



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I826814 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：110129891

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 13 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/04/14 日本

2015-082699

2016/03/04 日本

2016-041641

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司(日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA
(JP)

日本

(72)發明人：金子晃久 KANEKO, AKIHISA (JP)；岩柳有起 IWAYANAGI, YUKI (JP)；北村秀智 KITAMURA, HIDETOMO (JP)；樋口義信 HIGUCHI, YOSHINOBU (JP)；松下浩明 MATSUSHITA, HIROAKI (JP)；三原良介 MIHARA, RYOSUKE (JP)；山本裕美 YAMAMOTO, YUMI (JP)；齋藤智久 SAITO, TOMOHISA (JP)；廣川惠子 HIROKAWA, KEIKO (JP)

(74)代理人：洪澄文

(56)參考文獻：

TW 201028165A1

期刊 根本治等：健康成人男性及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした IL31 受容体抗体 CIM331 の第 I 相試験。日本皮膚科学会雑誌，124 卷 (2014) 4 号 p779 [P7-5]。

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：11 共 116 頁

(54)名稱

含有 IL-31 拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物

(57)摘要

於一非限定的實施態樣，提供一種含有 IL-31 拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物，前述 IL-31 拮抗劑係以 0.1mg~1000mg/body/1 日~12 週，較佳為 0.1mg~1000mg/body/2 週、0.1mg~1000mg/body/4 週、或 0.1mg~1000mg/body/8 週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。



I826814

【發明摘要】

【中文發明名稱】 含有IL-31拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物

【中文】

於一非限定的實施態樣，提供一種含有IL-31拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物，前述IL-31拮抗劑係以0.1mg~1000mg/body/1日~12週，較佳為0.1mg~1000mg/body/2週、0.1mg~1000mg/body/4週、或0.1mg~1000mg/body/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 含有IL-31拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物

【技術領域】

【0001】 於一非限定態樣，本揭示係關於含有IL-31拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物等。

【先前技術】

【0002】 異位性皮膚炎已知容易因為出汗、抓破、磨擦等外部刺激而惡化，搔癢之抑制或減輕成為最重要的治療目標。異位性皮膚炎是皮膚發炎、起疹、或呈現濕疹之病症，係特徵為發癢(搔癢)之慢性皮膚病症。不欲受理論拘束，據認為係因為容易引起支氣管哮喘、過敏性鼻炎、過敏性皮膚炎等的過敏體質(異位性皮膚炎易感性)再加上各種刺激而發病。異位性皮膚炎之發病機制尚未完全解明，據認為活化T細胞、嗜鹼性球或肥胖細胞上存在之Fcε受體因為IgE所致之交聯、及伴隨之活化之結果，而生成和Th2相關連之細胞介素(IL-4、IL-13、IL-5等)與化學介質(chemical mediator)(組織胺、血清素等)為重要原因。

【0003】 異位性皮膚炎之治療法除了類固醇、抗組織胺藥、其他藥物療法以外，尚已知有照射UVA(紫外線A波)之PUVA療法等。但是迄今的治療法必需每日、1日數次吃藥、或在患部塗藥，忘記吃藥、忘記塗佈可能成為問題。又，紫外線療法的情形，需要每週到醫院1~2次，患者的到院負擔可能成為問題。

又，異位性皮膚炎等病症中，發癢之發病據報告不只是因為組織胺等的釋出所致(非專利文獻1)，期待開發基於新的作用機轉的異位性皮膚炎的治療劑。

【0004】 IL-31(Interleukin-31)為T細胞細胞介素。使IL-31過度表現的基因

轉殖小鼠已知會出現搔癢、類似異位性皮膚炎之皮膚炎狀的症狀(非專利文獻2)。又，已有人發現IL-31所結合之受體係IL-31RA(Interleukin-31 receptor A)與OSMR(Oncostatin M receptor)之異二元體(專利文獻1)，IL-31經由該受體對於細胞內傳遞信號。有人報告在異位性皮膚炎患者之肥厚表皮，人IL-31RA之表現亢進(非專利文獻3)。

【0005】 迄今，已有人嘗試使用IL-31拮抗劑改善異位性皮膚炎或因此而產生之搔癢，或已將其改善。又，已有人報告作為IL-31拮抗劑之IL-31中和抗體、IL-31RA中和抗體(專利文獻2~16)。但是據報告在異位性皮膚炎患者之血清中，IL-31蛋白質、mRNA之表現水平上升(非專利文獻4、5)，但也有人報告異位性皮膚炎患者與健康成人之皮膚中，IL-31之表現水平未觀測到差別(專利文獻8)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻1]WO2004/003140

[專利文獻2]WO2005/079566

[專利文獻3]WO2006/063864

[專利文獻4]WO2006/063865

[專利文獻5]WO2009/071696

[專利文獻6]WO2006/088855

[專利文獻7]WO2006/088955

[專利文獻8]WO2006/088956

[專利文獻9]WO2007/133816

[專利文獻10]WO2007/142325

[專利文獻11]WO2009/072598

[專利文獻12]WO2006/122079

[專利文獻13]WO2007/143231

[專利文獻14]WO2008/028192

[專利文獻15]WO2009/072604

[專利文獻16]WO2010/064697

[非專利文獻]

【0007】

[非專利文獻1]J Dermatol Sci (2001) 25, 20-28

[非專利文獻2]Nat Immunol (2004) 5, 752-760

[非專利文獻3]J Allergy Clin Immunol (2006) 117, 418-425

[非專利文獻4]J Allergy Clin Immunol (2008) 122, 421-423

[非專利文獻5]Ann Dermatol (2011) 23, 468-473

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【0008】 於一非限定的實施態樣，本揭示之目的在於提供基於針對異位性皮膚炎的預防及/或治療之更有效果之投予方案(投予計畫)的醫藥組合物等。

[解決課題之方式]

【0009】 於一非限定的實施態樣，發明人等已開發了基於新的作用機序的異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物，但並非就此滿足，長期繼續地努力開發減輕患者之藥物服用負擔、到院負擔等而更有助於患者之QOL提升的更有效果的投予方案。

其結果，令人意外地發現了以往的異位性皮膚炎治療法所無法達成之更有效果的投予方案。

【0010】 於一非限定的實施態樣，本揭示係關於以下事項：

[1] 一種醫藥組合物，係含有IL-31拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物，

該IL-31拮抗劑係以0.1mg~1000mg/body/2週、0.1mg~1000mg/body/4週、或0.1mg~1000mg/body/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

[2] 如[1]記載之醫藥組合物，其中，該IL-31拮抗劑以25mg~100mg/body/4週投予。

[3] 如 [1] 或 [2] 記載之醫藥組合物，其中，該 IL-31 拮抗劑以 50mg~100mg/body/4週投予。

[4] 一種醫藥組合物，係含有IL-31拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物，

該 IL-31 拮抗劑係以 0.01mg~10mg/kg/2 週、0.01mg~10mg/kg/4 週、或 0.01mg~10mg/kg/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

[5] 如[4]記載之醫藥組合物，其中，該IL-31拮抗劑以0.2mg~2mg/kg/4週投予。

[6] 如[4]或[5]記載之醫藥組合物，其中，該IL-31拮抗劑以0.5mg/kg/4週投予。

[7] 如[1]至[6]中任一項記載之醫藥組合物，其係用於預防及/或治療因為異位性皮膚炎引起的搔癢症。

[8] 如[7]記載之醫藥組合物，其係用於改善因為該搔癢症引起的睡眠障礙。

[9] 如[8]記載之醫藥組合物，其中，該睡眠障礙之改善係使入睡到醒來為止的時間增加，及/或使睡眠潛時(上床後直到睡著之時間)縮短。

[10] 如[1]至[9]中任一項記載之醫藥組合物，其中，該IL-31拮抗劑係抑制IL-31信號之抗體。

[11] 如[10]記載之醫藥組合物，其中，該抗體包括IgG2之H鏈不變區序列之胺基酸變體，該胺基酸變體係在天然型IgG2之H鏈不變區序列(序列編號：15)包括419位之麩胺酸(EU編號法)，

在此，該抗體相較於包括除了該419位之胺基酸變異以外之胺基酸序列皆為相同之天然型IgG2之H鏈不變區序列之參考抗體，顯示較增大之血漿中半衰期。

[12]如[11]記載之醫藥組合物，其中，該抗體由於該419位取代為麩胺酸之胺基酸取代所致之等電點(pI)降低，顯示增大之血漿中半衰期。

[13] 如[11]或[12]記載之醫藥組合物，係為了提供含有相較於包括除了該419位之胺基酸變異以外之胺基酸序列皆為相同之天然型IgG2之H鏈不變區序列之參考抗體之醫藥組合物較增大之血漿中半衰期。

[14] 如[10]至[13]項中任一項記載之醫藥組合物，其中，該抗體對於小鼠、大鼠、及兔中之任一者之IL-31RA皆不顯示交叉反應性。

[15] 如[10]至[14]項中任一項記載之醫藥組合物，其中，前述抗體為抗IL-31中和抗體或抗IL-31RA中和抗體。

[16] 如[15]記載之醫藥組合物，其中，該抗IL-31RA中和抗體為以下(1)至(3)中之任一者：

(1) 抗IL-31RA抗體，包括：含有序列編號：1記載之CDR1、序列編號：2記載之CDR2、及序列編號：3記載之CDR3之H鏈可變區，及含有序列編號：4記載之CDR1、序列編號：5記載之CDR2、及序列編號：6記載之CDR3之L鏈可變區；

(2) 抗IL-31RA抗體，包括序列編號：7記載之H鏈可變區，及序列編號：8記載之L鏈可變區；或

(3) 抗IL-31RA抗體，包括序列編號：9記載之H鏈、及序列編號：10記載之L鏈。

[17] 如[1]至[16]中任一項記載之醫藥組合物，係為了抑制由異位性皮膚炎產

生之選自於由發紅、硬結、丘疹、浮腫、搔破痕、及苔癬化構成之群組中之至少1種症狀。

[18] 如[1]至[17]項中任一項記載之醫藥組合物，其中，異位性皮膚炎係外用治療的效果不足或無容忍性之中度症或重度症之異位性皮膚炎。

[19] 如[18]記載之醫藥組合物，其中，前述外用治療係利用外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑所為之治療。

[20] 如[1]至[19]中任一項記載之醫藥組合物，其中，前述IL-31拮抗劑係以皮下投予。

[21] 如[1]至[20]中任一項記載之醫藥組合物，其中，前述異位性皮膚炎係起因於IL-31信號之異位性皮膚炎。

[22] 如[1]至[21]中任一項記載之醫藥組合物，係為了和外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑併用，該醫藥組合物之特徵在於，前述IL-31拮抗劑係於前述外用類固醇劑或前述外用鈣調磷酸酶抑制劑之投予前(塗佈前)、投予(塗佈)同時、或投予後(塗佈後)投予。

[23] 如[22]記載之醫藥組合物，其中，前述IL-31拮抗劑與前述外用類固醇劑或前述外用鈣調磷酸酶抑制劑係按順序或同時投予。

[24] 如[22]或[23]記載之醫藥組合物，其中，藉由將前述外用類固醇劑或前述外用鈣調磷酸酶抑制劑和前述IL-31拮抗劑併用並投予，比起將外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑以單劑繼續投予(塗佈)時，併用前述外用類固醇劑或前述外用鈣調磷酸酶抑制劑時之投予量(塗佈量)能減少。

[25] 一種如[1]至[21]中任一項記載之醫藥組合物與外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑之組合(combination)。

[26] 一種異位性皮膚炎的預防及/或治療方法，包括對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象投予IL-31拮抗劑之步驟；

前述IL-31拮抗劑係以0.1mg~1000mg/body/2週、0.1mg~1000mg/body/4週、或0.1mg~1000mg/body/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

[27] 一種異位性皮膚炎的預防及/或治療方法，包括對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象投予IL-31拮抗劑之步驟，

前述IL-31拮抗劑係以0.01mg~10mg/kg/2週、0.01mg~10mg/kg/4週、或0.01mg~10mg/kg/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

[28] 一種IL-31拮抗劑之用途，係用於製造異位性皮膚炎的預防及/或治療之醫藥，

前述IL-31拮抗劑係以0.1mg~1000mg/body/2週、0.1mg~1000mg/body/4週、或0.1mg~1000mg/body/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

[29] 一種IL-31拮抗劑之用途，係用於製造異位性皮膚炎的預防及/或治療之醫藥，

前述IL-31拮抗劑係以0.01mg~10mg/kg/2週、0.01mg~10mg/kg/4週、或0.01mg~10mg/kg/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

[30] 一種製品，包括：

(i) 容器；

(ii) 含有IL-31拮抗劑作為有效成分之前述容器內之醫藥組合物；及

(iii) 文件，係指示將前述IL-31拮抗劑以0.1mg~1000mg/body/2週、0.1mg~1000mg/body/4週、或0.1mg~1000mg/body/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

[31] 一種製品，包括：

(i) 容器；

(ii) 含有IL-31拮抗劑作為有效成分之前述容器內之醫藥組合物；及

(iii) 文書，係指示將前述IL-31拮抗劑以0.01mg~10mg/kg/2週、0.01mg~10mg/kg/4週、或0.01mg~10mg/kg/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

[32] 一種醫藥組合物，係含有IL-31拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物，更用於改善因為異位性皮膚炎引起之睡眠障礙。

[33] 如[32]記載之醫藥組合物，其中，前述睡眠障礙係由於異位性皮膚炎而發生之搔癢症引起。

[34] 如[32]或[33]記載之醫藥組合物，其中，前述睡眠障礙之改善係為了使入睡到醒來為止之時間增加，及/或使睡眠潛時(上床後直到睡著之時間)縮短。

[35] 一種IL-31拮抗劑，係使用在異位性皮膚炎的預防及/或治療，以0.1mg~1000mg/body/1日~12週，較佳為0.1mg~1000mg/body/2週、0.1mg~1000mg/body/4週、或0.1mg~1000mg/body/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

[36] 一種IL-31拮抗劑，係使用於異位性皮膚炎的預防及/或治療，以0.01mg~10mg/kg/1日~12週，較佳為0.01mg~10mg/kg/2週、0.01mg~10mg/kg/4週、或0.01mg~10mg/kg/8週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。

將上述[1]~[36]任一項記載之一或多數個構成要件(element)之一部分或全部任意組合者，只要基於技術常識在技術上並無矛盾且無違反上下文，即包括在本揭示。

因此該技術領域中有通常知識者，可直接無歧義地思及例如：「一種IL-31拮

抗劑，係使用於異位性皮膚炎的預防及/或治療，以25mg~100mg/body/4週、或0.2mg~2mg/kg/4週，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予，該異位性皮膚炎係以外用類固醇劑或外用(Calcineurin)鈣調磷酸酶抑制劑所為之治療的效果不足或無容忍性之中度症或重度症之異位性皮膚炎。」等多種多樣的實施態樣。

【圖式簡單說明】

【0011】

第1圖係基於VAS顯示以預定之異位性皮膚炎(AD)患者作為對象，將CIM331或安慰劑單次皮下投予後之搔癢抑制效果。

第2圖係基於EASI分數顯示以預定之異位性皮膚炎患者作為對象，將CIM331或安慰劑單次皮下投予後之皮膚炎之改善效果。

第3圖係以睡眠效率作為指標，顯示以預定之異位性皮膚炎患者作為對象，將CIM331或安慰劑單次皮下投予後之生活品質(QOL)是否提高之圖。

第4圖係顯示以預定之異位性皮膚炎患者作為對象，將CIM331或安慰劑單次皮下投予後之外用類固醇(steroid)之使用量之圖。

第5圖係顯示以預定之異位性皮膚炎患者作為對象，將CIM331單次皮下投予後之血清中CIM331濃度變化之圖。

第6圖係顯示對於食蟹獼猴 (*Macaca fascicularis*) 將0.2 mg/kg之CIM331單次皮下投予後之IL-31誘發搔癢舉動次數之圖。

第7圖係顯示對於食蟹獼猴將1 mg/kg之CIM331單次皮下投予後之IL-31誘發搔癢舉動次數之圖。

第8圖係顯示導入了Michaelis & Menten's式之非線性解析模型。圖中，各記號意義如下： X_{sc} : 在皮下投予部位之藥物量， X_1 : 在中央隔室之藥物量， X_2 : 在末梢

隔室之藥物量， F :生體可用率， k_{12} : 藥物從中央隔室向末梢隔室的移動速度常數， k_{21} : 藥物從末梢隔室向中央隔室之移動速度常數， k_a :吸收速度常數， k_{el} :非飽和性之消失速度常數， V_1 :中央隔室之分布容積， V_{max} :全部受體與抗體結合時之抗體之消失速度， K_m :和全部抗原量之50%之抗原結合之抗體濃度， C_p :抗體濃度。

第9圖顯示CIM331之人血清中濃度變化預測。

第10圖顯示使用1隔室模型之CIM331之最適投予量之模擬中，體重與暴露之關係性之圖。

第11圖顯示使用indirect turnover model之CIM331投予1年後之推測搔癢VAS。

【實施方式】

【0012】 以下說明本揭示之理想的非限定態樣。

【0013】 後述本實施例記載之各種實施態樣不受為了達到本專利申請案權利之國之實施例記載之內容限定解釋的各種專利實務、習慣、法令等所限制，係以欲當然視為在本「實施方式」也同等記載而記載。

【0014】 IL-31(Interleukin-31)係T細胞細胞介素，已知使IL-31過度表現之基因轉殖小鼠，會有涉及類似異位性皮膚炎之皮膚炎樣症狀發病，且觀察到持續搔抓的舉動等搔癢的情事。

【0015】 人IL-31之核酸序列及胺基酸序列分別已知為RefSeq登錄編號NM_001014336及RefSeq登錄編號NP_001014358。

【0016】 IL-31之受體係由IL-31受體A(IL-31RA)與抑瘤素(oncostatin) M受體(OSMR)之異二元體形成(Nat Immunol (2004) 5, 752-60)。IL-31RA也稱為NR10，已知有多數個切割變體(WO00/075314)。切割變體已知有NR10.1(652個胺基酸)、NR10.2(252個胺基酸)、NR10.3(662個胺基酸，也稱為IL-31RAv4)、

IL-31RAv3(764 胺基酸)等，理想的IL-31RA可列舉NR10.3(IL-31RAv4)及IL-31RAv3。人IL-31RA(IL-31RAv4)之核酸序列及胺基酸序列也分別已知為RefSeq登錄編號NM_001242638及RefSeq登錄編號NP_001229567。人IL-31RA(IL-31RAv3)之核酸序列及胺基酸序列也分別已知為RefSeq登錄編號NM_139017及RefSeq登錄編號NP_620586。又，人OSMR之核酸序列及胺基酸序列也分別已知為RefSeq登錄編號NM_003999及RefSeq登錄編號NP_003990。

【0017】 本揭示中，IL-31拮抗劑，於一態樣係指抑制或阻斷因為IL-31引起之細胞內信號傳達之化合物，換言之，也可說是抑制IL-31信號之化合物。如此的化合物可為天然存在之化合物，也可為人工合成的化合物。又，可為低分子化合物也可為如蛋白質之高分子化合物。

【0018】 細胞外存在之IL-31，已知會經由細胞表面存在之IL-31受體(IL-31RA與OSMR之異二元體)而引起細胞內信號傳達(Nat Immunol (2004) 5, 752-760)。在IL-31受體之細胞外域包括IL-31結合域，若IL-31結合於此，IL-31受體之立體結構會起變化，結果從IL-31受體之細胞內域開始細胞內信號傳達。

【0019】 作為確認某化合物是否會抑制IL-31信號的一方法，可藉由檢查此化合物是否會抑制IL-31與IL-31受體之結合以確認。作為為了進行如此的測定的方法，可列舉利用ELISA、流式細胞儀之分析、利用表面電漿子共振之分析等。例如ELISA的情形，準備在板上固定IL-31受體(或IL-31RA)蛋白質，並可以利用經酵素標記之抗IL-31抗體等二次抗體檢測出於此結合之IL-31蛋白質之量之系統，藉由測定於此添加化合物時，檢測出的IL-31蛋白質的量是否減少，可以評價該化合物是否會抑制IL-31與IL-31受體之結合。

又，作為其他方法，某化合物是否會抑制IL-31信號也可利用檢查IL-31對於細胞作用所引起的生理活性是否會受此化合物抑制以確認。前述生理活性只要是可以使用某方法予以定量或定性地測定之活性即可，並不特別限定，可列舉

細胞增殖活性、蛋白質磷酸化活性、基因/蛋白質表現誘導活性等。例如:準備如在表面表現IL-31受體且因應來自外部之IL-31刺激而誘導增殖活性之細胞,藉由測定對其添加化合物時,由IL-31所誘導之細胞增殖活性是否會降低,可以評價該化合物是否會抑制IL-31信號。作為如此的細胞,可使用天生表現IL-31受體之天然細胞,也可使用以人工方式使IL-31受體表現之基因重組細胞。基因重組細胞之理想例可列舉使IL-31受體表現之Ba/F3細胞。又,作為其他方法也可使用Dillon等人的文獻(Nat Immunol (2004) 5, 752-760)記載之方法。

【0020】 本揭示中,IL-31拮抗劑抑制IL-31信號之程度不限定,至少10%以上,較佳抑制20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上,尤佳為90%以上、95%以上、98%以上亦可。

【0021】 本揭示中,抑制IL-31信號之化合物之理想態樣,可列舉抑制IL-31信號之蛋白質。在此之蛋白質,只要是具有對於IL-31或IL-31受體專一性地結合之性質之蛋白質即可,並無特殊限定。理想例可列舉抗體、類抗體分子(Curr Opin Biotechnol (2006) 17, 653-658、Curr Opin Struct Biol (1997) 7, 463-469、Protein Sci (2006) 15, 14-27)。抗體包括單株抗體(例如IgG、IgM、IgE、IgA、IgD等)、多株抗體、改變抗體(例如嵌合抗體、人化抗體、糖鏈改變抗體(WO99/54342、WO00/61739)等)、抗體片段(例如Fab、F(ab')₂、Fv、CDR等)、多專一性抗體(例如雙專一性抗體等)、接合抗體(例如附加了聚乙二醇(PEG)、放射性同位素或藥物等之抗體)等各種抗體。另一方面,類抗體分子,可列舉例如DARPin(WO2002/020565)、Affibody(WO1995/001937)、Avimer(WO2004/044011)、Adnectin(WO2002/032925)等。更理想的為抑制IL-31信號之抗體。又,抑制IL-31信號之蛋白質之另一理想例,可列舉包括IL-31RA之細胞外域之蛋白質、或包括IL-31受體(IL-31RA與OSMR之異二元體)之各細胞外域之蛋白質。

【0022】 本揭示中，抑制IL-31信號之抗體之理想態樣可列舉因為結合於IL-31而抑制IL-31信號之抗體(抗IL-31中和抗體)、或因為結合於IL-31受體而抑制IL-31信號之抗體(抗IL-31受體中和抗體)。抗IL-31受體中和抗體包括:因為結合於IL-31RA而抑制IL-31信號之抗體(抗IL-31RA中和抗體)、因為結合於OSMR而抑制IL-31信號之抗體(抗OSMR中和抗體)、或因為結合於IL-31RA與OSMR之異二元體而抑制IL-31信號之抗體(抗IL-31RA/OSMR異二元體中和抗體)等。該等抗IL-31受體中和抗體之中，較佳為抗IL-31RA中和抗體或抗IL-31RA/OSMR異二元體中和抗體，更佳為抗IL-31RA中和抗體。

【0023】 於另一實施態樣或其他實施態樣，本揭示之抑制IL-31信號之抗體包括IgG2之H鏈不變區序列之胺基酸變體，該胺基酸變體宜在天然型IgG2之H鏈不變區序列(序列編號：15)之419位包括麩胺酸(EU編號法)較佳。如此的改變抗體，相較於包括前述419位之胺基酸變異以外的胺基酸序列為相同之天然型IgG2之H鏈不變區序列之參考抗體，顯示增長的血漿中半衰期，故為有利。該增長的血漿中半衰期據認為是因為前述419位取代為麩胺酸之胺基酸取代所致等電點(pI)降低的原故(本實施例2)。

因此，一實施態樣中，本揭示之醫藥組合物係關於為了提供相較於包含前述419位之胺基酸變異以外的胺基酸序列為相同之天然型IgG2之H鏈不變區序列之參考抗體之(參考)醫藥組合物，血漿中半衰期較長的醫藥組合物，故為有利。

於此情形，一理想實施態樣之本揭示之抑制IL-31信號之抗體，為以下任一抗IL-31RA中和抗體。

(1)一抗IL-31RA抗體，包括含有序列編號：1記載之CDR1、序列編號：2記載之CDR2、及序列編號：3記載之CDR3之H鏈可變區，及含有序列編號：4記載之CDR1、序列編號：5記載之CDR2、及序列編號：6記載之CDR3之L鏈可變區；

(2)一抗IL-31RA抗體，包括序列編號：7記載之H鏈可變區，及序列編號：8記載

之L鏈可變區；或

(3)一抗IL-31RA抗體，包括序列編號：9記載之H鏈、及序列編號：10記載之L鏈。

【0024】 本說明書未明示記載時且未抵觸上下文時，等電點(pI)可理解為理論等電點、或實驗測定之等電點中任一者，也可簡單稱為「pI」。

例如：等電點之值可利用該技術領域中有通常知識者公知之等電點電泳測定。又，理論等電點之值可使用基因及胺基酸序列解析軟體(Genetyx等)計算。或實施使用小鼠、大鼠、兔、狗、猴、人等的血漿等的抗體的藥物動態試驗，並可以組合該技術領域中有通常知識者公知之方法，例如：BIACORE、細胞增殖分析、ELISA、EIA(酵素免疫測定法)、RIA(放射免疫測定法)或螢光免疫法以進行測定。

【0025】 在胺基酸變異(改變)前後抗體之血漿中半衰期是否有所增減，可使用小鼠、大鼠、兔、狗、猴、人等的血漿等，利用該技術領域中有通常知識者公知之方法進行抗體之藥物動態試驗以確認。

【0026】 在其他實施態樣或又其他實施態樣之本揭示之抑制IL-31信號之抗體雖可能對於人及食蟹獼猴之IL-31RA呈交叉反應性，但宜對於小鼠、大鼠、及兔中任一者的IL-31RA(實質上)不呈現交叉反應性較佳。

【0027】 製作抗體之方法為該技術領域中有通常知識者熟知，例如可利用融合瘤法(Nature (1975) 256, 495)、噬菌體抗體庫法(Nature (1991) 352, 624-628、J Mol Biol (1991) 222, 581-597)製作。若使用IL-31蛋白質、IL-31受體蛋白質等作為免疫原，可依該等方法取得多數的抗IL-31抗體、抗IL-31受體抗體。再者，從該等抗體之中，若使用檢測上述抑制IL-31信號之化合物之方法進行篩選，則可取得抗IL-31中和抗體、抗IL-31受體中和抗體。IL-31、IL-31受體等蛋白質也可利用該技術領域中有通常知識者公知之基因工程的方法製備。具體而言，可將編碼為所欲蛋白質之基因插入到表現載體，將其導入到適當寄主細胞後，將在

此寄主細胞中或此寄主細胞之培養上清液中表現之目的蛋白質予以精製以製備。

【0028】 抗IL-31中和抗體之理想例可列舉WO2006/122079、WO2008/028192及WO2009/071696記載之抗IL-31抗體。

【0029】 雖不限定，抗IL-31RA中和抗體之理想例可列舉WO2007/142325記載之抗IL-31RA(NR10)抗體、WO2009/072604記載之抗IL-31RA(NR10)抗體、WO2010/064697記載之抗IL-31RA(NR10)抗體等。

又，就其他理想例而言，可列舉抗人IL-31RA(中和)抗體，具體而言，可列舉認識人IL-31RA之域1及/或域2之抗IL-31RA(中和)抗體。在此，人IL-31RA之域1係指序列編號：11記載之胺基酸序列之53位之胺基酸到152位之胺基酸的區域(LPAKP~LENIA)。又，域2，係指序列編號：11記載之胺基酸序列之153位之胺基酸到259位之胺基酸之區域(KTEPP~EEEAP)。

雖不限定，抗IL-31RA中和抗體之中較佳為在WO2010/064697中也有記載之抗IL-31RA抗體，其包括含有序列編號：1記載之CDR1、序列編號：2記載之CDR2、及序列編號：3記載之CDR3之H鏈(重鏈)可變區，以及含序列編號：4記載之CDR1、序列編號：5記載之CDR2、及序列編號：6記載之CDR3之L鏈可變區;更佳為抗IL-31RA抗體，其包括序列編號：7記載之H鏈可變區、及序列編號：8記載之L鏈(輕鏈)可變區;尤佳為抗IL-31RA抗體，其包括序列編號：9記載之H鏈、及序列編號：10記載之L鏈。

【0030】 又，CDR之定義方法已知有Kabat等人的方法(Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed (1991), Bethesda, MD)、Chothia等人的方法(Science (1986) 233, 755-758)、基於抗原-抗體之接觸(Contact)區域之方法(J Mol Biol (1996) 262, 732-745)等。具體而言，各方法所測得之CDR依以下方式定義。

CDR	Kabat	Chothia	Contact
-----	-------	---------	---------

第 15 頁，共 89 頁(發明說明書)

2125-15415APF-TW

L1	L24-L34	L24-L34	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H32/34	H30-H35B (Kabat編號法)
H1	H31-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia編號法)
H2	H50-H65	H52-H56	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H93-H101

【0031】 本揭示中，抗IL-31RA中和抗體之理想例可列舉抗IL-31RA抗體，其包括：序列編號：7記載之H鏈可變區所含之CDR1、CDR2、及CDR3、以及序列編號：8記載之L鏈可變區所含之CDR1、CDR2、及CDR3，分別作為H鏈CDR1、CDR2、及CDR3、以及L鏈CDR1、CDR2、及CDR3。如此的抗體中，CDR之定義方法可依據Kabat等人的方法、Chothia等人的方法、基於抗原-抗體之接觸(Contact)區域之方法中的任一者，或也可依據將此等方法組合的方法。

【0032】 和以上述H鏈及L鏈各CDR之序列、H鏈及L鏈可變區之序列、以及H鏈及L鏈全長序列所指定之抗IL-31RA抗體結合在相同抗原決定基之抗IL-31RA抗體，也同樣宜作為抗IL-31RA中和抗體。抗原決定基係指抗體認識並結合之抗原之特定結構單元，抗原為多肽時，通常由約6~10個之胺基酸構成。抗原決定基之鑑定可藉由將合成抗原片段化而得之胜肽之方法、對抗原導入點專一性突變之方法(例如精胺酸/麩胺酸掃描，J Biol Chem (1995) 270, 21619-21625、J Biol Chem (2006) 281, 20464-20473)、進行抗原-抗體複合體之結晶化之方法等該技術領域中有通常知識者公知之方法實施(Using Antibodies: A Laboratory Manual (1999), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)。本揭示中，「結合在相同抗原決定基」，係指2種抗體所結合之抗原決定基有至少一部分重複。重複程度不限定，至少10%以上，較佳為20%以上、30%以上、40%

以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上，尤佳為90%以上、最佳為100%重複。

【0033】 又，向IL-31RA之結合係和以上述H鏈及L鏈各CDR之序列、H鏈及L鏈可變區之序列、以及H鏈及L鏈全長之序列所指定之抗IL-31RA抗體競爭的抗IL-31RA抗體，也同樣適合作為抗IL-31RA中和抗體。2種抗體是否互相競爭可依利用ELISA等競爭結合分析進行評價。具體而言，將2種抗體中的其中一抗體預先以螢光等標記，準備檢測此抗體(標記抗體)向抗原之結合之系統，比較另一未標記之抗體(待測抗體)共存的情形及未共存的情形，若標記抗體在有待測抗體共存的時候向抗原之結合量降低，可判斷待測抗體與標記抗體互相競爭。本揭示中，競爭程度不特別限定，至少10%以上，較佳為20%以上，30%以上，40%以上，50%以上，60%以上，70%以上，80%以上，尤佳為90%以上，95%以上，98%以上競爭(亦即，使另一抗體之結合量降低)。

【0034】 編碼為本揭示之抑制IL-31信號之抗體(例如:抗IL-31中和抗體或抗IL-31RA中和抗體)之鹼基序列、胺基酸序列可依該技術領域中有通常知識者公知之方法獲得。本揭示記載之抗體之胺基酸序列所含之胺基酸有時會受到轉譯後修飾(例如:利用N末端之麩醯胺酸之焦麩胺醯基化而修飾成焦麩胺酸的修飾係該技術領域中有通常知識者周知的修飾)，如此，胺基酸經轉譯後修飾的情形也當然包括在本揭示記載之胺基酸序列。

【0035】 本揭示中，異位性皮膚炎雖不限定，較佳為起因於IL-31信號、或因IL-31引起的異位性皮膚炎，又，也可為對於利用IL-31拮抗劑所為之預防及/或治療呈回應性之異位性皮膚炎。

又，本揭示中，搔癢係由於異位性皮膚炎而發生之搔癢，雖不限定，較佳為起因於IL-31信號、或是因為IL-31引起之異位性皮膚炎所發生之搔癢。又，可為對於利用IL-31拮抗劑所為之預防及/或治療呈回應性之因異位性皮膚炎而發

生的搔癢。

【0036】 又，異位性皮膚炎例如可為中等度至重度之異位性皮膚炎，較佳為對於外用治療的效果不足或無容忍性、或是對於標準的外用治療的效果不足或無容忍性、或無法實施標準的外用治療(理由為禁忌等)之中度症或重度症之異位性皮膚炎。更佳為對於外用治療的效果不足或無容忍性之中度症或重度症之異位性皮膚炎。

例如:外用治療已知有外用類固醇劑(例如:普賴蘇濃(Prednisolone)、氫皮質酮(hydrocortisone)等、糖皮質素(glucocorticoid)或其衍生物)、作為免疫抑制劑之外用鈣調磷酸酶抑制劑(例如: Tacrolimus、pimecrolimus)。

【0037】 異位性皮膚炎之治療藥除了外用類固醇劑、外用鈣調磷酸酶抑制劑以外，尚已知例如:環孢素、胺甲喋呤(MTX)、或硫唑嘌呤(AZA)、或抗組織胺藥(抗組織胺製劑已有多樣藥劑已知，大致區分為第一代抗組織胺藥與第二代抗組織胺藥)等。

更具體而言，異位性皮膚炎之治療雖不限定，已知有如以下之治療法(「異位性皮膚炎診療指南」，古江等，日皮會誌：119(8)，pp.1515-1534，2009；「Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents.」 Sidbury R et al. J Am Acad Dermatol. (2014), pp. 327-337)； Saeki H, et al. J Dermatol 2009, 36, pp.563-77)。

(1)環孢素製劑(製品名 neoral)

通常，成人就環孢素以1日量3mg/kg分成1日2次經口投予。可依症狀適當增減，但1日量不超過5mg/kg。

(2)類固醇製劑內服(製品名普賴蘇濃錠)

通常，成人就普賴蘇濃以1日5~60mg(錠劑時為1~12錠、散劑時為0.5~6g)分1~4次經口投予。依年齡、症狀適當增減。

(3)紫外線療法

一般需要每週1~2次到院，但並不存在確定的指針・指南。

(4)抗組織胺製劑(製品名Allegra(艾來))

通常，成人就非索非那定(fexofenadine)鹽酸鹽1次60mg，1日2次經口投予。
通常7歲以上未滿12歲之孩童，非索非那定鹽酸鹽1次30mg，1日2次，12歲以上之孩童，非索非那定鹽酸鹽1次60mg，1日2次經口投予。依症狀適當增減。

(5)類固醇外用劑(製品名Hurumeta)

通常1日1~數次在患部塗佈適量。依症狀適當增減。

(6)類固醇外用劑(製品名Locoid)

通常1日1~數回塗佈適量。依症狀適當增減。

(7) Tacrolimus製劑(製品名Protopic)

通常，成人1日1~2次在患部塗佈適量。每1次之塗佈量最多5g。

(8)Pimecrolimus製劑(製品名Elidel)

通常1日2次塗佈適量。依症狀適當增減。

【0038】 一實施態樣中，本揭示之IL-31拮抗劑(例如抗IL-31中和抗體或抗IL-31RA中和抗體)也可以和上述既存之治療藥、治療法併用並投予。本揭示之IL-31拮抗劑，例如可以和外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑併用並投予，該IL-31拮抗劑可以於外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑之投予前(塗佈前)、投予(塗佈)同時、或投予後(塗佈後)對於對象投予。如後述「(4-5)CIM331與外用類固醇劑等之併用投予之效果」所詳述，即便第II期重複投予試驗之A部分期間因為CIM331之投予已認為有搔癢改善效果但皮膚炎改善效果並未令人滿意的患者，於B部分開始後除了CIM331尚併用投予短期間或必要期間之外用類固醇劑等，則意外地認為有持續且顯著的皮膚炎改善效果。

又，IL-31拮抗劑與外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑併用投予時，投

予順序、投予時點、分別的投予次數不特別限定，只要本揭示之IL-31拮抗劑之各繼續用量(後述)為等量且各繼續用量之投予間隔(各投予間隔)為相等地投予即可。非限定之理想實施態樣中，藉由併用投予本揭示之IL-31拮抗劑，比起將外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑單劑繼續投予(塗佈)時比較，併用投予之外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑之用量(塗佈量)可減少(第4圖)。其減少量不特別限定，比起將外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑之單劑繼續投予(塗佈)時，可減少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、或100%。

外用類固醇劑雖不限定，可以為氫皮質酮、地奈得(Desonide)、普賴蘇濃等。外用鈣調磷酸酶抑制劑雖不限定，可以為Pimecrolimus、Tacrolimus等。

【0039】 異位性皮膚炎之重度症度(輕度、中等度、重度等)可基於例如：白取之重度症度基準、後述視覺的類比尺度(Visual Analogue Scale、VAS)、搔癢 Verbal rating scale (VRS)、European Task Force on Atopic Dermatitis製作之 SCORing Atopic Dermatitis(SCORAD)、美國之 Eczema Area and Severity Index(EASI)、或static Investigator's Global Assessment (sIGA)等該技術領域中有通常知識者公知之皮疹或對象感覺到的癢度的程度予以計分之分類方法分類。

例如：VAS係於100mm之直線中，令0 mm為無癢度，100mm為能想像之最惡劣的癢度的情形，使對象(患者)本身將測定時之癢度強度在0~100 mm之間以線代表時，例如：VAS為40 mm以上，可認定所判定之對象罹患中等度至重度異位性皮膚炎，於一實施態樣中，例如：VAS可為45 mm以上、或50 mm以上。同樣，例如：VRS之情形，可認定分類為「中等度之癢度」以上之對象罹患中等度至重度之異位性皮膚炎(Reich et al.2012)，或例如：EASI為10以上、或sIGA分數為3以上、或依白取之重度症度分類所得之白天及夜間之癢度程度之評價合計判為4以上之對象，可認定罹患中等度至重度之異位性皮膚炎。或可認定伴隨強發炎之

皮疹為體表面積之例如5%以上之對象罹患中等度至重度之異位性皮膚炎。或也可以將符合在此列舉的多數指標適當使用一種或組合多數之對象認定為罹患中等度至重度之異位性皮膚炎。

【0040】 本說明書中，「對象」不限定，較佳為動物，更佳為哺乳動物(小鼠、大鼠、兔、狗、猴(例如食蟹獼猴)、人等，尤佳為人。)。人可為成人(18歲以上)，也可以為孩童(0歲~未滿18歲，例如6個月~未滿18歲等)。

【0041】 一態樣中，本揭示係關於含有IL-31拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物(又，「預防用及/或治療用醫藥組合物」也可稱為「預防劑及/或治療劑」。)。

於此情形，意欲指該IL-31拮抗劑以詳述如下之預定投予間隔以預定用量(投予量)等量且相同投予間隔重複投予。

【0042】 一實施態樣中，本揭示之醫藥組合物可用於因為異位性皮膚炎引起的搔癢症之預防用及/或治療用。

【0043】 於又一實施態樣或另一實施態樣中，本揭示之醫藥組合物可用於因為異位性皮膚炎引起的睡眠障礙的改善，在此，前述睡眠障礙可為因為異位性皮膚炎而發生之搔癢症所引起。該睡眠障礙之改善的特徵可為例如從入睡到醒來為止的時間增加、及/或睡眠潛時(上床後到睡著為止的時間)縮短。

【0044】 又其他一實施態樣或另一實施態樣中，本揭示之醫藥組合物可用於抑制因為異位性皮膚炎而發生之選自於由發紅、硬結、丘疹、浮腫、搔破痕、及苔癬化構成之群組中之至少1種症狀。

【0045】 本揭示之一實施態樣中，異位性皮膚炎的預防及/或治療雖不限定，也可說是:實際上對於異位性皮膚炎或呈現伴隨而產生之各種症狀(例如:搔癢、發紅、硬結、丘疹、浮腫、搔破痕、苔癬化、QOL降低、或睡眠不足等)之對象投予藥劑等等而抑制此等人的症狀中的1種或多數種、及/或對於異位性皮膚

炎或表現伴隨而產生之各種症狀之對象投予藥劑等，而預先防止此等人的症狀中的1種或多數的表現、或是使其表現率減少。異位性皮膚炎的預防及/或治療，係指即使無法預防及/或治療異位性皮膚炎本身，只要是可改善伴隨異位性皮膚炎而產生之各種症狀中任一項，即可判斷或決定為對於預防及/或治療有用。

【0046】 雖不限定，有罹患異位性皮膚炎之風險之對象，可為過去罹患過異位性皮膚炎，有再發症狀之虞之對象，或醫師等診斷或決定有罹患異位性皮膚炎前之懷疑有異位性皮膚炎發病之對象。

一實施態樣中，異位性皮膚炎的預防與治療有時候以相同含意解釋。

【0047】 於本實施例，以異位性皮膚炎患者作為對象之IL-31拮抗劑之單次皮下投予試驗中，認為IL-31拮抗劑投予群之睡眠效率有所改善。

異位性皮膚炎雖不一定是會對於生命造成威脅的嚴重病症，但附隨於該病症之症狀會對於日常生活造成重大影響。特別是搔癢是最特徵的症狀，是使患者之生活品質(QOL)顯著降低的不快感覺，據報告患者因為搔癢會妨礙睡眠(Zuberbier T, Orlov SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Ocampo-Candiani J, Cox M, Langeraar J, Simon JC. Patient perspective on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:226-32.)。又，患者為孩童時，不只是患病孩童，對於監護人的負擔亦大，中度症或重度症之患病孩童之監護人據報告於每日治療處置花費3小時，且損失每日1~2小時的睡眠時間(Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Chil* 1997;76:159-62.)。

因此，另一態樣中，本揭示係關於一種醫藥組合物，係含有IL-31拮抗劑作為有效成分之異位性皮膚炎的預防用及/或治療用醫藥組合物，進而用於改善因異位性皮膚炎引起的睡眠障礙。或其他態樣或另一態樣中，本揭示係關於一種醫藥組合物，係為了改善因異位性皮膚炎引起之QOL。該睡眠障礙之改善之特

徵，可例如：入睡到醒來為止的時間的增加、及/或睡眠潛時(上床後到睡著為止的時間) 縮短。

【0048】 本說明書中，等量且相同投予間隔之重複投予，可意指在一實施態樣中，本揭示之IL-31拮抗劑首度對於對象投予之投予量(初次用量)，及之後投予之繼續用量(亦即，投予初次用量以後繼續投予之用量)為等量，且可意指以相同投予間隔(各投予之間隔)投予。亦即，可指例如：初次用量之投予與第1次之繼續用量之投予之間隔，或第n次(n為1以上之整數)之繼續用量之投予與第n+1次之繼續用量之投予之間隔完全相等且用量為等量。或另一實施態樣中，等量且相同投予間隔之重複投予，可指：初次用量與繼續用量不同，但各繼續用量為等量，且各繼續用量以相同投予間隔(各投予之間隔)投予。

以mg/kg、mg/body記載之本揭示之IL-31拮抗劑之用量(投予量)，若無特別指明，且上下文不生矛盾，則在初次用量與繼續用量相同時，可以指初次用量與繼續用量兩者的用量，在初次用量與繼續用量不同時，可指繼續用量。

決定之投予間隔(例如決定投予間隔為4週一次時，每4週)中，該技術領域中有通常知識者當然可理解各投予間隔可伴隨「容許範圍」，該技術領域中有通常知識者可適當決定該容許範圍。

【0049】 一實施態樣中，本揭示中，重複投予之次數，例如：接續初次用量，在繼續用量之投予，雖不限定，可指例如實行：1次~10000次以上、更具體而言例如：1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次、11次、．．．15次、．．．20次、．．．25次、．．．35次、．．．40次、．．．50次、．．．60次、．．．70次、．．．80次、．．．90次、．．．100次、．．．500次、．．．1000次、．．．10000次、．．．。

【0050】 一實施態樣中，本揭示之醫藥組合物或本揭示之IL-31拮抗劑之投予間隔欲指最小期間為1日以上~最大期間為12週以下，具體而言，例如：1日、

2日、3日、4日、5日、6日、1週、10日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、1個月、2個月、或3個月。又，投予間隔能以另一表示法表達，例如可記載為1日1次~12週1次，或可記載為每1日1次~每12週1次。

【0051】 本揭示中，投予量(用量)除了例如mg/kg以外，也可以相當於體重換算用量之固定用量(mg/body)、或體表面積換算用量(mg/m²)等表達。

例如:本揭示之IL-31拮抗劑對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以固定用量(mg/body)投予時，本揭示之IL-31拮抗劑之投予量可從mg/kg換算為mg/body，並設定適當投予量(mg/body)，對於對象投予。此時，從mg/kg換算為mg/body之換算邏輯雖不限定，可使用該技術領域中有通常知識者公知之邏輯適當決定。作為如此的邏輯之一例，可考慮如下：

也可假設本揭示之IL-31拮抗劑存在最低有效血清中濃度與最大容忍(經驗)血清中濃度，以在此濃度範圍內血清中IL-31拮抗劑濃度不拘體重可獲得之方式，探討從mg/kg之投予量向mg/body之投予量之變更。如此的對象可為例如體重未達100kg或未達120kg之對象。雖不限定，對於體重較重(例如體重超過100kg或超過120kg)的對象，就mg/body之投予量，可視情形增大。又，體重較輕的孩童用的投予量就mg/body時，暴露可能顯著增大的話，可就mg/kg之投予進行探討。

【0052】 於一非限定的實施態樣，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象例如:人類成人及孩童，可從0.1mg~1000mg/body，例如:0.2mg~360mg/body，較佳為例如:10mg~100mg/body、10mg~75mg/body、10mg~50mg/body、10mg~40mg/body、10mg~39.5mg/body、10mg~39mg/body、10mg~38.5mg/body、10mg~38mg/body、10mg~37.5mg/body、15mg~100mg/body、15mg~75mg/body、15mg~50mg/body、15mg~40mg/body、15mg~39.5mg/body、15mg~39mg/body、15mg~38.5mg/body、15mg~38mg/body、15mg~37.5mg/body、

17.5mg~100mg/body 、 17.5mg~75mg/body 、 17.5mg~50mg/body 、
 17.5mg~40mg/body 、 17.5mg~39.5mg/body 、 17.5mg~39mg/body 、
 17.5mg~38.5mg/body 、 17.5mg~38mg/body 、 17.5mg~37.5mg/body 、
 20mg~100mg/body 、 20mg~75mg/body 、 20mg~50mg/body 、 20mg~40mg/body 、
 20mg~39.5mg/body 、 20mg~39mg/body 、 20mg~38.5mg/body 、 20mg~38mg/body 、
 20mg~37.5mg/body 、 22.5mg~100mg/body 、 22.5mg~75mg/body 、
 22.5mg~50mg/body 、 22.5mg~40mg/body 、 22.5mg~39.5mg/body 、
 22.5mg~39mg/body 、 22.5mg~38.5mg/body 、 22.5mg~38mg/body 、
 22.5mg~37.5mg/body 、 25mg~500mg/body 、 25mg~200mg/body 、
 25mg~120mg/body 、 25mg~110mg/body 、 25mg~100mg/body 、 25mg~90mg/body 、
 25mg~80mg/body 、 25mg~79mg/body 、 25mg~78mg/body 、 25mg~77mg/body 、
 25mg~76mg/body 、 25mg~75mg/body 、 25mg~74mg/body 、 25mg~73mg/body 、
 25mg~72mg/body 、 25mg~71mg/body 、 25mg~70mg/body 、 25mg~50mg/body 、
 30mg~50mg/body 、 30mg~75mg/body 、 30mg~100mg/body 、 30mg~150mg/body 、
 30mg~200mg/body 、 30mg~250mg/body 、 30mg~300mg/body 、 40mg~70mg/body 、
 40mg~71mg/body 、 40mg~72mg/body 、 40mg~73mg/body 、 40mg~74mg/body 、
 40mg~75mg/body 、 40mg~76mg/body 、 40mg~77mg/body 、 40mg~78mg/body 、
 40mg~79mg/body 、 40mg~80mg/body 、 40mg~90mg/body 、 40mg~100mg/body 、
 40mg~110mg/body 、 40mg~120mg/body 、 42.5mg~70mg/body 、
 42.5mg~71mg/body 、 42.5mg~72mg/body 、 42.5mg~73mg/body 、
 42.5mg~74mg/body 、 42.5mg~75mg/body 、 42.5mg~76mg/body 、
 42.5mg~77mg/body 、 42.5mg~78mg/body 、 42.5mg~79mg/body 、
 42.5mg~80mg/body 、 42.5mg~90mg/body 、 42.5mg~100mg/body 、
 42.5mg~110mg/body 、 42.5mg~120mg/body 、 45mg~70mg/body 、

第 25 頁，共 89 頁(發明說明書)

2125-15415APF-TW

45mg~71mg/body 、 45mg~72mg/body 、 45mg~73mg/body 、 45mg~74mg/body 、
 45mg~75mg/body 、 45mg~76mg/body 、 45mg~77mg/body 、 45mg~78mg/body 、
 45mg~79mg/body 、 45mg~80mg/body 、 45mg~90mg/body 、 45mg~100mg/body 、
 45mg~110mg/body 、 45mg~120mg/body 、 47.5mg~70mg/body 、
 47.5mg~71mg/body 、 47.5mg~72mg/body 、 47.5mg~73mg/body 、
 47.5mg~74mg/body 、 47.5mg~75mg/body 、 47.5mg~76mg/body 、
 47.5mg~77mg/body 、 47.5mg~78mg/body 、 47.5mg~79mg/body 、
 47.5mg~80mg/body 、 47.5mg~90mg/body 、 47.5mg~100mg/body 、
 47.5mg~110mg/body 、 47.5mg~120mg/body 、 50mg~70mg/body 、
 50mg~71mg/body 、 50mg~72mg/body 、 50mg~73mg/body 、 50mg~74mg/body 、
 50mg~75mg/body 、 50mg~76mg/body 、 50mg~77mg/body 、 50mg~78mg/body 、
 50mg~79mg/body 、 50mg~80mg/body 、 50mg~90mg/body 、 50mg~100mg/body 、
 50mg~110mg/body 、 50mg~120mg/body 、 50mg~150mg/body 、 50mg~200mg/body 、
 50mg~250mg/body 、 50mg~300mg/body 、 52.5mg~70mg/body 、
 52.5mg~71mg/body 、 52.5mg~72mg/body 、 52.5mg~73mg/body 、
 52.5mg~74mg/body 、 52.5mg~75mg/body 、 52.5mg~76mg/body 、
 52.5mg~77mg/body 、 52.5mg~78mg/body 、 52.5mg~79mg/body 、
 52.5mg~80mg/body 、 52.5mg~90mg/body 、 52.5mg~100mg/body 、
 52.5mg~110mg/body 、 52.5mg~120mg/body 、 75mg~100mg/body 、
 75mg~150mg/body 、 75mg~200mg/body 、 75mg~250mg/body 、 75mg~300mg/body 、
 100mg~150mg/body 、 100mg~200mg/body 、 100mg~250mg/body 、
 100mg~300mg/body 、 150mg~200mg/body 、 150mg~250mg/body 、
 150mg~300mg/body 、 200mg~250mg/body 、 200mg~300mg/body 等之中選出的一
 點投予量作為本揭示之IL-31拮抗劑之投予量，以上述投予間隔以等量且相同投

予間隔重複投予。又，為了避免歧義而指明，但例如記載為0.1mg~1000mg/body時，如0.1mg/body、0.2mg/body、0.3mg/body、0.4mg/body、．．．49.9mg/body、50mg/body、50.1mg/body、50.2mg/body、．．．99.8mg/body、99.9mg/body、100mg/body、100.1mg/body、100.2mg/body、．．．199.9mg/body、200mg/body、200.1mg/body、．．．359.8mg/body、359.9mg/body、360mg/body、360.1mg/body、．．．999.8mg/body、999.9mg/body、1000mg/body之方式，以0.1mg/body之變動量在0.1mg~1000mg/body之間包含的各種投予量皆意欲個別具體地記載在本說明書。因此例如：接觸到50mg~200mg/body之記載之該技術領域中有通常知識者可直接、無歧義地當然理解到如下列數值個別具體記載，例如：50mg/body、50.5 mg/body、51 mg/body、51.5mg/body、52mg/body、52.5mg/body、53mg/body、53.5mg/body、54mg/body、54.5mg/body、55mg/body、55.5mg/body、56 mg/body、56.5 mg/body、57 mg/body、57.5 mg/body、58 mg/body、58.5 mg/body、59 mg/body、59.5 mg/body、60mg/body、60.5mg/body、61mg/body、61.5mg/body、62mg/body、62.5 mg/body、63 mg/body、63.5 mg/body、64 mg/body、64.5 mg/body、65 mg/body、65.5 mg/body、66 mg/body、66.5 mg/body、67 mg/body、67.5 mg/body、68 mg/body、68.5 mg/body、69 mg/body、69.5 mg/body、70 mg/body、70.5 mg/body、71 mg/body、71.5 mg/body、72 mg/body、72.5 mg/body、73 mg/body、73.5 mg/body、74 mg/body、74.5 mg/body、75 mg/body、75.5 mg/body、76 mg/body、76.5 mg/body、77 mg/body、77.5 mg/body、78 mg/body、78.5 mg/body、79 mg/body、79.5 mg/body、80 mg/body、80.5 mg/body、81 mg/body、81.5 mg/body、82 mg/body、82.5 mg/body、83 mg/body、83.5 mg/body、84 mg/body、84.5 mg/body、85 mg/body、85.5 mg/body、86 mg/body、86.5 mg/body、87 mg/body、87.5 mg/body、88 mg/body、88.5 mg/body、89 mg/body、89.5 mg/body、90 mg/body、90.5 mg/body、91 mg/body、91.5 mg/body、92 mg/body、92.5 mg/body、93 mg/body、93.5 mg/body、94 mg/body、

94.5 mg/body、95 mg/body、95.5 mg/body、96 mg/body、96.5 mg/body、97 mg/body、
97.5 mg/body、98 mg/body、98.5 mg/body、99 mg/body、99.5 mg/body、100
mg/body、100.5 mg/body、101 mg/body、101.5 mg/body、102 mg/body、102.5
mg/body、103 mg/body、103.5 mg/body、104 mg/body、104.5 mg/body、105
mg/body、105.5 mg/body、106 mg/body、106.5 mg/body、107 mg/body、107.5
mg/body、108 mg/body、108.5 mg/body、109 mg/body、109.5 mg/body、110
mg/body、110.5 mg/body、111 mg/body、111.5 mg/body、112 mg/body、112.5
mg/body、113 mg/body、113.5 mg/body、114 mg/body、114.5 mg/body、115
mg/body、115.5 mg/body、116 mg/body、116.5 mg/body、117 mg/body、117.5
mg/body、118 mg/body、118.5 mg/body、119 mg/body、119.5 mg/body、120
mg/body、120.5 mg/body、121 mg/body、121.5 mg/body、122 mg/body、122.5
mg/body、123 mg/body、123.5 mg/body、124 mg/body、124.5 mg/body、125
mg/body、125.5 mg/body、126 mg/body、126.5 mg/body、127 mg/body、127.5
mg/body、128 mg/body、128.5 mg/body、129 mg/body、129.5 mg/body、130
mg/body、130.5 mg/body、131 mg/body、131.5 mg/body、132 mg/body、132.5
mg/body、133 mg/body、133.5 mg/body、134 mg/body、134.5 mg/body、135
mg/body、135.5 mg/body、136 mg/body、136.5 mg/body、137 mg/body、137.5
mg/body、138 mg/body、138.5 mg/body、139 mg/body、139.5 mg/body、140
mg/body、140.5 mg/body、141 mg/body、141.5 mg/body、142 mg/body、142.5
mg/body、143 mg/body、143.5 mg/body、144 mg/body、144.5 mg/body、145
mg/body、145.5 mg/body、146 mg/body、146.5 mg/body、147 mg/body、147.5
mg/body、148 mg/body、148.5 mg/body、149 mg/body、149.5 mg/body、150
mg/body、150.5 mg/body、151 mg/body、151.5 mg/body、152 mg/body、152.5
mg/body、153 mg/body、153.5 mg/body、154 mg/body、154.5 mg/body、155

mg/body、155.5 mg/body、156 mg/body、156.5 mg/body、157 mg/body、157.5 mg/body、158 mg/body、158.5 mg/body、159 mg/body、159.5 mg/body、160 mg/body、160.5 mg/body、161 mg/body、161.5 mg/body、162 mg/body、162.5 mg/body、163 mg/body、163.5 mg/body、164 mg/body、164.5 mg/body、165 mg/body、165.5 mg/body、166 mg/body、166.5 mg/body、167 mg/body、167.5 mg/body、168 mg/body、168.5 mg/body、169 mg/body、169.5 mg/body、170 mg/body、170.5 mg/body、171 mg/body、171.5 mg/body、172 mg/body、172.5 mg/body、173 mg/body、173.5 mg/body、174 mg/body、174.5 mg/body、175 mg/body、175.5 mg/body、176 mg/body、176.5 mg/body、177 mg/body、177.5 mg/body、178 mg/body、178.5 mg/body、179 mg/body、179.5 mg/body、180 mg/body、180.5 mg/body、181 mg/body、181.5 mg/body、182 mg/body、182.5 mg/body、183 mg/body、183.5 mg/body、184 mg/body、184.5 mg/body、185 mg/body、185.5 mg/body、186 mg/body、186.5 mg/body、187 mg/body、187.5 mg/body、188 mg/body、188.5 mg/body、189 mg/body、189.5 mg/body、190 mg/body、190.5 mg/body、191 mg/body、191.5 mg/body、192 mg/body、192.5 mg/body、193 mg/body、193.5 mg/body、194 mg/body、194.5 mg/body、195 mg/body、195.5 mg/body、196 mg/body、196.5 mg/body、197 mg/body、197.5 mg/body、198 mg/body、198.5 mg/body、199 mg/body、199.5 mg/body、200mg/body 等。

【0053】 或非限定的另一實施態樣中，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象，例如人類孩童，可選擇0.01mg~10mg/kg，例如：0.05mg~7.5mg/kg、0.075mg~5mg/kg、或0.1mg~3mg/kg，較佳為例如：0.1mg~0.25mg/kg、0.1mg~0.3mg/kg、0.1mg~0.5mg/kg、0.1mg~0.75mg/kg、0.1mg~1mg/kg、0.1mg~1.5mg/kg、0.1mg~2mg/kg、0.1mg~3mg/kg、

第 29 頁，共 89 頁(發明說明書)

2125-15415APF-TW

0.125mg~0.25mg/kg 、 0.125mg~0.3mg/kg 、 0.125mg~0.5mg/kg 、
 0.125mg~0.75mg/kg 、 0.125mg~1mg/kg 、 0.125mg~1.5mg/kg 、 0.125mg~2mg/kg 、
 0.125mg~3mg/kg 、 0.2mg~0.3mg/kg 、 0.2mg~0.5mg/kg 、 0.2mg~0.75mg/kg 、
 0.2mg~1mg/kg 、 0.2mg~1.5mg/kg 、 0.2mg~2mg/kg 、 0.2mg~3mg/kg 、
 0.25mg~0.3mg/kg 、 0.25mg~0.5mg/kg 、 0.25mg~0.75mg/kg 、 0.25mg~1mg/kg 、
 0.25mg~1.5mg/kg 、 0.25mg~2mg/kg 、 0.25mg~3mg/kg 、 0.3mg~0.5mg/kg 、
 0.3mg~0.75mg/kg 、 0.3mg~1mg/kg 、 0.3mg~1.5mg/kg 、 0.3mg~2mg/kg 、
 0.3mg~3mg/kg 、 0.5mg~0.75mg/kg 、 0.5mg~1mg/kg 、 0.5mg~1.5mg/kg 、
 0.5mg~2mg/kg 、 0.5mg~3mg/kg 、 0.75mg~1mg/kg 、 0.75mg~1.5mg/kg 、
 0.75mg~2mg/kg 、 0.75mg~3mg/kg 、 1mg~1.5mg/kg 、 1mg~2mg/kg 、 1mg~3mg/kg 、
 1.5mg~2mg/kg 、 1.5mg~3mg/kg 、 2mg~3mg/kg 、 0.15mg~2.9mg/kg 、
 0.2mg~2.8mg/kg 、 0.25mg~2.7mg/kg 、 0.3mg~2.6mg/kg 、 0.35mg~2.5mg/kg 、
 0.4mg~2.4mg/kg 、 0.425mg~2.3mg/kg 、 0.45mg~2.2mg/kg 、 0.475mg~2.1mg/kg 、
 或0.5mg~2mg/kg 、 或例如更佳為0.5mg~1.5mg/kg之中之一點投予量作為本揭示
 之IL-31拮抗劑之投予量，以上述投予間隔，以等量且相同投予間隔重複投予。
 又，為了避免歧義而指明，但例如記載為0.01mg~10mg/kg時，如0.01mg/kg 、
 0.015mg/kg 、 0.02mg/kg 、 0.025mg/kg 、 0.03mg/kg 、 0.035mg/kg 、 0.04mg/kg 、
 • • 0.125mg/kg 、 • • • 0.49mg/kg 、 0.495mg/kg 、 0.5mg/kg 、 0.505mg/kg 、
 0.51mg/kg 、 • • • 0.98mg/kg 、 0.985mg/kg 、 0.99mg/kg 、 0.995mg/kg 、 1mg/kg 、
 1.005mg/kg 、 1.01mg/kg 、 • • • 、 1.49mg/kg 、 1.495mg/kg 、 1.5mg/kg 、 1.505mg/kg 、
 1.51mg/kg 、 • • • 1.98mg/kg 、 1.985mg/kg 、 1.99mg/kg 、 1.995mg/kg 、 2mg/kg 、
 2.005mg/kg 、 2.01mg/kg 、 • • • 2.99mg/kg 、 2.995mg/kg 、 3mg/kg 、 3.005mg/kg 、
 3.01mg/kg 、 • • • 9.98mg/kg 、 9.985mg/kg 、 9.99mg/kg 、 9.995mg/kg 、 10mg/kg
 之方式，以0.005mg/kg之變動量在0.01mg~10mg/kg之間包含之各種投予量，皆

意欲個別具體地記載在本說明書。因此例如接觸到0.1mg~3mg/kg之記載之該技術領域中有通常知識者，當然可直接且無歧義地理解到例如：0.1mg/kg、0.11mg/kg、0.12mg/kg、0.125mg/kg、0.13mg/kg、0.14mg/kg、0.15mg/kg、0.16mg/kg、0.17mg/kg、0.18mg/kg、0.19mg/kg、0.2mg/kg、0.21mg/kg、0.22mg/kg、0.23mg/kg、0.24mg/kg、0.25mg/kg、0.26mg/kg、0.27mg/kg、0.28mg/kg、0.29mg/kg、0.3mg/kg、0.31mg/kg、0.32mg/kg、0.33mg/kg、0.34mg/kg、0.35mg/kg、0.36mg/kg、0.37mg/kg、0.38mg/kg、0.39mg/kg、0.4mg/kg、0.41mg/kg、0.42mg/kg、0.43mg/kg、0.44mg/kg、0.45mg/kg、0.46mg/kg、0.47mg/kg、0.48mg/kg、0.49mg/kg、0.5mg/kg、0.51mg/kg、0.52mg/kg、0.53mg/kg、0.54mg/kg、0.55mg/kg、0.56mg/kg、0.57mg/kg、0.58mg/kg、0.59mg/kg、0.6mg/kg、0.61mg/kg、0.62mg/kg、0.63mg/kg、0.64mg/kg、0.65mg/kg、0.66mg/kg、0.67mg/kg、0.68mg/kg、0.69mg/kg、0.7mg/kg、0.71mg/kg、0.72mg/kg、0.73mg/kg、0.74mg/kg、0.75mg/kg、0.76mg/kg、0.77mg/kg、0.78mg/kg、0.79mg/kg、0.8mg/kg、0.81mg/kg、0.82mg/kg、0.83mg/kg、0.84mg/kg、0.85mg/kg、0.86mg/kg、0.87mg/kg、0.88mg/kg、0.89mg/kg、0.9mg/kg、0.91mg/kg、0.92mg/kg、0.93mg/kg、0.94mg/kg、0.95mg/kg、0.96mg/kg、0.97mg/kg、0.98mg/kg、0.99mg/kg、1mg/kg、1.01mg/kg、1.02mg/kg、1.03mg/kg、1.04mg/kg、1.05mg/kg、1.06mg/kg、1.07mg/kg、1.08mg/kg、1.09mg/kg、1.1mg/kg、1.11mg/kg、1.12mg/kg、1.13mg/kg、1.14mg/kg、1.15mg/kg、1.16mg/kg、1.17mg/kg、1.18mg/kg、1.19mg/kg、1.2mg/kg、1.21mg/kg、1.22mg/kg、1.23mg/kg、1.24mg/kg、1.25mg/kg、1.26mg/kg、1.27mg/kg、1.28mg/kg、1.29mg/kg、1.3mg/kg、1.31mg/kg、1.32mg/kg、1.33mg/kg、1.34mg/kg、1.35mg/kg、1.36mg/kg、1.37mg/kg、1.38mg/kg、1.39mg/kg、1.4mg/kg、1.41mg/kg、1.42mg/kg、1.43mg/kg、1.44mg/kg、1.45mg/kg、1.46mg/kg、1.47mg/kg、1.48mg/kg、1.49mg/kg、1.5mg/kg、1.51mg/kg、1.52mg/kg、1.53mg/kg、1.54mg/kg、1.55mg/kg、1.56mg/kg、1.57mg/kg、1.58mg/kg、1.59mg/kg、1.6mg/kg、1.61mg/kg、1.62mg/kg、

1.63mg/kg、1.64mg/kg、1.65mg/kg、1.66mg/kg、1.67mg/kg、1.68mg/kg、1.69mg/kg、
1.7mg/kg、1.71mg/kg、1.72mg/kg、1.73mg/kg、1.74mg/kg、1.75mg/kg、1.76mg/kg、
1.77mg/kg、1.78mg/kg、1.79mg/kg、1.8mg/kg、1.81mg/kg、1.82mg/kg、1.83mg/kg、
1.84mg/kg、1.85mg/kg、1.86mg/kg、1.87mg/kg、1.88mg/kg、1.89mg/kg、1.9mg/kg、
1.91mg/kg、1.92mg/kg、1.93mg/kg、1.94mg/kg、1.95mg/kg、1.96mg/kg、1.97mg/kg、
1.98mg/kg、1.99mg/kg、2mg/kg、2.01mg/kg、2.02mg/kg、2.03mg/kg、2.04mg/kg、
2.05mg/kg、2.06mg/kg、2.07mg/kg、2.08mg/kg、2.09mg/kg、2.1mg/kg、2.11mg/kg、
2.12mg/kg、2.13mg/kg、2.14mg/kg、2.15mg/kg、2.16mg/kg、2.17mg/kg、2.18mg/kg、
2.19mg/kg、2.2mg/kg、2.21mg/kg、2.22mg/kg、2.23mg/kg、2.24mg/kg、2.25mg/kg、
2.26mg/kg、2.27mg/kg、2.28mg/kg、2.29mg/kg、2.3mg/kg、2.31mg/kg、2.32mg/kg、
2.33mg/kg、2.34mg/kg、2.35mg/kg、2.36mg/kg、2.37mg/kg、2.38mg/kg、2.39mg/kg、
2.4mg/kg、2.41mg/kg、2.42mg/kg、2.43mg/kg、2.44mg/kg、2.45mg/kg、2.46mg/kg、
2.47mg/kg、2.48mg/kg、2.49mg/kg、2.5mg/kg、2.51mg/kg、2.52mg/kg、2.53mg/kg、
2.54mg/kg、2.55mg/kg、2.56mg/kg、2.57mg/kg、2.58mg/kg、2.59mg/kg、2.6mg/kg、
2.61mg/kg、2.62mg/kg、2.63mg/kg、2.64mg/kg、2.65mg/kg、2.66mg/kg、2.67mg/kg、
2.68mg/kg、2.69mg/kg、2.7mg/kg、2.71mg/kg、2.72mg/kg、2.73mg/kg、2.74mg/kg、
2.75mg/kg、2.76mg/kg、2.77mg/kg、2.78mg/kg、2.79mg/kg、2.8mg/kg、2.81mg/kg、
2.82mg/kg、2.83mg/kg、2.84mg/kg、2.85mg/kg、2.86mg/kg、2.87mg/kg、2.88mg/kg、
2.89mg/kg、2.9mg/kg、2.91mg/kg、2.92mg/kg、2.93mg/kg、2.94mg/kg、2.95mg/kg、
2.96mg/kg、2.97mg/kg、2.98mg/kg、2.99mg/kg、3mg/kg等值係個別具體地記載。

【0054】 如此，本揭示之IL-31拮抗劑以預定投予間隔及預定用量(投予量)，以等量且相同投予間隔重複投予之態樣，可為「0.1mg~1000mg/body/1日~12週」進行投予。在此，本說明書中，例如：「0.1mg~1000mg/body/1日~12週」，係指將選自0.1mg~1000mg之中之一點之投予量作為本揭示之IL-31拮抗劑之投

予量(例如100mg/body)，並將從1日~12週中選出的任意一點之投予間隔作為本揭示之IL-31拮抗劑之投予間隔(例如4週)，對於對象以等量且相同投予間隔重複投予。作為例示，「100mg/body/4週」係指100mg/body之本揭示之IL-31拮抗劑以每4週對於對象以等量且相同投予間隔重複投予。雖不限定，本揭示之IL-31拮抗劑以預定投予間隔及預定用量(投予量)，以等量且相同投予間隔重複投予之態樣，宜為0.1mg~1000mg/body/2週~8週較佳，例如：0.1mg~1000mg/body/2週、0.1mg~1000mg/body/4週、0.1mg~1000mg/body/6週、或0.1mg~1000mg/body/8週。或0.2mg~360mg/body/2週~8週更佳，例如：0.2mg~360mg/body/2週、0.2mg~360mg/body/4週、0.2mg~360mg/body/6週、或0.2mg~360mg/body/8週。或舉一例，更佳為10mg~200mg/body/2週~8週，例如：10mg~200mg/body/2週、10mg~200mg/body/4週、10mg~200mg/body/6週、或10mg~200mg/body/8週。或舉一例，10mg~100mg/body/2週~8週更理想，例如：10mg~100mg/body/2週、10mg~100mg/body/4週、10mg~100mg/body/6週、或10mg~100mg/body/8週。或舉一例，25mg~100mg/body/4週、25mg~80mg/body/4週、25mg~75mg/body/4週、50mg~100mg/body/4週、50mg~80mg/body/4週或50mg~75mg/body/4週、或10mg~50mg/body/2週或20mg~40mg/body/2週。於一非限定的實施態樣，例如：50mg/body/4週、50.5mg/body/4週、51mg/body/4週、51.5mg/body/4週、52mg/body/4週、52.5mg/body/4週、53mg/body/4週、53.5mg/body/4週、54mg/body/4週、54.5mg/body/4週、55mg/body/4週、55.5mg/body/4週、56mg/body/4週、56.5mg/body/4週、57mg/body/4週、57.5mg/body/4週、58mg/body/4週、58.5mg/body/4週、59mg/body/4週、59.5mg/body/4週、60mg/body/4週、60.5mg/body/4週、61mg/body/4週、61.5mg/body/4週、62mg/body/4週、62.5mg/body/4週、63mg/body/4週、63.5mg/body/4週、64mg/body/4週、64.5mg/body/4週、65mg/body/4週、65.5mg/body/4週、66mg/body/4週、

66.5mg/body/4 週 、 67mg/body/4 週 、 67.5mg/body/4 週 、 68mg/body/4 週 、
68.5mg/body/4 週 、 69mg/body/4 週 、 69.5mg/body/4 週 、 70mg/body/4 週 、
70.5mg/body/4 週 、 71mg/body/4 週 、 71.5mg/body/4 週 、 72mg/body/4 週 、
72.5mg/body/4 週 、 73mg/body/4 週 、 73.5mg/body/4 週 、 74mg/body/4 週 、
74.5mg/body/4 週 、 75mg/body/4 週 、 75.5mg/body/4 週 、 76mg/body/4 週 、
76.5mg/body/4 週 、 77mg/body/4 週 、 77.5mg/body/4 週 、 78mg/body/4 週 、
78.5mg/body/4 週 、 79mg/body/4 週 、 79.5mg/body/4 週 、 80mg/body/4 週 、
80.5mg/body/4 週 、 81mg/body/4 週 、 81.5mg/body/4 週 、 82mg/body/4 週 、
82.5mg/body/4 週 、 83mg/body/4 週 、 83.5mg/body/4 週 、 84mg/body/4 週 、
84.5mg/body/4 週 、 85mg/body/4 週 、 85.5mg/body/4 週 、 86mg/body/4 週 、
86.5mg/body/4 週 、 87mg/body/4 週 、 87.5mg/body/4 週 、 88mg/body/4 週 、
88.5mg/body/4 週 、 89mg/body/4 週 、 89.5mg/body/4 週 、 90mg/body/4 週 、
90.5mg/body/4 週 、 91mg/body/4 週 、 91.5mg/body/4 週 、 92mg/body/4 週 、
92.5mg/body/4 週 、 93mg/body/4 週 、 93.5mg/body/4 週 、 94mg/body/4 週 、
94.5mg/body/4 週 、 95mg/body/4 週 、 95.5mg/body/4 週 、 96mg/body/4 週 、
96.5mg/body/4 週 、 97mg/body/4 週 、 97.5mg/body/4 週 、 98mg/body/4 週 、
98.5mg/body/4 週 、 99mg/body/4 週 、 99.5mg/body/4 週 、 100mg/body/4 週 、
100.5mg/body/4 週 、 101mg/body/4 週 、 101.5mg/body/4 週 、 102mg/body/4 週 、
102.5mg/body/4 週 、 103mg/body/4 週 、 103.5mg/body/4 週 、 104mg/body/4 週 、
104.5mg/body/4 週 、 105mg/body/4 週 、 105.5mg/body/4 週 、 106mg/body/4 週 、
106.5mg/body/4 週 、 107mg/body/4 週 、 107.5mg/body/4 週 、 108mg/body/4 週 、
108.5mg/body/4 週 、 109mg/body/4 週 、 109.5mg/body/4 週 、 110mg/body/4 週 、
110.5mg/body/4 週 、 111mg/body/4 週 、 111.5mg/body/4 週 、 112mg/body/4 週 、
112.5mg/body/4 週 、 113mg/body/4 週 、 113.5mg/body/4 週 、 114mg/body/4 週 、

第 34 頁，共 89 頁(發明說明書)

2125-15415APF-TW

114.5mg/body/4 週、115mg/body/4 週、115.5mg/body/4 週、116mg/body/4 週、
116.5mg/body/4 週、117mg/body/4 週、117.5mg/body/4 週、118mg/body/4 週、
118.5mg/body/4 週、119mg/body/4 週、119.5mg/body/4 週、120mg/body/4 週、
120.5mg/body/4 週、121mg/body/4 週、121.5mg/body/4 週、122mg/body/4 週、
122.5mg/body/4 週、123mg/body/4 週、123.5mg/body/4 週、124mg/body/4 週、
124.5mg/body/4 週、125mg/body/4 週、125.5mg/body/4 週、126mg/body/4 週、
126.5mg/body/4 週、127mg/body/4 週、127.5mg/body/4 週、128mg/body/4 週、
128.5mg/body/4 週、129mg/body/4 週、129.5mg/body/4 週、130mg/body/4 週、
130.5mg/body/4 週、131mg/body/4 週、131.5mg/body/4 週、132mg/body/4 週、
132.5mg/body/4 週、133mg/body/4 週、133.5mg/body/4 週、134mg/body/4 週、
134.5mg/body/4 週、135mg/body/4 週、135.5mg/body/4 週、136mg/body/4 週、
136.5mg/body/4 週、137mg/body/4 週、137.5mg/body/4 週、138mg/body/4 週、
138.5mg/body/4 週、139mg/body/4 週、139.5mg/body/4 週、140mg/body/4 週、
140.5mg/body/4 週、141mg/body/4 週、141.5mg/body/4 週、142mg/body/4 週、
142.5mg/body/4 週、143mg/body/4 週、143.5mg/body/4 週、144mg/body/4 週、
144.5mg/body/4 週、145mg/body/4 週、145.5mg/body/4 週、146mg/body/4 週、
146.5mg/body/4 週、147mg/body/4 週、147.5mg/body/4 週、148mg/body/4 週、
148.5mg/body/4 週、149mg/body/4 週、149.5mg/body/4 週、150mg/body/4 週、
150.5mg/body/4 週、151mg/body/4 週、151.5mg/body/4 週、152mg/body/4 週、
152.5mg/body/4 週、153mg/body/4 週、153.5mg/body/4 週、154mg/body/4 週、
154.5mg/body/4 週、155mg/body/4 週、155.5mg/body/4 週、156mg/body/4 週、
156.5mg/body/4 週、157mg/body/4 週、157.5mg/body/4 週、158mg/body/4 週、
158.5mg/body/4 週、159mg/body/4 週、159.5mg/body/4 週、160mg/body/4 週、
160.5mg/body/4 週、161mg/body/4 週、161.5mg/body/4 週、162mg/body/4 週、

第 35 頁，共 89 頁(發明說明書)

2125-15415APF-TW

162.5mg/body/4週、163mg/body/4週、163.5mg/body/4週、164mg/body/4週、
164.5mg/body/4週、165mg/body/4週、165.5mg/body/4週、166mg/body/4週、
166.5mg/body/4週、167mg/body/4週、167.5mg/body/4週、168mg/body/4週、
168.5mg/body/4週、169mg/body/4週、169.5mg/body/4週、170mg/body/4週、
170.5mg/body/4週、171mg/body/4週、171.5mg/body/4週、172mg/body/4週、
172.5mg/body/4週、173mg/body/4週、173.5mg/body/4週、174mg/body/4週、
174.5mg/body/4週、175mg/body/4週、175.5mg/body/4週、176mg/body/4週、
176.5mg/body/4週、177mg/body/4週、177.5mg/body/4週、178mg/body/4週、
178.5mg/body/4週、179mg/body/4週、179.5mg/body/4週、180mg/body/4週、
180.5mg/body/4週、181mg/body/4週、181.5mg/body/4週、182mg/body/4週、
182.5mg/body/4週、183mg/body/4週、183.5mg/body/4週、184mg/body/4週、
184.5mg/body/4週、185mg/body/4週、185.5mg/body/4週、186mg/body/4週、
186.5mg/body/4週、187mg/body/4週、187.5mg/body/4週、188mg/body/4週、
188.5mg/body/4週、189mg/body/4週、189.5mg/body/4週、190mg/body/4週、
190.5mg/body/4週、191mg/body/4週、191.5mg/body/4週、192mg/body/4週、
192.5mg/body/4週、193mg/body/4週、193.5mg/body/4週、194mg/body/4週、
194.5mg/body/4週、195mg/body/4週、195.5mg/body/4週、196mg/body/4週、
196.5mg/body/4週、197mg/body/4週、197.5mg/body/4週、198mg/body/4週、
198.5mg/body/4週、199mg/body/4週、199.5mg/body/4週、200mg/body/4週等。或
於一非限定的實施態樣，例如:50mg/body/6週、50.5mg/body/6週、51mg/body/6
週、51.5mg/body/6週、52mg/body/6週、52.5mg/body/6週、53mg/body/6週、
53.5mg/body/6週、54mg/body/6週、54.5mg/body/6週、55mg/body/6週、
55.5mg/body/6週、56mg/body/6週、56.5mg/body/6週、57mg/body/6週、
57.5mg/body/6週、58mg/body/6週、58.5mg/body/6週、59mg/body/6週、

59.5mg/body/6 週 、 60mg/body/6 週 、 60.5mg/body/6 週 、 61mg/body/6 週 、
61.5mg/body/6 週 、 62mg/body/6 週 、 62.5mg/body/6 週 、 63mg/body/6 週 、
63.5mg/body/6 週 、 64mg/body/6 週 、 64.5mg/body/6 週 、 65mg/body/6 週 、
65.5mg/body/6 週 、 66mg/body/6 週 、 66.5mg/body/6 週 、 67mg/body/6 週 、
67.5mg/body/6 週 、 68mg/body/6 週 、 68.5mg/body/6 週 、 69mg/body/6 週 、
69.5mg/body/6 週 、 70mg/body/6 週 、 70.5mg/body/6 週 、 71mg/body/6 週 、
71.5mg/body/6 週 、 72mg/body/6 週 、 72.5mg/body/6 週 、 73mg/body/6 週 、
73.5mg/body/6 週 、 74mg/body/6 週 、 74.5mg/body/6 週 、 75mg/body/6 週 、
75.5mg/body/6 週 、 76mg/body/6 週 、 76.5mg/body/6 週 、 77mg/body/6 週 、
77.5mg/body/6 週 、 78mg/body/6 週 、 78.5mg/body/6 週 、 79mg/body/6 週 、
79.5mg/body/6 週 、 80mg/body/6 週 、 80.5mg/body/6 週 、 81mg/body/6 週 、
81.5mg/body/6 週 、 82mg/body/6 週 、 82.5mg/body/6 週 、 83mg/body/6 週 、
83.5mg/body/6 週 、 84mg/body/6 週 、 84.5mg/body/6 週 、 85mg/body/6 週 、
85.5mg/body/6 週 、 86mg/body/6 週 、 86.5mg/body/6 週 、 87mg/body/6 週 、
87.5mg/body/6 週 、 88mg/body/6 週 、 88.5mg/body/6 週 、 89mg/body/6 週 、
89.5mg/body/6 週 、 90mg/body/6 週 、 90.5mg/body/6 週 、 91mg/body/6 週 、
91.5mg/body/6 週 、 92mg/body/6 週 、 92.5mg/body/6 週 、 93mg/body/6 週 、
93.5mg/body/6 週 、 94mg/body/6 週 、 94.5mg/body/6 週 、 95mg/body/6 週 、
95.5mg/body/6 週 、 96mg/body/6 週 、 96.5mg/body/6 週 、 97mg/body/6 週 、
97.5mg/body/6 週 、 98mg/body/6 週 、 98.5mg/body/6 週 、 99mg/body/6 週 、
99.5mg/body/6 週 、 100mg/body/6 週 、 100.5mg/body/6 週 、 101mg/body/6 週 、
101.5mg/body/6 週 、 102mg/body/6 週 、 102.5mg/body/6 週 、 103mg/body/6 週 、
103.5mg/body/6 週 、 104mg/body/6 週 、 104.5mg/body/6 週 、 105mg/body/6 週 、
105.5mg/body/6 週 、 106mg/body/6 週 、 106.5mg/body/6 週 、 107mg/body/6 週 、

第 37 頁，共 89 頁(發明說明書)

2125-15415APF-TW

107.5mg/body/6 週、108mg/body/6 週、108.5mg/body/6 週、109mg/body/6 週、
109.5mg/body/6 週、110mg/body/6 週、110.5mg/body/6 週、111mg/body/6 週、
111.5mg/body/6 週、112mg/body/6 週、112.5mg/body/6 週、113mg/body/6 週、
113.5mg/body/6 週、114mg/body/6 週、114.5mg/body/6 週、115mg/body/6 週、
115.5mg/body/6 週、116mg/body/6 週、116.5mg/body/6 週、117mg/body/6 週、
117.5mg/body/6 週、118mg/body/6 週、118.5mg/body/6 週、119mg/body/6 週、
119.5mg/body/6 週、120mg/body/6 週、120.5mg/body/6 週、121mg/body/6 週、
121.5mg/body/6 週、122mg/body/6 週、122.5mg/body/6 週、123mg/body/6 週、
123.5mg/body/6 週、124mg/body/6 週、124.5mg/body/6 週、125mg/body/6 週、
125.5mg/body/6 週、126mg/body/6 週、126.5mg/body/6 週、127mg/body/6 週、
127.5mg/body/6 週、128mg/body/6 週、128.5mg/body/6 週、129mg/body/6 週、
129.5mg/body/6 週、130mg/body/6 週、130.5mg/body/6 週、131mg/body/6 週、
131.5mg/body/6 週、132mg/body/6 週、132.5mg/body/6 週、133mg/body/6 週、
133.5mg/body/6 週、134mg/body/6 週、134.5mg/body/6 週、135mg/body/6 週、
135.5mg/body/6 週、136mg/body/6 週、136.5mg/body/6 週、137mg/body/6 週、
137.5mg/body/6 週、138mg/body/6 週、138.5mg/body/6 週、139mg/body/6 週、
139.5mg/body/6 週、140mg/body/6 週、140.5mg/body/6 週、141mg/body/6 週、
141.5mg/body/6 週、142mg/body/6 週、142.5mg/body/6 週、143mg/body/6 週、
143.5mg/body/6 週、144mg/body/6 週、144.5mg/body/6 週、145mg/body/6 週、
145.5mg/body/6 週、146mg/body/6 週、146.5mg/body/6 週、147mg/body/6 週、
147.5mg/body/6 週、148mg/body/6 週、148.5mg/body/6 週、149mg/body/6 週、
149.5mg/body/6 週、150mg/body/6 週、150.5mg/body/6 週、151mg/body/6 週、
151.5mg/body/6 週、152mg/body/6 週、152.5mg/body/6 週、153mg/body/6 週、
153.5mg/body/6 週、154mg/body/6 週、154.5mg/body/6 週、155mg/body/6 週、

155.5mg/body/6 週、156mg/body/6 週、156.5mg/body/6 週、157mg/body/6 週、
157.5mg/body/6 週、158mg/body/6 週、158.5mg/body/6 週、159mg/body/6 週、
159.5mg/body/6 週、160mg/body/6 週、160.5mg/body/6 週、161mg/body/6 週、
161.5mg/body/6 週、162mg/body/6 週、162.5mg/body/6 週、163mg/body/6 週、
163.5mg/body/6 週、164mg/body/6 週、164.5mg/body/6 週、165mg/body/6 週、
165.5mg/body/6 週、166mg/body/6 週、166.5mg/body/6 週、167mg/body/6 週、
167.5mg/body/6 週、168mg/body/6 週、168.5mg/body/6 週、169mg/body/6 週、
169.5mg/body/6 週、170mg/body/6 週、170.5mg/body/6 週、171mg/body/6 週、
171.5mg/body/6 週、172mg/body/6 週、172.5mg/body/6 週、173mg/body/6 週、
173.5mg/body/6 週、174mg/body/6 週、174.5mg/body/6 週、175mg/body/6 週、
175.5mg/body/6 週、176mg/body/6 週、176.5mg/body/6 週、177mg/body/6 週、
177.5mg/body/6 週、178mg/body/6 週、178.5mg/body/6 週、179mg/body/6 週、
179.5mg/body/6 週、180mg/body/6 週、180.5mg/body/6 週、181mg/body/6 週、
181.5mg/body/6 週、182mg/body/6 週、182.5mg/body/6 週、183mg/body/6 週、
183.5mg/body/6 週、184mg/body/6 週、184.5mg/body/6 週、185mg/body/6 週、
185.5mg/body/6 週、186mg/body/6 週、186.5mg/body/6 週、187mg/body/6 週、
187.5mg/body/6 週、188mg/body/6 週、188.5mg/body/6 週、189mg/body/6 週、
189.5mg/body/6 週、190mg/body/6 週、190.5mg/body/6 週、191mg/body/6 週、
191.5mg/body/6 週、192mg/body/6 週、192.5mg/body/6 週、193mg/body/6 週、
193.5mg/body/6 週、194mg/body/6 週、194.5mg/body/6 週、195mg/body/6 週、
195.5mg/body/6 週、196mg/body/6 週、196.5mg/body/6 週、197mg/body/6 週、
197.5mg/body/6 週、198mg/body/6 週、198.5mg/body/6 週、199mg/body/6 週、
199.5mg/body/6 週、200mg/body/6 週等。或於一非限定的實施態樣，可為例
如：50mg/body/8 週、50.5mg/body/8 週、51mg/body/8 週、51.5mg/body/8 週、

52mg/body/8週、52.5mg/body/8週、53mg/body/8週、53.5mg/body/8週、54mg/body/8週、54.5mg/body/8週、55mg/body/8週、55.5mg/body/8週、56mg/body/8週、56.5mg/body/8週、57mg/body/8週、57.5mg/body/8週、58mg/body/8週、58.5mg/body/8週、59mg/body/8週、59.5mg/body/8週、60mg/body/8週、60.5mg/body/8週、61mg/body/8週、61.5mg/body/8週、62mg/body/8週、62.5mg/body/8週、63mg/body/8週、63.5mg/body/8週、64mg/body/8週、64.5mg/body/8週、65mg/body/8週、65.5mg/body/8週、66mg/body/8週、66.5mg/body/8週、67mg/body/8週、67.5mg/body/8週、68mg/body/8週、68.5mg/body/8週、69mg/body/8週、69.5mg/body/8週、70mg/body/8週、70.5mg/body/8週、71mg/body/8週、71.5mg/body/8週、72mg/body/8週、72.5mg/body/8週、73mg/body/8週、73.5mg/body/8週、74mg/body/8週、74.5mg/body/8週、75mg/body/8週、75.5mg/body/8週、76mg/body/8週、76.5mg/body/8週、77mg/body/8週、77.5mg/body/8週、78mg/body/8週、78.5mg/body/8週、79mg/body/8週、79.5mg/body/8週、80mg/body/8週、80.5mg/body/8週、81mg/body/8週、81.5mg/body/8週、82mg/body/8週、82.5mg/body/8週、83mg/body/8週、83.5mg/body/8週、84mg/body/8週、84.5mg/body/8週、85mg/body/8週、85.5mg/body/8週、86mg/body/8週、86.5mg/body/8週、87mg/body/8週、87.5mg/body/8週、88mg/body/8週、88.5mg/body/8週、89mg/body/8週、89.5mg/body/8週、90mg/body/8週、90.5mg/body/8週、91mg/body/8週、91.5mg/body/8週、92mg/body/8週、92.5mg/body/8週、93mg/body/8週、93.5mg/body/8週、94mg/body/8週、94.5mg/body/8週、95mg/body/8週、95.5mg/body/8週、96mg/body/8週、96.5mg/body/8週、97mg/body/8週、97.5mg/body/8週、98mg/body/8週、98.5mg/body/8週、99mg/body/8週、99.5mg/body/8週、100mg/body/8週、

100.5mg/body/8 週、101mg/body/8 週、101.5mg/body/8 週、102mg/body/8 週、
102.5mg/body/8 週、103mg/body/8 週、103.5mg/body/8 週、104mg/body/8 週、
104.5mg/body/8 週、105mg/body/8 週、105.5mg/body/8 週、106mg/body/8 週、
106.5mg/body/8 週、107mg/body/8 週、107.5mg/body/8 週、108mg/body/8 週、
108.5mg/body/8 週、109mg/body/8 週、109.5mg/body/8 週、110mg/body/8 週、
110.5mg/body/8 週、111mg/body/8 週、111.5mg/body/8 週、112mg/body/8 週、
112.5mg/body/8 週、113mg/body/8 週、113.5mg/body/8 週、114mg/body/8 週、
114.5mg/body/8 週、115mg/body/8 週、115.5mg/body/8 週、116mg/body/8 週、
116.5mg/body/8 週、117mg/body/8 週、117.5mg/body/8 週、118mg/body/8 週、
118.5mg/body/8 週、119mg/body/8 週、119.5mg/body/8 週、120mg/body/8 週、
120.5mg/body/8 週、121mg/body/8 週、121.5mg/body/8 週、122mg/body/8 週、
122.5mg/body/8 週、123mg/body/8 週、123.5mg/body/8 週、124mg/body/8 週、
124.5mg/body/8 週、125mg/body/8 週、125.5mg/body/8 週、126mg/body/8 週、
126.5mg/body/8 週、127mg/body/8 週、127.5mg/body/8 週、128mg/body/8 週、
128.5mg/body/8 週、129mg/body/8 週、129.5mg/body/8 週、130mg/body/8 週、
130.5mg/body/8 週、131mg/body/8 週、131.5mg/body/8 週、132mg/body/8 週、
132.5mg/body/8 週、133mg/body/8 週、133.5mg/body/8 週、134mg/body/8 週、
134.5mg/body/8 週、135mg/body/8 週、135.5mg/body/8 週、136mg/body/8 週、
136.5mg/body/8 週、137mg/body/8 週、137.5mg/body/8 週、138mg/body/8 週、
138.5mg/body/8 週、139mg/body/8 週、139.5mg/body/8 週、140mg/body/8 週、
140.5mg/body/8 週、141mg/body/8 週、141.5mg/body/8 週、142mg/body/8 週、
142.5mg/body/8 週、143mg/body/8 週、143.5mg/body/8 週、144mg/body/8 週、
144.5mg/body/8 週、145mg/body/8 週、145.5mg/body/8 週、146mg/body/8 週、
146.5mg/body/8 週、147mg/body/8 週、147.5mg/body/8 週、148mg/body/8 週、

148.5mg/body/8 週、149mg/body/8 週、149.5mg/body/8 週、150mg/body/8 週、
150.5mg/body/8 週、151mg/body/8 週、151.5mg/body/8 週、152mg/body/8 週、
152.5mg/body/8 週、153mg/body/8 週、153.5mg/body/8 週、154mg/body/8 週、
154.5mg/body/8 週、155mg/body/8 週、155.5mg/body/8 週、156mg/body/8 週、
156.5mg/body/8 週、157mg/body/8 週、157.5mg/body/8 週、158mg/body/8 週、
158.5mg/body/8 週、159mg/body/8 週、159.5mg/body/8 週、160mg/body/8 週、
160.5mg/body/8 週、161mg/body/8 週、161.5mg/body/8 週、162mg/body/8 週、
162.5mg/body/8 週、163mg/body/8 週、163.5mg/body/8 週、164mg/body/8 週、
164.5mg/body/8 週、165mg/body/8 週、165.5mg/body/8 週、166mg/body/8 週、
166.5mg/body/8 週、167mg/body/8 週、167.5mg/body/8 週、168mg/body/8 週、
168.5mg/body/8 週、169mg/body/8 週、169.5mg/body/8 週、170mg/body/8 週、
170.5mg/body/8 週、171mg/body/8 週、171.5mg/body/8 週、172mg/body/8 週、
172.5mg/body/8 週、173mg/body/8 週、173.5mg/body/8 週、174mg/body/8 週、
174.5mg/body/8 週、175mg/body/8 週、175.5mg/body/8 週、176mg/body/8 週、
176.5mg/body/8 週、177mg/body/8 週、177.5mg/body/8 週、178mg/body/8 週、
178.5mg/body/8 週、179mg/body/8 週、179.5mg/body/8 週、180mg/body/8 週、
180.5mg/body/8 週、181mg/body/8 週、181.5mg/body/8 週、182mg/body/8 週、
182.5mg/body/8 週、183mg/body/8 週、183.5mg/body/8 週、184mg/body/8 週、
184.5mg/body/8 週、185mg/body/8 週、185.5mg/body/8 週、186mg/body/8 週、
186.5mg/body/8 週、187mg/body/8 週、187.5mg/body/8 週、188mg/body/8 週、
188.5mg/body/8 週、189mg/body/8 週、189.5mg/body/8 週、190mg/body/8 週、
190.5mg/body/8 週、191mg/body/8 週、191.5mg/body/8 週、192mg/body/8 週、
192.5mg/body/8 週、193mg/body/8 週、193.5mg/body/8 週、194mg/body/8 週、
194.5mg/body/8 週、195mg/body/8 週、195.5mg/body/8 週、196mg/body/8 週、

196.5mg/body/8週、197mg/body/8週、197.5mg/body/8週、198mg/body/8週、
198.5mg/body/8週、199mg/body/8週、199.5mg/body/8週、200mg/body/8週等。或
於一非限定的實施態樣，例如：50mg/body/10週、50.5mg/body/10週、51mg/body/10
週、51.5mg/body/10週、52mg/body/10週、52.5mg/body/10週、53mg/body/10週、
53.5mg/body/10週、54mg/body/10週、54.5mg/body/10週、55mg/body/10週、
55.5mg/body/10週、56mg/body/10週、56.5mg/body/10週、57mg/body/10週、
57.5mg/body/10週、58mg/body/10週、58.5mg/body/10週、59mg/body/10週、
59.5mg/body/10週、60mg/body/10週、60.5mg/body/10週、61mg/body/10週、
61.5mg/body/10週、62mg/body/10週、62.5mg/body/10週、63mg/body/10週、
63.5mg/body/10週、64mg/body/10週、64.5mg/body/10週、65mg/body/10週、
65.5mg/body/10週、66mg/body/10週、66.5mg/body/10週、67mg/body/10週、
67.5mg/body/10週、68mg/body/10週、68.5mg/body/10週、69mg/body/10週、
69.5mg/body/10週、70mg/body/10週、70.5mg/body/10週、71mg/body/10週、
71.5mg/body/10週、72mg/body/10週、72.5mg/body/10週、73mg/body/10週、
73.5mg/body/10週、74mg/body/10週、74.5mg/body/10週、75mg/body/10週、
75.5mg/body/10週、76mg/body/10週、76.5mg/body/10週、77mg/body/10週、
77.5mg/body/10週、78mg/body/10週、78.5mg/body/10週、79mg/body/10週、
79.5mg/body/10週、80mg/body/10週、80.5mg/body/10週、81mg/body/10週、
81.5mg/body/10週、82mg/body/10週、82.5mg/body/10週、83mg/body/10週、
83.5mg/body/10週、84mg/body/10週、84.5mg/body/10週、85mg/body/10週、
85.5mg/body/10週、86mg/body/10週、86.5mg/body/10週、87mg/body/10週、
87.5mg/body/10週、88mg/body/10週、88.5mg/body/10週、89mg/body/10週、
89.5mg/body/10週、90mg/body/10週、90.5mg/body/10週、91mg/body/10週、
91.5mg/body/10週、92mg/body/10週、92.5mg/body/10週、93mg/body/10週、

93.5mg/body/10週、94mg/body/10週、94.5mg/body/10週、95mg/body/10週、
95.5mg/body/10週、96mg/body/10週、96.5mg/body/10週、97mg/body/10週、
97.5mg/body/10週、98mg/body/10週、98.5mg/body/10週、99mg/body/10週、
99.5mg/body/10週、100mg/body/10週、100.5mg/body/10週、101mg/body/10週、
101.5mg/body/10週、102mg/body/10週、102.5mg/body/10週、103mg/body/10週、
103.5mg/body/10週、104mg/body/10週、104.5mg/body/10週、105mg/body/10週、
105.5mg/body/10週、106mg/body/10週、106.5mg/body/10週、107mg/body/10週、
107.5mg/body/10週、108mg/body/10週、108.5mg/body/10週、109mg/body/10週、
109.5mg/body/10週、110mg/body/10週、110.5mg/body/10週、111mg/body/10週、
111.5mg/body/10週、112mg/body/10週、112.5mg/body/10週、113mg/body/10週、
113.5mg/body/10週、114mg/body/10週、114.5mg/body/10週、115mg/body/10週、
115.5mg/body/10週、116mg/body/10週、116.5mg/body/10週、117mg/body/10週、
117.5mg/body/10週、118mg/body/10週、118.5mg/body/10週、119mg/body/10週、
119.5mg/body/10週、120mg/body/10週、120.5mg/body/10週、121mg/body/10週、
121.5mg/body/10週、122mg/body/10週、122.5mg/body/10週、123mg/body/10週、
123.5mg/body/10週、124mg/body/10週、124.5mg/body/10週、125mg/body/10週、
125.5mg/body/10週、126mg/body/10週、126.5mg/body/10週、127mg/body/10週、
127.5mg/body/10週、128mg/body/10週、128.5mg/body/10週、129mg/body/10週、
129.5mg/body/10週、130mg/body/10週、130.5mg/body/10週、131mg/body/10週、
131.5mg/body/10週、132mg/body/10週、132.5mg/body/10週、133mg/body/10週、
133.5mg/body/10週、134mg/body/10週、134.5mg/body/10週、135mg/body/10週、
135.5mg/body/10週、136mg/body/10週、136.5mg/body/10週、137mg/body/10週、
137.5mg/body/10週、138mg/body/10週、138.5mg/body/10週、139mg/body/10週、
139.5mg/body/10週、140mg/body/10週、140.5mg/body/10週、141mg/body/10週、

141.5mg/body/10週、142mg/body/10週、142.5mg/body/10週、143mg/body/10週、
143.5mg/body/10週、144mg/body/10週、144.5mg/body/10週、145mg/body/10週、
145.5mg/body/10週、146mg/body/10週、146.5mg/body/10週、147mg/body/10週、
147.5mg/body/10週、148mg/body/10週、148.5mg/body/10週、149mg/body/10週、
149.5mg/body/10週、150mg/body/10週、150.5mg/body/10週、151mg/body/10週、
151.5mg/body/10週、152mg/body/10週、152.5mg/body/10週、153mg/body/10週、
153.5mg/body/10週、154mg/body/10週、154.5mg/body/10週、155mg/body/10週、
155.5mg/body/10週、156mg/body/10週、156.5mg/body/10週、157mg/body/10週、
157.5mg/body/10週、158mg/body/10週、158.5mg/body/10週、159mg/body/10週、
159.5mg/body/10週、160mg/body/10週、160.5mg/body/10週、161mg/body/10週、
161.5mg/body/10週、162mg/body/10週、162.5mg/body/10週、163mg/body/10週、
163.5mg/body/10週、164mg/body/10週、164.5mg/body/10週、165mg/body/10週、
165.5mg/body/10週、166mg/body/10週、166.5mg/body/10週、167mg/body/10週、
167.5mg/body/10週、168mg/body/10週、168.5mg/body/10週、169mg/body/10週、
169.5mg/body/10週、170mg/body/10週、170.5mg/body/10週、171mg/body/10週、
171.5mg/body/10週、172mg/body/10週、172.5mg/body/10週、173mg/body/10週、
173.5mg/body/10週、174mg/body/10週、174.5mg/body/10週、175mg/body/10週、
175.5mg/body/10週、176mg/body/10週、176.5mg/body/10週、177mg/body/10週、
177.5mg/body/10週、178mg/body/10週、178.5mg/body/10週、179mg/body/10週、
179.5mg/body/10週、180mg/body/10週、180.5mg/body/10週、181mg/body/10週、
181.5mg/body/10週、182mg/body/10週、182.5mg/body/10週、183mg/body/10週、
183.5mg/body/10週、184mg/body/10週、184.5mg/body/10週、185mg/body/10週、
185.5mg/body/10週、186mg/body/10週、186.5mg/body/10週、187mg/body/10週、
187.5mg/body/10週、188mg/body/10週、188.5mg/body/10週、189mg/body/10週、

第 45 頁，共 89 頁(發明說明書)

2125-15415APF-TW

189.5mg/body/10週、190mg/body/10週、190.5mg/body/10週、191mg/body/10週、
191.5mg/body/10週、192mg/body/10週、192.5mg/body/10週、193mg/body/10週、
193.5mg/body/10週、194mg/body/10週、194.5mg/body/10週、195mg/body/10週、
195.5mg/body/10週、196mg/body/10週、196.5mg/body/10週、197mg/body/10週、
197.5mg/body/10週、198mg/body/10週、198.5mg/body/10週、199mg/body/10週、
199.5mg/body/10週、200mg/body/10週等。或於一非限定的實施態樣，例
如：50mg/body/12週、50.5mg/body/12週、51mg/body/12週、51.5mg/body/12週、
52mg/body/12週、52.5mg/body/12週、53mg/body/12週、53.5mg/body/12週、
54mg/body/12週、54.5mg/body/12週、55mg/body/12週、55.5mg/body/12週、
56mg/body/12週、56.5mg/body/12週、57mg/body/12週、57.5mg/body/12週、
58mg/body/12週、58.5mg/body/12週、59mg/body/12週、59.5mg/body/12週、
60mg/body/12週、60.5mg/body/12週、61mg/body/12週、61.5mg/body/12週、
62mg/body/12週、62.5mg/body/12週、63mg/body/12週、63.5mg/body/12週、
64mg/body/12週、64.5mg/body/12週、65mg/body/12週、65.5mg/body/12週、
66mg/body/12週、66.5mg/body/12週、67mg/body/12週、67.5mg/body/12週、
68mg/body/12週、68.5mg/body/12週、69mg/body/12週、69.5mg/body/12週、
70mg/body/12週、70.5mg/body/12週、71mg/body/12週、71.5mg/body/12週、
72mg/body/12週、72.5mg/body/12週、73mg/body/12週、73.5mg/body/12週、
74mg/body/12週、74.5mg/body/12週、75mg/body/12週、75.5mg/body/12週、
76mg/body/12週、76.5mg/body/12週、77mg/body/12週、77.5mg/body/12週、
78mg/body/12週、78.5mg/body/12週、79mg/body/12週、79.5mg/body/12週、
80mg/body/12週、80.5mg/body/12週、81mg/body/12週、81.5mg/body/12週、
82mg/body/12週、82.5mg/body/12週、83mg/body/12週、83.5mg/body/12週、
84mg/body/12週、84.5mg/body/12週、85mg/body/12週、85.5mg/body/12週、

86mg/body/12週、86.5mg/body/12週、87mg/body/12週、87.5mg/body/12週、
88mg/body/12週、88.5mg/body/12週、89mg/body/12週、89.5mg/body/12週、
90mg/body/12週、90.5mg/body/12週、91mg/body/12週、91.5mg/body/12週、
92mg/body/12週、92.5mg/body/12週、93mg/body/12週、93.5mg/body/12週、
94mg/body/12週、94.5mg/body/12週、95mg/body/12週、95.5mg/body/12週、
96mg/body/12週、96.5mg/body/12週、97mg/body/12週、97.5mg/body/12週、
98mg/body/12週、98.5mg/body/12週、99mg/body/12週、99.5mg/body/12週、
100mg/body/12週、100.5mg/body/12週、101mg/body/12週、101.5mg/body/12週、
102mg/body/12週、102.5mg/body/12週、103mg/body/12週、103.5mg/body/12週、
104mg/body/12週、104.5mg/body/12週、105mg/body/12週、105.5mg/body/12週、
106mg/body/12週、106.5mg/body/12週、107mg/body/12週、107.5mg/body/12週、
108mg/body/12週、108.5mg/body/12週、109mg/body/12週、109.5mg/body/12週、
110mg/body/12週、110.5mg/body/12週、111mg/body/12週、111.5mg/body/12週、
112mg/body/12週、112.5mg/body/12週、113mg/body/12週、113.5mg/body/12週、
114mg/body/12週、114.5mg/body/12週、115mg/body/12週、115.5mg/body/12週、
116mg/body/12週、116.5mg/body/12週、117mg/body/12週、117.5mg/body/12週、
118mg/body/12週、118.5mg/body/12週、119mg/body/12週、119.5mg/body/12週、
120mg/body/12週、120.5mg/body/12週、121mg/body/12週、121.5mg/body/12週、
122mg/body/12週、122.5mg/body/12週、123mg/body/12週、123.5mg/body/12週、
124mg/body/12週、124.5mg/body/12週、125mg/body/12週、125.5mg/body/12週、
126mg/body/12週、126.5mg/body/12週、127mg/body/12週、127.5mg/body/12週、
128mg/body/12週、128.5mg/body/12週、129mg/body/12週、129.5mg/body/12週、
130mg/body/12週、130.5mg/body/12週、131mg/body/12週、131.5mg/body/12週、
132mg/body/12週、132.5mg/body/12週、133mg/body/12週、133.5mg/body/12週、

134mg/body/12週、134.5mg/body/12週、135mg/body/12週、135.5mg/body/12週、
136mg/body/12週、136.5mg/body/12週、137mg/body/12週、137.5mg/body/12週、
138mg/body/12週、138.5mg/body/12週、139mg/body/12週、139.5mg/body/12週、
140mg/body/12週、140.5mg/body/12週、141mg/body/12週、141.5mg/body/12週、
142mg/body/12週、142.5mg/body/12週、143mg/body/12週、143.5mg/body/12週、
144mg/body/12週、144.5mg/body/12週、145mg/body/12週、145.5mg/body/12週、
146mg/body/12週、146.5mg/body/12週、147mg/body/12週、147.5mg/body/12週、
148mg/body/12週、148.5mg/body/12週、149mg/body/12週、149.5mg/body/12週、
150mg/body/12週、150.5mg/body/12週、151mg/body/12週、151.5mg/body/12週、
152mg/body/12週、152.5mg/body/12週、153mg/body/12週、153.5mg/body/12週、
154mg/body/12週、154.5mg/body/12週、155mg/body/12週、155.5mg/body/12週、
156mg/body/12週、156.5mg/body/12週、157mg/body/12週、157.5mg/body/12週、
158mg/body/12週、158.5mg/body/12週、159mg/body/12週、159.5mg/body/12週、
160mg/body/12週、160.5mg/body/12週、161mg/body/12週、161.5mg/body/12週、
162mg/body/12週、162.5mg/body/12週、163mg/body/12週、163.5mg/body/12週、
164mg/body/12週、164.5mg/body/12週、165mg/body/12週、165.5mg/body/12週、
166mg/body/12週、166.5mg/body/12週、167mg/body/12週、167.5mg/body/12週、
168mg/body/12週、168.5mg/body/12週、169mg/body/12週、169.5mg/body/12週、
170mg/body/12週、170.5mg/body/12週、171mg/body/12週、171.5mg/body/12週、
172mg/body/12週、172.5mg/body/12週、173mg/body/12週、173.5mg/body/12週、
174mg/body/12週、174.5mg/body/12週、175mg/body/12週、175.5mg/body/12週、
176mg/body/12週、176.5mg/body/12週、177mg/body/12週、177.5mg/body/12週、
178mg/body/12週、178.5mg/body/12週、179mg/body/12週、179.5mg/body/12週、
180mg/body/12週、180.5mg/body/12週、181mg/body/12週、181.5mg/body/12週、

182mg/body/12週、182.5mg/body/12週、183mg/body/12週、183.5mg/body/12週、
184mg/body/12週、184.5mg/body/12週、185mg/body/12週、185.5mg/body/12週、
186mg/body/12週、186.5mg/body/12週、187mg/body/12週、187.5mg/body/12週、
188mg/body/12週、188.5mg/body/12週、189mg/body/12週、189.5mg/body/12週、
190mg/body/12週、190.5mg/body/12週、191mg/body/12週、191.5mg/body/12週、
192mg/body/12週、192.5mg/body/12週、193mg/body/12週、193.5mg/body/12週、
194mg/body/12週、194.5mg/body/12週、195mg/body/12週、195.5mg/body/12週、
196mg/body/12週、196.5mg/body/12週、197mg/body/12週、197.5mg/body/12週、
198mg/body/12週、198.5mg/body/12週、199mg/body/12週、199.5mg/body/12週、
200mg/body/12週等。

於一非限定的實施態樣，25mg~100mg/body/4週、50mg~100mg/body/4週或
50mg~75mg/body/4週較佳。非限定的另一實施態樣中，10mg~50mg/body/2週或
20mg~40mg/body/2週較佳。

【0055】 或本揭示之IL-31拮抗劑以預定投予間隔及預定用量(投予量)，以
等量且相同投予間隔重複投予之態樣可為以「0.01mg~10mg/kg/1日~12週」進行
投予。在此，本說明書中，例如：「0.01mg~10mg/kg/1日~12週」，係指將從
0.01mg~10mg之中選出的一點之投予量作為本揭示之IL-31拮抗劑之投予量，將
從1日~12週之中選出的任意一點之投予間隔作為本揭示之IL-31拮抗劑之投予間
隔(例如4週)，對於對象以等量且相同投予間隔重複投予。雖不限定，本揭示之
IL-31拮抗劑以預定投予間隔及預定用量(投予量)，以等量且相同投予間隔重複
投予之態樣宜為0.01mg~10mg/kg/2週~8週較佳，可為例如：0.01mg~10mg/kg/2
週、0.01mg~10mg/kg/4週、0.01mg~10mg/kg/6週、或0.01mg~10mg/kg/8週。或
0.1mg~3mg/kg/2週~8週更佳，例如：0.1mg~3mg/kg/2週、0.1mg~3mg/kg/4週、
0.1mg~3mg/kg/6週、或0.1mg~3mg/kg/8週。或舉一例，0.2mg~2mg/kg/2週~8週更

佳，例如：0.2mg~2mg/kg/2週、0.2mg~2mg/kg/4週、0.2mg~2mg/kg/6週、或0.2mg~2mg/kg/8週。或舉一例，0.5mg~1.5mg/kg/4週~8週更佳，例如：0.5mg~1.5mg/kg/4週、0.5mg~1.5mg/kg/6週、或0.5mg~1.5mg/kg/8週。於一非限定的實施態樣，例如：0.1mg/kg/4週、0.11mg/kg/4週、0.12mg/kg/4週、0.125mg/kg/4週、0.13mg/kg/4週、0.14mg/kg/4週、0.15mg/kg/4週、0.16mg/kg/4週、0.17mg/kg/4週、0.18mg/kg/4週、0.19mg/kg/4週、0.2mg/kg/4週、0.21mg/kg/4週、0.22mg/kg/4週、0.23mg/kg/4週、0.24mg/kg/4週、0.25mg/kg/4週、0.26mg/kg/4週、0.27mg/kg/4週、0.28mg/kg/4週、0.29mg/kg/4週、0.3mg/kg/4週、0.31mg/kg/4週、0.32mg/kg/4週、0.33mg/kg/4週、0.34mg/kg/4週、0.35mg/kg/4週、0.36mg/kg/4週、0.37mg/kg/4週、0.38mg/kg/4週、0.39mg/kg/4週、0.4mg/kg/4週、0.41mg/kg/4週、0.42mg/kg/4週、0.43mg/kg/4週、0.44mg/kg/4週、0.45mg/kg/4週、0.46mg/kg/4週、0.47mg/kg/4週、0.48mg/kg/4週、0.49mg/kg/4週、0.5mg/kg/4週、0.51mg/kg/4週、0.52mg/kg/4週、0.53mg/kg/4週、0.54mg/kg/4週、0.55mg/kg/4週、0.56mg/kg/4週、0.57mg/kg/4週、0.58mg/kg/4週、0.59mg/kg/4週、0.6mg/kg/4週、0.61mg/kg/4週、0.62mg/kg/4週、0.63mg/kg/4週、0.64mg/kg/4週、0.65mg/kg/4週、0.66mg/kg/4週、0.67mg/kg/4週、0.68mg/kg/4週、0.69mg/kg/4週、0.7mg/kg/4週、0.71mg/kg/4週、0.72mg/kg/4週、0.73mg/kg/4週、0.74mg/kg/4週、0.75mg/kg/4週、0.76mg/kg/4週、0.77mg/kg/4週、0.78mg/kg/4週、0.79mg/kg/4週、0.8mg/kg/4週、0.81mg/kg/4週、0.82mg/kg/4週、0.83mg/kg/4週、0.84mg/kg/4週、0.85mg/kg/4週、0.86mg/kg/4週、0.87mg/kg/4週、0.88mg/kg/4週、0.89mg/kg/4週、0.9mg/kg/4週、0.91mg/kg/4週、0.92mg/kg/4週、0.93mg/kg/4週、0.94mg/kg/4週、0.95mg/kg/4週、0.96mg/kg/4週、0.97mg/kg/4週、0.98mg/kg/4週、0.99mg/kg/4週、1mg/kg/4週、1.01mg/kg/4週、1.02mg/kg/4週、1.03mg/kg/4週、1.04mg/kg/4週、1.05mg/kg/4週、1.06mg/kg/4週、1.07mg/kg/4週、1.08mg/kg/4週、1.09mg/kg/4週、1.1mg/kg/4週、1.11mg/kg/4週

週、1.12mg/kg/4週、1.13mg/kg/4週、1.14mg/kg/4週、1.15mg/kg/4週、1.16mg/kg/4週、1.17mg/kg/4週、1.18mg/kg/4週、1.19mg/kg/4週、1.2mg/kg/4週、1.21mg/kg/4週、1.22mg/kg/4週、1.23mg/kg/4週、1.24mg/kg/4週、1.25mg/kg/4週、1.26mg/kg/4週、1.27mg/kg/4週、1.28mg/kg/4週、1.29mg/kg/4週、1.3mg/kg/4週、1.31mg/kg/4週、1.32mg/kg/4週、1.33mg/kg/4週、1.34mg/kg/4週、1.35mg/kg/4週、1.36mg/kg/4週、1.37mg/kg/4週、1.38mg/kg/4週、1.39mg/kg/4週、1.4mg/kg/4週、1.41mg/kg/4週、1.42mg/kg/4週、1.43mg/kg/4週、1.44mg/kg/4週、1.45mg/kg/4週、1.46mg/kg/4週、1.47mg/kg/4週、1.48mg/kg/4週、1.49mg/kg/4週、1.5mg/kg/4週、1.51mg/kg/4週、1.52mg/kg/4週、1.53mg/kg/4週、1.54mg/kg/4週、1.55mg/kg/4週、1.56mg/kg/4週、1.57mg/kg/4週、1.58mg/kg/4週、1.59mg/kg/4週、1.6mg/kg/4週、1.61mg/kg/4週、1.62mg/kg/4週、1.63mg/kg/4週、1.64mg/kg/4週、1.65mg/kg/4週、1.66mg/kg/4週、1.67mg/kg/4週、1.68mg/kg/4週、1.69mg/kg/4週、1.7mg/kg/4週、1.71mg/kg/4週、1.72mg/kg/4週、1.73mg/kg/4週、1.74mg/kg/4週、1.75mg/kg/4週、1.76mg/kg/4週、1.77mg/kg/4週、1.78mg/kg/4週、1.79mg/kg/4週、1.8mg/kg/4週、1.81mg/kg/4週、1.82mg/kg/4週、1.83mg/kg/4週、1.84mg/kg/4週、1.85mg/kg/4週、1.86mg/kg/4週、1.87mg/kg/4週、1.88mg/kg/4週、1.89mg/kg/4週、1.9mg/kg/4週、1.91mg/kg/4週、1.92mg/kg/4週、1.93mg/kg/4週、1.94mg/kg/4週、1.95mg/kg/4週、1.96mg/kg/4週、1.97mg/kg/4週、1.98mg/kg/4週、1.99mg/kg/4週、2mg/kg/4週、2.01mg/kg/4週、2.02mg/kg/4週、2.03mg/kg/4週、2.04mg/kg/4週、2.05mg/kg/4週、2.06mg/kg/4週、2.07mg/kg/4週、2.08mg/kg/4週、2.09mg/kg/4週、2.1mg/kg/4週、2.11mg/kg/4週、2.12mg/kg/4週、2.13mg/kg/4週、2.14mg/kg/4週、2.15mg/kg/4週、2.16mg/kg/4週、2.17mg/kg/4週、2.18mg/kg/4週、2.19mg/kg/4週、2.2mg/kg/4週、2.21mg/kg/4週、2.22mg/kg/4週、2.23mg/kg/4週、2.24mg/kg/4週、2.25mg/kg/4週、2.26mg/kg/4週、2.27mg/kg/4週、2.28mg/kg/4週、2.29mg/kg/4週、2.3mg/kg/4週、2.31mg/kg/4週

週、2.32mg/kg/4週、2.33mg/kg/4週、2.34mg/kg/4週、2.35mg/kg/4週、2.36mg/kg/4週、2.37mg/kg/4週、2.38mg/kg/4週、2.39mg/kg/4週、2.4mg/kg/4週、2.41mg/kg/4週、2.42mg/kg/4週、2.43mg/kg/4週、2.44mg/kg/4週、2.45mg/kg/4週、2.46mg/kg/4週、2.47mg/kg/4週、2.48mg/kg/4週、2.49mg/kg/4週、2.5mg/kg/4週、2.51mg/kg/4週、2.52mg/kg/4週、2.53mg/kg/4週、2.54mg/kg/4週、2.55mg/kg/4週、2.56mg/kg/4週、2.57mg/kg/4週、2.58mg/kg/4週、2.59mg/kg/4週、2.6mg/kg/4週、2.61mg/kg/4週、2.62mg/kg/4週、2.63mg/kg/4週、2.64mg/kg/4週、2.65mg/kg/4週、2.66mg/kg/4週、2.67mg/kg/4週、2.68mg/kg/4週、2.69mg/kg/4週、2.7mg/kg/4週、2.71mg/kg/4週、2.72mg/kg/4週、2.73mg/kg/4週、2.74mg/kg/4週、2.75mg/kg/4週、2.76mg/kg/4週、2.77mg/kg/4週、2.78mg/kg/4週、2.79mg/kg/4週、2.8mg/kg/4週、2.81mg/kg/4週、2.82mg/kg/4週、2.83mg/kg/4週、2.84mg/kg/4週、2.85mg/kg/4週、2.86mg/kg/4週、2.87mg/kg/4週、2.88mg/kg/4週、2.89mg/kg/4週、2.9mg/kg/4週、2.91mg/kg/4週、2.92mg/kg/4週、2.93mg/kg/4週、2.94mg/kg/4週、2.95mg/kg/4週、2.96mg/kg/4週、2.97mg/kg/4週、2.98mg/kg/4週、2.99mg/kg/4週、3mg/kg/4週等。或於一非限定的實施態樣，例如：0.1mg/kg/6週、0.11mg/kg/6週、0.12mg/kg/6週、0.125mg/kg/6週、0.13mg/kg/6週、0.14mg/kg/6週、0.15mg/kg/6週、0.16mg/kg/6週、0.17mg/kg/6週、0.18mg/kg/6週、0.19mg/kg/6週、0.2mg/kg/6週、0.21mg/kg/6週、0.22mg/kg/6週、0.23mg/kg/6週、0.24mg/kg/6週、0.25mg/kg/6週、0.26mg/kg/6週、0.27mg/kg/6週、0.28mg/kg/6週、0.29mg/kg/6週、0.3mg/kg/6週、0.31mg/kg/6週、0.32mg/kg/6週、0.33mg/kg/6週、0.34mg/kg/6週、0.35mg/kg/6週、0.36mg/kg/6週、0.37mg/kg/6週、0.38mg/kg/6週、0.39mg/kg/6週、0.4mg/kg/6週、0.41mg/kg/6週、0.42mg/kg/6週、0.43mg/kg/6週、0.44mg/kg/6週、0.45mg/kg/6週、0.46mg/kg/6週、0.47mg/kg/6週、0.48mg/kg/6週、0.49mg/kg/6週、0.5mg/kg/6週、0.51mg/kg/6週、0.52mg/kg/6週、0.53mg/kg/6週、0.54mg/kg/6週、0.55mg/kg/6週、0.56mg/kg/6週

週、0.57mg/kg/6週、0.58mg/kg/6週、0.59mg/kg/6週、0.6mg/kg/6週、0.61mg/kg/6
週、0.62mg/kg/6週、0.63mg/kg/6週、0.64mg/kg/6週、0.65mg/kg/6週、0.66mg/kg/6
週、0.67mg/kg/6週、0.68mg/kg/6週、0.69mg/kg/6週、0.7mg/kg/6週、0.71mg/kg/6
週、0.72mg/kg/6週、0.73mg/kg/6週、0.74mg/kg/6週、0.75mg/kg/6週、0.76mg/kg/6
週、0.77mg/kg/6週、0.78mg/kg/6週、0.79mg/kg/6週、0.8mg/kg/6週、0.81mg/kg/6
週、0.82mg/kg/6週、0.83mg/kg/6週、0.84mg/kg/6週、0.85mg/kg/6週、0.86mg/kg/6
週、0.87mg/kg/6週、0.88mg/kg/6週、0.89mg/kg/6週、0.9mg/kg/6週、0.91mg/kg/6
週、0.92mg/kg/6週、0.93mg/kg/6週、0.94mg/kg/6週、0.95mg/kg/6週、0.96mg/kg/6
週、0.97mg/kg/6週、0.98mg/kg/6週、0.99mg/kg/6週、1mg/kg/6週、1.01mg/kg/6
週、1.02mg/kg/6週、1.03mg/kg/6週、1.04mg/kg/6週、1.05mg/kg/6週、1.06mg/kg/6
週、1.07mg/kg/6週、1.08mg/kg/6週、1.09mg/kg/6週、1.1mg/kg/6週、1.11mg/kg/6
週、1.12mg/kg/6週、1.13mg/kg/6週、1.14mg/kg/6週、1.15mg/kg/6週、1.16mg/kg/6
週、1.17mg/kg/6週、1.18mg/kg/6週、1.19mg/kg/6週、1.2mg/kg/6週、1.21mg/kg/6
週、1.22mg/kg/6週、1.23mg/kg/6週、1.24mg/kg/6週、1.25mg/kg/6週、1.26mg/kg/6
週、1.27mg/kg/6週、1.28mg/kg/6週、1.29mg/kg/6週、1.3mg/kg/6週、1.31mg/kg/6
週、1.32mg/kg/6週、1.33mg/kg/6週、1.34mg/kg/6週、1.35mg/kg/6週、1.36mg/kg/6
週、1.37mg/kg/6週、1.38mg/kg/6週、1.39mg/kg/6週、1.4mg/kg/6週、1.41mg/kg/6
週、1.42mg/kg/6週、1.43mg/kg/6週、1.44mg/kg/6週、1.45mg/kg/6週、1.46mg/kg/6
週、1.47mg/kg/6週、1.48mg/kg/6週、1.49mg/kg/6週、1.5mg/kg/6週、1.51mg/kg/6
週、1.52mg/kg/6週、1.53mg/kg/6週、1.54mg/kg/6週、1.55mg/kg/6週、1.56mg/kg/6
週、1.57mg/kg/6週、1.58mg/kg/6週、1.59mg/kg/6週、1.6mg/kg/6週、1.61mg/kg/6
週、1.62mg/kg/6週、1.63mg/kg/6週、1.64mg/kg/6週、1.65mg/kg/6週、1.66mg/kg/6
週、1.67mg/kg/6週、1.68mg/kg/6週、1.69mg/kg/6週、1.7mg/kg/6週、1.71mg/kg/6
週、1.72mg/kg/6週、1.73mg/kg/6週、1.74mg/kg/6週、1.75mg/kg/6週、1.76mg/kg/6

週、1.77mg/kg/6週、1.78mg/kg/6週、1.79mg/kg/6週、1.8mg/kg/6週、1.81mg/kg/6週、1.82mg/kg/6週、1.83mg/kg/6週、1.84mg/kg/6週、1.85mg/kg/6週、1.86mg/kg/6週、1.87mg/kg/6週、1.88mg/kg/6週、1.89mg/kg/6週、1.9mg/kg/6週、1.91mg/kg/6週、1.92mg/kg/6週、1.93mg/kg/6週、1.94mg/kg/6週、1.95mg/kg/6週、1.96mg/kg/6週、1.97mg/kg/6週、1.98mg/kg/6週、1.99mg/kg/6週、2mg/kg/6週、2.01mg/kg/6週、2.02mg/kg/6週、2.03mg/kg/6週、2.04mg/kg/6週、2.05mg/kg/6週、2.06mg/kg/6週、2.07mg/kg/6週、2.08mg/kg/6週、2.09mg/kg/6週、2.1mg/kg/6週、2.11mg/kg/6週、2.12mg/kg/6週、2.13mg/kg/6週、2.14mg/kg/6週、2.15mg/kg/6週、2.16mg/kg/6週、2.17mg/kg/6週、2.18mg/kg/6週、2.19mg/kg/6週、2.2mg/kg/6週、2.21mg/kg/6週、2.22mg/kg/6週、2.23mg/kg/6週、2.24mg/kg/6週、2.25mg/kg/6週、2.26mg/kg/6週、2.27mg/kg/6週、2.28mg/kg/6週、2.29mg/kg/6週、2.3mg/kg/6週、2.31mg/kg/6週、2.32mg/kg/6週、2.33mg/kg/6週、2.34mg/kg/6週、2.35mg/kg/6週、2.36mg/kg/6週、2.37mg/kg/6週、2.38mg/kg/6週、2.39mg/kg/6週、2.4mg/kg/6週、2.41mg/kg/6週、2.42mg/kg/6週、2.43mg/kg/6週、2.44mg/kg/6週、2.45mg/kg/6週、2.46mg/kg/6週、2.47mg/kg/6週、2.48mg/kg/6週、2.49mg/kg/6週、2.5mg/kg/6週、2.51mg/kg/6週、2.52mg/kg/6週、2.53mg/kg/6週、2.54mg/kg/6週、2.55mg/kg/6週、2.56mg/kg/6週、2.57mg/kg/6週、2.58mg/kg/6週、2.59mg/kg/6週、2.6mg/kg/6週、2.61mg/kg/6週、2.62mg/kg/6週、2.63mg/kg/6週、2.64mg/kg/6週、2.65mg/kg/6週、2.66mg/kg/6週、2.67mg/kg/6週、2.68mg/kg/6週、2.69mg/kg/6週、2.7mg/kg/6週、2.71mg/kg/6週、2.72mg/kg/6週、2.73mg/kg/6週、2.74mg/kg/6週、2.75mg/kg/6週、2.76mg/kg/6週、2.77mg/kg/6週、2.78mg/kg/6週、2.79mg/kg/6週、2.8mg/kg/6週、2.81mg/kg/6週、2.82mg/kg/6週、2.83mg/kg/6週、2.84mg/kg/6週、2.85mg/kg/6週、2.86mg/kg/6週、2.87mg/kg/6週、2.88mg/kg/6週、2.89mg/kg/6週、2.9mg/kg/6週、2.91mg/kg/6週、2.92mg/kg/6週、2.93mg/kg/6週、2.94mg/kg/6週、2.95mg/kg/6週、2.96mg/kg/6週

週、2.97mg/kg/6週、2.98mg/kg/6週、2.99mg/kg/6週、3mg/kg/6週等。或於一非限定的實施態樣，例如：0.1mg/kg/8週、0.11mg/kg/8週、0.12mg/kg/8週、0.125mg/kg/8週、0.13mg/kg/8週、0.14mg/kg/8週、0.15mg/kg/8週、0.16mg/kg/8週、0.17mg/kg/8週、0.18mg/kg/8週、0.19mg/kg/8週、0.2mg/kg/8週、0.21mg/kg/8週、0.22mg/kg/8週、0.23mg/kg/8週、0.24mg/kg/8週、0.25mg/kg/8週、0.26mg/kg/8週、0.27mg/kg/8週、0.28mg/kg/8週、0.29mg/kg/8週、0.3mg/kg/8週、0.31mg/kg/8週、0.32mg/kg/8週、0.33mg/kg/8週、0.34mg/kg/8週、0.35mg/kg/8週、0.36mg/kg/8週、0.37mg/kg/8週、0.38mg/kg/8週、0.39mg/kg/8週、0.4mg/kg/8週、0.41mg/kg/8週、0.42mg/kg/8週、0.43mg/kg/8週、0.44mg/kg/8週、0.45mg/kg/8週、0.46mg/kg/8週、0.47mg/kg/8週、0.48mg/kg/8週、0.49mg/kg/8週、0.5mg/kg/8週、0.51mg/kg/8週、0.52mg/kg/8週、0.53mg/kg/8週、0.54mg/kg/8週、0.55mg/kg/8週、0.56mg/kg/8週、0.57mg/kg/8週、0.58mg/kg/8週、0.59mg/kg/8週、0.6mg/kg/8週、0.61mg/kg/8週、0.62mg/kg/8週、0.63mg/kg/8週、0.64mg/kg/8週、0.65mg/kg/8週、0.66mg/kg/8週、0.67mg/kg/8週、0.68mg/kg/8週、0.69mg/kg/8週、0.7mg/kg/8週、0.71mg/kg/8週、0.72mg/kg/8週、0.73mg/kg/8週、0.74mg/kg/8週、0.75mg/kg/8週、0.76mg/kg/8週、0.77mg/kg/8週、0.78mg/kg/8週、0.79mg/kg/8週、0.8mg/kg/8週、0.81mg/kg/8週、0.82mg/kg/8週、0.83mg/kg/8週、0.84mg/kg/8週、0.85mg/kg/8週、0.86mg/kg/8週、0.87mg/kg/8週、0.88mg/kg/8週、0.89mg/kg/8週、0.9mg/kg/8週、0.91mg/kg/8週、0.92mg/kg/8週、0.93mg/kg/8週、0.94mg/kg/8週、0.95mg/kg/8週、0.96mg/kg/8週、0.97mg/kg/8週、0.98mg/kg/8週、0.99mg/kg/8週、1mg/kg/8週、1.01mg/kg/8週、1.02mg/kg/8週、1.03mg/kg/8週、1.04mg/kg/8週、1.05mg/kg/8週、1.06mg/kg/8週、1.07mg/kg/8週、1.08mg/kg/8週、1.09mg/kg/8週、1.1mg/kg/8週、1.11mg/kg/8週、1.12mg/kg/8週、1.13mg/kg/8週、1.14mg/kg/8週、1.15mg/kg/8週、1.16mg/kg/8週、1.17mg/kg/8週、1.18mg/kg/8週、1.19mg/kg/8週、1.2mg/kg/8週、1.21mg/kg/8

週、1.22mg/kg/8週、1.23mg/kg/8週、1.24mg/kg/8週、1.25mg/kg/8週、1.26mg/kg/8
週、1.27mg/kg/8週、1.28mg/kg/8週、1.29mg/kg/8週、1.3mg/kg/8週、1.31mg/kg/8
週、1.32mg/kg/8週、1.33mg/kg/8週、1.34mg/kg/8週、1.35mg/kg/8週、1.36mg/kg/8
週、1.37mg/kg/8週、1.38mg/kg/8週、1.39mg/kg/8週、1.4mg/kg/8週、1.41mg/kg/8
週、1.42mg/kg/8週、1.43mg/kg/8週、1.44mg/kg/8週、1.45mg/kg/8週、1.46mg/kg/8
週、1.47mg/kg/8週、1.48mg/kg/8週、1.49mg/kg/8週、1.5mg/kg/8週、1.51mg/kg/8
週、1.52mg/kg/8週、1.53mg/kg/8週、1.54mg/kg/8週、1.55mg/kg/8週、1.56mg/kg/8
週、1.57mg/kg/8週、1.58mg/kg/8週、1.59mg/kg/8週、1.6mg/kg/8週、1.61mg/kg/8
週、1.62mg/kg/8週、1.63mg/kg/8週、1.64mg/kg/8週、1.65mg/kg/8週、1.66mg/kg/8
週、1.67mg/kg/8週、1.68mg/kg/8週、1.69mg/kg/8週、1.7mg/kg/8週、1.71mg/kg/8
週、1.72mg/kg/8週、1.73mg/kg/8週、1.74mg/kg/8週、1.75mg/kg/8週、1.76mg/kg/8
週、1.77mg/kg/8週、1.78mg/kg/8週、1.79mg/kg/8週、1.8mg/kg/8週、1.81mg/kg/8
週、1.82mg/kg/8週、1.83mg/kg/8週、1.84mg/kg/8週、1.85mg/kg/8週、1.86mg/kg/8
週、1.87mg/kg/8週、1.88mg/kg/8週、1.89mg/kg/8週、1.9mg/kg/8週、1.91mg/kg/8
週、1.92mg/kg/8週、1.93mg/kg/8週、1.94mg/kg/8週、1.95mg/kg/8週、1.96mg/kg/8
週、1.97mg/kg/8週、1.98mg/kg/8週、1.99mg/kg/8週、2mg/kg/8週、2.01mg/kg/8
週、2.02mg/kg/8週、2.03mg/kg/8週、2.04mg/kg/8週、2.05mg/kg/8週、2.06mg/kg/8
週、2.07mg/kg/8週、2.08mg/kg/8週、2.09mg/kg/8週、2.1mg/kg/8週、2.11mg/kg/8
週、2.12mg/kg/8週、2.13mg/kg/8週、2.14mg/kg/8週、2.15mg/kg/8週、2.16mg/kg/8
週、2.17mg/kg/8週、2.18mg/kg/8週、2.19mg/kg/8週、2.2mg/kg/8週、2.21mg/kg/8
週、2.22mg/kg/8週、2.23mg/kg/8週、2.24mg/kg/8週、2.25mg/kg/8週、2.26mg/kg/8
週、2.27mg/kg/8週、2.28mg/kg/8週、2.29mg/kg/8週、2.3mg/kg/8週、2.31mg/kg/8
週、2.32mg/kg/8週、2.33mg/kg/8週、2.34mg/kg/8週、2.35mg/kg/8週、2.36mg/kg/8
週、2.37mg/kg/8週、2.38mg/kg/8週、2.39mg/kg/8週、2.4mg/kg/8週、2.41mg/kg/8

週、2.42mg/kg/8週、2.43mg/kg/8週、2.44mg/kg/8週、2.45mg/kg/8週、2.46mg/kg/8週、2.47mg/kg/8週、2.48mg/kg/8週、2.49mg/kg/8週、2.5mg/kg/8週、2.51mg/kg/8週、2.52mg/kg/8週、2.53mg/kg/8週、2.54mg/kg/8週、2.55mg/kg/8週、2.56mg/kg/8週、2.57mg/kg/8週、2.58mg/kg/8週、2.59mg/kg/8週、2.6mg/kg/8週、2.61mg/kg/8週、2.62mg/kg/8週、2.63mg/kg/8週、2.64mg/kg/8週、2.65mg/kg/8週、2.66mg/kg/8週、2.67mg/kg/8週、2.68mg/kg/8週、2.69mg/kg/8週、2.7mg/kg/8週、2.71mg/kg/8週、2.72mg/kg/8週、2.73mg/kg/8週、2.74mg/kg/8週、2.75mg/kg/8週、2.76mg/kg/8週、2.77mg/kg/8週、2.78mg/kg/8週、2.79mg/kg/8週、2.8mg/kg/8週、2.81mg/kg/8週、2.82mg/kg/8週、2.83mg/kg/8週、2.84mg/kg/8週、2.85mg/kg/8週、2.86mg/kg/8週、2.87mg/kg/8週、2.88mg/kg/8週、2.89mg/kg/8週、2.9mg/kg/8週、2.91mg/kg/8週、2.92mg/kg/8週、2.93mg/kg/8週、2.94mg/kg/8週、2.95mg/kg/8週、2.96mg/kg/8週、2.97mg/kg/8週、2.98mg/kg/8週、2.99mg/kg/8週、3mg/kg/8週等。或於一非限定的實施態樣，例如：0.1mg/kg/10週、0.11mg/kg/10週、0.12mg/kg/10週、0.125mg/kg/10週、0.13mg/kg/10週、0.14mg/kg/10週、0.15mg/kg/10週、0.16mg/kg/10週、0.17mg/kg/10週、0.18mg/kg/10週、0.19mg/kg/10週、0.2mg/kg/10週、0.21mg/kg/10週、0.22mg/kg/10週、0.23mg/kg/10週、0.24mg/kg/10週、0.25mg/kg/10週、0.26mg/kg/10週、0.27mg/kg/10週、0.28mg/kg/10週、0.29mg/kg/10週、0.3mg/kg/10週、0.31mg/kg/10週、0.32mg/kg/10週、0.33mg/kg/10週、0.34mg/kg/10週、0.35mg/kg/10週、0.36mg/kg/10週、0.37mg/kg/10週、0.38mg/kg/10週、0.39mg/kg/10週、0.4mg/kg/10週、0.41mg/kg/10週、0.42mg/kg/10週、0.43mg/kg/10週、0.44mg/kg/10週、0.45mg/kg/10週、0.46mg/kg/10週、0.47mg/kg/10週、0.48mg/kg/10週、0.49mg/kg/10週、0.5mg/kg/10週、0.51mg/kg/10週、0.52mg/kg/10週、0.53mg/kg/10週、0.54mg/kg/10週、0.55mg/kg/10週、0.56mg/kg/10週、0.57mg/kg/10週、0.58mg/kg/10週、0.59mg/kg/10週、0.6mg/kg/10週、0.61mg/kg/10週

週、0.62mg/kg/10週、0.63mg/kg/10週、0.64mg/kg/10週、0.65mg/kg/10週、
0.66mg/kg/10週、0.67mg/kg/10週、0.68mg/kg/10週、0.69mg/kg/10週、0.7mg/kg/10
週、0.71mg/kg/10週、0.72mg/kg/10週、0.73mg/kg/10週、0.74mg/kg/10週、
0.75mg/kg/10週、0.76mg/kg/10週、0.77mg/kg/10週、0.78mg/kg/10週、0.79mg/kg/10
週、0.8mg/kg/10週、0.81mg/kg/10週、0.82mg/kg/10週、0.83mg/kg/10週、
0.84mg/kg/10週、0.85mg/kg/10週、0.86mg/kg/10週、0.87mg/kg/10週、0.88mg/kg/10
週、0.89mg/kg/10週、0.9mg/kg/10週、0.91mg/kg/10週、0.92mg/kg/10週、
0.93mg/kg/10週、0.94mg/kg/10週、0.95mg/kg/10週、0.96mg/kg/10週、0.97mg/kg/10
週、0.98mg/kg/10週、0.99mg/kg/10週、1mg/kg/10週、1.01mg/kg/10週、1.02mg/kg/10
週、1.03mg/kg/10週、1.04mg/kg/10週、1.05mg/kg/10週、1.06mg/kg/10週、
1.07mg/kg/10週、1.08mg/kg/10週、1.09mg/kg/10週、1.1mg/kg/10週、1.11mg/kg/10
週、1.12mg/kg/10週、1.13mg/kg/10週、1.14mg/kg/10週、1.15mg/kg/10週、
1.16mg/kg/10週、1.17mg/kg/10週、1.18mg/kg/10週、1.19mg/kg/10週、1.2mg/kg/10
週、1.21mg/kg/10週、1.22mg/kg/10週、1.23mg/kg/10週、1.24mg/kg/10週、
1.25mg/kg/10週、1.26mg/kg/10週、1.27mg/kg/10週、1.28mg/kg/10週、1.29mg/kg/10
週、1.3mg/kg/10週、1.31mg/kg/10週、1.32mg/kg/10週、1.33mg/kg/10週、
1.34mg/kg/10週、1.35mg/kg/10週、1.36mg/kg/10週、1.37mg/kg/10週、1.38mg/kg/10
週、1.39mg/kg/10週、1.4mg/kg/10週、1.41mg/kg/10週、1.42mg/kg/10週、
1.43mg/kg/10週、1.44mg/kg/10週、1.45mg/kg/10週、1.46mg/kg/10週、1.47mg/kg/10
週、1.48mg/kg/10週、1.49mg/kg/10週、1.5mg/kg/10週、1.51mg/kg/10週、
1.52mg/kg/10週、1.53mg/kg/10週、1.54mg/kg/10週、1.55mg/kg/10週、1.56mg/kg/10
週、1.57mg/kg/10週、1.58mg/kg/10週、1.59mg/kg/10週、1.6mg/kg/10週、
1.61mg/kg/10週、1.62mg/kg/10週、1.63mg/kg/10週、1.64mg/kg/10週、1.65mg/kg/10
週、1.66mg/kg/10週、1.67mg/kg/10週、1.68mg/kg/10週、1.69mg/kg/10週、

1.7mg/kg/10週、1.71mg/kg/10週、1.72mg/kg/10週、1.73mg/kg/10週、1.74mg/kg/10週、1.75mg/kg/10週、1.76mg/kg/10週、1.77mg/kg/10週、1.78mg/kg/10週、1.79mg/kg/10週、1.8mg/kg/10週、1.81mg/kg/10週、1.82mg/kg/10週、1.83mg/kg/10週、1.84mg/kg/10週、1.85mg/kg/10週、1.86mg/kg/10週、1.87mg/kg/10週、1.88mg/kg/10週、1.89mg/kg/10週、1.9mg/kg/10週、1.91mg/kg/10週、1.92mg/kg/10週、1.93mg/kg/10週、1.94mg/kg/10週、1.95mg/kg/10週、1.96mg/kg/10週、1.97mg/kg/10週、1.98mg/kg/10週、1.99mg/kg/10週、2mg/kg/10週、2.01mg/kg/10週、2.02mg/kg/10週、2.03mg/kg/10週、2.04mg/kg/10週、2.05mg/kg/10週、2.06mg/kg/10週、2.07mg/kg/10週、2.08mg/kg/10週、2.09mg/kg/10週、2.1mg/kg/10週、2.11mg/kg/10週、2.12mg/kg/10週、2.13mg/kg/10週、2.14mg/kg/10週、2.15mg/kg/10週、2.16mg/kg/10週、2.17mg/kg/10週、2.18mg/kg/10週、2.19mg/kg/10週、2.2mg/kg/10週、2.21mg/kg/10週、2.22mg/kg/10週、2.23mg/kg/10週、2.24mg/kg/10週、2.25mg/kg/10週、2.26mg/kg/10週、2.27mg/kg/10週、2.28mg/kg/10週、2.29mg/kg/10週、2.3mg/kg/10週、2.31mg/kg/10週、2.32mg/kg/10週、2.33mg/kg/10週、2.34mg/kg/10週、2.35mg/kg/10週、2.36mg/kg/10週、2.37mg/kg/10週、2.38mg/kg/10週、2.39mg/kg/10週、2.4mg/kg/10週、2.41mg/kg/10週、2.42mg/kg/10週、2.43mg/kg/10週、2.44mg/kg/10週、2.45mg/kg/10週、2.46mg/kg/10週、2.47mg/kg/10週、2.48mg/kg/10週、2.49mg/kg/10週、2.5mg/kg/10週、2.51mg/kg/10週、2.52mg/kg/10週、2.53mg/kg/10週、2.54mg/kg/10週、2.55mg/kg/10週、2.56mg/kg/10週、2.57mg/kg/10週、2.58mg/kg/10週、2.59mg/kg/10週、2.6mg/kg/10週、2.61mg/kg/10週、2.62mg/kg/10週、2.63mg/kg/10週、2.64mg/kg/10週、2.65mg/kg/10週、2.66mg/kg/10週、2.67mg/kg/10週、2.68mg/kg/10週、2.69mg/kg/10週、2.7mg/kg/10週、2.71mg/kg/10週、2.72mg/kg/10週、2.73mg/kg/10週、2.74mg/kg/10週、2.75mg/kg/10週、2.76mg/kg/10週、2.77mg/kg/10週、

2.78mg/kg/10週、2.79mg/kg/10週、2.8mg/kg/10週、2.81mg/kg/10週、2.82mg/kg/10週、2.83mg/kg/10週、2.84mg/kg/10週、2.85mg/kg/10週、2.86mg/kg/10週、2.87mg/kg/10週、2.88mg/kg/10週、2.89mg/kg/10週、2.9mg/kg/10週、2.91mg/kg/10週、2.92mg/kg/10週、2.93mg/kg/10週、2.94mg/kg/10週、2.95mg/kg/10週、2.96mg/kg/10週、2.97mg/kg/10週、2.98mg/kg/10週、2.99mg/kg/10週、3mg/kg/10週等。或於一非限定的實施態樣，例如：0.1mg/kg/12週、0.11mg/kg/12週、0.12mg/kg/12週、0.125mg/kg/12週、0.13mg/kg/12週、0.14mg/kg/12週、0.15mg/kg/12週、0.16mg/kg/12週、0.17mg/kg/12週、0.18mg/kg/12週、0.19mg/kg/12週、0.2mg/kg/12週、0.21mg/kg/12週、0.22mg/kg/12週、0.23mg/kg/12週、0.24mg/kg/12週、0.25mg/kg/12週、0.26mg/kg/12週、0.27mg/kg/12週、0.28mg/kg/12週、0.29mg/kg/12週、0.3mg/kg/12週、0.31mg/kg/12週、0.32mg/kg/12週、0.33mg/kg/12週、0.34mg/kg/12週、0.35mg/kg/12週、0.36mg/kg/12週、0.37mg/kg/12週、0.38mg/kg/12週、0.39mg/kg/12週、0.4mg/kg/12週、0.41mg/kg/12週、0.42mg/kg/12週、0.43mg/kg/12週、0.44mg/kg/12週、0.45mg/kg/12週、0.46mg/kg/12週、0.47mg/kg/12週、0.48mg/kg/12週、0.49mg/kg/12週、0.5mg/kg/12週、0.51mg/kg/12週、0.52mg/kg/12週、0.53mg/kg/12週、0.54mg/kg/12週、0.55mg/kg/12週、0.56mg/kg/12週、0.57mg/kg/12週、0.58mg/kg/12週、0.59mg/kg/12週、0.6mg/kg/12週、0.61mg/kg/12週、0.62mg/kg/12週、0.63mg/kg/12週、0.64mg/kg/12週、0.65mg/kg/12週、0.66mg/kg/12週、0.67mg/kg/12週、0.68mg/kg/12週、0.69mg/kg/12週、0.7mg/kg/12週、0.71mg/kg/12週、0.72mg/kg/12週、0.73mg/kg/12週、0.74mg/kg/12週、0.75mg/kg/12週、0.76mg/kg/12週、0.77mg/kg/12週、0.78mg/kg/12週、0.79mg/kg/12週、0.8mg/kg/12週、0.81mg/kg/12週、0.82mg/kg/12週、0.83mg/kg/12週、0.84mg/kg/12週、0.85mg/kg/12週、0.86mg/kg/12週、0.87mg/kg/12週、0.88mg/kg/12週、0.89mg/kg/12週、0.9mg/kg/12週、0.91mg/kg/12週、

0.92mg/kg/12週、0.93mg/kg/12週、0.94mg/kg/12週、0.95mg/kg/12週、0.96mg/kg/12週、0.97mg/kg/12週、0.98mg/kg/12週、0.99mg/kg/12週、1mg/kg/12週、1.01mg/kg/12週、1.02mg/kg/12週、1.03mg/kg/12週、1.04mg/kg/12週、1.05mg/kg/12週、1.06mg/kg/12週、1.07mg/kg/12週、1.08mg/kg/12週、1.09mg/kg/12週、1.1mg/kg/12週、1.11mg/kg/12週、1.12mg/kg/12週、1.13mg/kg/12週、1.14mg/kg/12週、1.15mg/kg/12週、1.16mg/kg/12週、1.17mg/kg/12週、1.18mg/kg/12週、1.19mg/kg/12週、1.2mg/kg/12週、1.21mg/kg/12週、1.22mg/kg/12週、1.23mg/kg/12週、1.24mg/kg/12週、1.25mg/kg/12週、1.26mg/kg/12週、1.27mg/kg/12週、1.28mg/kg/12週、1.29mg/kg/12週、1.3mg/kg/12週、1.31mg/kg/12週、1.32mg/kg/12週、1.33mg/kg/12週、1.34mg/kg/12週、1.35mg/kg/12週、1.36mg/kg/12週、1.37mg/kg/12週、1.38mg/kg/12週、1.39mg/kg/12週、1.4mg/kg/12週、1.41mg/kg/12週、1.42mg/kg/12週、1.43mg/kg/12週、1.44mg/kg/12週、1.45mg/kg/12週、1.46mg/kg/12週、1.47mg/kg/12週、1.48mg/kg/12週、1.49mg/kg/12週、1.5mg/kg/12週、1.51mg/kg/12週、1.52mg/kg/12週、1.53mg/kg/12週、1.54mg/kg/12週、1.55mg/kg/12週、1.56mg/kg/12週、1.57mg/kg/12週、1.58mg/kg/12週、1.59mg/kg/12週、1.6mg/kg/12週、1.61mg/kg/12週、1.62mg/kg/12週、1.63mg/kg/12週、1.64mg/kg/12週、1.65mg/kg/12週、1.66mg/kg/12週、1.67mg/kg/12週、1.68mg/kg/12週、1.69mg/kg/12週、1.7mg/kg/12週、1.71mg/kg/12週、1.72mg/kg/12週、1.73mg/kg/12週、1.74mg/kg/12週、1.75mg/kg/12週、1.76mg/kg/12週、1.77mg/kg/12週、1.78mg/kg/12週、1.79mg/kg/12週、1.8mg/kg/12週、1.81mg/kg/12週、1.82mg/kg/12週、1.83mg/kg/12週、1.84mg/kg/12週、1.85mg/kg/12週、1.86mg/kg/12週、1.87mg/kg/12週、1.88mg/kg/12週、1.89mg/kg/12週、1.9mg/kg/12週、1.91mg/kg/12週、1.92mg/kg/12週、1.93mg/kg/12週、1.94mg/kg/12週、1.95mg/kg/12週、1.96mg/kg/12週、1.97mg/kg/12週、1.98mg/kg/12週、1.99mg/kg/12週、2mg/kg/12週

週、2.01mg/kg/12週、2.02mg/kg/12週、2.03mg/kg/12週、2.04mg/kg/12週、
2.05mg/kg/12週、2.06mg/kg/12週、2.07mg/kg/12週、2.08mg/kg/12週、2.09mg/kg/12
週、2.1mg/kg/12週、2.11mg/kg/12週、2.12mg/kg/12週、2.13mg/kg/12週、
2.14mg/kg/12週、2.15mg/kg/12週、2.16mg/kg/12週、2.17mg/kg/12週、2.18mg/kg/12
週、2.19mg/kg/12週、2.2mg/kg/12週、2.21mg/kg/12週、2.22mg/kg/12週、
2.23mg/kg/12週、2.24mg/kg/12週、2.25mg/kg/12週、2.26mg/kg/12週、2.27mg/kg/12
週、2.28mg/kg/12週、2.29mg/kg/12週、2.3mg/kg/12週、2.31mg/kg/12週、
2.32mg/kg/12週、2.33mg/kg/12週、2.34mg/kg/12週、2.35mg/kg/12週、2.36mg/kg/12
週、2.37mg/kg/12週、2.38mg/kg/12週、2.39mg/kg/12週、2.4mg/kg/12週、
2.41mg/kg/12週、2.42mg/kg/12週、2.43mg/kg/12週、2.44mg/kg/12週、2.45mg/kg/12
週、2.46mg/kg/12週、2.47mg/kg/12週、2.48mg/kg/12週、2.49mg/kg/12週、
2.5mg/kg/12週、2.51mg/kg/12週、2.52mg/kg/12週、2.53mg/kg/12週、2.54mg/kg/12
週、2.55mg/kg/12週、2.56mg/kg/12週、2.57mg/kg/12週、2.58mg/kg/12週、
2.59mg/kg/12週、2.6mg/kg/12週、2.61mg/kg/12週、2.62mg/kg/12週、2.63mg/kg/12
週、2.64mg/kg/12週、2.65mg/kg/12週、2.66mg/kg/12週、2.67mg/kg/12週、
2.68mg/kg/12週、2.69mg/kg/12週、2.7mg/kg/12週、2.71mg/kg/12週、2.72mg/kg/12
週、2.73mg/kg/12週、2.74mg/kg/12週、2.75mg/kg/12週、2.76mg/kg/12週、
2.77mg/kg/12週、2.78mg/kg/12週、2.79mg/kg/12週、2.8mg/kg/12週、2.81mg/kg/12
週、2.82mg/kg/12週、2.83mg/kg/12週、2.84mg/kg/12週、2.85mg/kg/12週、
2.86mg/kg/12週、2.87mg/kg/12週、2.88mg/kg/12週、2.89mg/kg/12週、2.9mg/kg/12
週、2.91mg/kg/12週、2.92mg/kg/12週、2.93mg/kg/12週、2.94mg/kg/12週、
2.95mg/kg/12週、2.96mg/kg/12週、2.97mg/kg/12週、2.98mg/kg/12週、2.99mg/kg/12
週、3mg/kg/12週等。

【0056】 本揭示之IL-31拮抗劑，藉由以上述預定投予間隔及預定用量(投

第 62 頁，共 89 頁(發明說明書)

2125-15415APF-TW

予量)，對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予，能夠將異位性皮膚炎及/或伴隨其而產生之各種症狀(例如:搔癢、發紅、硬結、丘疹、浮腫、搔破痕、苔癬化、QOL降低、或睡眠不足等)中的1種或多數持續地抑制或改善。以等量投予之投予量、及成為相同之投予間隔，可以考慮例如效果、安全性等決定。

【0057】 一實施態樣中，本揭示之醫藥組合物向對象之投予方法可選擇經口投予或非經口投予。雖不限定，典型地，有效成分為低分子化合物時，可為經口投予或非經口投予，為高分子化合物時宜為非經口投予為較佳。非經口投予的例子可列舉注射投予、經鼻投予、經肺投予、經皮投予等，再者，注射之例，可列舉靜脈內注射、肌肉內注射、腹腔內注射、皮下注射等。利用該等投予方法，可以將本揭示之醫藥組合物進行全身或局部投予。例如:以皮下注射進行皮下投予為較佳。

【0058】 一實施態樣中，本揭示之醫藥組合物可以將作為有效成分之IL-31拮抗劑與醫藥上可容許之擔體組合並將此等組合物以公知方法製劑化。例如:可以將IL-31拮抗劑和醫藥上可容許之擔體或介質例如:滅菌水、生理食鹽水、植物油、乳化劑、懸浮劑、界面活性劑、安定劑、香味劑、賦形劑、載體(vehicle)、防腐劑、黏結劑等適當組合並製劑化。擔體的例子可列舉輕質無水矽酸、乳糖、結晶纖維素、甘露醇、澱粉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯基縮醛二乙胺基乙酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮、明膠、中鏈脂肪酸三甘油酯、聚氧乙烯硬化蓖麻子油60、白糖、羧基甲基纖維素、玉米澱粉、無機鹽類等。此等製劑中之有效成分之量，可於指示之用量之範圍內適當設定。

【0059】 另一實施態樣中，本揭示係關於一種異位性皮膚炎的預防及/或治療方法，包括對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象

投予IL-31拮抗劑之步驟。

於此情形，前述IL-31拮抗劑可以0.1mg~1000mg/body/1日~12週，較佳為以0.1mg~1000mg/body/2週、0.1mg~1000mg/body/4週、或0.1mg~1000mg/body/8週對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象，以等量且相同投予間隔重複投予。或前述IL-31拮抗劑可以0.01mg~10mg/kg/1日~12週，較佳為以0.01mg~10mg/kg/2週、0.01mg~10mg/kg/4週、或0.01mg~10mg/kg/8週對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象，以等量且相同投予間隔重複投予。再者，該預防及/或治療方法中，前述IL-31拮抗劑可以在外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑之投予前、投予同時、或投予後進行投予。

【0060】 另一態樣中，本揭示提供一種製品，至少包括：**(i)**容器(例如注射劑)；**(ii)**含有IL-31拮抗劑作為有效成分之前述容器內之醫藥組合物；以及**(iii)**說明書，指示將前述IL-31拮抗劑以0.1mg~1000mg/body/1日~12週、或0.01mg~10mg/kg/1日~12週對於罹患異位性皮膚炎、或有罹患異位性皮膚炎之風險之對象以等量且相同投予間隔重複投予。可另外將標籤、注射筒、注射針、藥學上容許之介質、酒精綿、絆創膏等適當包裝於該製品中。容器例如為瓶、玻璃瓶、或注射筒等，可由玻璃或塑膠之類的各種材料製作。容器中容納醫藥組合物，出入口例如以橡膠蓋封住。容器例如可附有標籤，指示選擇醫藥組合物之病狀之預防、治療。該標籤有時候也可記載IL-31拮抗劑和外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑併用之態樣。

【0061】 本說明書引用之全部技術文獻作為參考，將其全體在本說明書中援用。

【0062】 本說明書中，「及/或」之用語之意義係和辭語「及/或」前後之用語組合，理解為包括「及」與「或」適當組合之各種組合。

【0063】 本說明書使用之用語係為了說明特定實施態樣，不理解為要限定

發明。若無明示不同定義，本說明書使用之用語(包括技術用語及科學用語。)和本揭示所屬發明所屬之技術領域之該技術領域中有通常知識者廣為理解的含意解釋相同，且不應理想化或以過度形式的含意解釋。

【0064】 本說明書使用之用語「包含」，除了應理解為在上下文明顯不同的情形，係指記述之事項(構件、步驟、要素、數字等)存在，不排除其以外事項(構件、步驟、要素、數字等)存在。

【0065】 本揭示之實施態樣參考示意圖並說明，但為了說明明確，有時會誇張表達。

【0066】 本說明書記載之數值，只要不抵觸上下文，可依該技術領域中有通常知識者技術常識，理解為有一定幅度之值。例如「1mg」之記載理解為「約1mg」之記載，基於本說明書之記載及依該技術領域中有通常知識者之技術常識，理解包括一定之變動量。又，本說明書中，例如記載為「1~5次」時，只要不抵觸上下文，可理解為「1次、2次、3次、4次、5次」之各值個別具體地記載。又，本說明書中，例如記載為「20次、．．．25次」時，只要不抵觸上下文，可理解為「20次、21次、22次、23次、24次、25次」之各值個別具體記載。又，本說明書中，例如記載為「1~5000 pg/mL」時，只要不抵觸上下文，雖不限定，可理解為例如：「1 pg/mL、2 pg/mL、3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、9 pg/mL、10 pg/mL、．．．15 pg/mL、．．．20 pg/mL、．．．25 pg/mL、．．．30 pg/mL、．．．35 pg/mL、．．．40 pg/mL、．．．45 pg/mL、．．．50 pg/mL、．．．55 pg/mL、．．．60 pg/mL、．．．65 pg/mL、．．．70 pg/mL、．．．75 pg/mL、．．．80 pg/mL、．．．85 pg/mL、．．．90 pg/mL、．．．95 pg/mL、．．．100 pg/mL、．．．150 pg/mL、．．．200 pg/mL、．．．250 pg/mL、．．．300 pg/mL、．．．350 pg/mL、．．．400 pg/mL、．．．450 pg/mL、．．．500 pg/mL、．．．600 pg/mL、．．．700 pg/mL、．．．800 pg/mL、．．．900 pg/mL、．．．1000 pg/mL、．．．

2000 pg/mL、 . . . 3000 pg/mL、 . . . 4000 pg/mL、 . . . 5000 pg/mL」之記載。又，例如記載為「10 pg/mL、 . . . 15 pg/mL」時，只要不抵觸上下文，可理解為「10 pg/mL、11 pg/mL、12 pg/mL、13 pg/mL、14 pg/mL、15 pg/mL」之各值個別具體記載。因此該技術領域中有通常知識者從例如「1~5000 pg/mL」之記載，當然可直接且無歧義地理解為例如:100 pg/mL、224 pg/ml、1500 pg/mL等值個別具體地記載。本說明書記載之數值，只要不抵觸上下文，可適當同樣地解釋，同樣地，該技術領域中有通常知識者當然可直接且無歧義地理解各值個別具體地記載。

[實施例]

【0067】 以下對於本揭示就實施例更具體說明，但本揭示不限於此等實施例。

【0068】 [實施例1]

抗人IL-31RA抗體之製備

依前述專利文獻之記載，以該技術領域中有通常知識者公知之方法製作WO2010/064697記載之為抗人IL-31RA抗體之CIM331(H鏈、序列編號：9；L鏈、序列編號：10)。如WO2010/064697亦有記載，CIM331對於人IL-31RA及食蟹獼猴IL-31RA有中和活性。

【0069】 [實施例2]

抗體之胺基酸殘基之改變

以抗體之等電點(pI)降低之方式將露出在抗體表面之至少1個胺基酸殘基改變之抗體(以下也稱為「pI降低抗體」)，例如如WO2009/041643記載或啟示，抗體進入細胞內可能降低、或抗體從血漿中之消失可能延遲。為抗人IL-31RA抗體之CIM331，係將WO2009/041643記載之可增減pI之CDR之胺基酸殘基中的多數部位進行取代而製作(例如:H鏈可變區之K62Q、K64Q、G65D；L鏈可變區之

R24Q、N27aD、L54E(Kabat編號法))。

【0070】 最近已發現也可利用對於抗體不變區之胺基酸殘基取代而使pI增減之方法。如此的方法，例如記載於WO2014/145159。

【0071】 為了確認對於抗體不變區之胺基酸殘基取代所致對於pI之影響，依參考實施例1之方法製作抗人IgE抗體。具體而言，製作通常型之抗體Ab1，其重鏈為Ab1H(序列編號：12)、輕鏈為Ab1L(序列編號：13)。

該製作之抗體之理論等電點(pI)之計算，係使用GENETYX-SV/RC Ver9.1.0 (GENETYX CORPORATION)，依該技術領域中有通常知識者公知方法進行 (Skoog, B. and Wichman, A. 1986. Calculation of the isoelectric points of polypeptides from the amino acid composition. trends in analytical chemistry, vol.5, No.4.,82-83)。又，假設抗體分子內的全部半胱胺酸之側鏈形成雙硫鍵，排除半胱胺酸側鏈之pKa之貢獻，實施計算。Ab1之理論pI為6.77。

【0072】 製作之Ab1係具有人天然型IgG1作為不變區之抗體。在此，藉由將Ab1之重鏈Ab1H之Fc區域中，EU編號法238位之脯胺酸改變為天冬胺酸，同樣298位之絲胺酸改變為丙胺酸，以製作Ab1H-P600。再者，Ab1H-P600之Fc區從不具電荷之胺基酸取代為有正電荷之胺基酸，導入Q419K(EU編號法)之變異，依參考實施例1之方法製作Fc改變體(Ab1H-P850)。輕鏈使用Ab1L(序列編號：13)。

【0073】 關於包括製作之Fc改變體(Ab1H-P850)之抗體，使用Biacore T200(GE Healthcare)實施可溶型人FcγR2b(也稱為「人FcγRIIb」或「hFcγR2b」)與抗原-抗體複合體之結合實驗。可溶型人FcγR2b，依該技術領域中有通常知識者公知之方法製成附加His標籤之分子形式。在感測器晶片CM5(GE Healthcare)上使用His capture kit(GE Healthcare)以胺偶聯法固定適量的抗His抗體，使其捕捉人FcγR2b。然後，注入抗體-抗原複合體與運行緩衝液(作為參考溶液)，使其和

感測器晶片上捕捉之人FcγR2b交互作用。運行緩衝液使用20 mM N-(2-乙醯胺)-2-胺基乙磺酸、150 mM NaCl、1.2 mM CaCl₂、0.05% (w/v) Tween20、pH7.4，可溶型人FcγRIIb之稀釋也使用該緩衝液。感測器晶片之再生使用10 mM甘胺酸-HCl, pH1.5。測定皆在25°C實施。依測定獲得之感測圖算出之binding(RU)進行解析，令P600之結合量為1.00時之相對值表達。參數之計算使用 Biacore T100 Evaluation Software(GE Healthcare)。

【0074】 其結果，若比較Ab1H-P600與Ab1H-P850，顯示Ab1H-P850對於在Biacore之感測器晶片上固定之hFcγR2b之結合性增大(令Ab1H-P600之值為1.00時，在Ab1H-P850之值成為2.22)。又，Ab1H-P850對於hFcγR2b本身之親和性和Ab1H-P600對於hFcγR2b本身之親和性為同等(comparable)的情事，使用Biacore確認(未顯示數據)。

【0075】 雖不受特定理論拘束，結果可說明如下。

已知Biacore之感測器晶片帶負電荷，據認為其電荷狀態類似於細胞膜表面。即，抗原-抗體複合體對於在帶負電荷之Biacore之感測器晶片上固定之hFcγR2b之結合性，推測類似於抗原-抗體複合體結合在同樣帶負電荷之細胞膜表面存在之hFcγR2b的樣式。

在此，包括對於Fc區之419位導入了使pI上昇之改變之Fc改變體(Ab1H-P850)之抗體，相較於導入改變前(包括Ab1H-P600之抗體)，Fc區擁有之電荷較偏向正電荷側。所以，據認為Fc區(正電荷)與感測器晶片上(負電荷)之庫侖交互作用會因使pI上昇之胺基酸改變而增強。再者，期待同樣有負電荷之細胞膜表面也會同樣發生此效果，故，期待在活體內可顯示加快進入細胞內之速度的效果。

反之，藉由利用已對於Fc區419位導入了使pI降低之胺基酸(例如:天冬胺酸或麩胺酸)之Fc改變體，比起導入改變前，Fc區擁有之電荷較偏向負電荷側，Fc區(負電荷)與細胞膜表面上(負電荷)之庫侖交互作用因為使pI降低之胺基酸改變

而減弱，在活體內可期待進入細胞內之速度減慢，增大抗體之血漿中半衰期之效果。又，Ab1是具有人天然型IgG1作為不變區之抗體，於人天然型IgG1~IgG4之419位(EU編號法)之胺基酸殘基皆為麩醯胺酸(Q)，所以該技術領域中有通常知識者可理解:不拘IgG種類，同樣可觀察到該結果。

CIM331之胺基酸序列具有取代為Gln(Q)419Glu(E)之胺基酸變異。

【0076】 關於CIM331之臨床試驗前的非臨床試驗，曾發現到值得記載的重大事實。亦即，使用該技術領域中有通常知識者公知之方法，以Biacore(Biacore T100 (GE Healthcare))評價CIM331和小鼠、大鼠、兔之各IL-31RA之抗原-抗體交互作用。其結果發現:CIM331對於小鼠、大鼠、兔之IL-31RA不顯示交叉反應性(Sakurai T, Esaki K. Cross-reactivity of CH5427227 with NR10 (IL-31RA) from mice, rats and rabbits (Study No. TOX08-0198S). Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. In-house report, 2010.)。

因此，關於CIM331之人投予量與投予間隔之後述效果，即使是該技術領域中有通常知識者仍需將CIM331實際對人投予來確認，或對於顯示交叉反應性之人模型(例如:食蟹獼猴)投予後，將其結果對於人進行外插來預測效果。

【0077】 [實施例3A]

CIM331皮下投予對於食蟹獼猴之IL-31誘發搔癢之抑制效果

探討CIM331皮下投予對於對食蟹獼猴將食蟹獼猴IL-31進行靜脈內投予而誘發之搔癢的影響。測定搔癢舉動次數作為對於搔癢之反應性之指標。搔癢舉動次數係以目視觀察以攝影機記錄的猴的舉動(2小時)，將以前肢或後肢搔抓身體一部分的動作計測為搔癢舉動1次。惟，以1次及2次結束之搔癢舉動認定是偶發性，排除在搔癢舉動之次數之外。

首先，於CIM331投予前以攝影機拍攝(2小時)食蟹獼猴IL-31非投予時之個體舉動。之後重播觀看，使用上述方法測定食蟹獼猴IL-31非投予時之搔癢舉動次

數。

將CIM331 0.2或1 mg/kg對於食蟹獼猴進行單次皮下投予，依以下方式測定食蟹獼猴IL-31投予後之搔癢舉動次數，評價CIM331皮下投予之影響。將0.2 mg/kg之CIM331對於食蟹獼猴進行單次皮下投予，於CIM331皮下投予前及皮下投予後3、15、28、42、56、93日後靜脈內投予1 µg/kg之食蟹獼猴IL-31。食蟹獼猴IL-31投予後，使用攝影機拍攝個體舉動(2小時)。同樣，將1 mg/kg之CIM331對於食蟹獼猴進行單次皮下投予，於CIM331皮下投予前及皮下投予後28、42、56、77、79、81、84、93日後靜脈內投予1 µg/kg之食蟹獼猴IL-31。食蟹獼猴IL-31投予後，使用攝影機拍攝個體舉動(2小時)。之後重播觀看，使用前述方法測定食蟹獼猴IL-31投予後之搔癢舉動次數。

【0078】 藉由在CIM331投予前進行食蟹獼猴IL-31投予，相較於食蟹獼猴IL-31投予前，搔癢舉動次數增加，確認會誘發搔癢。又，藉由將CIM331對於食蟹獼猴進行單次皮下投予，確認食蟹獼猴IL-31投予後之搔癢舉動次數有所減少。

藉由將0.2 mg/kg之CIM331對於食蟹獼猴進行單次皮下投予，相較於CIM331之投予前，CIM331投予3日後之評價認為食蟹獼猴IL-31投予後之搔癢舉動次數之平均值減少，42日後也認為食蟹獼猴IL-31投予後之搔癢舉動次數之平均值減少(第6圖)。又，以1 mg/kg之CIM331單次皮下投予，CIM331投予77日後也認為食蟹獼猴IL-31投予後之搔癢舉動次數之平均值減少(第7圖)。

【0079】 設定對人之投予量時，使用對於食蟹獼猴投予食蟹獼猴IL-31而誘發全身性搔癢之體內(in vivo)食蟹獼猴IL-31誘發搔癢模型獲得的試驗成績求取CIM331之有效血漿中濃度。在此試驗中，對於同一食蟹獼猴個體將CIM331進行靜脈內投予，藉由使投予量從3 µg/kg分段式增加(3、10、40、60、100µg/kg)直到100 µg/kg以增加血漿中濃度。在各階段之CIM331投予隔日，為了測定血漿中CIM331濃度，進行採血，並同時將因1 µg/kg之食蟹獼猴IL-31進行靜脈內投予

所誘發之投予後2小時之搔癢舉動加以攝影，並計測搔癢舉動次數。搔癢舉動次數係以目視觀察攝影機記錄到的猴的舉動(2小時)，將以前肢或後肢搔抓身體一部分之動作計測為1次搔癢舉動。惟，1次及2次結束的搔癢舉動認為是偶發性，排除在搔癢舉動之次數之外。藉由將CIM331進行靜脈內投予並分段使其投予量增加，CIM331投予隔日之平均血漿中CIM331濃度依存於投予量而階段地增加。CIM331對於該食蟹獼猴IL-31誘發性搔癢，40 µg/kg投予後(投予隔日之平均血漿中濃度為670 ng/mL)以後顯示明顯的抑制效果。此平均血漿中濃度670 ng/mL定義為人之CIM331之有效血清中估計濃度。據報告人與食蟹獼猴之抗體之體內動態類似(Jennifer Q. Dong et al., Quantitative Prediction of Human Pharmacokinetics for Monoclonal Antibodies. Clin Pharmacokinet 2011;50(2):131-142 ; Jie Ling et al., Interspecies Scaling of Therapeutic Monoclonal Antibodies: Initial Look. J Clin Pharmacol 2009;49(12):1382-1402 ; Rong Deng et al., Projecting human pharmacokinetics of therapeutic antibodies from nonclinical data. mAbs 2011;3(1):61-66)。所以，由食蟹獼猴PK試驗之血漿中CIM331濃度變化數據之非線性解析獲得之PK參數定義為人之PK參數預測值。非線性解析係使用第8圖所示之導入了Michaelis-Menten式之非線性解析模型。

【0080】 以0.04 mg/kg、0.2 mg/kg、1.0 mg/kg將CIM331對於食蟹獼猴進行靜脈內及皮下投予後之血漿中CIM331濃度變化之各群平均值，同時套用到上述模型，算出最適參數。使用獲得之參數，預測CIM331對人投予時之血清中濃度變化。對於人以1 mg/kg投予時，預測CIM331在人之有效血清中估計濃度為670 ng/mL以上之血清中濃度會維持56日(第9圖)。將推測CIM331能確實維持1個月以上之抑制IL-31信號之效果之1 mg/kg作為預測臨床最適用量。

【0081】 [實施例3B]

異位性皮膚炎患者為對象之單次皮下投予

第 71 頁，共 89 頁(發明說明書)

針對第I期單次投予試驗之受試藥群，對於符合以下基準之36名異位性皮膚炎患者，將單位體重之CIM331投予量0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg或安慰劑中任一者，對於每群9名分別對於腹部以單次進行皮下投予。

投予CIM331之對象患者係無論是否已繼續實施12週以上以外用類固醇劑進行之治療，選擇符合以下基準之異位性皮膚炎患者。

- Eczema Area Severity Index為10以上且伴隨強發炎之皮疹為體表面積之5%以上

- 基於白取之重度症度分類之白天及夜間之癢度程度之評價之合計為4以上

- 搔癢VAS平均值 \geq 50mm

又，治療試驗藥使用填充了1 mL中含有100 mg之CIM331抗體之液體1 mL者、或以稀釋成為目的之投予濃度者。安慰劑使用生理食鹽水。

【0082】 (3-1)評價項目：搔癢

搔癢強度之評價係依Visual Analog Scale (VAS)進行。VAS，係於100 mm之直線中，0 mm設為無癢度，100 mm設為患者在過去經歷過異位性皮膚炎最強癢度的情形，將起床時及就寢時之癢度強度由患者自己在0~100 mm之間以線表示者。患者在試驗期間每日進行記錄。

其結果，安慰劑群VAS有降低約20%的變化，而CIM331投予群在每一用量群，投予1週後VAS開始降低，投予4週後以後維持約50%程度之降低(第1圖)。

【0083】 (3-2)評價項目：皮膚炎

Eczema Area Severity Index(EASI)分數係為了測定異位性皮膚炎之重度症度及範圍之工具。係將代表的患部的濕疹程度及所占比例，針對頭頸部、上肢、體幹及下肢之4個區域分別以無(0)、輕度(1)、中等度(2)、高度(3)評價發紅(紅斑)、厚度(硬結、丘疹、浮腫)、抓傷(搔破痕)及苔癬化之程度。治療試驗期間中，以1週或2週1次之頻率由醫師判定。從EASI分數在投予4週後之時點之距離基線之平

均變化量，解析投予4週後之搔癢VAS分數之減少區別率(亦即，減少率不到50%之群及50%以上之群)。

其結果，搔癢VAS分數之減少率為50%以上之群中，EASI分數之平均變化量為-11.5點，相較於不到50%之群或安慰劑群，EASI分數之減少量較大(第2圖)。

【0084】 (3-3)評價項目：生活品質(QOL)

(3-3-1)睡眠

Actiwatch(註冊商標)係穿戴在手腕，設計為於自由舉動下捕捉成為全身動作之指標之手腕的動作並加以記錄及保存之非侵襲型測定設備。受試者穿戴此裝備直到投予4週後(Week 4)為止。以客觀方法測定從入睡到醒來為止的包括實際時間、睡眠潛時、睡眠效率之其他參數。睡眠效率依下式算出。

[式1]

$$\text{睡眠效率} = \frac{\text{實際睡眠時間}}{\text{躺在床上的時間}}$$

其結果，睡眠效率在全群中，投予前為約60%，但在CIM331投予群的每一用量群皆於投予1週後開始認為睡眠效率有所改善，投予4週後(Week4)有最多約80%有所改善(第3圖)。

(3-3-2)DLQI

Dermatology Life Quality Index係皮膚科用之QOL評價工具DLQI(Finlay et al. 1994)，由10個問題構成。DLQI的問題分成以下6個項目：症狀・感情、日常活動、閒暇、勞動・學校、人際關係、治療。全部問題項目之分數合計求算DLQI。最大為30，最小為0。分數愈高則QOL愈低。

患者每2週或每4週進行記錄。其結果，就投予4週後之變化，安慰劑群平均降0.7點，CIM331群則平均降5.4-6.3點。

【0085】 (3-4)評價項目：外用類固醇之使用量

對每一患者皆併用外用類固醇(Locoid(註冊商標)；氫皮質酮丁酸酯)。又，外用類固醇之使用量可視患者狀態適當增減。

其結果，Locoid之使用量在安慰劑投予群有增加的傾向，反觀在CIM331投予群，每一用量群皆於投予1週後開始顯示減少的傾向(第4圖)。

【0086】 (3-5)評價項目：CIM331之血清中濃度變化與藥物動態參數值

日本人異位性皮膚炎患者之血清中CIM331濃度之變化顯示於第5圖，藥物動態參數值顯示於表1。

【0087】 [表1]

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

【0088】 其結果，CIM331之投予4.46~5.66日後(平均值，以下同)，CIM331到達最高血清中濃度。之後於血清中消失半衰期(t_{1/2})12.6~14.6日顯示緩慢消失。0.3mg/kg群、1mg/kg群及3mg/kg群之C_{max}各為2.20、6.50及19.4 $\mu\text{g/mL}$ ，AUC_{inf}各為49.2、161及489日* $\mu\text{g/mL}$ 。又，CIM331單次皮下投予時之AUC_{inf}、AUC_{last}及C_{max}和投予量成比例增加。血清中之CIM331濃度，依存於用量，維持某一定以上之濃度之期間被認為有延長之傾向。又，在本試驗中，CIM331投予獲致之搔癢抑制效果和暴露之關連性並不明確。

又，表中，各用語各指如下的含意。

AUC_{inf}：從時間0外插到無限時間之AUC

AUC_{last}：從時間0到血漿中濃度可定量之最終時點為止之AUC

CL/F：巨觀的廓清率

C_{\max} ：最高血中濃度

MRT：平均滯留時間

$t_{1/2}$ ：消失半衰期

T_{\max} ：最高血中濃度到達時間

【0089】 (3-6)探索的評價項目：有效性

由該等結果發現：CIM331會改善異位性皮膚炎患者之搔癢、皮膚炎、及QOL。本試驗係顯示IL-31拮抗劑對於因異位性皮膚炎而產生之搔癢為有效之首次臨床試驗成績報告。藉此，CIM331基於阻斷搔癢抓傷循環(Itch Scratch Cycle)之新作用機轉，可期待不只是改善因異位性皮膚而產生之搔癢，尚可改善皮膚炎及QOL。又，已知伴隨搔癢之抓破是使皮疹惡化之增惡因子，因為抓破造成皮膚受到機械性損傷，阻隔機能降低，因為通過表皮而侵入之外來抗原所致之發炎反應增強，造成皮膚炎惡化及搔癢增惡。如此的抓破-皮膚炎惡化-搔癢惡化之惡性循環，已知為搔癢抓傷循環(Itch Scratch Cycle)(例如:Wahlgren CF. J Dermatol 1999;26:770-9; Homey B, et al. J Allergy Clin Immunol 2006;118:178-89)。

【0090】 [實施例4]

異位性皮膚炎患者為對象之重複皮下投予

(4-1)第II期重複投予試驗

第II期重複投予試驗之受試藥群中，將外用治療之效果不足或無容忍性之中度症及重度症之異位性皮膚炎患者約250名為對象，依以下要領將CIM331或安慰劑中任一者對於腹部進行皮下投予。CIM331之單位體重之投予量及投予液濃度如下所示，將單位體重為 $20\mu\text{L}/\text{kg}$ 之液量緩慢投予。受試者之體重超過120kg時，設體重為120 kg，製備治療試驗藥。又，治療試驗藥係將1 mL中含有100 mg之CIM331抗體之液體就每1個小玻璃瓶填充1.53 mL並使其冷凍乾燥而得之製劑以注射用水溶解，製成投予液，並使用另外溶解之安慰劑溶液，進一步稀釋成目

的之投予濃度。

【0091】 [表2]

CIM331之用量 (mg/kg)	CIM331 投予液濃度 (mg/mL)
0.1	5
0.5	25
2.0	100

【0092】 投予CIM331之對象患者係選擇以固定用法繼續4週以上實施外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑之投藥仍無充分效果、或對於標準的外用治療無容忍性之患者、或無法實施標準的外用治療的患者(禁忌等)，且符合以下基準之異位性皮膚炎患者。

- Eczema Area Severity Index為10以上
- sIGA分數為3以上
- 搔癢VAS \geq 50mm

【0093】 本治療試驗由2個部分構成。A部分係隨機、雙盲實驗、安慰劑對照、平行群間比較試驗(Week 0~Week 12)。B部分係雙盲實驗投予繼續期間，再經歷52週對於受試者繼續投予CIM331(Week 12~Week 64)。A部分之受試者約250名以1:1:1:1:1之比隨機地分派到4個受試藥群(各群約50名)及安慰劑群(約50名)中任一者。

A部分

- 每4週皮下投予CIM331(0.1 mg/kg)、(Day 1、Week 4及Week 8投予)
- 每4週皮下投予CIM331(0.5 mg/kg)、(Day 1、Week 4及Week 8投予)
- 每4週皮下投予CIM331(2.0 mg/kg)、(Day 1、Week 4及Week 8投予)
- 每8週皮下投予CIM331(2.0 mg/kg)、(Day 1及Week 8投予，之後於Week 4投予安慰劑)
- 每4週進行安慰劑皮下投予(Day 1、Week 4及Week 8投予)

更具體而言，A部分中，接受1次以上治療試驗藥或安慰劑之投予之患者有
第 76 頁，共 89 頁(發明說明書)

264例，接受每4週皮下投予安慰劑0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.0mg/kg之群、及每8週皮下投予2.0mg/kg之群，各有53例、53例、54例、52例及52例。

B部分

在A部分分派到安慰劑群之受試者，於B部分再度隨機地分派到每4週皮下投予CIM331(0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.0 mg/kg)之群。

在A部分隨機分派到受試藥群之受試者，再分派到和A部分為相同用量群，Week 12以後再繼續相同治療。

- 每4週皮下投予CIM331(0.1 mg/kg)，合計52週
- 每4週皮下投予CIM331(0.5 mg/kg)，合計52週
- 每4週皮下投予CIM331(2.0 mg/kg)，合計52週
- 每8週皮下投予CIM331(2.0 mg/kg)，合計52週(對於此群之受試者，將CIM331與安慰劑每4週交替投予。)

【0094】 (4-2)補救治療

對於未認為搔癢VAS或皮膚症狀有改善之受試者，於初次投予4週以後由醫師判斷使用外用藥作為補救治療。「未認為有改善」之定義，係指以下全部符合的情形：

- (1)從基線時起，未認為sIGA分數有改善。
- (2)sIGA分數為3以上。
- (3)從基線時起的搔癢VAS改善率未達10%，最近之搔癢VAS為50 mm以上。

【0095】 (4-3)評價項目：

- 搔癢強度之評價係依Visual Analog Scale (VAS)(Furie et al.2013)進行。VAS係於100 mm之直線中，令0 mm為無癢度，100 mm為能想像到最惡劣的癢度的情形，由患者自己在0~100 mm之間以線表達過去24小時之癢度強度。
- 搔癢Verbal rating scale(VRS)係由受試者以無癢度(0)、輕癢度(1)、中等度

之癢度(2)、重度癢度(3)、或非常重度之癢度(4)之5階段VRS(Reich et al. 2012)評價過去24小時中之搔癢程度。

- Eczema Area Severity Index(EASI)分數係為了測定異位性皮膚炎之重度症度及範圍之工具。係將代表的患部的濕疹程度及所占之比例就頭頸部、上肢、體幹及下肢之4個區域分別以無(0)、輕度(1)、中等度(2)、高度(3)評價發紅(紅斑)、厚度(硬結、丘疹、浮腫)、抓傷(搔破痕)及苔癬化之程度。

- SCORing Atopic dermatitis(SCORAD)係為了評價濕疹之範圍及重度症度之臨床工具(European Task Force on Atopic Dermatitis 1993)。

- static Investigator's Global Assessment (sIGA)係從clear到very severe disease的6階段(0 = clear, 1 = almost clear, 2 = mild disease, 3 = moderate disease, 4 = severe disease, 5 = very severe disease)，使用紅斑、浸潤、丘疹、滲出及痂皮之臨床特性評價在評價時點之綜合性重度症度。

- 異位性皮膚炎病變部之Body surface area(BSA)代表病變部佔全身之比例。

- 睡眠障礙VAS，係由受試者以從「無睡眠問題」(0)到「完全不能睡眠」(10)之VAS(Furue et al. 2013)評價過去24小時中之睡眠障礙之程度。

- Dermatology Life Quality Index係皮膚科用之QOL評價工具DLQI(Finlay et al. 1994)，由10個問題構成。DLQI之問題分成以下6個項目：

症狀・感情、日常活動、閒暇、勞動・學校、人際關係、治療。將全部問題項目分數合計，求出DLQI。最大為30，最小為0。分數愈高代表QOL愈低。

- 活動記錄(actigraphy)

Actiwatch係穿戴在手腕，設計為於自由舉動下捕捉成為全身動作之指標之手腕的動作並加以記錄及保存之非侵襲型測定設備。受試者從前觀察期間開始時穿戴此裝備直到Week 4為止。以客觀方法測定從入睡到醒來為止的包括實際時間、睡眠潛時、睡眠效率之其他參數。睡眠效率依下式算出。

【0096】 (4-4)解析手段、解析方法等：

在每4週皮下投予CIM331之群中，主要評價項目係比較投予開始12週後之搔癢VAS和投予開始時的改善率，確認4週1次CIM331投予之各用量群對比於安慰劑之優越性・有效性。主要解析方法係使用共分散分析(Analysis of covariance, ANCOVA)。具體而言，設投予開始12週後之搔癢VAS和投予開始時比較之改善率作為回應變數，將治療群套用到以固定效果、投予開始時之搔癢VAS及地域(日本、歐洲、美國)作為共變量的模型。主要解析中，檢定之顯著水準使用單側0.025，基於封閉檢測程序之原理，從高用量逐次地將2群比較，並考慮檢定之重複所致之多重性。作為主要之解析對象群體，使用已排除認為已嚴重偏離治療試驗實施計畫書中之一部分受試者、早期中止治療試驗之受試者、及已投予了分派了不同之治療試驗藥之受試者等後的符合方案(per-protocol(PP))群體。將接受補救治療後測得之數據皆除外，將欠缺值利用LOCF(Last Observation value Carrying Forward after baseline)補足。

【0097】 於A部分接受了治療試驗藥或安慰劑之投予之患者中，主要解析對象群體為每4週皮下投予安慰劑0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.0mg/kg之群，及每8週皮下投予2.0mg/kg之群，各為46例、46例、45例、47例及45例。

每4週之投予群中，主要評價項目為投予開始12週後之搔癢VAS之開始時起的改善率(最小方均)和安慰劑之差，於0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.0mg/kg各為-21.39%($p=0.0027$)、-41.16%($p<0.0001$)、-40.39%($p<0.0001$)。

又，本事例為探索的用量設定試驗，故主要解析以外可實施副解析，並綜合探討投予量。此時，雖是探索的探討，但檢定之顯著水準設單側0.025為基準。雖不欲限定，具體而言，ANCOVA以外，可利用Mixed-effects model repeated measures approach(MMRM)、不拘於模型之匯總統計量之計數、利用治療試驗藥投予後之規定觀測時點獲得之可利用之全部數據之Intent-to-Treat(ITT)解析對象

群體、利用接受補救治療後測得之數據、或適當確認不補足欠缺值之解析之結果並綜合性地探討。又，對於搔癢VAS，可利用投予開始12週後以外之時點、或利用相較於投予開始時之改善率所對應之變化量或各時點之值，將此等連續量或某閾值作為基準之改善症例之比例作為回應變數之模型解析作為評價對象亦可。針對如此的解析，可以考慮重要的部分群體。搔癢VAS以外之副有效性評價項目也可同樣地解析。

針對每8週皮下投予CIM331之群也可同樣地進行探索性比較。

【0098】 · 改善之受試者之比例：搔癢VAS、EASI、SCORAD

按各項目，算出基線時起到各時點為止，認為有25%、50%及75%之改善之受試者之比例。

A部分之每4週投予之投予群之結果，於PP群體之接受補救治療後測得之數據全部除外且將欠缺值以LOCF補足的情形，投予開始12週後認為搔癢VAS有50%改善之受試者之比例，安慰劑群為21%，0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群各為41%、67%、59%。認為有75%改善之受試者之比例，安慰劑群為12%，另一方面，0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群各為14%、49%、44%。

同樣，投予開始12週後之EASI認為有50%之改善之受試者之比例，安慰劑群為33%。另一方面，0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群各為43%、51%、41%。認為有75%之改善之受試者之比例，安慰劑群為14%，另一方面，0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群各為23%、37%、22%。

投予開始12週後，認為SCORAD有50%之改善之受試者之比例，安慰劑群為15%，另一方面，0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群各為18%、39%、31%。認為有75%之改善之受試者之比例，安慰劑群為3%，0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群各為0%、15%、17%。

【0099】 · 改善2分以上之受試者之比例：sIGA、搔癢VRS

第 80 頁，共 89 頁(發明說明書)

算出從各項目之基線時到各時點為止改善2分以上之受試者之比例。

A部分之每4週投藥之投予群之結果，於投予開始12週後，sIGA改善2分以上之受試者之比例，安慰劑群為12%，另一方面，0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群各為21%、30%、22%。

投予開始12週後，搔癢VRS改善2分以上之受試者之比例，安慰劑群為5%，0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、2.0mg/kg群各為14%、47%、30%。

【0100】 · 改善度：搔癢VAS、EASI、SCORAD、sIGA、異位性皮膚炎病變部之BSA、搔癢VRS、睡眠障礙VAS

各項目之基線時起到各時點為止之改善度以記述統計彙整。

A部分之每4週投藥之投予群之結果，於PP群體接受補救治療後測得之數據全部除外的情形，搔癢VAS之改善率，在投予4週後，安慰劑群顯示12%之改善，另一方面，0.1mg/kg群顯示39%之改善，0.5mg/kg群顯示55%之改善，2.0mg/kg群顯示46%之改善。投予12週後，安慰劑群有24%之改善率，另一方面，0.1mg/kg群有47%之改善率，0.5mg/kg群有68%之改善率、2.0mg/kg群有67%之改善率。

同樣，EASI之投予12週後之改善率為安慰劑群38%，反觀0.1mg/kg群為34%、0.5mg/kg群為54%、2.0mg/kg群為48%。SCORAD之投予12週後之改善率，安慰劑群為22%，反觀0.1mg/kg群為37%、0.5mg/kg群為45%、2.0mg/kg群為47%。sIGA之投予12週後之改善率，安慰劑群為13%，反觀0.1mg/kg群為25%、0.5mg/kg群為34%、2.0mg/kg群為28%。BSA之投予12週後之改善率，安慰劑群為31%，0.1mg/kg群為25%、0.5mg/kg群為26%、2.0mg/kg群為33%。搔癢VRS之投予12週後之改善率，安慰劑群為18%，反觀0.1mg/kg群為42%、0.5mg/kg群為58%、2.0mg/kg群為58%。睡眠障礙VAS之投予12週後之改善率，安慰劑群為31%，反觀0.1mg/kg群為57%、0.5mg/kg群為65%、2.0mg/kg群為67%。

【0101】 · 直到反應之時間：搔癢VAS、EASI、SCORAD、sIGA

第 81 頁，共 89 頁(發明說明書)

2125-15415APF-TW

搔癢VAS、EASI及SCORAD中，從基線時起改善直到25%、50%、75%為止之時間、及於sIGA，從基線時改善直到2分為止之時間，使用Kaplan-Meier估計值匯總為經時的累積發生率。

A部分之每4週之投予群之結果為:搔癢VAS中，50%之患者從基線時直到達25%、50%、75%改善為止之時間，安慰劑群各為11週、未達成、未達成，另一方面，0.1mg/kg群各為2週、4週、未達成，0.5mg/kg群各為2週、2週、5週，2.0mg/kg群各為2週、4週、未達成。又，使用Kaplan-Meier估計值開始投予後12週，基線時到25%、50%、75%改善之達成率為安慰劑群各為52%、38%、22%，另一方面，0.1mg/kg群各為84%、66%、38%，0.5mg/kg群各為95%、80%、68%，2.0mg/kg群各為94%、71%、48%。

同樣，EASI中，50%之患者從基線時到改善25%、50%、75%為止之時間，安慰劑群各為6週、12週、未達成，另一方面，0.1mg/kg群各為2週、4週、未達成，0.5mg/kg群各為2週、4週、12週，2.0mg/kg群各為2週、6週、未達成。又，使用Kaplan-Meier估計值之投予開始後12週後之從基線到改善25%、50%、75%之達成率，安慰劑群各為68%、51%、23%，0.1mg/kg群各為71%、66%、37%，0.5mg/kg群各為84%、73%、53%，2.0mg/kg群各為93%、67%、28%。

SCORAD中，50%之患者從基線時到改善25%、50%、75%為止之時間為，安慰劑群各為6週、未達成、未達成，另一方面，0.1mg/kg群各為2週、未達成、未達成，0.5mg/kg群各為3週、10週、未達成，2.0mg/kg群各為2週、未達成、未達成。又，使用Kaplan-Meier估計值之投予開始後12週後之基線時到25%、50%、75%改善之達成率，安慰劑群各為57%、40%、6%，另一方面，0.1mg/kg群各為78%、46%、9%，0.5mg/kg群各為78%、55%、30%，2.0mg/kg群各為NE(無法算出)、46%、25%。

sIGA中，50%之患者從基線時到改善2分為止之時間，安慰劑群之0.1mg/kg

群、0.5mg/kg群及2.0mg/kg群皆直到12週後仍未達成。又，使用Kaplan-Meier估計值之投予開始後12週後之基線時到2分改善之達成率，安慰劑群為30%，另一方面，0.1mg/kg群為36%，0.5mg/kg群為47%，2.0mg/kg群為38%。

【0102】 · 直到接受補救治療為止之期間

直到接受補救治療為止之期間使用Kaplan-Meier估計值匯總作為經時的累積發生率。未接受補救治療之受試者，以A部分之Week 12來院(或B部分之Week 64來院)、或治療試驗之提早中止時中的較早者審查。

A部分之每4週之投予群之結果為:50%之患者從基線時到接受補救治療為止之時間，安慰劑群、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群及2.0mg/kg群皆於直到12週後仍未到達。又，25%之患者從基線時到接受補救治療為止之時間，安慰劑群、0.1mg/kg群、0.5mg/kg群、及2.0mg/kg群各為5週、9週、未到達、及9週。

【0103】 · 接受補救治療之受試者之比例

在各時點算出接受補救治療之受試者之比例。

A部分之每4週之投予群之結果為:接受補救治療之受試者之比例，安慰劑群為39.1%，反觀0.1mg/kg群為26.1%，0.5mg/kg群為24.4%，2.0mg/kg群為29.8%。

· 活動記錄(actigraphy)

由A部分之每4週之投予群之活動記錄的結果，入睡到醒來為止的實際時間在投予4週後，安慰劑群增加7.3分鐘，反觀0.1mg/kg群增加49.5分鐘，0.5mg/kg群增加53.1分鐘，2.0mg/kg群增加48.2分鐘。睡眠潛時(上床後直到睡著為止的時間)，在投予4週後，安慰劑群縮短4.3分鐘，反觀0.1mg/kg群縮短17.6分鐘，0.5mg/kg群縮短14.8分鐘，2.0mg/kg群縮短12.7分鐘。

【0104】 又，A部分之8週投予1次CIM331之群中，接受補救治療後測得之數據全部除外而得之投予12週後搔癢VAS之開始時起的改善率之平均值為70%。

【0105】 從為主要臨床目標(日文：プライマリーエンドポイント)之投予12週時之搔癢VAS之結果、EASI、及sIGA等皮膚炎指標相關之A部分之該等結果，認為0.5mg/kg/4週之投予群的對於搔癢及皮膚炎的效果達到最大。

【0106】 · 最適投予量之模擬

關於投予量，從更便利性的改善的觀點出發，從單位體重之投予量到固定用量之最適用法用量進行模型化&模擬並評價。

先進行單位體重之用量與固定用量的暴露比較，從藥物動態之觀點探討最適用法用量。CIM331之血清中藥物濃度良好地擬合於伴隨1次吸收過程之1隔室模型。又，將體重作為共變量，使用allometry式套入到模型參數。模型參數如下所示。

【0107】 [表 3]

參數	單位	估計	自助抽樣的 90%區間 (Bootstrapped 90% interval)
CL/F	L/day	0.327	0.312-0.343
ALB 之共變效果		-1.72	-2.00--1.38
V/F	L	7.46	7.12-7.83
Ka	1/day	0.514	0.442-0.609
個體間變異			
CL/F 之變量		0.186	0.142-0.239
V/F 之變量		0.179	0.123-0.244
ka 之變量		0.276	0.182-0.377
CL/F 與 V/F 之共變量		0.134	0.0871-0.185
殘餘變量			
對數常態錯誤(CV)	%	15.5	14.0-17.1

【0108】 使用前述1隔室模型實施模擬，體重與暴露之關係性如第10圖所示。圖中之A代表投予0.5mg/kg或2mg/kg時之假設暴露，圖中之B、C及D各代表

投予50、75及100mg/body投予時之假設暴露，圖中之參考線代表2mg/kg之假設之暴露上限(1060 μ g*day/mL)及0.5mg/kg之暴露下限(44 μ g*day/mL)。

投予量為固定50mg時，推測體重未達100kg時大概超出0.5 mg/kg之暴露下限，又，固定100mg時，於低體重時推測會超出2mg/kg之暴露上限。又，固定75mg時，推測0.5mg/kg或2mg/kg會進入獲得之暴露之範圍。藉由該等，據認為4週投予1次固定50mg(惟，體重超過100kg時為100mg)或固定75mg的量，可獲得和第II期試驗獲得之暴露為同樣的暴露。

【0109】 然後利用PK-PD解析針對搔癢VAS實施模型化&模擬。搔癢VAS之部分使用indirect turnover model並進行尺度變換。確認模型預測值良好地模仿實測值。算出之模型參數如下所示。

【0110】 [表 4]

參數	單位	估計	自助抽樣的 90%區間 (Bootstrapped 90% interval)
Kout	1/day	0.0710	0.0578-0.0839
安慰劑效果	-	0.554	0.400-0.769
Imax	-	0.893	0.490-1.50
IC50	μ g/mL	3.21	0.956-9.43
個體間變異			
Kout 之變量	-	0.581	0.396-0.809
安慰劑效果之變量	-	0.983	0.737-1.46
Imax 之變量	-	1.81	0.712-3.01
殘餘變量			
附加性錯誤	-	0.0276	0.0193-0.0354
比例錯誤(CV)	%	25.9	23.3-28.7

【0111】 使用模型實施模擬。推測之CIM331投予1年後之搔癢VAS如第11圖所示。

每4週之固定投予量為25mg/body以上，較佳為50mg/body以上時，推測搔癢VAS為和0.5mg/kg或2mg/kg顯示同樣的值。

【0112】 (4-5)CIM331與外用類固醇劑等之併用投予之效果

A部分不容許併用保濕劑以外之對付異位性皮膚炎之治療藥，B部分可容許併用分類為輕微(Mild)的外用類固醇劑(氫皮質酮、地奈德、普賴蘇濃等)、外用鈣調磷酸酶抑制劑(Pimecrolimus、Tacrolimus等)及抗組織胺劑(例如fexofenadine等)。外用類固醇劑之評級分類係依據NICE Guideline CG57 "Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years"，並追加只在日本、美國使用之製劑，定出基準。A部分期間即便未因CIM331之投予而有足夠搔癢改善效果，在皮膚炎改善效果不足的患者，於B部分開始後除了CIM331更併用短期間或必要期間之外用類固醇劑等，認為有繼續且顯著的皮膚炎改善效果。

第II期重複投予試驗中，因為投予CIM331而抑制搔癢，能切斷抓破導致之阻隔機能降低→外來抗原之侵入導致之發炎反應增強→皮膚炎惡化→搔癢之增惡的惡性循環，獲得皮膚炎之改善效果。又，針對認為因CIM331之投予而有充分的搔癢改善效果但皮膚炎改善效果不足的患者，藉由CIM331之投予外更併用短期間之外用類固醇劑等，獲得皮膚炎之持續性改善。因此啟示若利用CIM331持續地抑制搔癢，且同時併用外用類固醇劑以抑制現存之發炎反應，能防止搔癢抓傷循環(Itch Scratch Cycle)所致之新的異位性皮膚炎的增惡，能更有效果地改善皮膚炎。

【0113】 (4-6)預測的結果與有利的效果

藉由每4週或每8週重複投予CIM331，血清中CIM331濃度成為穩定狀態，可持續地發揮對於異位性皮膚炎患者之搔癢的效果。又，搔癢改善效果之維持，亦即伴隨阻斷搔癢抓傷循環(Itch Scratch Cycle)，可以改善皮膚炎，可改善QOL。

可確認合計64週之長期之有效性輪廓。

再者，例如：目前之異位性皮膚炎之全身治療方法需1日數次吃藥、或在患部塗藥，或紫外線療法時，需每週1~2次到院，有鑑於此，每4週或每8週重複投予CIM331之治療態樣能期待顯著減輕患者之服藥負擔、到院負擔等，對於患者之QOL改善有所貢獻。

【0114】 (4-7)許可後之CIM331之一實施態樣

雖不限定，CIM331也可對於外用治療的效果不足或無容忍性之中度症及重度症之異位性皮膚炎患者投予。

CIM331可例如：每2週~12週，具體而言，例如：每2週、每3週、每4週、每5週、每6週、每7週、每8週、每9週、每10週、每11週、或每12週以1次、或每個月、每2個月、或每3個月每1次以皮下以等量投予量且同一投予間隔重複投予。

CIM331之單位體重之之投予量及投予液濃度，可基於第II期重複投予試驗結果、其他試驗結果等適當決定。例如：異位性皮膚炎患者之體重超過120kg時，可就體重為120kg製備治療試驗藥。又，意欲將CIM331對於異位性皮膚炎患者以mg/body投予時，可從第II期重複投予試驗結果等，將CIM331之投予量從mg/kg換算為mg/body，並選擇適當且妥當的投予量(mg/body)並投予。於此時，從mg/kg換算為mg/body之換算邏輯雖不限定，應可理解可使用以下邏輯由該技術領域中有通常知識者適當決定。

假設存在CIM331之最低有效血清中濃度與最大容忍(經驗)血清中濃度，從第II期試驗之結果探討在此濃度範圍內，將mg/kg之投予量變更為mg/body之投予量以不拘體重而獲得血清中CIM331濃度。又，低體重孩童用之投予量，以mg/body可能暴露會顯著增大，故此時以mg/kg投予的方式探討。從現在實施之第II期試驗之結果，決定最低有效血清中濃度與最大容忍血清中濃度，並以上述方式整理暴露，以進行變換為mg/body。

於一非限定的實施態樣，對於成人或孩童之異位性皮膚炎患者，可以從選自0.1mg~1000mg/body、例如0.2mg~360mg/body，較佳為10mg~200mg/body、10mg~100mg/body、25mg~100mg/body、50mg~100mg/body、或50mg~75mg/body之中的投予量選出一點，以上述投予間隔以皮下等量且相同投予間隔重複投予。又，為了避免歧義而指明，例如記載為0.1mg~1000mg/body時，係意欲個別具體地如0.1mg/body、0.2mg/body、0.3mg/body、0.4mg/body、. . . 49.9mg/body、50mg/body、50.1mg/body、50.2mg/body、. . . 99.8mg/body、99.9mg/body、100mg/body、100.1mg/body、100.2mg/body、. . . 199.9mg/body、200mg/body、200.1mg/body、. . . 359.8mg/body、359.9mg/body、360mg/body、360.1mg/body、. . . 999.8mg/body、999.9mg/body、1000mg/body般記載以0.1mg/body之變動量包括在0.1mg~1000mg/body之間的各投予量。因此接觸本記載之該技術領域中有通常知識者從例如:0.1mg~1000mg/body之記載，當然可直接且無歧義地理解例如:55mg/body、56.5mg/body等值係個別具體地記載於本實施例。

或非限定的另一實施態樣中，對於孩童之異位性皮膚炎患者，可將選自於0.01mg~10mg/kg、例如:0.1mg~3mg/kg，較佳為0.2mg~2mg/kg之中的投予量選擇一點，以上述投予間隔以皮下等量且相同投予間隔重複投予。又，為了避免歧義而指明，例如記載為:0.01mg~10mg/kg時，係意欲個別具體地如0.01mg/kg、0.015mg/kg、0.02mg/kg、0.025mg/kg、0.03mg/kg、0.035mg/kg、0.04mg/kg、. . . 0.125mg/kg、. . . 0.49mg/kg、0.495mg/kg、0.5mg/kg、0.505mg/kg、0.51mg/kg、. . . 0.98mg/kg、0.985mg/kg、0.99mg/kg、0.995mg/kg、1mg/kg、1.005mg/kg、1.01mg/kg、. . . 1.49mg/kg、1.495mg/kg、1.5mg/kg、1.505mg/kg、1.51mg/kg、. . . 1.98mg/kg、1.985mg/kg、1.99mg/kg、1.995mg/kg、2mg/kg、2.005mg/kg、2.01mg/kg、. . . 2.99mg/kg、2.995mg/kg、3mg/kg、3.005mg/kg、

3.01mg/kg、 . . . 9.98mg/kg、9.985mg/kg、9.99mg/kg、9.995mg/kg、10mg/kg
般記載以0.005mg/kg之變動量包括在0.01mg~10mg/kg之間的各投予量。因此接觸本記載之該技術領域中有通常知識者從例如:0.01mg~10mg/kg之記載，當然可直接且無歧義地理解例如: 0.75mg/kg、1.245mg/kg等值係個別具體地記載於本實施例。

【0115】 [參考實施例1]

IgG抗體之表現與精製

抗體表現使用以下方法進行。將來自人胎兒腎癌細胞之HEK293H株(Invitrogen)懸浮在含10 % 胎牛血清(Invitrogen)之DMEM培養基(Invitrogen)，以 $5\sim 6 \times 10^5$ 細胞/mL之細胞密度各接種10 mL到黏著細胞用培養皿(直徑10 cm, CORNING)之各皿，在CO₂培養箱(37°C、5 % CO₂)內培養一日夜後，抽吸去除培養基，並添加CHO-S-SFM-II(Invitrogen)培養基6.9 mL。將製備的質體以脂轉染法(lipofection法)導入到細胞。回收獲得之培養上清液後，進行離心分離(約2000 g、5分鐘、室溫)將細胞除去，再通過0.22 μ m濾器MILLEX(R)-GV(Millipore)滅菌，獲得培養上清液。在獲得之培養上清液中使用rProtein A Sepharose™ Fast Flow(Amersham Biosciences)以該技術領域中有通常知識者公知之方法精製。精製抗體之濃度，係使用分光光度計測定於280 nm之吸光度。從獲得之值使用記載於Protein Science 1995;4:2411-2423之方法算出之吸光係數，算出抗體濃度。

【符號說明】

無。

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人工合成的胜肽序列

<400> 3

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人工合成的胜肽序列

<400> 4

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Val Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人工合成的胜肽序列

<400> 5

Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人工合成的胜肽序列

<400> 6

Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人工合成的胜肽序列

<400> 7

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8

<211> 107
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人工合成的胜肽序列

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 9
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人工合成的胜肽序列

<400> 9

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys

210

215

220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

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

<210> 10
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人工合成的胜肽序列

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 11
 <211> 764
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 11

Met Cys Ile Arg Gln Leu Lys Phe Phe Thr Thr Ala Cys Val Cys Glu
 1 5 10 15

Cys Pro Gln Asn Ile Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly
 20 25 30

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
 35 40 45

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
 50 55 60

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
 65 70 75 80

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
85 90 95

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
100 105 110

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
115 120 125

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
130 135 140

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
145 150 155 160

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
 420 425 430

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
 435 440 445

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
 450 455 460

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
 465 470 475 480

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
 485 490 495

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
 500 505 510

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
 515 520 525

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
 530 535 540

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
 545 550 555 560

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
 565 570 575

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro
 580 585 590

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys
 595 600 605

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile
 610 615 620

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu
 625 630 635 640

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala
 645 650 655

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Tyr Val
 660 665 670

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

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

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

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

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

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

<210> 12
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人工合成的胜肽序列

<400> 12

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

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

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

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

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

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

<210> 13
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>

<223> 人工合成的胜肽序列

<400> 13

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser Gly
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
 85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 14

<211> 324

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人工合成的胜肽序列

<400> 14

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro

<210> 15
<211> 326
<212> PRT
<213> 人類

<400> 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗人IL-31RA中和抗體的用途，其係用於製備預防及/或治療異位性皮膚炎的藥物，其中該抗人IL-31RA中和抗體係用於根據以下(a)投予給患有或可能患有異位性皮膚炎的受試者：

(a) 以初始劑量投予給成人受試者，且以0.5mg/kg/4週等量且相同投予間隔的繼續用量接續投予，其中該初始劑量與該繼續用量不同，

且其中該抗人IL-31RA中和抗體為以下(1)~(3)的任一者：

(1) 一抗IL-31RA抗體，包括一H鏈可變區，其包括序列編號：1所示的CDR1、序列編號：2所示的CDR2以及序列編號：3所示的CDR3，以及包括一L鏈可變區，其包括序列編號：4所示的CDR1、序列編號：5所示的CDR2以及序列編號：6所示的CDR3；

(2) 一抗IL-31RA抗體，包括序列編號：7所示的一H鏈可變區及序列編號：8所示的一L鏈可變區；

(3) 一抗IL-31RA抗體，包括序列編號：9所示的一H鏈及序列編號：10所示的一L鏈。

【請求項2】 如請求項1所述之抗人IL-31RA中和抗體的用途，其中該藥物是用於預防及/或治療由異位性皮膚炎所引起的搔癢症。

【請求項3】 如請求項2所述之抗人IL-31RA中和抗體的用途，其中該藥物是用於改善由搔癢症所引起的睡眠障礙。

【請求項4】 如請求項3所述之抗人IL-31RA中和抗體的用途，其中睡眠障礙的改善是使入睡到醒來為止的時間增加及/或使睡眠潛時(上床後直到睡著之時間)縮短。

【請求項5】 如請求項1所述之抗人IL-31RA中和抗體的用途，其中該抗人IL-31中和抗體包括IgG2的H鏈不變區序列的胺基酸變體，且該胺基酸變體包括

在天然型IgG2之H鏈不變區序列(序列編號：15)中419位(EU編號法)的麩胺酸，其中相較於一參考抗體，該抗體表現出增長的血漿半衰期，該參考抗體包括419位的胺基酸變異以外的胺基酸序列為相同之天然型IgG2之H鏈不變區序列。

【請求項6】如請求項5所述之抗人IL-31RA中和抗體的用途，其中該抗人IL-31RA中和抗體由於419位取代為麩胺酸之胺基酸取代所致的等電點(pI)降低，表現出增長的血漿半衰期。

【請求項7】如請求項1所述之抗人IL-31RA中和抗體的用途，其中該抗人IL-31RA中和抗體包括序列編號：9所示的H鏈及序列編號：10所示的L鏈。

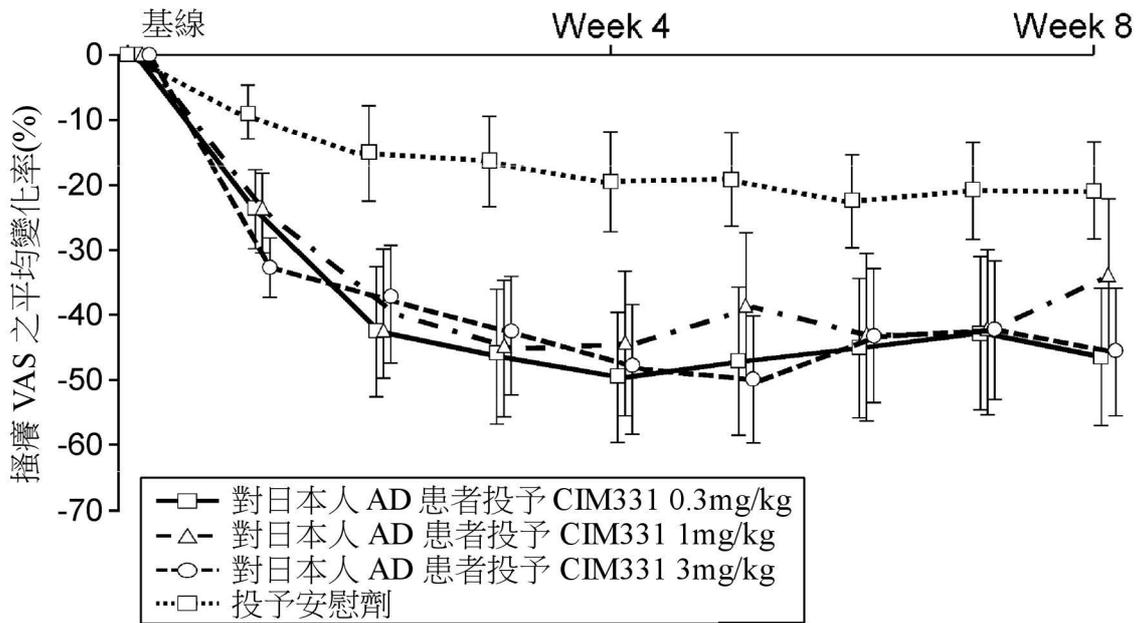
【請求項8】如請求項1所述之抗人IL-31RA中和抗體的用途，其中該抗人IL-31RA中和抗體係以皮下投予。

【請求項9】如請求項1所述之抗人IL-31RA中和抗體的用途，其中該藥物係與外用類固醇劑或外用鈣調磷酸酶抑制劑併用，其中該抗人IL-31RA中和抗體係在該外用類固醇劑或該外用鈣調磷酸酶抑制劑投予前、投予同時或投予後進行投予。

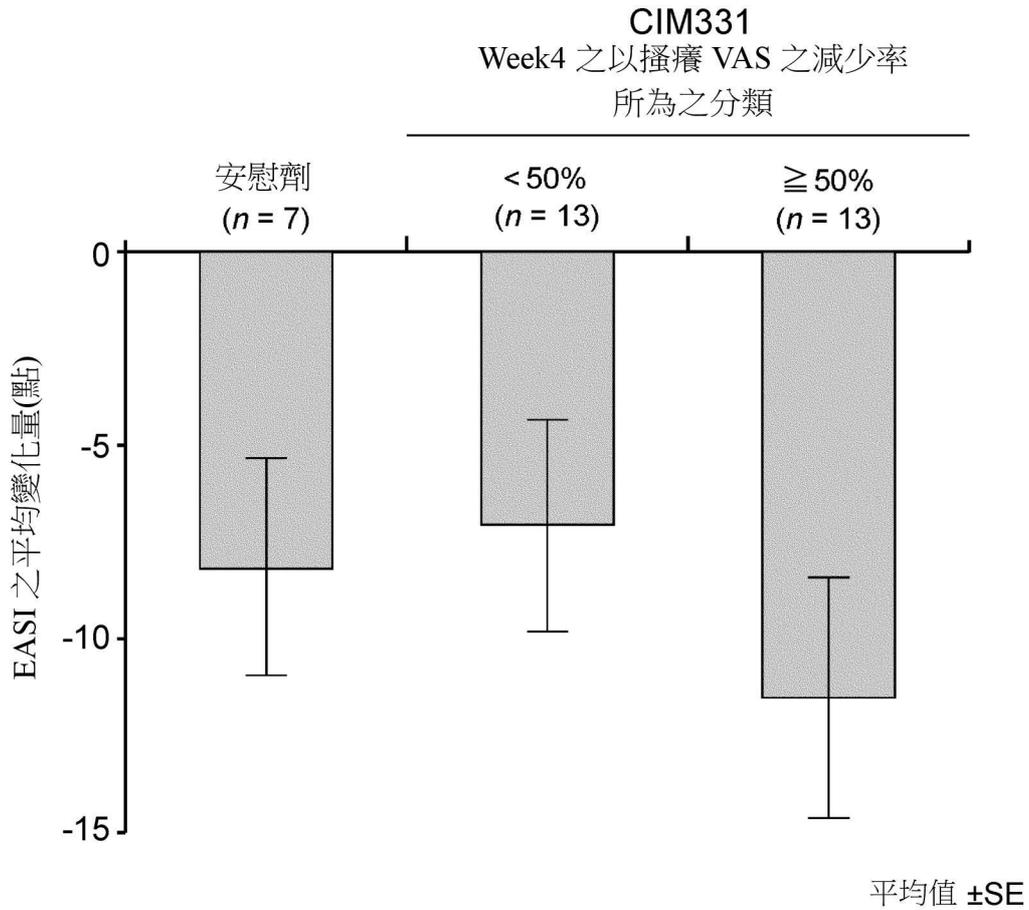
【請求項10】如請求項9所述之抗人IL-31RA中和抗體的用途，其中比起作為單劑連續投予時該外用類固醇劑或該外用鈣調磷酸酶抑制劑的所需劑量，該外用類固醇劑或該外用鈣調磷酸酶抑制劑與抗人IL-31RA中和抗體併用可降低該外用類固醇劑或該外用鈣調磷酸酶抑制劑併用時的劑量。

【請求項11】如請求項1所述之抗人IL-31RA中和抗體的用途，其中該異位性皮膚炎是由IL-31信號所引起的異位性皮膚炎。

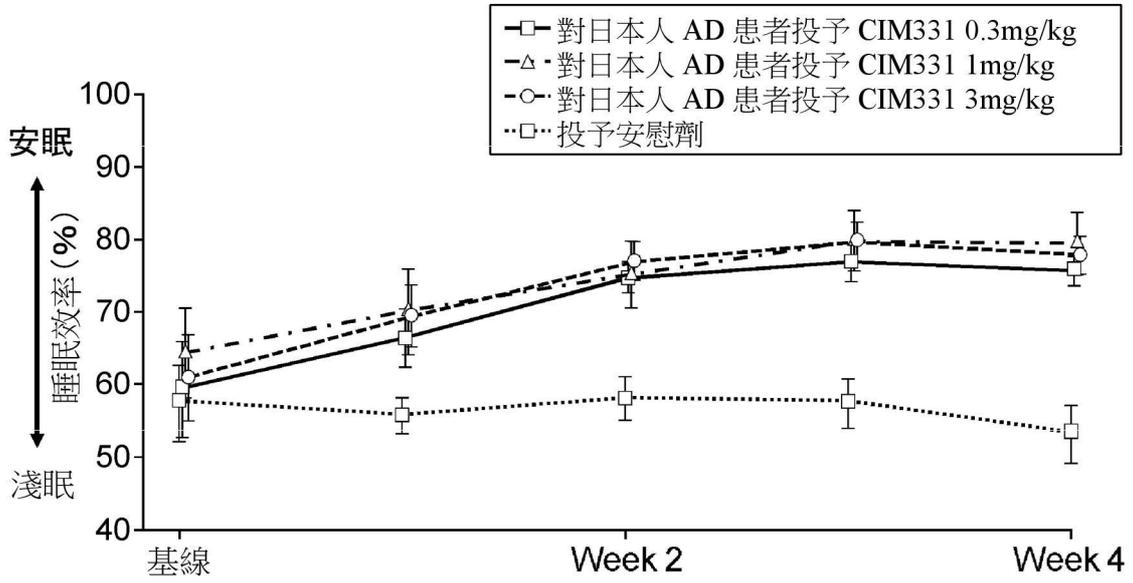
【發明圖式】



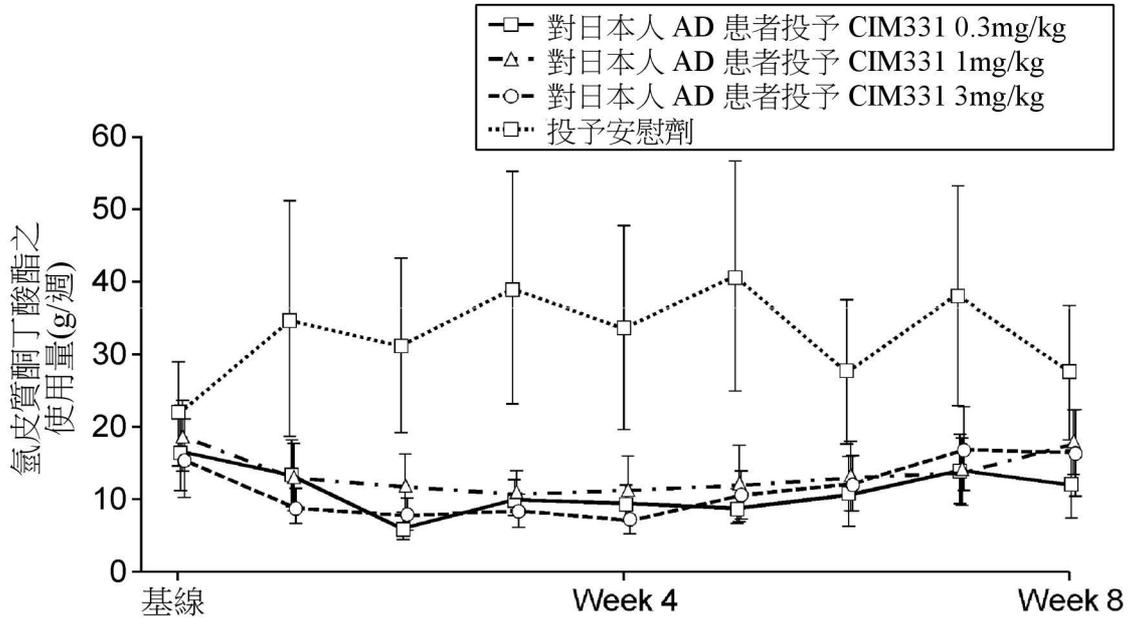
第 1 圖



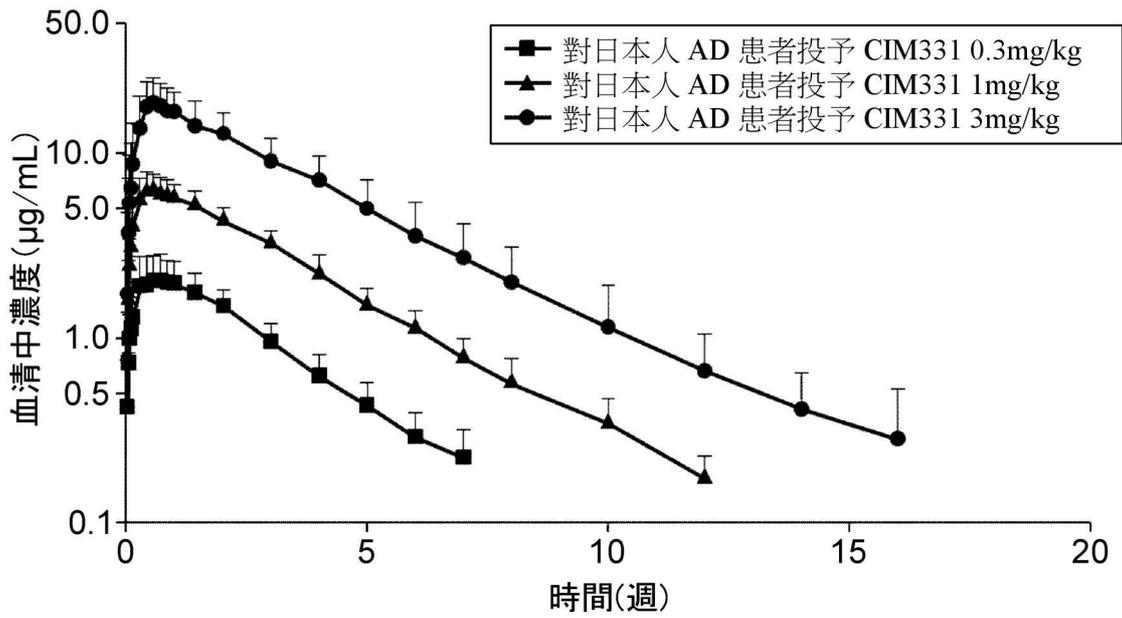
第 2 圖



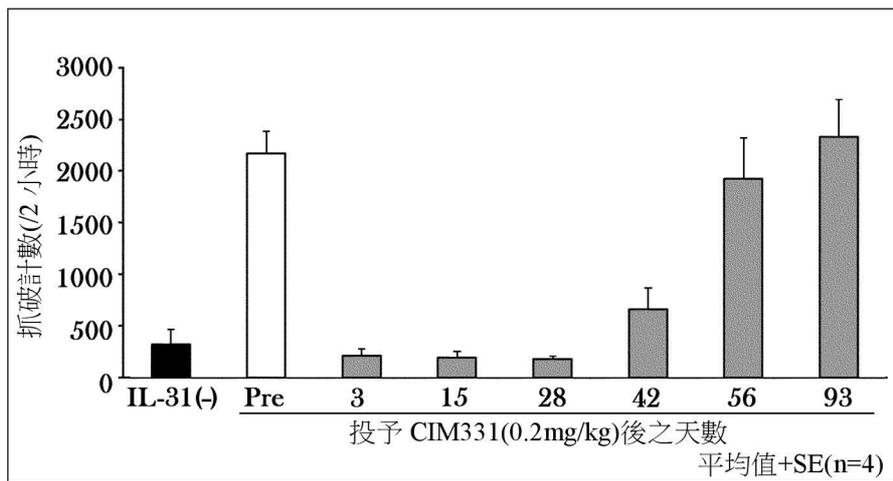
第 3 圖



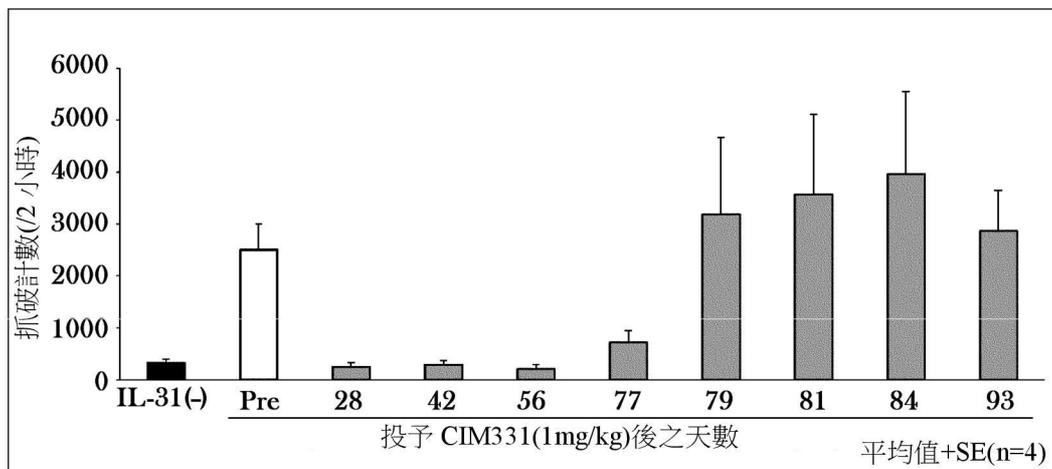
第 4 圖



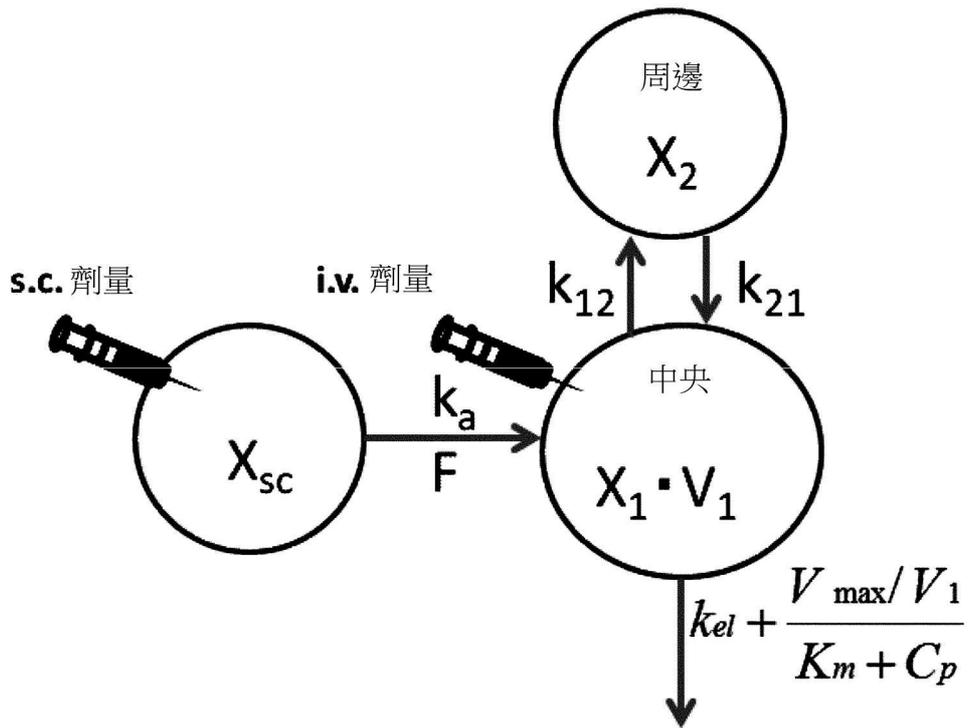
第 5 圖



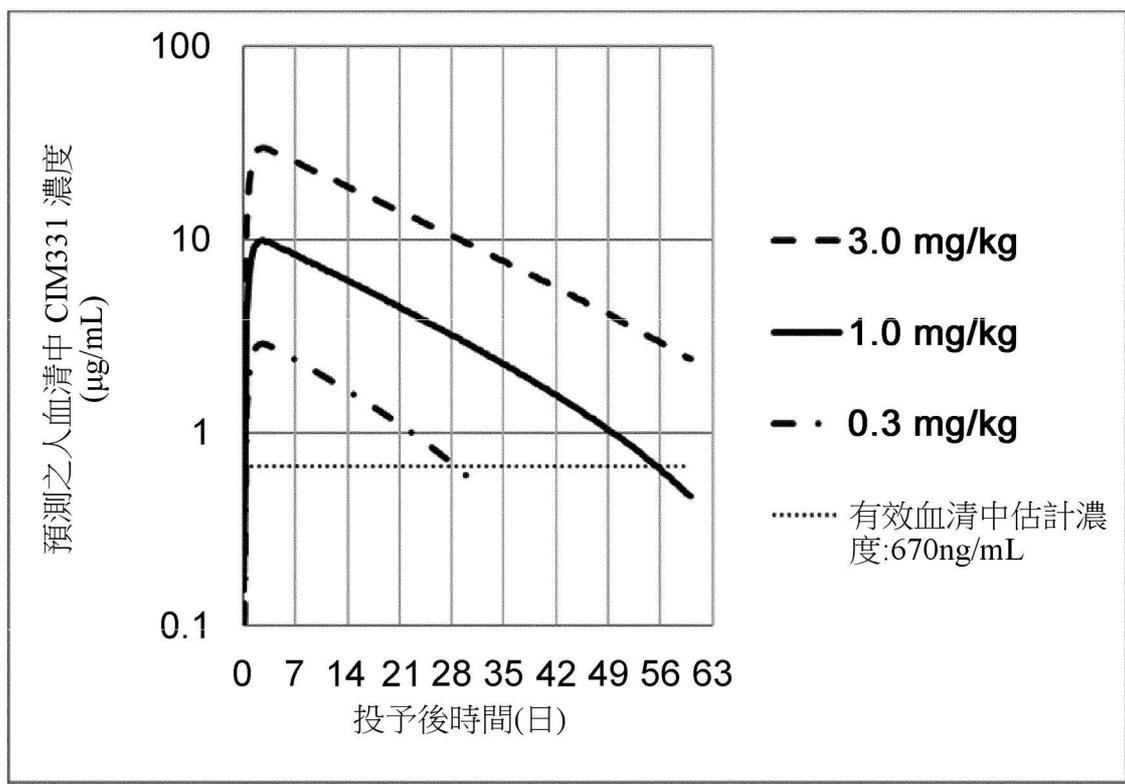
第 6 圖



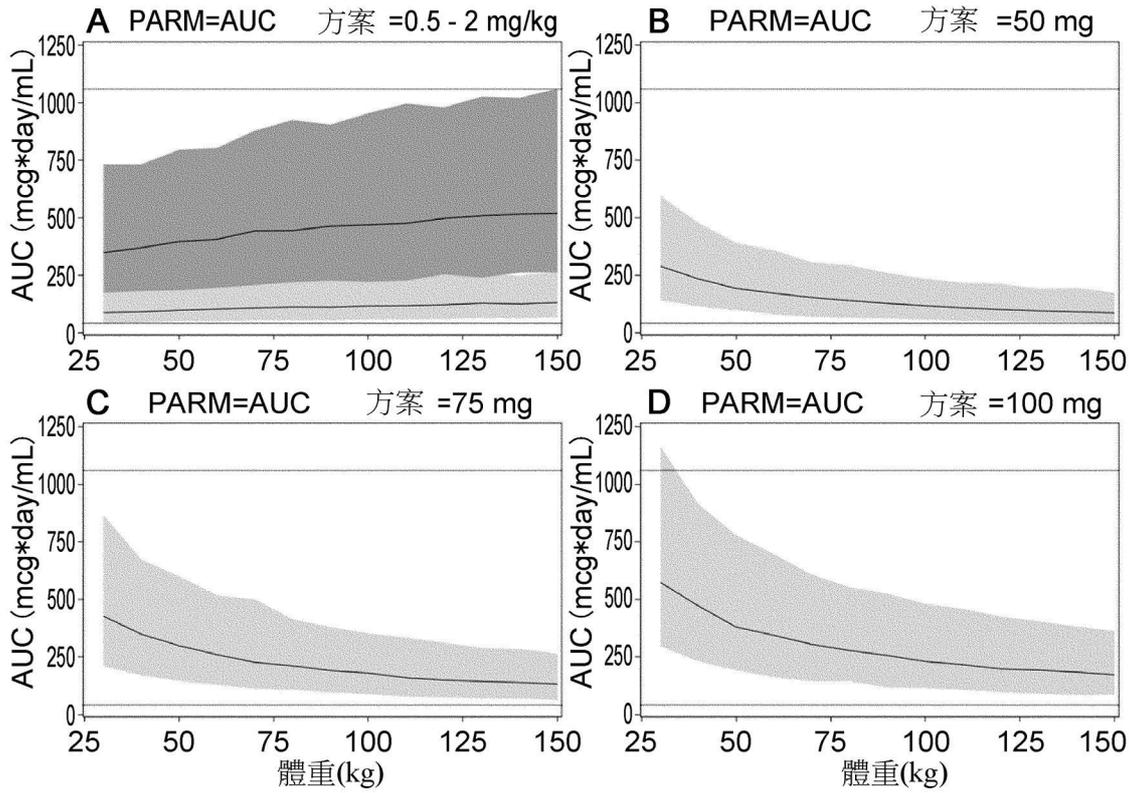
第 7 圖



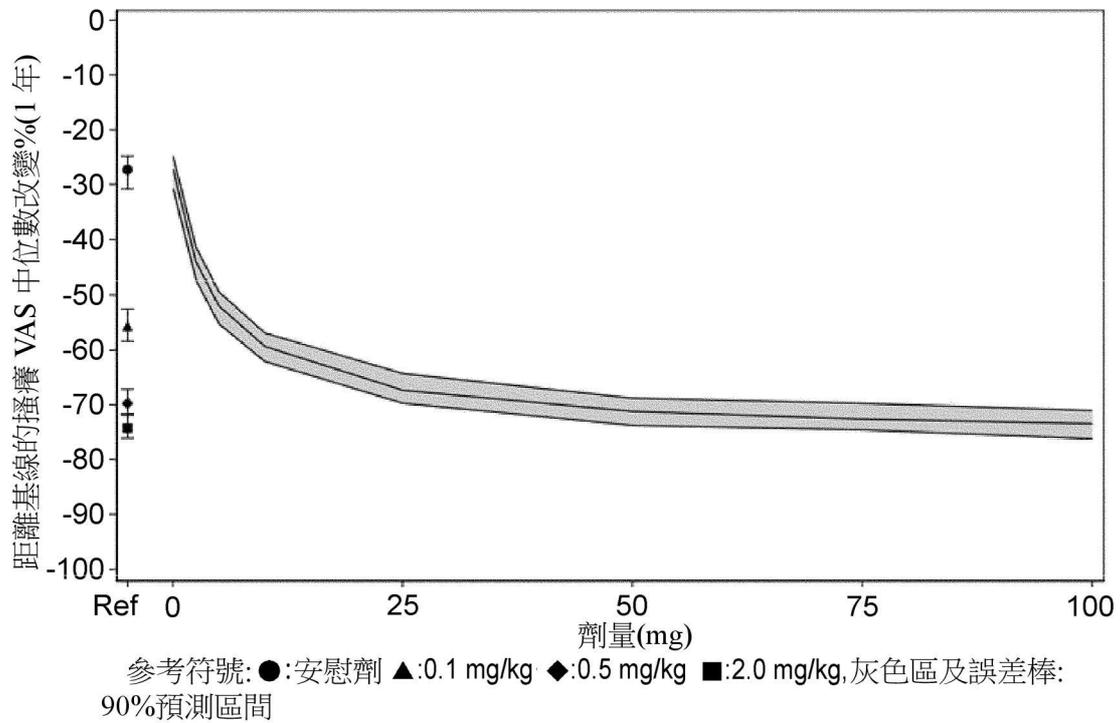
第 8 圖



第 9 圖



第 10 圖



第 11 圖