(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0156437
(43) 공개일자 2024년10월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 17/06 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035487(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년10월26일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7014392
원출원일자(국제) 2016년10월26일
심사청구일자 2021년10월26일
(85) 번역문제출일자 2024년10월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/075821
(87) 국제공개번호 WO 2017/072183
국제공개일자 2017년05월04일
(30) 우선권주장
62/246,989 2015년10월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
유씨비 바이오파마 에스알엘
벨기에 브뤼셀 1070 알레 더 라 러쉐르쉐 60
(72) 발명자
글라트 소피
영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬라우 바스 로드 208 유씨비 셀테크 내
이오네스큐 루시안
벨기에 1070 브뤼셀 알레 드 라 르쉐르슈 60 유씨비 바이오파마 에스피알엘 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 124 항

(54) 발명의 명칭 **항-IL-17A/F 항체를 사용한 치료 방법**

(57) 요 약

본 발명은 피부과적 및 류마티스적 질환, 예컨대 건선, 건선성 관절염 및 축성 척추관절염의 치료에서 IL-17A 및 IL-17F의 항원 결정기에 대해 특이성을 갖는 항체 분자의 치료적 용도에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 19/02 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자
존스 마가렛
영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬라우 바스 로드 208 유씨비 셀테크 내
올리버 루스
영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬라우 바스 로드 208 유씨비 셀테크 내
쇼 스테판 그라함
영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬라우 바스 로드 208 유씨비 셀테크 내
스트리메노폴로우 포테이니
영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬라우 바스 로드 208 유씨비 셀테크 내
바자흐 벤카타 파반 쿠마르
영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬라우 바스 로드 208 유씨비 셀테크 내

(30) 우선권주장
62/303,230 2016년03월03일 미국(US)
62/346,826 2016년06월07일 미국(US)
62/405,546 2016년10월07일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 항체가 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프가 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 항체가 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프가 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 항체가 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와, 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 항체가 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 항체가 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 항체가 비메키주맙인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 약제학적 조성물로서 투여되는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 피하로 투여되는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 정맥내로 투여되는 방법.

청구항 11

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법으로서, 인간이 성인 발병성 건선성 관절염의 진단을 받은 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 인간이 적어도 18세인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 인간이 항체의 투여 적어도 6개월 전에 진단된 것인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 인간이 CASPAR 기준에 기초하여 진단된 것인 방법.

청구항 15

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법으로서, 인간이 활성 관절염을 갖는 방법.

청구항 16

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건성성 관절염을 치료하는 방법으로서, 인간이 활성 건선 병변 또는 건선 병변의 병력을 갖는 방법.

청구항 17

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건성성 관절염을 치료하는 방법으로서, 인간이 적어도 하나의 비생물학적 질환 조절 항류마티스 약물("DMARD") 및/또는 하나의 승인된 생물학적 DMARD에 대한 불충분한 반응자인 방법.

청구항 18

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 메토트렉세이트로 동시에 치료된 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 19

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 치료적 유효량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 20

치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주에 ACR20 반응, 8주에 ACR50 반응, 또는 8주에 ACR70 반응을 제공하는데 효과적인 양으로 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 환자에서 건선성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 제공된 반응이 치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주에 ACR50 반응, 또는 8주에 ACR70 반응인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 제공된 반응이 치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주에 ACR70 반응인 방법.

청구항 23

8주에 PASI50 반응, 8주에 PASI75 반응, 또는 8주에 PASI90 반응을 제공하는데 효과적인 양으로 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 제공된 반응이 치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주에 PASI75 반응, 또는 8주에 PASI90 반응인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 제공된 반응이 치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주에 PASI90 반응인 방법.

청구항 26

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건선을 감소시키는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 건선이 판상 건선인 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 판상 건선의 감소가 PASI 기준에 의해 측정되는 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 항체의 투여 후 4, 6, 또는 8주에 전치료와 비교하여 병변 중증도 스코어(LSS)에서 적어도 75% 또는 90% 변화를 달성하는 항체의 양을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

제26항에 있어서, 항체의 투여 후 4, 6, 또는 8주에 전치료와 비교하여 건선 부위 및 중증도 지수(PASI)에서 적어도 75% 또는 90% 변화를 달성하는 항체의 양을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 31

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 관절 영향을 감소시키는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 관절 영향의 감소가 ACR 기준에 의해 측정되는 방법.

청구항 33

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건선을 감소시키고 관절 영향을 감소시키는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 건선이 판상 건선인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 판상 건선의 감소가 PASI 기준에 의해 측정되고 관절 영향의 감소가 ACR 기준에 의해 측정되는 방법.

청구항 36

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 적어도 하나의 용량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 37

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 38

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법으로서, 인간이 성인 발병성 류마티스성 관절염의 진단을 받은 것인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 인간이 적어도 18세인 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 인간이 항체의 투여 적어도 6개월 전에 진단된 것인 방법.

청구항 41

제38항에 있어서, 인간이 ACR/EULAR 2010 기준에 기초하여 분류된 것인 방법.

청구항 42

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법에서, 상기 인간이 활성 관절염을 갖는 방법.

청구항 43

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법으로서, 인간이 적어도 하나의 비생물학적 질환 조절 항류마티스 약물("DMARD") 및/또는 하나의 승인된 생물학적 DMARD에 대한 불충분한 반응자인 방법.

청구항 44

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 메토트렉세이트로 동시에 치료된 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 45

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 치료적 유효량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 46

치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주에 ACR20 반응, 8주에 ACR50 반응, 또는 8주에 ACR70 반응을 제공하는 데 효과적인 양으로 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 환자에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 제공된 반응이 치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주에 ACR50 반응, 또는 8주에 ACR70 반응인 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 제공된 반응이 치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주에 ACR70 반응인 방법.

청구항 49

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 적어도 하나의 용량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 50

제11항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프가 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 항체가 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프가 서열번호 28의 TYR44,

ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하는 방법.

청구항 52

제50항에 있어서, 항체가 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와, 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합하는 방법.

청구항 53

제50항에 있어서, 항체가 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 방법.

청구항 54

제50항에 있어서, 항체가 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 방법.

청구항 55

제11항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 비메키주맙인 방법.

청구항 56

제11항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 약제학적 조성물로서 투여되는 방법.

청구항 57

제11항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 피하로 투여되는 방법.

청구항 58

제11항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 정맥내로 투여되는 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 항체 40 내지 640 mg을 포함하는 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 용량이 항체 40 mg인 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 용량이 항체 80 mg인 방법.

청구항 62

제59항에 있어서, 용량이 항체 160 mg인 방법.

청구항 63

제59항에 있어서, 용량이 항체 240 mg인 방법.

청구항 64

제59항에 있어서, 용량이 항체 320 mg인 방법.

청구항 65

제59항에 있어서, 용량이 항체 480 mg인 방법.

청구항 66

제59항에 있어서, 용량이 항체 560 mg인 방법.

청구항 67

제59항에 있어서, 용량이 항체 640 mg인 방법.

청구항 68

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 80 내지 720 mg을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 항체 160 내지 640 mg을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 70

제59항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하고, 용량이 3주 간격으로 투여되는 방법.

청구항 71

제59항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하고, 용량이 4주 간격으로 투여되는 방법.

청구항 72

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 중화 항체의 로딩 용량 후 항체의 적어도 하나의 유지 용량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 로딩 용량이 80 내지 560 mg이고 적어도 하나의 유지 용량이 40 내지 320 mg인 방법.

청구항 74

제72항에 있어서, 로딩 용량이 80 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량이 40 mg인 방법.

청구항 75

제72항에 있어서, 로딩 용량이 160 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량이 80 mg인 방법.

청구항 76

제72항에 있어서, 로딩 용량이 240 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량이 160 mg인 방법.

청구항 77

제72항에 있어서, 로딩 용량이 320 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량이 160 mg인 방법.

청구항 78

제72항에 있어서, 로딩 용량이 560 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량이 320 mg인 방법.

청구항 79

제72항에 있어서, 로딩 용량이 항체 480 mg인 방법.

청구항 80

제72항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 로딩 용량이 투여된 후 2개의 유지 용량이 투여되는 방법.

청구항 81

제72항 내지 제80중 어느 한 항에 있어서, 로딩 용량이 투여된 후 3주 간격으로 적어도 하나의 유지 용량이 투여되는 방법.

청구항 82

제72항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 로딩 용량이 투여된 후 4주 간격으로 적어도 하나의 유지 용량이 투여되는 방법.

청구항 83

제1항 내지 제25항, 제36항, 및 제50항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 (a) 4주마다 16 mg의 항체, (b) 4주마다 160 mg의 항체, (b) 항체 320 mg 로딩 용량 후 4주마다 항체 160 mg의 유지 용량, 또는 (d) 4주마다 320 mg의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 건선성 관절염의 치료 방법.

청구항 84

제26항 내지 제30항 및 제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 (a) 4주마다 64 mg의 항체, (b) 4주마다 또는 8주마다 160 mg의 항체, (c) 4주마다 또는 8주마다 320 mg의 항체, (d) 항체 320 mg 로딩 용량 후 4주마다 항체 160 mg의 유지 용량, 또는 (e) 4주마다 480 mg의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 건선의 치료 방법.

청구항 85

제59항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 적어도 12주의 치료 기간 동안 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 방법이 적어도 24주의 치료 기간 동안 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 87

제85항에 있어서, 방법이 적어도 48주의 치료 기간 동안 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 88

제85항에 있어서, 방법이 적어도 52주의 치료 기간 동안 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 89

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 로딩 용량 후 항체의 적어도 하나의 유지 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선성 관절염, 건선, 류마티스성 관절염 또는 강직성 척추염을 치료하는 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 항체가 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프가 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하는 방법.

청구항 91

제89항에 있어서, 항체가 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프가 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하는 방법.

청구항 92

제89항에 있어서, 항체가 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와, 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합하는 방법.

청구항 93

제89항에 있어서, 항체가 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 방법.

청구항 94

제89항에 있어서, 항체가 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 방법.

청구항 95

제89항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 비메키주맙인 방법.

청구항 96

제89항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 약제학적 조성물로서 투여되는 방법.

청구항 97

제89항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 피하로 투여되는 방법.

청구항 98

제89항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 정맥내로 투여되는 방법.

청구항 99

제89항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 로딩 용량이 80 내지 560 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량이 40 내지 320 mg인 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 로딩 용량이 80 mg이고,적어도 하나의 유지 용량이 40 mg인 방법.

청구항 101

제99항에 있어서, 로딩 용량이 160 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량이 80 mg인 방법.

청구항 102

제99항에 있어서, 로딩 용량이 240 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량이 160 mg인 방법.

청구항 103

제99항에 있어서, 로딩 용량이 320 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량이 160 mg인 방법.

청구항 104

제99항에 있어서, 로딩 용량이 560 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량이 320 mg인 방법.

청구항 105

제99항에 있어서, 로딩 용량이 480 mg인 방법.

청구항 106

제99항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 로딩 용량이 투여된 후 2개의 유지 용량이 투여되는 방법.

청구항 107

제99항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 로딩 용량이 투여된 후 3주 간격으로 적어도 하나의 유지 용량이 투여되는 방법.

청구항 108

제99항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 로딩 용량이 투여된 후 4주 간격으로 적어도 하나의 유지 용량이 투여되는 방법.

청구항 109

제99항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 적어도 12주의 치료 기간 동안 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 방법이 적어도 24주의 치료 기간 동안 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 111

제109항에 있어서, 방법이 적어도 48주의 치료 기간 동안 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 112

제109항에 있어서, 방법이 적어도 52주의 치료 기간 동안 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 113

인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 강직성 척추염을 치료하는 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 항체가 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프가 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하는 방법.

청구항 115

제113항에 있어서, 항체가 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프가 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하는 방법.

청구항 116

제113항에 있어서, 항체가 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와, 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합하는 방법.

청구항 117

제113항에 있어서, 항체가 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 방법.

청구항 118

제113항에 있어서, 항체가 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 방법.

청구항 119

제113항에 있어서, 항체가 비메키주맙인 방법.

청구항 120

제113항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 약제학적 조성물로서 투여되는 방법.

청구항 121

제113항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 피하로 투여되는 방법.

청구항 122

제113항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 정맥내로 투여되는 방법.

청구항 123

제113항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 (a) 4주마다 16 mg의 항체, (b) 4주마다 160 mg의 항체, (b) 항체 320 mg 로딩 용량 후 4주마다 항체 160 mg의 유지 용량, 또는 (d) 4주마다 320 mg의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 124

제1항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 표면 플라스몬 공명에 의해 결정된 바와 같이 IL-17A에 대해 100pM 이하 및 IL-17F에 대해 100pM 이하의 친화성을 갖는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원은 IL-17A 및 IL-17F 모두의 항원 결정기에 대해 특이성을 갖는 항체 분자뿐만 아니라 상기 항체 분자의 치료적 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] CTLA-8 또는 IL-17A로도 알려진 인터루킨 17(IL-17)은 다양한 비면역 세포로부터 광범위한 다른 사이토카인의 분비를 자극하는 전염증성 사이토카인이다. IL-17A는 섬유아세포, 각질세포, 상피 및 내피 세포와 같은 부착성 세포에 의해 IL-6, IL-8, PGE2, MCP-1 및 G-CSF의 분비를 유도할 수 있고, 또한 ICAM-1 표면 발현, T 세포의 증식, 및 조사된 섬유아세포의 존재하에 공동배양될 때 CD34+ 인간 선조(progenitor)의 호중구로의 성장 및 분화를 유도할 수 있다(Fossiez et al., 1998, Int. Rev. Immunol. 16, 541-551). IL-17A는 활성화된 기억 T 세포에 의해 주로 생산되며, 도처에 분포된 세포 표면 수용체(IL-17R)에 결합함으로써 작용한다(Yao et al., 1997, Cytokine, 9, 794-800). 그것은 또한 IL-17RA 및 IL-17RC의 복합체에 결합하여 작용할 수 있다(Toy et al., 2006, J. Immunol. 177(11); 36-39). 'TH17 세포'로 불리는 IL-17을 생산하는 T 세포가 특정 암의 발병에 연루되었다(Weaver et al., 2006, Immunity, 24, 677-688; Langowski et al., 2006, 442, 461-465; Iwakura and Ishigame, 2006, J. Clin. Invest. 116, 5, 1218-1222).

[0003] IL-17의 많은 동족체가 확인되었으며, 이는 염증 반응 조절에서 유사한 역할 및 구별되는 역할 모두를 한다. IL-17 사이토카인/수용체 부류의 검토를 위해, 문헌[Dumont, 2003, Expert Opin. Ther. Patents, 13, 287-303]을 참고한다. 이러한 하나의 동족체는 IL-24 및 ML-1로도 알려진 IL-17F이며, 이는 IL-17A와 약 55% 동일한 것으로 보고되었고 IL-17A과 동일한 수용체를 공유하는 것으로 여겨진다(Kolls and Linden 2004, Immunity, 21, 467-476; Hymowitz, et al., 2001, EMBO J. 20(19), 5332-5341; Kuestner et al., 2007, Journal of Immunology, 179, 5462-5473). IL-17A의 개별적인 신호전달 분자는 IL-17F의 것보다 더 강력하지만, IL-17F는 다른 분자와 협력하여 더 큰 영향을 미친다. 예를 들면, IL-17F가 TNFα와 함께 RA 활막세포에 첨가될 때, 강력한 염증 경로의 유도는 IL-17A 및 TNFα에서 관찰된 반응과 유사하다(Hot et al., 2011, Ann. Rheumatic Dis., 70,341-348).

[0004] IL-17A 및 IL-17F는 동종이량체로서 발현되지만, IL-17A/F 이종이량체로서 발현될 수도 있다(Wright et al. 2008, J. Immunol. 181: 2799-2805). IL-17A 및 F는 수용체 IL-17R, IL-17RC 또는 IL-17RA/RC 수용체 복합체를 통해 신호를 전달한다(Gaffen 2008, Cytokine. 43: 402-407).

[0005] IL-17A 및 IL-17F는 피부과적 및 류마티스적 병태와 연관되었다. 이러한 피부과적 병태는, 비제한적으로, 건선, 아토피성 피부염, 원반모양 홍반성 낭창, 원형 탈모증, 자가면역 두드러기, 수포성 유사천포창, 포진성 피부염, 화농성 한선염, 선상 IgA 피부병, 국소피부경화증, 심상성 천포창, 및 괴저성 농피증을 포함한다. 이러한 류마티스적 병태는 건선성 관절염, 강직성 척추염을 포함하는 축성 척추관절염, 전신성 홍반성 낭창(SLE), 류마티스

성 관절염, 혈관염, 쇼그렌 증후군(샘외), 소아기 특발성 관절염, 육아종증, 베체트병(점막피부), 항인지질 증후군, 거대 세포 동맥염, 경피증, 결정성 다발성 동맥염, 베체트병(혈전증), 및 다카야스병을 포함한다.

[0006] 건선성 관절염은 관절 및 피부 모두에 영향을 미치는 염증 병태이다. 그것은 시간이 경과함에 따라 심각한 관절 손상 및 장애를 유발할 수 있고 건선에서 관찰되는 피부 및 손톱 이상을 포함할 수 있다(Schett et al., 2011, Arthritis Research and Therapy, 13 Suppl. 1: S4). 특히 피부 변화가 적거나 없을 때, 건선성 관절염은 다른 형태의 관절염과 구별하기 어려울 수 있다. 건선성 관절염 환자는 홍채염/포도막염(눈의 팽윤 및 자극) 및 염증성 장 질환(IBD)과 같은 자가면역 병태뿐만 아니라 심혈관 질환 및 골다공증을 포함하는 많은 다른 질환을 일반 집단보다 더 높은 빈도로 경험한다.

[0007] 건선성 관절염은 환자의 삶의 많은 측면에 부정적인 영향을 미쳐, 통증, 신체 기능 및 피로의 부담뿐만 아니라 심리적, 정서적 및 사회적 웰빙 및 전반적인 건강과 관련된 삶의 질의 감소를 야기할 수 있다(Husted et al., 2001, Arthritis Care and Research, 45:151-8; Picchianti-Diamani et al., 2010, Qual. Life Res., 19:821-6). 연구는 건강과 관련된 삶의 질(HRQol)의 많은 측면이 건선성 관절염 및 류마티스성 관절염 환자에서 유사한 정도로 영향을 받는다는 것을 시사한다(Husted et al., 2001, Arthritis Care and Research, 45:151-8). 건선성 관절염은 직접 비용(약물, 병원 치료, 비공식적 치료 및 처방전 없이 살 수 있는 약물에 소비된 돈) 및 간접 비용(업무 생산성 손실과 연관된 것)의 측면에서 상당한 경제적 부담과 연관된다(Ackermann & Kavanaugh, 2008, Pharmacoeconomics, 26 (2):121-9).

[0008] 건선성 관절염은 피부의 염증 장애인 건선을 가진 개체에서 발생할 수 있다(Shbeeb et al., 2000, J Rheumatol., 27: 1247-50). 건선성 관절염은 전형적으로 건선의 발병 후 환자에서 발생한다(Gladman et al., 2006, Annuals of the Rheumatic Diseases, 65 (Suppl. III): iii12-iii24). 건선성 관절염 환자가 진단받는 평균 연령은 41세이며, 남성은 종종 여성(40 - 59세)보다 더 젊은 나이(20 - 39세)에 진단받는다(Shbeed et al., 2000, J Rheumatol., 27:1247-50). 매년 100,000명당 3 내지 8명의 사람들이 건선성 관절염으로 진단받는다(Gladman et al., 2005, Annuals of the Rheumatic Diseases, 64(Suppl II): ii14-ii17.)

[0009] 특정 유전자, 특히 HLA-B27(인간 백혈구 항원) 유전자가 건선성 관절염과 연관되며, 이는 서유럽 일반 집단의 단지 3-18%와 비교하여, 건선성 관절염 환자의 약 50%에 존재한다(Gladman et al., 2005, Annuals of the Rheumatic Diseases, 64(Suppl II): ii14-ii17; Salvarani & Fries, 2009, World J. Gastroenterol., 15 (20): 2449-55).

[0010] 그러나, 환경적 인자 역시 질환 발병을 유도할 수 있다. 건선성 관절염과 연관된 위험 인자는 두피, 엉덩이 사이 영역, 3개를 초과하는 영향을 받은 부위, 손발톱 이상증, 최근 구강 궤양, 및 의료로 이르는 외상과 관련된 건선을 포함한다(Ogdie & Gelfand, 2010, Arch. Dermatol. 146(7):785-8; Pattison et al., 2008, Ann. Rheum. Dis., 67(5):672-6).

[0011] 건선, 건선성 관절염과 비만 사이에 강한 연관성이 있다(Russolillo et al., 2013, J. Rheumatol., 52:62-67). 건선성 관절염 사례의 80%에서, 건선의 출현 후에 관절염이 발생한다.

[0012] 건선성 관절염의 증상은, 비제한적으로, 하나 이상의 관절에서, 일반적으로 손 또는 발에서, 그러나 때로는 손목, 발목, 무릎 또는 허리에서 경직, 통증, 압통(tenderness); "소시지 같은" 외관을 초래할 수 있는 부종 손가락 또는 발가락(지염); 이동 능력의 감소; 기능 장애, 통증 및 정신적 고통을 유발하는 손톱밑바닥(nail bed)으로부터 움푹 들어간 것(pitting) 또는 분리와 같은 손톱 변화; 눈 충혈 및 통증(포도막염); 피로 및 아침 경직(영향을 받은 관절에서); 힘줄에서 압통, 통증 및 부종(부착부위염)을 포함하고; 건선성 관절염은 소수의 관절(올리고관절염) 또는 많은 관절(폴리관절염) 및/ 또는 척추에 영향을 미칠 수 있다.

[0013] 건선성 관절염 증상을 가진 사람들, 특히 건선 또는 건선성 관절염의 가족력을 가진 사람들은 전문가(예컨대, 류마티스 전문의)를 만날 필요가 있는데, 이들의 관절 문제가 다른 형태의 관절염(예컨대, 류마티스성 관절염, 통증 및 반응성 관절염)에서 관찰된 것과 유사할 수 있기 때문이다(Conaghan & Coates, 2009, The Practioner, 253(1724):15-18). 진단은 증상, 병력, 신체 검사, 혈액 검사 및 X 선의 결과에 기초한다(Conaghan & Coates, 2009, The Practioner, 253(1724);15-18).

[0014] 경미한 건선성 관절염 사례는 일반적으로 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 저용량의 경구 스테로이드 또는 통증이 있는 관절 내로의 스테로이드 주사로 치료된다(Mease, 2011, Ann. Rheum. Dis., 70(Suppl 1):i77-i84). 더 중증 건선성 관절염은 종종 질환 조절(disease-modifying) 항류마티스 약물(DMARD)로 치료된다(Weger, 2010, British Journal of Pharmacology, 160:810-20). 보다 최근에는, 항종양 괴사 인자 알파 항체(TNFα 차

단제)를 포함하는 생물학적 제제가 이용가능하게 되었다(Weger, 2010, British Journal of Pharmacology, 160:810-20). 임상학적 증거는 최소 질환 활성이 TNF-억제제로 치료된 환자의 64%에서 달성되었음을 입증하였는데, 이는 환자의 상당한 부분(36%)이 이 목표조차 달성하지 못하였음을 의미한다(Haddad A et al, Arthritis Care Res. 2015; 67, 842-7).

[0015] 일부 대상은 이전에 알려진 치료에 반응하지 않거나, 임상학적 반응(미국 류마티스 학회 20% 반응 기준("ACR20")을 달성하는 것으로 정의됨)을 유지하지 않거나, 또는 이들 제제에 대해 금기사항이나 과민증을 갖는다. 대안적인 작용 기전을 갖는 건선성 관절염에 대한 효과적인 약물의 이용가능성은 환자, 특히 안전성 또는 내약성 이유로 TNF-억제제 약물로부터 이익을 얻지 못하였거나, 이에 대한 효과를 상실하였거나, 또는 이를 이용할 수 없었던 환자의 치료를 개선할 것이다(Mease P, Curr Opin Rheumatol. 2015, 27: 127-33). ACR 스코어는 건선성 관절염 및 류마티스성 관절염과 관련된 관절 영향과 같은 증상을 측정하는 척도이기 때문에, ACR 스코어의 개선은 건선성 관절염 및 류마티스성 관절염 모두의 치료와 관련된다.

[0016] 건선성 관절염의 면역병인의 이해의 약진은 TNF-억제제 이외의 새로운 요법으로 이어졌다. 이러한 요법은 문헌[Sritheran and Ying Leung, Ther. Adv. Musculoskel. Dis., 2015, 7(5), 173-186)]에서 검토된다. 이 문헌의 표 1은 다양한 요법을 위한 ACR 및 PASI 스코어를 나타낸다.

[0017] IL-17 및 IL-23을 억제하는 약물은 건선에서 상당한 이점을 입증하였고, 최근의 연구는 또한 건선성 관절염 및 강직성 척추염에서 이점을 나타내고 있다(Mease P, Curr Opin Rheumatol 2015, 27: 127-33). 현재 건선성 관절염에 대하여 III상 임상 시험 중인 항-IL-17A 항체 세쿠키누맙(secukinumab) 및 익세키주맙(ixekizumab)을 포함하는, IL-17A를 표적화하는 생물학적 요법이 개발되고 있다. 건선성 관절염에서 세쿠키누맙의 II상 임상 연구의 결과는 문헌[Mease *et al.*, 2015, N Engl J Med, 373,14, 1329-1339]에 기재되어 있고, 강직성 척추염에서의 결과는 문헌[Baeten *et al.*, N. Engl. J. Med, 2015, 373 (26), 2534-48]에 기재되어 있다. 건선성 관절염에서 익세키주맙의 III상 임상 연구의 결과는 문헌[Mease *et al*, 2015, ACR Abstract number 977]에 기재되어 있다. 브로달루맙은, IL-17RA를 표적화함으로써, IL-17A, IL-17F 및 IL-17E(IL-25) 활성을 차단하는 항 IL-17RA 단클론 항체이다. 건선성 관절염에서 브로달루맙의 II상 임상 연구의 결과가 문헌[Mease *et al.*, 2015, N Engl J Med, 370, 24, 2295-2306]에 기재되어 있다. 24주에 현재의 요법의 효능은, 약 65%의 PASI 75와 함께, ACR20, ACR50 및 ACR70에 대해 각각 약 60%, 40% 및 20%이다(Sritheran and Ying Leung, Ther. Adv. Musculoskel. Dis., 2015, 7(5), 173-186에서 표 1).

발명의 내용

[0018] 본 발명은 IL-17A 및 IL-17F 모두의 항원 결정기에 대해 특이성을 갖는 항체 분자, 피부과적 및 류마티스적 질환, 예컨대 건선성 관절염의 치료에서 상기 항체 분자의 치료적 용도, 및 상기 항체 분자를 생산하는 방법에 관한 것이다. 일 예에서, 본 발명의 항체는 피부과적 병태(예컨대, 비제한적으로, 건선, 아토피성 피부염, 원반모양 홍반성 낭창, 원형 탈모증, 자가면역 두드러기, 수포성 유사천포창, 포진성 피부염, 화농성 한선염, 선상 IgA 피부병, 국소피부경화증, 심상성 천포창, 및 괴저성 농피증) 및/또는 류마티스적 병태(예컨대, 비제한적으로 건선성 관절염, 비방사선학적 축성 척추관절염 및 강직성 척추염을 포함하는 축성 척추관절염, 전신성 홍반성 낭창(SLE), 류마티스성 관절염, 혈관염, 쇼그렌 증후군(샘외), 소아기 특발성 관절염, 육아종증, 베체트병(점막피부), 항인지질 증후군, 거대 세포 동맥염, 경피증, 결정성 다발성 동맥염, 베체트병(혈전증), 및 다카야스병)의 치료에서 사용될 수 있다. 일 예에서, 본 발명의 항체는 건선성 관절염의 치료에서 사용될 수 있다. IL-17A 및 IL-17F 모두에 결합하는 중화 항체, 예컨대 비메키주맙은 임상학적 효과의 속도 및 크기 모두에서, 기존 건선성 관절염 요법보다 유의한 개선을 제공할 수 있다. 예를 들면, 이들은 8주까지 동등하거나 또는 훨씬 개선된 임상학적 스코어를 매개할 수 있다. 적합한 임상학적 스코어는 관절에 대해 미국 류마티스 학회("ACR") 20/50/70 반응 및 피부에 대해 건선의 임상학적 특징, 건선 부위 및 중증도 지수("PASI") 50/75/90 반응을 포함한다. 예를 들면, 이들 항체는 8주 또는 12주에 ACR20, ACR50, ACR70 및 PASI75를 달성하는 환자의 수를 각각 60%, 40%, 20% 및 65% 초과(평균 반응률)로 증가시킬 수 있다. 이들은 심지어 8주 또는 12주에 ACR20, ACR50, ACR70 및 PASI75를 달성하는 환자의 수를 각각 60-95%, 40-60%, 20-40% 및 80-100%로 증가시킬 잠재성을 가질 수 있다. 예를 들면, 이것은 각각 80%, 60%, 40% 및 90% 근접 또는 100% 근접일 수 있다. 본원에 기재된 항체가 투여된 대상에서 유익한 반응을 달성하는 속도 또한 현저하다. 예를 들면, 다양한 구현예에서, 대상은 첫 번째 투여의 4주 이내에(예컨대, 3주 이내에 또는 2주 이내에) ACR20 또는 ACR50(또는 PASI 20 또는 PASI50)을 달성한다. 또한, 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 대한 유익한 반응은 현저한 시간 동안 지속될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 항-IL-17A/F 항체의 3개의 용량(예컨대, 0일, 21일, 및 42일에)이 투여된 대상은 20

주까지 최대에 근접한 반응을 보였다. 따라서 다양한 양태에서, 본원에 기재된 방법은 8주 또는 12주에 대상에서 생물학적 반응을 달성할 수 있고, 이는 20주에 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 또는 50% 이하로 감소한다. 일 예에서, 본 발명의 항체는 비제한적으로 지염, 부착부위염, 손발톱 이상증, 피부 징후; 말초 관절염의 징후 및 증상; 축성 질환 및 상기 질환의 구조적 진행을 포함하는, 하기 본원에 열거된 건선성 관절염의 증상 중 어느 것의 치료에 사용될 수 있다. 일 예에서, 본 발명의 항체는 건선 환자에서 건선성 관절염 또는 다른 병태의 발달을 예방하는데 사용될 수 있다.

[0019] 본 발명은 IL-17A 및/또는 IL-17F에 의해 매개되거나 또는 IL-17A 및/또는 IL-17F의 증가된 수준과 관련된 병리학적 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서 본 발명에 따른 항체 분자의 용도를 추가로 제공한다. 바람직하게는 병리학적 장애는 본원에 기재된 의학적 징후 중 하나일 수 있다. 일 구현예에서, 병리학적 장애는 건선성 관절염을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 병리학적 장애는 건선, 류마티스성 관절염, 및/또는 관절염을 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 병리학적 장애는 강직성 척추염이다. 다양한 구현예에서, 병리학적 장애는 축성 척추관절염 또는 비방사선학적 축성 척추관절염이다.

[0020] 본 발명의 항체 분자는 인간 또는 동물 체내에서 IL-17A 및/또는 IL-17F의 효과를 감소시키고자 하는 경우 임의의 요법에서 이용될 수 있다. IL-17A 및/또는 IL-17F는 체내에서 순환하고 있을 수 있거나 몸의 특정 부위, 예를 들면 염증 부위에 국한되어 바람직하지 않게 높은 수준으로 존재할 수 있다.

[0021] 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 항체 분자의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, IL-17A 및/또는 IL-17F에 의해 매개된 장애를 겪고 있거나 상기 장애의 위험에 있는 인간 또는 동물 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0022] 일 구현예에서, 본 발명은 또한 IL-17A 및/또는 IL-17F에 의해 매개된 장애를 겪고 있거나 상기 장애의 위험에 있는 인간 또는 동물 대상의 치료에서의 용도를 위한, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 본 발명의 항체 분자, 특히 중화 항체를 제공한다. 바람직하게는 병리학적 장애는 본원에 기재된 의학적 징후 중 하나일 수 있다. 일 구현예에서, 병리학적 장애는 건선성 관절염을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 병리학적 장애는 건선, 류마티스성 관절염, 및/또는 관절염을 포함할 수 있다. 일 구현예에서 병리학적 장애는 강직성 척추염을 포함할 수 있다. 일 구현예에서 병리학적 장애는 축성 척추관절염 또는 비방사선학적 축성 척추관절염을 포함할 수 있다.

[0023] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 건선성 관절염, 건선, 류마티스성 관절염, 관절염, 축성 척추관절염, 강직성 척추염 또는 비방사선학적 축성 척추관절염의 치료에서의 용도를 위한, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 본 발명의 항체 분자, 특히 중화 항체를 제공한다.

[0024] "건선"은 비제한적으로, 판상 건선, 농포성 건선, 전신성 농포성 건선, 손발바닥 건선, 두피 건선, 방울 건선, 홍색피부 건선, 역 건선, 지속성 선단피부염, SAPHO(활막염, 여드름, 농포증, 과골증 및 골염) 증후군, 화농성 한선염, 및 DITRA(IL-36 수용체 [IL-36R] 길항제의 결핍)/DIRA(인터루킨 1(IL-1) 수용체 길항제의 결핍)과 같은, 장애 또는 장애의 피부 관련 성분(즉, 증상)을 포함한다. 건선의 중증도는 다양할 수 있으며, 예를 들면, 경증, 경증 내지 중등도, 중등도, 중증 및 중등도 내지 중증 건선으로부터 선택될 수 있다.

[0025] 본 발명에 따른 항체 분자는 또한 진단에서, 예를 들면 IL-17A 및/또는 IL-17F과 관련된 질환 병태의 생체내 진단 및 영상화에서 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명은 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 동일한 또는 상이한 구현예에서, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 선택적으로, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 다양한 구현예에서, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 일 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 선택적으로, 항체는 약제학적 조성물로서 투여된다. 다양한 구현예에서, 항체는 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0027] 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법의 임의의 구현예에서, 인간은 선택적으로 성인 발병성 건선성 관절염의 진단을 갖는다. 선택적으로, 인간은 적어도 18세이고/이거나 항체의 투여 적어도 6개월 전에 진단되었다. 또한 선택적으로, 인간은 CASPAR 기준에 기초하여 진단되었다. 상기 기재된 임의의 구현예에서, 인간은 활성 관절염을 갖는다. 이것은 전형적으로 ≥3 압통 및 ≥3 부종 관절로서 정의된다. 환자는 공존성 또는 수반성 건선 및/또는 건선의 병력을 가질 수 있다. 예를 들면, 인간은 선택적으로 활성 건선 병변 또는 건선 병변의 병력을 갖는다.

[0028] 본원에 기재된 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선성 관절염, 건선, 류마티스성 관절염 또는 강직성 척추염 및 비방사선학적 척추염을 포함하는 축성 척추염을 치료하는 방법의 임의의 구현예에서, 항체는 단일요법으로서 투여될 수 있다.

[0029] 본원에 기재된 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선성 관절염, 건선, 류마티스성 관절염 또는 강직성 척추염 및 비방사선학적 척추염을 포함하는 축성 척추염을 치료하는 방법의 임의의 구현예에서, 인간은 선택적으로 생물학적으로 순수하며, 즉 이전에 항-TNF 항체와 같은 TNF 알파 억제제와 같은 생물학적 제제로 치료되지 않았다.

[0030] 본원에 기재된 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법의 임의의 구현예에서, 인간은 선택적으로 적어도 하나의 비생물학적 질환 조절 항류마티스 약물("DMARD") 및/또는 하나 이상의 승인된 생물학적 DMARD(예컨대, TNF 억제제, 예컨대 항-TNF 항체, 예는 인플릭수맙 또는 아달리무맙, 또는 가용성 TNF 수용체, 예컨대 에타네르셉트를 포함함)에 대한 불충분한 반응자이다. 비생물학적 DMARD의 예는 설프살라진, 메토트렉세이트, 사이클로스포린, 하이드록시클로로퀸, 아지티오프린 및 레플루노미드를 포함한다. 선택적으로 인간은 적어도 하나의 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)에 대한 불충분한 반응자이다. 적합한 NSAID의 예는 비제한적으로, 프로피온산 유도체, 아세트산 유도체, 에놀산 유도체, 페남산 유도체, 콕스 억제제, 이부프로펜, 페노프로펜 및 아스피린을 포함한다.

[0031] 본 발명은 또한 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 메토트렉세이트 또는 다른 비생물학적 DMARD(예컨대, 레플루노미드) 또는 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID) 및/또는 스테로이드로 동시에 치료된 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 동일한 또는 상이한 구현예에서, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 선택적으로, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 또한 선택적으로, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 방법의 다양한 양태에서, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0032] 본 발명은 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 치료적 유효량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법을 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 동일한 또는 상이한 양태에서, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 선택적으로, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-1 7A 및 인간 IL-1 7F에 결합한다. 항체는, 다양한 구현예에서, 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 선택적으로 약제학적 조성물로서 투여된다. 항체는 피하로 또는 정맥내로 투여될 수 있다.

[0033] 본 발명의 일 구현예는 치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주 또는 12주에 ACR20 반응, 8주 또는 12주에 ACR50 반응, 또는 8주 또는 12주에 ACR70 반응을 제공하는데 효과적인 양의 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합

하는 중화 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간 환자에서 건선성 관절염을 치료하는 방법을 포함한다. 예를 들면, 투여된 양은 환자의 집단에서 8주 또는 12주에 ACR50 반응, 또는 8주 또는 12주에 ACR70 반응을 제공하는데 효과적이다. 바람직한 양태에서, 양은 환자의 집단에서 8주 또는 12주에 ACR70 반응을 제공하는데 효과적이다. 대안적으로 또는 부가적으로, 중화 항체는 8주 또는 12주에 PASI50 반응, 8주 또는 12주에 PASI75 반응, 또는 8주 또는 12주에 PASI90 반응을 제공하는데 효과적인 양, 예컨대 환자의 집단에서 8주 또는 12주에 PASI75 반응, 또는 8주 또는 12주에 PASI90 반응을 제공하는데 효과적인 양으로 투여된다. 바람직한 양태에서, 중화 항체는 환자의 집단에서 8주 또는 12주에 PASI90 반응 또는 a PASI100 반응을 제공하는데 효과적인 양으로 투여된다. 전형적으로 반응은 ACR50, ACR70 및/또는 PASI 반응이 16주, 20주, 24주 이상까지 유지될 수 있도록 지속된다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하고/하거나 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하며 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 선택적으로, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 선택적으로 약제학적 조성물로서 투여된다. 항체는 피하로 또는 정맥내로 투여될 수 있다.

[0034] 본 발명은 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선을 감소시키는 방법을 추가로 제공한다. 다양한 구현예에서, 건선은 판상 건선이다. 다양한 구현예에서, 건선은 경증 내지 중등도 판상 건선이다. 다양한 구현예에서, 건선은 중등도 내지 중증 판상 건선이다. 판상 건선의 감소는 선택적으로 PASI 기준에 의해 측정된다. 다양한 구현예에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 선택적으로, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 다양한 구현예에서, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다. 하나 이상의 구현예에서, 본 발명의 방법을 사용하여 치료되는 건선은 판상 건선, 농포성 건선, 전신성 농포성 건선, 손발바닥 건선, 손톱 건선, 두피 건선, 방울 건선, 홍색피부 건선, 역 건선으로부터 선택될 수 있다.

[0035] 본 발명은 또한 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 치료적 유효량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선을 치료하는 방법을 포함한다.

[0036] 본 발명은 8주 또는 12주에 PASI75 반응, 또는 8주 또는 12주에 PASI90 반응을 제공하는데 효과적인 양의 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간 환자에서 건선을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 바람직한 양태에서, 중화 항체는 환자의 집단에서 8주 또는 12주에 PASI75 반응 또는 PASI90 반응을 제공하는데 효과적인 양으로 투여된다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하고/하거나 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 선택적으로, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 선택적으로 약제학적 조성물로서 투여된다. 항체는 피하로 또는 정맥

내로 투여될 수 있다.

[0037] 건선을 치료하는 방법은 선택적으로 중화 항체의 로딩 용량 후 항체의 적어도 하나의 유지 용량을 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 구현예에서, 로딩 용량은 80 내지 560 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 40 내지 320 mg이다. 방법의 일 양태에서, 로딩 용량은 80 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 40 mg이다. 방법의 또 다른 양태에서, 로딩 용량은 160 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 80 mg이다. 추가 양태에서, 로딩 용량은 240 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 160 mg이다. 추가 양태에서, 로딩 용량은 320 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 160 mg이다. 또 다른 양태에서, 로딩 용량은 560 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 320 mg이다. 다양한 구현예에서, 로딩 용량이 투여된 후 2개의 유지 용량이 투여된다. 선택적으로, 로딩 용량이 투여된 후 3주 간격 또는 4주 간격으로 적어도 하나의 유지 용량이 투여된다.

[0038] 본원에 기재된 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선을 치료하는 방법의 임의의 구현예에서, 인간은 선택적으로 적어도 하나의 비생물학적 질환 조절 항류마티스 약물("DMARD") 및/또는 하나 이상의 승인된 생물학적 DMARD(예컨대, TNF 억제제, 예컨대 항-TNF 항체, 예는 인플릭수맙 또는 아달리무맙, 또는 가용성 TNF 수용체, 예컨대 에타네르셉트 포함)에 대한 불충분한 반응자이다. 비생물학적 DMARD의 예는 설프살라진, 메토트렉세이트, 사이클로스포린, 하이드록시클로로퀸, 아지티오프린 및 레플루노미드를 포함한다. 선택적으로 인간은 적어도 하나의 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)에 대한 불충분한 반응자이다. 적합한 NSAID의 예는 비제한적으로, 프로피온산 유도체, 아세트산 유도체, 에놀산 유도체, 페남산 유도체, 콕스 억제제, 이부프로펜, 페노프로펜 및 아스피린을 포함한다.

[0039] 본 발명은 또한 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 메토트렉세이트 또는 다른 비생물학적 DMARD(예컨대 레플루노미드) 또는 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID) 및/또는 스테로이드로 동시에 치료된 인간에서 건선을 치료하는 방법을 제공한다.

[0040] 본 발명은 또한 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 관절 영향을 감소시키는 방법을 제공한다. 관절 영향의 감소는 선택적으로 ACR 기준에 의해 측정된다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 선택적으로, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다. 이러한 관절 영향은 또한 막염, 부착부위염 및/또는 지염을 포함하는 말초 관절 침범을 포함한다.

[0041] 본 발명은 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선을 감소시키고 관절 영향을 감소시키는 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서, 건선은 판상 건선이다. 판상 건선의 감소는 선택적으로 PASI 기준에 의해 측정되고/되거나 관절 영향의 감소는 선택적으로 ACR 기준에 의해 측정된다. 대안적으로 또는 부가적으로, 관절 영향, 예컨대 구조적 진행의 감소는 변형된 총 예리한 스코어(mTSS)에 의해 측정될 수 있다. 측정되는 경우, 부착부위염 또는 지염의 감소는 각각 리즈 부착부위염 지수(LEI) 및 리즈 지염 지수(LDI) 스코어의 감소에 의해 측정될 수 있다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 선택적으로, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수

있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0042] 본 발명은 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 로딩 용량 후 항체의 적어도 하나의 유지 용량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 선택적으로, 로딩 용량은 80 내지 560 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 40 내지 320 mg이다. 방법의 일 양태에서, 로딩 용량은 80 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 40 mg이다. 방법의 또 다른 양태에서, 로딩 용량은 160 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 80 mg이다. 추가 양태에서, 로딩 용량은 240 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 160 mg이다. 추가 양태에서, 로딩 용량은 320 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 160 mg이다. 또 다른 양태에서, 로딩 용량은 560 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 320 mg이다. 다양한 구현예에서, 로딩 용량이 투여된 후 유지 용량이 투여된다. 선택적으로, 로딩 용량이 투여된 후 3주 간격 또는 4주 간격으로 적어도 하나의 유지 용량이 투여된다. 다양한 구현예에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여될 수 있다.

[0043] 본 발명의 일 구현예는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 적어도 하나의 용량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 건선성 관절염을 치료하는 방법을 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 적어도 하나의 용량은 항체의 40 내지 640 mg이다. 예를 들면, 다양한 양태에서, 적어도 하나의 용량은 항체의 40 mg이다. 다양한 양태에서, 적어도 하나의 용량은 항체의 80 mg이다. 다양한 양태에서, 적어도 하나의 용량은 항체의 160 mg이다. 다양한 양태에서, 적어도 하나의 용량은 항체의 240 mg이다. 다양한 양태에서, 적어도 하나의 용량은 항체의 320 mg이다. 다양한 양태에서, 적어도 하나의 용량은 항체의 480 mg이다. 다양한 양태에서, 적어도 하나의 용량은 항체의 560 mg이다. 다양한 양태에서, 적어도 하나의 용량은 항체의 640 mg이다. 임의의 양태에서, 용량은 선택적으로 3주 간격 또는 4주 간격으로 투여된다. 임의의 양태에서, 용량은 선택적으로 8주 간격 또는 12주 간격으로 투여된다. 임의의 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 선택적으로, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0044] 본 발명은 또한 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 선택적으로, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 다양한 구현예에서, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선

택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0045] 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법의 다양한 구현예에서, 인간은 성인 발병성 류마티스성 관절염의 진단을 가지며; 선택적으로, 인간은 적어도 18세이다. 또한 선택적으로, 인간은 항체의 투여 적어도 6개월 전에 진단받았다. 다양한 구현예에서, 인간은 ACR/EULAR 2010 기준에 기초하여 분류되었다. 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법의 다양한 구현예에서, 인간은 활성 관절염을 갖는다. 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법의 다양한 양태에서, 인간은 적어도 하나의 비생물학적 질환 조절 항류마티스 약물("DMARD") 및/또는 적어도 하나의 승인된 생물학적 DMARD에 대한 불충분한 반응자이다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 인간은 적어도 하나의 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)에 대한 불충분한 반응자일 수 있다.

[0046] 본 발명은 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 메토트렉세이트 또는 다른 비생물학적 DMARD(예컨대 레플루노미드) 또는 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID) 및/또는 스테로이드로 동시에 치료된 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 선택적으로, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0047] 본 발명은 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 치료적 유효량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법을 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체와 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-1 7A 및 인간 IL-1 7F에 결합한다. 선택적으로, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0048] 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주 또는 12주에 ACR20 반응, 8주 또는 12주에 ACR50 반응, 또는 8주 또는 12주에 ACR70 반응을 제공하는데 효과적인 양의 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간 환자에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법을 추가로 포함한다. 예를 들면, 다양한 양태에서, 투여된 양은 환자의 집단에서 8주 또는 12주에 ACR50 반응, 또는 8주 또는 12주에 ACR70 반응을 제공하는데 효과적이다. 바람직한 양태에서, 양은 치료를 필요로 하는 환자의 집단에서 8주 또는 12주에 ACR70 반응을 제공하는데 효과적이다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 선택적으로, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0049] 본 발명은 또한 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 로딩 용량 후 항체의 적어도 하나의 유지 용량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 다양한 양태에서, 로딩 용량은 80 내지 560 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 40 내지 320 mg이다. 예를 들면, 다양한 구현예에서, 로딩 용량은 80 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 40 mg거나, 로딩 용량은 160 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 80 mg이거나, 로딩 용량은 240 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 160 mg이거나, 로딩 용량은 320 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 160 mg이거나, 또는 로딩 용량은 560 mg이고, 적어도 하나의 유지 용량은 320 mg이다. 선택적으로, 로딩 용량이 투여된 후 유지 용량이 투여된다. 또한 선택적으로, 로딩 용량이 투여된 후 3주 간격 또는 4주 간격으로 적어도 하나의 유지 용량이 투여된다. 다양한 구현예에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 선택적으로, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하도, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0050] 본 발명은 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체의 적어도 하나의 용량을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 선택적으로, 적어도 하나의 용량은 항체의 40 내지 640 mg이다. 예를 들면, 적어도 하나의 용량은 항체의 40 mg 또는 항체의 80 mg 또는 항체의 160 mg 또는 항체의 240 mg 또는 항체의 320 mg 또는 항체의 480 mg 또는 항체의 560 mg 또는 항체의 640 mg이다. 또한 선택적으로, 용량은 3주 간격 또는 4주 간격으로 투여된다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 선택적으로, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

[0051] 본 발명은 또한 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 축성 척추관절염(예컨대, 강직성 척추증)을 치료하는 방법을 제공한다. 축성 척추관절염은 주로 척추 및 다른 관절에 영향을 미치는 염증 관절염 질환의 그룹을 지칭하며, 이는 척추 및 천장 관절에 염증 및 만성 통증을 유발하여 결국은 인대골극(syndemophyte) 형성을 초래할 수 있고 이는 강직성 척추염 및 비방사선학적 척추염 모두를 포함한다. 따라서, 본 발명은 강직성 척추증 및/또는 비방사선학적 축성 척추관절염(nr-axSpA)을 치료하는(예컨대, 이의 증상을 개선하고, 이의 진행을 감소시키는) 방법을 제공한다. 다양한 양태에서, 항체는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 27의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 에피토프는 서열번호 28의 TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54 및 ASP84로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체와 인간 IL-17A, 인간 IL-17F, 또는 IL-17 A/F 이종이량체 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 항체는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 중화 항체를 교차 차단하고, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 선택적으로, 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열을 포함한다. 바람직한 양태에서, 항체는 비메키주맙이다. 항체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 항체는 선택적으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다. 바람직하게는 항체는 치료적 유효량으로 투여된다. 본원에 기재된 임의의 투여 요법은 이러한 방법의 문맥에서 사용하는데 적합하다. 예를 들

면, 다양한 구현예에서, 방법은, 선택적으로 12주, 36주, 48주, 또는 52주의 치료 기간 동안, 4주마다 항체의 16 mg, 64 mg, 160 mg, 또는 320 mg을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 투여량 및 시기는 바람직하게는 치료 2주, 4주, 8주, 또는 12주에 적어도 ASAS20 반응(예컨대, ASAS40)을 달성하는데 충분하다. ASAS 스코어링 및 축성 척추염의 중증도를 평가하는 방법은 문헌[Ann Rheum Dis 2009;68;ii1-ii44]에 추가로 기재되어 있다. 일 예에서, 투여량 및 시기는 바람직하게는 치료 12주에 ASAS40을 달성하는데 충분하다. 일 예에서, 투여량 및 시기는 바람직하게는 치료 12주에 ASAS40 반응을 달성하는 대상의 적어도 30% 또는 적어도 40% 또는 적어도 45% 또는 적어도 50%를 제공하는데 충분하다. 다양한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 투여함으로써, 인간, 예컨대 척추관절염(예컨대, 강직성 척추증)을 겪고 있는 인간에서 골막 골 형성을 억제하는(예컨대, 이의 진행을 늦추는) 방법을 제공한다. 골막 골 형성은, 예컨대, 방사선촬영을 통해 평가된다.

[0052] 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 강직성 척추염 및 nr-axSpA를 포함하는 축성 척추관절염을 치료하는 방법의 임의의 구현예에서, 인간은 선택적으로 성인 발병성 강직성 척추염 또는 nr-axSpA의 진단을 갖는다. 선택적으로, 인간은 적어도 18세이고/이거나 항체의 투여 적어도 6개월 전에 진단받았다. 또한 선택적으로, 인간은 변형된 뉴욕 또는 ASAS 기준에 기초하여 분류되었다. 전술한 임의의 구현예에서, 인간은 활성 축성 관절염을 갖는다.

[0053] 본원에 기재된 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 강직성 척추염 및/또는 nr-axSpA를 포함하는 축성 척추관절염을 치료하는 방법의 임의의 구현예에서, 인간은 선택적으로 적어도 하나의 비스테로이드성 항염증 약물("NSAID") 및/또는 하나 이상의 승인된 생물학적 DMARD(예컨대, TNF 억제제, 예컨대 항-TNF 항체, 예는 인플릭수맙 또는 아달리무맙, 또는 가용성 TNF 수용체, 예컨대 에타네르셉트 포함)에 대한 불충분한 반응자이다.

[0054] 본 발명은 또한 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)로 동시에 치료된 인간에서 강직성 척추염 및/또는 nr-axSpA를 포함하는 축성 척추관절염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0055] 또한 8주 또는 12주에 ACR20 반응을 달성하는 대상의 적어도 50%를 제공하는데 효과적인 양의 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 건선성 관절염을 치료하는 방법이 본 발명에 포함된다. 예를 들면, 양은 8주 또는 12주에 ACR20 반응을 달성하는 대상의 적어도 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64 또는 65%를 제공하는데 효과적이다. 일 예에서, 양은 8주 또는 12주에 ACR20 반응을 달성하는 대상의 적어도 50-90% 또는 60-90% 또는 63-91%를 제공하는데 효과적이다. 일 예에서, 양은 8주 또는 12주 또는 20주에 ACR50 반응을 달성하는 대상의 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 또는 적어도 55%를 제공하는데 효과적이다. 대안적으로 또는 부가적으로, 중화 항체의 양은 8주 또는 12주에 PASI75 반응을 달성하는 대상의 적어도 80%를 제공하는데 효과적이다. 예를 들면, 양은 8주 또는 12주에 PASI75 반응을 달성하는 대상의 80-100%를 제공하는데 효과적이며, 예컨대 8주 또는 12주에 PASI75 반응을 달성하는 대상의 적어도 80, 85, 90, 95 또는 99%를 제공하는데 효과적인 양이다. 다양한 구현예에서, 중화 항체의 양은 8주 또는 12주에 PASI90 반응 또는 PASI100 반응을 달성하는 대상의 적어도 60%를 제공하는데 효과적이며, 예컨대, 8주 또는 12주에 PASI90 반응을 달성하는 대상의 60-100% 또는 62-96%를 제공하는데 효과적인 양(예컨대, 8주 또는 12주에 PASI90 반응을 달성하는 대상의 적어도 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 96% 를 제공하는데 효과적인 양)이다.

도면의 간단한 설명

[0056] 도 1: 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열

도 2: CASPAR 기준

도 3a: 실시예 1에 기재된 코호트 1-4에 대한 8주에 PASI 50/75/90 반응.

도 3b: 실시예 1에서 첫 번째 용량(0일)부터 140일(20주)까지 PASI 90-반응(PA0007)의 시간 경과.

도 4: 세쿠키누맙 Future 1 결과: PASI

도 5a: 실시예 1에 기재된 코호트 1-4에 대한 8주에 ACR20/50/70 반응.

도 5(b)-5(d): 연구의 시작(0일)부터 140일(20주)(실시예 1)까지 PA0007로부터 ACR20/50/70 반응 속도의 요약

플롯.

도 6: 세쿠키누맙 Future 1 결과 및 심지아(Cimzia) RAPID PSA 결과: ACR20

도 7: 베이지안 분석의 요약 표

도 8: 등록된 항-TNF 또는 III상 결과에 대한 건선성 관절염에서 8주에 ACR20 반응의 요약 표. 참고문헌 1. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism. 2005;52(10):3279-89. 2. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis and rheumatism. 2009;60(4):976-86. 3.Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(1):48-55. 4.McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;386(9999):1137-46. 5. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013;382(9894):780-9.

도 9: 목표 CA028_0496.g3 PK 농도

도 10: 320 로딩 용량 후 4주마다 160 mg 또는 4주마다 160 mg 이상이 상위 3개의 용량에서 PA0007에서 연구된 혈장 농도를 달성할 수 있음을 나타내는, 예측된 SC 투여의 요약 PK 플롯

도 11: 연구 UP0008에서 병변 중증도 스코어에서 기준선으로부터의 백분율 변화

도 12: 연구 UP0008에서 PASI에서 기준선에 대한 백분율 변화

도 13: 연구 UP0008에서 PASI 90 반응의 요약 표

도 14a-14c: 위약 및 비메키주맙 코호트에서 (a) LSS, (b) PASI 및 (c) PGA에서 기준선으로부터의 평균 백분율 변화. 채워진 원=위약; 마름모=8 mg 비메키주맙; 채워진 정사각형=40 mg 비메키주맙; 채워지지 않은 정사각형=160 mg 비메키주맙; 채워진 마름모=480 mg 비메키주맙; 채워지지 않은 삼각형=640 mg 비메키주맙.

도 15a-15g: 도 15a-15e는 GFC(성장 인자 칵테일; 좌측부터 1번째 막대), GFC(-IL-6)(IL-6이 없는 성장 인자 칵테일; 2번째 막대), TH-17SN((GFC-IL-6)에서 TH-17 상층액, 3번째 막대), TH-17SN + IL-17A mAb((IL-17A 단클론 항체로 처리된 (GFC-IL-6)에서 TH-17 상층액; 4번째 막대), 또는 IL-17F mAb((IL-17F 단클론 항체로 처리된 (GFC-IL-6)에서 TH-17 상층액; 5번째 막대), 또는 IL-17A/F mAb((IL-17A/F 단클론 항체로 처리된 (GFC-IL-6)에서 TH-17 상층액; 6번째 막대)의 처리 후 hPDSC에서 골형성 유전자 발현을 나타내는 막대 그래프이다. 도 15f는 시험관내 무기질화를 나타내는 막대 그래프이다(y축=595 nm에서의 흡광도; 좌측으로부터 우측으로의 막대: 대조군, GFC, GFC-IL-6, TH-17SN, IL-17A mAb, IL-17F mAb, IL-17A/F mAb). 도 15g는 GFC(성장 인자 칵테일; 좌측부터 1번째 막대), GFC(-IL-6)(IL-6이 없는 성장 인자 칵테일; 2번째 막대), TH-17SN((GFC-IL-6)에서 TH-17 상층액, 3번째 막대), TH-17SN + IL-17A mAb((IL-17A 단클론 항체로 처리된 (GFC-IL-6)에서 TH-17 상층액; 4번째 막대), 또는 IL-17F mAb((IL-17F 단클론 항체로 처리된 (GFC-IL-6)에서 TH-17 상층액; 5번째 막대), 또는 IL-17A/F mAb((IL-17A/F 단클론 항체 처리로 처리된 (GFC-IL-6)에서 TH-17 상층액; 6번째 막대)의 처리 후 IL-6 유전자 발현을 나타내는 막대 그래프이다. 결과가 GM과 비교하여 발현의 평균 배수 변화 ± SEM으로 표현되어 있다. 모든 치료 그룹 사이에 일원 ANOVA(n=3)에 의하여 비교된 ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05.

도 16a-16b: 3명의 환자 샘플(SRSC04, SRSC06, 및 SRSC07)에서 IL-6(도 16a) 및 RUNX2(도 16b)의 발현 감소를 예시하는 막대 그래프. 10% AS 환자 혈청으로 처리된 hPDSC(CTRL, 좌측부터 1번째 막대), 또는 IgG mAb 대조군(2번째 막대), IL-17A mAb(3번째 막대), IL-17F mAb(4번째 막대), IL-17A/F mAb(5번째 막대) 전배양으로 처리된 AS 환자 혈청. 결과가 평균 상대 발현 ± SEM으로 표현되어 있다(***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05) § § §

$p<0.01$(모든 경우에 일원 ANOVA(n=3)에 의해 비교된 중화 그룹 사이의 비교).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] *항체*

[0058] 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 IL-17A에 특이적으로 결합한다. 특이적으로 결합한다는 것은 항체가 다른 폴리펩타이드보다 IL-17A 폴리펩타이드에 대해 더 큰 친화성을 갖는다는 것을 의미한다.

[0059] 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 IL-17F에 특이적으로 결합한다. 특이적으로 결합한다는 것은 항체가 다른 폴리펩타이드보다 IL-17F 폴리펩타이드에 대해 더 큰 친화성을 갖는다는 것을 의미한다.

[0060] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 항체는 IL-17A 및 IL-17F에 특이적으로 결합한다. 특이적으로 결합한다는 것은 항체가 다른 폴리펩타이드보다 IL-17A 및 IL-17F 폴리펩타이드(IL-17A/IL-17F 이종이량체 포함)에 대해 더 큰 친화성을 갖는다는 것을 의미한다.

[0061] 바람직하게는, IL-17A 및 IL-17F 폴리펩타이드는 인간이다. 일 구현예에서, 항체는 또한 시노몰구스 IL-17A 및/또는 IL-17F에 결합한다.

[0062] IL-17A 및 IL-17F 모두를 중화시키는 본 발명의 항체는 하기 본원에 기재된 바와 같이 또는 이중특이적 항체에서 IL-17A 결합 도메인을 IL-17F 결합 도메인과 모두 조합함으로써 교차 반응성 항체로서 생성될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0063] 일 구현예에서, IL-17A 및 IL-17F 모두에 결합할 수 있는 본 발명의 항체는 IL-17의 2개의 아형(isoform)의 활성을 중화시킬 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 항체는 IL-17A 및 IL-17F 모두의 활성을 중화시킨다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 또한 IL-17A/IL-17F 이종이량체의 활성을 중화시킨다. 따라서, 본 발명의 이 양태에 의해 제공된 항체는 IL-17A 및 IL-17F 모두의 생물학적 활성을 억제할 수 있는 유리한 특성을 갖는다. 따라서, 본 발명은 또한 자가면역 또는 염증 질환과 같이 IL-17A 또는 IL-17F 중 하나 또는 모두에 의해 매개된 질환의 치료 및/또는 예방에서 이러한 항체의 용도를 제공한다.

[0064] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "중화 항체"는, 예를 들면 IL-17A 및/또는 IL17F가 이들의 수용체 중 하나 이상에 결합하는 것을 차단함으로써 그리고 IL-17A/IL-17F 이종이량체가 그의 수용체 중 하나 이상에 결합하는 것을 차단함으로써, IL-17A 및/또는 IL17F 및/또는 IL-17A/F 이종이량체의 생물학적 신호전달 활성을 중화시킬 수 있는 항체를 기술한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "중화"는 부분적이거나 완전할 수 있는 생물학적 신호전달 활성의 감소를 지칭하는 것으로 이해될 것이다. 또한, IL-17A 및 IL-17F 모두에 결합하는 항체에 의한 IL-17A 및 IL-17F 활성의 중화 정도는 동일하거나 상이할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 일 구현예에서, IL-17A/IL-17F 이종이량체의 활성의 중화 정도는 IL-17A 또는 IL-17F 활성의 중화 정도와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0065] IL-17A 또는 IL-17F 폴리펩타이드, 또는 이 둘의 혼합물, 또는 상기 폴리펩타이드 중 하나 또는 둘을 발현하는 세포는 하나 또는 2개의 폴리펩타이드를 특이적으로 인식하는 항체를 생산하는데 사용될 수 있다. IL-17 폴리펩타이드(IL-17A 및 IL-17F)는 "성숙한" 폴리펩타이드 또는 바람직하게는 수용체 결합 부위를 포함하는 이의 생물학적 활성 단편 또는 유도체일 수 있다. 바람직하게는 IL-17 폴리펩타이드는 IL-17A 및 IL-17F에 대해 각각 서열번호 27 및 28로 제공되는 성숙한 폴리펩타이드이다. IL-17 폴리펩타이드는 발현 시스템을 포함하는 유전적으로 조작된 숙주 세포로부터 당업계에 널리 알려진 공정에 의해 제조될 수 있거나 또는 이들은 천연 생물학적 공급원으로부터 회수될 수 있다.

[0066] 본원에서, 용어 "폴리펩타이드"는 펩타이드, 폴리펩타이드 및 단백질을 포함한다. 이들은 달리 명시하지 않는 한 상호교환적으로 사용된다.

[0067] IL-17 폴리펩타이드는 일부 경우에 예를 들면 친화성 태그에 융합된 융합 단백질과 같은 더 큰 단백질의 일부일 수 있다. 이러한 폴리펩타이드에 대해 생성된 항체는, 동물의 면역화가 필요한 경우, 널리 알려진 통상의 프로토콜을 사용하여, 폴리펩타이드를 동물, 바람직하게는 비인간 동물에게 투여함으로써 수득될 수 있다. 예를 들면 문헌[Handbook of Experimental Immunology, D. M. Weir (ed.), Vol 4, Blackwell Scientific Publishers, Oxford, England, 1986)]을 참고한다. 많은 온혈 동물, 예컨대 토끼, 마우스, 랫트, 양, 소 또는 돼지가 면역화될 수 있다. 마우스, 랫트, 돼지 및 토끼가 바람직할 수 있다.

[0068] 본 발명에서 사용하기 위한 항체는 전체 항체 및 이의 기능적으로 활성인 단편 또는 유도체를 포함하고, 비제한적으로, 단클론, 다가, 다중특이적, 이중특이적, 완전 인간, 인간화 또는 키메라성 항체, 도메인 항체, 예컨대

VH, VL, VHH, 단쇄 항체, Fab 단편, Fab' 및 $F(ab')_2$ 단편 및 상기 중 어느 것의 에피토프-결합 단편일 수 있다. 다른 항체 단편은 국제 특허 출원 WO제2005003169호, WO제2005003170호, WO제2005003171호, WO제2009040562호 및 WO제2010035012호에 기재된 것을 포함한다. 항체 단편 및 이들을 생산하는 방법은 당업계에 널리 알려져 있으며, 예를 들면 문헌[Verma et al., 1998, Journal of Immunological Methods, 216, 165-181; Adair and Lawson, 2005. Therapeutic antibodies. *Drug Design Reviews—Online* 2(3):209-217]을 참고한다.

[0069] 본 발명에서 사용하기 위한 항체는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 즉, 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함한다. 본 발명의 면역글로불린 분자는 면역글로불린 분자의 임의의 계열(예컨대 IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA) 또는 하위계열일 수 있다.

[0070] 단클론 항체는 하이브리도마 기술(Kohler & Milstein, 1975, Nature, 256:495-497), 트리오마 기술, 인간 B-세포 하이브리도마 기술(Kozbor et al., 1983, Immunology Today, 4:72) 및 EBV-하이브리도마 기술(Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, pp 77-96, Alan R Liss, Inc., 1985)과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0071] 본 발명에서 사용하기 위한 항체는 또한 예를 들면 문헌[Babcook, J. et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(15):7843-78481; WO제92/02551호; WO제2004/051268호 및 국제 특허 출원 WO제2004/106377호]에 의해 기재된 방법에 의해 특이적 항체의 생산을 위해 선택된 단일 림프구로부터 생성된 면역글로불린 가변 영역 cDNA를 클로닝하고 발현함으로써 단일 림프구 항체 방법을 사용하여 생성될 수 있다.

[0072] 인간화 항체는 비인간 종으로부터의 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR) 및 인간 면역글로불린 분자로부터의 프레임워크 영역을 갖는 비인간 종으로부터의 항체 분자이다(예컨대 미국 특허 제5,585,089호; WO제91/09967호 참고).

[0073] 키메라성 항체는 경쇄 및 중쇄 유전자가 상이한 종에 속하는 면역글로불린 유전자 절편으로 구성되도록 유전적으로 조작된 면역글로불린 유전자에 의해 코딩된 항체이다. 이러한 키메라성 항체는 낮은 항원성일 가능성이 높다. 2가 항체는 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다(Milstein et al., 1983, Nature 305:537-539; WO제93/08829호, Traunecker et al., 1991, EMBO J. 10:3655-3659). 다가 항체는 다중 특이성을 포함할 수 있거나 단일특이성일 수 있다(예를 들면 WO제92/22853호 및 WO제05/113605호 참고).

[0074] 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 항체는 단클론 항체이다. 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 항체는 인간화 항체이다. 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 항체는 키메라성 항체이다. 본 발명의 항체 분자는 바람직하게는 각각 상보적인 경쇄 또는 상보적인 중쇄를 포함한다.

[0075] 본 발명에 사용하기 위한 항체는 또한 당업계에 알려진 다양한 파아지 디스플레이 방법을 사용하여 생성될 수 있고, 문헌[Brinkman et al. (in J. Immunol. Methods, 1995, 182: 41-50), Ames et al. (J. Immunol. Methods, 1995, 184:177-186), Kettleborough et al. (Eur. J. Immunol. 1994, 24:952-958), Persic et al. (Gene, 1997 187 9-18), Burton et al. (Advances in Immunology, 1994, 57:191-280) 및 WO 제90/02809호; WO 제91/10737호; WO 제92/01047호; WO 제92/18619호; WO 제93/11236호; WO 제95/15982호; WO 제95/20401호; 및 미국 특허 제5,698,426호; 제5,223,409호; 제5,403,484호; 제5,580,717호; 제5,427,908호; 제5,750,753호; 제5,821,047호; 제5,571,698호; 제5,427,908호; 제5,516,637호; 제5,780,225호; 제5,658,727호; 제5,733,743호 및 제5,969,108호]에 개시된 것을 포함한다. 미국 특허 제4,946,778호에 기재된 것과 같은 단쇄 항체의 생산 기술은 또한 IL-17A 및 IL-17F에 결합하는 단쇄 항체를 생산하기 위해 조정될 수 있다. 또한, 형질전환 마우스, 또는 다른 포유동물을 포함하는 다른 유기체가 본 발명의 범위에 속하는 것을 포함하는 인간화 항체를 발현하는 데 사용될 수 있다.

[0076] 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 항체는 CDR 이식된 항체 분자이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 'CDR 이식된 항체 분자'는 중쇄 및/또는 경쇄가 수여자 항체(예컨대, 인간 항체)의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 프레임워크 내로 이식된 공여자 항체(예컨대, 쥣과 단클론 항체)로부터의 하나 이상의 CDR(원하는 경우, 하나 이상의 변형된 CDR을 포함함)을 함유하는 항체 분자를 지칭한다. 검토를 위해, 문헌[Vaughan et al, Nature Biotechnology, 16, 535-539, 1998]을 참고한다. 일 구현예에서, 전달되는 전체 CDR보다, 상기 본원에 기재된 CDR 중 어느 하나로부터의 특이성 결정 잔기 중 하나 이상만이 인간 항체 프레임워크에 전달된다(예를 들면, Kashmiri et al., 2005, Methods, 36, 25-34 참고). 일 구현예에서, 상기 본원에 기재된 CDR 중 하나 이상으로부터의 특이성 결정 잔기만이 인간 항체 프레임워크에 전달된다. 또 다른 구현예에서, 상기 본원에 기재된 CDR 각각으로부터의 특이성 결정 잔기만이 인간 항체 프레임워크에 전달된다.

[0077] CDR 또는 특이성 결정 잔기가 이식되는 경우, 마우스, 영장류 및 인간 프레임워크 영역을 포함하는 임의의 적절한 수여자 가변 영역 프레임워크 서열이 CDR이 유래된 공여자 항체의 계열/유형을 고려하여 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 CDR 이식된 항체는 인간 수여자 프레임워크 영역뿐만 아니라 상기 기재된 하나 이상의 CDR 또는 특이성 결정 잔기를 포함하는 가변 도메인을 갖는다. 따라서, 일 구현예에서 가변 도메인이 인간 수여자 프레임워크 영역 및 비인간 공여자 CDR을 포함하는 중화 CDR 이식된 항체가 제공된다.

[0078] 본 발명에 사용될 수 있는 인간 프레임워크의 예는 KOL, NEWM, REI, EU, TUR, TEI, LAY 및 POM이다(Kabat et al., 상기). 예를 들면, KOL 및 NEWM은 중쇄를 위해 사용될 수 있고, REI는 경쇄를 위해 사용될 수 있으며, EU, LAY 및 POM은 중쇄 및 경쇄 모두를 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 인간 생식계열 서열이 사용될 수 있고; 이들은, 예를 들면: http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/에서 이용가능하다. 본 발명의 CDR 이식된 항체에서, 수여자 중쇄 및 경쇄는 반드시 동일한 항체로부터 유래될 필요는 없으며, 원하는 경우, 상이한 사슬로부터 유래된 프레임워크 영역을 갖는 복합 사슬을 포함할 수 있다.

[0079] 상기 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 항체 분자는 전장 중쇄 및 경쇄를 갖는 완전 항체 분자 또는 이의 단편, 예컨대 도메인 항체, 예컨대 VH, VL, VHH, Fab, 변형된 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv 또는 scFv 단편을 포함할 수 있다.

[0080] 본 발명의 항체, 특히 상기 기재된 항체 단편은, 특이성, 즉 IL-17A 및 IL-17F(IL-17A/F 이종이량체 포함)에 대한 특이성이 본 발명의 항체에 의해 제공되는 경우, 다른 항체 포맷, 특히, 다중특이적 항체, 예컨대 이중 또는 삼중 특이적 항체 내로 혼입될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 상기 본원에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 다중특이적 항체를 제공한다. 이러한 다중특이적 항체는 다중특이적 항체의 반감기를 연장하기 위해 또 다른 항원, 예컨대 혈청 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민에 대해 결합 특이성을 갖는 하나 이상의 추가 항체 단편을 포함할 수 있다. 예를 들면, 항-IL-17A/F VHH 결합 도메인 및 혈청 알부민 VHH 결합 도메인 모두를 포함하는 WO제2012/156219호에 기재된 항체 단편 및 이의 조합 또는 변이체.

[0081] 다중특이적 항체의 예는 2가, 3가 또는 4가 항체, 비스-scFv, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 비바디 및 트리바디를 포함한다(예를 들면 Holliger and Hudson, 2005, Nature Biotech 23(9): 1126-1136; Schoonjans et al. 2001, Biomolecular Engineering, 17 (6), 193-202 참고). 다른 다중특이적 항체는 WO제2009040562호, WO제2010035012호, WO제2011/08609호, WO제2011/030107호 및 WO제2011/061492호에 각각 기재된 Fab-Fv, Fab-dsFv, Fab-Fv-Fv. Fab-Fv-Fc 및 Fab-dsFv-PEG 단편을 포함한다.

[0082] 본 발명의 항체 분자의 불변 영역 도메인은, 존재하는 경우, 항체 분자의 제안된 기능, 및 특히 필요할 수 있는 효과기 기능을 고려하여 선택될 수 있다. 예를 들면, 불변 영역 도메인은 인간 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM 도메인일 수 있다. 특히, 항체 분자가 치료 용도를 위한 것이고 항체 효과기 기능이 필요한 경우, 특히 IgG1 및 IgG3 이소타입의 인간 IgG 불변 영역 도메인이 사용될 수 있다. 대안적으로, 항체 분자가 치료 목적을 위한 것이고, 예컨대 단지 IL-17 활성을 차단하기 위해, 항체 효과기 기능이 필요하지 않은 경우, IgG2 및 IgG4 이소타입이 사용될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Angal et al., Molecular Immunology, 1993, 30 (1), 105-108]에 기재된 바와 같이 위치 241의 세린이 프롤린으로 변화된 IgG4 분자가 사용될 수 있다. 이러한 변화를 포함하는 IgG4 불변 도메인이 특히 바람직하다.

[0083] 당업자는 항체가 다양한 번역후 변형을 겪을 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 변형의 유형 및 정도는 종종 항체를 발현하는데 사용된 숙주 세포뿐만 아니라 배양 조건에 따라 달라진다. 이러한 변형은 당화, 메티오닌 산화, 디케토피페라진 형성, 아스파테이트 이성질체화 및 아스파라긴 탈아미드화에서의 변화를 포함할 수 있다. 빈번한 변형은 카르복시펩티다아제의 작용으로 인한 카르복시 말단 염기성 잔기(예컨대, 리신 또는 아르기닌)의 손실이다(Harris, R J. Journal of Chromatography 705:129-134, 1995에 기재된 바와 같음). 따라서, 예를 들어 도 1 서열번호 16에 제시된 바와 같은 항체 중쇄의 C-말단 리신은 존재하지 않을 수 있다.

[0084] 일 구현예에서, 항체 중쇄는 CH1 도메인을 포함하고, 항체 경쇄는 CL 도메인, 카파 또는 람다를 포함한다.

[0085] 완전 인간 항체는 중쇄 및 경쇄 모두의 가변 영역 및 불변 영역(존재하는 경우)이 모두 인간 기원이거나, 또는 반드시 동일한 항체로부터 유래하는 것은 아닌 인간 기원의 서열과 실질적으로 동일한 것인 항체이다. 완전 인간 항체의 예는, 예를 들면 상기 기재된 파아지 디스플레이 방법에 의해 생산된 항체 및, 예컨대, EP제0546073호 B1, 미국 특허 제5,545,806호, 미국 특허 제5,569,825호, 미국 특허 제5,625,126호, 미국 특허 제5,633,425호, 미국 특허 제5,661,016호, 미국 특허 제5,770,429호, EP 제0438474호 B1 및 EP제0463151호 B1에서의 일반 용어에서 기재된 바와 같이 쥣과 면역글로불린 가변 및 불변 영역 유전자가 이들의 인간 대응물에 의해 대체된

마우스에 의해 생산된 항체를 포함할 수 있다.

[0086] 상기 항체는 참고 및 예시만을 위해 기재되며, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0087] IL-17A 및 IL-17F 활성의 억제제, 예를 들면 본원에 기재된 것은 당업계에 알려져 있다. IL-17A 및 IL-17F 모두에 결합하는 항체는 WO제2007/106769호, WO제2008/047134호, WO제2009/136286호, WO제2010/025400호, 및 WO제2012/156219호에 기재되었다. IL-17A 및 IL-17F 활성은 또한 US제2007196371호A에 기재된 바와 같이 항-IL-17RC 항체 또는 IL-17RC 융합 단백질의 사용을 통해 길항될 수 있다.

[0088] 미국 특허 제8,303,953호(우선일 2006년 10월 18일)는 인간 IL-17A, IL-17F 및 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 고친화성 항체 CA028_00496을 기술하며, 이의 서열은 도 [1]에 본원에 제공되어 있다. CA028_0496은 이식된 가변 영역 gL7 및 gH9를 포함하는 인간화된 중화 항체이며, 이의 서열은 미국 특허 제8,303,953호(우선일 2006년 10월 18일) 및 도 [1]의 본원에 제공되어 있다. 중쇄 수여자 프레임워크는 인간 JH-영역 생식계열 JH4의 이 부위로부터 유래되는 프레임워크 4를 갖는 인간 생식계열 서열 VH3 1-3 3-07이다. 경쇄 수여자 프레임워크는 인간 JK-영역 생식계열 JK1의 이 부위로부터 유래되는 프레임워크 4를 갖는 인간 생식계열 서열 VK1 2-1-(1) L4이다. 미국 특허 제8,303,953호의 실시예 2-4뿐만 아니라 그 안의 DNA 조작 및 일반 방법은 CA028_0496의 중화 활성 및 친화성의 규명 및 시험을 기술한다.

[0089] 미국 특허 제8,580,265호(우선일 2011년 1월 14일)는 인간 IL-17A, IL-17F 및 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는, UCB4940 또는 비메키주맙으로도 알려진, 두 번째 고친화성 항체를 기술하며, 이의 서열은 도 [1]의 본원에 제공되어 있다. 미국 특허 제8,580,265호에 기재된 바와 같이, 항체 CA028_0496은 IL-17A에 대한 친화성을 유지하면서 IL-17F에 대한 항체의 친화성을 개선하기 위해 친화성 성숙되었다. 이 친화성 성숙된 항체 CA028_0496.g3(UCB4940 또는 비메키주맙으로도 알려짐)은 IgG1로서 발현되었다. CA028_0496.g3의 친화성 성숙된 가변 영역의 최종 서열은 미국 특허 제8,580,265호의 도 1a 및 1b, 및 도 [1]의 본원에 제시되어 있다. 미국 특허 제8,679,494호(우선일 2008년 4월 23일)는 IL-17A 및 IL-17F 상의 신규 중화 에피토프 및 상기 에피토프에 결합하고/하거나 상호작용하는 항체를 제공하며, 이의 서열은 도 [1]의 본원에 제공되어 있다. 전술한 특허는 본원에 완전히 제시된 것처럼 참고로 포함된다.

[0090] 항체 CA028_0496.g3에서, 중쇄 가변 영역 서열은 모 항체 CA028_0496의 것과 동일하다. 반면, 경쇄 가변 영역은 5개의 아미노산이 상이하다. 항체 CA028_0496 및 항체 CA028_0496.g3의 경쇄 사이에 상이한 5개 잔기는 미국 특허 제8,580,265호의 도 1a에 밑줄 쳐 있다. 3개의 잔기는 CDR에 있었고 2개는 프레임워크에 있었다. 따라서, 일 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 위치 30에 아르기닌 잔기, 위치 54에 세린 잔기, 위치 56에 이소류신 잔기, 위치 60에 아스파트산 잔기 및 위치 72에 아르기닌 잔기를 포함한다.

[0091] 항체 CA028_0496.g3은 시험관내에서 IL-17A 및 IL-17F 아형 모두의 활성을 선택적으로 그리고 잠재적으로 억제한다. 항체 CA028_0496.g3은 IL-17A, IL-17F 및 IL-17A/F 이종이량체에 결합하고 사이토카인이 IL-17RA/RC 복합체를 통해 신호전달하는 것을 차단함으로써 각 사이토카인의 생물활성을 중화시킨다.

[0092] CA028_0496.g3 및 CA028_0496의 규명 및 이들의 특성은 본원에 완전히 제시된 것처럼 미국 특허 제8,580,265호의 실시예 2 및 3에 기재되어 있다. 미국 특허 제8,580,265호에 상세히 설명된 바와 같이, 항체 CA028_0496.g3의 생물분자 분석은 Biacore 3000(Biacore AB)을 사용하여 수행되었다. 분석 포맷은 고정화된 항-인간 IgG Fc-특이적 항체에 의한 항체 CA028_0496.g3의 포획 후 포획된 표면에 대한 재조합 인간 IL-17A 또는 인간 IL-17F의 적정이었다. 표면 플라스몬 공명(Biacore) 분석에 관한 추가적인 세부사항은 다음과 같고; 세부사항은 특정 항체를 참조하여 기술되지만, 본원에 기술된 매개변수는 본원에 기재된 임의의 항체를 규명하는데 사용하기에 적합하다. 분석을 25℃에서 수행하였다. Affinipure F(ab')$_2$ 단편 염소 항-인간 IgG Fc 특이적(Jackson ImmunoResearch)을 약 6000 반응 단위(RU)의 수준으로 아민 커플링 화학을 통해 CM5 센서 칩(Biacore AB) 상에 고정화하였다. HBS-EP 완충제(10 mM HEPES pH7.4, 0.15M NaCl, 3 mM EDTA, 0.005% 계면활성제 P20, Biacore AB)를 10 μL/분의 유속으로 런닝 완충제로서 사용하였다. 0.5 μg/mL의 CA028_00496.g3의 10 μL 주사를 고정화된 항-인간 IgG Fc에 의한 포획을 위해 사용하였다. 인간 IL-17A를 3분간 30 μL/분의 유속으로 5 nM부터 포획된 CA028_00496.g3에 대해 적정한 후 20분 해리하였다. 인간 IL-17F(R&D systems)를 3분간 30 μL/분의 유속으로 10 nM부터 포획된 CA028_00496.g3에 대해 적정한 후 5분 해리하였다. 표면을 40 mM HCl의 10 μL 주사 후 5 mM NaOH의 5 μL 주사에 의해 10 μL/분의 유속으로 재생하였다. 이중 참조된 배경 차감된 결합 곡선을 표준 절차에 따라 BIA 평가 소프트웨어(버전 4.1)를 사용하여 분석하였다. 운동 매개변수를 피팅 알고리즘으로부터 결정하였다.

[0093] 데이터가 표 1에 설명되어 있으며, 평균값이 회색으로 강조표시되어 있다.

[0094] [표 1]

[0095] **인간 IL-17F 및 IL-17A에 대한 비메키주맙의 친화성.**

	ka (M-1s-1)	kd (s-1)	KD (M)	KD (pM)
hIL-17F	2.49E+06	8.74E-05	3.51E-11	35
	3.49E+06	5.08E-05	1.46E-11	15
	2.99E+06	6.91E-05	2.31E-11	23
hIL-17A	4.66E+06	2.04E-05	4.38E-12	4.4
	4.52E+06	8.66E-06	1.92E-12	1.9
	4.59E+06	1.45E-05	3.17E-12	3.2

[0096]

[0097] 미국 특허 제8,580,265호에 기재된 바와 같이, CA028_0496.g3의 중쇄에 대한 바람직한 프레임워크 영역은, WO제2008/047134호에 이전에 기재된 바와 같이, JH4와 함께 인간 하위그룹 VH3 서열 1-3 3-07로부터 유래된다. 따라서, 본 발명의 구현예는 적어도 하나의 비인간 공여자 CDR을 포함하는 중화 CDR 이식된 항체일 수 있고, 중쇄 프레임워크 영역은 JH4와 함께 인간 하위그룹 서열 1-3 3-07로부터 유래된다. 인간 JH4의 서열은 다음과 같다: (YFDY)WGQGTLVTVSS. YFDY 모티프는 CDR-H3의 부분이고 프레임워크 4의 부분이 아니다(Ravetch, J V. et al., 1981, Cell, 27, 583-591).

[0098] 미국 특허 제8,580,265호에 기재된 바와 같이, CA028_0496.g3의 경쇄에 대한 바람직한 프레임워크 영역은, WO제2008/047134호에 이전에 기재된 바와 같이, JK1과 함께 인간 생식계열 하위그룹 VK1 서열 2-1-(1) L4로부터 유래된다. 따라서, 본 발명의 구현예는 적어도 하나의 비인간 공여자 CDR를 포함하는 중화 CDR 이식된 항체일 수 있고, 경쇄 프레임워크 영역은 JK1과 함께 인간 하위그룹 서열 VK1 2-1-(1) L4로부터 유래된다. JK1 서열은 하기와 같다: (WT)FGQGTKVEIK. WT 모티프는 CDR-L3의 부분이고 프레임워크 4의 부분이 아니다(Hieter, P A., et al., 1982, J. Biol. Chem., 257, 1516-1522).

[0099] 또한, CA028_0496.g3에서, 프레임워크 영역은 수여자 항체의 것과 정확히 동일한 서열을 가질 필요는 없다. 예를 들어, 비정상적인 잔기는 상기 수여자 사슬 계열 또는 유형에 대해 보다 빈번하게 발생하는 잔기로 변화될 수 있다. 대안적으로, 수여자 프레임워크 영역 내의 선택된 잔기는 이들이 공여자 항체 내의 동일한 위치에서 발견된 잔기에 상응하도록 변화될 수 있다(Reichmann et al., 1998, Nature, 332, 323-324 참고). 이러한 변화는 공여자 항체의 친화성을 회복하는데 필요한 최소한으로 유지되어야 한다. 변화될 필요가 있을 수 있는 수여자 프레임워크 영역 내의 잔기를 선택하기 위한 프로토콜은 WO 제91/09967호에 제시되어 있다.

[0100] 일 구현예에서, CA028_0496.g3에서, 수여자 중쇄가 JH4과 함께 인간 VH3 서열 1-3 3-07을 가지면, 중쇄의 수여자 프레임워크 영역은, 하나 이상의 공여자 CDR 외에도, 공여자 잔기 적어도 위치 94(Kabat et al., (상기)에 따름)를 포함한다. 따라서, 본 발명의 구현예는 CDR 이식된 항체일 수 있고, 적어도 중쇄의 가변 도메인의 위치 94의 잔기는 공여자 잔기이다.

[0101] 일 구현예에서, CA028_0496.g3에서, 수여자 경쇄가 JK1과 함께 인간 하위그룹 VK1 서열 2-1-(1) L4를 가지면, 공여자 잔기는 전달되지 않으며, 즉 CDR만이 전달된다. 따라서, 본 발명의 구현예는 CDR만이 공여자 프레임워크로 전달된 CDR 이식된 항체일 수 있다.

[0102] 공여자 잔기는 공여자 항체, 즉 CDR이 최초로 유래된 항체 항체로부터의 잔기이다.

[0103] 항체 CA028_0496.g3은 랫트 또는 마우스로부터의 IL-17A 또는 IL-17F에 결합하지 않으므로 설치류에서 약리학적으로 활성이 아니다. 항체 CA028_0496.g3은 시노몰구스 원숭이에서 IL-17A 및 IL-17F에 결합하는 것으로 나타났으며, 비임상학적 평가는 그것이 시노몰구스 원숭이에서 생체내에서 약리학적으로 활성임을 입증한다. 인간에서, 항체 CA028_0496.g3은 용량에 비례하는 방식으로 긴 반감기를 나타내며, 8mg 내지 640mg의 용량에 대한 PK는 치료 그룹에서 17.00일 내지 25.55일(예컨대, 23.6일)의 범위이다.

[0104] 상기 항체는 참고의 목적으로 기재되며 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명에 의해 제공된 항체의 친화성은 당업계에 알려진 임의의 적합한 방법을 사용하여 변경될 수 있는

것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 IL-17A 및/또는 IL-17F에 대해 개선된 친화성을 갖는, 본 발명의 항체 분자의 변이체에 관한 것이다. 이러한 변이체는 CDR을 돌연변이시키는 것(Yang et al., J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995), 사슬 셔플링(Marks et al., Bio/Technology, 10, 779-783, 1992), 대장균의 돌연변이유발 균주의 사용(Low et al., J. Mol. Biol., 250, 359-368, 1996), DNA 셔플링(Patten et al., Curr. Opin. Biotechnol., 8, 724-733, 1997), 파아지 디스플레이(Thompson et al., J. Mol. Biol., 256, 77-88, 1996) 및 성적 PCR(Crameri et al., Nature, 391, 288-291, 1998)을 포함하는 많은 친화성 성숙에 의해 수득될 수 있다. 문헌[Vaughan et al. (상기)]은 친화성 성숙의 이러한 방법을 논의한다.

[0105] 항체의 스크리닝은 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 대한 결합을 측정하는 분석, 예를 들면 BIAcore™ 분석을 사용하여 수행될 수 있다. BIAcore™(즉, 표면 플라스몬 공명 분석)은 본원에 기재되어 있다. 적합한 중화 분석은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들면 WO제2008/047134호를 참고한다. 예시적인 세포 기반 중화 분석은 HeLa 세포를 이용한다. 예를 들면, HeLa 세포는 10% 우태아 혈청, 페니실린, 젠타마이신 및 글루타민이 보충된 둘베코 변형된 이글스 배지(DMEM)에서 성장된다. $1x10^4$ 세포는 96 웰 평바닥 조직 배양 플레이트 내로 도말된다. 세포는 밤새 배양되고 분석 완충제에서 1회 세척된다. HeLa 세포는 다양한 농도의 후보 항체의 존재하에 48시간 동안 재조합 인간 IL-17F(125 ng/ml) 또는 인간 IL-17A(25 ng/ml) 및 종양 괴사 인자-알파(TNF-α)(1 ng/ml)의 조합으로 자극된다. HeLa 세포주에서, IL-17A 또는 IL-17F는 TNF-알파와 상승작용하여 IL-6의 생산을 유도하고, 이는 특이적 MSD 분석 키트를 사용하여 정량화될 수 있다. 분비된 IL-6의 생성된 양은 Meso Scale Discovery(MSD) 분석 기술을 사용하여 측정되고 IC50 값이 계산된다. 항체의 활성은 IL-17A 또는 IL-17F의 활성의 50%를 억제하는데 필요한 용량(IC_{50})으로서 표현될 수 있다.

[0106] 본원에 사용된 바와 같이, "동일성"은 정렬된 서열의 임의의 특정 위치에서, 아미노산 잔기가 서열 사이에 동일하다는 것을 가리킨다. 본원에 사용된 바와 같이, "유사성"은 정렬된 서열 내의 임의의 특정 위치에서, 아미노산 잔기가 서열 사이에 유사한 유형이라는 것을 가리킨다. 예를 들면, 류신은 이소류신 또는 발린으로 치환될 수 있다. 종종 서로 치환될 수 있는 다른 아미노산은 비제한적으로 하기를 포함한다: 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판(방향족 측쇄를 갖는 아미노산); 리신, 아르기닌 및 히스티딘(염기성 측쇄를 갖는 아미노산); 아스파테이트 및 글루타메이트(산성 측쇄를 갖는 아미노산); 아스파라긴 및 글루타민(아미드 측쇄를 갖는 아미노산); 및 시스테인 및 메티오닌(황 함유 측쇄를 갖는 아미노산).

[0107] 동일성 및 유사성의 정도는 쉽게 계산될 수 있다(Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing. Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; and Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991).

[0108] 항체 가변 도메인 내의 잔기는 카밧 등에 의해 고안된 시스템에 따라 통상적으로 넘버링된다. 이 시스템은 문헌[Kabat et al., 1987, in Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USA(이후 "Kabat et al. (상기)")에 제시되어 있다. 이 넘버링 시스템이 달리 언급되지 않는 한 본 명세서에서 사용된다.

[0109] 카밧 잔기 명칭은 항상 아미노산 잔기의 선형 넘버링과 직접적으로 일치하는 것은 아니다. 실제 선형 아미노산 서열은, 프레임워크 또는 상보성 결정 영역(CDR)이든 간에, 기본 가변 도메인 구조의 구조적 성분의 단축 또는 삽입에 상응하는 엄격한 카밧 넘버링보다 적은 또는 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 잔기의 정확한 카밧 넘버링은 주어진 항체에 대해 항체의 서열에서 상동성의 잔기를 "표준" 카밧 넘버링된 서열과 정렬함으로써 결정될 수 있다.

[0110] 중쇄 가변 도메인의 CDR은 카밧 넘버링 시스템에 따라 잔기 31-35(CDR-H1), 잔기 50-65(CDR-H2) 및 잔기 95-102(CDR-H3)에 위치한다. 그러나, 초티아(Chotia, C. and Lesk, A. M. J. Mol. Biol., 196, 901-917 (1987))에 따르면, CDR-H1과 동등한 루프는 잔기 26에서 잔기 32로 연장된다. 따라서 본원에 사용된 바와 같이, 'CDR-H1'은, 카밧 넘버링 시스템 및 초티아의 위상 루프 정의의 조합에 의해 기술된 바와 같이, 잔기 26 내지 35를 포함한다.

[0111] 경쇄 가변 도메인의 CDR은 카밧 넘버링 시스템에 따라 잔기 24-34(CDR-L1), 잔기 50-56(CDR-L2) 및 잔기 89-97(CDR-L3)에 위치한다.

[0112] 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 항체는 서열번호 1 내지 8에 제공된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 CDR 이식된 항체 분자이다.

[0113] 일 구현예에서, 본 발명은 중쇄를 포함하는, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 대한 특이성을 갖는 중화 항체를 제공하며, 중쇄의 가변 도메인은 CDR-H1에 대해 서열번호 1에 제시된 서열, CDR-H2에 대해 서열번호 2에 제시된 서열 및 CDR-H3에 대해 서열번호 3에 제시된 서열을 포함한다.

[0114] 일 구현예에서, 본 발명은 경쇄를 포함하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 대해 특이성을 갖는 중화 항체를 제공하며, 경쇄의 가변 도메인은 CDR-L1에 대해 서열번호 4 또는 서열번호 7에 제시된 서열, CDR-L2에 대해 서열번호 5 또는 서열번호 8에 제시된 서열 및 CDR-L3에 대해 서열번호 6에 제시된 서열을 포함한다.

[0115] IL-17A 및 IL-17F에 결합하고 IL-17A 및 IL-17F 활성을 중화시키는 항체의 능력을 현저하게 변경하지 않는 본 발명에 의해 제공된 CDR에 하나 이상의 아미노산 치환이 이뤄질 수 있는 것으로 이해될 것이다. 결합 및 중화에 대한 임의의 아미노산 치환의 효과는, 예를 들면 본원에 기재된 방법을 사용하여, 당업자에 의해 쉽게 시험될 수 있다. 따라서, 본 발명은 하나 이상의 CDR에서 하나 이상의 아미노산이 또 다른 아미노산으로 치환된, CDR-H1(서열번호 1), CDR-H2(서열번호 2), CDR-H3(서열번호 3), CDR-L1(서열번호 4 또는 서열번호 7), CDR-L2(서열번호 5 또는 서열번호 8) 및 CDR-L3(서열번호 6)로부터 선택된 하나 이상의 CDR을 포함하는 항체를 제공한다. 또한 하나 이상의 CDR의 길이는 IL-17A 및 IL-17F에 결합하고 IL-17A 및 IL-17F 활성을 중화시키는 항체의 능력을 현저히 변화시키지 않으면서 변경될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0116] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 중쇄를 포함하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 대한 특이성을 갖는 중화 항체를 제공하며, 중쇄의 가변 도메인의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 중 적어도 2개는 하기로부터 선택된다: CDR-H1에 대해 서열번호 1에 제시된 서열, CDR-H2에 대해 서열번호 2에 제시된 서열 및 CDR-H3에 대해 서열번호 3에 제시된 서열. 예를 들면, 항체는 CDR-H1이 서열번호 1에 제시된 서열을 갖고 CDR-H2가 서열번호 2에 제시된 서열을 갖는 중쇄를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체는 CDR-H1이 서열번호 1에 제시된 서열을 갖고 CDR-H3이 서열번호 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄를 포함할 수 있거나, 또는 항체는 CDR-H2가 서열번호 2에 제시된 서열을 갖고 CDR-H3이 서열번호 3에 제시된 서열을 갖는 중쇄를 포함할 수 있다. 의심의 여지를 피하기 위해, 모든 순열이 포함되는 것으로 이해된다.

[0117] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 경쇄를 포함하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 대한 특이성을 갖는 중화 항체를 제공하며, 경쇄의 가변 도메인의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 중 적어도 2개는 하기로부터 선택된다: CDR-L1에 대해 서열번호 4 또는 서열번호 7에 제시된 서열, CDR-L2에 대해 서열번호 5 또는 8에 제시된 서열 및 CDR-L3에 대해 서열번호 6에 제시된 서열. 예를 들면, 항체는 CDR-L1이 서열번호 4에 제시된 서열을 갖고 CDR-L2가 서열번호 5에 제시된 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체는 CDR-L1이 서열번호 4에 제시된 서열을 갖고 CDR-L3이 서열번호 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있거나, 또는 항체는 CDR-L2이 서열번호 5에 제시된 서열을 갖고 CDR-L3이 서열번호 6에 제시된 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 의심의 여지를 피하기 위해, 모든 순열이 포함되는 것으로 이해된다.

[0118] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 항체는 중쇄의 가변 도메인이 CDR-H1에 대해 서열번호 1에 제시된 서열, CDR-H2에 대해 서열번호 2에 제시된 서열 및 CDR-H3에 대해 서열번호 3에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인이 CDR-L1에 대해 서열번호 4에 제시된 서열, CDR-L2에 대해 서열번호 5에 제시된 서열 및 CDR-L3에 대해 서열번호 6에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0119] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 항체는 중쇄의 가변 도메인이 CDR-H1에 대해 서열번호 1에 제시된 서열, CDR-H2에 대해 서열번호 2에 제시된 서열 및 CDR-H3에 대해 서열번호 3에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인이 CDR-L1에 대해 서열번호 7에 제시된 서열, CDR-L2에 대해 서열번호 8에 제시된 서열 및 CDR-L3에 대해 서열번호 6에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0120] 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 중쇄의 가변 도메인이 3개의 CDR을 포함하는 중쇄를 포함하며, CDR-H1의 서열은 서열번호 1에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 가지며/거나 CDR-H3은 서열번호 3에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 중쇄의 가변 도메인이 3개의 CDR을 포함하는 중쇄를 포함하며, CDR-H1의 서열은 서열번호 1에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-H2는 서열번호 2에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 가지며/거나 CDR-H3은 서열번호 3에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을

갖는다.

[0121] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 경쇄의 가변 도메인이 3개의 CDR을 포함하는 경쇄를 포함하며, CDR-L1의 서열은 서열번호 4에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 가지며/거나 CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 중쇄의 가변 도메인이 3개의 CDR을 포함하는 경쇄를 포함하며, CDR-L1의 서열은 서열번호 4에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 가지며/거나, CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는다.

[0122] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 경쇄의 가변 도메인이 3개의 CDR을 포함하는 경쇄를 포함하며, CDR-L1의 서열은 서열번호 4에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-L2는 서열번호 5에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 가지며/거나 CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 중쇄의 가변 도메인이 3개의 CDR을 포함하는 경쇄를 포함하며, CDR-L1의 서열은 서열번호 7에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖고, CDR-L2는 서열번호 8에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 가지며/거나 CDR-L3은 서열번호 6에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는다.

[0123] 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 9(gL7)에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0124] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 9에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 9에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0125] 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 10(gL57)에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0126] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 10에 제시된 서열에 대해 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 10에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0127] 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 중쇄의 가변 도메인이 서열번호 11(gH9)에 제시된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0128] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 중쇄의 가변 도메인이 서열번호 11에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 중쇄의 가변 도메인이 서열번호 11에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 96, 97, 98 또는 99% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0129] 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 중쇄의 가변 도메인이 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 9에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0130] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄의 가변 도메인은 서열번호 11에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 9에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 중쇄의 가변 도메인이 서열번호 11에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98 또는 99% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 9에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 96, 97, 98 또는 99% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0131] 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 중쇄의 가변 도메인이 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0132] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄의 가변 도메인은 서열번호 11에 제시된

서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하고, 경쇄의 가변 도메인은 서열번호 10에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 중쇄의 가변 도메인이 서열번호 11에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98 또는 99% 동일성 또는 유사성을 포함하는 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인이 서열번호 10에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 96, 97, 98 또는 99% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0133] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 항체는 중쇄 불변 영역이 인간 IgG 불변 영역을 포함하는, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 대해 특이성을 갖는 중화 항체이다. 따라서, 본 발명은 중쇄가 서열번호 15에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성되는 항체를 제공한다.

[0134] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 중쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 15에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 중쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 15에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다.

[0135] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 분자는 서열번호 12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0136] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 경쇄를 포함하고, 경쇄는 서열번호 12에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 경쇄를 포함하고, 경쇄는 서열번호 12에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다.

[0137] 일 구현예에서, 본 발명은 중쇄가 서열번호 15에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성되고, 경쇄가 서열번호 12에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성되는 항체를 제공한다.

[0138] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 15에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 12에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 서열번호 15에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 12에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0139] 바람직한 구현예에서 본 발명에 의해 제공된 항체는 중쇄 불변 영역이 인간 IgG1 불변 영역을 포함하는, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 대해 특이성을 갖는 중화 항체이다. 따라서, 본 발명은 중쇄가 서열번호 16에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성된 항체를 제공한다.

[0140] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 중쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 16에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 중쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 16에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다.

[0141] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 분자는 서열번호 13에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0142] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 경쇄를 포함하고, 경쇄는 서열번호 13에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 경쇄를 포함하고, 경쇄는 서열번호 13에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다.

[0143] 일 구현예에서, 본 발명은 중쇄가 서열번호 16에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성되고, 경쇄가 서열번호 13에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성되는 항체를 제공한다.

[0144] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 16에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 13에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 서열번호 16에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 중쇄 및 서열번호 13에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 경쇄를 포함한다.

[0145] 일 구현예에서, 본 발명은 중쇄가 서열번호 15에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성되고, 경쇄가 서열번호 13에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성되는 항체를 제공한다.

[0146] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 15에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 13에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 서열번호 15에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 13에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%,

90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0147] 일 구현예에서, 본 발명은 중쇄가 서열번호 16에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성되고, 경쇄가 서열번호 12에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성되는 항체를 제공한다.

[0148] 본 발명의 일 구현예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 16에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 12에 제시된 서열과 적어도 60% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 서열번호 16에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 12에 제시된 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98% 동일성 또는 유사성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0149] 결합 친화성

[0150] 본 발명의 임의의 양태의 중화 항체 분자는 바람직하게는 높은 결합 친화성, 바람직하게는 나노몰, 더욱더 바람직하게는 피코몰의 높은 결합 치환성을 갖는다. 인간 IL-17A에 대한 본 발명에 따른 항체의 결합 친화성은 인간 IL-17F 및/또는 IL-17A/F 이종이량체에 대한 동일한 항체의 결합 치환성과 상이할 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0151] 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17F에 대한 친화성보다 더 큰 IL-17A에 대한 친화성을 갖는다. 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17F에 대한 결합 친화성보다 적어도 10배 더 큰 IL-17A에 대한 친화성을 갖는다. 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17F에 대한 결합 친화성보다 적어도 50배 더 큰 IL-17A에 대한 친화성을 갖는다. 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17F에 대한 결합 친화성보다 적어도 100배 더 큰 IL-17A에 대한 친화성을 갖는다. 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17F에 대해 나노몰 친화성 및 IL-17A에 대해 피코몰 친화성을 갖는다.

[0152] 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17A에 대한 친화성보다 더 큰 IL-17F에 대한 친화성을 갖는다. 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17A에 대한 결합 친화성보다 적어도 10배 더 큰 IL-17F에 대한 친화성을 갖는다. 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17A에 대한 결합 친화성보다 적어도 50배 더 큰 IL-17F에 대한 친화성을 갖는다. 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17A에 대한 결합 친화성보다 적어도 100배 더 큰 IL-17F에 대한 친화성을 갖는다. 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17A에 대해 피코몰 친화성 및 IL-17F에 대해 나노몰 친화성을 갖는다.

[0153] 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17F에 대한 친화성과 동일한 IL-17A에 대한 친화성을 갖는다. 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17A 및 IL-17F 모두에 대해 나노몰 친화성을 갖는다. 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 IL-17A 및 IL-17F 모두에 대해 피코몰 친화성을 갖는다.

[0154] 친화성은 모두 동종이량체로서 존재하는 단리된 천연 또는 재조합 IL-17A 및 IL-17F를 사용하여, BIAcore™을 포함하는 당업계에 알려진 임의의 적합한 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0155] 바람직하게는 본 발명의 항체 분자는 10 nM 미만의 IL-17A에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 500 pM 미만의 IL-17A에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 100 pM 이하의 IL-17A에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 20 pM 이하의 IL-17A에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 16 pM의 IL-17A에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 10 pM 이하의 IL-17A에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 5 pM 이하의 IL-17A에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 3.2 pM의 IL-17A에 대한 친화성을 갖는다.

[0156] 바람직하게는 본 발명의 항체 분자는 10 nM 미만의 IL-17F에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 2 nM 미만의 IL-17F에 대한 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 1.75 nM의 IL-17F에 대한 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 500 pM 미만의 IL-17F에 대한 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 100 pM 이하의 IL-17F에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 50 pM 이하의 IL-17F에 대한 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 23 pM의 IL-17F에 대한 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 10 pM 이하의 IL-17F에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 5 pM 이하의 IL-17F에 대한 결합 친화성을 갖는다.

[0157] 바람직하게는 본 발명의 항체 분자는 10 nM 이하의 IL-17A/F 이종이량체에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 500 pM 이하의 IL-17A/F 이종이량체에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에

서, 본 발명의 항체 분자는 150 pM 이하의 IL-17A/F 이종이량체에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 116 pM의 IL-17A/F 이종이량체에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 100 pM 초과의 IL-17A/F 이종이량체에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 10 pM 이하의 IL-17A/F 이종이량체에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 5 pM 이하의 IL-17A/F 이종이량체에 대한 결합 친화성을 갖는다.

[0158] 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 2 nM 미만의 시노몰구스 IL-17F에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체 분자는 1.03 nM의 시노몰구스 IL-17F에 대한 결합 친화성을 갖는다.

[0159] 교차 차단 항체

[0160] 본 발명에 따른 항체, 특히 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10) 또는 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)를 포함하는 항체의 결합을 교차 차단하는 항체는 IL-17A 및 IL-17F 활성을 중화하는데 유용하다. 따라서, 본 발명은 또한 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공하며, 이는 인간 IL-17A 및/또는 인간 IL-17F 및/또는 인간 IL-17A/F 이종이량체에 대한 상기 기재된 항체 중 어느 하나의 결합을 교차 차단하고/하거나 상기 항체 중 어느 하나에 의해 IL-17A 및/또는 IL-17F 및/또는 인간 IL-17A/F 이종이량체와의 결합으로부터 교차 차단된다. 일 구현예에서, 이러한 항체는 상기 본원에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 교차 차단 중화 항체는 상기 본원에 기재된 항체에 의해 결합된 에피토프와 접하고/접하거나 중첩하는 에피토프에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 이 양태의 교차 차단 중화 항체는 본 발명의 항체와 동일한 에피토프 또는 상기 에피토프와 접하고/접하거나 중첩하는 에피토프에 결합하지 않는다.

[0161] 교차 차단 항체는 경쟁 ELISA 또는 BIAcore를 사용하여 당업계의 임의의 적합한 방법을 사용하여 확인될 수 있는데, 여기서 인간 IL-17A 및/또는 인간 IL-17F에 대한 교차 차단 항체의 결합은 본 발명의 항체의 결합을 방지하거나 또는 그 반대이다. 표면 플라스몬 공명(BIAcore)의 경우, 표적 분자는 고체상에 고정화되고 유세포를 따라 이동하는 이동상에서 리간드에 노출된다. 만약 고정화된 표적에 대한 리간드 결합이 일어나면, 국부적 굴절율이 변화하여, SPR 각의 변화를 일으키며, 이는 반사광의 강도의 변화를 검출함으로써 실시간으로 모니터링될 수 있다. SPR 신호의 변화율은 분석되어 결합 반응의 결합 및 해리상에 대한 겉보기 속도 상수를 산출할 수 있다. 이러한 값의 비율은 겉보기 평형 상수(친화성)를 제공한다(예컨대, Wolff et al., Cancer Res. 53:2560 65 (1993) 참고). 표면 플라스몬 공명(BIAcore) 분석을 위한 적합한 조건은 당업계에 알려져 있으며 본원의 다른 곳에 기재되어 있다.

[0162] 교차 차단을 결정하기 위한 ELISA 기반의 방법 역시 당업계에 널리 알려져 있다. IL-17A 및 IL-17F 모두에 적합한 비제한적인 예시적인 분석 포맷은 다음과 같으며, IL-17A로 설명된다. 항-IL-17A/F 항체(Ab-1)는 적어도 1시간 동안 96-웰 ELISA 플레이트[예컨대, 코닝 96 웰 EIA/RIA 평바닥 마이크로플레이트(Product # 3590), Corning Inc., Acton, MA] 상에 코팅된다(예컨대, 50 μL의 1 μg/ml). 이 코팅 단계 후, 항체 용액이 제거되고, 플레이트는 세척액(예컨대, PBS 및 0.05% Tween 20)으로 1회 또는 2회 세척된 다음, 적절한 차단 용액(예컨대, PBS, 1% BSA, 1% 염소 혈청 및 0.5% 트윈 20) 및 당업계에 알려진 절차를 사용하여 차단된다. 이후, 차단 용액이 ELISA 플레이트로부터 제거되고, 코팅된 항체를 교차 차단하는 능력이 시험되는 제2 항-IL17A/F 항체(Ab-2)가 차단 용액 중의 과량(예컨대, 10 μg/ml의 50 μl)으로 ELISA 플레이트의 적절 웰에 첨가된다. 이후, 차단 용액 중의 IL-17A의 제한된 양(예컨대, 10 ng/ml의 50μl)이 적절한 웰에 첨가되고, 플레이트가 교반하면서 실온에서 적어도 1시간 동안 배양된다. 이후, 플레이트는 세척액으로 2-4회 세척된다. 차단 용액 중의 적절한 양의 IL-17A 검출 시약[예컨대, 적절한 양의 스트렙타비딘-호스래디쉬 퍼옥시다아제(HRP) 접합체와 미리 복합체화된 바이오티닐화된 항-IL-17 다중클론 항체]이 ELISA 플레이트에 첨가되고 실온에서 적어도 1시간 동안 배양된다. 이후, 플레이트는 세척액으로 세척되고 적절한 시약[예컨대 HRP 기질, 예컨대 TMB(colorimetric) 또는 다양한 HRP 발광 기질]을 사용하여 현상된다. 분석을 위한 배경 신호는 코팅된 항체(이 경우, Ab-1), 제2 용액상 항체(이 경우, Ab-2), IL-17A 완충제 단독(즉, IL-17A가 없음) 및 IL-17A 검출 시약을 이용하여 웰에서 수득된 신호로서 정의된다. 분석을 위한 양성 대조군 신호는 코팅된 항체(이 경우, Ab-1), 제2 용액상 항체 완충제 단독(즉, 제2 용액상 항체가 없음), IL-17A 및 IL-17A 검출 시약을 사용하여 웰에서 수득된 신호로서 정의된다. 바람직하게는, ELISA 분석은 양성 대조군 신호가 배경 신호의 적어도 6배가 되게 하는 방식으로 수행된다.

[0163] 일 구현예에서, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체가 제공되며, 이는 중쇄가 서열 gH9(서열번호 11)를 포함하고 경쇄가 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체가 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 대한 결합하는 것을 교차 차단한다. 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 교차 차단 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11)

및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체가 IL-17A에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제하고, IL-17F에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제한다.

[0164] 일 구현예에서, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체가 제공되고, 이는 중쇄가 서열 gH9(서열번호 11)를 포함하고 경쇄가 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체가 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 것을 교차 차단한다. 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 교차 차단 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체가 IL-17A에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제하고, IL-17F에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제한다.

[0165] 일 구현예에서, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체가 제공되며, 이는 중쇄가 서열 gH9(서열번호 11)를 포함하고 경쇄가 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체가 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F 및 인간 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 것을 교차 차단한다. 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 교차 차단 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체가 IL-17A에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제하고, IL-17F에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 by 95% 초과로 억제하며, IL-17F에 대한 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제한다.

[0166] 일 구현예에서, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체가 제공되며, 이는 중쇄가 서열 gH9(서열번호 11)를 포함하고 경쇄가 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체가 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F 및 인간 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 것을 교차 차단한다. 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 교차 차단 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체가 IL-17A에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제하고, IL-17F에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제하고 IL-17F에 대한 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제한다.

[0167] 일 구현예에서, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체가 제공되며, 이는 중쇄가 서열 gH9(서열번호 11)를 포함하고 경쇄가 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체가 인간 IL-17A 또는 인간 IL-17F 또는 인간 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 것을 교차 차단한다. 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 교차 차단 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체가 IL-17A 또는 IL-17F 또는 IL-17A/F에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제한다.

[0168] 일 구현예에서, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체가 제공되며, 이는 중쇄가 서열 gH9(서열번호 11)를 포함하고 경쇄가 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체가 인간 IL-17A 또는 인간 IL-17F 또는 인간 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 것을 교차 차단한다. 일 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 교차 차단 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체가 IL-17A 또는 IL-17F 또는 IL-17A/F에 결합하는 것을 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제한다.

[0169] 대안적으로 또는 부가적으로, 본 발명의 이 양태에 따른 중화 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 것으로부터 교차 차단될 수 있다. 따라서, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체 분자가 또한 제공되며, 이는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F와 결합하는 것으로부터 교차 차단된다. 일 구현예에서, 본 발명의 이 양태에 의해 제공된 중화 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 것으로부터 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제된다.

[0170] 대안적으로 또는 부가적으로, 본 발명의 이 양태에 따른 중화 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 것으로부터 교차 차단될 수 있다. 따라서, 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체가 또한 제공되며, 이는 중쇄 서열 gH9(서열번

호 11) 및 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 것으로부터 교차 차단된다. 일 구현예에서, 본 발명의 이 양태에 따른 중화 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 것으로부터 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제된다.

[0171] 또 다른 구현예에서 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체 분자가 제공되며, 이는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F 및 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 것으로부터 교차 차단된다. 일 구현예에서, 본 발명의 이 양태에 제공된 중화 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F 및 인간 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 것으로부터 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제된다.

[0172] 또 다른 구현예에서 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체 분자가 제공되며, 이는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F 및 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 것으로부터 교차 차단된다. 일 구현예에서, 본 발명의 이 양태에 의해 제공된 중화 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F 및 인간 IL-17A/F 이종이량체에 결합하는 것으로부터 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제된다.

[0173] 따라서 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체 분자가 또한 제공되며, 이는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 또는 인간 IL-17F 또는 인간 IL-17A/F에 결합하는 것으로부터 교차 차단된다. 일 구현예에서, 본 발명의 이 양태에 의해 제공된 중화 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 또는 인간 IL-17F 또는 인간 IL-17A/F에 결합하는 것으로부터 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제된다.

[0174] 따라서 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체 분자가 또한 제공되며, 이는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)을 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 또는 인간 IL-17F 또는 인간 IL-17A/F에 결합하는 것으로부터 교차 차단된다. 일 구현예에서, 본 발명의 이 양태에 의해 제공된 중화 항체는 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및 경쇄 서열 gL7(서열번호 9)를 포함하는 항체에 의해 인간 IL-17A 또는 인간 IL-17F 또는 인간 IL-17A/F에 결합하는 것으로부터 80% 초과, 바람직하게는 85% 초과, 더욱 바람직하게는 90% 초과, 더욱더 바람직하게는 95% 초과로 억제된다.

[0175] IL-17A/17-F의 에피토프

[0176] 또한 본 발명에 의해 제공된 항체, 특히 중쇄 서열 gH9(서열번호 11) 및/또는 경쇄 서열 gL7(서열번호 9) 및/또는 경쇄 서열 gL57(서열번호 10)을 포함하는 항체에 의해 결합된, 인간 IL-17A의 특이적 영역 또는 에피토프 및/또는 인간 IL-17F의 특이적 영역 또는 에피토프 및/또는 인간 IL-17A/F 이종이량체의 특이적 영역 또는 에피토프가 본 발명에 의해 제공된다. 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 대한 서열이 도 [1]에서 본원에 제공된다(서열번호 27 및 28).

[0177] 본 발명의 에피토프의 예, 및 이러한 에피토프를 결정하는 방법이 미국 특허 제8,679,494호(우선일 2008년 4월 23일)의 실시예 5-7에 제공된다.

[0178] 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 수소-중수소 교환, 부위 지향적 돌연변이생성, 질량 분석법, NMR 및 X선 결정학이 본 발명에 의해 제공된 항체에 결합된 잔기를 결정하는데 사용될 수 있다. 예를 들면 WO 제2007/149032호에 기재된 방법을 참조한다.

[0179] 인간 IL-17A 폴리펩타이드의 특이적 영역 또는 에피토프 및/또는 인간 IL-17F 폴리펩타이드의 특이적 영역 또는 에피토프 및/또는 인간 IL-17A/F 이종이량체의 특이적 영역 또는 에피토프는 본 발명에 의해 제공된 항체 중 어느 하나와 조합된 당업계에 공지된 임의의 적합한 에피토프 맵핑 방법에 의해 확인될 수 있다. 이러한 방법의 예는 항체에 의해 인식된 에피토프의 서열을 함유하는 항체에 특이적으로 결합할 수 있는 가장 작은 단편을 갖는 본 발명의 항체에의 결합에 대해 IL-17A 및 IL-17F로부터 유래된 다양한 길이의 펩타이드를 스크리닝하는 것을 포함한다. IL-17 펩타이드는 합성적으로 또는 적절한 IL-17 폴리펩타이드의 단백질분해 소화에 의해 생산될 수 있다. 항체에 결합하는 펩타이드는, 예를 들면, 질량 분광계 분석에 의해 확인될 수 있다. 또 다른 예에서, NMR 분광학은 본 발명의 항체에 의해 결합된 에피토프를 확인하는데 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, NMR 분광

학은 본 발명의 항체와 상호작용하는 잔기를 확인하는데 사용될 수 있다. 일단 확인되면, 본 발명의 항체에 결합하는 에피토프 단편은, 필요에 따라, 동일한 에피토프에 결합하는 추가의 중화 항체를 얻기 위한 면역원으로서 사용될 수 있다.

[0180] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 TYR44, ASN45, TRP51, ASN52 및 ASP84로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 이로 구성된 IL-17A의 중화 에피토프를 제공한다.

[0181] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 SER41, TYR44, ASN45, TRP51, ASN52, HIS54, ARG72, HIS73 및 ASP84로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 이로 구성된 IL-17A의 중화 에피토프를 제공한다.

[0182] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 SER41, TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54, ARG72, HIS73, ASP84, HIS86, VAL128, HIS129 및 VAL131로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 이로 구성된 IL-17A의 중화 에피토프를 제공한다.

[0183] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 TYR44, ASN45, TRP51, ASN52 및 ASP84로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기 및 선택적으로 인간 IL-17A(서열번호 27)의 SER41, ARG46, HIS54, ARG72, HIS73, HIS86, VAL128, HIS129 및 VAL131로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하는 IL-17A의 중화 에피토프를 제공한다.

[0184] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 아미노산 잔기 TYR44, ASN45, TRP51, ASN52 및 ASP84 및 선택적으로 인간 IL-17A(서열번호 27)의 SER41, ARG46, HIS54, ARG72, HIS73, HIS86, VAL128, HIS129 및 VAL131로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하는 IL-17A의 중화 에피토프를 제공한다.

[0185] IL-17A는 이량체이며, 다양한 구현예에서, 상기 항체에 의해 결합된 에피토프는 이량체의 첫 번째 사슬로부터 ARG72, HIS73, ASP80, GLY81, ASN82, ASP84, HIS86, VAL128, HIS129, 및 VAL131(서열번호 27의)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기, 및 이량체의 두 번째 사슬로부터 SER41, TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, 및 HIS54로 구성된 군으로부터 선택된(예컨대, SER41, TYR44, ASN45, 및 ARG46으로 구성된 군으로부터 선택된)(서열번호 27의) 하나 이상의 잔기를 포함한다.

[0186] 다양한 구현예에서, 중화 항체는 서열번호 27의 잔기 L74, Y85, H73, N82 및 R72 중 하나 이상, 바람직하게는 L74 및 Y85를 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17A의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0187] 다양한 구현예에서, 중화 항체는 잔기 L74 및 G75 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17A(예컨대, GenBank 등록번호 Q16552에 제시된 서열)의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0188] 본 발명은 또한 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17F(서열번호 28)의 신규 중화 에피토프를 제공한다: SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, VAL91, PRO92, GLN94, THR126, PRO127, VAL128.

[0189] 본 발명은 또한 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17F(서열번호 28)의 신규 중화 에피토프를 제공한다: SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, CYS72, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, SER90, VAL91, PRO92, GLN94, THR119, CYS122, VAL125, THR126, PRO127, VAL128.

[0190] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된다: SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, VAL91, PRO92, GLN94, THR126, PRO127, VAL128.

[0191] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는, 예를 들어 IL17F 이량체에서 첫 번째 사슬로부터, 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된다(또는 추가로 포함하거나 추가로 구성된다): GLN71, CYS72, ILE86, ASN89, SER90 및 VAL128.

[0192] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는, 예를 들어 IL17F 이량체에서 두 번째 사슬로부터, 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된다(또는 추가로 포함하거나 추가로 구성된다): ARG47.

[0193] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는, 예를 들어 IL17F 이량체에서 첫 번째 사슬로부터, 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된다: GLN71, CYS72, ASN74, LEU75, ILE86,

ASN89, SER90, PRO92, VAL128, HIS131 및 GLN133.

[0194] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는, 예를 들어 IL17F 이량체에서 두 번째 사슬로부터, 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된다(또는 추가로 포함하거나 추가로 구성된다): ARG37, SER39, SER41 및 ARG47.

[0195] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는, 예를 들어 IL17F 이량체에서 첫 번째 사슬로부터, 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된다: GLN71, CYS72, ARG73, ASN74, LEU75, ILE86, SER87 ASN89, SER90, VAL91, PRO92, VAL128, HIS131 및 GLN133.

[0196] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는, 예를 들어 IL17F 이량체에서 두 번째 사슬로부터, 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된다(또는 추가로 포함하거나 추가로 구성된다): ASN33, GLN36, ARG37, SER39, SER41, ARG42, ILE44 및 ARG47.

[0197] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된다: GLN12, LYS13, SER24, ISO32, ASN33 GLU34, ASN35, GLN36, VAL38, SER46, ASN53, TYR54, GLN69, ISO78, ASP85, SER87, MET88, ASM89, GLN94, LYS103 및 THR126.

[0198] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된다: GLN12, SER24, ASN33, GLU34, GLN36, VAL38, ASN53, TYR54, ASP85, MET88, ASM89, 및 THR126.

[0199] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된다: GLN12, SER24, ASN33, GLU34, ASP85 및 MET88.

[0200] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는 아미노산 V33 내지 V38을 포함하거나 이로 구성된다.

[0201] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는 아미노산 V87 내지 Q94를 포함하거나 이로 구성된다.

[0202] 일 구현예에서, 인간 IL-17F(서열번호 28)의 중화 에피토프는 하기 잔기 중 하나 이상을 추가로 포함한다: ILE129, HIS130, H131, V132, Q133.

[0203] 일 구현예에서, 각각 독립적으로 아미노산 V33 내지 V38 및/또는 V87 내지 Q94를 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17F(서열번호 28)의 하나 이상의 중화 에피토프가 제공된다.

[0204] 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호 28의 R73, I86, N89, 및 R47을 포함하거나 이로 구성되는 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0205] 다양한 구현예에서, 중화 항체는 잔기 L75 및 G76 중 하나 이상을 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17F(예컨대, GenBank 등록번호 Q96PD4에 제시된 서열)의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0206] 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호 28의 S39, S41, N89, C72, N74, L75, S90, V91, P92, V198을 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17F의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0207] 다양한 구현예에서, 항체에 의해 결합된 에피토프는 이량체의 첫 번째 사슬로부터 Gln71, Cys72, ARG73, ASN74, Leu75, Ile86, SER87, ASN89, SER90, Val91, Pro92, Val128, HIS131, 및 Gln133(서열번호 28)으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기, 및 이량체의 두 번째 사슬로부터 ASN33, Gln36, ARG37, SER39, SER41, ARG42, Ile44, ARG47(서열번호 28)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함한다.

[0208] 일 구현예에서, 에피토프는 항체 또는 단편과 같은 결합 독립체의 4 옹스트롬, 3.5 옹스트롬, 또는 3.0 옹스트롬 이내에 위치한 아미노산 잔기로서 정의된다.

[0209] 본 발명은 또한 필요한 경우, IL-17A의 중화 에피토프에 결합하는 중화 항체를 얻기 위한 면역원으로서 사용될 수 있는 IL-17A의 에피토프 단편을 제공한다. 예를 들면, 상기 본원에 제공된 IL-17A의 아미노산 잔기 중 하나 이상을 포함하는 에피토프 단편이 면역원으로서 사용될 수 있다.

[0210] 본 발명은 또한 필요한 경우, IL-17F의 중화 에피토프에 결합하는 중화 항체를 얻기 위한 면역원으로서 사용될 수 있는 IL-17F의 에피토프 단편을 제공한다. 예를 들면, 상기 본원에 제공된 IL-17F의 아미노산 잔기 중 하나 이상을 포함하는 에피토프 단편이 면역원으로서 사용될 수 있다.

[0211] 본 발명은 또한 본 발명에 의해 제공된 중화 에피토프에 결합하고/하거나 상호작용하는 항체를 제공한다. 항체는, 예컨대 직접적인 결합에 의해 또는 알로스테릭 상호작용에 의해, 본 발명의 에피토프와 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용할 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0212] 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 의해 제공된 IL-17A의 중화 에피토프에 결합하고/하거나 상호작용하는 항체를 제공한다.

[0213] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 TYR44, ASN45, TRP51, ASN52 및 ASP84 of 인간 IL-17A(서열번호 27)의 TYR44, ASN45, TRP51, ASN52 및 ASP84로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17A의 에피토프에 결합하고/하거나 상호작용하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0214] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 ASN52를 포함하는 인간 IL-17A의 에피토프에 결합하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0215] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 ASN52 및 ASP84를 포함하는 인간 IL-17A의 에피토프에 결합하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0216] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 ARG46 및 HIS54를 포함하는 인간 IL-17A의 에피토프에 결합하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0217] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 SER41, ASN52, ARG72, HIS73 및 ASP84로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17A의 에피토프에 결합하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0218] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 SER41, TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54, ARG72, HIS73, ASP84, HIS86, VAL128, HIS129 및 VAL131로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17A의 에피토프에 결합하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0219] 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 의해 제공된 IL-17F의 중화 에피토프에 결합하고/하거나 상호작용하는 항체를 제공한다.

[0220] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 하기 잔기 중 하나 이상을 포함하는 인간 IL-17F의 에피토프에 결합하는 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다: IL-17F(서열번호 28)의 SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, SER90, VAL91, PRO92, GLN94, THR126, PRO127, VAL128.

[0221] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 영역 중 하나 이상 내의 인간 IL-17F의 에피토프에 결합하는 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다: (i) 39-42(SER39, MET40, SER41, ARG42) (ii) 47(ARG47) (iii) 53(ASN53) (iv) 72-75(CYS72, ARG73, ASN74, LEU75) (v) 83-92(LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, SER90, VAL91, PRO92) (vi) 94(GLN94) (vii) 119(THR119) (viii) 122(CYS122) (ix) 125-128(VAL125, THR126, PRO127, VAL128).

[0222] 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합한다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 인간 IL-17A/F 이종이량체에 결합한다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17A/F 이종이량체에 결합한다. 일 구현예에서, 본 발명의 항체는 인간 IL-17F 및 인간 IL-17A/F 이종이량체에 결합한다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 항체는 인간 IL-17A, 인간 IL-17F 및 인간 IL-17A/F 이종이량체에 결합한다.

[0223] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 영역 중 하나 이상 내에 인간 IL-17F의 에피토프에 결합하는 인간 IL-17A 및 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다: (i) 39-42(SER39, MET40, SER41, ARG42) (ii) 47(ARG47) (iii) 53(ASN53) (iv) 72-75(CYS72, ARG73, ASN74, LEU75) (v) 83-92(LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, SER90, VAL91, PRO92) (vi) 94(GLN94) (vii) 119(THR119) (viii) 122(CYS 122) (ix) 125-128(VAL125, THR126, PRO127, VAL128).

[0224] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 서열번호 28(IL-17F)의 SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, SER90, VAL91, PRO92, GLN94, THR126, PRO127, VAL128로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17F의 에피토

프에 결합하고/하거나 상호작용하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0225] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A(서열번호 27)의 SER41, TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54, ARG72, HIS73, ASP84, HIS86, VAL128, HIS129 및 VAL131로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17A의 에피토프에 결합하고/하거나 상호작용하며, 서열번호 28(IL-17F)의 SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, SER90, VAL91, PRO92, GLN94, THR126, PRO127, VAL128로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 이로 구성된 인간 IL-17F의 에피토프에 결합하고/하거나 상호작용하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0226] 일 구현예에서, 본 발명은 서열번호 28(IL-17F)의 SER39, SER41, ASN74, LEU75, ASN89, SER90, VAL91, PRO92 및 VAL128로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 구성된 인간 IL-17F의 에피토프에 결합하고/하거나 상호작용하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0227] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 서열번호 28(IL-17F)의 ARG47, ARG73, LEU75 및 ILE86으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하거나 구성된 인간 IL-17F의 에피토프에 결합하고/하거나 상호작용하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0228] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 서열번호 28(IL-17F)의 LEU75를 포함하는 인간 IL-17F의 에피토프에 결합하고/하거나 상호작용하는 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 결합하는 중화 항체를 제공한다.

[0229] 항체의 단리된 DNA 서열

[0230] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 분자의 중쇄 및/또는 경쇄(들)를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 DNA를 제공한다. 바람직하게는, DNA 서열은 본 발명의 항체 분자의 중쇄 또는 경쇄를 코딩한다. 본 발명의 DNA는, 예를 들면, 화학적 가공에 의해 생산된 합성 DNA, cDNA, 게놈 DNA 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0231] 본 발명의 항체 분자를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 DNA는 당업자에게 널리 알려진 방법에 의해 수득될 수 있다. 예를 들면, 항체 중쇄 및 경쇄의 일부 또는 모두를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 DNA는 결정된 DNA 서열로부터 또는 상응하는 아미노산 서열에 기초하여 원하는 대로 합성될 수 있다.

[0232] 수여자 프레임워크 서열을 코딩하는 DNA는 당업자에게 널리 이용가능하며, 이들의 공지된 아미노산 서열에 기초하여 쉽게 합성될 수 있다.

[0233] 분자 생물학의 표준 기술은 본 발명의 항체 분자를 코딩하는 DNA 서열을 제조하는데 사용될 수 있다. 원하는 DNA 서열은 올리고뉴클레오타이드 합성 기술을 사용하여 완전히 또는 부분적으로 합성될 수 있다. 부위 지향적 돌연변이생성 및 중합효소 연쇄 반응(PCR) 기술이 적절한 경우 사용될 수 있다.

[0234] 적합한 서열의 예가 서열번호 18; 서열번호 19; 서열번호 20; 서열번호 21; 서열번호 22; 서열번호 23; 서열번호 24; 서열번호 25; 및 서열번호 26에 제공된다. 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 DNA 서열을 포함하는 클로닝 또는 발현 벡터에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 항체를 코딩하는 하나 이상의 DNA 서열을 포함하는 클로닝 또는 발현 벡터를 제공한다. 바람직하게는, 클로닝 또는 발현 벡터는, 적합한 신호 서열과 함께, 각각 본 발명의 항체 분자의 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 2개의 DNA 서열을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 벡터는 서열번호 21 및 서열번호 24에 제시된 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 벡터는 서열번호 21 및 서열번호 24에 제시된 서열을 포함한다.

[0235] 벡터가 제작될 수 있는 일반적인 방법, 형질감염 방법 및 배양 방법은 당업자에게 널리 알려져 있다. 이와 관련하여, 문헌["Current Protocols in Molecular Biology", 1999, F. M. Ausubel (ed), Wiley Interscience, New York and the Maniatis Manual produced by Cold Spring Harbor Publishing]을 참고한다.

[0236] 또한 본 발명은 본 발명의 항체를 코딩하는 하나 이상의 DNA 서열을 포함하는 하나 이상의 클로닝 또는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 임의의 적합한 숙주 세포/벡터 시스템이 본 발명의 항체 분자를 코딩하는 DNA 서열의 발현에 사용될 수 있다. 박테리아, 예를 들면 대장균, 및 다른 미생물 시스템이 사용될 수 있거나 또는 진핵생물, 예를 들면 포유동물, 숙주 세포 발현 시스템이 또한 사용될 수 있다. 적합한 포유동물 숙주 세포는 CHO, 골수종 또는 하이브리도마 세포를 포함한다.

[0237] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 분자를 코딩하는 DNA로부터 단백질의 발현을 야기하는데 적합한 조건 하에 본 발명의 벡터를 함유하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 항체 분자를 단리하는 단계를 포함하는, 본 발명에 따

른 항체 분자의 생산을 위한 공정을 제공한다.

[0238] 항체 분자는 중쇄 또는 경쇄 폴리펩타이드만을 포함할 수 있고, 이 경우 중쇄 또는 경쇄 폴리펩타이드을 코딩하는 서열만이 숙주 세포를 형질감염시키는데 사용될 필요가 있다. 중쇄 및 경쇄 모두를 포함하는 생성물의 생산을 위해, 세포주는 2개의 벡터인 경쇄 폴리펩타이드를 코딩하는 제1 벡터 및 중쇄 폴리펩타이드를 코딩하는 제2 벡터로 형질감염될 수 있다. 대안적으로, 경쇄 및 중쇄 폴리펩타이드를 코딩하는 서열을 포함하는 단일 벡터가 사용될 수 있다.

[0239] 효과기 분자와의 접합

[0240] 원하는 경우, 본 발명에서 사용하기 위한 항체는 하나 이상의 효과기 분자(들)에 접합될 수 있다. 효과기 분자는 단일 효과기 분자 또는 본 발명의 항체에 부착될 수 있는 단일 모이어티를 형성하기 위해 연결된 2개 이상의 이러한 분자를 포함할 수 있다. 효과기 분자에 연결된 항체 단편을 수득하고자 하는 경우, 이것은 항체 단편이 효과기 분자에 직접 또는 결합제를 통해 연결되는 표준 화학적 또는 재조합 DNA 절차에 의해 제조될 수 있다. 이러한 효과기 분자를 항체에 접합시키기 위한 기술은 당업계에 널리 알려져 있다(Hellstrom et al., Controlled Drug Delivery, 2nd Ed., Robinson et al., eds., 1987, pp. 623-53; Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev., 62:119-58 and Dubowchik et al., 1999, Pharmacology and Therapeutics, 83, 67-123 참고). 특정 화학적 절차는, 예를 들면, WO 제93/06231호, WO 제92/22583호, WO 제89/00195호, WO 제89/01476호 및 WO 제03031581호에 기재된 것을 포함한다. 대안적으로, 효과기 분자가 단백질 또는 폴리펩타이드인 경우, 연결은, 예를 들면 WO 제86/01533호 및 EP제0392745호에 기재된 바와 같이, 재조합 DNA 절차를 사용하여 달성될 수 있다.

[0241] 본원에 사용된 바와 같이 용어 효과기 분자는, 예를 들면, 항신생물제, 약물, 독소, 생물학적 활성 단백질, 예를 들면 효소, 다른 항체 또는 항체 단편, 합성 또는 자연발생 중합체, 핵산 및 이의 단편, 예컨대, DNA, RNA 및 이의 단편, 방사성핵종, 특히 방사성요오드, 방사성 동위원소, 킬레이트화 금속, 나노입자 및 리포터 그룹, 예컨대 NMR 또는 ESR 분광학에 의해 검출될 수 있는 형광 화합물 또는 화합물을 포함한다.

[0242] 효과기 분자의 예는 세포에 유해한(예컨대, 사멸시키는) 임의의 제제를 포함하는 세포독소 또는 세포독성제를 포함할 수 있다. 예는 콤브레스타틴, 돌라스타틴, 에포틸론, 스타우로스포린, 메이탄시노이드, 스폰지스타틴, 리족신, 할리콘드린, 로리딘, 헤미아스테르린, 탁솔, 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티디움 브로마이드, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜키신, 독소루비신, 다우노루비신, 디하이드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로파놀롤, 및 푸로마이신 및 이의 유사체 또는 동족체를 포함한다.

[0243] 효과기 분자는 또한, 비제한적으로, 항대사물질(예컨대, 메토트렉세이트, 6-머캅토퓨린, 6-티오구아닌, 시타라빈, 5-플루오로우라실 데카르바진), 알킬화제(예컨대, 메클로레타민, 티오테파 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴(BSNU) 및 로무스틴(CCNU), 사이클로포스파미드, 부설판, 디브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C, 및 시스-디클로로디아민 백금(II)(DDP) 시스플라틴), 안트라사이클린(예컨대 다우노루비신(이전에 다우노마이신) 및 독소루비신), 항생제(예컨대 닥티노마이신(이전에 악티노마이신), 블레오마이신, 미트라마이신, 안트라마이신(AMC), 칼리케아미신 또는 두오카르마이신), 및 항유사분열제(예컨대 빈크리스틴 및 빈블라스틴)를 포함한다.

[0244] 다른 효과기 분자는 킬레이트화 방사성핵종, 예컨대 ^{111}In 및 ^{90}Y, Lu^{177}, 비스무쓰^{213}, 칼리포르늄^{252}, 이리듐^{192} 및 텅스텐^{188}/레늄^{188}; 또는 약물, 예컨대 비제한적으로, 알킬포스포콜린, 토포이소머라아제 I 억제제, 탁소이드 및 수라민을 포함할 수 있다.

[0245] 다른 효과기 분자는 단백질, 펩타이드 및 효소를 포함한다. 관심 효소는, 비제한적으로, 단백질분해 효소, 가수분해효소, 리아제, 이소머라아제, 전이효소를 포함한다. 관심 단백질, 폴리펩타이드 및 펩타이드는, 비제한적으로, 면역글로불린, 독소, 예컨대 아브린, 리신 A, 슈도모나스 외독소, 또는 디프테리아 독소, 단백질, 예컨대 인슐린, 종양 괴사 인자, α-인터페론, β-인터페론, 신경 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 또는 조직 플라스미노겐 활성자, 혈전제 또는 항혈관신생제, 예컨대, 안지오스타틴 또는 엔도스타틴, 또는, 생물학적 반응 조절물질, 예컨대 림포카인, 인터루킨-1(IL-1), 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-6(IL-6), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 신경 성장 인자(NGF) 또는 다른 성장 인자 및 면역글로불린을 포함한다.

[0246] 다른 효과기 분자는, 예를 들면 진단에서 유용한 검출가능한 물질을 포함할 수 있다. 검출가능한 물질의 예는

다양한 효소, 보결족, 형광 물질, 발광 물질, 생물발광 물질, 방사성 핵종, 양전자 방출 금속(양전자 방출 단층촬영술에 사용하기 위함), 및 방사능 상자성 금속 이온을 포함한다. 진단제로서 사용하기 위해 항체에 접합될 수 있는 금속 이온에 대해, 일반적으로 미국 특허 제4,741,900호를 참고한다. 적합한 효소는 호스래디쉬 퍼옥시다아제, 알칼리 포스파타아제, 베타-갈락토시다아제, 또는 아세틸콜린에스테라아제를 포함하고; 적합한 보결족은 스트렙타비딘, 아비딘 및 바이오틴을 포함하며; 적합한 형광 물질은 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 및 피코에리트린을 포함하며; 적합한 발광 물질은 루미놀을 포함하고; 적합한 생물발광 물질은 루시퍼라제, 루시페린, 및 애쿼린을 포함하며; 적합한 방사성 핵종은 ^{125}I, ^{131}I, ^{111}In 및 ^{99}Tc를 포함한다.

[0247] 또 다른 예에서, 효과기 분자는 생체내에서 항체의 반감기를 증가시키고/시키거나 항체의 면역원성을 감소시키고/시키거나 상피 장벽을 거쳐 면역 시스템으로의 항체의 전달을 향상시킬 수 있다. 이러한 유형의 적합한 효과기 분자의 예는 중합체, 알부민, 알부민 결합 단백질, 또는 알부민 결합 화합물, 예컨대 WO제05/117984호에 기재된 것을 포함한다.

[0248] 효과기 분자가 중합체인 경우, 그것은, 일반적으로, 합성 또는 자연발생 중합체, 예를 들면 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 폴리알킬렌, 폴리알케닐렌 또는 폴리옥시알킬렌 중합체 또는 분지된 또는 비분지된 다당류, 예컨대, 동종 또는 이종 다당류일 수 있다.

[0249] 전술한 합성 중합체 상에 존재할 수 있는 특정한 선택적인 치환체는 하나 이상의 하이드록시, 메틸 또는 메톡시기를 포함한다.

[0250] 합성 중합체의 특정 예는 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 폴리(에틸렌글리콜), 폴리(프로필렌글리콜) 폴리(비닐알콜) 또는 이의 유도체, 특히 선택적으로 치환된 폴리(에틸렌글리콜), 예컨대 메톡시폴리(에틸렌글리콜) 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0251] 특정한 자연발생 중합체는 락토스, 아밀로스, 덱스트란, 글리코겐 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0252] 본원에 사용된 바와 같이 "유도체"는 반응성 유도체, 예를 들면 티올 선택적 반응성 그룹, 예컨대 말레이미드 등을 포함하는 것으로 의도된다. 반응성 그룹은 직접 또는 링커 절편을 통해 중합체에 연결될 수 있다. 이러한 그룹의 잔기는 일부 경우에 항체 단편 및 중합체 사이에 연결 그룹으로서 생성물의 일부를 형성할 것으로 이해될 것이다.

[0253] 중합체의 크기는 원하는 대로 달라질 수 있지만, 일반적으로 500 Da 내지 50000 Da, 바람직하게는 5000 내지 40000 Da 및 더욱 바람직하게는 20000 내지 40000 Da의 평균 분자량일 것이다. 중합체 크기는 특히 생성물의 의도된 용도에 기초하여, 예를 들면 종양과 같은 특정 조직에 국소화하거나 순환 반감기를 연장하는 능력에 기초하여 선택될 수 있다(검토를 위해, Chapman, 2002, Advanced Drug Delivery Reviews, 54, 531-545 참고). 따라서, 예를 들면, 생성물이, 예를 들면 종양의 치료에서 사용하기 위해, 순환을 떠나 조직을 투과하는 것으로 의도되는 경우, 작은 분자량 중합체, 예를 들면 약 5000 Da의 분자량을 갖는 중합체를 사용하는 것이 유리할 수 있다. 생성물이 순환에 머무는 용도의 경우, 더 높은 분자량 중합체, 예를 들면 20000 Da 내지 40000 Da 범위의 분자량을 갖는 중합체를 사용하는 것이 유리할 수 있다.

[0254] 특히 바람직한 중합체는 폴리알킬렌 중합체, 예컨대 폴리(에틸렌글리콜) 또는, 특히, 메톡시폴리(에틸렌글리콜) 또는 이의 유도체, 및 특히 약 15000 Da 내지 약 40000 Da 범위의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 중합체를 포함한다.

[0255] 일 예에서, 본 발명에서 사용하기 위한 항체는 폴리(에틸렌글리콜)(PEG) 모이어티에 부착된다. 하나의 특정 예에서, 항체는 항체 단편이고, PEG 분자는 항체 단편에 위치한 임의의 이용가능한 아미노산 측쇄 또는 말단 아미노산 작용기, 예를 들면 임의의 유리 아미노, 이미노, 티올, 하이드록실 또는 카르복실기를 통해 부착될 수 있다. 이러한 아미노산은 항체 단편에 자연적으로 존재할 수 있거나 재조합 DNA 방법을 사용하여 단편 내로 조작될 수 있다(예를 들면, 미국 특허 제5,219,996호; 미국 특허 제5,667,425호; WO제98/25971호 참고). 일 예에서, 본 발명의 항체 분자는 변형된 Fab 단편이며, 상기 변형은 그의 중쇄의 C-말단에 효과기 분자의 부착을 허용하는 하나 이상의 아미노산의 첨가이다. 바람직하게는, 추가의 아미노산은 효과기 분자가 부착될 수 있는 하나 이상의 시스테인 잔기를 함유하는 변형된 힌지 영역을 형성한다. 다수의 부위가 2개 이상의 PEG 분자를 부착시키는데 사용될 수 있다.

[0256] 바람직하게는 PEG 분자는 항체 단편에 위치한 적어도 하나의 시스테인 잔기의 티올기를 통해 공유결합된다. 변

형된 항체 단편에 부착된 각각의 중합체 분자는 단편에 위치한 시스테인 잔기의 황 원자에 공유결합될 수 있다. 공유결합은 일반적으로 디설파이드 결합 또는, 특히, 황-탄소 결합일 것이다. 티올기가 부착점으로서 사용되는 경우, 적절하게 활성화된 효과기 분자, 예를 들면 티올 선택적 유도체, 예컨대 말레이미드 및 시스테인 유도체가 사용될 수 있다. 활성화된 중합체는 전술한 바와 같은 중합체 변형된 항체 단편의 제조에서 출발 물질로서 사용될 수 있다. 활성화된 중합체는 티올 반응기, 예컨대 α-할로카르복실산 또는 에스테르, 예컨대 아이오도아세트아미드, 이미드, 예컨대, 말레이미드, 비닐 설폰 또는 디설파이드를 함유하는 임의의 중합체일 수 있다. 이러한 출발 물질은 상업적으로 수득될 수 있거나(예를 들면 Nektar, 이전에 Shearwater Polymers Inc., Huntsville, Ala., USA로부터) 또는 종래의 화학적 절차를 사용하여 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 특정 PEG 분자는 20K 메톡시-PEG-아민(Nektar, 이전에 Shearwater; Rapp Polymere; 및 SunBio로부터 수득가능함) 및 M-PEG-SPA(Nektar, 이전에 Shearwater로부터 수득가능함)를 포함한다.

[0257] 일 구현예에서, 항체는 페길화된, 즉, 예컨대 EP 제0948544호에 개시된 방법에 따라 공유결합된 PEG(폴리(에틸렌글리콜))를 갖는, 변형된 Fab 단편이다[또한 "Poly(ethyleneglycol) Chemistry, Biotechnical and Biomedical Applications", 1992, J. Milton Harris (ed), Plenum Press, New York, "Poly(ethyleneglycol) Chemistry and Biological Applications", 1997, J. Milton Harris and S. Zalipsky (eds), American Chemical Society, Washington D.C. and "Bioconjugation Protein Coupling Techniques for the Biomedical Sciences" 1998, M. Aslam and A. Dent, Grove Publishers, New York; Chapman, A. 2002, Advanced Drug Delivery Reviews 2002, 54:531-545 참고]. 일 예에서, PEG는 힌지 영역 내의 시스테인에 부착된다. 일 예에서, PEG 변형된 Fab 단편은 변형된 힌지 영역 내의 단일 티올기에 공유결합된 말레이미드기를 갖는다. 리신 잔기는 말레이미드기에 공유결합될 수 있고, 리신 잔기 상의 아민기 각각에 약 20,000 Da의 분자량을 갖는 메톡시폴리 (에틸렌글리콜) 중합체가 부착될 수 있다. 따라서, Fab 단편에 부착된 PEG의 총 분자량은 약 40,000 Da일 수 있다.

[0258] 일 구현예에서, 본 발명의 중화 항체 분자는 그의 중쇄의 C-말단에 효과기 분자가 부착된 적어도 하나의 시스테인 잔기를 함유하는 변형된 힌지 영역을 갖는 변형된 Fab 단편이다. 일 구현예에서, 본 발명은 인간 IL-17A 및 인간 IL-17F에 대한 특이성을 갖는 중화 항체 분자를 제공하며, 이는 서열번호 11에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 9에 제시된 서열 또는 서열번호 10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 갖고 그의 중쇄의 C-말단에 효과기 분자가 부착된 적어도 하나의 시스테인 잔기를 함유하는 변형된 힌지 영역을 갖는 변형된 Fab 단편이다. 바람직하게는 효과기 분자는 PEG이며, (WO제98/25971호 및 WO제2004072116호)에 기재된 방법을 사용하여 부착되며, 이로써 리실-말레이미드기는 중쇄의 C-말단에서 시스테인 잔기에 부착되고, 리실 잔기의 각각의 아미노기는 약 20,000 Da의 분자량을 갖는 메톡시폴리(에틸렌글리콜) 잔기에 공유결합된다. 따라서 항체에 부착된 PEG의 총 분자량은 약 40,000 Da이다.

[0259] 또 다른 예에서, 효과기 분자는 국제 특허 출원 WO제2005/003169호, WO제2005/003170호 및 WO제2005/003171호에 기재된 방법을 사용하여 항체 단편에 부착될 수 있다.

[0260] 약제학적 조성물, 투여 요법

[0261] 본 발명의 항체는 병리학적 병태의 치료 및/또는 예방에 유용하기 때문에, 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체 중 하나 이상과 조합된 본 발명의 항체 분자를 포함하는 약제학적 또는 진단학적 조성물을 제공한다. 따라서, 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 항체의 용도가 제공된다. 조성물은 일반적으로 약제학적으로 허용가능한 담체를 통상 포함하는 멸균된 약제학적 조성물의 일부로서 제공될 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 보조제를 부가적으로 포함할 수 있다.

[0262] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 분자를 약제학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체 중 하나 이상과 함께 첨가 및 혼합하는 단계를 포함하는 약제학적 또는 진단학적 조성물의 제조를 위한 공정을 제공한다.

[0263] 항체 분자는 약제학적 또는 진단학적 조성물에서 단독 활성 성분일 수 있거나 또는 다른 활성 성분, 예컨대 다른 항체 성분, 예를 들면, 항-TNF, 항-IL-1β, 항-T 세포, 항-IFNγ 또는 항-LPS 항체, 또는 비항체 성분, 예컨대 잔틴 또는 소분자 억제제를 수반할 수 있다.

[0264] 약제학적 조성물은 바람직하게는 본 발명의 항체의 치료적 유효량을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "치료적 유효량"은 표적화된 질환 또는 병태를 치료하거나, 개선하거나 또는 예방하는데 필요한 치료제의 양, 또는 검출가능한 치료적 또는 예방적 효과를 나타내는데 필요한 치료제의 양을 지칭한다.

[0265] 인간 대상의 정확한 치료적 유효량은 질환 상태의 중증도, 대상의 일반 건강, 대상의 연령, 체중 및 성별,

식이, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감성 및 요법에 대한 내성/반응에 좌우될 것이다. 이 양은 통상적인 실험에 의해 결정될 수 있고 임상의의 판단에 속한다. 일반적으로, 치료적 유효량은 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg, 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 20 mg/kg(예컨대, 5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대 약 8 mg/kg)일 것이다. 약제학적 조성물은 용량당 본 발명의 활성제의 미리 결정된 양을 함유하는 단위 용량 형태로 간편하게 제공될 수 있다. 단위 용량은 10 mg 내지 1,000 mg(예컨대, 80 mg 내지 720 mg, 100 mg 내지 680 mg 또는 160 mg 내지 640 mg), 바람직하게는 8 mg, 16 mg, 32 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg, 480 mg, 560 mg, 및 640 mg의 범위일 수 있다.

[0266] 건선, 예컨대 판상 건선을 치료하는 방법의 다양한 구현예에서, 대상에게 투여된 중화 항체의 양은 항체의 투여 후 2, 4, 6, 또는 8주에 치료전과 비교하여 병변 중증도 스코어(LSS)(즉, 중화 항체의 투여 전 LSS)에서 적어도 50% 변화, 적어도 60% 변화, 적어도 75% 변화(예컨대, 적어도 80% 변화, 적어도 85% 변화, 적어도 90% 변화, 또는 적어도 95% 변화)를 달성하는 양이다. 대안적으로 또는 부가적으로, 투여된 중화 항체의 양은 항체의 투여 후 2, 4, 6, 또는 8주에 치료전과 비교하여 건선 부위 및 중증도 지수(PASI)에서 적어도 50% 변화, 적어도 60% 변화, 적어도 75% 변화(예컨대, 적어도 80% 변화, 적어도 85% 변화, 적어도 90% 변화, 또는 적어도 95% 변화)를 달성하는 양이다. 대안적으로 또는 부가적으로 중화 항체의 양은 항체의 투여 후 2, 4, 6 또는 8주에 치료전과 비교하여 PASI에서 적어도 50% 변화, 60% 변화, 75% 변화(예컨대, 80% 변화, 85% 변화, 90% 변화, 또는 95% 변화)를 달성하고 항체의 투여 후 부가적인 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20주 이상 동안 PASI 반응의 변화를 유지하거나 증가시키는 양이다. 선택적으로, 중화 항체의 양은 항체의 투여 후 2, 4, 6 또는 8주에 치료전과 비교하여 PASI에서 적어도 50% 변화, 60% 변화, 75% 변화(예컨대, 80% 변화, 85% 변화, 90% 변화, 또는 95% 변화)를 달성하고, PASI 스코어는 항체의 투여 후 추가의 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20주 이상 동안 기준선(치료전 수준)에 대하여 5% 초과, 10% 초과, 20% 초과, 25% 초과, 30% 초과, 35% 초과, 또는 40% 초과로 변화하지 않는 양이다.

[0267] 건선의 치료를 평가하는 대안적인 수단은 의사의 종합 평가(Physician's Global Assessment) 스코어이다. PGA 스코어링 시스템은 병변 홍반, 경화(induration), 및 비늘(scale)에 기초하며, 전형적으로 5 또는 6 수준 등급을 사용하여 양호(clear) 내지 중증 범위의 스코어 배정을 갖는다. 예컨대, 문헌[Langley et al., J Am Acad Dermatol. 2004;51(4):563-569]을 참고한다. 다양한 양태에서, 본원에 기재된 건선을 치료하는 방법은 투여 후 2주, 6주, 8주, 및/또는 12주에 기준선으로부터 적어도 20%, 적어도 50%, 또는 적어도 70%의 PGA 스코어의 감소를 초래한다.

[0268] 건선성 관절염의 치료에 관한 다양한 구현예에서, 대상에게 투여되는 중화 항체의 양은 (i) 항체의 투여 후 2, 4, 6, 또는 8주에 치료전(즉, 중화 항체의 투여 전 LSS)과 비교하여 병변 중증도 스코어(LSS)에서 적어도 50% 변화, 적어도 60% 변화, 적어도 75% 변화(예컨대, 적어도 80% 변화, 적어도 85% 변화, 적어도 90% 변화, 또는 적어도 95% 변화) 및/또는 (ii) 항체의 투여 후 2, 4, 6, 또는 8주에 치료전과 비교하여 건선 부위 및 중증도 지수(PASI)에서 적어도 50% 변화, 적어도 60% 변화, 적어도 75% 변화(예컨대, 적어도 80% 변화, 적어도 85% 변화, 적어도 90% 변화, 또는 적어도 95% 변화) 및/또는 (iii) 항체의 투여 후 2, 4, 6, 또는 8주에 치료전과 비교하여 미국 류마티스 학회("ACR") 반응에서 적어도 20% 변화, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70% 변화를 달성하는 양이다. 대안적으로 또는 부가적으로, 중화 항체의 양은 항체의 투여 후 2, 4, 6 또는 8주에 LSS, PASI, 및/또는 ACR 스코어에서 전술한 변화를 달성하고 항체의 투여 후 추가의 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20주 이상 동안 LSS, PASI, 및/또는 ACR 반응에서 변화를 유지하거나 증가시키는 양이다. 선택적으로, 중화 항체의 양은 항체의 투여 후 2, 4, 6 또는 8주에 LSS, PASI, 및/또는 ACR 스코어에서 전술한 변화를 달성하고, LSS, PASI, 및/또는 ACR 스코어는 항체의 투여 후 추가의 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20주 이상 동안 기준선(치료전 수준)에 대해 5% 초과, 10% 초과, 20% 초과, 25%% 초과, 30% 초과, 35% 초과, 또는 40% 초과로 변화하지 않는 양이다.

[0269] CA028_0496.g3은 8 mg 내지 640 mg의 용량 범위에 대해 단일 정맥내 용량 투여 후 환자에서 시험되었다. CA028_0496.g3 역시 로딩 용량 후 3주 및 6주에 유지 용량을 포함하는 상이한 투여 요법을 갖는 반복 용량 투여로서 시험되었다. 로딩 용량이 없는 다회 용량 요법이 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0270] 임의의 주어진 항-IL-17A/F 항체에 대한 적합한 투여 요법은 CA028_0496.g3(비메키주맙)에 대해 본원 실시예에 기재된 바와 같이, 항체에 대해 결정된 PK 및 PD(효능) 정보를 사용하여 설계될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 전형적으로 본 발명에서 사용하기 위한 투여 요법은 단일 또는 다회 용량 후 약 1 내지 50 μg/ml의 평균 최저 수준(정상 상태), 예를 들면 10 μg/ml을 초과하는 평균 최저 수준을 제공할 것이다.

[0271] 본원에 기재된 임의의 구현예에 대한 잠재적인 용량 범위 및 요법은, 비제한적으로, 1-10주마다 제공되는(임의의 투여 경로에 의해, 예컨대 피하 또는 정맥내 투여에 의해) 10 mg-1000 mg 단위 용량 범위(예컨대, 8 mg, 16 mg, 32 mg, 40 mg, 64 mg, 80 mg, 160 mg, 240 mg, 320 mg, 480 mg, 560 mg, 또는 640 mg)의 투여량을 포함한다. 선택적으로, 중화 항체의 용량은 1-20주마다, 예를 들면 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 또는 8-12주마다(예컨대, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 11주마다, 또는 12주마다) 투여된다. 치료 기간(즉, 항체의 하나 이상의 용량이 대상에게 투여되는 시간)은 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 12주, 적어도 16주, 적어도 20주, 적어도 24주, 적어도 30주, 적어도 36주, 적어도 40주, 적어도 44주, 적어도 48주, 적어도 52주 이상을 포함할 수 있다. 임의의 적합한 수의 용량은 상기 기재된 투여 사이의 용량 및 시간과 같이 치료 기간 내에 투여될 수 있다. 예를 들면, 항체의 1, 2, 3, 또는 4개의 용량이, 예컨대, 12주 치료 기간 동안 대상에게 투여될 수 있다(선택적으로 0주, 4주, 8주, 및 12주에). 하나의 예시적인 구현예에서, 방법은 적어도 12주 동안 4주마다 대상에게 320 mg의 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 예시적인 구현예에서, 방법은 적어도 12주 동안 4주마다 대상에게 160 mg의 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 일 예에서 방법은 4주마다 160mg, 240mg 또는 320mg을 투여하는 단계를 포함한다. 일 예에서 방법은 320mg 로딩 용량 후 4주마다 160mg 또는 240mg의 유지 용량을 포함한다. 용량은 제1 치료 기간 동안 이들 간격으로 제공된 다음, 제2 치료 기간 동안 상이한 간격으로 제공될 수 있는 것으로 이해될 것이다(예컨대, 예를 들면, 12 또는 16 또는 20주의 제1 치료 기간 동안 4주 또는 8주마다 투여된 다음, 추가의, 예컨대, 24 또는 36주 이상 지속되는 제2 치료 기간 동안 8, 12, 또는 16주마다 투여됨).

[0272] 본 발명의 일부 실시예에서, 초기 치료 기간, 예컨대 치료의 처음 12 또는 16 또는 24주에 사용된 투여 요법은 '유도 기간'으로서 간주될 수 있고, 이후 유지 요법과 같은 상이한 요법이 사용될 수 있고, 여기서 전형적으로 더 낮은 투여량 또는 감소된 투여 빈도가 사용될 수 있다.

[0273] 일부 경우에, 특정 수준의 효능이 달성되면 투여 빈도 및/또는 용량을 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 건선을 치료하는 방법에서, 12주 또는 16주 또는 24주에, 대상이 PASI 75 또는 PASI 90을 달성하면 투여 빈도 및/또는 용량이 변화될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 건선성 관절염을 치료하는 방법에서, 12주 또는 16주 또는 24주에, 환자가 ACR50을 달성하면 투여 빈도 및/또는 용량이 변화될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 강직성 척추염 또는 nr-axSpa를 치료하는 방법에서, 12주 또는 16주 또는 24주에, 환자가 ASAS40을 달성하면 투여 빈도 및/또는 용량이 변화될 수 있다. 유사하게, 이들 실시예 각각에서, 12주 또는 16주 또는 20주 또는 24주에 대상이 원하는 임상학적 스코어를 달성하지 못하면, 용량 및/또는 투여 빈도가 증가될 수 있다.

[0274] 대상에서 건선을 치료하는 것을 포함하는 구현예를 포함하는 다양한 구현예에서, 항체의 초기 용량이 투여된 다음, 초기 투여 8-20주(예컨대, 8주, 12주, 16주, 또는 20주) 후에 중화 항체(예컨대, CA028_0496.g3)의 후속 용량이 투여된다. 후속 용량은 초기 용량과 동일한 양, 중화 항체의 증가된 양, 또는 중화 항체의 감소된 양(즉, 유지 용량)일 수 있다. 본원에 기재된 중화 항체(예컨대, CA028_0496.g3(비메키주맙))를 투여하는 것은 인간, 예컨대 건선 및 건선성 관절염을 겪고 있는 인간에서 빠른 시작 및 현저하고 연장된 유익한 효과를 입증하였다. 예를 들면, 160 mg 이상(예컨대, 160 mg, 480 mg, 및 640 mg)의 용량의 단일 투여는 2주부터 병변 중증도 스코어(LSS) 및 건선 부위 및 중증도 지수(PASI)에서 위약과 임상학적으로 관련되고 통계학적으로 유의한 차이를 달성하였고, 최대에 가까운 개선은 투여후 약 4 내지 6주에 달성되었으며, 이는 투여후 약 16-20주까지 유지되었다. 480 mg 및 640 mg 용량 그룹에서, 평균 83%의 환자가 6-12주부터 PASI 90 및 12주에 90%를 경험하였다. 건선성 관절염을 겪고 있는 대상에서, 질환 활성 측정에서 임상학적으로 관련된 반응이 중화 항체의 초기 투여(이후 실시예 1에 기재된 바와 같이 2개의 유지 용량) 후 20주에 관찰되었다.

[0275] 본 개시내용에 의해 제공된 건선성 관절염을 치료하는 예시적인 방법은 하기 투여 요법 중 어느 하나를 사용하여 본원에 기재된 항체를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다: 4주마다 16 mg, 4주마다 160 mg, 0주에 320 mg 로딩 용량 후 4주마다 160 mg, 및 4주마다 320 mg. 일 예에서, 본 개시내용에 의해 제공된 건선성 관절염을 치료하는 방법은 하기 투여 요법 중 어느 하나를 사용하여 본원에 기재된 항체를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다: 4주마다 160 mg, 4주마다 320mg, 0주에 320 mg 로딩 용량 후 4주마다 160 mg의 유지 용량 또는 0주에 320mg 로딩 용량 후 4주마다 240mg의 유지 용량. 치료 기간은, 예컨대, 12주(항체의 총 적어도 3회 또는 4회 투여), 16주, 24주, 또는 48주 이상을 포함할 수 있다. 용량은 제1 치료 기간 동안 이들 간격으로 제공된 다음, 제2 치료 기간 동안 상이한 간격으로 제공될 수 있는 것으로 이해될 것이다(예컨대, 예를 들면, 12 또는 16 또는 20주의 제1 치료 기간 동안 4주 또는 8주마다 투여된 다음, 추가의, 예컨대, 24 또는 36주 이상 지속되는 제2 치료 기간 동안 8, 12, 또는 16주마다 투여됨). 예를 들면, 투여 요법, 예컨대 투여 빈도는 일정 기간 후 변화될 수 있으므로, 일 예에서 항체는 12주, 16주 또는 24주까지 4주마다 160mg 후, 각각 20주, 24주 또는 32주

에 시작하여, 8주마다 160mg의 투약 요법을 사용하여 투여된다. 일 예에서, 항체는 12주, 16주 또는 24주까지 4주마다 320mg 후 각각 20주, 24주 또는 32주에 시작하여 8주마다 320mg의 투여 요법을 사용하여 투여된다. 선택적으로 투여 요법, 예컨대 투여량은 일정 시간 후 변화될 수 있으므로, 일 예에서 항체는 12주 또는 16주 또는 24주까지 4주마다 160mg 또는 320mg의 투여 요법 후 각각 4주마다 320mg 또는 160mg의 투여 요법을 사용하여 투여된다. 선택적으로 투여량 및 투여량 빈도 모두는 변화될 수 있으므로, 일 예에서 항체는 12주 또는 16주 또는 24주까지 4주마다 160mg의 투여 요법 후 8주마다 320mg의 투여 요법을 사용하여 투여된다.

[0276] 건선성 관절염의 경우, 투여 요법은 대상이 공존하는 건선 및/또는 건선의 병력을 갖는지 여부에 따라 달라질 수 있는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, 공존하는 중등도 내지 중증 판상 건선 또는 건선의 병력을 갖는 건선성 관절염 환자에 대한 투여 요법은 공존하는 건선 및/또는 건선의 병력을 갖지 않는 대상에 대한 투여 요법보다 더 높은 투여량 및/또는 더 빈번한 투여를 포함할 수 있다.

[0277] 개시내용에 의해 제공된 건선을 치료하는 예시적인 방법은 하기 투여 요법 중 어느 하나를 사용하여 본원에 기재된 항체를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다: 4주마다 64 mg, 4주마다 또는 8주마다 160 mg, 4주마다 또는 8주마다 320 mg, 0주에 투여된 320 mg 로딩 용량 후 4주마다 160 mg의 유지 용량, 또는 4주마다 480 mg. 상기 용량은 임의의 적합한 치료 기간 동안, 예컨대 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 12주, 적어도 16주, 적어도 20주, 적어도 24주, 적어도 28주, 적어도 30주, 적어도 36주, 적어도 40주, 적어도 44주, 적어도 48주, 적어도 52주 이상 동안 이들 간격으로 제공될 수 있다. 상기 용량은 제1 치료 기간 동안 이들 간격으로 제공된 다음, 제2 치료 기간 동안 상이한 간격으로 제공될 수 있는 것으로 이해될 것이다(예컨대, 예를 들면, 12 또는 16 또는 20 또는 24주의 제1 치료 기간 동안 4 또는 8주마다 투여된 다음, 추가의, 예컨대, 24 또는 36주 동안 지속되는 제2 치료 기간 동안 8, 12, 또는 16주마다 투여됨). 예를 들면, 투여 요법, 예컨대 투여 빈도는 일정 시간 후 변화될 수 있으므로, 일 예에서 항체는 8주, 12주 또는 16주까지 4주마다 160mg 후 각각 16주, 20주 또는 24주에 시작하여 8주마다 160mg의 투여 요법을 사용하여 투여된다. 일 예에서, 항체는 8주, 12주 또는 16주까지 4주마다 320mg 후 각각 16주, 20주 또는 24주에 시작하여 8주마다 320mg의 투여 요법을 사용하여 투여된다. 일 예에서, 항체는 8주, 12주 또는 16주까지 4주마다 320mg 또는 160mg 후 12주마다 320mg 또는 160mg의 투여 요법을 사용하여 투여된다. 선택적으로 투여 요법, 예컨대 투여량은 일정 시간 후 변화될 수 있으므로, 일 예에서 항체는 8주 또는 12주까지 4주마다 320mg 후 각각 12주 또는 16주에 시작하여 4주마다 160mg으로 감소된 투여 요법을 사용하여 투여된다.

[0278] 본 개시내용에 의해 제공된 강직성 척추염 또는 nr-axSpa를 치료하는 예시적인 방법은 하기 투여 요법 중 하나를 사용하여 본원에 기재된 항체를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다: 4주마다 16 mg, 4주마다 160 mg, 0주에 320 mg 로딩 용량 후 4주마다 160 mg 또는 4주마다 320 mg의 유지 용량. 바람직하게는 투여 요법은 4주마다 160mg 또는 320mg이다. 치료 기간은, 예컨대, 12주(항체의 총 적어도 3회 또는 4회 투여 동안), 16주, 24주, 또는 48주 이상을 포함할 수 있다. 용량은 제1 치료 기간 동안 이러한 간격으로 제공된 다음, 제2 치료 기간 동안 상이한 간격으로 제공될 수 있는 것으로 이해될 것이다(예컨대, 예를 들면, 12 또는 16, 20 또는 24주의 제1 치료 기간 동안 4 또는 8주마다 투여된 다음, 추가의, 예컨대, 24 또는 36주 이상 지속되는 제2 치료 기간 동안 8, 12, 또는 16주마다 투여됨). 예를 들면, 투여 요법, 예컨대 빈도는 일정 시간 후 변화될 수 있으므로, 일 예에서 항체는 12주, 16주 또는 24주까지 4주마다 160mg 후 8주마다 60mg의 투여 요법을 사용하여 투여된다. 일 예에서 항체는 12주, 16주 또는 24주까지 4주마다 320mg 후 8주마다 320mg의 투여 요법을 사용하여 투여된다. 선택적으로 투여 요법, 예컨대 투여량은 일정 시간 후 변화될 수 있으므로, 일 예에서 항체는 12주 또는 16주 또는 24주까지 4주마다 160mg 또는 320mg의 투여 요법 후 각각 4주마다 320mg 또는 160mg의 투여 요법을 사용하여 투여된다. 선택적으로 투여량 및 투여 빈도 모두는 변화할 수 있으므로, 일 예에서 항체는 12주 또는 16주 또는 24주까지 4주마다 160mg의 투여 요법 후 8주마다 320mg의 투여 요법을 사용하여 투여된다.

[0279] 조성물은 환자에게 개별적으로 투여될 수 있거나 다른 제제, 약물 또는 호르몬과 조합하여(예컨대, 동시에, 순차적으로 또는 별도로) 투여될 수 있다.

[0280] 본 발명의 항체 분자가 투여되는 용량은 치료되는 병태의 특성, 존재하는 염증의 정도, 항체 분자가 예방적으로 사용되고 있는지 또는 기존 병태를 치료하기 위해 사용되고 있는지 여부에 좌우된다.

[0281] 용량의 빈도는 항체 분자의 반감기 및 그의 효과의 지속시간에 좌우될 것이다. 항체 분자가 짧은 반감기(예컨대, 2 내지 10시간)를 가지면, 매일 하나 이상의 용량을 제공하는 것이 필요할 수 있다. 대안적으로, 항체 분자가 긴 반감기(예컨대, 2 내지 15일)를 가지면, 매일 1회, 매주 1회 또는 심지어 1 또는 2개월마다 1회 투여량을 제공하는 것만이 필요할 수 있다.

[0282] 로딩 용량 후 하나 이상의 유지 용량을 투여하는 것이 필요할 수 있다. 로딩 용량 및 유지 용량은 동일한 투여량일 수 있거나, 또는 이들은 상이할 수 있다. 일 구현예에서, 유지 용량은 로딩 용량의 1/4, 1/3, 1/2, 2/3, 3/4, 동일한 양, 1과 1/4, 1과 1/3, 1과 1/2, 1과 2/3, 및 1과 3/4, 2배 이상일 수 있다.

[0283] 일 구현예에서, 유지 용량은 로딩 용량의 투여 후 일정 간격으로 투여될 수 있다. 이 간격은 각 용량에 대해 일관될 수 있거나 달라질 수 있다. 이 간격은 1 일, 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 6주, 8주, 격월마다, 또는 임의의 다른 간격일 수 있다. 일 구현예에서, 총 3개의 용량에 대해, 2개의 유지 용량은 로딩 용량 후 3주마다 투여된다. 일 구현예에서, 유지 용량은 4주마다 투여된다.

[0284] 약제학적으로 허용가능한 담체 자체는 조성물을 투여받는 개체에게 해로운 항체의 생산을 유도하지 않아야 하며 독성이 없어야 한다. 적합한 담체는 큰, 느리게 대사되는 거대분자, 예컨대 단백질, 폴리펩타이드, 리포좀, 다당류, 폴리젖산, 폴리글리콜산, 중합체성 아미노산, 아미노산 공중합체 및 불활성 바이러스 입자일 수 있다.

[0285] 약제학적으로 허용가능한 염, 예를 들면 미네랄산 염, 예컨대 염산염, 브롬산수소산염, 인산염 및 황산염, 또는 유기산의 염, 예컨대 아세트산염, 프로피온산염, 말론산염 및 벤조산염이 사용될 수 있다.

[0286] 치료용 조성물에서 약제학적으로 허용가능한 담체는 추가로 물, 식염수, 글리세롤 및 에탄올과 같은 액체를 함유할 수 있다. 추가로, 보조 물질, 예컨대 습윤 또는 유화제 또는 pH 완충 물질이 이러한 조성물에 존재할 수 있다. 이러한 담체는 약제학적 조성물이 환자에 의한 섭취를 위한 정제, 환제, 드라제, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리 및 현탁액로서 제제화될 수 있게 한다.

[0287] 투여를 위한 바람직한 형태는 예컨대, 주사 또는 주입에 의한, 예를 들면 볼루스 주사 또는 연속적 주입에 의한 비경구 투여에 적합한 형태를 포함한다. 제품이 주사 또는 주입용인 경우, 그것은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 유화액의 형태를 취할 수 있고, 그것은 제제화 제제, 예컨대 현탁제, 보존제, 안정화 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체 분자는 적절한 멸균 액체와 함께 사용하기 전에 재구성을 위한 건조 형태일 수 있다.

[0288] 제제화되면, 본 발명의 조성물은 대상에게 직접 투여될 수 있다. 치료될 대상은 동물일 수 있다. 그러나, 조성물이 인간 대상에게 투여하기 위해 조정되는 것이 바람직하다.

[0289] 본 발명의 약제학적 조성물은, 비제한적으로, 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 척추강내, 심실내, 경피, 피부경유(예를 들면, WO 제98/20734호 참고), 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하, 질내 또는 직장 경로를 포함하는 많은 경로에 의해 투여될 수 있다. 하이포스프레이(Hypospray)가 또한 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하는데 사용될 수 있다. 전형적으로, 치료용 조성물은 주사제로서, 액체 용액 또는 현탁액으로서 제조될 수 있다. 주사 전 액체 비히클 중의 용액 또는 액체 비히클 중의 현탁액에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다.

[0290] 조성물의 직접 전달은 일반적으로 주사에 의해, 피하로, 복강내로, 정맥내로 또는 근육내로 달성될 수 있거나, 또는 조직의 간질 공간으로 전달될 수 있다. 조성물은 또한 병변 내로 투여될 수 있다. 투여량 치료는 단일 용량 스케줄 또는 다회 용량 스케줄일 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현예는 항체의 피하 또는 정맥내 투여를 포함한다.

[0291] 조성물 내의 활성 성분은 항체 분자일 것으로 이해될 것이다. 이와 같이, 그것은 위장관에서의 분해에 민감할 것이다. 따라서, 조성물이 위장관을 사용한 경로에 의해 투여되면, 조성물은 항체가 분해되는 것을 방지하나 위장관으로부터 흡수되면 항체를 방출하는 제제를 함유할 필요가 있을 것이다.

[0292] 약제학적으로 허용가능한 담체의 철저한 논의는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, N.J. 1991)]에서 이용가능하다.

[0293] 또한 본 발명의 항체는 유전자 요법을 사용하여 투여될 것으로 예상된다. 이를 달성하기 위해, 적절한 DNA 성분의 조절하에 항체 분자의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 DNA가 환자에게 도입되어 항체 사슬이 DNA 서열로부터 발현되고 원위치에서 조립된다.

[0294] 일 구현예에서, 제제는 흡입을 포함하는 국소 투여용 제제로서 제공된다. 적합한 흡입용 제제는 흡입용 분말, 추진제 기체를 함유하는 계량용 에어로졸 또는 추진제 기체가 없는 흡입용 용액을 포함한다. 활성 물질을 함유하는 본 개시내용에 따른 흡입용 분말은 전술한 활성 물질 또는 전술한 활성 물질과 생리학적으로 허용가능한 부형제와의 혼합물만으로 구성될 수 있다. 이러한 흡입용 분말은 단당류(예컨대, 글루코스 또는 아라비노스), 이당류(예컨대, 락토스, 사카로스, 말토스), 올리고당류 및 다당류(예컨대, 덱스트란), 폴리알콜(예컨대, 소르

비톨, 만니톨, 자일리톨), 염(예컨대, 염화나트륨, 탄산칼슘) 또는 이들 서로 간의 혼합물을 포함할 수 있다. 단당류 또는 이당류, 특히 배타적이지는 않지만 수화물의 형태의 락토스 또는 글루코스의 사용이 적합하게 사용된다.

[0295] 폐에 침적하기 위한 입자는 10 미크론 미만, 1-9 미크론, 예를 들면, 0.1 내지 5 미크론, 특히 1 내지 5 미크론의 입자 크기를 필요로 한다. 활성 성분(예컨대, 항체 또는 단편)의 입자 크기가 가장 중요하다.

[0296] 흡입용 에어로졸을 제조하기 위해 사용될 수 있는 추진제 기체는 당업계에 알려져 있다. 적합한 추진제 기체는 탄화수소, 예컨대 n-프로판, n-부탄 또는 이소부탄 및 할로탄화수소, 예컨대 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 사이클로프로판 또는 사이클로부탄의 염소화 및/또는 불소화 유도체로부터 선택된다. 전술한 추진제 기체는 그 자체로 또는 이의 혼합물로 사용될 수 있다. 특히 적합한 추진제 기체는 TG 11, TG 12, TG 134a 및 TG227로부터 선택된 할로겐화된 알칸 유도체이다. 전술한 할로겐화된 탄화수소 중에서, TG134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄) 및 TG227(1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판) 및 이의 혼합물이 특히 적합하다. 추진제 기체를 함유하는 흡입용 에어로졸은 또한 다른 성분, 예컨대 공용매, 안정화제, 표면활성제(계면활성제), 항산화제, 윤활제 및 pH를 조절하기 위한 수단을 함유할 수 있다. 이러한 성분 모두는 당업계에 알려져 있다.

[0297] 본 발명에 따른 추진제 기체를 함유하는 흡입용 에어로졸은 최대 5 중량%의 활성 물질을 함유할 수 있다. 본 발명에 따른 에어로졸은, 예를 들면, 0.002 내지 5 중량%, 0.01 내지 3 중량%, 0.015 내지 2 중량%, 0.1 내지 2 중량%, 0.5 내지 2 중량% 또는 0.5 내지 1 중량%의 활성 성분을 함유한다.

[0298] 대안적으로 폐로의 국소 투여는 또한, 예를 들면 분무기, 예를 들면, 컴프레서에 연결된 분무기(예컨대, Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.에 의해 제작된 Pari Master® 컴프레서에 연결된 Pari LC-Jet Plus® 분무기)와 같은 장치를 사용한 액체 용액 또는 현탁액 제제의 투여에 의할 수 있다.

[0299] 본 발명의 항체는 용매 중에 분산되어, 예컨대, 용액 또는 현탁액의 형태로 전달될 수 있다. 그것은 적절한 생리학적 용액, 예컨대, 식염수 또는 다른 약리학적으로 허용가능한 용매 또는 완충된 용액에 현탁될 수 있다. 당업계에 알려진 완충된 용액은 약 4.0 내지 5.0의 pH를 달성하기 위해 1 ml의 물당 0.05 mg 내지 0.15 mg 에데테이트 이나트륨, 8.0 mg 내지 9.0 mg NaCl, 0.15 mg 내지 0.25 mg 폴리소르베이트, 0.25 mg 내지 0.30 mg 무수 구연산, 및 0.45 mg 내지 0.55 mg 구연산 나트륨을 함유할 수 있다. 현탁액은, 예를 들면, 동결건조된 항체를 사용할 수 있다.

[0300] 치료용 현탁액 또는 용액 제제는 또한 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 부형제는 당업계에 널리 알려져 있으며, 완충제(예컨대, 구연산염 완충제, 인산염 완충제, 아세트산염 완충제 및 중탄산염 완충제), 아미노산, 우레아, 알콜, 아스코브산, 인지질, 단백질(예컨대, 혈청 알부민), EDTA, 염화나트륨, 리포좀, 만니톨, 소르비톨, 및 글리세롤을 포함한다. 용액 또는 현탁액은 리포좀 또는 생분해성 미소구체에 캡슐화될 수 있다. 제제는 일반적으로 멸균 제조 공정을 사용하여 실질적으로 멸균 형태로 제공될 것이다.

[0301] 이것은 제제에 사용된 완충된 용매/용액의 여과, 멸균 완충된 용매 용액에서 항체의 무균 현탁, 및 당업자에게 친숙한 방법에 의한 멸균 용기 내로 제제의 분주에 의한 생산 및 살균을 포함할 수 있다.

[0302] 본 개시내용에 따른 분무가능한 제제는, 예를 들면, 호일 봉투에 포장된 단일 용량 단위(예컨대, 밀봉된 플라스틱 용기 또는 바이알)로서 제공될 수 있다. 각각의 바이알은 용매/용액 완충제의 일정 부피, 예컨대 2 mL 내에 단위 용량을 함유한다.

[0303] 본 발명은 단지 예로써 설명되었지만, 결코 제한하고자 하는 것은 아니며, 상세한 설명의 변형이 이하의 청구항의 범위 내에서 이뤄질 수 있다. 본 발명의 각각의 구현예의 바람직한 특징은 다른 구현예 각각에 대해서도 준용된다. 본 명세서에 인용된, 비제한적으로 특허 및 특허 출원을 포함하는 모든 문헌은, 마치 각각의 개별 문헌이 완전히 제시된 것과 같이 본원에 참고로 명시적으로 그리고 개별적으로 언급된 것처럼, 본원에 참고로 포함된다.

[0304] **실시예**

[0305] 실시예 1 -CA028_0496.g3(UCB4940 또는 비메키주맙)의 임상 시험; 로딩 용량 및 유지 용량

[0306] 일 구현예에서, 건선성 관절염 대상에서 CA028_0496.g3의 다회 용량의 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하는 초기 개념 입증, 조사자 맹검, 위약 대조 연구를 수행하였다. 이것은 UCB 연구 PA0007로서 확인된다.

[0307] 연구는 3주마다 3회 제공된 주입으로서 정맥내로 투여된 4개의 활성 용량 군(arm) 및 위약을 포함하였다: **코호**

트 1(0주에 240 mg 로딩 용량 후 3주 및 6주에160 mg [N=20(활성), 3 위약]; **코호트 2**(0주에 80 mg 로딩 용량 후 3주 및 6주에 40 mg)[N=6(활성), 3 위약]; **코호트 3**(0주에 160 mg 로딩 용량 후 3주 및 6주에 80 mg), N=6 (활성), 3 위약; **코호트 4**(0주에 560 mg 로딩 용량 후 3주 및 6주에 320 mg), N=6(활성), 3 위약.

[0308] 본 연구의 목적은 건선성 관절염 대상에서 CA028_0496.g3의 다회 용량 투여의 안전성, 내약성 및 약동학을 포함하였다. 목적은 또한 관절에서 건선성 관절염의 중증도(미국 류마티스 학회("ACR") 20/50/70 반응), 및 피부에 대해, 판상 건선의 임상학적 특징(건선 부위 및 중증도 지수("PASI") 50/75/90 반응)에 대한 CA028_0496.g3의 다회 용량 투여의 효과의 평가를 포함하였다. ACR 스코어는 건선성 관절염 및 류마티스성 관절염과 관련된 관절 영향의 개선을 측정하는 척도이며, ACR 스코어의 개선은 또한 류마티스성 관절염의 치료와 관련된다.

[0309] **환자 집단:** 모든 적격 대상은 적어도 18세이고 건선성 관절염에 대한 분류 기준("CASPAR") 기준(즉, 염증성 관절 질환(관절, 척추 또는 삽입 부위) 및 5 CASPAR 범주 중 ≥ 3점)에 의해 정의된 바와 같은 연구를 위해 선별하기 적어도 6개월 이전에 성인 발병성 건선성 관절염의 진단을 받을 것이 요구되었다. 사용된 CASPAR 기준은 도 [2]에서 발견될 수 있다. 대상은 또한 활성 건선 병변 또는 건선 병변의 병력을 가질 것이 요구되었다. 관절 침범의 관점에서, 대상은 스크리닝 및 기준선에서 ≥ 3 압통 관절(tender joint), 스크리닝 및 기준선에서 ≥3 부종 관절(swollen joint), 및 스크리닝 동안 하기 중 적어도 하나를 충족시키는 것(ESR ≥ 28 mm/시간 또는 CRP≥ 3 mg/L)에 의해 정의된 바와 같은 활성 관절염을 가질 것이 요구되었다. 대상은 모두 적어도 하나의 비생물학적 질환 조절 항류마티스 약물("DMARD") 및/또는 1개의 승인된 생물학적 DMARD에 대한 불충분한 반응자였다. 대상은 적어도 3개월 동안 치료의 시작시에 메토트렉세이트를 동시에 복용하고 있어야 하며, 기준선의 적어도 4주 전에 안정한 용량에 있어야 한다. 메토트렉세이트를 견디지 못한 대상은, 만약 이들이 적어도 8주 동안 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID) 및/또는 스테로이드를 받았고 기준선의 적어도 4주 전에 안정한 용량에 있으면 적격일 수 있었다.

[0310] **연구 성향:** 50명의 대상이 연구의 모든 용량을 완료하였고, 그 중 38명의 대상이 조사 의약품 CA028_0496.g3을 투여받았다. 위약을 투여받은 대상을 포함하여, 총 48명의 대상이 전체 분석 데이터 세트를 형성하였는데, 2명의 대상은 현장에서 잠재적으로 자각하여 제외되었기 때문이었다.

[0311] **임상 결과:** 치료 시작 9주에 관절 및 피부 모두에서 임상학적으로 유의한 효과가 관찰되었다:

[0312] **피부 효과**: 23명의 대상은 기준선에서 피부 침범이 있었고, ≥ 3%의 체 표면적(BSA) 및 15.9(SD=14.6)의 평균 기준선 PASI를 가지고 있었다. 1명의 대상이 투여를 놓쳤기 때문에 22명의 대상만이 분석 데이터 세트에 있었다. 피부 효과에 대한 결과가 도 [3a] 및 도 [3b]에 기재되어 있다. 반응의 시작은 피부 및 관절 모두에서 빨랐다. 피부 평가를 위한 적격 대상 중에서, 조합된 상위 3개의 용량에 대해, 치료 시작으로부터 8주에 100%의 PASI75 반응 및 87%의 PASI90 반응이 관찰되었고, 치료 시작 후 20주의 연구의 말기까지 유지된 것으로 보인다. 반면, 건선성 관절염에서 세쿠키누맙에 대한 Future 1 시험에서, 24주에 관찰된 PASI75 반응은 64.8%였고 24주에 PASI 90 반응은 49%였다(Glottieb AB et al. Arthritis Rheum. 2014, 66(Suppl 11):S233; Mease P et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73(1):48-55). 이것은 도 [4]에 추가로 도시되어 있다.

[0313] **관절 영향**: 관절 영향에 대한 결과가 도 [5a]-[5d]에 기재되어 있다. 80% ACR20 반응, 40% ACR50 반응 및 23% ACR70 반응이 그룹의 조합된 상위 3개의 용량에 대해 치료의 시작으로부터 8주에 관찰되었다. ACR20 반응은, 증가된 위약 반응에도 불구하고, 20주(140일)까지 이 수준으로 지속된 것으로 나타났다(도 5b-5d 참고). 8주 후 (마지막 용량 후 2주) 배경 약물은 통제되지 않았다.

[0314] 최대 ACR50 및 70 반응까지의 시간은 더 오래 걸렸고(12주 후), 20주까지 각각 56.7% 및 36.7%의 반응을 보였다. 반면, 건선성 관절염에서 세쿠키누맙에 대한 Future 1 시험에서, 24주에 관찰된 ACR20 반응은 50%였다. Mease P et al., 2014, Arthritis Rheum., 66(Suppl 11):S423-S424; Mease P et al., 2014, Ann Rheum Dis., 73(1):48-55. 이것은 도 [6]에 추가로 도시되어 있다.

[0315] **베이지안 분석:** 치료의 시작으로부터 8주에 ACRn(tr)의 베이지안 분석을 위약 그룹에 대한 정보적 사전분포(informative prior)를 갖는 가우시안 가능도 모델(Gaussian-likelihood model)을 사용하여 수행하였다. 치료 효과 크기의 동등성뿐만 아니라 분산의 균질성의 평가를 수행하였고 CA028_0496.g3에 대해 상위 3개의 용량을 함께 모으는 것이 적절한 것으로 간주되었다. ACRn(tr)에 대한 위약 그룹의 정보에 근거한 사전분포(informed prior)를 건선성 관절염에서의 이전 심지아(Cimzia®) 연구로부터의 데이터를 사용하여 평가하였다(성인 발병성 활성 및 진행성 건선성 관절염을 갖는 대상에서 세르톨리주맙 페골의 효능 및 안정성을 평가하는, PsA001, 3상, 다기관, 무작위, 이중 맹검, 병행 집단, 위약 대조 연구).

[0316] 베이지안 분석은 CA028_0496.g3이 위약에 비해 ACRn(tr)의 더 높은 값을 달성한다는 강한 통계학적 증거(확률 > 99%)를 나타내었다. 또한, 위약과 비교하여 ACRn(tr)의 중간 치료 차이가 0.31(이전 심지아® 연구에서 관찰된 차이)보다 클 확률은 모은 CA028_0496.g3 상위 3개의 용량 그룹에서 99% 초과였다.

[0317] ACR20 반응의 경우, 베이지안 분석을 위약 그룹의 정보에 근거한 사전분포를 갖는 로지스틱 모델을 사용하여 투여 시작 후 8주에서 수행하였다. ACR20에 대한 위약 그룹의 정보에 근거한 사전분포를 이전 심지아® 연구(PsA001)로부터의 데이터를 사용하여 추정하였다.

[0318] 베이지안 분석은 위약보다 더 큰 ACR20 반응률을 유도하는 CA028_0496.g3의 확률이 모은 CA028_0496.g3 상위 3개의 용량 그룹에 대해 99% 이상이었음을 나타내었다. 또한, 위약과 비교하여 ACR20에서 중간 치료 차이가 CA028_0496.g3의 모든 상위 3개의 용량에 대해 25%(PsA001에서 관찰된 차이) 초과일 > 99% 확률이 있었다. 이러한 결과가 도 [7]에 제시되어 있다.

[0319] 건선성 관절염에서 다른 생물학적 요법(항-TNF 및 IL17A 및 항-IL12/23)에 대한 벤치마킹의 측면에서 이러한 결과의 유효성은 8주에 ACR20 반응에 대한 문헌 데이터와 비교함으로써 이뤄졌으며(아달리무맙, 골리무맙, 세쿠키누맙 및 우스테키누맙, 도 [8] 참고), 이는 결과에서 전반적인 일치를 보장한다. 결론적으로, ACR20 반응에 대한 관찰된 효과의 높은 사후 확률(>99%)은 이 PA0007에서 8주에 항-TNF 또는 항-IL-17A보다 크다.

[0320] **약동학-약력학 표적화:** 원하는 임상 효과를 달성하는 약리학적 활성 용량 수준을 달성하기 위해, 4개의 활성 투여군을 선택하였다. 목적은 약 10 μg/mL 이상의 10 x Ec50(실시예 2에 기재된 UP0008에서의 경증 건선 반응으로부터 유래됨)의 처음 8주 기간 동안 최저 농도를 달성하는 것이었다. 이 연구의 결과가 도 [9]에 포함되어 있다. UP0008에서, 비메키주맙은 용량에 비례하는 PK(약 22일의 반감기)를 입증하였다.

[0321] **예측된 피하 투여:** 생체이용률 연구(RA0124)를 CA028_0496.g3에 대해 수행하여 정맥내로 제공된 160mg과 비교하여 80mg 및 160mg 용량의 피하 투여 후 CA028_0496.g3의 약동학을 평가하였다. 결과는, 중첩(super-position) 원리에 기초하여, 4주마다(Q4W) 요법을 사용하여 160 mg 이상, 예컨대 320mg의 매월 피하 용량을 통해(도 [10]) 또는 320mg 로딩 용량 후 160mg 4주마다 요법을 통해 도 [9]에 요약된 CA028_0496.g3의 목표 농도(PA0007에서 달성됨)를 달성할 수 있어야 함을 보여준다.

[0322] 실시예 2 - CA028_0496.g3(UCB4940 또는 비메키주맙)의 임상 시험; 단일 용량

[0323] UP0008은 ≤5% 체 표면적(BSA)에 영향을 미치는 경증 내지 중등도 건선을 갖는 대상에서 정맥내로 투여된 CA028_0496.g3의 안정성의 단일 상향 용량 1상 연구(NCT02529956)이다. 포함 기준은 ≤5%의 체 표면적(두피 제외)을 포함하는 ≥6개월 동안 경증 내지 중등도 플라크형 건선의 진단, 및 적합한 생검 부위에서 ≥1 플라크를 갖는 ≥2 건선 병변을 확인한, 예컨대 남성 또는 여성(≥18 내지 ≤70세)을 포함하였다. 제외 기준은, 예컨대, 스크리닝 전 4주 이내에 전신 비생물학적 건선 요법(메토트렉세이트, 사이클로포스파미드) 또는 소랄렌(psoralen) + 자외선 A/자외선 A 광선요법의 사용, 연구 ≤ 12개월 전에 생물학적 제제를 이용한 치료, 및 스크리닝의 ≤6주에 약독화 생백신의 사용 또는 계획된 사용을 포함하였다. 총 39명의 환자가 비메키주맙(8-640 mg) 또는 위약(무작위, 이중 맹검)의 단일 정맥내 용량을 투여받았다. 5개의 투여량을 사용하였다: 8 mg, 40 mg, 160, mg, 480 mg, 및 640 mg. 단일-용량 투여 후, 비메키주맙(8-640 mg)은 잘 용인되었고 어떠한 환자도 치료가 긴급한 AE로 인해 중단되지 않았고; 중증 AE는 보고되지 않았다. 실제로, 최대 640 mg의 용량(약 8mg/kg 체중)은 UP0008에서 현재까지 잘 용인되었다.

[0324] 투여 후, 비메키주맙은 판상 건선, LSS, PASI 및 PGA의 평가된 임상학적 특징에 대해 개선을 나타내었다(도 14). 빠른 반응 시작이 연구 2주에 상위 2개의 용량 코호트에서 기준선 LSS로부터 >80% 감소로 관찰되었다. 용량 160, 480, 및 640 mg(N=6 각각)의 경우, 위약(N=13)으로부터 임상학적으로 관련되고 통계학적으로 유의한 차이가 병변 중증도 스코어(LSS)(도 [11]) 및 2주로부터 건선 부위 및 중증도 지수(PASI)(도 [12])에서 관찰되었고, 최대에 가까운 개선이 4주까지 관찰되었다.

[0325] 구체적으로 LSS와 관련하여, 반응의 크기는 160 mg 그룹에서 >90%의 LSS에서 기준선으로부터의 평균 변화의 최대 감소에 의해 반영되었다. 이것은 8주에 달성되었고 16주까지 유지되는 지속성을 입증하였다. 480 mg 코호트에서, 반응의 최대 크기 100%는 4주 정도로 빠르게 달성되었다. 반응은 또한 16주까지 유지되는 지속성이 있었다. 640 mg 코호트에서, 최대 감소(100%)는 8주에 달성되었고 12주 내지 20주까지 유지되는 지속성이 있었다(도 14a). 640 mg 코호트 외에도, 2주에 다른 비메키주맙 코호트(40-480 mg) 대 위약 사이에서 CI의 중첩이 관찰되지 않았는데, 이는 상기 2개의 코호트 사이에 차이를 나타낸다. 유사한 결과가 효과 곡선(0-4주, [AUEC0-4w]) 변수(데이터는 표시되지 않음)하 면적에 대해 얻어졌다.

[0326] PASI와 관련하여, 빠른 반응 시작이 2주에 상위 2개의 코호트에서 기준선 PASI 스코어로부터 >65%의 감소로 관찰되었다. 베이지안 분석은 이 시점에 위약보다 ≥60% 개선의 사후 확률이 >80%이었음을 밝혀내었다. 비메키주맙 160 mg 코호트의 경우, 반응의 크기는 6주에 달성된 >85%의 PASI 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화의 최대 감소에 의해 반영되었다. 이 반응은 연구 12주까지 유지되는 지속성이 있었다. 480 mg 및 640 mg 코호트에서, ≥94%의 최대 크기 반응이 관찰되었다. 이것은 480 mg 코호트에서 6주에 그리고 640 mg 코호트에서 4주에 관찰되었다. 두 코호트에서, 반응은 12주까지 유지되는 지속성이 있었다(도 5b). 또한, 2주에 비메키주맙 40-640 mg 코호트의 경우, 위약보다 PASI 스코어의 >0% 개선의 사후 확률은 99%였다.

[0327] 유의한 수준의 개선(기준선으로부터 LSS 백분율 변화 및 PASI 백분율 변화에 의해 나타남)이 측정된 최종 시점(20주)까지 유지되었다. 상위 2개의 용량 그룹에서, 83%의 환자가 6-12주로부터 PASI 90(PASI 스코어의 90% 개선)을 경험하였고 12주에 90%를 경험하였다(도 [13]). 상위 3개의 용량에서, 100%의 환자가 PASI75를 달성하였고, 53%가 PASI100을 달성하였다.

[0328] PGA(의사의 종합 평가)를 또한 7점 척도(0=양호, 6=중증)를 사용하여 평가하였다. 도 [14]를 참고한다. PGA에서 기준선으로부터 >50%의 감소가 평가된 비메키주맙(480 mg 및 640 mg)의 가장 높은 용량에서 관찰되었다. >75%의 PGA 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화의 최대 감소가 비메키주맙 160 mg 코호트에서 관찰되었다. 이 감소는 6주에 달성되었고 12주까지 유지되는 내구성이 있었다. PGA 스코어에서 기준선으로부터의 평균 변화의 최대 감소는 비메키주맙 480 mg 및 640 mg 코호트에서 각각 100% 및 94%였다(도 5c). 이러한 감소는 480 mg 코호트에서 8주에 달성되었고 12주까지 유지되는 지속성이 있었으며, 640 mg 코호트에서 4주에 달성되었고 12주까지 유지되는 지속성이 있었다.

[0329] 실시예 3 - 항-IL17A/F 항체는 골 형성 과정을 하향조절한다

[0330] 척추관절염의 원형적 표현형 하위집합은 축성 질환에 대해 강직성 척추염(AS)이고 말초 관절염과 건선의 조합에 대해 건선성 관절염(PsA)이다. 개별 환자는 종종 다계통 질환(multi-system disease)을 나타내고; 상당한 비율의 AS 환자는 피부 건선을 나타내고 상당한 비율의 PsA 환자는 축성 질환이 발생한다. AS 및 PsA는 공통적인 유전적 배경, 상이한 보조형태(subform)의 가족적 집적(familial aggregation), 공유된 조직병리학적 발견, 및 요법에 대한 유사한 반응(예컨대, AS 및 PsA 모두에서 TNF 차단 및 IL-17A 차단의 효능 및 AS 뿐만 아니라 PsA에서 B 세포 고갈 요법 및 IL-6 차단의 실패)을 공유한다. 따라서, 건선성 관절염과 관련하여 본원에 기재된 결과는 항-IL-17A/F 항체가 또한 강직성 척추염의 치료에서 효과적일 수 있음을 시사한다.

[0331] 척추관절병증(SpA)과 관련된 병리학적 골 형성은 영구적인 환자 장애를 초래하는 구조적 조직 손상의 주요 원인이다. AS 환자는 관절과 추간 공간(intervertebral space) 근처의 골막 표면 상에 과도한 골 형성을 경험하여, 관절을 융합시키고 힘줄 및 인대 삽입 부위를 악화시키는 골극(bone spurs)을 초래하여, 질환과 관련된 통증 및 제한된 이동성을 유발한다. 재조합 IL-17A 및 IL-17F를 사용한 이전의 연구들은 골형성 분화에서 발산 효과를 밝혀내었다. 문헌[Osta et al., Frontiers in Immunology 5, (2014)]은 IL-17이 인간 간엽 줄기 세포(hMSC)에서 골형성 분화에 긍정적인 영향을 미친다는 것을 입증하였다. 일치하게도, 문헌[Huang et al, Cell Death Differ. 16, 1332-43 (2009)]은 IL-17이 hMSC의 증식 및 골형성 분화를 자극한다고 보고하였다. 또한, 문헌[Croes et al. *Bone* **84,** 262-270 (2016)]은 다양한 농도에서 IL-17A 및 IL-17F를 이용한 hMSC의 골형성 자극을 입증하였다. 반대로, 다른 문헌은 IL-17이 랫트 두개관(calvarial) 세포, 마우스 MSC 및 성인 인간 MSC의 골형성 분화를 억제하였음을 입증하였고, IL-17이 골형성을 촉진하였음을 암시하였다. 예컨대, 문헌[Chang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110, 9469-74 (2013); Nam et al., PLoS One 7, e40044 (2012)]을 참고한다.

[0332] 본 실시예는 항-IL-17A/F 단클론 항체(CA028_0496.g3(비메키주맙))가 시험관내에서 골막 줄기 세포 골형성 분화를 감소시키고, 매트릭스 무기질화를 감소시키며, 시험관내에서 골 결절 형성을 감소시켰음을 입증하며, 이는 항-IL-17A/F 단클론 항체(CA028_0496.g3(비메키주맙))가 AS를 치료하는데(예컨대, 진행을 늦추고, 증상을 감소시키는데) 효과적일 가능성이 높다는 것을 입증한다.

[0333] **방법론:** 골막은 골절 회복을 위한 복구 조직을 생성하기 때문에, 인간 골막 줄기 세포 모델(Eyckmans et al., Biomaterials 34, 4612-21 (2013))을 사용하여 병리학적 골 형성의 맥락에서 IL-17을 탐지하였다. 이전에 설명된 바와 같이(Roberts et al., Biomaterials 32, 4393-4405 (2011); Roberts et al., Stem Cell Res. 7, 137-144 (2011)), 하지 정형 외과술을 받는 환자로부터 골막을 채취하였다. 접착성 인간 골막 유래 줄기 세포(hPDSC)를 매트릭스로부터 효소적으로 방출시키고, 성장 배지(10% 우태아혈청, 1% 피루브산 나트륨, 1% 항생제 및 항진균제가 보충된 DMEM 배지)에서 확장시켰다. 시험관내 골형성 분화 분석을 위해, 계대 6개의 hPDSC를 24-

웰 플레이트에 3000 세포/cm^2로 시딩하여 TH-17 상층액 노출에 대한 반응으로 유전자 발현 및 무기질화를 정량화하였다. 이러한 배양물을 비히클(PBS) 또는 이전에 기재된 바와 같은 골형성 성장 인자 칵테일(GFC); 10 ng/ml TGF-β1(Peprotech), 20 ng/ml EGF(Invitrogen), 10 ng/ml IL-6(Peprotech), 3 mM Ca^{2+} 이온 및 2 mM PO_4^-(HEPES 완충화된 식염수에서 제조됨)과 조합된 항-IL-17A, 항-IL-17F, 또는 항-IL-17A/F 항체(10㎍/ml)를 함유하는 TH-17 상층액(1:50 희석)과 함께 배양하였다. Chai et al., Tissue Eng. Part A 17, 1083-1097 (2011). IL-6을 분화를 위한 염증 유발인자로서 시험 조건에서 TH-17 상층액으로 대체하였다(GFC-IL-6). 상기 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 진탕 수조에서 배양하여 IL-17 아형의 효율적인 중화를 허용하였다. 각 조건을 8일에 배양 기간의 말기까지 격일마다 관련 hPDSC 단층에 적용하였다. 단층을 10% 중성 완충화된 포르말린에서 고정시키거나 1% 알리자린 레드(alizarin red)로 염색하여 침착된 미네랄을 측정하거나, 또는 용해시켜 골형성 마커 유전자 발현 분석을 위한 총 RNA를 단리하였다. 고정 전에, 단층을 표준 현미경 기술을 사용하여 시각화하고, 골 결정의 외관을 육안으로 평가하였다.

[0334] hPDSC IL-17 매개 신호전달에 대한 AS 환자로부터의 인간 혈청의 효과를 조사하기 위해, 10,000 세포/cm^2 세포를 24 웰 플레이트에 시딩하였다. 다음날, 배지를 제거하고, 단층을 멸균 가온된 PBS로 세척한 후, 배지를 1% 피루브산 나트륨 및 1% 항생제/항진균제를 갖는 10% 건강한 인간 혈청(HS) 또는 AS 환자 혈청(SRSC01, SRSC03, SRSC04, SRSC05, SRSC06 및 SRSC07)을 함유하는 DMEM으로 대체하였다. 단층을 48시간 동안 배양한 후, 배지를 버리고 총 RNA 단리를 위해 단층을 종결하였다. 이어서, 하류 표적 유전자 IL-6 및 골형성 마커 RUNX2의 발현을 평가하였다.

[0335] *총 RNA 추출, cDNA 합성 및 qPCR*: 단층을 키트 지침(Qiagen)에 따라 Rneasy 미니 키트를 사용하여 용해시켰다. 상보적인 DNA(cDNA)를 하기 열 순환 조건하에 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosciences)를 사용하여 500 ng의 총 RNA의 역전사에 의해 합성하였다; 25℃에서 10분, 37℃에서 120분 및 85℃에서 5분. 각 샘플 내의 유전자 전사체의 수준을 정량하기 위해, 프라이머(Primer3 Plus, NCBI를 사용하여 설계됨)를 iTaq 유니버설 SYBR 그린 수퍼믹스(Biorad) 및 10 ng cDNA와 조합하고, 이후 10 μL 분량을 Hard-Shell® 96-웰 PCR 플레이트(Biorad)에 적용하였다. 열 순환 조건은 다음과 같았다: Bio-Rad CFX1000 실시간 시스템 상에서, 95℃에서 10분, 95℃에서 15초, 60℃에서 30초, 및 72℃에서 20초의 40 사이클. 각 작업은 용융 곡선 분석 및 특이적인 단일 생성물 증폭을 확인하기 위한 주형이 없는 대조군으로 구성되었다. 모든 프라이머 쌍은 단일 앰플리콘을 생성하였고, 반응은 표준 희석 곡선 및 분석에 의해 확립된 바와 같이 효율이 유사(95-100%)하였다. 표적 유전자 정량화를 문헌[Livak et al]에 의해 기재된 2-△△CT 방법을 사용하여 HPRT1와 비교하여 달성하였다.

[0336] *ELISA에 의한 IL-17A 및 IL-17F 측정*: IL-17A 및 IL-17F 단백질을 샌드위치 ELISA(Peprotech, London, UK)를 사용하여 AS 환자로부터의 환자 혈청에서 측정하였다. AS 환자 혈액을 왕립 정형 병원(Stanmore, UK)의 류마티스 클리닉에서 BD 혈장용 SST 튜브에 단리하였다. NHS 연구 윤리위원회는 모든 절차를 승인하였다. 수집 후, 혈액을 실온에서 10분 동안 1000g에서 원심분리하였다. 이후, 분리된 혈청을 0.2-μm 막을 통해 여과하였다. 혈청의 분취량을 분석 전에 -80℃에 저장하였다. 각 AS 환자 혈청의 1:2 희석을 분석 전에 인간 IL-17A 및 IL-17F ABTS 키트(Peprotech, London, UK)에서 제공된 희석 완충제에서 수행하여 혈청 매트릭스의 영향을 감소시켰다. IL-17A 및 IL-17F의 측정은 키트 지침에 따라 수행하였다.

[0337] **결과:** 생체모방형 골형성 분석(국제 특허 공개 WO제2013189975호에 기재됨)을 사용하여, TH-17 상층액(TH-17SN)을 IL-17A, IL-17F, 또는 IL-17A/F에 대한 단클론 항체를 포함하거나 포함하지 않고 처리하였다. 알리자린 레드 염색에 의한 무기질화의 평가 및 골 결절의 외관의 평가 외에도, RUNX2, SP7 및 BMP2와 같은 골형성 전사체를 골형성 매트릭스 형성(BGLAP) 및 무기질화(PHOSPHO1)의 마커와 함께 분석하였다. TH-17 세포 상층액은 hPDSC 골형성 분화 및 무기질화($p<0.01$)를 강력하게 향상시켰다. IL-6 발현 및 시험관내 골 형성 모두는 염증 환경에서 IL-17A, IL-17F 및 IL-17A/F의 중화에 의해 차단되었고, IL-17A/F의 중화가 가장 큰 효과를 나타내었다. 도 15a-g. 또한, 골 결절의 출현은 항-IL-17A 또는 항-IL-17F 단독 처리와 비교하여 항-IL-17A/F 처리된 샘플에서 눈에 띄게 적었다.

[0338] AS를 나타내는 환자의 혈청에서의 IL-17A 및 IL-17F의 존재를 ELISA에 의해 정량화하였다. IL-17A 및 IL-17F 단백질 모두를 6명의 환자에서 측정하고 건강한 인간 혈청(HS)에서의 수준과 비교하였다. 건강한 인간 혈청 대조군과 비교하여 3명의 환자에서 IL-17A 및 IL-17F의 유의하게 더 높은 수준($P<0.01$)으로 IL-17A 및 IL-17F의 다양한 수준이 상이한 환자에서 확인될 수 있었다. 나머지 3명의 환자로부터의 환자 샘플로부터의 혈청은 유사한 IL-17A을 나타내었으나, HAS 대조군과 비교하여 하나의 환자에서 더 큰 IL-17F 발현을 나타낸 것으로

보였다. 이의 관련성을 조사하기 위해, hPDSC를 AS 환자 혈청으로 처리하고 48시간 동안 배양하였다. 하류 표적 IL-6 및 골형성 마커 RUNX2가 상승하였다. 이들 마커의 발현에서 IL-17A 및 IL-17F의 중요성을 정의하기 위해, hPDSC를 AS 환자로부터의 혈청(IL-17A 및 IL-17F 모두의 유의하게 높은 수준을 나타내고 IL-6 및 RUNX2 mRNA 발현을 자극한 혈청 샘플)으로 처리한 후 대조군 IgG 항체 또는 IL-17A, IL-17F 또는 IL-17A/F에 대한 특이적인 항체로 전배양하였다. 결과는 IL-17A 및 IL-17F 모두를 차단하는 것이 IL-6 및 RUNX2 mRNA 발현을 강력하고 유의하게 감소시켰음을 보여주었다. 이 효과는 IL-17A/F에 대해 높은 친화성을 가진 항체에서 가장 컸다. 도 16a & 16b.

[0339] **논의**: 염증 및 퇴행성 관절 질환은 빈번하게 관절주위 골막 골의 증식 반응을 유발하여, 골극(osteophyte)을 형성한다. AS와 같은 염증 질환에서, 골증식체(enthesophyte)는 말초 관절과 척추체에서 힘줄 삽입 부위(entheses)에서 유래한다. 골막 내의 선조 세포는 이 골 형성 과정과 밀접하게 관련이 있으며 운동 장애 및 관절 기능부전을 갖는 강직을 야기할 수 있는 것으로 가정된다. 본원에 기재된 결과는 IL-17A 및 IL-17F 모두가 hPDSC로부터 시험관내 골형성 분화 및 골 형성을 향상시킨다는 것을 입증한다. IL-17A/F 모두에 결합하는 단클론 항체(CA028_0496.g3(비메키주맙))를 통한 IL-17A 및 IL-17F의 중화는 IL-6 유전자 발현을 억제하였고 골형성 유전자(*RUNX2, SP7*, 및 *BMP2*) 발현을 폐지하였다. CA028_0496.g3은 또한 골 매트릭스 무기질화 효과기(BGLAP 및 PHOSPHO1)를 유의하게 매개하여, 매트릭스 무기질화 및 골 결절 형성의 관찰가능한 감소를 초래하였다. IL-17A/F의 중화는 IL-17A 또는 IL-17F 단독의 중화와 비교하여 골형성 분화 마커 및 매트릭스 무기질화의 가장 큰 억제를 초래하였다. 현재의 치료제는 골극 형성을 차단하는데 제한된 효능을 나타므로, 본원에 기재된 물질 및 방법은 이러한 쇠약하게 하는 조직 이환율(tissue morbidity)을 차단하는 유의한 기술적 장점을 제공한다.

도면

도면1

도 1: 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열

CDRH1: GFTFSDYNMA (서열번호 1)
CDRH2: TITYEGRNTYYRDSVKG (서열번호 2)
CDRH3: PPQYYEGSIYRLWFAH (서열번호 3)
CDRL1: RADESVTTLMH (서열번호 4)
CDRL2: LVSNRES (서열번호 5)
CDRL3: QQTWSDPWT (서열번호 6)

CA028 496.g3에 대한 CDRL1 : RADESVRTLHM (서열번호 7)
CA028 496.g3에 대한 CDRL2 : LVSNSEI (서열번호 8)

항체 CA028 496의 경쇄 가변 영역 (gL7) (서열번호 9)
AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRADESVTTLMHWYQQKPGKAPKLLIYLVSNRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWSDPWTFGQ
GTKVEIKR

항체 CA028 496.g3의 경쇄 가변 영역 (gL57) (서열번호 10)
AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRADESVRTLMHWYQQKPGKAPKLLIYLVSNSEIGVPSRFSGSGSGTDFRLTISSLQPEDFATYYCQQTWSDPWTFGQ
GTKVEIK

항체 CA028 496 및 CA028 496.g3의 중쇄 가변 영역 (gH9) (서열번호 11)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYNMAWVRQAPGKGLEWVATITYEGRNTYYRDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPP
QYYEGSIYRLWFAHWGQGTLVTVSS

항체 CA028 496의 경쇄 (신호 없음) (서열번호 12)
AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRADESVTTLMHWYQQKPGKAPKLLIYLVSNRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWSDPWTFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

도면1b

항체 CA028 496.g3의 경쇄 (신호 없음) (서열번호 13)

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRADESVRTLMHWYQQKPGKAPKLLIYLVSNSEIGVPDRFSGSGSGTDFRLTISSLQPEDFATYYCQQTWSDPWTFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

신호를 포함하는 항체 CA028 496.g3의 경쇄 (서열번호 14)

MSVPTQVLGLLLLWLTDARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRADESVRTLMHWYQQKPGKAPKLLIYLVSNSEIGVPDRFSGSGSGTDFRLTISSLQP
EDFATYYCQQTWSDPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

항체 CA028 496의 중쇄 (서열번호 15)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYNMAWVRQAPGKGLEWVATITYEGRNTYYRDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPP
QYYEGSIYRLWFAHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

항체 CA028 496.g3의 중쇄 (신호 없음) (서열번호 16)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYNMAWVRQAPGKGLEWVATITYEGRNTYYRDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPP
QYYEGSIYRLWFAHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

신호를 포함하는 항체 CA028 496.g3의 중쇄 (서열번호 17)

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYNMAWVRQAPGKGLEWVATITYEGRNTYYRDSVKGRFTISRDNAKNSLYL
QMNSLRAEDTAVYYCASPPQYYEGSIYRLWFAHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면1c

항체 CA028 496.g3의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 DNA (서열번호 18)

gccatccagctgacccagagccctcctctctcagcgccagtgtcggagacagagtgactatttacctgcagggctgacgaaagcgtgagaaacattgatgc
actggtaccaacagaagcctggcaaagccccaagctcctgatctatctggtttccaattcggagattggagtccccgacaggttcagcggcagtgggtc
tggaactgactttcgcctgacaatctcctcactccagcccgaagatttcgccacctactattgccagcagacttggaggcgaccctttggacattttggacag
ggcacaaaagtggagatcaag

항체 CA028 496 및 CA028 496.g3의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 DNA (서열번호 19)

gaggttcagctcgttgaatccggaggcggactcgtgcagcctgggggctccttgcggctgagctgcgctgccagtggcttcactttcagcgattacaata
tggcctgggtgcgccaggccccaggcaagggtctggagtgggtggcccacaattacctatgagggcagaaacacttattaccgggattcagtgaaagggcg
atttaccatcagcagggataatgcaaagaacagtctgtaccttgcagatgaactcttcgagagctgaggacaccgctgttctactattgtgcaagcccaccc
cagtactatatgagggctcaatctacagattgtggtttgcccattgggccagggaacactggtgaccgtctcgagc

신호 서열을 포함하는 항체 CA028 496의 경쇄를 코딩하는 DNA (서열번호 20)

Atgttcagttcccacacaggtgctgggccttgcttctgttgtggctcaccgatgctagggtgtgccatccagctgacccagagccctcctctctcagcgcca
gtgtcggagacagagtgactatttacctgcagggctgacgaaagcgtgacacacattgatgcactggtaccaacagaagcctggcaaagccccaagctcct
gatctatctggtttccaattcggagtctggagtcccagcaggttcagcggcagtgggtctgggacagagttccactctcaccatcagcagcctgcagcct
gaagattttgccacctactattgccagcagacttggagcgaccctttggacaagggcaaaagtggagatcaagcgtacggtagcggcccat
ctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacg
ctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
gttag

항체 CA028 496.g3의 경쇄(신호 서열 없음)를 코딩하는 DNA (서열번호 21)

gccatccagctgacccagagccctcctctctcagcgccagtgtcggagacagagtgactatttacctgcagggctgacgaaagcgtgagaaacattgatgc
actggtaccaacagaagcctggcaaagccccaagctcctgatctatctggtttccaattcggagattggagtccccgacaggttcagcggcagtgggtc
tggaactgactttcgcctgacaatctcctcactccagcccgaagatttcgccacctactattgccagcagacttggaggcgaccctttggacattttggacag
ggcacaaaagtggagatcaagcgtacggtagcggcccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcagga
cagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgttag

도면1d

신호 서열을 포함하는 항체 CA028 496.g3의 경쇄를 코딩하는 DNA (서열번호 22)

atgtcagttcccacaggtgctgggcctgctgttctgttggctcaccgatgctaggtgtgccatccagctgacccagagccccttcctctcctcagcgcca
gtgtcggagacagagtgactattacctgcagggctgacgaaagcgtgagaacattgatgcactggtaccaacagaagcctggcaaagccccaagctcct
gatctatctggtttccaattcggagattggagtcccgacaggttcagcggcagtgggtctggaactgactttcgcctgacaatctcctcactccagccc
gaagatttcgccacctactattgccagcagacttggagcgaccctttggacatttggacagggcacaaaagtggagatcaagcgtacggtagcggcccat
ctgtcttcatctttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtaca
gtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacg
ctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gttag

항체 CA028 496의 중쇄 (신호 서열 포함)를 코딩하는 DNA (서열번호 23)

atggaatggtcctgggtcttcctgttttttcttttctgtcacaaccggggtgcacagcgaggttcagctcgttgaatccggaggcgggactcgtgcagcctg
gggctccttgcggctgagctgcgctgcccagtggcttcactttcagcgattacaatatggcctgggtgcgccaggcccagggcaagggtctggagtgggt
ggccacaattacctatgagggcagaaacacttattaccgggattcagtgaaaggcgatttaccatcagcagggataatgcaaagaacagtcttgtacctg
cagatgaactctctgagagctgaggacaccgctgtctactattgtgcaagcccacccccagtactatgagggctcaaatctacagattgtggtttgcccatt
ggggccagggaacactggtgaccgtctcgagcgcttctacaaagggcccatccgtctttccccctggcgccctgtcccagggagcacctccgagagcacagc
cgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtc
ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagccca
gcaacaccaaggtggacaagagagttggtgagaggccagcacagggagggagggtgtctgctggaagccaggctcagcccctcctgcctggacgcacccg
gctgtgcagccccagcccagggcagcaaggcatgccccatcttgtcctcccaccccccatcctgtctcctcaggggagaggtgtcttctg
gatttttccaccaggctccgggcagccacaggctggatgcccctacccccaggccctgcgctatacagggcaggtgctgcgctcagacctgccaagagcca
tatccgggaggaccctgcccctgacctaagcccaccccaaaggccaaactctccactccctcagctcagacaccttttctcctcccagatctgagtaact
cccaatcttctctctgcagagtccaaatatggtcccccatgcccaccatgcccaggtaagccaacccaggcctcgcccctccagctcaaggcgggacaggt
gccctagagtagcctgcatccagggacaggccccagccgggtgctgacgcatccacctccatctctcctcagcacctgagttcctgggggggaccatcag
tcttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggaccccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggt
ccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc
accgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagcca
aagggtgggacccgcgaggggtgcgagggccacatggacagaggtcagctggcccacccttgtccctgggagtgaccgctgtgccaacctctgtccctacag
ggcagccccgagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccc
cagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctttctctac
agcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcc
tctccctgtctctgggtaaa

도면1e

항체 CA028 496.g3의 중쇄 (엑손을 포함하나 신호 서열 없음)를 코딩하는 DNA (서열번호 24)

gaggttcagctcgttgaatccgggaggcggactcgtgcagcctgggggctccttgcggctgagctgcgctgccagtgggcttcactttcagcgattacaata
tggcctgggtgcgccaggccaggggtctggagtgggtggcccaattacctatgagggcagaaacacttattaccgggattcagtgaaagggcg
atttaccatcagcagggataatgcaaagacagtctgtacctgcagatgaactctctgagagctgaggacaccgctgtctactattgtgcaagcccacc
cagtactatgagggctcaatctacagattgtggtttgcccattgggccagggaacactggtgaccgtctcgagcgcttctacaaagggcccatcggtct
tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaa
ctcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagc
ttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtcgacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacat
gcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggt
cacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgg
gaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaaca
aagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagcgcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgac
caagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaag
accacgcctcccgtgctggactccgacgggtccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgct
ccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

항체 CA028 496.g3의 중쇄 (신호 서열 및 엑손 포함)를 코딩하는 DNA (서열번호 25)

atggaatggtcctggttcttcctgttttccttttctgtcacaaccgggtgcacagcgaggttcagctcgttgaatccggaggcggactcgtgcagcctg
gggggtccttgcggctgagctgcgctgccagtggcttcactttcagcgattacaatatggcctgggtgcgccaggccccaggcaagggtctggagtgggt
ggccacaattacctatgagggcagaaacacttattaccgggattcagtgaaagggcgatttaccatcagcagggataatgcaaagacagtctgtacctg
cagatgaactctctgagagctgaggacaccgctgtctactattgtgcaagcccaccccagtactatgagggctcaatctacagattgtggtttgcccatt
ggggccagggaacactggtgaccgtctcgagcgcttctacaaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagc
ggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtc
ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccaccaacaccaagg
gcaacaccaaggtcgacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagt
cttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtc
aagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca
ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcca
agcgcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctat
cccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgggtccttcttcctct
acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagag
cctctccctgtctccgggtaaa

도면1f

항체 CA028 496.q3의 중쇄 (신호 서열 포함)를 코딩하는 cDNA (서열번호 26)

atggaatggtcctgggtctttcctgttttcctttctgtcacaaccggggtgcacagcgaggttcagctcgttgaatccggaggcggactcgtgcagcctg
gggggctccttgcggctgagctgcgctgccagtggcttcactttcagcgattacaatatggcctgggtgcgccaggccccaggcaagggtctggagtgggt
ggccacaattacctatgagggcagaaaacacttattaccgggattcagtgaaagggcgatttaccatcagcagggataatgcaaagaacagtctgtacctg
cagatgaactctctgagagctgaggacaccgctgtctactattgtgcaagcccacccccagtactatgagggctcaatctacagattgtggtttgcccatt
gggccagggaacactggtgaccgtctcgagcgcttctacaaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagc
ggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtc
ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca
gcaaccaaggtcgacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagt
cttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtc
aagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca
ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agcgcagcccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctat
cccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctttctct
acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagag
cctctccctgtctccgggtaaa

인간 IL-17A (서열번호 27)

GITIPRNPGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYYNRSTSPWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEILVLR

REPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVA

인간 IL-17F (서열번호 28)

RKIPKVGHTFFQKPESCPPVPGGSMKLDIGIINENQRVSMSRNIESRSTSPWNYTVTWDPNRYPSEVVQAQCRNLGCINAQGKEDISMNSVPIQQETLVV

RRKHQGCSVSFQLEKVLVTVGCTCVTPVIHHVQ

도 2: CASPAR 기준

염증성 관절 질환 (관절, 척추, 또는 골부착부) 및 하기 5개의 범주의 적어도 3점

범주	정의	점수
1) 건선의 증거: (하기 중 1에 대한 스코어a)		
현재 건선	피부전문의 또는 류마티스전문의에 의해 판단된 현재 나타난 건선 피부 또는 두피 질환	2점
건선의 개인 병력	대상, 가족 주치의, 피부전문의, 류마티스전문의, 또는 다른 자격이 있는 의료 제공자로부터 얻을 수 있는 건선의 병력	1점
건선의 가족력	대상 보고서에 따라 1차 또는 2차 가족에서 건선의 병력	1점
2) 건선성 손발톱이상증	현재 신체 검사에서 관찰된, 손발톱박리, 움푹 들어간 것, 및 각화과다증을 포함하는 전형적인 건선성 손발톱이상증	1점
3) 류마티스 인자에 대한 음성 시험	현지 실험실 기준 범위에 따라, 라텍스를 제외한 임의의 방법에 의하나, 바람직하게는 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA) 또는 혼탁법에 의함	1점
4) 지염 (하기 중 1에 대한 스코어)		
현재 지염	전체 손발가락의 부종	1점
지염의 병력	류마티스전문의에 의해 기록된 지염의 병력	1점
5) 관절결의 새로운 골 형성의 방사선 증거	손 또는 발의 일반 방사선사진 상의 관절 연변 근처(그러나 골극 형성을 제외함)의 불명확한 골화	1점

CASPAR=건선성 관절염을 위한 분류 기준

a "하기 중 1에 대한 스코어"는 3개의 기준 중 단지 1개가 적용가능하다는 것을 의미함 (현재 건선 [스코어 2점], 개인 병력 [스코어 1점], 또는 가족력 [스코어 1점]).

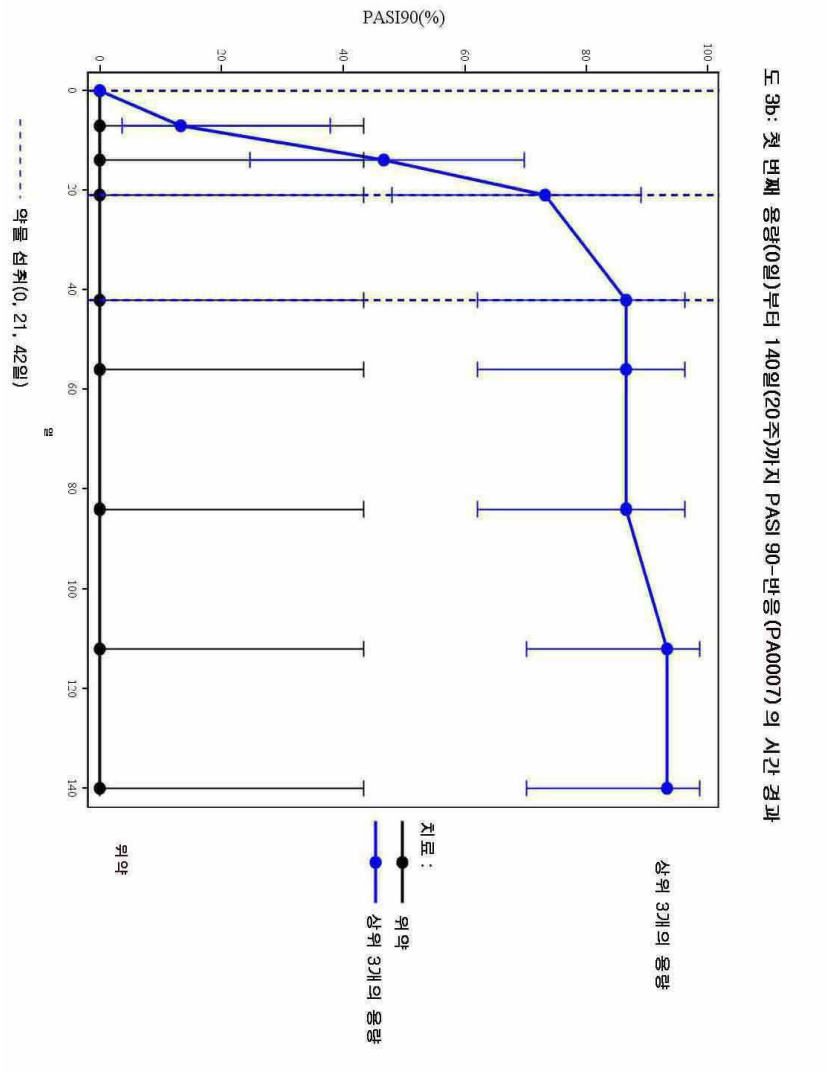
도면2

도면3a

도 3a: 8주에 PASI 50/75/90 반응

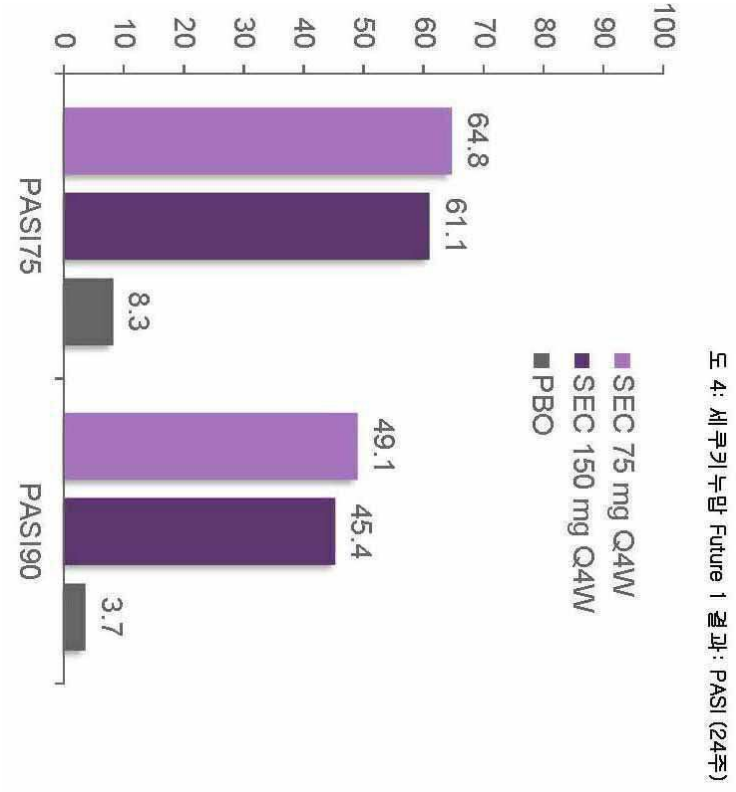
	위약	**UCB4940 80mg/ 40mg/ 40mg**	**UCB4940 160mg/ 80mg/ 80mg**	**UCB4940 240mg/ 160mg/ 160mg**	**UCB4940 560mg/ 320mg/ 320mg**	**UCB4940** 조합된 3개의 상위 용량 그룹
BSA≥3% 건선을 갖는 대상 n (%)	5 (50%)	2 (50%)	4 (67%)	9 (60%)	2 (40%)	15 (58%)
PASI50 n (%) [95% CI]	1 (20%) [4% - 62%]	2 (100%) [34% - 100%]	4 (100%) [51% - 100%]	9 (100%) [70% - 100%]	2 (100%) [34% - 100%]	15 (100%) [80% - 100%]
PASI75 n (%) [95% CI]	0 [0% - 43%]	1 (50%) [10% - 91%]	4 (100%) [51% - 100%]	9 (100%) [70% - 100%]	2 (100%) [34% – 100%]	15 (100%) [80% - 100%]
PASI90 n (%) [95% CI]	0 [0% - 43%]	1 (50%) [10% - 91%]	4 (100%) [51% - 100%]	8 (89%) [57% - 98%]	1 (50%) [10% - 91%]	13 (87%) [62% - 96%]

도면3b



도 3b: 첫 번째 용량(0일)부터 140일(20주)까지 PASI 90-반응 (PA0007) 의 시간 경과

도면4



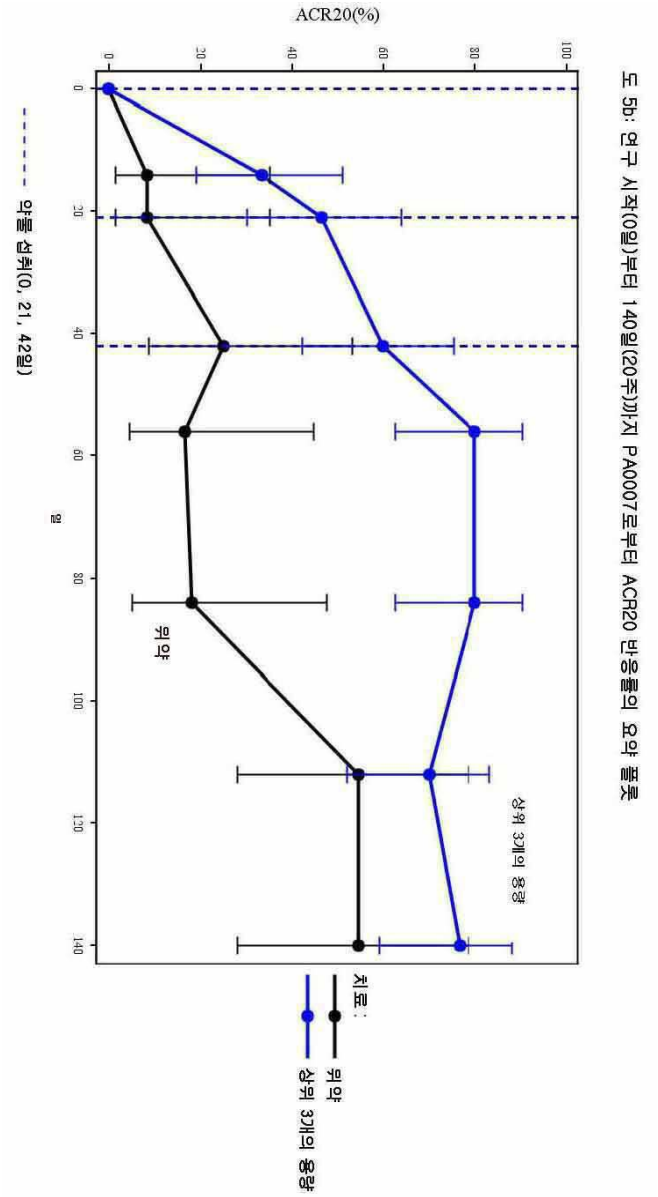
도 4: 세쿠키누맙 Future 1 결과: PASI (24주)

도면5a

도 5a: 8주에 ACR20/50/70 반응

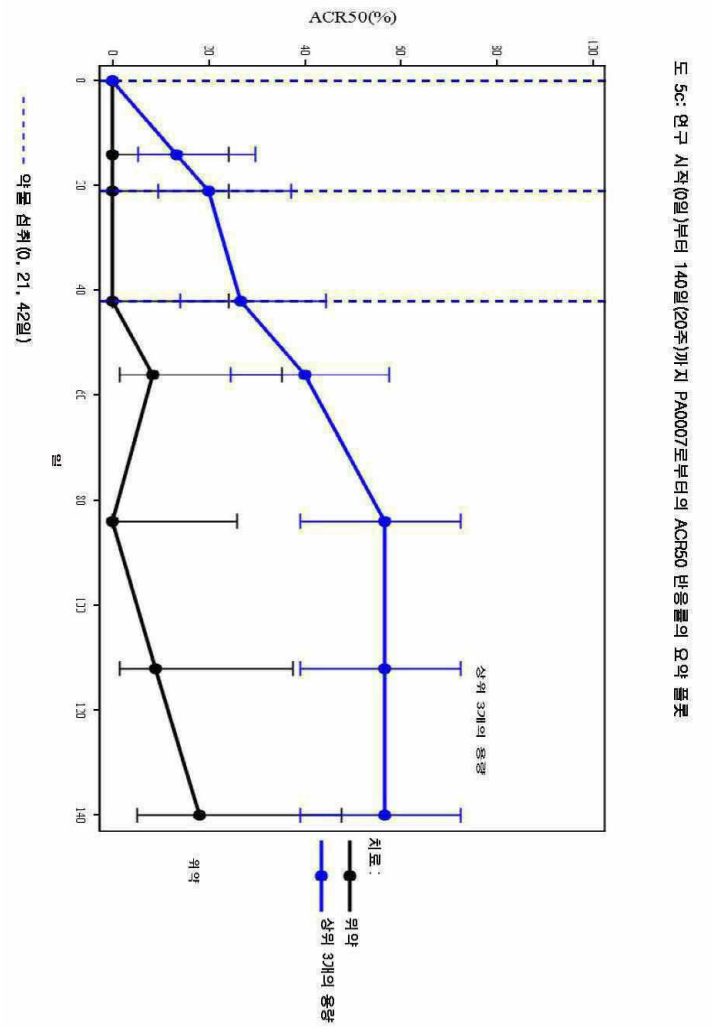
	위약 (N=12)	UCB4940 80mg/ 40mg/ 40mg (N=6)	UCB4940 160mg/ 80mg/ 80mg (N=6)	UCB4940 240mg/ 160mg/ 160mg (N=19)	UCB4940 560mg/ 320mg/ 320mg (N=5)	UCB4940 조합된 3개의 상위 용량 그룹 (N=30)
ACR20 n (%) [95% CI]	2 (17%) [5% - 45%]	3 (50%) [19% - 81%]	5 (83%) [44% - 97%]	15 (79%) [57% - 92%]	4 (80%) [38% - 96%]	24 (80%) [63% - 91%]
ACR50 n (%) [95% CI]	1 (8%) [2% - 35%]	1 (17%) [3% - 56%]	3 (50%) [19% - 81%]	7 (37%) [19% - 59%]	2 (40%) [12% - 77%]	12 (40%) [25% - 58%]
ACR70 n (%) [95% CI]	0 [0% - 24%]	0 [0% - 39%]	0 [0% - 39%]	5 (26%) [12% - 49%]	2 (40%) [12% - 77%]	7 (23%) [12% - 41%]

도면5b



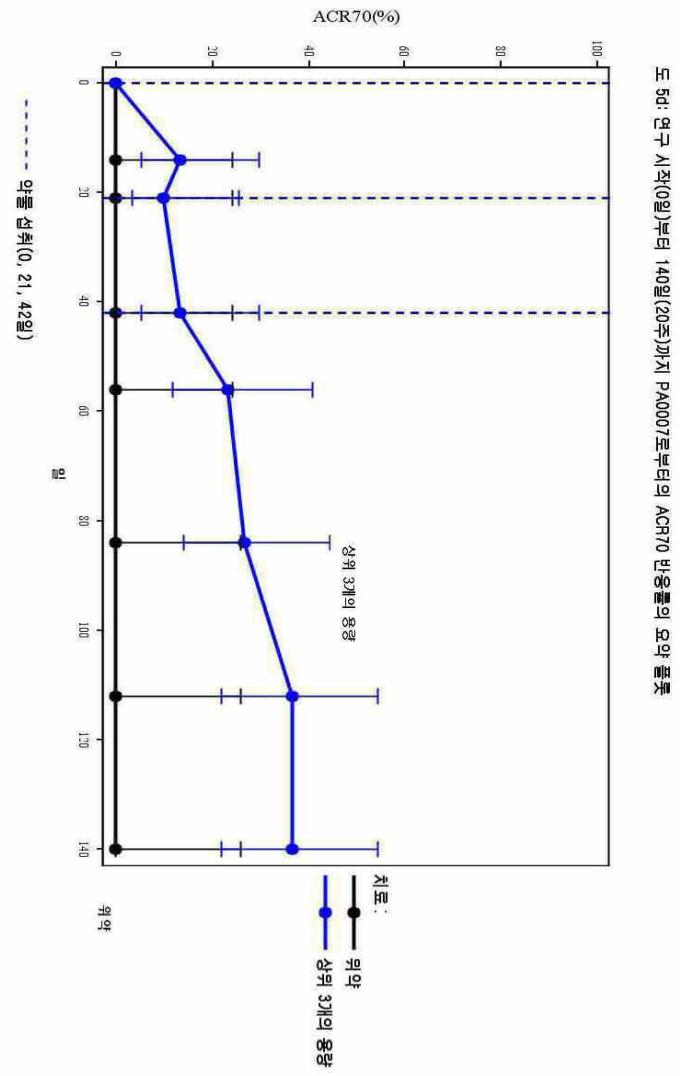
도 5b: 연구 시작(0일)부터 140일(20주)까지 PA0007로부터 ACR20 반응률의 요약 플롯

도면5c



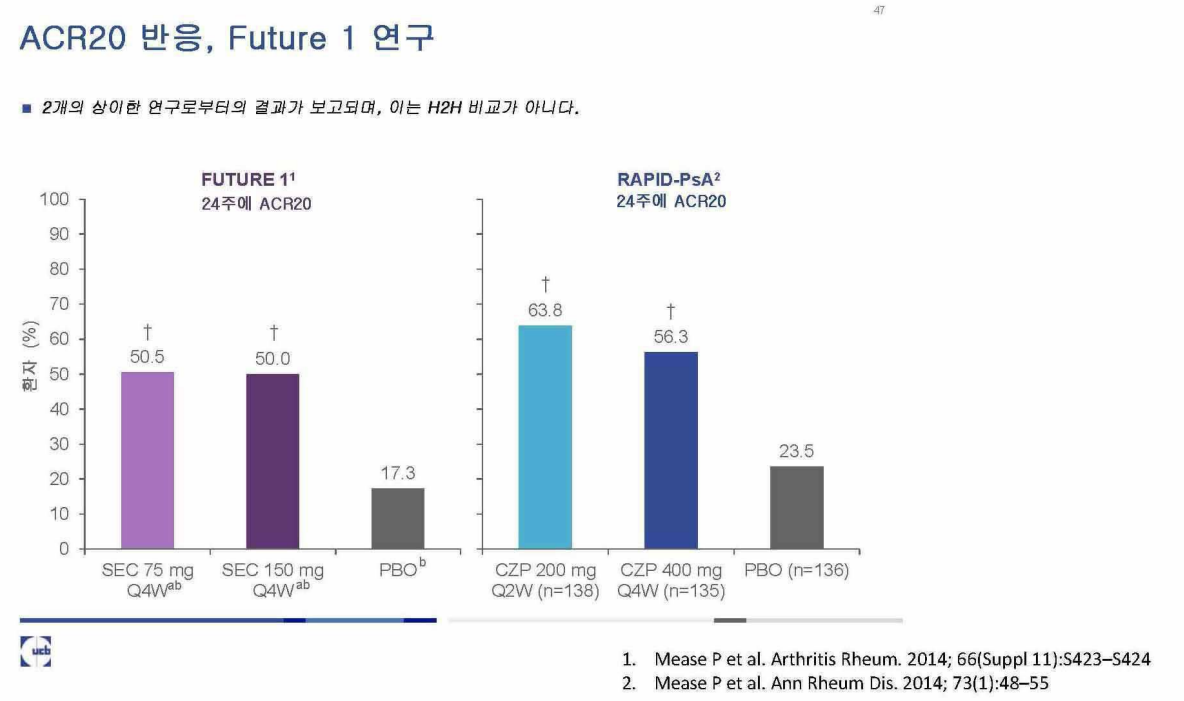
도 5c: 연구 시작(0일)부터 140일(20주)까지 PA0007로부터의 ACR50 반응률의 요약 플롯

도면5d



도 5d: 연구 시작(0일)부터 140일(20주)까지 PA0007로부터의 ACR70 반응률의 요약 플롯

도 6: 세쿠키누맙 Future 1 결과 및 심지아 RAPID-PsA 결과: ACR20



1. Mease P et al. Arthritis Rheum. 2014; 66(Suppl 11):S423–S424
2. Mease P et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73(1):48–55

도면6

도면7

도 7: 베이지안 분석의 요약 표

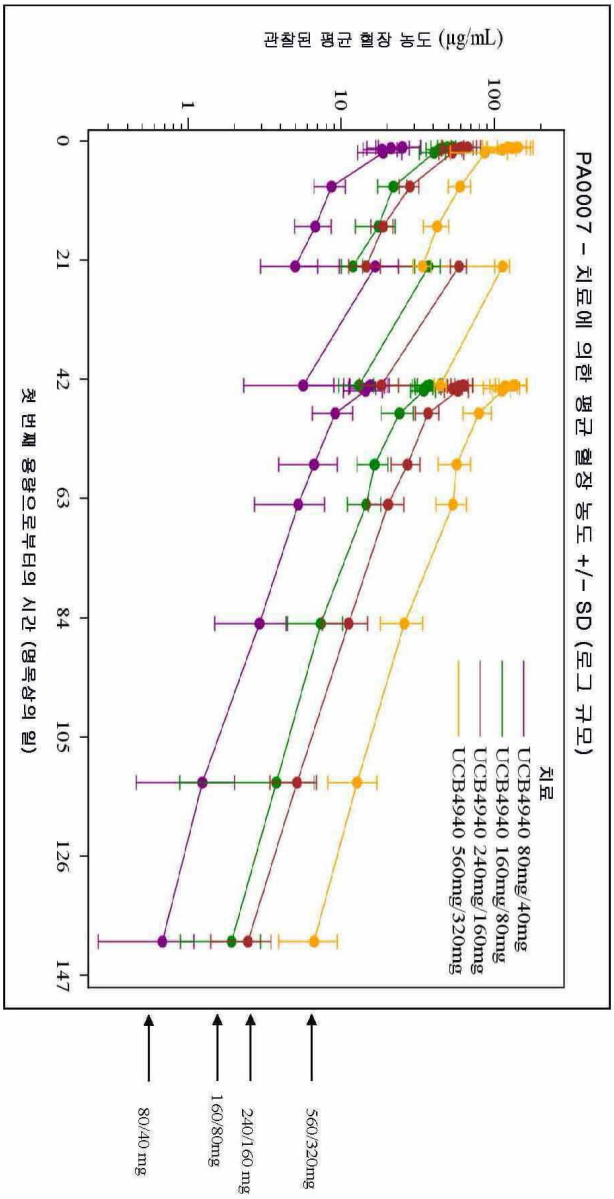
용량 그룹	N	관찰된 ACR20	예측된 ACR20	신뢰 구간	
				95%	99%
위약	12	16.7%	22%	12% - 36%	9% - 41%
모든 상위 용량	30	80.0%	81%	64% - 92%	59% - 94%

도면8

도 8: 등록된 항-TNF 또는 3상 결과에 대한 건선성 관절염에서 8주에 ACR20 반응의 요약 표
등록된 용량으로 투여될 때 8주에 등록된 항-TNF에 대한 관찰된 ACR20 반응률

약물명 (활성 성분)	활성	위약	Δ (활성 및 위약 사이의 차이)	참고문헌
항-TNF's				
후미라(아달리무맙)	56.7	11.6	45.1	(1)
심포니 (골리무맙)	43.5	8.3	35.2	(2)
심지아 (세트롤리주맙 페골)	49.4	22.3	27.1	(3)
항-IL17				
코센틱스 (세쿠키누맙)	59.73	21.25	38.5	(4)
항-IL12/23				
스텔라라 (우스테키누맙)	33.34	20.83	12.51	(5)

도면9a

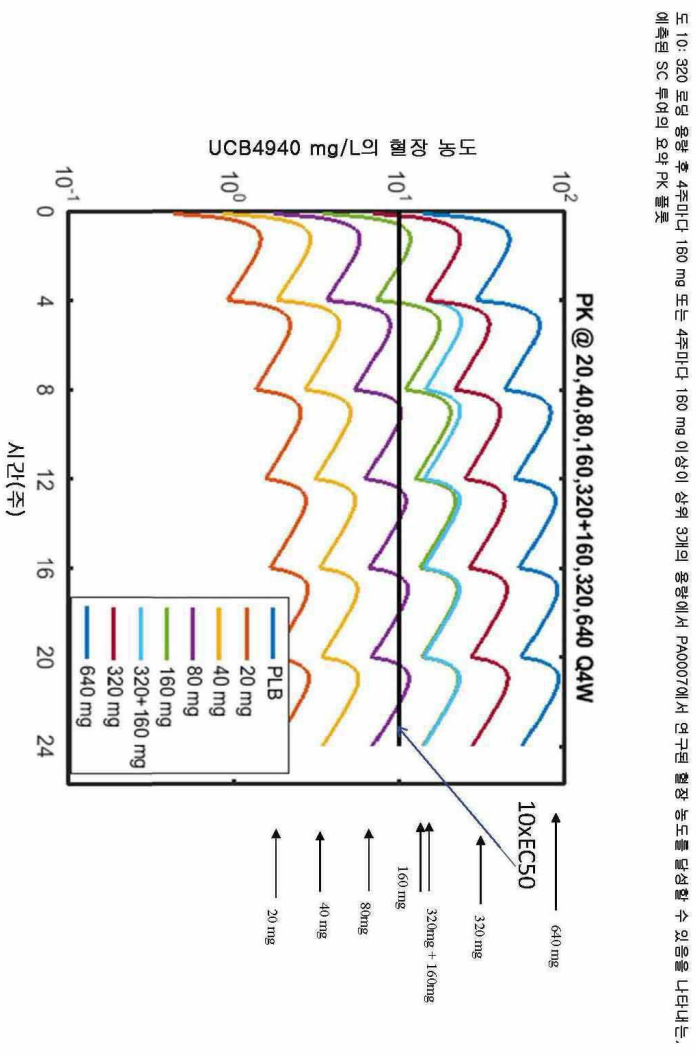


도 9: 표적화된 UCB4940 PK 농도

도면9b

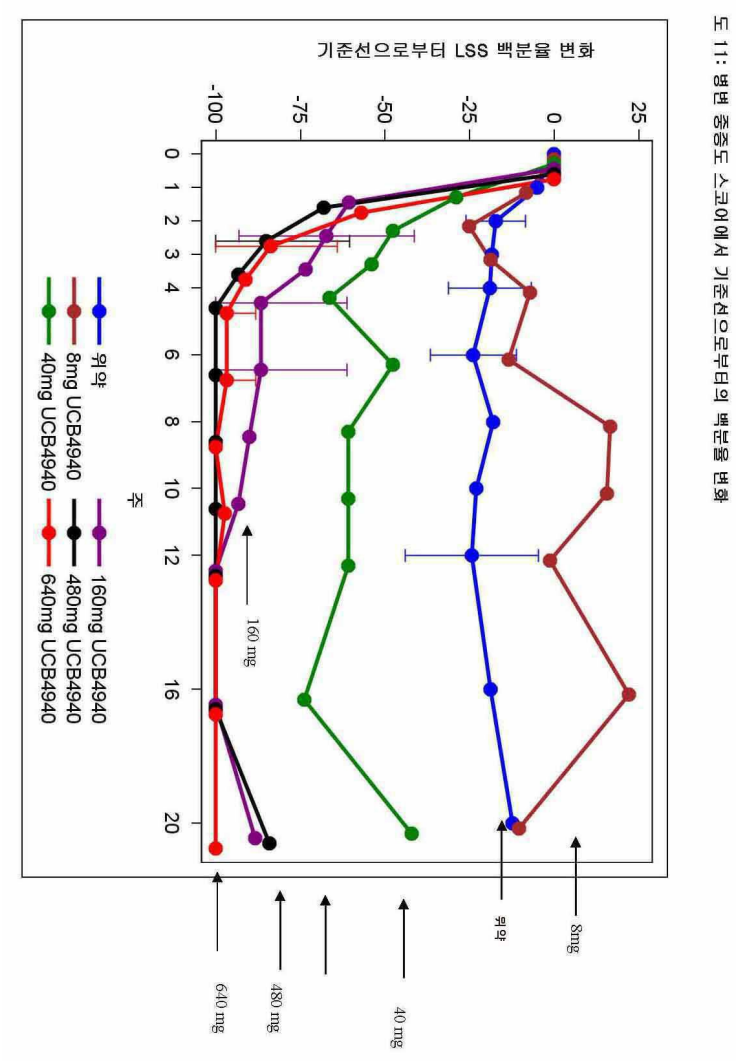
	0주	3주	6주	Czp (TBC) 최저
그룹 1	240 mg	160mg	160 mg	>20 ug/mL
그룹 2	160 mg	80 mg	80 mg	> 10 ug/mL
그룹 3	560 mg	320 mg	320 mg	> 40 ug/mL
그룹 4	80mg	80 mg	80 mg	< 10 ug/mL

도면10



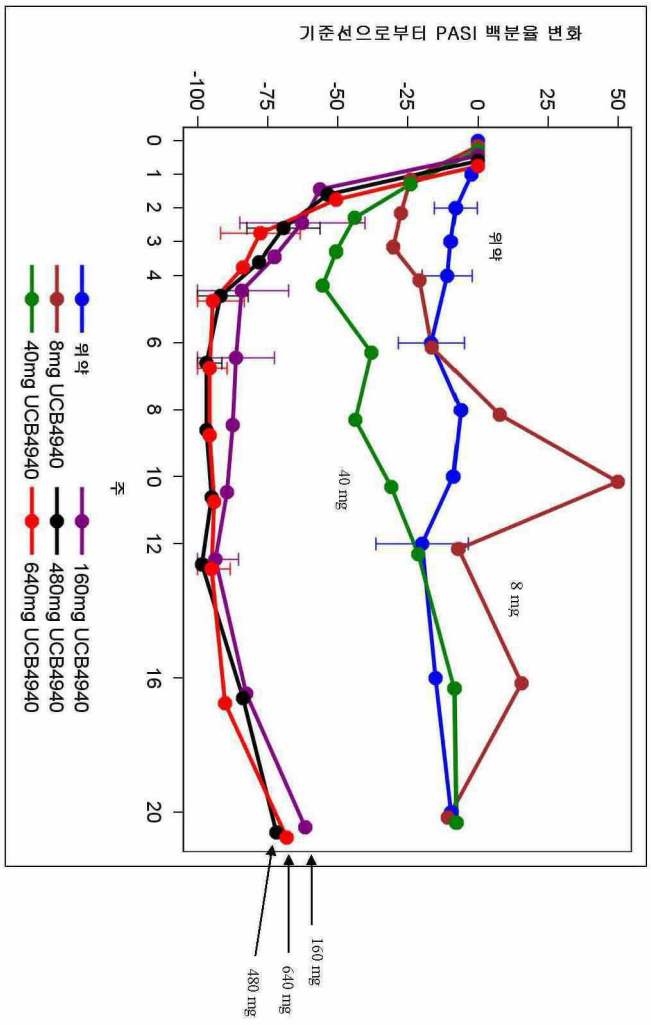
도 10: 320 로딩 용량 후 4주마다 160 mg 또는 4주마다 160 mg 이상이 상위 3개의 용량에서 PA0007에서 연구된 혈장 농도를 달성할 수 있음을 나타내는, 예측된 SC 투여의 요약 PK 플롯

도면11



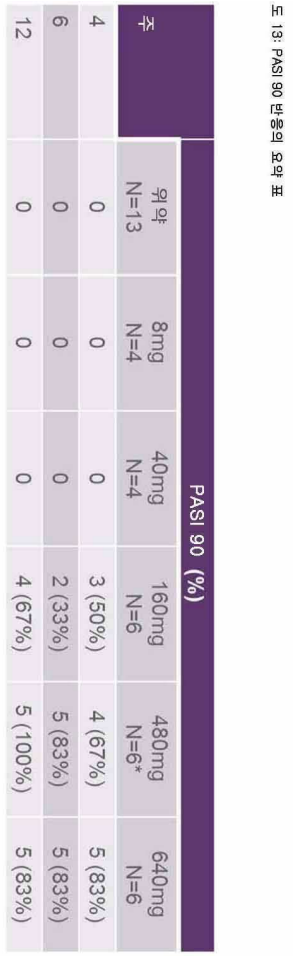
도 11: 병변 중증도 스코어에서 기준선으로부터의 백분율 변화

도면12



도 12: PASI에서 기준선에 대한 백분율 변화

도면13

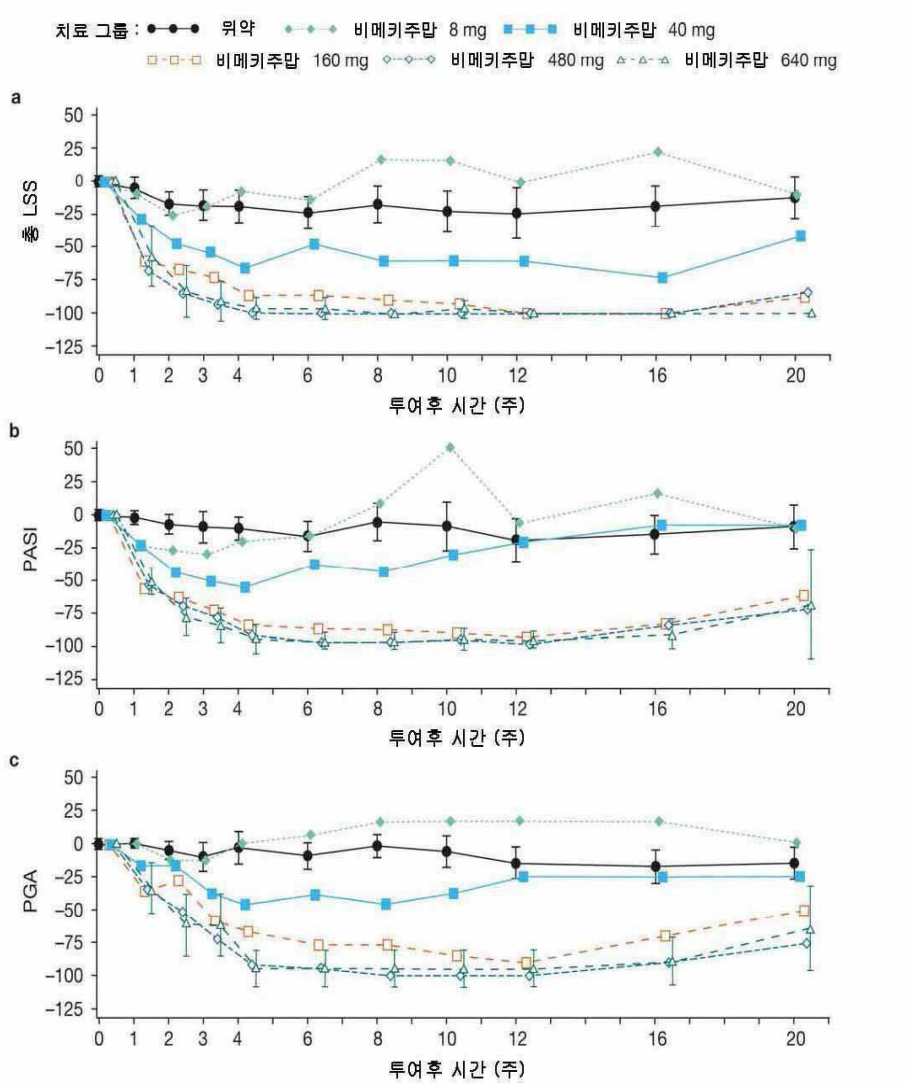


도 13: PASI 90 반응의 요약 표

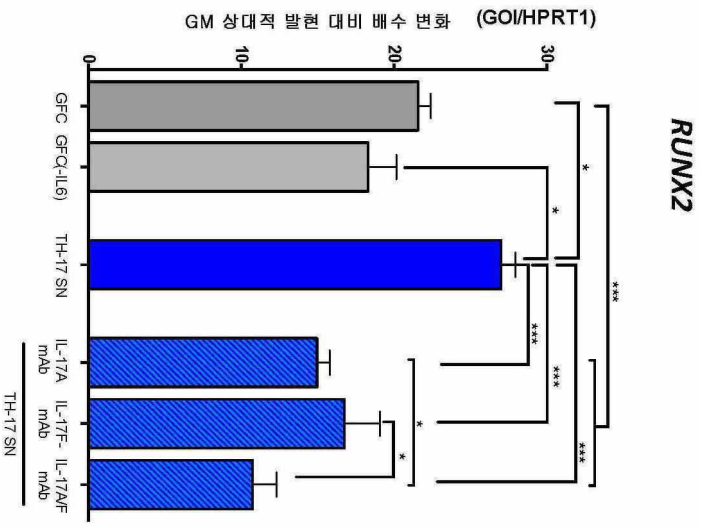
주	PASI 90 (%)						
	위약 N=13	8mg N=4	40mg N=4	160mg N=6	480mg N=6*	640mg N=6
4	0	0	0	3 (50%)	4 (67%)	5 (83%)
6	0	0	0	2 (33%)	5 (83%)	5 (83%)
12	0	0	0	4 (67%)	5 (100%)	5 (83%)

도면14

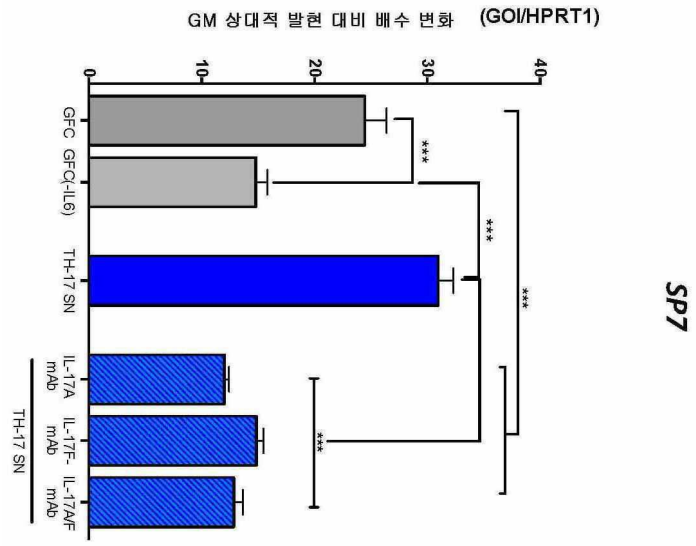
도 14: 위약 및 비메키주맙 코호트에서 (a) LSS, (b) PASI 및 (c) PGA에서 기준선으로부터 평균 백분율 변화



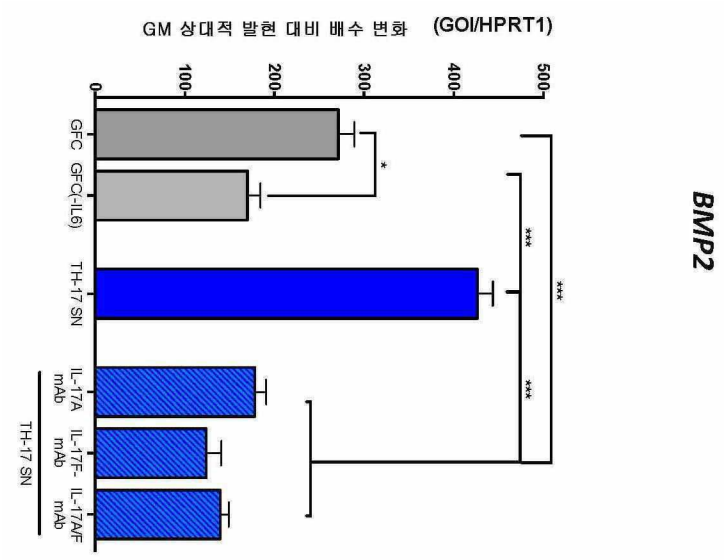
도면15a



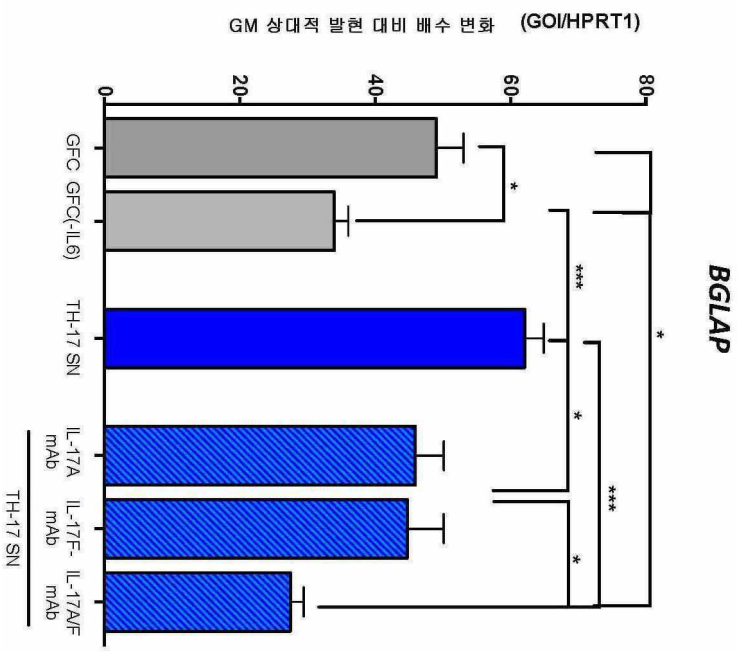
도면15b


GM 상대적 발현 대비 배수 변화 (GOI/HPRT1)
0
10
20
30
40
GFC
GFC(-IL6)
TH-17 SN
IL-17A mAb
IL-17F-mAb
IL-17A/F mAb
TH-17 SN
***
***
***
***
SP7

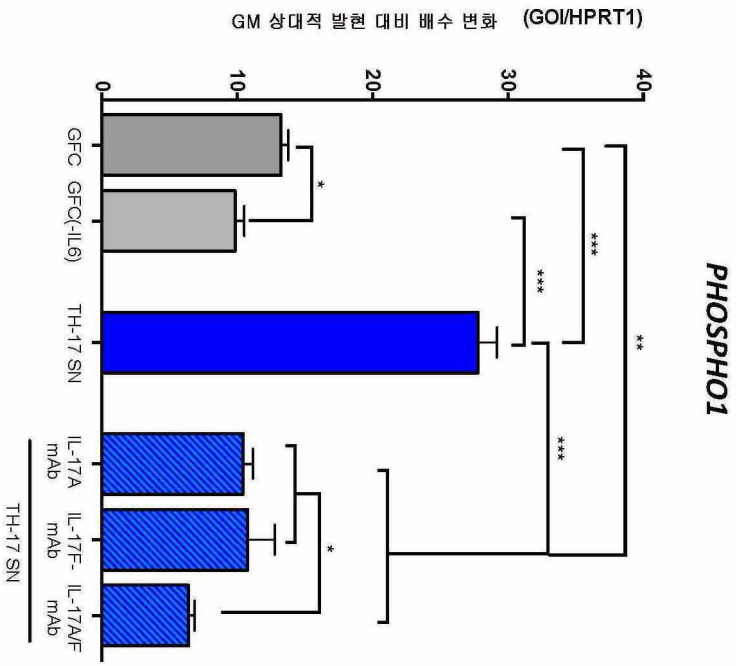
도면15c


GM 상대적 발현 대비 배수 변화 (GOI/HPRT1)
0
100
200
300
400
500
GFC
GFC(-IL6)
TH-17 SN
IL-17A mAb
IL-17F-mAb
IL-17A/F mAb
TH-17 SN
*
***
***
***
BMP2

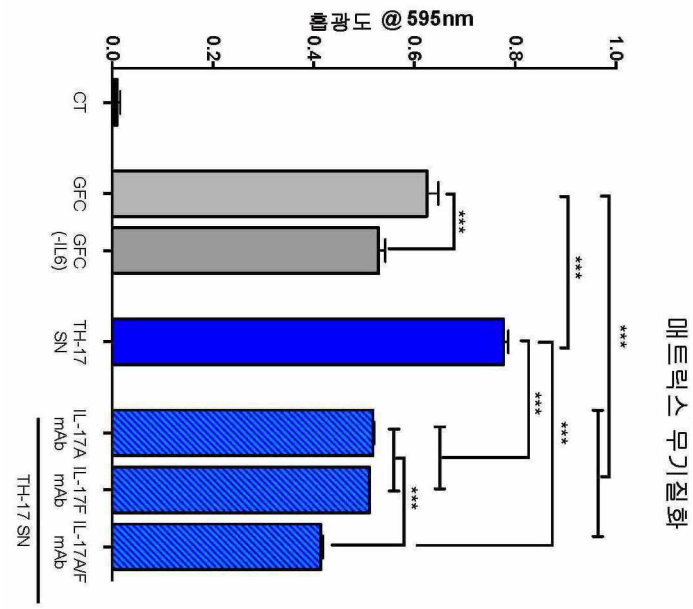
도면15d


GM 상대적 발현 대비 배수 변화 (GOI/HPRT1)
BGLAP
0
20
40
60
80
GFC
GFC(-IL6)
TH-17 SN
IL-17A mAb
IL-17F mAb
IL-17A/F mAb
TH-17 SN
*
***
*
***
*
*

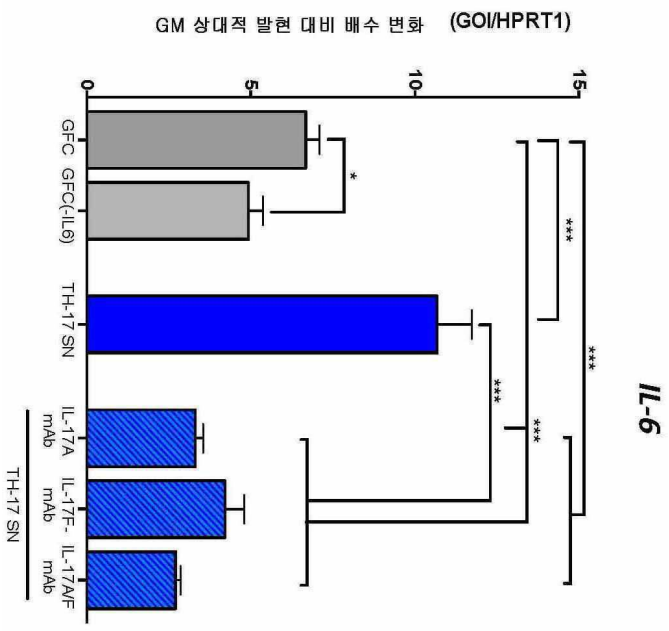
도면15e


GM 상대적 발현 대비 배수 변화 (GOI/HPRT1)
PHOSPHO1
0
10
20
30
40
GFC
GFC(-IL6)
TH-17 SN
IL-17A mAb
IL-17F mAb
IL-17A/F mAb
TH-17 SN
*
***
***
**
***
*

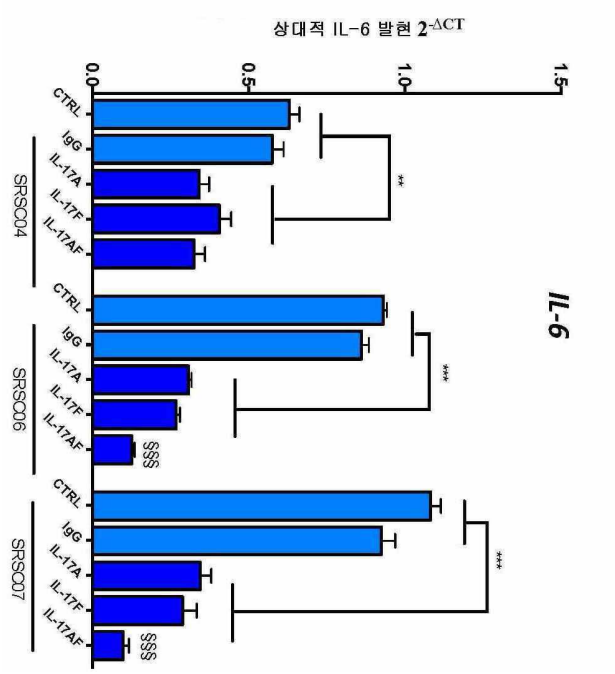
도면15f


흡광도 @ 595nm
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
CT
GFC
GFC (-IL6)
TH-17 SN
IL-17A mAb
IL-17F mAb
IL-17A/F mAb
TH-17 SN
***
매트릭스 무기질화

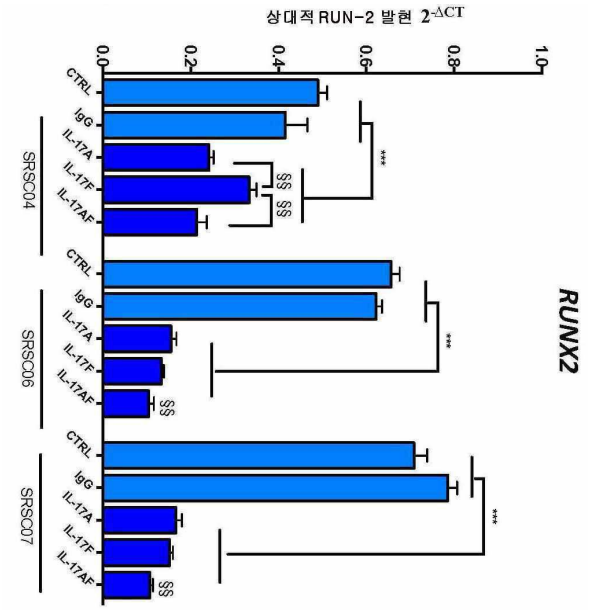
도면15g


GM 상대적 발현 대비 배수 변화 (GOI/HPRT1)
0
5
10
15
GFC
GFC(-IL6)
TH-17 SN
IL-17A mAb
IL-17F mAb
IL-17A/F mAb
TH-17 SN
*
***
IL-6

도면16a



도면16b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> UCB BIOPHARMA SPRL

<120> METHODS OF TREATMENT USING ANTI-IL-17A/F ANTIBODIES

<130> PF0044WO

<160> 28

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CDRH1

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Asn Met Ala

1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> CDRH2

<400> 2

Thr Ile Thr Tyr Glu Gly Arg Asn Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CDRH3

<400> 3

Pro Pro Gln Tyr Tyr Glu Gly Ser Ile Tyr Arg Leu Trp Phe Ala His

1 5 10 15

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CDRL1

<400> 4

Arg Ala Asp Glu Ser Val Thr Thr Leu Met His

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CDRL2

<400> 5

Leu Val Ser Asn Arg Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CDRL3

<400> 6

Gln Gln Thr Trp Ser Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CDRL1 for CA028_496.g3

<400> 7

Arg Ala Asp Glu Ser Val Arg Thr Leu His Met

1 5 10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CDRL2 for CA028_496.g3

<400> 8

Leu Val Ser Asn Ser Glu Ile

1 5

<210> 9

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Light chain variable region - CA028_496 (gL7)

<400> 9

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Asp Glu Ser Val Thr Thr Leu

20 25 30

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Leu Val Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

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

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Light Chain variable region - CA028_496.g3 (gL57)

<400> 10

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Asp Glu Ser Val Arg Thr Leu
20 25 30

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Leu Val Ser Asn Ser Glu Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Arg Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Trp Ser Asp Pro Trp
85 90 95

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

<210> 11

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Heavy chain variable region - CA028_496 and CA028_496.g3 (gH9)

<400> 11

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Pro Pro Gln Tyr Tyr Glu Gly Ser Ile Tyr Arg Leu Trp Phe
100 105 110

Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 12

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Light chain - CA028_496 (w/o signal)

<400> 12

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Asp Glu Ser Val Thr Thr Leu
20 25 30

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

Tyr Leu Val Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Trp Ser Asp Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 13
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Light chain - CA028_496.g3 (w/o signal)
<400> 13
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Asp Glu Ser Val Arg Thr Leu
20 25 30
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Leu Val Ser Asn Ser Glu Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Arg Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Trp Ser Asp Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 14
<211> 234
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE

<

223> Light chain - CA028_496.g3 (w/ signal)

<400> 14

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

50 55 60
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Ser Glu Ile Gly Val Pro Asp
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Arg Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Trp
100 105 110
Ser Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

115 120 125
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

180 185 190
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 15

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Heavy chain - CA028_496

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Pro Pro Gln Tyr Tyr Glu Gly Ser Ile Tyr Arg Leu Trp Phe
100 105 110

Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

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

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

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys

195 200 205

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

210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Gly Lys

450

<210> 16

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Heavy chain CA028_496.g3 (w/o signal)

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Tyr Glu Gly Arg Asn Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Pro Gln Tyr Tyr Glu Gly Ser Ile Tyr Arg Leu Trp Phe

100 105 110

Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

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

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 17
<211> 474
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Heavy chain - CA8_496.g3 (w/ signal)
<400> 17
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

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

65 70 75 80
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Ser Pro Pro Gln Tyr Tyr Glu Gly Ser Ile Tyr Arg
115 120 125

Leu Trp Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

210 215 220

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

325 330 335

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

340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

355 360 365

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

370 375 380

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

405 410 415

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 18

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Light chain variable region - CA028_496.g3

<400> 18

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys

1 5 10 15

Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Cys Thr

20 25 30

Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Gly Gly Ala

35 40 45

Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Ala

50 55 60

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr Gly Ala Cys Gly Ala

65 70 75 80

Ala Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Thr Thr Gly

85 90 95

Ala Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Ala Cys

100 105 110

Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly Cys

115 120 125

Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys

130 135 140

Thr Ala Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys Cys Ala Ala Thr Thr

145 150 155 160

Cys Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys

165 170 175

Cys Gly Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys

180 185 190

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly

195 200 205

Ala Cys Thr Thr Thr Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Thr

210 215 220

Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys

225 230 235 240

Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr

245 250 255

Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys

260 265 270

Thr Thr Gly Gly Ala Gly Cys Gly Ala Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly

275 280 285

Ala Cys Ala Thr Thr Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala

290 295 300

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala

305 310 315 320

Gly

<210> 19

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Heavy chain variable region - CA028_496.g3

<400> 19

Gly Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys Gly Thr Thr Gly
1 5 10 15

Ala Ala Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Cys Thr
20 25 30

Cys Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys
35 40 45

Thr Cys Cys Thr Thr Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr
50 55 60

Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Thr Thr
65 70 75 80

Cys Ala Cys Thr Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Ala Thr Thr Ala Cys
85 90 95

Ala Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Cys
100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Ala
115 120 125

Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly
130 135 140

Gly Cys Cys Ala Cys Ala Ala Thr Thr Ala Cys Cys Thr Ala Thr Gly
145 150 155 160

Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Thr Thr Ala
165 170 175

Thr Thr Ala Cys Cys Gly Gly Gly Ala Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly

180 185 190

Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Gly Ala Thr Thr Thr Ala Cys Cys Ala
195 200 205
Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ala Thr Ala Ala Thr Gly Cys
210 215 220
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Thr Ala Cys
225 230 235 240
Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Cys Thr Cys
245 250 255

Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys
260 265 270
Cys Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Thr
275 280 285
Gly Cys Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Thr
290 295 300
Ala Cys Thr Ala Thr Gly Ala Gly Gly Gly Cys Thr Cys Ala Ala Thr
305 310 315 320

Cys Thr Ala Cys Ala Gly Ala Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Thr Thr
325 330 335
Gly Cys Cys Cys Ala Thr Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly
340 345 350
Gly Ala Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr
355 360 365
Cys Thr Cys Gly Ala Gly Cys
370 375

<210> 20

<211> 705

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Light chain - CA028_496 (w/ signal)

<400> 20

```
Ala Thr Gly Thr Cys Ala Gly Thr Thr Cys Cys Cys Ala Cys Ala Cys
1               5                  10                  15
Ala Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Cys Thr
            20                  25                  30
Thr Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys
        35                  40                  45

Gly Ala Thr Gly Cys Thr Ala Gly Gly Thr Gly Thr Gly Cys Cys Ala
    50                  55                  60
Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly
65                  70                  75                  80
Cys Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys
                85                  90                  95
Gly Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Gly Gly Ala Gly Ala Cys Ala
            100                 105                 110

Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Ala Cys Cys Thr Gly
        115                 120                 125
Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr Gly Ala Cys Gly Ala Ala Ala Gly Cys
    130                 135                 140
Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Gly Cys
145                 150                 155                 160
Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Ala Cys Ala Gly Ala Ala
                165                 170                 175

Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Cys
            180                 185                 190
Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Ala Thr Cys
        195                 200                 205
Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys Cys Ala Ala Thr Cys Gly Gly Gly Ala
    210                 215                 220
Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
```

225 230 235 240

Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly
245 250 255
Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Thr Thr
260 265 270
Thr Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Thr Cys Thr Cys Cys
275 280 285
Thr Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly
290 295 300

Ala Thr Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Thr Ala
305 310 315 320
Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Thr Gly Gly
325 330 335
Ala Gly Cys Gly Ala Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly Ala Cys Ala Thr
340 345 350
Thr Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Ala Ala Ala
355 360 365

Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Gly Cys Gly Thr
370 375 380
Ala Cys Gly Gly Thr Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr
385 390 395 400
Cys Thr Gly Thr Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys
405 410 415
Gly Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly
420 425 430

Thr Thr Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly
435 440 445
Cys Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Thr Gly Cys Cys Thr
450 455 460
Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Thr
465 470 475 480

Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys Cys Ala Ala Ala Gly
485 490 495

Thr Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala
500 505 510
Thr Ala Ala Cys Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Thr Cys Gly
515 520 525
Gly Gly Thr Ala Ala Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Ala
530 535 540
Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Ala
545 550 555 560

Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys
565 570 575
Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala
580 585 590
Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala
595 600 605
Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala Gly Ala Ala Ala
610 615 620

Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Thr Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr
625 630 635 640
Gly Cys Gly Ala Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala
645 650 655
Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys Gly Cys Cys Cys
660 665 670
Gly Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala
675 680 685

Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Thr Thr Ala
690 695 700
Gly
705

<210> 21

<211> 645

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Light chain - CA028_496.g3 (w/o signal)

<400> 21

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Cys Thr

20 25 30

Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Ala
50 55 60

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr Gly Ala Cys Gly Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Thr Thr Gly

85 90 95

Ala Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Ala Cys
100 105 110

Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly Cys
115 120 125

Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys
130 135 140

Thr Ala Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys Cys Ala Ala Thr Thr

145 150 155 160

Cys Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys
165 170 175

Cys Gly Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys
180 185 190

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly

195 200 205

Ala Cys Thr Thr Thr Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Thr

210 215 220

Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys

225 230 235 240

Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr

245 250 255

Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys

260 265 270

Thr Thr Gly Gly Ala Gly Cys Gly Ala Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly

275 280 285

Ala Cys Ala Thr Thr Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala

290 295 300

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala

305 310 315 320

Gly Cys Gly Thr Ala Cys Gly Gly Thr Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys

325 330 335

Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr

340 345 350

Thr Cys Cys Cys Gly Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Ala Thr Gly Ala

355 360 365

Gly Cys Ala Gly Thr Thr Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala

370 375 380

Ala Cys Thr Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Thr

385 390 395 400

Gly Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Thr

405 410 415

Cys Thr Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys Cys

420 425 430

Ala Ala Ala Gly Thr Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Gly Gly

435 440 445

Thr Gly Gly Ala Thr Ala Ala Cys Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala

450 455 460

Ala Thr Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly

465 470 475 480

Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys

485 490 495

Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly

500 505 510

Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys

515 520 525

Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala

530 535 540

Gly Cys Ala Ala Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala

545 550 555 560

Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Thr Cys Thr Ala Cys

565 570 575

Gly Cys Cys Thr Gly Cys Gly Ala Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Cys

580 585 590

Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys

595 600 605

Gly Cys Cys Cys Gly Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys

610 615 620

Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr

625 630 635 640

Gly Thr Thr Ala Gly

645

<210> 22

<211> 705

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Light chain - CA028_496.g3 (w/ signal)

<400> 22

Ala Thr Gly Thr Cys Ala Gly Thr Thr Cys Cys Cys Ala Cys Ala Cys
1 5 10 15
Ala Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Cys Thr
20 25 30
Thr Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys
35 40 45
Gly Ala Thr Gly Cys Thr Ala Gly Gly Thr Gly Thr Gly Cys Cys Ala
50 55 60

Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly
65 70 75 80
Cys Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys
85 90 95
Gly Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Gly Gly Ala Gly Ala Cys Ala
100 105 110
Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Ala Cys Cys Thr Gly
115 120 125

Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr Gly Ala Cys Gly Ala Ala Ala Gly Cys
130 135 140
Gly Thr Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Gly Cys
145 150 155 160
Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Ala Cys Ala Gly Ala Ala
165 170 175
Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Cys
180 185 190

Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Ala Thr Cys
195 200 205
Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys Cys Ala Ala Thr Thr Cys Gly Gly Ala
210 215 220
Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys Cys Gly Ala Cys

225 230 235 240

Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly

245 250 255

Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Thr Thr

260 265 270

Thr Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Thr Cys Thr Cys Cys

275 280 285

Thr Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly

290 295 300

Ala Thr Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Thr Ala

305 310 315 320

Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Thr Gly Gly

325 330 335

Ala Gly Cys Gly Ala Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly Ala Cys Ala Thr

340 345 350

Thr Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Ala Ala Ala

355 360 365

Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Gly Cys Gly Thr

370 375 380

Ala Cys Gly Gly Thr Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr

385 390 395 400

Cys Thr Gly Thr Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys

405 410 415

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly

420 425 430

Thr Thr Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly

435 440 445

Cys Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Thr Gly Cys Cys Thr

450 455 460

Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Thr

465 470 475 480

Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys Cys Ala Ala Ala Gly
485 490 495
Thr Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala
500 505 510

Thr Ala Ala Cys Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Thr Cys Gly
515 520 525
Gly Gly Thr Ala Ala Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Ala
530 535 540
Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Ala
545 550 555 560
Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys
565 570 575

Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala
580 585 590
Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala
595 600 605
Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala Gly Ala Ala Ala
610 615 620
Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Thr Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr
625 630 635 640

Gly Cys Gly Ala Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala
645 650 655
Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys Gly Cys Cys Cys
660 665 670
Gly Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala
675 680 685
Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Thr Thr Ala
690 695 700

Gly
705

<210> 23

<211> 2020

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Heavy chain CA028_496 (w/ signal)

<400> 23

atggaatggt cctgggtctt cctgtttttc ctttctgtca caaccggggt gcacagcgag 60

gttcagctcg ttgaatccgg aggcggactc gtgcagcctg ggggctcctt gcggctgagc 120

tgcgctgcca gtggcttcac tttcagcgat tacaatatgg cctgggtgcg ccaggcccca 180

ggcaagggtc tggagtgggt ggccacaatt acctatgagg gcagaaacac ttattaccgg 240

gattcagtga aagggcgatt taccatcagc agggataatg caaagaacag tctgtacctg 300

cagatgaact ctctgagagc tgaggacacc gctgtctact attgtgcaag cccaccccag 360

tactatgagg gctcaatcta cagattgtgg tttgcccatt ggggccaggg aacactggtg 420

accgtctcga gcgcttctac aaagggccca tccgtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 480

agcacctccg agagcacagc cgccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 600

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 660

ggcacgaaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720

agagttggtg agaggccagc acagggaggg agggtgtctg ctggaagcca ggctcagccc 780

tcctgcctgg acgcaccccg gctgtgcagc cccagcccag ggcagcaagg catgccccat 840

ctgtctcctc acccggaggc ctctgaccac cccactcatg cccagggaga gggtcttctg 900

gatttttcca ccaggctccg ggcagccaca ggctggatgc ccctacccca ggccctgcgc 960

atacaggggc aggtgctgcg ctcagacctg ccaagagcca tatccgggag gaccctgccc 1020

ctgacctaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc tcagctcaga caccttctct 1080

cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga gtccaaatat ggtcccccat 1140

gcccaccatg cccaggtaag ccaacccagg cctcgccctc agctcaagg cgggacaggt 1200

gccctagagt agcctgcatc cagggacagg ccccagccgg gtgctgacgc atccacctcc 1260

atctcttcct cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag tcttcctgtt ccccccaaaa 1320

cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg 1380

agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtacgtgg atggcgtgga ggtgcataat 1440

gccaagacaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 1500

accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1560

ggcctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggtgggac ccacggggtg 1620

cgagggccac atggacagag gtcagctcgg cccaccctct gccctgggag tgaccgctgt 1680

gccaacctct gtccctacag ggcagccccg agagccacag gtgtacaccc tgcccccatc 1740

ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc 1800

cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac 1860

gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaggctaa ccgtggacaa 1920

gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa 1980

ccactacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa 2020

<210> 24

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Heavy chain - CA028_496.g3 (w/ exons, w/o signal)

<400> 24

gaggttcagc tcgttgaatc cggaggcgga ctcgtgcagc ctgggggctc cttgcggctg 60

agctgcgctg ccagtggctt cactttcagc gattacaata tggcctgggt gcgccaggcc 120

ccaggcaagg gtctggagtg ggtggccaca ttacctatg agggcagaaa cacttattac 180

cgggattcag tgaaagggcg atttaccatc agcagggata atgcaaagaa cagtctgtac 240

ctgcagatga actctctgag agctgaggac accgctgtct actattgtgc aagcccaccc 300

cagtactatg agggctcaat ctacagattg tggtttgccc attggggcca gggaacactg 360

gtgaccgtct cgagcgcttc tacaaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtcgac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 720

gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagcgcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1365

<210> 25

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Heavy chain - CA028_496.g3 (w/ signal and exons)

<400> 25

atggaatggt cctgggtctt cctgtttttc ctttctgtca caaccggggt gcacagcgag 60

gttcagctcg ttgaatccgg aggcggactc gtgcagcctg ggggctcctt gcggctgagc 120

tgcgctgcca gtggcttcac tttcagcgat tacaatatgg cctgggtgcg ccaggcccca 180

ggcaagggtc tggagtgggt ggccacaatt acctatgagg gcagaaacac ttattaccgg 240

gattcagtga aagggcgatt taccatcagc agggataatg caaagaacag tctgtacctg 300

cagatgaact ctctgagagc tgaggacacc gctgtctact attgtgcaag cccaccccag 360

tactatgagg gctcaatcta cagattgtgg tttgcccatt ggggccaggg aacactggtg 420

accgtctcga gcgcttctac aaagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 480

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 600

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 660

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtcgacaag 720

aaagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 780

ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 840

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 900

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 960

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 1020

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1080

aaaaccatct ccaaagccaa agcgcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1140

tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1200

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1260

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac 1320

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1380

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aa 1422

<210> 26

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<223> Heavy chain - CA028_496.g3 (w/ signal)

<400> 26

atggaatggt cctgggtctt cctgtttttc ctttctgtca caaccggggt gcacagcgag 60

gttcagctcg ttgaatccgg aggcggactc gtgcagcctg ggggctcctt gcggctgagc 120

tgcgctgcca gtggcttcac tttcagcgat tacaatatgg cctgggtgcg ccaggcccca 180

ggcaagggtc tggagtgggt ggccacaatt acctatgagg gcagaaacac ttattaccgg 240

gattcagtga aagggcgatt taccatcagc agggataatg caaagaacag tctgtacctg 300

cagatgaact ctctgagagc tgaggacacc gctgtctact attgtgcaag cccaccccag 360

tactatgagg gctcaatcta cagattgtgg tttgcccatt ggggccaggg aacactggtg 420

accgtctcga gcgcttctac aaagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 480

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 600

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 660

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtcgacaag 720

aaagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 780

ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 840

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 900

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 960

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 1020

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1080

aaaaccatct ccaaagccaa agcgcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1140

tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1200

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1260

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac 1320

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1380

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aa 1422

<210> 27

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys
1 5 10 15

Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn Arg Asn
20 25 30

Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr
35 40 45

Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser
50 55 60

Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp
65 70 75 80

Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile
85 90 95

Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu
100 105 110

Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Ile Val
115 120 125

His His Val Ala

130

<210> 28

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Arg Lys Ile Pro Lys Val Gly His Thr Phe Phe Gln Lys Pro Glu Ser

1 5 10 15

Cys Pro Pro Val Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Asp Ile Gly Ile Ile

20 25 30

Asn Glu Asn Gln Arg Val Ser Met Ser Arg Asn Ile Glu Ser Arg Ser

35 40 45

Thr Ser Pro Trp Asn Tyr Thr Val Thr Trp Asp Pro Asn Arg Tyr Pro

50 55 60

Ser Glu Val Val Gln Ala Gln Cys Arg Asn Leu Gly Cys Ile Asn Ala

65 70 75 80

Gln Gly Lys Glu Asp Ile Ser Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu

85 90 95

Thr Leu Val Val Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser Val Ser Phe Gln

100 105 110

Leu Glu Lys Val Leu Val Thr Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Val

115 120 125

Ile His His Val Gln

130