(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390640 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.02

(22) Дата подачи заявки
2020.09.01

(51) Int. Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЗУДА У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ, СОДЕРЖАЩАЯ АНТАГОНИСТ IL-31 В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА

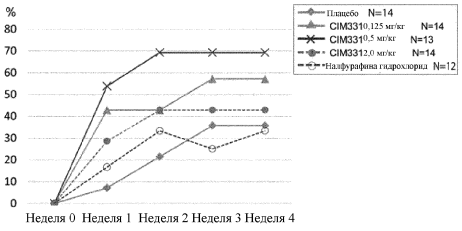
(86) **PCT/JP2020/032987**
(87) **WO 2022/049614 2022.03.10**

(71) Заявитель:
ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ КАЙСЯ (JP)

(72) Изобретатель:
Фукудзава Наоки, Окада Фумиэ, Сайто Томохиса, Хирахара Тэцуя, Хирокава Кэйко, Михара Рёсукэ (JP)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В неограничивающем варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения уремического зуда, содержащая антагонист IL-31 в качестве активного ингредиента.



202390640 A1

202390640 A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЗУДА У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ, СОДЕРЖАЩАЯ АНТАГОНИСТ IL-31 В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА

Область техники

В одном неограничивающем объем изобретения объекте настоящего изобретения предлагается, например, фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения уремического зуда, содержащая антагонист IL-31 в качестве активного ингредиента.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Зуд у диализных пациентов (также называемый в данном контексте «уремическим зудом»), характеризующийся рефрактерным и системным зудом, является одним из симптомов, ежедневно поражающих диализных пациентов. Как правило, он чаще всего встречается у пациентов, находящихся на продолжительном диализе (NPL 1), но он различается по площади, частоте, продолжительности и к степени неблагоприятного влияния на жизнь пациентов. Явных симптомов, проявляющихся на коже, обычно не наблюдается даже на участке, где возникает зуд (NPL 2). Согласно исследованию, проведенному в Японии в 2000 г., 72,8% пациентов, находящихся на гемодиализе, испытывали зуд и примерно у половины из них отмечались нарушения сна (NPL 3). Сообщалось, что степень тяжести бессонницы увеличивается у пациентов с тяжелой степенью зуда (NPL 4). В ходе исследования «Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)», проведенного в 12 странах, включая Японию, было установлено, что около 40% или более пациентов страдали от зуда средней степени или более и при этом ухудшалось качество сна (NPL 5). Также сообщалось, что тяжелая степень зуда является фактором риска для жизненно важного прогноза диализных пациентов (NPL 6). Как указано выше, уменьшение степени зуда у диализных пациентов является важной задачей для улучшения качества жизни (QOL), качества жизни. сна, а тем более жизненного прогноза у диализных пациентов.

Список цитированной литературы

[NPL 1] Nakai S et al., Current situation on chronic dialysis therapy in Japan (as of December 31, 1999); Journal of the Japanese Society for Dialysis Therapy, 34:1-31 (2001).

[NPL 2] Danno K., Friends of itchiness, The perfect guide for treating itchiness you want to leave in the dialysis room; Kinpodo; p.1-16 (2008),

[NPL 3] Omori K и др., Situation on dialysis dermal pruritus - Search report on 2474 patients at 41 institutions in the Niigata prefecture; Journal of the Japanese Society for Dialysis Therapy; 34:1469-1477 (2001).

[NPL 4] Narita I и др. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. Kidney Int. 69:1626-1632 (2006).

[NPL 5] Pisoni RL и др. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant. 21:3495-505 (2006).

[NPL 6] Kimata N и др. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). Hemodial Int 18:657-667 (2014).

Краткое изложение сущности настоящего изобретения

Техническая задача

Механизм уремического зуда до сих пор точно не известен, но предполагается, что в развитии этого нарушения принимает участие IL-31 (Gangemi S, Quartuccio S, Casciaro M, Trapani G, Minciullo PL, Imbalzano E. Interleukin 31 and skin diseases: A systematic review. Allergy Asthma Proc.;38(6):401-408 (2017)). Что касается IL-31 и зуда у диализных пациентов, сообщалось, что у пациентов с зудом на поддерживающем гемодиализе концентрация IL-31 в сыворотке повышается по сравнению с пациентами без зуда (Ko MJ и др. Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. J Am Acad Dermatol.;71:1151-1159 (2014)).

IL-31 (интерлейкин-31) представляет собой Т-клеточный цитокин. Известно, что дерматитоподобные симптомы, сходные с зудом или атопическим дерматитом, развиваются у трансгенных мышей со сверхэкспрессией IL-31 (Nat Immunol 5, 752-760 (2004)). Также было установлено, что рецептор, с которым связывается IL-31, представляет собой гетеродимер IL-31RA (рецептор А

интерлейкина-31) и OSMR (рецептор онкостатина M) (WO 2004/003140), и IL-31 передает сигналы в клетки через этот рецептор.

На сегодняшний день сообщалось о нейтрализующих антителах к IL-31 и нейтрализующих антителах к IL-31RA в качестве антагонистов IL-31 (например, WO 2005/079566, WO 2006/063864, WO 2006/063865, WO 2009/071696. WO 2006/088855, WO2006/088956, WO2007/133816, WO2007/142325, WO2009/072598, WO2006/122079. WO2007/143231. WO2008/028192. WO2009/072604. WO2010/064697).

Однако отсутствуют сообщения об экспериментальных результатах, свидетельствующих о том, что антагонист IL-31 проявляет эффективность при профилактике и/или лечении уремического зуда.

Решение задачи

В неограничивающем варианте осуществления настоящее раскрытие относится к следующим объектам:

[1] Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения уремического зуда, содержащая антагонист IL-31 в качестве активного ингредиента.

[2] Фармацевтическая композиция по п. [1], где антагонист IL-31 вводят субъекту, страдающему от уремического зуда или возможно от уремического зуда, в дозах от 0,1 до 1000 мг/организм/2 недели, от 0,1 мг до 1000 мг/организм/4 недели, или от 0,1 мг до 1000 мг/организм/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки.

[3] Фармацевтическая композиция по п. [2], где антагонист IL-31 вводят в дозе от 25 мг до 100 мг/организм/4 недели.

[4] Фармацевтическая композиция по п. [2] или п. [3], где антагонист IL-31 вводят в дозе от 50 до 100 мг/организм/4 недели.

[5] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1]-[4], где антагонист IL-31 вводят субъекту, страдающему от уремического зуда или возможно от уремического зуда в дозе от 0,01 мг до 10 мг/кг/2 недели, от 0,01 мг до 10 мг/кг/4 недели или от 0,01 мг до 10 мг/кг/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки.

[6] Фармацевтическая композиция по п. [5], где антагонист IL-31 вводят в дозе от 0,2 мг до 2 мг/кг/4 недели.

[7] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1]-[6], где антагонист IL-31 вводят субъекту, страдающему от уремического зуда или возможно от уремического зуда, у которого концентрация IL-31 в сыворотке равна или превышает предварительно определенное значение.

[7-2] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1]–[7], которая предназначена для введения только субъекту, у которого, как было определено, наблюдалась ответная реакция на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31 по данным, полученным способом прогнозирования ответа субъекта на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31, включающего:

измерение концентрации IL-31 в сыворотке, полученной от субъекта, страдающего от уремического зуда или возможно от уремического зуд, и

выявление субъекта с ответной реакцией на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31, если концентрация IL-31 равна или превышает предварительно определенное значение.

[7-3] Фармацевтическая композиция по любому из [1]-[7], которая предназначена для введения только субъекту, у которого, как было определено, наблюдается ответная реакция на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31 по данным, полученным способом прогнозирования ответа субъекта на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31, включающего:

выявление субъекта, страдающего от уремического зуда или возможно от уремического зуда, у которого концентрация IL-31 в сыворотке была измерена как ответ на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31, если концентрация IL-31 равна или превышает предварительно определенное значение.

[8] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1]-[7-3], предназначенная для улучшения нарушений сна, вызванных уремическим зудом.

[9] Фармацевтическая композиция по п. [8], где улучшение состояния при нарушении сна заключается в увеличении времени от засыпания до пробуждения и/или в уменьшении латентного периода сна (времени от отхода ко сну до засыпания).

[10] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1]-[9], где антагонист IL-31 представляет собой антитело, которое ингибирует передачу сигнала IL-31.

[11] Фармацевтическая композиция по п. [10], где антитело не проявляет перекрестную реактивность с IL-31RA из любого из мыши, крысы и кролика.

[12] Фармацевтическая композиция по п. [10] или п. [11], где антитело представляет собой нейтрализующее антитело anti-IL-31 или нейтрализующее антитело anti-IL-31RA.

[13] Фармацевтическая композиция по п. [12], где нейтрализующее антитело anti-IL-31RA представляет собой любое из следующих антител:

(1) антитело anti-IL-31RA, содержащее вариабельную область H цепи, содержащую CDR1, указанную в SEQ ID NO: 1, CDR2, указанную в SEQ ID NO: 2, и CDR3, указанную в SEQ ID NO: 3, и вариабельную область L цепи, содержащую CDR1, указанную в SEQ ID NO: 4, CDR2, указанную в SEQ ID NO: 5, и CDR3, указанную в SEQ ID NO: 6,

(2) антитело anti-IL-31RA, содержащее вариабельную область H цепи, как указано в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область L цепи, как указано в SEQ ID NO: 8, и

(3) антитело anti-IL-31RA, содержащее H цепь, как указано в SEQ ID NO: 9, и L цепь, как указано в SEQ ID NO: 10.

[14] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1]-[13], где уремический зуд лечили системной или местной терапией, за исключением гидрохлорида налфурафина, и лечение оказалось (недостаточно) эффективным.

[15] Фармацевтическая композиция по п. [14], где системная терапия представляет собой лечение антигистаминным средством или противоаллергическим средством, а местная терапия представляет собой лечение увлажняющим средством или стероидом.

[16] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1]–[15], где уремический зуд вызван передачей сигнала IL-31.

[17] Способ профилактики и/или лечения уремического зуда, включающий введение антагониста IL-31 субъекту, страдающему от уремического зуда или возможно от уремического зуда.

[18] Способ по [17], где антагонист IL-31 вводят субъекту, страдающему от уремического зуда или вероятно от уремического зуда, в дозах от 0,1 до 1000 мг/организм/2 недели, от 0,1 мг до 1000 мг/ организм/4 недели, или от 0,1 мг до

1000 мг/организм/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки.

[19] Способ по п. [17], где антагонист IL-31 вводят субъекту, страдающему от уремического зуда или возможно от уремического зуда в дозах от 0,01 мг до 10 мг/кг/2 недели, от 0,01 мг до 10 мг/кг/4 недели, или от 0,01 мг до 10 мг/кг/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки.

[20] Способ по любому из пунктов [17]-[19], где антагонист IL-31 вводят субъекту, страдающему от уремического зуда или возможно от уремического зуда, у которого концентрация IL-31 в сыворотке равна или выше заданного значения.

[21] Способ по п. [20], включающий:

измерение концентрации IL-31 в сыворотке, полученной от субъекта, страдающего от уремического зуда или возможно от уремического зуда,

выявление субъекта с ответной реакцией на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31, если концентрация IL-31 равна или превышает предварительно определенное значение, и

введение антагониста IL-31 субъекту, у которого выявлена ответная реакция на лечение.

[21-2] Способ по п. 20, который включает

измерение концентрации IL-31 в сыворотке, полученной от субъекта, страдающего от уремического зуда или возможно от уремического зуда,

выявление субъекта по данным измерений в качестве субъекта с ответной реакцией на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31, если концентрация IL-31 равна или превышает предварительно определенное значение, и

введение антагониста IL-31 субъекту, у которого выявлена ответная реакция на лечение.

[22] Применение антагониста IL-31 при получении лекарственного средства для профилактики и/или лечения уремического зуда.

[23] Применение по п. [22], где антагонист IL-31 вводят субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом в дозах от 0,1 до 1000 мг/организм/2 недели, от 0,1 мг до 1000 мг/организм/4 недели, или от 0,1 мг до

1000 мг/организм/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки.

[24] Применение по п. [22], где антагонист IL-31 вводят субъекту с уремическим зудом или потенциально с уремическим зудом в дозах от 0,01 мг до 10 мг/кг/2 недели, от 0,01 мг до 10 мг/кг/4 недели, или от 0,01 мг до 10 мг/кг/8 недель, повторно в той же дозе и с том же интервале дозировки.

[25] Применение по любому из пунктов [22]-[24], где антагонист IL-31 вводят субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом, у которого концентрация IL-31 в сыворотке равна или превышает предварительно определенное значение.

[26] Продукт, содержащий (i) контейнер, (ii) фармацевтическую композицию, содержащую антагонист IL-31 в качестве активного ингредиента в контейнере, и (iii) документ, в котором указано, что антагонист IL-31 следует вводить субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом в дозах от 0,1 до 1000 мг/организм/2 недели, от 0,1 до 1000 мг/организм/4 недели или 0,1 мг до 1000 мг/организм/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки, и/или (iv) документ, в котором указано, что следует вводить антагонист IL-31 субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом, у которого концентрация IL-31 в сыворотке равна или превышает предварительно определенное значение.

[27] Продукт , включающее (i) контейнер, (ii) фармацевтическую композицию, содержащую антагонист IL-31 в качестве активного ингредиента в контейнере, и (iii) документ, в котором указано, что антагонист IL-31 следует вводить субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом в дозе от 0,01 мг до 10 мг/кг/2 недели, от 0,01 мг до 10 мг/кг/4 недели или 0,01 мг. до 10 мг/кг/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки, и/или (iv) документ, в котором указано, что следует вводить антагонист IL-31 субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом, у которого концентрация IL-31 в сыворотке равна или превышает предварительно определенное значение.

[28] Фармацевтическая композиция для применения при профилактике и/или лечении уремического зуда, содержащая антагонист IL-31 в качестве

активного ингредиента, которая дополнительно предназначена для улучшения нарушения сна, вызванного уремическим зудом.

[29] Фармацевтическая композиция по п. [28], где улучшение состояния при нарушении сна заключается в увеличении времени от засыпания до пробуждения и/или в уменьшении латентного периода сна (времени от отхода ко сну до засыпания).

[30] Антагонист IL-31 для применения при профилактике и/или лечении уремического зуда.

[31] Антагонист IL-31 по п. [30], который вводят субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом в дозах от 0,1 мг до 1000 мг/организм/от 1 дня до 12 недель, от 0,1 мг до 1000 мг/организм/2 недели, от 0,1 мг до 1000 мг/организм/4 недели или от 0,1 мг до 1000 мг/организм/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки.

[32] Антагонист IL-31 по п. [30], который вводят субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом в дозах от 0,01 мг до 10 мг/кг/от 1 дня до 12 недель, от 0,01 мг до 10 мг/кг/2 недели, от 0,01 мг до 10 мг/кг/4 недели или от 0,01 мг до 10 мг/кг/8 недель, повторно в той же дозе и с том же интервале дозировки.

[33] Антагонист IL-31 по любому из пунктов [30]-[32], который вводят субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом, у которого концентрация IL-31 в сыворотке равна или превышает предварительно определенное значение.

[34] Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения уремического зуда, содержащая антагонист IL-31 в качестве активного ингредиента, где антагонист IL-31 вводят субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом, у которого концентрация IL-31 в сыворотке равна или превышает предварительно определенное значение.

[35] Фармацевтическая композиция по п. [28] или п. [29], где антагонист IL-31 вводят субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом в дозе от 0,1 мг до 1000 мг/организм/2 недели, от 0,1 мг до 1000 мг/организм/4 недели или от 0,1 мг до 1000 мг/организм/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки.

Любые комбинации некоторых или всех одного или более элементов, перечисленных выше в пунктах [1]-[35], также включены в настоящее раскрытие, если только они не являются технически несовместимыми на основании общеизвестных сведений в данной области техники и не противоречат друг другу в контексте.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлен график, на котором показаны эффекты подавления зуда на основании VAS (визуальной аналоговой шкалы) после введения однократной подкожной дозы CIM331 или плацебо пациентам с атопическим дерматитом (AD).

На фиг. 2 представлен график, на котором показаны эффекты улучшения состояния при дерматите на основании оценки в баллах EASI (индекс тяжести и площади экземы) после введения однократной подкожной дозы CIM331 или плацебо пациентам с атопическим дерматитом.

На фиг. 3 представлен график, на котором показаны наличие или отсутствие улучшения качества жизни (QOL) с использованием эффективности сна в качестве показателя после введения однократной подкожной дозы CIM331 или плацебо пациентам с атопическим дерматитом.

На фиг. 4 представлен график, на котором показаны количества местного стероида (локоида), использованного после введения однократной подкожной дозы CIM331 или плацебо пациентам с атопическим дерматитом.

На фиг. 5 представлен график, на котором показана зависимость концентрации CIM331 в сыворотке от времени после введения однократной подкожной дозы CIM331 или плацебо пациентам с атопическим дерматитом.

На фиг. 6 представлен график, на котором показана частота индуцированного IL-31 поведения при зуде после введения однократной подкожной дозы 0,2 мг/кг CIM331 яванским макакам.

На фиг.7 представлен график, показывающий частоту типичного поведения при зуде, индуцированном IL-31, после введения однократной подкожной дозы 1 мг/кг CIM331 яванским макакам.

На фиг.8 представлена нелинейная аналитическая модель, полученная с использованием уравнения Михаэлиса-Ментен, где символы обозначают: X_{sc}: количество лекарственного средства в участке подкожного введения; X_1:

количество лекарственного средства в центральном участке; X_2: количество лекарственного средства в периферическом участке; F: биодоступность; k_{12}: константа скорости переноса лекарственного средства из центрального участка в периферический участок; k_{21}: константа скорости переноса лекарственного средства из периферического участка в центральный участок; k_a: константа скорости всасывания; k_{el}: константа скорости ненасыщаемого элиминирования; V_1: объем распределения в центральном участке; V_{max}: скорость элиминации антитела, когда антитело связывается со всеми рецепторами: K_m: концентрация антитела для связывания до 50% всего количества антигена; и C_p: концентрация антител.

На фиг. 9 показаны прогнозируемые изменения концентрации CIM331 в сыворотке крови человека.

На фиг. 10 представлены графики, на каждом из которых проиллюстрирована взаимосвязь между массой тела и воздействием при моделировании оптимальной дозы CIM331 с использованием однокамерной модели.

На фиг. 11 показана оценка зуда в баллах VAS через год после введения CIM331 с использованием модели непрямого оборота.

На фиг. 12 представлен график, на котором показан эффект подавления зуда в баллах VAS в каждый момент времени оценки после введения капсулы плацебо, CIM331 или гидрохлорида налфурафина пациентам с уремическим зудом.

На фиг. 13 представлен график, где показана доля пациентов в процентах, у которых эффект подавления зуда превышает предварительно определенный уровень (VAS менее 30 мм) у пациентов с уремическим зудом, которым вводили капсулу плацебо, CIM331 или гидрохлорида налфурафина.

На фиг. 14 показана связь между зудом в баллах VAS и уровнями IL-31 в сыворотке. Распределение концентраций IL-31 в сыворотке здоровых добровольцев (HV) и пациентов с уремическим зудом (UP) показано в логарифмической шкале.

На фиг. 15 показаны изменения зуда в баллах VAS от базовой линии (BL) у пациентов с уремическим зудом, которых разделяли на две категории в соответствии с концентрацией IL-31 в сыворотке (величина отсечения: 0,86

пг/мл). Изменения показаны в виде средней величины ± стандартное отклонение (СО).

Описание вариантов осуществления настоящего изобретения

В следующем разделе описаны предпочтительные неограничивающие объем изобретения объекты настоящего раскрытия.

IL-31 (интерлейкин-31) является Т-клеточным цитокином. Известно, что IL-31 принимает участие в развитии зуда, и при сверхэкспрессии IL-31 у трансгенных мышей развиваются подобные дерматиту симптомы, сходные с атопическим дерматитом, а также наблюдается устойчивое поведение расчесывания.

Нуклеотидная и аминокислотная последовательности IL-31 человека также известны под учетными номерами RefSeq NM_001014336 и NP_001014358, соответственно.

Рецептор IL-31 формируется в виде гетеродимера рецептора A IL-31 (IL-31RA) и рецептора онкостатина M (OSMR) (Nat Immunol 5, 752-760 (2004)). Известно, что IL-31RA, также обозначаемый как NR10, характеризуется множеством вариантов сплайсинга (WO 00/075314). Среди известных вариантов сплайсинга находятся NR10.1 (652 аминокислоты), NR10.2 (252 аминокислоты), NR10.3 (662 аминокислоты, также обозначаемые как IL-31RAv4) и IL-31RAv3 (764 аминокислоты). Примеры предпочтительного IL-31RA включают NR10.3 (IL-31RAv4) и IL-31RAv3. Нуклеотидная и аминокислотная последовательности IL-31RA (IL-31RAv4) человека также известны под учетными номерами RefSeq NM_001242638 и RefSeq NP_001229567, соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательности IL-31RA (IL-31RAv3) человека также известны под учетными номерами RefSeq NM_139017 и RefSeq NP_620586 соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательности OSMR человека также известны под учетными номерами RefSeq NM_003999 и RefSeq NP_003990, соответственно.

В настоящем документе антагонист IL-31 в одном объекте настоящего изобретения предлагается в виде соединения, которое подавляет или блокирует индуцированную IL-31 внутриклеточную передачу сигналов. Это соединение также может экспрессироваться в виде соединения, которое ингибирует передачу сигналов IL-31. Такое соединение может представлять собой

природное соединение или искусственно синтезированное соединение. Более того, такое соединение может являться низкомолекулярным соединением или высокомолекулярным соединением, таким как белок.

Известно, что IL-31, который присутствует во внеклеточном пространстве, запускает внутриклеточную передачу сигналов через рецептор IL-31 (гетеродимер IL-31RA и OSMR), присутствующий на клеточной поверхности (Nat Immunol 5, 752-760 ((2004)). Внеклеточный домен рецептора IL-31 включает IL-31-связывающий домен, и при связывании с ним, IL-31 вызывает изменение конформации рецептора IL-31. В результате внутриклеточная передача сигналов инициируется внутриклеточным доменом рецептора IL-31.

Согласно одному способу, можно проверить, ингибирует ли определенное соединение передачу сигналов IL-31, в ходе исследования ингибирования соединением связывания IL-31 с рецептором IL-31. Примеры способов проведения такого определения включают анализ с использованием ELISA (ИФА) или проточной цитометрии и анализ с использованием поверхностного плазмонного резонанса. С помощью ELISA, например, можно оценить степень ингибирования соединением связывания IL-31 с рецептором IL-31, после иммобилизации белка рецептора IL-31 (или IL-31RA) на планшете, и получения системы для определения количества белка IL-31, который связывается с ним при использовании вторичного антитела, такого как меченое ферментом антитело anti-IL-31, и определении степени снижения количества обнаруживаемого белка IL-31 при добавлении соединения.

Согласно другому способу, можно очинить степень ингибирования определеннымсоединением передачу сигналов IL-31 в ходе исследования степени ингибирования соединением биоактивности, вызванной действием IL-31 на клетки. Биоактивность конкретно не ограничивается, если ее можно количественно или качественно определить с использованием любого способа, и примеры такой биоактивности включают клеточную пролиферативную активность, активность фосфорилирования белка и активность, индуцирующую экспрессию генов/белков. Например, степень ингибирования соединением сигнального пути IL-31 можно оценить при получении клеток, которые экспрессируют рецептор IL-31 на поверхности и пролиферативная активность которых индуцируется в ответ на внешнюю стимуляцию IL-31, а также при

оценке снижения IL-31-индуцированной пролиферативной активности клеток при добавлении соединения. В качестве таких клеток можно использовать существующие в природе клетки, изначально экспрессирующие рецептор IL-31, или можно использовать рекомбинантные клетки, искусственно сконцентрированные для экспрессии рецептора IL-31. Пригодный пример рекомбинантных клеток включает клетки Ba/F3, экспрессирующие рецептор IL-31. В другом варианте можно использовать способ, описанный в документе Dillon и др. (Nat Immunol 5, 752-760 (2004)).

Согласно настоящему изобретению степень ингибирования передачи сигналов IL-31 антагонистом IL-31 может составлять, но не ограничиваясь только этим, по меньшей мере 10% или более, предпочтительно 20% или более, 30% или более, 40% или более, 50% или более, 60% или более, 70% или более, и 80% или более, 90% или более, 95% или более или 98% или более.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается соединение, которое ингибирует передачу сигнала IL-31 и включает белок, который ингибирует передачу сигнала IL-31. Белок, используемый в данном документе, конкретно не ограничен, если он обладает свойством специфического связывания с IL-31 или рецептором IL-31. Примеры предпочтительных белков включают антитела и антителоподобные молекулы (Curr Opin Biotechnol 17, 653-658 (2006); Curr Opin Struct Biol 7, 463-469 (1997) и Protein Sci 15, 14-27 (2006)). Антитела включают любые антитела, такие как моноклональные антитела (например, IgG, IgM, IgE, IgA и IgD), поликлональные антитела, полученные методом генной инженерии антитела (например, химерные антитела, гуманизированные антитела и полученные методом гликоинженерии антитела (WO 99/54342 и WO 00/61739), фрагменты антител (например, Fab, F(ab')2, Fv и CDR), мультиспецифичные антитела (например, биспецифичные антитела) и конъюгированные антитела (например, антитела, конъюгированные с полиэтиленгликолем (ПЭГ), радиоактивными изотопами или лекарственными препаратами). С другой стороны, примеры антителоподобных молекул включают DARPin (WO 2002/020565), аффитело (WO 1995/001937), авимер (WO 2004/044011) и аднектин (WO 2002/032925). Более предпочтительным является антитело, которое ингибирует передачу сигнала IL-31. Примеры других предпочтительных белков, которые ингибируют передачу

сигналов IL-31, включают белок, содержащий внеклеточный домен IL-31RA, и белок, содержащий каждый внеклеточный домен рецептора IL-31 (гетеродимер IL-31RA и OSMR).

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения антитела, которые ингибируют передачу сигнала IL-31, включают антитело, которое ингибирует передачу сигнала IL-31 при связывании с IL-31 (нейтрализующее антитело anti-IL-31), и антитело, которое ингибирует передачу сигнала IL-31 при связывании с рецептором IL-31 (антитело, нейтрализующее рецептор anti-IL-31). Антитела, нейтрализующие рецептор IL-31, включают антитело, которое ингибирует передачу сигнала IL-31 при связывании с IL-31RA (нейтрализующее антитело anti-IL-31RA), антитело, которое ингибирует передачу сигнала IL-31 при связывании с OSMR (нейтрализующее антитело anti-OSMR), и антитело, которое ингибирует передачу сигнала IL-31 при связывании с гетеродимером IL-31RA и OSMR (антитело, нейтрализующее гетеродимер anti-IL-31RA/OSMR). Предпочтительными из этих нейтрализующих антител anti-рецептор IL-31 являются нейтрализующие антитела anti-IL-31RA или гетеродимерные нейтрализующие антитела anti-IL-31RA/OSMR, а более предпочтительными являются нейтрализующие антитела anti-IL-31RA.

В одном или другом варианте осуществления по настоящему изобретению антитело, которое ингибирует передачу сигнала IL-31, предпочтительно не проявляет (в основном) перекрестной реактивности с IL-31RA любого из мыши, крысы и кролика, хотя оно обладает перекрестной реактивностью с IL-31RA человека и яванских макак.

Способы получения антител хорошо известны специалистам в данной области, и антитела, например, можно получить с использованием гибридомного метода (Nature 256, 495 (1975)) или метода фаговых библиотек антител (Nature 352, 624-628 (1991), J. Mol Biol 222, 581-597 (1991)). При использовании белка IL-31 или белка рецептора IL-31 в качестве иммуногена, этими способами можно получить множество антител anti-IL-31 или антител против рецептора IL-31. Кроме того, скрининг этих антител с использованием любого из описанных выше способов обнаружения соединения, которое ингибирует передачу сигналов IL-31, позволяет получить нейтрализующее антитело anti-IL-31 или нейтрализующее антитело против рецептора IL-31. Белок, такой как IL-31 или

рецептор IL-31, также можно получить с использованием технологии генной инженерии, известной специалистам в данной области. Прежде всего такой белок можно получить при встраивании гена, кодирующего требуемый белок, в экспрессионный вектор, при введении вектора в пригодную клетку-хозяина и при последующей очистке требуемого белка, экспрессируемого в клетке-хозяине, или в супернатанте культуры клетки-хозяина.

Примеры предпочтительных нейтрализующих антител anti-IL-31 включают антитела anti-IL-31, описанные в WO 2006/122079, WO 2008/028192 и WO 2009/071696.

Примеры предпочтительных нейтрализующих антител anti-IL-31RA включают, но не ограничиваясь только ими, антитело anti-IL-31RA (NR10), описанное в WO 2007/142325, антитело anti-IL-31RA (NR10), описанное в WO 2009/ 072604, и антитело anti-IL-31RA (NR10), описанное в WO 2010/064697.

Кроме того, примеры других предпочтительных нейтрализующих антител anti-IL-31RA включают (нейтрализующие) антитела anti-IL-31RA человека прежде всего включая (нейтрализующее) антитело anti-IL-31RA, которое распознает домен 1 и/или домен 2 IL-31RA человека. Используемый в данном контексте термин домен 1 IL-31RA человека обозначает область от аминокислоты в положении 53 до аминокислоты в положении 152 (от LPAKP до LENIA) в аминокислотной последовательности, как указано в SEQ ID NO: 11. Домен 2 обозначает область от аминокислоты в положении 153 до аминокислоты в положении 259 (от KTEPP до EEEAP) в аминокислотной последовательности, как указано в SEQ ID NO: 11.

Без каких-либо ограничений, из нейтрализующих антител anti-IL-31RA более предпочтительным является антитело anti-IL-31RA, содержащее область H цепи (тяжелой цепи), содержащую CDR1, как указано в SEQ ID NO: 1, CDR2, как указано в SEQ ID NO: 2, и CDR3, как указано в SEQ ID NO: 3, и вариабельную область L цепи (легкой цепи), содержащую CDR1, как указано в SEQ ID NO: 4, CDR2, как указано в SEQ ID NO: 5, и CDR3, как указано в SEQ ID NO: 6. Наиболее предпочтительным является антитело anti-IL-31RA, содержащее вариабельную область H цепи, как указано в SEQ ID NO: 7 вариабельную область H цепи, как указано в SEQ ID NO: 7 и вариабельную область L цепи, как указано в SEQ ID NO: 8. Прежде всего предпочтительным является антитело

anti-IL-31RA, содержащее H цепь, как указано в SEQ ID NO: 9, и L цепь, как указано в SEQ ID NO: 10.

Соответственно, в одном неограничивающем варианте осуществления фармацевтическую композицию, содержащую любое из следующих антител:

(1) антитело anti-IL-31RA, содержащее вариабельную область H цепи, содержащую CDR1, указанную в SEQ ID NO: 1, CDR2, указанную в SEQ ID NO: 2, и CDR3, указанную в SEQ ID NO: 3, и вариабельную область L цепи, содержащую CDR1, указанную в SEQ ID NO: 4, CDR2, указанную в SEQ ID NO: 5, и CDR3, указанную в SEQ ID NO: 6;

(2) антитело anti-IL-31RA, содержащее вариабельную область H цепи, как указано в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область L цепи, как указано в SEQ ID NO: 8;

(3) антитело anti-IL-31RA, содержащее H цепь, представленную в SEQ ID NO: 9, и L цепь, представленную в SEQ ID NO: 10; или

(4) немолизумаб

в качестве активного ингредиента, можно вводить субъекту (например, пациенту-человеку) с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом в дозировке: от (А) от 0,1 до 1000 мг/организм/2 недели, от 0,1 до 1000 мг/организм/4 недели, от 0,1 до 1000 мг/организм/8 недель, от 25 до 100 мг/организм/4 недели, 50–100 мг/организм/4 недели, от 5 мг до 75 мг/организм/4 недели, от 5 мг до 50 мг/организм 4 недели, от 5 мг до 25 мг/организм/4 недели, от 5 мг до 20 мг/организм/4 недели, 5 мг/организм/4 недели, 10 мг/организм/4 недели, 15 мг/организм/4 недели, 20 мг/организм/4 недели, 25 мг/организм 4 недели, 30 мг/организм/4 недели (в этом случае, например, начальная доза может составлять 60 мг/организм, интервал между начальной дозой и первой продолженной дозой может составлять 4 недели, а продолженная доза может составлять 30 мг/тело/4 недели), или 60 мг/тело/4 недели; или

(Б) от 0,01 мг до 10 мг/кг/2 недели, от 0,01 мг до 10 мг/кг/4 недели, от 0,01 мг до 10 мг/кг/8 недель, от 0,125 до 2,0 мг/кг/4 недели, от 0,125 до 0,5 мг /кг/4 недели, от 0,5 мг до 2,0 мг/кг/4 недели или 0,5 мг/кг/4 недели.

В этом случае концентрация IL-31 в сыворотке у субъекта может составлять заданное значение или более (например, 0,15 пг/мл или более, 0,2 пг/мл или более, 0,3 пг/мл или более, 0,4 пг/мл или более, 0,5 пг/мл или более,

0,6 пг/мл или более, 0,7 пг/мл или более, 0,8 пг/мл или более, 0,86 пг/мл или более, 0,9 пг/мл или более, 1,0 пг/ мл или более, 1,1 пг/мл или более, 1,25 пг/мл или более, 1,5 пг/мл или более, 1,75 пг/мл или более, 2 пг/мл или более, 2,25 пг/мл или более или 2,5 пг/мл мл или более, по данным измерения, например, с помощью сверхчувствительного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA; SiMoATM, Quanterix, Billerica, MA, США).

Известные способы определения CDR включают метод Кабата (Kabat и др. (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5-е изд. (1991), Bethesda, MD), метод Чотиа (Chothia и др. (Science 233, 755-758 (1986)) и способ, основанный на контактных участках антиген-антитело (J Mol Biol 262, 732-745 (1996)). Прежде всего, каждый из способов позволяет определить CDR следующим образом:

CDR	Кабат	Чотиа	Контактный
L1	L24-L34	L24-L34	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H32/34	H30-H35B (нумерация Кабата)
H1	H31-H35	H26-H32	H30-H35 (нумерация Чотиа)
H2	H50-H65	H52-H56	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H93-H101

Пример предпочтительного нейтрализующего антитела anti-IL-31RA по настоящему изобретению включает антитело фтеш-IL-31RA, содержащее CDR1, CDR2 и CDR3, содержащиеся в вариабельной области H цепи, как указано в SEQ ID NO: 7, и CDR1, CDR2 и CDR3, содержащиеся в вариабельной области L цепи, как указано в SEQ ID NO: 8, в виде CDR1, CDR2 и CDR3 H цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 L цепи соответственно. Области CDR в таком антителе можно определить в соответствии с любым из методов Кабата, Чотиа и методов, основанных на областях контакта антиген-антитело, или с помощью комбинации этих методов.

Аналогичным образом, предпочтительным в качестве нейтрализующего антитела anti-IL-31RA является антитело anti-IL-31RA, которое связывается с тем же эпитопом, что и антитело anti-IL-31RA, определенное описанными выше

последовательностями CDR H цепи и L цепи, последовательностями вариабельной области H цепи и вариабельной области L цепи, а также последовательностями полноразмерной H цепи и L цепи. Эпитоп относится к специфической структурной единице антигена, которую распознает и связывает антитело. Если антиген представляет собой полипептид, эпитоп обычно состоит примерно из 6-10 аминокислот. Идентификацию эпитопов можно проводить с использованием метода, известного специалистам в данной области, например, метода синтеза пептидов при фрагментации антигена, метода введения сайт-направленного мутагенеза в антиген (например, сканирование с использованием аргинина/глутаминовой кислоты, J Biol Chem 270, 21619-21625 (1995), J Biol Chem 281, 20464-20473 (2006)) и метода кристаллизации комплекса антиген-антитело (Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Пресс, Нью-Йорк (1999)). В настоящем раскрытии словосочетание «связывается с тем же эпитопом» означает, что эпитопы, с которыми связываются два антитела, по меньшей мере частично перекрываются друг с другом. Степень перекрывания составляет, но не ограничиваясь перечисленным, по меньшей мере 10% или более, предпочтительно 20% или более, 30% или более, 40% или более, 50% или более, 60% или более, 70% или более, 80% или более, прежде всего предпочтительно 90% или более, и наиболее предпочтительно 100%.

Аналогичным образом, предпочтительным в качестве нейтрализующего антитела anti-IL-31RA является антитело anti-IL-31RA, которое конкурирует за связывание с IL-31RA с антителом anti-IL-31RA, определяемым описанными выше последовательностями CDR H цепи и L цепи, последовательностями вариабельной области H цепи и вариабельной области L цепи, а также последовательностями полноразмерной H цепи и L цепи. Конкуренцию двух антител друг с другом можно оценить с использованием анализа конкурентного связывания, например, с использованием метода ELISA. Конкретный метод заключается в следующем: в одно из двух антител предварительно включают метку, например, флуоресцентную метку. Затем получают систему для обнаружения связывания антитела (меченого антитела) с антигеном. Проводят сравнение между случаем, когда другое немеченое антитело (исследуемое антитело) сосуществует, и случаем, когда исследуемое антитело не сосуществует в системе. Если уровень связывания меченного антитела с

антигеном снижается в присутствии исследуемого антитела, можно сделать вывод, что исследуемое антитело и меченое антитело конкурируют друг с другом. В настоящем раскрытии степень конкуренции составляет, но не ограничиваясь перечисленным, по меньшей мере 10% или более, предпочтительно 20% или более, 30% или более, 40% или более, 50% или более, 60% или более, 70% или более, и 80% или более, и прежде всего предпочтительно 90% или более, 95% или более и 98% или более (то есть уровень связывания другого антитела снижается).

Нуклеотидную последовательность или аминокислотную последовательность, кодирующую антитело, которое ингибирует передачу сигнала IL-31 (например, нейтрализующее антитело anti-IL-31 или нейтрализующее антитело anti-IL-31RA) по настоящему изобретению, можно получить с использованием метода, известного специалистам в данной области техники. Аминокислоты, содержащиеся в аминокислотной последовательности антитела, описанного в настоящем изобретении, могут подвергаться посттрансляционной модификации (например, модификация, включающая превращение N-концевого глутамина в пироглутамат по реакции пироглутамилирования, хорошо известна специалистам в данной области). Даже если аминокислоты таким образом посттрансляционно модифицированы, полученная аминокислотная последовательность естественно включена в аминокислотные последовательности, описанные в настоящем изобретении.

Уремический зуд по настоящему изобретению не ограничивается и может предпочтительно представлять собой уремический зуд, возникающий в результате передачи сигналов IL-31 или вызванный IL-31. Более того, уремический зуд может представлять собой уремический зуд, который поддается профилактике и/или лечению антагонистом IL-31. Такой уремический зуд может являться уремическим зудом у пациента, у которого концентрация IL-31 в сыворотке до начала введения антагониста IL-31 равна или превышает предварительно определенное значение. В этом случае ожидается, что введение антагониста IL-31 приведет к проявлению более выраженного эффекта улучшения состояния при зуде. Такая предварительно определенная концентрация IL-31 в сыворотке, которая может служить базовым уровнем, при котором можно ожидать проявления сильного эффекта уменьшения зуда, может

составлять, например, 0,86 пг/мл. В одном неограничивающем варианте осуществления авторами настоящего изобретения неожиданно было установлено, что в группе пациентов с уремическим зудом, у которых наблюдалось значительное уменьшение интенсивности расчесывания при зуде в результате введения антагониста IL-31, наблюдались более высокие концентрации IL-31 в сыворотке, чем в группе пациентов с уремическим зудом, у которых такой повышенной концентрации не наблюдалось. Эти результаты означают, что концентрацию IL-31 в сыворотке можно использовать в качестве показателя для прогнозирования эффективности лечения или профилактики уремического зуда и/или связанного с ним расчесывания с использованием антагониста IL-31 (например, немолизумаба). В неограничивающем варианте осуществления предварительно определенная концентрация IL-31 в сыворотке может составлять, например, 0,15 пг/мл или более, 0,2 пг/мл или более, 0,3 пг/мл или более, 0,4 пг/мл или более, 0,5 пг /мл или более, 0,6 пг/мл или более, 0,7 пг/мл или более, 0,8 пг/мл или более, 0,86 пг/мл или более, 0,9 пг/мл или более, 1,0 пг/мл или более, 1,1 пг/ мл или более, 1,25 пг/мл или более, 1,5 пг/мл более более, 1,75 пг/мл или более, 2 пг/мл или более, 2,25 пг/мл или более, или 2,5 пг/мл или более, по данным измерения с использованием сверхчувствительного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA; SiMoATM, Quanterix, Billerica, MA, США).

Уремический зуд по настоящему изобретению не ограничивается и может представлять собой зуд, для лечения которого проводилась системная терапия (например, с использованием антигистаминных средств и противоаллергических средств) или местная терапия (например, увлажняющие средства и стероиды), за исключением гидрохлорида налфурафина, но недостаточно эффективное.

Считается, что зуд у диализных больных вызван различными факторами, такими как накопление уремических веществ, нарушение метаболизма кальция и фосфора, вторичный гиперпаратиреоз, активация комплемента диализной мембраной или действие гепарина, высыхание кожи, участие медиаторов зуда, таких как амины (гистамин, серотонин и т. д.) и нейропептиды (вещество Р и т.д.), нарушения иммунной системы и нарушения эндогенных опиоидов. Однако механизм развития заболевания не выявлен. Следовательно не существует единого руководства по лечению зуда у диализных пациентов. Хотя

предпринимаются усилия по использованию диализной мембраны с высокой биосовместимостью и изменению условий диализа для модулирования концентрации кальция и фосфора, лечения вторичного гиперпаратиреоза, для местного применения увлажняющего средства или стероида, перорального введения противоаллергического средства или антигистаминного средства, для проведения ультрафиолетовой терапии и т.д., во многих случаях эти методы лечения не приводят к успешному результату. В Японии гидрохлорид налфурафина был рекомендован для применения в 2009 году с указанием «облегчения зуда у пациентов, находящихся на гемодиализе (для использования только в том случае, если существующие методы лечения не обеспечивают достаточной эффективности)». Тем не менее, предполагается, что эффективность лечения недостаточно высока, поскольку степень улучшения состояния при зуде при применении гидрохлорида налфурафина варьируется у различных пациентов. (Shigeki Yamada и др. “Investigation of the status of uremic pruritus in hemodialysis patients and the efficacy of nalfurafine hydrochloride - Опрос был проведен у 1936 пациентов из 17 учреждений в районе Токай в Японии”, Journal of the Japanese Society for Dialysis Therapy, 45:1133-1140 (2012), и бессонница наблюдалась 15,8% у пациентов как побочный эффект (Remitch (зарегистрированное торговое название) капсулы 2,5 мкг форма интервью, пересмотренная в июне 2013 г. (8-е издание)). Следовательно, существует потребность в методах лечения, обладающих достаточной эффективностью и высокой безопасностью.

(1) Пероральное введение гидрохлорида налфурафина (торговая марка: Remitch Capsules)

Обычно взрослым назначают 2,5 мкг гидрохлорида налфурафина перорально один раз в день после ужина или перед сном. Дозу можно увеличивать в зависимости от симптомов, но до 5 мкг 1 раз в день.

Степень тяжести уремического зуда (легкая, умеренная, тяжелая и т.д.) можно оценивать в соответствии с методами оценки, известными специалистам в данной области, которые позволяют оценивать интенсивность расчесывания, ощущаемого субъектом в баллах, при этом такие методы включают, например, шкалу тяжести Ширатори, визуальную аналоговую шкалу (VAS) и категориальную вербальную шкалу оценки зуда (VRS).

Например, в одном варианте осуществления у субъекта, интенсивность расчесывания у которого была измерена по данным метода анализа VAS и оценена как «50 мм или более», можно выявить наличие уремического зуда. Субъект конкретно не ограничен, если уремический зуд представляет собой зуд, для лечения которого проводили системную терапию (такую как антигистаминные средства и противоаллергические средства) или местную терапию (такую как увлажняющие средства и стероиды), за исключением гидрохлорида налфурафина, но такое лечение оказалось недостаточно эффективным.

Использованный в данном контексте термин «субъект» может предпочтительно означать животное, более предпочтительно млекопитающее (который может представлять собой мышь, крысу, кролика, собаку, обезьяну (например, яванский макак) или т.п.), и особенно предпочтительно человека, но не ограничиваясь только перечисленным. Человек может представлять собой взрослого (18 лет и старше) или ребенка (от 0 до 18 лет, например, от 6 месяцев до 18 лет).

В одном объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения атопического дерматита («фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения» можно также обозначить как «профилактическое средство и/или терапевтическое средство»), содержащее антагонист IL-31 в качестве активного ингредиента.

В этом случае может быть предусмотрено, что антагонист IL-31 вводят в предварительно определенном интервале дозировки и предварительно определённой дозе (дозировке), повторно в той же дозе и в одном и том же интервале дозировки, как подробно описано ниже.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать для профилактики и/или лечения уремического зуда.

В конкретном варианте фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать для профилактики и/или лечения уремического зуда у пациента, у которого концентрация IL-31 в сыворотке перед началом введения антагониста IL-31 равна или превышает предварительно определенное значение. В типичном варианте осуществления фармацевтическая

композиция по настоящему изобретению может быть предназначена для введения только субъекту с ответной реакцией на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31 по данным измерения способом прогнозирования ответа субъекта, для профилактики и/или лечения антагонистом IL-31, причем способ включает:

(1) измерение концентрации IL-31 в сыворотке, полученной от субъекта, страдающего от уремического зуда или возможно от уремического зуда, и

(2) выявление субъекта с ответной реакцией на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31, если концентрация IL-31 равна или превышает предварительно определенное значение.

В этом случае ожидается, что введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению приведет к усилению эффекта улучшения состояния при зуде. Такая предварительно определенная концентрация IL-31 в сыворотке, которая может служить базовым уровнем, при котором можно ожидать проявления сильного эффекта улучшения состояния при зуде, может составлять, например, 0,86 пг/мл. Концентрацию IL-31 в сыворотке, полученной от пациента, можно измерить любым способом, известным специалистам в данной области. В неограничивающем предпочтительном варианте осуществления предварительно определенную концентрацию IL-31 в сыворотке можно измерить с использованием сверхчувствительного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA; SiMoATM, Quanterix, Billerica, MA, США).

В еще одном варианте или другом варианте осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать для улучшения состояния при нарушении сна, вызванном уремическим зудом. Улучшение нарушения сна может характеризоваться, например, увеличением времени от засыпания до пробуждения и/или уменьшением латентного периода сна (времени от отхода ко сну до засыпания).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения профилактика и/или лечение уремического зуда может относиться, помимо прочего, например, к введению лекарственного средства или подобного препарата субъекту, у которого наблюдается уремический зуд, для подавления его симптомов, и/или или, например, к введению лекарственного средства или подобного препарата субъекту, у которого ранее развился уремический зуд, для устранения развития

или снижения частоты проявления его симптомов. Ожидается, что за счет улучшения состояния при зуде улучшится, например, качество жизни (QOL), качество сна или жизненный прогноз диализного пациента.

Субъект, возможно страдающий от уремического зуда, может представлять собой субъекта, у которого был установлен диагноз уремического зуда в прошлом и который повергался риску повторения симптомов, или может представлять собой субъекта с подозрением на уремический зуд до того, как терапевт или другой медицинский работник поставит диагноз или определит, что у субъекта наблюдается уремический зуд, но не ограничиваясь только этим.

В одном варианте осуществления в некоторых случаях профилактику и лечение уремического зуда можно интерпретировать однозначно.

В ходе исследования введения однократной подкожной дозы антагониста IL-31 у пациентов с атопическим дерматитом, как описано в разделе Примеры, в группе пациентов, которых лечили антагонистом IL-31, было выявлено улучшение эффективности сна.

Как указано выше, считается, что улучшение состояния при уремическом зуде важно для улучшения качества жизни, качества сна или жизненного прогноза пациента.

Следовательно, в другом неограничивающем объекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для профилактики и/или лечения уремического зуда, содержащей антагонист IL-31 в качестве активного ингредиента, которая дополнительно предназначена для улучшения нарушений сна, вызванных уремическим зудом. Улучшение нарушения сна может характеризоваться, например, увеличением времени от засыпания до пробуждения и/или уменьшением латентного периода сна (времени от отхода ко сну до засыпания). В другом варианте, в дополнительном неограничивающем объекте или другом неограничивающем объекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для улучшения качества жизни, вызванного уремическим зудом. В еще одном варианте, в дополнительном неограничивающем объекте или другом неограничивающем объекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для улучшения жизненно важного прогноза, вызванного уремическим зудом.

Используемый в данном контексте термин «повторное введение в той же дозе и в том же интервале дозировки» означает, что доза антагониста IL-31 по настоящему изобретению, первоначально введенная субъекту (начальная доза), равна введенной впоследствии поддерживающей дозе указанного антагониста (а именно дозе, в которой антагонист IL-31 продолжают вводить после введения начальной дозы), и антагонист IL-31 вводят с равными интервалами дозировки (интервалами между дозами). Более подробно, например, вышеописанная формулировка означает, что интервал между введением начальной дозы и введением первой продолженной дозы, каждый интервал между введением ... n-й (n представляет собой целое число от 1 или более) продолжающейся дозы и введение (n + 1)-й продолжающейся дозы равны, и дозы также равны. Специалисту в данной области представляется очевидным, что для установленных интервалов дозировки (например, каждые 4 недели в случае, когда интервал дозировки составляет каждые 4 недели) каждый интервал дозировки характеризуется «переносимым диапазоном», и квалифицированный специалист может соответственно определить переносимый диапазон.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения повторное введение может означать, что, например, количество продолжающихся доз после начальной дозы составляет от 1 до 10000 или более, например, а более конкретно, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ... 15, ... 20, ... 25, ... 35, ... 40, ... 50, ... 60, ... 70, ... 80, ... 90, ... 100, ... 500, ... 1000, ... 10000, но не ограничиваясь только перечисленным.

В еще одном варианте осуществления предполагается, что интервал дозировки фармацевтической композиции или антагониста IL-31 по настоящему изобретению составляет минимальный период 1 день или более и максимальный период 12 недель или менее, и прежде всего может составлять, например, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделя, 10 дней, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 1 месяц, 2 месяца или 3 месяца. Интервал дозировки также можно выразить иным образом, и например, можно указать как один раз в день или один раз в 12 недель, или можно указать, например, как каждый день или каждые 12 недель.

Например, в настоящем изобретении дозировку (дозу) можно представить в единицах, в отличие от мг/кг, например, в виде фиксированной дозы (мг/организм), соответствующей дозе, рассчитанной в пересчете на массу тела, или дозе, рассчитанной на площадь поверхности тела (мг/м^2).

Например, если предполагается, что антагонист IL-31 по настоящему изобретению вводят в фиксированной дозе (мг/организм) субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом, дозу в мг/кг антагониста IL-31 по настоящему изобретению можно преобразовать в дозу в единицах мг/организм, при этом можно выбрать и ввести субъекту пригодную дозировку (мг/организм). В этом случае, хотя логика преобразования мг/кг в мг/организм не ограничена, дозировку в мг/организм можно определить соответствующим образом с использованием логики, известной специалистам в данной области. Один из возможных примеров такой логики выглядит следующим образом:

Предполагая, что существуют минимальная эффективная концентрация в сыворотке и максимальная переносимая (эмпирическая) концентрация в сыворотке антагониста IL-31 по настоящему изобретению, изменение дозировки в мг/кг на дозировку в мг/организм можно рассматривать таким образом, чтобы сывороточная концентрация антагониста IL-31 достигалась в пределах этого диапазона концентраций независимо от массы тела. Масса тела субъекта может составлять, например, менее 100 кг или менее 120 кг. Дозировку в мг/организм для субъекта с высокой массой тела (например, массой тела более 100 кг или более 120 кг) при необходимости можно увеличить, но не ограничиваясь только этим. Кроме того, если дозировка в мг/организм для ребенка с низкой массой тела может заметно увеличить концентрацию в сыворотке, то можно рассмотреть дозировку в мг/кг.

В другом варианте, исходя из массы тела пациента с типичным уремическим зудом, рассчитанной на основе статистики, дозировку на массу тела (мг/кг) можно преобразовать в фиксированную дозу (мг/организм) с использованием следующей формулы расчета: [дозировка на массу тела] x [оценочная масса тела] = фиксированная доза. Например, предполагая, что оцененная масса тела взрослого человека составляет, например, 60 кг, фиксированную дозу можно рассчитать, как 30 мг/организм из дозировки на

массу тела 0,5 мг/кг. Аналогичным образом, предполагая, что предполагаемая масса тела ребенка составляет, например, 30 кг, фиксированную дозу можно рассчитать, как 15 мг/организм из дозы на массу тела 0,5 мг/кг.

В неограничивающем варианте субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом, например, взрослому человеку и/или ребенку, антагонист IL-31 по настоящему изобретению можно вводить в одной дозировке, выбранной из 0,1 мг до 1000 мг/организм, например, от 0,2 мг до 360 мг/организм, и предпочтительно, например, от 5 мг до 100 мг/организм, от 5 мг до 75 мг/организм, от 5 мг до 50 мг/организм, от 5 мг до 25 мг/организм, от 5 мг до 20 мг/организм, от 10 мг до 100 мг/организм, от 10 мг до 75 мг/организм, от 10 мг до 50 мг/организм, от 10 мг до 40 мг/организм, от 10 мг до 39,5 мг/организм, от 10 мг до 39 мг/организм, от 10 мг до 38,5 мг/организм, от 10 мг до 38 мг/организм, от 10 мг до 37,5 мг/организм, от 15 мг до 100 мг/организм, от 15 мг до 75 мг/организм, от 15 мг до 50 мг/организм, от 15 мг до 40 мг/организм, от 15 мг до 39,5 мг/организм, от 15 мг до 39 мг/организм, от 15 мг до 38,5 мг/организм, от 15 мг до 38 мг/организм, от 15 мг до 37,5 мг/организм, от 17,5 мг до 100 мг/организм, от 17,5 мг до 75 мг/организм, от 17,5 мг до 50 мг/организм, от 17,5 мг до 40 мг/организм, от 17,5 мг до 39,5 мг/организм, от 17,5 мг до 39 мг/организм, от 17,5 мг до 38,5 мг/организм, от 17,5 мг до 38 мг/организм, от 17,5 мг до 37,5 мг/организм, от 20 мг до 100 мг/организм, от 20 мг до 75 мг/организм, от 20 мг до 50 мг/организм, от 20 мг до 40 мг/организм, от 20 мг до 39,5 мг/организм, от 20 мг до 39 мг/организм, от 20 мг до 38,5 мг/организм, от 20 мг до 38 мг/организм, от 20 мг до 37,5 мг/организм, от 22,5 мг до 100 мг/организм, от 22,5 мг до 75 мг/организм, от 22,5 мг до 50 мг/организм, от 22,5 мг до 40 мг/организм, от 22,5 мг до 39,5 мг/организм, от 22,5 мг до 39 мг/организм, от 22,5 мг до 38,5 мг/организм, от 22,5 мг до 38 мг/организм, от 22,5 мг до 37,5 мг/организм, от 25 мг до 500 мг/организм, от 25 мг до 200 мг/организм, от 25 мг до 120 мг/организм, от 25 мг до 110 мг/организм, от 25 мг до 100 мг/организм, от 25 мг до 90 мг/организм, от 25 мг до 80 мг/организм, от 25 мг до 79 мг/организм, от 25 мг до 78 мг/организм, от 25 мг до 77 мг/организм, от 25 мг до 76 мг/организм, от 25 мг до 75 мг/организм, от 25 мг до 74 мг/организм, от 25 мг до 73 мг/организм, от 25 мг до 72 мг/организм, от 25 мг до 71 мг/организм, от 25 мг до 70 мг/организм, от 25 мг до 50

мг/организм, от 30 мг до 50 мг/организм, от 30 мг до 75 мг/организм, от 30 мг до 100 мг/организм, от 30 мг до 150 мг/организм, от 30 мг до 200 мг/организм, от 30 мг до 250 мг/организм, от 30 мг до 300 мг/организм, от 40 мг до 70 мг/организм, от 40 мг до 71 мг/организм, 40 мг до 72 мг/организм, от 40 мг до 73 мг/организм, от 40 мг до 74 мг/организм, от 40 мг до 75 мг/организм, от 40 мг до 76 мг/организм, от 40 мг до 77 мг/организм, от 40 мг до 78 мг/организм, от 40 мг до 79 мг/организм, от 40 мг до 80 мг/организм, от 40 мг до 90 мг/организм, от 40 мг до 100 мг/организм, от 40 мг до 110 мг/организм, от 40 мг до 120 мг/организм, от 42,5 мг до 70 мг/организм, от 42,5 мг до 71 мг/организм, от 42,5 мг до 72 мг/организм, от 42,5 мг до 73 мг/организм, от 42,5 мг до 74 мг/организм, от 42,5 мг до 75 мг/организм, от 42,5 мг до 76 мг/организм, от 42,5 мг до 77 мг/организм, от 42,5 мг до 78 мг/организм, от 42,5 мг до 79 мг/организм, от 42,5 мг до 80 мг/организм, от 42,5 мг до 90 мг/организм, от 42,5 мг до 100 мг/организм, от 42,5 мг до 110 мг/организм, от 42,5 мг до 120 мг/организм, от 45 мг до 70 мг/организм, от 45 мг до 71 мг/организм, от 45 мг до 72 мг/организм, от 45 мг до 73 мг/организм, от 45 мг до 74 мг/организм, от 45 мг до 75 мг/организм, от 45 мг до 76 мг/организм, от 45 мг до 77 мг/организм, от 45 мг до 78 мг/организм, от 45 мг до 79 мг/организм, от 45 мг до 80 мг/организм, от 45 мг до 90 мг/организм, от 45 мг до 100 мг/организм, от 45 мг до 110 мг/организм, от 45 мг до 120 мг/организм, от 47,5 мг до 70 мг/организм, от 47,5 мг до 71 мг/организм, от 47,5 мг до 72 мг/организм, от 47,5 мг до 73 мг/организм, от 47,5 до 74 мг/организм, от 47,5 мг до 75 мг/организм, от 47,5 мг до 76 мг/организм, от 47,5 мг до 77 мг/организм, от 47,5 мг до 78 мг/организм, от 47,5 мг до 79 мг/организм, от 47,5 мг до 80 мг/организм, от 47,5 мг до 90 мг/организм, от 47,5 мг до 100 мг/организм, от 47,5 мг до 110 мг/организм, от 47,5 мг до 120 мг/организм, от 50 мг до 70 мг/организм, от 50 мг до 71 мг/организм, от 50 мг до 72 мг/организм, от 50 мг до 73 мг/организм, от 50 мг до 74 мг/организм, от 50 мг до 75 мг/организм, от 50 мг до 76 мг/организм, от 50 мг до 77 мг/организм, от 50 мг до 78 мг/организм, от 50 мг до 79 мг/организм, от 50 мг до 80 мг/организм, от 50 мг до 90 мг/организм, от 50 мг до 100 мг/организм, от 50 мг до 110 мг/организм, от 50 мг до 120 мг/организм, от 50 мг до 150 мг/организм, от 50 мг до 200 мг/организм, от 50 мг до 250 мг/организм, от 50 мг до 300 мг/организм, от 52,5 мг до 70 мг/организм, от 52,5 мг до 71 мг/организм, от 52,5 мг до 72

мг/организм, от 52,5 мг до 73 мг/организм, от 52,5 мг до 74 мг/организм, от 52,5 мг до 75 мг/организм, от 52,5 мг до 76 мг/организм, от 52,5 мг до 77 мг/организм, от 52,5 мг до 78 мг/организм, от 52,5 мг до 79 мг/организм, от 52,5 мг до 80 мг/организм, от 52,5 мг до 90 мг/организм, от 52,5 мг до 100 мг/организм, от 52,5 мг до 110 мг/организм, от 52,5 мг до 120 мг/организм, от 75 мг до 100 мг/организм, от 75 мг до 150 мг/организм, от 75 мг до 200 мг/организм, от 75 мг до 250 мг/организм, от 75 мг до 300 мг/организм, от 100 мг до 150 мг/организм, от 100 мг до 200 мг/организм, от 100 мг до 250 мг/организм, от 100 мг до 300 мг/организм, от 150 мг до 200 мг/организм, от 150 мг до 250 мг/организм, от 150 мг до 300 мг/организм, от 200 мг до 250 мг/организм, и от 200 мг до 300 мг/организм, и с интервалом дозировки, как описано выше, многократно в той же дозировке и в том же интервале дозировки. Во избежание каких-либо сомнений напрямую указано, что специалисту в данной области техники представляется очевидным, что, например, перечисление «от 50 мг до 200 мг/организм», напрямую и недвусмысленно относится, например, к конкретным индивидуальным значениям, таким как 50 мг/организм, 50,5 мг/организм, 51 мг/организм, 51,5 мг/организм, 52 мг/организм, 52,5 мг/организм, 53 мг/организм, 53,5 мг/организм, 54 мг/организм, 54.5 мг/организм, 55 мг/организм, 55,5 мг/организм, 56 мг/организм, 56,5 мг/организм, 57 мг/организм, 57,5 мг/организм, 58 мг/организм, 58,5 мг/организм, 59 мг/организм, 59,5 мг/организм, 60 мг/организм, 60.5 мг/организм, 61 мг/организм, 61,5 мг/организм, 62 мг/организм, 62,5 мг/организм, 63 мг/организм, 63,5 мг/организм, 64 мг/организм, 64,5 мг/организм, 65 мг/организм, 65,5 мг/организм, 66 мг/организм, 66,5 мг/организм, 67 мг/организм, 67,5 мг/организм, 68 мг/организм, 68,5 мг/организм, 69 мг/организм, 69,5 мг/организм, 70 мг/организм, 70,5 мг/организм, 71 мг/организм, 71,5 мг/организм, 72 мг/организм, 72,5 мг/организм, 73 мг/организм, 73,5 мг/организм, 74 мг/организм, 74,5 мг/организм, 75 мг/организм, 75,5 мг/организм, 76 мг/организм, 76,5 мг/организм, 77 мг/организм, 77,5 мг/организм, 78 мг/организм, 78,5 мг/организм, 79 мг/организм, 79,5 мг/организм, 80 мг/организм, 80,5 мг/организм, 81 мг/организм, 81,5 мг/организм, 82 мг/организм, 82,5 мг/организм, 83 мг/организм, 83,5 мг/организм, 84 мг/организм, 84,5

мг/организм, 85 мг/организм, 85,5 мг/организм, 86 мг/организм, 86,5 мг/организм, 87 мг/организм, 87,5 мг/организм, 88 мг/организм, 88,5 мг/организм, 89 мг/организм, 89,5 мг/организм, 90 мг/организм, 90,5 мг/организм, 91 мг/организм, 91,5 мг/организм, 92 мг/организм, 92,5 мг/организм, 93 мг/организм, 93,5 мг/организм, 94 мг/организм, 94,5 мг/организм, 95 мг/организм, 95,5 мг/организм, 96 мг/организм, 96,5 мг/организм, 97 мг/организм, 97,5 мг/организм, 98 мг/организм, 98,5 мг/организм, 99 мг/организм, 99,5 мг/организм, 100 мг/организм, 100,5 мг/организм, 101 мг/организм, 101,5 мг/организм, 102 мг/организм, 102,5 мг/организм, 103 мг/организм, 103,5 мг/организм, 104 мг/организм, 104,5 мг/организм, 105 мг/организм, 105,5 мг/организм, 106 мг/организм, 106,5 мг/организм, 107 мг/организм, 107,5 мг/организм, 108 мг/организм, 108,5 мг/организм, 109 мг/организм, 109,5 мг/организм, 110 мг/организм, 110,5 мг/организм, 111 мг/организм, 111,5 мг/организм, 112 мг/организм, 112,5 мг/организм, 113 мг/организм, 113,5 мг/организм, 114 мг/организм, 114,5 мг/организм, 115 мг/организм, 115,5 мг/организм, 116 мг/организм, 116,5 мг/организм, 117 мг/организм, 117,5 мг/организм, 118 мг/организм, 118,5 мг/организм, 119 мг/организм, 119,5 мг/организм, 120 мг/организм, 120,5 мг/организм, 121 мг/организм, 121,5 мг/организм, 122 мг/организм, 122,5 мг/организм, 123 мг/организм, 123,5 мг/организм, 124 мг/организм, 124,5 мг/организм, 125 мг/организм, 125,5 мг/организм, 126 мг/организм, 126,5 мг/организм, 127 мг/организм, 127,5 мг/организм, 128 мг/организм, 128,5 мг/организм, 129 мг/организм, 129,5 мг/организм, 130 мг/организм, 130,5 мг/организм, 131 мг/организм, 131,5 мг/организм, 132 мг/организм, 132,5 мг/организм, 133 мг/организм, 133,5 мг/организм, 134 мг/организм, 134,5 мг/организм, 135 мг/организм, 135,5 мг/организм, 136 мг/организм, 136,5 мг/организм, 137 мг/организм, 137,5 мг/организм, 138 мг/организм, 138,5 мг/организм, 139 мг/организм, 139,5 мг/организм, 140 мг/организм, 140,5 мг/организм, 141 мг/организм, 141,5 мг/организм, 142 мг/организм, 142,5 мг/организм, 143 мг/организм, 143,5 мг/организм, 144 мг/организм, 144,5 мг/организм, 145 мг/организм, 145,5 мг/организм, 146 мг/организм, 146,5 мг/организм, 147 мг/организм, 147,5 мг/организм, 148 мг/организм, 148,5 мг/организм, 149 мг/организм, 149,5 мг/организм, 150 мг/организм, 150,5

мг/организм, 151 мг/организм, 151,5 мг/организм, 152 мг/организм, 152,5 мг/организм, 153 мг/организм, 153,5 мг/организм, 154 мг/организм, 154,5 мг/организм, 155 мг/организм, 155,5 мг/организм, 156 мг/организм, 156,5 мг/организм, 157 мг/организм, 157,5 мг/организм, 158 мг/организм, 158,5 мг/организм, 159 мг/организм, 159,5 мг/организм, 160 мг/организм, 160,5 мг/организм, 161 мг/организм, 161,5 мг/организм, 162 мг/организм, 162,5 мг/организм, 163 мг/организм, 163,5 мг/организм, 164 мг/организм, 164,5 мг/организм, мг/организм, 165,5 мг/организм, 166 мг/организм, 166,5 мг/организм, 167 мг/организм, 167,5 мг/организм, 168 мг/организм, 168,5 мг/организм, 169 мг/организм, 169,5 мг/организм, 170 мг/организм, 170,5 мг/организм, 171 мг/организм, 171,5 мг/организм, 172 мг/организм, 172,5 мг/организм, 173 мг/организм, 173,5 мг/организм, 174 мг/организм, 174,5 мг/организм, 175 мг/организм, 175,5 мг/организм, 176 мг/организм, 176,5 мг/организм, 177 мг/организм, 177,5 мг/организм, 178 мг/организм, 178,5 мг/организм, 179 мг/организм, 179,5 мг/организм, 180 мг/организм, 180,5 мг/организм, 181 мг/организм, 181,5 мг/организм, 182 мг/организм, 182,5 мг/организм, 183 мг/организм, 183,5 мг/организм, 184 мг/организм, 184,5 мг/организм, 185 мг/организм, 185,5 мг/организм, 186 мг/организм, 186,5 мг/организм, 187 мг/организм, 187,5 мг/организм, 188 мг/организм, 188,5 мг/организм, 189 мг/организм, 189,5 мг/организм, 190 мг/организм, 190,5 мг/организм, 191 мг/организм, 191,5 мг/организм, 192 мг/организм, 192,5 мг/организм, 193 мг/организм, 193,5 мг/организм, 194 мг/организм, 194,5 мг/организм, 195 мг/организм, 195,5 мг/организм, 196 мг/организм, 196,5 мг/организм, 197 мг/организм, 197,5 мг/организм, 198 мг/организм, 198,5 мг/организм, 199 мг/организм, 199,5 мг/организм и 200 мг/организм.

В другом неограничивающем варианте субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом, например, взрослому человеку или ребенку, антагонист IL-31 по настоящему изобретению можно вводить в одной выбранной дозировке от 0,01 до 10 мг/кг, например, от 0,05 мг до 7,5 мг/кг, от 0,075 мг до 5 мг/кг, или от 0,1 мг до 3 мг/кг, и предпочтительно, например, от 0,1 мг до 0,25 мг/кг, от 0,1 мг до 0,3 мг/кг, 0,1 мг до 0,5 мг/кг, от 0,1 мг до 0,75 мг/кг, от 0,1 мг до 1 мг/кг, от 0,1 мг до 1,5 мг/кг, от 0,1 мг до 2 мг/кг, от 0,1 мг до 3 мг/кг, от 0,125 мг до 0,25 мг/кг, от 0,125 мг до 0,3 мг/кг, от 0,125 мг до 0,5

мг/кг, от 0,125 мг до 0,75 мг/кг, от 0,125 мг до 1 мг/кг, от 0,125 мг до 1,5 мг/кг, от 0,125 мг до 2 мг/кг, от 0,125 мг до 3 мг/кг, от 0,2 мг до 0,3 мг/кг, от 0,2 мг до 0,5 мг/кг, от 0,2 мг до 0,75 мг/кг, от 0,2 мг до 1 мг/кг, от 0,2 мг до 1,5 мг/кг, или 0,2 мг до 2 мг/кг, от 0,2 мг до 3 мг/кг, от 0,25 мг до 0,3 мг/кг, от 0,25 мг до 0,5 мг/кг, от 0,25 мг до 0,75 мг/кг, от 0,25 мг до 1 мг/кг, от 0,25 мг до 1,5 мг/кг, или 0,25 мг до 2 мг/кг, от 0,25 мг до 3 мг/кг, от 0,3 мг до 0,5 мг/кг, от 0,3 мг до 0,75 мг/кг, от 0,3 мг до 1 мг/кг, от 0,3 мг до 1,5 мг/кг, от 0,3 мг до 2 мг/кг, от 0,3 мг до 3 мг/кг, от 0,5 мг до 0,75 мг/кг, от 0,5 мг до 1 мг/кг, от 0,5 мг до 1,5 мг/кг, от 0,5 мг до 2 мг/кг, от 0,5 мг до 3 мг/кг, от 0,75 мг до 1 мг/кг, от 0,75 мг до 1,5 мг/кг, от 0,75 мг до 2 мг/кг, от 0,75 мг до 3 мг/кг, от 1 мг до 1,5 мг/кг, от 1 мг до 2 мг/кг, от 1 мг до 3 мг/кг, от 1,5 мг до 2 мг/кг, от 1,5 мг до 3 мг/кг, от 2 мг до 3 мг/кг, от 0,15 мг до 2,9 мг/кг, от 0,2 мг до 2,8 мг/кг, от 0,25 мг до 2,7 мг/кг, от 0,3 мг до 2,6 мг/кг, от 0,35 мг до 2,5 мг/кг, от 0,4 мг до 2,4 мг/кг, от 0,425 мг до 2,3 мг/кг, от 0,45 мг до 2,2 мг/кг, от 0,475 мг до 2,1 мг/кг, от 0,5 мг до 2 мг/кг, или 0,5 мг до 1,5 мг/кг и с интервалом дозировки, как описано выше, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки. Во избежание каких-либо сомнений напрямую указано, что специалисту в данной области техники представляется очевидным, например, что перечисление «от 0,1 мг до 3 мг/кг» напрямую и недвусмысленно относится к конкретным индивидуальным значениям, таким как 0,1 мг/кг, 0,11 мг/кг, 0,12 мг/кг, 0,125 мг/кг, 0,13 мг/кг, 0,14 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,16 мг/кг, 0,17 мг/кг, 0,18 мг/кг, 0,19 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,21 мг/кг, 0,22 мг/кг, 0,23 мг/кг, 0,24 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,26 мг/кг, 0,27 мг/кг, 0,28 мг/кг, 0,29 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,31 мг/кг, 0,32 мг/кг, 0,33 мг/кг, 0,34 мг/кг, 0,35 мг/кг, 0,36 мг/кг, 0,37 мг/кг, 0,38 мг/кг, 0,39 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,41 мг/кг, 0,42 мг/кг, 0,43 мг/кг, 0,44 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,46 мг/кг, 0,47 мг/кг, 0,48 мг/кг, 0,49 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,51 мг/кг, 0,52 мг/кг, 0,53 мг/кг, 0,54 мг/кг, 0,55 мг/кг, 0,56 мг/кг, 0,57 мг/кг, 0,58 мг/кг, 0,59 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,61 мг/кг, 0,62 мг/кг, 0,63 мг/кг, 0,64 мг/кг, 0,65 мг/кг, 0,66 мг/кг, 0,67 мг/кг, 0,68 мг/кг, 0,69 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,71 мг/кг, 0,72 мг/кг, 0,73 мг/кг, 0,74 мг/кг, 0,75 мг/кг, 0,76 мг/кг, 0,77 мг/кг, 0,78 мг/кг, 0,79 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,81 мг/кг, 0,82 мг/кг, 0,83 мг/кг, 0,84 мг/кг, 0,85 мг/кг, 0,86 мг/кг, 0,87 мг/кг, 0,88 мг/кг, 0,89 мг/кг, 0,9 мг/кг, 0,91 мг/кг, 0,92 мг/кг, 0,93 мг/кг, 0,94 мг/кг, 0,95 мг/кг, 0,96 мг/кг, 0,97 мг/кг, 0,98 мг/кг, 0,99 мг/кг, 1 мг/кг, 1,01 мг/кг, 1,02 мг/кг, 1,03 мг/кг, 1,04 мг/кг, 1,05 мг/кг, 1,06 мг/кг, 1,07 мг/кг,

1,08 мг/кг, 1,09 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,11 мг/кг, 1,12 мг/кг, 1,13 мг/кг, 1,14 мг/кг, 1,15 мг/кг, 1,16 мг/кг, 1,17 мг/кг, 1,18 мг/кг, 1,19 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,21 мг/кг, 1,22 мг/кг, 1,23 мг/кг, 1,24 мг/кг, 1,25 мг/кг, 1,26 мг/кг, 1,27 мг/кг, 1,28 мг/кг, 1,29 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,31 мг/кг, 1,32 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,34 мг/кг, 1,35 мг/кг, 1,36 мг/кг, 1,37 мг/кг, 1,38 мг/кг, 1,39 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,41 мг/кг, 1,42 мг/кг, 1,43 мг/кг, 1,44 мг/кг, 1,45 мг/кг, 1,46 мг/кг, 1,47 мг/кг, 1,48 мг/кг, 1,49 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,51 мг/кг, 1,52 мг/кг, 1,53 мг/кг, 1,54 мг/кг, 1,55 мг/кг, 1,56 мг/кг, 1,57 мг/кг, 1,58 мг/кг, 1,59 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,61 мг/кг, 1,62 мг/кг, 1,63 мг/кг, 1,64 мг/кг, 1,65 мг/кг, 1,66 мг/кг, 1,67 мг/кг, 1,68 мг/кг, 1,69 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,71 мг/кг, 1,72 мг/кг, 1,73 мг/кг, 1,74 мг/кг, 1,75 мг/кг, 1,76 мг/кг, 1,77 мг/кг, 1,78 мг/кг, 1,79 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,81 мг/кг, 1,82 мг/кг, 1,83 мг/кг, 1,84 мг/кг, 1,85 мг/кг, 1,86 мг/кг, 1,87 мг/кг, 1,88 мг/кг, 1,89 мг/кг, 1,9 мг/кг, 1,91 мг/кг, 1,92 мг/кг, 1,93 мг/кг, 1,94 мг/кг, 1,95 мг/кг, 1,96 мг/кг, 1,97 мг/кг, 1,98 мг/кг, 1,99 мг/кг, 2 мг/кг, 2,01 мг/кг, 2,02 мг/кг, 2,03 мг/кг, 2,04 мг/кг, 2,05 мг/кг, 2,06 мг/кг, 2,07 мг/кг, 2,08 мг/кг, 2,09 мг/кг, 2,1 мг/кг, 2,11 мг/кг, 2,12 мг/кг, 2,13 мг/кг, 2,14 мг/кг, 2,15 мг/кг, 2,16 мг/кг, 2,17 мг/кг, 2,18 мг/кг, 2,19 мг/кг, 2,2 мг/кг, 2,21 мг/кг, 2,22 мг/кг, 2,23 мг/кг, 2,24 мг/кг, 2,25 мг/кг, 2,26 мг/кг, 2,27 мг/кг, 2,28 мг/кг, 2,29 мг/кг, 2,3 мг/кг, 2,31 мг/кг, 2,32 мг/кг, 2,33 мг/кг, 2,34 мг/кг, 2,35 мг/кг, 2,36 мг/кг, 2,37 мг/кг, 2,38 мг/кг, 2,39 мг/кг, 2,4 мг/кг, 2,41 мг/кг, 2,42 мг/кг, 2,43 мг/кг, 2,44 мг/кг, 2,45 мг/кг, 2,46 мг/кг, 2,47 мг/кг, 2,48 мг/кг, 2,49 мг/кг, 2,5 мг/кг, 2,51 мг/кг, 2,52 мг/кг, 2,53 мг/кг, 2,54 мг/кг, 2,55 мг/кг, 2,56 мг/кг, 2,57 мг/кг, 2,58 мг/кг, 2,59 мг/кг, 2,6 мг/кг, 2,61 мг/кг, 2,62 мг/кг, 2,63 мг/кг, 2,64 мг/кг, 2,65 мг/кг, 2,66 мг/кг, 2,67 мг/кг, 2,68 мг/кг, 2,69 мг/кг, 2,7 мг/кг, 2,71 мг/кг, 2,72 мг/кг, 2,73 мг/кг, 2,74 мг/кг, 2,75 мг/кг, 2,76 мг/кг, 2,77 мг/кг, 2,78 мг/кг, 2,79 мг/кг, 2,8 мг/кг, 2,81 мг/кг, 2,82 мг/кг, 2,83 мг/кг, 2,84 мг/кг, 2,85 мг/кг, 2,86 мг/кг, 2,87 мг/кг, 2,88 мг/кг, 2,89 мг/кг, 2,9 мг/кг, 2,91 мг/кг, 2,92 мг/кг, 2,93 мг/кг, 2,94 мг/кг, 2,95 мг/кг, 2,96 мг/кг, 2,97 мг/кг, 2,98 мг/кг, 2,99 мг/кг, и 3 мг/кг.

Как описано выше в варианте осуществления антагонист IL-31 по настоящему изобретению вводят в предварительно определенном интервале дозировки и предварительно определенной дозе (дозировке) многократно в той же дозе и в одном и том же интервале дозирования, и антагонист IL-31 по настоящему изобретению можно вводить в дозе «от 0,1 мг до 1000

мг/организм/от 1 дня до 12 недель». В настоящем документе, например, формулировка «от 0,1 мг до 1000 мг/организм/от 1 дня до 12 недель» означает, что одну дозировку выбирают в интервале от 0,1 мг до 1000 мг в виде дозы (например, 100 мг/организм) антагониста IL-31 по настоящему изобретению, и любой один интервал дозировки выбирают в интервале от 1 дня до 12 недель в виде интервала дозировки (например, 4 недели) антагониста IL-31 по настоящему изобретению, и антагонист IL-31 вводят субъекту повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки. Например, предполагается, что дозировка "100 мг/организм/4 недели" означает, что дозировку 100 мг/организм антагониста IL-31 по настоящему изобретению вводят субъекту повторно каждые 4 недели в той же дозировке и в том же интервале дозировки. В еще одном варианте, где антагонист IL-31 по настоящему изобретению вводят в предварительно определенном интервале дозировки и предварительно определенную дозу (дозировку) повторно в той же дозе в одном и том же интервале дозировки, антагонист IL-31 по настоящему изобретению предпочтительно вводят в дозировке от 0,1 мг до 1000 мг/организм/от 2 до 8 недель и указанную дозировку можно вводить, например, в дозировке от 0,1 мг до 1000 мг/организм/2 недели, от 0,1 мг до 1000 мг/организм/4 недели, от 0,1 мг до 1000 мг/организм/6 недель или от 0,1 мг до 1000 мг/организм/8 недель, но не ограничиваясь только перечисленным. В другом варианте, антагонист IL-31 по настоящему изобретению более предпочтительно вводят в дозировках от 0,2 до 360 мг/организм/от 2 до 8 недель и можно вводить, например, в дозах от 0,2 до 360 мг/организм/2 недели, 0,2 мг/день, от мг до 360 мг/организм/4 недели, от 0,2 мг до 360 мг/организм/6 недель или от 0,2 мг до 360 мг/организм/8 недель. В еще одном варианте, например, антагонист IL-31 по настоящему изобретению еще более предпочтительно вводят в дозировке от 10 до 200 мг/организм в течение от 2 до 8 недель, и его можно вводить, например, в дозировке от 10 до 200 мг/организм/2 недели, от 10 мг до 200 мг/организм/4 недели, от 10 мг до 200 мг/организм/6 недель или от 10 мг до 200 мг/организм/8 недель.

В другом варианте, например, антагонист IL-31 по настоящему изобретению еще более предпочтительно вводят в дозе от 10 до 100 мг/организм/от 2 до 8 недель, и его можно вводить, например, в дозировке от 10 до 100 мг/организм/2 недели, от 10 мг до 100 мг/организм/4 недели, от 10 мг до

100 мг/организм/6 недель или от 10 мг до 100 мг/организм/8 недель. В еще одном варианте, например, антагонист IL-31 по настоящему изобретению можно вводить в дозировках от 25 мг до 100 мг/организм/4 недели, от 25 мг до 80 мг/организм/4 недели, от 25 мг до 75 мг/организм/4 недели, от 50 мг до 100 мг/организм/4 недели, от 50 мг до 80 мг организм/4 недели, или от 50 мг до 75 мг/организм/4 недели, или от 10 до 50 мг/организм/2 недели или от 20 мг до 40 мг/организм/2 недели. В неограничивающем варианте осуществления антагонист IL-31 по настоящему изобретению можно вводить, например, в дозировках 5 мг/организм/4 недели, 10 мг/организм/4 недели, 15 мг/организм/4 недели, 20 мг/организм/4 недели, 25 мг/организм/4 недели, 30 мг/организм/4 недели, 50 мг/организм/4 недели, 50,5 мг/организм/4 недели, 51 мг/организм/4 недели, 51,5 мг/организм/4 недели, 52 мг/организм/4 недели, 52,5 мг/организм/4 недели, 53 мг/организм/4 недели, 53,5 мг/организм/4 недели, 54 мг/организм/4 недели, 54,5 мг/организм/4 недели, 55 мг/организм/4 недели, 55,5 мг/организм/4 недели, 56 мг/организм/4 недели, 56,5 мг/организм/4 недели, 57 мг/организм/4 недели, 57,5 мг/организм/4 недели, 58 мг/организм/4 недели, 58,5 мг/организм/4 недели, 59 мг/организм/4 недели, 59,5 мг/организм/4 недели, 60 мг/организм/4 недели, 60,5 мг/организм/4 недели, 61 мг/организм/4 недели, 61,5 мг/организм/4 недели, 62 мг/организм/4 недели, 62,5 мг/организм/4 недели, 63 мг/организм/4 недели, 63,5 мг/организм/4 недели, 64 мг/организм/4 недели, 64,5 мг/организм/4 недели, 65 мг/организм/4 недели, 65,5 мг/организм/4 недели, 66 мг/организм/4 недели, 66,5 мг/организм/4 недели, 67 мг/организм/4 недели, 67,5 мг/организм/4 недели, 68 мг/организм/4 недели, 68,5 мг/организм/4 недели, 69 мг/организм/4 недели, 69,5 мг/организм/4 недели, 70 мг/организм/4 недели, 70,5 мг/организм/4 недели, 71 мг/организм/4 недели, 71,5 мг/организм/4 недели, 72 мг/организм/4 недели, 72,5 мг/организм/4 недели, 73 мг/организм/4 недели, 73,5 мг/организм/4 недели, 74 мг/организм/4 недели, 74,5 мг/организм/4 недели, 75 мг/организм/4 недели, 75,5 мг/организм/4 недели, 76 мг/организм/4 недели, 76,5 мг/организм/4 недели, 77 мг/организм/4 недели, 77,5 мг/организм/4 недели, 78 мг/организм/4 недели, 78,5 мг/организм/4 недели, 79 мг/организм/4 недели, 79,5 мг/организм/4 недели, 80 мг/организм/4 недели, 80,5 мг/организм/4 недели, 81 мг/организм/4 недели, 81,5 мг/организм/4 недели, 82 мг/организм/4 недели, 82,5 мг/организм/4 недели, 83 мг/организм/4 недели, 83,5 мг/организм/4 недели, 84 мг/организм/4 недели, 84,5

мг/организм/4 недели, 85 мг/организм/4 недели, 854,5 мг/организм/4 недели, 86 мг/организм/4 недели, 86,5 мг/организм/4 недели, 87 мг/организм/4 недели, 87,5 мг/организм/4 недели, 88 мг/организм/4 недели, 88,5 мг/организм/4 недели, 89 мг/организм/4 недели, 89,5 мг/организм/4 недели, 90 мг/организм/4 недели, 90,5 мг/организм/4 недели, 91 мг/организм/4 недели, 91,5 мг/организм/4 недели, 92 мг/организм/4 недели, 92,5 мг/организм/4 недели, 93 мг/организм/4 недели, 93,5 мг/организм/4 недели, 94 мг/организм/4 недели, 94,5 мг/организм/4 недели, 95 мг/организм/4 недели, 95,5 мг/организм/4 недели, 96 мг/организм/4 недели, 96,5 мг/организм/4 недели, 97 мг/организм/4 недели, 97,5 мг/организм/4 недели, 98 мг/организм/4 недели, 98,5 мг/организм/4 недели, 99 мг/организм/4 недели, 99,5 мг/организм/4 недели, 100 мг/организм/4 недели, 100,5 мг/организм/4 недели, 101 мг/организм/4 недели, 101,5 мг/организм/4 недели, 102 мг/организм/4 недели, 102,5 мг/организм/4 недели, 103 мг/организм/4 недели, 103,5 мг/организм/4 недели, 104 мг/организм/4 недели, 104,5 мг/организм/4 недели, 105 мг/организм/4 недели, 105,5 мг/организм/4 недели, 106 мг/организм/4 недели, 106,5 мг/организм/4 недели, 107 мг/организм/4 недели, 107,5 мг/организм/4 недели, 108 мг/организм/4 недели, 108,5 мг/организм/4 недели, 109 мг/организм/4 недели, 109,5 мг/организм/4 недели, 110 мг/организм/4 недели, 110,5 мг/организм/4 недели, 111 мг/организм/4 недели, 111,5 мг/организм/4 недели, 112 мг/организм/4 недели, 112,5 мг/организм/4 недели, 113 мг/организм/4 недели, 113,5 мг/организм/4 недели, 114 мг/организм/4 недели, 114,5 мг/организм/4 недели, 115 мг/организм/4 недели, 115,5 мг/организм/4 недели, 116 мг/организм/4 недели, 116,5 мг/организм/4 недели, 117 мг/организм/4 недели, 117,5 мг/организм/4 недели, 118 мг/организм/4 недели, 118,5 мг/организм/4 недели, мг/организм/4 недели, 119,5 мг/организм/4 недели, 120 мг/организм/4 недели, 120,5 мг/организм/4 недели, 121 мг/организм/4 недели, 121,5 мг/организм/4 недели, 122 мг/организм/4 недели, 122,5 мг/организм/4 недели, 123 мг/организм/4 недели, 123,5 мг/организм/4 недели, 124 мг/организм/4 недели, 124,5 мг/организм/4 недели, 125 мг/организм/4 недели, 125,5 мг/организм/4 недели, 126 мг/организм/4 недели, 126,5 мг/организм/4 недели, 127 мг/организм/4 недели, 127,5 мг/организм/4 недели, 128 мг/организм/4 недели, 128,5 мг/организм/4 недели, 129 мг/организм/4 недели, 129,5 мг/организм/4 недели, 130 мг/организм/4 недели,

130,5 мг/организм/4 недели, 131 мг/организм/4 недели, 131,5 мг/организм/4 недели, 132 мг/организм/4 недели, 132,5 мг/организм/4 недели, 133 мг/организм/4 недели, 133,5 мг/организм/4 недели, 134 мг/организм/4 недели, 134,5 мг/организм/4 недели, 135 мг/организм/4 недели, 135,5 мг/организм/4 недели, 136 мг/организм/4 недели, 136,5 мг/организм/4 недели, 137 мг/организм/4 недели, 137,5 мг/организм/4 недели, 138 мг/организм/4 недели, 138,5 мг/организм/4 недели, 139 мг/организм/4 недели, 139,5 мг/организм/4 недели, 140 мг/организм/4 недели, 140,5 мг/организм/4 недели, 141 мг/организм/4 недели, 141,5 мг/организм/4 недели, 142 мг/организм/4 недели, 142,5 мг/организм/4 недели, 143 мг/организм/4 недели, 143,5 мг/организм/4 недели, 144 мг/организм/4 недели, 144,5 мг/организм/4 недели, 145 мг/организм/4 недели, 145,5 мг/организм/4 недели, 146 мг/организм/4 недели, 146,5 мг/организм/4 недели, 147 мг/организм/4 недели, 147,5 мг/организм/4 недели, 148 мг/организм/4 недели, 148,5 мг/организм/4 недели, 149 мг/организм/4 недели, 149,5 мг/организм/4 недели, 150 мг/организм/4 недели, 150,5 мг/организм/4 недели, 151 мг/организм/4 недели, 151,5 мг/организм/4 недели, 152 мг/организм/4 недели, 152,5 мг/организм/4 недели, 153 мг/организм/4 недели, 153,5 мг/организм/4 недели, 154 мг/организм/4 недели, 154,5 мг/организм/4 недели, 155 мг/организм/4 недели, 155,5 мг/организм/4 недели, 156 мг/организм/4 недели, 156,5 мг/организм/4 недели, 157 мг/организм/4 недели, 157,5 мг/организм/4 недели, 158 мг/организм/4 недели, 158,5 мг/организм/4 недели, 159 мг/организм/4 недели, 159,5 мг/организм/4 недели, 160 мг/организм/4 недели, 160,5 мг/организм/4 недели, 161 мг/организм/4 недели, 161,5 мг/организм/4 недели, 162 мг/организм/4 недели, 162,5 мг/организм/4 недели, 163 мг/организм/4 недели, 163,5 мг/организм/4 недели, 164 мг/организм/4 недели, 164,5 мг/организм/4 недели, 165 мг/организм/4 недели, 165,5 мг/организм/4 недели, 166 мг/организм/4 недели, 166,5 мг/организм/4 недели, 167 мг/организм/4 недели, 167,5 мг/организм/4 недели, 168 мг/организм/4 недели, 168,5 мг/организм/4 недели, 169 мг/организм/4 недели, 169,5 мг/организм/4 недели, 170 мг/организм/4 недели, 170,5 мг/организм/4 недели, 171 мг/организм/4 недели, 171,5 мг/организм/4 недели, 172 мг/организм/4 недели, 172,5 мг/организм/4 недели, 173 мг/организм/4 недели, 173,5 мг/организм/4 недели, 174 мг/организм/4 недели,

174,5 мг/организм/4 недели, 175 мг/организм/4 недели, 175,5 мг/организм/4 недели, 176 мг/организм/4 недели, 176,5 мг/организм/4 недели, 177 мг/организм/4 недели, 177,5 мг/организм/4 недели, 178 мг/организм/4 недели, 178,5 мг/организм/4 недели, 179 мг/организм/4 недели, 179,5 мг/организм/4 недели, 180 мг/организм/4 недели, 180,5 мг/организм/4 недели, 181 мг/организм/4 недели, 181,5 мг/организм/4 недели, 182 мг/организм/4 недели, 182,5 мг/организм/4 недели, 183 мг/организм/4 недели, 183,5 мг/организм/4 недели, 184 мг/организм/4 недели, 184,5 мг/организм/4 недели, 185 мг/организм/4 недели, 185,5 мг/организм/4 недели, 186 мг/организм/4 недели, 186,5 мг/организм/4 недели, 187 мг/организм/4 недели, 187,5 мг/организм/4 недели, 188 мг/организм/4 недели, 188,5 мг/организм/4 недели, 189 мг/организм/4 недели, 189,5 мг/организм/4 недели, 190 мг/организм/4 недели, 190,5 мг/организм/4 недели, 191 мг/организм/4 недели, 191,5 мг/организм/4 недели, 192 мг/организм/4 недели, 192,5 мг/организм/4 недели, 193 мг/организм/4 недели, 193,5 мг/организм/4 недели, 194 мг/организм/4 недели, 194,5 мг/организм/4 недели, 195 мг/организм/4 недели, 195,5 мг/организм/4 недели, 196 мг/организм/4 недели, 196,5 мг/организм/4 недели, 197 мг/организм/4 недели, 197,5 мг/организм/4 недели, 198 мг/организм/4 недели, 198,5 мг/организм/4 недели, 199 мг/организм/4 недели, 199,5 мг/организм/4 недели, или 200 мг/организм/4 недели. В другом варианте согласно неограничивающему варианту антагонист IL-31 по изобретению можно вводить, например, в дозировке 50 мг/организм/6 недель, 50.5 мг/организм/6 недель, 51 мг/организм/6 недель, 51,5 мг/организм/6 недель, 52 мг/организм/6 недель, 52,5 мг/организм/6 недель, 53 мг/организм/6 недель, 53,5 мг/организм/6 недель, 54 мг/организм/6 недель, 54,5 мг/организм/6 недель, 55 мг/организм/6 недель, 55,5 мг/организм/6 недель, 56 мг/организм/6 недель, 56,5 мг/организм/6 недель, 57 мг/организм/6 недель, 57,5 мг/организм/6 недель, 58 мг/организм/6 недель, 58,5 мг/организм/6 недель, 59 мг/организм/6 недель, 59,5 мг/организм/6 недель, 60 мг/организм/6 недель, 60,5 мг/организм/6 недель, 61 мг/организм/6 недель, 61,5 мг/организм/6 недель, 62 мг/организм/6 недель, 62,5 мг/организм/6 недель, 63 мг/организм/6 недель, 63,5 мг/организм/6 недель, 64 мг/организм/6 недель, 64,5 мг/организм/6 недель, 65 мг/организм/6 недель, 65,5 мг/организм/6 недель, 66 мг/организм/6 недель, 66,5 мг/организм/6 недель, 67 мг/организм/6 недель, 67,5

мг/организм/6 недель, 68 мг/организм/6 недель, 68,5 мг/организм/6 недель, 69 мг/организм/6 недель, 69,5 мг/организм/6 недель, 70 мг/организм/6 недель, 70,5 мг/организм/6 недель, 71 мг/организм/6 недель, 71,5 мг/организм/6 недель, 72 мг/организм/6 недель, 72,5 мг/организм/6 недель, 73 мг/организм/6 недель, 73,5 мг/организм/6 недель, 74 мг/организм/6 недель, 74,5 мг/организм/6 недель, 75 мг/организм/6 недель, 75,5 мг/организм/6 недель, 76 мг/организм/6 недель, 76,5 мг/организм/6 недель, 77 мг/организм/6 недель, 77,5 мг/организм/6 недель, 78 мг/организм/6 недель, 78,5 мг/организм/6 недель, 79 мг/организм/6 недель, 79,5 мг/организм/6 недель, 80 мг/организм/6 недель, 80,5 мг/организм/6 недель, 81 мг/организм/6 недель, 81,5 мг/организм/6 недель, 82 мг/организм/6 недель, 82,5 мг/организм/6 недель, 83 мг/организм/6 недель, 83,5 мг/организм/6 недель, 84 мг/организм/6 недель, 84,5 мг/организм/6 недель, 85 мг/организм/6 недель, 85,5 мг/организм/6 недель, 86 мг/организм/6 недель, 86,5 мг/организм/6 недель, 87 мг/организм/6 недель, 87,5 мг/организм/6 недель, 88 мг/организм/6 недель, 88,5 мг/организм/6 недель, 89 мг/организм/6 недель, 89,5 мг/организм/6 недель, 90 мг/организм/6 недель, 90,5 мг/организм/6 недель, 91 мг/организм/6 недель, 91,5 мг/организм/6 недель, 92 мг/организм/6 недель, 92,5 мг/организм/6 недель, 93 мг/организм/6 недель, 93,5 мг/организм/6 недель, 94 мг/организм/6 недель, 94,5 мг/организм/6 недель, 95 мг/организм/6 недель, 95,5 мг/организм/6 недель, 96 мг/организм/6 недель, 96,5 мг/организм/6 недель, 97 мг/организм/6 недель, 97,5 мг/организм/6 недель, 98 мг/организм/6 недель, 98,5 мг/организм/6 недель, 99 мг/организм/6 недель, 99,5 мг/организм/6 недель, 100 мг/организм/6 недель, 100,5 мг/организм/6 недель, 101 мг/организм/6 недель, 101,5 мг/организм/6 недель, 102 мг/организм/6 недель, 102,5 мг/организм/6 недель, 103 мг/организм/6 недель, 103,5 мг/организм/6 недель, 104 мг/организм/6 недель, 104,5 мг/организм/6 недель, 105 мг/организм/6 недель, 105,5 мг/организм/6 недель, 106 мг/организм/6 недель, 106,5 мг/организм/6 недель, 107 мг/организм/6 недель, 107,5 мг/организм/6 недель, 108 мг/организм/6 недель, 108,5 мг/организм/6 недель, 109 мг/организм/6 недель, 109,5 мг/организм/6 недель, 110 мг/организм/6 недель, 110,5 мг/организм/6 недель, 111 мг/организм/6 недель, 111,5 мг/организм/6 недель, 112 мг/организм/6 недель, 112,5 мг/организм/6 недель, 113 мг/организм/6 недель, 113,5 мг/организм/6 недель, 114 мг/организм/6 недель, 114,5 мг/организм/6 недель, 115 мг/организм/6 недель, 115,5 мг/организм/6

недель, 116 мг/организм/6 недель, 116,5 мг/организм/6 недель, 117 мг/организм/6 недель, 117,5 мг/организм/6 недель, 118 мг/организм/6 недель, 118,5 мг/организм/6 недель, 119 мг/организм/6 недель, 119,5 мг/организм/6 недель, 120 мг/организм/6 недель, 120,5 мг/организм/6 недель, 121 мг/организм/6 недель, 121,5 мг/организм/6 недель, 122 мг/организм/6 недель, 122,5 мг/организм/6 недель, 123 мг/организм/6 недель, 123,5 мг/организм/6 недель, 124 мг/организм/6 недель, 124,5 мг/организм/6 недель, 125 мг/организм/6 недель, 125,5 мг/организм/6 недель, 126 мг/организм/6 недель, 126,5 мг/организм/6 недель, 127 мг/организм/6 недель, 127,5 мг/организм/6 недель, 128 мг/организм/6 недель, 128,5 мг/организм/6 недель, 129 мг/организм/6 недель, 129,5 мг/организм/6 недель, 130 мг/организм/6 недель, 130,5 мг/организм/6 недель, 131 мг/организм/6 недель, 131,5 мг/организм/6 недель, 132 мг/организм/6 недель, 132,5 мг/организм/6 недель, 133 мг/организм/6 недель, 133,5 мг/организм/6 недель, 134 мг/организм/6 недель, 134,5 мг/организм/6 недель, 135 мг/организм/6 недель, 135,5 мг/организм/6 недель, 136 мг/организм/6 недель, 136,5 мг/организм/6 недель, 137 мг/организм/6 недель, 137,5 мг/организм/6 недель, 138 мг/организм/6 недель, 138,5 мг/организм/6 недель, 139 мг/организм/6 недель, 139,5 мг/организм/6 недель, 140 мг/организм/6 недель, 140,5 мг/организм/6 недель, 141 мг/организм/6 недель, 141,5 мг/организм/6 недель, 142 мг/организм/6 недель, 142,5 мг/организм/6 недель, 143 мг/организм/6 недель, 143,5 мг/организм/6 недель, 144 мг/организм/6 недель, 144,5 мг/организм/6 недель, 145 мг/организм/6 недель, 145,5 мг/организм/6 недель, 146 мг/организм/6 недель, 146,5 мг/организм/6 недель, 147 мг/организм/6 недель, 147,5 мг/организм/6 недель, 148 мг/организм/6 недель, 148,5 мг/организм/6 недель, 149 мг/организм/6 недель, 149,5 мг/организм/6 недель, 150 мг/организм/6 недель, 150,5 мг/организм/6 недель, 151 мг/организм/6 недель, 151,5 мг/организм/6 недель, 152 мг/организм/6 недель, 152,5 мг/организм/6 недель, 153 мг/организм/6 недель, 153,5 мг/организм/6 недель, 154 мг/организм/6 недель, 154,5 мг/организм/6 недель, 155 мг/организм/6 недель, 155,5 мг/организм/6 недель, 156 мг/организм/6 недель, 156,5 мг/организм/6 недель, 157 мг/организм/6 недель, 157,5 мг/организм/6 недель, 158 мг/организм/6 недель, 158,5 мг/организм/6 недель, 159 мг/организм/6 недель, 159,5 мг/организм/6 недель, 160 мг/организм/6 недель, 160,5 мг/организм/6 недель, 161 мг/организм/6 недель, 161,5 мг/организм/6 недель, 162

мг/организм/6 недель, 162,5 мг/организм/6 недель, 163 мг/организм/6 недель, 163,5 мг/организм/6 недель, 164 мг/организм/6 недель, 164,5 мг/организм/6 недель, 165 мг/организм/6 недель, 165,5 мг/организм/6 недель, 166 мг/организм/6 недель, 166,5 мг/организм/6 недель, 167 мг/организм/6 недель, 167,5 мг/организм/6 недель, 168 мг/организм/6 недель, 168,5 мг/организм/6 недель, 169 мг/организм/6 недель, 169,5 мг/организм/6 недель 170 мг/организм/6 недель, 170,5 мг/организм/6 недель, 171 мг/организм/6 недель, 171,5 мг/организм/6 недель, 172 мг/организм/6 недель, 172,5 мг/организм/6 недель, 173 мг/организм/6 недель, 173,5 мг/организм/6 недель, 174 мг/организм/6 недель, 174,5 мг/организм/6 недель, 175 мг/организм/6 недель, 175,5 мг/организм/6 недель, 176 мг/организм/6 недель, 176,5 мг/организм/6 недель, 177 мг/организм/6 недель, 177,5 мг/организм/6 недель, 178 мг/организм/6 недель, 178,5 мг/организм/6 недель, 179 мг/организм/6 недель, 179,5 мг/организм/6 недель, 180 мг/организм/6 недель, 180,5 мг/организм/6 недель, 181 мг/организм/6 недель, 181,5 мг/организм/6 недель, 182 мг/организм/6 недель, 182,5 мг/организм/6 недель, 183 мг/организм/6 недель, 183,5 мг/организм/6 недель, 184 мг/организм/6 недель, 184,5 мг/организм/6 недель, 185 мг/организм/6 недель, 185,5 мг/организм/6 недель, 186 мг/организм/6 недель, 186,5 мг/организм/6 недель, 187 мг/организм/6 недель, 187,5 мг/организм/6 недель, мг/организм/6 недель, 188,5 мг/организм/6 недель, 189 мг/организм/6 недель, 189,5 мг/организм/6 недель, 190 мг/организм/6 недель, 190,5 мг/организм/6 недель, 191 мг/организм/6 недель, 191,5 мг/организм/6 недель, 192 мг/организм/6 недель, 192,5 мг/организм/6 недель, 193 мг/организм/6 недель, 193,5 мг/организм/6 недель, 194 мг/организм/6 недель, 194,5 мг/организм/6 недель, 195 мг/организм/6 недель, 195,5 мг/организм/6 недель, 196 мг/организм/6 недель, 196,5 мг/организм/6 недель, 197 мг/организм/6 недель, 197,5 мг/организм/6 недель, 198 мг/организм/6 недель, 198,5 мг/организм/6 недель, 199 мг/организм/6 недель, 199,5 мг/организм/6 недель, или 200 мг/организм/6 недель. В другом неограничивающем варианте антагонист IL-31 по настоящему изобретению можно вводить, например, в дозировке 50 мг/организм/8 недель, 50,5 мг/организм/8 недель, 51 мг/организм/8 недель, 51,5 мг/организм/8 недель, 52 мг/организм/8 недель, 52,5 мг/организм/8 недель, 53 мг/организм/8 недель, 53,5 мг/организм/8 недель, 54 мг/организм/8 недель, 54,5 мг/организм/8 недель, 55 мг/организм/8 недель, 55,5 мг/организм/8

недель, 56 мг/организм/8 недель, 56,5 мг/организм/8 недель, 57 мг/организм/8 недель, 57,5 мг/организм/8 недель, 58 мг/организм/8 недель, 58,5 мг/организм/8 недель, 59 мг/организм/8 недель, 59,5 мг/организм/8 недель, 60 мг/организм/8 недель, 60,5 мг/организм/8 недель, 61 мг/организм/8 недель, 61,5 мг/организм/8 недель, 62 мг/организм/8 недель, 62,5 мг/организм/8 недель, 63 мг/организм/8 недель, 63,5 мг/организм/8 недель, 64 мг/организм/8 недель, 64,5 мг/организм/8 недель, 65 мг/организм/8 недель, 65,5 мг/организм/8 недель, 66 мг/организм/8 недель, 66,5 мг/организм/8 недель, 67 мг/организм/8 недель, 67,5 мг/организм/8 недель, 68 мг/организм/8 недель, 68,5 мг/организм/8 недель, 69 мг/организм/8 недель, 69,5 мг/организм/8 недель, 70 мг/организм/8 недель, 70,5 мг/организм/8 недель, 71 мг/организм/8 недель, 71,5 мг/организм/8 недель, 72 мг/организм/8 недель, 72,5 мг/организм/8 недель, 73 мг/организм/8 недель, 73,5 мг/организм/8 недель, 74 мг/организм/8 недель, 74,5 мг/организм/8 недель, 75 мг/организм/8 недель, 75,5 мг/организм/8 недель, 76 мг/организм/8 недель, 76,5 мг/организм/8 недель, 77 мг/организм/8 недель, 77,5 мг/организм/8 недель, 78 мг/организм/8 недель, 78,5 мг/организм/8 недель, 79 мг/организм/8 недель, 79,5 мг/организм/8 недель, 80 мг/организм/8 недель, 80,5 мг/организм/8 недель, 81 мг/организм/8 недель, 81,5 мг/организм/8 недель, 82 мг/организм/8 недель, 82,5 мг/организм/8 недель, 83 мг/организм/8 недель, 83,5 мг/организм/8 недель, 84 мг/организм/8 недель, 84,5 мг/организм/8 недель, 85 мг/организм/8 недель, 85,5 мг/организм/8 недель, 86 мг/организм/8 недель, 86,5 мг/организм/8 недель, 87 мг/организм/8 недель, 87,5 мг/организм/8 недель, 88 мг/организм/8 недель, 88,5 мг/организм/8 недель, 89 мг/организм/8 недель, 89,5 мг/организм/8 недель, 90 мг/организм/8 недель, 90,5 мг/организм/8 недель, 91 мг/организм/8 недель, 91,5 мг/организм/8 недель, 92 мг/организм/8 недель, 92,5 мг/организм/8 недель, 93 мг/организм/8 недель, 93,5 мг/организм/8 недель, 94 мг/организм/8 недель, 94,5 мг/организм/8 недель, 95 мг/организм/8 недель, 95,5 мг/организм/8 недель, 96 мг/организм/8 недель, 96,5 мг/организм/8 недель, 97 мг/организм/8 недель, 97,5 мг/организм/8 недель, 98 мг/организм/8 недель, 98,5 мг/организм/8 недель, 99 мг/организм/8 недель, 99,5 мг/организм/8 недель, 100 мг/организм/8 недель, 100,5 мг/организм/8 недель, 101 мг/организм/8 недель, 101,5 мг/организм/8 недель, 102 мг/организм/8 недель, 102,5 мг/организм/8 недель, 103 мг/организм/8 недель, 103,5 мг/организм/8 недель, 104 мг/организм/8 недель, 104,5 мг/организм/8

недель, 105 мг/организм/8 недель, 105,5 мг/организм/8 недель, 106 мг/организм/8 недель, 106,5 мг/организм/8 недель, 107 мг/организм/8 недель, 107,5 мг/организм/8 недель, 108 мг/организм/8 недель, 108,5 мг/организм/8 недель, 109 мг/организм/8 недель, 109,5 мг/организм/8 недель, 110 мг/организм/8 недель, 110,5 мг/организм/8 недель, 111 мг/организм/8 недель, 111,5 мг/организм/8 недель, 112 мг/организм/8 недель, 112,5 мг/организм/8 недель, 113 мг/организм/8 недель, 113,5 мг/организм/8 недель, 114 мг/организм/8 недель, 114,5 мг/организм/8 недель, 115 мг/организм/8 недель, 115,5 мг/организм/8 недель, 116 мг/организм/8 недель, 116,5 мг/организм/8 недель, 117 мг/организм/8 недель, 117,5 мг/организм/8 недель, 118 мг/организм/8 недель, 118,5 мг/организм/8 недель, 119 мг/организм/8 недель, 119,5 мг/организм/8 недель, 120 мг/организм/8 недель, 120,5 мг/организм/8 недель, 121 мг/организм/8 недель, 121,5 мг/организм/8 недель, 122 мг/организм/8 недель, 122,5 мг/организм/8 недель, 123 мг/организм/8 недель, 123,5 мг/организм/8 недель, 124 мг/организм/8 недель, 124,5 мг/организм/8 недель, 125 мг/организм/8 недель, 125,5 мг/организм/8 недель, 126 мг/организм/8 недель, 126,5 мг/организм/8 недель, 127 мг/организм/8 недель, 127,5 мг/организм/8 недель, 128 мг/организм/8 недель, 128,5 мг/организм/8 недель, 129 мг/организм/8 недель, 129,5 мг/организм/8 недель, 130 мг/организм/8 недель, 130,5 мг/организм/8 недель, 131 мг/организм/8 недель, 131,5 мг/организм/8 недель, 132 мг/организм/8 недель, 132,5 мг/организм/8 недель, 133 мг/организм/8 недель, 133,5 мг/организм/8 недель, 134 мг/организм/8 недель, 134,5 мг/организм/8 недель, 135 мг/организм/8 недель, 135,5 мг/организм/8 недель, 136 мг/организм/8 недель, 136,5 мг/организм/8 недель, 137 мг/организм/8 недель, 137,5 мг/организм/8 недель, 138 мг/организм/8 недель, 138,5 мг/организм/8 недель, 139 мг/организм/8 недель, 139,5 мг/организм/8 недель, 140 мг/организм/8 недель, 140,5 мг/организм/8 недель, 141 мг/организм/8 недель, 141,5 мг/организм/8 недель, 142 мг/организм/8 недель, 142,5 мг/организм/8 недель, 143 мг/организм/8 недель, 143,5 мг/организм/8 недель, 144 мг/организм/8 недель, 144,5 мг/организм/8 недель, 145 мг/организм/8 недель, 145,5 мг/организм/8 недель, 146 мг/организм/8 недель, 146,5 мг/организм/8 недель, 147 мг/организм/8 недель, 147,5 мг/организм/8 недель, 148 мг/организм/8 недель, 148,5 мг/организм/8 недель, 149 мг/организм/8 недель, 149,5 мг/организм/8 недель, 150 мг/организм/8 недель, 150,5 мг/организм/8 недель, 151

мг/организм/8 недель, 151,5 мг/организм/8 недель, 152 мг/организм/8 недель, 152,5 мг/организм/8 недель, 153 мг/организм/8 недель, 153,5 мг/организм/8 недель, 154 мг/организм/8 недель, 154,5 мг/организм/8 недель, 155 мг/организм/8 недель, 155,5 мг/организм/8 недель, 156 мг/организм/8 недель, 156,5 мг/организм/8 недель, 157 мг/организм/8 недель, 157,5 мг/организм/8 недель, 158 мг/организм/8 недель, 158,5 мг/организм/8 недель, 159 мг/организм/8 недель, мг/организм/8 недель, 160 мг/организм/8 недель, 160,5 мг/организм/8 недель, 161 мг/организм/8 недель, 161,5 мг/организм/8 недель, 162 мг/организм/8 недель, 162,5 мг/организм/8 недель, 163 мг/организм/8 недель, 163,5 мг/организм/8 недель, 164 мг/организм/8 недель, 164,5 мг/организм/8 недель, 165 мг/организм/8 недель, 165,5 мг/организм/8 недель, 166 мг/организм/8 недель, 166,5 мг/организм/8 недель, 167 мг/организм/8 недель, 167,5 мг/организм/8 недель, 168 мг/организм/8 недель, 168,5 мг/организм/8 недель, 169 мг/организм/8 недель, 169,5 мг/организм/8 недель, 170 мг/организм/8 недель, 170,5 мг/организм/8 недель, 171 мг/организм/8 недель, 171,5 мг/организм/8 недель, 172 мг/организм/8 недель, 172,5 мг/организм/8 недель, 173 мг/организм/8 недель, 173,5 мг/организм/8 недель, 174 мг/организм/8 недель, 174,5 мг/организм/8 недель, 175 мг/организм/8 недель, 175,5 мг/организм/8 недель, 176 мг/организм/8 недель, 176,5 мг/организм/8 недель, 177 мг/организм/8 недель, 177,5 мг/организм/8 недель, 178 мг/организм/8 недель, 178,5 мг/организм/8 недель, 179 мг/организм/8 недель, 179,5 мг/организм/8 недель, 180 мг/организм/8 недель, 180,5 мг/организм/8 недель, 181 мг/организм/8 недель, 181,5 мг/организм/8 недель, 182 мг/организм/8 недель, 182,5 мг/организм/8 недель, 183 мг/организм/8 недель, 183,5 мг/организм/8 недель, 184 мг/организм/8 недель, 184,5 мг/организм/8 недель, 185 мг/организм/8 недель, 185,5 мг/организм/8 недель, 186 мг/организм/8 недель, 186,5 мг/организм/8 недель, 187 мг/организм/8 недель, 187,5 мг/организм/8 недель, 188 мг/организм/8 недель, 188,5 мг/организм/8 недель, 189 мг/организм/8 недель, 189,5 мг/организм/8 недель, 190 мг/организм/8 недель, 190,5 мг/организм/8 недель, 191 мг/организм/8 недель, 191,5 мг/организм/8 недель, 192 мг/организм/8 недель, 192,5 мг/организм/8 недель, 193 мг/организм/8 недель, 193,5 мг/организм/8 недель, 194 мг/организм/8 недель, 194,5 мг/организм/8 недель, 195 мг/организм/8 недель, 195,5 мг/организм/8 недель, 196 мг/организм/8 недель, 196,5 мг/организм/8 недель, 197 мг/организм/8 недель,

мг/организм/8 недель, 197,5 мг/организм/8 недель, 198 мг/организм/8 недель, 198,5 мг/организм/8 недель, 199 мг/организм/8 недель, 199,5 мг/организм/8 недель, или 200 мг/организм/8 недель. В еще одном неограничивающем варианте антагонист IL-31 по настоящему изобретению можно вводить, например, в дозировке 50 мг/организм/10 недель, 50,5 мг/организм/10 недель, 51 мг/организм/10 недель, 51,5 мг/организм/10 недель, 52 мг/организм/10 недель, 52,5 мг/организм/10 недель, 53 мг/организм/10 недель, 53,5 мг/организм/10 недель, 54 мг/организм/10 недель, 54,5 мг/организм/10 недель, 55 мг/организм/10 недель, 55,5 мг/организм/10 недель, 56 мг/организм/10 недель, 56,5 мг/организм/10 недель, 57 мг/организм/10 недель, 57,5 мг/организм/10 недель, 58 мг/организм/10 недель, 58,5 мг/организм/10 недель, 59 мг/организм/10 недель, 59,5 мг/организм/10 недель, 60 мг/организм/10 недель, 60,5 мг/организм/10 недель, 61 мг/организм/10 недель, 61,5 мг/организм/10 недель, 62 мг/организм/10 недель, 62,5 мг/организм/10 недель, 63 мг/организм/10 недель, 63,5 мг/организм/10 недель, 64 мг/организм/10 недель, 64,5 мг/организм/10 недель, 65 мг/организм/10 недель, 65,5 мг/организм/10 недель, 66 мг/организм/10 недель, 66,5 мг/организм/10 недель, 67 мг/организм/10 недель, 67,5 мг/организм/10 недель, 68 мг/организм/10 недель, 68,5 мг/организм/10 недель, 69 мг/организм/10 недель, 69,5 мг/организм/10 недель, 70 мг/организм/10 недель, 70,5 мг/организм/10 недель, 71 мг/организм/10 недель, 71,5 мг/организм/10 недель, 72 мг/организм/10 недель, 72,5 мг/организм/10 недель, 73 мг/организм/10 недель, 73,5 мг/организм/10 недель, 74 мг/организм/10 недель, 74,5 мг/организм/10 недель, 75 мг/организм/10 недель, 75,5 мг/организм/10 недель, 76 мг/организм/10 недель, 76,5 мг/организм/10 недель, 77 мг/организм/10 недель, 77,5 мг/организм/10 недель, 78 мг/организм/10 недель, 78,5 мг/организм/10 недель, 79 мг/организм/10 недель, 79,5 мг/организм/10 недель, 80 мг/организм/10 недель, 80,5 мг/организм/10 недель, 81 мг/организм/10 недель, 81,5 мг/организм/10 недель, 82 мг/организм/10 недель, 82,5 мг/организм/10 недель, 83 мг/организм/10 недель, 83,5 мг/организм/10 недель, 84 мг/организм/10 недель, 84,5 мг/организм/10 недель, 85 мг/организм/10 недель, 85,5 мг/организм/10 недель, 86 мг/организм/10 недель, 86,5 мг/организм/10 недель, 87 мг/организм/10 недель, 87,5 мг/организм/10 недель, 88 мг/организм/10 недель, 88,5 мг/организм/10 недель, 89 мг/организм/10 недель, 89,5 мг/организм/10 недель, 90 мг/организм/10

недель, 90,5 мг/организм/10 недель, 91 мг/организм/10 недель, 91,5 мг/организм/10 недель, 92 мг/организм/10 недель, 92,5 мг/организм/10 недель, 93 мг/организм/10 недель, 93,5 мг/организм/10 недель, 94 мг/организм/10 недель, 94,5 мг/организм/10 недель, 95 мг/организм/10 недель, 95,5 мг/организм/10 недель, 96 мг/организм/10 недель, 96,5 мг/организм/10 недель, 97 мг/организм/10 недель, 97,5 мг/организм/10 недель, 98 мг/организм/10 недель, 98,5 мг/организм/10 недель, 99 мг/организм/10 недель, 99,5 мг/организм/10 недель, 100 мг/организм/10 недель, 100,5 мг/организм/10 недель, 101 мг/организм/10 недель, 101,5 мг/организм/10 недель, 102 мг/организм/10 недель, 102,5 мг/организм/10 недель, 103 мг/организм/10 недель, 103,5 мг/организм/10 недель, 104 мг/организм/10 недель, 104,5 мг/организм/10 недель, 105 мг/организм/10 недель, 105,5 мг/организм/10 недель, 106 мг/организм/10 недель, 106,5 мг/организм/10 недель, 107 мг/организм/10 недель, 107,5 мг/организм/10 недель, 108 мг/организм/10 недель, 108,5 мг/организм/10 недель, 109 мг/организм/10 недель, 109,5 мг/организм/10 недель, 110 мг/организм/10 недель, 110,5 мг/организм/10 недель, 111 мг/организм/10 недель, 111,5 мг/организм/10 недель, 112 мг/организм/10 недель, 112,5 мг/организм/10 недель, 113 мг/организм/10 недель, 113,5 мг/организм/10 недель, 114 мг/организм/10 недель, 114,5 мг/организм/10 недель, 115 мг/организм/10 недель, 115,5 мг/организм/10 недель, 116 мг/организм/10 недель, 116,5 мг/организм/10 недель, 117 мг/организм/10 недель, 117,5 мг/организм/10 недель, 118 мг/организм/10 недель, 118,5 мг/организм/10 недель, 119 мг/организм/10 недель, 119,5 мг/организм/10 недель, 120 мг/организм/10 недель, 120,5 мг/организм/10 недель, 121 мг/организм/10 недель, 121,5 мг/организм/10 недель, 122 мг/организм/10 недель, 122,5 мг/организм/10 недель, 123 мг/организм/10 недель, 123,5 мг/организм/10 недель, 124 мг/организм/10 недель, 124,5 мг/организм/10 недель, 125 мг/организм/10 недель, 125,5 мг/организм/10 недель, 126 мг/организм/10 недель, 126,5 мг/организм/10 недель, 127 мг/организм/10 недель, 127,5 мг/организм/10 недель, 128 мг/организм/10 недель, 128,5 мг/организм/10 недель, 129 мг/организм/10 недель, 129,5 мг/организм/10 недель, 130 мг/организм/10 недель, 130,5 мг/организм/10 недель, 131 мг/организм/10 недель, 131,5 мг/организм/10 недель, 132 мг/организм/10 недель, 132,5 мг/организм/10 недель, 133 мг/организм/10 недель, 133,5 мг/организм/10 недель, 134 мг/организм/10 недель, 134,5

мг/организм/10 недель, 135 мг/организм/10 недель, 135,5 мг/организм/10 недель, 136 мг/организм/10 недель, 136,5 мг/организм/10 недель, 137 мг/организм/10 недель, 137,5 мг/организм/10 недель, 138 мг/организм/10 недель, 138,5 мг/организм/10 недель, 139 мг/организм/10 недель, 139,5 мг/организм/10 недель, 140 мг/организм/10 недель, 140,5 мг/организм/10 недель, 141 мг/организм/10 недель, 141,5 мг/организм/10 недель, 142 мг/организм/10 недель, 142,5 мг/организм/10 недель, 143 мг/организм/10 недель, 143,5 мг/организм/10 недель, 144 мг/организм/10 недель, 144,5 мг/организм/10 недель, 145 мг/организм/10 недель, 145,5 мг/организм/10 недель, 146 мг/организм/10 недель, 146,5 мг/организм/10 недель, 147 мг/организм/10 недель, 147,5 мг/организм/10 недель, 148 мг/организм/10 недель, 148,5 мг/организм/10 недель, 149 мг/организм/10 недель, 149,5 мг/организм/10 недель, 150 мг/организм/10 недель, 150,5 мг/организм/10 недель, 151 мг/организм/10 недель, 151,5 мг/организм/10 недель, 152 мг/организм/10 недель, 152,5 мг/организм/10 недель, 153 мг/организм/10 недель, 153,5 мг/организм/10 недель, 154 мг/организм/10 недель, 154,5 мг/организм/10 недель, 155 мг/организм/10 недель, 155,5 мг/организм/10 недель, 156 мг/организм/10 недель, 156,5 мг/организм/10 недель, 157 мг/организм/10 недель, 157,5 мг/организм/10 недель, 158 мг/организм/10 недель, 158,5 мг/организм/10 недель, 159 мг/организм/10 недель, 159,5 мг/организм/10 недель, 160 мг/организм/10 недель, 160,5 мг/организм/10 недель, 161 мг/организм/10 недель, 161,5 мг/организм/10 недель, 162 мг/организм/10 недель, 162,5 мг/организм/10 недель, 163 мг/организм/10 недель, 163,5 мг/организм/10 недель, 164 мг/организм/10 недель, 164,5 мг/организм/10 недель, 165 мг/организм/10 недель, 165,5 мг/организм/10 недель, 166 мг/организм/10 недель, 166,5 мг/организм/10 недель, 167 мг/организм/10 недель, 167,5 мг/организм/10 недель, 168 мг/организм/10 недель, 168,5 мг/организм/10 недель, 169 мг/организм/10 недель, 169,5 мг/организм/10 недель, 170 мг/организм/10 недель, 170,5 мг/организм/10 недель, 171 мг/организм/10 недель, 171,5 мг/организм/10 недель, 172 мг/организм/10 недель, 172,5 мг/организм/10 недель, 173 мг/организм/10 недель, 173,5 мг/организм/10 недель, 174 мг/организм/10 недель, 174,5 мг/организм/10 недель, 175 мг/организм/10 недель, 175,5 мг/организм/10 недель, 176 мг/организм/10 недель, 176,5 мг/организм/10 недель, 177 мг/организм/10 недель, 177,5 мг/организм/10 недель, 178 мг/организм/10 недель, 178,5

мг/организм/10 недель, 179 мг/организм/10 недель, 179,5 мг/организм/10 недель, 180 мг/организм/10 недель, 180,5 мг/организм/10 недель, 181 мг/организм/10 недель, 181,5 мг/организм/10 недель, 182 мг/организм/10 недель, 182,5 мг/организм/10 недель, 183 мг/организм/10 недель, 183,5 мг/организм/10 недель, 184 мг/организм/10 недель, 184,5 мг/организм/10 недель, 185 мг/организм/10 недель, 185,5 мг/организм/10 недель, 186 мг/организм/10 недель, 186,5 мг/организм/10 недель, 187 мг/организм/10 недель, 187,5 мг/организм/10 недель, 188 мг/организм/10 недель, 188,5 мг/организм/10 недель, 189 мг/организм/10 недель, 189,5 мг/организм/10 недель, 190 мг/организм/10 недель, 190,5 мг/организм/10 недель, 191 мг/организм/10 недель, 191,5 мг/организм/10 недель, 192 мг/организм/10 недель, 192,5 мг/организм/10 недель, 193 мг/организм/10 недель, 193,5 мг/организм/10 недель, 194 мг/организм/10 недель, 194,5 мг/организм/10 недель, 195 мг/организм/10 недель, 195,5 мг/организм/10 недель, 196 мг/организм/10 недель, 196,5 мг/организм/10 недель, 197 мг/организм/10 недель, 197,5 мг/организм/10 недель, 198 мг/организм/10 недель, 198,5 мг/организм/10 недель, 199 мг/организм/10 недель, 199,5 мг/организм/10 недель, or 200 мг/организм/10 недель.

В одном неограничивающем варианте антагонист IL-31 по настоящему изобретению можно вводить, например, в дозировке 50 мг/организм/12 недель, 50,5 мг/организм/12 недель, 51 мг/организм/12 недель, 51,5 мг/организм/12 недель, 52 мг/организм/12 недель, 52,5 мг/организм/12 недель, 53 мг/организм/12 недель, 53,5 мг/организм/12 недель, 54 мг/организм/12 недель, 54,5 мг/организм/12 недель, 55 мг/организм/12 недель, 55,5 мг/организм/12 недель, 56 мг/организм/12 недель, 56,5 мг/организм/12 недель, 57 мг/организм/12 недель, 57,5 мг/организм/12 недель, 58 мг/организм/12 недель, 58,5 мг/организм/12 недель, 59 мг/организм/12 недель, 59,5 мг/организм/12 недель, 60 мг/организм/12 недель, 60,5 мг/организм/12 недель, 61 мг/организм/12 недель, 61,5 мг/организм/12 недель, 62 мг/организм/12 недель, 62,5 мг/организм/12 недель, 63 мг/организм/12 недель, 63,5 мг/организм/12 недель, 64 мг/организм/12 недель, 64,5 мг/организм/12 недель, 65 мг/организм/12 недель, 65,5 мг/организм/12 недель, 66 мг/организм/12 недель, 66,5 мг/организм/12 недель, 67 мг/организм/12 недель, 67,5 мг/организм/12 недель, 68 мг/организм/12 недель, 68,5 мг/организм/12 недель, 69 мг/организм/12 недель, 69,5 мг/организм/12 недель, 70

мг/организм/12 недель, 70,5 мг/организм/12 недель, 71 мг/организм/12 недель, 71,5 мг/организм/12 недель, 72 мг/организм/12 недель, 72,5 мг/организм/12 недель, 73 мг/организм/12 недель, 73,5 мг/организм/12 недель, 74 мг/организм/12 недель, 74,5 мг/организм/12 недель, 75 мг/организм/12 недель, 75,5 мг/организм/12 недель, 76 мг/организм/12 недель, 76,5 мг/организм/12 недель, 77 мг/организм/12 недель, 77,5 мг/организм/12 недель, 78 мг/организм/12 недель, 78,5 мг/организм/12 недель, 79 мг/организм/12 недель, 79,5 мг/организм/12 недель, 80 мг/организм/12 недель, 80,5 мг/организм/12 недель, 81 мг/организм/12 недель, 81,5 мг/организм/12 недель, 82 мг/организм/12 недель, 82,5 мг/организм/12 недель, 83 мг/организм/12 недель, 83,5 мг/организм/12 недель, 84 мг/организм/12 недель, 84,5 мг/организм/12 недель, 85 мг/организм/12 недель, 85,5 мг/организм/12 недель, 86 мг/организм/12 недель, 86,5 мг/организм/12 недель, 87 мг/организм/12 недель, 87,5 мг/организм/12 недель, 88 мг/организм/12 недель, 88,5 мг/организм/12 недель, 89 мг/организм/12 недель, 89,5 мг/организм/12 недель, 90 мг/организм/12 недель, 90,5 мг/организм/12 недель, 91 мг/организм/12 недель, 91,5 мг/организм/12 недель, 92 мг/организм/12 недель, 92,5 мг/организм/12 недель, 93 мг/организм/12 недель, 93,5 мг/организм/12 недель, 94 мг/организм/12 недель, 94,5 мг/организм/12 недель, 95 мг/организм/12 недель, 95,5 мг/организм/12 недель, 96 мг/организм/12 недель, 96,5 мг/организм/12 недель, 97 мг/организм/12 недель, 97,5 мг/организм/12 недель, 98 мг/организм/12 недель, 98,5 мг/организм/12 недель, 99 мг/организм/12 недель, 99,5 мг/организм/12 недель, 100 мг/организм/12 недель, 100,5 мг/организм/12 недель, 101 мг/организм/12 недель, 101,5 мг/организм/12 недель, 102 мг/организм/12 недель, 102,5 мг/организм/12 недель, 103 мг/организм/12 недель, 103,5 мг/организм/12 недель, 104 мг/организм/12 недель, 104,5 мг/организм/12 недель, 105 мг/организм/12 недель, 105,5 мг/организм/12 недель, 106 мг/организм/12 недель, 106,5 мг/организм/12 недель, 107 мг/организм/12 недель, 107,5 мг/организм/12 недель, 108 мг/организм/12 недель, 108,5 мг/организм/12 недель, 109 мг/организм/12 недель, 109,5 мг/организм/12 недель, 110 мг/организм/12 недель, 110,5 мг/организм/12 недель, 111 мг/организм/12 недель, 111,5 мг/организм/12 недель, 112 мг/организм/12 недель, 112,5 мг/организм/12 недель, 113 мг/организм/12 недель, 113,5 мг/организм/12 недель, 114 мг/организм/12 недель, 114,5 мг/организм/12 недель, 115 мг/организм/12 недель,

115,5 мг/организм/12 недель, 116 мг/организм/12 недель, 116,5 мг/организм/12 недель, 117 мг/организм/12 недель, 117,5 мг/организм/12 недель, 118 мг/организм/12 недель, 118,5 мг/организм/12 недель, 119 мг/организм/12 недель, 119,5 мг/организм/12 недель, 120 мг/организм/12 недель, 120,5 мг/организм/12 недель, 121 мг/организм/12 недель, 121,5 мг/организм/12 недель, 122 мг/организм/12 недель, 122,5 мг/организм/12 недель, 123 мг/организм/12 недель, 123,5 мг/организм/12 недель, 124 мг/организм/12 недель, 124,5 мг/организм/12 недель, 125 мг/организм/12 недель, 125,5 мг/организм/12 недель, 126 мг/организм/12 недель, 126,5 мг/организм/12 недель, 127 мг/организм/12 недель, 127,5 мг/организм/12 недель, 128 мг/организм/12 недель, 128,5 мг/организм/12 недель, 129 мг/организм/12 недель, 129,5 мг/организм/12 недель, 130 мг/организм/12 недель, 130,5 мг/организм/12 недель, 131 мг/организм/12 недель, 131,5 мг/организм/12 недель, 132 мг/организм/12 недель, 132,5 мг/организм/12 недель, 133 мг/организм/12 недель, 133,5 мг/организм/12 недель, 134 мг/организм/12 недель, 134,5 мг/организм/12 недель, 135 мг/организм/12 недель, 135,5 мг/организм/12 недель, 136 мг/организм/12 недель, 136,5 мг/организм/12 недель, 137 мг/организм/12 недель, 137,5 мг/организм/12 недель, 138 мг/организм/12 недель, 138,5 мг/организм/12 недель, 139 мг/организм/12 недель, 139,5 мг/организм/12 недель, 140 мг/организм/12 недель, 140,5 мг/организм/12 недель, 141 мг/организм/12 недель, 141,5 мг/организм/12 недель, 142 мг/организм/12 недель, 142,5 мг/организм/12 недель, 143 мг/организм/12 недель, 143,5 мг/организм/12 недель, 144 мг/организм/12 недель, 144,5 мг/организм/12 недель, 145 мг/организм/12 недель, 145,5 мг/организм/12 недель, 146 мг/организм/12 недель, 146,5 мг/организм/12 недель, 147 мг/организм/12 недель, 147,5 мг/организм/12 недель, 148 мг/организм/12 недель, 148,5 мг/организм/12 недель, 149 мг/организм/12 недель, 149,5 мг/организм/12 недель, 150 мг/организм/12 недель, 150,5 мг/организм/12 недель, 151 мг/организм/12 недель, 151,5 мг/организм/12 недель, 152 мг/организм/12 недель, 152,5 мг/организм/12 недель, 153 мг/организм/12 недель, 153,5 мг/организм/12 недель, 154 мг/организм/12 недель, 154,5 мг/организм/12 недель, 155 мг/организм/12 недель, 155,5 мг/организм/12 недель, 156 мг/организм/12 недель, 156,5 мг/организм/12 недель, 157 мг/организм/12 недель, 157,5 мг/организм/12 недель, 158 мг/организм/12 недель, 158,5 мг/организм/12 недель, 159 мг/организм/12 недель,

159,5 мг/организм/12 недель, 160 мг/организм/12 недель, 160,5 мг/организм/12 недель, 161 мг/организм/12 недель, 161,5 мг/организм/12 недель, 162 мг/организм/12 недель, 162,5 мг/организм/12 недель, 163 мг/организм/12 недель, 163,5 мг/организм/12 недель, 164 мг/организм/12 недель, 164,5 мг/организм/12 недель, 165 мг/организм/12 недель, 165,5 мг/организм/12 недель, 166 мг/организм/12 недель, 166,5 мг/организм/12 недель, 167 мг/организм/12 недель, 167,5 мг/организм/12 недель, 168 мг/организм/12 недель, 168,5 мг/организм/12 недель, 169 мг/организм/12 недель, 169,5 мг/организм/12 недель, 170 мг/организм/12 недель, 170,5 мг/организм/12 недель, 171 мг/организм/12 недель, 171,5 мг/организм/12 недель, 172 мг/организм/12 недель, 172,5 мг/организм/12 недель, 173 мг/организм/12 недель, 173,5 мг/организм/12 недель, 174 мг/организм/12 недель, 174,5 мг/организм/12 недель, 175 мг/организм/12 недель, 175,5 мг/организм/12 недель, 176 мг/организм/12 недель, 176,5 мг/организм/12 недель, 177 мг/организм/12 недель, 177,5 мг/организм/12 недель, 178 мг/организм/12 недель, 178,5 мг/организм/12 недель, 179 мг/организм/12 недель, 179,5 мг/организм/12 недель, 180 мг/организм/12 недель, 180,5 мг/организм/12 недель, 181 мг/организм/12 недель, 181,5 мг/организм/12 недель, 182 мг/организм/12 недель, 182,5 мг/организм/12 недель, 183 мг/организм/12 недель, 183,5 мг/организм/12 недель, 184 мг/организм/12 недель, 184,5 мг/организм/12 недель, 185 мг/организм/12 недель, 185,5 мг/организм/12 недель, 186 мг/организм/12 недель, 186,5 мг/организм/12 недель, 187 мг/организм/12 недель, 187,5 мг/организм/12 недель, 188 мг/организм/12 недель, 188,5 мг/организм/12 недель, 189 мг/организм/12 недель, 189,5 мг/организм/12 недель, 190 мг/организм/12 недель, 190,5 мг/организм/12 недель, 191 мг/организм/12 недель, 191,5 мг/организм/12 недель, 192 мг/организм/12 недель, 192,5 мг/организм/12 недель, 193 мг/организм/12 недель, 193,5 мг/организм/12 недель, 194 мг/организм/12 недель, 194,5 мг/организм/12 недель, 195 мг/организм/12 недель, 195,5 мг/организм/12 недель, 196 мг/организм/12 недель, 196,5 мг/организм/12 недель, 197 мг/организм/12 недель, 197,5 мг/организм/12 недель, 198 мг/организм/12 недель, 198,5 мг/организм/12 недель, 199 мг/организм/12 недель, 199,5 мг/организм/12 недель, или 200 мг/организм/12 недель.

Если антагонист IL-31 по настоящему изобретению вводят в описанном выше предварительно определенном интервале дозировки и в предварительно

определенной дозе (дозировке) субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки, указанный антагонист может непрерывно подавлять или улучшать состояние при уремическом зуде и, возможно, дополнительно вызвать регрессию различных симптомов, вызванных уремическим зудом (например, снижение качества жизни, ухудшение качества сна, ухудшение жизненного прогноза). Доза и интервал дозировки, при которых повторно вводят антагонист IL-31, определяются, например, с учетом эффективности и безопасности.

В одном варианте осуществления в качестве способа введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту можно выбрать пероральное или парентеральное введение. Как правило, если активный ингредиент представляет собой соединение с низкой молекулярной массой, можно выбрать пероральное или парентеральное введение, а если активный ингредиент представляет собой соединение с высокой молекулярной массой, парентеральное введение является предпочтительным, но не ограничиваясь только этим. Примеры парентерального введения включают инъекцию, назальное, легочное и чрескожное введение. Кроме того, примеры инъекций включают внутривенные, внутримышечные, внутрибрюшинные и подкожные инъекции. Используя эти способы введения, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить системным или местным методом.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно приготовить при объединении антагониста IL-31 в качестве активного ингредиента с фармацевтически приемлемыми носителями. Например, антагонист IL-31 можно комбинировать соответствующим образом с фармацевтически приемлемыми носителями или средами, такими как стерилизованная вода или солевой раствор, растительные масла, эмульгаторы, суспензии, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, ароматизаторы, эксципиенты, носители, консерванты и связующие агенты, и вводят в состав фармацевтического препарата. Примеры носителей включают легкую безводную кремниевую кислоту, лактозу, кристаллическую целлюлозу, маннит, крахмал, кальциевую соль кармеллозы, натриевую соль кармеллозы, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилацеталь диэтиламиноацетат,

поливинилпирролидон, желатин, триглицериды жирных кислот со средней длиной цепи, гидрированное полиоксиэтиленом касторовое масло 60, сахарозу, карбоксиметилцеллюлозу, кукурузный крахмал и неорганические соли. Количество активного ингредиента в этих препаратах может быть установлено соответствующим образом в пределах указанного диапазона доз.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ профилактики и/или лечения уремического зуда, включающий введение антагониста IL-31 субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом.

В этом случае антагонист IL-31 можно вводить субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом в дозе от 0,1 до 1000 мг/организм/от 1 дня до 12 недель, предпочтительно от 0,1 до 1000 мг/организм/2 недели, от 0,1 до 1000 мг/организм/4 недели или от 0,1 мг до 1000 мг/организм/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки. В другом варианте антагонист IL-31 можно вводить субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом в дозе от 0,01 мг до 10 мг/кг/от 1 дня до 12 недель, предпочтительно от 0,01 мг до 10 мг/кг/2 недели, от 0,01 мг до 10 мг /кг/4 недели или от 0,01 мг до 10 мг/кг/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки. Кроме того, антагонист IL-31 можно вводить субъекту с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом, у которого концентрация IL-31 в сыворотке равна или превышает предварительно определенное значение.

В конкретном варианте осуществления способ профилактики и/или лечения по настоящему изобретению может дополнительно включать отбор субъекта перед введением антагониста IL-31 в качестве субъекта для профилактики/лечения, если концентрация IL-31 в полученной у субъекта сыворотке равна или превышает предварительно определенное значение. Таким образом, в настоящем изобретении предлагается способ профилактики и/или лечения уремического зуда, включающий отбор субъекта, если концентрация IL-31 в полученной от субъекта сыворотке равна или превышает предварительно определенное значение, и введение антагониста IL-31 выбранному субъекту. Этот вариант осуществления может дополнительно включать измерение концентрации IL-31 в сыворотке, полученной от субъекта с уремическим зудом

или возможно с уремическим зудом, перед вышеупомянутым отбором. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ профилактики и/или лечения уремического зуда, включающий измерение концентрации IL-31 в сыворотке, полученной от субъекта с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом; определение степени ответной реакции субъекта на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31, если концентрация IL-31 равна или превышает предварительно определенное значение; и введение антагониста IL-31 субъекту, у которого наблюдалась ответная реакция на лечение. В другом варианте в приведенном выше варианте осуществления субъект с уремическим зудом или возможно с уремическим зудом, у которого концентрация IL-31 в сыворотке была измерена заранее, может быть выявлен как субъект с ответной реакцией на профилактику и/или лечение антагонистом IL-31, если концентрация IL-31 равна или превышает предварительно определенное значение.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соответственно предлагается продукт, содержащий по меньшей мере (i) контейнер (например, инъекцию), (ii) фармацевтическую композицию, содержащую антагонист IL-31 в качестве активного ингредиента в контейнере и (iii) документ с инструкцией по введению антагониста IL-31 в дозировках от 0,1 до 1000 мг/организм/от 1 дня до 12 недель или от 0,01 мг до 10 мг/кг/от 1 дня до 12 недель субъекту с уремическим зудом или возможно с таким симптомом, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки. Кроме того, к этому продукту могут прилагаться этикетка, шприц, игла для инъекций, фармакологически приемлемая среда, спиртовая хлопчатобумажная ткань, пластырь и т.п. Контейнер может представлять собой, например, флакон, стеклянный флакон или шприц, и его можно изготовлять из любого из различных материалов, таких как стекло и пластик. Контейнер содержит фармацевтическую композицию и снабжен выпускным отверстием, закрытым, например, резиновой пробкой. Контейнер снабжен, например, этикеткой, на которой указано, что фармацевтическая композиция предназначена для применения при профилактике или лечении выбранного патологического состояния.

Все технические документы, цитированные в данном контексте, в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылок.

Используемый в данном контексте союз «и/или» включает комбинацию терминов, используемых до и после союза «и/или», и подразумевается, что он включает все комбинации, в которых соответственно сочетаются «и» и «или».

Используемые в данном контексте термины применяются для иллюстрации конкретных вариантов осуществления, и их не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения. Если явно не описаны другие определения, термины (включая технические и научные термины), используемые в настоящем документе, следует интерпретировать как имеющие те же значения, которые широко используются специалистами в данной области техники, к которой относится настоящее раскрытие, и их не следует интерпретировать в какой-либо идеализированной форме или в чрезмерно формальном значении.

Термин «содержать», «содержит» или «содержащий», используемый в данном документе, предназначен для обозначения присутствия указанного объекта (объектов) (например, этапа (этапов), элемента (элементов) и значения (значений)), и не исключает присутствия другого объекта(ов) (например, этапа(ов), элемента(ов) и значения (значений)), если в контексте явно не указано иное.

Варианты осуществления настоящего раскрытия, которые описаны со ссылкой на схемы, могут быть представлены в широком смысле для ясной иллюстрации.

Численное значение, указанное в данном документе, можно рассматривать как находящееся в определенном интервале вариаций в свете общеизвестных сведений в данной области техники, если только это не противоречит контексту. Например, формулировку «1 мг» следует понимать как «приблизительно 1 мг» и она включает определенный интервал вариаций, основанных на раскрытии настоящего описания и общих знаниях в данной области техники. Кроме того, перечисление «от 1 до 5 раз», например, как оно используется в данном контексте, можно понимать как перечисление «1, 2, 3, 4 или 5 раз», как если бы конкретно и индивидуально повторялось каждое значение, если только оно не противоречит контексту. Кроме того, повторение «20, ... 25 раз», например, используемое в данном документе, можно понимать как перечисление «20, 21,

22, 23, 24 или 25 раз», как если бы конкретно и индивидуально повторялось каждое значение, если это не противоречит контексту. Более того перечисление, например, «от 1 до 5000 пг/мл», как используется в данном контексте, можно понимать как перечисление, например, «1 пг/мл, 2 пг/мл, 3 пг/мл, 4 пг/мл, 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл, 10 пг/мл, ... 15 пг/мл, ... 20 пг/мл, ... 25 пг/мл, . .. 30 пг/мл, ... 35 пг/мл, ... 40 пг/мл, ... 45 пг/мл, ... 50 пг/мл, ... 55 пг/мл, ... 60 пг/мл, ... 65 пг/мл, ... 70 пг/мл, ... 75 пг/мл, ... 80 пг/мл, ... 85 пг/мл, ... 90 пг /мл, ... 95 пг/мл, ... 100 пг/мл, ... 150 пг/мл, ... 200 пг/мл, ... 250 пг/мл, ... 300 пг/мл , ... 350 пг/мл, ... 400 пг/мл, ... 450 пг/мл, ... 500 пг/мл, ... 600 пг/мл, ... 700 пг/мл, . .. 800 пг/мл, ... 900 пг/мл, ... 1000 пг/мл, ... 2000 пг/мл, ... 3000 пг/мл, ... 4000 пг/мл, ... 5000 пг/мл», но не ограничиваясь только этим, если это не противоречит контексту. Более того формулировку «10 пг/мл, ... 15 пг/мл», например, используемую в данном контексте, можно понимать как «10 пг/мл, 11 пг/мл, 12 пг/мл, 13 пг/мл, 14 пг/мл или 15 пг/мл», как если бы было перечислено конкретно и отдельно каждое значение, если только это не противоречит контексту. Поэтому, естественно, специалисту в данной области прямо и недвусмысленно представляется очевидным, что перечисление «от 1 до 5000 пг/мл», например, предназначено для конкретного и индивидуального перечисления таких значений, как 100 пг/мл, 224 пг/мл, и 1500 пг/мл. Та же самая интерпретация применяется соответственно к числовым значениям, указанным в данном документе, если только это не противоречит контексту, и, кроме того, специалисту в данной области техники, естественно, прямо и недвусмысленно представляется очевидным, что каждое значение приведено конкретно и индивидуально.

Примеры

Настоящее изобретение будет ниже более подробно описано с использованием примеров, однако настоящее изобретение не ограничивается только ими.

Пример 1

Получение антитела против IL-31RA человека

Антитело anti-CIM331 (немолизумаб) против IL-31RA человека (которое определяется аминокислотными последовательностями H цепи: SEQ ID NO: 9, L цепи: SEQ ID NO: 10) получали с использованием способа, известного

специалистам в данной области техники, в соответствии с раскрытием вышеупомянутого патентного документа. Как описано в заявке WO 2010/064697, CIM331 характеризуется нейтрализующей активностью в отношении IL-31RA человека и IL-31RA яванских макак.

Пример 2

В отношении неклинического исследования, предшествовавшего клиническому исследованию CIM331, был установлен следующий важный факт, который следует отметить. Взаимодействие антиген-антитело CIM331 с IL-31RA каждого животного: мыши, крысы и кролика оценивали с использованием набора Biacore (Biacore T100 фирмы GE Healthcare)) и метода, известного специалистам в данной области техники. В результате было установлено, что CIM331 не проявляет перекрестной реактивности с IL-31RA ни у одной из мышей, крыс и кроликов (Sakurai T, Esaki K, Cross-reactivity of CH5427227 with NR10 (IL-31RA) from mice, rats and rabbits (Study No. TOX08-0198S). Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Внутренний отчет, 2010 г.).

Таким образом, для подтверждения описанного ниже эффекта в отношении дозировки CIM331 у людей и интервала дозировки даже специалисту в данной области техники необходимо фактическое введение CIM331 людям или необходимо введение CIM331 с использованием модели человека (например, яванских макак), проявляющего перекрестную реактивность, и после этого возможно предсказание эффекта при экстраполяции результатов на людей.

Пример 3A

Подавляющее действие подкожного введения CIM331 на индуцированный IL-31 зуд у яванских макак

Было изучено влияние подкожного введения CIM331 на зуд, вызванный внутривенным введением яванским макакам IL-31 яванских макак. Частоту поведения при зуде измеряли в виде индекса реактивности на зуд. Частоту поведения при зуде измеряли визуально при просмотре видеозаписей (в течение 2 ч) поведения каждой обезьяны, и движение при расчёсывании части тела передней ногой или задней ногой принимали за один случай поведения при зуде. Однако случай поведения при зуде, который заканчивался одним или двумя движениями расчесывания, исключали из частоты поведения при зуде, поскольку их считали случайными событиями.

Сначала, до введения CIM331, поведение каждого животного, которому не вводили IL-31, регистрировали видеокамерой (в течение 2 ч). Затем поведение каждого животного наблюдали при воспроизведении видео, и частоту поведения животного при зуде, которому не вводили IL-31 яванских макак, измеряли с использованием вышеупомянутого метода.

Однократную подкожную дозу 0,2 или 1 мг/кг CIM331 вводили яванским макакам, и частоту поведения при зуде после введения IL-31 яванских макак измеряли, как указано ниже для оценки эффекта подкожного введения CIM331. Однократную подкожную дозу 0,2 мг/кг CIM331 вводили яванским макакам, а дозу 1 мкг/кг IL-31 яванских макак вводили внутривенно перед подкожным введением CIM331 и в дни 3, 15, 28, 42, 56, 56 и 93 после подкожного введения CIM331. После введения IL-31 яванских макак индивидуальное поведение животных регистрировали с использованием видеокамеры (в течение 2 ч). Аналогичным образом, однократную подкожную дозу 1 мг/кг CIM331 вводили яванским макакам, и 1 мкг/кг IL-31 яванских макак вводили внутривенно перед подкожным введением CIM331 и в дни 28, 42, 56, 77 , 79, 81, 84 и 93 после подкожного введения CIM331. После введения IL-31 яванских макак индивидуальное поведение животного регистрировали с использованием видеокамеры (в течение 2 ч). Затем индивидуальное поведение животных наблюдали при воспроизведении видео, и частоту поведения при зуде после введения IL-31 яванских макак измеряли с использованием вышеупомянутого метода.

Было подтверждено, что введение IL-31 яванских макак перед введением CIM331 вызывало зуд таким образом, что наблюдалось увеличение частоты поведения при зуде по сравнению с частотой поведения при зуде до введения IL-31 яванских макак. Также было подтверждено, что при введении однократной подкожной дозы CIM331 яванским макакам снижается частота поведения при зуде после введения IL-31 яванских макак.

Было установлено, что при введении однократной подкожной дозы 0,2 мг/кг CIM331 яванским макакам снижается среднее значение частоты поведения при зуде после введения IL-31 яванских макак по данным оценки в день 3 после введения CIM331, по сравнению с аналогичным значением до введения CIM331; а также было установлено, что оно снижает среднее значение частоты поведения

при зуде после введения IL-31 яванских макак даже в день 42 после введения CIM331 (фиг. 6). Кроме того, было установлено, что однократное подкожное введение CIM331 в дозе 1 мг/кг снижает среднее значение частоты поведения при зуде после введения IL-31 яванских макак даже в день 77 после введения CIM331 (фиг. 7).

Для оптимизации дозы для человека эффективную концентрацию CIM331 в плазме определяли по результатам исследования с использованием модели зуда *in vivo*, IL-31-индуцированного у яванских макак, где системный зуд индуцировали введением яванским макакам IL-31 яванских макак. В данном исследовании CIM331 вводили внутривенно той же особи яванских макак при постепенном увеличении дозы от 3 до 100 мкг/кг (3, 10, 40, 60 и 100 мкг/кг) для повышения концентрации в плазме. На следующий день после введения CIM331 на каждом этапе отбирали кровь для измерения концентрации CIM331 в плазме. Кроме того, поведение при зуде, вызванное внутривенным введением 1 мкг/кг IL-31 яванских макак, регистрировали с использованием видеокамеры в течение 2 ч после введения и измеряли частоту поведения при зуде.

Для измерения частоты поведения при зуде наблюдали за поведением макак, зарегистрированное с использованием видеокамеры (2 ч), и движение расчесывания части тела передней или задней ногой считали одним проявлением поведения при зуде. Однако поведение при зуде, которое заканчивалось одним или двумя движениями расчесывания, исключали из частоты поведения при зуде, поскольку их считали случайными событиями. При внутривенном введении CIM331 при постепенном увеличении дозы средняя концентрация CIM331 в плазме на следующий день после введения CIM331 постепенно повышалась в зависимости от дозы. CIM331 характеризовался очевидным подавляющим действием на зуд, вызванный IL-31 яванских макак, после введения 40 мкг/кг CIM331 (средняя концентрация в плазме на следующий день после введения составляла 670 нг/мл). Среднюю концентрацию в плазме 670 нг/мл определяли как оцененную эффективную концентрацию CIM331 в сыворотке человека. Было установлено, что фармакокинетические параметры (ФК) антител *in vivo* являются сходными у человека и яванского макака (Jennifer Q. Dong и др., Quantitative Prediction of Human Pharmacokinetics for Monoclonal Antibodies. Clin Pharmacokinet, т. 50, № 2, сс. 131-142 (2011), Jie Ling и др.,

Interspecies Scaling of Therapeutic Monoclonal Antibodies: Initial Look. J Clin Pharmacol, т. 49, № 12, сс. 1382-1402 (2009), Rong Deng и др., Projecting human pharmacokinetics of therapeutic antibodies from nonclinical data mAbs, т. 3, № 1, сс. 61-66 (2011)). Таким образом, параметры ФК, полученные нелинейным анализом данных по изменению концентрации CIM331 в плазме крови при исследовании параметров ФК яванских макак, использовали в качестве прогнозируемых значений параметров ФК у человека. Для нелинейного анализа использовали нелинейную аналитическую модель, основанную на уравнении Михаэлиса-Ментен, как показано на фиг. 8.

После внутривенного и подкожного введения CIM331 в дозах 0,04 мг/кг, 0,2 мг/кг и 1,0 мг/кг яванским макакам средние значения изменения концентрации CIM331 в плазме для соответствующих групп одновременно применяли к описанной выше модели и рассчитывали оптимальные параметры. С использованием полученных параметров предсказывали изменения концентрации в сыворотке, которые могут наблюдаться в результате введения CIM331 человеку. Было предсказано, что при введении 1 мг/кг CIM331 человеку концентрация CIM331 в сыворотке будет составлять не менее 670 нг/мл, т.е. оцененная эффективная концентрация CIM331 в сыворотке у человека будет поддерживаться в течение 56 дней (фиг. 9). Доза 1 мг/кг, при которой ожидается, что CIM331 способен надежно поддерживать эффект ингибирования передачи сигналов IL-31 в течение 1 месяца или дольше, была определена в качестве ожидаемой клинической оптимальной дозы.

Пример 3Б

Однократное подкожное введение пациентам с атопическим дерматитом

В группах исследуемых лекарственных средств в фазе I исследования однократной дозы, одну из доз CIM331 0,3 мг/кг, 1 мг/кг и 3 мг/кг на массу тела и плацебо вводили подкожно в виде однократной дозы в брюшную полость каждому из 36 пациентов с атопическим дерматитом, отвечающих следующим критериям, по 9 пациентов в каждой группе.

В качестве пациентов, которым вводили CIM331, выбирали пациентов с атопическим дерматитом, которые соответствовали следующим критериям, несмотря на то что они проходили курс лечения местными стероидами в течение 12 недель или более:

Индекс степени распространенности и тяжести экземы 10 или более баллов и сыпь с интенсивным воспалением, поражающая 5% или более площади поверхности тела.

Суммарный показатель 4 и более при оценке степени расчесывания при зуде в дневное и ночное время по классификации тяжести Ширатори.

Среднее значение зуда по шкале VAS ≥ 50 мм.

Для использования в качестве исследуемого лекарственного средства состав получали при заполнении флакона раствором объемом 1 мл, содержащим 100 мг антитела CIM331 в 1 мл, или при разбавлении раствора до концентрации, предназначенной для введения. В качестве плацебо использовали солевой раствор.

(3-1) Конечный показатель: зуд

Интенсивность зуда оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (VAS). VAS состоит из прямой линии длиной 100 мм, на которой пациенты сами указывают интенсивность расчесывания при пробуждении и перед сном, проводя линию от 0 до 100 мм, где 0 мм соответствует отсутствию расчесывания, а 100 мм — расчесыванию в тяжелой степени, которое пациенты с атопическим дерматитом испытывали в прошлом. Пациенты вели записи каждый день в течение периода исследования.

В результате группа плацебо характеризовалась изменением VAS примерно на 20%, в то время как все группы, которым вводили CIM331, характеризовались снижением VAS на неделе 1 после введения и поддержанием снижения приблизительно на 50% даже на неделе 4 после введения и далее (фиг. 1).

(3-2) Конечный параметр: дерматит

Индекс распространенности и тяжести экземы (EASI) представляет собой инструмент для оценки тяжести и диапазона атопического дерматита. Степень и размеры экземы в определенных пораженных участках оценивали для каждой из четырех областей, т.е. головы и шеи, верхней конечности, тела и нижней конечности, а также степени покраснения (эритемы), толщины (уплотнение, папулы и отек), царапин (следы расчесов) и лихенификацию оценивали по шкале (0) нет, (1) легкая, (2) умеренная и (3) тяжелая. В ходе клинического

исследования врач проводил оценку с периодичностью 1 раз на неделе 1 или неделе 2.

Среднюю вариабельность в баллах по шкале EASI на неделе 4 после введения по сравнению с исходным уровнем анализировали в соответствии со снижением оценки зуда в % по шкале VAS на неделе 4 после введения (т.е. снижение в процентах на 50% и более).

В результате в группе со снижением оценки зуда по VAS в процентах на 50% и более средняя вариабельность по шкале EASI составила -11,5 балла, а снижение по шкале EASI оказалось больше по сравнению с группой плацебо или группой, в которой снижение зуда по VAS в процентах оказалось менее чем на 50% (фиг. 2).

(3-3) Конечный показатель: качество жизни (QOL)

(3-3-1) Сон

Аппарат Actiwatch (зарегистрированная торговая марка) представляет собой неинвазивное измерительное устройство, предназначенное для ношения на запястье, которое фиксирует, записывает и сохраняет движения запястья, которые являются показателем системных движений, в то время как пользователь может вести себя свободно. Субъекты носили это устройство до недели 4 после введения. Другие параметры, включая фактическое время от засыпания до пробуждения, латентный период сна и эффективность сна, измеряли с использованием объективного метода. Эффективность сна рассчитывали с использованием следующего уравнения: [Выражение 1]

Эффективность сна = Реальная продолжительность сна/Время пребывания в кровати

В результате, несмотря на то что эффективность сна составляла примерно 60% во всех группах до введения, все группы, которым вводили дозы CIM331, характеризовались улучшением эффективности сна на неделе 1 после введения и улучшением примерно до 80% на неделе 4 после введения (фиг. 3).

(3-3-2) Индекс DLQI

Дерматологический индекс качества жизни представляет собой дерматологический инструмент DLQI для оценки качества жизни (Finlay и др., (1994)) и состоит из 10 вопросов. Вопросы DLQI можно сгруппировать по следующим шести пунктам: симптомы и ощущения, повседневная деятельность,

отдых, работа и учеба, личные отношения и лечение. DLQI определяют при сложении баллов по всем пунктам вопросника. Максимальный балл равен 30, а минимальный балл равен 0. Более высокий балл указывает на более низкое качество жизни.

Пациенты вели записи каждые 2 или 4 недели. В результате на неделе 4 после введения группа плацебо характеризовалась снижением в среднем на 0,7 балла, в то время как группы CIM331 характеризовались снижением в среднем на 5,4–6,3 балла.

(3-4) Конечный показатель: количество использованных местных стероидов.

Местный стероид (локоид (зарегистрированная торговая марка); гидрокортизона бутират) использовали в составе комбинаций для всех пациентов. Количество используемого местного стероида можно варьировать в зависимости от состояния пациента.

В результате количество используемого локоида характеризовалось тенденцией к увеличению в группе, которой вводили плацебо, в то время как количество используемого локоида характеризовалось тенденцией к снижению с недели 1 после введения во всех группах, которым вводили дозы CIM331 (фиг. 4).

(3-5) Конечный показатель: изменение концентрации CIM331 в сыворотке с течением времени и фармакокинетические параметры CIM331.

На фиг. 5 показана зависимость концентрации CIM331 в сыворотке от времени у японских пациентов с атопическим дерматитом, а в табл. 1 показаны фармакокинетические параметры.

Таблица 1

Этап	AUC_{inf} (*мкг/мл)	AUC_{last} (день*мкг/мл)	CL/F (мл/день)	$C_{макс}$ (мкг/мл)	MRT (день)	$t_{1/2}$ (день)	$T_{макс}$ (день)
C-1 (Япония, 0,3 мг/кг)	49,2	45,7	408	2,20	19,9	12,6	5,66
C-2 (Япония, 1,0 мг/кг)	161	158	368	6,50	22,1	13,2	4,87
C-3 (Япония, 3,0 мг/кг)	489	484	459	19,4	23,7	14,6	4,46

В результате в дни 4,46 - 5,66 (среднее значение, аналогичные величины использовали ниже) после введения CIM331 достигал максимальной концентрации в сыворотке, а затем характеризовался умеренным выведением с

периодом полувыведения из сыворотки ($t_{1/2}$) в дни 12,6 - 14,6. C_{max} для группы 0,3 мг/кг, группы 1 мг/кг и группы 3 мг/кг составляла 2,20, 6,50 и 19,4 мкг/мл, соответственно, а AUC_{inf} составляла 49,2, 161 и 489 дней*мкг/мл, соответственно. Более того, значения AUC_{inf}, AUC_{last} и C_{max} при однократном подкожном введении CIM331 увеличивались пропорционально дозе. Концентрация CIM331 в сыворотке в зависимости от дозы характеризовалась тенденцией к увеличению периода, в течение которого концентрация поддерживалась на определенном уровне или более. В то же время, связь между эффектом подавления зуда при введении CIM331 и воздействием в этом исследовании не выяснена.

Термины, использованные в таблице, имеют следующие значения.

AUC_{inf}: AUC от нулевого времени, экстраполированный на бесконечное время.

AUC_{last}: AUC от нулевого времени до последней измеримой концентрации в плазме.

CL/F: кажущийся клиренс.

C_{max}: максимальная концентрация в крови.

MRT: среднее время удержания препарата.

$t_{1/2}$: период полувыведения.

T_{max}: время достижения максимальной концентрации в крови.

(3-6) Поисковый конечный параметр: эффективность

Из полученных данных было установлено, что CIM331 улучшал состояние при зуде, дерматите и качество жизни у пациентов с атопическим дерматитом. Данное исследование является первым отчетом о результатах клинического исследования, свидетельствующим о том, что антагонист IL-31 эффективен против зуда, возникающего из-за атопического дерматита. Таким образом, можно ожидать, что CIM331 обеспечит облегчение состояния не только зуда, который возникает из-за атопического дерматита, но также дерматита и качества жизни, на основе нового механизма действия, который блокирует цикл зуд-расчесывание. Известно, что расчесы, вызванные зудом, являются провоцирующим фактором, усугубляющим сыпь. Расчесывание механически повреждает кожу и снижает барьерную функцию. Чужеродные антигены, проникшие через эпидермис, усиливают воспалительные реакции. Это приводит

к обострению дерматита и обострению кожного зуда. Этот порочный круг расчесывания-обострения дерматита-усиления зуда описан как цикл зуд-расчесывание (например, Wahlgren CF. и др. J Allergy Clin Immunol, т. 118, сс. 178-189 (2006)).

Пример 4

Повторное подкожное введение пациентам с атопическим дерматитом

(4-1) Фаза II исследования повторных доз

В группы исследуемых лекарственных средств в фазе II исследования повторных доз включали приблизительно 250 пациентов с атопическим дерматитом средней или тяжелой степени, для которых местная терапия оказалась недостаточно эффективной или непереносимой, которым вводили подкожно в брюшную полость либо CIM331, либо плацебо, как указано ниже. Дозы CIM331 на массу тела и концентрации раствора CIM331 для введения указаны ниже. Раствор CIM331 для введения медленно вводили в объеме 20 мкл/кг в расчете на массу тела. Для субъекта с превышением массы тела более 120 кг исследуемое лекарственное средство получали полагая, что масса тела составляет 120 кг. Исследуемое лекарственное средство получали следующим образом: состав, полученный при заполнении каждого флакона раствором объемом 1,53 мл, содержащим 100 мг антитела CIM331 на 1 мл, и лиофильном высушивании раствора, растворяли в воде для инъекций, при этом получали раствор для введения. Этот раствор для введения дополнительно разбавляли отдельно раствором растворенного плацебо до предполагаемой концентрации для введения.

Таблица 2

Доза CIM331 (мг/кг)	Концентрация раствора CIM331 для введения (мг/мл)
0,1	5
0,5	25
2,0	100

В качестве пациентов для введения CIM331 отбирали пациентов с атопическим дерматитом, для которых введение стероида местным способом или местного ингибитора кальциневрина в фиксированной дозе в течение 4 недель

или более оказалось недостаточно эффективным, или для которых стандартная местная терапия оказалась недостаточно эффективной или непереносимой или стандартная местная терапия оказалась невозможной (из-за противопоказаний и т. п.), и которые соответствовали следующим критериям:

Индекс тяжести экземы 10 или более баллов

Оценка sIGA 3 балла или более

Зуд по шкале VAS ≥ 50 мм

Данное клиническое исследование состояло из двух частей. Часть А представляла собой рандомизированный двойной слепой метод с плацебо контролем исследования в параллельных группах (неделя 0 - неделя 12). Часть Б представляла собой дополнительный период двойного слепого метода, в течение которого введение CIM331 субъектам продолжалось в течение дополнительных 52 недель (неделя 12 - неделя 64). Приблизительно 250 субъектов, включенных в часть А, рандомизировали в одну из четырех групп исследуемых лекарственных средств (приблизительно 50 субъектов в группе) и группу плацебо (приблизительно 50 субъектов) в соотношении 1:1:1:1:1.

Часть А

CIM331 (0,1 мг/кг) вводили подкожно каждые 4 недели (вводили в день 1, на неделе 4 и неделе 8).

CIM331 (0,5 мг/кг) вводили подкожно каждые 4 недели (вводили в день 1, на неделе 4 и неделе 8).

CIM331 (2,0 мг/кг) вводили подкожно каждые 4 недели (вводили в день 1, на неделе 4 и неделе 8).

CIM331 (2,0 мг/кг) вводили подкожно каждые 8 недель (CIM331 вводили в день 1 и день 8, а плацебо вводили на неделе 4).

Плацебо вводили подкожно каждые 4 недели (вводили в день 1, на неделе 4 и неделе 8).

Более подробно, в части А испытаний участвовало 264 пациента, которым один или несколько раз вводили исследуемое лекарственное средство или плацебо, и 53, 53, 54, 52 и 52 пациента, соответственно, в группе плацебо, группах, в которых CIM331 вводили подкожно каждые 4 недели в дозе 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг и 2,0 мг/кг, и группе, в которой CIM331 вводили подкожно каждые 8 недель в дозе 2,0 мг/кг.

Часть Б

Субъекты, которые были распределены в группу плацебо в части А, снова рандомизировали в группы, в которых CIM331 (0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг и 2,0 мг/кг) вводили подкожно каждые 4 недели в части Б.

Субъекты, которые были рандомизированы в группы исследуемых лекарственных средств в части А, повторно распределяли в группы с дозами, аналогичными дозам в части А, продолжали проходить аналогичный курс лечения с недели 12 и далее.

CIM331 (0,1 мг/кг) вводили подкожно каждые 4 недели в течение всего периода 52 недели.

CIM331 (0,5 мг/кг) вводили подкожно каждые 4 недели в течение всего периода 52 недели.

CIM331 (2,0 мг/кг) вводили подкожно каждые 4 недели в течение всего периода 52 недели.

CIM331 (2,0 мг/кг) вводили подкожно каждые 8 недель в течение всего периода 52 недели (CIM331 и плацебо поочередно вводили субъектам в данной группе каждые 4 недели).

(4-2) Неотложная терапия

Субъектам, для которых не наблюдалось улучшение зуда по шкале VAS или улучшения состояния кожи, назначали использование местного лекарственного средства в качестве неотложной терапии на основании заключения врача с недели 4 после первоначального введения и в дальнейшем. Термин «не наблюдалось улучшение» означает случаи, при которых выполняются все следующие условия:

(1) не наблюдалось улучшение показателя sIGA по сравнению с базовой линией,

(2) показатель sIGA равен 3 или более, и

(3) улучшение зуда в процентах по шкале VAS по сравнению с базовой линией составляет менее 10%, а последняя оценка зуда по шкале VAS составляет 50 мм или более.

(4-3) Конечные показатели

Интенсивность зуда оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (VAS, Furue и др. (2013)). VAS состоит из прямой линии длиной 100 мм,

на которой пациенты сами указывают интенсивность расчесывания за последние 24 ч и проводят линию от 0 до 100 мм, где 0 мм соответствует отсутствию зуда, а 100 мм представляет наибольшую представляемую степень расчесывания.

Шкала вербальной оценки (VRS) зуда представляет собой VRS, по которой субъекты оценивают степень зуда за последние 24 ч по шкале (0) отсутствие расчесывания, (1) расчесывание легкой степени, (2) расчесывание средней степени, (3) расчесывание тяжелой степени и (4) расчесывание очень тяжелой степени (Reich и др. (2012)).

Индекс распространения и тяжести экземы (EASI) представляет собой инструмент для оценки тяжести и диапазона атопического дерматита. Степень и доля экземы в определенных пораженных участках оценивали для каждой из четырех областей, т. е. головы и шеи, верхней конечности, тела и нижней конечности, а также степени покраснения (эритемы), толщины (уплотнение, папулы и отек), царапин (расчесы) и лихенификацию оценивали по шкале (0) нет, (1) легкая, (2) умеренная и (3) тяжелая.

Оценка атопического дерматита (SCORAD) представляет собой клинический аппарат для оценки диапазона и тяжести экземы (European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993 г.).

Статическая общая оценка исследователя (sIGA) позволяет всесторонне оценивать тяжесть в ходе оценки с использованием клинических характеристик, т.е. эритемы, инфильтрации, папул, экссудации и корочек, по шестибальной шкале от состояния чистого покрова кожи до очень тяжелого заболевания (0 означает здоровую кожу, 1 означает практически здоровую кожу, 2 означает заболевание легкой степени, 3 означает заболевание средней степени, 4 означает заболевание тяжелой степени, 5 означает заболевание очень тяжелой степени).

Площадь поверхности тела (BSA) очагов атопического дерматита представляет собой долю поражений во всем теле.

Шкала VAS для оценки нарушений сна представляет собой показатель VAS, с помощью которого субъекты оценивают степень нарушений сна за последние 24 ч по шкале от (0) «проблемы со сном отсутствуют» до (10) «сон полностью отсутствует» (Furue и др. (2013)).

Дерматологический индекс качества жизни представляет собой дерматологический аппарат для оценки QOL (Finlay и др. (1994)), состоящий из

10 вопросов. Вопросы DLQI можно сгруппировать по следующим шести пунктам: симптомы и ощущения, повседневная деятельность, отдых, работа и учеба, личные отношения и лечение. DLQI определяют при сложении баллов по всем пунктам вопросника. Максимальный балл равен 30, а минимальный балл равен 0. Более высокий балл указывает на более низкое QOL.

Актиграфия

Прибор Actiwatch представляет собой неинвазивное измерительное устройство, предназначенное для ношения на запястье, которое позволяет фиксировать, записывать и сохранять движения запястья, которые служат показателем системных движений, в то время как пользователь может вести себя свободно. Субъекты носят это устройство с начала периода предварительного наблюдения до недели 4. Другие параметры, включая фактическое время от засыпания до пробуждения, латентность сна и эффективность сна, измеряют с использованием объективного метода.

(4-4) Средства анализа, метод анализа и т.п.

В группах, в которых CIM331 вводили подкожно каждые 4 недели, улучшение зуда в процентах по шкале VAS на неделе 12 после начала введения по сравнению с улучшением в начале введения использовали в качестве первичного конечного показателя преимущества и эффективности в группе каждой дозы, в которой CIM331 вводили один раз каждые 4 недели, по сравнению с группой плацебо. Анализ изменчивости (ANCOVA) использовали в качестве основного метода анализа. В частности, подбирали модель, в которой облегчение зуда в процентах по шкале VAS на неделе 12 после начала введения по сравнению с облегчением в начале введения, использовали в качестве переменной ответа, группы лечения использовали в качестве фиксированных эффектов, а зуд по шкале VAS на неделе 12 после начала введения и регионы (Япония, Европа и США) использовали в качестве ковариантов. В первичном анализе при использовании одностороннего уровня значимости 0,025 в качестве уровня значимости исследования, множественность из-за повторения исследований учитывали при выполнении сравнений между двумя группами последовательно от высокой дозы, на основе принципа закрытой процедуры тестирования. В качестве набора для первичного анализа использовали набор по протоколу (PP), который исключает, например, некоторых субъектов, для

которых наблюдалось серьезное отклонение от протокола, субъектов, выбывших из клинического исследования на ранней стадии, и субъектов, которым вместе с исследуемым лекарственным средством вводили лекарственное средство, отличающееся от назначенного. Все данные, измеренные после проведения неотложной терапии, исключают, а отсутствующие значения дополняют с использованием анализа LOCF (метод замены пропущенных значений предшествующим).

Для пациентов, которым вводили исследуемое лекарственное средство или плацебо в части A, первичная выборка для анализа включала 46, 46, 45, 47 или 45 пациентов соответственно в группе плацебо, в группах, в которых CIM331 вводили подкожно каждые 4 недели в дозе 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг, или в группе, в которой CIM331 вводили подкожно каждые 8 недель в дозе 2,0 мг/кг.

Различие (метод наименьших квадратов) в облегчении состояния при зуде в процентах по шкале VAS на неделе 12 после начала введения по сравнению с облегчением в начале введения, которое использовали в качестве первичного конечного показателя, между каждой из групп, в которых CIM331 вводили каждые 4 недели, и группой плацебо, составляло -21,39% ($p = 0,0027$), -41,16% ($p < 0,0001$) или -40,39% ($p < 0,0001$) в дозах 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг, соответственно.

Кроме того, поскольку данное исследование представляет собой предварительное исследование по определению дозы, кроме первичного анализа, можно выполнить вторичный анализ для всестороннего исследования дозировки. В таком случае несмотря на то, что исследование является поисковым, в качестве ориентира используется односторонний уровень значимости 0,025 в качестве уровня значимости исследования. Кроме ANCOVA можно рассматривать использование подхода повторных измерений модели со смешанными эффектами (MMRM), агрегирование сводной статистики независимо от модели, использование набора анализов (анализ всех рандомизированных пациентов (Intent-to-Treat (ITT)) с использованием всех доступных данных, полученных в заранее назначенный период наблюдения после введения исследуемого лекарственного средства, и использование данных, измеренных после проведения неотложной терапии. В другом варианте

результаты анализа без компенсации пропущенных значений можно соответствующим образом проверить и всесторонне изучить. Кроме того, с использованием зуда по шкале VAS в момент времени, отличный от недели 12 после начала введения, или с использованием вариации, соответствующей облегчению состояния при зуде в процентах по шкале VAS по сравнению с облегчением в начале введения или значениями в различные моменты времени, можно оценить анализ модели с использованием доли случаев облегчения на основе их непрерывной величины или определенного порога в качестве переменной ответа. Для данного анализа можно рассмотреть наиболее важные субпопуляции. Аналогичным образом можно проанализировать вторичный конечный показатель эффективности кроме зуда по шкале VAS.

Аналогичное исследовательское сравнение можно также провести в группе, в которой CIM331 вводили подкожно каждые 8 недель.

Доля субъектов с улучшением: зуд по шкале VAS, EASI и SCORAD

Для каждого конечного параметра рассчитывали долю субъектов, для которых наблюдали улучшение на 25%, 50% или 75% по сравнению с базовой линией до каждой временной точки. В отношении результатов для групп, в которых CIM331 вводили каждые 4 недели в части A, все данные, измеренные после получения неотложной терапии в наборе PP, исключали, а отсутствующие значения дополняли с использованием LOCF. В этом случае доля субъектов, для которых наблюдали облегчение зуда по VAS на 50% на неделе 12 после начала введения, составила 41%, 67% или 59% в группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг, или 2,0 мг/кг соответственно, по сравнению с 21% в группе плацебо. Доля субъектов, для которых наблюдали облегчение на 75%, составила 14%, 49% или 44% в группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг или группе 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 12% в группе плацебо.

Аналогичным образом, доля субъектов, для которых наблюдали улучшение по шкале EASI на 50% на неделе 12 после начала введения лекарственного средства, составила 43%, 51% или 41% в группе, в которой вводили 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 33% в группе плацебо. Доля субъектов, для которых наблюдали улучшение на 75%, составила 23%, 37% или 22% в группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг или группе 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 14% в группе плацебо.

Доля субъектов, для которых наблюдали улучшение на 50% по шкале SCORAD через 12 недель после начала введения, составила 18%, 39% или 31% в группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 15% в группе плацебо. Доля субъектов, для которых наблюдали улучшение на 75%, составляла 0%, 15% или 17% в группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг или группе 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 3% в группе плацебо.

Доля субъектов, для которых наблюдали улучшение на 2 балла и более: зуд по шкале sIGA и VRS

Для каждого конечного параметра рассчитывали долю субъектов, для которых наблюдали улучшение на 2 или более баллов по сравнению с исходным уровнем до каждой временной точки.

В отношении результатов для групп, в которых CIM331 вводили каждые 4 недели в части A, доля субъектов, для которых наблюдали улучшение по шкале sIGA на 2 балла или более на неделе 12 после начала введения, составила 21%, 30% или 22% в группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг или группе 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 12% в группе плацебо.

Доля субъектов, для которых наблюдали облегчение зуда по шкале VRS на 2 балла или более на неделе 12 после начала введения, составила 14%, 47% или 30% в группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 5% в группе плацебо.

Степень улучшения: зуд по шкале VAS, EASI, SCORAD, sIGA, BSA очагов атопического дерматита, зуд по VRS и нарушение сна по VAS

Для каждого конечного показателя степени улучшения от исходного уровня до каждой временной точки суммировали с использованием описательной статистики.

В отношении результатов для групп, в которых CIM331 вводили каждые 4 недели в части A, все данные, измеренные после проведения курса неотложной терапии в наборе PP, исключали. В данном случае улучшение зуда в процентах по шкале VAS на неделе 4 после введения составило 39%, 55% или 46% в группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг или группе 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 12% в группе плацебо. Улучшение в процентах на неделе 12 после введения составило 47%, 68% или 67% в группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг или группе 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 24% в группе плацебо.

Аналогично, улучшение в процентах по шкале EASI на неделе 12 после введения составило 34%, 54% или 48% в группе 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 38% в группе, в которой вводили плацебо. Улучшение в процентах по шкале SCORAD на неделе 12 после введения составило 37%, 45% или 47% в группе 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 22% в группе плацебо. Улучшение в процентах по шкале sIGA на неделе 12 после введения составило 25%, 34% или 28% в группе 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 13% в группе плацебо. Улучшение в процентах по шкале BSA на неделе 12 после введения составило 25%, 26% или 33% в группе 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг соответственно по сравнению с 31% в группе плацебо. Облегчение зуда по шкале VRS на неделе 12 после введения составило 42%, 58% или 58% в группе 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг соответственно, по сравнению с 18% в группе плацебо. Улучшение нарушения сна в процентах по шкале VAS на неделе 12 после введения составило 57%, 65% или 67% в группе, в которой вводили 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг или 2,0 мг/кг, соответственно, по сравнению с 31% в группе, в которой вводили плацебо.

Время до ответа: зуд по шкале VAS, EASI, SCORAD и sIGA

Время от исходного уровня до достижения облегчения зуда на 25%, 50% или 75% по шкале VAS, EASI и SCORAD, а также время от исходного уровня до улучшения на 2 балла по шкале sIGA суммировали как кумулятивную заболеваемость с течением времени с использованием метод оценки Каплана-Мейера.

В отношении результатов для групп, в которых CIM331 вводили каждые 4 недели в части A, время от исходного уровня до достижения 50% пациентов облегчения зуда на 25%, 50% или 75% по шкале VAS составило следующие величины: 2 недели, 4 недели или облегчение не достигалось соответственно в группе 0,1 мг/кг, 2 недели, 2 недели или 5 недель соответственно в группе 0,5 мг/кг, и 2 недели, 4 недели или облегчение не достигалось, соответственно, в группе 2,0 мг/кг, по сравнению с 11 неделями, облегчение не достигалось, или облегчение не достигалось, соответственно, в группе плацебо. Кроме того, достижение улучшения в процентах на 25%, 50% или 75% по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 после начала введения, определенное с

использованием оценок Каплана-Мейера, составило следующие величины: 84%, 66% или 38% соответственно в группе 0,1 мг/кг, 95%, 80% или 68% соответственно в группе 0,5 мг/кг, и 94%, 71% или 48% соответственно в группе 2,0 мг/кг; по сравнению с 52%, 38% или 22% соответственно в группе плацебо.

Аналогичным образом, время от исходного уровня до достижения улучшения у 50% пациентов на 25%, 50% или 75% по шкале EASI составило следующие величины: 2 недели, 4 недели или улучшение не достигалось, соответственно, в группе 0,1 мг/кг, 2 недели, 4 недели или 12 недель соответственно в группе 0,5 мг/кг, и 2 недели, 6 недель или улучшение не достигалось, соответственно, в группе 2,0 мг/кг, по сравнению с 6 неделями, 12 неделями или не достигнутым улучшением соответственно в группе плацебо. Кроме того, достижение улучшения в процентах на 25%, 50% или 75% от исходного уровня на неделе 12 после начала введения, определенное с использованием оценок Каплана-Мейера, составило следующие величины: 71%, 66% или 37% соответственно, в группе 0,1 мг/кг, 84%, 73% или 53% соответственно в группе 0,5 мг/кг, и 93%, 67% или 28% соответственно в группе 2,0 мг/кг, по сравнению с 68%, 51% или 23% соответственно в группе плацебо.

Время от исходного уровня до достижения у 50% пациентов улучшения на 25%, 50% или 75% по шкале SCORAD составило следующие величины: 2 недели, улучшение не достигалось, или улучшение не достигалось, соответственно, в группе 0,1 мг/кг, 3 недели, 10 недель или улучшение не достигалось соответственно в группе 0,5 мг/кг, и 2 недели не достигалось или не достигалось соответственно в группе 2,0 мг/кг, по сравнению с 6 неделями, не достигнутым улучшением или не достигнутым улучшением, соответственно, в группе плацебо. Кроме того, достижение улучшения в процентах на 25%, 50% или 75% от исходного уровня на неделе 12 после начала введения, определенное с использованием оценок Каплана-Мейера, составило следующие величины: 78%, 46% или 9% соответственно, в группе 0,1 мг/кг, 78%, 55% или 30% соответственно в группе 0,5 мг/кг, и NE (не поддающееся оценке), 46% или 25%, соответственно, в группе 2,0 мг/кг, по сравнению с 57%, 40% или 6% соответственно в группе плацебо.

В отношении времени от исходного уровня до достижения у 50% пациентов улучшения по шкале sIGA на 2 балла такое улучшение не достигалось

к неделе 12 ни в одной из групп плацебо, группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг и группе 2,0 мг/кг. Кроме того, достижение улучшения в процентах на 2 балла по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 после начала введения, определенное с использованием оценок Каплана-Мейера, составило 36% в группе 0,1 мг/кг, 47% в группе 0,5 мг/кг или 38% в группе 2,0 мг/кг по сравнению с 30% в группе плацебо.

Период до назначения неотложной терапии

Периоды до назначения неотложной терапии суммировали как кумулятивную заболеваемость с течением времени с использованием оценок Каплана-Мейера. Субъектов, не прошедшие курс неотложной терапии, оценивали на более ранней из следующих дат: визит к врачу на неделе 12 в части А (или визит к врачу на неделе 64 в части В) и досрочное завершение участия в клинических испытаниях.

В отношении результатов для групп, в которых CIM331 вводили каждые 4 недели в части А, время от исходного уровня до того, как 50% пациентов проходили курс неотложной терапии, не достигалось к неделе 12 ни в одной из групп плацебо, группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг и группе 2,0 мг/кг. Более того, время от исходного уровня до того, как 25% пациентов проходили курс неотложной терапии, составило 5 недель, 9 недель, не достигалось или 9 недель соответственно в группе плацебо, группе 0,1 мг/кг, группе 0,5 мг/кг или группе 2,0 мг/кг.

Доля субъектов, прошедших курс неотложной терапии

Рассчитывали долю субъектов, которые прошли курс неотложной терапии в каждый момент времени.

В отношении результатов для групп, в которых CIM331 вводили каждые 4 недели в части А, доля субъектов, которые прошли курс неотложной терапии, составила 26,1% в группе 0,1 мг/кг, 24,4% в группе 0,5 мг/кг или 29,8% в группе 2,0 мг/кг по сравнению с 39,1% в группе плацебо.

Актиграфия

Результаты актиграфии в группах, в которых вводили CIM331 каждые 4 недели в части А, свидетельствуют о том, что фактическое время от засыпания до пробуждения на неделе 4 после введения увеличилось на 49,5 мин в группе 0,1 мг/кг, увеличилось на 53,1 мин в группе 0,5 мг/кг или увеличилось на 48,2

мин в группе 2,0 мг/кг по сравнению с увеличением на 7,3 мин в группе плацебо. Латентный период сна (время от отхода ко сну до засыпания) на неделе 4 после введения уменьшился на 17,6 мин в группе 0,1 мг/кг, уменьшился на 14,8 мин в группе 0,5 мг/кг или уменьшился на 12,7 мин в группе 2,0 мг/кг по сравнению с уменьшением на 4,3 мин в группе плацебо.

Кроме того, в группе, в которой CIM331 вводили один раз каждые 8 недель в части A, среднее значение облегчения зуда в процентах по шкале VAS на неделе 12 после начала введения, из которого исключали все данные, измеренные после прохождения курса неотложной терапии, составило 70%.

На основании результатов оценки зуда по шкале VAS на неделе 12 после введения в качестве первичного конечного параметра, а также результатов оценки дерматита, таких как EASI и sIGA в части A, предполагали, что эффекты в отношении зуда и дерматита оказались максимальными в группе, в которой CIM331 вводили в дозе 0,5 мг/кг/4 недели.

Моделирование оптимальной дозы

В отношении дозировки с точки зрения дальнейшего повышения удобства, при моделировании и имитации оптимальную дозировку и введение в фиксированной дозе оценивали в единицах доза/масса тела.

Первоначально сравнивали воздействие в единицах доза/масса тела и фиксированных доз, а оптимальную дозировку и введение изучали с точки зрения фармакокинетики. Концентрация лекарственного средства CIM331 в сыворотке хорошо соответствовала однокамерной модели с абсорбцией первого порядка. Более того, массу тела в качестве ковариантa интегрировали в параметры модели с использованием уравнения аллометрии. Параметры модели показаны ниже.

Таблица 3

Параметр	Единица измерения	Оцененное значение	Автоматически загружающийся интервал 90%
CL/F	л/день	0,327	0,312-0,343
Эффект ковариантa на		-1,72	-2,00 - -1,38
ALB	л	7,46	7,12-7,83
V/F	1/день	0,514	0,442-0,609
ka			
Межиндивидуальная вариабельность			
Дисперсия для CL/F		0,186	0,142-0,239

Параметр	Единица измерения	Оцененное значение	Автоматически загружающийся интервал 90%
Дисперсия для V/F Дисперсия для ka Ковариант для CL/F и V/F		0,179 0,276 0,134	0,123-0,244 0,182-0,377 0,0871-0,185
Остаточная вариабельность			
Логарифм нормальной ошибки (CV)	%	15,5	14,0-17,1

Моделирование проводили с использованием описанной выше однокамерной модели. На фиг. 10 показана взаимосвязь между массой тела и воздействием. На фиг. 10, график А, показано оцененное воздействие при введении в дозах 0,5 мг/кг или 2 мг/кг, а на графиках Б, В и Г показано расчетное воздействие при введении в дозах 50, 75 и 100 мг/тело соответственно. Эталонные кривые на каждом графике указывают оцененный верхний предел воздействия (1060 мкг*день/мл) в дозе 2 мг/кг и оцененный нижний предел воздействия (44 мкг*день/мл) в дозе 0,5 мг/кг.

При фиксировании дозы на уровне 50 мг нижний предел воздействия примерно на уровне 0,5 мг/кг оценивали как превышенный при массе тела менее 100 кг, а при фиксировании дозы на уровне 100 мг верхний предел воздействия 2 мг/кг оценивали как превышенный при низкой массе тела. Более того, при фиксировании дозы на уровне 75 мг воздействие по оценкам оказывалась в диапазоне воздействий, полученных в дозах 0,5 мг/кг или 2 мг/кг. На основании полученных результатов предполагали, что введение CIM331 один раз в 4 недели в фиксированной дозе 50 мг (или 100 мг для массы тела более 100 кг) или 75 мг приведет к воздействию, аналогичному тому, которое было получено в фазе II исследования.

Затем проводили моделирование и имитацию зуда по шкале VAS с использованием анализа ФК/ФД. Модель непрямого оборота использовали для части зуда по шкале VAS, и выполняли преобразование шкалы. Было подтверждено, что предсказанные моделью значения хорошо имитируют фактические измерения. Рассчитанные параметры модели показаны ниже.

Таблица 4

Параметр	Единица измерения	Оцененное значение	Автоматически загружающийся интервал 90%
Kout	1/день	0,0710	0,0578-0,0839
Эффект плацебо	-	0,554	0,400-0,769
Imax	-	0,893	0,490-1,50
IC50	Мкг/мл	3,21	0,956-9,43
Межиндивидуальная вариабельность			
Дисперсия для Kout	-	0,591	0,396-0,809
Дисперсия для эффекта плацебо	-	0,983	0,737-1,46
Дисперсия для Imax	-	1,81	0,712-3,01
Остаточная вариабельность			
Аддитивная ошибка	-	0,0276	0,193-0,0354
Пропорциональная ошибка (CV)	%	25,9	23,3-28,7

Моделирование проводили с использованием модели. На фиг. 11 показана оценка зуда по шкале VAS через 1 год после введения CIM331.

При использовании фиксированной дозировки в каждые 4 недель в дозе 25 мг/организм или более, и предпочтительно 50 мг/организм или более, согласно оценке зуда по шкале VAS были получены величины, аналогичные величинам при дозах 0,5 мг/кг или 2 мг/кг.

(4-5) Ожидаемые результаты и положительные эффекты

Повторное введение CIM331 каждые 4 или 8 недель позволяет обеспечить устойчивую концентрацию CIM331 в сыворотке и, следовательно, может вызвать устойчивый эффект против зуда у пациентов с атопическим дерматитом. Более того, поддержание эффекта облегчения состояния при зуде, т.е. блокирование цикла зуд-расчесывание, может привести к улучшению состояния при дерматите и качества жизни. Можно подтвердить долгосрочный профиль эффективности в течение всего периода в 64 недели.

Кроме того, в связи с тем, что для существующих в настоящее время системных методов лечения атопического дерматита необходим прием лекарственного средства или нанесение лекарственного средства на пораженный участок несколько раз в день, а при ультрафиолетовой терапии может возникнуть необходимость посещения стационара 1-2 раза в неделю, можно ожидать, что терапевтический вариант осуществления, включающий повторное

введение CIM331, например, каждые 4 или 8 недель, заметно снизит неудобства для пациента, связанные, например, с приемом лекарственного средства или посещением стационара, и может дополнительно способствовать улучшению качества жизни пациента.

Пример 5

Однократное подкожное введение, предназначенное для пациентов на гемодиализе с зудом (5-2)

Фаза II клинического исследования

В отношении групп исследуемых лекарственных средств в ходе фазы II клинического исследования отбирали приблизительно 60 пациентов, находящихся на гемодиализе (точнее, 69 пациентов), на которых местная терапия или системная терапия, отличающаяся от гидрохлорида налфурафина, оказалась не достаточно эффективной, и в соответствии с процедурами, указанными ниже, однократную дозу CIM331 или плацебо вводили подкожно в брюшную полость, или в контрольной группе капсулу налфурафина гидрохлорида вводили перорально каждый день в течение 12 недель по одной капсуле (2,5 мкг) один раз в день после ужина или перед сном. Дозу на массу тела и концентрацию раствора для введения CIM331 подбирали, как указано ниже, и медленно вводили объем 20 мкл на массу тела. Состав исследуемого лекарственного средства, полученный при заполнении флакона раствором объемом 1,53 мл, содержащим антитело antiCIM331 в количестве 100 мг на 1 мл, и лиофильном высушивании, растворяли в воде для инъекций, при этом получали раствор для введения, который дополнительно разбавляли раствором плацебо, который растворяли отдельно, при этом получали требуемую концентрацию для введения.

Таблица 5

Доза CIM331 (мг/кг)	Концентрация раствора для введения CIM331 (мг/мл)
0,125	6,25
0,5	25
2,0	100

Пациенты с диагнозом урологического зуда, отобранные для введения CIM331, представляли собой пациентов, которым вводили антигистаминный агент или противоаллергический агент, за исключением гидрохлорида

налфурафина, в течение двух или более недель без достаточного эффекта или которые проходили курс противозудного лечения гидрохлоридом налфурафина в течение последнего года (независимо от продолжительности лечения) и которые удовлетворяли следующим критериям:

- Пациенты, у которых зуд измеряли по шкале VAS в течение пяти или более дней однонедельного периода предварительного наблюдения и которые удовлетворяли обоим из следующих условий:

(1) измеренное значение составляло 20 мм или более в течение пяти или более дней, и

(2) среднее измеренное значение составляло 50 мм или более.

Это исследование представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах и группе с открытой этикеткой (группа, в которой вводили налфурафин гидрохлорид).

Приблизительно 60 или, точнее, 69 субъектов рандомизировали в любую из следующих пяти групп в соотношении 1:1:1:1:1.

- Группа плацебо: однократную дозу плацебо для CIM331 вводили подкожно.

- Группа CIM331 0,125 мг/кг: однократную дозу CIM331 (0,125 мг/кг) вводили подкожно.

- Группа CIM331 0,5 мг/кг: однократную дозу CIM331 (0,5 мг/кг) вводили подкожно.

- Группа CIM331 2,0 мг/кг: однократную дозу CIM331 (2,0 мг/кг) вводили подкожно.

- Группа налфурафина гидрохлорида: одну капсулу налфурафина гидрохлорида (2,5 мкг) вводили перорально один раз в день в течение 12 недель. Дозу можно увеличивать в зависимости от симптомов, но до двух капсул (5 мкг) в день.

(5-2) Неотложная терапия

После завершения всех наблюдений и осмотров в день 29 разрешали изменять вид, схему дозировки и дозы лечения зуда у пациентов, у которых улучшения зуда не наблюдалось или у которых наблюдалось снижение эффективности и лечения (снижение зуда по шкале VAS от исходного уровня

менее 10 мм) при условии, что руководитель клинических испытаний или соисследователь клинических испытаний признал изменения необходимыми.

(5-3) Конечный показатель:

- Интенсивность зуда оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (VAS) (Furue и др. (2013)). Шкала VAS состоит из прямой линии длиной 100 мм, на которой пациенты сами указывают интенсивность расчесывания за последние 24 ч, проводя линию от 0 до 100 мм, где 0 мм соответствует отсутствию расчесывания, а 100 мм представляет наибольшую вообразимую степень зуда. Оценку проводили по возможности в одно и то же время суток.

- Шкала тяжести по Ширатори (Shiratori и др. (1983)): выраженность симптомов в дневное и ночное время в течение последних 24 ч оценивали на основе степени тяжести зуда от 0 (отсутствие симптомов) до 4 (сильный зуд). Кроме субъекта в проведении этой оценки участвовали руководитель испытаний или соисследователь. Оценку состояния субъекта проводили по возможности в одно и то же время суток.

- 5-D шкала степени расчесывания (Ebata и др. (2015)): оценивали и рассчитывали в баллах продолжительность зуда, степень, направление прогрессирования, нарушение функций и распространение зуда в течение последних двух недель.

- Шкала VAS для нарушения сна: шкала VAS, по которой субъекты оценивали степень нарушения сна за последние 24 ч по шкале от (0) «проблемы со сном отсутствуют» до (10) «полное отсутствие сна» (Furue и др. (2013).

- Индекс тяжести бессонницы (Murosawa и др. (2009)): состояние бессонницы оценивали на основе анкеты тяжести бессонницы, состоящей из пяти вопросов.

- EQ-5D-5L (Ikeda и др. (2015)): состояние здоровья по пяти пунктам («подвижность», «самообслуживание», «обычная жизнедеятельность», «боль/дискомфорт» и «тревога/депрессия») исследовали по пяти уровням.

- Актиграфия

Аппарат Actiwatch представляет собой неинвазивное измерительное устройство, предназначенное для ношения на запястье, которое фиксирует, регистрирует и сохраняет движения запястья, которые служат показателем системных движений, в то время как пользователь может вести себя свободно.

Другие параметры, включая фактическое время от засыпания до пробуждения, латентный период сна и эффективность сна, измеряли объективным методом.

- Оценка кожных симптомов (оценка врачом): Оценку кожных симптомов по четырем уровням от легкой до самой тяжелой степени проводили руководитель испытаний или соисследователь согласно «стандартам тяжести», описанным в руководстве «Guidelines for Treatment of Atopic Dermatitis, Health, Health and Labor Sciences Research Group (2008)».

- Оценка кожных симптомов (оценка с использованием фотографий): фотографии кожной сыпи получали руководитель испытаний или соисследователь, включая указанные в «стандартах тяжести», описанных в руководстве «Guidelines for Treatment of Atopic Dermatitis, Health and Labor Sciences Research Group (2008)» (т.е. эритема, высыхание, шелушение, папула, эрозия, инфильтрация и лихенификация), а также рубцы, формирующиеся при расчесывании, и для каждого субъекта выбирали характерный симптом (часть наибольшей степени тяжести). Оценку кожных симптомов проводили с участием специалиста независимо от медицинских экспертов на основе критериев оценки, определенных как классификация степеней тяжести атопического дерматита Японской дерматологической ассоциацией (упрощенная версия) в диапазоне пяти уровней от 0 (отсутствие симптомов) до 4 (симптом самой тяжелой степени).

(5-4) Средства анализа, метод анализа и т.п.:

Парное сравнение между каждой группой введения CIM331 и группой введения плацебо по изменению зуда по шкале VAS через четыре недели после введения по сравнению с базовой линией проводили в качестве первичного анализа. Гипотезу проверяли согласно 20% уровню значимости для двустороннего критерия. Поправку на множественность не проводили, поскольку испытания являлись исследовательскими.

Для первичной оценки группу плацебо и группу каждой дозы CIM331 сравнивали с использованием анализа ковариации (ANCOVA), при этом в качестве объективной переменной выбирали изменение зуда по шкале VAS через четыре недели после введения по сравнению с базовой линией, а в качестве ковариата выбирали зуд по шкале VAS на исходном уровне (базовая линия). С использованием анализа ANCOVA рассчитывали 95% доверительный интервал

разницы средних значений. Отсутствующие значения были дополнены с использованием LOCF (метод замены пропущенных данных последним значением).

Группу, в которой вводили гидрохлорид налфурафина, сравнивали с каждой группой введения CIM331 и группой плацебо. Аналогичный анализ проводили в качестве первичного анализа для каждой группы введения CIM331 и группы плацебо. Другие исследовательские анализы описаны в документе SAP (план статистического анализа).

В клиническом исследовании фазы II основная анализируемая выборка из пациентов, которым вводили плацебо, CIM331 или капсулу гидрохлорида налфурафина (контрольная группа), состояла из группы плацебо, группы CIM331 0,125 мг/кг, группы CIM331 0,5 мг/кг, группы CIM331 2,0 мг/кг и группы гидрохлорида налфурафина, которые состояли из 14 случаев, 14 случаев, 13 случаев, 14 случаев и 12 случаев, соответственно.

Разница по первичному конечному показателю, т.е. по изменению зуда по шкале VAS через четыре недели после введения от начала (базовая линия, наименьшая среднеквадратическая разница), по сравнению с плацебо составила -2,4 мм (p=0,7806), -8,7 мм (p=0,3317) и 0,4 мм (p=0,9678) в группе CIM331 0,125 мг/кг, группе CIM331 0,5 мг/кг и группе CIM331 2,0 мг/кг, соответственно. Отличие от плацебо составило 5,7 мм (p=0,5154) в группе гидрохлорида налфурафина (контрольная группа).

- Изменения зуда по шкале VAS в каждый момент времени оценки

Изменение зуда по шкале VAS через неделю после начала введения от базовой линии составило -18,6 мм в группе плацебо и -17,4 мм в группе гидрохлорида налфурафина и, в отличие от них, составило -27,4 мм в группе CIM331 0,125 мг/ кг, -30,3 мм в группе CIM331 0,5 мг/кг и -25,9 мм в группе CIM331 2,0 мг/кг, что свидетельствует о быстром улучшении состояния при зуде в каждой группе CIM331. Изменение зуда по шкале VAS через четыре недели после начала введения составило -32,8 мм в группе плацебо и -27,3 мм в группе гидрохлорида налфурафина и, в отличии от этих результатов, составило -34,7 мм в группе CIM331 0,125 мг/кг, -40,1 мм в группе CIM331 0,5 мг/кг и -31,5 мм в группе CIM331 2,0 мг/кг, причем наибольшее изменение наблюдали в группе CIM331 0,5 мг/кг (фиг. 12).

Доля субъектов в процентах, для которых наблюдали улучшение состояния и уменьшение зуда по шкале VAS до менее 30 мм

Доля субъектов в процентах, для которых наблюдали улучшение состояния и уменьшение зуда по шкале VAS до менее 30 мм через четыре недели после начала введения, т.е. на момент оценки первичного конечного показателя, составила 35,7% в группе плацебо и 33,3% в группе, в которой вводили гидрохлорид налфурафина и, в отличие от вышеописанных результатов, составила 57,1% в группе CIM331 0,125 мг/кг, 69,2% в группе CIM331 0,5 мг/кг и 42,9% в группе CIM331 2,0 мг/кг, при этом наблюдалась более высокая доля исследуемых субъектов с улучшением по шкале VAS менее 30 мм, что свидетельствовало о легкой степени зуда в группах CIM331 по сравнению с группой плацебо и группой гидрохлорида налфурафина (фиг. 13).

Оценка тяжести в баллах по шкале Ширатори

Изменение по шкале Ширатори (дневное время) через четыре недели после начала введения составило -0,89 в группе плацебо и -0,67 в группе налфурафина гидрохлорида и, в отличии от этих результатов, составило -1,00 в группе CIM331 0,125 мг/кг, -1,30 в группе CIM331 0,5 мг/кг и -0,79 в группе CIM331 2,0 мг/кг, при этом наибольшее улучшение наблюдалось в группе CIM331 0,5 мг/кг.

Изменение по шкале Ширатори (в ночное время) через четыре недели после начала введения составило -0,81 в группе плацебо и -0,51 в группе налфурафина гидрохлорида и, в отличии от этих результатов, составило -0,64 в группе CIM331 0,125 мг/кг, -1,16 в группе CIM331 0,5 мг/кг и -0,79 в группе CIM331 2,0 мг/кг, при этом наибольшее улучшение наблюдалось в группе CIM331 0,5 мг/кг.

Оценка расчесывания на основе 5-D шкалы зуда

Изменение по шкале расчесывания 5-D через четыре недели после начала введения составило -5,4 в группе плацебо и -3,7 в группе налфурафина гидрохлорида и, в отличии от этих результатов, составило -5,6 в группе CIM331 0,125 мг/кг, -6,5 в группе CIM331 0,5 мг/кг и -3,1 в группе CIM331 2,0 мг/кг, при этом наибольшее улучшение наблюдалось в группе CIM331 0,5 мг/кг.

Пример 6

Анализ биомаркеров у пациентов на гемодиализе с диагнозом зуда

(6-1) Оценка биомаркеров

Оценку биомаркеров проводили для оценки корреляции между концентрацией IL-31 в сыворотке до введения CIM331 и результатами клинических испытаний после введения CIM331.

(6-2) Средства анализа, метод анализа и т.п.

Образцы сыворотки получали у всех исследованных пациентов, которые согласились на хранение своей сыворотки для использования в анализе биомаркеров (n = 68). Образцы сыворотки, замороженные при -70°C или ниже, оттаивали при комнатной температуре, и концентрацию IL-31 в сыворотке измеряли с использованием сверхчувствительного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA, SiMoATM, Quanterix, Billerica, MA, США). Данные, полученные из образцов этих 68 пациентов, использовали для получения предельного значения медианы, 0,86 пг/мл, для концентрации IL-31 в сыворотке на этапе скрининга (до введения CIM331). Это предельное значение IL-31 использовали для оценки соответствия между IL-31 и результатами клинического испытания для пациентов, которым вводили экспериментальные препараты, как описано в примере 5 (n=48). Образцы исследованных пациентов также сравнивали с имеющимися в наличии образцами здоровых добровольцев с использованием ретроспективного анализа.

(6-3) Результаты анализа

Результат биомаркерного анализа распределения IL -31 с использованием ретроспективного анализа представлен на фиг. 14. По сравнению со здоровыми добровольцами (HV, n = 20) для пациентов с урологическим зудом (UP, n = 68) наблюдали отчетливые высокие уровни IL-31 в сыворотке (фиг. 14). Среди 48 пациентов, у которых отбирали образцы сыворотки и которые проходили курс лечения в ходе испытаний, для пациентов с уровнем IL-31 в сыворотке 0,86 пг/мл или более наблюдали значительное уменьшение зуда по шкале VAS в результате введения CIM331 по сравнению с пациентами с уровнем IL-31 в сыворотке менее 0,86 пг/мл (фиг. 15). Такую тенденцию не наблюдали в группе, в которой вводили плацебо, или в группе, в которой вводили гидрохлорид налфурафина.

Было установлено, что среди пациентов, находящихся на поддерживающем диализе, у пациентов с зудом концентрация IL-31 в сыворотке выше по сравнению с пациентами без зуда. Данный факт позволяет предположить возможность того, что концентрация IL-31 в сыворотке может влиять на эффект введения CIM331. Как показано на фиг. 14, уровни IL-31 в сыворотке пациентов с UP оказались значительно выше по сравнению с уровнями у здоровых добровольцев по данным ретроспективного анализа. Однако очевидная корреляция между уровнями IL-31 в сыворотке на этапе скрининга и исходными значениями зуда по шкале VAS отсутствует. Тем не менее, пациенты с высоким уровнем IL-31 в сыворотке крови на этапе скрининга характеризовались тенденцией к значительному уменьшению зуда по шкале VAS после введения CIM331. С другой стороны, такие результаты не наблюдали в группе, в которой вводили плацебо, или в группе, в которой вводили гидрохлорид налфурафина. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что IL-31 является одним из факторов, способствующих развитию урологического зуда.

(6-4) Ожидаемые результаты и положительный эффект

При однократном подкожном введении CIM331 концентрация CIM331 в сыворотке увеличивается, и могут наблюдаться стабильные эффекты против зуда у пациентов на диализе. Благодаря устойчивому эффекту улучшения состояния при зуде или, другими словами, блокаде цикла зуд-расчесывание, дерматит можно излечить, что позволит улучшить качество жизни.

Кроме того, в связи с тем, что для существующих в настоящее время системных методов лечения уродогического зуда необходимы прием лекарственного средства или нанесение лекарственного средства на пораженный участок несколько раз в день, и для ультрафиолетовой терапии может оказаться необходимым посещение стационара 1-2 раза в неделю, можно ожидать, что терапевтический вариант осуществления, который способен подавлять зуд в течение четырех недель или более при однократном подкожном введении CIM331, например, заметно облегчит нагрузку на пациента, связанную, например, с приемом лекарственного средства или посещением больницы, и может дополнительно способствовать улучшению качества жизни пациента.

Более того, у пациентов с урологическим зудом, у которых перед началом введения CIM331 концентрации IL-31 равны или превышают предварительно определенное значение, можно ожидать, что введение CIM331 будет оказывать более выраженный эффект уменьшения зуда. Такая предварительно определенная концентрация IL-31 в сыворотке, которая может служить базовой линией, при которой можно ожидать проявления сильного уменьшающего зуд эффекта, составляет, например, 0,86 пг/мл. Введение CIM331 пациентам с урологическим зудом с концентрацией IL-31 в сыворотке, равной или превышающей такое предварительно определенное значение, может дополнительно способствовать улучшению качества жизни пациентов.

(6-5) Вариант использования CIM331 на практике после утверждения

CIM331 можно вводить пациентам на диализе, у которых существующий курс лечения зуда, отличающийся от гидрохлорида налфурафина, оказался недостаточно эффективным, несмотря на то что объем изобретения не ограничивается такими вариантами осуществления.

CIM331 можно вводить подкожно повторно в равных дозах с одинаковым интервалом дозировки, например, один раз каждые 2-12 недель, а конкретно, например, каждые 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель, или один раз в каждый 1, 2 или 3 месяца.

Дозировку CIM331 на массу тела и концентрацию раствора CIM331 для введения можно определить соответствующим образом, например, на основании результатов клинического испытания фазы II или результатов других исследований. Например, когда масса тела пациента с урологическим зудом превышает 120 кг, исследуемый препарат можно получить на основании предположения, что масса тела составляет 120 кг. Кроме того, например, при введении CIM331 пациенту с урологическом зудом в единицах мг/организм, дозы CIM331 в единицах мг/кг можно преобразовать в дозы в единицах мг/организм на основании результатов клинического испытания фазы II, можно выбирать и вводить соответствующую дозу (в единицах мг/организм). В таком случае, несмотря на то что логика преобразования единиц мг/кг в единицы мг/тело не ограничена, следует понимать, что специалист в данной области техники при необходимости может определить дозировку в единицах мг/организм, в зависимости от ситуации, с использованием следующей логики.

Если предположить, что существуют минимальная эффективная концентрация в сыворотке и максимальная переносимая (эмпирическая) концентрация в сыворотке CIM331, преобразование величины дозы в единицах мг/кг в единицы мг/организм осуществляют на основании результатов исследования фазы II, таким образом что концентрация CIM331 в сыворотке в пределах этого диапазона концентраций достигается независимо от массы тела. Кроме того, поскольку дозировка в единицах мг/организм для ребенка с низкой массой тела может приводить к значительному увеличению воздействия, то в таком случае используют дозу в единицах мг/кг. Преобразование в единицы мг/организм можно осуществить при определении минимальной эффективной концентрации в сыворотке и максимально переносимой концентрации в сыворотке по результатам исследования фазы II, которое осуществляется в настоящее время, и при оптимизации воздействия, как описано выше.

В другом варианте, на основе массы тела пациента с типичным урологическим зудом, оцененным на основе статистики, дозировку в единицах на массу тела (мг/кг) можно преобразовать в фиксированную дозу (мг/организм) с использованием следующей формулы расчета: [дозировка на массу тела] x [оцененная масса тела] = фиксированная доза.

В неограничивающем варианте осуществления взрослым или детям с урологическим зудом CIM331 можно вводить подкожно в однократной дозировке, которую выбирают из от 0,1 до 1000 мг/организм, например, от 0,2 мг до 360 мг/организм, и предпочтительно 10 мг до 200 мг/организм, от 10 мг до 100 мг/организм, от 25 мг до 100 мг/организм, от 50 мг до 100 мг/организм или от 50 мг до 75 мг/организм, и с интервалом дозировки, описанным выше, повторно в той же дозе и том же интервале дозировки.

В еще одном неограничивающем варианте осуществления ребенку с урологическим зудом CIM331 можно вводить подкожно в однократной дозе, которую выбирают из от 0,01 мг до 10 мг/кг, например, от 0,1 мг до 3 мг/кг, предпочтительно от 0,2 мг до 2 мг/кг и более предпочтительно от 0,5 мг до 1,5 мг/кг, и в интервале дозировки, описанном выше, повторно в той же дозировке и в том же интервале дозировки.

Пример сравнения 1

Экспрессия и очистка антител IgG

Экспрессию антител осуществляли с использованием следующего метода. Клеточную линию HEK293H, полученную из клеток рака почки плода человека (Invitrogen), суспендировали в среде DMEM (Invitrogen) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen). Клетки высевали по 10 мл на чашку для адгезивных клеток (10 см в диаметре, CORNING) при плотности клеток от 5 до 6×10^5 клеток/мл и культивировали в инкубаторе в атмосфере с CO_2 (37°C, 5% CO_2) в течение суток. Затем среду удаляли в вакууме и добавляли 6,9 мл среды CHO-S-SFM-II (Invitrogen). Приготовленную плазмиду вводили в клетки методом липофекции. Полученные культуральные супернатанты собирали и центрифугировали (приблизительно 2000 g, 5 мин, КТ) для удаления клеток и стерилизовали фильтрованием через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм MILLEX (R)-GV (Millipore), при этом получали культуральные супернатанты. Антитела очищали из полученных культуральных супернатантов способом, известным специалистам в данной области, с использованием системы rProtein A SepharoseTM Fast Flow (Amersham Biosciences). Для определения концентрации очищенных антител измеряли оптическую плотность при 280 нм с использованием спектрофотометра. Концентрации антител рассчитывали из определенного значения с использованием коэффициента поглощения, рассчитанного методом, описанным в статье Protein Science, т. 4, сс. 2411-2423 (1995).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения уремического зуда, содержащая антагонист IL-31 в качестве активного ингредиента.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где антагонист IL-31 вводят субъекту, страдающему от уремического зуда или возможно от уремического зуда, в дозировках от 0,1 мг до 1000 мг/организм/2 недели, от 0,1 мг до 1000 мг/организм/4 недели, или от 0,1 мг до 1000 мг/организм/8 недель, повторно в той же дозировке и в том же интервале дозировки.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, где антагонист IL-31 вводят в дозировке от 25 мг до 100 мг/организм/4 недели.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где антагонист IL-31 вводят в дозе от 50 мг до 100 мг/организм/4 недели.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где антагонист IL-31 вводят субъекту, страдающему от уремического зуда или возможно от уремического зуда в дозировке от 0,01 мг до 10 мг/кг/2 недели, от 0,01 мг до 10 мг/кг/4 недели или от 0,01 мг до 10 мг/кг/8 недель, повторно в той же дозе и в том же интервале дозировки.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где антагонист IL-31 вводят в дозировке от 0,2 мг до 2 мг/кг/4 недели.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-6, где антагонист IL-31 вводят субъекту, страдающему от уремического зуда или возможно от уремического зуда, у которого концентрация IL-31 в сыворотке равна или превышает предварительно определенное значение.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7, которая предназначена для улучшения состояния при нарушении сна, вызванным уремическим зудом.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где улучшение состояния при нарушении сна заключается в увеличении времени от засыпания до пробуждения и/или в уменьшении латентного периода сна (времени от отхода ко сну до засыпания).

10. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-9, где антагонист IL-31 представляет собой антитело, которое ингибирует передачу сигнала IL-31.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, где антитело не проявляет перекрестную реактивность с IL-31RA из любого из мыши, крысы и кролика.

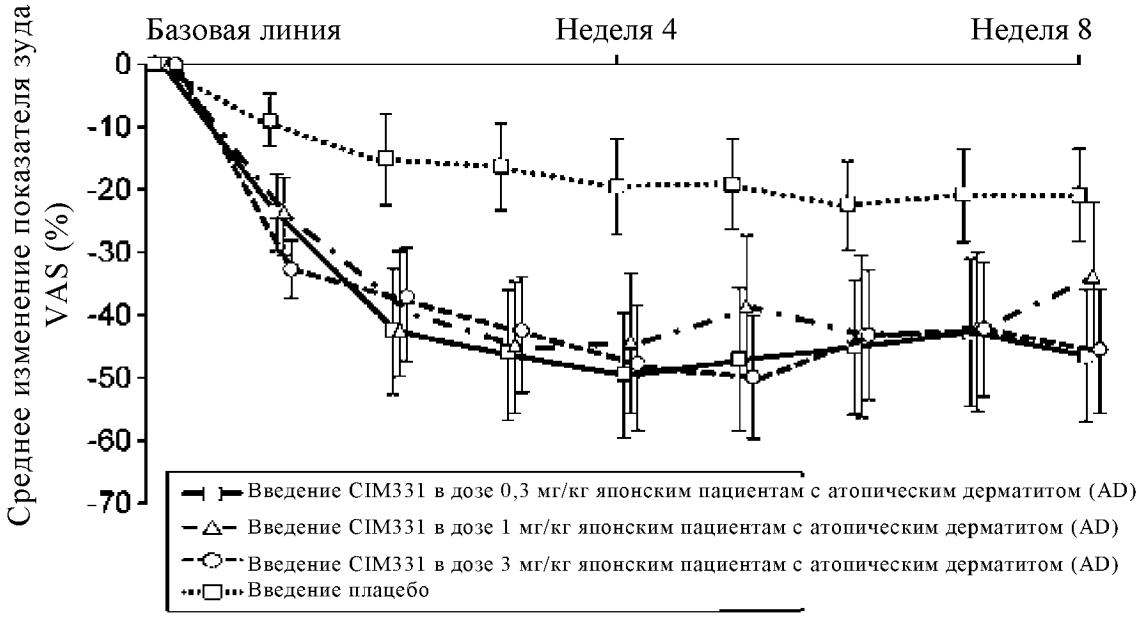
12. Фармацевтическая композиция по п. 10 или п. 11, где антитело представляет собой нейтрализующее антитело анти-IL-31 или нейтрализующее антитело нти-IL-31RA.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где нейтрализующее антитело анти-IL-31RA представляет собой любое из следующих антител:

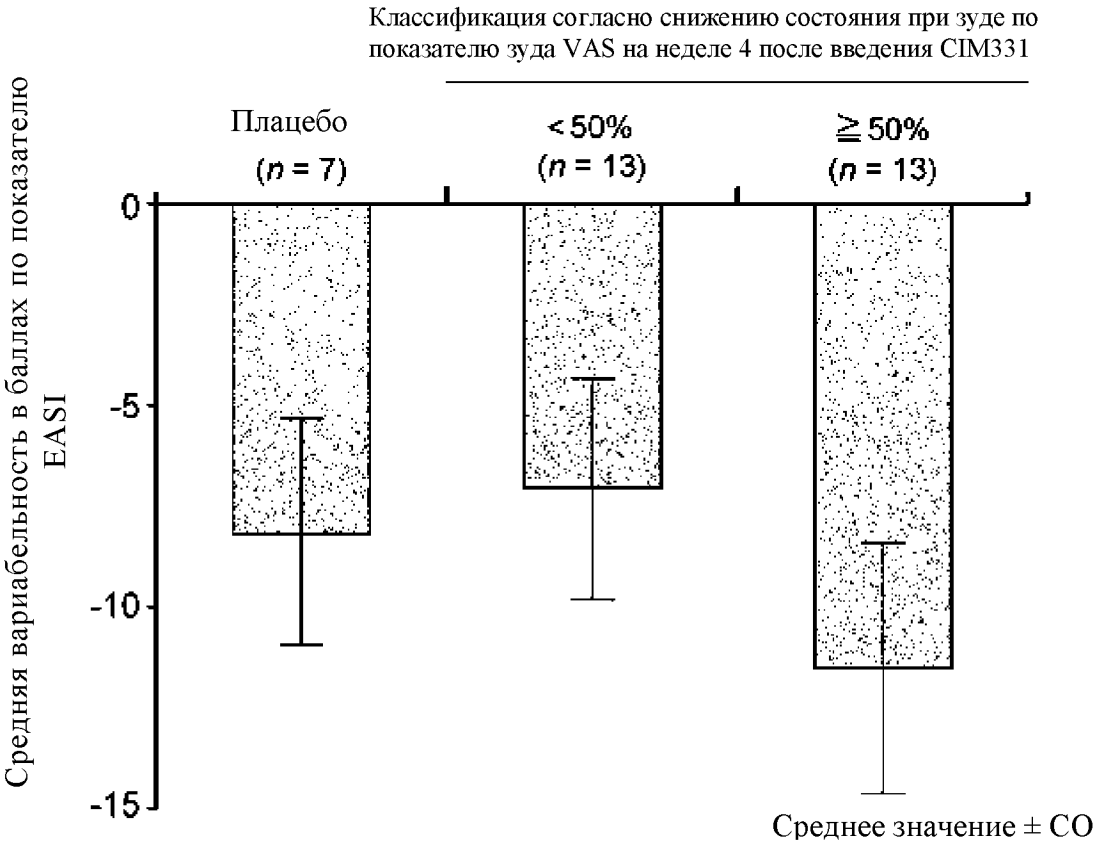
(1) антитело анти-IL-31RA, содержащее вариабельную область H цепи, содержащую CDR1, как указано в SEQ ID NO: 1, CDR2, как указано в SEQ ID NO: 2, и CDR3, как указано в SEQ ID NO: 3, и вариабельную область L цепи, содержащую CDR1, как указано в SEQ ID NO: 4, CDR2, как указано в SEQ ID NO: 5, и CDR3, как указано в SEQ ID NO: 6,

(2) антитело анти-IL-31RA, содержащее вариабельную область H цепи, как указано в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область L цепи, как указано в SEQ ID NO: 8, и

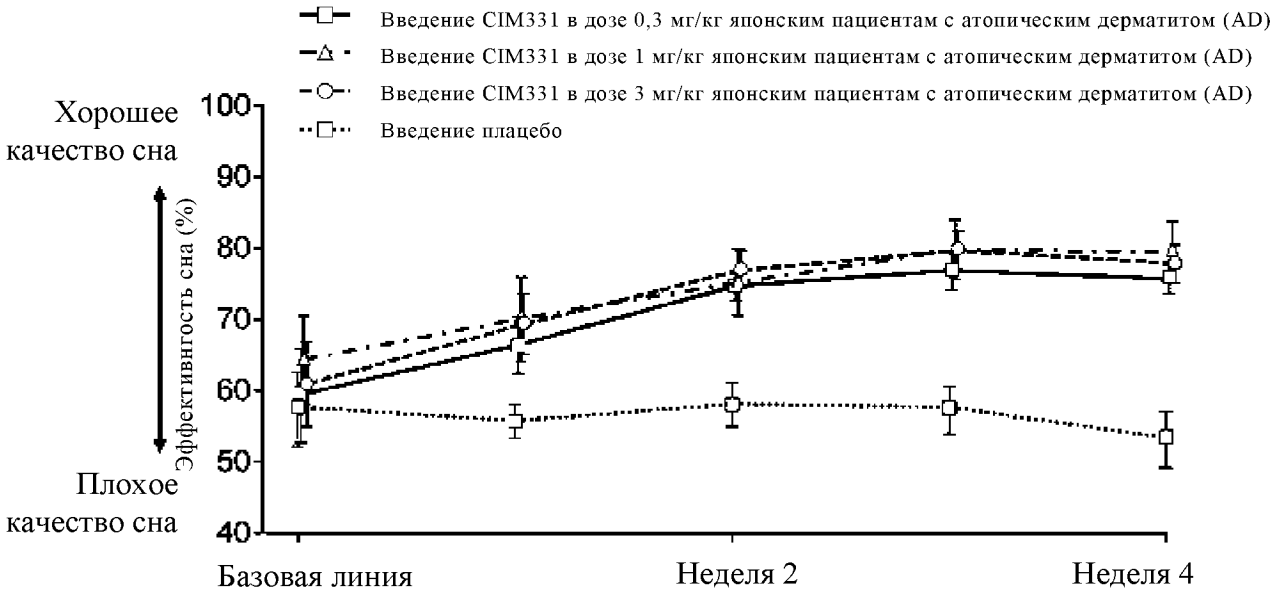
(3) антитело анти-IL-31RA, содержащее H цепь, как указано в SEQ ID NO: 9, и L цепь, как указано в SEQ ID NO: 10.


Базовая линия
Неделя 4
Неделя 8
Среднее изменение показателя зуда VAS (%)
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
Введение CIM331 в дозе 0,3 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение CIM331 в дозе 1 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение CIM331 в дозе 3 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение плацебо

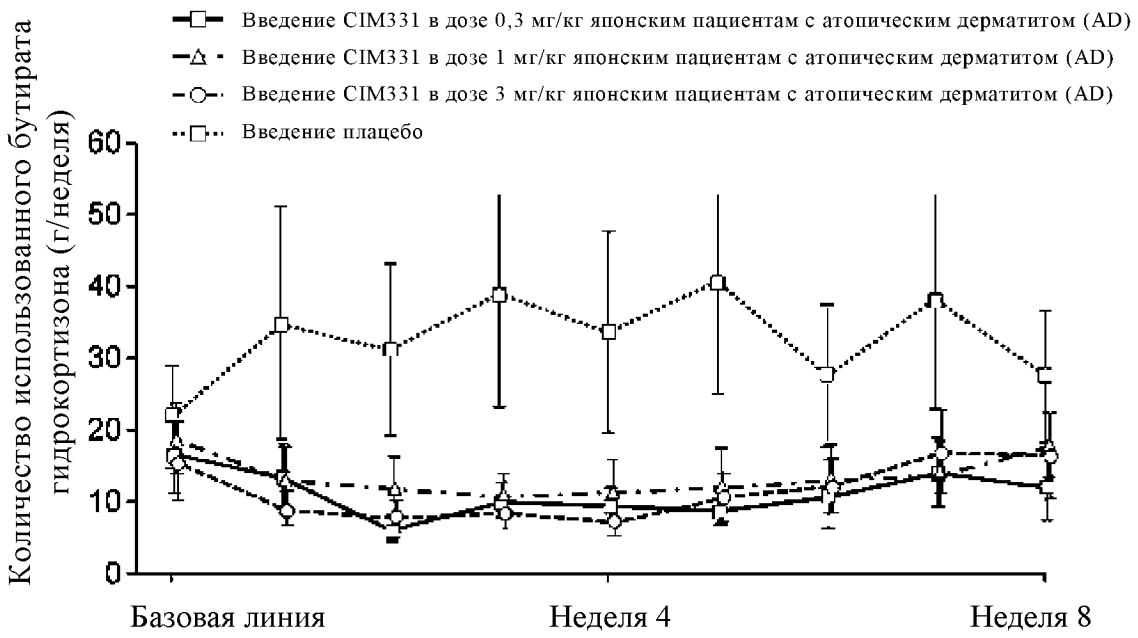
Фиг. 1


Классификация согласно снижению состояния при зуде по показателю зуда VAS на неделе 4 после введения CIM331
Плацебо
(n = 7)
< 50%
(n = 13)
≧ 50%
(n = 13)
0
-5
-10
-15
Средняя вариабельность в баллах по показателю EASI
Среднее значение ± СО

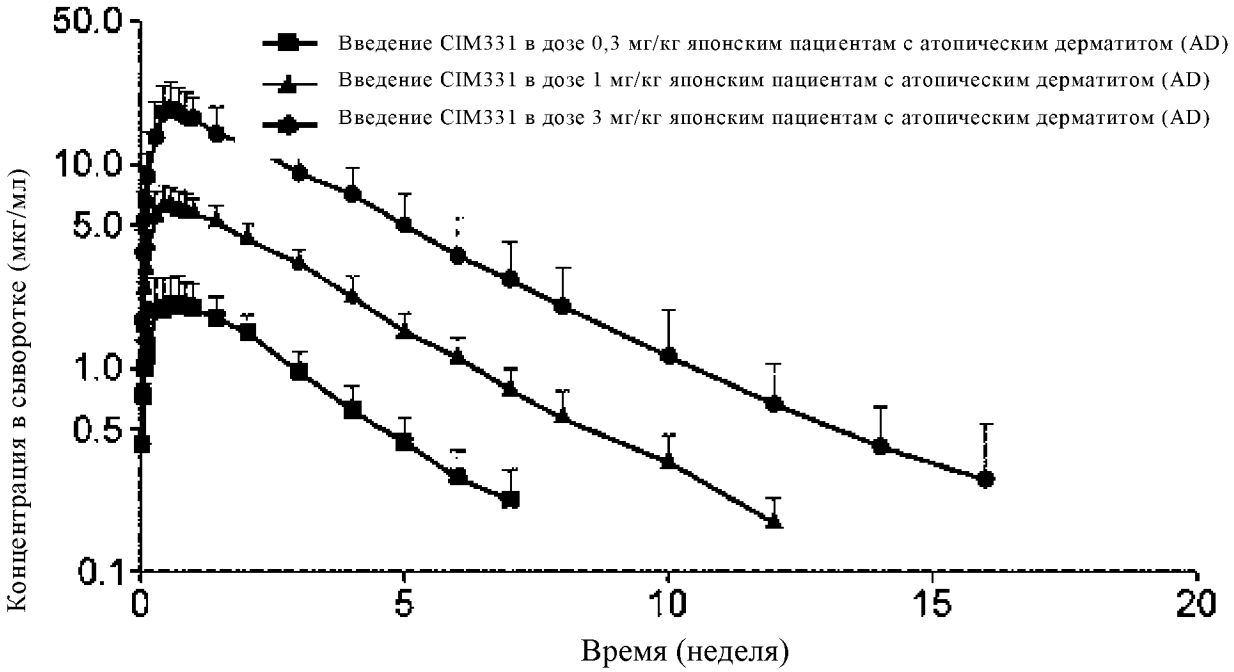
Фиг. 2


Введение CIM331 в дозе 0,3 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение CIM331 в дозе 1 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение CIM331 в дозе 3 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение плацебо
Хорошее качество сна
Эффективность сна (%)
Плохое качество сна
100
90
80
70
60
50
40
Базовая линия
Неделя 2
Неделя 4

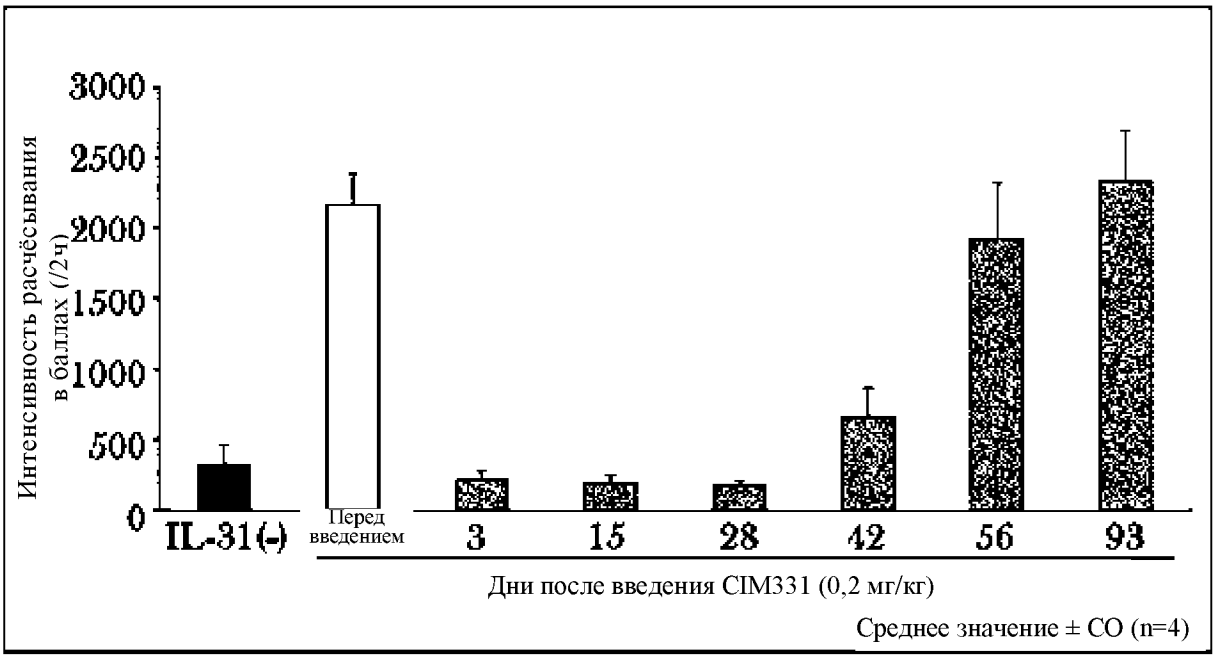
Фиг. 3


Введение CIM331 в дозе 0,3 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение CIM331 в дозе 1 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение CIM331 в дозе 3 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение плацебо
Количество использованного бутирата гидрокортизона (г/неделя)
60
50
40
30
20
10
0
Базовая линия
Неделя 4
Неделя 8

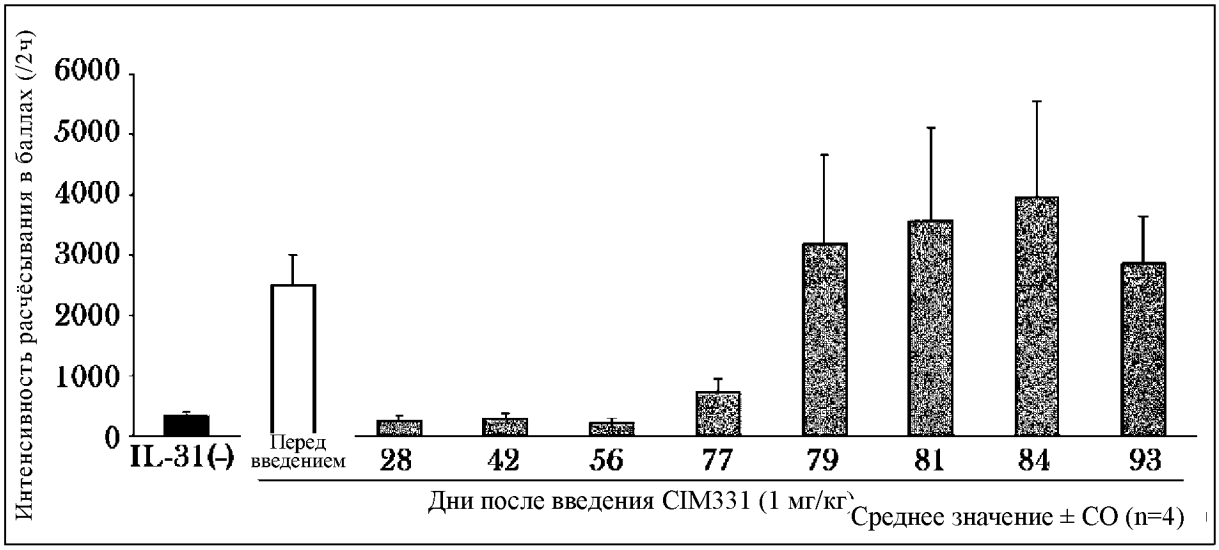
Фиг. 4


Введение CIM331 в дозе 0,3 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение CIM331 в дозе 1 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Введение CIM331 в дозе 3 мг/кг японским пациентам с атопическим дерматитом (AD)
Концентрация в сыворотке (мкг/мл)
50.0
10.0
5.0
1.0
0.5
0.1
0
5
10
15
20
Время (неделя)

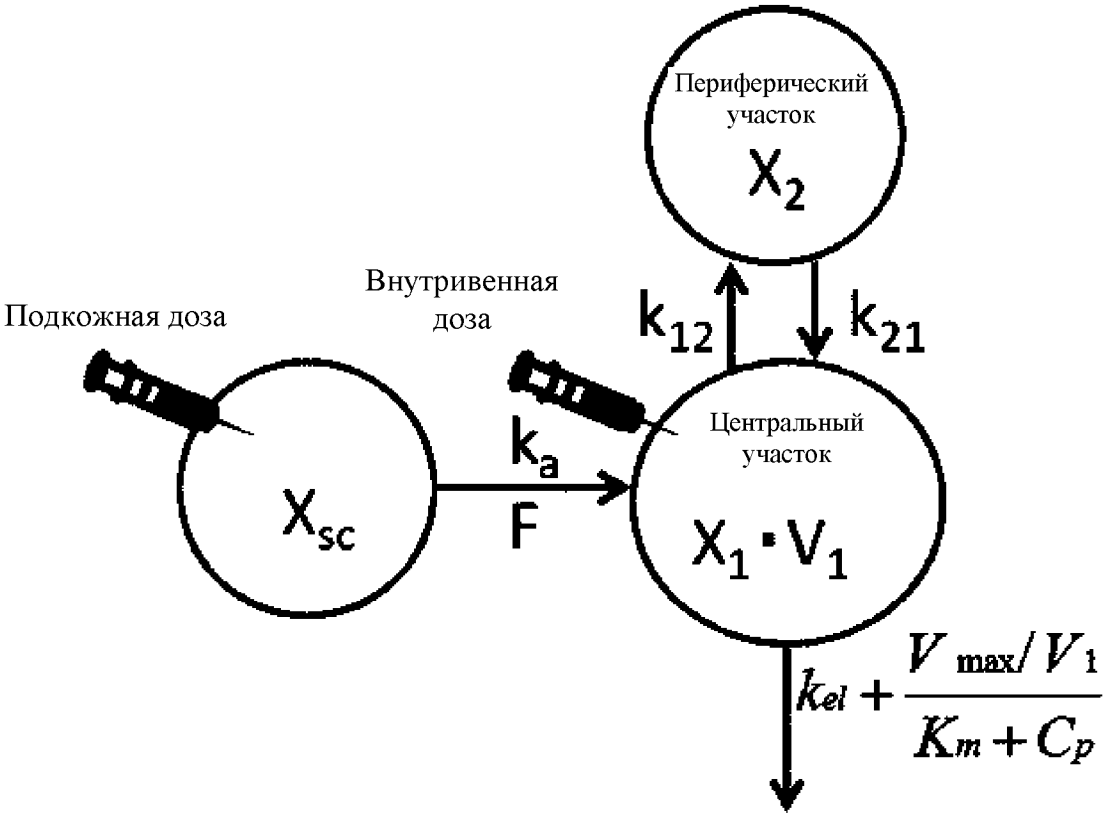
Фиг. 5


Интенсивность расчёсывания в баллах (/2ч)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
IL-31(-)
Перед введением
3
15
28
42
56
93
Дни после введения CIM331 (0,2 мг/кг)
Среднее значение ± CO (n=4)

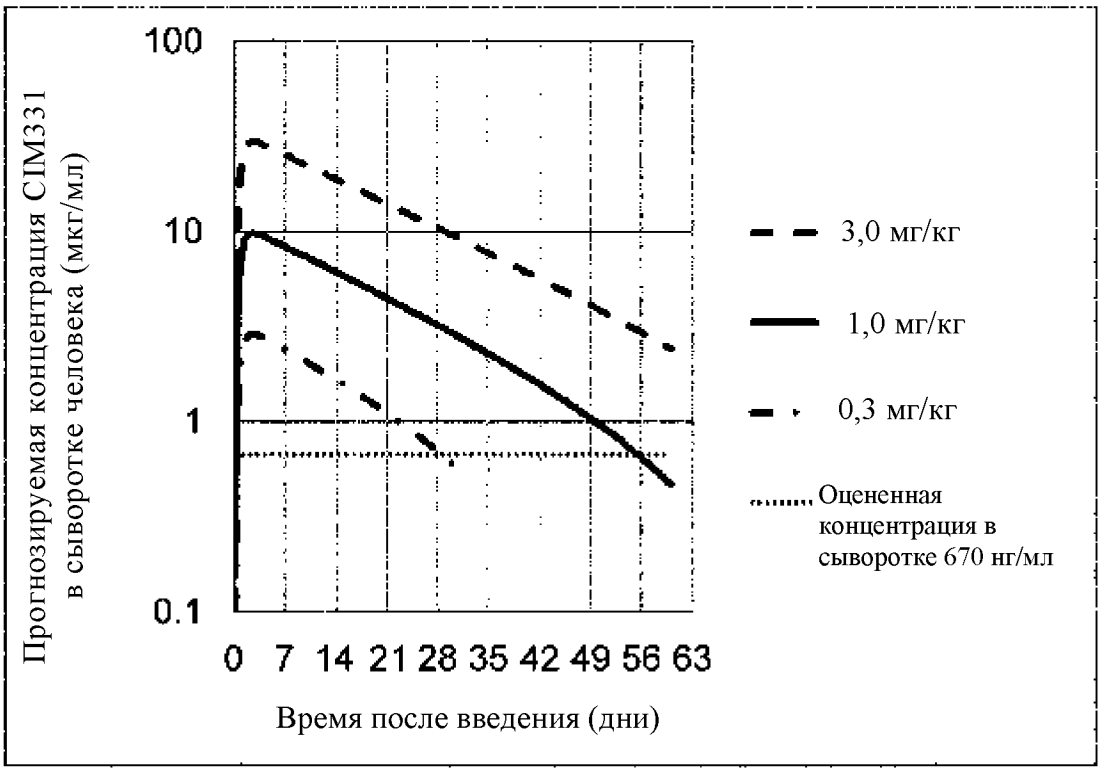
Фиг. 6


Интенсивность расчёсывания в баллах (/2ч)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
IL-31(-)
Перед введением
28
42
56
77
79
81
84
93
Дни после введения CIM331 (1 мг/кг)
Среднее значение ± СО (n=4)

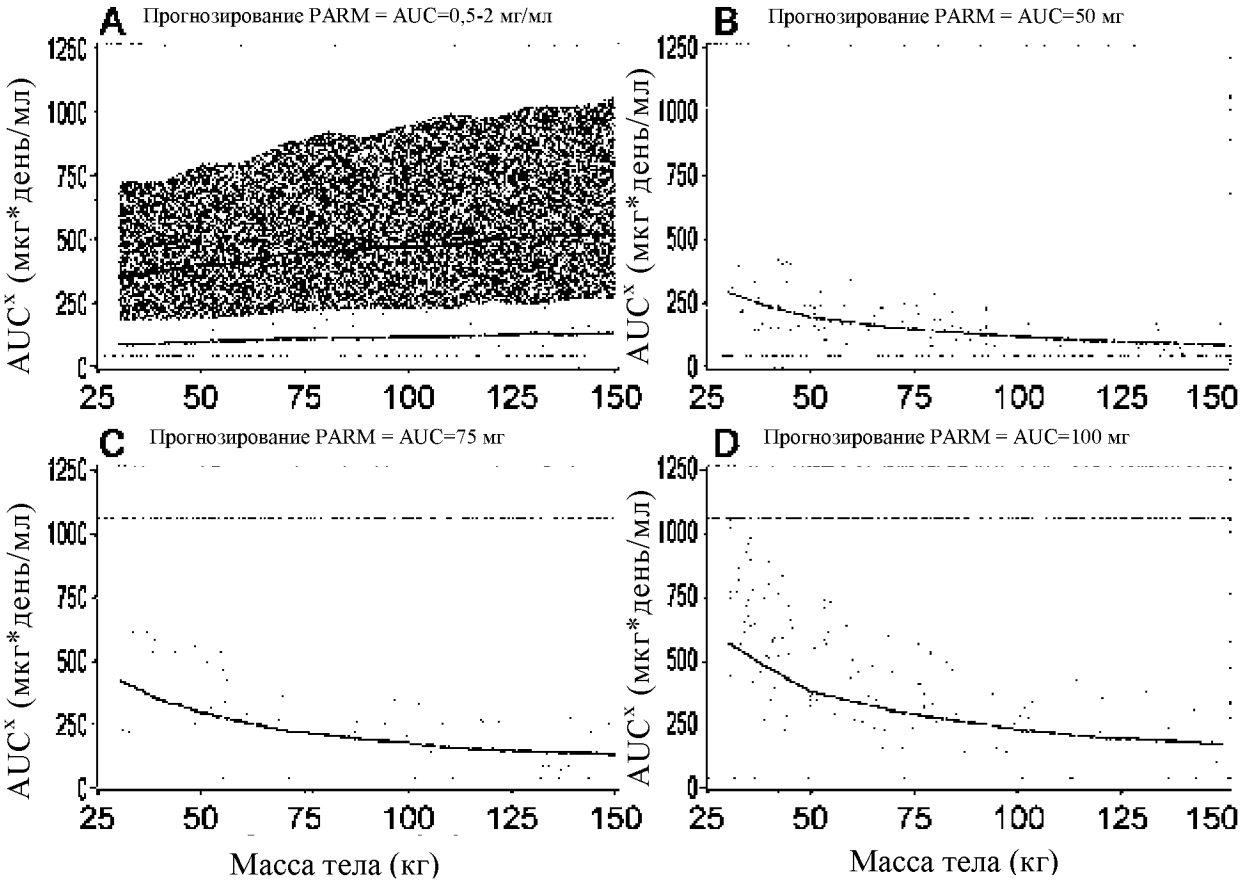
Фиг. 7


Периферический участок
X_2
Внутривенная доза
Подкожная доза
k_{12}
k_{21}
Центральный участок
k_a
F
X_{sc}
$X_1 \cdot V_1$
$k_{el} + \frac{V_{max}/V_1}{K_m + C_p}$

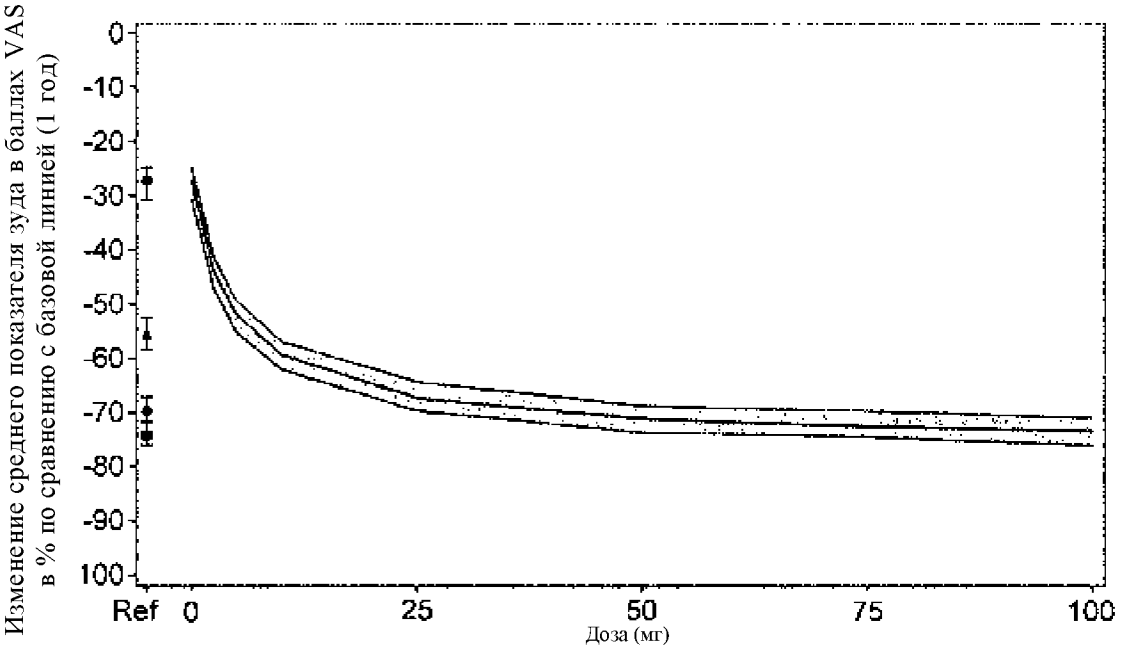
Фиг. 8


Прогнозируемая концентрация CIM331 в сыворотке человека (мкг/мл)
100
10
1
0.1
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63
Время после введения (дни)
3,0 мг/кг
1,0 мг/кг
0,3 мг/кг
Оцененная концентрация в сыворотке 670 нг/мл

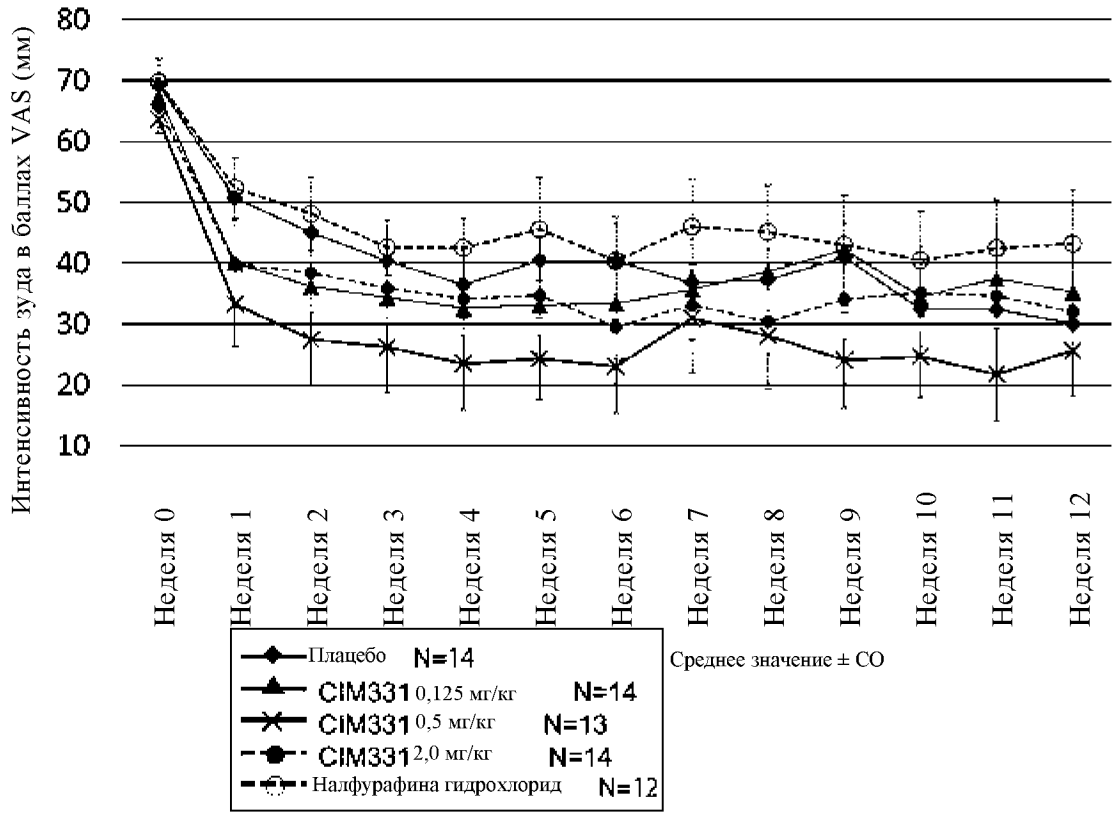
Фиг. 9


A
Прогнозирование PARM = AUC=0,5-2 мг/мл
B
Прогнозирование PARM = AUC=50 мг
C
Прогнозирование PARM = AUC=75 мг
D
Прогнозирование PARM = AUC=100 мг
AUC^x (мкг*день/мл)
0
250
500
750
1000
1250
25
50
75
100
125
150
Масса тела (кг)

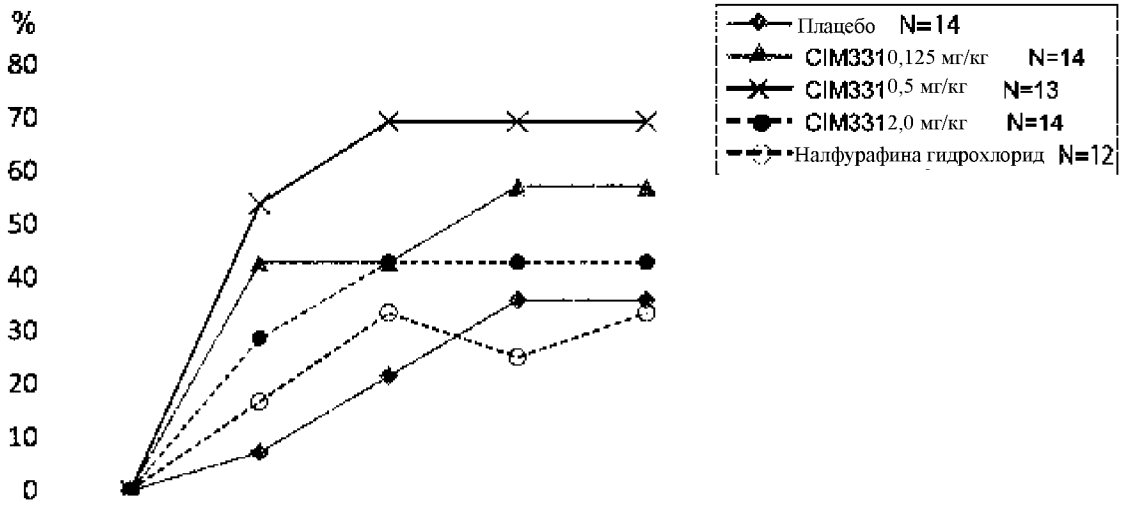
Фиг. 10


Изменение среднего показателя зуда в баллах VAS в % по сравнению с базовой линией (1 год)
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
Ref
0
25
50
75
100
Доза (мг)
Использованные символы: Плацебо 0,1 мг/кг 0,5 мг/кг 2,0 мг/кг
Интервал прогнозирования 90%
Участки графика, окрашены в серый цвет и планка погрешности:

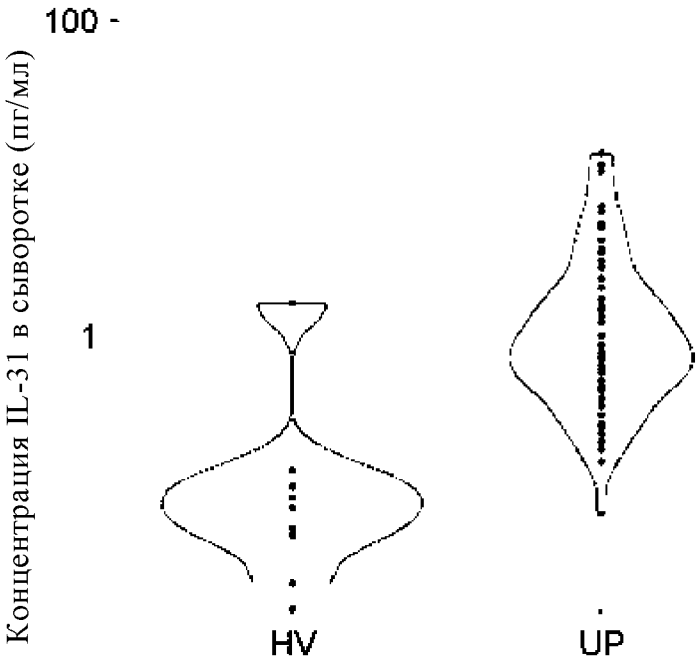
Фиг. 11


Интенсивность зуда в баллах VAS (мм)
80
70
60
50
40
30
20
10
Неделя 0
Неделя 1
Неделя 2
Неделя 3
Неделя 4
Неделя 5
Неделя 6
Неделя 7
Неделя 8
Неделя 9
Неделя 10
Неделя 11
Неделя 12
Плацебо N=14
CIM331 0,125 мг/кг N=14
CIM331 0,5 мг/кг N=13
CIM331 2,0 мг/кг N=14
Налфурафина гидрохлорид N=12
Среднее значение ± СО

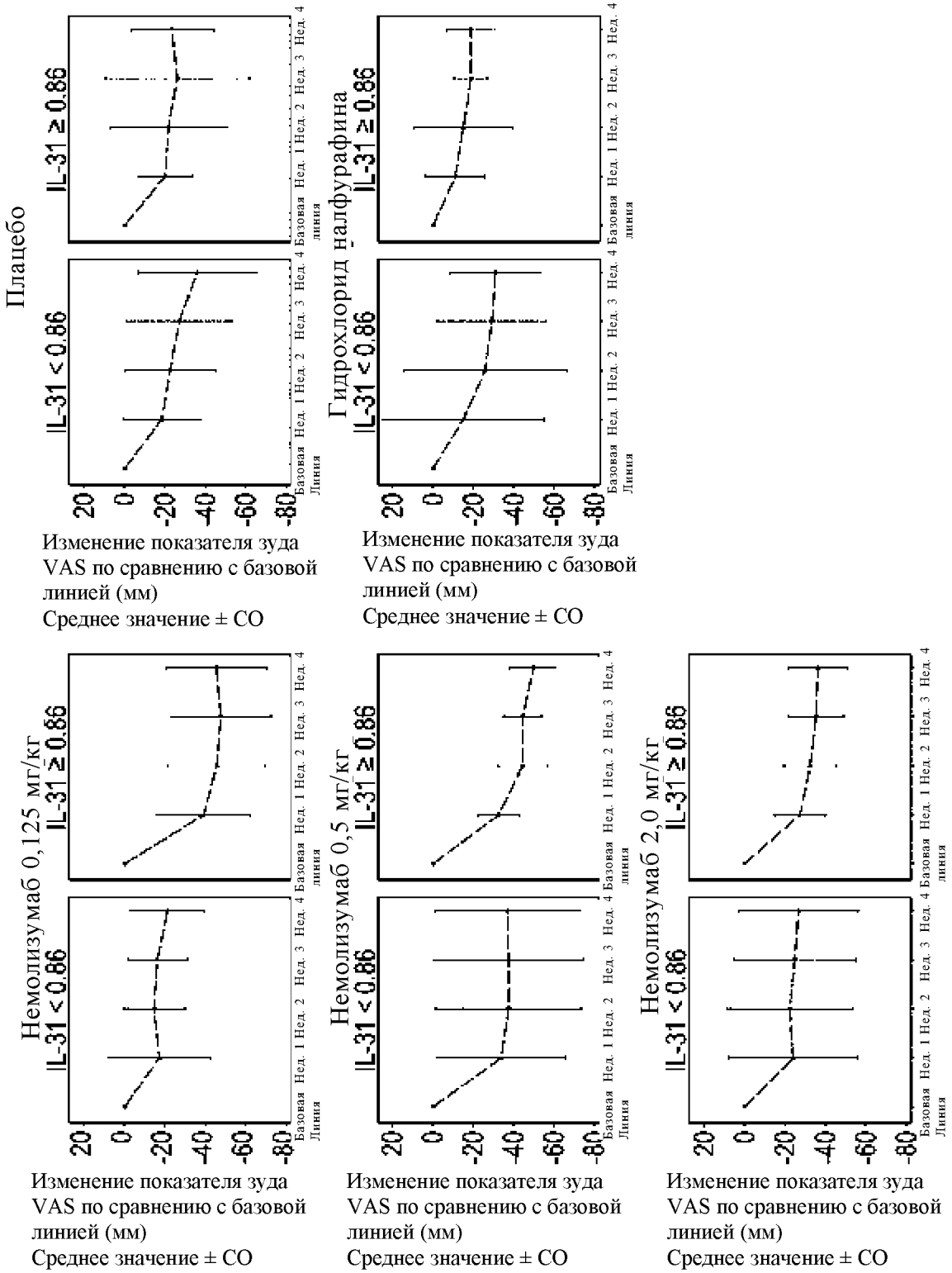
Фиг. 12


%
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Плацебо N=14
CIM331 0,125 мг/кг N=14
CIM331 0,5 мг/кг N=13
CIM331 2,0 мг/кг N=14
Налфурафина гидрохлорид N=12
Неделя 0 Неделя 1 Неделя 2 Неделя 3 Неделя 4

Фиг. 13



Фиг. 14


Плацебо
IL-31 ≥ 0.86
IL-31 < 0.86
20
0
-20
-40
-60
-80
Базовая Нед. 1 Нед. 2 Нед. 3 Нед. 4
Линия
Изменение показателя зуда VAS по сравнению с базовой линией (мм)
Среднее значение ± СО
Гидрохлорид налфурафина
IL-31 ≥ 0.86
IL-31 < 0.86
Базовая Нед. 1 Нед. 2 Нед. 3 Нед. 4
линия
Изменение показателя зуда VAS по сравнению с базовой линией (мм)
Среднее значение ± СО
Немолизумаб 0,125 мг/кг
IL-31 ≥ 0.86
IL-31 < 0.86
Базовая Нед. 1 Нед. 2 Нед. 3 Нед. 4
линия
Изменение показателя зуда VAS по сравнению с базовой линией (мм)
Среднее значение ± СО
Немолизумаб 0,5 мг/кг
IL-31 ≥ 0.86
IL-31 < 0.86
Базовая Нед. 1 Нед. 2 Нед. 3 Нед. 4
линия
Изменение показателя зуда VAS по сравнению с базовой линией (мм)
Среднее значение ± СО
Немолизумаб 2,0 мг/кг
IL-31 ≥ 0.86
IL-31 < 0.86
Базовая Нед. 1 Нед. 2 Нед. 3 Нед. 4
линия
Изменение показателя зуда VAS по сравнению с базовой линией (мм)
Среднее значение ± СО

Фиг. 15