

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092545** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.17

(51) Int. Cl. *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.04.25

**(54) ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ НАРУШЕНИЙ КОЖИ ПОСРЕДСТВОМ ДОСТАВКИ
АНТИТЕЛА К OSMR β**

(31) 62/662,607; 62/718,324; 62/765,033;
62/731,618; 62/757,047; 62/775,350;
62/789,434; 62/794,356

(71) Заявитель:
**КИНИКСА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЛТД (ВМ)**

(32) 2018.04.25; 2018.08.13; 2018.08.16;
2018.09.14; 2018.11.07; 2018.12.04;
2019.01.07; 2019.01.18

(72) Изобретатель:
**Паолини Джон, Ганди Роан, Михак
Заманех (US)**

(33) US

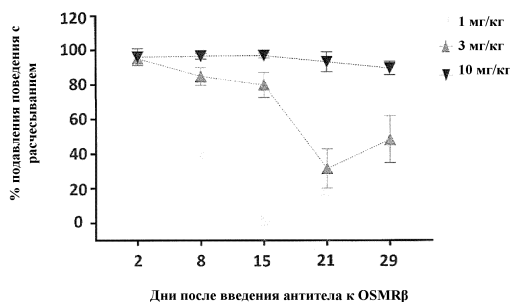
(86) PCT/IB2019/000619

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2019/229525 2019.12.05

(88) 2020.03.19

(57) В настоящем изобретении представлены, в частности, способы лечения сопровождающихся зудом или воспалительных заболеваний или нарушений кожи или зуда, ассоциированного с заболеванием или нарушением, с помощью антитела к OSMR β , в том числе способы лечения зуда, ассоциированного с атопическим дерматитом, зуда, ассоциированного с хроническим заболеванием почек, уремического зуда или узловатой чесотки, хронического идиопатического зуда, хронической идиопатической крапивницы, хронической спонтанной крапивницы, амилоидоза кожи, простого хронического лишая, бляшковидного псориаза, красного плоского лишая, воспалительного ихтиоза, мастоцитоза и буллезного пемфигоида, предусматривающие стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов заболевания или нарушения, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем.



A1

202092545

202092545

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-565491EA/032

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ НАРУШЕНИЙ КОЖИ ПОСРЕДСТВОМ ДОСТАВКИ АНТИТЕЛА К OSMR β

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет согласно предварительным заявкам на патент США с порядковыми номерами: № 62/662607, поданной 25 апреля 2018 г.; № 62/718324, поданной 13 августа 2018 г.; № 62/731618, поданной 14 сентября 2018 г.; № 62/757047, поданной 7 ноября 2018 г.; № 62/765033, поданной 16 августа 2018 г.; № 62/775350, поданной 4 декабря 2018 г.; № 62/789434, поданной 7 января 2019 г.; и № 62/794356, поданной 18 января 2019 г., содержание каждой из которых включено в данный документ.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[2] Содержимое текстового файла под названием “KPL-003WO_ST25.txt”, который был создан 25 апреля 2019 г. и имеет размер 17,2 кбайт, полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[3] Атопический дерматит представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, которое в первую очередь характеризуется сильным зудом, приводящим к расчесыванию и растиранию, что в свою очередь приводит к типичным экзематозным очагам. Различные заболевания и нарушения сопровождаются кожным зудом (зудением). Например, пациенты с почечной недостаточностью, обычно терминальной стадией почечной недостаточности (ESRD), часто страдают тяжелым зудом (уремическим зудом). Узловатая почесуха (PN), представляет собой заболевание кожи, характеризующееся зудящими узелками, которые обычно появляются на руках и ногах. У пациентов часто появляются множественные экскориированные очаги поражения на коже, вызванные расчесыванием. Сильный зуд является серьезным изнурительным состоянием. Неприятные и зачастую болезненные симптомы, ассоциированные с атопическим дерматитом и уремическим зудом, включают зуд, отек, покраснение, волдыри, образование корок, изъязвление, боль, шелушение, растрескивание, выпадение волос, рубцевание или выделение экссудата на коже, глазах или слизистых оболочках. Другие изнурительные кожные состояния, которые сопровождаются зудом, включают хронический идиопатический зуд, хроническую идиопатическую крапивницу, хроническую спонтанную крапивницу, амилоидоз кожи, простой хронический лишай, бляшковидный псориаз, красный плоский лишай, воспалительный ихтиоз, мастоцитоз и буллезный пемфигоид.

[4] Необходимость в контроле зуда привела к поиску терапевтических средств, которые бы являлись как безопасными, так и эффективными. Кортикостероиды при системном применении эффективны в этом плане, но связаны со значительными и

потенциально опасными побочными эффектами. Местно применяемые кортикостероиды обладают некоторой эффективностью в лечении данных состояний, но во многих случаях они лишь частично эффективны и обладают присущими им значительными побочными эффектами. Другие средства частично применимы для лечения некоторых дерматитов и уремического зуда.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[5] В настоящем изобретении представлены, в частности, способы лечения сопровождающихся зудом или воспалительных заболеваний или нарушений кожи или зуда, ассоциированного с заболеванием или нарушением, с помощью антитела к OSMR β . В частности, в настоящем изобретении представлены способы лечения узловой почесухи, атопического дерматита, уремического зуда и зуда, ассоциированного с хроническим идиопатическим зудом, хронической идиопатической крапивницей, хронической спонтанной крапивницей, амилоидозом кожи, простым хроническим лишаем, бляшковидным псориазом, красным плоским лишаем, воспалительным ихтиозом, мастоцитозом или буллезным пемфигоидом, при этом упомянуты лишь некоторые.

[6] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы лечения узловой почесухи, предусматривающие стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов узловой почесухи, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеются зудящие гиперкератотические узелки.

[7] В некоторых вариантах осуществления узловая почесуха является идиопатической. В некоторых вариантах осуществления узловая почесуха не ассоциирована с какими-либо другими основными сопутствующими заболеваниями.

[8] В некоторых вариантах осуществления узловая почесуха ассоциирована с одним или более основными сопутствующими заболеваниями.

[9] В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта не повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 в участке кожи субъекта, пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, является примерно таким же, как и уровень экспрессии IL-31 в (i) участке кожи субъекта, не пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, или в (ii) участке нормальной кожи у здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание или состояние, сопровождающееся зудом. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 α у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSM у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии

OSMR β у субъекта не повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β в участке кожи субъекта, пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, является примерно таким же, как и уровень экспрессии OSMR β в (i) участке кожи субъекта, не пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, или в (ii) участке нормальной кожи у здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание или состояние, сопровождающееся зудом.

[10] В некоторых вариантах осуществления уровни любого из IL-31, IL-31R α , OSM и OSMR β у субъекта определяют в биоптате кожи из гиперкератотических узелков. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание, сопровождающееся зудом.

[11] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель выраженности зуда по шкале NRS превышает или равен 5.

[12] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель выраженности зуда по шкале NRS превышает или равен 7.

[13] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, уровни MCP-1/CCL2 повышены по сравнению с контрольным субъектом.

[14] В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению уровней MCP-1/CCL2 у субъекта.

[15] В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению MCP-1/CCL2 у субъекта до уровней, эквивалентных уровням у здорового субъекта. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению MCP-1/CCL2 у субъекта до уровней, эквивалентных уровням у контрольного субъекта, у которого отсутствует заболевание.

[16] В другом аспекте настоящего изобретения представлены способы лечения атопического дерматита, предусматривающие стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов атопического дерматита, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством насоса для подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза предусматривает начальную болюсную или ударную дозу. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза предусматривает поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза предусматривает начальную болюсную

или ударную дозу с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой начальную болюсную или ударную дозу, и при этом способ дополнительно предусматривает введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает начальную болюсную или ударную дозу с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой. В некоторых вариантах осуществления начальная болюсная или ударная доза превышает по меньшей мере одну поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в по меньшей мере один раз, два раза, три раза, четыре раза или пять раз превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в два раза превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы.

[17] В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению раз в день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению через день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению несколько раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в пять недель.

[18] В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью общей оценки исследователем (Investigators' Global Assessment, IGA) атопического дерматита. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью показателя площади поражения и степени тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью шкалы балльной оценки атопического дерматита (SCORing Atopic Dermatitis). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью фотоснимков области с атопическим дерматитом. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают по площади пораженной поверхности тела (BSA) при атопическом дерматите. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью показателя качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов

атопического дерматита, таких как качество сна и количество сна, оценивают посредством актиграфии. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью количественной числовой шкалы оценки выраженности зуда, например, числовой шкалы оценки выраженности зуда (NRS), визуальной аналоговой шкалы (VAS) или вербальной рейтинговой шкалы (VRS). Выраженность зуда по шкале VAS является компонентом SCORAD и отражает средний балл зуда, испытываемого в предшествующие 3 дня, где 0=отсутствие зуда и 10=очень сильный зуд. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению показателя по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к по меньшей мере одному из улучшения в отношении качества жизни, качества сна и количества сна у субъекта. В некоторых вариантах осуществления нарушение сна оценивают по нарушению сна по шкале VAS, компонента SCORAD, в ходе визитов, запланированных в исследовании. Нарушение сна по шкале VAS отражает средний уровень бессонницы, испытываемой за прошедшие 3 ночи. 0=отсутствие бессонницы, 10=очень тяжелая бессонница.

[19] Обычно контролем является показатель одного или более параметров заболевания атопического дерматита без лечения. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой соответствующее значение параметра заболевания у субъекта с сопоставимым статусом заболевания, но без лечения. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой соответствующее значение параметра заболевания у субъекта с сопоставимым статусом заболевания, но который получал плацебо. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой соответствующее значение параметра заболевания у субъекта до лечения (также называют исходным уровнем). В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой референтное значение, характерное для параметра заболевания без лечения, в основе которого лежат коллективные знания или исторические данные.

[20] В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, превышающий или равный 4, или эквивалентную оценку с использованием количественной числовой шкалы оценки выраженности зуда. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, превышающий или равный 7, или эквивалентную оценку с использованием количественной числовой шкалы оценки выраженности зуда. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, был диагностирован атопический дерматит со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, при этом атопический дерматит со степенью тяжести от умеренной до тяжелой предусматривает показатель IGA, равный 3 или 4, и показатель площади пораженной поверхности тела BSA, составляющий примерно 10% или больше. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель

одного или более симптомов атопического дерматита у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания без лечения. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов атопического дерматита у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания, которому вводили плацебо.

[21] В некоторых вариантах осуществления введение не приводит к серьезным неблагоприятным эффектам у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение не приводит к одному или более из периферического отека, обострения атопического дерматита, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей, повышения уровня креатинфосфокиназы, конъюнктивита, блефарита, герпеса ротовой полости, кератита, зуда глаз, другой инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и синдрома «сухого глаза».

[22] В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлены способы лечения уремического зуда, предусматривающие стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов уремического зуда, их устранения или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством насоса для подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает начальную болюсную или ударную дозу с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой. В некоторых вариантах осуществления начальная болюсная или ударная доза превышает по меньшей мере одну поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в по меньшей мере один раз, два раза, три раза, четыре раза или пять раз превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в два раза превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы. В контексте данного документа термины «начальная болюсная или ударная доза», «начальная ударная доза» и «начальная доза» являются взаимозаменяемыми.

[23] В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда оценивают с помощью показателя качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда оценивают с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита, таких как качество сна и количество сна, оценивают посредством актиграфии.

В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к по меньшей мере одному из улучшения в отношении качества жизни, качества сна и количества сна у субъекта.

[24] В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов уремического зуда у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, превышающий или равный 5, или эквивалентную оценку с использованием количественной числовой шкалы оценки выраженности зуда. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, превышающий или равный 7, или эквивалентную оценку с использованием количественной числовой шкалы оценки выраженности зуда. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, имеется терминальная стадия заболевания почек. В некоторых вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в лечении, проводят процедуру гемодиализа по меньшей мере один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в лечении, проводят процедуру гемодиализа три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления процедура гемодиализа три раза в неделю является постоянной в течение по меньшей мере трех месяцев. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов уремического зуда у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания без лечения. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов уремического зуда у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания, которому вводили плацебо.

[25] В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способы и композиции для лечения зуда у субъекта, страдающего от заболевания почек. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от хронического заболевания почек. В некоторых вариантах осуществления субъекту, у которого имеется хроническое заболевание почек, не проводили диализ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлены способ и композиции для применения в лечении зуда, ассоциированного с хроническим заболеванием почек, у субъектов в преддиализном периоде.

[26] В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, ассоциированного с хроническим заболеванием почек, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления

стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством насоса для подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает начальную болюсную или ударную дозу с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой.

[27] В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению раз в день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению через день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению несколько раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в пять недель.

[28] В некоторых вариантах осуществления период лечения соответствует всему периоду нахождения субъекта на гемодиализе. В некоторых вариантах осуществления стадию введения осуществляют за один день до проведения у субъекта гемодиализа. В других вариантах осуществления стадию введения осуществляют во время гемодиализа. В других вариантах осуществления стадию введения осуществляют в день гемодиализа после завершения гемодиализа. В других вариантах осуществления стадию введения осуществляют в течение одного дня после гемодиализа.

[29] В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда оценивают с помощью числовой шкалы оценки выраженности зуда, например, числовой шкалы оценки выраженности зуда (NRS), визуальной аналоговой шкалы (VAS) или вербальной рейтинговой шкалы (VRS). В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению показателя по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда.

[30] В еще одном аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения зуда у субъекта, у которого имеется заболевание или состояние, которое выбрано из хронического идиопатического зуда (CIP), хронической идиопатической крапивницы (CIU), хронической спонтанной крапивницы (CSU), амилоидоза кожи (CA), простого хронического лишая (LSC), бляшковидного псориаза (PP), красного плоского лишая (LP), воспалительного ихтиоза (II), мастоцитоза (MA) и буллезного пемфигоида (BP). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении зуда, его стабилизации или ослабления по сравнению с

контролем.

[31] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется СР. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется CSU. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется CIU. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется СА. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется LSC. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется PP. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется LP. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется П. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МА. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется ВР.

[32] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения CIU, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении крапивницы, ее стабилизации или ослабления по сравнению с контролем.

[33] В некоторых вариантах осуществления введение не приводит к серьезным неблагоприятным эффектам у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение не приводит к одному или более из периферического отека, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей, повышения уровня креатинфосфокиназы, конъюнктивита, блефарита, герпеса ротовой полости, кератита, зуда глаз, другой инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и синдрома «сухого глаза».

[34] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, антитело к OSMR β содержит определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), представленную под SEQ ID NO: 8, определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LCDR2), представленную под SEQ ID NO: 9, и определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (LCDR3), представленную под SEQ ID NO: 10; и определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), представленную под SEQ ID NO: 5, определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (HCDR2), представленную под SEQ ID NO: 6, и определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (HCDR3), представленную под SEQ ID NO: 7.

[35] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, антитело к OSMR β содержит вариабельный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 4; и вариабельный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления, описываемых в данном документе, вариабельный домен легкой цепи имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4; и вариабельный домен тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3.

[36] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, антитело к OSMR β содержит домен CH1, шарнирную область и домен CH2,

полученные из антитела IgG4, слитые с доменом CH3, полученным из антитела IgG1.

[37] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, антитело к OSMR β содержит легкую цепь с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 2; и тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, описываемых в данном документе, легкая цепь имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2; и тяжелая цепь имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1.

[38] В различных аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения, описываемых в данном документе, предусмотрена возможность лечения сопровождающегося зудом или воспалительного заболевания или нарушения кожи посредством применения терапевтически эффективной дозы антитела к OSMR β . В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает приблизительно 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9 мг/кг, 9,5 мг/кг, 10 мг/кг, 10,5 мг/кг, 11 мг/кг, 11,5 мг/кг, 12 мг/кг, 12,5 мг/кг, 13 мг/кг, 13,5 мг/кг, 14 мг/кг, 14,5 мг/кг, 15 мг/кг, 15,5 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 75 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 75-100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет от приблизительно 100 мг/кг до 125 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет от приблизительно 125 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет от приблизительно 175 мг/кг до 200 мг/кг.

[39] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 3-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 6-20 мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 11-20 мг/кг, примерно 12-20 мг/кг, примерно 13-20 мг/кг, примерно 14-20 мг/кг, примерно 15-20 мг/кг, примерно 16-20 мг/кг, примерно 17-20 мг/кг, примерно 18-20 мг/кг, примерно 19-20 мг/кг, примерно 3-19 мг/кг, примерно 3-18 мг/кг, примерно 3-17 мг/кг, примерно 3-16 мг/кг, примерно 3-15 мг/кг, примерно 3-14 мг/кг, примерно 3-13 мг/кг, примерно 3-12 мг/кг, примерно 3-11 мг/кг, примерно 3-10 мг/кг, примерно 3-9 мг/кг, примерно 3-8 мг/кг, примерно 3-7 мг/кг, примерно 3-6 мг/кг, примерно 3-5 мг/кг, примерно 3-4 мг/кг или примерно 5-10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 5 мг/кг. В некоторых

вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг.

[40] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг или 50 мг/кг.

[41] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг, 350 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 550 мг/кг, 600 мг/кг, 650 мг/кг, 700 мг/кг, 750 мг/кг, 800 мг/кг, 850 мг/кг, 900 мг/кг, 950 мг/кг или 1000 мг/кг.

[42] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 50-1000 мг/кг, примерно 100-1000 мг/кг, примерно 150-1000 мг/кг, примерно 200-1000 мг/кг, примерно 250-1000 мг/кг, примерно 300-1000 мг/кг, примерно 350-1000 мг/кг, примерно 400-1000 мг/кг, примерно 450-1000 мг/кг, примерно 500-1000 мг/кг, примерно 550-1000 мг/кг, примерно 600-1000 мг/кг, примерно 650-1000 мг/кг, примерно 700-1000 мг/кг, примерно 750-1000 мг/кг, примерно 800-1000 мг/кг, примерно 850-1000 мг/кг, примерно 900-1000 мг/кг, примерно 950-1000 мг/кг, примерно 50-950 мг/кг, примерно 50-900 мг/кг, примерно 50-850 мг/кг, примерно 50-800 мг/кг, примерно 50-750 мг/кг, примерно 50-700 мг/кг, примерно 50-650 мг/кг, примерно 50-600 мг/кг, примерно 50-550 мг/кг, примерно 50-500 мг/кг, примерно 50-450 мг/кг, примерно 50-400 мг/кг, примерно 50-350 мг/кг, примерно 50-300 мг/кг, примерно 50-250 мг/кг, примерно 50-200 мг/кг, примерно 50-150 мг/кг или примерно 50-100 мг/кг.

[43] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза (например, начальная доза и/или поддерживающая доза) является фиксированной дозой. В контексте данного документа термины «фиксированная доза» и «постоянная доза» используются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза составляет от приблизительно 10 мг до 800 мг. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза равна или превышает приблизительно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 140 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг, 600 мг, 605 мг, 610 мг, 615 мг, 620 мг, 625 мг, 630 мг, 635 мг, 640 мг, 645 мг, 650 мг, 655 мг, 660 мг, 665 мг, 670 мг, 675 мг, 680 мг, 685 мг, 690 мг, 695, 700 мг, 705 мг, 710 мг, 715 мг, 720 мг, 725 мг, 730 мг, 735 мг, 740 мг, 745 мг, 750 мг, 755 мг, 760 мг, 765 мг, 770 мг, 775 мг, 780 мг, 785 мг, 790 мг, 795 или 800 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая

фиксированная доза находится в диапазоне, составляющем 50-800 мг, 50-700 мг, 50-600 мг, 50-500 мг, 100-800 мг, 100-700 мг, 100-600 мг, 100-500 мг, 100-500 мг, 100-400 мг, 150-400 мг, 200-400 мг, 250-400 мг, 300-350 мг, 320-400 мг или 350-400 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая начальная болюсная или ударная фиксированная доза составляет приблизительно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая поддерживающая фиксированная доза составляет приблизительно 360 мг. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза представляет собой начальную болюсную или ударную дозу, составляющую приблизительно 720 мг, и представляет собой поддерживающую дозу, составляющую приблизительно 360 мг.

[44] В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет приблизительно 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг, 20 мг/кг, 21 мг/кг, 22 мг/кг, 23 мг/кг, 24 мг/кг или 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят после введения ударной дозы. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет от приблизительно 5 мг/кг до 25 мг/кг, а поддерживающая доза составляет от приблизительно 2,5 мг/кг до 7,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,0 мг/кг или 7,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет примерно 10 мг/кг, а поддерживающая доза составляет примерно 5 мг/кг.

[45] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, введение антитела к OSMR β субъекту с сопровождающимся зудом или воспалительным заболеванием или нарушением кожи приводит к снижению показателя выраженности зуда по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS) по сравнению с контролем.

[46] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, контролем является показатель NRS, характерный для субъекта с сопоставимым статусом заболевания без лечения. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой показатель NRS у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой соответствующее значение параметра заболевания у субъекта с сопоставимым статусом заболевания, но который получал плацебо.

[47] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, показатель NRS снижен на по меньшей мере 2 балла или по меньшей мере 3 балла, или по меньшей мере 4 балла, или по меньшей мере 5 баллов, или по меньшей мере 6 баллов, или по меньшей мере 7 баллов, или по меньшей мере 8 баллов. В некоторых вариантах осуществления показатель NRS снижен на более чем 4 балла. В некоторых вариантах осуществления показатель NRS снижен на по меньшей мере 8 баллов. В некоторых вариантах осуществления показатель NRS снижен на примерно 10% или больше, примерно 20% или больше, примерно 30% или больше, примерно 40% или

больше, примерно 50% или больше, примерно 60% или больше, примерно 70% или больше, примерно 75% или больше или примерно 80% или больше. В некоторых вариантах осуществления снижение показателя NRS составляет примерно 4 балла или больше у примерно 30% или больше, примерно 40% или больше, примерно 50% или больше или примерно 60% или больше, примерно 70% или больше или примерно 80% или больше субъектов, которым вводили антитело к OSMR β . В некоторых вариантах осуществления снижение показателя NRS составляет примерно 5 баллов у примерно 30% или больше, примерно 40% или больше, примерно 50% или больше или примерно 60% или больше, примерно 70% или больше или примерно 80% или больше субъектов, которым вводили антитело к OSMR β . В некоторых вариантах осуществления снижение показателя NRS составляет примерно 6 баллов или больше у примерно 30% или больше, примерно 40% или больше, примерно 50% или больше или примерно 60% или больше, примерно 70% или больше или примерно 80% или больше субъектов, которым вводили антитело к OSMR β . В некоторых вариантах осуществления снижение показателя NRS составляет примерно 7 баллов или больше у примерно 30% или больше, примерно 40% или больше, примерно 50% или больше или примерно 60% или больше, примерно 70% или больше или примерно 80% или больше субъектов, которым вводили антитело к OSMR β . В некоторых вариантах осуществления снижение показателя NRS составляет примерно 8 баллов или больше у примерно 30% или больше, примерно 40% или больше, примерно 50% или больше или примерно 60% или больше, примерно 70% или больше или примерно 80% или больше субъектов, которым вводили антитело к OSMR β . В некоторых вариантах осуществления снижение показателя NRS составляет примерно 9 баллов или больше у примерно 30% или больше, примерно 40% или больше, примерно 50% или больше или примерно 60% или больше, примерно 70% или больше или примерно 80% или больше субъектов, которым вводили антитело к OSMR β . В некоторых вариантах осуществления снижение показателя NRS составляет примерно 10 баллов или больше у примерно 30% или больше, примерно 40% или больше, примерно 50% или больше или примерно 60% или больше, примерно 70% или больше или примерно 80% или больше субъектов, которым вводили антитело к OSMR β . В некоторых вариантах осуществления снижение показателя VAS происходит через менее чем 5 недель, или менее чем 4 недели, или менее чем 3 недели, или менее чем 2 недели, или менее чем 1 неделю после введения субъекту начальной дозы антитела к OSMR β . В некоторых вариантах осуществления снижение показателя NRS составляет примерно 30% или больше, примерно 40% или больше, примерно 50% или больше или примерно 60% или больше, примерно 70% или больше или примерно 80% или больше через примерно 4 недели после введения субъекту начальной дозы антитела к OSMR β .

[48] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, NRS представляет собой показатель наиболее сильного зуда по шкале NRS (WI-NRS).

[49] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном

документе, значение NRS рассчитывают в виде среднего недельного значения.

[50] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, введение антитела к OSMR β приводит к улучшению сна у субъекта, что подтверждается снижением показателя нарушения сна по шкале VAS по сравнению с контролем.

[51] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, контролем является показатель нарушения сна по шкале VAS, характерный для субъекта с сопоставимым статусом заболевания без лечения. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель нарушения сна по шкале VAS у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления исходный уровень представляет собой показатель нарушения сна по шкале VAS у субъекта до лечения.

[52] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, показатель нарушения сна по шкале VAS по сравнению с исходным уровнем снижен на по меньшей мере 10%, или по меньшей мере 20%, или по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления снижение показателя нарушения сна по шкале VAS происходит менее чем через 5 недель, или менее чем через 4 недели, или менее чем через 3 недели, или менее чем через 2 недели, или менее чем через 1 неделю после введения субъекту начальной дозы антитела к OSMR- β .

[53] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, значение показателя нарушения сна по шкале VAS рассчитывают в виде среднего недельного значения.

[54] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, введение антитела к OSMR β приводит к снижению EASI по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель EASI, характерный для субъекта с сопоставимым статусом заболевания без лечения. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой показатель EASI у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой показатель EASI у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления снижение показателя EASI по сравнению с исходным уровнем составляет по меньшей мере 10%, или по меньшей мере 20%, или по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления снижение показателя EASI происходит менее чем через 5 недель, или менее чем через 4 недели, или менее чем через 3 недели после введения субъекту начальной дозы антитела к OSMR β .

[55] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, значение EASI рассчитывают в виде среднего недельного значения.

[56] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном

документе, введение антитела к OSMR β приводит к двум или более из снижения показателя по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS) на по меньшей мере 4 балла по сравнению с контрольным показателем NRS; снижения показателя EASI на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным показателем EASI; снижения показателя нарушения сна по шкале VAS на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным показателем VAS; улучшения показателя по шкале балльной оценки атопического дерматита (SCORAD) по сравнению с контрольным показателем SCORAD; улучшения показателя качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI) по сравнению с контрольным показателем DLQI и улучшения показателя по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) по сравнению с контрольным показателем HADS. В некоторых вариантах осуществления введение антитела OSMR β приводит к трем или больше, четырем или больше, пяти или больше или шести или больше из указанных выше снижения и улучшения.

[57] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS) на по меньшей мере 4 балла по сравнению с контрольным показателем NRS и к снижению показателя EASI на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным показателем EASI.

[58] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS) на по меньшей мере 4 балла по сравнению с контрольным показателем NRS и к снижению показателя нарушения сна по шкале VAS на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным показателем VAS.

[59] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя нарушения сна по шкале VAS на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным показателем VAS и к снижению показателя EASI на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным показателем EASI.

[60] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS) на по меньшей мере 4 балла, 5 баллов, 6 баллов, 7 баллов, 8 баллов или 9 баллов по сравнению с контрольным показателем NRS.

[61] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя EASI на по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90% по сравнению с контрольным показателем EASI. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β субъектам приводит к снижению показателя EASI на 50% (т. е. EASI-50) у примерно 30% или больше субъектов, у примерно 35% или больше субъектов, примерно 40% или больше субъектов, у примерно

45% или больше субъектов, примерно 50% или больше субъектов, у примерно 55% или больше субъектов, примерно 60% или больше субъектов, у примерно 65% или больше субъектов, примерно 70% или больше субъектов, у примерно 75% или больше субъектов, у примерно 80% или больше субъектов или примерно 85% или больше субъектов. В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, введение антитела к OSMR β субъектам приводит к снижению показателя EASI на 75% (т. е. EASI-75) у примерно 30% или больше субъектов, у примерно 35% или больше субъектов, примерно 40% или больше субъектов, у примерно 45% или больше субъектов, примерно 50% или больше субъектов, у примерно 55% или больше субъектов, примерно 60% или больше субъектов, у примерно 65% или больше субъектов, примерно 70% или больше субъектов, у примерно 75% или больше субъектов, у примерно 80% или больше субъектов или примерно 85% или больше субъектов.

[62] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, введение антитела к OSMR β приводит в результате к снижению показателя нарушения сна по шкале VAS на по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90% по сравнению с контрольным показателем VAS.

[63] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, контролем является значение, характерное для соответствующего параметра (например, NRS, EASI, VAS, SCORAD, DLQI или HADS) у субъекта с сопоставимым статусом заболевания без лечения. В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, контролем является значение, характерное для соответствующего параметра (например, NRS, EASI, VAS, SCORAD, DLQI или HADS) у субъекта до лечения. В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, контролем является значение, характерное для соответствующего параметра (например, NRS, EASI, VAS, SCORAD, DLQI или HADS) у субъекта с сопоставимым статусом заболевания, но который получал плацебо.

[64] В различных аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения, описываемых в данном документе, представлен способ лечения воспаления, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения с тем, чтобы обеспечить уменьшение интенсивности, тяжести или частоты возникновения или замедление возникновения одного или более симптомов, ассоциированных с воспалением. В некоторых вариантах осуществления воспаление представляет собой воспаление, опосредованное T_H2. В некоторых вариантах осуществления воспаление не зависит от IL-31.

[65] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, субъект страдает от воспалительного заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от хронического

воспалительного заболевания. В некоторых вариантах осуществления хроническое воспалительное заболевание представляет собой хроническую идиопатическую крапивницу (CIU), и при этом симптом, ассоциированный с воспалением, интенсивность которого уменьшается, уменьшается его тяжесть или частота возникновения или обеспечивается задержка его возникновения, представляет собой крапивницу.

[66] В различных аспектах и вариантах осуществления, описываемых в данном документе, антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид для местного применения (например, TCS). В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор кальциневрина для местного применения. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой противомикробное и/или антисептическое средство для местного применения. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антигистаминное средство для местного применения.

[67] Следует понимать, что все варианты осуществления, описанные выше, применимы ко всем аспектам настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[68] Графические материалы предназначены только для иллюстрации, а не для ограничения.

[69] На **фигуре 1A** показан иллюстративный график процента подавления поведения с расчесыванием у обезьян через 1 час после провокации с использованием IL-31 через 2, 8, 15, 21 и 29 дней после введения дозы антитела к OSMR β .

[70] На **фигуре 1B** показаны графики поведения с расчесыванием и концентрации в сыворотке крови антитела к OSMR β у обезьян через 1 час после провокации с использованием IL-31 через 2, 8, 15, 21 и 29 дней после введения дозы антитела к OSMR β .

[71] На **фигуре 2** показан дизайн исследования для определения безопасности и эффективности антитела к OSMR β в исследовании с увеличением однократной дозы у здоровых добровольцев и пациентов с атопическим дерматитом.

[72] На **фигуре 3A - 3D** показано изменение зуда при лечении антителом к OSMR β . Пациенты получали однократную внутривенную дозу 7,5 мг/кг антитела к OSMR β (Ab OSMR β) или плацебо (плацебо). На **фигуре 3A** показано изменение среднего значения показателя зуда по шкале VAS (+/- SEM) от исходного уровня в течение указанного периода. На **фигуре 3B** показано изменение среднего значения показателя зуда по шкале VAS в процентах от исходного уровня (+/- SEM) в течение указанного периода. На **фигуре 3C** показано среднее значение среднего недельного показателя наиболее сильного зуда по шкале NRS (WI-NRS) в течение указанного периода. На **фигуре 3D** показано среднее значение процентного изменения среднего недельного показателя WI-NRS в процентах от исходного уровня (+/- SEM). Данные указывают на большее снижение у пациентов,

получавших антитело, по сравнению с плацебо в течение первых 4 недель после введения, которое сохранялось до 8 недель.

[73] На **фигуре 4** показан процент субъектов с клинически значимым снижением среднего недельного показателя NRS (≥ 4 баллов) после получения однократной внутривенной дозы 7,5 мг/кг антитела к OSMR β (Ab OSMR β) или плацебо (плацебо).

[74] На **фигурах 5A - 5D** показано количество субъектов, у которых проявился ответ с определенной величиной снижения показателя NRS от исходного уровня (≥ 4) в течение 9 недель после однократного внутривенного введения дозы 7,5 мг/кг антитела к OSMR β (Ab OSMR β) или плацебо. На фигурах 5A и 5C продемонстрированы результаты для группы реципиентов антитела к OSMR β , и на фигурах 5B и 5D продемонстрированы результаты для группы плацебо.

[75] На **фигурах 6A - 6B** продемонстрировано улучшение состояния при бессоннице в течение указанного периода наблюдения у субъектов, получавших однократную внутривенную дозу 7,5 мг/кг антитела к OSMR β (Ab OSMR β) или плацебо. На фигуре 6A показано изменение среднего значения ($\pm$ SEM) показателя нарушения сна VAS, на фигуре 6B показано изменение среднего значения ($\pm$ SEM) показателя нарушения сна VAS в процентах от исходного уровня.

[76] На **фигурах 7A - 7B** показаны изменения показателя EASI как показателя тяжести заболевания. Субъекты получали однократную внутривенную дозу 7,5 мг/кг антитела к OSMR β (Ab OSMR β) или плацебо. На фигуре 7A продемонстрированы средние значения показателей ($\pm$ SEM); на фигуре 7B продемонстрировано изменение среднего значения ($\pm$ SEM) показателя EASI в процентах от исходного уровня.

[77] На **фигурах 8A - 8B** показан процент субъектов, демонстрирующих клинически значимый ответ, состоящий в уменьшении тяжести заболевания, измеренный с помощью показателя EASI. Субъекты получали однократную внутривенную дозу 7,5 мг/кг антитела к OSMR β (Ab OSMR β) или плацебо. На фигуре 8A продемонстрированы результаты для ответивших на лечение субъектов со снижением показателя EASI на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем (показатель EASI-50); на фигуре 8B продемонстрированы результаты для ответивших на лечение субъектов со снижением показателя EASI на 75% или больше по сравнению с исходным уровнем (EASI-75) соответственно за период исследования после однократного внутривенного введения дозы 7,5 мг/кг антитела к OSMR β (Ab OSMR β) или плацебо. %, указанный над каждым результатом, показывает процент субъектов в популяции группы. На фигурах 8A и 8B пустые столбцы обозначают субъектов, получавших плацебо, заполненные столбцы обозначают субъектов-реципиентов Ab OSMR β .

[78] На **фигуре 9A - 9B** продемонстрированы значения SCORAD в качестве клинической оценки изменения выраженности и тяжести атопического дерматита после того, как субъекты получили однократную внутривенную дозу 7,5 мг/кг антитела к OSMR β (Ab OSMR β) или плацебо. На фигуре 9A продемонстрировано изменение средних значений показателя SCORAD ($\pm$ SEM) от исходного уровня в течение указанного

периода. На **фигуре 9B** продемонстрировано изменение среднего значения показателя SCORAD (+/- SEM) в процентах от исходного уровня в течение указанного периода.

[79] На **фигуре 10A - 10C** показаны смоделированные PK-параметры для подкожного введения. На **фигуре 10A** показаны смоделированные медианные значения концентрации Ab OSMR в плазме крови при различных схемах введения, указанных во вставке. На **фигуре 10B** показаны профили концентрации Ab OSMR β в плазме крови в течение указанного периода времени после подкожного введения пациентам с атопическим дерматитом. HV, здоровые добровольцы; AD, пациенты с атопическим дерматитом; в/в, внутривенное введение; п/к, подкожное введение. На **фигуре 10C** показан ряд моделей для различных схем п/к введения.

[80] На **фигуре 11** схематически изображены пути передачи сигналов IL-31R α , OSMR β и LIFR.

[81] На **фигуре 12** представлен ряд графиков, которые отображают уровни белка MCP-1 в супернатантах эпидермальных кератиноцитов человека (HEK) и дермальных фибробластов человека (HDF) после воздействия с использованием OSM (50 нг/мл) в течение 6 часов и 24 часов (панель A). На **фигуре 12** на панели B показаны уровни мРНК MCP-1 относительно мРНК конститутивного гена 18S. Данные показывают высокую активацию уровней MCP-1 после добавления OSM.

[82] На **фигуре 13** представлен ряд графиков, которые отображают уровни белка MCP-1 в супернатантах культивированных клеток HEK и HDF после добавления 50 нг/мл OSM, 50 нг/мл LIF или 100 нг/мл IL-31 в комбинации с возрастающими концентрациями IL-4 (панель A) или IL-13 (панель B).

[83] На **фигуре 14** представлен ряд графиков, которые показывают уровни экспрессии мРНК IL-13R α 1 или IL-4R α в культивируемых клетках HEK, обрабатываемых с помощью OSM в течение 6 часов и 24 часов.

[84] На **фигуре 15** представлен ряд графиков, на которых показано влияние добавления ил антитела к OSMR β (панель A), антитела к IL-31R α (панель B), или изотипического контроля (панель C) в возрастающих концентрациях к культивируемым клеткам HEK, которые обрабатывали с использованием OSM в концентрации 50 нг/мл.

[85] На **фигуре 16** представлен ряд графиков, на которых показано влияние добавления ил антитела к OSMR β (панель A), антитела к IL-31R α (панель B), или изотипического контроля (панель C) в возрастающих концентрациях к культивируемым клеткам HEK, которые стимулировали с использованием OSM в концентрации 50 нг/мл и IL-4 (в концентрациях 5 или 20 нг/мл).

[86] На **фигуре 17** представлен ряд графиков, на которых отображены результаты измерений экспрессии мРНК IL-31 в биоптатах кожи без очагов повреждения (NL) и с очагами повреждения (LS) от субъектов, у которых имеется узловатая чесуха (PN) или атопический дерматит (AD).

[87] На **фигуре 18** представлен ряд графиков, которые отображены результаты измерений экспрессии мРНК IL-31 (панель A) или измерений экспрессии OSM (панель B)

в биоптатах кожи субъектов с PN, AD или здоровых контрольных субъектов (HC).

[88] На **фигуре 19** представлен ряд графиков, на которых показаны результаты измерений экспрессии мРНК OSM (панель A) и IL-31 (панель B) у субъектов с PN, у которых имеется или WI-NRS<7, или WI-NRS≥7.

[89] На **фигуре 20** представлен ряд графиков, которые демонстрируют количественные результаты иммуногистохимического анализа образцов кожи, полученных от субъектов с PN. На **фигуре 20**, панели A-D, показано количественное определение клеток (клеток/мм²), выявленных в дерме, которые являются положительными по OSMRβ (панель A), OSM (панель B), IL-31 (панель C) или IL-31Rα (панель D) в образцах, полученных от субъектов с PN, по сравнению с образцами от здоровых контрольных субъектов. На **фигуре 20**, панели E-H, представлены графики, которые показывают процент положительных результатов анализов на IL-31 (панель E), OSM (панель F), IL-31α (панель G) или OSMRβ (панель H) в образцах кожи, полученных посредством биопсии NL кожи или с LS субъектов с PN.

[90] На **фигуре 21** представлен ряд графиков, которые показывают количественные результаты иммуногистохимических исследований (IL-31, панель A; OSM, панель B; IL-31Rα, панель C; OSMRβ, панель D) биоптатов NL кожи и биоптатов кожи с LS от субъектов, у которых имеется или WI-NRS<7, или WI-NRS≥7.

[91] На **фигуре 22** представлен ряд графиков, которые показывают уровни экспрессии мРНК OSMRβ (панели A и B) или белка (панель C) в контрольных образцах кожи или образцах кожи, полученных от пациентов с хронической идиопатической крапивницей. На панелях A и B показаны уровни экспрессии мРНК OSMRβ, выявленные с использованием технологий RNAscope® или NanoString® соответственно. На панели C показаны уровни экспрессии белка OSMRβ, определенные посредством иммуногистохимического анализа.

[92] На **фигуре 23** представлен ряд графиков, которые показывают уровни мРНК OSMRβ у субъектов с простым хроническим лишаем (LSC). Уровни мРНК OSMRβ в образцах, полученных от пациентов с LSC, оценивали с использованием технологий NanoString (панель A) и RNAscope (панель B).

[93] На **фигуре 24** представлен график, который показывает уровни мРНК OSMRβ у субъектов с красным плоским лишаем (LP). Уровни мРНК OSMRβ в образцах, полученных от пациентов с LP, оценивали с использованием технологии NanoString.

[94] На **фигуре 25** представлен график, который показывает уровни мРНК OSMRβ у субъектов с хроническим идиопатическим зудом (CIP). Уровни мРНК OSMRβ в образцах, полученных от пациентов с CIP, оценивали с использованием технологии NanoString.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[95] Для того, чтобы настоящее изобретение было более понятным, некоторые термины впервые определены ниже. Дополнительные определения следующих терминов и других терминов приведены по всему описанию настоящего изобретения. Публикации и

другие справочные материалы, упоминаемые в данном документе для описания предпосылок к созданию изобретения и для предоставления дополнительных подробностей, касающихся его практического применения, включены в данный документ посредством ссылки.

[96] *Аминокислота*: используемый в данном документе термин «аминокислота» в наиболее широком его смысле относится к любому соединению и/или веществу, которое можно встроить в полипептидную цепь. В некоторых вариантах осуществления аминокислота характеризуется общей структурой $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$. В некоторых вариантах осуществления аминокислота является природной аминокислотой. В некоторых вариантах осуществления аминокислота является синтетической аминокислотой; в некоторых вариантах осуществления аминокислота является d-аминокислотой; в некоторых вариантах осуществления аминокислота является l-аминокислотой. Термин «стандартная аминокислота» относится к любой из двадцати стандартных l-аминокислот, обычно встречающихся в природных пептидах. Термин «нестандартная аминокислота» относится к любой аминокислоте за исключением стандартных аминокислот независимо от того, получена она синтетическим путем или из природного источника. Используемый в данном документе термин «синтетическая аминокислота» охватывает химически модифицированные аминокислоты, включая без ограничения соли, производные аминокислот (такие как амиды) и/или замены. Аминокислоты, включая карбоксил- и/или аминоконцевые аминокислоты в пептидах, можно модифицировать метилированием, амидированием, ацетилированием, защитными группами и/или путем замещения другими химическими группами, которые могут изменять период полувыведения пептида из кровотока без нежелательного воздействия на их активность. Аминокислоты могут быть вовлечены в дисульфидную связь. Аминокислоты могут содержать одну из посттрансляционных модификаций, таких как ассоциация с одним или более химическими фрагментами (например, метильными группами, ацетатными группами, ацетильными группами, фосфатными группами, формильными фрагментами, изопреноидными группами, сульфатными группами, фрагментами полиэтиленгликоля, липидными фрагментами, углеводными фрагментами, фрагментами биотина и т.д.). Термин «аминокислота» используется взаимозаменяемо с термином «аминокислотный остаток» и может относиться к свободной аминокислоте и/или к аминокислотному остатку пептида. Из контекста, в котором используется данный термин, будет очевидно, относится он к свободной аминокислоте или к остатку пептида.

[97] *Улучшение*: используемый в данном документе термин «улучшение» означает предупреждение, уменьшение тяжести или временное облегчение состояния или положительную динамику в состоянии субъекта. Улучшение включает, но не требует полного излечения или полного предотвращения возникновения патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления улучшение включает повышение уровней соответствующего белка или его активности, дефицит которых наблюдается в тканях, пораженных заболеванием.

[98] *Приблизительно или примерно*: используемое в данном документе выражение «приблизительно» или «примерно» применительно к одному или более представляющим интерес значениям относится к значению, которое подобно указанному референтному значению. В определенных вариантах осуществления выражение «приблизительно» или «примерно» относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении (больше или меньше) от указанного референтного значения, если иное не указано контекстом или иное не очевидно из контекста (за исключением случаев, когда такое число превышает 100% возможного значения).

[99] *Контроль*: используемый в данном документе термин «контроль» представляют собой референтное значение, на основании которой определяют изменение. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой соответствующее значение параметра заболевания у субъекта с сопоставимым статусом заболевания, но без лечения. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой соответствующее значение параметра заболевания у субъекта с сопоставимым статусом заболевания, но который получал плацебо. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой соответствующее значение параметра заболевания у субъекта до лечения (также называют исходным уровнем). В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой референтное значение, характерное для параметра заболевания без лечения, в основе которого лежат коллективные знания или исторические данные.

[100] *Доставка*: используемый в данном документе термин «доставка» охватывает как местную, так и системную доставку.

[101] *Время полужизни*: используемый в данном документе термин «время полужизни» означает время, необходимое для того, чтобы такая величина, как концентрация или активность нуклеиновой кислоты или белка, снизилась до половины своего значения, измеренного в начале периода времени.

[102] *Улучшать, увеличивать или уменьшать*: используемые в данном документе выражения «улучшать», «увеличивать» или «уменьшать» или грамматические эквиваленты указывают на значения, которые относятся к измерению на исходном уровне, например, соответствующее значение параметра заболевания у субъекта с сопоставимым статусом заболевания, но без лечения, описываемого в данном документе, или к измерению у субъекта (или нескольких контрольных субъектов) в отсутствие лечения, описываемого в данном документе, например, у субъекта, которому вводят плацебо. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой референтное значение, характерное для параметра заболевания без лечения, в основе которого лежат коллективные знания или исторические данные.

[103] *Значительная степень идентичности*: Фраза «значительная степень идентичности» используется в данном документе для обозначения сравнения между последовательностями аминокислот или нуклеиновых кислот. Специалистам в данной

области техники будет понятно, что две последовательности обычно считаются «по сути идентичными», если они содержат идентичные остатки в соответствующих положениях. В данной области техники хорошо известно, что последовательности аминокислот или нуклеиновых кислот можно сравнивать с использованием любого из множества алгоритмов, включая алгоритмы, доступные в коммерческих компьютерных программах, таких как BLASTN для нуклеотидных последовательностей и BLASTP, gapped BLAST и PSI-BLAST для аминокислотных последовательностей. Примеры таких программ описаны в Altschul, et al., Basic local alignment search tool, J Mol. Biol., 215(3): 403-410, 1990; Altschul, et al., Methods in Enzymology; Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997; Baxevanis et al., Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins, Wiley, 1998; и Misener, et al., (eds.), Bioinformatics Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology, Vol. 132), Humana Press, 1999. В дополнение к выявлению идентичных последовательностей, упомянутые выше программы обычно предоставляют показатель степени идентичности. В некоторых вариантах осуществления две последовательности считаются по сути идентичными, если по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше их соответствующих остатков идентичны на протяжении соответствующего участка остатков. В некоторых вариантах осуществления соответствующий участок является полной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления длина соответствующего участка составляет по меньшей мере 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 или больше остатков.

[104] *Подходящий для подкожной доставки*: используемая в данном документе фраза «подходящий для подкожной доставки» или «состав для подкожной доставки», применительно к фармацевтическим композициям по настоящему изобретению, обычно относится к свойствам стабильности, вязкости, переносимости и растворимости таких композиций, а также к способности таких композиций доставлять эффективное количество содержащегося в них антитела к заданному месту доставки.

[105] *Пациент*: используемый в данном документе термин «пациент» относится к любому организму, которому можно вводить предусмотренную композицию, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических, косметических и/или терапевтических целей. Типичные пациенты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы, отличные от человека, и/или люди). В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек. Человек включает внутриутробные и послеродовые формы. Термин «пациент» используют взаимозаменяемо с термином «субъект», если у субъекта имеется заболевание и ему вводят или антитело, или плацебо.

[106] *Фармацевтически приемлемый*: термин «фармацевтически приемлемый», используемый в данном документе, относится к веществам, которые в пределах обоснованного медицинского заключения являются пригодными для использования в

контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или других нарушений или осложнений, сопоставимых с обоснованным соотношением польза/риск.

[107] *Субъект*: используемый в данном документе термин «субъект» относится к человеку или любому животному, отличному от человека (например, к мышке, крысе, кролику, собаке, кошке, крупному рогатому скоту, свинье, овце, лошади или примату). Человек включает внутриутробные и послеродовые формы. Во многих вариантах осуществления субъектом является человек. Субъектом может являться пациент, что относится к человеку, обращающемуся в медицинское учреждение для диагностики или лечения заболевания. Термин «субъект» используют в данном документе взаимозаменяемо с терминами «индивидуум» или «пациент». Субъект может страдать от заболевания или нарушения или быть восприимчивым к ним, но у него могут проявляться или не проявляться симптомы заболевания или нарушения.

[108] *По сути*: используемый в данном документе термин «по сути» относится к качественному состоянию проявления полного или практически полного размера или степени характеристики или свойства, представляющих интерес. Специалист в области биологии поймет, что биологические и химические явления редко, если вообще когда-либо, доходят до завершения и/или протекают с полной завершенностью, или достигают, или не достигают абсолютного результата. Таким образом, термин «по сути» используется в данном документе для обозначения потенциального отсутствия завершенности, присущего многим биологическим и химическим явлениям.

[109] *Системное распределение или доставка*: используемые в данном документе термины «системное распределение», «системная доставка» или их грамматический эквивалент относятся к механизму или подходу к доставке или распределению, которые оказывают влияние на все тело или весь организм. Обычно системное распределение или системная доставка осуществляются посредством системы кровотока в теле, например, кровяного русла. По сравнению с определением «местное распределение или местная доставка».

[110] *Ткани-мишени*: используемый в данном документе термин «ткани-мишени» относится к любой ткани, пораженной заболеванием или нарушением, подлежащим лечению. В некоторых вариантах осуществления ткани-мишени включают те ткани, в которых проявляются патология, симптом или признак, ассоциированные с заболеванием.

[111] *Терапевтически эффективное количество*: используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» терапевтического средства означает количество, которое при введении субъекту, страдающему от заболевания, нарушения и/или состояния или подверженному им, является достаточным для лечения, диагностики, предотвращения и/или задержки возникновения симптома (симптомов) заболевания, нарушения и/или состояния. Специалистам в данной области техники будет понятно, что терапевтически эффективное количество обычно вводят по схеме введения, предусматривающей по меньшей мере, одну разовую дозу.

[112] *Лечение*: используемый в данном документе термин «лечить», «лечение» или «проведение лечения» относится к любому способу, применяемому для частичного или полного ослабления, уменьшения интенсивности, облегчения, подавления, предотвращения, задержки возникновения, уменьшения тяжести и/или снижения частоты возникновения одного или более симптомов или признаков конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. Лечение может быть назначено субъекту, у которого не проявляются признаки заболевания и/или проявляются только ранние признаки заболевания, с целью снижения риска развития патологии, ассоциированной с заболеванием.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[113] В частности, в настоящем изобретении представлены способы лечения атопического дерматита, предусматривающие стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов атопического дерматита, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. Также представлены способы лечения уремического зуда, предусматривающие стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов уремического зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем.

[114] Различные аспекты настоящего изобретения подробно описаны в следующих разделах. Использование разделов не предусматривает ограничение настоящего изобретения. Каждый раздел может использоваться по отношению к любому аспекту настоящего изобретения. В данной заявке использование союза «или» означает «и/или», если не указано иное.

Атопический дерматит

[115] Атопический дерматит (AD) является хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся иммунными ответами, опосредованными клетками Th2, нарушением барьерной функции кожи и микробной колонизацией. Распространенность AD составляет приблизительно 20% у детей и от 1% до 10% у взрослых. Примерно у 20% пациентов с AD протекает со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, затрагивающее большие площади поверхности тела, и они страдают от хронического сильного зуда, приводящего к нарушению сна и низкому качеству жизни (Boguniewicz et al., 2011; Brandt et al., 2011; Gittler et al., 2012; Silverberg et al., 2013). Для лечения заболевания со степенью тяжести от умеренной до тяжелой применяют местные кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, но данные способы лечения обладают ограниченной эффективностью, а их длительное применение сопряжено с побочными эффектами. Аналогично системные кортикостероиды или циклоспорин, несмотря на их эффективность, обладают значительной токсичностью (Ring et al., 2012; Sidbury et al.,

2014).

[116] Неоднократно демонстрировалось, что при состояниях, сопровождающихся зудом, ось IL-31 активирована. Уровни IL-31 в сыворотке крови были повышены и коррелировали с тяжестью заболевания AD у детей (Ezzat et al., 2011) и у взрослых (Raar et al., 2008). Повышенные уровни мРНК IL-31 наблюдали в биоптатах кожи пациентов с AD и PN по сравнению со здоровой кожей (Sonkoly et al., 2006); и окрашивание на IL-31, OSMR β и α -рецептор IL-31 (IL-31R α) было усилено в коже с AD (Nobbe et al., 2012). IL-31 продуцируется активированными клетками Th2 (Dillon et al., 2004), а его экспрессию индуцирует IL-4 (Stott et al., 2013). Соответственно, мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от atopических доноров продуцируют больше IL-31 при активации по сравнению с PBMC от неатопических доноров (Stott et al., 2013). После высвобождения IL-31 участвует в цикле с обратной связью, который поддерживает воспалительную реакцию при AD. IL-31 повышает продуцирование IL-4, IL-5 и IL-13 в PBMC от atopических доноров и в эпителиальных клетках носовой полости (Liu et al., 2015). Кроме того, IL-31 синергически взаимодействует с IL-4 в продуцировании CCL2, VEGF, и, что очень важно, в индуцировании секреции большего количества IL-4, IL-5 и IL-13 (Ip et al., 2007; Stott et al., 2013; Liu et al., 2015).

[117] Другой усугубляющий фактор связан с ролью колонизирующих бактерий, таких как *Staphylococcus*, которые периодически инфицируют кожу при AD. Стафилококковый энтеротоксин В (SEB) и стафилококковый α -токсин, суперантигены, продуцируемые *Staphylococcus*, увеличивают продуцирование IL-31 в PBMC и коже пациентов с AD (Sonkoly et al., 2006; Niebuhr et al., 2011), дополнительно усиливая замкнутый круг воспаления. Воспалительная реакция также подкрепляется со стороны цитокиновых рецепторов. Кератиноциты и макрофаги, инфильтрирующие кожу, при AD экспрессируют IL-31R α ; а SEB, агонисты TLR2 (клеточный компонент *Staphylococcus*), IFN- γ , OSM, IL-4 и IL-13 повышают экспрессию IL-31R α на макрофагах и кератиноцитах (Bilsborough et al., 2006; Heise et al., 2009; Kasraie et al., 2011; Edukulla et al., 2015). Клинические данные о роли IL-31 в симптомокомплексе AD и прогрессировании заболевания представлены в первом клиническом испытании с CIM331, гуманизированным антителом к IL31R α , также известным как немолизумаб, в котором пациенты с AD продемонстрировали снижение показателя по визуальной аналоговой шкале выраженности зуда (VAS) (Nemoto et al., 2016; Ruzicka et al., 2017).

[118] OSM также играет важную роль в патологии AD и повторяет многие функции IL-31. OSM продуцируется Т-клетками, инфильтрирующими кожу, при AD, а уровни OSMR β повышаются в коже пациентов с AD (Boniface et al., 2007). В дополнение к Т-клеткам, инфильтрирующим кожу, OSM продуцируется макрофагами и нейтрофилами в условиях воспаления (Richards, 2013). После продуцирования OSM индуцирует продуцирование ряда цитокинов: IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-12, фактора некроза опухолей (TNF) и IL-10 и хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL8, CCL11 и CCL24) (Fritz et al., 2011; Botelho et al., 2013). Кроме того, он способствует накоплению коллагена посредством

механизма, независимого от трансформирующего фактора роста- β , IL-4/IL-13, лимфоцитов и тучных клеток (Mozaffarian et al., 2008). В воспалительной среде OSM синергически взаимодействует с IL-4 с образованием эотаксина, хемоаттрактанта эозинофилов (Fritz et al., 2006; Fritz et al., 2009). Кроме того, OSM синергически взаимодействует с IL-1, TNF, IL-17 и IL-22 подавляя гены, участвующие в дифференцировке кератиноцитов и поддержании целостности кожного барьера (десмоглеин и филаггрин), а также активируя бета-дефензин человека (HBD) 2 и HBD3 (Boniface et al., 2007; Rabeony et al., 2014). HBD2 и HBD3, в свою очередь, участвуют в замкнутом круге воспаления, индуцируя продуцирование большего количества OSM, IL-22, IL-4, IL-13 и IL-31 (Kanda et al., 2012). Данный цикл дополнительно поддерживается OSM-активацией IL-4R α (Mozaffarian et al., 2008; Fritz et al., 2009; Fritz et al., 2011). В совокупности IL-31 и OSM усиливают воспалительную реакцию и нарушают барьерную функцию кожи при AD посредством нескольких перекрывающихся путей. Таким образом, антитело, как, например, антитела к OSMR β , описываемые в данном документе, которое является антагонистом по отношению к и IL-31, и OSM, обеспечивает возможность терапии AD посредством подавления нисходящих сигнальных событий, стимулируемых IL-31 и OSM, двумя цитокинами, которые вызывают зуд и воспаление.

[119] Существует несколько различных способов оценки симптомов атопического дерматита. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью общей оценки исследователем (IGA) атопического дерматита. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью показателя площади поражения и степени тяжести экземы (EASI). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают по шкале балльной оценки атопического дерматита (SCORAD). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают по фотоснимкам области с атопическим дерматитом. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают по площади поверхности тела (BSA) при атопическом дерматите. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью показателя качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита, таких как качество сна и количество сна, оценивают посредством актиграфии. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита оценивают с использованием числовой шкалы оценки выраженности зуда, например, числовой шкалы оценки выраженности зуда (NRS), визуальной аналоговой шкалы (VAS) или вербальной рейтинговой шкалы (VRS).

Лечение

[120] В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению лечение

атопического дерматита осуществляют путем введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов атопического дерматита, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. Термины «лечить» или «лечение», используемые в данном документе в контексте атопического дерматита, относятся к уменьшению интенсивности одного или более симптомов, ассоциированных с атопическим дерматитом, к предотвращению или задержке возникновения одного или более симптомов атопического дерматита и/или к уменьшению тяжести или частоты возникновения одного или более симптомов атопического дерматита. В некоторых вариантах осуществления термины «лечить» или «лечение», применяемые в данном документе в контексте атопического дерматита, относятся к частичному или полному ослаблению, уменьшению интенсивности, облегчению, подавлению, предотвращению, задержке возникновения, уменьшению тяжести и/или снижению частоты возникновения одного или более симптомов или признаков атопического дерматита. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению показателя по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством насоса для подкожного введения.

[121] В некоторых вариантах осуществления подкожную инъекцию антитела к OSMR β можно выполнять в верхнюю часть руки, переднюю поверхность бедра, нижнюю часть живота, верхнюю часть спины или верхнюю часть ягодиц. В некоторых вариантах осуществления место инъекции чередуют. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением.

[122] В некоторых вариантах осуществления эффект антитела к OSMR β в отношении атопического дерматита измеряют по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов уремического зуда у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, который превышает или равен 5. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов атопического дерматита у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, который превышает или равен 7. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, был диагностирован атопический дерматит в течение по меньшей мере одного года. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, был диагностирован атопический дерматит со степенью

тяжести от умеренной до тяжелой. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит со степенью тяжести от умеренной до тяжелой предусматривает показатель IGA 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит со степенью тяжести от умеренной предусматривает площадь поражения поверхности тела BSA, составляющую примерно 10% или больше. В некоторых вариантах осуществления атопический дерматит со степенью тяжести от умеренной до тяжелой предусматривает показатель IGA, составляющий 3 или 4, и площадь поражения поверхности тела BSA, составляющую примерно 10% или больше. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов атопического дерматита у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания без лечения. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов атопического дерматита у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания, которому вводили плацебо.

[123] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более цитокинов, ассоциированных с сигнальным путем OSMR β , по сравнению со здоровым субъектом. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более из IL-31, OSM, IL-31R α и OSMR β по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более IL-31 по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более OSM по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более IL-31R α по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более OSMR β по сравнению со здоровым субъектом.

[124] В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, нуждающегося в этом, приводит к снижению или стабилизации уровней MCP-1/CCL2 у субъекта. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, нуждающегося в этом, приводит к снижению уровней MCP-1 по сравнению с патологическим состоянием. В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, нуждающегося в этом, приводит к стабилизации уровней MCP-1. Под «стабилизацией» подразумевают, что уровни MCP-1 остаются примерно одинаковыми и не повышаются или не понижаются. В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта приводит к снижению уровней MCP-1 в лимфоцитах и/или эндотелиальных клетках.

[125] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8 или выше. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в

лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет более 8.

[126] В некоторых вариантах осуществления для лечения выбирают субъекта, у которого уровни MCP-1/CCL2 превышают уровни MCP-1/CCL2, выявленные у здорового индивидуума. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, выбранного для лечения, уровни MCP-1/CCL2 не повышены по сравнению со здоровым индивидуумом. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта не повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 в участке кожи субъекта, пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, является примерно таким же, как и уровень экспрессии IL-31 в (i) участке кожи субъекта, не пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, или в (ii) участке нормальной кожи у здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание или состояние, сопровождающееся зудом. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31R у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSM у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β у субъекта не повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β в участке кожи субъекта, пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, является примерно таким же, как и уровень экспрессии OSMR β в (i) участке кожи субъекта, не пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, или в (ii) участке нормальной кожи у здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание или состояние, сопровождающееся зудом.

Дозировка

[127] Терапевтически эффективная доза антитела к OSMR β может быть получена при разных дозировках. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению терапевтически эффективная доза равна или превышает приблизительно 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9 мг/кг, 9,5 мг/кг, 10 мг/кг, 10,5 мг/кг, 11 мг/кг, 11,5 мг/кг, 12 мг/кг, 12,5 мг/кг, 13 мг/кг, 13,5 мг/кг, 14 мг/кг, 14,5 мг/кг, 15 мг/кг, 15,5 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг, или 30 мг/кг. В некоторых

вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг.

[128] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 0,1-20 мг/кг, примерно 0,3-20 мг/кг, примерно 0,5-20 мг/кг, примерно 0,75-20 мг/кг, примерно 1-20 мг/кг, примерно 1,5-20 мг/кг, примерно 2-20 мг/кг, примерно 2,5-20 мг/кг, примерно 3-20 мг/кг, примерно 3,5-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 4,5-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 5,5-20 мг/кг, примерно 6-20 мг/кг, примерно 6,5-20 мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 7,5-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 8,5-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 9,5-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 10,5-20 мг/кг.

[129] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 3-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 6-20 мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 11-20 мг/кг, примерно 12-20 мг/кг, примерно 13-20 мг/кг, примерно 14-20 мг/кг, примерно 15-20 мг/кг, примерно 16-20 мг/кг, примерно 17-20 мг/кг, примерно 18-20 мг/кг, примерно 19-20 мг/кг, примерно 3-19 мг/кг, примерно 3-18 мг/кг, примерно 3-17 мг/кг, примерно 3-16 мг/кг, примерно 3-15 мг/кг, примерно 3-14 мг/кг, примерно 3-13 мг/кг, примерно 3-12 мг/кг, примерно 3-11 мг/кг, примерно 3-10 мг/кг, примерно 3-9 мг/кг, примерно 3-8 мг/кг, примерно 3-7 мг/кг, примерно 3-6 мг/кг, примерно 3-5 мг/кг или примерно 3-4 мг/кг или примерно 5-10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг.

[130] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг или 250 мг/кг, 300 мг/кг, 310 мг/кг, 320 мг/кг, 330 мг/кг, 340 мг/кг, 350 мг/кг, 360 мг/кг, 370 мг/кг, 380 мг/кг, 390 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 550 мг/кг, 600 мг/кг, 650 мг/кг, 700 мг/кг, 710 мг/кг, 720 мг/кг, 730 мг/кг, 740 мг/кг, 750 мг/кг, 800 мг/кг, 850 мг/кг, 900 мг/кг, 950 мг/кг или 1000 мг/кг.

[131] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 50-1000 мг/кг, примерно 100-1000 мг/кг, примерно 150-1000 мг/кг, примерно 200-1000 мг/кг, примерно 250-1000 мг/кг, примерно 300-1000 мг/кг, примерно 350-1000 мг/кг, примерно 400-1000 мг/кг, примерно 450-1000 мг/кг, примерно 500-1000 мг/кг, примерно 550-1000 мг/кг, примерно 600-1000 мг/кг, примерно 650-1000 мг/кг, примерно 700-1000 мг/кг, примерно 750-1000 мг/кг, примерно 800-1000 мг/кг, примерно 850-1000 мг/кг, примерно 900-1000 мг/кг, примерно 950-1000 мг/кг, примерно 50-950 мг/кг, примерно 50-900 мг/кг, примерно 50-850 мг/кг, примерно 50-800 мг/кг, примерно 50-750 мг/кг, примерно 50-700 мг/кг, примерно 50-650 мг/кг, примерно 50-600 мг/кг, примерно 50-550 мг/кг, примерно 50-500 мг/кг, примерно 50-450 мг/кг, примерно 50-400

мг/кг, примерно 50-350 мг/кг, примерно 50-300 мг/кг, примерно 50-250 мг/кг, примерно 50-200 мг/кг, примерно 50-150 мг/кг или примерно 50-100 мг/кг.

[132] В некоторых вариантах осуществления введение предусматривает начальную болюсную или ударную дозу с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой. В некоторых вариантах осуществления начальная болюсная или ударная доза превышает по меньшей мере одну поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в по меньшей мере один раз, два раза, три раза, четыре раза или пять раз превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в два раза превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы. Например, в некоторых вариантах осуществления начальная болюсная или ударная доза составляет 720 мг, а поддерживающая доза составляет 360 мг.

[133] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят после введения ударной дозы. В некоторых вариантах осуществления фиксированную дозу используют в качестве начальной болюсной или ударной дозы и/или поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза предоставляется в шприце для однократной инъекции. Подходящую фиксированную дозу можно вводить (например, подкожно или внутривенно) посредством одной инъекции или посредством нескольких инъекций. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза составляет от приблизительно 10 мг до 800 мг. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза равна или превышает приблизительно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 140 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг, 600 мг, 605 мг, 610 мг, 615 мг, 620 мг, 625 мг, 630 мг, 635 мг, 640 мг, 645 мг, 650 мг, 655 мг, 660 мг, 665 мг, 670 мг, 675 мг, 680 мг, 685 мг, 690 мг, 695, 700 мг, 705 мг, 710 мг, 715 мг, 720 мг, 725 мг, 730 мг, 735 мг, 740 мг, 745 мг, 750 мг, 755 мг, 760 мг, 765 мг, 770 мг, 775 мг, 780 мг, 785 мг, 790 мг, 795 или 800 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза находится в диапазоне, составляющем 50-800 мг, 50-700 мг, 50-600 мг, 50-500 мг, 100-800 мг, 100-700 мг, 100-600 мг, 100-500 мг, 100-500 мг, 100-400 мг, 150-400 мг, 200-400 мг, 250-400 мг, 300-350 мг, 320-400 мг или 350-400 мг. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет приблизительно 700 мг, 705 мг, 710 мг,

715 мг, 720 мг, 725 мг, 730 мг, 735 мг, 740 мг, 745 мг, 750 мг, 755 мг, 760 мг, 765 мг, 770 мг, 775 мг, 780 мг, 785 мг, 790 мг, 795 мг или 800. В некоторых вариантах осуществления подходящая начальная болюсная фиксированная доза составляет 720 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 380 мг, 390 мг, 395 мг или 400 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая поддерживающая фиксированная доза составляет 360 мг. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза представляет собой начальную болюсную дозу, составляющую 720 мг, и представляет собой поддерживающую дозу, составляющую 360 мг. В некоторых вариантах осуществления вводят начальную ударную или болюсную дозу, составляющую примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза предусматривает начальную болюсную или ударную дозу, составляющую приблизительно 720 мг, с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой, составляющей приблизительно 360 мг.

[134] В некоторых вариантах осуществления дозу, рассчитанную по весу, используют в качестве начальной болюсной или ударной дозы и/или поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления доза предоставляется в шприце для однократной инъекции. Дозу можно вводить (например, подкожно или внутривенно) посредством одной инъекции или посредством нескольких инъекций. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет приблизительно 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг, 20 мг/кг, 21 мг/кг, 22 мг/кг, 23 мг/кг, 24 мг/кг или 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет от приблизительно 5 мг/кг до 25 мг/кг, а поддерживающая доза составляет от приблизительно 2,5 мг/кг до 7,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,0 мг/кг или 7,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления вводят начальную ударную или болюсную дозу, составляющую приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза предусматривает начальную болюсную дозу, составляющую приблизительно 10 мг/кг, с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой, составляющей приблизительно 5 мг/кг.

Интервал между введениями

[135] Интервал между введениями антитела к OSMR β при лечении атопического дерматита может характеризоваться различной продолжительностью. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению интервал между введениями соответствует введению раз в день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению через день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению несколько раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями

соответствует введению один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в пять недель.

Период лечения

[136] Период лечения атопического дерматита с помощью антитела к OSMR β может варьироваться по продолжительности. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере один месяц. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 4 недели, или по меньшей мере 5 недель, или по меньшей мере 6 недель, или по меньшей мере 7 недель, или по меньшей мере 8 недель, или по меньшей мере 9 недель, или по меньшей мере 10 недель, или по меньшей мере 11 недель, или по меньшей мере 12 недель, или по меньшей мере 13 недель, или по меньшей мере 15 недель, или по меньшей мере 18 недель, или по меньшей мере 20 недель, или по меньшей мере 22 недели, или по меньшей мере 24 недели. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере два месяца. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере три месяца. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере шесть месяцев. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере девять месяцев. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере один год. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере два года. В некоторых вариантах осуществления период лечения продолжают в течение всей жизни субъекта.

Фармакокинетика и фармакодинамика

[137] Оценку профилей зависимости концентрации антитела к OSMR β от времени в сыворотке крови у субъектов с атопическим дерматитом можно проводить непосредственно путем измерения профилей зависимости системной концентрации антитела к OSMR β в сыворотке крови от времени. Как правило, фармакокинетические и фармакодинамические профили антитела к OSMR β оценивают путем периодического отбора образцов крови у субъектов, которых подвергают лечению. Следующие стандартные сокращения используют для обозначения соответствующих фармакокинетических параметров.

$C_{\max}$ максимальная концентрация

$t_{\max}$ время до достижения максимальной концентрации

AUC_{0-t} площадь под кривой зависимости концентрация-время (AUC) от нуля до времени достижения последней поддающейся определению концентрации, рассчитанная с использованием линейного правила трапеций для возрастающих концентраций и логарифмического правила для снижающихся концентраций

$AUC_{0-\infty}$ AUC от нуля до бесконечности, вычисляемая по формуле:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z},$$

где C_t - последняя определяемая концентрация, а λ_z - кажущаяся константа конечной скорости выведения

λ_z кажущаяся константа конечной скорости выведения, где λ_z - абсолютная величина наклона линейной регрессии логарифма профиля зависимости концентрация-время на протяжении конечной фазы

$t_{1/2}$ кажущееся конечное время полужизни (во всех возможных случаях), где

$t_{1/2} = \text{натуральный логарифм}(\ln)(2)/\lambda_z$

CL клиренс

Vd объем распределения (только в/в дозы)

Vd/F кажущийся объем распределения (только п/к дозы)

[138] Как правило, в РК-анализе используют фактическое время отбора образцов крови относительно начала введения антитела к OSMR β . Например, отбор образцов крови обычно проводят в пределах 15 или 30 минут до введения антитела к OSMR β (исходный уровень до инъекции или время 0) и в часы 1, 4, 8 или 12 или дни 1 (24 часа), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 38, 45, 52, 60, 70 или 90 после введения.

[139] Для измерения концентрации антитела к OSMR β в сыворотке крови можно использовать различные способы. В качестве неограничивающего примера используют способы на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

[140] Фармакокинетические параметры можно оценивать на любой стадии в ходе лечения, например, в день 1, день 2, день 3, день 4, день 5, день 6, неделю 1, неделю 2, неделю 3, неделю 4, неделю 5, неделю 6, неделю 7, неделю 8, неделю 9, неделю 10, неделю 11, неделю 12, неделю 13, неделю 14, неделю 15, неделю 16, неделю 17, неделю 18, неделю 19, неделю 20, неделю 21, неделю 22, неделю 23, неделю 24 или позже. В некоторых вариантах осуществления фармакокинетические параметры можно оценивать в месяц 1, месяц 2, месяц 3, месяц 4, месяц 5, месяц 6, месяц 7, месяц 8, месяц 9, месяц 10, месяц 11, месяц 12, месяц 13, месяц 14, месяц 15, месяц 16, месяц 17, месяц 18, месяц 19, месяц 20, месяц 21, месяц 22, месяц 23, месяц 24 или позже в ходе лечения.

Неблагоприятные эффекты

[141] Нежелательные эффекты, связанные с лечением atopического дерматита, могут включать периферический отек, обострение atopического дерматита, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, повышение уровня креатинфосфокиназы, конъюнктивит, блефарит, герпес ротовой полости, кератит, зуд глаз, другую инфекцию, вызванной вирусом простого герпеса, и синдром «сухого глаза».

[142] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β не приводит к серьезным неблагоприятным эффектам у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β не приводит к одному или более из периферического отека, обострения atopического дерматита, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей, повышения уровня креатинфосфокиназы, конъюнктивита,

блефарита, герпеса ротовой полости, кератита, зуда глаз, другой инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и синдрома «сухого глаза».

Комбинированная терапия

[143] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, можно применять в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами для лечения атопического дерматита (AD). Например, антитело к OSMR β можно вводить в комбинации с одним или более из сопутствующих кортикостероидов (например, TCS), ингибиторов кальциневрина для местного применения, противомикробных и/или антисептических средств, антигистаминных средств и других (например, с каменноугольным дегтем, ингибиторами фосфодиэстеразы), которые вводят системно (например, перорально) или применяют местно. В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β и одно или более других терапевтических средств можно вводить одновременно. В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β и одно или более других терапевтических средств можно вводить последовательно. В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств можно вводить по мере необходимости.

Уремический зуд

[144] Уремический зуд (UP) является изнуряющим заболеванием, которое оказывает значительное неблагоприятное воздействие на качество жизни пациентов. Примерно более половины пациентов с терминальной стадией заболевания почек (ESRD), подвергаемых диализу, страдают от зуда (Makhlough, 2010). Распространенность заболевания со степенью тяжести от умеренной до тяжелой оценивают в 42% на основании результатов международного исследования по изучению методик и исхода гемодиализа (Pisoni et al., 2006). Этиология, лежащая в основе UP, неизвестна, но в нее вовлечен IL-31. Фактически при UP определили минимальную пороговую концентрацию циркулирующего в крови IL-31, при превышении которой зуд резко усиливался, что позволяет сделать предположение о том, что сывороточный IL-31 может являться количественным биомаркером интенсивности зуда, по меньшей мере при данном показании (Ko et al., 2014). Пациентов часто лечат с использованием увлажняющих средств, стероидов для местного применения, антигистаминных препаратов, фототерапии (ультрафиолетового света В), холестирамина, эритропоэтина и ондансетрона, но данные способы лечения малоэффективны. Поэтому настоятельно необходимы новые терапевтические подходы (Makhlough et al, 2010). Таким образом, антитело, как, например, антитела к OSMR β , описываемые в данном документе, которое является антагонистом по отношению к и IL-31, и OSM, обеспечивает возможность лечения UP посредством подавления нисходящих сигнальных событий, стимулируемых IL-31 и OSM, двумя цитокинами, которые вызывают зуд, воспаление и фиброз при хронических заболеваниях, сопровождающихся зудом.

[145] Клинические характеристики уремического зуда варьируют. Зуд может проявляться постоянно или периодически. Чаще всего поражается область спины, но

также часто поражаются руки, голова и живот. Характерны эксфолиации без первичных очагов поражения и сохранение бабочкообразной области спины. У пациентов с ESRD, особенно если это связано с сахарным диабетом, часто появляются кератотические узелки, которые при биопсии показывают перфоративное нарушение. Они представляют собой узелки почесухи и являются маркером сильного и длительного зуда.

[146] Существует несколько различных способов оценки симптомов уремического зуда. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда оценивают с помощью числовой шкалы оценки выраженности зуда (NRS). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда оценивают с помощью показателя качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда оценивают с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда, таких как качество сна и количество сна, оценивают посредством актиграфии.

[147] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется заболевание почек. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъектов с хроническим заболеванием почек. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению используют у субъектов в преддиализном периоде с хроническим заболеванием почек. Композиция и способы по настоящему изобретению применимы в лечении зуда у подгруппы субъектов с хроническим заболеванием почек и которым не проводили диализ. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β осуществляют до, во время или непосредственно после диализа.

Лечение

[148] В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению лечение уремического зуда осуществляют путем введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов уремического зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. Термины «лечить» или «лечение», используемые в данном документе в контексте уремического зуда, относятся к уменьшению интенсивности одного или более симптомов, ассоциированных с уремическим зудом, к предотвращению или задержке возникновения одного или более симптомов уремического зуда и/или к уменьшению тяжести или частоты возникновения одного или более симптомов уремического зуда. В некоторых вариантах осуществления термины «лечить» или «лечение», применяемые в данном документе в контексте уремического зуда, относятся к частичному или полному ослаблению, уменьшению интенсивности, облегчению, подавлению, предотвращению, задержке возникновения, уменьшению тяжести и/или снижению частоты возникновения одного или более симптомов или признаков уремического зуда. В некоторых вариантах

осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению показателя по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством насоса для подкожного введения.

[149] В некоторых вариантах осуществления подкожную инъекцию антитела к OSMR β можно выполнять в верхнюю часть руки, переднюю поверхность бедра, нижнюю часть живота, верхнюю часть спины или верхнюю часть ягодиц. В некоторых вариантах осуществления место инъекции чередуют.

[150] В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления стадию введения осуществляют за один день до проведения у субъекта гемодиализа. В других вариантах осуществления стадию введения осуществляют во время гемодиализа. В других вариантах осуществления стадию введения осуществляют в течение одного дня после гемодиализа.

[151] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, имеется терминальная стадия заболевания почек. В некоторых вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в лечении, проводят процедуру гемодиализа по меньшей мере один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в лечении, проводят процедуру гемодиализа три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления процедура гемодиализа три раза в неделю является постоянной в течение по меньшей мере трех месяцев.

[152] В некоторых вариантах осуществления влияние антитела к OSMR β на уремический зуд измеряют относительно контроля. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов уремического зуда у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, который превышает или равен 5. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов уремического зуда у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, который превышает или равен 7. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов уремического зуда у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания без лечения. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов уремического зуда у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания, которому вводили плацебо.

[153] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении воспалительного или сопровождающегося зудом заболевания или нарушения кожи в соответствии с настоящим изобретением, повышены уровни одного или более цитокинов,

ассоциированных с сигнальным путем OSMR β , по сравнению со здоровым субъектом. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более из IL-31, OSM, IL-31R α и OSMR β по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более IL-31 по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более OSM по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более IL-31R α по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более OSMR β по сравнению со здоровым субъектом.

[154] В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, нуждающегося в этом, приводит к снижению или стабилизации уровней MCP-1/CCL2 у субъекта. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, нуждающегося в этом, приводит к снижению уровней MCP-1 по сравнению с патологическим состоянием. В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, нуждающегося в этом, приводит к стабилизации уровней MCP-1. Под «стабилизацией» подразумевают, что уровни MCP-1 остаются примерно одинаковыми и не повышаются или не понижаются. В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта приводит к снижению уровней MCP-1 в лимфоцитах и/или эндотелиальных клетках.

[155] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8 или выше. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет более 8.

[156] В некоторых вариантах осуществления для лечения выбирают субъекта, у которого уровни MCP-1/CCL2 превышают уровни MCP-1/CCL2, выявленные у здорового индивидуума. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, выбранного для лечения, уровни MCP-1/CCL2 не повышены по сравнению со здоровым индивидуумом. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта не повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 в участке кожи субъекта, пораженном заболеванием или

состоянием, сопровождающимся зудом, является примерно таким же, как и уровень экспрессии IL-31 в (i) участке кожи субъекта, не пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, или в (ii) участке нормальной кожи у здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание или состояние, сопровождающееся зудом. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31R у субъекта α повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSM у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β у субъекта не повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β в участке кожи субъекта, пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, является примерно таким же, как и уровень экспрессии OSMR β в (i) участке кожи субъекта, не пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, или в (ii) участке нормальной кожи у здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание или состояние, сопровождающееся зудом.

Дозировка

[157] Терапевтически эффективная доза антитела к OSMR β для лечения уремического зуда или для лечения зуда у субъектов в преддиализном периоде с заболеванием почек может быть получена при разных дозировках. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению терапевтически эффективная доза равна или превышает приблизительно 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9 мг/кг, 9,5 мг/кг, 10 мг/кг, 10,5 мг/кг, 11 мг/кг, 11,5 мг/кг, 12 мг/кг, 12,5 мг/кг, 13 мг/кг, 13,5 мг/кг, 14 мг/кг, 14,5 мг/кг, 15 мг/кг, 15,5 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг, или 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг.

[158] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 0,1-20 мг/кг, примерно 0,3-20 мг/кг, примерно 0,5-20 мг/кг, примерно 0,75-20 мг/кг, примерно 1-20 мг/кг, примерно 1,5-20 мг/кг, примерно 2-20 мг/кг, примерно 2,5-20 мг/кг, примерно 3-20 мг/кг, примерно 3,5-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 4,5-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 5,5-20 мг/кг, примерно 6-20 мг/кг, примерно 6,5-20 мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 7,5-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 8,5-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 9,5-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 10,5-20 мг/кг.

[159] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 3-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 6-20

мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 11-20 мг/кг, примерно 12-20 мг/кг, примерно 13-20 мг/кг, примерно 14-20 мг/кг, примерно 15-20 мг/кг, примерно 16-20 мг/кг, примерно 17-20 мг/кг, примерно 18-20 мг/кг, примерно 19-20 мг/кг, примерно 3-19 мг/кг, примерно 3-18 мг/кг, примерно 3-17 мг/кг, примерно 3-16 мг/кг, примерно 3-15 мг/кг, примерно 3-14 мг/кг, примерно 3-13 мг/кг, примерно 3-12 мг/кг, примерно 3-11 мг/кг, примерно 3-10 мг/кг, примерно 3-9 мг/кг, примерно 3-8 мг/кг, примерно 3-7 мг/кг, примерно 3-6 мг/кг, примерно 3-5 мг/кг или примерно 3-4 мг/кг или примерно 5-10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг.

[160] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг или 250 мг/кг, 300 мг/кг, 310 мг/кг, 320 мг/кг, 330 мг/кг, 340 мг/кг, 350 мг/кг, 360 мг/кг, 370 мг/кг, 380 мг/кг, 390 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 550 мг/кг, 600 мг/кг, 650 мг/кг, 700 мг/кг, 710 мг/кг, 720 мг/кг, 730 мг/кг, 740 мг/кг, 750 мг/кг, 800 мг/кг, 850 мг/кг, 900 мг/кг, 950 мг/кг или 1000 мг/кг.

[161] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 50-1000 мг/кг, примерно 100-1000 мг/кг, примерно 150-1000 мг/кг, примерно 200-1000 мг/кг, примерно 250-1000 мг/кг, примерно 300-1000 мг/кг, примерно 350-1000 мг/кг, примерно 400-1000 мг/кг, примерно 450-1000 мг/кг, примерно 500-1000 мг/кг, примерно 550-1000 мг/кг, примерно 600-1000 мг/кг, примерно 650-1000 мг/кг, примерно 700-1000 мг/кг, примерно 750-1000 мг/кг, примерно 800-1000 мг/кг, примерно 850-1000 мг/кг, примерно 900-1000 мг/кг, примерно 950-1000 мг/кг, примерно 50-950 мг/кг, примерно 50-900 мг/кг, примерно 50-850 мг/кг, примерно 50-800 мг/кг, примерно 50-750 мг/кг, примерно 50-700 мг/кг, примерно 50-650 мг/кг, примерно 50-600 мг/кг, примерно 50-550 мг/кг, примерно 50-500 мг/кг, примерно 50-450 мг/кг, примерно 50-400 мг/кг, примерно 50-350 мг/кг, примерно 50-300 мг/кг, примерно 50-250 мг/кг, примерно 50-200 мг/кг, примерно 50-150 мг/кг или примерно 50-100 мг/кг.

[162] В некоторых вариантах осуществления введение предусматривает начальную болюсную или ударную дозу с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой. В некоторых вариантах осуществления начальная болюсная или ударная доза превышает по меньшей мере одну поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в по меньшей мере один раз, два раза, три раза, четыре раза или пять раз превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в два раза превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы. Например, в некоторых вариантах осуществления начальная болюсная или ударная доза составляет 720 мг, а поддерживающая доза составляет 360 мг.

[163] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят после введения ударной дозы. В некоторых вариантах осуществления фиксированную дозу используют в качестве начальной болюсной или ударной дозы и/или поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза предоставляется в шприце для однократной инъекции. Подходящую фиксированную дозу можно вводить (например, подкожно или внутривенно) посредством одной инъекции или посредством нескольких инъекций. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза составляет от приблизительно 10 мг до 800 мг. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза равна или превышает приблизительно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 140 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг, 600 мг, 605 мг, 610 мг, 615 мг, 620 мг, 625 мг, 630 мг, 635 мг, 640 мг, 645 мг, 650 мг, 655 мг, 660 мг, 665 мг, 670 мг, 675 мг, 680 мг, 685 мг, 690 мг, 695, 700 мг, 705 мг, 710 мг, 715 мг, 720 мг, 725 мг, 730 мг, 735 мг, 740 мг, 745 мг, 750 мг, 755 мг, 760 мг, 765 мг, 770 мг, 775 мг, 780 мг, 785 мг, 790 мг, 795 или 800 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза находится в диапазоне, составляющем 50-800 мг, 50-700 мг, 50-600 мг, 50-500 мг, 100-800 мг, 100-700 мг, 100-600 мг, 100-500 мг, 100-500 мг, 100-400 мг, 150-400 мг, 200-400 мг, 250-400 мг, 300-350 мг, 320-400 мг или 350-400 мг. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет приблизительно 700 мг, 705 мг, 710 мг, 715 мг, 720 мг, 725 мг, 730 мг, 735 мг, 740 мг, 745 мг, 750 мг, 755 мг, 760 мг, 765 мг, 770 мг, 775 мг, 780 мг, 785 мг, 790 мг, 795 мг или 800. В некоторых вариантах осуществления подходящая начальная болюсная фиксированная доза составляет 720 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 380 мг, 390 мг, 395 мг или 400 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая поддерживающая фиксированная доза составляет 360 мг. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза представляет собой начальную болюсную дозу, составляющую 720 мг, и представляет собой поддерживающую дозу, составляющую 360 мг. В некоторых вариантах осуществления вводят начальную ударную или болюсную дозу, составляющую примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза предусматривает начальную болюсную или ударную дозу, составляющую приблизительно 720 мг, с последующей по меньшей

мере одной поддерживающей дозой, составляющей приблизительно 360 мг.

[164] В некоторых вариантах осуществления дозу, рассчитанную по весу, используют в качестве начальной болюсной или ударной дозы и/или поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления доза предоставляется в шприце для однократной инъекции. Дозу можно вводить (например, подкожно или внутривенно) посредством одной инъекции или посредством нескольких инъекций. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет приблизительно 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг, 20 мг/кг, 21 мг/кг, 22 мг/кг, 23 мг/кг, 24 мг/кг или 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет от приблизительно 5 мг/кг до 25 мг/кг, а поддерживающая доза составляет от приблизительно 2,5 мг/кг до 7,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,0 мг/кг или 7,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления вводят начальную ударную или болюсную дозу, составляющую приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза предусматривает начальную болюсную дозу, составляющую приблизительно 10 мг/кг, с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой, составляющей приблизительно 5 мг/кг.

Интервал между введениями

[165] Интервал между введениями антитела к OSMR β при лечении уремического зуда или лечении зуда у субъекта с хроническим заболеванием почек может варьироваться по продолжительности. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению интервал между введениями соответствует введению раз в день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению через день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению несколько раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в пять недель.

Период лечения

[166] Период лечения уремического зуда с помощью антитела к OSMR β может варьироваться по продолжительности. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере один месяц. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 4 недели, или по меньшей мере 5 недель, или по меньшей мере 6 недель, или по меньшей мере 7 недель, или по меньшей мере 8 недель,

или по меньшей мере 9 недель, или по меньшей мере 10 недель, или по меньшей мере 11 недель, или по меньшей мере 12 недель, или по меньшей мере 13 недель, или по меньшей мере 15 недель, или по меньшей мере 18 недель, или по меньшей мере 20 недель, или по меньшей мере 22 недели, или по меньшей мере 24 недели. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере два месяца. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере три месяца. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере шесть месяцев. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере девять месяцев. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере один год. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере два года. В некоторых вариантах осуществления период лечения соответствует всему периоду нахождения субъекта на гемодиализе.

Фармакокинетика и фармакодинамика

[167] Оценку профилей зависимости концентрации антитела к OSMR β от времени в сыворотке субъектов с уремическим зудом можно проводить непосредственно путем измерения профилей зависимости системной концентрации антитела к OSMR β в сыворотке от времени. Как правило, фармакокинетические и фармакодинамические профили антитела к OSMR β оценивают путем периодического отбора образцов крови у субъектов, которых подвергают лечению. Следующие стандартные сокращения используют для обозначения соответствующих фармакокинетических параметров.

$C_{\max}$ максимальная концентрация

$t_{\max}$ время до достижения максимальной концентрации

AUC_{0-t} площадь под кривой зависимости концентрация-время (AUC) от нуля до времени достижения последней поддающейся определению концентрации, рассчитанная с использованием линейного правила трапеций для возрастающих концентраций и логарифмического правила для снижающихся концентраций

$AUC_{0-\infty}$ AUC от нуля до бесконечности, вычисляемая по формуле:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z},$$

где C_t - последняя определяемая концентрация, а λ_z - кажущаяся константа конечной скорости выведения

λ_z кажущаяся константа конечной скорости выведения, где λ_z - абсолютная величина наклона линейной регрессии логарифма профиля зависимости концентрация-время на протяжении конечной фазы

$t_{1/2}$ кажущееся конечное время полужизни (во всех возможных случаях), где

$t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$

CL клиренс

Vd объем распределения (только в/в дозы)

Vd/F кажущийся объем распределения (только п/к дозы)

[168] Как правило, в РК-анализе используют фактическое время отбора образцов

крови относительно начала введения антитела к OSMR β . Например, отбор образцов крови обычно проводят в пределах 15 или 30 минут до введения антитела к OSMR β (исходный уровень до инъекции или время 0) и в часы 1, 4, 8 или 12 или дни 1 (24 и 28 часов), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 17, 20, 24, 27, 31, 34, 41, 48, 55, 62, 69, 76, 90 после введения.

[169] Для измерения концентрации антитела к OSMR β в сыворотке крови можно использовать различные способы. В качестве неограничивающего примера используют способы на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

[170] Фармакокинетические параметры можно оценивать на любой стадии в ходе лечения, например, в день 1, день 2, день 3, день 4, день 5, день 6, неделю 1, неделю 2, неделю 3, неделю 4, неделю 5, неделю 6, неделю 7, неделю 8, неделю 9, неделю 10, неделю 11, неделю 12, неделю 13, неделю 14, неделю 15, неделю 16, неделю 17, неделю 18, неделю 19, неделю 20, неделю 21, неделю 22, неделю 23, неделю 24 или позже. В некоторых вариантах осуществления фармакокинетические параметры можно оценивать в месяц 1, месяц 2, месяц 3, месяц 4, месяц 5, месяц 6, месяц 7, месяц 8, месяц 9, месяц 10, месяц 11, месяц 12, месяц 13, месяц 14, месяц 15, месяц 16, месяц 17, месяц 18, месяц 19, месяц 20, месяц 21, месяц 22, месяц 23, месяц 24 или позже в ходе лечения.

Неблагоприятные эффекты

[171] Неблагоприятные эффекты, связанные с лечением уремического зуда, могут включать периферический отек, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, повышение уровня креатинфосфокиназы, конъюнктивит, блефарит, герпес ротовой полости, кератит, зуд глаз, другую инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, и синдром «сухого глаза».

[172] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β не приводит к серьезным неблагоприятным эффектам у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β не приводит к одному или более из периферического отека, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей и повышения уровня креатинфосфокиназы.

Комбинированная терапия

[173] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, можно применять в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами для лечения уремического зуда (UP). Например, антитело к OSMR β можно вводить в комбинации с одним или более из сопутствующих кортикостероидов (например, TCS), ингибиторов кальциневрина, противомикробных и/или антисептических средств, антигистаминных средств и других (например, с каменноугольным дегтем, ингибиторами фосфодиэстеразы), которые вводят системно (например, перорально) или применяют местно. В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β и одно или более других терапевтических средств можно вводить одновременно. В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β и одно или более других терапевтических средств можно вводить последовательно. В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств можно вводить

по мере необходимости.

Узловатая почесуха

[174] В одном аспекте антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют в лечении узловатой почесухи (PN). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется PN. PN, также известная как узловатое пруриго, представляет собой заболевание кожи, характеризующееся зудящими узелками. Узелки обычно появляются на руках и ногах. У пациентов часто появляются множественные эксфолиированные очаги поражения на коже, вызванные расчесыванием. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеются зудящие гиперкератотические узелки.

[175] В некоторых вариантах осуществления узловая почесуха является идиопатической. В некоторых вариантах осуществления узловатая почесуха не ассоциирована с какими-либо другими основными сопутствующими заболеваниями. В некоторых вариантах осуществления узловатая почесуха ассоциирована с одним или более основными сопутствующими заболеваниями.

[176] В некоторых вариантах осуществления PN может являться отдельным хроническим заболеванием кожи с сильным зудом, которое не обусловлено сопутствующими состояниями. IL-31 может быть вовлечен в патогенез PN. В некоторых вариантах осуществления путь IL-31 может являться перспективной мишенью для фармакологического вмешательства при PN. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31R у субъекта α повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSM у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровни любого из IL-31, IL-31R α , OSM и OSMR у субъекта определяют в биоптате кожи из гиперкератотических узелков. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание, сопровождающееся зудом.

[177] Способ лечения узловатой почесухи предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем.

[178] В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции. Существует несколько различных способов оценки

симптомов узловой чесухи. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по изменению или процентному изменению от исходного уровня показателя по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по изменению или процентному изменению от исходного уровня среднего недельного показателя по числовой шкале оценки наиболее сильного зуда (WI-NRS). В некоторых вариантах осуществления один или несколько симптомов узловой чесухи оценивают по доле субъектов, достигших по меньшей мере 4-балльного снижения от исходного уровня среднего недельного показателя WI-NRS. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по изменению или процентному изменению от исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале выраженности зуда (VAS). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по изменению от исходного уровня суммарного показателя по шкале для оценки выраженности зуда по 5 показателям (5D-Itch). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по изменению от исходного уровня показателя нарушения сна по шкале VAS. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по изменению от исходного уровня среднего недельного показателя нарушения сна по шкале NRS. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по изменению от исходного уровня среднего недельного показателя качества сна по шкале NRS. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по изменению от исходного уровня показателей качества жизни с течением времени. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по изменению от исходного уровня показателя общей оценки исследователем узловой чесухи (PN-IGA). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по изменению от исходного уровня показателя алгоритма оценки узелков при узловой чесухе (PN-NAT). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают с помощью показателя качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи оценивают по показателю госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой чесухи, таких как качество сна и количество сна, оценивают посредством актиграфии.

Лечение

[179] В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению лечение узловой чесухи осуществляют путем введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов узловой чесухи, их стабилизации или ослабления по сравнению с

контролем. Термины «лечить» или «лечение», используемые в данном документе в контексте узловой чесухи, относятся к уменьшению интенсивности одного или более симптомов, ассоциированных с узловой чесухой, к предотвращению или задержке возникновения одного или более симптомов узловой чесухи и/или к уменьшению тяжести или частоты возникновения одного или более симптомов узловой чесухи. В некоторых вариантах осуществления термины «лечить» или «лечение», применяемые в данном документе в контексте узловой чесухи, относятся к частичному или полному ослаблению, уменьшению интенсивности, облегчению, подавлению, предотвращению, задержке возникновения, уменьшению тяжести и/или снижению частоты возникновения одного или более симптомов или признаков узловой чесухи. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению показателя по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению среднего недельного показателя по числовой шкале оценки наиболее сильного зуда (WI-NRS). В некоторых вариантах осуществления средний недельный показатель WI-NRS снижается на по меньшей мере 4 балла от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению от исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале выраженности зуда (VAS). В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению от исходного уровня суммарного показателя по шкале для оценки выраженности зуда 5-D. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению от исходного уровня показателя нарушения сна по шкале VAS. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению среднего недельного показателя трудности с засыпанием по шкале NRS. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению среднего недельного показателя качества сна по шкале NRS. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению от исходного уровня показателя общей оценки исследователем узловой чесухи (PN-IGA). В некоторых вариантах осуществления введения антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению от исходного уровня показателя алгоритма оценки узелков при узловой чесухе (PN-NAT). В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению от исходного уровня показателя качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI). В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению от исходного уровня показателя госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В

некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистическому улучшению или процентному изменению от исходного уровня показателей актиграфии. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому повышению или процентному изменению показателей качества жизни с течением времени. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению показателя UAS7. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством насоса для подкожного введения.

[180] В некоторых вариантах осуществления подкожную инъекцию антитела к OSMR β можно выполнять в верхнюю часть руки, переднюю поверхность бедра, нижнюю часть живота, верхнюю часть спины или верхнюю часть ягодиц. В некоторых вариантах осуществления место инъекции чередуют.

[181] В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления стадию введения осуществляют за один день до проведения у субъекта гемодиализа. В других вариантах осуществления стадию введения осуществляют во время гемодиализа. В других вариантах осуществления стадию введения осуществляют в течение одного дня после гемодиализа.

[182] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, имеется терминальная стадия заболевания почек. В некоторых вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в лечении, проводят процедуру гемодиализа по меньшей мере один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления субъекту, нуждающемуся в лечении, проводят процедуру гемодиализа три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления процедура гемодиализа три раза в неделю является постоянной в течение по меньшей мере трех месяцев.

[183] В некоторых вариантах осуществления эффект антитела к OSMR β в отношении узловой почесухи измеряют по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов узловой почесухи у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой почесухи у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, который превышает или равен 5. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов узловой почесухи у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, который превышает или равен 7. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов узловой почесухи у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания без лечения. В некоторых вариантах

осуществления контролем является показатель одного или более симптомов узловой почесухи у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания, которому вводили плацебо.

[184] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более цитокинов, ассоциированных с сигнальным путем OSMR β , по сравнению со здоровым субъектом. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более из IL-31, OSM, IL-31R α и OSMR β по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более IL-31 по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более OSM по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более IL-31R α по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, повышены уровни одного или более OSMR β по сравнению со здоровым субъектом.

[185] В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, нуждающегося в этом, приводит к снижению или стабилизации уровней MCP-1/CCL2 у субъекта. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, нуждающегося в этом, приводит к снижению уровней MCP-1 по сравнению с патологическим состоянием. В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, нуждающегося в этом, приводит к стабилизации уровней MCP-1. Под «стабилизацией» подразумевают, что уровни MCP-1 остаются примерно одинаковыми и не повышаются или не понижаются. В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта приводит к снижению уровней MCP-1 в лимфоцитах и/или эндотелиальных клетках.

[186] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8 или выше. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет более 8.

[187] В некоторых вариантах осуществления для лечения выбирают субъекта, у которого уровни MCP-1/CCL2 превышают уровни MCP-1/CCL2, выявленные у здорового индивидуума. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, выбранного для

лечения, уровни MCP-1/CCL2 не повышены по сравнению со здоровым индивидуумом. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта не повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 в участке кожи субъекта, пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, является примерно таким же, как и уровень экспрессии IL-31 в (i) участке кожи субъекта, не пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, или в (ii) участке нормальной кожи у здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание или состояние, сопровождающееся зудом. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31R у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSM у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β у субъекта не повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β в участке кожи субъекта, пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, является примерно таким же, как и уровень экспрессии OSMR β в (i) участке кожи субъекта, не пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, или в (ii) участке нормальной кожи у здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание или состояние, сопровождающееся зудом.

[188]

Дозировка

[189] Терапевтически эффективная доза антитела к OSMR β для лечения узловой чесотки может быть получена при разных дозировках. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению терапевтически эффективная доза равна или превышает приблизительно 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9 мг/кг, 9,5 мг/кг, 10 мг/кг, 10,5 мг/кг, 11 мг/кг, 11,5 мг/кг, 12 мг/кг, 12,5 мг/кг, 13 мг/кг, 13,5 мг/кг, 14 мг/кг, 14,5 мг/кг, 15 мг/кг, 15,5 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг, или 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг.

[190] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 0,1-20 мг/кг, примерно 0,3-20 мг/кг, примерно 0,5-20 мг/кг, примерно 0,75-20 мг/кг, примерно 1-20 мг/кг, примерно 1,5-20 мг/кг, примерно 2-20 мг/кг, примерно 2,5-20 мг/кг, примерно 3-20 мг/кг, примерно 3,5-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 4,5-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 5,5-20 мг/кг, примерно 6-20 мг/кг, примерно

6,5-20 мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 7,5-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 8,5-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 9,5-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 10,5-20 мг/кг.

[191] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 3-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 6-20 мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 11-20 мг/кг, примерно 12-20 мг/кг, примерно 13-20 мг/кг, примерно 14-20 мг/кг, примерно 15-20 мг/кг, примерно 16-20 мг/кг, примерно 17-20 мг/кг, примерно 18-20 мг/кг, примерно 19-20 мг/кг, примерно 3-19 мг/кг, примерно 3-18 мг/кг, примерно 3-17 мг/кг, примерно 3-16 мг/кг, примерно 3-15 мг/кг, примерно 3-14 мг/кг, примерно 3-13 мг/кг, примерно 3-12 мг/кг, примерно 3-11 мг/кг, примерно 3-10 мг/кг, примерно 3-9 мг/кг, примерно 3-8 мг/кг, примерно 3-7 мг/кг, примерно 3-6 мг/кг, примерно 3-5 мг/кг или примерно 3-4 мг/кг или примерно 5-10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг.

[192] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг или 250 мг/кг, 300 мг/кг, 310 мг/кг, 320 мг/кг, 330 мг/кг, 340 мг/кг, 350 мг/кг, 360 мг/кг, 370 мг/кг, 380 мг/кг, 390 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 550 мг/кг, 600 мг/кг, 650 мг/кг, 700 мг/кг, 710 мг/кг, 720 мг/кг, 730 мг/кг, 740 мг/кг, 750 мг/кг, 800 мг/кг, 850 мг/кг, 900 мг/кг, 950 мг/кг или 1000 мг/кг.

[193] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 50-1000 мг/кг, примерно 100-1000 мг/кг, примерно 150-1000 мг/кг, примерно 200-1000 мг/кг, примерно 250-1000 мг/кг, примерно 300-1000 мг/кг, примерно 350-1000 мг/кг, примерно 400-1000 мг/кг, примерно 450-1000 мг/кг, примерно 500-1000 мг/кг, примерно 550-1000 мг/кг, примерно 600-1000 мг/кг, примерно 650-1000 мг/кг, примерно 700-1000 мг/кг, примерно 750-1000 мг/кг, примерно 800-1000 мг/кг, примерно 850-1000 мг/кг, примерно 900-1000 мг/кг, примерно 950-1000 мг/кг, примерно 50-950 мг/кг, примерно 50-900 мг/кг, примерно 50-850 мг/кг, примерно 50-800 мг/кг, примерно 50-750 мг/кг, примерно 50-700 мг/кг, примерно 50-650 мг/кг, примерно 50-600 мг/кг, примерно 50-550 мг/кг, примерно 50-500 мг/кг, примерно 50-450 мг/кг, примерно 50-400 мг/кг, примерно 50-350 мг/кг, примерно 50-300 мг/кг, примерно 50-250 мг/кг, примерно 50-200 мг/кг, примерно 50-150 мг/кг или примерно 50-100 мг/кг.

[194] В некоторых вариантах осуществления введение предусматривает начальную болюсную или ударную дозу с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой. В некоторых вариантах осуществления начальная болюсная или ударная доза превышает по меньшей мере одну поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в по меньшей мере один раз, два раза, три раза, четыре раза или пять раз превышает величину по меньшей мере

одной поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в два раза превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы. Например, в некоторых вариантах осуществления начальная болюсная или ударная доза составляет 720 мг, а поддерживающая доза составляет 360 мг.

[195] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят после введения ударной дозы. В некоторых вариантах осуществления фиксированную дозу используют в качестве начальной болюсной или ударной дозы и/или поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза предоставляется в шприце для однократной инъекции. Подходящую фиксированную дозу можно вводить (например, подкожно или внутривенно) посредством одной инъекции или посредством нескольких инъекций. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза составляет от приблизительно 10 мг до 800 мг. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза равна или превышает приблизительно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 140 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг, 600 мг, 605 мг, 610 мг, 615 мг, 620 мг, 625 мг, 630 мг, 635 мг, 640 мг, 645 мг, 650 мг, 655 мг, 660 мг, 665 мг, 670 мг, 675 мг, 680 мг, 685 мг, 690 мг, 695, 700 мг, 705 мг, 710 мг, 715 мг, 720 мг, 725 мг, 730 мг, 735 мг, 740 мг, 745 мг, 750 мг, 755 мг, 760 мг, 765 мг, 770 мг, 775 мг, 780 мг, 785 мг, 790 мг, 795 или 800 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза находится в диапазоне, составляющем 50-800 мг, 50-700 мг, 50-600 мг, 50-500 мг, 100-800 мг, 100-700 мг, 100-600 мг, 100-500 мг, 100-500 мг, 100-400 мг, 150-400 мг, 200-400 мг, 250-400 мг, 300-350 мг, 320-400 мг или 350-400 мг. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет приблизительно 700 мг, 705 мг, 710 мг, 715 мг, 720 мг, 725 мг, 730 мг, 735 мг, 740 мг, 745 мг, 750 мг, 755 мг, 760 мг, 765 мг, 770 мг, 775 мг, 780 мг, 785 мг, 790 мг, 795 мг или 800. В некоторых вариантах осуществления подходящая начальная болюсная фиксированная доза составляет 720 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 380 мг, 390 мг, 395 мг или 400 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая поддерживающая фиксированная доза составляет 360 мг. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза представляет собой начальную

болюсную дозу, составляющую 720 мг, и представляет собой поддерживающую дозу, составляющую 360 мг. В некоторых вариантах осуществления вводят начальную ударную или болюсную дозу, составляющую примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза предусматривает начальную болюсную или ударную дозу, составляющую приблизительно 720 мг, с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой, составляющей приблизительно 360 мг.

В некоторых вариантах осуществления дозу, рассчитанную по весу, используют в качестве начальной болюсной или ударной дозы и/или поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления доза предоставляется в шприце для однократной инъекции. Дозу можно вводить (например, подкожно или внутривенно) посредством одной инъекции или посредством нескольких инъекций. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет приблизительно 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг, 20 мг/кг, 21 мг/кг, 22 мг/кг, 23 мг/кг, 24 мг/кг или 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет от приблизительно 5 мг/кг до 25 мг/кг, а поддерживающая доза составляет от приблизительно 2,5 мг/кг до 7,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,0 мг/кг или 7,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления вводят начальную ударную или болюсную дозу, составляющую приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза предусматривает начальную болюсную дозу, составляющую приблизительно 10 мг/кг, с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой, составляющей приблизительно 5 мг/кг.

Интервал между введениями

[196] Интервал между введениями антитела к OSMR β при лечении узловой чесухи у субъекта может характеризоваться различной продолжительностью. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению интервал между введениями соответствует введению раз в день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению через день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению несколько раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в пять недель.

Период лечения

[197] Период лечения узловой чесухи с помощью антитела к OSMR β может варьироваться по продолжительности. В некоторых вариантах осуществления период

лечения составляет по меньшей мере один месяц. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 4 недели, или по меньшей мере 5 недель, или по меньшей мере 6 недель, или по меньшей мере 7 недель, или по меньшей мере 8 недель, или по меньшей мере 9 недель, или по меньшей мере 10 недель, или по меньшей мере 11 недель, или по меньшей мере 12 недель, или по меньшей мере 13 недель, или по меньшей мере 15 недель, или по меньшей мере 18 недель, или по меньшей мере 20 недель, или по меньшей мере 22 недели, или по меньшей мере 24 недели. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере два месяца. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере три месяца. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере шесть месяцев. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере девять месяцев. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере один год. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере два года. В некоторых вариантах осуществления период лечения соответствует всему периоду нахождения субъекта на гемодиализе.

Фармакокинетика и фармакодинамика

[198] Оценку профилей зависимости концентрации антитела к OSMR β от времени в сыворотке крови у субъектов с узловой почесухой можно проводить непосредственно путем измерения профилей зависимости системной концентрации антитела к OSMR β в сыворотке крови от времени. Как правило, фармакокинетические и фармакодинамические профили антитела к OSMR β оценивают путем периодического отбора образцов крови у субъектов, которых подвергают лечению. Следующие стандартные сокращения используют для обозначения соответствующих фармакокинетических параметров.

$C_{\max}$ максимальная концентрация

$t_{\max}$ время до достижения максимальной концентрации

AUC_{0-t} площадь под кривой зависимости концентрация-время (AUC) от нуля до времени достижения последней поддающейся определению концентрации, рассчитанная с использованием линейного правила трапеций для возрастающих концентраций и логарифмического правила для снижающихся концентраций

$AUC_{0-\infty}$ AUC от нуля до бесконечности, вычисляемая по формуле:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z},$$

где C_t - последняя определяемая концентрация, а λ_z - кажущаяся константа конечной скорости выведения

λ_z кажущаяся константа конечной скорости выведения, где λ_z - абсолютная величина наклона линейной регрессии логарифма профиля зависимости концентрация-время на протяжении конечной фазы

$t_{1/2}$ кажущееся конечное время полужизни (во всех возможных случаях), где

$t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$

CL клиренс

Vd объем распределения (только в/в дозы)

Vd/F кажущийся объем распределения (только п/к дозы)

[199] Как правило, в РК-анализе используют фактическое время отбора образцов крови относительно начала введения антитела к OSMRβ. Например, отбор образцов крови обычно проводят в пределах 15 или 30 минут до введения антитела к OSMRβ (исходный уровень до инъекции или время 0) и в часы 1, 4, 8 или 12 или дни 1 (24 и 28 часов), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 17, 20, 24, 27, 31, 34, 41, 48, 55, 62, 69, 76, 90 после введения.

[200] Для измерения концентрации антитела к OSMRβ в сыворотке крови можно использовать различные способы. В качестве неограничивающего примера используют способы на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

[201] Фармакокинетические параметры можно оценивать на любой стадии в ходе лечения, например, в день 1, день 2, день 3, день 4, день 5, день 6, неделю 1, неделю 2, неделю 3, неделю 4, неделю 5, неделю 6, неделю 7, неделю 8, неделю 9, неделю 10, неделю 11, неделю 12, неделю 13, неделю 14, неделю 15, неделю 16, неделю 17, неделю 18, неделю 19, неделю 20, неделю 21, неделю 22, неделю 23, неделю 24 или позже. В некоторых вариантах осуществления фармакокинетические параметры можно оценивать в месяц 1, месяц 2, месяц 3, месяц 4, месяц 5, месяц 6, месяц 7, месяц 8, месяц 9, месяц 10, месяц 11, месяц 12, месяц 13, месяц 14, месяц 15, месяц 16, месяц 17, месяц 18, месяц 19, месяц 20, месяц 21, месяц 22, месяц 23, месяц 24 или позже в ходе лечения.

Неблагоприятные эффекты

[202] Неблагоприятные эффекты, связанные с лечением узловой чесухи, могут включать периферический отек, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, повышение уровня креатинфосфокиназы, конъюнктивит, блефарит, герпес ротовой полости, кератит, зуд глаз, другую инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, и синдром «сухого глаза».

[203] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMRβ не приводит к серьезным неблагоприятным эффектам у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMRβ не приводит к одному или более из периферического отека, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей и повышения уровня креатинфосфокиназы.

Комбинированная терапия

[204] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMRβ, описываемое в данном документе, можно применять в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами для лечения узловой чесухи (PN) Например, антитело к OSMRβ можно вводить в комбинации с одним или более из сопутствующих кортикостероидов (например, TCS), ингибиторов кальциневрина, противомикробных и/или антисептических средств, антигистаминных средств и других (например, с каменноугольным дегтем, ингибиторами фосфодиэстеразы), которые вводят системно (например, перорально) или применяют местно. В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMRβ и одно или более других терапевтических средств можно вводить

одновременно. В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β и одно или более других терапевтических средств можно вводить последовательно. В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств можно вводить по мере необходимости.

Дополнительные терапевтические показания

[205] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлены способы и композиции для применения в лечении зуда, ассоциированного с хроническим идиопатическим зудом (CIP). В некоторых вариантах осуществления способ и композиции по настоящему изобретению предусмотрены для применения в лечении зуда, ассоциированного с хронической идиопатической крапивницей (CIU). В некоторых вариантах осуществления способ и композиции по настоящему изобретению предусмотрены для применения в лечении зуда, ассоциированного с хронической спонтанной крапивницей (CSU). В некоторых вариантах осуществления способ и композиции по настоящему изобретению предусмотрены для применения в лечении зуда, ассоциированного с амилоидозом кожи (CA). В некоторых вариантах осуществления способ и композиции по настоящему изобретению предусмотрены для применения в лечении зуда, ассоциированного с бляшковидным псориазом (PP). В некоторых вариантах осуществления способ и композиции по настоящему изобретению предусмотрены для применения в лечении зуда, ассоциированного с простым хроническим лишаем (LSC). В некоторых вариантах осуществления способ и композиции по настоящему изобретению предусмотрены для применения в лечении зуда, ассоциированного с красным плоским лишаем (LP). В некоторых вариантах осуществления способ и композиции по настоящему изобретению предусмотрены для применения в лечении зуда, ассоциированного с воспалительным ихтиозом (II). В некоторых вариантах осуществления способ и композиции по настоящему изобретению предусмотрены для применения в лечении зуда, ассоциированного с мастоцитозом (MA). В некоторых вариантах осуществления способ и композиции по настоящему изобретению предусмотрены для применения в лечении зуда, ассоциированного с буллезным пемфигоидом (BP).

[206] Способ лечения CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. Существует несколько различных способов оценивания симптомов CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов любого из данных состояний, сопровождающихся зудом, оценивают по изменению или процентному изменению от исходного уровня среднего недельного показателя по числовой шкале оценки наиболее сильного зуда (WI-NRS). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов любого из данных состояний, сопровождающихся зудом, оценивают по доле субъектов, достигших по меньшей мере 4-балльного снижения от исходного

уровня среднего недельного показателя по шкале WI-NRS. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов любого из данных состояний, сопровождающихся зудом, оценивают по изменению или процентному изменению от исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале выраженности зуда (VAS). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов любого из данных состояний, сопровождающихся зудом, оценивают по изменению от исходного уровня суммарного показателя по шкале для оценки выраженности зуда по 5 показателям (5D-Itch). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов любого из данных состояний, сопровождающихся зудом, кожи оценивают по изменению от исходного уровня индекса нарушения сна по шкале VAS. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов любого из данных состояний, сопровождающихся зудом, оценивают по изменению от исходного уровня среднего недельного показателя трудности с засыпанием по шкале NRS. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов любого из данных состояний, сопровождающихся зудом, оценивают по изменению от исходного уровня среднего недельного показателя качества сна по шкале NRS. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов любого из данных состояний кожи, сопровождающихся зудом, оценивают по изменению от исходного уровня показателей качества жизни с течением времени. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов CIU или CSU оценивают по изменению от исходного уровня еженедельного показателя выраженности зуда, компонента балльной системы оценки активности крапивницы 7 (UAS7). В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов CIU или CSU оценивают по изменению от исходного уровня еженедельного показателя выраженности высыпаний, компонента UAS7. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов CIU или CSU оценивают по изменению от исходного уровня показателя UAS7.

[207] В некоторых вариантах осуществления эффект антитела к OSMR β в отношении CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP измеряют по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов данных состояний, сопровождающихся зудом, у субъекта до лечения, включающих, например, показатель выраженности зуда по шкале NRS, превышающий или равный 5. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов данных состояний, сопровождающихся зудом, у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, который превышает или равен 7. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов данных состояний, сопровождающихся зудом, у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания без лечения. В некоторых вариантах осуществления контролем является показатель одного или более симптомов данных состояний, сопровождающихся зудом, у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания, которому вводили плацебо.

[208] В некоторых вариантах осуществления лечение CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC,

LP, MA или BP осуществляют путем введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. Термины «лечить» или «лечение», используемые в данном документе в контексте CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP, относятся к уменьшению интенсивности одного или более симптомов, ассоциированных с CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP, к предотвращению или задержке возникновения одного или более симптомов CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP, и/или к уменьшению тяжести или частоты возникновения одного или более симптомов CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP. В некоторых вариантах осуществления термины «лечить» или «лечение», применяемые в данном документе в контексте CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP относятся частичному или полному ослаблению, уменьшению интенсивности, облегчению, подавлению, предотвращению, задержке возникновения, уменьшению тяжести и/или снижению частоты возникновения одного или более симптомов или признаков CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению показателя по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению среднего недельного показателя по числовой шкале оценки наиболее сильного зуда (WI-NRS). В некоторых вариантах осуществления средний недельный показатель WI-NRS снижается на по меньшей мере 4 балла от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению от исходного уровня показателя по визуальной аналоговой шкале выраженности зуда (VAS). В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению от исходного уровня суммарного показателя по шкале для оценки выраженности зуда 5-D. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению от исходного уровня показателя нарушения сна по шкале VAS. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению среднего недельного показателя трудности с засыпанием по шкале NRS. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому повышению или процентному изменению показателей качества жизни с течением времени. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению или процентному изменению показателя UAS7.

[209] В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение

осуществляют посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством насоса для подкожного введения.

[210] Терапевтически эффективная доза антитела к OSMR β для лечения CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP может быть получена при разных дозировках. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению терапевтически эффективная доза равна или превышает приблизительно 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9 мг/кг, 9,5 мг/кг, 10 мг/кг, 10,5 мг/кг, 11 мг/кг, 11,5 мг/кг, 12 мг/кг, 12,5 мг/кг, 13 мг/кг, 13,5 мг/кг, 14 мг/кг, 14,5 мг/кг, 15 мг/кг, 15,5 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг, или 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг.

[211] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 0,1-20 мг/кг, примерно 0,3-20 мг/кг, примерно 0,5-20 мг/кг, примерно 0,75-20 мг/кг, примерно 1-20 мг/кг, примерно 1,5-20 мг/кг, примерно 2-20 мг/кг, примерно 2,5-20 мг/кг, примерно 3-20 мг/кг, примерно 3,5-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 4,5-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 5,5-20 мг/кг, примерно 6-20 мг/кг, примерно 6,5-20 мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 7,5-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 8,5-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 9,5-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 10,5-20 мг/кг.

[212] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 3-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 6-20 мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 11-20 мг/кг, примерно 12-20 мг/кг, примерно 13-20 мг/кг, примерно 14-20 мг/кг, примерно 15-20 мг/кг, примерно 16-20 мг/кг, примерно 17-20 мг/кг, примерно 18-20 мг/кг, примерно 19-20 мг/кг, примерно 3-19 мг/кг, примерно 3-18 мг/кг, примерно 3-17 мг/кг, примерно 3-16 мг/кг, примерно 3-15 мг/кг, примерно 3-14 мг/кг, примерно 3-13 мг/кг, примерно 3-12 мг/кг, примерно 3-11 мг/кг, примерно 3-10 мг/кг, примерно 3-9 мг/кг, примерно 3-8 мг/кг, примерно 3-7 мг/кг, примерно 3-6 мг/кг, примерно 3-5 мг/кг или примерно 3-4 мг/кг или примерно 5-10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг.

[213] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза равна или превышает 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг или 250 мг/кг, 300 мг/кг, 310 мг/кг, 320 мг/кг, 330 мг/кг, 340 мг/кг, 350 мг/кг, 360 мг/кг, 370 мг/кг, 380 мг/кг, 390 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 550 мг/кг, 600 мг/кг, 650 мг/кг, 700 мг/кг, 710 мг/кг, 720 мг/кг, 730 мг/кг, 740 мг/кг, 750 мг/кг, 800 мг/кг, 850 мг/кг, 900 мг/кг, 950 мг/кг или 1000

мг/кг.

[214] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 50-1000 мг/кг, примерно 100-1000 мг/кг, примерно 150-1000 мг/кг, примерно 200-1000 мг/кг, примерно 250-1000 мг/кг, примерно 300-1000 мг/кг, примерно 350-1000 мг/кг, примерно 400-1000 мг/кг, примерно 450-1000 мг/кг, примерно 500-1000 мг/кг, примерно 550-1000 мг/кг, примерно 600-1000 мг/кг, примерно 650-1000 мг/кг, примерно 700-1000 мг/кг, примерно 750-1000 мг/кг, примерно 800-1000 мг/кг, примерно 850-1000 мг/кг, примерно 900-1000 мг/кг, примерно 950-1000 мг/кг, примерно 50-950 мг/кг, примерно 50-900 мг/кг, примерно 50-850 мг/кг, примерно 50-800 мг/кг, примерно 50-750 мг/кг, примерно 50-700 мг/кг, примерно 50-650 мг/кг, примерно 50-600 мг/кг, примерно 50-550 мг/кг, примерно 50-500 мг/кг, примерно 50-450 мг/кг, примерно 50-400 мг/кг, примерно 50-350 мг/кг, примерно 50-300 мг/кг, примерно 50-250 мг/кг, примерно 50-200 мг/кг, примерно 50-150 мг/кг или примерно 50-100 мг/кг.

[215] В некоторых вариантах осуществления введение предусматривает начальную болюсную или ударную дозу с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой. В некоторых вариантах осуществления начальная болюсная или ударная доза превышает по меньшей мере одну поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в по меньшей мере один раз, два раза, три раза, четыре раза или пять раз превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления величина начальной болюсной или ударной дозы в два раза превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы. Например, в некоторых вариантах осуществления начальная болюсная или ударная доза составляет 720 мг, а поддерживающая доза составляет 360 мг.

[216] В некоторых вариантах осуществления поддерживающую дозу вводят после введения ударной дозы. В некоторых вариантах осуществления фиксированную дозу используют в качестве начальной болюсной или ударной дозы и/или поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза предоставляется в шприце для однократной инъекции. Подходящую фиксированную дозу можно вводить (например, подкожно или внутривенно) посредством одной инъекции или посредством нескольких инъекций. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза составляет от приблизительно 10 мг до 800 мг. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза равна или превышает приблизительно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 140 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415, 420 мг, 425 мг, 430

мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг, 600 мг, 605 мг, 610 мг, 615 мг, 620 мг, 625 мг, 630 мг, 635 мг, 640 мг, 645 мг, 650 мг, 655 мг, 660 мг, 665 мг, 670 мг, 675 мг, 680 мг, 685 мг, 690 мг, 695 мг, 700 мг, 705 мг, 710 мг, 715 мг, 720 мг, 725 мг, 730 мг, 735 мг, 740 мг, 745 мг, 750 мг, 755 мг, 760 мг, 765 мг, 770 мг, 775 мг, 780 мг, 785 мг, 790 мг, 795 мг или 800 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая фиксированная доза находится в диапазоне, составляющем 50-800 мг, 50-700 мг, 50-600 мг, 50-500 мг, 100-800 мг, 100-700 мг, 100-600 мг, 100-500 мг, 100-500 мг, 100-400 мг, 150-400 мг, 200-400 мг, 250-400 мг, 300-350 мг, 320-400 мг или 350-400 мг. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет приблизительно 700 мг, 705 мг, 710 мг, 715 мг, 720 мг, 725 мг, 730 мг, 735 мг, 740 мг, 745 мг, 750 мг, 755 мг, 760 мг, 765 мг, 770 мг, 775 мг, 780 мг, 785 мг, 790 мг, 795 мг или 800. В некоторых вариантах осуществления подходящая начальная болюсная фиксированная доза составляет 720 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 380 мг, 390 мг, 395 мг или 400 мг. В некоторых вариантах осуществления подходящая поддерживающая фиксированная доза составляет 360 мг. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза представляет собой начальную болюсную дозу, составляющую 720 мг, и представляет собой поддерживающую дозу, составляющую 360 мг. В некоторых вариантах осуществления вводят начальную ударную или болюсную дозу, составляющую примерно 720 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза предусматривает начальную болюсную или ударную дозу, составляющую приблизительно 720 мг, с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой, составляющей приблизительно 360 мг.

[217] В некоторых вариантах осуществления дозу, рассчитанную по весу, используют в качестве начальной болюсной или ударной дозы и/или поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления доза предоставляется в шприце для однократной инъекции. Дозу можно вводить (например, подкожно или внутривенно) посредством одной инъекции или посредством нескольких инъекций. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет приблизительно 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг, 20 мг/кг, 21 мг/кг, 22 мг/кг, 23 мг/кг, 24 мг/кг или 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления ударная доза составляет от приблизительно 5 мг/кг до 25 мг/кг, а поддерживающая доза составляет от приблизительно 2,5 мг/кг до 7,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,0 мг/кг или 7,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления вводят начальную ударную или болюсную дозу, составляющую приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически

эффективная доза предусматривает начальную болюсную дозу, составляющую приблизительно 10 мг/кг, с последующей по меньшей мере одной поддерживающей дозой, составляющей приблизительно 5 мг/кг. Интервал между введениями антитела к OSMR β при лечении CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP у субъекта может варьироваться по разной продолжительности. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению интервал между введениями соответствует введению раз в день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению через день. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению несколько раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между введениями соответствует введению один раз в пять недель.

[218] Период лечения CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP с помощью антитела к OSMR β может варьироваться по продолжительности. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере один месяц. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 4 недели, или по меньшей мере 5 недель, или по меньшей мере 6 недель, или по меньшей мере 7 недель, или по меньшей мере 8 недель, или по меньшей мере 9 недель, или по меньшей мере 10 недель, или по меньшей мере 11 недель, или по меньшей мере 12 недель, или по меньшей мере 13 недель, или по меньшей мере 15 недель, или по меньшей мере 18 недель, или по меньшей мере 20 недель, или по меньшей мере 22 недели, или по меньшей мере 24 недели. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере два месяца. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере три месяца. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере шесть месяцев. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере девять месяцев. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере один год. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере два года. В некоторых вариантах осуществления период лечения соответствует всему периоду нахождения субъекта на гемодиализе.

[219] Неблагоприятные эффекты, связанные с лечением CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP, могут включать периферический отек, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, повышение уровня креатинфосфокиназы, конъюнктивит, блефарит, герпес ротовой полости, кератит, зуд глаз, другую инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, синдром «сухого глаза», боль, утомляемость, артралгию, перелом, боль в ногах, боль в руках, головокружение, зудящий дерматит, боль в ухе и

анафилаксию, проявляющуюся в виде бронхоспазма, гипотонии, обморока, крапивницы и/или ангионевротического отека горла или языка.

[220] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β не приводит к серьезным неблагоприятным эффектам у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к OSMR β не приводит к одному или более из периферического отека, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей, повышения уровня креатинфосфокиназы, конъюнктивита, блефарита, герпеса ротовой полости, кератита, зуда глаз, другой инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, синдрома «сухого глаза», боли, утомляемости, артралгии, перелома, боли в ногах, боли в руках, головокружения, зудящего дерматита, боли в ухе и анафилаксии, проявляющейся в виде бронхоспазма, гипотонии, обморока, крапивницы и/или ангионевротического отека горла или языка.

[221] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют для лечения зуда, ассоциированного с хроническим идиопатическим зудом (CIP). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется CIP. Представленные в данном документе исследования показывают, что уровни мРНК OSMR β повышены у субъектов, у которых имеется CIP, по сравнению с субъектами, у которых отсутствует CIP. Способ лечения CIP предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

[222] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют для лечения зуда, ассоциированного с хронической спонтанной крапивницей (CSU), также известной как хроническая идиопатическая крапивница (CIU). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется CSU. Представленные в данном документе исследования показывают, что уровни экспрессии мРНК и белка OSMR β повышены у субъектов, у которых имеется CSU, по сравнению с субъектами, у которых отсутствует CSU. Способ лечения CSU предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. Способ лечения CSU предусматривает введение

субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении крапивницы, ее стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов CSU оценивают по изменению от исходного уровня показателя UAS7, включающего, например, оценку выраженности зуда или выраженности высыпаний. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

[223] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют для лечения зуда, ассоциированного с хронической идиопатической крапивницей (CIU). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется CIU. Представленные в данном документе исследования показывают, что уровни экспрессии мРНК и белка OSMR β повышены у субъектов, у которых имеется CIU, по сравнению с субъектами, у которых отсутствует CIU. Способ лечения CIU предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. Способ лечения CIU предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении крапивницы, ее стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов CIU оценивают по изменению от исходного уровня показателя UAS7, включающего, например, оценку выраженности зуда или выраженности высыпаний. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

[224] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют для лечения зуда, ассоциированного с амилоидозом кожи (CA). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется CA. Способ CA предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода

лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

[225] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют для лечения зуда, ассоциированного с простым хроническим лишаем (LSC). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется LSC. Представленные в данном документе исследования показывают, что уровни экспрессии мРНК OSMR β повышены у субъектов, у которых имеется LSC, по сравнению с субъектами, у которых отсутствует LSC. Способ лечения LSC предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

[226] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют для лечения зуда, ассоциированного с бляшковидным псориазом (PP). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется PP. Способ PP предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

[227] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют для лечения зуда, ассоциированного с красным плоским лишаем (LP). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется LP.

Представленные в данном документе исследования показывают, что уровни экспрессии мРНК OSMR β повышены у субъектов, у которых имеется LP, по сравнению с субъектами, у которых отсутствует LP. Способ лечения LP предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

[228] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют для лечения зуда, ассоциированного с воспалительным ихтиозом (II). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется II. Способ лечения II предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

[229] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют для лечения зуда, ассоциированного с мастоцитозом (MA). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется MA. Способ лечения MA предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

[230] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в

данном документе, применяют для лечения зуда, ассоциированного с буллезным пемфигоидом (BP). В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению применяют для лечения зуда у субъекта, у которого имеется BP. Способ лечения BP предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

[231] В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют для лечения воспалительного заболевания, опосредованного T_H2. Онкостатин M (OSM), представитель семейства цитокинов gp130, участвует в T_H2-опосредованном воспалении, поддержании целостности эпидермиса и развитии фиброза. В некоторых вариантах осуществления передача сигналов OSM не зависит от IL-31. Антитело может ингибировать OSM-опосредованные пути, где OSM взаимодействует с другими сигнальными путями, например, с опосредованным IL-4 путем, опосредованным IL-6 путем, опосредованным IL-8 путем, опосредованным IL-13 путем и другими. В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β , описываемое в данном документе, применяют в комбинации с ингибиторами одного или более сигнальных компонентов путей воспаления, опосредованных T_H2.

[232] Эффективная доза, интервал между введениями или период лечения для вышеупомянутых вариантов осуществления являются такими, как раскрыто в другом месте в данной заявке.

[233] В некоторых вариантах осуществления субъект, у которого имеется CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP, повышены уровни одного или более цитокинов, ассоциированных с сигнальным путем OSMR β , по сравнению со здоровым субъектом. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у субъекта повышены уровни одного или более из IL-31, OSM, IL-31R α и OSMR β по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта повышены уровни одного или более IL-31 по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта повышены уровни одного или более OSM по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта повышены уровни одного или более IL-31R α по сравнению со здоровым субъектом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта повышены уровни одного или более OSMR β по сравнению со здоровым субъектом.

[234] В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, у которого имеется

CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP, приводит к снижению или стабилизации уровней MCP-1/CCL2 у субъекта. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение субъекта приводит к снижению уровней MCP-1 по сравнению с патологическим состоянием. В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта приводит к стабилизации уровней MCP-1. Под «стабилизацией» подразумевают, что уровни MCP-1 остаются примерно одинаковыми и не повышаются или не понижаются. В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта приводит к снижению уровней MCP-1 в лимфоцитах и/или эндотелиальных клетках.

[235] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, у которого имеется CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP, показатели WI-NRS составляют приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8 или выше. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 6. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель WI-NRS составляет более 8.

[236] В некоторых вариантах осуществления для лечения выбирают субъекта, у которого имеется CIP, CIU, CSU, CA, PP, LSC, LP, MA или BP, у которого уровни MCP-1/CCL2 превышают уровни MCP-1/CCL2, выявленные у здорового индивидуума. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, выбранного для лечения, уровни MCP-1/CCL2 не повышены по сравнению со здоровым индивидуумом. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 у субъекта не повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31 в участке кожи субъекта, пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, является примерно таким же, как и уровень экспрессии IL-31 в (i) участке кожи субъекта, не пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, или в (ii) участке нормальной кожи у здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание или состояние, сопровождающееся зудом. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии IL-31R у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSM у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β у субъекта повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии OSMR β у субъекта не повышен по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии

OSMR β в участке кожи субъекта, пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, является примерно таким же, как и уровень экспрессии OSMR β в (i) участке кожи субъекта, не пораженном заболеванием или состоянием, сопровождающимся зудом, или в (ii) участке нормальной кожи у здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание или состояние, сопровождающееся зудом.

Антитела к рецептору онкостатина М (OSMR)

[237] В некоторых вариантах осуществления заявляемые композиции и способы, представленные в настоящем изобретении, применяют для доставки антитела OSMR β субъекту, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антитела к OSMR β являются полностью человеческими моноклональными антителами, которые специфически ингибируют активацию рецептора IL-31 и рецептора OSM типа II, индуцированную IL-31 и онкостатином М (OSM) соответственно, посредством связывания с OSMR β , субъединицей, общей для обоих рецепторов. В определенных вариантах осуществления антитело состоит из двух легких цепей и двух тяжелых цепей. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит константную область лямбда. Константные области тяжелой цепи содержат домен CH1, шарнирную область и домен CH2 человеческого иммуноглобулина IgG4, слитые с доменом CH3 человеческого антитела IgG1. В других вариантах осуществления тяжелая цепь антитела к OSMR β содержит модификацию S228P для повышения стабильности и модификацию N297Q для удаления сайта N-связанного гликозилирования.

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела к OSMR β

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYEINWVRQATGQGLEWMGWM
NPNSGYTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARDIVAANTDYYF
YYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES
KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:
1)

Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела к OSMR β

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIGSNTVNWYHQLPGTAPKLLIYNINKRP
SGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADYYCSTWDDSLDGVVFGGGTKLTVLGQPKA
APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSN
KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 2)

Аминокислотная последовательность переменного домена тяжелой цепи антитела к OSMR β

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYEINWVRQATGQGLEWMGWM
NPNSGYTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARDIVAANTDYYF
YYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 3)

Аминокислотная последовательность переменного домена легкой цепи антитела к OSMR β

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIGSNTVNWYHQLPGTAPKLLIYNINKRP
SGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADYYCSTWDDSLDGVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 4)

Аминокислотная последовательность CDR 1 (HCDR1) переменного домена тяжелой цепи антитела к OSMR β

SYEIN (SEQ ID NO: 5)

Аминокислотная последовательность CDR 2 (HCDR2) переменного домена тяжелой цепи антитела к OSMR β

WMGWMNPNSGYTGYAQKFQGR (SEQ ID NO: 6)

Аминокислотная последовательность CDR 3 (HCDR3) переменного домена тяжелой цепи антитела к OSMR β

DIVAANTDYYFYGMVDV (SEQ ID NO: 7)

Аминокислотная последовательность CDR1 (LCDR1) переменного домена легкой цепи антитела к OSMR β

SGSNSNIGSNTVN (SEQ ID NO: 8)

Аминокислотная последовательность CDR2 (LCDR2) переменного домена легкой цепи антитела к OSMR β

NINKRPS (SEQ ID NO: 9)

Аминокислотная последовательность CDR3 (LCDR3) переменного домена легкой цепи антитела к OSMR β

STWDDSLDGVV (SEQ ID NO: 10)

Аминокислотная последовательность сигнального пептида тяжелой цепи антитела к OSMR β

MDFGLSLVFLVLILKGVQC (SEQ ID NO: 11)

Аминокислотная последовательность сигнального пептида легкой цепи антитела к OSMR β

MATGSRTSLLLAFLGLLCLSWLQEGSA (SEQ ID NO: 12)

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела к OSMR β - домены CH1, CH2 и шарнирная область IgG4

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK (SEQ ID NO: 13)

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела к OSMR β - домен CH3 IgG1

GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 14)

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела к OSMR β - константный домен

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 15)

Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела к OSMR β - константный домен лямбда IgG

QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETT
TPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 16)

[238] В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению антитело к OSMR β содержит определяющую комплементарность область 1 (LCDR1) легкой цепи, представленную под SEQ ID NO: 8, определяющую комплементарность область 2 (LCDR2) легкой цепи, представленную под SEQ ID NO: 9, и определяющую комплементарность область 3 (LCDR3) легкой цепи, представленную под SEQ ID NO: 10; и определяющую комплементарность область 1 (HCDR1) тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO: 5, определяющую комплементарность область 2 (HCDR2) тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO: 6, и определяющую комплементарность область 3 (HCDR3) тяжелой цепи, представленную под SEQ ID NO: 7.

[239] В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению антитело к OSMR β содержит аминокислотные последовательности CDR, которые на по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичны одной или нескольким из SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 7.

[240] В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению антитело к OSMR β содержит вариабельный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 4, и вариабельный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению антитело к OSMR β имеет аминокислотную последовательность вариабельного домена легкой цепи, которая на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична SEQ ID NO: 4, и аминокислотную последовательность вариабельного домена тяжелой цепи, которая на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению антитело к OSMR β содержит вариабельный домен легкой цепи, аминокислотная последовательность

которого представлена под SEQ ID NO: 4, и вариабельный домен тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которого представлена под SEQ ID NO: 3.

[241] В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению антитело к OSMR β содержит легкую цепь, аминокислотная последовательность которой на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 2, и тяжелую цепь, аминокислотная последовательность которой на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению антитело к OSMR β имеет аминокислотную последовательность легкой цепи, которая на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична SEQ ID NO: 2, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, которая на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению антитело к OSMR β содержит легкую цепь, аминокислотная последовательность которой представлена под SEQ ID NO: 2, и тяжелую цепь, аминокислотная последовательность которой представлена под SEQ ID NO: 1.

[242] В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению константная область тяжелой цепи антитела к OSMR β содержит домен CH1, шарнирную область и домен CH2, полученные из антитела IgG4, слитые с доменом CH3, полученным из антитела IgG1. В некоторых вариантах осуществления домен CH1, шарнирная область и домен CH2, полученные из антитела IgG4, предусматривают SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления домен CH3, полученный из антитела IgG1, предусматривает SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи антитела к OSMR β в соответствии с настоящим изобретением предусматривает аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи антитела к OSMR β в соответствии с настоящим изобретением предусматривает аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи антитела к OSMR β в соответствии с настоящим изобретением предусматривает аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β в соответствии с настоящим изобретением содержит константный домен лямбда, полученный из антитела IgG. В некоторых вариантах осуществления константный домен лямбда, полученный из IgG, предусматривает SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело к OSMR β в соответствии с настоящим изобретением предусматривает аминокислотную последовательность, которая

на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентична SEQ ID NO: 16.

ССЫЛОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, Howell M, Boguniewicz M, Yao L, Storey H, LeCiel C, Harder B, Gross JA. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):418-25.

Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011;242:233-46.

Boniface K, Diveu C, Morel F, Pedretti N, Froger J, Ravon E, et al. Oncostatin M secreted by skin infiltrating T lymphocytes is a potent keratinocyte activator involved in skin inflammation. *J Immunol*. 2007;178(7):4615-22.

Botelho FM, Rangel-Moreno J, Fritz D, Randall TD, Xing Z, and Richards CD. Pulmonary expression of oncostatin M (OSM) promotes inducible BALB formation independently of IL-6, despite a role for IL-6 in OSM-driven pulmonary inflammation. *J Immunol*. 2013;191(3):1453-64.

Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol* 2011;2:110.

Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol*. 2004;5(7):752-60.

Edukulla R, Singh B, Jegga AG, Sontake V, Dillon SR, and Madala SK. Th2 Cytokines Augment IL-31/IL-31RA Interactions via STAT6-dependent IL-31RA Expression. *J Biol Chem*. 2015;290(21):13510-20.

Ezzat MH, Hasan ZE, Shaheen KY. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Mar;25(3):334-9.

Fritz DK, Kerr C, Botelho F, Stampfli M, and Richards CD. Oncostatin M (OSM) primes IL-13- and IL-4-induced eotaxin responses in fibroblasts: regulation of the type-II IL-4 receptor chains IL-4Ralpha and IL-13Ralpha1. *Exp Cell Res*. 2009;315(20):3486-99.

Fritz DK, Kerr C, Fattouh R, Llop-Guevara A, Khan WI, Jordana M, et al. A mouse model of airway disease: oncostatin M-induced pulmonary eosinophilia, goblet cell hyperplasia, and airway hyperresponsiveness are STAT6 dependent, and interstitial pulmonary fibrosis is STAT6 independent. *J Immunol*. 2011;186(2):1107-18.

Fritz DK, Kerr C, Tong L, Smyth D, and Richards CD. Oncostatin-M up-regulates VCAM-1 and synergizes with IL-4 in eotaxin expression: involvement of STAT6. *J Immunol*. 2006;176(7):4352-60.

Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 30:1344-54.

Heise R, Neis MM, Marquardt Y, Joussen S, Heinrich PC, Merk HF, et al. IL-31 receptor alpha expression in epidermal keratinocytes is modulated by cell differentiation and interferon gamma. *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):240-3.

Ip WK, Wong CK, Li ML, Li PW, Cheung PF, Lam CW. Interleukin-31 induces cytokine and chemokine production from human bronchial epithelial cells through activation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways: implications for the allergic response. *Immunology*. 2007 Dec;122(4):532-41.

Kanda N, Watanabe S. Increased serum human β -defensin-2 levels in atopic dermatitis: relationship to IL-22 and oncostatin M. *Immunobiology*. 2012 Apr;217(4):436-45. Epub 2011 Oct 23.

Kasraie S, Niebuhr M, Baumert K, Werfel T. Functional effects of interleukin 31 in human primary keratinocytes. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):845-52.

Ko MJ, Peng YS, Chen HY, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, et al. Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec;71(6):1151-1159.

Liu W, Luo R, Chen Y, Sun C, Wang J, Zhou L, et al. Interleukin-31 promotes helper T cell type-2 inflammation in children with allergic rhinitis. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1-1):20-8.

Makhlough A. Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis*. 2010 Apr;4(2):137-40.

Mozaffarian A, Brewer AW, Trueblood ES, Luzina IG, Todd NW, Atamas SP, et al. Mechanisms of oncostatin M-induced pulmonary inflammation and fibrosis. *J Immunol*. 2008 Nov 15;181(10):7243-53.

Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2016 Feb;174(2):296-304. Epub 2015 Dec 19.

Niebuhr M, Mamerow D, Heratizadeh A, Satzger I, and Werfel T. Staphylococcal alpha-toxin induces a higher T cell proliferation and interleukin-31 in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(4):412-5.

Nobbe S, Dziunycz P, Muhleisen B, Bilsborough J, Dillon SR, French LE, et al. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(1):24-8.

Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Dec;21(12):3495-505.

Raap U, Wichmann K, Bruder M, Ständer S, Wedi B, Kapp A, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):421-3.

Rabeony H, Petit-Paris I, Garnier J, Barrault C, Pedretti N, Guilloteau K, et al. Inhibition of keratinocyte differentiation by the synergistic effect of IL-17A, IL-22, IL-1alpha, TNFalpha

and oncostatin M. PLoS One. 2014;9(7):e101937.

Richards CD. The enigmatic cytokine oncostatin m and roles in disease. ISRN Inflamm. 2013;2013:512103.

Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:1045-60.

Ruzicka T, Hanifin J, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Yoshida H, Stewart J, Kabashima K. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2017;376(9):826-835.

Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71:327-49.

Silverberg JJ, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1132-38.

Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):411-7.

Stott B, Lavender P, Lehmann S, Pennino D, Durham S, and Schmidt-Weber CB. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH2-driven inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(2):446-54 e5.

ПРИМЕРЫ

[243] Несмотря на то, что некоторые способы по настоящему изобретению описаны со спецификой, соответствующей определенным вариантам осуществления, следующие примеры служат только для иллюстрации способов по данному изобретению и не предназначены для их ограничения.

Пример 1. Влияние антитела к OSMR β на макаков-крабоедов

[244] Исследование, представленное в данном примере, разработали для оценки фармакокинетики и эффективности однократной дозы антитела к OSMR β , после внутривенного (в/в) введения самцам макаков-крабоедов. Предыдущее исследование проводили для определения величины дозы человеческого IL-31, которая вызывала наиболее устойчивую и сильную реакцию в виде расчесывания у самцов макаков-крабоедов после внутрикожного введения. Выбранная величина дозы составляла 3 мкг/кг человеческого IL-31, что является сверхфизиологической концентрацией цитокина IL-31.

Дизайн эксперимента

Отбор животных

[245] Отбор самцов макаков-крабоедов осуществляли из вивария SNBL в США. Отобранные животные были подвергнуты осмотру ветеринарным персоналом. Кроме того, перед началом исследования проводили оценку поведения животных для исключения тех, которые могли чрезмерно себя чистить, или животных с уже

существующими заболеваниями кожи или алопецией. Только животные, которые соответствовали критериям здоровья в исследовательском учреждении, и которые считались здоровыми, были одобрены ветеринарным врачом для использования в исследовании.

Период акклиматизации

[246] Животных, прошедших предварительный карантин, адаптировали к исследовательскому помещению в течение не менее 14 дней до начала введения дозы. Данные в ходе фазы акклиматизации собирали по всем животным, в том числе по резервным. В ходе адаптации за каждым животным осуществляли наблюдение с использованием системы видеонаблюдения Noldus в течение по меньшей мере 30 минут, при этом регистрировали количество случаев расчесывания или чистки тела. Животных, у которых регистрировали более 40 случаев расчесывания/чистки в течение 30 минут предварительного скрининга, заменяли доступными резервными и удаляли из исследования.

Рандомизация

[247] Животных, которые соответствовали указанным выше критериям, рандомизировали в соответствии со схемой стратифицированной рандомизации, включающей вес тела, в ходе акклиматизации для распределения животных в группы исследования.

Дизайн исследования

[248] Сравнивали четыре группы лечения (0, 1, 3 и 10 мг/кг антитела к OSMR β). В каждую группу лечения распределяли по шесть животных. Общую объемную дозу (мл) рассчитывали с учетом последних полученных данных о весе тела.

[249] Всем животным вводили провоцирующий рекомбинантный человеческий (rh)IL-31 путем внутрикожной (в/к) болюсной или нагрузочной инъекции в наружную/латеральную область бедра с использованием прямой иглы и шприца. Места инъекций выбривали по меньшей мере за 1 день до введения дозы. Животным вводили дозу провоцирующего rhIL-31 в дни -1, 2 (через 24 часа после введения дозы антитела к OSMR β), 8, 15, 22 и 29, и им вводили дозу антитела к OSMR β однократно в день 1.

Осмотры и обследования

[250] Клинические осмотры каждого животного проводили дважды в день, начиная со второго дня акклиматизации (день -13). Первый осмотр проводили утром, перед уборкой помещения. Второй осмотр проводили не раньше, чем через четыре часа после утреннего осмотра (и не во время видеонаблюдения). При необходимости проводили дополнительные клинические осмотры. Если в ходе клинических осмотров у животных отмечали ухудшение состояния, проводили ветеринарное обследование.

[251] Подробные клинические осмотры/оценки животных проводили тогда, когда они находились в процедурных клетках, один раз в ходе акклиматизации и один раз через 5,5 часов (± 10 минут) после каждого введения контрольного провоцирующего rhIL-31. Обследования включали наблюдения за участками в/к инъекций, а также любые заметные

раздражения или следы от расчесывания или чистки. Все отклонения от нормы регистрировали.

[252] В каждый день введения провоцирующего rhIL-31 за животными наблюдали с использованием Noldus Media Recorder по меньшей мере за 1 час до введения дозы и в течение по меньшей мере 1 часа, начиная с 30 минут после введения дозы. Наблюдения за расчесыванием и/или чисткой животными себя (могут также включать выщипывание шерсти/кожи или использование зубов для пощипывания кожи) регистрировали в течение данного периода времени. Также регистрировали место и продолжительность каждого случая.

[253] Если в ходе наблюдения животные демонстрировали ухудшение состояния, проводили ветеринарное обследование.

[254] Каждое животное взвешивали перед первым днем введения дозы и один раз в неделю в ходе фазы введения дозы. При необходимости проводили дополнительное взвешивание.

Процедуры отбора крови

[255] Кровь отбирали из периферической вены у обездвиженных, находящихся в сознании животных. По возможности кровь отбирали однократно, а затем соответствующим образом разделяли. Если представлялось возможным, образцы венозной крови отбирали у находящихся в сознании не включенных в план животных перед анестезией и аутопсией.

[256] Образцы крови для РК отбирали через 3 часа после каждой провокационной дозы IL-31 в дни -1, 2, 8, 15, 22 и 29. Для каждого образца отбирали примерно 1 мл крови. Отдельные аликвоты сыворотки крови получали после центрифугирования (при 2-8°C), переносили в криопробирки подходящего размера и хранили при температуре от -60 до -86°C. Перед хранением образцы выдерживали на сухом льду.

Результаты

[257] Как показано на **фигуре 1А и 1В**, однократное в/в введение антитела к OSMR β вызывало дозозависимый эффект уменьшения IL-31-индуцированного расчесывания у макаков-крабоедов, который длился по меньшей мере до 29 дней.

[258] Наиболее низкая протестированная доза антитела OSMR β , 1 мг/кг, вызывала 86% подавление количества эпизодов расчесывания через 24 часа после введения лекарственного средства. Данный противозудный эффект составлял 40% ко дню 8, что позволяет предположить, что эффект длится где-то от 1 до 7 дней после введения дозы.

[259] Средняя протестированная доза антитела OSMR β , 3 мг/кг, вызывала 95% снижение количества эпизодов расчесывания через 24 часа после введения лекарственного средства. Этот противозудный эффект составлял 32% ко дню 21, что позволяет предположить, что эффект длится где-то от 15 до 21 дня после введения дозы.

[260] Наивысшая протестированная доза антитела OSMR β , 10 мг/кг, вызывала 96% μ снижение количества эпизодов расчесывания через 24 часа после введения лекарственного средства. Этот противозудный эффект сохранялся на уровне 90% до дня

29 включительно, что позволяет предположить, что эффект длится по меньшей мере до 29 дней после введения дозы.

[261] На **фигуре 1В** показаны первичные данные расчесывания на левой вертикальной оси, нанесенные на график вместе с концентрацией антитела к OSMR β в сыворотке крови, показанной на правой вертикальной оси. Данные представлены для однократного в/в введения антитела к OSMR β в дозе 1 мг/кг (левая панель), 3 мг/кг (центральная панель) и 10 мг/кг (правая панель). Результаты данной корреляции РК/PD определяют диапазон концентраций от 5 мкг/мл до 8,5 мкг/мл при котором или выше которого антитело к OSMR β обеспечивает защиту от зуда, индуцированного сверхфизиологической концентрацией человеческого IL-31.

Пример 2. Лечение atopического дерматита с помощью антитела к OSMR β

[262] Исследование в данном примере предназначено для оценки безопасности, переносимости, РК и иммуногенности антитела к OSMR β у субъектов с atopическим дерматитом. Исследование также включает экспериментальное изучение фармакогенетики и влияния антитела к OSMR β на оценки клинического эффекта, экспрессию генов и PD-показатели.

Дизайн исследования

[263] Антитело к OSMR β вводят внутривенно (в/в) субъектам с atopическим дерматитом со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, испытывающим зуд со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. Кроме того, антитело к OSMR β вводят подкожно (п/к) одной группе субъектов с atopическим дерматитом со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, испытывающим зуд со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

[264] Субъектов включают в одну из семи групп, описываемых ниже. После проверки пригодности к участию в исследовании субъектов рандомизируют с введением антитела к OSMR β или плацебо. В шести группах антитело к OSMR β или плацебо вводят в/в. В седьмой группе субъекты получают либо антитело к OSMR β , либо плацебо посредством однократной п/к инъекции.

Первая группа внутривенно получает 0,3 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо. Вторая группа внутривенно получает 1,5 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо. Третья группа внутривенно получает 5 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо. Четвертая группа внутривенно получает 10 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо. Пятая группа внутривенно получает 20 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо. Шестая группа внутривенно получает 7,5 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо. Седьмая группа внутривенно получает 1,5 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо. После введения дозы проводят по меньшей мере 2-дневный мониторинг безопасности субъектов и интенсивный отбор образцов для РК-исследований пока они находятся в отделении для клинических исследований. РК-образцы отбирают в заранее определенные моменты времени.

Варианты лечения в исследовании

[265] Лекарственное средство на основе антитела к OSMR β представляет собой

стерильный жидкий состав, поставляемый в одноразовом флаконе для в/в или п/к инъекций. Флаконы Schott емкостью 3 мл заполняют на 2,3 мл для обеспечения заданного объема 2 мл с обеспечением извлекаемой дозы 200 мг/флакон. Лекарственное средство на основе антитела к OSMR β разбавляют до объема 100 мл для в/в инфузий.

Дозы, вводимые в/в, разбавляют физиологическим солевым раствором до общего объема 100 мл и вливают в течение 1 часа. За субъектами внимательно наблюдают для выявления любых инфузионных реакций. Инфузию прекращают при появлении признаков и симптомов, указывающих на инфузионную реакцию. Инфузию возобновляют после исчезновения признаков и симптомов, связанных с инфузионной реакцией. Продолжительность инфузии можно увеличивать до более чем 1 часа в ходе исследования.

Критерии включения субъектов в исследование

[266] У субъектов показатель по шкале выраженности зуда NRS должен составлять ≥ 7 при скрининговом визите 1, и показатель по шкале выраженности зуда NRS должен составлять ≥ 5 при регистрации в день -1. У субъектов также должен присутствовать документально подтвержденный врачом диагноз атопического дерматита в течение по меньшей мере 1 года и диагноз заболевания со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, устанавливаемый на основании показателя IGA 3 или 4 и площади пораженной поверхности тела (BSA) 10% или больше в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визита 1.

Оценки исследования

[267] Образцы крови берут путем венепункции или катетеризации, и концентрации антитела к OSMR β в сыворотке крови определяют с использованием утвержденной аналитической методики. Следующие PK-параметры рассчитывают для каждого субъекта во всех возможных случаях на основе концентраций антитела к OSMR β в сыворотке крови:

$C_{\max}$ максимальная концентрация

$t_{\max}$ время до достижения максимальной концентрации

AUC_{0-t} площадь под кривой зависимости концентрация-время (AUC) от нуля до времени достижения последней поддающейся определению концентрации, рассчитанная с использованием линейного правила трапеций для возрастающих концентраций и логарифмического правила для снижающихся концентраций

$AUC_{0-\infty}$ AUC от нуля до бесконечности, вычисляемая по формуле:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z},$$

где C_t - последняя определяемая концентрация, а λ_z - кажущаяся константа конечной скорости выведения

λ_z кажущаяся константа конечной скорости выведения, где λ_z - абсолютная величина наклона линейной регрессии логарифма профиля зависимости концентрация-время на протяжении конечной фазы

$t_{1/2}$ кажущееся конечное время полужизни (во всех возможных случаях), где

$t_{1/2}$ =натуральный логарифм $(\ln)(2)/\lambda_z$

CL клиренс

Vd объем распределения (только в/в дозы)

Vd/F кажущийся объем распределения (только п/к дозы)

[268] Описательные статистические данные (среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимум, медиана, максимум, среднее геометрическое и геометрический коэффициент вариации в зависимости от случая) приведены и суммированы для концентраций антитела к OSMR β в сыворотке крови и PK-параметров.

[269] Если доступны данные, исследуют пропорциональность дозе антитела к OSMR β между группами введения доз. Параметры AUC_{0- ∞} , AUC_{0-t} и C_{max} оценивают на пропорциональность дозе с использованием подхода степенной модели или модели дисперсионного анализа (ANOVA) в зависимости от ситуации.

[270] Если доступны данные, то степень воздействия антитела к OSMR β , вводимого путем п/к инъекции, сравнивают с такой в группе, получавшей внутривенно (в/в) ту же дозу. Логарифмически преобразованные оценки AUC_{0- ∞} и AUC_{0-t} анализируют с использованием модели ANOVA с группой в качестве фиксированного эффекта. Соотношения геометрических средних, рассчитанных методом наименьших квадратов, вычисляют с доверительным интервалом 90% для соотношений. Другие анализы используют в зависимости от характеристик набора данных.

[271] В ходе исследования также проводят следующие оценки клинического ответа.

[272] Используя числовую шкалу оценки выраженности зуда, субъектов просят присвоить балльную оценку интенсивности их симптомов зуда с использованием шкалы от 0 до 10, где 0 означает отсутствие зуда, а 10 означает очень сильный зуд. Диагностическое средство NRS используют для оценки уровня выраженности зуда у субъектов в ходе скринингового визита 1 и в день -1 для определения пригодности к участию в исследовании. Субъектов инструктируют о ежедневной регистрации показателя NRS в ходе скринингового визита 2, когда им предоставляют электронные дневники, и контролируют соблюдение ими предписанного режима на каждом визите в клинику. Субъекты заполняют оценочную шкалу ежедневно от скринингового визита 2 до дня 60.

[273] Общая оценка исследователем (IGA) является общей оценкой, которую проводят для каждого субъекта. В IGA используется 6-балльная шкала от 0 (отсутствие) до 5 (очень тяжелое заболевание). Оценка IGA присваивается на основании морфологии без привязки к состоянию на исходном уровне. Оценку IGA заносят в электронную индивидуальную регистрационную форму (e-CRF). Определение IGA для данного исследования проводят квалифицированные дерматологи.

[274] Балльный показатель площади поражения и степени тяжести экземы (EASI) используют для измерения тяжести и распространенности атопического дерматита. 4 области тела (голова и шея, туловище, верхние и нижние конечности) оценивают по

отдельности на наличие эритемы, инфильтрации/появления папул, эскориации и лихенизации. Средней тяжести клинического проявления каждого признака в каждой из 4 областей тела присваивают балл от 0 до 3 в зависимости от тяжести заболевания, и данный балл регистрируют в e-CRF. Определяют участок пораженной кожи в каждой области тела и присваивают балл от 0 до 6 в зависимости от степени поражения, и этот балл заносят в e-CRF. Суммарный балл EASI при каждом посещении рассчитывают в конце исследования. Определение показателя EASI для данного исследования проводят квалифицированные дерматологи.

[275] Шкалу балльной оценки атопического дерматита (SCORAD) используют для оценки тяжести атопического дерматита. SCORAD является инструментом, применяемым в клинических исследованиях и на практике, который разработали для стандартизации оценки распространенности и тяжести атопического дерматита. SCORAD включает как объективные оценки врачом распространенности и тяжести заболевания, так и субъективную оценку зуда и потери сна у субъекта. Определяют процентную долю каждой области тела, пораженной атопическим дерматитом, и регистрируют суммарное значение для всех областей. Кроме того, тяжесть по 6 симптомам AD оценивают как отсутствие (0), легкая (1), умеренная (2) или тяжелая (3). Включены показатели выраженности зуда и бессонницы. SCORAD рассчитывают на основании заранее определенной формулы.

[276] Стандартизированные медицинские фотоснимки области с наиболее тяжелым поражением атопическим дерматитом получают на скрининговом визите 1, скрининговом визите 2, в день регистрации (день -1), день 7, день 14, день 28 и день 60. Фотоснимок (фотоснимки) включают область, пораженную атопическим дерматитом и суставы с обеих сторон очагов поражения. Информацию, позволяющую идентифицировать личность субъекта, удаляют.

[277] Площадь пораженной поверхности тела (BSA) при атопическом дерматите, определяют для каждой части тела (головы, туловища, рук и ног). Процент всех пораженных участков тела суммируют.

[278] Показатель качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI) представляет собой опросник из 10 вопросов, который учитывает симптомы и ощущения, повседневную деятельность, досуг, обучение, личные отношения и лечение. Ответ на каждый вопрос оценивают по шкале от 0 до 3 (0 - отсутствие влияния, 1 - слабо, 2 - сильно и 3 - очень сильное влияние) с учетом предыдущей недели. Баллы суммируются с минимумом 0, что означает отсутствие влияния на качество жизни, и 30, что означает чрезвычайно сильное влияние.

[279] Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) представляет собой шкалу суммарных оценок Лайкерта, применяемую для выявления тревожных состояний и депрессии. 14 пунктов опросника включают 7 относящихся к тревоге и 7 относящихся к депрессии. Каждый пункт опросника оценивают по шкале в баллах от 0 до 3 с возможным общим баллом от 0 до 21 по каждому параметру.

[280] Для актиграфии используют портативное устройство (часы для актиграфии), которое регистрирует движение в течение продолжительных периодов времени. Субъекты носят наручный актиграф в ночное время на недоминантном запястье для мониторинга качества и количества сна.

[281] Любое клинически значимое ухудшение по сравнению с исходным уровнем признаков и симптомов атопического дерматита у субъектов считается неблагоприятным явлением (АЕ) (например, ухудшение/обострение атопического дерматита) и требует консультации с дерматологом в исследовательском центре, определения IGA (для включения в e-CRF), получения подробного клинического отчета и сообщения в течение 24 часов. Любые изменения или дополнения к сопутствующим лекарственным препаратам субъекта вносятся в e-CRF с соответствующими датами начала и окончания. В ходе исследования все неблагоприятные явления и тяжелые неблагоприятные явления отслеживают до их разрешения.

Пример 3. Лечение уремического зуда с помощью антитела к OSMR β

[282] Исследование в данном примере предназначено для оценки безопасности, переносимости, PK и иммуногенности антитела к OSMR β у субъектов на гемодиализе с уремическим зудом. Исследование также включает экспериментальное изучение фармакогенетики и влияния антитела к OSMR β на оценки клинического эффекта, экспрессию генов и PD-показатели.

Дизайн исследования

[283] Антитело к OSMR β вводят внутривенно (в/в) субъектам на гемодиализе с уремическим зудом.

[284] Субъектов включают в одну группу лечения. После проверки пригодности к участию в исследовании субъектов рандомизируют с введением 5 мг/кг или 10 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо в день 0 за день до регулярной запланированной процедуры гемодиализа.

[285] После введения дозы проводят по меньшей мере 2-дневный мониторинг безопасности субъектов и интенсивный отбор образцов для PK-исследований пока они находятся в отделении для клинических исследований. PK-образцы отбирают в заранее определенные моменты времени. Интенсивный отбор PK-образцов проводят в ходе определенных процедур гемодиализа. Образцы крови до и после диализа, а также образцы до и после прохождения диализатора и образцы диализата отбирают в определенные моменты времени для анализа концентрации антитела к OSMR β . Субъектов оценивают с регулярными интервалами в течение исследования с целью дополнительного мониторинга безопасности, сообщения о АЕ, проверки соблюдения режима терапии с помощью электронных дневников и отбора PK-образцов. На каждом визите в рамках исследования сопутствующие лекарственные препараты (продолженные или новые) пересматривают и регистрируют в e-CRF.

Варианты лечения в исследовании

[286] Дозы, вводимые в/в, разбавляют физиологическим солевым раствором до

общего объема 100 мл и вливают в течение 1 часа. За субъектами внимательно наблюдают для выявления любых инфузионных реакций. Инфузию прекращают при появлении признаков и симптомов, указывающих на инфузионную реакцию. Инфузию возобновляют после исчезновения признаков и симптомов, связанных с инфузионной реакцией. Продолжительность инфузии можно увеличивать до более чем 1 часа в ходе исследования.

Критерии включения субъектов в исследование

[287] У субъектов показатель по шкале выраженности зуда NRS должен составлять ≥ 7 при скрининговом визите 1, и показатель по шкале выраженности зуда NRS должен составлять ≥ 5 при регистрации в день -1. У субъектов также должна быть диагностирована терминальная стадия почечной недостаточности (ESRD) во время скринингового визита 1 и проводиться гемодиализ по схеме три раза в неделю стабильно в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визита 1.

Оценки исследования

[288] Образцы крови берут путем венепункции или катетеризации, и концентрации антитела к OSMR β в сыворотке крови определяют с использованием утвержденной аналитической методики. Следующие PK-параметры рассчитывают для каждого субъекта во всех возможных случаях на основе концентраций антитела к OSMR β в сыворотке крови:

$C_{\max}$ максимальная концентрация

$t_{\max}$ время до достижения максимальной концентрации

AUC_{0-t} площадь под кривой зависимости концентрация-время (AUC) от нуля до времени достижения последней поддающейся определению концентрации, рассчитанная с использованием линейного правила трапеций для возрастающих концентраций и логарифмического правила для снижающихся концентраций

$AUC_{0-\infty}$ AUC от нуля до бесконечности, вычисляемая по формуле:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z},$$

где C_t - последняя определяемая концентрация, а λ_z - кажущаяся константа конечной скорости выведения

λ_z кажущаяся константа конечной скорости выведения, где λ_z - абсолютная величина наклона линейной регрессии логарифма профиля зависимости концентрация-время на протяжении конечной фазы

$t_{1/2}$ кажущееся конечное время полужизни (во всех возможных случаях), где

$t_{1/2}$ =натуральный логарифм (ln)(2)/ λ_z

CL клиренс

Vd объем распределения (только в/в дозы)

Vd/F кажущийся объем распределения (только п/к дозы)

[289] Следующие образцы отбирают у каждого субъекта в дни проведения гемодиализа, определенные для интенсивного отбора PK-образцов: кровь,

непосредственно до и после проведения гемодиализа; образец диализата и образцы на входе и выходе из диализатора, образцы мочи до и после гемодиализа (для субъектов, способных продуцировать мочу) и 24-часовой образец мочи (для субъектов, способных продуцировать мочу) в промежутке времени от дня 0 до дня 2 во время пребывания в отделении для клинических исследований. Также регистрируют вес, кровяное давление в положении стоя и лежа на спине до и после гемодиализа. Дополнительно собирают и регистрируют в e-CRF данные о скорости потока при гемодиализе, объеме диализата и других параметрах гемодиализа. Лекарственные препараты, используемые во время гемодиализа, также регистрировали в e-CRF. Следующие дополнительные параметры также вычисляют для каждого субъекта во всех возможных случаях на основании концентраций антитела к OSMR β в сыворотке крови и диализате: клиренс диализата и коэффициент экстракции диализата, рассчитанный как процентная доля введенной дозы, экстрагированная во время гемодиализа. Регистрируют скорость потока при гемодиализе и объем диализата.

[290] Описательные статистические данные (среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимум, медиана, максимум, среднее геометрическое и геометрический коэффициент вариации в зависимости от случая) приведены и суммированы для концентраций антитела к OSMR β в сыворотке крови и РК-параметров.

[291] Включили поисковое исследование РК антитела к OSMR β при введении субъектам на гемодиализе с уремическим зудом. Перечислены и суммированы описательные статистические данные для концентраций антитела к OSMR β в сыворотке крови и диализате и связанных РК-параметров.

[292] В ходе исследования также проводят следующие оценки клинического ответа.

[293] Используя числовую шкалу для оценки выраженности зуда (NRS), субъектов просят присвоить балльную оценку интенсивности их симптомов зуда с использованием шкалы от 0 до 10, где 0 означает отсутствие зуда, а 10 означает очень сильный зуд. Диагностическое средство NRS используют для оценки уровня выраженности зуда у субъектов в ходе скринингового визита 1 и в день -1 для определения пригодности к участию в исследовании. Субъектов инструктируют о ежедневной регистрации показателя NRS в ходе скринингового визита 2, когда им предоставляют электронные дневники, и контролируют соблюдение ими предписанного режима на каждом визите в клинику. Субъекты заполняют оценочную шкалу ежедневно от скринингового визита 2 до дня 60.

[294] Показатель качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI) представляет собой опросник из 10 вопросов, который учитывает симптомы и ощущения, повседневную деятельность, досуг, обучение, личные отношения и лечение. Ответ на каждый вопрос оценивают по шкале от 0 до 3 (0 - отсутствие влияния, 1 - слабо, 2 - сильно и 3 - очень сильное влияние) с учетом предыдущей недели. Баллы суммируются с минимумом 0, что означает отсутствие влияния на качество жизни, и 30, что означает чрезвычайно сильное влияние.

[295] Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) представляет собой шкалу суммарных оценок Лайкерта, применяемую для выявления тревожных состояний и депрессии. 14 пунктов опросника включают 7 относящихся к тревоге и 7 относящихся к депрессии. Каждый пункт опросника оценивают по шкале в баллах от 0 до 3 с возможным общим баллом от 0 до 21 по каждому параметру.

[296] Для актиграфии используют портативное устройство (часы для актиграфии), которое регистрирует движение в течение продолжительных периодов времени. Субъекты носят наручный актиграф в ночное время на недоминантном запястье для мониторинга качества и количества сна.

Пример 4. Безопасность и эффективность моноклонального антитела к бета-рецептору онкостатина М в исследовании первого применения препарата с участием людей

[297] Исследование в данном примере предназначено для оценки безопасности, переносимости, PK и иммуногенности антитела к OSMR β у здоровых субъектов и у взрослых субъектов с атопическим дерматитом (AD) в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом (плацебо) исследовании действия однократных нарастающих доз антитела к OSMR β . AD использовали в качестве эталона заболеваний, сопровождающихся зудом, индуцируемых IL-31, для оценки связывания с мишенью и предварительного результата эффективности.

Дизайн исследования с участием здоровых субъектов и субъектов с атопическим дерматитом

[298] Антитело к OSMR β вводили внутривенно (в/в) четырем группам взрослых здоровых добровольцев (HV). Кроме того, антитело к OSMR β вводили подкожно (п/к) двум группам субъектов HV. Трём группам AD субъектов с атопическим дерматитом со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, испытывающим зуд со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, внутривенно вводили антитело к OSMR β . Кроме того, одной группе AD субъектов с атопическим дерматитом со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, испытывающим зуд со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, подкожно вводили антитело к OSMR β . Дизайн исследования представлен на **фигуре 2**.

Группы введения доз здоровым добровольцам

[299] HV-субъектов включали в одну из шести групп, описываемых ниже. После проверки пригодности к участию в исследовании HV-субъектов рандомизировали с введением антитела к OSMR β или плацебо. В четырех группах антитело к OSMR β или плацебо вводили в/в. В пятой и шестой группах HV субъекты получали либо антитело к OSMR β , либо плацебо посредством однократной SC инъекции.

[300] Первая группа получала 1,5 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо внутривенно; шесть HV-субъектов получали антитело к OSMR β , и два HV-субъекта получали плацебо. Вторая группа получала 5 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо внутривенно; шесть HV-субъектов получали антитело к OSMR β , а два HV-субъекта получали плацебо. Третья группа получала 10 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо

внутривенно; шесть HV-субъектов получали антитело к OSMR β , а два HV-субъекта получали плацебо. Четвертая группа получала 20 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо внутривенно; шесть HV-субъектов получали антитело к OSMR β , а два HV-субъекта получали плацебо. Пятая группа получала 1,5 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо подкожно; шесть HV-субъектов получали антитело к OSMR β , а два HV-субъекта получали плацебо. Шестая группа получала 360 мг антитела к OSMR β или плацебо подкожно; шесть HV субъектов получали антитело к OSMR β , а два HV субъекта получали плацебо. Дизайн исследования графически представлен на **фигуре 2**, левая панель.

Группы введения доз субъектам с атопическим дерматитом

[301] Субъектов с AD включали в одну из четырех групп, описываемых ниже. После проверки пригодности к участию в исследовании субъектов с AD рандомизировали с введением антитела к OSMR β или плацебо. В трех группах антитело к OSMR β или плацебо вводили в/в. В четвертой группе субъекты с AD получали либо антитело к OSMR β , либо плацебо посредством однократной п/к инъекции.

[302] Первая группа получала 0,3 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо внутривенно; три субъекта с AD получали антитело к OSMR β , а два субъекта с AD получали плацебо. Вторая группа получала 1,5 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо внутривенно; три субъекта с AD получали антитело к OSMR β , а два субъекта с AD получали плацебо. Третья группа получала 7,5 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо внутривенно; десять субъектов с AD получали антитело к OSMR β , а шесть субъектов с AD получали плацебо. Четвертая группа получала 1,5 мг/кг антитела к OSMR β или плацебо посредством подкожного введения дозы; четыре субъекта с AD получали антитело к OSMR β , а два субъекта с AD получали плацебо. Дизайн исследования графически представлен на **фигуре 2**, нижняя правая панель.

Критерии включения субъектов в исследование

[303] Включали взрослых субъектов с AD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, испытывающих зуд со степенью тяжести от умеренной до тяжелой; (показатель общей оценки исследователем [IGA] составлял 3 или 4, площадь пораженной поверхности тела [BSA] $\geq 10\%$), испытывающих зуд со степенью тяжести от умеренной до тяжелой; (показатель по числовой шкале оценки наиболее сильного зуда [WI-NRS] ≥ 7 при скрининге). Антитело к OSMR β вводили внутривенно (в/в) или подкожно (п/к) в когортах с возрастающей дозой: HV в/в: 1,5, 5, 10 и 20 мг/кг; HV п/к: 1,5 мг/кг и 360 мг; AD в/в: 0,3, 1,5 и 7,5 мг/кг; AD п/к: 1,5 мг/кг (фигура 2).

[304] Перед повышением дозы оценивали безопасность и переносимость. Запрещенные лекарственные препараты включали кортикостероиды для местного применения (TCS) со дня -7 по день 28; при обострении AD предоставляли лекарственный препарат резерва. Всем субъектам предоставляли TCS для применения по мере необходимости после дня 28.

[305] Данные по безопасности и переносимости включали показатели жизненно важных функций, медицинский осмотр, ЭКГ, оценку лабораторных показателей и

неблагоприятные явления (АЕ). Данные по связыванию с мишенью и клинической фармакодинамике (PD) антитела к OSMR β включали ежедневную регистрацию показателя WI-NRS в электронном дневнике и периодическую регистрацию показателя нарушения сна по визуальной аналоговой шкале (VAS) до дня 60. Рассчитывали среднее значение ежедневного показателя WI-NRS за неделю.

Результаты

[306] Всего 50 здоровых добровольцев (в/в - 24 активный препарат: 8 плацебо; п/к - 12 активный препарат: 4 плацебо) и 32 субъекта с атопическим дерматитом (AD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, испытывающих зуд со степенью тяжести от умеренной до тяжелой (в/в - 16 активный препарат: 10 плацебо; п/к - 4 активный препарат: 2 плацебо) получали однократную дозу антитела к OSMR β или плацебо в фазу 1a/1b клинического испытания с максимальной дозой 20 мг/кг в/в для здоровых добровольцев и 7,5 мг/кг в/в для субъектов с атопическим дерматитом. Всем субъектам с атопическим дерматитом перед лечением предоставляли семидневный период вымывания предшествующей терапии, при этом кортикостероиды для местного применения (TCS) запрещали до дня 28. При обострениях атопического дерматита предоставляли лекарственный препарат резерва, и все субъекты получали TCS для использования при необходимости после дня 28. Антитело к OSMR β хорошо переносилось всеми субъектами, не наблюдали дозозитимирующей токсичности, и отсутствовали серьезные неблагоприятные явления.

[307] Исходные демографические данные являлись сбалансированными во всех группах введения доз, однако, при условии, что средний показатель обострений AD за последний год у получающих антитело к OSMR β субъектов превышал такой показатель у получающих плацебо субъектов: 28,1 (SD=41,6) активного препарата по сравнению с 3,7 (SD=3,5) плацебо. Летальных исходов, SAE или прекращения участия в исследовании в связи с АЕ не было. Связанные с исследуемым препаратом АЕ, возникшие в ходе лечения, возникали не часто и не коррелировали с дозой, и все разрешались без осложнений: у HV 1 легкая головная боль (5 мг/кг в/в), 1 легкое покраснение (1,5 мг/кг п/к) и 1 легкая анемия (360 мг п/к); у субъектов с AD: 1 легкая головная боль/легкое снижение аппетита (1,5 мг/кг в/в), 1 умеренное головокружение (7,5 мг/кг в/в), 1 легкое головокружение (1,5 мг/кг п/к) и 1 легкая сонливость (плацебо в/в). Ни у одного из субъектов, получавших антитело к OSMR β , не наблюдали какого-либо из следующих явлений: летальный исход, серьезные неблагоприятные явления; прекращение участия в исследовании в связи с АЕ; инфузионные реакции; реакции в месте введения; тромбоцитопения; периферический отек; конъюнктивит.

[308] Для оценки связывания с мишенью и клинического PD-эффекта антитела к OSMR β у субъектов с AD после однократной дозы средний недельный показатель выраженности зуда по шкале WI-NRS в день 28 сравнивали между субъектами, получавшими антитело к OSMR β в дозе 7,5 мг/кг в/в (n=10), и объединенными субъектами, получавшими плацебо в/в (n=10). Соотношение исходного среднего значения

среднего недельного показателя по шкале выраженности зуда NRS было следующим: 8,0 (антитело к OSMR β) против 8,2 (плацебо); от дня 0 до дня 60 обострение AD случалось у 3 субъектов, получавших антитело к OSMR β , и 3 субъектов, получавших плацебо. У одного субъекта, получавшего 0,3 мг/кг в/в антитела к OSMR β , произошло обострение в день 7; у двух субъектов, получавших 7,5 мг/кг в/в антитела к OSMR β , произошло обострение в день 14, день 20 соответственно; у трех субъектов, получавших плацебо, произошло обострение в день 1, день 5 и день 45 соответственно. В момент обострения данным пациентам назначали кортикостероиды для местного применения (TCS) в качестве резервной терапии. Как показано на **фигурах 3А - 8В**, для значений данных, полученных в недели 1-4, применяли подход «использование последнего документированного значения» (LOCF) или «пациент с отсутствием клинического эффекта» (NR). Однако в течение расширенного периода после недели 4 до недели 9, когда все пациенты получили доступ к TCS, для данных задействовали статистический подход «согласно наблюдениям» (АО). Пунктирная линия на фигурах обозначает две фазы. Среднее изменение от исходного уровня среднего недельного показателя по визуальной аналоговой шкале выраженности зуда (VAS) показано на **фигуре 3А**. На **фигуре 3В** показано среднее значение процентного изменения показателя по шкале выраженности зуда VAS по сравнению с исходным уровнем. Числовая шкала оценки выраженности наиболее сильного зуда (WI-NRS) показана на **фигуре 3С**. Среднее значение изменения среднего недельного показателя WI-NRS от исходного уровня показано на **фигуре 3D**. Среднее процентное изменение среднего недельного показателя по шкале выраженности зуда VAS (компонент SCORAD) было больше у субъектов, получавших антитело к OSMR β , по сравнению с субъектами, получавшими плацебо: -55,4% для активного препарата по сравнению с -10,4% для плацебо в день 28 (**фигура 3В**). Среднее процентное изменение среднего недельного показателя WI-NRS было больше у субъектов, получавших антитело к OSMR β , по сравнению с субъектами, получавшими плацебо: -40,7% для активного препарата по сравнению с -17,6% для плацебо в день 28 (**фигура 3D**). На **фигурах 4 и 5А - 5D** показана процентная доля субъектов со снижением среднего недельного показателя WI-NRS на ≥ 4 балла от исходного уровня. Снижение на ≥ 4 балла по шкале NRS от исходного уровня обычно считают клинически значимым изменением. Более высокая процентная доля субъектов, получавших антитело к OSMR β , демонстрировала снижение на ≥ 4 балла по шкале WI-NRS по сравнению с субъектами, получавшими плацебо постоянно на протяжении всего исследования, как показано на **фигуре 4**. В неделю 4 50% группы введения активного препарата демонстрировали снижение среднего недельного показателя по шкале WI-NRS на ≥ 4 балла по сравнению с 10% в группе плацебо. На **фигурах 5А - 5D** показана процентная доля субъектов, которые отвечали с определенной величиной снижения показателя по шкале NRS от исходного уровня (≥ 4 балла). На **фигурах 5А и 5С** показаны соответствующие процентные доли субъектов, получавших антитело к OSMR β , а на **фигурах 5В и 5D** показаны соответствующие процентные доли субъектов, получавших плацебо. На **фигурах 4, 5А и**

5В, показано количество пациентов с положительным ответом на лечение, рассчитанное с использованием знаменателя, который включает субъектов с не пропущенными данными. На **фигурах 5С и 5D** показано количество пациентов с положительным ответом на лечение, рассчитанное с использованием знаменателя, который включает всех субъектов. В данной оценке субъектов, получавших терапию резерва, считали субъектами, у которых не достигнут лечебный эффект. Субъекты, получавшие антитело к OSMR β демонстрировали более значительное снижение среднего недельного показателя по шкале WI-NRS по сравнению с субъектами, получавшими плацебо постоянно на протяжении всего исследования. Максимальное снижение показателя по шкале WI-NRS в день 28 было большим у субъектов, получавших антитело к OSMR β по сравнению с субъектами, получавшими плацебо: ≥ 8 баллов для активного препарата по сравнению с 4 баллами для плацебо. Кроме того, в неделю 3 снижение на ≥ 7 баллов наблюдали у 30% субъектов, получавших антитело к OSMR β по сравнению с 0% в группе плацебо. Общее максимальное снижение показателя по шкале WI-NRS, наблюдавшееся в течение периода исследования после первых 28 дней (т. е. с использованием сопутствующих TCS) было большим у субъектов, получавших антитело к OSMR β по сравнению с субъектами, получавшими плацебо: ≥ 9 баллов для активного препарата по сравнению с 5-5,9 баллами для плацебо. Снижение на ≥ 9 баллов наблюдали у 13% субъектов, получавших антитело к OSMR β (**фигура 5А**), по сравнению с 0% в группе плацебо в неделю 5 (**фигура 5В**). Субъекты, получавшие антитело к OSMR β демонстрировали стабильно влияние на средний недельный показатель по шкале WI-NRS до дня 56 включительно в комбинации с применением сопутствующего TCS в течение периода дополнительной терапии (**фигура 3С - D, фигура 4 и фигуры 5А - D**). В соответствии эффектом в отношении зуда субъекты, получавшие антитело к OSMR β сообщали об улучшении сна по сравнению с субъектами, получавшими плацебо (**фигуры 6А - В**), о чем свидетельствует большее снижение показателя нарушения сна по шкале VAS (компонента SCORAD): -59,5% для активного препарата по сравнению с -2,3% для плацебо в день 28 (**фигура 6В**). На **фигуре 7А - В** показано изменение показателя площади поражения и степени тяжести экземы (EASI) от исходного уровня у субъектов, получавших антитело и плацебо. Среднее процентное изменение показателя площади поражения и степени тяжести экземы (EASI) от исходного уровня показано на **фигуре 7В**. Снижение показателя EASI было большим у субъектов, получавших антитело к OSMR β по сравнению с субъектами, получавшими плацебо: -42,59% по сравнению с -25,07% в неделю 4, что показано на **фигуре 7В**. Антитело к OSMR β продемонстрировало снижение тяжести заболевания, что установлено субъектами, достигшими 50% или более снижения показателя EASI (EASI-50), как показано на **фигуре 8А**. В день 28 44% субъектов, получавших антитело к OSMR β , достигли EASI-50 по сравнению с 20% в группе плацебо. Кроме того, как показано на **фигуре 8В**, 27% субъектов, получавших антитело к OSMR β достигли EASI-75, на что указывает снижение показателя EASI на 75% по сравнению с 10% субъектов в группе плацебо в день 28. На **фигурах 9А и 9В** продемонстрированы средние значения

показателя SCORAD и средние процентные изменения показателя SCORAD от исходного уровня соответственно, продемонстрированные в течение периода до дня 60. Эти данные демонстрируют профиль безопасности и переносимости, фармакодинамический эффект и влияние на качество жизни ингибирования OSMR β у пациентов с AD. Однократная доза антитела к OSMR β 7,5 мг/кг обеспечивала уровни в сыворотке крови выше 5 мкг/мл (5,8-28,2 мкг/мл) у 80% субъектов через 44-47 дней после введения дозы. Кроме того, используя набора данных согласно наблюдениям показателя WI-NRS, выраженности зуда VAS и нарушения сна VAS сравнивали между 10 субъектами, получавшими антитело к OSMR β (7,5 мг/кг в/в), и 10 субъектами, получавшими плацебо в/в от дня 29 до дня 60. Субъекты, получавшие антитело к OSMR β показали большее улучшение показателя WI-NRS, которое продолжалось в период дополнительной терапии, в течение которого они получали сопутствующий TCS, и достигло максимального уровня через 6 недель: -51% по сравнению с -26,3%. Более высокая процентная доля субъектов, получавших антитело к OSMR β продемонстрировала снижение показателя WI-NRS на ≥ 4 балла по сравнению с субъектами, получавшими плацебо, достигнув максимальной разницы в периоде дополнительной терапии, в течение которого они получали сопутствующий TCS в момент времени 5 недель: 63% по сравнению с 0%. Различия между субъектами, получавшими антитело к OSMR β и плацебо, в улучшении показателя выраженности зуда или показателя нарушения сна по шкале VAS также распространялись на период дополнительной терапии.

Сравнение подкожного введения и внутривенного введения

[309] PK-параметры смоделировали для оценки эффективности подкожного введения. Модельный график на **фигуре 10A** получили на основе концентраций антитела к OSMR β в плазме крови у приматов, отличных от человека, HV и пациентов с AD. На **фигуре 10A** показан модельный медианный график концентрации антитела в плазме крови в течение указанного времени в неделях после подкожного (п/к) или внутривенного (в/в) введения здоровым добровольцам (HV) или пациентам с атопическим дерматитом (AD). Верхняя пунктирная линия означает EC₉₀ антитела к OSMR β в обеспечении защиты от зуда, индуцированного провокационными сверхфизиологическими концентрациями человеческого IL-31 у приматов, отличных от человека. Нижняя пунктирная линия означает EC₇₅ антитела к OSMR β в обеспечении защиты от зуда, индуцированного провокационными сверхфизиологическими концентрациями человеческого IL-31 у приматов, отличных от человека. EC₇₅ и EC₉₀ определяли в исследовании, описанном в примере 1. На **фигуре 10B** показаны профили концентрации антитела к OSMR β в плазме крови для указанных доз у пациентов с атопическим дерматитом (AD). После в/в и п/к введения однократной дозы воздействие антитела к OSMR β (измеренная по AUC_{0- ∞}) было сходным у здоровых добровольцев и пациентов с атопическим дерматитом и приближалось к линейности с увеличением уровней доз. Биодоступность у здоровых добровольцев и субъектов с AD при оцениваемых уровнях п/к доз в целом являлась сопоставимой (42% по сравнению с 65% соответственно). Антитело к OSMR β

демонстрировало дозозависимое выведение, соответствующее профилю мишень-опосредованного распределения лекарственного средства (TMDD). При уровне в/в дозы 7,5 мг/кг антитело к OSMR β обнаруживали на по меньшей мере протяжении 8 недель. Смоделированные PK-параметры прогнозируют эффективность подкожного введения и прогнозируют, что фиксированная подкожная доза антитела к OSMR β 360 мг может обеспечить воздействие, аналогичное такому воздействию при в/в дозе антитела 7,5 мг/кг.

[310] Отдельное имитационное моделирование выполняли для получения PK-характеристик антитела к OSMR β после в/в и п/к введения у взрослых здоровых добровольцев (HV) и субъектов с AD, а также для исследования различных схем п/к введения для оптимизации практического длительного введения доз в целевой популяции. Проводили анализ данных по однократной дозе из фазы 1b клинического исследования у 57 HV и субъектов с AD. Большинство HV и субъектов с AD получали в/в дозу, в рассчитанную по весу ($n=24$, $n=16$ соответственно; диапазон: 0,3-20 мг/кг), с последующим п/к введением дозы, рассчитанной по весу ($n=6$, $n=4$; 1,5 мг/кг), и п/к введением фиксированной дозы (HV, $n=7$, 360 мг). PK антитела к OSMR β у HV и субъектов с AD после в/в или п/к введения однократной дозы описывали с использованием модели мишень-опосредованного распределения лекарственного средства (TMDD) для объяснения его нелинейного клиренса. Константы скорости ассоциации и диссоциации определяли экспериментально при 0,734 нМ·ч⁻¹ и 0,268 нМ·ч⁻¹ соответственно, и фиксированы в ходе разработки модели. Относительную биодоступность при п/к введении у субъектов с AD оценивали для модели в 65% (на основании сравнения PK для 1,5 мг/кг в/в и п/к у HV и субъектов с AD, а затем пересматривали в зависимости от дозы на основании PK для 360 мг п/к у HV). Вес тела включили в качестве ковариаты в центральный объем распределения на основании теории аллометрического роста. На **фигуре 10С** изображено моделирование различных схем введения с использованием окончательной PK-модели для популяции. Для оценки различных схем п/к введения использовали ряд моделей с применением иллюстративной дозы антитела к OSMR β (360 мг в 2 мл объема п/к инъекции). Для каждой моделируемой схемы п/к введения получали показатели воздействия и времени достижения устойчивой концентрации. Модель (включая TMDD) использовали для моделирования будущих вариантов введения доз для постоянного введения п/к дозы пациентам с хроническими заболеваниями, сопровождающимися зудом, при которых может происходить активация рецептора-мишени. Данная модель также поддерживает определение длительного введения дозы (доз)/интервалов между введением доз на практике с использованием C_{eff} , полученной в результате клинических испытаний антитела к OSMR β по настоящему изобретению.

Пример 5. Патогенез узловой чесухи и роль IL-31

В исследовании в данном примере определяли характеристики патогенеза узловой чесухи и оценивали роль IL-31 в механизме этого заболевания. Узловая чесуха (PN) является хроническим заболеванием кожи неизвестной этиологии, которое

характеризуется симметрично расположенными сильно зудящими гиперкератотическими узелками. Сопутствующие заболевания с хроническим зудом вовлечены в патогенез PN, инициируя цикл зуд-почесывание, который приводит к образованию узелков. Роль OSMR β , общей рецепторной субъединицы для передачи сигналов IL-31 и онкостатина M (OSM), вовлеченной в зуд, воспаление и фиброз, в патогенезе PN неизвестна. В данном документе объясняется роль IL-31 в механизме PN.

Дизайн и методика исследования

[311] В США и Европе проводили проспективное продольное/наблюдательное исследование, в котором исследовали патофизиологию PN. Анамнез, показатели интенсивности зуда (электронный дневник), сна, качества жизни, тяжести заболевания, биоптаты крови и кожи собирали на исходном уровне и до 12 месяцев включительно. Результаты генной экспрессии биомаркеров кожи (RT-PCR; РНК) и иммуногистохимического анализа (ИHC; белок) сопоставляли с показателями по числовой оценочной шкале наиболее сильного зуда (WI-NRS). Результаты экспрессии генов сравнивали при атопическом дерматите (AD) и в нормальной коже.

Результаты

[312] В исследование включили 54 пациента. У большинства из них (n=35, 65%) имела PN без выявленных основных сопутствующих заболеваний: у 4 отсутствовали другие патологические состояния; у 31 имелись другие заболевания, но ни одно из них не считалось причинным. У 19 (35%) присутствовали другие патологические состояния, которые считались причинными.

[313] Показатель интенсивности зуда (наиболее сильный зуд по шкале NRS в электронном дневнике), нарушения сна и тяжести заболевания (количество очагов поражения и процент эксфолиаций/корок) были схожими независимо от присутствия или отсутствия основных сопутствующих заболеваний. Более того, мононуклеарные клетки, экспрессирующие IL-31, присутствовали в 89% биоптатов, полученных из очагов поражения (иммуногистохимия), независимо от того, было ли выявлено основное заболевание. Экспрессия IL-31, IL-31R α , OSM и OSMR β в мононуклеарных клетках была повышена в биоптатах кожи, полученных из пораженных очагов, по сравнению с биоптатами, полученными из участков без очагов поражения ($p \leq 0,001$). МРНК IL-31 экспрессировалась в 44% биоптатов от пациентов с очагами поражения, обусловленными PN, в 16% биоптатов от пациентов с PN без очагов поражения, в 12,5% биоптатов от здоровых добровольцев и в 100% биоптатов от субъектов с AD (с очагами поражения [LS] и без очагов поражения [NL]). МРНК IL-31 экспрессировалась в 64% биоптатов LS от пациентов с PN с показателем WI-NRS ≥ 7 . Белок IL-31 (ИHC) экспрессировался в мононуклеарных клетках в большинстве биоптатов LS PN (89%) по сравнению с 44% биоптатов NL PN. Полиморфноядерные клетки (PMN), если они присутствовали, и эндотелиальные клетки являлись другими распространенными источниками IL-31 в коже LS при PN. Экспрессия мРНК OSM, IL-31R α и OSMR β являлась повсеместной (74-100%) в биоптатах от пациентов с LS или NL PN, AD или от здоровых добровольцев. Однако

более высокая доля биоптатов с LS PN содержала моноклеарные клетки, экспрессирующие IL-31R α (в 1,7 раза выше), OSM (в 3,6 раза) и белок OSMR β (в 1,8 раза), чем биоптатов с NL PN. Эпидермальные клетки и, если они присутствовали, PMN, дермальные нервы и придаточные структуры являлись другими распространенными источниками IL-31R α и OSMR β в коже с LS при PN. См. пример 7 для получения дополнительных сведений о данном исследовании.

[314] Данные указывают на то, что PN представляет собой отдельное хроническое заболевание кожи с выраженным зудом, которое не обусловлено основными заболеваниями. IL-31 вовлечен в патогенез PN, учитывая его преобладающую экспрессию в узелках PN. Таким образом, в данном документе поясняется роль IL-31 в механизме PN.

Пример 6. Влияние антитела к OSMR β на сигнальный путь Th2 в кератиноцитах

[315] Исследование в данном примере дополнительно продемонстрировало, что антитело к OSMR β по настоящему изобретению может эффективно лечить воспаление. Цели данных исследований заключались в том, чтобы охарактеризовать *in vitro* реакции эпидермальных кератиноцитов человека (HEK) и дермальных фибробластов человека (HDF) на OSM по сравнению с LIF и IL-31, используя хемокин - моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1/CCL-2), который играет роль в воспалительных реакциях. Дополнительная цель исследований, представленных в данном примере, заключалась в оценке способности антитела к OSMR β по настоящему изобретению вызывать ответы MCP-1/CCL2 в клетках HEK и HDF.

[316] На **фигуре 11** показана структура рецептора для передачи сигналов IL-31 и структура рецептора для передачи сигналов OSM. OSM взаимодействует с двумя рецепторами у человека, рецептором типа I и рецептором типа II. Рецепторный комплекс типа I включает рецепторный гетеродимер LIFR α и gp130. Рецепторный комплекс типа II включает рецепторный гетеродимер OSMR β и gp130. В частности, данные, представленные в этом примере, показывают, что введение антитела к OSMR β воздействует на и ослабляет OSM-опосредованный воспалительный сигнальный путь Th2 в клетках эпидермальных кератиноцитов человека (HEK) и фибробластов кожи человека (HDF). Данные также указывают на то, что антитело может ингибировать OSM-опосредованные воспалительные пути независимо от вовлечения IL-31.

[317] Онкостатин M (OSM), представитель семейства цитокинов gp130, участвует в Th2-опосредованном воспалении, поддержании целостности эпидермиса и развитии фиброза. Влияние OSM на моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1, также известный как «CCL2») оценивали с использованием интерлейкина (IL)-4, IL-13 и без них, а также моноклонального антитела к OSM рецептору β (OSMR β) по настоящему изобретению в эпидермальных кератиноцитах человека (HEK) и фибробластах кожи человека (HDF) *in vitro*. Клетки стимулировали с использованием OSM, лейкоз-ингибирующего фактора (LIF), IL-31, IL-13, по отдельности или в комбинации, и отдельно OSM, OSM+IL-4 и возрастающими концентрациями моноклонального антитела к OSMR β .

Уровни MCP-1 в супернатантах определяли посредством ELISA. Измеряли MCP-1 и мРНК в рецепторной цепи. OSM (50 нг/мл) сильно индуцировал синтез белка MCP-1 (в HEK; $p < 0,0001$ и HDF; $p < 0,01$, **фигура 12, панель А**) и мРНК (в HEK; $p < 0,0001$ и HDF; $p < 0,05$, **фигура 12, панель В**) через 24 часа в HEK, OSM (но не LIF или IL-31) индуцировал фосфорилирование STAT3 или STAT1 и действовал синергически с IL-13 или IL-4 в повышении уровня MCP-1 ($p < 0,01$). Результаты являлись аналогичными для OSM в HDF; LIF или IL-31 минимально активировали STAT3, но не MCP-1.

[318] Дозозависимое увеличение продуцирования MCP-1 наблюдали для IL-4 или IL-13 в комбинации с OSM ($p < 0,01$) и в клетках HEK, и в клетках HDF (**фигура 13**). Данные результаты показали, что OSM действует синергически с IL-4 или IL-13 в индуцировании MCP1/CCL-2 в HEK и HDF. Следует отметить, что дозозависимое увеличение продуцирования MCP-1 не выявляли для IL-4 или IL-13 в комбинации с LIF или IL-31. Более того, IL-4 или IL-13 по отдельности не индуцировали повышение уровней MCP-1/CCL-2 ни при каких-либо оцениваемых концентрациях.

[319] В клетках HEK и HDF OSM значительно индуцировал синтез мРНК для рецепторных цепей рецептора IL-4 типа II (IL-4R α /IL13R α) и рецептора OSM типа II OSMR β /gp130 (HEK, $p < 0,05$; HDF, $p < 0,01$), но не для цепей рецептора LIF или IL-31R α . Данные на **фигуре 14** были получены для клеток HEK и показывают увеличение мРНК IL13R α и IL-4R α через 6 часов и 24 часа после воздействия OSM. Эти данные свидетельствуют о том, что OSM стимулирует мРНК рецепторных цепей рецептора IL-4 типа II и комплексов рецептора OSM типа II в клетках HDF.

[320] Также проводили исследования для проверки влияния добавления антитела к OSMR β по настоящему изобретению к культурам клеток, которые были индуцированы посредством OSM в клетках HEK. Для данных исследований HEK культивировали при 15000 клеток/лунка в 96-луночных планшетах их стимулировали с использованием OSM (50 нг/мл) в течение 24 часов ($n=4$ /обработка) в присутствии возрастающих концентраций (как указано) любого из антитела к OSMR β , антитела к IL31R α или антитела, являющегося изотипическим контролем. Супернатанты культур удаляли и хранили при -80°C перед анализом ELISA на MCP-1. Результаты данных исследований показали, что антитело к OSMR β ингибирует OSM-индуцированный синтез MCP-1/CCL-2 в клетках HEK (**фигура 15, панель А**). В частности, при концентрациях антитела к OSMR β 0,001 мкг/мл или выше уровни MCP-1/CCL-2 заметно снижались.

[321] Дополнительные исследования проводили для оценки того, снижает ли антитело к OSMR β уровни MCP-1/CCL-2, связанные с синергическим ответом на OSM и IL-4. Для данных исследований HEK культивировали при плотности 15000 клеток/лунка в 96-луночных планшетах и стимулировали с использованием OSM (50 нг/мл) и IL-4 в концентрациях 5 или 20 нг/мл в течение 24 часов ($n=4$ /обработка) в присутствии возрастающих концентраций (как указано) либо (А) антитела к OSMR β , либо (В) антитела к IL31R α . Супернатанты культур удаляли и хранили при -80°C перед анализом ELISA на MCP-1. Данные показали, что антитело к OSMR β снижало уровни MCP-1/CCL-2,

связанные с синергическим ответом на OSM и IL-4, при обеих тестируемых концентрациях (**фигура 16, панель А**).

[322] Антитело к IL-31R α или антитело, являющееся изотипическим контролем, не оказывали значительного влияния на OSM- и OSM+IL-4-индуцированные реакции (**фигура 15, панели В и С, и фигура 16, панель В**). В совокупности данные, представленные в данном примере, показывают, что OSM регулирует экспрессию провоспалительного хемокина MCP-1/CCL-2 в клетках HEK и HDF. Эти данные также показывают, что OSM синергически взаимодействует с цитокинами клеток T_H2 (IL-4 и IL-13), индуцируя синтез MCP-1/CCL-2 в клетках, в то время как LIF или IL-31 не действуют в этой системе. Эти данные указывают на существование отдельного пути передачи сигналов OSM в клетках HEK и HDF. Моноклональное антитело к OSMR β снижает как индуцирование OSM, так и синергетическое OSM+IL-4 индуцирование синтеза белка MCP-1/CCL-2. Сильное ингибирование активности OSM свидетельствует о терапевтическом потенциале моноклонального антитела к OSMR β при T_H2-опосредованных заболеваниях, отличным от ингибирования IL-31 с помощью антитела к OSMR β .

[323] Подобные исследования можно расширять для оценки влияния антитела к OSMR β по настоящему изобретению на IL-6, IL-8 и другие медиаторы воспалительного пути.

Пример 7. Анализ биомаркеров узловой чесухи и клинических конечных точек

[324] В данном примере показаны результаты исследования уровней экспрессии РНК и белков IL-31, IL-31R α , OSM и OSMR β в биоптатах кожи пациентов с узловой чесухой (PN) по сравнению с биоптатами кожи от здоровых субъектов. Данные, полученные в ходе описываемых в данном документе исследований, показали, что молекулы оси OSMR β , IL-31, OSM, IL-31R α и OSMR β присутствуют в образцах кожи при PN и атопическом дерматите (AD). У пациентов с PN IL-31 чаще обнаруживали в биоптатах очагов поражения (LS), чем в биоптатах участков с очагами поражения (NL). Более того, интенсивность или повышающая регуляция экспрессии IL-31 увеличивалась с увеличением тяжести зуда у пациентов с PN.

[325] Для оценки уровней экспрессии мРНК IL-31 по сравнению со здоровыми контрольными субъектами проводили измерения экспрессии генов в биоптатах кожи от пациентов с NL и LS. Данные этих исследований показали, что наблюдалось заметное увеличение уровней мРНК, выявленных в биоптатах, полученных от субъектов с PN и AD, по сравнению со здоровыми контрольными субъектами. Экспрессию мРНК IL-31 выявили в 44% биоптатов LS от субъектов с PN, в 16% биоптатов NL от субъектов с PN, в 12,5% биоптатов от здоровых добровольцев и 100% биоптатов от субъектов с AD (LS и NL) (**фигура 17**).

[326] Дополнительные исследования проводили с использованием биоптатов кожи с PN и AD для определения уровней экспрессии IL-31 и OSM по сравнению со здоровой

кожей (**фигура 18, панели А и В**). Данные показали, что клетки из биоптатов LS от субъектов с PN экспрессировали значительно более высокие уровни IL-31 и OSM по сравнению с биоптатами NL или здоровой кожи.

[327] Биопсия кожи, проведенная у пациентов с показателем интенсивности зуда WI-NRS по разным шкалам, показала, что уровни IL-31 и OSM коррелируют с оценкой зуда. В данных исследованиях пациентов группировали на основании показателя WI-NRS на исходном уровне. На **фигуре 19, панель А** показано, что уровни экспрессии OSM были повышены в биоптатах NL и LS от пациентов с $WI-NRS \geq 7$. Экспрессия IL-31 также была повышена у пациентов с $WI-NRS \geq 7$ (**фигура 19, панель В**).

[328] Дополнительные иммуногистохимические исследования выполняли на со срезах, полученными из биоптатов. Для данных исследований готовили срезы образцов кожи, полученных от субъектов с узловой чесухой (PN), и обрабатывали их для иммуногистохимического анализа с использованием антител, специфичных к OSMR β , OSM, IL-31 или IL-31R α . Количества положительных клеток измеряли в дермо-эпидермальном соединении с помощью программного обеспечения ImagJ. Результаты данных исследований показали, что у субъектов с PN в дерме присутствует повышенное количество клеток, положительных по OSMR β , OSM, IL-31 и IL-31R α , по сравнению со здоровыми контрольными субъектами (**фигура 20, панели А-D**). Проводили дополнительный иммуногистохимический анализ биоптатов, полученных от субъектов с PN, и результаты показали, что лимфоциты и эндотелиальные клетки являются обычными источниками IL-31 и OSM как в тканях NL, так и в тканях LS. Более того, лимфоциты из биоптатов LS показали значительно более высокую экспрессию всех белков-мишеней по сравнению с биоптатами NL (**фигура 20, панели Е-Н**). Данные исследования также показали, что уровни белков IL-31R α и OSMR β в лимфоцитах коррелировали с тяжестью зуда (**фигура 21, панели А-D**).

[329] В совокупности данные, представленные в данном примере, показывают преобладающую экспрессию оси OSMR β (IL-31, OSM, IL31R α и OSMR β) в поврежденной коже при PN и AD. Эти данные предполагают, что экспрессия данных факторов играет роль в патогенезе воспалительных состояний кожи. Эти данные показывают, что целенаправленное воздействие на OSMR β с использованием антитела, описываемого в данном документе, применимо для лечения PN.

Пример 8. Уровни мРНК и белка OSMR β повышены в биоптатах кожи при крапивнице

Биоптаты кожи получали от субъектов с хронической идиопатической крапивницей (CIU) и от контрольных субъектов, у которых отсутствуют воспалительные или сопровождающиеся зудом заболевания или нарушения кожи, с целью оценки уровней экспрессии мРНК и белка OSMR β в образцах. Для данных исследований уровни мРНК OSMR β оценивали с использованием технологий *in situ* гибридизации (ISH) RNAscope® и nanoString® (**фигура 22, панели А и В** соответственно). Для исследований ISH RNAscope® 12 образцов кожи человека с CIU и 4 образца нормальной кожи человека

оценивали в соответствии со стандартными способами. Те же образцы от пациентов использовали для оценки экспрессии мРНК OSMR β с использованием технологий RNAscope® и nanoString®. Для оценки экспрессии белка OSMR β проводили иммуногистохимический анализ (ИНС) срезов, полученных из отдельных биоптатов кожи. Для каждого проанализированного образца определяли H-показатель ИНС, и результаты наносили на график (**фигура 22, панель С**).

[330] Данные исследования показали, что уровни экспрессии мРНК и белка OSMR β значительно повышены в коже при CIU по сравнению с кожей, полученной от субъектов, у которых отсутствует воспалительное или сопровождающееся зудом заболевание или нарушение кожи (**фигура 22, панели А-С**). Наблюдали высокое соответствие между результатами анализа мРНК OSMR β , проанализированными с использованием технологий RNAscope® и Nanostring®, каждая из которых показала значительное ($p=0,004$ и $p=0,002$ соответственно) повышение уровня мРНК-транскриптов OSMR β в образце от субъекта крапивницей по сравнению с контрольным образцом («нормальная кожа»). Более того, данные, полученные в ИНС-исследованиях, показали значительное повышение уровней экспрессии белка как в эпидермисе, так и в дерме субъектов с CIU по сравнению с контрольным образцом (**фигура 22, панель С**).

[331] В совокупности данные, полученные в данных исследованиях, показали, что уровни мРНК и белка OSMR β повышены в коже субъектов с CIU по сравнению с субъектами, у которых отсутствует воспалительное или сопровождающееся зудом заболевание или нарушение. Эти данные показывают, что целенаправленное воздействие на OSMR β с использованием антитела, описываемого в данном документе, применимы для лечения CIU.

Пример 9. МРНК OSMR β повышена в биоптатах кожи при простом хронической лишае (LSC), красном плоском лишае (LP) и при хроническом идиопатическом зуде (CIP)

[332] Биоптаты кожи получали от субъектов с простым хроническим лишаем (LSC) и красным плоским лишаем (LP). Образцы кожи анализировали в отношении экспрессии мРНК OSMR β с использованием стандартной технологии NanoString® или RNAscope®. В качестве контроля для данных исследований биоптаты кожи также получали от субъектов, у которых отсутствует воспалительное или сопровождающееся зудом заболевание или нарушение кожи.

[333] Данные, полученные в результате данных исследований, показали, что уровни мРНК OSMR β повышены у субъектов с LSC (**фигура 23, панели А и В**). Данные получали с использованием либо методики NanoString (панель А), либо методики RNAscope (панель В).

[334] Данные получали также с использованием образцов кожи, полученных от субъектов с LP (**фигура 24**), по сравнению с контрольными образцами. Данные получали с использованием технологии NanoString®. Данные показали, что уровни мРНК OSMR β повышены у субъектов с LP.

[335] Кроме того, данные также получали с использованием образцов кожи, полученных от субъектов, у которых имеется хронический идиопатический зуд (CIP), по сравнению с контрольными образцами. Данные получали с использованием технологии NanoString®. Данные показали, что уровни мРНК OSMR β повышены у субъектов с CIP (фигура 25).

В совокупности эти данные показывают, что целенаправленное воздействие на OSMR β с использованием антитела, описываемого в данном документе, также применимо для лечения LSC, LP и/или CIP.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[336] Специалисты в данной области техники поймут или смогут определить, используя лишь стандартные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления по настоящему изобретению, описанных в данном документе. Предполагается, что объем настоящего изобретения, не ограничен приведенным выше описанием, а лишь изложен в ниже следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения узловой почесухи (PN), предусматривающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов узловой почесухи, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем.
2. Способ по п. 1, где у субъекта имеются зудящие гиперкератотические узелки.
3. Способ по п. 1, где узловая почесуха является идиопатической.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где узловая почесуха не ассоциирована с какими-либо другими основными сопутствующими заболеваниями.
5. Способ по п. 1 или п. 2, где узловая почесуха ассоциирована с одним или более основными сопутствующими заболеваниями.
6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где уровень экспрессии IL-31 у субъекта повышен по сравнению с контролем.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где уровень экспрессии IL-31R α у субъекта повышен по сравнению с контролем.
8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где уровень экспрессии OSM у субъекта повышен по сравнению с контролем.
9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где уровень экспрессии OSMR β у субъекта повышен по сравнению с контролем.
10. Способ по любому из пп. 6-9, где уровни любого из IL-31, IL-31R α , OSM и OSMR β у субъекта определяют в биоптате кожи из гиперкератотических узелков.
11. Способ по любому из пп. 6-9, где контроль представляет собой здорового субъекта, у которого не диагностировано заболевание, сопровождающееся зудом.
12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель выраженности зуда по шкале NRS превышает или равен 5.
13. Способ по любому из пп. 1-11, где у субъекта, нуждающегося в лечении, показатель выраженности зуда по шкале NRS превышает или равен 7.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта, нуждающегося в лечении, уровни MCP-1/CCL2 повышены по сравнению с контрольным субъектом.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечение приводит к снижению уровней MCP-1/CCL2 у субъекта.
16. Способ по п. 15, где лечение приводит к снижению MCP-1/CCL2 у субъекта до уровней, эквивалентных уровням у здорового субъекта.
17. Способ лечения зуда у субъекта, у которого имеется заболевание или состояние, выбранное из хронического идиопатического зуда (CIP), хронической спонтанной крапивницы (CSU), хронической идиопатической крапивницы (CIU), амилоидоза кожи (CA), бляшковидного псориаза (PP), простого хронического лишая (LSC), красного плоского лишая (LP), воспалительного ихтиоза (II), мастоцитоза (MA) и буллезного пемфигоида (BP), предусматривающий стадию введения субъекту,

нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении зуда, его стабилизации или ослабления по сравнению с контролем.

18. Способ по п. 17, где у субъекта имеется CIP.
19. Способ по п. 17, где у субъекта имеется CSU или CIU.
20. Способ по п. 17, где у субъекта имеется CA.
21. Способ по п. 17, где у субъекта имеется LSC.
22. Способ по п. 17, где у субъекта имеется LP.
23. Способ по п. 17, где у субъекта имеется II.
24. Способ по п. 17, где у субъекта имеется MA.
25. Способ по п. 17, где у субъекта имеется BP.
26. Способ по п. 17, где у субъекта имеется PP.
27. Способ по п. 17, где у субъекта имеется CIU.

28. Способ лечения воспаления, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения с тем, чтобы обеспечить уменьшение интенсивности, тяжести или частоты возникновения или замедление возникновения одного или более симптомов, ассоциированных с воспалением.

29. Способ по п. 28, где воспаление представляет собой воспаление, опосредованное T_H2.

30. Способ по п. 28 или п. 29, где воспаление не зависит от IL-31.

31. Способ по п. 28, где субъект страдает от воспалительного заболевания, нарушения или состояния.

32. Способ по любому из пп. 28-31, где субъект страдает от хронического воспалительного заболевания.

33. Способ по п. 31 или п. 32, где воспалительное заболевание, нарушение или состояние представляет собой воспалительное заболевание, нарушение или состояние кожи.

34. Способ лечения CIU, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении крапивницы, ее стабилизации или ослабления по сравнению с контролем.

35. Способ лечения атопического дерматита, предусматривающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов атопического дерматита, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем.

36. Способ по п. 35, где стадия введения предусматривает подкожное введение.

37. Способ по п. 35, где стадия введения предусматривает внутривенное введение.
38. Способ по п. 35, где стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением.
39. Способ по п. 36, где подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.
40. Способ по п. 36, где подкожное введение осуществляют посредством насоса для подкожного введения.
41. Способ по любому из предыдущих пунктов, где терапевтически эффективная доза представляет собой начальную ударную дозу, и где способ дополнительно предусматривает введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы.
42. Способ по п. 41, где начальная ударная доза превышает по меньшей мере одну поддерживающую дозу.
43. Способ по п. 41, где величина начальной ударной дозы в два раза превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы, и где ударная доза составляет 720 мг/кг.
44. Способ по любому из предыдущих пунктов, где терапевтически эффективная доза равна или превышает 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг.
45. Способ по любому из пп. 1-43, где терапевтически эффективная доза составляет примерно 0,1-20 мг/кг, 0,2-20 мг/кг, 0,3-20 мг/кг, 0,3-10 мг/кг, 0,3-7,5 мг/кг, 0,1-15 мг/кг, 0,1-10 мг/кг, 1,0-50 мг/кг, 1-25 мг/кг, 1-20 мг/кг, 1,5-20 мг/кг, 2-20 мг/кг, 3-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 6-20 мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 11-20 мг/кг, примерно 12-20 мг/кг, примерно 13-20 мг/кг, примерно 14-20 мг/кг, примерно 15-20 мг/кг, примерно 16-20 мг/кг, примерно 17-20 мг/кг, примерно 18-20 мг/кг, примерно 19-20 мг/кг, примерно 3-19 мг/кг, примерно 3-18 мг/кг, примерно 3-17 мг/кг, примерно 3-16 мг/кг, примерно 3-15 мг/кг, примерно 3-14 мг/кг, примерно 3-13 мг/кг, примерно 3-12 мг/кг, примерно 3-11 мг/кг, примерно 3-10 мг/кг, примерно 3-9 мг/кг, примерно 3-8 мг/кг, примерно 3-7 мг/кг, примерно 3-6 мг/кг, примерно 3-5 мг/кг или примерно 3-4 мг/кг.
46. Способ по любому из пп. 1-43, где терапевтически эффективная доза равна или превышает 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг, 350 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 550 мг/кг, 600 мг/кг, 650 мг/кг, 700 мг/кг, 750 мг/кг, 800 мг/кг, 850 мг/кг, 900 мг/кг, 950 мг/кг или 1000 мг/кг.
47. Способ по любому из пп. 1-43, где терапевтически эффективная доза составляет примерно 50-1000 мг/кг, примерно 100-1000 мг/кг, примерно 150-1000 мг/кг, примерно 200-1000 мг/кг, примерно 250-1000 мг/кг, примерно 300-1000 мг/кг, примерно 350-1000 мг/кг, примерно 400-1000 мг/кг, примерно 450-1000 мг/кг, примерно 500-1000 мг/кг, примерно 550-1000 мг/кг, примерно 600-1000 мг/кг, примерно 650-1000 мг/кг, примерно 700-1000 мг/кг, примерно 750-1000 мг/кг, примерно 800-1000 мг/кг, примерно 850-1000

мг/кг, примерно 900-1000 мг/кг, примерно 950-1000 мг/кг, примерно 50-950 мг/кг, примерно 50-900 мг/кг, примерно 50-850 мг/кг, примерно 50-800 мг/кг, примерно 50-750 мг/кг, примерно 50-700 мг/кг, примерно 50-650 мг/кг, примерно 50-600 мг/кг, примерно 50-550 мг/кг, примерно 50-500 мг/кг, примерно 50-450 мг/кг, примерно 50-400 мг/кг, примерно 50-350 мг/кг, примерно 50-300 мг/кг, примерно 50-250 мг/кг, примерно 50-200 мг/кг, примерно 50-150 мг/кг или примерно 50-100 мг/кг.

48. Способ по любому из пп. 1-43, где терапевтически эффективная доза представляет собой фиксированную дозу.

49. Способ по п. 48, где фиксированная доза равна или превышает 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 320 мг, 360 мг, 380 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 720 мг, 740 мг, 760 мг, 780 мг или 800 мг.

50. Способ по п. 48, где фиксированная доза находится в диапазоне, составляющем 50-800 мг, 100-500 мг, 150-400 мг, 200-400 мг, 250-400 мг, 300-350 мг, 320-400 мг, 350-400 мг.

51. Способ по п. 48, где фиксированная доза представляет собой начальную ударную дозу, составляющую 720 мг, и представляет собой поддерживающую дозу, составляющую 360 мг.

52. Способ по любому из предыдущих пунктов, где интервал между введениями соответствует введению раз в день.

53. Способ по любому из пп. 1-51, где интервал между введениями соответствует введению через день.

54. Способ по любому из пп. 1-51, где интервал между введениями соответствует введению несколько раз в неделю.

55. Способ по любому из пп. 1-51, где интервал между введениями соответствует введению один раз в неделю.

56. Способ по любому из пп. 1-51, где интервал между введениями соответствует введению один раз в две недели.

57. Способ по любому из пп. 1-51, где интервал между введениями соответствует введению один раз в три недели.

58. Способ по любому из пп. 1-51, где интервал между введениями соответствует введению один раз в четыре недели.

59. Способ по любому из пп. 1-51, где интервал между введениями соответствует введению один раз в пять недель.

60. Способ по любому из пп. 35-59, где один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью общей оценки исследователем (IGA) атопического дерматита.

61. Способ по любому из пп. 35-59, где один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью показателя площади поражения и степени тяжести экземы (EASI).

62. Способ по любому из пп. 35-59, где один или более симптомов атопического

дерматита оценивают с помощью шкалы балльной оценки атопического дерматита.

63. Способ по любому из пп. 35-59, где один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью фотоснимков области с атопическим дерматитом.

64. Способ по любому из пп. 35-59, где один или более симптомов атопического дерматита оценивают по площади пораженной поверхности тела (BSA) при атопическом дерматите.

65. Способ по любому из пп. 35-59, где один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью показателя качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI).

66. Способ по любому из пп. 35-59, где один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

67. Способ по любому из пп. 35-59, где один или более симптомов атопического дерматита оценивают посредством актиграфии.

68. Способ по любому из пп. 35-59, где один или более симптомов атопического дерматита оценивают с помощью количественной числовой шкалы оценки выраженности зуда.

69. Способ по п. 68, где введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению показателя по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда.

70. Способ по п. 69, где количественную числовую оценочную шкалу выраженности зуда выбирают из группы, состоящей из числовой шкалы оценки выраженности зуда (NRS), визуальной аналоговой шкалы (VAS), вербальной рейтинговой шкалы (VRS) и их комбинаций.

71. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение антитела к OSMR β приводит к улучшению по меньшей мере одного из качества жизни, качества сна и количества сна у субъекта.

72. Способ по любому из пп. 35-71, где контролем является показатель одного или более симптомов атопического дерматита у субъекта до лечения.

73. Способ по любому из пп. 35-71, где один или более симптомов атопического дерматита у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, превышающий или равный 5, или эквивалентную оценку по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда.

74. Способ по любому из пп. 35-73, где один или более симптомов атопического дерматита у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, превышающий или равный 7, или эквивалентную оценку по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда.

75. Способ по любому из пп. 35-74, где у субъекта, нуждающегося в лечении, был диагностирован атопический дерматит в течение по меньшей мере одного года.

76. Способ по любому из пп. 35-75, где у субъекта, нуждающегося в лечении, был диагностирован атопический дерматит со степенью тяжести от умеренной до тяжелой,

при этом атопический дерматит со степенью тяжести от умеренной до тяжелой предусматривает показатель IGA, равный 3 или 4, и показатель площади пораженной поверхности тела BSA, составляющий примерно 10% или больше.

77. Способ по любому из пп. 35-76, где контролем является показатель одного или более симптомов атопического дерматита у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания без лечения.

78. Способ по любому из пп. 35-77, где контролем является показатель одного или более симптомов атопического дерматита у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания, которому вводили плацебо.

79. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение не приводит к серьезным неблагоприятным эффектам у субъекта.

80. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение не приводит к неблагоприятному явлению, выбранному из группы, состоящей из периферического отека, обострения атопического дерматита, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей, повышения уровня креатинфосфокиназы, конъюнктивита, блефарита, герпеса ротовой полости, кератита, зуда глаз, другой инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и синдрома «сухого глаза» и их комбинаций.

81. Способ лечения уремического зуда, предусматривающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов уремического зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем.

82. Способ по п. 81, где стадия введения предусматривает подкожное введение.

83. Способ по п. 81, где стадия введения предусматривает внутривенное введение.

84. Способ по п. 81, где стадия введения предусматривает внутривенное введение с последующим подкожным введением.

85. Способ по любому из п. 82 или п. 84, где подкожное введение осуществляют посредством подкожной инъекции.

86. Способ по любому из п. 82 или п. 84, где подкожное введение осуществляют посредством насоса для подкожного введения.

87. Способ по любому из пп. 81-86, где терапевтически эффективная доза представляет собой начальную ударную дозу, и где способ дополнительно предусматривает введение по меньшей мере одной поддерживающей дозы.

88. Способ по п. 87, где начальная ударная доза превышает по меньшей мере одну поддерживающую дозу.

89. Способ по п. 87, где величина начальной ударной дозы в два раза превышает величину по меньшей мере одной поддерживающей дозы.

90. Способ по любому из пп. 81-89, где терапевтически эффективная доза равна или превышает 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14

мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг.

91. Способ по любому из пп. 91-89, где терапевтически эффективная доза составляет примерно 0,1-20 мг/кг, 0,3-20 мг/кг, 0,5-20 мг/кг, 1-20 мг/кг, 1,5-20 мг/кг, 2-20 мг/кг, 3-20 мг/кг, примерно 4-20 мг/кг, примерно 5-20 мг/кг, примерно 6-20 мг/кг, примерно 7-20 мг/кг, примерно 8-20 мг/кг, примерно 9-20 мг/кг, примерно 10-20 мг/кг, примерно 11-20 мг/кг, примерно 12-20 мг/кг, примерно 13-20 мг/кг, примерно 14-20 мг/кг, примерно 15-20 мг/кг, примерно 16-20 мг/кг, примерно 17-20 мг/кг, примерно 18-20 мг/кг, примерно 19-20 мг/кг, примерно 3-19 мг/кг, примерно 3-18 мг/кг, примерно 3-17 мг/кг, примерно 3-16 мг/кг, примерно 3-15 мг/кг, примерно 3-14 мг/кг, примерно 3-13 мг/кг, примерно 3-12 мг/кг, примерно 3-11 мг/кг, примерно 3-10 мг/кг, примерно 3-9 мг/кг, примерно 3-8 мг/кг, примерно 3-7 мг/кг, примерно 3-6 мг/кг, примерно 3-5 мг/кг или примерно 3-4 мг/кг.

92. Способ по любому из предыдущих пунктов, где терапевтически эффективная доза равна или превышает 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг, 350 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 550 мг/кг, 600 мг/кг, 650 мг/кг, 700 мг/кг, 750 мг/кг, 800 мг/кг, 850 мг/кг, 900 мг/кг, 950 мг/кг или 1000 мг/кг.

93. Способ по любому из предыдущих пунктов, где терапевтически эффективная доза составляет примерно 50-1000 мг/кг, примерно 100-1000 мг/кг, примерно 150-1000 мг/кг, примерно 200-1000 мг/кг, примерно 250-1000 мг/кг, примерно 300-1000 мг/кг, примерно 350-1000 мг/кг, примерно 400-1000 мг/кг, примерно 450-1000 мг/кг, примерно 500-1000 мг/кг, примерно 550-1000 мг/кг, примерно 600-1000 мг/кг, примерно 650-1000 мг/кг, примерно 700-1000 мг/кг, примерно 750-1000 мг/кг, примерно 800-1000 мг/кг, примерно 850-1000 мг/кг, примерно 900-1000 мг/кг, примерно 950-1000 мг/кг, примерно 50-950 мг/кг, примерно 50-900 мг/кг, примерно 50-850 мг/кг, примерно 50-800 мг/кг, примерно 50-750 мг/кг, примерно 50-700 мг/кг, примерно 50-650 мг/кг, примерно 50-600 мг/кг, примерно 50-550 мг/кг, примерно 50-500 мг/кг, примерно 50-450 мг/кг, примерно 50-400 мг/кг, примерно 50-350 мг/кг, примерно 50-300 мг/кг, примерно 50-250 мг/кг, примерно 50-200 мг/кг, примерно 50-150 мг/кг или примерно 50-100 мг/кг.

94. Способ по любому из пп. 81-89, где терапевтически эффективная доза представляет собой фиксированную дозу.

95. Способ по п. 94, где фиксированная доза равна или превышает 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 320 мг, 360 мг, 380 мг или 400 мг.

96. Способ по п. 94, где фиксированная доза находится в диапазоне, составляющем 50-500 мг, 100-400 мг, 150-400 мг, 200-400 мг, 250-400 мг, 300-350 мг, 320-400 мг, 350-400 мг.

97. Способ по п. 94, где фиксированная доза составляет 360 мг.

98. Способ по любому из пп. 81-97, где интервал между введениями соответствует введению раз в день.

99. Способ по любому из пп. 81-97, где интервал между введениями соответствует введению через день.

100. Способ по любому из пп. 81-97, где интервал между введениями соответствует введению несколько раз в неделю.

101. Способ по любому из пп. 81-97, где интервал между введениями соответствует введению один раз в неделю.

102. Способ по любому из пп. 81-97, где интервал между введениями соответствует введению один раз в две недели.

103. Способ по любому из пп. 81-97, где интервал между введениями соответствует введению один раз в три недели.

104. Способ по любому из пп. 81-97, где интервал между введениями соответствует введению один раз в четыре недели.

105. Способ по любому из пп. 81-97, где интервал между введениями соответствует введению один раз в пять недель.

106. Способ по любому из пп. 81-105, где период лечения соответствует всему периоду нахождения субъекта на гемодиализе.

107. Способ по любому из пп. 81-106, где стадию введения осуществляют за один день до проведения у субъекта гемодиализа.

108. Способ по любому из пп. 81-107, где стадию введения осуществляют во время гемодиализа.

109. Способ по любому из пп. 81-107, где стадию введения осуществляют в течение одного дня после гемодиализа.

110. Способ по любому из пп. 81-109, где один или более симптомов уремического зуда оценивают с помощью количественной числовой шкалы оценки выраженности зуда.

111. Способ по п. 110, где введение антитела к OSMR β приводит к статистически значимому снижению показателя по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда.

112. Способ по п. 111, где количественную числовую шкалу оценки выраженности зуда выбирают из группы, состоящей из числовой шкалы оценки выраженности зуда (NRS), визуальной аналоговой шкалы выраженности зуда (VAS), вербальной рейтинговой шкалы (VRS) и их комбинаций.

113. Способ по любому из пп. 81-112, где введение антитела к OSMR β приводит к улучшению по меньшей мере одного из качества жизни, качества сна и количества сна у субъекта.

114. Способ по любому из пп. 81-109, где один или более симптомов уремического зуда оценивают с помощью показателя качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI).

115. Способ по любому из пп. 81-109, где один или более симптомов уремического зуда оценивают с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

116. Способ по любому из пп. 81-109, где один или более симптомов атопического дерматита оценивают посредством актиграфии.

117. Способ по любому из пп. 81-116, где контролем является показатель одного или более симптомов уремического зуда у субъекта до лечения.

118. Способ по любому из пп. 81-117, где один или более симптомов уремического зуда у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, превышающий или равный 5, или эквивалентную оценку по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда.

119. Способ по любому из пп. 81-118, где один или более симптомов уремического зуда у субъекта до лечения предусматривают показатель выраженности зуда по шкале NRS, превышающий или равный 7, или эквивалентную оценку по количественной числовой шкале оценки выраженности зуда.

120. Способ по любому из пп. 81-119, где у субъекта, нуждающегося в лечении, имеется терминальная стадия заболевания почек.

121. Способ по п. 120, где субъекту, нуждающемуся в лечении, проводят процедуру гемодиализа по меньшей мере один раз в неделю.

122. Способ по п. 120, где субъекту, нуждающемуся в лечении, проводят процедуру гемодиализа три раза в неделю.

123. Способ по п. 122, где процедура гемодиализа три раза в неделю является постоянной в течение по меньшей мере трех месяцев.

124. Способ по любому из пп. 81-123, где контролем является показатель одного или более симптомов уремического зуда у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания без лечения.

125. Способ по любому из пп. 81-124, где контролем является показатель одного или более симптомов уремического зуда у контрольного субъекта с таким же статусом заболевания, которому вводили плацебо.

126. Способ по любому из пп. 81-125, где введение не приводит к серьезным неблагоприятным эффектам у субъекта.

127. Способ по любому из пп. 81-126, где введение не приводит к неблагоприятному явлению, выбранному из группы, состоящей из периферического отека, назофарингита, инфекций верхних дыхательных путей, повышения уровня креатинфосфокиназы, конъюнктивита, блефарита, герпеса ротовой полости, кератита, зуда глаз, другой инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, синдрома «сухого глаза» и их комбинаций.

128. Способ лечения зуда у субъекта, у которого имеется заболевание почек, предусматривающий стадию

введения субъекту, нуждающемуся в лечении, антитела к OSMR β в терапевтически эффективной дозе и с интервалом между введениями в течение периода лечения, которого достаточно для улучшения в отношении одного или более симптомов зуда, их стабилизации или ослабления по сравнению с контролем.

129. Способ по п. 128, где у субъекта имеется хроническое заболевание почек.

130. Способ по п. 128 или п. 129, где введение антитела к OSMR β осуществляют до, во время или непосредственно после диализа.

131. Способ по п. 128, где посредством способа осуществляют лечение зуда у

субъектов в преддиализном периоде, страдающих от хронического заболевания почек.

132. Способ по любому из пп. 128-131, где зуд представляет собой зуд, ассоциированный с хроническим заболеванием почек.

133. Способ по любому из пп. 128-132, где субъект является субъектом подросткового возраста.

134. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к OSMR β содержит: определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), представленную под SEQ ID NO: 8, определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (LCDR2), представленную под SEQ ID NO: 9, и определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (LCDR3), представленную под SEQ ID NO: 10; и

определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), представленную под SEQ ID NO: 5, определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (HCDR2), представленную под SEQ ID NO: 6, и определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (HCDR3), представленную под SEQ ID NO: 7.

135. Способ по п. 134, где антитело к OSMR β содержит: вариабельный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 4; и

вариабельный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 3.

136. Способ по п. 135, где вариабельный домен легкой цепи имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4; и

вариабельный домен тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3.

137. Способ по любому из пп. 134-136, где антитело к OSMR β содержит домен CH1, шарнирную область и домен CH2, полученные из антитела IgG4, слитые с доменом CH3, полученным из антитела IgG1.

138. Способ по п. 137, где антитело к OSMR β содержит легкую цепь с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 2; и

тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 1.

139. Способ по п. 138, где легкая цепь имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2; и

тяжелая цепь имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1.

140. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS) по сравнению с контролем.

141. Способ по п. 140, где контролем является показатель NRS, характерный для субъекта с сопоставимым статусом заболевания без лечения.

142. Способ по п. 140, где контролем является показатель NRS у субъекта до лечения.

143. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя выраженности зуда по визуальной аналоговой шкале (VAS) по сравнению с контролем.

144. Способ по п. 143, где контролем является показатель VAS, характерный для субъекта с сопоставимым статусом заболевания без лечения.

145. Способ по п. 143, где контролем является показатель VAS на исходном уровне у субъекта до лечения.

146. Способ по любому из пп. 134-145, где показатель NRS снижается на по меньшей мере 2 балла, или по меньшей мере 3 балла, или по меньшей мере 4 балла, или по меньшей мере 5 баллов, или по меньшей мере 6 баллов, или по меньшей мере 7 баллов, или по меньшей мере на 8 баллов.

147. Способ по п. 146, где показатель NRS снижается на по меньшей мере 4 балла.

148. Способ по п. 146, где показатель NRS снижается на по меньшей мере 8 баллов.

149. Способ по п. 146, где снижение показателя NRS составляет по меньшей мере 4 балла у по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60% субъектов, которым вводили антитело к OSMR β .

150. Способ по п. 146, где снижение показателя NRS составляет по меньшей мере 6 баллов у по меньшей мере 10%, или по меньшей мере 20%, или по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40% субъектов, которым вводили антитело к OSMR β .

151. Способ по пп. 140-150, где снижение показателя NRS происходит через менее чем 5 недель, или менее чем 4 недели, или менее чем 3 недели, или менее чем 2 недели, или менее чем 1 неделю после введения субъекту начальной дозы антитела к OSMR β .

152. Способ по любому из пп. 140-151, где снижение показателя NRS составляет более 20%, или более 30%, или более 40%, или более 50% по сравнению с контролем через приблизительно 4 недели после введения субъекту начальной дозы антитела к OSMR β .

153. Способ по любому из пп. 140-152, где показатель NRS представляет собой показатель наиболее сильного зуда по шкале NRS (WI-NRS).

154. Способ по любому из пп. 140-152, где значение NRS рассчитывают в виде среднего недельного значения.

155. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение антитела к OSMR β приводит к улучшению сна у субъекта, что подтверждается снижением показателя нарушения сна по шкале VAS по сравнению с контролем.

156. Способ по п. 155, где контролем является показатель нарушения сна по шкале VAS, характерный для субъекта с сопоставимым статусом заболевания без лечения.

157. Способ по п. 155, где контролем является показатель нарушения сна по шкале

VAS у субъекта до лечения.

158. Способ по п. 155, где контролем является показатель нарушения сна по шкале VAS у субъекта с сопоставимым статусом заболевания, но который получал плацебо.

159. Способ по любому из пп. 155-158, где снижение показателя нарушения сна по шкале VAS по сравнению с контролем составляет по меньшей мере 10%, или по меньшей мере 20%, или по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%.

160. Способ по пп. 155-159, где снижение показателя нарушения сна по шкале VAS происходит через менее чем 5 недель, или менее чем 4 недели, или менее чем 3 недели, или менее чем 2 недели, или менее чем 1 неделю после введения субъекту начальной дозы антитела к OSMR β .

161. Способ по пп. 155-160, где значение показателя нарушения сна по шкале VAS рассчитывают в виде среднего недельного значения.

162. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя EASI по сравнению с контролем.

163. Способ по п. 162, где контролем является показатель EASI, характерный для субъекта с сопоставимым статусом заболевания без лечения.

164. Способ по п. 163, где контролем является показатель EASI у субъекта до лечения.

165. Способ по любому из пп. 162-164, где снижение показателя EASI по сравнению с контролем составляет по меньшей мере 10%, или по меньшей мере 20%, или по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%.

166. Способ по любому из пп. 162-165, где снижение показателя EASI происходит через менее чем 5 недель, или менее чем 4 недели, или менее чем 3 недели, или менее чем 2 недели, или менее чем 1 неделю после введения субъекту начальной дозы антитела к OSMR β .

167. Способ по любому из пп. 162-166, где значение EASI рассчитывают в виде среднего недельного значения.

168. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение антитела к OSMR β приводит к двум или более результатам из:

снижения показателя по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS) на по меньшей мере 4 балла по сравнению с контрольным показателем NRS;

снижения показателя EASI на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным показателем EASI;

снижения показателя нарушения сна по шкале VAS на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным показателем VAS;

улучшения показателя по шкале балльной оценки атопического дерматита

(SCORAD) по сравнению с контрольным показателем SCORAD;

улучшения показателя качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI) по сравнению с контрольным показателем DLQI; и

улучшения показателя госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) по сравнению с контрольным показателем HADS.

169. Способ по п. 168, где введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS) на по меньшей мере 4 балла по сравнению с контрольным показателем NRS и к снижению показателя EASI на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным EASI.

170. Способ по п. 168 или п. 169, где введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS) на по меньшей мере 4 балла по сравнению с контрольным NRS и к снижению показателя нарушения сна по шкале VAS на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным VAS.

171. Способ по любому из пп. 162-170, где введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя нарушения сна по шкале VAS на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным показателем VAS и к снижению показателя EASI на по меньшей мере 20% по сравнению с контрольным показателем EASI.

172. Способ по любому из пп. 162-171, где введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя по числовой шкале оценки выраженности зуда (NRS) на по меньшей мере 4 балла, 5 баллов, 6 баллов, 7 баллов, 8 баллов или 9 баллов по сравнению с контрольным показателем NRS.

173. Способ по любому из пп. 162-172, где введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя EASI на по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90% по сравнению с контрольным показателем EASI.

174. Способ по любому из пп. 162-173, где введение антитела к OSMR β приводит к снижению показателя нарушения сна по шкале VAS на по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90% по сравнению с контрольным показателем VAS.

175. Способ по любому из пп. 162-174, где контролем является значение, характерное для соответствующего параметра у субъекта с сопоставимым статусом заболевания без лечения.

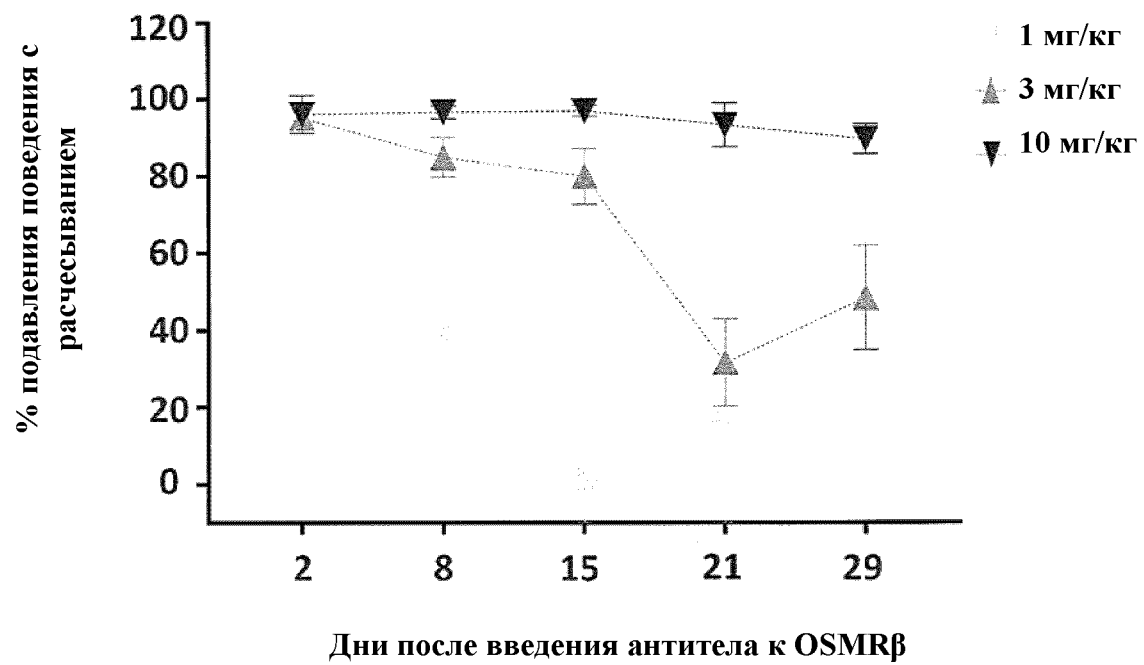
176. Способ по любому из пп. 162-174, где контролем является значение, характерное для соответствующего параметра у субъекта до лечения.

177. Способ по любому из пп. 162-174, где контролем является значение, характерное для соответствующего параметра у субъекта с сопоставимым статусом заболевания, но который получал плацебо.

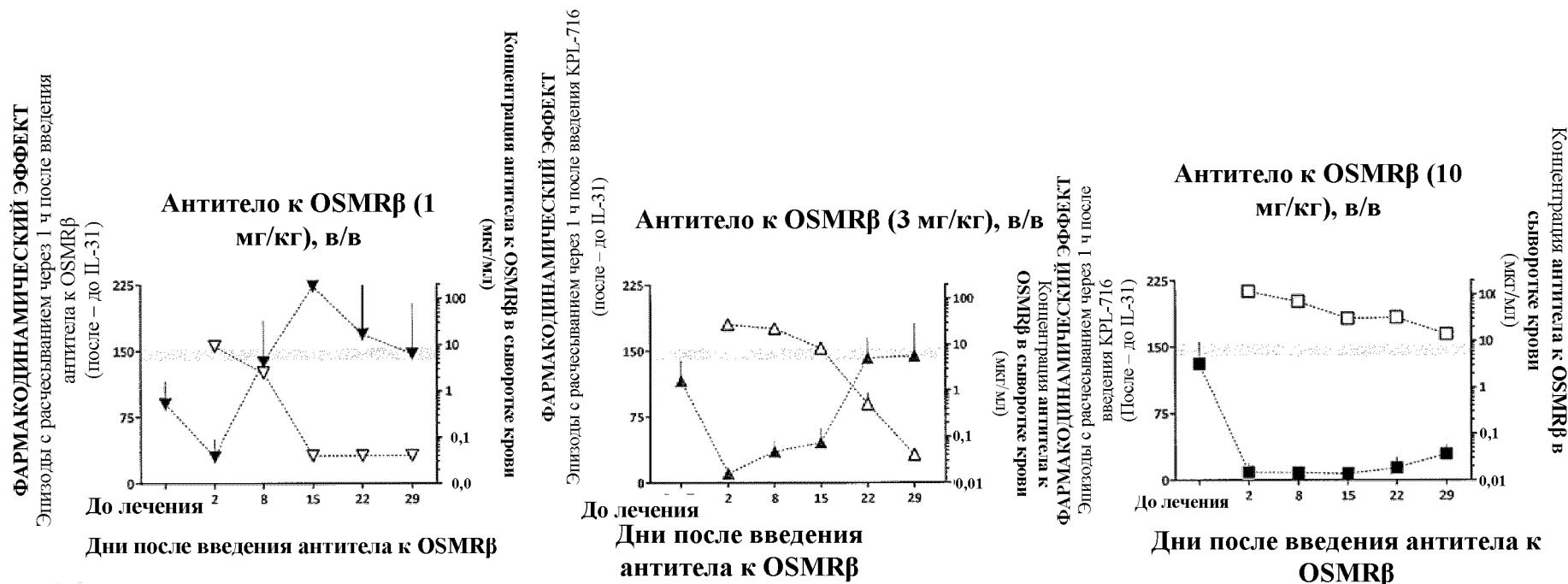
178. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к OSMR β вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством.

179. Способ по п. 178, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид для местного применения.

По доверенности



Фигура 1А



Эффективный диапазон концентраций, определяемый по корреляции PK/PD = 5–8,5 мкг/мл
Антитело к OSMR β вводили в/в в день 1
Заполненные символы представляют фармакодинамический эффект на левой вертикальной оси
Незаполненные символы представляют фармакокинетический эффект на правой вертикальной оси

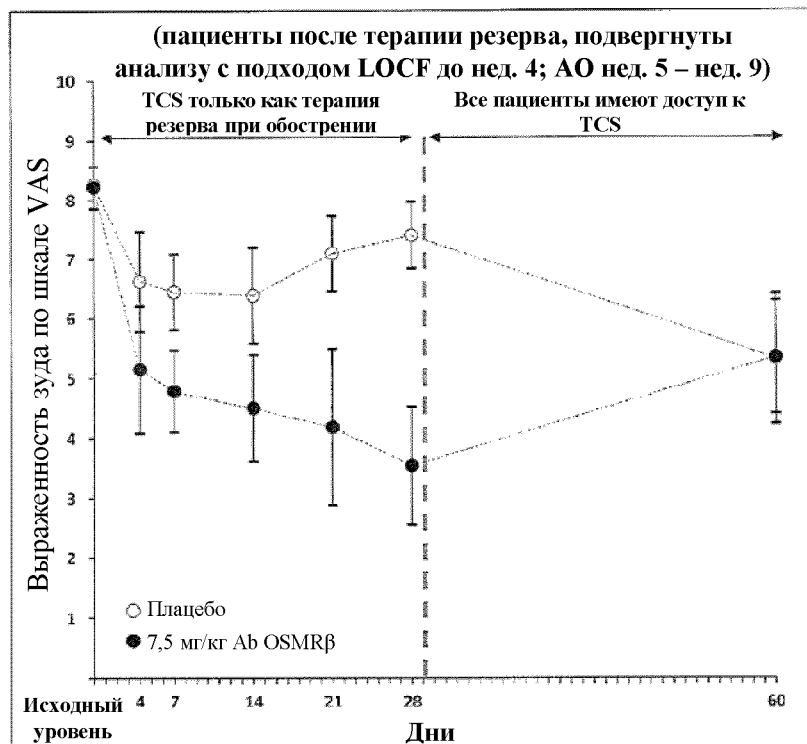
Эпизоды с расчесыванием подсчитывали как явления, возникшие после введения ПЛ-31, за вычетом явлений, предшествующих введению ПЛ-31
N=6 животных получали лечение на группу введения дозы
Нижний предел количественного определения = 0,04 мкг/мл.

Фигура 1В



Фигура 2

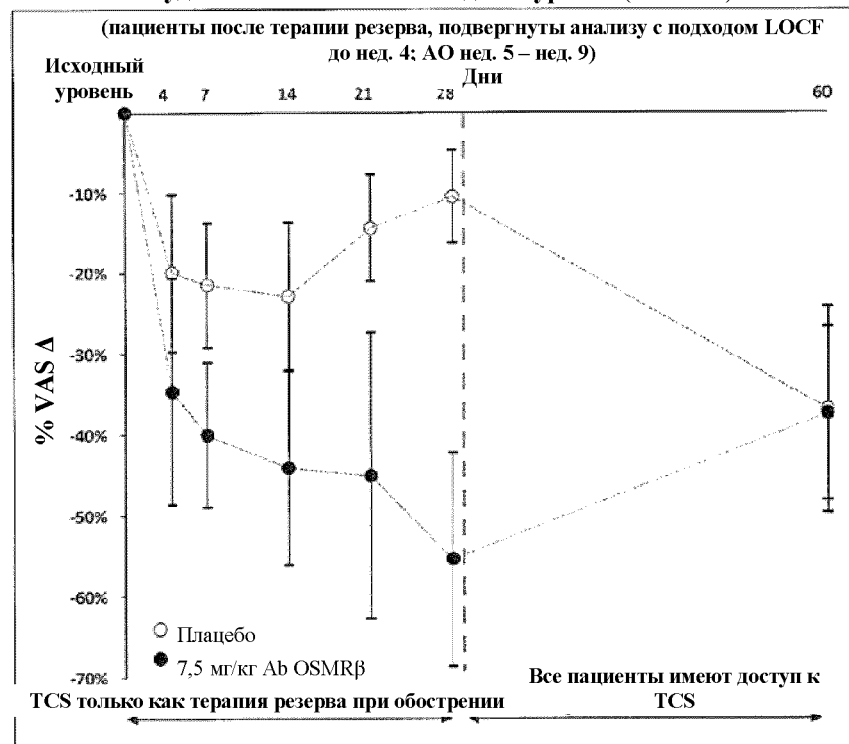
Среднее значение показателя выраженности зуда по шкале VAS (+/- SEM)



Фигура 3А

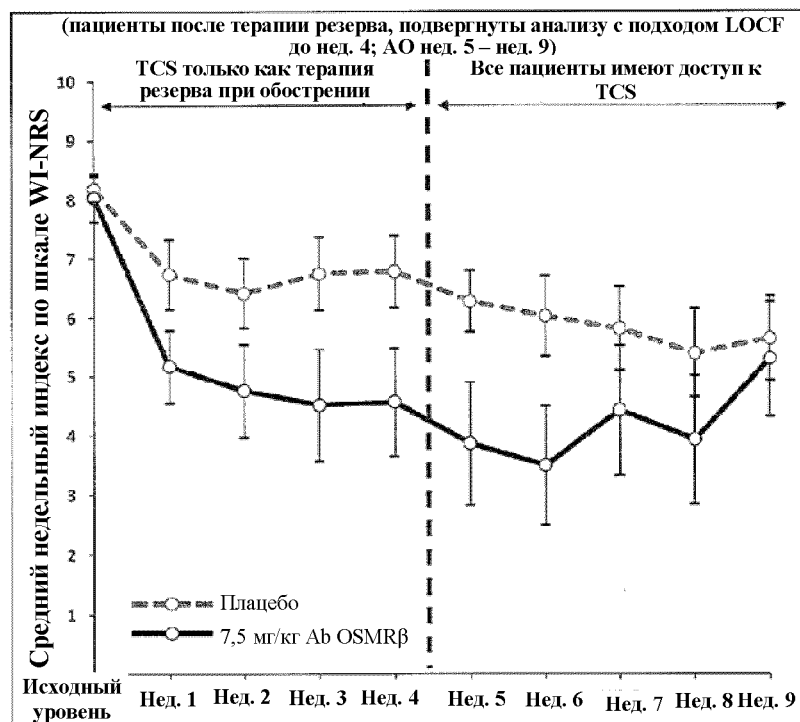
LOCF = использование последнего документированного значения
АО = согласно наблюдениям

Среднее значение процентного изменения показателя выраженности зуда по шкале VAS от исходного уровня (+/- SEM)



Фигура 3В

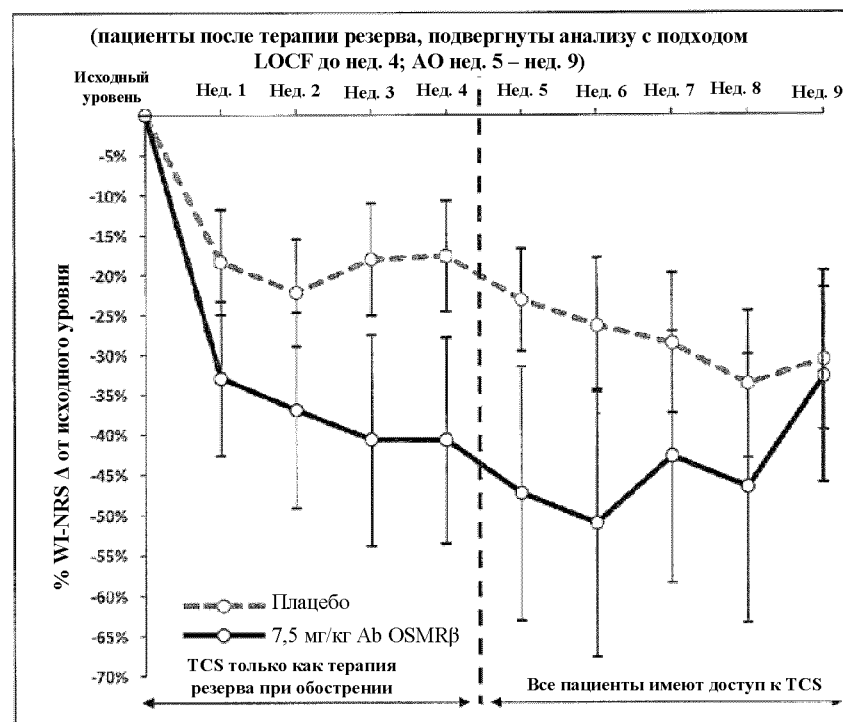
Среднее значение средненедельного показателя по шкале WI-NRS (+/- SEM)



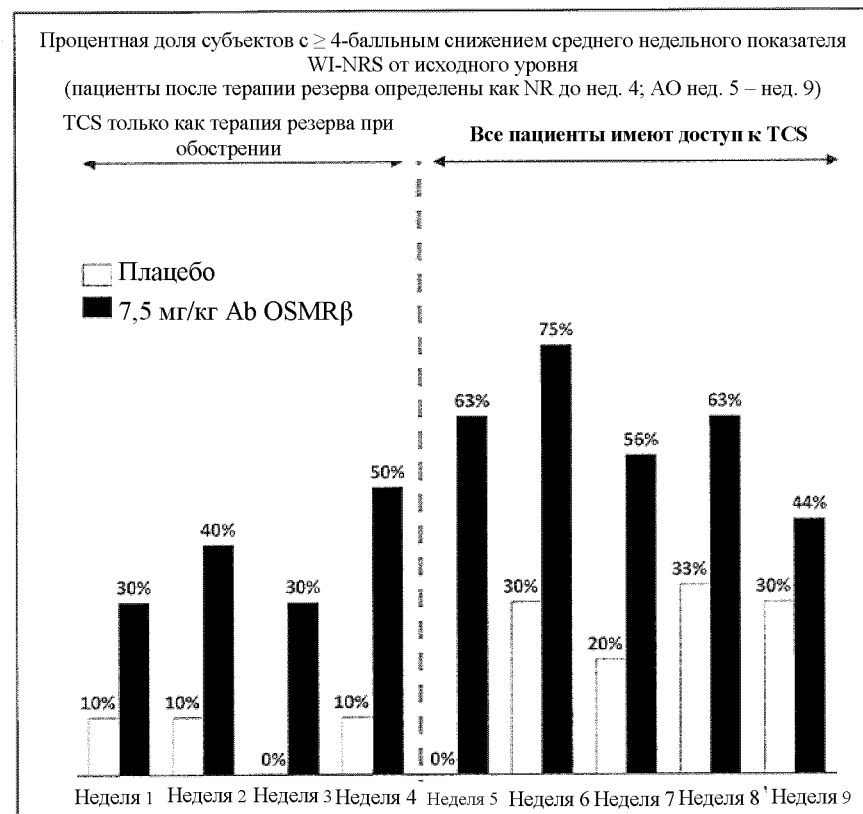
Фигура 3С

LOCF = использование последнего документированного значения
АО = согласно наблюдениям

Среднее значение процентного изменения средненедельного индекса по шкале WI-NRS от исходного уровня (+/- SEM)



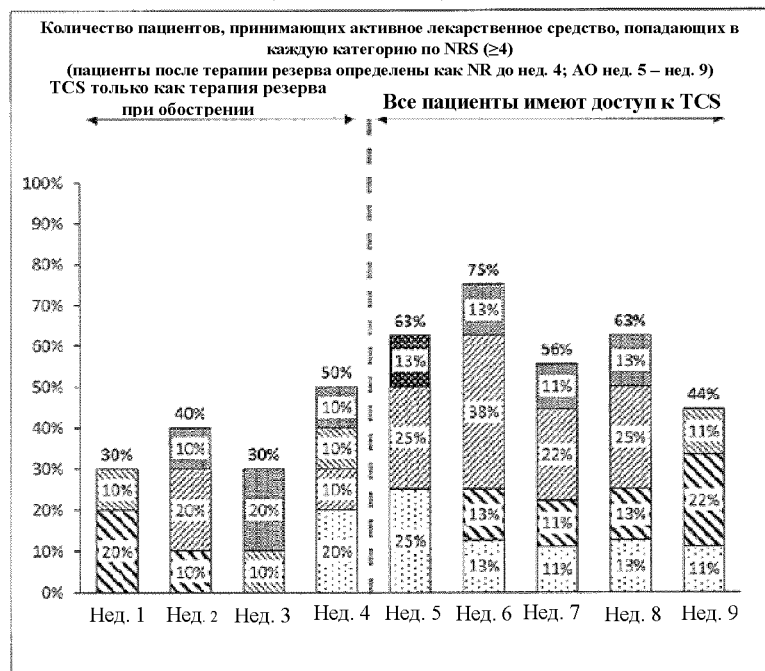
Фигура 3D



Фигура 4

NR = отсутствие ответа
АО = согласно наблюдениям

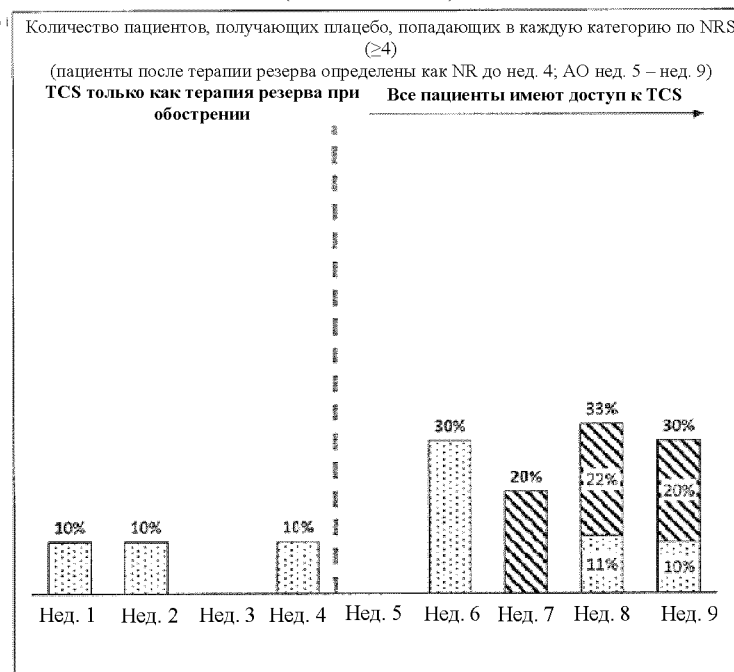
Группа лечения с антителом к OSMR β (7,5 мг/кг в/в)



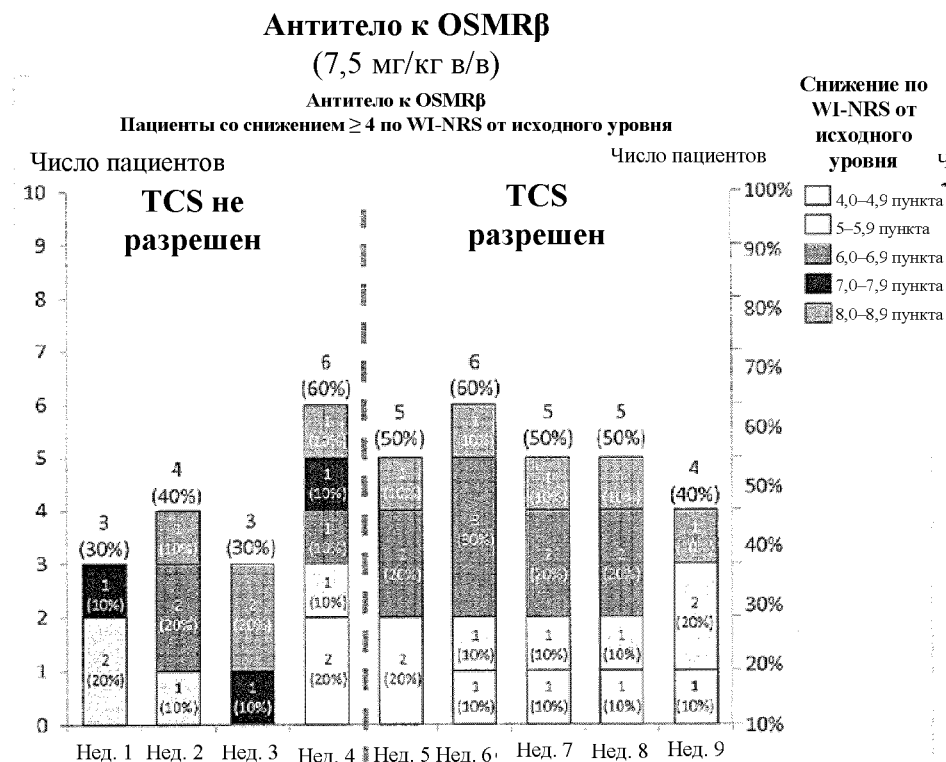
Фигура 5А

NR = отсутствие ответа
АО = согласно наблюдениям

Группа введения плацебо (плацебо в/в)



Фигура 5В

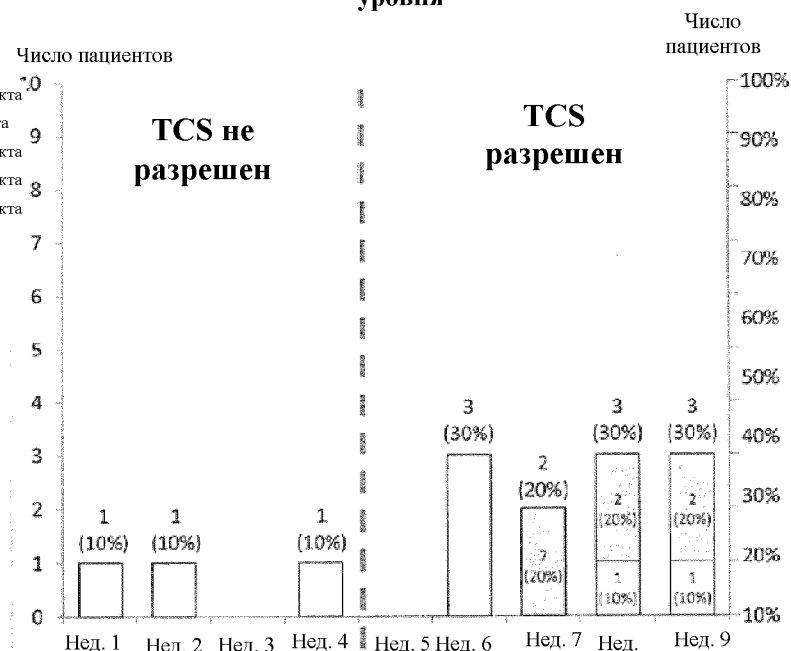


WI-NRS = числовая шкала оценки
наиболее сильного зуда

Фигура 5С

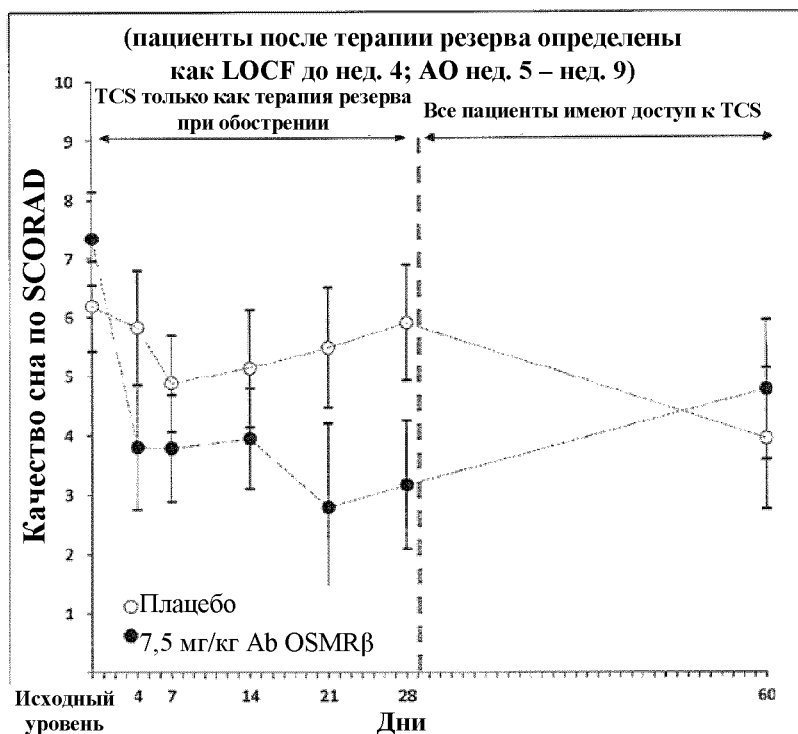
Плацебо
(в/в объединенная группа)

Пациенты, получавшие плацебо, со
снижением ≥ 4 по WI-NRS от исходного
уровня



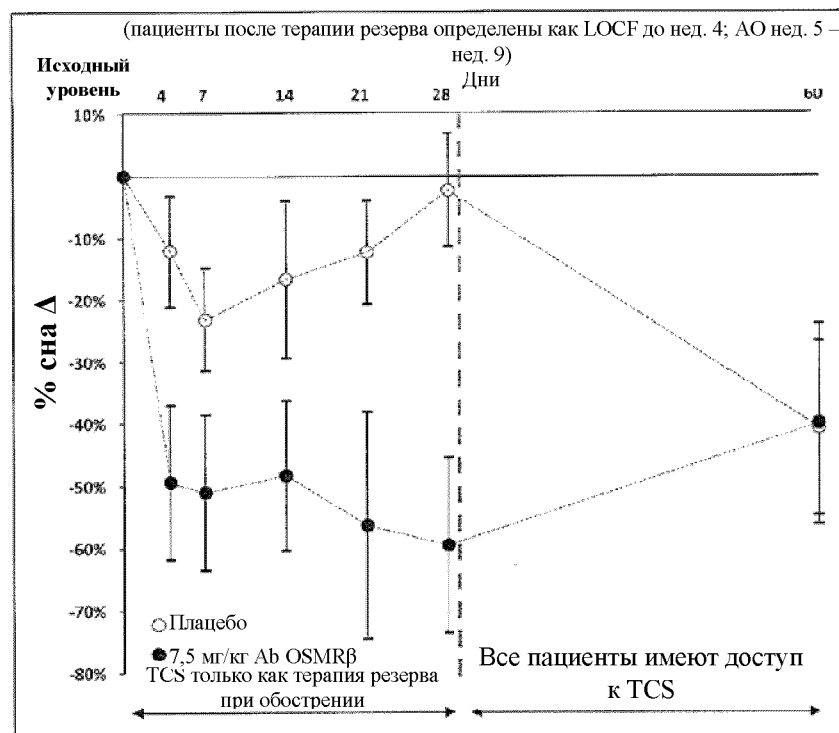
Фигура 5D

Изменение среднего значения показателя нарушения сна по шкале VAS (+/- SEM)



Фигура 6А

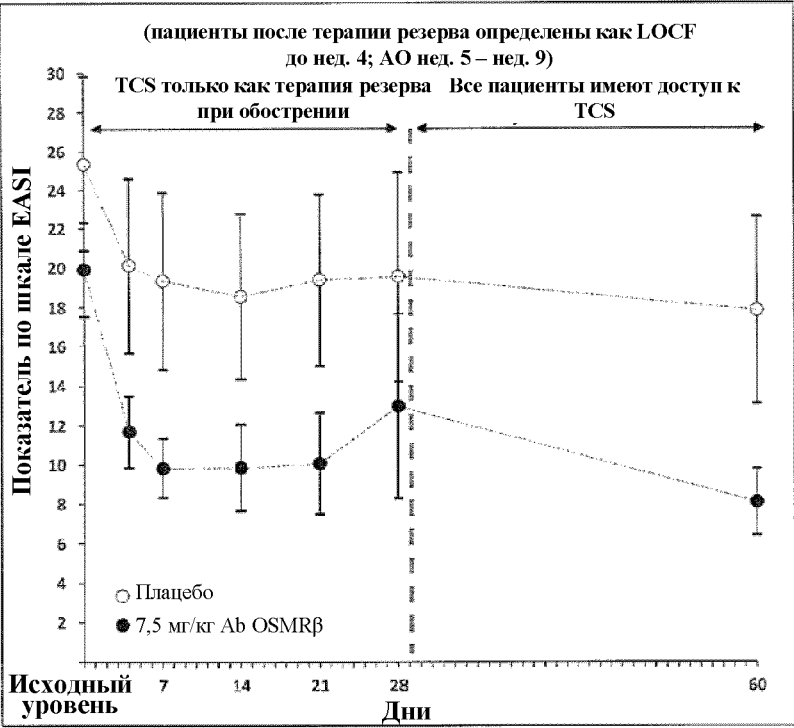
Среднее значение процентного изменения показателя нарушения сна по шкале VAS от исходного уровня (+/- SEM)



Фигура 6В

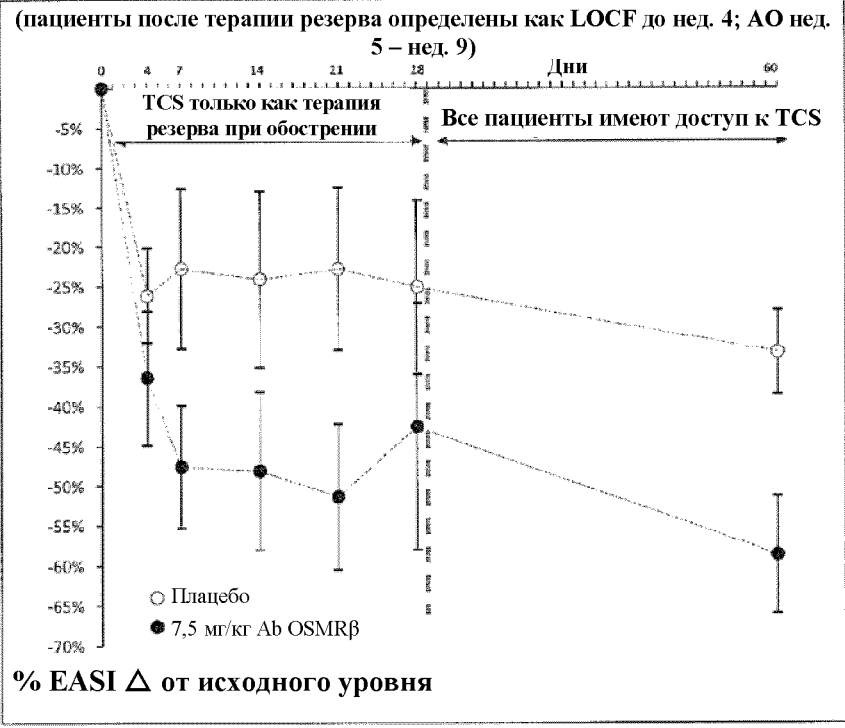
LOCF = использование последнего документированного значения
АО = согласно наблюдениям

Среднее значение показателя по шкале EASI (+/- SEM)



Фигура 7А

Среднее значение процентного изменение показателя по шкале EASI от исходного уровня (+/- SEM)

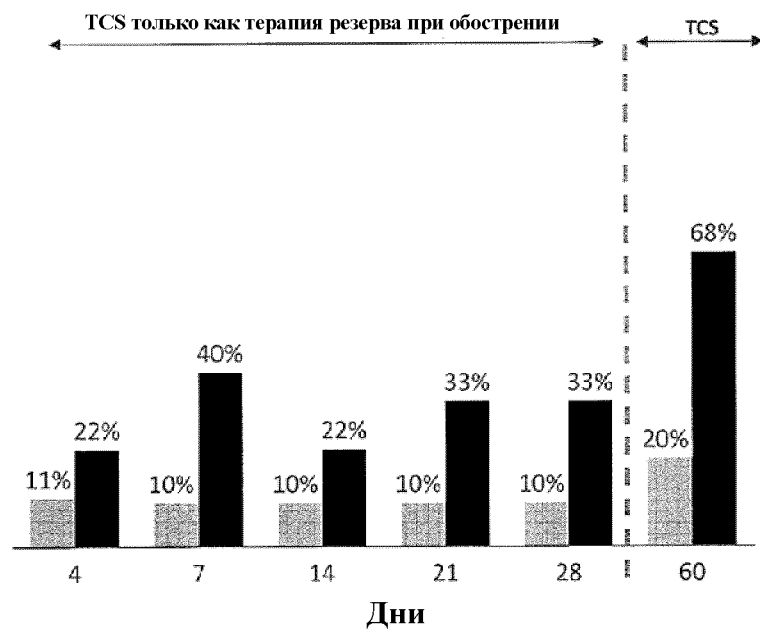


Фигура 7В

Анализ ответивших на лечение пациентов со снижением EASI на 50 (%)

(7,5 мг/кг Ab OSMRβ в сравнении с плацебо)

Процентная доля субъектов, достигших снижения индекса по шкале EASI на 50% (пациенты после терапии резерва определены как NR до недели 4; АО нед. 5 – нед. 9)



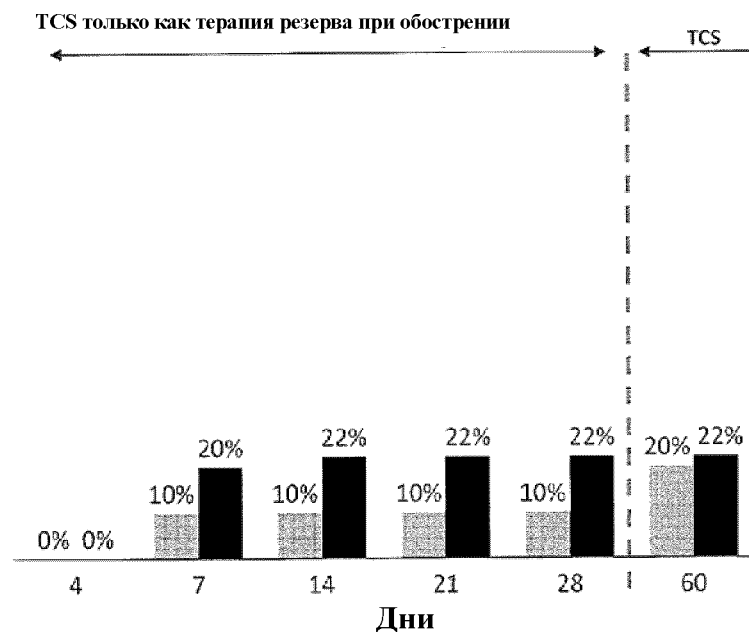
Фигура 8А

NR = отсутствие ответа
АО = согласно наблюдениям

Анализ ответивших на лечение пациентов со снижением EASI на 75 (%)

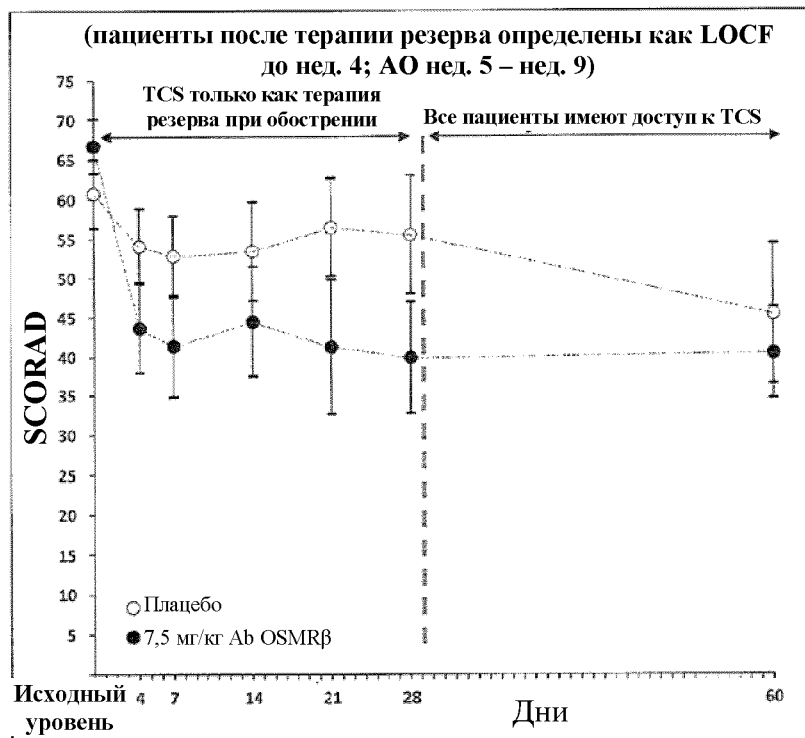
(7,5 мг/кг Ab OSMRβ в сравнении с плацебо)

Процентная доля субъектов, достигших снижения индекса по шкале EASI на 75% (пациенты после терапии резерва определены как NR до недели 4; АО нед. 5 – нед. 9)



Фигура 8В

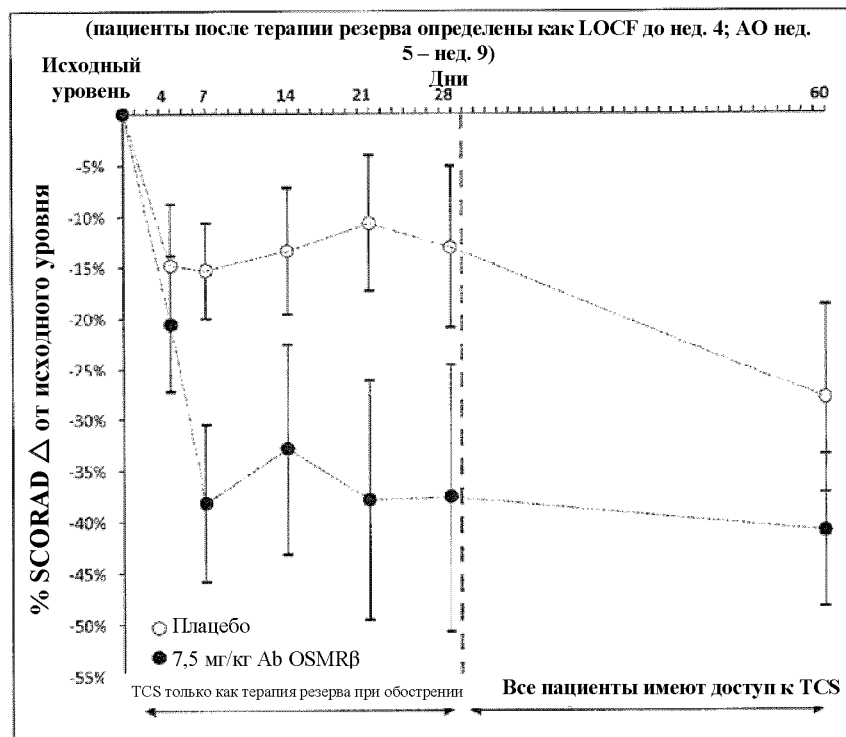
Среднее значение показателя по шкале SCORAD (+/- SEM)



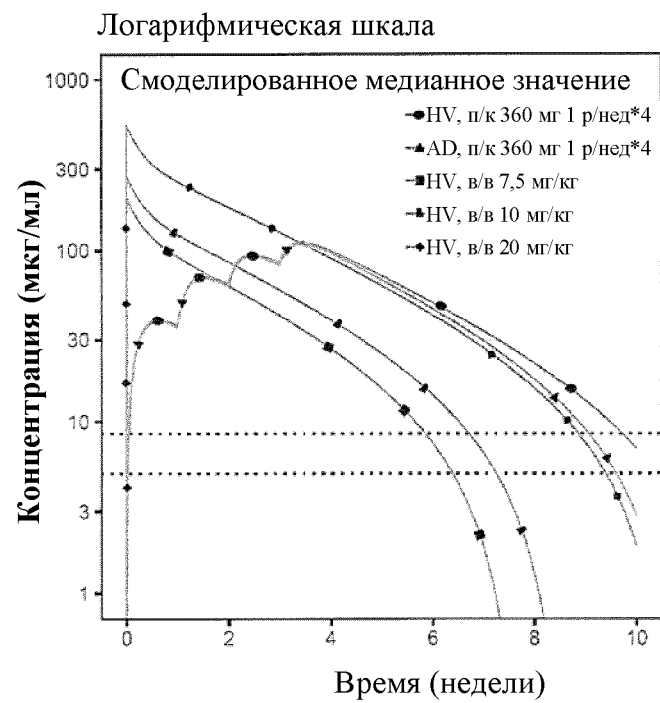
Фигура 9А

LOCF = использование последнего документированного значения
АО = согласно наблюдениям

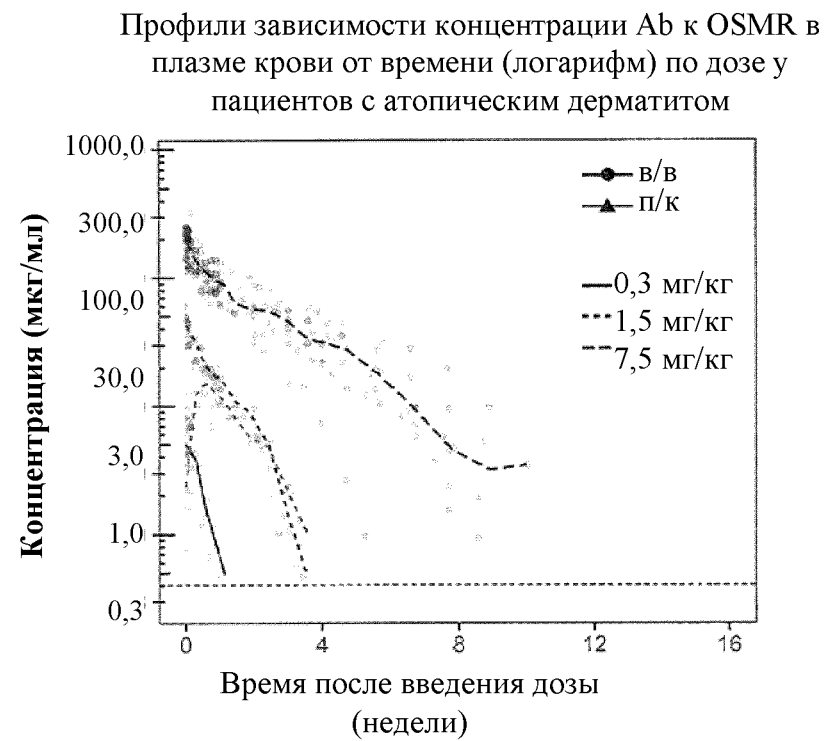
Среднее значение процентного изменения показателя по шкале SCORAD от исходного уровня (+/- SEM)



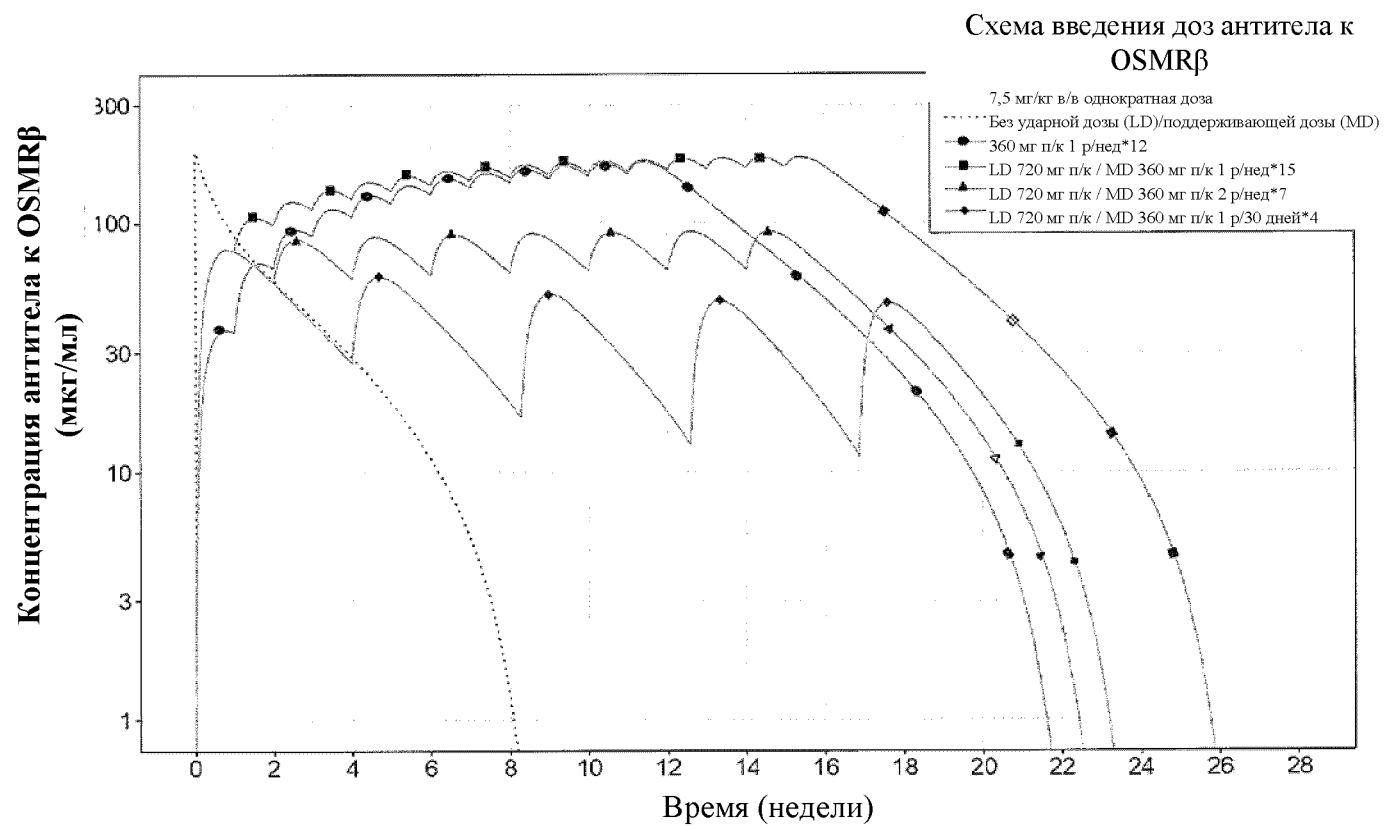
Фигура 9В



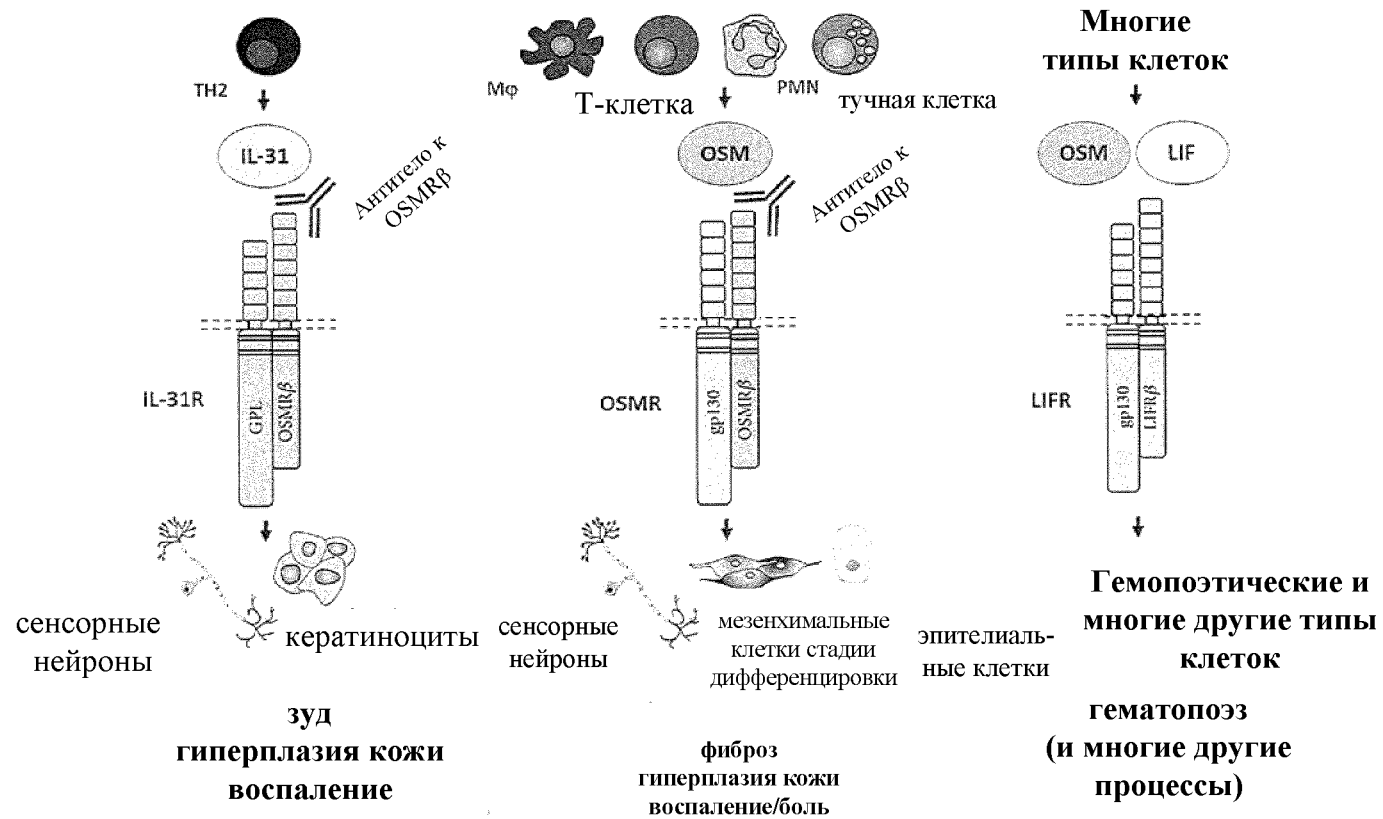
Фигура 10А



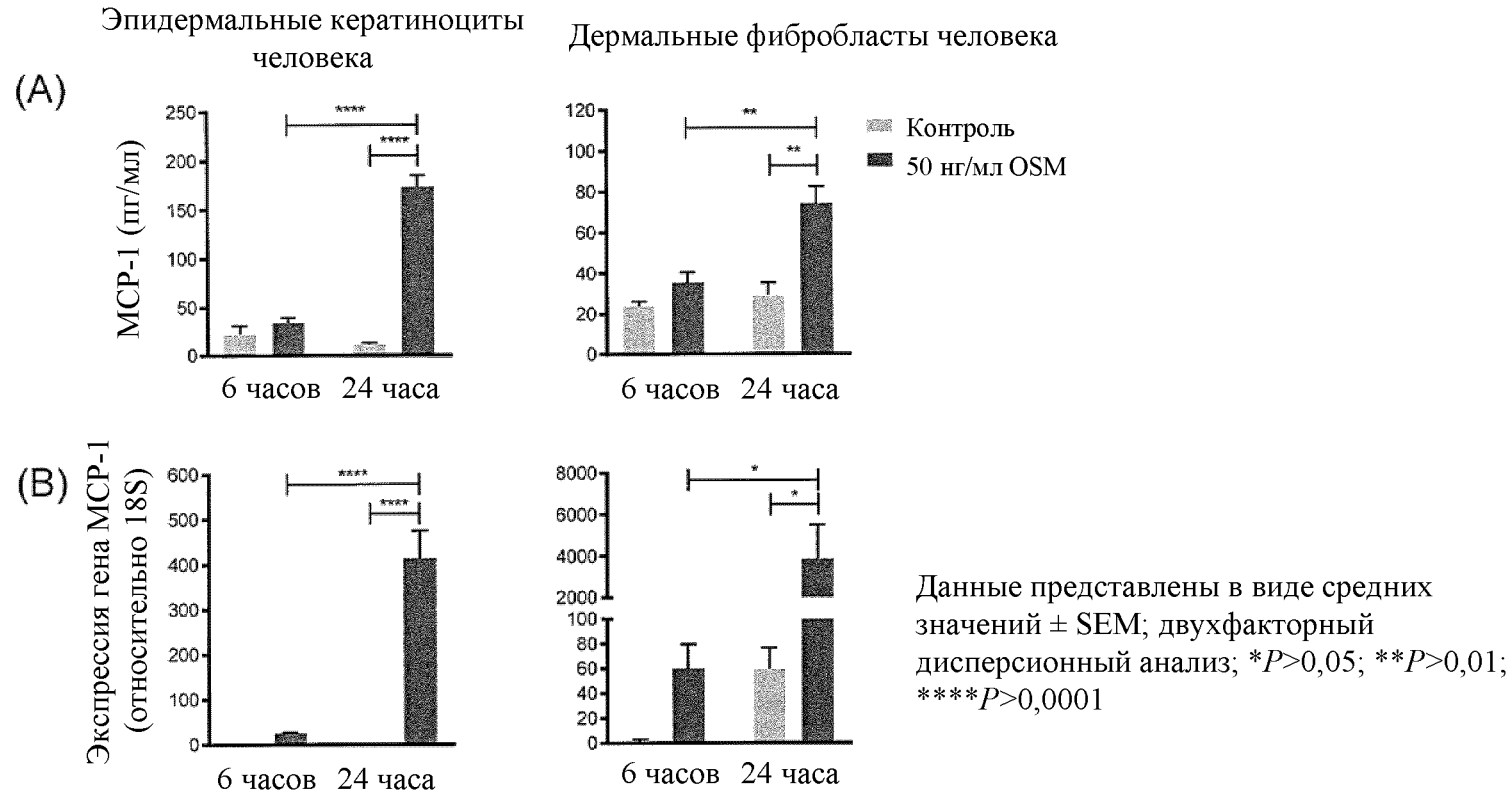
Фигура 10В



Фигура 10С

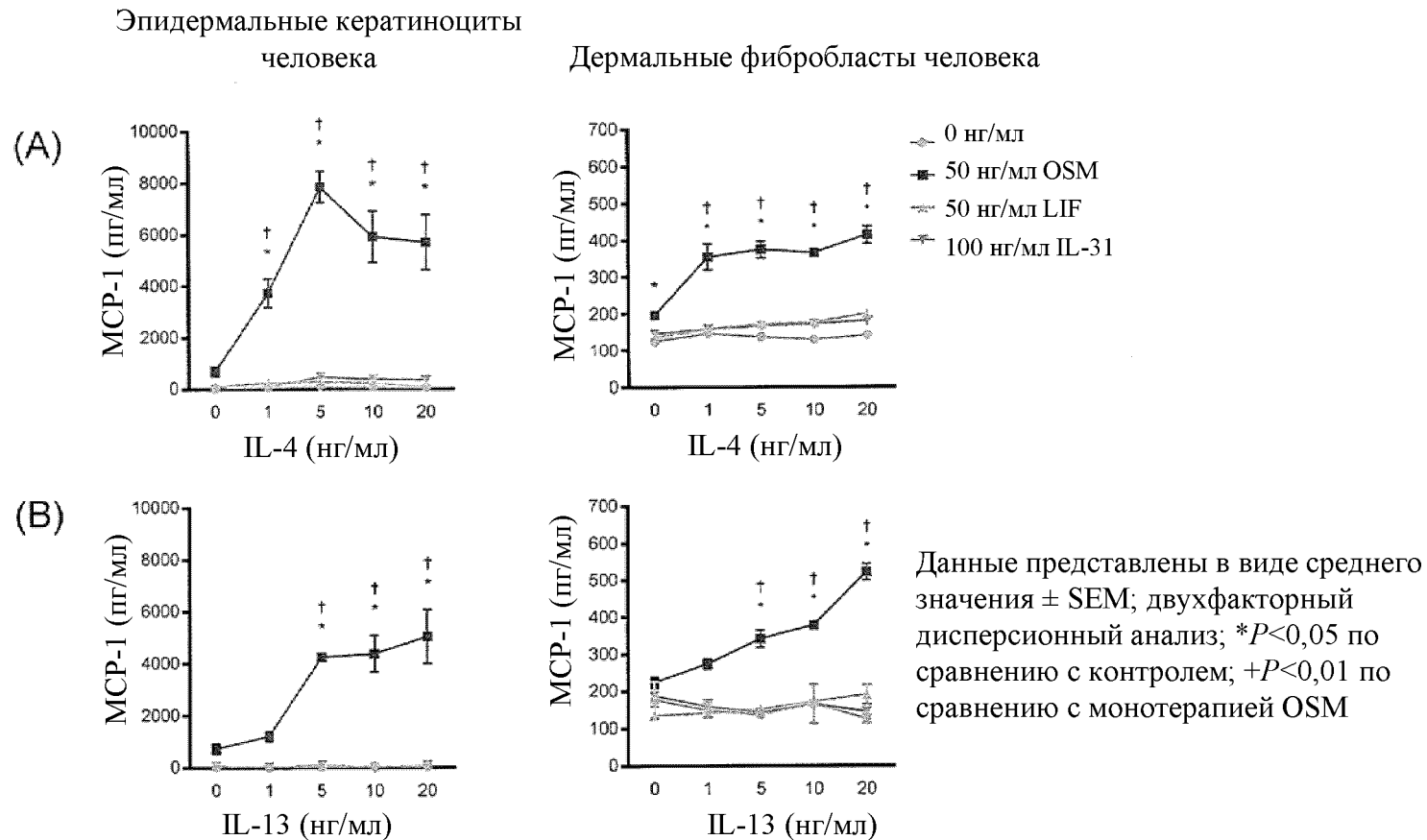


Фигура 11



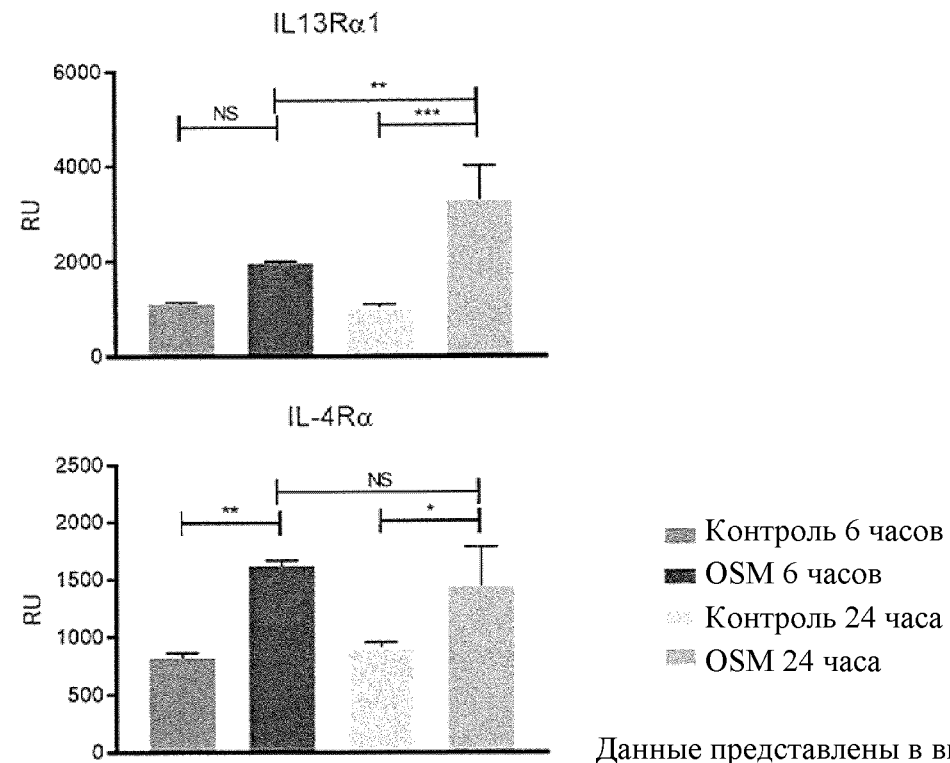
HDF = дермальные фибробласты человека; HEK = эпидермальные кератиноциты человека; MCP-1 = моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; OSM = онкостатин M; РНК = рибонуклеиновая кислота; qRT-PCR = количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в режиме реального времени

Фигура 12



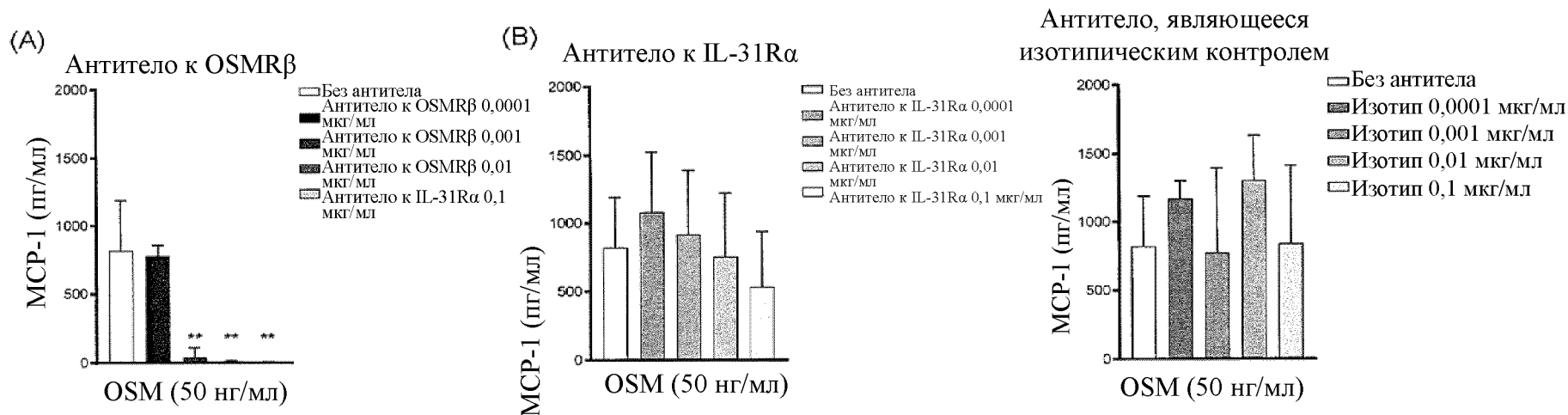
HDF = дермальные фибробласты человека, НЕК = эпидермальные кератиноциты человека, IL = интерлейкин, LIF = лейкоз-ингибирующий фактор, MCP-1 = моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, OSM = онкостатин М

Фигура 13



Данные представлены в виде средних значений $\pm$ SEM; двухфакторный дисперсионный анализ; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$

Фигура 14

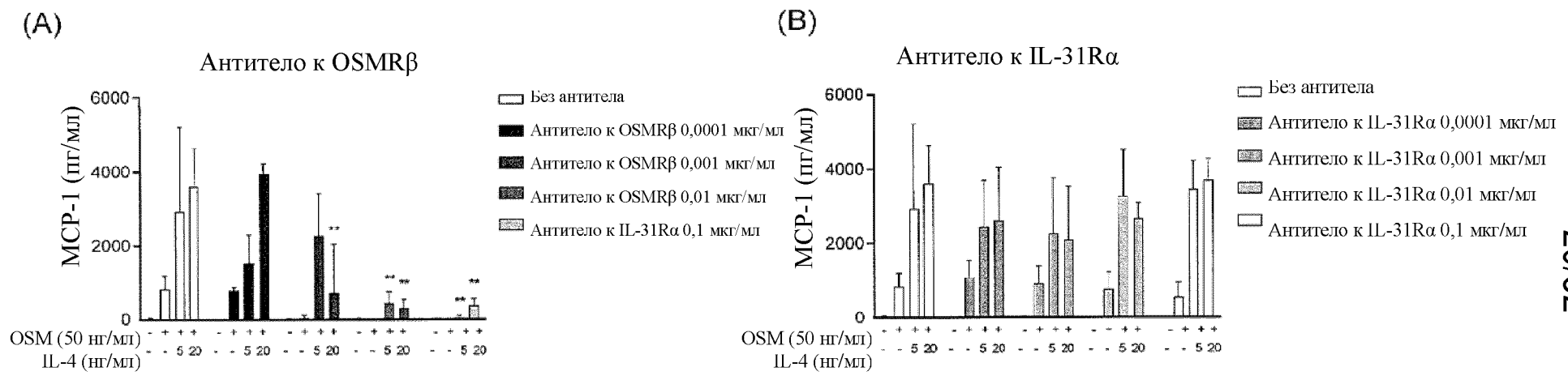


19/32

Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM; двухфакторный дисперсионный анализ; $**P < 0,01$, без антитела в сравнении с антителом к OSMRβ при концентрации 0,001–0,1 мкг/мл.

CCL2 = моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1); антитело к IL-31Rα = гуманизированное антитело к рецептору А интерлейкина-31 человека; HEK = эпидермальные кератиноциты человека; IL = интерлейкин; LIF = лейкоз-ингибирующий фактор; OSM = онкостатин М; РНК = рибонуклеиновая кислота

Фигура 15

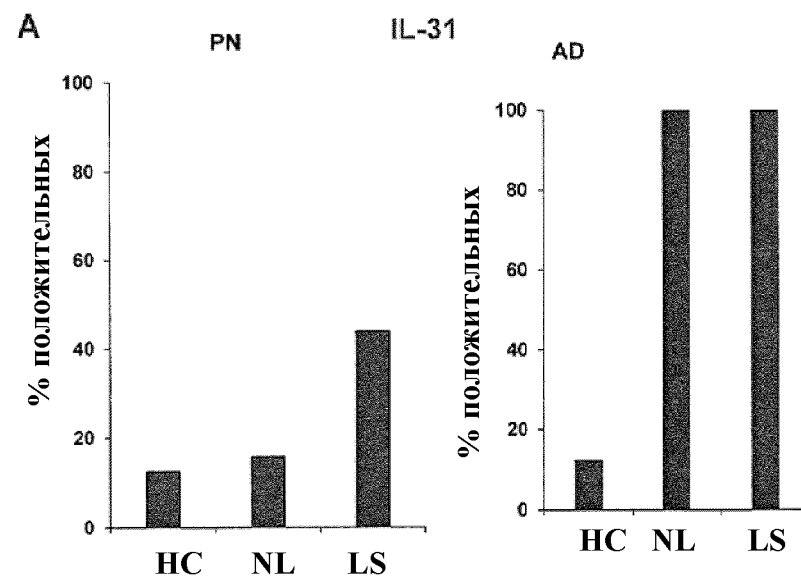


Данные представлены в виде средних значений $\pm$ SEM; двухфакторный дисперсионный анализ;

** $P < 0,01$, без антитела в сравнении с OSMR β

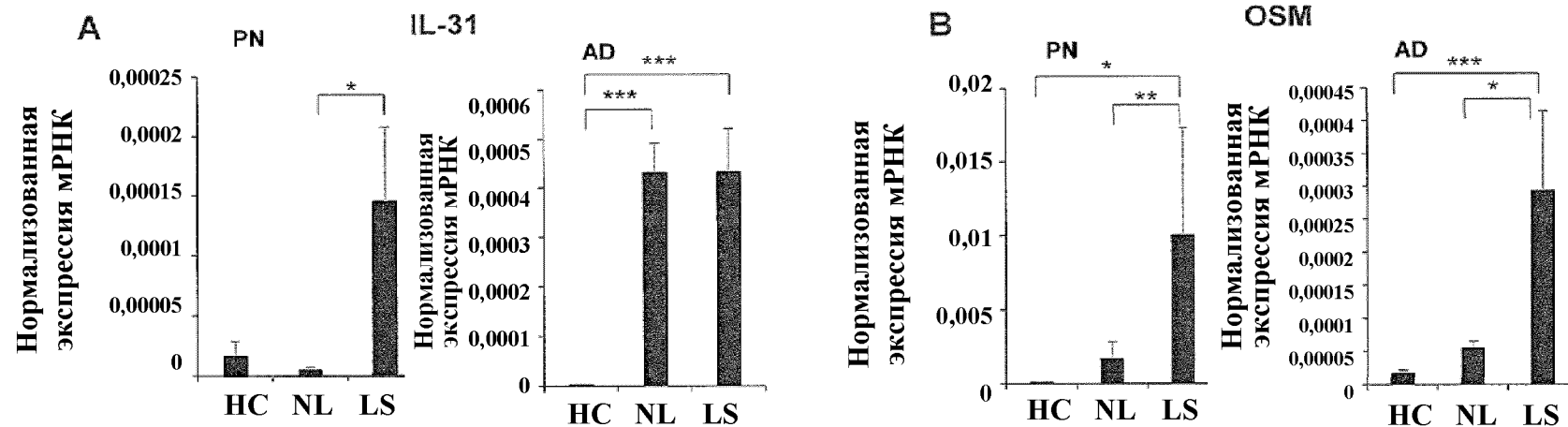
CCL2 = моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1); антитело к IL-31R α = гуманизированное антитело к рецептору A интерлейкина-31 человека; HEK = эпидермальные кератиноциты человека; IL = интерлейкин; OSM = онкостатин M

Фигура 16



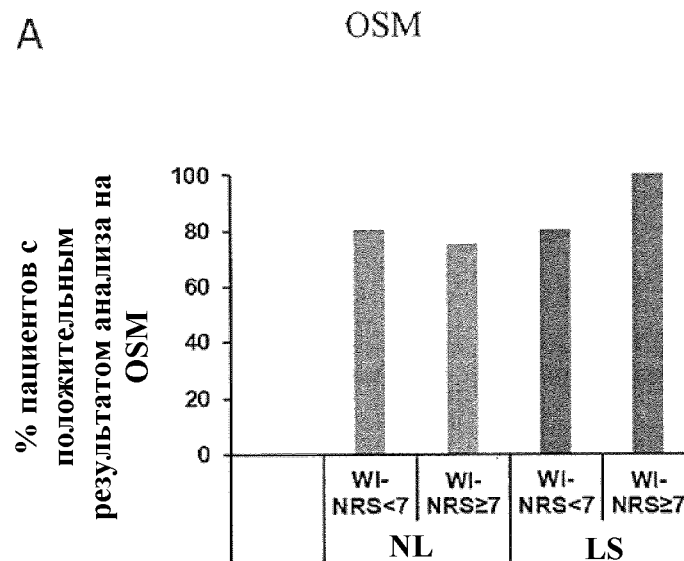
PN: узловатая чесуха, AD: атопический дерматит, HC: здоровый контрольный субъект, NL: без очагов поражения, LS: с очагами поражения
 PN:HC n=16, NL n=19, LS n=41; AD:HC n=16, NL n=28, LS n=32

Фигура 17



PN: узловатая чесуха, AD: атопический дерматит, HC: здоровый контрольный субъект, NL: без очагов поражения, LS: с очагами поражения PN: HC n=16, NL n=19, LS n=41; AD: HC n=16, NL n=28, LS n=32; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,005

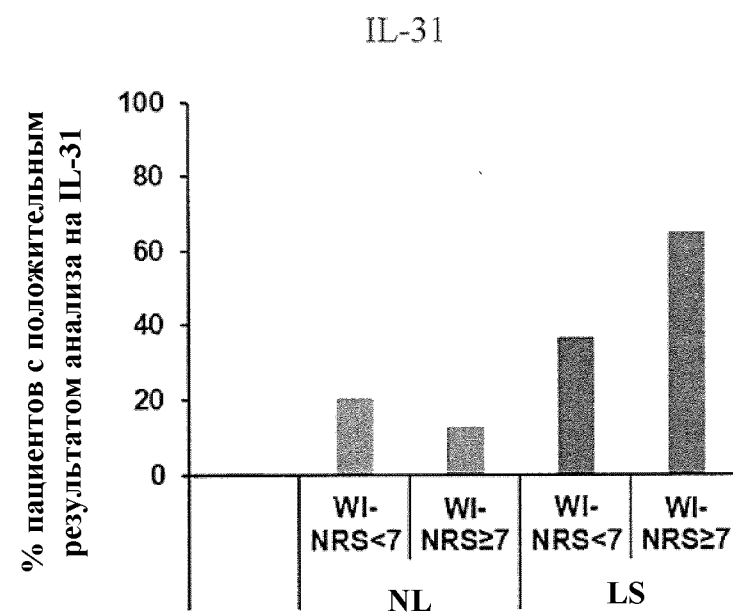
Фигура 18



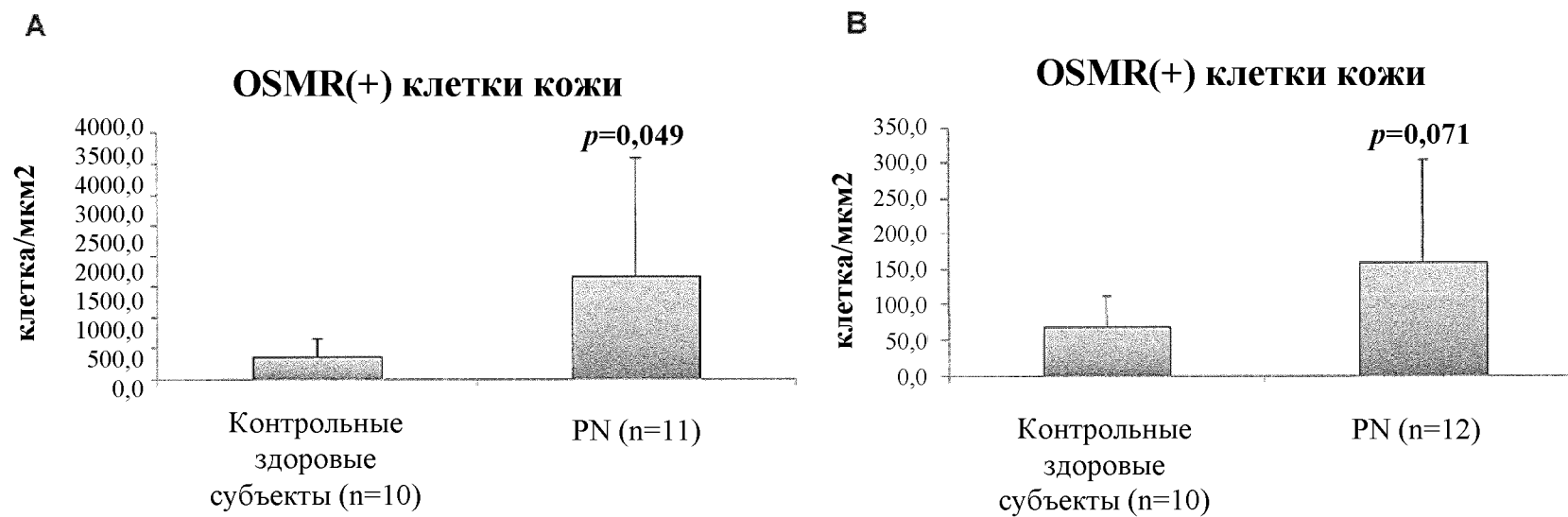
NL: без очагов поражения, LS: с очагами поражения, WI-NRS: числовая шкала оценки наиболее сильного зуда NL: WI-NRS<7 n=11, WI-NRS≥7 n=8, LS: WI-NRS<7 n=27, WI-NRS≥7 n=14

Фигура 19

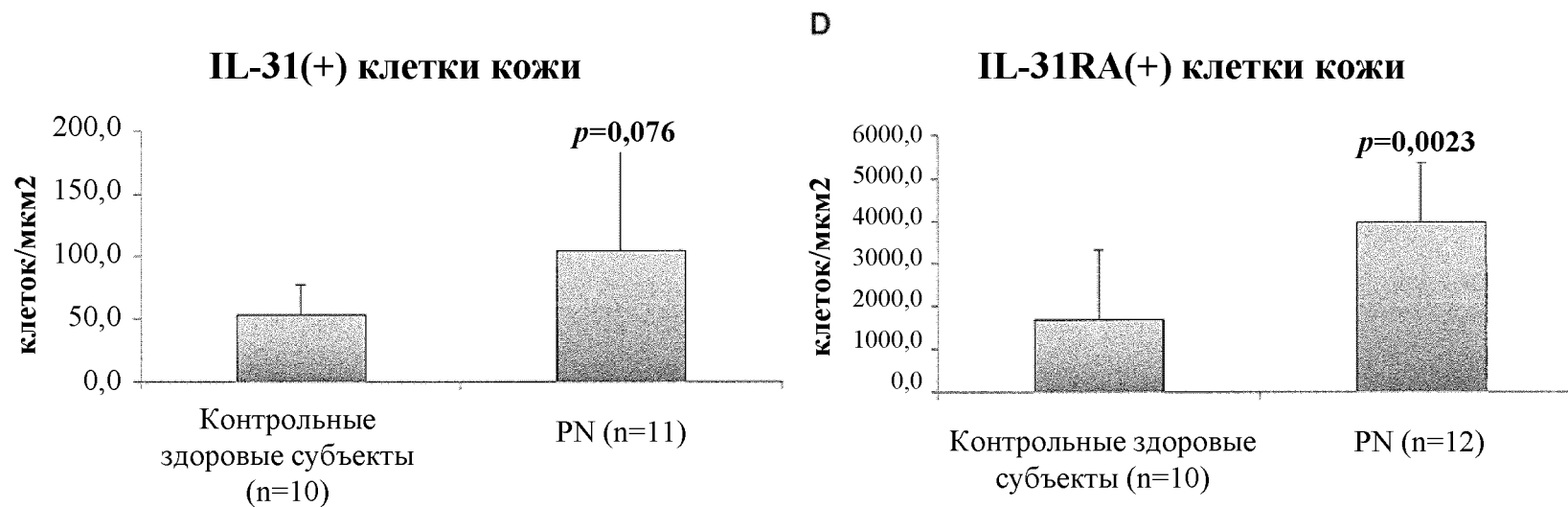
В



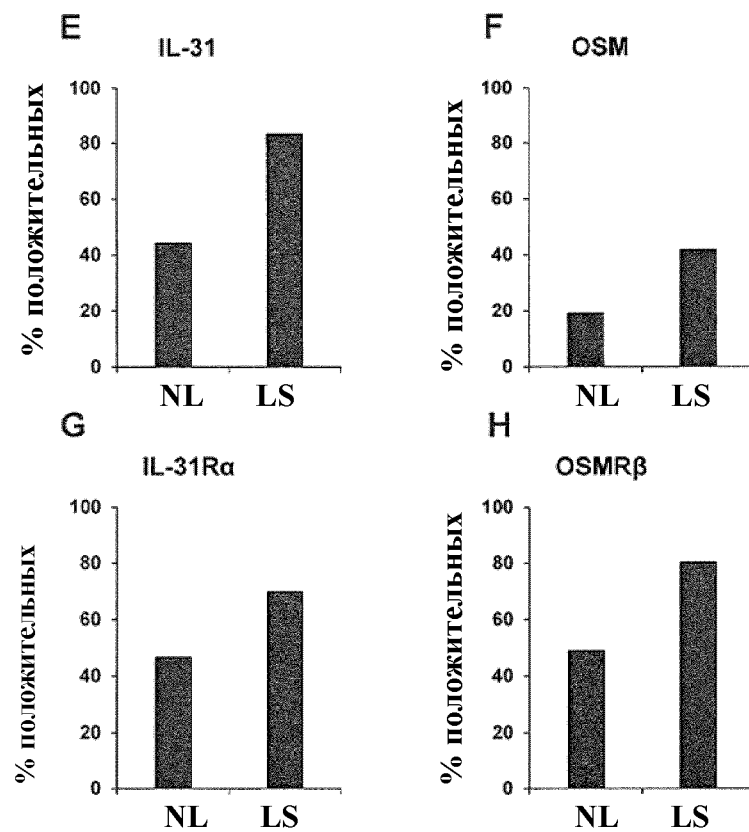
Фигура 19 (продолжение)



Фигура 20

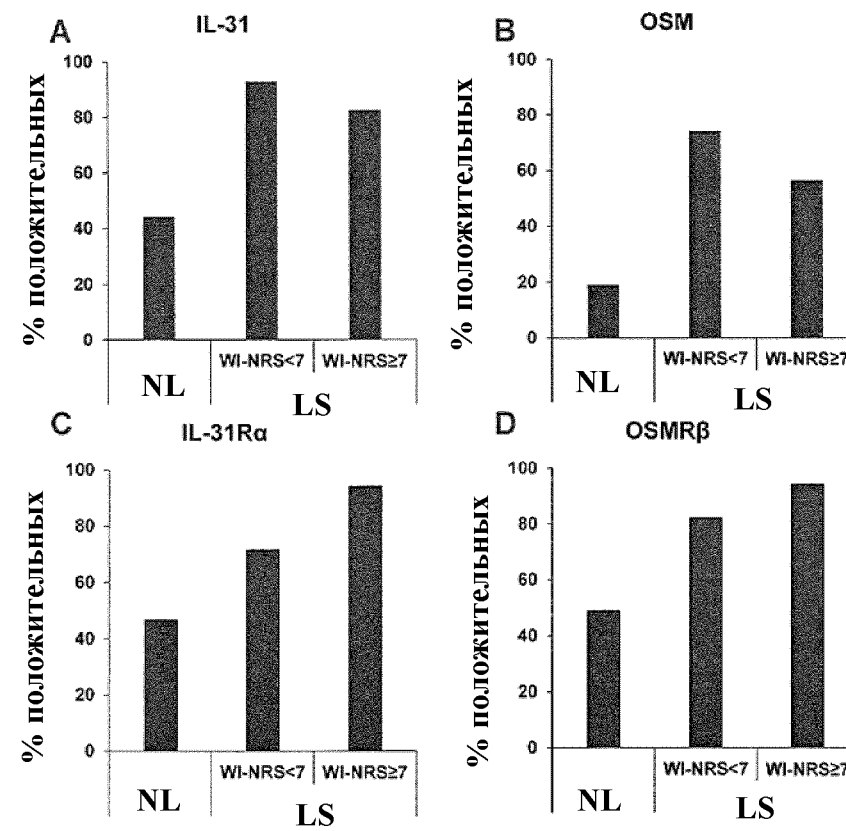


Фигура 20
(продолжение)

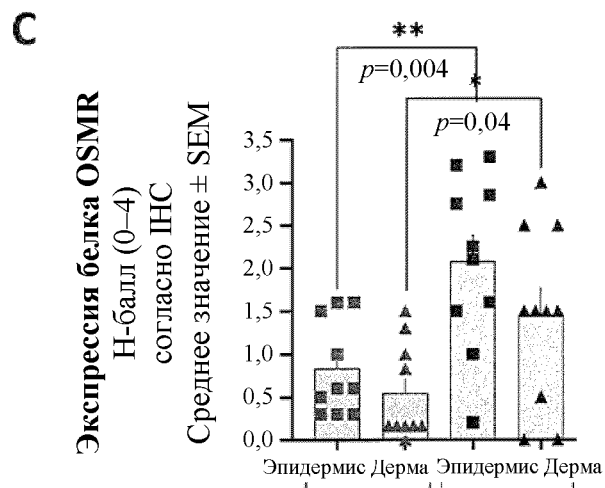
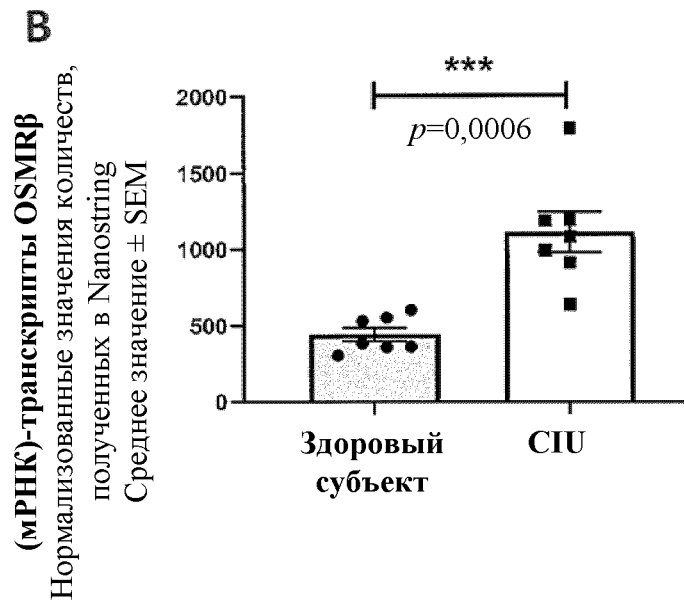
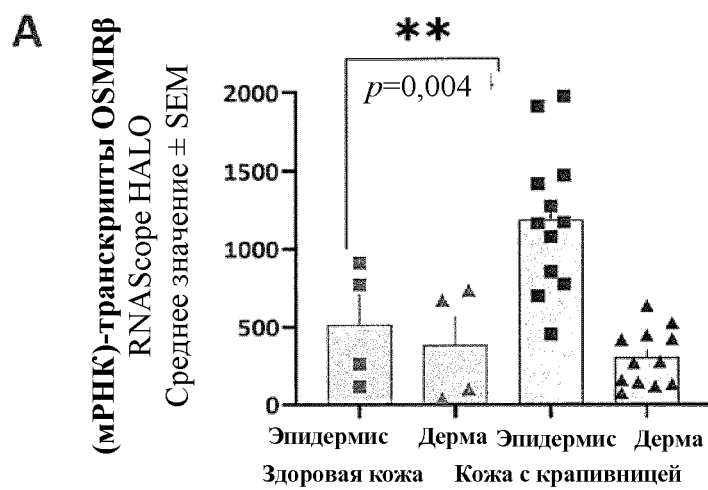


NL: без очагов поражения, LS: с очагами поражения
PN:HC n=16, NL n=19, LS n=41.

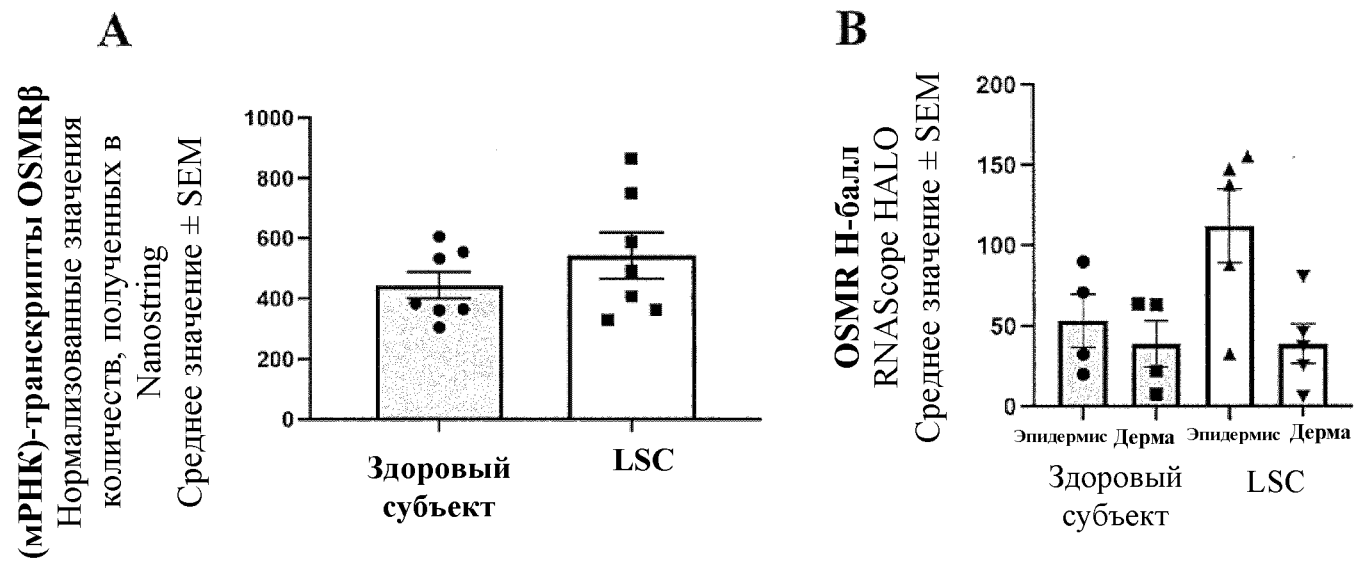
Фигура 20
(продолжение)



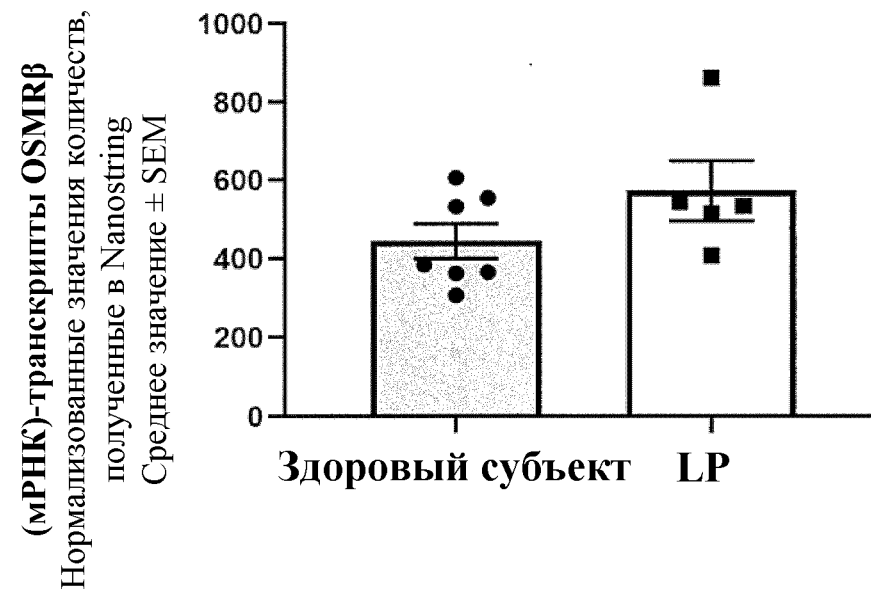
Фигура 21



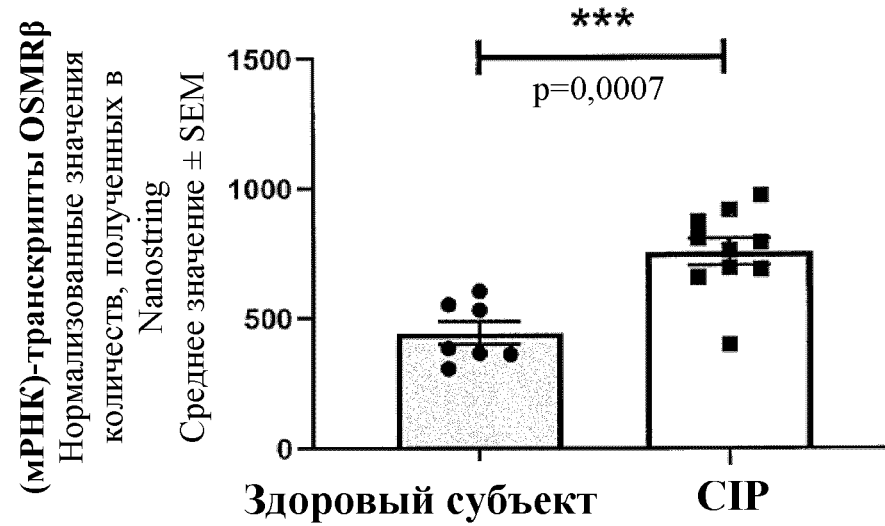
Фигура 22



Фигура 23



Фигура 24



Фигура 25