에서 증가는 IL-22 신호전달 경로 및 용량 의존성 약리학적 활성의 활성화를 지시하였다. 피크 피부 AEs는 히스테리시스의 실레인 상기 약물의 투여 후 대략 2 주에 일어났다. IL-22 Fc 용합 단백질이 투여된 개체, 특히 SC 주사에 의해 IL-22 Fc 용합 단백질을 제공받은 개체에서 피부 생검은 종종, 건선양 특질을 갖는 표피 과형성을 나타냈다. 이러한 조직학적 모습은 SC 주사에 의해 IL-22 Fc 용합 단백질이 투여된 미니 돼지에서 목격된 것과 매우 유사하였고, 그리고 IL-22를 건선의 발병에 연루시키는 증거와 일치한다.

[0687] 더욱 높은 용량의 IL-22 Fc 용합 단백질로 말초 PD 생물마커 REG3A, SAA 및 CRP에서 용량 의존성 증가는 표적 개입 및 약리학적 활성을 더욱 확증하였다. 이들 생물마커 상승은 IL-22 Fc 용합 단백질 약물 수준과 상관하였고, 그리고 SC 투여와 비교하여 IV 투여 이후에 더욱 높은 농도 및 더욱 빠른 시점에서 피크에 도달하였다. 이들 증가는 IV와 SC IL-22 Fc 용합 단백질 둘 모두 다양한 상피 조직에서 활성을 나타냈다는 것을 암시한다; 구체적으로, CRP와 SAA 상승은 간세포의 자극을 암시하고, 그리고 REG3A의 증가는 체장 및 또는 장관 상피의 자극을 지시한다. 비록 120 µg/kg IV 용량에서 REG3A 퍼센트 증가가 90 µg/kg 용량에서 것들보다 적긴 하지만, REG3A 수준이 안정 상태에서 유지된다는 결론을 내리기에는 개체 숫자가 너무 적었다. SC 투여는 주사 부위 (여기서 IL-22 Fc 용합 단백질 조직 농도가 아마도 상당히 높았다)에서 국부적으로 확인한 피부 효과를 유발하지만, 우리는 또한, 더욱 높은 용량에서 원격 효과 (예를 들면, 마른 입술)를 관찰하였다. SC 코호트로부터 PK 데이터 및 생물마커에서 용량 의존성 증가와 함께, 이것은 더욱 높은 용량 코호트에서 IL-22 Fc 용합 단백질의 SC 투여가 전신 효과를 유발하였다는 것을 암시한다.

[0688] CRP가 염증의 진단 마커로서 임상적으로 이용되긴 하지만, IL-22 Fc 용합 단백질-유도된 CRP 증가는 활력 징후, 실험실 값, 또는 염증성 사이토킨에서 변화를 비롯한, 염증의 징후 또는 증상을 동반하지 않았는데, 이것은 IL-22 Fc 용합 단백질이 간세포에 대한 직접적인 효과를 갖는다는 것을 지시하였다. 증가된 염증성 사이토킨의 기여는 시노물구스 원숭이에서 비임상 연구 및 건강한 개체에서 CRP 주입이 친염증성 효과를 유도하지 않는다는 것을 증명하는 연구와 일치하였다. IL-22 Fc 용합 단백질-유도된 CRP 상승의 시간 패턴은 고도로 재현가능하였다. 본 연구에서, 이러한 패턴으로부터 유의미한 이탈은 동시 바이러스 질병의 맥락에서 단지 1명의 개체에서만 일어났다. CRP에서 상승과 연관된 질환에서 IL-22 Fc 용합 단백질의 장래 이용은 질환 활동성을 모니터링할 때, IL-22 Fc 용합 단백질-유도된 CRP 상승을 설명할 것이다.

[0689] IL-22 Fc 용합 단백질 활성화에 영향을 줄 수 있는 인자는 IL-22R1 아단위의 가용성 형태 및 IL-22 신호전달의 중요한 음성 조절인자인 IL-22 결합 단백질 (IL-22BP)이다. IL-22BP는 IL-22의 막-결합된 형태보다 상기 수용체에 대한 더욱 높은 친화성을 갖고, 그리고 복수의 조직과 세포 유형에서 이의 발현 수준은 IL-22 Fc 용합 단백질

신호전달을 일정치 않게 간섭할 수 있다. 이러한 간섭은 상이한 조직 또는 질환, 예컨대 염증성 장 질환에서, 또는 심지어 개체에서 IL-22-경로 활성을 변화시킬 수 있다. 본 연구에 대한 PK 검정에서, IL-22BP는 IL-22 Fc 융합 단백질 농도의 계측을 간섭하지 않았다. 게다가, IL-22BP의 순환 수준은 본 연구에서 달성된 IL-22 Fc 융합 단백질의 농도보다 여러 크기 자릿수 낮고, 따라서 IL-22BP는 IL-22 Fc 융합 단백질의 전신 수준에 실제적으로 영향을 줄 것 같지 않다.

[0690] IL-22 Fc 융합 단백질이 IL-22 수용체를 통한 STAT3 인산화와 활성화, 그리고 차후 상피 세포 증식을 유도하기 때문에, IL-22 Fc 융합 단백질은 이전부터 존재하는 상피 종양의 성장을 증진할 수 있다. 이전 연구는 IL-22가 편평상피 세포와 기저 세포 암종 및 결장직장암을 비롯한, 상피 종양 진행을 증진한다고 보고한다. 비록 악성종양 또는 종양전 병변의 이력 또는 가족력이 있는 개체가 배제되긴 했지만, 본 연구에서 우리는 종양 성장 증진의 어떤 증거도 찾지 못하였다.

[0691] 이러한 단회-상승적-용량 연구에서, ADA 발생률은 낮았고, 그리고 지속적인 ADAs가 없었다. 하지만, 반복 투여는 ADAs의 기회를 증가시킬 수 있다. ADAs가 PK 및/또는 IL-22 Fc 융합 단백질 효능에 영향을 줄 뿐만 아니라 내인성 IL-22를 중화시킬 수 있었기 때문에, 장래 연구에서 ADAs가 모니터링될 것이다. IL-22를 결여하는 생쥐는 정상적이고 건강하지만, 일정한 세균 또는 진균 감염에 더욱 취약할 수 있다. 인간에서 IL-22 결핍은 완전히 이해된 것은 아니지만, 환자를 일정한 점액피부 및/또는 기회성 감염에 취약하게 만들 수 있다.

[0692] 결론적으로, 이러한 임상 1a상 단계 연구는 건강한 지원자에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 IL-22R 개입 및 용량의 존성 약리학적 활성의 증거를 제공하는 것에 더하여 만족스러운 안전성과 약물동력학을 증명하였다. IL-22 경로의 활성화는 상피 손상 또는 기능장애를 수반하는 질환, 예를 들면, 대장염, 간염, 급성 신장 손상, 궤양, 그리고 피부 상처 치유에 대한 광범위한 치료적 이점을 제공할 것으로 예상된다. IL-22는 또한, 다른 조직, 예컨대 흉선에서 재생을 뒷받침할 수 있고, 그리고 폐 또는 장에서 유래하는 전신 세균 감염으로부터 보호할 수 있다. 이들 데이터는 상피 기능장애 및/또는 손상을 수반하는 염증성 상태, 예컨대 IBD (예를 들면, UC (예를 들면, 중등도 내지 중증 UC) 및 크론병), 화농성 한선염, COPD, 그리고 비알코올성 지방산 간 질환 (예를 들면, NASH)에 대한 IL-22 Fc 융합 단백질의 이용을 뒷받침한다.

[0693] **실시예 2: 중등도 내지 중증 UC를 앓는 환자에서 베톨리주맙과 비교하여 IL-22 Fc 융합 단백질의 안전성, 효능 및 약물동력학에 대한 임상 2상 단계 연구**

[0694] 중등도 내지 중증 UC를 앓는 환자에서 베톨리주맙과 비교하여 IL-22 Fc 융합 단백질의 안전성, 효능 및 약물동력학을 평가하기 위해, 환자가 임상 2상 단계, 무작위배정, 병렬군, 이중 맹검, 이중 더미, 다중심 연구에 등록된다. 본 연구에 대한 특정한 목적 및 상응하는 종결점은 표 9에서 개시된다. 내시경 점수는 센터 판독기에 의한 해석에 근거된다.

[0695] **표 9: 예시적인 목적 및 상응하는 종결점**

표 9

일차 효능 목적	상응하는 종결점
베톨리주맙과 비교하여 IL-22 Fc 융합 단백질의 효능을 평가	<ul style="list-style-type: none"> · 10 주차에 임상적 관해, 여기서 임상적 관해는 하기의 기준 둘 모두에 부합하는 것으로 규정됨: <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 2의 변형된 MCS^a - 0의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수 및 ≤ 1의 다른 Mayo 항목별 점수
이차 효능 목적	상응하는 종결점

베돌리주맵과 비교하여 IL-22 Fc 융합 단백질의 효능을 평가	<ul style="list-style-type: none"> · 6 주차에 임상적 관해 · 10 주차 및 30 주차 둘 모두에서 임상적 관해로서 규정되는 지속된 관해 · 6, 10 및 30 주차에 임상적 반응, 여기서 임상적 반응은 하기의 기준 둘 모두에 부합하는 것으로 규정됨: <ul style="list-style-type: none"> - 변형된 MCS에서 기준선으로부터 ≥ 3-포인트 감소; 및 - Mayo 직장 출혈 항목별 점수 또는 0 또는 1의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에서 기준선으로부터 ≥ 1-포인트 감소 · 6, 10 및 30 주차에 내시경적 치유, 여기서 내시경적 치유는 ≤ 1의 Mayo 내시경 항목별 점수로서 규정됨 · 6, 10 및 30 주차에 내시경적 관해, 여기서 내시경적 관해는 0의 Mayo 내시경 항목별 점수로서 규정됨 · UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때, 10 주차 및 30 주차에 UC 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화 · UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때, 10 주차 및 30 주차에 UC 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화 · IBDQ 점수에 의해 사정될 때, 10 주차 및 30 주차에 환자 기록 건강-관련된 QOL에서 기준선으로부터 변화
탐구적인 효능 목적	상응하는 종결점
베돌리주맵과 비교하여 IL-22 Fc 융합 단백질의 효능을 평가	<ul style="list-style-type: none"> · 6, 10 및 30 주차에 Robarts 조직학적 지수에 따라서, ≤ 6의 내시경적 치유 및 조직학적 관해로서 규정된 점막 치유 · 6, 10 및 30 주차에 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화 · 6, 10 및 30 주차에 Nancy 조직학적 지수에 따라서, 0 또는 1의 Nancy 점수로서 규정된 조직학적 치유
안전성 목적	상응하는 종결점
베돌리주맵과 비교하여 IL-22 Fc 융합 단백질의 안전성을 평가	<ul style="list-style-type: none"> · 부작용의 발생과 심각도, 여기서 심각도는 NCI CTCAE 척도에 따라서 결정됨 · 연구 약물 투여 동안 및 이후에 목표 활력 징후, 물리적 조사 결과 및 임상 실험실 검사 결과에서 변화
약동학적 목적	상응하는 종결점
UC를 앓는 환자에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 약물동력학을 특징화	· 특정된 시점에서 IL-22 Fc 융합 단백질의 혈청 농도
탐구적인 약동학적 목적	상응하는 종결점
약물 노출 및 IL-22 Fc 융합 단백질의 효능과 안전성 사이의 잠재적인 관계를 평가	<ul style="list-style-type: none"> · IL-22 Fc 융합 단백질에 대한 혈청 농도 또는 PK 파라미터, 그리고 효능 종결점 사이의 관계 · IL-22 Fc 융합 단백질에 대한 혈청 농도 또는 PK 파라미터, 그리고 안전성 종결점 사이의 관계
선별된 공변량 및 IL-22 Fc 융합 단백질에 노출 사이의 잠재적인 관계를 평가	· 선별된 공변량, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질에 대한 혈청 농도 또는 PK 파라미터 사이의 관계
면역원성 목적	상응하는 종결점
IL-22 Fc 융합 단백질에 대한 면역 반응을 평가	· 기준선에서 ADAs의 존재에 비하여 연구 동안 ADAs의 존재
탐구적인 면역원성 목적	상응하는 종결점
ADAs의 잠재적인 효과를 평가	· ADA 상태 및 효능, 안전성 또는 PK 종결점 사이의 관계
탐구적인 생물마커 목적	상응하는 종결점

<p>IL-22 Fc 융합 단백질에 대한 반응을 예측하는 생물마커 (다시 말하면, 예측적 생물마커), 더욱 심각한 질환 상태로의 진행과 연관되는 생물마커 (다시 말하면, 예후적 생물마커), 발생하는 부작용에 대한 감수성과 연관되는 생물마커 (다시 말하면, 안전성 생물마커), IL-22 Fc 융합 단백질 활성의 증거를 제공할 수 있는 생물마커 (다시 말하면, 약력학적 생물마커), 또는 질환 생물학에 관한 지식과 이해를 증가시킬 수 있는 생물마커를 확인</p>	<p>· 혈액, 대변 및 결장 조직에서 생물마커, 그리고 효능, 안전성, PK, 면역원성 또는 다른 생물마커 종결점 사이의 관계</p>
---	---

[0697] ADA, 항약물 항체; IBDQ, 염증성 장 질환 설문지; MCS, Mayo 클리닉 점수; NCI CTCAE, 국립 암 연구소 이상 반응 공통 용어 기준; PD, 약력학적; PK, 약동학적; UC-PRO/SS, 궤양성 대장염-환자 기록 결과 징후와 증상.

[0698] 유의: 내시경 점수는 센터 판독기에 의한 해석에 근거될 것이다.

[0699] ^A 변형된 MCS는 3가지 MCS 사정: 대변 횟수, 직장 출혈, 그리고 센터-판독된 내시경검사의 복합이다.

[0700] **A. 연구 설계**

[0701] 본 연구는 중등도 내지 중증 UC의 치료에서 베돌리주맙과 비교하여 IL-22 Fc 융합 단백질의 효능, 안전성 및 약물동력학을 평가하기 위한 임상 2상 단계, 무작위배정, 병렬군, 이중 맹검, 이중 더미, 다중심 연구이다.

[0702] 본 연구는 4 주까지의 선별검사 기간, 임상적 관해의 유도를 검사하는 10-주 단계 (파트 A) 및 임상적 관해의 내구성을 검사하는 20-주 단계 (파트 B)로 구성되는 치료 기간, 그리고 8-주 안전성 추적 조사 기간을 포함한다. 본 연구에 등록된 환자는 만약 적격이면, 연장 연구에 참가할 수 있는 기회가 주어진다.

[0703] 환자는 아래의 표 10에서 개설된 바와 같이, 9가지 치료 부분 (treatment arm) 중에서 한 가지에 1:1:1:1:1:1:1:1:2 비율로 무작위로 배정되었다. 지시된 요법은 지시된 주의 첫 번째 일자에 투여된다.

[0704] **표 10: 연구를 위한 치료 부분**

표 10

	파트 A (0-10 주차)		파트 B (11-30 주차)	
부분	활성 약물	위약	활성 약물	위약
1A	IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg IV 0, 2, 4, 6, 8, 10 주차	VDZ 위약 IV 0, 2, 6 주차	IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg IV 14, 22, 30 주차	VDZ 위약 IV 14, 22, 30 주차
1B	IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg IV 0, 2, 4, 6, 8, 10 주차	VDZ 위약 IV 0, 2, 6 주차	-	VDZ 위약 IV + IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 14, 22, 30 주차
2A	IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg IV 0, 4, 8 주차	VDZ 위약 IV 0, 2, 6 주차 IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 2, 6, 10 주차	IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg IV 14, 22, 30 주차	VDZ 위약 IV 14, 22, 30 주차

2B	IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg IV 0, 4, 8 주차	VDZ 위약 IV 0, 2, 6 주차 IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 2, 6, 10 주차	-	VDZ 위약 IV + IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 14, 22, 30 주차
3A	IL-22 Fc 융합 단백질 30 µg/kg IV 0, 4, 8 주차	VDZ 위약 IV 0, 2, 6 주차 IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 2, 6, 10 주차	IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg IV 14, 22, 30 주차	VDZ 위약 IV 14, 22, 30 주차
3B	IL-22 Fc 융합 단백질 30 µg/kg IV 0, 4, 8 주차	VDZ 위약 IV 0, 2, 6 주차 IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 2, 6, 10 주차	-	VDZ 위약 IV + IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 14, 22, 30 주차
4A	IL-22 Fc 융합 단백질 90 µg/kg IV 0, 6 주차	VDZ 위약 IV 0, 2, 6 주차 IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 2, 4, 8, 10 주차	IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg IV 14, 22, 30 주차	VDZ 위약 IV 14, 22, 30 주차
4B	IL-22 Fc 융합 단백질 90 µg/kg IV 0, 6 주차	VDZ 위약 IV 0, 2, 6 주차 IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 2, 4, 8, 10 주차	-	VDZ 위약 IV + IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 14, 22, 30 주차
5	VDZ 300 mg IV 0, 2, 6 주차	IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 0, 2, 4, 6, 8, 10 주차	VDZ 300 mg IV 14, 22, 30 주차	IL-22 Fc 융합 단백질 위약 IV 14, 22, 30 주차

- [0706] IV, 정맥내 주입; VDZ, 베돌리주맙.
- [0707] 연구 동안 환자 배치는 환자가 아래에 규정된 바와 같이, 구조 요법을 제공받거나. 또는 임상적 반응 또는 질환 악화에 대한 기준에 부합하는 지에 근거된다.
- [0708] (i) UC에 대한 임의의 치료의 개시, 또는 기준선 (무작위배정)과 비교하여 경구 5-아미노살리실산 (5-ASA) 또는 경구 코르티코스테로이드의 용량에서 증가로서 규정된 구조 요법.
- [0709] 시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 미코페놀레이트 모페틸, 그리고 항-인테그린 작용제는 구조 요법으로서 허용되지 않는다.
- [0710] (ii) 하기의 기준 둘 모두에 부합하는 것으로 규정된 임상적 반응:
- [0711] (a) 3가지 MCS 사정: 대변 횟수, 직장 출혈, 그리고 센터-관독된 내시경검사의 복합으로서 규정된 변형된 Mayo 클리닉 점수 (mMCS)에서 기준선으로부터 ≥ 3 -포인트 감소; 및
- [0712] (b) 직장 출혈 항목별 점수 또는 0 또는 1의 직장 출혈 항목별 점수에서 기준선으로부터 ≥ 1 -포인트 감소;
- [0713] (iii) 파트 B 동안 하기의 기준 세트 중에서 한 가지에 부합하는 것으로 규정된 질환 악화:
- [0714] (a) 3가지 MCS 사정: 대변 횟수, 직장 출혈, 그리고 의사의 전반적 사정의 복합으로서 규정된 부분적인 MCS (pMCS)에서, 10 주차로부터 ≥ 3 포인트의 증가, ≥ 5 의 절대적 pMCS, 그리고 ≥ 2 의 내시경검사 항목별 점수; 또는

- [0715] (b) ≥ 7 의 절대적 pMCS 점수 및 ≥ 2 의 내시경검사 항목별 점수.
- [0716] *파트 A*
- [0717] 파트 A 동안, 환자는 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 또는 IL-22 Fc 융합 단백질 위약 중에서 어느 한 가지의 IV 주입을 제공받는다. 0, 2 및 6 주차에, 환자는 또한, 베돌리주맙 또는 베돌리주맙 위약 중에서 어느 한 가지의 IV 주입을 제공받는다 (상기 개설된 치료 섭생을 참조한다).
- [0718] 6 및 10 주차에, 환자는 생검과 함께 신축성 S상결장경검사를 받고, 그리고 전체 MCS가 사정된다. mMCS 및 pMCS는 MCS로부터 도출된다.
- [0719] 구조 요법을 제공받는 환자, 그리고 구조 요법이 처방되는 지속적인 또는 악화되는 질환을 앓는 환자는 조사관에 의해 결정된 대로, 신축성 S상결장경검사 및 MCS 평가를 포함하는 질환 평가 방문을 위해 가능한 빨리 클리닉으로 복귀할 것으로 예상된다. 질환 평가 방문은 구조 요법의 개시 후 늦어도 1 주까지는 발생할 것으로 예상된다. 구조 요법을 제공받는 환자는 연구 약물을 중단하고, 그리고 만약 신축성 S상결장경검사가 질환 평가 방문에서 이미 수행되었다면 이것을 제외하고, 10 주차까지 모든 예정된 클리닉 사정을 받는다. 10 주차 방문의 완결 시에, 이들 환자는 만약 적격이면, 연장 연구에 등록할 수 있다.
- [0720] 10 주차에 임상적 반응에 대한 기준에 부합하는 환자 (구조 요법의 이용 없이)는 파트 B까지 계속한다. 임상적 반응에 대한 기준에 부합하지 못하는 환자는 연구 약물을 중단하고 만약 적격이면, 연장 연구에 등록할 수 있다.
- [0721] 연장 연구에 부적격이거나 또는 연장 연구에 등록하지 않기로 선택하는 환자는 안전성 추적 조사 기간에 들어간다.
- [0722] *파트 B*
- [0723] 파트 B 동안, 환자는 상기 개설된 치료 섭생에 따라서, 14, 22 및 30 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 및 베돌리주맙 위약 (부분 1A, 2A, 3A 및 4A), IL-22 Fc 융합 단백질 위약 및 베돌리주맙 위약 (부분 1B, 2B, 3B 및 4B), 또는 베돌리주맙 및 IL-22 Fc 융합 단백질 위약 (부분 5)의 IV 주입을 제공받는다.
- [0724] 기준선에서 경구 코르티코스테로이드를 병용하는 환자의 경우에, 코르티코스테로이드 용량이 10 주차에 시작하여, 중단 때까지 점감된다.
- [0725] UC 증상의 재발로 인해 코르티코스테로이드 점감을 견뎌낼 수 없거나 또는 코르티코스테로이드 금단 증상을 경험하는 환자의 경우에는 코르티코스테로이드 용량이 증가될 수 있다. 만약 코르티코스테로이드 용량이 기준선 수준을 초과하여 증가되지 않았다면, 이들 환자는 2 주 이내에 상기 섭생에 따라서 코르티코스테로이드 용량 점감을 재개할 것으로 예상된다. 두 번째 점감을 견뎌낼 수 없는 환자는 연구 약물을 중단하고 만약 적격이면, 연장 연구에 등록할 수 있거나, 또는 조사관에 의해 결정된 대로, 맹검 연구에 계속 참여할 수 있다. 기준선 용량을 초과하는 코르티코스테로이드로 치료는 구조 요법인 것으로 간주될 것이다.
- [0726] 구조 요법을 제공받는 환자, 그리고 구조 요법이 처방되는 악화되는 질환을 앓는 환자는 조사관에 의해 결정된 대로, 신축성 S상결장경검사 및 MCS 평가를 포함하는 질환 평가 방문을 위해 가능한 빨리 클리닉으로 복귀할 것으로 예상된다. 질환 평가 방문은 구조 요법의 개시 후 늦어도 1 주까지는 발생할 것으로 예상된다. 구조 요법을 제공받거나 또는 질환 악화를 경험하는 환자는 연구 약물을 중단하고 만약 적격이면, 연장 연구에 등록할 수 있다. 연장 연구에 부적격이거나 또는 연장 연구에 등록하지 않기로 선택하는 환자는 안전성 추적 조사 기간에 들어간다.
- [0727] 파트 B (다시 말하면, 30 주차까지)를 완결하는 환자는 안전성 추적 조사 기간에 들어간다.
- [0728] *안전성 추적 조사 기간*
- [0729] 치료 기간 (파트 A 및 B)을 완결하는 환자 및 연장 연구에 들어가지 않고 연구 약물을 중단하는 환자는 안전성 추적 조사 기간에 들어가고, 그리고 연구 약물의 최종 투약 후 4 및 8 주에 사정을 받는다.
- [0730] 치료 기간 (파트 A 및 B) 및 안전성 추적 조사 기간을 완결하는 환자는 만약 적격이면, 연장 연구에 등록할 수 있다.
- [0731] *연장 연구*

- [0732] 10 주차에 또는 파트 B 동안 연장 연구에 들어가는 (다시 말하면, 유지 치료를 완결하지 않은) 환자는 개방 표지 IL-22 Fc 융합 단백질로 치료를 제공받는다.
- [0733] 치료 기간 (파트 A 및 B) 및 안전성 추적 조사 기간을 완결하는, 부분 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 및 4B에서 환자는 연장 연구 GA40209 동안 베돌리주맙 위약을 맹검 방식으로 제공받는다. 임상 2상 단계 연구가 맹검해제된 후, 연장 연구 또한 맹검해제되고, 그리고 부분 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 및 4B에서 환자는 베돌리주맙 위약 주입을 중단한다. 연장 연구 동안 임의의 시점에서 질환 악화를 경험하는 환자는 개방 표지 IL-22 Fc 융합 단백질로 치료를 제공받는다.
- [0734] 치료 기간 (파트 A 및 B) 및 안전성 추적 조사 기간을 완결하는 부분 5에서 환자는 연장 연구 동안 베돌리주맙을 맹검 방식으로 제공받는다. 임상 2상 단계 연구가 맹검해제된 후, 부분 5에서 환자는 연장 연구에서 개방 표지 베돌리주맙을 제공받는다. 연장 연구 동안 임의의 시점에서 질환 악화를 경험하는 환자는 베돌리주맙을 중단하고 개방 표지 IL-22 Fc 융합 단백질을 제공받을 것이다.
- [0735] **B. 환자의 숫자**
- [0736] 전역 조사 현장에 걸쳐 대략 300명의 환자가 연구에 등록된다.
- [0737] **C. 연구 종결**
- [0738] 본 연구의 종결은 마지막 환자가 마지막 안전성 추적 조사 방문을 완료할 때 일자로서 규정된다. 연구의 종결은 마지막 환자가 치료를 개시한 후 대략 38 주에 발생할 것으로 예상된다.
- [0739] **D. 연구의 길이**
- [0740] 첫 번째 환자의 선별검사로부터 연구의 종결까지, 연구의 전체 길이는 대략 36 개월일 것으로 예상된다.
- [0741] **E. 조사 약용 산물**
- [0742] 본 연구를 위한 조사 약용 산물은 IL-22 Fc 융합 단백질 및 베돌리주맙 (활성 비교측정기)이다.
- [0743] *시험 산물 (조사 약물)*
- [0744] IL-22 Fc 융합 단백질 또는 IL-22 Fc 융합 단백질 위약은 IV 주입에 의해 투여된다.
- [0745] 파트 A 동안, 환자는 하기의 투약 섭생에 따라서 IL-22 Fc 융합 단백질 또는 IL-22 Fc 융합 단백질 위약의 주입을 제공받는다.
- [0746] 부분 1A 및 1B: 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg
- [0747] 부분 2A 및 2B: 0, 4 및 8 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg; 2, 6 및 10 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 위약
- [0748] 부분 3A 및 3B: 0, 4 및 8 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 30 µg/kg; 2, 6 및 10 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 위약
- [0749] 부분 4A 및 4B: 0 및 6 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 90 µg/kg; 2, 4, 8 및 10 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 위약
- [0750] 부분 5: 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 위약
- [0751] 파트 B 동안, 환자는 하기의 투약 섭생에 따라서 IL-22 Fc 융합 단백질 또는 IL-22 Fc 융합 단백질 위약의 주입을 제공받는다.
- [0752] 부분 1A, 2A, 3A 및 4A: 14, 22 및 30 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 60 µg/kg
- [0753] 부분 1B, 2B, 3B, 4B 및 5: 14, 22 및 30 주차에 IL-22 Fc 융합 단백질 위약
- [0754] *비교측정기*
- [0755] 베돌리주맙 300 mg 또는 베돌리주맙 위약은 IV 주입에 의해 투여된다.
- [0756] 파트 A 및 B 동안, 부분 1-4에서 환자는 0, 2, 6, 14, 22 및 30 주차에서 베돌리주맙 위약의 주입을 제공받는다.

- [0757] 파트 A 및 B 동안, 부분 5에서 환자는 0, 2, 6, 14, 22 및 30 주차에 300 mg 베돌리주맙의 주입을 제공받는다.
- [0758] **실시예 3: 건강한 지원자 및 중등도 내지 중증 UC를 앓는 환자에서 임상 시험**
- [0759] 임상 1상 단계에서, 건강한 지원자 및 UC 환자는 위약, 또는 IL-22 Fc 융합 단백질 (UTTR1147A)의 하기의 투약 섭생 중에서 한 가지: 3회 투여를 위한 4 주마다 60 µg/kg (q4w x 3), 6회 투여를 위한 2 주마다 60 µg/kg (q2w x 6), 그리고 6회 투여를 위한 2 주마다 90 µg/kg (q2w x 6)로 치료되었다. 중간 분석에서, 환자는 임상적 반응뿐만 아니라 실시예 1에서 설명된 다른 파라미터에 대해 사정되었다. 위약을 제공받는 UC 환자에서는 어떤 임상적 반응도 관찰되지 않는 반면, 3가지 투약 섭생 모두에서 연구 약물을 제공받는 환자의 부분집합에서는 임상적 반응 및/또는 임상적 관해가 관찰되었는데, 이것은 상기 연구 약물의 임상적 활성의 초기 암시를 제공하였다. 놀랍게도, 관찰된 임상적 유익성은 적어도 최종 투약 후 3 개월 (연구 종결)까지 유지되었는데, 이것은 상기 연구 약물이 오래 지속되는 유익성을 가질 수 있다는 것을 지시하였다.
- [0760] **실시예 4: 동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 받는 환자에서 급성 이식편 대 숙주 질환 (aGVHD)의 예방에서 관리 기준과 조합된 IL-22 Fc 융합 단백질 (UTTR1147A)의 안전성, 효능 및 약물동력학을 평가하기 위한 다중심 연구**
- [0761] 본 연구는 알로-HSCT를 받는 환자에서 aGVHD를 예방하기 위한 관리 기준 (SOC) aGVHD 예방과 조합으로 제공될 때 위약과 대비하여 IL-22 Fc 융합 단백질 (UTTR1147A)의 효능, 안전성 및 약물동력학을 평가할 것이다.
- [0762] **연구 설계**
- [0763] 환자는 관리 기준과 조합된 UTTR1147A 60 mg/kg IV 또는 관리 기준 aGVHD 예방과 조합된 UTTR1147A 위약 중에서 어느 한 가지를 제공받도록 1:1 비율로 무작위로 배정될 것이다. 모든 환자는 기관에 의해 결정된 대로, 하기의 치료 조합 중에서 한 가지로 구성되는 관리 기준 치료를 제공받을 것이다: 칼시뉴린 (CN) 저해제 + 메토트렉사트 또는 미코페놀레이트 모페틸 (MMF). 연구 약물 (UTTR1147A 또는 위약)의 첫 번째 복용량은 알로-HSCT보다 3 (± 2) 일 앞서 투여될 것이고, 두 번째 복용량은 11 일자에 투여될 것이고, 그리고 차후 복용량은 연구 약물의 총 8회 투약을 위해 96 일자까지 Q2W 투여될 것이다.
- [0764] 본 연구에 대한 일차 효능 목적은 하기의 종결점에 근거하여, 관리 기준과 조합으로 제공된 UTTR1147A의 효능을 평가하는 것이다:
- [0765]
 - MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 따른, 이식후 100 일자에 등급 II-IV aGVHD의 발생 (참조: 예를 들면, Harris et al. *Biol. Blood Marrow Transplant* 22(1):4-10, 2016, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다).
- [0766] 본 연구에 대한 이차 효능 목적은 하기의 종결점의 근거하여, 위약 플러스 관리 기준에 비하여 UTTR1147A 플러스 관리 기준의 효능을 평가하는 것이다:
- [0767]
 - MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 따른, 이식후 100 일자에 피부, 소화관 및 간의 aGVHD의 4가지 병기 (다시 말하면, 병기 1, 2, 3 또는 4) 각각의 발생
- [0768]
 - MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정에 따른, 이식후 100 일자에서 aGVHD의 4가지 등급 (다시 말하면, 등급 I, II, III 또는 IV) 각각의 발생
- [0769]
 - 이식후 180 일자에 등급 II-IV GI aGVHD가 부재하는 환자의 비율로서 규정된, 이식후 180 일자에 GI aGVHD-없는 생존율
- [0770]
 - 이식후 180 일자에 임의의 원인으로 인한 사망을 경험하지 않은 환자의 비율로서 규정된, 이식후 180 일자에 전체 생존 (OS) 비율
- [0771]
 - 이식후 365 일자에 임의의 원인으로 인한 사망을 경험하지 않은 환자의 비율로서 규정된, 이식후 365 일자에 OS 비율
- [0772]
 - 이식후 180 일자에 원발성 질환의 재발 또는 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)을 경험하지 않은 환자의 비율로서 규정된, 이식후 180 일자에 재발 없는 생존율
- [0773]
 - 이식후 365 일자에 원발성 질환의 재발 또는 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)을 경험하지 않은 환자의 비율로서 규정된, 이식후 365 일자에 재발 없는 생존율
- [0774]
 - 이식후 365 일자에 국립보건원 cGVHD 점수에 따른 만성 GVHD의 발생

- [0775] **일차 효능 종결점**
- [0776] 일차 효능 종결점은 이식후 100 일자에 등급 II-IV aGVHD의 발생이다. 등급 II-IV GVHD의 발생은 등급 II-IV aGVHD로 진단된 환자의 숫자로서 규정되는데, 여기서 aGVHD 등급은 MAGIC GVHD 표적 장기 병기결정을 이용하여 맹검 조사관에 의해 사정된다.
- [0777] **이차 효능 종결점**
- [0778] · 이차 효능 종결점은 하기의 계산에 근거된 기술 통계량에 의해 요약될 것이다: 이식후 100 일자에 장기 특이 적 aGVHD (다시 말하면, 피부, GI 관, 또는 간)을 앓는 환자의 비율
- [0779] · 이식후 100 일자에 4가지 등급의 aGVHD (다시 말하면, 등급 I, II, III 또는 IV) 각각을 앓는 환자의 비율
- [0780] · 이식후 180 일자에 등급 II-IV GI aGVHD가 부재하는 환자의 비율
- [0781] · 이식후 180 일자에 임의의 원인으로 인한 사망을 경험하지 않은 환자의 비율
- [0782] · 이식후 365 일자에 임의의 원인으로 인한 사망을 경험하지 않은 환자의 비율
- [0783] · 이식후 180 일자에 원발성 질환의 재발 또는 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)을 경험하지 않은 환자의 비율
- [0784] · 이식후 365 일자에 원발성 질환의 재발 또는 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)을 경험하지 않은 환자의 비율
- [0785] · 이식후 365 일자에 만성 GVHD를 앓는 환자의 비율
- [0786] **다른 구체예**
- [0787] 본원에서 설명된 기술의 일부 구체예는 하기의 넘버링된 구체예 중에서 어느 것에 따라서 규정될 수 있다:
- [0788] 1. 염증성 장 질환 (IBD)을 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 2 내지 6회 복용량을 포함하 고, 그리고 여기서 총 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체 에 투여된다.
- [0789] 2. 구체예 1의 방법, 여기서 복용량은 매주 (q1w), 2 주마다 (q2w), 4 주마다 (q4w), 또는 6 주마다 (q6w) 개 체에게 투여된다.
- [0790] 3. 구체예 1 또는 2의 방법, 여기서 총 약 540 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.
- [0791] 4. 구체예 1 또는 2의 방법, 여기서 총 약 360 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.
- [0792] 5. 구체예 1 또는 2의 방법, 여기서 총 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.
- [0793] 6. 구체예 1 또는 2의 방법, 여기서 총 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 IL-22 Fc 융합 단백질이 상기 투약 주기에서 개체에게 투여된다.
- [0794] 7. 구체예 1-6 중에서 한 가지의 방법, 여기서 투약 주기의 길이는 약 5 주 및 약 15 주 사이이다.
- [0795] 8. 구체예 7의 방법, 여기서 투약 주기의 길이는 8 주 및 12 주 사이이다.
- [0796] 9. 구체예 7의 방법, 여기서 투약 주기의 길이는 약 10 주이다.
- [0797] 10. 구체예 1-9 중에서 한 가지의 방법, 여기서 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함한다.
- [0798] 11. 구체예 10의 방법, 여기서 투약 주기는 C1D1 및 C1D2로 구성된다.
- [0799] 12. 구체예 10 또는 11의 방법, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 135 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사이이다.
- [0800] 13. 구체예 12의 방법, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

- [0801] 14. 구체에 11-13 중에서 한 가지의 방법, 여기서 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 C1D1 및 C1D2를 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0802] 15. 구체에 1-10 및 12-14 중에서 한 가지의 방법, 여기서 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함한다.
- [0803] 16. 구체에 15의 방법, 여기서 투약 주기는 C1D1, C1D2 및 C1D3으로 구성된다.
- [0804] 17. 구체에 15 또는 16의 방법, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 15 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다.
- [0805] 18. 구체에 17의 방법, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 20 µg/kg 내지 약 40 µg/kg 사이이다.
- [0806] 19. 구체에 18의 방법, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 µg/kg이다.
- [0807] 20. 구체에 17의 방법, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 50 µg/kg 내지 약 70 µg/kg 사이이다.
- [0808] 21. 구체에 20의 방법, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 µg/kg이다.
- [0809] 22. 구체에 15-21 중에서 한 가지의 방법, 여기서 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 C1D1, C1D2 및 C1D3을 투여하는 것을 포함한다.
- [0810] 23. 구체에 1-10, 12-15 및 17-22 중에서 한 가지의 방법, 여기서 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함한다.
- [0811] 24. 구체에 23의 방법, 여기서 투약 주기는 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6으로 구성된다.
- [0812] 25. 구체에 23 또는 24의 방법, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 30 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다.
- [0813] 26. 구체에 25의 방법, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 50 µg/kg 내지 약 70 µg/kg 사이이다.
- [0814] 27. 구체에 26의 방법, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 µg/kg이다.
- [0815] 28. 구체에 23-27 중에서 한 가지의 방법, 여기서 상기 방법은 각각, 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6을 투여하는 것을 포함한다.
- [0816] 29. 구체에 1-10, 12-15, 17-23 및 25-28 중에서 한 가지의 방법, 여기서 투약 섭생은 추가 투약 주기를 더욱 포함한다.
- [0817] 30. 구체에 29의 방법, 여기서 추가 투약 주기의 길이는 약 10 주 및 약 40 주 사이이다.
- [0818] 31. 구체에 30의 방법, 여기서 추가 투약 주기의 길이는 약 15 주 및 약 25 주 사이이다.
- [0819] 32. 구체에 31의 방법, 여기서 추가 투약 주기의 길이는 약 20 주이다.
- [0820] 33. 구체에 30-32 중에서 한 가지의 방법, 여기서 추가 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함한다.
- [0821] 34. 구체에 33의 방법, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 30 µg/kg 내지 약 90 µg/kg 사이이다.
- [0822] 35. 구체에 34의 방법, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 50 µg/kg 내지 약 70 µg/kg 사이이다.
- [0823] 36. 구체에 35의 방법, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 µg/kg이다.
- [0824] 37. 구체에 33-36 중에서 한 가지의 방법, 여기서 상기 방법은 각각, 추가 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 C2D1, C2D2 및 C2D3을 투여하는 것을 포함한다.
- [0825] 38. IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 µg/kg이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 상기 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여된다.
- [0826] 39. IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에

서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0827] 40. IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여된다.

[0828] 41. IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 약 10 주의 길이를 갖는 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기는 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째 복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에게 투여된다.

[0829] 42. IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서:

[0830] (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1) 및 두 번째 복용량 (C1D2)을 포함하고, 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1 및 C1D2는 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0 및 6 주차에 개체에게 투여되고; 그리고

[0831] (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0832] 43. IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서:

[0833] (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고

[0834] (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0835] 44. IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서:

[0836] (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2) 및 세 번째 복용량 (C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각, 첫 번째 투약 주기의 대략 0, 4 및 8 주차에 개체에게 투여되고; 그리고

[0837] (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.

[0838] 45. IBD를 앓는 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 적어도 첫 번째 투약 주기 및 두 번째 투약 주기를 포함하는 투약 섭생에서 IL-22 Fc 융합 단백질을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서:

[0839] (a) 첫 번째 투약 주기는 약 10 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C1D1), 두 번째 복용량 (C1D2), 세 번째 복용량 (C1D3), 네 번째 복용량 (C1D4), 다섯 번째 복용량 (C1D5) 및 여섯 번째

복용량 (C1D6)을 포함하고, 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5 및 C1D6은 각각, 상기 투약 주기의 대략 0, 2, 4, 6, 8 및 10 주차에 개체에 투여되고; 그리고

- [0840] (b) 두 번째 투약 주기는 약 20 주의 길이를 갖고, 그리고 IL-22 Fc 융합 단백질의 첫 번째 복용량 (C2D1), 두 번째 복용량 (C2D2) 및 세 번째 복용량 (C2D3)을 포함하고, 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 그리고 여기서 C2D1, C2D2 및 C2D3은 각각, 두 번째 투약 주기의 대략 4, 12 및 20 주차에 투여된다.
- [0841] 46. 구체에 1-45 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상을 개선한다.
- [0842] 47. 구체에 46의 방법, 여기서 IBD의 한 가지 또는 그 이상의 증상은 대변 횟수, 직장 출혈, 또는 점막 모양을 포함한다.
- [0843] 48. 구체에 47의 방법, 여기서 점막 모양은 홍반, 감소된 또는 부재하는 혈관 패턴, 유약성, 미란, 자연 출혈 및/또는 궤양형성을 포함한다.
- [0844] 49. 구체에 1-48 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 임상적 관해를 유발한다.
- [0845] 50. 구체에 49의 방법, 여기서 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주 이내에 임상적 관해를 유발한다.
- [0846] 51. 구체에 50의 방법, 여기서 치료는 첫 번째 투약으로부터 약 6 주 이내에 임상적 관해를 유발한다.
- [0847] 52. 구체에 49-51 중에서 한 가지의 방법, 여기서 임상적 관해는 약 2 이하이거나 또는 이와 동등한 변형된 Mayo 클리닉 점수 (MCS) 및 0의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수 및 약 1 이하이거나 또는 이와 동등한 다른 Mayo 항목별 점수이다.
- [0848] 53. 구체에 49-52 중에서 한 가지의 방법, 여기서 임상적 관해는 지속된 관해이다.
- [0849] 54. 구체에 53의 방법, 여기서 지속된 관해는 첫 번째 투약으로부터 약 10 주에서 및 첫 번째 투약으로부터 약 30 주에서 임상적 관해이다.
- [0850] 55. 구체에 1-54 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 임상적 반응을 유발한다.
- [0851] 56. 구체에 55의 방법, 여기서 임상적 반응은 기준선 mMCS 점수에 비하여 개체의 mMCS 점수에서 감소를 포함한다.
- [0852] 57. 구체에 56의 방법, 여기서 개체의 mMCS 점수에서 감소는 기준선 mMCS 점수에 비하여 적어도 약 1 포인트 또는 그 이상의 감소이다.
- [0853] 58. 구체에 57의 방법, 여기서 개체의 mMCS 점수에서 감소는 기준선 mMCS 점수에 비하여 적어도 약 3 포인트 또는 그 이상의 감소이다.
- [0854] 59. 구체에 55-58 중에서 한 가지의 방법, 여기서 임상적 반응은 기준선 Mayo 직장 출혈 항목별 점수 또는 0 또는 1의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에 비하여 개체의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에서 감소를 포함한다.
- [0855] 60. 구체에 59의 방법, 여기서 개체의 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에서 감소는 기준선 Mayo 직장 출혈 항목별 점수에 비하여 약 1 포인트 또는 그 이상의 감소이다.
- [0856] 61. 구체에 55-60 중에서 한 가지의 방법, 여기서 임상적 반응은 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다.
- [0857] 62. 구체에 55-61 중에서 한 가지의 방법, 여기서 임상적 반응은 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다.
- [0858] 63. 구체에 55-62 중에서 한 가지의 방법, 여기서 임상적 반응은 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0859] 64. 구체에 1-63 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 내시경적 치유를 유발한다.
- [0860] 65. 구체에 64의 방법, 여기서 내시경적 치유는 약 1 이하이거나 또는 이와 동등한 Mayo 내시경 항목별 점수이다.
- [0861] 66. 구체에 63-65 중에서 한 가지의 방법, 여기서 내시경적 치유는 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다.
- [0862] 67. 구체에 63-66 중에서 한 가지의 방법, 여기서 내시경적 치유는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다.
- [0863] 68. 구체에 63-67 중에서 한 가지의 방법, 여기서 내시경적 치유는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.

- [0864] 69. 구체예 1-68 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 내시경적 관해를 유발한다.
- [0865] 70. 구체예 69의 방법, 여기서 내시경적 관해는 제로의 Mayo 내시경 항목별 점수이다.
- [0866] 71. 구체예 69 또는 70의 방법, 여기서 내시경적 관해는 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다.
- [0867] 72. 구체예 69-71 중에서 한 가지의 방법, 여기서 내시경적 관해는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다.
- [0868] 73. 구체예 69-72 중에서 한 가지의 방법, 여기서 내시경적 관해는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0869] 74. 구체예 1-73 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 궤양성 대장염 환자 기록 결과 징후와 증상 (UC-PRO/SS) 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다.
- [0870] 75. 구체예 74의 방법, 여기서 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다.
- [0871] 76. 구체예 75의 방법, 여기서 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 장 운동 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0872] 77. 구체예 1-76 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 궤양성 대장염 환자 기록 결과 징후와 증상 (UC-PRO/SS) 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화를 유발한다.
- [0873] 78. 구체예 77의 방법, 여기서 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다.
- [0874] 79. 구체예 78의 방법, 여기서 UC-PRO/SS 점수에 의해 사정될 때 개체의 복부 징후와 증상에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0875] 80. 구체예 1-79 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 염증성 장 질환 설문지 (IBDQ) 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 삶의 질 (QOL)에서 기준선으로부터 변화를 유발한다.
- [0876] 81. 구체예 80의 방법, 여기서 IBDQ 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 QOL에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다.
- [0877] 82. 구체예 81의 방법, 여기서 IBDQ 점수에 의해 사정될 때 개체의 환자 기록 건강-관련된 QOL에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0878] 83. 구체예 1-82 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 점막 치유를 유발한다.
- [0879] 84. 구체예 83의 방법, 여기서 점막 치유는 Robarts 조직학적 지수에 의해 사정될 때 약 6 이하이거나 또는 이와 동등한 내시경적 치유 및 조직학적 관해이다.
- [0880] 85. 구체예 83 또는 84의 방법, 여기서 점막 치유는 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다.
- [0881] 86. 구체예 83-85 중에서 한 가지의 방법, 여기서 점막 치유는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다.
- [0882] 87. 구체예 83-86 중에서 한 가지의 방법, 여기서 점막 치유는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0883] 88. 구체예 1-87 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화를 유발한다.
- [0884] 89. 구체예 87 또는 88의 방법, 여기서 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다.
- [0885] 90. 구체예 87-89 중에서 한 가지의 방법, 여기서 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다.
- [0886] 91. 구체예 87-90 중에서 한 가지의 방법, 여기서 개체의 UC 내시경 중증도 지수에서 기준선으로부터 변화는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0887] 92. 구체예 1-91 중에서 한 가지의 방법, 여기서 치료는 조직학적 치유를 유발한다.
- [0888] 93. 구체예 92의 방법, 여기서 조직학적 치유는 Nancy 조직학적 지수에 의해 사정될 때 0 또는 1의 Nancy 점수이다.

- [0889] 94. 구체예 92 또는 93의 방법, 여기서 조직학적 치유는 첫 번째 투약 후 약 6 주에 나타난다.
- [0890] 95. 구체예 92-94 중에서 한 가지의 방법, 여기서 조직학적 치유는 첫 번째 투약 후 약 10 주에 나타난다.
- [0891] 96. 구체예 92-95 중에서 한 가지의 방법, 여기서 조직학적 치유는 첫 번째 투약 후 약 30 주에 나타난다.
- [0892] 97. 구체예 1-96 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IBD는 궤양성 대장염 (UC) 또는 크론병이다.
- [0893] 98. 구체예 97의 방법, 여기서 IBD는 UC이다.
- [0894] 99. 구체예 98의 방법, 여기서 UC는 중등도 내지 중증 UC이다.
- [0895] 100. 구체예 99의 방법, 여기서 중등도 내지 중증 UC는 치료에 앞서 약 2 또는 그 이상의 내시경 항목별 점수, 약 1 또는 그 이상의 직장 출혈 항목별 점수, 그리고 약 1 또는 그 이상의 대변 횟수 항목별 점수와 함께 5-9의 mMCS로서 규정된다.
- [0896] 101. 구체예 97-100 중에서 한 가지의 방법, 여기서 개체는 기준선 내시경검사에 의해 결정될 때 항문피부선으로부터 최소한 약 20 cm에 UC를 앓는다.
- [0897] 102. 구체예 97의 방법, 여기서 IBD는 크론병이다.
- [0898] 103. 구체예 97-100 중에서 한 가지의 방법, 여기서 개체는 치료에 앞서 좌측 대장염, 광범위 대장염, 또는 전 대장염을 앓는다.
- [0899] 104. 구체예 1-103 중에서 한 가지의 방법, 여기서 개체는 이전 면역억제제 치료에 부적절한 반응, 반응의 손실, 또는 불내성을 나타냈다.
- [0900] 105. 구체예 104의 방법, 여기서 이전 면역억제제 치료는 아미노살리실레이트, 면역조절제, 종양 괴사 인자 (TNF) 길항제 및/또는 코르티코스테로이드로 치료이다.
- [0901] 106. 구체예 104 또는 105의 방법, 여기서 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 아자티오프린 (AZA), 메르캅토프린 (6-MP) 및/또는 메토트렉사트 (MTX)의 적어도 1회 12-주 섭생으로 치료에도 불구하고 활성 질환의 지속적인 징후 또는 증상을 나타냈다.
- [0902] 107. 구체예 104-106 중에서 한 가지의 방법, 여기서 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 AZA, 6-MP 또는 MTX에 불내성의 이력을 갖는다.
- [0903] 108. 구체예 104-107 중에서 한 가지의 방법, 여기서 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 인플릭시맙, 아달리무맙 또는 골리무맙의 적어도 2회 유도 복용량으로 치료에도 불구하고 활성 질환의 지속적인 징후 또는 증상을 나타냈다.
- [0904] 109. 구체예 104-108 중에서 한 가지의 방법, 여기서 개체는 인플릭시맙, 아달리무맙 또는 골리무맙으로 유도 요법에 초기 반응 후 유지 동안 활성 질환의 징후 또는 증상의 재발을 나타냈다.
- [0905] 110. 구체예 104-109 중에서 한 가지의 방법, 여기서 개체는 TNF 길항제에 불내성을 나타냈다.
- [0906] 111. 구체예 104-110 중에서 한 가지의 방법, 여기서:
 - [0907] (i) 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 적어도 2 주 동안 30 mg/일의 경구 프레드니손 (또는 등가물) 또는 적어도 1 주 동안 30 mg/일의 IV 프레드니손 (또는 등가물)을 포함하는 적어도 1회 4-주 유도 섭생으로 치료에도 불구하고 활성 질환의 지속적인 징후 또는 증상을 나타냈거나;
 - [0908] (ii) 개체는 코르티코스테로이드를 10 mg/일 미만의 경구 프레드니손 (또는 등가물)으로 점감하려는 2번의 시도가 실패했거나; 또는
 - [0909] (iii) 개체는 치료에 앞서 5 년 이내에 코르티코스테로이드에 불내성의 이력을 갖는다.
- [0910] 112. 구체예 1-111 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 링커에 의해 Fc 영역에 연결된 IL-22 폴리펩티드를 포함한다.
- [0911] 113. 구체예 112의 방법, 여기서 IL-22 폴리펩티드는 글리코실화된다.
- [0912] 114. 구체예 113의 방법, 여기서 IL-22 폴리펩티드는 N-글리코실화된다.

- [0913] 115. 구체예 112-114 중에서 한 가지의 방법, 여기서 Fc 영역은 글리코실화되지 않는다.
- [0914] 116. 구체예 115의 방법, 여기서 Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기는 Gly이다.
- [0915] 117. 구체예 115의 방법, 여기서 Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기는 Ala이다.
- [0916] 118. 구체예 115-117 중에서 한 가지의 방법, 여기서 Fc 영역의 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 299에서 아미노산 잔기는 Ala, Gly, 또는 Val이다.
- [0917] 119. 구체예 112-118 중에서 한 가지의 방법, 여기서 Fc 영역은 IgG1 또는 IgG4의 CH2와 CH3 도메인을 포함한다.
- [0918] 120. 구체예 119의 방법, 여기서 Fc 영역은 IgG4의 CH2와 CH3 도메인을 포함한다.
- [0919] 121. 구체예 1-120 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0920] 122. 구체예 121의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0921] 123. 구체예 122의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0922] 124. 구체예 123의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0923] 125. 구체예 124의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열에 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0924] 126. 구체예 1-125 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8, 서열 번호:10, 또는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0925] 127. 구체예 126의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0926] 128. 구체예 127의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:8의 아미노산 서열로 구성된다.
- [0927] 129. 구체예 126의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0928] 130. 구체예 129의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:10의 아미노산 서열로 구성된다.
- [0929] 131. 구체예 126의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:16의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0930] 132. 구체예 131의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 서열 번호:16의 아미노산 서열로 구성된다.
- [0931] 133. 구체예 112-132 중에서 한 가지의 방법, 여기서 Fc 영역은 N-글리코실화되지 않는다.
- [0932] 134. 구체예 1-133 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 이합체성 IL-22 Fc 융합 단백질이다.
- [0933] 135. 구체예 1-133 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 단량체성 IL-22 Fc 융합 단백질이다.
- [0934] 136. 구체예 112-135 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IL-22 폴리펩티드는 인간 IL-22 폴리펩티드이다.
- [0935] 137. 구체예 136의 방법, 여기서 IL-22 폴리펩티드는 서열 번호:4의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0936] 138. 구체예 112-137 중에서 한 가지의 방법, 여기서 링커는 아미노산 서열 RVESKYGPP (서열 번호: 44)를 포함한다.
- [0937] 139. 구체예 138의 방법, 여기서 링커는 아미노산 서열 RVESKYGPP (서열 번호: 44)로 구성된다.
- [0938] 140. 구체예 1-139 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22 수용체에 결합한다.
- [0939] 141. 구체예 140의 방법, 여기서 IL-22 수용체는 인간 IL-22 수용체이다.
- [0940] 142. 구체예 140 또는 141의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22RA1 및/또는 IL-10R2에 결합한다.

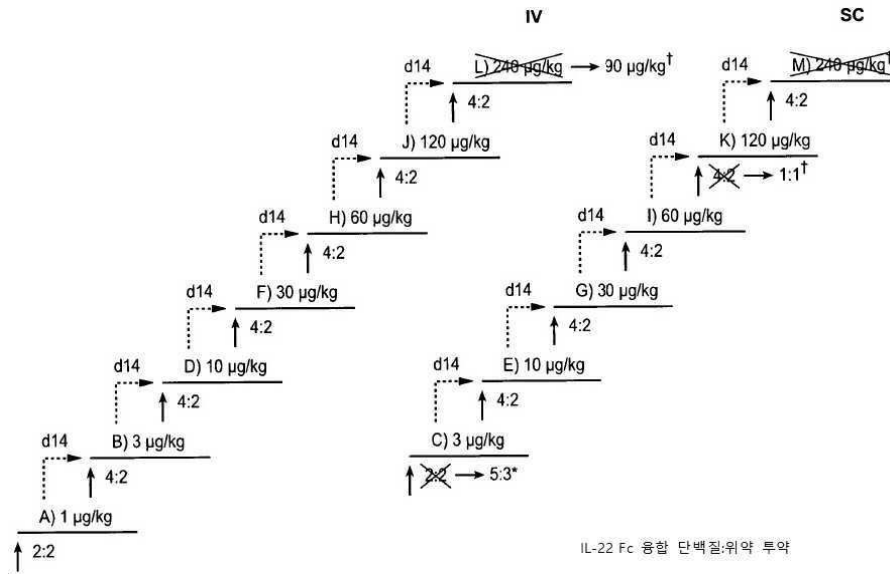
- [0941] 143. 구체예 142의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 IL-22RA1에 결합한다.
- [0942] 144. 구체예 1-143 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 단일요법으로서 개체에게 투여된다.
- [0943] 145. 구체예 1-143 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 복합 요법으로서 개체에게 투여된다.
- [0944] 146. 구체예 145의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 추가 치료제와 동시에 개체에게 투여된다.
- [0945] 147. 구체예 145의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 추가 치료제의 투여에 앞서 개체에게 투여된다.
- [0946] 148. 구체예 145-147 중에서 한 가지의 방법, 여기서 IL-22 Fc 융합 단백질은 아미노살리실레이트, 면역조정제, 종양 괴사 인자 (TNF) 길항제, 항-인테그린 작용제, 점막 어드레신 세포 부착 분자 (MAdCAM) 길항제, IL-23 길항제, IL-12 길항제, IL-12/IL-23 길항제, 항균제, 또는 코르티코스테로이드에서 선택되는 추가 IBD 요법과 조합으로 투여된다.
- [0947] 149. 구체예 148의 방법, 여기서 추가 IBD 요법은 아미노살리실레이트이다.
- [0948] 150. 구체예 149의 방법, 여기서 아미노살리실레이트는 5-아미노살리실산 (5-ASA)을 포함한다.
- [0949] 151. 구체예 148의 방법, 여기서 추가 IBD 요법은 면역조정제이다.
- [0950] 152. 구체예 151의 방법, 여기서 면역조정제는 아자티오프린, 메르캅토프린, 시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 마이코페놀산, 또는 메토틱사트이다.
- [0951] 153. 구체예 148의 방법, 여기서 추가 IBD 요법은 TNF 길항제이다.
- [0952] 154. 구체예 153의 방법, 여기서 TNF 길항제는 항TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체이다.
- [0953] 155. 구체예 154의 방법, 여기서 항TNF 항체는 인플릭시맵, 아달리무맵, 골리무맵, 또는 세르톨리주맵 펩타이드이다.
- [0954] 156. 구체예 154의 방법, 여기서 가용성 TNF 수용체는 에타네르셉트이다.
- [0955] 157. 구체예 148의 방법, 여기서 추가 IBD 요법은 항-인테그린 작용제이다.
- [0956] 158. 구체예 157의 방법, 여기서 항-인테그린 작용제는 항-인테그린 항체이다.
- [0957] 159. 구체예 158의 방법, 여기서 항-인테그린 항체는 항- $\alpha 4$ -인테그린 항체이다.
- [0958] 160. 구체예 159의 방법, 여기서 항- $\alpha 4$ -인테그린 항체는 나탈리주맵 또는 베돌리주맵이다.
- [0959] 161. 구체예 148의 방법, 여기서 MAdCAM 길항제는 항-MAdCAM 항체이다.
- [0960] 162. 구체예 161의 방법, 여기서 항-MAdCAM 항체는 PF-00547659 또는 SHP647이다.
- [0961] 163. 구체예 148의 방법, 여기서 IL-23 길항제는 항-IL-23 항체이다.
- [0962] 164. 구체예 163의 방법, 여기서 항-IL-23 항체는 브리아키주맵, 구셀쿠맵, 리산키주맵, 티로라키주맵, 또는 우스텍키누맵이다.
- [0963] 165. 구체예 148의 방법, 여기서 IL-12 길항제는 항-IL-12 항체이다.
- [0964] 166. 구체예 165의 방법, 여기서 항-IL-12 항체는 ABT-874/J695이다.
- [0965] 167. 구체예 148의 방법, 여기서 IL-12/IL-23 길항제는 항-IL-12/IL-23 항체이다.
- [0966] 168. 구체예 167의 방법, 여기서 항-IL-12/IL-23 항체는 우스텍키누맵 또는 브리아키누맵이다.
- [0967] 169. 구체예 1-168 중에서 한 가지의 방법, 여기서 투여는 정맥내 주입에 의한다.
- [0968] 170. 구체예 1-168 중에서 한 가지의 방법, 여기서 투여는 피하 투여에 의한다.
- [0969] 171. 구체예 1-170 중에서 한 가지의 방법, 여기서 개체는 인간이다.
- [0970] 172. IL-22 Fc 융합 단백질, 그리고 구체예 1-171 중에서 한 가지의 방법에 따라서 상기 IL-22 Fc 융합 단백질을 IBD를 앓는 개체에게 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트.

[0971]

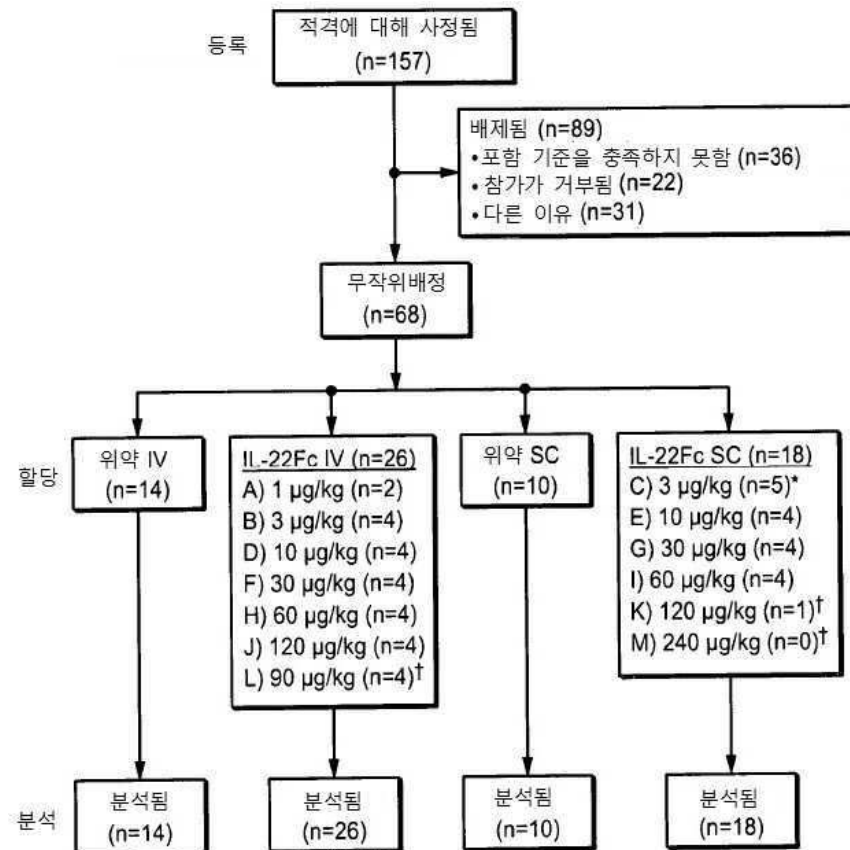
본 명세서에는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있게 하는 데 충분한 것으로 고려된다. 비록 전술된 발명이 이해의 명료함을 위해 예시와 실례로서 일부 상세하게 설명되긴 했지만, 이들 설명과 실례는 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 실제로, 본 명세서에서 도시되고 설명된 것들 이외에, 본 발명의 다양한 변형이 상기 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이고, 그리고 첨부된 청구항의 범위에 들어간다.

도면

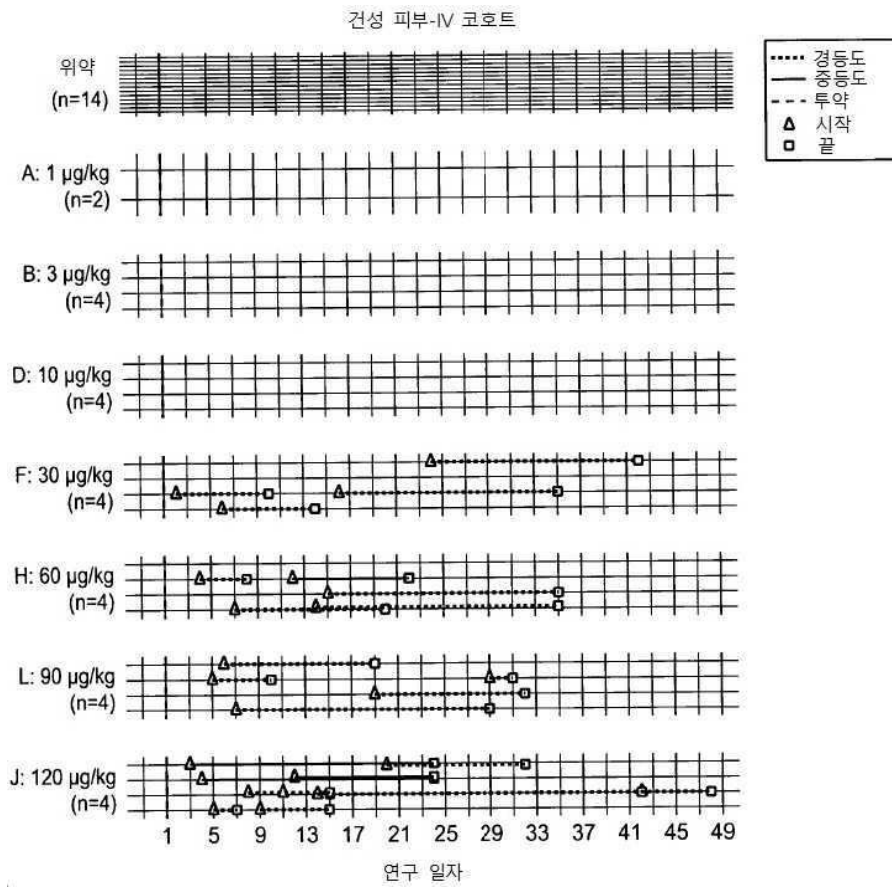
도면1a



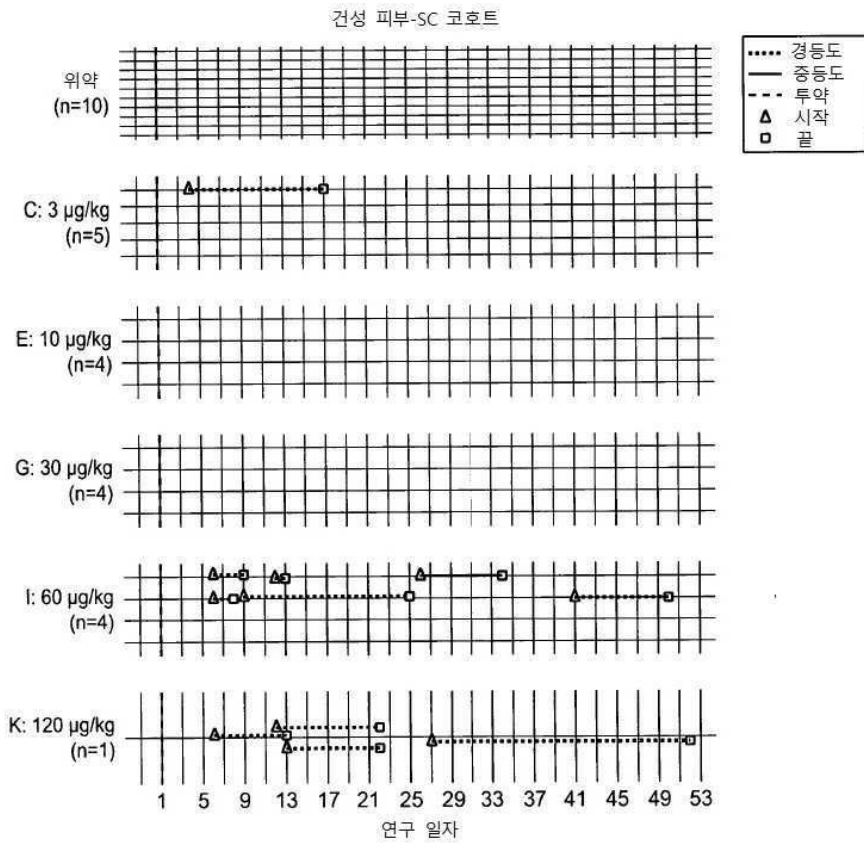
도면1b



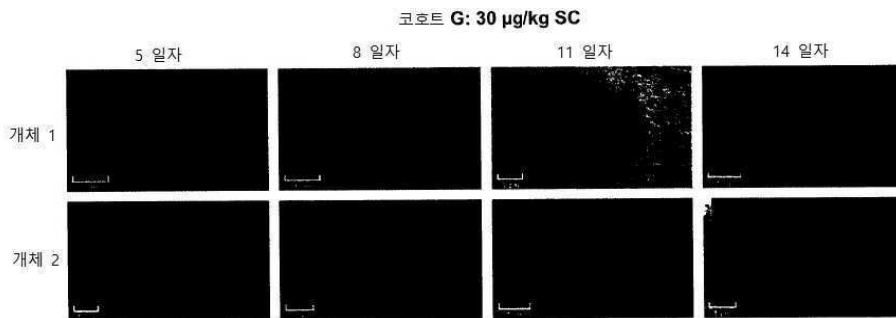
도면2aa



도면2ab



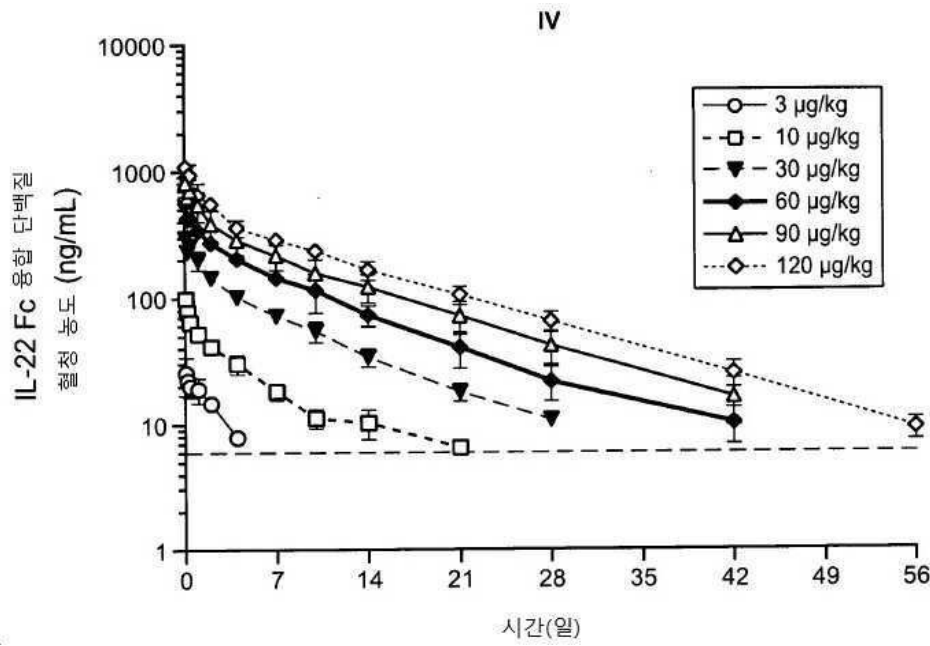
도면2b



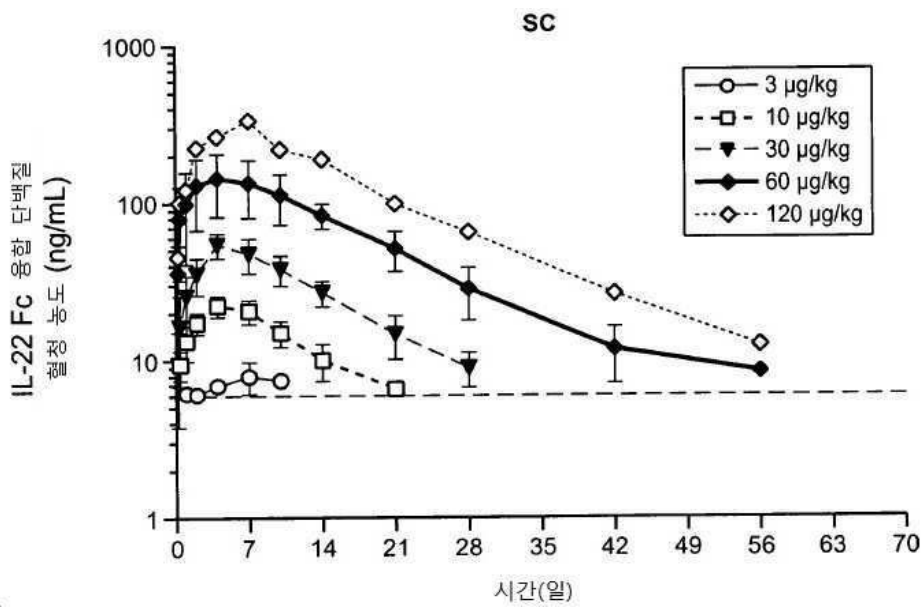
도면2c



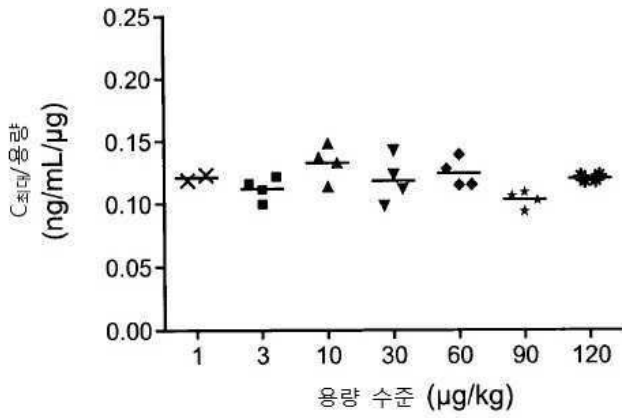
도면3a



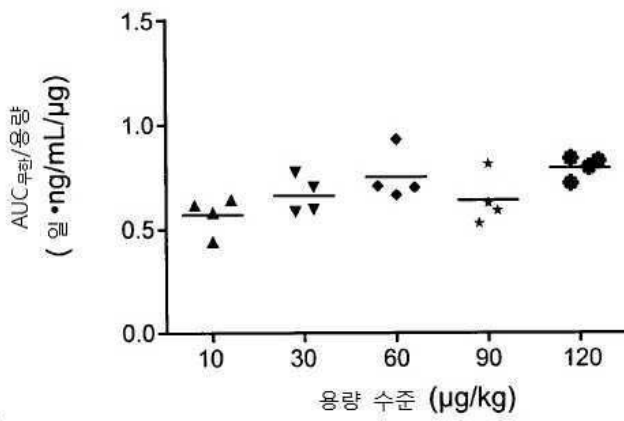
도면3b



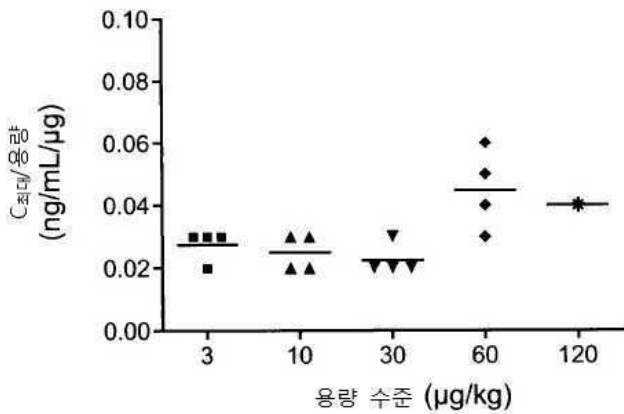
도면4a



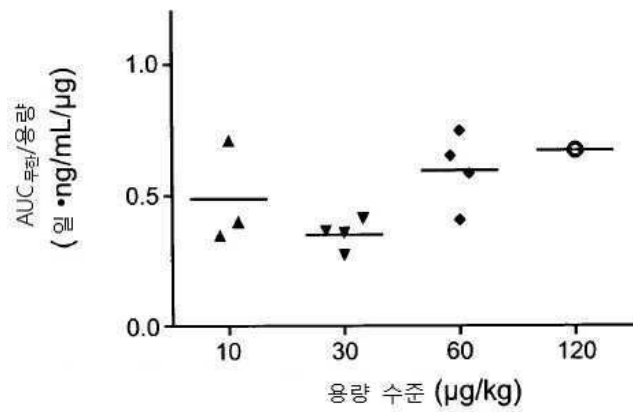
도면4b



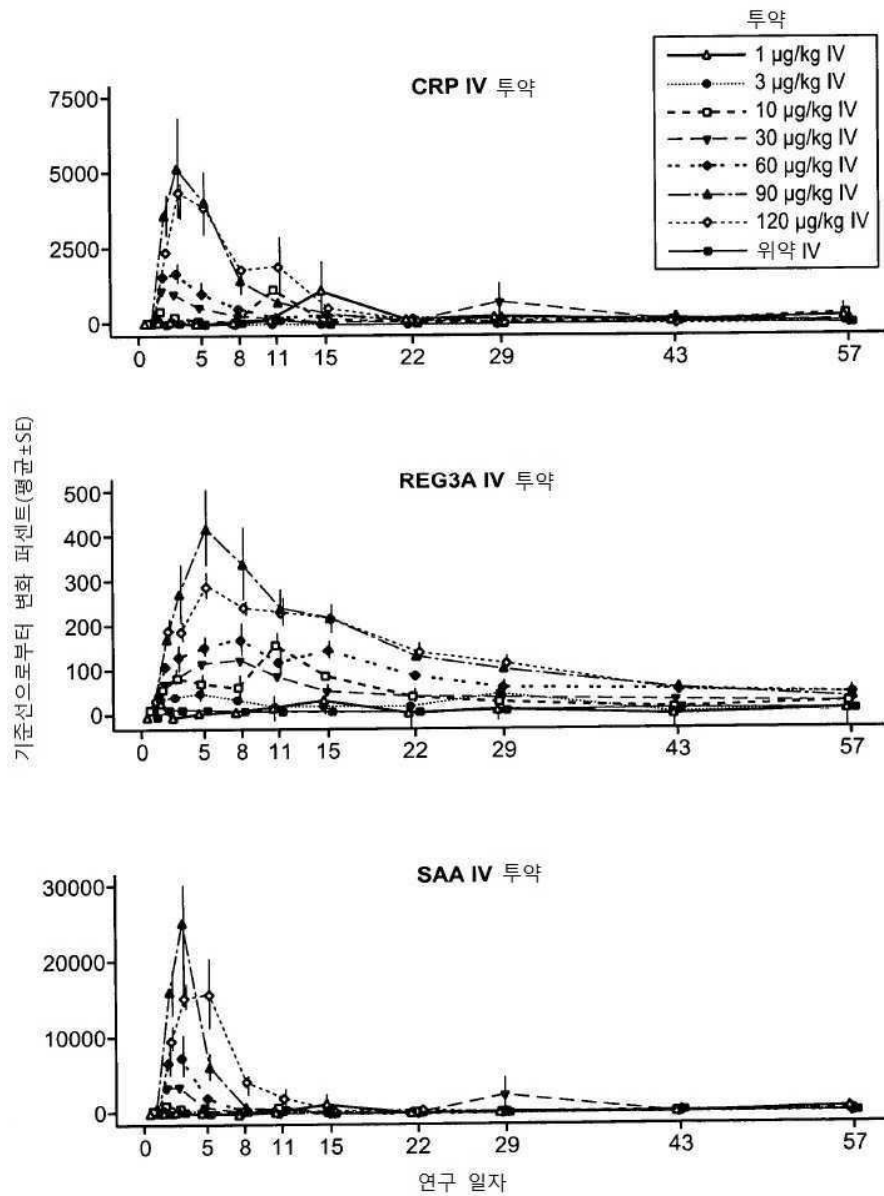
도면4c



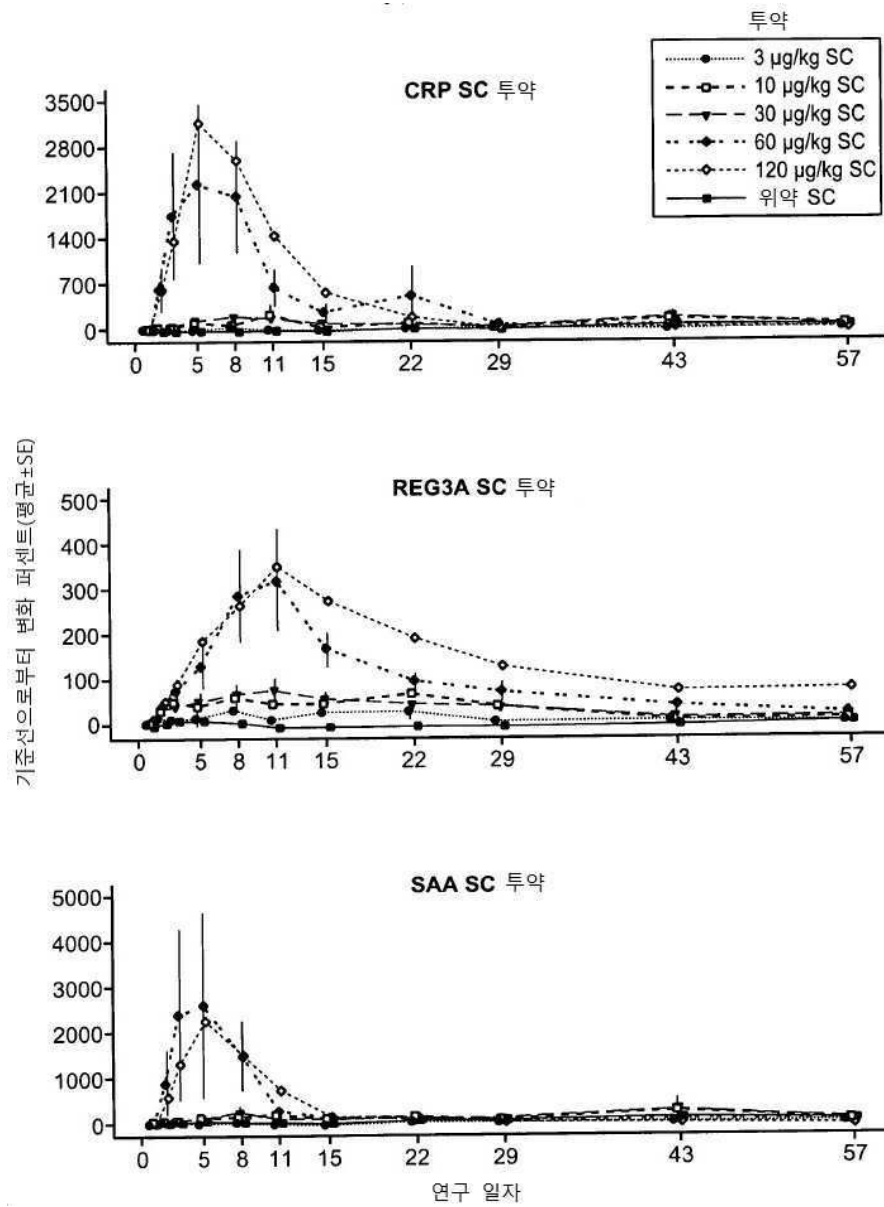
도면4d



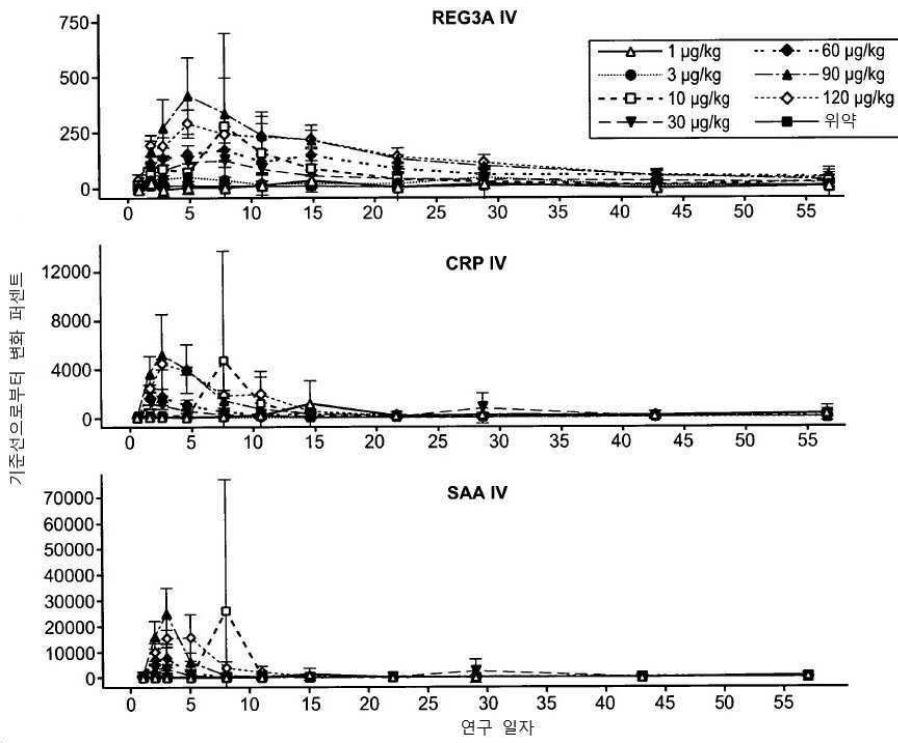
도면5a



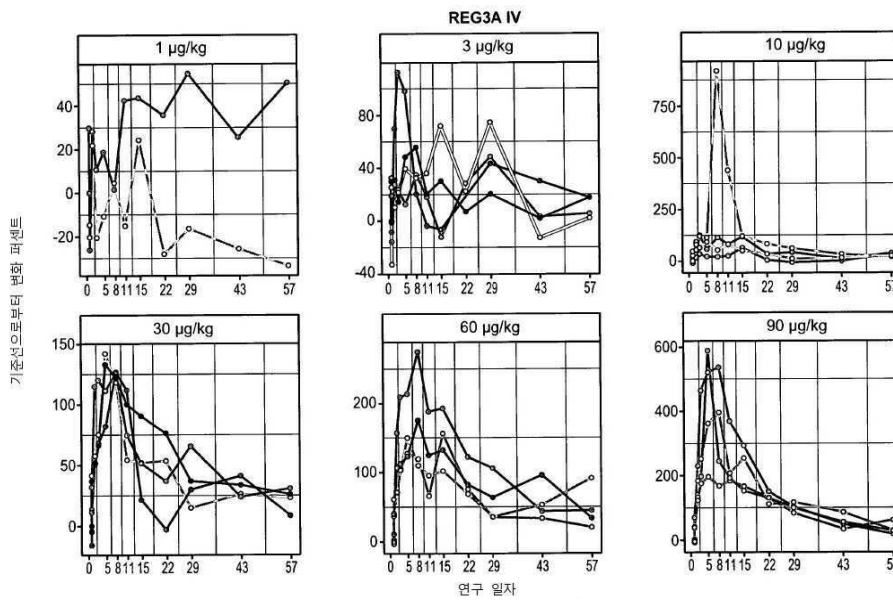
도면5b



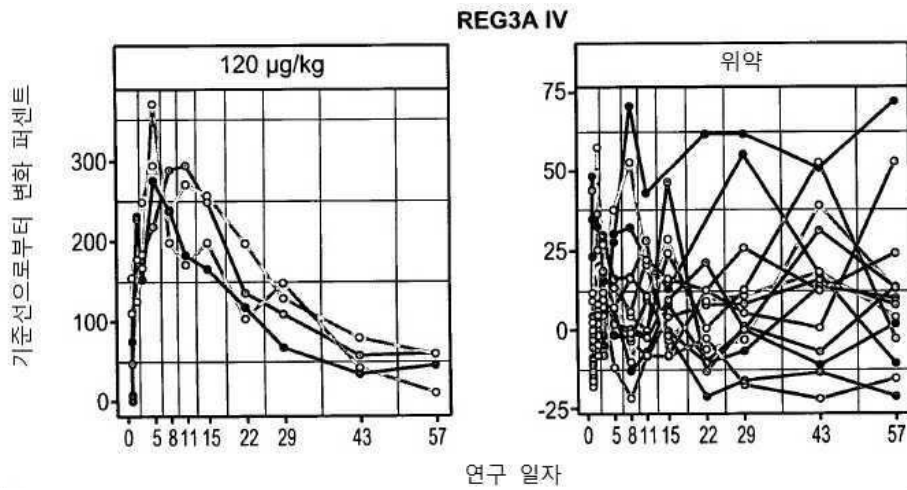
도면5c



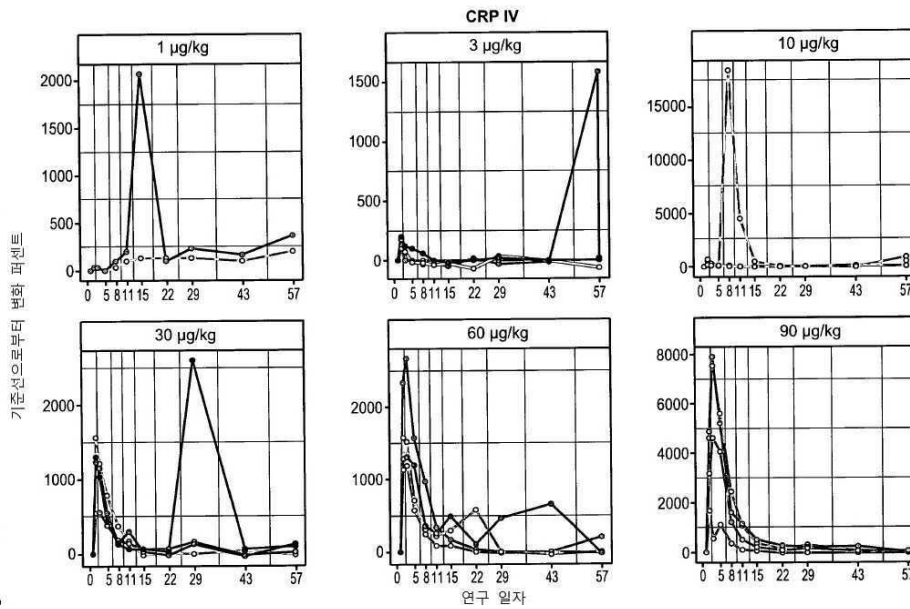
도면6aa



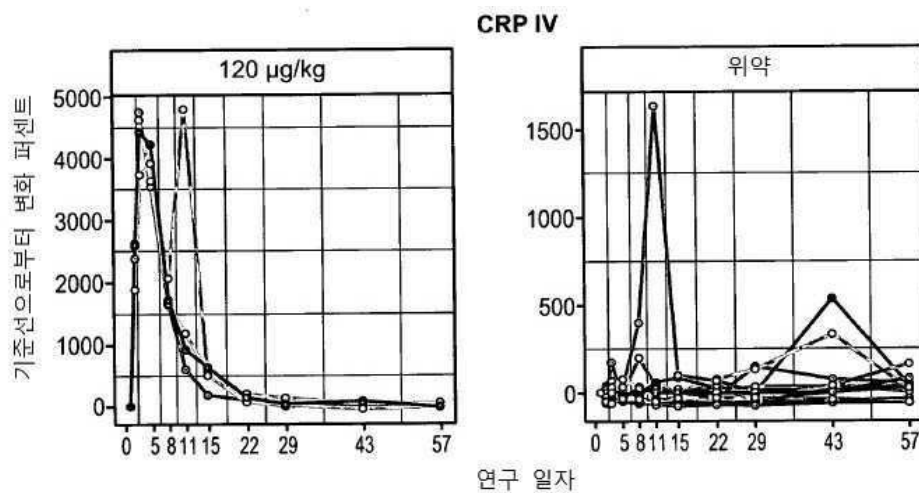
도면6ab



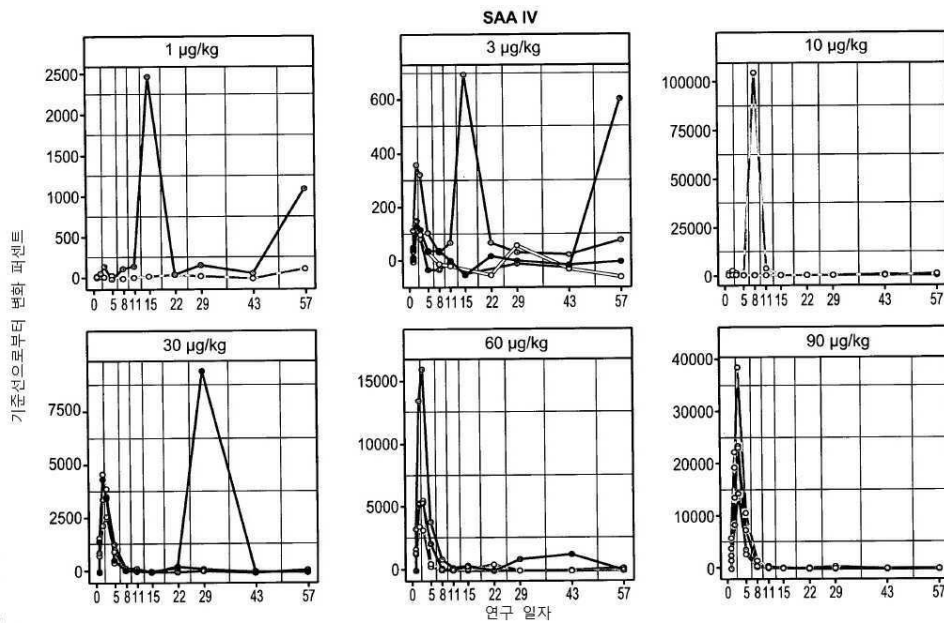
도면6ba



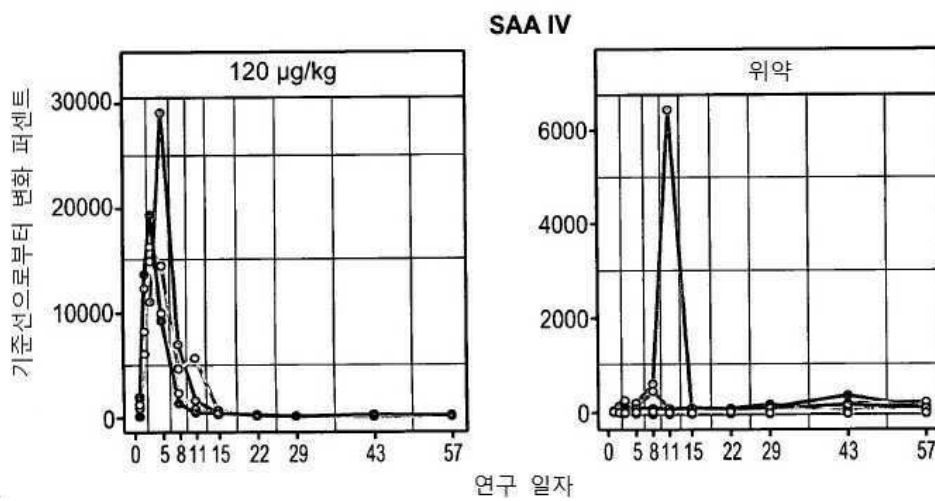
도면6bb



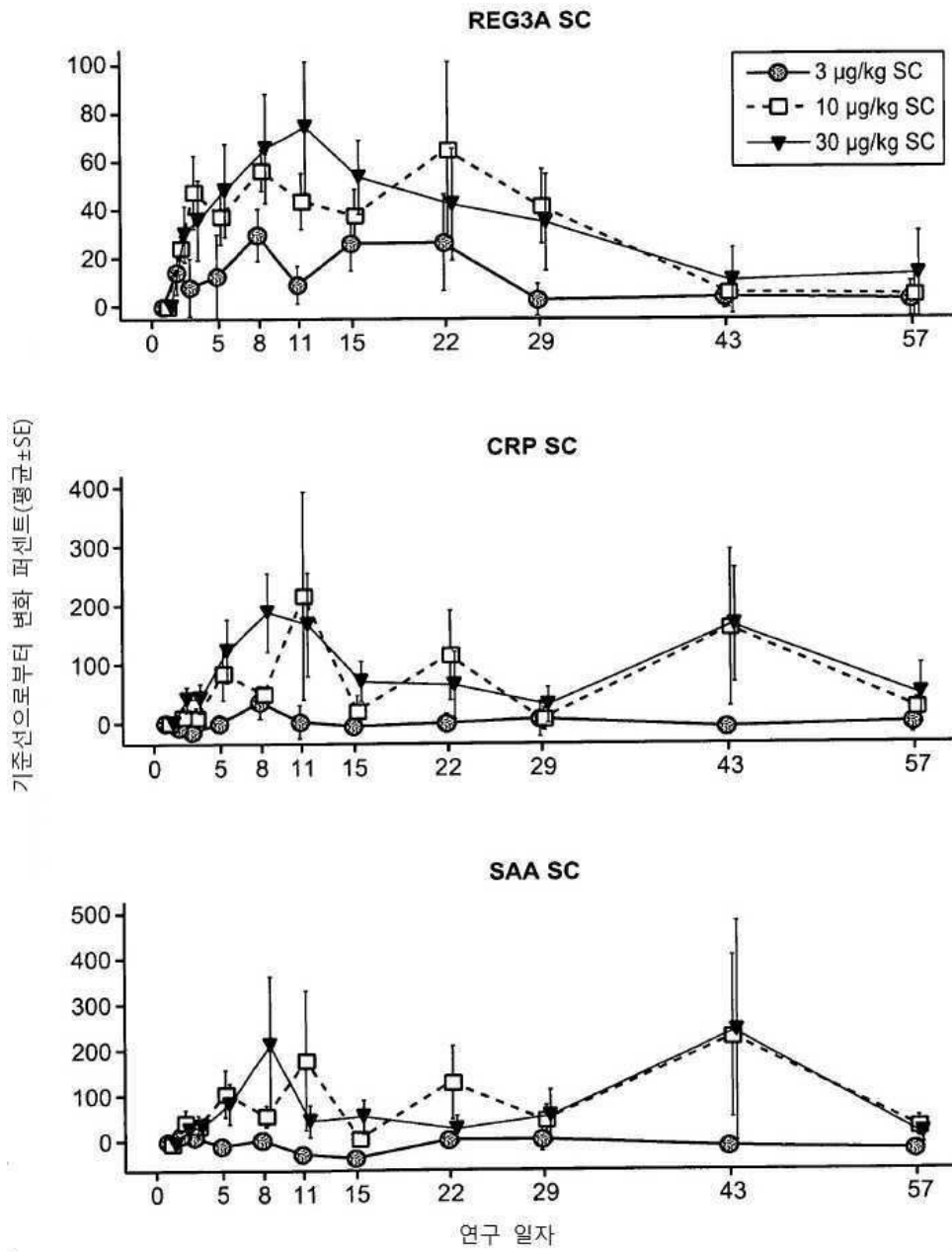
도면6ca



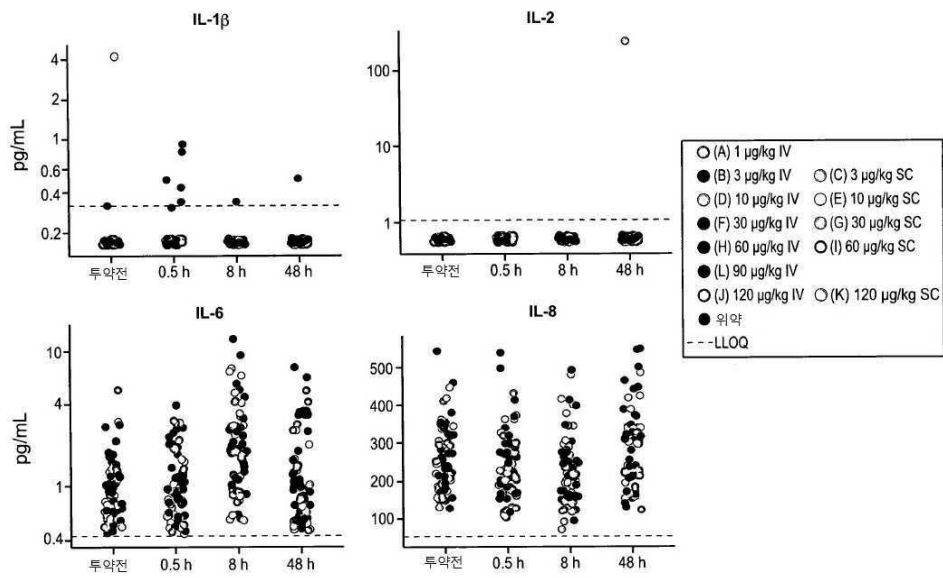
도면6cb



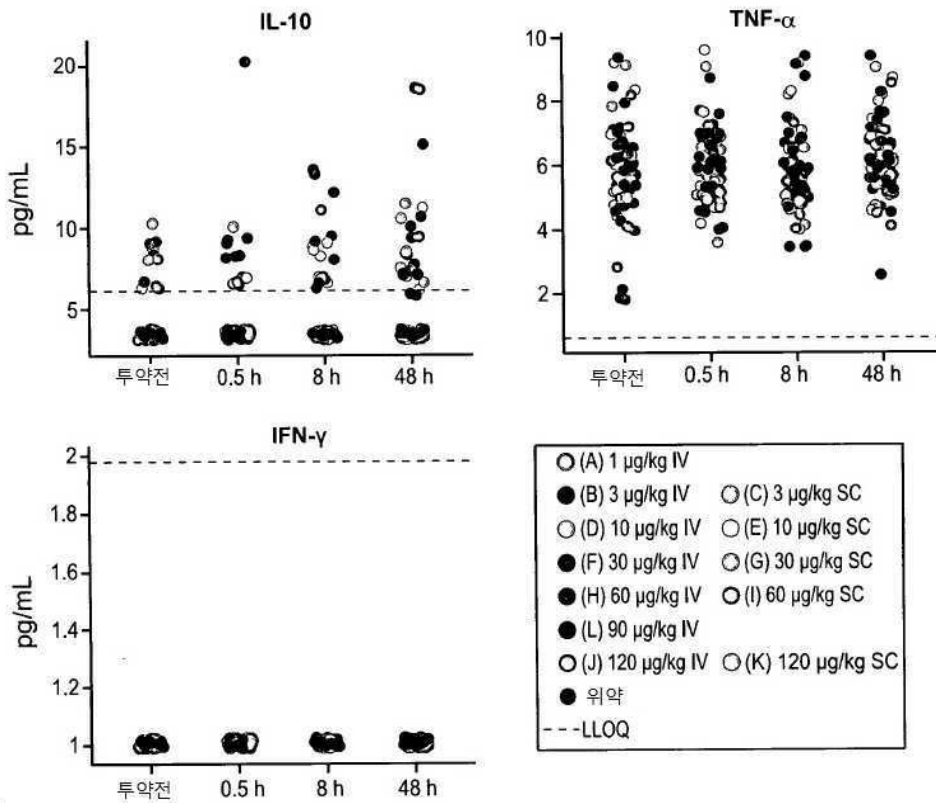
도면7



도면8a



도면8b



도면9

IL-22 아미노산 서열 정렬

인간 (Q9GZX6)	apisschrldksnfqppyitnrtfmlakeasladnntdvrligeklfhgvsmercylmk	60
침팬지 (XP_003313906)	apisschrldksnfqppyitnrtfmlakeasladnntdvrligeklfhgvsmercylmk	
오랑우탄 (XP_002823544)	apisschrldksnfqppyitnrtfmlakeasladnntdvrligeklfhgvsmercylmk	
생쥐 (Q9JJY9)	lpvntrcklevsnfqppyivnrtfmlakeasladnntdvrligeklfhgvsakdqcymlk	
개 (XP_538274)	lpisschrldksnfqppyitnrtfmlakeasladnntdvrligeklfhgvmgercylml	
	* * * * *	
인간 (Q9GZX6)	qvlntleevlfpqsdrrfpymqevvpflarlsnrilstchiegddlhiqrnvqklkdtvk	120
침팬지 (XP_003313906)	qvlntleevlfpqsdrrfpymqevvpflarlsnrilstchiegddlhiqrnvqklkdtvk	
오랑우탄 (XP_002823544)	qvlntleevlfpqsdrrfpymqevvpflarlsnrilstchiegddlhiqrnvqklkdtvk	
생쥐 (Q9JJY9)	qvlntledvllpqsdrrfpymqevvpfltklsnqlsschisgddqniqknvrlketvk	
개 (XP_538274)	evlntleevllpqsdrrfpymqevvpflarlsnklsqchienddghiqrnvqklkdtvq	
	***** * * * * *	
인간 (Q9GZX6)	klgesgeikaigeldllfmslrnaci	146 (서열 번호 :4)
침팬지 (XP_003313906)	klgesgeikaigeldllfmslrnaci	(서열 번호 :48)
오랑우탄 (XP_002823544)	klgesgeikaigeldllfmslrnaci	(서열 번호 :49)
생쥐 (Q9JJY9)	klgesgeikaigeldllfmslrnacv	(서열 번호 :50)
개 (XP_538274)	klgesgeikaigeldllfmalrnacv	(서열 번호 :51)
	**** *	

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Genentech, Inc.

<120> DOSING FOR TREATMENT WITH IL-22 Fc FUSION PROTEINS

<130> 50474-173W02

<150> US 62/633,534

<151> 2018-02-21

<160> 80

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 495

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> Human IL-22

<400> 1

```

atgggatggt catgtatcat cctttttcta gtagcaactg caactggagt acattcagcg      60
cccatcagct cccactgcag gcttgacaag tccaacttcc agcagcccta taccaccaac      120
cgcaccttea tgctggctaa ggaggctagc ttggctgata acaacacaga cgttcgtctc      180

attggggaga aactgttcca cggagtcagt atgagtgagc gctgctatct gatgaagcag      240
gtgctgaact tcacccttga agaagtgctg ttcctcaat ctgataggtt ccagccttat      300
atgcaggagg tggtgccctt cctggccagg ctgagcaaca ggctaagcac atgtcatatt      360
    
```

gaaggtgatg acctgcatat ccagaggaat gtgcaaaagc tgaaggacac agtgaaaaag 420
 cttggagaga gtggagagat caaagcaatt ggagaactgg atttgctgtt tatgtctctg 480
 agaaatgcct gcatt 495

<210> 2

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Human IL-22

<400> 2

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn
 20 25 30

Phe Gln Gln Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu
 35 40 45

Ala Ser Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys
 50 55 60

Leu Phe His Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln
 65 70 75 80

Val Leu Asn Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg
 85 90 95

Phe Gln Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser
 100 105 110

Asn Arg Leu Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln
 115 120 125

Arg Asn Val Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser
 130 135 140

Gly Glu Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu
 145 150 155 160

Arg Asn Ala Cys Ile
 165

<210> 3

<211> 438

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> IL-22 DNA (mature)

<400> 3

gcgcccatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc 60
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt 120

ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag 180
caggtgctga acitcacct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct 240
tatatgcagg agtggtgcc cttcctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat 300
attgaagtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa 360
aagcttgag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgcg gtttatgtct 420
ctgagaaatg cctgcatt 438

<210> 4

<211> 146

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> IL-22 (mature)

<400> 4

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
1 5 10 15
Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
20 25 30
Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
35 40 45
Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
65 70 75 80
Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
85 90 95
Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val

100 105 110
 Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
 115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 130 135 140

Cys Ile

145

<210> 5

<211> 57

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> IL-22 leader sequence

<400> 5

atgggatggt catgtatcat cctttttcta gtagcaactg caactggagt acattca 57

<210> 6

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> IL-22 leader sequence

<400> 6

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser

<210> 7

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG4 (minus C-terminal Lys) N297G

<400> 7

gcgcccatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc 60

aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggctg ataacaacac agacgttcgt 120
 ctcatggggg agaaactgtt ccacggagtc agtatagtg agcgtgcta tctgatgaag 180
 caggtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct 240

tatatgcagg agtggtgcc cttcctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgcat 300
 attgaaggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa 360
 aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttct gtttatgtct 420
 ctgagaaatg cctgcattcg cgttgagtcc aaatatggtc ccccatgccc accatgcca 480
 gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact 540
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac 600
 cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 660

ccgcgggagg agcagttcgg aagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 720
 caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc 780
 tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc 840
 ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 900
 ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 960
 tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaggcta 1020
 accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1080

gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggt 1128

<210> 8

<211> 376

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG4 (minus C-terminal Lys) N297G

<400> 8

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

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

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 355 360 365
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 370 375

<210> 9

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG4 (minus C-terminal Lys) N297A

<400> 9

gcgccatca gctccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc 60
 aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt 120

 ctcatgggg agaaactggt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag 180
 cagtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct 240
 tatatgcagg aggtggtgcc cttctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat 300
 attgaaggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa 360
 aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct 420
 ctgagaaatg cctgcattcg cgttgagtc aaatatggtc ccccatgccc accatgceca 480
 gcacctgagt tctggtgggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact 540

 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac 600
 cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 660
 ccgctggagg agcagttcgc tagcacgtac cgtgtggtca gctcctcac cgtcctgcac 720

caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc 780
 tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc 840
 ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 900
 ggctttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 960

tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctca cagcaggcta 1020
 accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1080
 gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggt 1128

<210> 10

<211> 376

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG4 (minus C-terminal Lys) N297A

<400> 10

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15
 Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

 20 25 30
 Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

 35 40 45
 Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

 50 55 60
 Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro

65 70 75 80
 Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu

 85 90 95
 Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val

 100 105 110
 Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile

 115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala

 130 135 140
 Cys Ile Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 145 150 155 160
 Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 165 170 175
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 180 185 190
 Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

 195 200 205
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 210 215 220
 Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 225 230 235 240
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 245 250 255
 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

 260 265 270
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
 275 280 285
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 290 295 300
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 305 310 315 320
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

 325 330 335
 Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
 340 345 350
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 355 360 365
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

370

375

<210> 11

<211> 1131

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (minus C-terminal Lys) N297G

<400> 11

```

gcgccatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc      60
aacgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggctg ataacaacac agacgttcgt      120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag      180
caggtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct      240
tatatgcagg aggtgggtcc cttcctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat      300
attgaagtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa      360

aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgc ttttatgtct      420
ctgagaaatg cctgcattga gcccaaatct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc      480
ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac      540
acctcatga tctcccggac cctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa      600
gaccctgagg tcaagttaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca      660
aagccgctgg aggagcagta cggaagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg      720
caccaggact ggetgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaaca agccctccca      780

gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac      840
acctgcccc catcccggga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc      900
aaagcttct atcccagca catgccctg gagtgggaga gcaatgggca gccggagAAC      960
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ctttcttct ctacagcaag     1020
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggAACgtct tctcatgctc cgtgatgcat     1080
gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agccttctcc tgtctccggg t              1131

```

<210> 12

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (minus C-terminal Lys) N297G

<400> 12

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

 20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

 35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

 50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro

65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu

 85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val

 100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile

 115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala

 130 135 140

Cys Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

145 150 155 160

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

 165 170 175

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

 180 185 190

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 195 200 205

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 210 215 220

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 225 230 235 240

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 245 250 255

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 260 265 270

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 275 280 285

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 290 295 300

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 305 310 315 320

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 325 330 335

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 340 345 350

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 355 360 365

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 370 375

<210> 13

<211> 1131

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (minus C-terminal Lys) N297A

<400> 13

gcgccatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc 60

aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttgctg ataacaacac agacgttcgt 120

ctcattgggg agaaactggt ccacggagtc agtatgagtg agcgcctgcta tctgatgaag 180

caggtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttccttc aatctgatag gttccagcct 240

tatatgcagg aggtgggtgcc ctctctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat 300

attgaaggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa 360

aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct 420

ctgagaaatg cctgcattga gccc aaatct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 480

ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac 540

accctcatga tctcccgac cctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa 600

gaccctgagg tcaagttcaa ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcat aa tgccaagaca 660

aagccgcggg aggagcagta cgctagcacg tacctgtggt tcagcgtcct caccgtcctg 720

caccaggact ggetgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaaca agccctccca 780

gccccatcg agaaaacct ctccaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 840

accctgcccc catcccggga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 900

aaagcttct atcccagca catcgcctg gagggggaga gcaatgggca gccggagaac 960

aactacaaga ccacgcctcc cgtgtggac tccgacggct ccttcttct ctacagcaag 1020

ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacctct tctcatgctc cgtgatgcat 1080

gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg t 1131

<210> 14

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (minus C-terminal Lys) N297A

<400> 14

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
 50 55 60
 Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
 65 70 75 80
 Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 85 90 95
 Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 100 105 110
 Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
 115 120 125
 Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 130 135 140
 Cys Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 145 150 155 160
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 165 170 175
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 180 185 190
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 195 200 205
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 210 215 220
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 225 230 235 240
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 245 250 255
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 260 265 270
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 275 280 285
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc 840
 ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 900

ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 960
 tacaagacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaggcta 1020
 accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1080
 gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa a 1131

<210> 16

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG4 (full) N297G

<400> 16

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15
 Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

 20 25 30
 Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

 35 40 45
 Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

 50 55 60
 Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro

65 70 75 80
 Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu

 85 90 95
 Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val

 100 105 110
 Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile

 115 120 125
 Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala

130 135 140
 Cys Ile Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 145 150 155 160
 Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 165 170 175
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 180 185 190
 Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

 195 200 205
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 210 215 220
 Gln Phe Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 225 230 235 240
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 245 250 255
 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

 260 265 270
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
 275 280 285
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 290 295 300
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 305 310 315 320
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

 325 330 335
 Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
 340 345 350
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 355 360 365
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375
 <210> 17

<211> 1131

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG4 (full) N297A

<400> 17

```

gcgccatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc      60
aacgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt      120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag      180
caggtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct      240
tatatgcagg agtggtgcc cttcctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgcat      300
attgaagtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaa agctgaagga cacagtgaaa      360

aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttget gtttatgtct      420
ctgagaaatg cctgcattcg cgttgagtcc aaatatggtc ccccatgccc accatgcca      480
gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact      540
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac      600
cccgaggtcc agttcaactg gtacctggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaag      660
ccgcgggagg agcagttcgc tagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      720
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc      780

tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc      840
ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa      900
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      960
tacaagacca cgctccctg gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaggcta      1020
accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag      1080
gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa a          1131

```

<210> 18

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG4 (full) N297A

<400> 18

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

 20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

 35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

 50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro

65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu

 85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val

 100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile

 115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala

 130 135 140

Cys Ile Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

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

 195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

 210 215 220

Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

tatatgcagg agtggtgcc cttcctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat 300
 attgaaggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa 360
 aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttctgt gtttatgtct 420
 ctgagaaatg cctgcatgga gcccaaatct agtgacaaaa ctcacacatg cccacctgac 480
 ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac 540
 acctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa 600
 gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 660

aagcccgagg aggagcagta cggaagcacg tacctgtggt tcagcgtcct caccgtcctg 720
 caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aatgcaagg tctccaacaa agccctccca 780
 gccccatcg agaaaacat ctccaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 840
 acctgcccc catcccggga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 900
 aaagcttct atcccagcga catcggcgtg gagggggaga gcaatgggca gccggagaac 960
 aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttct ctacagcaag 1020
 ctccacctgg acaagagcag gtggcagcag gggaacctct tctcatgctc cgtgatgcat 1080

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1134

<210> 20

<211> 378

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (full) N297G

<400> 20

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 325 330 335

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 340 345 350

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 355 360 365

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375

<210> 21

<211> 1134

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (full) N297A

<400> 21

gcgccatca gtcceactg cagccttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc 60
 aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtctg ataacaacac agacgttcgt 120

ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag 180
 caggtgctga acctcacctt tgaagaagtg ctgttccttc aatctgatag gttccagcct 240
 tatatgcagg aggtgggtgcc cttcctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat 300
 attgaagtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa 360
 aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttctt gtttatgtct 420
 ctgagaaatg cctgcattga gcccaaatct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 480
 ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac 540

accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa 600
 gaccctgagg tcaagttcaa ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 660
 aagcccgagg aggagcagta cgctagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 720
 caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca 780
 gccccatcg agaaaacctt ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 840
 accctgcccc catcccggga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctgctc 900

aaagcttct atcccagcga catgccgtg gaggggaga gcaatgggca gccggagaac 960

aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct cttcttctct ctacagcaag 1020

ctcacctggg acaagagcag gtggcagcag gggaactct tctcatgctc cgtgatgcat 1080

gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1134

<210> 22

<211> 378

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (full) N297A

<400> 22

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro

65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu

85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val

100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile

115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala

130 135 140

Cys Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG4 (wt N297, minus Lys)

<400> 23

```

gcgcccatca gtcceactg caggettgc aagccaact tccagcagcc ctatatcacc      60
aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt    120
ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tctgatgaag    180
caggtgctga acitcacct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct    240
tatatgcagg agtggtgcc cttcctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat    300
attgaaggtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa    360
aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgc ttttatgtct    420

ctgagaaatg cctgcattcg cgttgagtcc aaatatggc ccccatgccc accatgccc      480
gcacctgagt tctgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact    540
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtg tggacgtgag ccaggaagac    600
cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggctggagg tgcataatgc caagacaaag    660
ccgctggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggtca ggcctctcac cgtcctgcac    720
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc    780
tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc    840

ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggctaaa    900
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac    960
tacaagacca cgctccctg gctggactcc gacggctcct tcttcteta cagcaggcta   1020
accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag   1080
gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggt   1128

```

<210> 24

<211> 376

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG4 (wt N297, minus Lys)

<400> 24

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
 1 5 10 15
 Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30
 Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45
 Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

 50 55 60
 Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
 65 70 75 80
 Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 85 90 95
 Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 100 105 110
 Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile

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

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

370 375

<210> 25

<211> 1131

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (wt N297, minus Lys)

<400> 25

gcgccatca gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc 60

aaccgcacct tcatgctggc taaggagget agcttgctg ataacaacac agacgttcgt 120

ctcattgggg agaaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgctgcta tctgatgaag 180

caggtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct 240

tatatgcagg aggtgggtgcc cttcctggcc aggctcagca acaggctaag cacatgtcat 300

attgaagtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa 360
 aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct 420
 ctgagaaatg cctgcattga gccc aaatct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 480
 ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 540
 accctcatga tctcccgagc ccctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa 600
 gaccctgagg tcaagttcaa ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 660

aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 720
 caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaaca agcctccca 780
 gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 840
 accctgcccc catcccgga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 900
 aaagcttct atcccgca catcgcctg gagggggaga gcaatgggca gccggagaac 960
 aactacaaga ccagcctcc cgtgctggac tccgacggct ctttctct ctacagcaag 1020
 ctaccctgg acaagagcag gtggcagcag gggaactct tctcatgctc cgtgatgcat 1080

gaggtctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctcggg t 1131

<210> 26

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (wt N297, minus Lys)

<400> 26

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro

65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
 115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 130 135 140

Cys Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 145 150 155 160

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 165 170 175

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 180 185 190

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 195 200 205

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 210 215 220

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 225 230 235 240

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 245 250 255

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 260 265 270

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 275 280 285

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 290 295 300

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 305 310 315 320

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctca cagcaggcta 1020
 accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1080
 gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa a 1131

<210> 28

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG4 (N297 wt)

<400> 28

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
 1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
 50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
 65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
 115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 130 135 140

Cys Ile Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 145 150 155 160

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

polynucleotide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (N297 wt)

<400> 29

gcgcccata gctcccactg caggcttgac aagtccaact tccagcagcc ctatatcacc 60
 aaccgcacct tcatgctggc taaggaggct agcttggtg ataacaacac agacgttcgt 120
 ctcatgggg agaactgtt ccacggagtc agtatgagtg agcgtgcta tetgatgaag 180
 caggtgctga acttcacct tgaagaagtg ctgttcctc aatctgatag gttccagcct 240
 tatatgcagg aggtggtgcc cttcctggcc aggtcagca acaggctaag cacatgtcat 300
 attgaagtg atgacctgca tatccagagg aatgtgcaaa agctgaagga cacagtgaaa 360
 aagcttggag agagtggaga gatcaaagca attggagaac tggatttgct gtttatgtct 420

ctgagaaatg cctgcattga gcccaaatct agtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 480
 ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 540
 acctcatga tctcccgac cctgaggtc acatgctgg tggggacgt gagccacgaa 600
 gacctgagg tcaagttcaa ctggtactg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 660
 aagccgctgg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 720
 caccaggact ggtgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaaca agcctccca 780
 gccccatcg agaaaacct ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 840

acctgcccc catcccgga agagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 900
 aaagcttct atcccagca catcctctg gaggggaga gcaatgggca gccggagaac 960
 aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ctttctct ctacagcaag 1020
 ctaccctgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1080
 gaggtctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1134

<210> 30

<211> 378

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG1 (N297 wt)

<400> 30

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

1 5 10 15
 Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30
 Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45
 Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

 50 55 60
 Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
 65 70 75 80
 Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 85 90 95
 Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 100 105 110
 Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile

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

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

 245 250 255

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 260 265 270

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 275 280 285

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 290 295 300

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 305 310 315 320

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 325 330 335

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 340 345 350

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 355 360 365

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

hinge peptide

<400> 31

Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 32

Asp Lys Thr His Thr

1 5
<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 33
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 34
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 35
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400>
> 35
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 36
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 36

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210> 37

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 37

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210> 38

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 38

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1 5 10 15

<210> 39

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 39

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1 5 10 15

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 40

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 41

Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr

1 5

<210> 42

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker (IgG3) peptide

<400> 42

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr

1 5 10

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400>

> 43

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

1 5
<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 linker peptide

<400> 44
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

1 5
<210> 45
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 linker peptide

<400> 45
Gly Gly Ser

1
<210> 46
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 linker peptide

<400> 46
Gly Gly Gly Ser

1
<210> 47
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 linker peptide

<400> 47

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 48

<211> 146

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 48

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Ser Phe Gln Gln

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu

20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His

35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro

65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu

85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val

100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Asn Gly Glu Ile

115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala

130 135 140

Cys Ile

145

<210> 49

<211> 146

<212> PRT

<213> Pongo abelii

<400> 49

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
 1 5 10 15
 Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30
 Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe Arg
 35 40 45
 Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn

 50 55 60
 Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
 65 70 75 80
 Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 85 90 95
 Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 100 105 110
 Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile

 115 120 125
 Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 130 135 140
 Cys Ile

145

<210> 50

<211> 146

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 50

Leu Pro Val Asn Thr Arg Cys Lys Leu Glu Val Ser Asn Phe Gln Gln
 1 5 10 15
 Pro Tyr Ile Val Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30

 Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe Arg
 35 40 45

Gly Val Ser Ala Lys Asp Gln Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
 50 55 60
 Phe Thr Leu Glu Asp Val Leu Leu Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
 65 70 75 80
 Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Thr Lys Leu Ser Asn Gln Leu
 85 90 95

 Ser Ser Cys His Ile Ser Gly Asp Asp Gln Asn Ile Gln Lys Asn Val
 100 105 110
 Arg Arg Leu Lys Glu Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
 115 120 125
 Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 130 135 140
 Cys Val
 145
 <210> 51
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 51
 Leu Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln

 1 5 10 15
 Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30
 Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45
 Gly Val Asn Met Gly Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Glu Val Leu Asn
 50 55 60
 Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Leu Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro

 65 70 75 80
 Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Lys Leu
 85 90 95
 Ser Gln Cys His Ile Glu Asn Asp Asp Gln His Ile Gln Arg Asn Val

100 105 110
 Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Gln Lys Leu Gly Glu Asn Gly Glu Ile
 115 120 125
 Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ala Leu Arg Asn Ala

130 135 140
 Cys Val

145

<210> 52

<211> 94

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

IL-22 Fc fusion protein IgG1 forward primer

<400> 52

ttgaattcca ccatgggatg gtcattgtatc atcctttttc tagtagcaac tgcaactgga 60

gtacattcag cgcccatcag ctcccactgc aggc 94

<210> 53

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

IL-22 Fc fusion IgG1 reverse primer

<400> 53

aggtcgactc atttaccgg agacaggag agg 33

<210> 54

<211> 94

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

IL-22 Fc fusion IgG4 forward primer

<400> 54

ttgaattcca ccatgggatg gtcattgtatc atcctttttc tagtagcaac tgcaactgga 60

gtacattcag cgcccatcag ctcccactgc aggc 94

<210> 55

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

IL-22 Fc fusion IgG4 reverse primer

<400> 55

aggtcgactt atttaccag agacaggag agg 33

<210> 56

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

IgG1 N297G forward primer

<400> 56

gcgggaggag cagtacgaa gcacgtaccg tgtgg 35

<210> 57

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

IgG1 N297G reverse primer

<400> 57

ccacacgta cgtgcttccg tactgctcct cccgc 35

<210> 58

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

IgG4 N297G forward primer

<400> 58

acaaagccgc gggaggagca gttcgaagc acgtaccgtg tggtcagcgt c 51

<210> 59

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

IgG4 N297G reverse primer

<400> 59

gacgctgacc acacggtacg tgcttccgaa ctgctcctcc cgcggctttg t

51

<210> 60

<211> 411

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> IL-22 Fc fusion IgG2a

<400> 60

Met Ala Val Leu Gln Lys Ser Met Ser Phe Ser Leu Met Gly Thr Leu

1 5 10 15

Ala Ala Ser Cys Leu Leu Leu Ile Ala Leu Trp Ala Gln Glu Ala Asn

20 25 30

Ala Leu Pro Val Asn Thr Arg Cys Lys Leu Glu Val Ser Asn Phe Gln

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe

65 70 75 80

Arg Gly Val Ser Ala Lys Asp Gln Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu

85 90 95

Asn Phe Thr Leu Glu Asp Val Leu Leu Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ser Ser Cys His Ile Ser Gly Asp Asp Gln Asn Ile Gln Lys Asn

Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
 385 390 395 400

Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
 405 410

<210> 61

<211> 372

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><223> IL-22 IgG1 fusion knob (T366W) minus Lys

<400> 61

Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln Gln
 1 5 10 15

Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser Leu
 20 25 30

Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe His
 35 40 45

Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu Asn
 50 55 60

Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln Pro
 65 70 75 80

Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 85 90 95

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 100 105 110

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
 115 120 125

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 130 135 140

Cys Ile Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

195 200 205

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Leu Ser Pro Gly

370

<210> 62

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><223> Monomeric Fc hole

<400> 62

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205

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

210

215

220

Pro Gly

225

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 63

Gly Gly Gly Ser Thr His Thr

1 5

<210> 64

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 64

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210>

65

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 65

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

1 5 10 15

<210> 66

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 66

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210> 67

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 67

Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210> 68

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 68

Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210> 69

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

linker peptide

<400> 69

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

1 5 10 15

<210> 70

<211> 1152

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (58)..(597)

<400> 70

cttcagaaca ggttctcctt cccagtcac cagttgctcg agttagaatt gtctgca 57

atg gcc gcc ctg cag aaa tct gtg agc tct ttc ctt atg ggg acc ctg 105

Met Ala Ala Leu Gln Lys Ser Val Ser Ser Phe Leu Met Gly Thr Leu

1 5 10 15
gcc acc agc tgc ctc ctt ctc ttg gcc ctc ttg gta cag gga gga gca 153

Ala Thr Ser Cys Leu Leu Leu Leu Ala Leu Leu Val Gln Gly Gly Ala

20 25 30
gct gcg ccc atc agc tcc cac tgc agg ctt gac aag tcc aac ttc cag 201

Ala Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln

35 40 45
cag ccc tat atc acc aac cgc acc ttc atg ctg gct aag gag gct agc 249

Gln Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser

50 55 60
ttg gct gat aac aac aca gac gtt cgt ctc att ggg gag aaa ctg ttc 297

Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe

65 70 75 80

cac gga gtc agt atg agt gag cgc tgc tat ctg atg aag cag gtg ctg 345

His Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu

85 90 95
aac ttc acc ctt gaa gaa gtg ctg ttc cct caa tct gat agg ttc cag 393

Asn Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln

100 105 110
cct tat atg cag gag gtg gtg ccc ttc ctg gcc agg ctc agc aac agg 441

Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg

Ala Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln

35 40 45

Gln Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser

50 55 60

Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe

65 70 75 80

His Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu

85 90 95

Asn Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln

100 105 110

Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg

115 120 125

Leu Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn

165 170 175

Ala Cys Ile

<210> 72

<211> 1236

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 72

atggctgtcc tgcagaaatc tatgagtttt tccttatgg ggactttggc cgccagctgc 60

ctgctttctca ttgccctgtg ggcccaggag gcaaatgcgc tgcccgtcaa caccgggtgc 120

aagcttgagg tgtccaactt ccagcagcca tacatgtca accgcacctt tatgctggcc 180

aaggaggcca gccttcgaga taacaacaca gatgtccggc tcatcgggga gaaactgttc 240

cgaggagtca gtgctaagga tcagtgttac ctgatgaagc aggtgtctca cttcacctg 300

gaagacgttc tgctcccca gtcagacagg ttccagcctt acatgcagga ggtggcct 360
 ttctgacca aactcagcaa tcagctcagc tcctgtcaca tcagcggga cgaccagaac 420
 atccagaaga atgtcagaag gctgaaggag acagtgaaa agcttgaga gaggagag 480
 atcaaggcga ttggggaact ggacctgctg tttatgtctc tgagaaatgc ttgcgtcgt 540
 cgaggacca caatcaagcc ctgtctcca tgcaaatgcc cagcacctaa cctcttgggt 600
 ggaccatccg tcttcatctt ccctccaaag atcaaggatg tactcatgat ctccctgagc 660

cccatagtca catgtgtggt ggtggatgtg agcaggatg acccagatgt ccagatcagc 720
 tggtttga acaactgga agtacacaca gctcagacac aaacctag agaggattac 780
 aacagtactc tacgcgtggt cagtgccctc cccatccagc accaggactg gatgagtggc 840
 aaggagtcca aatgcaaggt caacaacaaa gacctccag cgccatcga gagaaccatc 900
 tcaaaccca aagggtcagt aagagctcca caggtatag tcttgctcc accagaagaa 960
 gagatgacta agaaacaggt cactctgacc tgcatggtca cagacttcat gcctgaagac 1020
 atttactgg agtggaccaa caacgggaaa acagagctaa actacaagaa cactgaacca 1080

gtcctggact ctgatggttc ttacttcatg tacagcaagc tgagagtgga aaagaagaac 1140
 tgggtggaaa gaaatagcta ctctgttca gtgtccacg aggtctgca caatcaccac 1200
 acgactaaga gcttctccg gactccgggt aatga 1236

<210> 73

<211> 411

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 73

Met Ala Val Leu Gln Lys Ser Met Ser Phe Ser Leu Met Gly Thr Leu

1 5 10 15

Ala Ala Ser Cys Leu Leu Leu Ile Ala Leu Trp Ala Gln Glu Ala Asn

20 25 30

Ala Leu Pro Val Asn Thr Arg Cys Lys Leu Glu Val Ser Asn Phe Gln

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe

65 70 75 80

Arg Gly Val Ser Ala Lys Asp Gln Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu
85 90 95
Asn Phe Thr Leu Glu Asp Val Leu Leu Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln
100 105 110
Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Thr Lys Leu Ser Asn Gln
115 120 125
Leu Ser Ser Cys His Ile Ser Gly Asp Asp Gln Asn Ile Gln Lys Asn
130 135 140
Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu
145 150 155 160
Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn
165 170 175
Ala Cys Val Ala Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
180 185 190
Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
195 200 205
Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
210 215 220
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
225 230 235 240
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
245 250 255
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
260 265 270
Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn
275 280 285
Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
290 295 300
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
305 310 315 320
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe

325 330 335
 Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu

340 345 350
 Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr

355 360 365
 Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg

370 375 380
 Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His

385 390 395 400
 Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

405 410

<210> 74

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic primer

<400> 74

aggtccattc agatgctggt 20

<210> 75

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic primer

<400> 75

taggtgtggt tgacgtggag 20

<210> 76

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic primer

<400> 76

ccacccaca ctcacaccgg 20

<210> 77
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 77
 Met Lys Leu Gln Cys Val Ser Leu Trp Leu Leu Gly Thr Ile Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Cys Ser Val Asp Asn His Gly Leu Arg Arg Cys Leu Ile Ser Thr
 20 25 30
 Asp Met His His Ile Glu Glu Ser Phe Gln Glu Ile Lys Arg Ala Ile
 35 40 45
 Gln Ala Lys Asp Thr Phe Pro Asn Val Thr Ile Leu Ser Thr Leu Glu

 50 55 60
 Thr Leu Gln Ile Ile Lys Pro Leu Asp Val Cys Cys Val Thr Lys Asn
 65 70 75 80
 Leu Leu Ala Phe Tyr Val Asp Arg Val Phe Lys Asp His Gln Glu Pro
 85 90 95
 Asn Pro Lys Ile Leu Arg Lys Ile Ser Ser Ile Ala Asn Ser Phe Leu
 100 105 110
 Tyr Met Gln Lys Thr Leu Arg Gln Cys Gln Glu Gln Arg Gln Cys His

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

Ala
 <210> 78
 <211> 176
 <212> PRT
 <213>
 > Homo sapiens

<400> 78

Met Lys Ala Ser Ser Leu Ala Phe Ser Leu Leu Ser Ala Ala Phe Tyr
 1 5 10 15
 Leu Leu Trp Thr Pro Ser Thr Gly Leu Lys Thr Leu Asn Leu Gly Ser
 20 25 30
 Cys Val Ile Ala Thr Asn Leu Gln Glu Ile Arg Asn Gly Phe Ser Glu
 35 40 45
 Ile Arg Gly Ser Val Gln Ala Lys Asp Gly Asn Ile Asp Ile Arg Ile
 50 55 60

Leu Arg Arg Thr Glu Ser Leu Gln Asp Thr Lys Pro Ala Asn Arg Cys
 65 70 75 80
 Cys Leu Leu Arg His Leu Leu Arg Leu Tyr Leu Asp Arg Val Phe Lys
 85 90 95
 Asn Tyr Gln Thr Pro Asp His Tyr Thr Leu Arg Lys Ile Ser Ser Leu
 100 105 110
 Ala Asn Ser Phe Leu Thr Ile Lys Lys Asp Leu Arg Leu Cys His Ala
 115 120 125

His Met Thr Cys His Cys Gly Glu Glu Ala Met Lys Lys Tyr Ser Gln
 130 135 140
 Ile Leu Ser His Phe Glu Lys Leu Glu Pro Gln Ala Ala Val Val Lys
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Glu Leu Asp Ile Leu Leu Gln Trp Met Glu Glu Thr Glu
 165 170 175

<210> 79

<211> 207

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Met Asn Phe Gln Gln Arg Leu Gln Ser Leu Trp Thr Leu Ala Ser Arg
 1 5 10 15
 Pro Phe Cys Pro Pro Leu Leu Ala Thr Ala Ser Gln Met Gln Met Val
 20 25 30

Val Leu Pro Cys Leu Gly Phe Thr Leu Leu Leu Trp Ser Gln Val Ser
 35 40 45
 Gly Ala Gln Gly Gln Glu Phe His Phe Gly Pro Cys Gln Val Lys Gly
 50 55 60
 Val Val Pro Gln Lys Leu Trp Glu Ala Phe Trp Ala Val Lys Asp Thr
 65 70 75 80
 Met Gln Ala Gln Asp Asn Ile Thr Ser Ala Arg Leu Leu Gln Gln Glu
 85 90 95
 Val Leu Gln Asn Val Ser Asp Ala Glu Ser Cys Tyr Leu Val His Thr
 100 105 110
 Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Lys Thr Val Phe Lys Asn Tyr His Asn Arg
 115 120 125
 Thr Val Glu Val Arg Thr Leu Lys Ser Phe Ser Thr Leu Ala Asn Asn
 130 135 140
 Phe Val Leu Ile Val Ser Gln Leu Gln Pro Ser Gln Glu Asn Glu Met
 145 150 155 160
 Phe Ser Ile Arg Asp Ser Ala His Arg Arg Phe Leu Leu Phe Arg Arg
 165 170 175
 Ala Phe Lys Gln Leu Asp Val Glu Ala Ala Leu Thr Lys Ala Leu Gly
 180 185 190
 Glu Val Asp Ile Leu Leu Thr Trp Met Gln Lys Phe Tyr Lys Leu
 195 200 205
 <210> 80
 <211> 171
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 80
 Met Leu Val Asn Phe Ile Leu Arg Cys Gly Leu Leu Leu Val Thr Leu
 1 5 10 15
 Ser Leu Ala Ile Ala Lys His Lys Gln Ser Ser Phe Thr Lys Ser Cys
 20 25 30
 Tyr Pro Arg Gly Thr Leu Ser Gln Ala Val Asp Ala Leu Tyr Ile Lys

