(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0045064
(43) 공개일자 2022년04월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/243 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7010431(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년09월01일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2016-7007575
원출원일자(국제) 2014년09월01일
심사청구일자 2019년08월30일
(85) 번역문제출일자 2022년03월29일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/068489
(87) 국제공개번호 WO 2015/028657
국제공개일자 2015년03월05일
(30) 우선권주장
61/871,900 2013년08월30일 미국(US)
61/871,904 2013년08월30일 미국(US)

(71) 출원인
다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤
일본 오사까시 쥬오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자
디알 바그너 토마스
독일 78464 콘스탄츠 지들러벡 10
칼슨 말린
덴마크 디케이-22649 룬드 스카이텔린젠 259
스타움 칼토프트 마르깃
덴마크 디케이-3460 비르케로드 파이레바켄 4
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 발명의 명칭 **류마티스성 관절염의 치료에서 또는 진통제로서 사용하기 위한 GM-CSF 중화 항체**

(57) 요 약

본 발명은 특정 투약 계획에 따라 류마티스성 관절염과 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 GM-CSF의 중화 항체 및 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 특정 투약 계획에 따라, 통증, 예를 들어 염증성 질환, 예컨대 류마티스성 관절염에서 경험하는 통증의 치료에 사용하기 위한 GM-CSF의 중화 항체 및 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 7-21일 기간 내에 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 21-35일 기간 내에 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 21-35일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 환자는 DMARD, 코르티코스테로이드 NSAIDS, 오피오이드, 및 생물학적 약물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1 이상의 추가의 항염증 약물을 투여받는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 항폴레이트 화합물로부터 선택되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 항폴레이트 화합물은 메토트렉세이트인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 메토트렉세이트는 주 1회 투여되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg, 예를 들어 7.5 내지 15 mg의 투여당 용량으로 주 1회 투여되는 메토트렉세이트인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 9

류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 7-21일의 기간 내에 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 21-35일의 기간 내에 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 21-35일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되고,

이때 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편:

a-1) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환에 대해 치료받지 않은 환자, 또는

a-2) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 염증성 질환의 군과 관련된 통증에 대해 치료받지 않은 환자, 또는

a-3) 염증성 병태에 대해 치료받은 환자.

청구항 10

제9항에 있어서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되고;

여기서 환자는 다음의 서브그룹으로부터 선택되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편:

a-1) 염증성 병태 또는 통증에 대해 치료받지 않은 환자로서,

- RA에 대해 사전에 치료받지 않은 RA를 갖는 개체, 또는

- 제1 초기 용량 전 6개월 이상, 제1 초기 용량 전 1년 이상, 제1 초기 용량 전 2년, 제1 초기 용량 전 3년, 제1 초기 용량 전 4년, 또는 제1 초기 용량 전 5년 넘게 전에 RA 환자로 진단되었으나 RA에 대해 사전 치료받지 않은 개체로부터 추가로 선택되는 환자, 또는

a-2) RA에 대한 치료 이외에 통증에 대한 약물 투여를 받지 않은 RA에 대해 치료받은 환자,

a-3) 다음의 서브그룹으로부터 선택되는 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택된, 염증성 병태에 대해 치료받은 환자;

- 비생물학적 DMARD 치료를 받았지만, 생물학적 제제로 사전에 치료받지 않은 환자(생물학적 제제 치료 나이브),

- 항폴레이트 화합물, 예를 들어, 메토트렉세이트, 또는 다른 DMARS 및/또는 글루코코르티코이드로 치료받은 환자,

- 호중구감소증을 앓지 않은 항폴레이트 화합물, 예를 들어, 메토트렉세이트로 치료받은 환자,

- 3개월 이상 동안 메토트렉세이트로 치료받은 환자로서, 상기 환자는 메토트렉세이트가 투여된 날이 아닌, 메토트렉세이트 투여 다음날들에 폴린산 또는 폴산을 더 투여받은 것인 환자,

- 메토트렉세이트로 치료되었지만 테오필린 및 카페인을 포함하는 군으로부터 선택되는 아데노신 수용체 길항제로 병행 치료받지 않은 환자,

- 임의의 골수 억제 징후 없이 주당 7.5-25 mg의 주간 용량의 초기 투여 후, 예를 들어 주당 7.5-15 mg의 주간 용량의 초기 투여 후 12주 이상 동안, 메토트렉세이트로 치료받은 환자로서, 상기 징후는 호중구감소증을 포함하는 것인 환자,

- 1 이상의 티미딜레이트 신타아제 유전자, AICAR 트랜스포밀라아제 유전자, 또는 RFC1 유전자에 유전적 다형성을 갖는, 메토트렉세이트로 치료받은 환자,

- MTHFR(메틸렌 테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 유전자)의 C677T에 다형성이 없는 환자,

- 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 가지는, 3개월 이상 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

- 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 가지는, 3개월 이상 동안 설파살라진, 레플루노마이드 또는 하이드록시클로로퀸에서 선택된 DMARD로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

- 다른 비생물학적 제제 DMARD, 항폴레이트 화합물, 메토트렉세이트와 병용하여 3개월 이상 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA의 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 가지는 환자,

- 비생물학적 제제 DMARD 치료, 항폴레이트 화합물에 의한 치료, 생물학적 제제 치료와 메토트렉세이트에 의한 치료를 받는 개체군으로부터 선택되는 환자로서, 여기서 생물학적 제제 치료는

- 화학적 길항제 및 항체 또는 이의 유도체의 군으로부터 선택되는 항사이토카인 길항제,

- 화학적 길항제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 사이토카인 수용체 길항제,

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 TNF-알파 중화제,

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-1 중화제,

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-6 중화제,

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-6R 중화제,

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-17 중화제, 및

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 CD20 중화제

를 포함하는 화합물 군으로부터 선택되는 것인 환자,

- 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 가지는, 생물학적 제제 DMARD와 병용하여 3개월 이상 동

안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

a-4) 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택되는 개체를 포함하는 염증성 통증에 대해 치료받은 환자:

- 류마티스성 관절염 이외의 질환과 관련된 통증에 대해 치료받은 환자로서, 여기서 상기 질환은 자가면역 질환, 신경병증, 또는 염증성 질환으로부터 선택되는 것인 환자,

- 중등도/중등도 내지 중증/중증 질환 활성도를 가지는, 생물학적 제제 DMARD와 병용하여 3개월 이상 동안 메토트렉세이트로 치료받은 환자로서, 여기서 염증성 통증은 치료에 의해 불충분하게 제어된 것인 환자,

- 비생물학적 제제 DMARD 치료를 받고 RA 징후 및 증상이 감소되고 구조적 손상 진행이 억제된 환자로서, 여기서 통증은 지속하거나 완화되는 것인 환자,

- 진행되는 염증의 징후가 없는 환자로서, 관절의 통증이 여전히 존재하는 환자,

- 메토트렉세이트로 불충분하게 제어된 환자,

- 메토트렉세이트와 TNF 알파 억제제 치료 시 불충분하게 제어된 환자,

- 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 가지는, 3개월 이상 동안 설파살라진, 레플루노마이드 또는 하이드록시클로로퀸에서 선택된 DMARD로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

- 호중구감소증을 앓지 않은 환자, 또는

- 제1 초기 용량 전에 GM-CSF로 치료받지 않은 환자,

- 화학요법 유발 혈구감소증을 고치고 감염 및 출혈에 대한 혈구감소증 관련 소인에 대항하기 위해 사전 치료받지 않은 환자,

- 호흡기 문제, 특히 감염과 관련된 폐 문제를 겪지 않은 환자.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 용량의 투여가 생략되어서, 제1 초기 용량 후 용량들은 21 내지 35일 간격으로, 특히 28일 후 투여되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염을 앓는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 피하 투여용으로 제제화되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량과 제2 용량, 제3 용량 및 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 추가 용량은 10 내지 50 mg, 또는 25 내지 100 mg, 또는 50 내지 300 mg의 양을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량과 제2 용량, 제3 용량 및 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 추가 용량은 20 mg, 또는 80 mg, 또는 150 mg의 양을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 19, 34, 54 또는 55에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 20-33, 35-48, 52 또는 53 중 어느 하나에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적

단편.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 중쇄 가변 영역에 서열번호 1-13 또는 56 중 어느 하나에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 14의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열 및 서열번호 15의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열과 함께 서열번호 1-13 또는 56의 아미노산 서열 중 어느 하나에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에, 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하고, 그의 중쇄 가변 영역에, 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 영역, 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나에 기재된 각각의 아미노산 서열과 70% 이상의 상동성을 보유하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 추가적으로 1 이상의 진통제 화합물이 사용되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 1 이상의 진통제 화합물은 경구코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 또는 코데인을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 25

환자에서 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 투여하는 단계를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 류마티스성 관절염은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증과 관련된 것인 치료 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 피험체는 메토트렉세이트 단독, 또는 1 이상의 다른 화학적 DMARD(들) 및/또는 1 이상의 TNF-억제제 및/또는 TNF와 다른 사이토카인의 1 이상의 억제제, 예를 들어, IL-6R 억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어된 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는 것인 치료 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 전술한 항 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 중화 항체 또는 이의 기능적 단편이 21주 이상 동안 3 이상, 5 이상, 또는 7 이상의 용량으로 피하 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 피로 및/또는 수면 장애를 경감하는 것인 치료 방법.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 통증 증상이 치료 시작 이후 1년 이상 동안 완화되는 것인 치료 방법.

청구항 32

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 관절 손상은 치료 시작 이후 1년 이상 동안 진행하지 않는 것인 치료 방법.

청구항 33

제25항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 시작 이후 12주 이상 후, 예를 들어 치료 시작 이후 24주 이상 후 질환 활성도(DAS28CRP)는 DAS 점수 < 3.2로 감소되는 것인 치료 방법.

청구항 34

제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청 수치가, 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 마지막 투여 후 7일에 그것의 20% 이상, 예를 들어, 25% 이상, 예를 들어, 30% 이상, 예를 들어, 40% 이상, 예를 들어, 50% 이상을 함유하는 것인 치료 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 용량은, 전술한 항에서 정의된 바와 같이, 제1 용량으로서 투여되는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 양의 2배, 바람직하게는 40 mg, 80 mg, 160 mg 또는 300 mg의 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는, 경우에 따라 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 부하 용량인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편 또는 치료 방법.

청구항 36

류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 7-21일 기간 내에 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 21-35일 기간 내에 투여되는 1 이상의 추가 용량,

경우에 따라 21-35일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 환자는 DMARD, 코르티코스테로이드, NSAIDS, 오피오이드, 및 생물학적 약물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1 이상의 추가의 항염증성 약물을 투여받는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 항폴레이트 화합물로부터 선택되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 항폴레이트 화합물은 메토트렉세이트인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 41

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일의 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 메토트렉세이트는 주 1회 투여되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 42

제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg, 예를 들어 7.5 내지 15 mg의 투여당 용량으로 주 1회 투여되는 메토트렉세이트인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 43

제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되며,

이때 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 44

류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 제1 초기 용량 후 7-21일의 기간 내에 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 21-35일의 기간 내에 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 21-35일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되고,

이때 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편:

a-1) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환에 대해 치료받지 않은 환자, 또는

a-2) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 염증성 질환의 군과 관련된 통증에 대해 치료받지 않은 환자, 또는

a-3) 염증성 병태에 대해 치료받은 환자.

청구항 45

제44항에 있어서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획:

(i) 제1 초기 용량,

(ii) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

(iii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 1 이상의 추가 용량,

(iv) 경우에 따라 약 28일의 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량

에 따라 사용되고,

이때 환자는 다음의 서브그룹으로부터 선택되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편:

a-1) 염증성 병태 또는 통증에 대해 치료받지 않은 환자로서,

- RA에 대해 사전에 치료받지 않은 RA를 갖는 개체, 또는

- 제1 초기 용량 전 6개월 이상, 제1 초기 용량 전 1년 이상, 제1 초기 용량 전 2년, 제1 초기 용량 전 3년, 제1 초기 용량 전 4년, 또는 제1 초기 용량 전 5년 넘게 전에 RA 환자로 진단되었으나 RA에 대해 사전 치료받지 않은 개체

로부터 추가로 선택되는 환자, 또는

a-2) RA에 대한 치료 이외에 통증에 대한 약물 투여를 받지 않은 RA에 대해 치료받은 환자,

a-3) 다음의 서브그룹으로부터 선택되는 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는, 염증성 병태에 대해 치료받은 환자;

- 비생물학적 제제 DMARD 치료를 받았지만, 생물학적 제제로 사전에 치료받지 않은 환자,

- 항폴레이트 화합물, 예를 들어, 메토트렉세이트, 또는 다른 DMARS 및/또는 글루코코르티코이드로 치료받은 환자,

- 호중구감소증을 앓지 않은 항폴레이트 화합물, 예를 들어, 메토트렉세이트로 치료받은 환자,

- 3개월 이상 동안 메토트렉세이트로 치료받은 환자로서, 상기 환자는 메토트렉세이트가 투여된 날이 아닌, 메토트렉세이트 투여 다음날들에 폴린산 또는 폴산을 더 투여받은 것인 환자,

- 메토트렉세이트로 치료되었지만 테오필린 및 카페인을 포함하는 군으로부터 선택되는 아데노신 수용체 길항제로 병행 치료받지 않은 환자,

- 임의의 골수 억제 징후 없이 주당 7.5-25 mg의 주간 용량의 초기 투여 후, 예를 들어 주당 7.5-15 mg의 주간 용량의 초기 투여 후 12주 이상 동안, 메토트렉세이트로 치료받은 환자로서, 상기 징후는 호중구감소증을 포함하는 것인 환자,

- 1 이상의 티미딜레이트 신타아제 유전자, AICAR 트랜스포밀라아제 유전자, 또는 RFC1 유전자에 유전적 다형성을 갖는, 메토트렉세이트로 치료받은 환자,

- MTHFR(메틸렌 테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 유전자)의 C677T에 다형성이 없는 환자,

- 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 가지는, 3개월 이상 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

- 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 가지는, 3개월 이상 동안 설파살라진, 레플루노마이드 또는 하이드록시클로로퀸에서 선택된 DMARD로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

- 다른 비생물학적 제제 DMARD, 예를 들어 항폴레이트 화합물, 예를 들어 메토트렉세이트와 병용하여 3개월 이상 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA의 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 가지는 환자,

- 비생물학적 제제 DMARD 치료, 항폴레이트 화합물에 의한 치료, 생물학적 제제 치료와 메토트렉세이트에 의한 치료를 받는 개체군으로부터 선택되는 환자로서, 여기서 생물학적 제제는

- 화학적 길항제 및 항체 또는 이의 유도체의 군으로부터 선택되는 항사이토카인 길항제,

- 화학적 길항제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 사이토카인 수용체 길항제,

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 TNF-알파 중화제,

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-1 중화제,

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-6 중화제,

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-6R 중화제,

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-17 중화제, 및

- 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 CD20 중화제

를 포함하는 화합물 군으로부터 선택되는 것인 환자,

- 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 가지는, 생물학적 제제 DMARD와 병용하여 3개월 이상 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

a-4) 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택되는 개체를 포함하는 통증에 대해 치료받은 환자:

- 류마티스성 관절염 이외의 질환과 관련된 통증에 대해 치료받은 환자로서, 여기서 상기 질환은 자가면역 질환, 신경병증, 또는 염증성 질환으로부터 선택되는 것인 환자,

- 중등도/중등도 내지 중증/중증 질환 활성도를 가지는, 생물학적 제제 DMARD와 병용하여 3개월 이상 동안 메토트렉세이트로 치료받은 환자로서, 여기서 통증은 치료에 의해 불충분하게 제어된 것인 환자,

- 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 가지는, 3개월 이상 동안 설파살라진, 레플루노마이드

또는 하이드록시클로로퀸에서 선택된 DMARD로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

- 비생물학적 제제 DMARD 치료를 받고 RA 징후 및 증상이 감소되고 구조적 손상 진행이 억제된 환자로서, 여기서 통증은 지속하거나 완화되는 것인 환자,

- 진행되는 염증의 징후가 없는 환자로서, 관절의 통증이 여전히 존재하는 환자,

- 메토트렉세이트로 불충분하게 제어된 환자,

- 메토트렉세이트와 TNF 알파 억제제 치료 시 불충분하게 제어된 환자,

- 호중구감소증을 앓지 않은 환자, 또는

- 제1 초기 용량 전에 GM-CSF로 치료받지 않은 환자,

- 화학요법 유발 혈구감소증을 고치고 감염 및 출혈에 대한 혈구감소증 관련 소인에 대항하기 위해 사전 치료받지 않은 환자,

- 호흡기 문제, 특히 감염과 관련된 폐 문제를 겪지 않은 환자.

청구항 46

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 용량의 투여가 생략되어서, 제1 초기 용량 후 용량들은 21 내지 35일, 특히 28일의 간격으로 투여되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편,

청구항 47

제36항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 통증인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 48

제36항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 피하 투여용으로 제제화되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 49

제36항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량과 제2 용량, 제3 용량 및 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 추가 용량은 10 내지 50 mg, 또는 25 내지 100 mg, 또는 50 내지 300 mg의 양을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 50

제36항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량과 제2 용량, 제3 용량 및 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 추가 용량은 20 mg, 또는 80 mg, 또는 150 mg의 양을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 51

제36항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 19, 34, 54 또는 55에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 20-33, 35-48, 52 또는 53 중 어느 하나에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 52

제36항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 중쇄 가변 영역에 서열번호 1-13 또는 56 중 어느 하나에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 53

제36항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 14의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열 및 서열번호 15의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열과 함께 서열번호 1-13 또는 56의 아미노산 서열 중 어느 하나에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 54

제36항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 55

제36항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하고, 그의 중쇄 가변 영역에 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 영역, 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR2 영역, 및 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 56

제36항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 57

제36항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나에 기재된 각각의 아미노산 서열에 대해 70% 이상의 상동성을 보유하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 58

제36항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 부가적으로 1 이상의 추가의 진통제 화합물이 사용되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 59

제36항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 1 이상의 추가의 진통제 화합물이 경구 코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 또는 코데인을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편.

청구항 60

전술한 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같이 환자에서 통증을 치료하는 방법으로서, 제36항 내지 제59항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염, 예를 들어 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염과 관련된 것인 치료 방법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 피험체는 메토트렉세이트 단독, 또는 1 이상의 다른 화학적 DMARD(들) 및/또는 1 이상의 TNF-억제제 및/또는 TNF와 다른 사이토카인의 1 이상의 억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어된 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는 것인 치료 방법.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 64

제60항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 전술한 항 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 21주 이상의 기간 동안 3 이상, 예를 들어 5 이상, 예를 들어 7 이상의 용량으로 피하 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 65

제60항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 통증과 관련된 피로 및/또는 수면 장애를 경감하는 것인 치료 방법.

청구항 66

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 통증 증상은 치료 시작 이후 1년 이상 동안 완화되는 것인 치료 방법.

청구항 67

제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 관절 손상은 치료 시작 이후 1년 이상 동안 진행하지 않는 것인 치료 방법.

청구항 68

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 시작 이후 12주 이상, 예를 들어 치료 시작 이후 24주 이상 후 질환 활성도(DAS28CRP)는 DAS 점수 < 3.2로 감소되는 것인 치료 방법.

청구항 69

제60항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청 수치가, 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 마지막 투여 후 7일에 이의 20% 이상, 예를 들어, 25% 이상, 예를 들어 30% 이상, 예를 들어, 40% 이상, 예를 들어 50% 이상을 함유하는 것인 치료 방법.

청구항 70

제36항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 용량은, 전술한 항에 따라 제1 용량으로서 투여되는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 양의 2배를 포함하는, 경우에 따라 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 부하 용량인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 또는 치료 방법.

청구항 71

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 약 250 내지 400 mg, 바람직하게 300 mg의 부하 용량이 제1 용량 전 약 7 내지 21일, 10 내지 18일, 또는 14일에 투여되는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 또는 치료 방법.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 휴약기를 더 포함하는 것인 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 또는 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 구체적으로 류마티스성 관절염을 치료하기 위한 약물에서, 활성 성분으로서 사용하기 위한 인간 과립구 마크로파지 콜로니 자극 인자(GM-CSF)의 활성을 중화시키는 항체 및 이의 기능적 단편에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 항체 및 이의 기능적 단편을 포함하는 약학 조성물을 비롯하여 이러한 약학 조성물을 사용하는 이를 필요로 하는 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 특별한 투약으로 류마티스성 관절염의

치료를 위한 약물의 제조에 관한 것이다. 본 발명은 또한 진통제의 활성 성분으로 사용하기 위한 인간 과립구 마크로파지 콜로니 자극 인자의 활성을 중화시키는 항체 및 이의 기능적 단편에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 항체 및 이의 기능적 단편을 포함하는 약학 조성물을 비롯하여 이러한 진통제 약학 조성물을 사용하는 환자의 통증 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 류마티스성 관절염(RA)은 소형 및 중형 관절의 뼈 및 연골에 주로 영향을 미치는 만성적인 활액막염, 전신 염증, 및 자가항체의 존재를 특징으로 하는 자가면역 질환이다. 마크로파지 및 호중구를 포함한, 다양한 염증 세포는 관절을 침투한다. 이들 활성화된 세포 과다한 염증성 사이토카인 및 효소를 방출하여 국소 조직을 손상시킨다. RA에서 중요한 염증성 매개인자는 과립구 마크로파지 콜로니 자극 인자(GM-CSF)인데 이것이 모두 RA의 진행에 기여 하는, 마크로파지, 호중구, 과립구, 호산구 및 수지상 세포를 포함한, 면역계의 선천성 부문의 활성화에 관여하기 때문이다. GM-CSF의 부재는 항원-유도 마우스 모델에서 관절염 발병의 심각성을 급격하게 감소시키는 것으로 확인되었다. GM-CSF가 RA 활액막에서 생성되고 이 사이토카인의 농도를 RA 윤활액에서 측정할 수 있는 증거가 존재하며, 상기 질환의 발병원인에서 직접적으로 또는 간접적으로 역할을 한다는 것을 시사하였다. 또한, 연구들은 스트렙토코커스 세포벽-유도된 관절염의 급성 및 만성 마우스 모델에서 항-마우스 GM-CSF 단일클론 항체를 사용한 전신 중화의 효능을 검증하였다. 다른 RA 모델과 관련된 이전의 공개물들은 또한 콜라겐-유도된 관절염, 및 메틸화된 소 혈청 알부민에 의해 유도된 관절염에서, 중화 항-GM-CSF 단일클론 항체(mAb)에 의한 치료가 질환 중증도를 감소시키는 한편, 마우스에 GM-CSF 주사는 질환을 악화시킨다고 보고하고 있다. 또한, 실험적으로 유도된 질환(예를 들어, 콜라겐-유도된 관절염 등; 예를 들어, [Bischof, R.J. et al. Clin Exp Immunol, 2000 Feb; 119(2): 361-367] 참조함)을 앓는 동물 또는 예컨대 펠티 증후군 등의 질환을 앓는 환자에게 GM-CSF의 투여는 질환 증상을 악화시킬 수도 있다고 확인되었다(Hazenberg BPC, et al; Blood, 1989; 83:876-82). 따라서, GM-CSF 길항체를 포함하는 약제의 투여는 자가면역 질환 예컨대 RA에 대해 통용되는 치료를 대체하거나 또는 보완하는 효율적인 방법일 수 있다.

[0003] 지난 수십년 동안 향상된 RA 관리에도 불구하고, 질환 활성도를 감소시키는 초기 진단 및 공격적인 스텝-업 요법이 질병 진행을 억제하기 위해, 그리고 환자를 낮은 질환 활성도 또는 호전 단계로 만드는 데 중요하다는 것이 명확해졌다. 일부 시도에서, 호전/낮은 질환 활성도에 성공하는 초기 RA 환자의 비율은 1 내지 2년 동안 대략 50%였지만 일일 임상 실습 호전 수치는 낮았고 어느 정도까지 어떠한 약물도 대부분의 환자가 영구적인 만성 질환인 RA 치유에서 성공적이지 않았다. 따라서 장기 치료에서 안정한 효율이 DMARD 및 생물학적 제제에 대해 많은 환자에서 요구되며, 그러므로 또한 약물의 장기 투여 동안 안전성 개선이 요구된다. 또한, RA 환자에서 구조 관절 손상 등과 같은 증상은 지속적이고 치료 시 완전하게 해결되지 않는다. 따라서, RA, 예를 들어 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 RA를 앓는 환자에 작용하는, 새로운 약물이 필요하다.

[0004] RA 환자의 치료에서 추가적인 문제는 통상적인 약물 예컨대 MTX 또는 다른 화학적 DMARD 또는 생물학적 제제 예컨대 TNF 억제제가 빈번하게 그러한 개체들이 경험하는 RA의 증상을 충분하게 감소시키지 않는다는 것이다. 따라서, 단독으로 또는 기지의 약물과 함께, 예를 들어 표준 MTX 요법, 또는 다른 화학적 DMARD와 병용하여, 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염을 앓는 환자에게 사용될 수 있는 새로운 약물이 요구된다.

[0005] 생물학적 제제(약물 중 생명공학적으로 생산된 활성 성분), 특히 종-특이성이 없는 생물학적 제제, 예를 들어 인간에서 사용되는 키메라 항체 또는 마우스 유래 항체는 비자가/외래 항원으로서 인식되는 활성 성분에 대한 면역 반응의 촉발제이다. 따라서 생물학적 제제에 대한 면역 반응을 유도하지 않는 약물(예를 들어, 항-약물 항체, ADA)을 제공하는 것이 필수적이다.

[0006] 상기의 목적들은 본원에서 제공하는 조성물, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편(또한 활성 성분이라고도 함)을 비롯하여 본원에서 제공하는 조성물 및 활성 성분을 사용하는 RA 증상의 치료 방법에 의해 달성된다.

[0007] 또한, 본 발명은 통증의 치료에 관한 것이다. 통증은 다양한 상이한 자극 예컨대 화상, 자상 또는 질환 예를 들어, 암, 만성 질환 예컨대 다양한 염증성 질환 또는 급성 질환, 예를 들어 두통에 의해 야기될 수 있다. 통증의 치료는 통증 강도에 따라 좌우된다. WHO는 통증 관리에 있어 약물 사용에 대한 그 가이드라인에 "통증 사다리"라는 용어를 도입하였다. 원래는 암 통증의 관리에 적용되는 것으로, 의학 전문가들은 상이한 유형의 통증 치료에서 지침으로 그것을 사용한다. WHO의 추천에 따르면, 중증 통증을 앓지 않는 환자는 먼저 비마약성 약물 예컨대 파라세타몰, 비스테로이드 항-염증 약물(NSAID) 또는 COX-2 억제제로 치료되어야 한다. 제1선 약물 치료에도 불구하고 통증이 지속되면, 약한 오피오이드 예컨대 코데인, 트라마돌-히드로클로라이드 등을 사용해도 된다. 중증 통증을 앓거나 또는 통증으로 고민하는 환자는 견딜수 없게 될 수 있는, 부작용에도 불구하고 모르핀 등과

같은 오피오이드 치료에 대체로 충분히 반응한다.

[0008] 새로운 진통제, 예를 들어 제어불가능한 부작용 또는 그들 사용으로 완전히 견딜 수 없게하는 부작용, 예컨대 심각한 매스꺼움, 구토, 위장 문제, 현기증 등과 연관되지 않는 진통제의 개발이 여전히 요구된다. 오늘날, 가장 빈번하게 처방되는 진통제는 소형 유기 분자이다. 그러나, 현대 생명공학 및 통증의 원인이 되는 생물학적 기전의 이해 및 통증의 발병 및 유지에 관여하는 이펙터 분자, 표면 수용체 등의 검출은 구체적으로 그러한 분자를 표적으로 하는, 분자들, 예를 들어 펩티드 또는 핵산을 디자인할 수 있는 가능성을 열었다. 예를 들면, 통증 전달에 관여하는 유전자, 예를 들어 세포 표면 상의 노시셉터를 코딩하는 유전자를 끄는 소형 간섭 RNA(siRNA)를 제공하는 것이 가능하다. 다른 대안은 통증 발병 또는 전도에 직접적으로 관여하는 단백질, 예를 들어 노시셉터 또는 신경 세포 표면이나 내부에서 발현되는 하류 분자를 표적으로 하는 것이다(예를 들어, [Stosser et al, J Mol Med(201 1) 89:321-329]를 참조함).

[0009] 최근에, 본래는 면역계 또는 항상성에 중요한 것으로 발견된 인자들에 대한 수용체가 말초 신경 세포의 표면에서 동정되었다. WO2010/071923은 설치류 GM-CSF에 결합하는 항체의 개발 및 통증 동물 모델에서 그들의 용도를 개시하고 있다. 영장류, 예를 들어 GM-CSF에 대한 항체는 검사되지 않았다.

[0010] 시험관내에서 과립구 및 마크로파지 전구체 세포의 성장 및 분화의 강력한 자극으로서 본래는 기술된바 있는, 과립구-마크로파지 콜로니-자극 인자(GM-CSF)는 1형 사이토카인 수용체 패밀리에 속하는 서브유닛으로 구성된 이종이량체 수용체에 결합하는 4개 알파 헬릭스 번들 구조를 갖는 대략 23 kDa의 당단백질이다. 이는 감염과 싸우는 그들의 기능적 능력을 증가시키도록, 마크로파지, 호중구, 과립구, 호산구 및 항원-제시 수지상 세포의 성숙화를 자극한다. 유전자 절제 실험, 즉 목적 유전자-여기서는 GM-CSF-를 마우스에서 침묵시키거나 또는 넉아웃시키는 실험들은 GM-CSF가 일부 마크로파지 개체군, 예컨대 폐에서 계면활성제 제거에 관여하고 일정 종류의 감염 또는 면역 반응에 반응하는 것들의 기능적 활성을 유지하는데 필수적임을 시사한다.

[0011] GM-CSF는 호중구, 호산구, 마크로파지, 및 보다 덜한 정도로 적혈구 및 거핵구에 대한 전구체 세포에 대해 시험관내에서 강력한 자극 활성을 갖는다. 유전자 넉아웃 마우스를 사용해 생체내에서 얻은 결과는 GM-CSF의 주요한 생리학적 역할이 성숙한 마크로파지 및 과립구의 기능적 활성을 유지하거나 또는 자극하고 면역계에 항원 제시를 자극하는 것임을 시사하였다. 후자의 경우 수지상 세포 및 마크로파지 생성에 대한 그의 직접적인 효과에 의해서뿐만 아니라, 또한 마크로파지 및 수지상 세포 상에서 클래스 II 주조직적합성 복합체 및 Fc 수용체의 발현 증가에 의해서 수행된다.

[0012] GM-CSF는 호중구, 호산구, 및 단핵구-마크로파지의 기능적 활성을 자극한다. 이들은 화학주성 활성의 강화, 세포 부착 분자의 높은 발현 및 표면 부착성 증가, 및 식세포 활성의 증가를 비롯하여 이들 세포의 아폽토시스 억제 및 지연을 포함한다. 호중구는 공격에 대한 제1선 방어를 대표한다. 호중구의 프로그램된 사멸은 적시 적소에서 염증의 적절한 해결을 보장하도록 GM-CSF를 포함하는 프로염증성 자극에 의해 지연된다. GM-CSF는 또한 항체-의존적 세포 세포독성을 매개하고 세포내 미생물을 사멸시키는 이들 세포의 능력을 자극하고 산화적 폭발(수퍼옥시드 음이온 생성), 탈과립화 및 항미생물제의 방출, 및 화학주성을 위한 후속 자극에 대한 그들 반응을 강화시키는 이들 세포에 대한 '프라이밍' 효과를 갖는다. 또한, GM-CSF는 IL-1, TNF, IL-6, G-CSF, M-CSF, 및 마크로파지 유래 프로스타글란딘을 비롯하여, 호중구 유래 류코트리엔, 및 IL-1, G-CSF, M-CSF를 포함하여 이들 세포로부터의 이차적인 사이토카인 및 매개인자의 방출을 자극한다.

[0013] 상기로부터 GM-CSF가 감염을 피하는데 필수적인 세포 개체군을 활성화시키고 유지시키는데서 핵심적인 역할을 한다는 것이 명확해졌다. 하지만, 일부 예에서, 이들 세포 개체군의 활성화가 바람직하지 않을 수도 있다. 예를 들어, 병원체가 존재하지 않는 경우 상기 세포 계통의 활성화는 많은 경우에서, 심한 경우, 생명을 위협할 수도 있는, 급성 및/또는 만성 염증성 병태를 초래한다. 유사하게, GM-CSF에 의한 치료 또는 이의 과발현은 과도한 면역 활성화를 초래하며 이는 통증을 수반하기도 한다. RA에서 통증의 역할은 예를 들어, [David Walsh 및 Daniel McWilliams, Curr Pain Headache Rep(2012) 16:509-517]에 언급되어 있다. 이러한 예에서, 통증이 감소되거나 또는 제거되도록 GM-CSF의 활성을 중화시키는 것이 바람직하다.

[0014] 또한, 실험적으로 유도된 질환(예를 들어, 콜라겐-유도된 관절염 등; 예컨대 [Bischof, R.J. et al. Clin Exp Immunol, 2000 Feb; 119(2): 361-367] 참조)을 앓는 동물 또는 펠티 증후군과 같은 질환을 앓는 환자에 GM-CSF의 투여는 질환 증상을 악화(Hazenberg BPC, et al; Blood, 1989; 83:876-82)시킬 수도 있고 통증감을 일으킬 수 있음이 확인되었다. GM-CSF 수용체는 말초 신경 세포, 예를 들어 통각 뉴런 상에서 발현된다. 따라서, GM-CSF 활성의 중화 또는 상쇄는 이러한 뉴런 세포에 작용하는 GM-CSF의 자극을 방지할 수도 있다. 통각 차단은 매우 고통스러운 수많은 다른 병리학적 상태 또는 질환에서의 목표이다. 따라서, GM-CSF 길항제를 포함하는 약학

물의 투여는 통용되는 통증 치료를 대체하거나 또는 보완하기 위한 효과적인 방식이 될 수 있다.

[0015] 따라서 GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 이를 포함하는 진통제 조성물, 및 피험체, 예를 들어 인간 환자, 특히 류마티스성 관절염 또는 다른 자가면역 또는 근골격 질병, 암, 신경퇴행성 질환, 상체, 화상 등을 앓는 인간 환자에서 통각을 감소시키기 위해 포함되는 이의 용도를 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

[0016] 본 발명의 다른 목적은 GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 메토트렉세이트(MTX) 단독, DMARD, 다른 화학적 DMARD(들) 또는 TNF 억제제와 MTX를 사용하여서 불충분하게 제어되는, RA를 앓고 있는 인간 환자의 치료 방법에서 사용할 수 있는 이를 포함하는 진통제 조성물을 제공한다. GM-CSF를 표적으로 하는 이들 중화 항체 및 이의 기능적 단편 또는 이를 포함하는 진통제 조성물은 RA 환자의 치료에서 편리하게 사용되지만, 때때로 질환 증상, 예를 들어 통증을 감소시키거나, 또는 질환의 차도를 유도하는데는 불충분하다. 따라서, 예를 들면, DAS28CRP 임상 평가를 사용하여 결정할 수 있는 바와 같이, 질환 활성도를 감소시켜서, 근본적인 질환, 예를 들어 RA와 관련된 통증을 감소시키는데 효과적인 약물에 대한 요구가 존재한다. 본 발명의 한가지 목적은 GM-CSF를 표적으로 하는 이러한 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 이를 포함하는 진통제 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명의 목적은

[0018] . 치료되는 개체에서 일반적인 신체 기능의 개선; 및/또는

[0019] . 본 발명의 조성물로 치료되는 환자에서 피로 예방 또는 감소; 및/또는

[0020] . 본 발명의 진통제 조성물로 치료받은 환자에서 피로 예방 또는 감소; 및/또는

[0021] . 환자의 삶의 질 개선; 및/또는

[0022] . 작업 생산성 개선; 및/또는

[0023] . 약물의 안전성 및 내약성 개선; 및/또는

[0024] . 면역원성 개선(예를 들면, 항약물 항체(ADA), 예를 들어, 본 발명의 활성 성분에 대한 중화 항체의 형성 방지 또는 최소화)

[0025] 이다.

[0026] RA 환자의 치료에서 추가적인 문제는 단독으로 또는 다른 화학제 또는 생물제 예컨대 TNF 억제제와 병용되는, 통상적인 약물 예컨대 DMARD, 예컨대 항엽산 화합물 예컨대 MTX는 그러한 개체가 경험하게되는 통증을 충분히 경감시키지 않는다는 것이다. 따라서, 예를 들어 경증 내지 중증 류마티스성 관절염을 앓는 환자를 위해서, 단독으로 또는 기지의 약물과 함께, 예를 들어 표준 MTX 요법 또는 다른 화학적 DMARD, 또는 MTX 요법 및 1 이상의 다른 화학적 DMARD의 추가 투여와 병용하여 사용될 수 있는 신규한 약물이 요구된다.

[0027] 생물학적 제제, 구체적으로 종 특이성이 없는, 예를 들어 인간에서 사용되는 키메라 항체 또는 마우스 유래 항체인 생물학적 제제와 연관된 다른 문제는 그들의 잠재적인 면역원성이다. 따라서 생물학적 제제에 대해 면역반응(예를 들어, 항약물 항체, ADA)을 거의 유도시키지 않는 약물을 제공하는 것이 필요하다.

[0028] 상기 목적들은 본원에 제공되는 GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 이(또한 활성 성분이라고도 함)를 포함하는 진통제 조성물을 비롯하여 본원에 제공된 진통제 및 활성 성분을 사용하여 통증을 치료하는 방법에 의해 달성된다.

[0029] 본원에서 사용하는 단수형 "한", "하나" 및 "그것"은 문맥에서 명확하게 달리 표시하지 않으면 복수 대상들을 포함함을 주의한다. 따라서, 예를 들면, "하나의 항체"에 대한 언급은 1 이상의 그러한 상이한 항체를 포함하고, "그 방법"에 대한 언급은 본원에 기술된 방법을 변형하거나 또는 대체할 수 있는 당분야의 숙련가에게 알려진 균등한 단계들 및 방법들에 대한 언급대상을 포함한다.

[0030] 달리 표시하지 않으면, 일련의 성분 앞에 선행되는 용어 "적어도"는 그러한 일련의 모든 성분을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 당분야의 숙련가는 단지 통상적인 실험을 사용하여, 본원에 기술된 발명의 특정 실시양태에 대한 많은 균등물을 인식하거나, 또는 확인할 수 있다. 그러한 균등물을 본 발명에 포함시키고자 한다.

[0031] 문맥에서 달리 요구하지 않으면, 본 명세서 및 후속하는 청구항 전반에서, 용어 "포함하다", 및 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는" 등과 같은 별형은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 그룹을 포함함을 의미

하는거이고 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 배제하려는 것이 아님을 이해할 것이다. 본원에서 사용시 용어 "포함하는"은 용어 "함유하는"으로 대체되거나 또는 때때로 본원에서 사용시 용어 "가지는"으로 대체되거나 또는 이루어지는으로 대체될 수도 있다.

[0032] 본원에서 사용되는, 복수의 인용 성분 사이의 접속 용어 "및/또는"은 양쪽 개체 및 조합된 선택들을 포함하는 것으로 이해한다. 예를 들어, 2 성분이 "및/또는"으로 결합되는 경우, 제1안은 제2 성분없이 제1 성분의 적용가능성을 의미한다. 제2안은 제1 성분없이 제2 성분의 적용성을 의미한다. 제3안은 제1 및 제2 성분 둘모두의 적용성을 의미한다. 이들 선택안 중 어느 하나는 그 의미에 속하는 것으로 이해되며, 따라서 본원에서 사용되는 용어 "및/또는"의 요건을 충족한다. 1 이상의 선택안의 동시 적용성도 역시 의미 내에 속하는 것으로 이해되며, 따라서 본원에서 사용되는 용어 "및/또는"의 요건을 충족한다.

[0033] 몇몇 문서들이 본 명세서의 본문 전반에서 인용된다. 위쪽 또는 아래쪽의, 본원에서 인용된 문서들 각각(모든 특허, 특허 출원, 과학 출판물, 제조사의 명세서, 지시서 등 포함)은 그들 전체로 참조하여 본원에 편입된다. 참조하여 편입되는 재료가 본 명세서와 일관되지 않거나 또는 반박하는 정도로, 본 명세서는 임의의 그러한 재료를 대신한다. 본 발명이 종래 발명으로 그러한 개시를 선행하지 않음을 인정하는 것으로 해석되지 않는다.

발명의 내용

[0034] 본 발명의 측면들은 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편에 관한 것으로서, 여기서 상기 항체는 서열번호 19, 34, 54 또는 55로 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 20-33, 35-48, 52 또는 53 중 어느 것으로 기재된 것들로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 가변 영역의 서열의 임의의 가능한 조합은 본 발명의 범주에 명백하게 포함되며, 예를 들어, 서열번호 19 및 서열번호 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 또는 33의 조합, 및 나머지 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 조합이 가능하다.

[0035] 본 발명은 또한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편 또는 그를 포함하는 진통제 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 항체는 서열번호 19, 34, 54 또는 55으로 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 20-33, 35-48, 52 또는 53 중 어느 것으로 기재된 것들로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 가변 영역의 서열의 임의의 가능한 조합은 명백하게 본 발명의 범주에 포함되며, 예를 들어, 서열번호 19 및 서열번호 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 또는 33의 조합, 및 나머지 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 조합이 가능하다. 본원에 기술된 중화 항체 및 기능적 단편의 생성은 WO 2006/111353에 상세하게 기술되어 있으며, 이의 내용을 그들 전체로 본원에 개시한다. 서열과 관련하여, 상기 공개 출원의 서열 목록을 참조한다. 그의 서열 식별 번호는 본 출원의 서열 식별 번호에 상응한다.

[0036] 본 발명에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 중쇄 가변 영역에 서열번호 1-13 또는 56 중 어느 것에 기재된 것들로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 갖는다.

[0037] 또한, 본 발명에 따라서, GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 이를 포함하는 진통제 조성물은 그들의 중쇄 가변 영역에 서열번호 1-13 또는 56 중 어느 것에 기재된 것들로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0038] 본 발명에 따르면, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 1-13 또는 56의 아미노산 서열 중 어느 것으로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열과 함께 서열번호 14의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열 및 서열번호 15의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열을 포함한다.

[0039] 본 발명에 따라서, GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 이를 포함하는 진통제 조성물은 그들의 중쇄에 서열번호 1-13 또는 56의 아미노산 서열 중 어느 것으로 기재된 가변 영역 CDR 서열과 함께 서열번호 14의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열 및 서열번호 15의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열을 포함한다.

[0040] 본 발명에 따라서, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 18로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 갖는다.

[0041] 본 발명에 따라서, GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 이를 포함하는 진통제 조성물은 그

들의 경쇄 가변 영역에, 서열번호 16으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 18로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0042] 본 발명에 따라서, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16으로 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 CDR2 및 서열번호 18에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 가지며, 그의 중쇄 가변 영역에 서열번호 14로 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 15에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 CDR2 영역 및 서열번호 1-13 또는 56 중 어느 것에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함한다.

[0043] 본 발명에 따라서, GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 이를 포함하는 진통제 조성물은 그들의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16으로 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 CDR2 및 서열번호 18에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하고, 그들의 중쇄 가변 영역에 서열번호 14에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 영역, 서열번호 15에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 CDR2 영역 및 서열번호 1-13 또는 56 중 어느 것에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함한다.

[0044] 바람직한 실시양태에서, GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 이를 포함하는 진통제 조성물은 그들의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16으로 기재되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17로 기재되는 아미노산 서열을 갖는 CDR2, 및 서열번호 18로 기재되는 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하고, 그들의 중쇄 가변 영역에 서열번호 14로 기재되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 영역, 서열번호 15로 기재되는 아미노산 서열을 갖는 CDR2 영역 및 서열번호 2로 기재되는 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함한다.

[0045] 본 발명에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 34로 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나에 기재된 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0046] 본 발명에 따라서, GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 이를 포함하는 진통제 조성물은 그들의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나에 기재된 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0047] 추가의 바람직한 실시양태에서, GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 또는 이를 포함하는 진통제 조성물은 그들의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열을 포함하고 서열번호 35로 기재된 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0048] 본 발명에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 개별 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 상동성을 보유하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0049] 본 발명에 따라서, GM-CSF를 표적으로 하는 중화 항체 및 이의 기능적 단편, 이를 포함하는 진통제 조성물은 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 개별 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일성을 보유하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0050] 본 발명에 따라서, 피험체에서 RA 증상의 치료에 사용하기 위한 상기 기술된 바와 같은 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편을 제공한다. 바람직하게, 피험체는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간 환자이다. 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따라 피험체에서 RA 증상의 치료에 사용하기 위한 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편은 적어도 하나의 추가적인 약물의 활성 성분과 함께(예를 들어, 개별 약물의 처방 규정에 따라서, 다른 것과 동시에 또는 다른 것 전 또는 후에; 예를 들어, 식사 전 또는 후) 사용된다.

[0051] 본 발명에 따라서, 피험체에서 통증의 치료에 사용하기 위한 상기 기술된 바와 같은 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편이 제공된다. 바람직한 실시양태에서, 피험체는 포유동물, 예를 들어 인간이다. 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따라 피험체에서 통증의 치료에 사용하기 위한 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편은 적어도 하나의 추가적인 진통제 화합물과 함께(예를 들어, 개별 약물의 처방 규정에 따라서, 다른 것과 동시에 또는 그 전에 또는 그 후에, 예를 들어 식사 전 또는 후) 사용된다.

[0052] 본 발명에 따라서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 기능적 단편 또는 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는, 상기 기술된 조성물 중 어느 하나는 피하 투여용으로

제제화된다. 이는 그 제제가 피하 주사가 가능한 점도를 가지며 활성 성분의 농도가 환자 순응성을 고려하기 위해 투여되는 용량 당 1회 주사를 사용해 치료적 유효 용량을 주사하기에 충분하도록 높은 것을 의미한다.

[0053] 본 발명에 따라서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 기능적 단편 또는 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는, 상기 기술된 진통제 조성물 중 어느 하나는 피하 주사용으로 제제화된다. 이는 제제가 피하 주사를 가능케하는 점성을 가지며 활성 성분의 농도가 환자 순응성을 고려하기 위해 투여되는 용량당 한번 주사를 사용하여 치료적 유효 용량을 주사하기에 충분하게 높다는 것을 의미한다.

[0054] 본 발명에 따라서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편은 메토트렉세이트, 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니솔론), 오피오이드(예를 들어, 코데인), 하이드록시클로로퀸(>200 mg/일이거나 또는 이와 균등하거나, 또는 >400 mg/일), 경구 클로로퀸(>250 mg/일), 또는 다른 비생물학적 제제 DMARD에서 선택된 화합물과 병용하여 투여된다.

[0055] 또한, 본 발명에 따라서, 본 발명에 따라서 사용하기 위한 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편은 메토트렉세이트 또는 다른 비생물학적 제제 DMARD와 병용하여 사용된다. 최대 10 mg/일의 용량으로 경구 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니솔론 또는 이의 균등물)의 추가 투여가 또한 고려된다. 본 발명에 따라서, 오피오이드 함유 약물을 사용한 치료도 고려된다.

[0056] 또한, 본 발명에 따라서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편은 메토트렉세이트, 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니솔론), 오피오이드(예를 들어, 코데인), DMARD, 하이드록시클로로퀸(> 200 mg/일 또는 이와 균등, 또는 >400 mg/일), 경구 클로로퀸(>250 mg/일), 또는 경우에 따라 다른 생물학적 제제, 예를 들어 치료 항체 예컨대 인플릭시맙 또는 다른 TNF-억제제, CD20-길항제, IL-17-길항제, 또는 IL-6R 억제제 또는 토실리주맙에서 선택된 화합물과 병용하여 투여된다.

[0057] 본 발명에 따라서, 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편은 용량 당 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 또는 300 mg의 용량으로 피하 주사용으로 제제화되는 활성 성분으로서 사용된다. 이들 용량은 주 1회, 또는 보다 짧거나 또는 보다 긴 간격, 예를 들어 2일마다, 3일마다, 5일마다 등, 또는 2주 또는 3주 마다 또는 2개월 또는 3개월 마다 투여될 수 있다. 용량은 환자의 특별한 요구에 따라서 수주 또는 수개월의 기간 동안 투여될 수도 있다. 예를 들어, 적어도 3주, 6주, 12주, 24주 또는 그 이상 동안의 투여가 고려된다. 용량은 제1 주사시에 저용량(예를 들어, 단일 또는 그 이상의 용량에 적어도 20, 25, 또는 50 mg)으로 출발하여, 후속 주사에서 용량을 증가시키면서, 예를 들어, 제2 주사시에 50 내지 100 mg, 예를 들어, 75 또는 80 mg, 및 제3 주사시에 약 100 내지 250 mg, 예를 들어, 125 내지 200 mg, 예를 들어, 약 150 mg으로, 시간 경과에 따라 증가시켜도 된다.

[0058] 본 발명에 따라서, 용량은 예를 들어, 제1 주사시에 부하 용량이라고하는, 고용량(예를 들어, 단일 또는 그 이상의 용량으로 적어도 150 또는 300 mg)에서 출발하고, 후속 주사에서 용량을 감소시키면서, 예를 들어, 제2 주사시에 100 내지 250 mg, 예를 들어, 125 내지 200 mg, 예를 들어, 약 150 mg, 제3 주사시에 100 내지 150 mg, 예를 들어, 75 또는 80 mg으로, 시간 경과에 따라 감소시키는 것도 가능하다.

[0059] 본 발명에 따라서, 1회 이상의 주사로 이들 용량을 투여하는 것이 가능하지만, 1회 주사는 환자 순응성을 위해 투여하는 것이 바람직하다. 바람직하게, 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 용량은 동일하게 유지되며, 예를 들어, 약 20 mg 용량이 제1일에 제1 초기 용량으로서 경우에 따라 투여되고, 이어서 제1 초기 용량 후 약 14일에 제2 용량으로서 그 다음으로 약 28일마다 추가 용량으로서 투여될 수 있다. 또한, 바람직하게, 용량은 동일하며, 예를 들어, 약 80 mg 용량이 1일, 14일, 및 이후 28일마다 경우에 따라 투여된다. 또한, 용량은 동일해도 되며, 예를 들어, 약 150 mg 용량이 1일, 14일, 및 이후 28일마다 경우에 따라 투여된다. 추가 실시양태에서, 용량은 동일하며, 예를 들어, 약 20 mg, 또는 약 80 mg 용량 또는 약 150 mg 용량을 1일, 28일, 및 다음으로 매28일 후, 즉 4주 간격으로 투여된다.

[0060] 선행 섹션에서 언급된 실시양태의 추가 실시양태에서, 소위 "부하 용량"은 상기 기술된 제1 용량의 투여 전에 약 7-21일, 예를 들어 10-18일, 바람직하게는 14일에 투여된다. 바람직한 실시양태에서 부하 용량은 제1 용량 전에 14일에 투여되고, 후속 용량의 양과 동일하거나, 또는 그 양의 2배를 포함한다. 예를 들어, 제1 초기 용량이 150 mg의 본원에 기술된 중화 항체 또는 이의 단편을 포함하면, 부하량은 150 mg의 2배이다. 경우에 따라서, 부하 용량은 더 높아도 되며, 예를 들어, 제1 용량의 양의 3배여도 된다. 부하 용량은 피하 투여될 수도 있다.

이를 필요로 하는 환자에 대한 부하 용량의 투여 근거는 정상 상태에 상당히 빨리 도달하게 된다는 것이다.

[0061] 본원에 기술된 투약 계획의 중화 항체 또는 이의 단편의 제2 용량(ii)은 제1 초기 용량의 투여 후 7-21일에 투여되어도 되고, 경우에 따라서 제1 투여 용량의 투여 후 10-15일에 투여되어도 된다. 일 실시양태에서, 제2 용량은 제1 초기 용량의 투여 후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21일에 투여되고, 구체적으로 제1 초기 용량의 투여 후 14일에 투여된다.

[0062] 본원에 기술된 용량 계획의 중화 항체 또는 이의 단편의 제2 용량(ii)은 또한 제1 초기 용량의 투여 후 21-35일에 투여되고, 경우에 따라 제1 초기 용량의 투여 후 25-20일에 투여된다. 일 실시양태에서, 제2 용량은 제1 초기 용량의 투여 후 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35일에 투여되고, 구체적으로 제1 초기 용량의 투여 후 28일에 투여된다.

[0063] 매우 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용되는 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편은 통상적으로 처방되는 용량(예를 들어, 최대 25 mg/주, 예를 들어, 7.5 mg 내지 25 mg/주, 가장 바람직하게는 15 mg 내지 25 mg/주)의 메토트렉세이트 또는 다른 비생물학적 제제 DMARD와 병용하여 사용된다.

[0064] 본 발명에 따라서, 본 발명에 따라 사용되는 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편 또는 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 임의의 조성물은 피하 투여용으로 제제화된다. 이는 제제가 피하 주사를 가능하게 하는 점성을 가지며 활성 성분의 농도가 환자 순응성을 고려하여 투여되는 용량 당 1 회 주사를 사용해 치료적 유효 용량을 주사하기에 충분하게 높을 것이 더 요구된다는 의미이다.

[0065] 추가 용량(d)은 그가 RA 또는 통증, 또는 본원에 언급된 임의의 다른 관절염성 또는 통증성 병태의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 한 환자에 투여될 수 있다. 따라서, 추가 용량(d)은 본원에 기술된 바와 같은 질환의 증상의 완전하거나 부분적인 차도 또는 완화, 예를 들어, VAS 통증(아래)의 감소 또는 DAS28-CRP 점수(이하 참조)의 감소가 달성될 때까지 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 추가 용량(d)은 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10주, 적어도 12주, 적어도 15주, 적어도 18주, 적어도 21주, 적어도 24주, 적어도 30주, 적어도 36주의 기간 또는 적어도 48주의 기간, 적어도 1년 동안, 또는 그 이상 동안 환자에게 투여될 수 있다.

[0066] 중화 항체 또는 이의 단편이 RA의 예방에 사용되거나 또는 진통제로서 사용되는 경우, 추가 용량(d)은 이들 징후 또는 관련 증상의 완전하거나 또는 부분적인 예방을 원하는 한 환자에게 투여될 수 있다.

[0067] 중화 항체 또는 이의 단편의 투여는 바람직한 효과(예컨대 DAS28-CRP 점수 또는 VAS 통증의 감소)가 달성된 후에 중화 항체 또는 이의 단편에 의한 치료의 일정 기간 후 중지될 수 있음을 이해해야 한다. 이는 항체 또는 이의 단편의 치료 또는 예방 효과가 투여 중지 후 일정 기간 동안 지속될 수 있다는 사실에 기인한다. 이러한 "휴약기"(또는 "약물 휴지기", "의약 휴지기", "조직적 치료 중단" 또는 "전략적 치료 중단")는 부정적(즉, 치료-관련) 효과의 위험성을 감소시키고 중화 항체 또는 이의 단편에 대한 감응성을 유지시키며, 환자에서 일부 정상적인 생리적 기능을 회복시키거나 또는 환자 순응성을 개선시킬 수 있다.

[0068] 휴약기의 시점은 환자마다 다양할 수 있고 치료 담당의의 임상적 평가를 기반으로 선택된다. 이러한 임상적 평가는 중화 항체 또는 이의 단편의 투여에 의해 얻어진 치료 효과의 존재 및 치료 효과의 바람직한 정도를 고려한다. 용어 "치료"와 관련하여 본원에서 정의된 임의의 효과는 휴약기가 될 수 있음을 의미할 수 있다.

[0069] 본 발명의 일 실시양태에서, 휴약기는 환자가 초기 DAS28-CRP 점수의 실질적인 감소를 보일때 이루어진다. 질환 중증도는 일반적으로 DAS28을 기반으로 EULA 반응 기준에 의해 정의된다.

[0070] DAS28은 약한 관절의 수 및 부종 관절의 수를 결정하기 위해 신체 28개 관절을 평가하는 질환 활성도 점수이다. DAS28 계산이 적혈구 침강 속도(ESR) 보다는 C-반응성 단백질(CRP)의 측정을 포함하는 경우, 이를 DAS28-CRP라고 한다. CRP는 ESR 보다 더 직접적인 염증의 척도로 여겨지며, 단기 변화에 더 민감하다. CRP 생성은 RA에서의 방사선학적 진행과 관련되며 RA 질환 활성도를 측정하는데 적어도 ESR 만큼 타당하다고 여겨진다.

[0071] DAS28-CRP>5.1은 중증 질환 활성도를 의미한다. 중간 질환 활성도는 DAS28-CRP > 3.2 및 5.1을 특징으로 한다. 낮은 질환 활성도는 DAS28-CRP < 3.2를 특징으로 한다. 2.6 보다 낮은 DAS28-CRP는 질환 차도를 의미한다. 따라서, 이러한 변수의 실질적인 개선이 달성되면, 예를 들어, 낮은 질환 활성도 또는 질환 차도가 달성되면, 휴약기를 시작해도 된다. 대안적으로, 환자가 초기에 중증 질환을 앓는 것으로 진단되었으면, 그러한 환자가 본 발명에 따라서 치료 후, 낮은 질환 정도 또는 차도를 획득했을 때 휴약기를 고려해도 된다.

[0072] 다른 실시양태에서, 휴약기는 제1(또는 부하) 용량(a)의 투여 후 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월,

적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월 또는 적어도 12개월에 실시할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 휴약기는 제2 용량(b)의 투여 후 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월 또는 적어도 12개월에 실시할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 휴약기는 본원에 개시된 임의의 방법에 따라서 6개월의 최소 치료 후에 실시한다.

[0073] 휴약기 동안 환자의 임상적 변수(예컨대 DAS28-CRP)는 일정 간격으로, 예컨대 매달 모니터링된다. 임상 변수가 악화되면, 예를 들어, DAS28-CRP가 증가하면, 중화 항체 또는 이의 단편을 다시 환자에게 투여해야 한다. 일 실시양태에서 임상적 변수의 이러한 악화는 휴약기의 시작시 측정된 DAS28-CRP의 약 25%, 약 35%, 약 45% 또는 약 50% 또는 그 이상의 증가, 예를 들어, > 3.2의 DAS28-CRP, 질환 차도의 경우에서는, 2.6 이상의 DAS28-CRP, 또는 3.2 이상의 CAS28-CRP로의 증가일 수 있다.

[0074] 휴약기 이후, 중화 항체 또는 이의 단편은 다시 본원에 기술된 임의의 투약 계획에 따라 사용될 수 있다.

[0075] 본 발명에 따라서, 피험체에서 RA 증상의 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명에 따라 상기 정의된 바와 같이 조성물 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명에 따라서, 피험체는 인간 피험체, 예를 들어 인간 환자이다.

[0076] 또한, 본 발명에 따라서, 피험체에서 통증의 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명에 따르고 상기 정의된 바와 같은 진통제 조성물 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 피험체는 인간 피험체, 예를 들어, 인간 환자이다.

[0077] 본 발명에 따라서, 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스성 관절염을 앓는 피험체의 치료 방법이 제공된다. 본 발명에 따라서, 피험체의 치료 방법은 경증, 경증 내지 중등도, 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염, 예를 들어, 중등도, 정간정도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염과 관련된다. 본 발명의 문맥에서 사용되는 분류는 2010 ACR/EULAR 류마티스성 관절염 분류 기준을 기반으로 한다(Arthritis & Rheumatism, Vol. 62, No. 9, Sept. 2010, pp. 2569-2581). 미국 류마티스 학회(ACR) 및 유럽 류마티스 학회(EULAR)가 함께 공개한, 이들 분류 기준은 0 내지 10의 점수 값을 확정하였다. 질환 중증도는 일반적으로 DAS28의 값으로 정의된다. DAS28-CRP > 5.1은 중증 질환 활성도를 의미한다. 중등도 질환 활성도는 >3.2 및 5.1의 DAS28-CRP로 특징된다. 낮은 질환 활성도는 ≤ 3.2의 DAS28-CRP로 특징된다. 2.6 보다 낮은 DAS28-CRP는 질환 차도를 의미한다. DAS28 계산이 적혈구 침강 속도(ESR) 보다는 C-반응성 단백질(CRP)의 측정을 포함하는 경우, 이를 DAS28-CRP라고 한다. CRP는 ESR 보다 더 직접적인 염증 척도로 여겨지고, 단기 변화에 더 민감하다. CRP 생성은 RA의 방사선학적 진행과 연관되고 적어도 RA 질환 활성도를 측정하는데 ESR 만큼 타당하다고 여겨진다. 본 발명의 방법은 ≤ 3.2의 DAS28-CRP 값 이하, 바람직하게는 적어도 1.2 이하인 질환 차도 또는 완화를 유도한다.

[0078] 본 발명에 따라서 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 사용하는 임상적 장점은 1987 ACR 기준으로 측정시 적어도 20%, 적어도 50% 또는 적어도 70% 치료 효율의 개선일 수 있고, 즉 임상적 장점은 각각 ACR 20, ACR 50 또는 ACR 70을 획득하는 것이다. 임상적 장점은 환자의 적어도 40, 50, 55, 60, 65 또는 70%에서 ACR 20 획득을 포함한다. 여기에는 환자의 적어도 20%, 25%, 30%, 35% 또는 적어도 40%에서 ACR 50 획득이 포함될 수도 있다. MTX 또는 다른 비생물학적 제제 DMARD 치료에 의해 불충분하게 제어되는 RA를 갖는 환자의 적어도 5%, 10%, 15% 또는 20%에서 ACR 70 획득이 포함될 수도 있다.

[0079] 본 발명에 따라서, 85일 이내에 1.2 이상만큼 DAS28-CRP 감소로 측정된 임상적 장점을 제공하기 위한 환자에서 염증성 질환, 예를 들어 RA의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 이 방법은 환자에게 GM-CSF에 대한 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 조성물은 예를 들어, 20 mg 또는 50 mg 또는 80 mg 또는 150 mg/월의 용량으로, 피하 투여에 의해 1일 및/또는 약 14일 후에 동일한 용량의 2회 초기 주사 이후에, 투여된다.

[0080] 본 발명에 따라서, 약 7주 내에 적어도 ACR20, 적어도 ACR50 또는 적어도 ACR70의 개선에 의해 측정되는 임상적 장점을 제공하기 위해 염증성 질환, 예를 들어 RA의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 이 방법은 환자에 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 조성물의 투여를 포함하고, 여기서 조성물은 예를 들어, 피하 투여에 의해, 1일 및 약 14일 이후에 동일 용량의 2회 초기 주사 후 20 mg 또는 50 mg 또는 80 mg 또는 150 mg/월의 용량으로 투여된다. 바람직하게, 치료 효과는 치료 시작 후 바람직하게 2, 3 또는 4주 내에 검출가능하다.

[0081] 본 발명에 따라서, 2.6 보다 낮은 DAS28-CRP로 측정되는, 환자에서 RA의 차도를 유도하기 위한 염증성 질환, 예를 들어 RA의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편,

이 방법은 환자에게 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 치료 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 조성물은 피하 투여에 의해 투여되고 차도의 개시는 본원에 개시된 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 초기 투여 후 약 2주 후, 적어도 3주 후, 적어도 4주 후, 적어도 5주 후, 적어도 6주 후, 적어도 8주 후, 적어도 10주 후, 또는 적어도 12주 후에 보인다.

[0082] 본 발명에 따라서, HAQ-DI로 측정되는, RA 환자의 신체 기능의 개선을 일으키는, 염증성 질환, 예를 들어 RA의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 환자에 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에서 사용되고, 여기서 조성물은 피하 투여에 의해서 매달 1 mL 중 10-150 mg의 용량, 예를 들어, 10-30 mg의 용량, 예를 들어, 20 mg, 또는 50-150 mg의 용량, 예를 들어, 80 mg의 용량, 또는 100-300 mg의 용량, 예를 들어, 150 mg의 용량으로 투여되고, 이때 HAQ-DI의 개선은 약 2주 내에, 적어도 3주 후, 적어도 4주 후, 적어도 5주 후, 적어도 6주, 적어도 8주 후, 적어도 10주 후, 또는 적어도 12주에 달성되고, 예를 들어, 개선은 환자의 HAQ-DI 점수의 적어도 0.25 감소이다.

[0083] 본 발명의 방법에 따라서, 치료는 통증과 관련된 수면 장애 및/또는 피로(Facit-Fatigue, MOS 수면 스케일 또는 임의의 다른 적합한 스케일을 사용해 결정함)를 완화시킨다.

[0084] 본 발명에 따라서, 본 발명의 방법, 치료는 피로 및/또는 수면 장애(Facit-Fatigue, MOS 수면 스케일 또는 수면 장애 평가용 다른 분류 체계를 사용해 결정함)를 완화시킨다.

[0085] 본 발명의 방법에 따라서, 조성물 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 투여는 드물게 또는 오직 최소한으로 항약물 항체, 중화 항약물 항체의 형성, 또는 치료 시작과 비교하여 천연 항-GM-CSF 자가항체의 증가를 유도하고, 적어도 치료를 방해할 정도로 이러한 항체를 유도하지 않는다.

[0086] 본 발명의 방법에 따라서, 염증성 질환의 치료는 상기 기술한 조성물 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 피하 투여를 포함한다. 본 발명의 조성물, 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 본 발명의 염증성 질환의 치료 방법에서, 예를 들어 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 또는 그보다 높은 용량으로, 피하 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물, 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 적어도 21주의 기간 동안 적어도 3, 예를 들어 적어도 5, 예를 들어 7 투약에 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg의 용량으로 피하 투여되는 것을 고려한다. 그러나, 특정 요건 및 환자의 특징(예를 들어, 질환의 중증도, 성별, 연령, 체중, 다른 사용 약물 등에 의해)에 따라 그 이상 또는 그 이상의 용량을 투여하는 것이 가능하다. 치료 지속 기간은 적어도 21주이지만, 본 발명의 치료 방법은 필요하기만 하면 시작하는 것을 고려한다. MTX는 표준 치료 계획(예를 들어, 2000년 7월 영국 류마티스 학회의 가이드라인에서 제안한 바와 같이 주당 7.5 mg 내지 25 mg의 MTX)에 따라서, 예를 들어 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 15 내지 25 mg/주의 용량 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 동시에 투여되는 것이 또한 고려된다 .

[0087] 본원에 개시된 조성물, 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 임의의 상기 기한 동안, 그러나 일정 간격으로 투여하는 것이 가능하며, 예를 들어, 2, 3, 또는 4주 또는 1, 2, 또는 3개월 동안 조성물 또는 활성 성분을 투여하고 2, 3, 또는 4주 또는 1, 2, 또는 3개월의 간격을 사용하는 것이 가능하며, 이때 조성물을 투여하지 않는다, 동시에, 상기 표시된 주 1회 용량으로 MTX의 투여가 계속되어야 하고, 경우에 따라 MTX를 투여하지 않는 날에 폴산/폴린산의 보충 투여가 수반되어야 한다.

[0088] 본 발명의 방법에 따라서, 임의의 본원에 개시된 조성물, 또는 약학적 허용 담체, 예를 들어 피하 투여를 가능하케 하는 약학적 허용 담체 중 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 투여를 고려한다. 본 발명의 방법에 따라서, 조성물 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 투여는 12주 후 100 mm VAS 스케일에서 측정시 통증을 약 ≥20%, 약 ≥25%, 약 ≥30%, ≥40%, 또는 약 >50% 감소시킨다.

[0089] 본 발명의 방법에 따라서, 조성물 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 투여는 환자에 투여 후 약 2 내지 4주, 예를 들어 약 2 내지 3주의 활성 성분의 생체내 반감기를 야기시킨다.

[0090] 또한, 본 발명의 조성물과 병용하여 다른 생물학적 제제, 예를 들어 CD20을 표적화하는 단일클론 항체, 예를 들어 리툭시맙, 또는 다른 사이토카인 또는 사이토카인 수용체를 표적으로 하는 항체, 예를 들어, IL-6 수용체를 표적으로 하는 토실리주맙, 또는 GM-CSF-수용체를 표적으로 하는 항체를 사용하는 것이 가능하다.

[0091] 상기 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 본 발명에 따른 조성물 또는 약물 또는 이의 용도는 본 발명의 실시양태이다.

[0092] 상기 항체 또는 기능적 단편을 포함하는 키트 또는 본 발명에 따른 조성물 또는 약물 또는 이의 용도는 본 발명의 실시양태이다.

[0093] 상기 항체 또는 기능적 단편을 포함하는 조성물 또는 약물 또는 이의 용도는 본 발명의 실시양태이다.

[0094] 본 발명의 방법 및 조성물은 만성 병태에 의한 통증의 치료(만성 병태와 연관된 손상의 진행 억제 및/또는 반전)를 위해 적용될 수 있음을 고려한다. 만성 병태는 예를 들어, 관절염 병태 예컨대 골관절염, 류마티스성 관절염, 및 건선성 관절염을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 방법 및 조성물은 관절(예컨대 엉덩이 또는 무릎) 또는 등(예를 들어, 등 하부)의 골관절염의 1 이상의 증상 또는 징후를 치료하는데 사용될 수 있다. 만성 병태는 또한 예를 들어, 암, 감염 또는 신경계(예를 들어, 신경인성 통증 예컨대 말초 신경 또는 뿌리의 스트레칭 또는 압박에 후속되거나 또는 졸중, 다발성 경화증 또는 외상에 그 원인을 갖는 말초 신경원성 통증 포함)와 관련있거나 또는 그로부터 발생되는 통증을 포함한, 만성 통증과 같은 통증과 관련되거나 또는 그로인한 병태를 포함한다. 만성 병태는 또한, 예를 들어 심인성 통증(예를 들어, 신경계 내부 또는 외부의 과거 질환 또는 상처 또는 손상의 가시적 징후에 기인하지 않은 통증)과 연관되거나 또는 그로부터 발생한 병태를 포함한다. 본 발명의 방법 및 조성물은 또한 통풍 및 척추관절증(강직성 척추염, 라이터 증후군, 건선성 관절증, 장질환성 척추염, 소아 관절증 또는 소아 강직성 척추염, 및 반응성 관절증 포함)을 포함하는 다른 관절염성 병태로 인한 등 통증의 치료에 적용될 수 있다. 본 발명의 방법 및 조성물은 감염성 또는 감염후 관절염(임균성 관절염, 결핵성 관절염, 바이러스성 관절염, 진균성 관절염, 매독성 관절염, 및 라임병 포함)에 의한 등 통증의 치료에 사용될 수 있다.

[0095] 본 발명은 피험체에서 통증을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 통증은 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스성 관절염과 관련된다. 본 발명에 따라서, 피험체에서 통증을 치료하는 방법은 경증, 경증 내지 중등도, 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염, 예를 들어, 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염와 연관된다. 본 발명의 내용에서 사용되는 분류는 2010 ACR/ EULAR 류마티스성 관절염 분류 기준(Arthritis & Rheumatism, Vol. 62, No. 9, Sept. 2010, pp. 2569-2581)을 기초로 한다. 미국 류마티즘 협회(ACR) 및 유럽 류마티즘 협회(EULAR)이 함께 출간한, 이들 분류 기준은 0 내지 10의 점수값을 확립하였다. 질환 활성도를 일반적으로 DAS28을 기반으로 EULAR 반응 기준에 의해 정의된다.

[0096] DAS28-CRP > 5.1은 중증 질환 활성도를 나타낸다. 중간 질환 활성도는 > 3.2 및 5.1의 DAS28-CRP를 특징으로 한다. 낮은 질환 활성도는 ≤ 3.2의 DAS28-CRP를 특징으로 한다. 2.6 보다 낮은 DAS는 질환 차도를 의미한다. 2.6 내지 3.2의 DAS28-CRP는 낮은 질환 활성도를 나타낸다. DAS28은 약한 관절의 수 및 부종 관절의 수를 결정하기 위해 신체 내 28개 관절을 평가하는 질환 활성도 점수이다. DAS28 계산이 적혈구 침강 속도(ESR) 보다는 C-반응성 단백질(CRP)의 측정을 포함하는 경우, 이를 DAS28-CRP라고 한다. CRP는 ESR 보다 더 직접적인 염증의 척도로 여겨지고, 단기 변화에 보다 민감하다. CRP 생성은 RA의 방사선학적 진행와 연관있고 RA 질환 활성도를 측정하는데 적어도 ESR만큼 타당하다고 여겨진다. 본 발명의 방법은 ≤ 3.2의 DAS28-CRP 값 이하로 질환 차도 또는 완화를 유도한다.

[0097] 본 발명의 측면

[0098] 1. 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0099] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0100] (i) 제1 초기 용량,

[0101] (ii) 상기 제1 초기 용량 후 7-21일 기간 내에 제2 용량의 후속 투여,

[0102] (iii) 상기 제2 용량 후 21-35일 기간 내에 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0103] (iv) 경우에 따라 21-35일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량.

[0104] 2. 아이템 1에 따른 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로

결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0105] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0106] (i) 제1 초기 용량,

[0107] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

[0108] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후에 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0109] (iv) 경우에 따라 약 28일의 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량.

[0110] 3. 아이템 1 또는 2에 따른 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0111] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0112] (i) 제1 초기 용량,

[0113] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

[0114] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후에 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0115] (iv) 경우에 따라 약 28일의 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0116] 여기서 상기 환자는 DMARD, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코르티코이드, NSAIDS, 오피오이드, 및 생물학적 약물을 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가의 항염증성 약물을 투여받는다.

[0117] 4. 아이템 1 내지 3에 따라서 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0118] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0119] (i) 제1 초기 용량,

[0120] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

[0121] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0122] (iv) 경우에 따라 약 28일 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0123] 여기서 적어도 하나의 추가의 항염증성 약물이 항-폴레이트 화합물로부터 선택된다.

[0124] 5. 아이템 1 내지 4에 따라 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0125] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0126] (i) 제1 초기 용량,

[0127] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

[0128] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0129] (iv) 경우에 따라 약 28일의 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0130] 여기서 항폴레이트 화합물은 메토트렉세이트이다.

[0131] 6. 아이템 1 내지 5에 따른 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0132] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0133] (i) 제1 초기 용량,

[0134] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0135] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0136] (iv) 경우에 따라 약 28일의 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0137] 여기서 메토트렉세이트가 주 1회 투여된다.

[0138] 7. 아이템 1 내지 6에 따른 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0139] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0140] (i) 제1 초기 용량,

[0141] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

[0142] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0143] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0144] 여기서 적어도 하나의 추가의 항염증성 약물은 주간 용량, 예를 들어 주 1회로, 투여 당 7.5 내지 25 mg, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg의 용량으로 투여되는 메토트렉세이트이다.

[0145] 8. 아이템 1 내지 7에 따른 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0146] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0147] (i) 제1 초기 용량,

[0148] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0149] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0150] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0151] 여기서 항체는 피하 투여용으로 제제화된다.

[0152] 9. 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 SLE, 건선성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0153] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0154] (i) 제1 초기 용량,

[0155] (ii) 제1 초기 용량 후 7-21일 기간 내에 제2 용량의 후속 투여,

[0156] (iii) 상기 제2 용량 후 21-35일의 기간 내에 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0157] (iv) 경우에 따라서 21-35일의 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량,

[0158] 여기서 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택된다:

[0159] a-1) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 또는 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0160] a-2) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 염증성 질환의 군과 관련된 통증에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0161] a-3) 염증성 병태에 대해 치료받은 환자.

[0162] 9a) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0163] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0164] (i) 제1 초기 용량,

[0165] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0166] (iii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0167] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및,

[0168] 여기서 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택된다:

[0169] a-1) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0170] a-2) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 염증성 질환의 군과 연 관된 통증에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0171] a-3) 염증성 병태에 대해 치료받은 환자.

[0172] 9b) 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0173] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0174] (i) 제1 초기 용량,

[0175] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0176] (iii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0177] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및,

[0178] 여기서 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택된다:

[0179] a-1) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0180] a-2) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 염증성 질환의 군과 연과된 통증에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0181] a-3) 염증성 병태에 대해 치료받은 환자.

[0182] 9c) 류마티스성 관절염으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편,

[0183] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사

용된다:

[0184] (i) 제1 초기 용량,

[0185] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0186] (iii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 적어도 하나의 후속 용량,

[0187] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및,

[0188] 여기서 환자는 다음의 서브그룹으로부터 선택된다:

[0189] a-1) 류마티스성 관절염에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0190] a-2) 류마티스성 관절염과 관련된 통증에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0191] a-3) 류마티스성 관절염에 대해 치료받은 환자.

[0192] 9d) 류마티스성 관절염으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0193] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0194] (i) 제1 초기 용량,

[0195] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0196] (iii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0197] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0198] 여기서 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택된다:

[0199] a-1) 류마티스성 관절염에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0200] a-2) 류마티스성 관절염과 관련된 염증성 통증에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0201] a-3) 류마티스성 관절염에 대해 치료받은 환자,

[0202] 여기서 환자는 DMARD, 코르티코스테로이드, NSAIDS, 오피오이드, 및 생물학적 약물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1 이상의 추가 항-염증성 약물을 투여받는다.

[0203] 9e) 아이템 9d)에 따라 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 예를 들어, 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예컨대 7.5 내지 15 mg/주 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여된다.

[0204] 9f) 아이템 9e)에 따라 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예컨대 7.5 내지 15 mg/주 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화된다.

[0205] 9g) 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0206] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0207] (ii) 아이템 9d)-9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되고,

[0208] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량과 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 10 내지 50 mg의 양을 포함한다.

[0209] 9h) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0210] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0211] (ii) 아이템 9d) 내지 9g) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0212] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양을 포함한다.

[0213] 9i) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0214] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0215] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0216] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 25 내지 100 mg의 양을 포함한다.

[0217] 9j) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0218] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0219] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되고, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0220] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 80 mg의 양을 포함한다.

[0221] 9k) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0222] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0223] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되고, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0224] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 50 내지 300 mg의 양을 포함한다.

[0225] 9l) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0226] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0227] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되고, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0228] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 150 mg의 양을 포함한다.

[0229] 9m) 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0230] (i) 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0231] (ii) 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되고, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0232] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라서 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하며,

[0233] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이다.

[0234] 9n) 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0235] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0236] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되며, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되고,

[0237] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 of 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0238] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이고,

[0239] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 예를 들어, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 예를 들어 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함한다.

[0240] 9o) 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0241] (i) 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0242] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0243] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0244] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이고,

[0245] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 예를 들어, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나,

예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 예를 들어 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하고,

[0246] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 피험체는 메토트렉세이트 단독으로, 또는 적어도 하나의 다른 화학적 DMARD(들) 및/또는 적어도 하나의 TNF-억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어되는 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는다.

[0247] 9p) 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0248] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0249] (ii) 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 메토트렉세이트이고, 이는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되고, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여되며,

[0250] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0251] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이고,

[0252] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하고,

[0253] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 피험체는 메토트렉세이트 단독으로, 또는 하나의 TNF-억제제와 병용한 메토트렉세이트로 불충분하게 제어되는 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는다.

[0254] 9q) 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0255] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0256] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되는, 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여되며,

[0257] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0258] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이고,

[0259] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 예를 들어, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48, 예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 예를 들어 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%>, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하고,

[0260] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 피험체는 메토트렉세이트 단독으로, 또는 하나의 TNF-억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어되는 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는다.

[0261] 9r) 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0262] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0263] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되는, 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여되며,

[0264] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서 상기 중쇄 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0265] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이고,

[0266] 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 예를 들어, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48, 예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 예를 들어 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하며,

[0267] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 피험체는 메토트렉세이트 단독으로, 또는 하나의 TNF-억제제와 병용한 메토트렉세이트로 불충분하게 제어되는 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 가지며,

[0268] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 중화 항체 또는 기능적 단편 단독 또는 메토트렉세이트 또는 이의 다른 항폴레이트 화합물과 병용한 투여는 TNF 비반응자에서 24주에 ≥50%/20%/10%, 또는 메토트렉세이트 비반응자에서 ≥55%/30%/10%의 ACR20/50/70 점수를 유도한다.

[0269] 9s) 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0270] (i) 아이템 9a) 내지 9c)에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0271] (ii) 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량 또는 15 내지 25 mg/주의 용량으로 투여되는, 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여되며,

[0272] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중쇄 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0273] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이고,

[0274] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19로 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21로 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 예를 들어, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어 서열번호 35로 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하고,

[0275] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 피험체는 메토트렉세이트 단독, 또는 하나의 TNF-억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어되는 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 가지며,

[0276] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 치료 시작 후 적어도 12주 후, 예를 들어 치료 시작 후 적어도 24주 후 질환 활성도(DAS28CRP)은 ≤3.2, 예를 들어 ≤2,6의 점수로 감소된다.

[0277] 10. 아이템 9a) 내지 9s) 중 어느 하나를 포함하는 아이템 9에 따른 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0278] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0279] (i) 제1 초기 용량,

[0280] (ii) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

[0281] (iii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0282] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0283] 여기서 환자는 다음의 서브그룹으로부터 선택된다:

[0284] a-1) 염증성 병태 또는 통증에 대해 치료받지 않은 환자로서,

[0285] - RA에 대해 사전에 치료받지 않은 RA를 갖는 개체, 또는

[0286] - 제1 초기 용량 전 적어도 6개월, 제1 초기 용량 전 적어도 1년, 제1 초기 용량 전 2년, 제1 초기 용량 전 3년, 제1 초기 용량 전 4년, 또는 제1 초기 용량 전 5년 이상 전에 RA 환자로 진단된 RA에 대해 사전 치료받지 않은 개체

[0287] 에서 더 선택되는 것인 환자, 또는

[0288] a-2) RA에 대한 치료 이외에 통증에 대한 약물을 받지 않은 RA에 대해 치료받은 환자,

[0289] a-3) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택된, 염증성 병태에 대해 치료받은 환자로서, 다음의 서브그룹으로부터 선택되는 환자:

[0290] - 비생물학적 제제 DAMRD 치료를 받았지만, 생물학적 제제로 사전 치료받지 않은 환자(생물학적 제제 치료 나이브),

[0291] - 항-폴레이트 화합물, 예를 들어 메토트렉세이트, 또는 다른 DMARS 및/또는 글루코코르티코이드로 치료받은 환자,

[0292] - 항폴레이트 화합물, 예를 들어, 적어도 12주 동안 약 15 mg/주의 메토트렉세이트의 안정한 용량을 사용한 치료를 받고 호중구 감소증을 앓지 않은 환자,

[0293] - 적어도 3개월 동안 메토트렉세이트로 치료받은 환자로서, 여기서 상기 환자는 메토트렉세이트를 투여한 날이 아닌, 메토트렉세이트 투여 다음 날에 폴린산 또는 폴산을 더 투여받은 것인 환자,

[0294] - 메토트렉세이트로 치료되지만 테오필린 및 카페인을 포함하는 군으로부터 선택되는 아데노신 수용체 길항체와 병행 치료받지 않은 환자,

[0295] - 호중구감소증을 포함하는, 임의의 골수 억제 징후 없이, 주당 7.5-25 mg의 주간 용량의 초기 투여 후, 예를 들어 주당 7.5-15 mg의 주간 용량의 초기 투여 후 적어도 12주 동안, 메토트렉세이트로 치료받은 환자,

[0296] - 적어도 하나의 티미딜레이트 신테아제 유전자, AICAR 트랜스포밀라아제 유전자, 또는 RFC1 유전자에 유전자 다형성을 갖는, 메토트렉세이트로 치료받은 환자,

[0297] - MTHFR(메틸렌 테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 유전자)에 C677T의 다형성이 없는 환자,

[0298] - 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 갖는 적어도 3개월 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

[0299] - 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 갖는 적어도 3개월 동안 DMARD, 예를 들어 설파살라진, 레플루노마이드 또는 하이드록시클로로퀸에서 선택된 것으로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

[0300] - 다른 비생물학적 제제(화학적) DMARD, 예를 들어 항폴레이트 화합물, 예를 들어 메토트렉세이트와 병용하여 적어도 3개월 동안 메토트렉세이트로 치료하여 불충분하게 제어된 RA의 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 갖는 환자,

[0301] - 다른 생물학적 제제 DMARD, 예를 들어 IL-6R, IL-6, 또는 IL-17의 길항제와 병용하여 적어도 34ㅐ월 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA의 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 갖는 환자,

[0302] - 비생물학적 제제 DMARD 치료, 예를 들어 항폴레이트 화합물에 의한 치료, 예를 들어 메토트렉세이트와 생물학적 제제 치료에 의한 치료를 받은 개체군으로부터 선택되는 환자로서, 여기서 생물학적 제제 치료는

[0303] - 화학적 길항제 및 항체 또는 이의 유도체의 군으로부터 선택되는 항사이토카인 길항제,

[0304] - 화학적 길항제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 사이토카인 수용체 길항제,

[0305] - 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택된TNF-알파 중화제,

[0306] - 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-1 중화제,

[0307] - 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-6 중화제,

[0308] - 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-6R 중화제,

[0309] - 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 CD20 중화제,

[0310] - 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-17 길항제

[0311] 를 포함하는 화합물의 군으로부터 선택되는 것인 환자, 및

[0312] - 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 갖는 생물학적 제제 DMARD와 병용하여 적어도 3개월 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

[0313] a-4) 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택되는 개체를 포함하는 통증에 대해 치료받은 환자:

[0314] - 류마티스성 관절염이외의 질환와 관련된 통증에 대해 치료받은 환자로서, 여기서 상기 질환은 자가면역 질환, 신경병증, 또는 염증성 질환으로부터 선택되는 것인 환자,

[0315] - 중간/중등도 내지 중증/중증 질환 활성도를 갖는 생물학적 제제 DMARD와 병용하여 적어도 3개월 동안 메토트렉세이트로 치료받은 환자로서, 여기서 통증은 치료에 의하 불충분하게 제어된 것인 환자,

[0316] - 비생물학적 제제 DMARD 치료되고 RA 징후 및 증상이 감소되고, 구조적 손상 진행이 억제된 환자로서, 통증이 지속되거나 또는 완화된 환자,

[0317] - 진행되는 염증 징후가 없는 환자로서, 관절 통증은 여전히 존재하는 환자,

[0318] - 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어된 환자,

[0319] - 메토트렉세이트와 TNF 억제제 치료 시 불충분하게 제어된 환자,

[0320] - 설파살라진, 하이드록시클로로퀸, 및/또는 레플루노마이드에 의한 치료 시 불충분하게 제어되었고, 호중구감소증을 앓지 않은(또는 경우에 따라 암을 앓지 않은) 환자,

[0321] - 제1 초기 용량 전에 GM-CSF로 치료받지 않은 환자,

[0322] - 화학요법 유발 혈구감소증을 고치고 감염 및 출혈에 대한 혈구감소증 관련 소인에 대항하기 위해 이전에 치료받지 않은 환자,

[0323] - 호흡기 문제, 특히 감염과 관련된 폐 문제를 앓지 않는 환자.

[0324] 11. 아이템 1 내지 10 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산된 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 제2 용량의 투여를 생략하여, 21-35일, 특히 28일의 간격으로 투여된 제1 초기 용량 이후에 그 용량을 받는다.

[0325] 12. 아이템 1 내지 11 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산된 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 여기서 통증은 경증, 경증 내지 중등도, 예를 들어 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이다.

[0326] 13. 아이템 1 내지 12 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 항체는 피하 투여용으로 제제화된다.

[0327] 14. 아이템 1 내지 13 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 상기 중화 항체 또는 이의

기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 10 내지 50 mg의 양, 또는 25 내지 100 mg의 양, 또는 50 내지 300 mg의 양을 포함한다.

[0328] 15. 아이템 1 내지 14 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함한다.

[0329] 16. 아이템 1 내지 15 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 항체는 서열번호 19, 34, 54 또는 55에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 20-33, 35-48, 52 또는 53 중 어느 하나에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 예를 들어, 상기 항체는 서열번호 19에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 21에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0330] 17. 아이템 1 내지 16 중 어느 하나에 정의된 바와 같이 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 이의 중쇄 가변 영역에 서열번호 1-13 또는 56 중 어느 하나에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0331] 18. 아이템 1 내지 17 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 14의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열 및 서열번호 15의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열과 함께 서열번호 1-13 또는 56의 아미노산 서열 중 어느 하나에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함한다.

[0332] 19. 아이템 1 내지 18 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 이의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0333] 20. 아이템 1 내지 19 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산된 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 이의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR2 및 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하고, 이의 중쇄 가변 영역에 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 영역, 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR2 영역 및 서열번호 1-13 또는 56, 예를 들어 서열번호 2 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함한다.

[0334] 21. 아이템 1 내지 20 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어, 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0335] 22. 아이템 1 내지 21 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나에 기재된 각각의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%의 상동성을 보유하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0336] 23. 아이템 1 내지 22 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환으로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 부가적으로 적어도 하나의 추가적인 진통제 화합물이 사용된다.

[0337] 24. 아이템 1 내지 23 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 적어도 추가적인 진통제 화합물은 경구 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니솔론 또는 코

데인을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0338] 25. 아이템 1 내지 24 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 통증을 치료하는 방법.

[0339] 26. 아이템 25 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 통증은 경증, 경증 내지 중간, 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염, 예를 들어, 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염과 관련된다.

[0340] 27. 아이템 25 또는 26 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 피험체는 메토트렉세이트 단독, 또는 적어도 하나의 다른 화학적 DMARD(들) 및/또는 적어도 하나의 TNF-억제제 및/또는 TNF와 다른 사이토카인의 적어도 하나의 억제제, 예를 들어 IL-6R 억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어되는 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는다.

[0341] 28. 아이템 25 내지 27 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 비경구적으로, 예를 들어 피하로 투여된다.

[0342] 29. 아이템 25 내지 28 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 선행 청구항 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 적어도 21주의 기간 동안 적어도 3, 적어도 5, 적어도 7 용량이 피하로 투여된다.

[0343] 30. 아이템 25 내지 29 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 중화 항체 또는 이의 기능적 단편 단독 또는 메토트렉세이트 또는 다른 이의 항폴레레이트 화합물과의 병용 요법으로 투여는 TNF-비반응자에서 24주에 ≥ 50%/20%/10%의 ACR20/50/70 점수, 또는 메토트렉세이트 비반응자에서 ≥55%/30%/10%의 ACR20/50/70 점수를 유도한다.

[0344] 31. 아이템 25 내지 30 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 치료는 통증과 관련된 피로 및/또는 수면 장애를 경감한다.

[0345] 32. 아이템 25 내지 31 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 환자의 통증 증상은 치료 시작 후 적어도 1년 동안 완화된다.

[0346] 33. 아이템 25 내지 32 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 구조적 관절 손상은 치료 시작 후 적어도 1년 동안 진행되지 않는다.

[0347] 34. 아이템 25 내지 33 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 치료 시작 후 적어도 12주, 치료 시작 후 적어도 24주에 질환 활성도(DAS28CRP)는 < 3.2, 예를 들어 < 2.6의 점수로 감소된다.

[0348] 35. 아이템 25 내지 34 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 혈청 수치가, 마지막 투여 후 7일 동안 적어도 14일, 예를 들어 적어도 21일, 적어도 28일 동안 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%를 함유한다.

[0349] GM-CSF를 중화시키는 항체에 관한 바람직한 측면은 다음과 관련된다:

[0350] 1. 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0351] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0352] (i) 제1 초기 용량,

[0353] (ii) 제1 초기 용량 후 7-21일의 기간 내에 후속되는 제2 용량의 투여,

[0354] (iii) 상기 제2 용량 후 21-35일의 기간 내에 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0355] (iv) 경우에 따라 21-35일의 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량.

[0356] 2. 아이템 1에 따른 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0357] 이때 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0358] (i) 제1 초기 용량,

[0359] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0360] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0361] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량.

[0362] 3. 아이템 1 또는 2에 따른 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0363] 이때 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0364] (i) 제1 초기 용량,

[0365] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0366] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0367] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0368] 여기서 환자는 DMARD, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코르티코이드, NSAIDS, 오피오이드, 및 생물학적 약물을 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가적인 항염증성 약물을 투여받는다.

[0369] 4. 아이템 1 내지 3에 따른 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0370] 이때 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0371] (i) 제1 초기 용량,

[0372] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0373] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0374] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0375] 여기서 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 항폴레이트 화합물에서 선택된다.

[0376] 5. 아이템 1 내지 4에 따른 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0377] 이때 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0378] (i) 제1 초기 용량,

[0379] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0380] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0381] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0382] 여기서 항폴레이트 화합물은 메토트렉세이트이다.

[0383] 6. 아이템 1 내지 5에 따라 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염,

소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0384] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0385] (i) 제1 초기 용량,

[0386] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0387] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0388] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0389] 여기서 메토트렉세이트는 주 1회 투여된다.

[0390] 7. 아이템 1 내지 6에 따른 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0391] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0392] (i) 제1 초기 용량,

[0393] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0394] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0395] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0396] 여기서 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg의 투약당 용량으로 주 1회 투여되는 메토트렉세이트이다.

[0397] 8. 아이템 1 내지 7에 따라 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 질환은 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0398] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0399] (i) 제1 초기 용량,

[0400] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0401] (iii) 상기 제2 용량 후 약 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0402] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0403] 여기서 항체는 피하 투여용으로 제제화된다.

[0404] 9. 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0405] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0406] (i) 제1 초기 용량,

[0407] (ii) 제1 초기 용량 후 7-21일의 기간 내에 제2 용량의 후속 투여,

[0408] (iii) 상기 제2 용량 후 21-35일의 기간 내에 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0409] (iv) 경우에 따라 21-35일의 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량,

[0410] 여기서 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택된다:

[0411] a-1) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환에 대해 치료받지 않은 환자, 또는

[0412] a-2) 염증성 병태에 대해 치료받은 환자.

[0413] 9a) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0414] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0415] (v) 제1 초기 용량,

[0416] (vi) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0417] (vii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0418] (viii) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및,

[0419] 여기서 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택된다:

[0420] a-1) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0421] a-2) 염증성 병태에 대해 치료받은 환자.

[0422] 9b) 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편,

[0423] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0424] (v) 제1 초기 용량,

[0425] (vi) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0426] (vii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0427] (viii) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및,

[0428] 여기서 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택된다:

[0429] a-1) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0430] a-2) 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 염증성 질환의 군과 연관된 염증성 통증에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0431] a-3) 염증성 병태에 대해 치료받은 환자.

[0432] 9c) 류마티스성 관절염의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편,

[0433] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0434] (v) 제1 초기 용량,

[0435] (vi) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0436] (vii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0437] (viii) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및,

[0438] 여기서 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택된다:

[0439] a-1) 류마티스성 관절염에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0440] a-2) 류마티스성 관절염와 연관된 염증성 통증에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0441] a-3) 류마티스성 관절염에 대해 치료받은 환자.

[0442] 9d) 류마티스성 관절염의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0443] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0444] (v) 제1 초기 용량,

[0445] (vi) 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여,

[0446] (vii) 상기 제2 용량 후 28일 후 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0447] (viii) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0448] 여기서 환자는 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택된다:

[0449] a-1) 류마티스성 관절염에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0450] a-2) 류마티스성 관절염과 관련된 염증성 통증에 대해 사전 치료받지 않은 환자, 또는

[0451] a-3) 류마티스성 관절염에 대해 치료받은 환자,

[0452] 여기서 환자는 DMARD, 코르티코스테로이드, NSAIDS, 오피오이드, 및 생물학적 약물을 포함한 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가적인 항염증성 약물을 투여받는다.

[0453] 9e) 아이템 9d)에 따라 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0454] 여기서 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예컨대 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는, 메토트렉세이트이다.

[0455] 9f) 아이템 9e)에 따라 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0456] 여기서 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 15-25 mg, 또는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예컨대 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는 메토트렉세이트이고,

[0457] 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화된다.

[0458] 9g) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0459] (i) 아이템 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되고, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 10 내지 50 mg의 양을 포함하거나, 또는

[0460] (ii) 아이템 9d)-9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는, 메토트렉세이트이고, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 10 내지 50 mg의 양을 포함한다.

[0461] 9h) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0462] (i) 아이템 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0463] (ii) 아이템 9d)-9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 15-25 mg, 또는 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는, 메토트렉세이트이고, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0464] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양을 포함한다.

[0465] 9i) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0466] (i) 아이템 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0467] (ii) 아이템 9d)-9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0468] 여기서 (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 25 내지 100 mg의 양을 포함한다.

[0469] 9j) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0470] (i) 아이템 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0471] (ii) 아이템 9d)-9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0472] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 80 mg의 양을 포함한다.

[0473] 9k) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0474] (i) 아이템 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0475] (ii) 아이템 9d)-9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0476] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 50 내지 300 mg의 양을 포함한다.

[0477] 9l) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0478] (i) 아이템 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0479] (ii) 아이템 9d)-9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되고,

[0480] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 150 mg의 양을 포함한다.

[0481] 9m) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0482] (i) 아이템 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0483] (ii) 아이템 9d)-9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되며,

[0484] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하며,

[0485] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이다.

[0486] 9n) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0487] (i) 아이템 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0488] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는, 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되고,

[0489] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0490] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이며,

[0491] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 예를 들어, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 예를 들어 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함한다.

[0492] 9o) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0493] (i) 아이템 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0494] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는, 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되고,

[0495] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중쇄 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0496] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이고,

[0497] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 예를 들어 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 예를 들어 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하고,

[0498] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 피험체는 메토트렉세이트 단독, 또는 적어도 하나의 다른 화학적 DMARD(들) 및/또는 적어도 하나의 TNF-억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어된 중등도, 중등도 내지 중

증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는다.

[0499] 9p) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0500] (i) 아이템 9 및 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0501] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg의 용량, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는, 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여되며,

[0502] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에 따라서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0503] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에 따라서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 34 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어, 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하고,

[0504] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 피험체는 메토트렉세이트 단독, 또는 하나의 TNF-억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어된 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는다.

[0505] 9q) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0506] (i) 아이템 9 및 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0507] (ii) 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여된, 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여되며,

[0508] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0509] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 통증이고,

[0510] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 예를 들어, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 예를 들어 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하고,

[0511] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 피험체는 메토트렉세이트 단독, 또는 하나의 TNF-억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어된 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는다.

[0512] 9r) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0513] (i) 아이템 9 및 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0514] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류

GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여되며,

[0515] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0516] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 통증이고,

[0517] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 예를 들어, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 예를 들어 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하고,

[0518] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 피험체는 메토트렉세이트 단독, 또는 하나의 TNF-억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어된 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 가지며,

[0519] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편 단독 또는 메토트렉세이트 또는 다른 이의 항폴레이트 화합물과 병용한 투여는 TNF 미반응자에서 24주에 ≥50%/20%/10%, 또는 메토트렉세이트 미반응자에서 ≥55%/30%/10%의 ACR20/50/70 점수를 유도한다.

[0520] 9s) 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0521] (i) 아이템 9 및 9a) 내지 9c) 중 어느 하나에 따라서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여용으로 제제화되거나, 또는

[0522] (ii) 아이템 9d) 내지 9f) 중 어느 하나에 따라서, 1 이상의 추가의 항염증성 약물은 7.5 내지 25 mg/주의 용량, 예를 들어, 15-25 mg, 또는 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 투여되는 메토트렉세이트이고, 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 피하 투여되며,

[0523] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함하고,

[0524] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 통증은 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 통증이고,

[0525] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21에 기재된 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호 19 및/또는 서열번호 21과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열, 예를 들어, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열, 또는 서열번호 34 및/또는 서열번호 35-48, 예를 들어, 서열번호 35와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하고,

[0526] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 피험체는 메토트렉세이트 단독, 또는 하나의 TNF-억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어된 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 가지며,

[0527] (i) 또는 (ii) 중 어느 하나에서, 치료 시작 후 적어도 12주, 예를 들어 치료 시작 후 적어도 24주에 질환 활성도(DAS28CRP)는 ≤3.2, 예를 들어 ≤2.6의 점수로 감소된다.

[0528] 10. 아이템 9a) 내지 9s) 중 어느 하나를 포함한 아이템 9에 따른 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0529] 여기서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음의 투약 계획에 따라 사용된다:

[0530] (i) 제1 초기 용량,

[0531] (ii) 제1 초기 용량 후 약 14일 후 제2 용량의 후속 투여

[0532] (iii) 상기 제2 용량 후 28일 후에 투여되는 적어도 하나의 추가 용량,

[0533] (iv) 경우에 따라 약 28일 간격 내에 투여되는 후속 추가 용량, 및

[0534] 여기서 환자는 다음의 서브그룹으로부터 선택된다:

[0535] a-1) 다음에서 추가로 선택되는, 염증성 병태 또는 염증성 통증에 대해 치료받지 않은 환자:

[0536] - RA에 대해 사전 치료받지 않은 RA를 갖는 개체, 또는

[0537] - 제1 초기 용량 전 적어도 6개월, 제1 초기 용량 전 적어도 1년, 제1 초기 용량 전 2년, 제1 초기 용량 전 3년, 제1 초기 용량 전 4년, 또는 제1 초기 용량 전 5년 이상 전에 RA 환자로 진단받은 RA에 대해 사전 치료받지 않은 개체, 또는

[0538] a-2) RA에 대한 치료 이외에도 통증에 대한 약물을 받지 않은 RA에 대해 치료받은 환자,

[0539] a-3) 다음의 서브그룹으로부터 선택된 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 및 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택된, 염증성 병태에 대해 치료받은 환자:

[0540] - 비생물학적 제제 DMARD 치료를 받았지만, 생물학적 제제로 사전 치료받지 않은(생물학적 제제 치료 나이브) 환자,

[0541] - 항폴레이트 화합물, 예를 들어, 메토트렉세이트, 또는 다른 DMARS 및/또는 글루코코르티코이드에 의한 치료를 받은 환자,

[0542] - 항폴레이트 화합물에 의한 치료, 예를 들어 약 > 15 mg/주의 안정한 메토트렉세이트 용량을 적어도 12주 동안 받고 호중구감소증을 앓지 않는 환자,

[0543] - 적어도 3개월 동안 메토트렉세이트로 치료받은 환자로서, 상기 환자는 메토트렉세이트를 투여한 날이 아닌, 메토트렉세이트 투여 다음 날 폴린산 또는 폴산을 더 투여받은 환자,

[0544] - 메토트렉세이트로 치료되지만 테오필린 및 카페인을 포함하는 군으로부터 선택되는 아데노신 수용체 길항제로 병행 치료받지 않은 환자,

[0545] - 주당 7.5-25 mg의 주간 용량의 초기 투여 후, 예를 들어 주당 15-25 mg, 또는 7.5-15 mg의 주간 용량의 초기 투여 후 적어도 12주 동안, 호중구감소증을 포함하는, 골수 억제의 임의의 징후 없이 메토트렉세이트로 치료받은 환자,

[0546] - 적어도 하나의 티미딜레이트 신타아제 유전자, AICAR 트랜스포밀라아제 유전자, 또는 RFC1 유전자에 유전자 다형성을 갖는, 메토트렉세이트로 치료받은 환자,

[0547] - MTHFR(메틸렌 테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 유전자)에 C677T의 다형성이 없는 환자,

[0548] - 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 갖는, 적어도 3개월 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

[0549] - 다른 비생물학적 제제 DMARD, 예를 들어 항폴레이트 화합물, 예를 들어 메토트렉세이트와 병용하여 적어도 3개월 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA의 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 갖는 환자,

[0550] - 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 갖는, 적어도 3개월 동 안, 예를 들어, 설파살라진, 레플루노마이드 또는 하이드록시클로로퀸에서 선택된, DMARD로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

[0551] - 비생물학적 제제 DMARD 치료, 예를 들어, 항폴레이트 화합물에 의한 치료, 예를 들어, 생물학적 제제 치료에 더한, 메토트렉세이트에 의한 치료를 받는 개체군으로부터 선택되는 환자로서, 여기서 생물학적 제제 치료는

[0552] - 화학적 길항제 및 항체 또는 이의 유도체의 군으로부터 선택되는 항사이토카인 길항제,

[0553] - 화학적 길항제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 사이토카인 수용체 길항제,

[0554] - 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 TNF-알파 중화제,

[0555] - 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-1 중화제,

[0556] - 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 IL-6 중화제, 및

[0557] - 화학적 중화제 및 항체 또는 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택되는 CD20 중화제

[0558] 를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 환자,

[0559] - 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 갖는 생물학적 제제 DMARD와 병용하여 적어도 3개월 동안 메토트렉세이트로 치료받은 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자,

[0560] a-4) 다음의 환자 서브그룹으로부터 선택되는 개체를 포함하는 염증성 통증에 대해 치료받은 환자:

[0561] - 류마티스성 관절염이외의 질환과 관련된 통증에 대해 치료받은 환자로서, 상기 질환은 자가면역 질환, 신경병증, 또는 염증성 질환으로부터 선택되는 것인 환자,

[0562] - 중등도/중등도 내지 중증/중증 질환 활성도를 갖는 생물학적 제제 DMARD와 병용하여 적어도 3개월 동안 메토트렉세이트로 치료받은 환자로서, 여기서 염증성 통증은 치료에 의해 불충분하게 제어된 것인 환자,

[0563] - 비생물학적 제제 DMARD 치료를 받고 RA 징후 및 증상이 감소되고 구조적 손상 진행이 억제된 환자로서, 여기서 통증은 지속되거나 또는 완화된 것인 환자,

[0564] - 진행중인 염증의 징후가 없는 환자로서, 관절 통증이 여전히 존재하는 것인 환자,

[0565] - 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어된 환자,

[0566] - 메토트렉세이트와 TNF 알파 억제제 치료 시 불충분하게 제어된 환자,

[0567] - 설파살라진, 하이드록시클로로퀸, 및/또는 레플루노마이드 또는 다른 DMARD에 의한 치료 시 불충분하게 제어된 환자,

[0568] - 호중구감소증 또는 암을 앓지 않는 환자, 또는

[0569] - 제1 초기 용량(t=d0) 전에 GM-CSF로 치료받지 않은 환자;

[0570] - 화학요법 유발 혈구감소증을 고치고 감염 및 출혈에 대한 결구감소증 관련 소인에 대항하기 위해 사전 치료받지 않은 환자,

[0571] - 호흡기 문제, 특히 감염과 관련된 폐 문제를 앓지 않은 환자.

[0572] 11. 아이템 1 내지 10 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서,

[0573] 여기서 제2 용량의 투여가 생략되어서, 21-35일, 경우에 따라 약 28일의 간격으로 투여된 제1 초기 용량 후 그 용량을 갖는다.

[0574] 12. 아이템 1 내지 11 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 항체는 피하 투여용으로 제제화된다.

[0575] 13. 아이템 1 내지 12 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 10 내지 50 mg의 양, 또는 25 내지 100 mg의 양, 또는 50 내지 300 mg의 양을 포함한다.

[0576] 14. 아이템 1 내지 13 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 제1 초기 용량, 제2 용량 및 경우에 따라 추가 용량은 20 mg의 양, 또는 80 mg의 양, 또는 150 mg의 양을 포함한다.

[0577] 15. 아이템 1 내지 14 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 상기 항체는 서열번호 19, 34, 54 또는 55에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 20-33, 35-48, 52 또는 53 중 어느 하나에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 예를 들어, 상기 항체는 서열번호 19에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 21 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0578] 16. 아이템 1 내지 15 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 중쇄 가변 영역에 서열번호 1-13 또는 56 중 어느 하나에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0579] 17. 아이템 1 내지 16 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 14의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열 및 서열번호 15의 아미노산 서열에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열과 함께 서열번호 1-13 또는 56의 아미노산 서열 중 어느 하나에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함한다.

[0580] 18. 아이템 1 내지 17 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0581] 19. 아이템 1 내지 18 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR2, 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하고, 그의 중쇄 가변 영역에, 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 영역, 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR2 영역, 및 서열번호 1-13 또는 56 중 어느 하나, 예를 들어 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함한다.

[0582] 20. 아이템 1 내지 19 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 34에 기재된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 35-48 중 어느 하나, 예를 들어 서열번호 35에 기재된 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0583] 21. 아이템 1 내지 20 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나에 기재된 개별 아미노산 서열에 대해 적어도 79% 상동성을 보유하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0584] 22. 아이템 1 내지 21 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 여기서 부가적으로 적어도 하나의 추가적인 진통제 화합물이 사용된다.

[0585] 23. 아이템 1 내지 22 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 여기서 적어도 하나의 추가적인 진통제 화합물은 경구 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니솔론 또는 코데인을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0586] 24. 아이템 1 내지 23 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 또는 골관절염을 포함하는 군으로부터 선택되는 염증성 질환을 치료하는 방법.

[0587] 25. 아이템 24 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 환자는 경증, 경증 내지 중등도, 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염, 예를 들어, 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증 류마티스성 관절염을 앓는다.

[0588] 26. 아이템 24 또는 25 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 피험체는 메토트렉세이트 단독, 또는 적어도 하나의 다른 화학적 DMARD(들) 및/또는 적어도 하나의 TNF-억제제 및/또는 TNF와 다른 사이토카인의 적어도 하나의 억제제, 예를 들어 IL-6R 억제제와 병용한 메토트렉세이트에 의해 불충분하게 제어된 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는다.

[0589] 27. 아이템 24 내지 26 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 비경구적으로, 예를 들어 피하로 투여된다.

[0590] 28. 아이템 24 내지 27 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 전술한 청구항 중 어느 하나에 정의된 바와 같

은 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 적어도 21주의 기간 동안 적어도 3, 적어도 5, 적어도 7 용량으로 피하 투여된다.

[0591] 29. 아이템 24 내지 28 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 중화 항체 또는 이의 기능적 단편 단독 또는 메토트렉세이트 또는 다른 이의 항폴레이트 화합물과의 병용 요법의 투여는 TNF 비반응자에서 24주에 ≥ 50%/20%/10%, 또는 메토트렉세이트 비반응자에서 ≥55%/30%/10%의 ACR20/50/70 점수를 유도한다.

[0592] 30. 아이템 24 내지 29 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 치료는 통증 관련된 피로 및/또는 수면 장애를 경감한다.

[0593] 31. 아이템 24 내지 39 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 환자의 통증 증상은 치료 시작 이후 적어도 1년 동안 완화된다.

[0594] 32. 아이템 24 내지 31 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 구조적 관절 손상은 치료 시작 이후 적어도 1년 동안 진행되지 않는다.

[0595] 33. 아이템 24 내지 32 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 치료 시작 이후 적어도 12주, 치료 시작 이후 적어도 24 주에 질환 활성도(DAS28CRP)는 < 3.2, 예를 들어, < 2.6의 점수로 감소된다.

[0596] 34. 아이템 24 내지 33 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 혈청 수치가, 마지막 투여 이후 7일, 적어도 14일, 예를 들어 적어도 21일, 적어도 28일 동안 중화 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%를 함유한다.

[0597] 임의의 상기 실시양태에서, 중화 항-GM-CSF 항체의 소위 "부하 용량"으로서 경우에 따라 제1 용량, 바람직하게는 본 발명의 투약 계획에 따라 제1 용량으로 투여된 양의 2배의 양으로 투여되는 것을 고려한다. 예를 들어, 본원에 개시된 투약 계획(일반적으로)에 따른 제1 용량이 150 mg의 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 투여를 포함하는 경우, 부하 용량은 바람직하게는 150 mg의 2배의 양으로 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0598] 미국 류마티즘 학회(ACR)는 RA를 분류하는 기준 세트를 제안하였다. 통용되는 기준은 ACR 1987 개정 기준안이다. ACr 기준에 따른 RA의 진단은 최소 개수의 열거된 기준, 예를 들어, 약하거나 또는 부종된 관절 계측수, 강직성, 통증, 방사선학적 징후 및 혈청 류마티스성 인자의 측정을 환자가 충족시켜야 한다. ACR 20, ACR 50 및 ACR 70은 특히 임상 시도에서, RA 요법의 효능을 표현하기 위하 통용되는 척도이다. ACR 20은 측정된 ACR 기준의 20% 호전을 의미한다. 유사하게, ACR 50은 측정된 ACR 기준에서 50% 호전을 나타내고, ACR 70은 측정된 ACR 기준에서 70% 호전을 의미한다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 적어도 20, 예를 들어, 적어도 30, 예를 들어, 적어도 40, 50, 60, 또는 70의 ACR을 달성한다.

[0599] RA 환자에서 개체, 환자 기록된 장애 척도는 건강 평가 설문 장애 지수(HAQ-DI)이다. HAQ-DI 점수는 그들이 활동을 수행하면서 겪은 어려움 정도를 포함하여, 일상 업무를 수행하는 환자의 기록된 능력 면에서 신체적 기능을 나타낸다. 일상 활동을 수행하는 환자의 능력을 기록하기 위해서, HAQ-DI 점수는 그들의 삶의 질의 하나의 척도로서 사용될 수 있다.

[0600] 본원에 기술된 바와 같이 얻은 임상적 장점은 다음의 결과 중 임의의 하나 또는 그 이상을 포함한다.

[0601] 임상적 장점은 1.2 이상 만큼 DAS28-CRP의 감소이다. DAS28-CRP의 감소는 치료받은 환자의 적어도 40%, 적어도 50% 또는 적어도 60%에서 달성될 수 있다. 임상적 장점은 본 발명에 따라 사용되는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로 치료받지 않은 대조군 환자와 비교하여 1.2 이상 만큼 DAS28-CRP에서의 감소를 달성한 환자 비율의 증가를 포함한다.

[0602] 임상 장점은 RA의 차도를 포함한다. 전형적으로, 차도는 2.6 미만의 DAS28-CRP로 정의된다. 본원에서 기술된 바와 같이 치료받은 환자에서, 차도 개시까지의 시간은 차도까지 시간이 감소될 수 있는 본 발명에 따라 중화 항체 또는 이의 기능적 단편으로 치료받지 않은 환자와 비교하여 감소된다. 차도가 없는 환자에서 낮은 질환 활성도를 달성하는 것도 역시 임상적 장점이다.

[0603] 본 발명에 따라서, 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 방사선학적으로 측정가능한 ACR 기준을 개선시키고, 바람직하게 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 적어도 20, 예를 들어, 적어도 30, 예를 들어, 적어도 40, 50, 60, 또는 70의 ACR을 달성한다.

[0604] 본 발명에 따라 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 사용하는 임상적 장점은 1987 ACR 기준에 의해 결정시 적어도 20%, 적어도 50% 또는 적어도 70% 치료 효능의 개선이고, 다시 말해서 임상적 장점은 각각 ACR 20, ACR 50 또는 ACR 70의 달성일 수 있다. 임상적 장점은 환자의 적어도 40, 50, 55, 60, 65 또는 70%에서 ACR 20의 달성을 포함한다. 환자의 적어도 20, 25, 30, 35 또는 40%에서 ACR50 달성을 포함한다. MTX 치료 단독에 의해 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자, 또는 MTX 치료 및 항-TNF 치료에 의해 불충분하게 제어된 RA를 갖는 환자의 적어도 5%, 10%, 15% 또는 20%에서 ACR 70 달성을 포함한다.

[0605] RA 환자에 대한 특정값의 임상적 장점의 형태는 일상 활동을 수행하는 그들 능력의 개선이다. 본 발명의 방법은 HAQ-DI로 알려진, 건강 평가 설문에 의해 측정된 환자의 자가 평가 장애의 개선을 포함한다. 다음의 카테고리가 HAQ-DI에 의해 평가된다: 옷입기 및 몸치장, 일어나기, 먹기, 걷기, 위생, 뻗기, 잡기, 일상 활동. 환자는 이들 활동 중 일부를 수행하는데 그들이 겪는 어려움의 양을 기록한다. 각각의 질문은 그 카테고리를 어떠한 어려움 없이(스케일 0) 수행할 수 있는 경우부터 최대 전혀 수행할 수 없는 경우(스케일 3)까지 0 내지 3 범위의 스케일로 질문한다(Ramey DR, Fries JF, Singh G. The Health Assessment Questionnaire 1995-status and review. In: Quality of Life and pharmacoeconomics in clinical trials. Second edition. Edited by B Spilker. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996). RA 환자에게 임상적 장점을 제공하는 단계를 포함하는 방법으로서, 여기서 임상적 장점은 HAQ-DI로 결정시 RA 환자의 신체 기능 개선을 포함하는 방법, 및 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물 및 키트는 모두 본 발명의 측면이다. 임상적 장점은 HAQ-DI에 의해 결정시 RA 환자의 신체적 기능 개선을 포함한다. 바람직하게, HAQ-DI의 통계적으로 유의한 개선은 본 발명에 따라서 치료를 시작한 12주, 10주, 8주 또는 6주 내에, 예를 들어 4주 이내, 또는 2주 이내에 달성된다. 개선은 HAQ-DI의 적어도 0.25 개선일 수 있고, 즉 환자의 HAQ-DI 점수의 0.25 또는 그 이상의 감소이다. 바람직하게, 개선은 HAQ-DI 점수의 적어도 0.30, 0.40 또는 0.45 개선이다. 개선은 일반적으로 본 발명에 따라 억제제로 치료 전에 환자의 기본 평균 HAQ-DI 점수를 참조하여 일반적으로 측정한다. 환자군을 치료하는 경우, 개선은 치료받은 환자의 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%에서 관찰될 수 있다. 임상적 장점은 본 발명에 따른 억제제로 치료받지 않은 환자와 비교하여 치료받은 환자에서 더 빨리 달성될 수 있다. 예를 들어, 메토트렉세이트와 병용하여 본 발명에 따른 억제제로 치료받은 환자는 메토트렉세이트 단독 치료받은 환자보다 빨리 임상적 장점을 달성할 수 있다. 임상적 장점이 달성되기 전 치료 기간, 또는 반응 개시까지의 시간은 억제제로 치료받지 않은 환자와 비교하여 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50% 만큼 감소될 수 있다. 바람직하게, 임상적 장점은 85일 이내에 달성된다. 예를 들어, DAS28-CRP는 85일 이내에 1.2 이상만큼 감소될 수 있다. 보다 바람직하게, 반응의 개시는 2주 이내에 일어난다. 따라서, 임상적 장점은 본 발명에 따른 중화 항체 또는 이의 기능적 단편에 의한 치료의 14일 이내에 달성될 수 있다.

[0606] 환자는 예를 들어 DAS280-CRP 측정 및/또는 ACR 기준에 따른 임상 장점 결정 및/또는 HAQ-DI 측정에 의해, 임상적 장점 정도를 평가하기 위해, 억제제 치료 과정 동안 및/또는 그 이후에 모니터링될 수 있다. 그 방법은 임상적 장점의 달성, 예를 들어 DAS28-CRP의 특정한 감소, 및/또는 ACR20, ACR50 또는 ACR70의 달성을 충족, 및/또는 HAQ-DI 점수 개선을 결정하는 것을 포함할 수 있다.

[0607] 본 발명에 따라서, 85일 이내에 12. 이상만큼 DAS28-CRP의 감소에 의해 측정되는 임상적 장점을 제공하기 위한 환자에서 염증성 질환, 예를 들어 RA로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 환자에게 GM-CSF에 대한 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 여기서 조성물은 피하 투여에 의해 d0일 및 약 14일 이후에 동일 용량의 2회 초기 주사이후 20 mg 또는 50 mg 또는 80 mg 또는 150 mg/월의 용량으로 투여된다.

[0608] 본 발명에 따라서, 약 7주 이내에 적어도 ACR50 또는 적어도 ACR70의 개선에 의해 측정되는 임상적 장점을 제공하기 위한 염증성 질환, 예를 들어 RA로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 환자에게 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 여기서 조성물은 비경구, 예를 들어 피하 투여에 의해서 d0 및 약 14일 후에 동일 용량의 2회 초기 주사 이후 20 mg 또는 50 mg 또는 80 mg 또는 150 mg/월의 용량으로 투여된다.

[0609] 본 발명에 따라서, 2.6 미만의 DAS28-CRP로 측정되는, 환자에서 RA의 차도를 유도하기 위한 염증성 질환, 예를 들어 RA로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 환자에게 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 치료 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 여기서 조성물은 피하 투여에 의해 투여되고, 차도의 개시는 본원에 개시된 중화 항체 또는 기능적 단편의 초기 투여 후 약 12주 후에 보인다.

[0610] 본 발명에 따라서, HAQ-DI에 의해 결정시, RA 환자의 신체 기능의 개선을 일으키는, 염증성 질환, 예를 들어 RA로부터 발산되는 통증의 치료에 사용하기 위한 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 환자에 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에서 사용되고, 여기서 조성물은 피하 투여에 의해서 1 mL 중에 10-150 mg의 용량, 예를 들어, 10-30 mg의 용량, 예를 들어, 20 mg, 또는 50-150 mg의 용량, 예를 들어, 80 mg의 용량, 또는 100-300 mg의 용량, 예를 들어, 150 mg의 용량으로 투여되고, HAQ-DI의 개선은 12주 내에 달성되고, 예를 들어 개선은 환자의 HAQ-DI 점수에서 적어도 0.25의 감소이다.

[0611] 본 발명에 따라서, 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 류마티스성 관절염을 갖는 피험체의 치료를 위한 본 발명에 따른 방법은 메토트렉세이트(MTX) 단독, 또는 적어도 하나의 다른 화학적 DMARD 및/또는 적어도 하나의 TNF-억제제와 병용한 MTX에 의해 불충분하게 제어된 환자에게 특히 적합하다.

[0612] 본 발명의 문맥에서, "불충분하게 제어된 RA"는 약 12주 내지 24주 이후에 낮은 질환 활성도 상태(DAS28CRP ≤ 3.2)에 도달되지 않았거나 또는 차도가 달성되지 않았음(DAS28CRP < 2.6)을 의미한다. 추가적인 특징에서, 또한 관절 파괴 진행의 억제가 X선으로 식별되지 않음을 의미한다(오직 1/2년 및 이어서 매 1년 후에 제어됨).

[0613] 본 발명에 따라 치료되는 환자는 경증, 또는 경증 내지 중등도, 또는 중등도, 또는 중등도 내지 중증, 또는 중증 형태의 RA를 갖는다. 본 발명의 치료의 바람직한 실시양태에서, 환자는 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 질환 활성도를 갖는다. 이들 환자는 일반적으로 18세 이상, 예를 들어, 18세 내지 30세, 또는 30세 내지 40세, 또는 40세 내지 50세, 또는 50세 이상이다. 다른 실시양태에서, 환자는 소아 환자일 수 있다.

[0614] 그들의 수술 후 통증 강도를 없음, 경증, 중간, 또는 중증으로 기술한 수술후 환자(슬관절 치환술, 자궁절제술, 또는 복강경 근종절제술)에서의 통증 시각적 유사 스케일(VAS)의 분포를 기반으로, 통증 VAS에 대해 다음의 차단점을 추천하였다: 무통증(0-4 mm), 경미한 통증(5-44 mm), 중간 통증(45-74 mm), 및 심한 통증(75-100 mm)(Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. J Pain 2003;4:407-14; Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S77-84).

[0615] 환자는 10-cm 수평선 상에서 아침 강직 중증도를 0 = 좌측에서 없음 및 10 = 우측에서 상당히 심각으로 평가하기 위해 시각적 유사 점수(VAS)에 의해 VAS 아침 강직 정도를 측정하도록, 억제제를 사용한 치료 과정 동안 및/또는 그 이후에 모니터링될 수 있다.

[0616] 중증도에 대해 VAS에 의해 RA 환자에서 아침 강직의 측정은 반응성 종점 척도인 것으로 확인되었다. 특히 아침 강직의 감소에 대한 요법의 효과를 평가하는 임상 시도에서 중증도에 대한 VAS에 의한 아침 강직의 평가는 유용한 장비인 것으로 확인되었다.(Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthiritis clinical trials. J Clin Epidemiol. 1997 Jul;50(7):757-63).

[0617] 환자는 피로 및 에너지와 관련된 18 아이템으로 이루어진 피로 중증도(VAS-F)를 평가하기 위해 시각적 유사 스케일에 의한 VAS 피로도를 측정하도록, 억제제를 사용한 치료 과정 동안 및/또는 그 이후에 모니터링될 수 있다. 피로(아이템 1-5 및 11-18) 및 에너지(아이템 6-10)(Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. 관절염 Rheum. 2007 Apr 15;57(3):429-39).

[0618] 환자는 신경병증 통증 설문지인, LANSS(Lees Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign) 통증 스케일의 자가 기록 형태를 사용해 신경병증성 통증도를 평가하도록, 억제제를 사용한 치료 과정 동안 및/또는 이후에 모니터링될 수 있다(S-LANSS: Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical 및 postal research. J Pain. 2005 Mar;6(3): 149-58).

[0619] 불충분하게 제어되는 통증은, RA와 관련된 통증이 MTX 단독 또는 다른 화학적 DMARD 또는 하나의 TNF 억제제와 병용한 MTX로 환자가 치료 시 완화되지 않음을 의미한다.

[0620] 본 발명은 근골격 및 또한 신경병증성 통증을 포함한, 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 또는 골관절염을 포함한 목록에서 선택된 염증성 및 퇴행성 관절 질환과 연결된 통증의 치료에 관한 것이다. 신경병증성 통증은 염증 수반 징후 없이 임의의 상기 징후를 갖는 환자에서 존재할 수 있다.

[0621] 본 발명의 방법 및 조성물은 만성 병태 유래 통증의 치료에 적용하는 것을 고려한다(만성 병태의 진행 억제 및/

또는 그와 연관된 손상의 역전을 포함). 만성 병태는 예를 들어, 관절염 병태 예컨대 골관절염, 류마티스성 관절염, 및 건선성 관절염을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 방법 및 조성물은 관절(예컨대 엉덩이 또는 무릎) 또는 등(예를 들어, 아랫등)의 골관절염에 대한 1 이상의 증상 또는 징후를 치료하는데 사용될 수 있다. 만성 병태는 또한 예를 들어, 암, 감염 또는 신경계(예를 들어, 척추를 포함하여, 졸중, 다발성 경화증 또는 외상에 그 원인이 있거나 또는 말초 신경 또는 루트의 신장 또는 그에 대한 압박 후 말초 신경성 통증과 같은 신경성 통증)와 연관되거나 또는 그로부터 발생된 통증을 포함한, 만성 통증과 같은 통증과 연관되거나 또는 그로부터 야기된 병태를 포함한다. 만성 병태는 또한 예를 들어, 심인성 통증(예를 들어, 과거의 질환 또는 손상 또는 신경계 내부 또는 외부의 가시적인 손상 징후에 기인하지 않은 통증)과 연관되거나 또는 그로부터 발생된 병태를 포함한다 .본 발명의 방법 및 조성물은 또한 통풍 및 척추관절증(강직성 척추염, 라이터 증후군, 건선성 관절증, 장질환성 척추염, 소아 관절증 또는 소아 강직성 척추염, 및 반응성 관절증 포함)을 포함한, 다른 관절염 병태에 의한 등 통증의 치료에 적용될 수 있다.

[0622] 본 발명의 방법 및 조성물은 감염성 또는 감염후 관절염(임균성 관절염, 결핵성 관절염, 바이러스성 관절염, 진균성 관절염, 매독성 관절염, 및 라임병포함)에 의한 등 통증의 치료에 사용될 수 있다.

[0623] 본 발명의 방법의 추가의 바람직한 실시양태에서, 치료는 통증과 관련된 피로 및/또는 수명 장애를 완화시킨다(MOS 수면 스케일 또는 임의의 다른 적합한 스케일을 사용해 측정시). 수면 장애 정도를 평가하기 위해서, MOS 수면 스케일은 초기, 유지(예를 들어, 수면 유지), 양, 적절성, 경면(예를 들어, 졸림), 및 호흡 손상(예를 들어, 숨가쁨, 코골이)을 포함한 수면의 6측면을 측정한다(Hays RD, Stewart AL. Sleep measures. In Stewart AL & Ware JE.(eds.), Measuring Functioning and Well-being: The Medical Outcomes Study Approach. Durham, NC: Duke University Press, 1992, pp. 235-259).

[0624] 본 발명의 방법에 따라서, 환자의 평균 통증 경험은 치료 시작 이후 적어도 1년 동안 감소한다(VAS 통증의 평균 변화를 사용해 환자가 결정시).

[0625] 본 발명의 방법에 따라서, 구조적 관절 손상은 본 발명의 치료 시작 전에 상응하는 변수와 비교하여 부식 점수 또는 관절 공간 협소화를 확인하기 위해 X선을 사용해 측정시 치료 시작 이후 적어도 1년 동안 진행하지 않는다.

[0626] 본 발명의 방법에 따라서, 치료 시작 후 적어도 12주, 예를 들어 치료 시작 후 적어도 24주 후에 질환 활성도(DAS28-CRP)는 감소한다.

[0627] 1차 효능 값:

[0628] o DAS28-CRP

[0629] o 혈청에서 측정된 CRP, C-반응성 단백질

[0630] o 약한 관절 계측치(TJC) 28 관절

[0631] o 부종 관절 계측치(SJC) 28 관절

[0632] o 시각적 유사 스케일 상에서 VAS 환자 글로벌 평가 질환 활성도

[0633] 본 발명의 방법에 따라서, 혈청 수치가, 본 발명에 따른 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 조성물의 마지막 투여 후 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 예를 들어, 적어도 28일에 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 50%를 함유한다. 일반적으로, 혈청은 마지막 투여 후 28일에 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 약 50%를 함유한다. 바람직하게, 혈청은 마지막 투여 후 21일에 항-영장류 GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 50%를 함유한다. 항-영장류 GM-CSF의 반감기는 적어도 21일, 또는 적어도 약 25일 또는 그 보다 길수 있다.

[0634] 본 발명의 방법에 따라서, 이 치료 방법은 MOS 수면 스케일에서 VAS 피로로서 측정된 통증 관련된 피로 및/또는 수면 장애를 경감한다.

[0635] 본 발명의 방법에 따라서, 이 방법에서 환자의 통증 증상은 치료 시작 이후 적어도 1년 동안 완화된다.

[0636] 본 발명의 방법에 따라서, 이 방법에서 구조적 관절 손상은 치료 시작 이후 적어도 1년 동안 진행되지 않는다.

[0637] 본 발명의 방법에 따라서, 치료 시작 후 적어도 12주, 예를 들어 치료 시작 이후 24주 이후에 질환 활성도(DAS28CRP)는 감소된다.

[0638] 추가 실시양태에서, 다음의 임상적 변수가 측정된다: ePRO 도구 설명, ePRO VAS 통증; VAS 피로, VAS 아침 강직; S-LANSS 점수: 신경병증성 통증 설문; 관절-X선, RAID + 플레어 설명, SF-36v2. 이들 PRO는 통증에 대한 효과를 조사하기 위해서 날마다 평가하게 된다(X-선, Raid 및 SF-36 제외).

[0639] 본 발명의 방법에 따라서, 통증의 치료는 상기 기술된 진통제 조성물 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 피하 투여를 포함한다. 본 발명의 진통제 조성물, 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg의 용량, 또는 이 보다 높은 용량으로, 본 발명의 통증 치료 방법에서 피하 투여될 수 있다. 본 발명의 진통제 조성물, 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 적어도 21주의 기간 동안 적어도 3, 예를 들어 적어도 5, 예를 들어 적어도 7회 용량에서 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg의 용량으로 피하 투여되는 것이 바람직하다. 그런, 특정한 요건 및 환자의 특징(예를 들어, 질환의 심각성, 성별, 연령, 체중, 다른 사용 약물에 따라서)에 따라 더 적거나 또는 더 많은 용량을 투여하는 것이 가능하다. 치료 기간은 적어도 21주이지만, 본 발명의 치료 방법은 필요한 동안 개진되는 것을 고려한다. 또한 MTX은 표준 치료 계획(예를 들어, 2000년 7월 영국 류마티즘 학회의 가이드라인에서 제안한 대로 주 당 7.5 mg 내지 25 mg MTX)에 따라, 예를 들어 7.5 내지 15 mg/주의 용량으로 동시에 투여되는 것을 고려한다.

[0640] 임의의 상기 기간 동안, 그러나 일정 간격으로, 본원에 개시된 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 진통제 조성물을 투여하는 것도 가능하고, 예를 들어, 2, 3, 또는 4주 또는 1, 2, 또는 3개월 동안 조성물 또는 활성 성분을 투여하고, 2, 3, 또는 4주 또는 1, 2, 또는 3개월의 간격을 사용하며, 여기서 진통제 조성물은 투여되지 않는다. 동시에, 상기 표시된 주간 용량으로의 MTX 투여는, 경우에 따라 MTX가 투여되지 않은 날에 폴산/폴린산의 보충적인 투여를 수반하여, 계속된다.

[0641] 본 발명의 방법에 따라서, GM-CSF에 대한 중화 항체 또는 이의 기능적 단편은 첨부된 청구항에 기재된 계획에 따라 투여된다.

[0642] 본 발명의 방법에 따라서, 임의의 본원에 개시된 진통제 조성물, 또는 약학적 허용 담체, 예를 들어 피하 투여가 가능한 약학적 허용 담체 중 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 투여가 고려된다. 본 발명의 방법에 따라서, 진통제 조성물 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 투여는 12주 이후 100 mm VAS 스케일 상에서 측정시 통증의 약 ≥ 20%, 약 ≥ 25%, 약 ≥ 30%, ≥ 40%, 또는 약 ≥ 50% 감소를 일으킨다.

[0643] 본 발명의 방법에 따라서, 진통제 조성물 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 투여는 12주 후 100 mm VAS에 따라서 통증의 약 ≥ 20점, 약 ≥ 25점, 약 ≥ 30점, 약 ≥ 40점, 또는 약 > 50점 감소를 일으킨다.

[0644] 본 발명의 방법에 따라서, 진통제 조성물 또는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 투여는 환자에 투여 후 약 2 내지 6주, 예를 들어 약 3 내지 4주의 활성 성분의 생체내 반감기를 일으킨다.

[0645] 따라서, 본 발명의 일 측면은 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하여 중화시키는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편에 관한 것이다.

[0646] 본원에서 사용하는 용어 "특이적으로 결합하다" 또는 관련 표현 예컨대 "특이적 결합", "특이적으로 결합하는", "특이적 결합제" 등은 잠재적인 결합 파트너로서 다수의 상이한 항원의 풀에서, 오직 영장류 GM-CSF가 결합하거나, 또는 유의하게 결합하는 정도로 영장류 GM-CSF 및 영장류 GM-CSF와 상이한 임의 수의 다른 잠재적인 항원 간에 구별할 수 있는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편의 능력을 의미한다. 본 발명의 의미 내에서, 영장류 GM-CSF는 잠재적인 결합 파트너로서 복수의 균등하게 접근가능한 상이한 항원 풀 중에서, 영장류 GM-CSF가 영장류 GM-CSF와 다른 임의의 다른 항원에 적어도 10배, 예를 들어 50배, 예를 들어 100배 또는 그보다 더 빈번하게(동력학적 면에서) 결합하는 경우에 "유의하게" 결합한다. 이러한 동력학적 측정은 비아코어 장치에서 수행될 수 있다.

[0647] 본원에서 사용시, "중화", "중화제", "중화하는" 및 이의 문법적 관련 변형은 GM-CSF의 생물학적 효과(들)의 부분 또는 완전 약화를 의미한다. GM-CSF의 생물학적 효과(들)의 이러한 부분 또는 완전 약화는 예를 들어, GM-CSF 이외의 리간드에 대한 표면 수용체의 발현을 일으키는, 예를 들어, 세포, 예를 들어 뉴런, 특히 통각 뉴런의 활성화 변화에서 명백한 바와 같이, GM-CSF-매개 신호전달, 세포내 신호전달, 세포 증식 또는 가용성 물질의 방출, 세포내 유전자 활성화의 상향 또는 하향 조절의 변형, 방해 및/또는 폐기에 의한다. 당분야의 숙련가 중 한명이 이해하는 바와 같이, 작용제, 예를 들어 대상 항체 또는 이의 기능적 단편을 중화제로서 분류되는지 여

부를 결정하는 다양한 방식이 존재한다. 예로서, 일반적으로 다음과 같이 수행되는 시험관내 표준법에 의해 수행된다: 제1 증식 실험에서, 그 증식 정도가 GM-CSf의 활성에 의존적인 것으로 알려진, 세포주를 다양한 농도의 GM-CSF가 존재하는 일련의 샘플과 항온반응시키고, 이러한 항온반응 후, 세포주의 증식 정도를 측정한다. 이러한 측정으로부터, 세포의 최대 증식의 절반이 가능한 GM-CSF의 농도를 결정한다. 이후 제2 증식 실험은 각각의 일련의 샘플에서 제1 증식 실험에서 사용된 것과 동일한 개수의 세포, 상기에서 결정된 GM-CSF의 농도, 및 이번에는 GM-CSF의 중화제로 의심되는 항체 또는 이의 기능적 단편의 다양한 농도를 적용하여 수행한다. 세포 증식은 다시 절반의 최대 성장 억제를 실시하는데 충분한 항체 또는 이의 기능적 단편의 농도를 결정하기 위해 측정된다. 성장 억제 대 항체(또는 이의 기능적 단편)의 농도에 대한 최종 그래프가 항체(또는 이의 기능적 단편) 농도 증가에 따라 세포 증식 감소를 일으키는, 그 형태가 S자형이면, 일부 항체-의존적 성장 억제 정도가 실시되었고, 즉 GM-CSF의 활성이 어느 정도 중화되었다. 그러한 경우에서, 항체 또는 이의 기능적 단편는 본 발명의 의미에서 "중화제"로 고려될 수 있다. 그 증식 정도가 GM-CSF의 활성에 의존적인 것으로 알려진, 세포주의 일례는 [Kitamura, T. et al.(1989). J Cell Physiol 140, 323-34]에 기술된 바와 같은, TF-1 세포주이다. 당분야의 통상의 숙련가 중 한명이 이해하는 바와 같이, 세포 증식 정도는 중화능을 규명할 수 있는 유일한 변수가 아니다. 예를 들어, 신호전달 분자(예를 들어, 사이토카인)의 수준의 측정, GM-CSF에 의존적인 분비 정도는는 의심되는 GM-CSF 중화제를 동정하는데 사용될 수 있다.

[0648] 대상 항체 또는 이의 기능적 단편이 영장류 GM-CSF 항체의 중화제인지 여부를 결정하는데 사용할 수 있는 세포주의 다른 예에는 AML-193(Lange, B. et al(1987). Blood 70, 192-9); GF-D8(Rambaldi, A. et al(1993). Blood 81, 1376-83); GM/SO(Oez, S. et al(1990). Experimental Hematology 18, 1108-11); M07E(Avanzi, G. C. et al.(1990). Journal of Cellular Physiology 145, 458-64); TALL-103(Valtieri, M. et al.(1987). Journal of Immunology 138, 4042-50); UT-7(Komatsu, N. et al(1991). Cancer Research 51, 341-8)이 포함된다.

[0649] 본원에서 사용하는 바와 같이, DMARD(disease-modifying anti-rheumatic drugs)는 질환 진행을 완화시키기 위해 RA의 치료에서 통상적으로 사용되는 합성 약물(생물학적 제제 아님)군을 의미한다. 종종, 이 용어는 비스테로이드 항염증성 약물 및 스테로이드와 약물을 구별하는데 사용된다.

[0650] DMARD의 예에는, 항폴레이트 화합물 예컨대 메토트렉세이트(MTX), 하이드록시클로로퀸, 아우라노핀, 아자티오프린, 클로로퀸, 사이클로스포린 A, D-페니실라민, 레플루노마이드, 미노시클린, 설파살진 등이 있다. 본 발명에 따라서, MTX는 본원에서 기술한 GM-CSF의 중화 항체 또는 이의 기능적 단편과 병용 요법에서 일반적으로 사용된다.

[0651] 본원에서 사용하는 용어 "생물학적 제제(biologics)"는 생명공학적 방법을 이용하여 제조한 약물들, 예를 들어 치료 항체, 예컨대 아달리무맙, 에타너셉트, 골리무맙, 인플릭시맙 등을 의미한다.

[0652] 본원에서 사용하는 용어 "TNF 억제제"는 TNFAα 또는 TNFα의 수용체를 특이적으로 표적화하는 생물학적 약물을 의미한다. TNF를 표적화하는 약물은 예를 들어, 상기 언급된 아달리무맙, 에타너셉트, 골리무맙, 또는 인플릭시맙이 있다.

[0653] 또한, 본 발명의 진통제 조성물과 병용하여 다른 생물학적 제제, 예를 들어 CD20 표적화 단일클론 항체, 예를 들어 리툭시맙, 또는 다른 사이토카인 또는 사이토카인 수용체 표적화 항체, 예를 들어 IL-6 수용체를 표적화하는, 토실리주맙, 또는 GM-CSF-수용체를 표적화하는 항체, 항-IL 17를 사용하는 것도 가능하다.

[0654] 통증은 다양한 동물 모델에서 분석할 수 있다(J.S. Mogil, Nature Reviews Neuroscience, 2009, April 10(4): 283-294). GM-CSF를 표적화하는 설치류 항체의 활성은 골관절염을 실험적으로 유도시킨 마우스에스 분석된다(WO2010/071923). 골관절염 모델의 동물에서 사용되는 설치류 항체와 대조적으로, 본 발명에 따른 인간 항체 또는 이의 기능적 단편은 단일클론이다. 본원에서 사용하는 용어 "단일클론"은 전형적으로 당분야에서 간주하는 의미를 갖는 것으로 이해되며, 즉, 항체 생성 세포 예컨대 B 세포의 단일 클론으로부터 생성되고, 결합된 항원상의 단일 에피토프를 인식하는 항체(또는 이의 상응하는 기능적 단편)이다.

[0655] 단일클론 인간 항체를 제조하는 것은 특히 어렵다. 불멸화된 세포주와 쥣과동물 B 세포의 융합과 대조적으로, 불멸화 세포주와 인간 B 세포의 융합은 생존가능하지 않다. 따라서, 본 발명의 인간 단일클론 항체는 항체 공학 분야에 존재하는 것으로 일반적으로 인식되는 상당한 기술적 장애를 극복한 결과이다. 항체의 단일클론 성질은 치료제로서 사용하기에 특히 적합한데, 이러한 항체는 충분히 특징규명할 수 있고 재현가능하게 제조 및 정제할 수 있는 단일한, 균질 분자종으로서 존재하기 때문이다. 이들 인자는 그 생물학적 활성이 그러한 분자가 인간에

치료적 투여를 위한 규제 승인을 획득하게 되면 매우 중요하고, 높은 정밀성으로 예측할 수 있는 생성물을 야기한다.

[0656] 본 발명에 따른 단일클론 항체(또는 상응하는 기능적 단편)가 인간 항체(또는 상응하는 기능적 단편)인 것이 특이 중요하다. 인간에 치료적 투여가 의도되는 항체 작용제를 고려시에, 이 항체가 인간 기원인 것이 매우 유리하다. 인간 환자에게 투여한 후, 인간 항체 또는 이의 기능적 단편은 가장 가능하게는 환자의 면역계에 의해 강력한 면역원성 반응을 유도하지 않으며, 다시 말해서, 인간이외의 단백질인, "외래"로서 인식하지 않는다. 이는 그렇지 않으면 치료 항체의 활성을 차단하고/하거나 환자의 신체로부터 치료 항체의 제거를 가속화하여, 그의 바람직한 치료 효과를 발휘하는 것을 방해하게 되는 치료 항체에 대한 숙주, 즉 환자 항체가 생성되지 않음을 의미한다.

[0657] 본원에서 사용되는 용어 "인간" 항체는 본 발명의 항체, 또는 이의 기능적 단편이 인간 배선 항체 레퍼토리에 함유하는 아미노산 서열(들)을 포함함을 의미하는 것으로 이해한다. 따라서, 본원에서의 정의를 목적으로, 항체, 또는 이의 기능적 단편은 그러한 인간 배선 아미노산 서열(들)로 이루어지면, 즉 대상 항체 또는 이의 기능적 단편의 아미노산 서열(들)이 발현되는 인간 배선 아미노산 서열(들)과 동일하면 인간으로 간주해도 된다. 항체 또는 이의 기능적 단편은 또한 체액성 초돌연변이의 각인에 의해 예측되는 것을 넘지 않게 그(그들)의 가장 가까운 인간 배선 서열(들)에서 벗어나지 않는 서열(들)로 이루어지면 인간으로 간주해도 된다. 부가적으로, 많은 인간이외의 포유동물, 예를 들어 설치류 예컨대 마우스 및 래트의 항체는 역시 발현되는 인간 항체 레퍼토리에 존재할 것으로 예상되는 VH CDR3 아미노산 서열을 포함한다. 발현되는 인간 레퍼토리에 존재할 것으로 예상되는 인간 또는 비인간 기원의 임의의 이러한 서열(들)은 또한 본 발명의 목적을 위해 "인간"으로 간주된다.

[0658] 본 발명에 따라서, 영장류 GM-CSF는 인간(호모 사피엔스) GM-CSF 또는 인간이외의 영장류 GM-CSF이다. 인간이외의 영장류 GM-CSF의 특히 바람직한 변이체는 마카카 패밀리 원숭이에 속하는 기번 원숭이(*nomascus concolor*, 서양 검은볏 긴팔 원숭이라고도 함) GM-CSF 및 GM-CSF, 예를 들어 레서스 원숭이(*Macaca mulatto*) GM-CSF 및 사이노몰거스 원숭이(*Macaca fascicularis*) GM-CSF를 포함한다. 본 발명의 이러한 실시양태에 따라서, 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 인간과 상기 언급된 원숭이 종 중 적어도 하나 사이에 교차 반응성을 나타낸다. 이는 인간 피험체에서 치료 투여를 의도하는 항체 분자의 경우 특이 유리한데, 이러한 항체가 일정한 초기 시험이 인간외 동물종을 포함하는, 규제 승인 전 다수의 시험을 통해 일상적으로 진행되어야 하기 때문이다. 이러한 시험을 수행시, 일반적으로 얻어진 결과가 대체로 인간에 동일 분자를 투여한 경우에 예상할 수 있는 상응하는 결과의 높은 예측성때문에, 인간과 유전적 유사성 정도가 높은 종을 인간이외의 종으로서 사용하는 것이 바람직하다. 그러나, 동물 시험을 기반으로 하는 이러한 예측력은 적어도 부분적으로 분자의 비교가능성에 의존적이고, 교차-종 반응성으로 인해, 동일한 치료 분자를 인간 및 동물 모델에 투여시 매우 높다. 본 발명의 이러한 실시양태에서처럼, 항체 분자가 다른 밀접하게 관련된 종과 동일한 항원에 대해 인간에서 교차 반응성인 경우, 시험은 이러한 밀접하게 관련된 종, 예를 들어 상기 언급한 원숭이 종 중 하나와 동일한 항체 분자를 인간에서 사용하여 수행할 수 있다. 이는 시험 자체의 효율뿐만 아니라 치료적 견지에서 궁극적인 목적 종인, 인간에서 이러한 항체의 양태에 대한 시험에 의해 가능한 예측력을 증가시킨다.

[0659] 본 발명에 따라서, 인간 단일클론 항체는 IgG 항체여도 된다. 당분야에서 잘 알려져 있는 바와 같이, IgG는 고도로 구별가능한 항원 인식 및 결합을 담당하는 가변 항체 영역뿐만 아니라, 내생적으로 생성되는 항체에 정상적으로 존재하고, 일부 경우에는 1 이상의 부위에 탄수화물이 장식된 중쇄 및 경쇄 항체 폴리펩티드의 불변 영역을 포함한다. 이러한 글리코실화는 대체로 IgG 형태의 특징이고, 이들 불변 영역의 일부분은 생체내에서 다양한 이펙터 기능을 유발하는 것으로 알려진 완전한 항체의 Fc 영역을 구성한다. 또한, Fc 영역은 Fc 수용체에 IgG의 결합을 매개하여서, 생체내 반감기를 연장시키고 Fc 수용체 존재가 증가하는 위치로 IgG의 호밍을 촉진한다. 유리하게, IgG 항체는 IgG1 항체 또는 IgG4 항체이며, 그들의 생체내 작용 기전이 특히 충분히 이해되고 특징규명되어 있기 때문에 바람직하다. IgG1 항체의 경우에 특히 그러하다.

[0660] 본 발명에 따라서, 인간 단일클론 항체의 기능적 단편은 scFv, 단일 도메인 항체, Fv, VHH 항체, 디아바디, 탠덤 디아바디, Fab, Fab' 또는 $F(ab)_2$이다. 이들 형태는 대체로 2가지 하위부류로 분류되는데, 즉 단일 폴리펩티드 사슬로 이루어진 것, 및 적어도 2개의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 것이다.

[0661] 전자의 하위부류의 구성원은 scFv(폴리펩티드 링커를 통해 단일 폴리펩티드 사슬에 연결된 하나의 VL 영역 및 하나의 VH 영역 포함); 단일 도메인 항체(단일 항체 가변 영역 포함) 예컨대 VHH 항체(단일 VH 영역 포함)를 포함한다. 후자의 하위부류의 구성원은 Fv(서로 비공유 회합된 개별 폴리펩티드 사슬로서 하나의 VL 영역 및 하나의 VH 영역 포함); 디아바디(각각 2종의 항체 가변 영역 - 정상적으로 폴리펩티드 사슬 당 하나의 VH 및 하나의

VL을 포함하고, 2개의 폴리펩티드 사슬은 이가 항체 분자가 되도록 헤드-투-테일 입체형태로 배열된, 2개의 비공유적으로 회합된 폴리펩티드 사슬 포함); 탠덤 디아바디(상기 기술된 디아바디 보다 2배 큰 동종이량체를 형성하는, 2가지 상이한 특이성의, 4개의 공유 연결된 면역글로불린 가변-VH 및 VL-영역을 포함하는 이중특이적 단쇄 Fv 항체); Fab(하나의 폴리펩티드 사슬로서, 그 자체로 VL 영역 및 전체 경쇄 불변 영역을 포함하는 전체 항체 경쇄, 및 다른 폴리펩티드 사슬로서, 완전한 VH 영역 및 중쇄 불변 영역의 일부분을 포함하는 항체 중쇄의 일부를 포함하고, 상기 2개의 폴리펩티드 사슬은 사슬간 이황화 결합을 통해 분자간 연결됨); Fab'(항체 중쇄 상에 포함된 부가적인 환원된 이황화 결합을 제외하고, 상기 Fab와 같음); 및 $F(ab)_2$(각각의 Fab' 분자가 사슬간 이황화 결합을 통해 각각의 다른 Fab' 분자에 연결, 2개의 Fab' 분자를 포함)를 포함한다. 일반적으로, 본원에서 상기에 기술한 유형의 항체 기능적 단편은 예를 들어, 당면한 특정 요건에 대한 치료적 투여에 바람직한 항체의 약력학적 특성을 재단하는데 상당한 탄력성을 가능케 한다. 예를 들어, 혈관발달이 빈약한 것으로 알려진 조직(예를 들어, 관절)을 치료 시 조직 침투도를 증가시키기 위해 투여되는 항체의 크기를 감소시키는 것이 바람직할 수 있다. 일부 상황에서, 치료 항체가 체내에서 제거되는 속도를 증가시키는 것이 바람직하며, 상기 속도는 일반적으로 투여되는 항체의 크기를 감소시켜 가속화시킬 수 있다.

[0662] 본 발명에 따라서, 상기 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 1가 단일특이적; 다가 단일특이적, 특히 2가 단일특이적; 또는 다가 다중특이적, 특히 2가 이중특이적 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 다가 단일특이적, 특히 2가 단일특이적 항체 예컨대 상기 본원에서 기술한 바와 같은 완전한 인간 IgG는 이러한 항체에 의해 실시된 중화가 결합력 효과, 즉 동일한 항원, 여기서 영장류 GM-CSF의 다중 분자에 동일 항체에 의한 결합에 의해 강력해지는 치료적 장점을 가져올 수 있다. 몇몇 1가 단일특이적 형태 또는 본 발명의 항체의 기능적 단편이 상기에 기술되었다(예를 들어, scFv, Fv, VHH 또는 단일 도메인 항체). 본 발명의 인간 단일클론 항-영장류 GM-CSF 항체의 다가 다중특이적, 특히 2가 이중특이적 형태는 하나의 결합 팔이 영장류 GM-CSF에 결합하고 반면 이의 다른 결합 팔은 영장류 GM-CSF와는 상이한 다른 항원에 결합하는 완전한 IgG를 포함한다. 추가의 다가 다중특이적, 특히 2가 이중특이적 형태는 유리하게 인간 단쇄 이중특이적 항체, 즉 당분야에서 일반적으로 알려져 있는 바와 같은 개재된 짧은 폴리펩티드 스페이서에 의해 하나의 인접한 폴리펩티드 사슬에 연결된, 상기 기술된 바와 같은 2개의 scFv 독립체를 포함하는 재조합 인간 항체일 수 있다. 여기서, 이중특이적 단쇄 항체 내에 포함된 이중특이적 단쇄 항체의 scFv 한 부분은 상기 기술된 바와 같이 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 한편, 이러한 이중특이적 단쇄 항체의 다른 scFv 부분은 치료적 장점이 있는 것으로 확인된 다른 항원에 결합하게 된다.

[0663] 본 발명에 따라서, 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 예를 들어 유기 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌글리콜("PEG") 및/또는 폴리비닐 피롤리돈("PVP") 중 1 이상의 분자로 유도체화될 수 있다. 당분야에서 알려진 바와 같이, 이러한 유도체화는 항체 또는 이의 기능적 단편의 약동학적 특성을 조정하는데 유리할 수 있다. 특히 바람직한 것은 시스테인 아미노산의 설프히드릴 기를 통해 부위 특이적 방식으로 항체 또는 이의 기능적 단편과 접합될 수 있는, PEG-말레이미드로서 유도체화된 PEG 분자이다. 물론, 특히 바람직한 것은 분지형 또는 직쇄형의, 20kD 및/또는 40 kD PEG-말레이미드이다. 1 이상의 PEG, 특히 PEG-말레이미드에 커플링시켜서 소형 인간 항-영장류 GM-CSF 항체 기능적 단편 예컨대 scFv 기능적 단편의 유효한 분자량을 증가시키는 것이 특히 유리할 수 있다.

[0664] 본 발명에 따라서, 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 아미노산 23-27(RRLLN) 및/또는 아미노산 65-77(GLR/Q GSLTKLKGPL)을 포함하는 인간 또는 인간이외 영장류 GM-CSF의 에피토프, 특히 불연속적인 에피토프에 특이적으로 결합한다 .

[0665] 상기에 도시한 아미노산 서열 스트레치 65-77 내에 위치 67의 가변성은 한편으로는 인간과 기번 원숭이 GM-CSF(여기서 위치 67은 R임)간, 다른 한편으로는 마카카 패밀리, 예를 들어 사이노몰거스와 레서스 원숭이(여기서 위치 67은 Q임)간 영장류 GM-CSF의 이 위치에서의 이종성을 반영한다.

[0666] 본원에서 사용하는 바와 같이, 인간 및 인간이외 영장류 GM-CSF의 번호매김은 성숙한 GM-CSF에 대한 것, 즉 그의 17 아미노산 신호 서열이 없는 GM-CSF에 대한 것이다(상기 기술된 인간 및 인간이외 영장류 종에서 성숙한 GM-CSF의 총 길이는 127 아미노산임). 인간 GM-CSF 및 기번 원숭이 GM-CSF의 서열은 다음과 같다:

APARSPSPST QPWEHVNAIQ EA**RRLLN***LSR D*TAAEMNETV EVISEMFDLQ
EPTCLQTRLE LYKQ**GLRGSL TKLKGPL**TMM ASHYKQHCPP TPETSCATQI
[0667] ITFESFKENL KDFLLVIPFD CWEPVQE. **(서열번호 49)**

[0668] 마카카 원숭이 패밀리의 일부 구성원 예컨대 레서스 원숭이 및 사이노몰거스 원숭이의 GM-CSF의 서열은 다음과 같다:

APARSPSPGT QPWEHVNAIQ EA**RRLLN***LSR D*TAAEMNKTV
EVVSEMFDLQ EPSCLQTRLE LYKQ**GLQGSL TKLKGPL**TMM
ASHYKQHCPP TPETSCATQI ITFQSFKENL KDFLLVIPFD CWEPVQE.**(서열 번호 50)**

[0669]

[0670] 상기 기술된 본 발명의 인간 단일클론 항체(또는 이의 기능적 단편)가 결합하는 최소 에피토프, 유리하게는 불연속적 에피토프는 상기 GM-CSF 서열에서 굵게 표시하였다. 본원에서 사용하는 바와 같은 용어 "불연속적 에피토프"는 동시에 그리고 특이적으로(상기 정의된 바와 같음) 항체가 결합하는, 소정 폴리펩티드 사슬, 여기서 성숙한 인간 및 인간이외의 영장류 GM-CSF 내 적어도 2개의 비인접한 아미노산 서열 스트레치로 이해한다. 이러한 정의에 따라서, 이러한 동시의 특이적 결합은 선형인 GM-CSF 폴리펩티드에 의할 수 있다. 여기서, 연장된 루프를 형성하는 성숙한 GM-CSF 폴리펩티드를 상상할 수 있는데, 그의 한 영역에서 상기 열거된 줄에서 굵게 표시한 2개의 서열이 예를 들어 더 또는 덜 평행하고 서로 근접한다. 이러한 상황에서 그들은 본 발명의 항체 기능적 단편에 의해 특이적으로 동시에 결합된다.

[0671] 이러한 정의에 따라서, 상기에 표시된 성숙한 GM-CSF의 2개 서열 스트레치의 동시적인 특이적 결합은 또한 입체구조 에피토프에 결합하는 항체의 형태를 취할 수 있다. 여기서, 성숙한 GM-CSF는 그것이 생체내에서 정상적으로 존재하는 바와 같이 그의 3차원 입체구조를 이미 형성한다(Sun, H. W., J. Bernhagen, et al. (1996). Proc Natl Acad Sci USA 93, 5191-6). 이러한 3차원 입체구조에서, 성숙한 GM-CSF의 폴리펩티드 사슬은 상기 표시한 2개 서열 스트레치가 예를 들어, 성숙한, 폴딩된 GM-CSF의 특정 영역의 외면 상에서, 공간적 접근성을 갖는 방식으로 폴딩되며, 여기서 이후 주변 폴리펩티드 서열에서 그들의 3차원 입체구조에 의해 인식된다.

[0672] 본 발명에 따라서, 상기(불연속적) 에피토프는 상기 인간 및 인간이외 영장류 GM-CSF 서열에서 이탤릭체로 표시된, 아미노산 28-31(LSRD)을 더 포함한다. 특히 바람직한 실시양태에서, 상기(불연속적) 에피토프 중 하나는 아미노산 32-33(TA) 및/또는 아미노산 21-22(EA)를 더 포함하고, 각각의 스트레치는 상기 인간 및 인간이외 영장류 GM-CSF에서 밑줄표시되어 있다.

[0673] 본 발명에 따라서, 본 발명에 따른 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편, 또는 이러한 항체 또는 기능적 단편을 포함하는 본 발명에 따른 조성물 또는 약물은 그의 중쇄 가변 영역에 서열번호 1-13 또는 56 중 어느 하나에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 바람직하게 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 1로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 2로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 3으로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 4로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 5로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 6으로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 7로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 8로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 9로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 10으로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 11로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 12로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열, 서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 13으로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함하거나; 또는 서열번호 14로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR1 서열,

서열번호 15로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열 및 서열번호 56으로 기재된 중쇄 가변 영역 CDR3 서열을 포함한다.

[0674] 본 발명에 따라서, CDR1, CDR2 및 CDR3 서열에 대한 임의의 상기 14 조합은 그 경쇄 가변 영역에 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 18로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 더 포함하는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편에 존재한다.

[0675] 상기 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 본 발명에 따른 진통제 조성물 또는 약물 또는 이의 용도는 본 발명의 실시양태이다.

[0676] 본 발명에 따라서, 본 발명의 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게, 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 20으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 22로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 23으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 24로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 25로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 26으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 27로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 28로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 29로 기재된 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 30으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 31로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열버놓 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 32로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 33으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 52로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 19로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 53으로 기재된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0677] 본 발명에 따라서, 본 발명의 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게, 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 20으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 22로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 23으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서

열번호 24로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 25로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 26으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 27로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 28로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 29로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 30으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 31로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 32로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 33으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 52로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 54로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 53으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0678] 본 발명에 따라서, 본 발명의 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 그의 경쇄 가변 영역에 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게, 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 20으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 21로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 22로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 23으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 24로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 25로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 26으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 27로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 28로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 29로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 30으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 31로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 32로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 33으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호

55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 52로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편으로서, 서열번호 55로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 53으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0679] 본 발명에 따라서, 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편을 사용하고, 상기 항체는 그 경쇄 가변 영역에 서열번호 16으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 영역, 서열번호 17로 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR2 및 서열번호 18로 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하고, 그 중쇄 가변 영역에 서열번호 14로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 15로 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR2 영역 및 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 56 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하며, 예를 들어, 중쇄 가변 영역은 서열번호 2로 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함한다.

[0680] 본 발명에 따른 진통제 조성물 또는 약물 또는 상기 항체 또는 기능적 단편을 포함하는 키트 또는 이의 용도가 본 발명의 실시양태이다.

[0681] 본 발명에 따라서, 인간 단일클론 항체는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 35로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 36으로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 37로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 38로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 39로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 40으로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 41로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 42로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 43으로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 44로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 45로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 46로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 47로 기재된 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 48로 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 그의 경쇄에 서열번호 34로 기재된 아미노산 서열 및 그의 중쇄에 서열번호 35로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중화 항체, 또는 그러한 항체의 기능적 단편이 본 발명의 실시양태이다.

[0682] 상기 항체 또는 기능적 단편을 포함하는 진통제 조성물 또는 약물 또는 이의 용도는 본 발명의 실시양태이다.

[0683] 본 발명에 따라서, 영장류, 특히 인간 GM-CSF의 활성의 중화제로서 특히 유리한, 인간 단일클론 항체 분자 및/또는 이의 기능적 단편이 제공된다. 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 몇몇 이유로 매우 유리하다.

[0684] 먼저, 그들은 고도로 특이적으로 영장류 GM-CSF를 인식하며, 다시 말해서, 다른 영장류 콜로니 자극 인자(예를 들어 영장류 G-CSF 및 M-CSF)와 영장류 GM-CSf의 혼합물로부터, 특히 바람직한 실시양태에 따른 결합 분자는 영장류 GM-CSF를 고도로 식별하는 한편, 동일한 환경에서 다른 콜로니 자극 인자는 인식하지 않는다. 이는 이들 실시양태에 따른 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편이 인간에 투여시, 오직 목적하는 표적에 특이적으로 결합하여 중화시킬 것으로 기대되는 한편, 다른 원치않는 표적에는 결합하거나 중화시키지 않음을 의미한다. 궁극적으로, 생체내에서 치료적 작용 모드와 관련하여 그 예측성 정도가 높아진다.

[0685] 두번째, 이들 특히 바람직한 실시양태에 따른 결합제는 극도로 높은 친화성으로 영장류 GM-CSF에 결합한다. 약 4×10^{-9} M에서 약 0.04×10^{-9} M(약 40 pM에 상응함)만큼 낮아지는 K_D 값이 이 부류의 분자에 대해 관찰되었다. 수성 매질 중 이러한 분자의 동력학적 온-속도는 대체로 확산 제어되어서 국소 확산 상태가 생리적 상태 하에서 허용되는 것이상으로 개선될 수 없기때문에, 낮은 Kd가 주로 최고 친화성 항체 결합제가 대략 10^{-5-s}인, 동력학적 오프-속도, k_{off}의 결과로서 발생된다. 이는 한편으로는 본 발명의 임의의 이들 실시양태에 따른 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편 및 다른 한편으로는 영장류 GM-CSF 간의 복합체가 형성되면, 쉽게, 또는 적어도 빨리 분리되지 않음을 의미한다. 생물학적 활성의 중화제로서 의도된 결합 분자의 경우, 이들의 특징은 오직 그의 생물학적 활성이 중화되는, 분자(여기서 영장류 GM-CSF)가 중화 결합 분자에 의해 결합된 채로 남아있는한 정상

적으로 유지되므로 매우 유리하다. 따라서, 장기간 그 목적 표적에 결합된 채로 남은 중화 분자는 상응하게 긴 시간 동안 계속 중화시키게 된다.

[0686] 영장류 GM-CSF에 대한 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편의 높은 결합 친화성은 부가적인 장점을 갖는다. 정상적으로, 항체 또는 이의 기능적 단편은 보다 작은 분자가 큰 것전에 배출 및 제거되는, 크기 의존적 방식으로 환자의 혈류에서 제거된다. 2개 폴리펩티드-항체 또는 항체의 기능적 단편 및 결합된 GM-CSF의 복합체가 항체 단독보다 명백하게 크기때문에, 상기에 언급한 낮은 k_{off}는 치료적 중화제가 GM-CSF에 결합되지 않은 경우보다 더 느리게 환자 체내에서 배출 및 제거되는 효과를 갖는다. 따라서, 중화 활성의 규모뿐만 아니라 생체내에서 그 지속기간도 증가된다.

[0687] 따라서, 항체 또는 기능적 단편을 본 발명에 따른 방법에서 사용하거나 또는 마취 약물 또는 마취 약학 조성물을 제공하는데 사용될 경우, 통증 감소 지속기간은 덜 특이적인 진통제와 비교하여 연장된다. 본 발명의 항체 또는 기능적 단편 또는 조성물 및 약물의 장점은 본원에 기술된 약물, 조성물 또는 활성 성분의 2회 투여간 기간을 연장시킬 수 있다. 다르게, GM-CSF에 대한 높은 친화성으로 인해, 진통제 화합물로서 이를 포함하는 조성물 중 활성 성분의 양은 덜 특이적인 다른 진통제와 비교하여 줄여도 된다. 본 발명의 조성물, 약물 등의 이러한 특성은 환자 순응성을 증가시킨다.

[0688] 마지막으로, 이들의 특히 바람직한 실시양태에 따라 결합제에 대해 결정된 중화 활성은 놀랍게도 높다. 이하 본원에서 보다 상세하게 기술하는 바와 같이, 중화 활성은 TF-1 성장 억제 어세이를 사용해 시험관내에서 측정하였다(Kitamura, T. et al.(1989). J Cell Physiol 140, 323-34). 중화 잠재력의 징후로서, IC_{50}을 측정하였으며, IC_{50}은 TF-1 세포 증식의 최대 억제의 절반을 유발하는데 필요한 본 발명의 임의의 이들 실시양태에 따른 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편의 농도를 나타낸다. 본 발명의 임의의 이들 실시양태에 따라서 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편의 경우,대략 3 x 10^{-10} M, 또는 약 0.3 nM의 IC50이 측정되었다. 본 발명의 임의의 이들 실시양태에 따른 결합 분자는 따라서 영장류 GM-CSF의 활성 매우 강력한 중화제이다.

[0689] 요약하면, 본 발명의 임의의 상기 실시양태에 따라서 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 바람직한 항원에 대한 높은 식별 정도를 나타내고, 이러한 항체에 극도로 강하게 장기간 동안 결합하고 그것이 결합된 채로 남은 장기간 동안 매우 강력한 중화 활성을 나타낸다. 동시에, 결합제-항원 복합체의 장기 지속성은 신체로부터 이 결합제의 제거를 지연시켜서, 생체내에서 바람직한 치료적 효과의 지속기간을 연장시키고, 따라서 유리하게 통증 치료에 활성 성분을 포함하는 본 발명에 따른 조성물 또는 약물의 2회 투여 간 시간 간격을 연장시킨다.

[0690] 본 발명의 추가 측면은 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나에 기재된 아미노산과 적어도 70%, 적어도 75% 적어도 80% 적어도 85% 적어도 90% 적어도 95%, 예를 들어, 적어도 97% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편을 제공한다. 상동성은 표준 서열 정렬 프로그램 예컨대 Vector NTI(InforMax™, Maryland, USA)에 의해 결정될 수 있다. 이러한 프로그램은 아미노산 대 아미노산 기초로 정렬된 서열을 비교하고, 비교에 대해 다양한 엄격도로 설정할 수 있다(예를 들어, 동일한 아미노산, 보존성 아미노산 치환 등). 본원에서 사용되는 바와 같이, 2종의 대상 아미노산은 그들 각각이 동일한 화학적 부류, 즉 산성, 비극성, 비하전 극성 및 염기성에 속하면 서로 "보존성 치환"으로 간주된다. 비제한적인 예로서, 비극성 아미노산 부류에 속하는 상이한 2종의 아미노산은 이들 2종 아미노산이 동일하지 않더라도, 서로 "보존성 치환"으로 간주되지만, 하나는 비극성 아미노산이고 다른 한편으로는 염기성 아미노산이면 서로 "보존성 치환"으로 간주하지 않는다. [Panel 3.1 of "Molecular Biology of the Cell", 4th Edition(2002), by Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts and Walter groups amino acids into four main groups: acidic, nonpolar, uncharged polar and basic]. 이러한 그룹화는 본 발명의 목적을 위해서, 특정 아미노산이 다른 대상 아미노산의 보존성 치환인지 여부를 결정하는 목적으로 사용될 수 있다.

[0691] 본 발명의 추가 측면은 서열번호 1-48 및/또는 52 내지 56 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 이와 적어도 70%, 적어도 75% 적어도 80% 적어도 85% 적어도 90% 적어도 95%, 예를 들어, 적어도 97% 상동성을 나타내는 뉴클레오티드 서열을 갖는 폴리뉴클레오티드 분자를 제공하고, 여기서 상동성은 서열 정렬(아미노산 서열에 대해 상기 기술한 바와 같음)에 의해 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나의 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 대상 뉴클레오티드 서열과 비교하여 결정되며, 이때 대상 서열의 뉴클레오티드는 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나의 상응하는 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에서 상응하는 뉴클레오티드와 동일하거나 또는 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하

나의 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에서 상응하는 1 이상의 뉴클레오티드 서열(들)과 대상 서열에서 1 이상의 뉴클레오티드 이탈(들)이 번역시에, 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나의 상응하는 아미노산 서열의 상응하는 아미노산과 동일(축퇴성 삼중항으로 인함)하거나 또는 그의 보존성 치환을 야기하는 뉴클레오티드 삼중항을 생성시키면 상동성으로 간주한다. 여기서 용어 "보존성 치환"은 상기 기술한 대로 이해한다.

[0692] 본 발명의 추가 측면은 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 코딩하거나 또는 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나와 적어도 70%, 적어도 75% 적어도 80% 적어도 85% 적어도 90% 적어도 95%, 예를 들어, 적어도 97% 상동성을 보유하는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 갖는 폴리뉴클레오티드 분자 또는 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 약학 조성물을 제공하고, 여기서 "상동성"은 상기에서 설명한 대로 이해한다. 본 발명에 따라서, 용어 "약학 조성물"은 환자, 예를 들어 인간 환자에 투여를 위한 조성물이다. 바람직한 실시양태에서, 약학 조성물은 비경구, 경피, 피하, 체강내, 동맥내, 척추강내 및/또는 비내 투여용 또는 조직에 직접 주사에 의한 조성물을 포함한다. 상기 약학 조성물은 주입 또는 주사를 통해 환자에게 투여하는 것을 특히 고려한다. 적합한 조성물의 투여는 상이한 방식, 예를 들어 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 국소 또는 피내 투여에 의해 실시될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 진통제 조성물은 피하 투여용으로 적합하다. 본 발명에 따라서 피험체, 예를 들어 인간 피험체의 치료 방법은 본원 전반에서 기술한 바와 같이 진통제 조성물의 피하 투여를 포함한다. 이들 방법은 통증, 예를 들어 RA 관련된 통증을 앓는 화낮에게 본 발명의 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 약학적 허용 담체를 더 포함해도 된다. 적합한 약학적 담체의 예는 당분야에 충분히 알려져 있으며 인산염 완충 염수액, 물, 에멀션, 예컨대 오일/물 에멀션, 다양한 유형의 습윤제, 멸균액, 리포솜 등이 포함된다. 이러한 담체를 포함하는 조성물은 잘 알려진 통상의 방법에 의해 제제화될 수 있다. 이들 약학 조성물은 적합한 용량으로 피험체에게 투여될 수 있다. 투약 계획은 참관의 및 임상적 요인에 의해 결정된다. 의학 분야에 공지되어 있는 바와 같이, 임의의 한자에 대한 투약은 환자의 크기, 신체 표면적, 연령, 투여되는 특정 화합물, 성별, 투여 시기 및 경로, 일반적인 건강, 및 동시발생적으로 투여되는 다른 약물을 포함한, 많은 인자들에 의존적이다. 비경구 투여용 조제물은 멸균 수용성 또는 비수용성 용액, 현탁액, 및 에멀션을 포함한다. 비수용성 용매의 예에는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일 예컨대 올리브유, 주사가능산 유기 에스테르 예컨대 에틸 올레에이트가 있다. 수성 담체는 염수 및 완충 매질을 포함한, 물, 알콜성/수성 용액, 에멀션 또는 현택액을 포함한다. 비경구 비히클은 염화나트륨 용액, 링거 덱스트로스, 덱스트로스 및 염화나트륨, 유산화 링커, 또는 고정유를 포함한다. 정맥내 비히클은 유체 및 영양분 보충제, 전해질 보충제(예컨대 링커 덱스트로스 기반의 것) 등을 포함한다. 보존제 및 다른 첨가제, 예컨대 항미생물제, 항산화제, 킬레이트화제, 불활성 가스 등이 존재해도 된다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 단백질성 담체, 예컨대 예를 들어 인간 기원의 혈청 알부민 또는 면역글로불린을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편(본 발명에 기술된 바에 따름)이외에도, 약학 조성물의 목적하는 용도에 따라서 생물학적 활성제를 더 포함해도 됨을 고려한다. 그러한 작용제는 위장계에 작용하는 약물, 세포정지제로서 작용햐는 약물, 과요산혈증을 방지하는 약물, 면역반응을 억제하는 약물(예를 들어, 코르티코스테로이드), 염증성 반응을 조정하는 약물, 순환계에 작용하는 악물 및/또는 작용제 예컨대 사이토카인 또는 다른 진통제, 예를 들어 NSAID, COX-2 억제제, 당분야에 알려진, 트라마돌 히드로클로라이드, 항생제 및 항미생물성 약물, 항응고 약물, 콜르세트롤 환원 약물, 스타틴, 항우울 약물, 항고혈암성 약물, 니트로글리세린, 및 다른 심장 약물일 수 있다. 그러한 추가 화합물의 용량도 역시 참관의 및 임상적 요인, 예를 들어 환자의 크기, 신체 표면적, 연령, 투여되는 특정 화합물, 성별, 투여 시기 및 경로, 일반적인 건강, 및 동시발생적으로 투여되는 다른 약물에 의해 결정된다.

[0693] 중화 항체 및/또는 이의 기능적 단편이 저장시 충분한 안정성을 제공하는 것이 특히 중요하다. 치료적 적용을 위해 광범위하게 다양한 단백질을 생성시키는 것이 가능하다. 그들의 생성 후, 단백질 약학은 일반적으로 그 사용전에 저장된다. 일반적으로 단백질이 "전통적인" 약물 보다 더 크고 더 복잡하다는 사실에 기인하여, 저장에 적합한 단백질 약물의 처리 및 제제는 특히 도전적일 수 있다. 단백질 약물 제제 및 처리 설계에 대한 리뷰를 위해서, 다음의 문헌을 참조한다: Carpenter et al.(1997), Pharm. Res. 14: 969-975; Wang(2000), Int. J. Pharmaceutics 203: 1 -60; 및 Tang 및 Pikal(2004), Pharm. Res. 21 : 191-200. 단백질 약학 생성을 위한 제제 및 처리 과정을 설계시 몇몇 요인들을 고려할 수 있다. 그중에서 주요 관심은 조성물의 제조를 포함하는, 임의의 또는 모든 제조, 운반, 및 취급 단계들, 냉동, 동결건조, 건조, 조정, 운반, 재구성, 냉동/해동 순환, 최종 사용자에 의한 저장 후 재구성 전반에서 단백질의 안정성이다. 다른 가능한 고려사항은 제조, 취급 및 배급의 용이함 및 경제성; 환자 투여를 위한 최종 산물의 조성물; 및 재구성시 동결건조 제제의 가용성을 포함한, 최종 사용자에 의한 사용 용이성을 포함한다.

[0694] 본 발명에 따른 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함한 안정한 제제는 수용액으로 간주될 수 있

고, 여기서 항체 또는 이의 기능적 단편은 그에 직접적으로 용해되고/되거나 분산된다. 본 발명의 실시양태는 안정하고 장기간 저장시 접합체/응집체 또는 기능적 단편/분해 산물의 형성을 겪지않은 항체 또는 이의 기능적 단편을 함유한 액상 제제이고, 이 제제는 피하 투여에 적합하다.

[0695] 구체적으로, 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편은 장성 개질제가 저장되는 용액에 부가되면 안정화될 수 있다. 장성 개질제의 예에는 제한없이, 당 및 당 알콜이 포함된다. 단순당은 단당류라고 하며 포토당, 프룩토스, 갈락토스, 자일로스, 리보스, 만노스, 락툴로스, 알로스, 알트로스, 굴로스, 아이도스, 탈로스, 아라비노스 및 라이소스를 포함한다. 본 발명에 대해 보다 바람직한 것은 예를 들어 수크로스, 말토스, 락토스, 이소말토스, 트레할로스 및 셀루비오스를 포함한 이당류이다. 당알콜은 솔비톨, 만니톨, 글리세린, 에리쓰리톨, 말티톨, 자일리톨, 폴리글리시톨을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 당은 비환원당 예컨대 수크로스 또는 트레할로스이다. 비환원당은 개방 사슬 구조의 부재를 특징으로 하며, 따라서 산화-환원 반응에 감수성이 아니다. 그러므로, 1 이상의 비환원당, 예컨대 수크로스 또는 트레할로스, 또는 1 이상의 당알콜, 예컨대 만니톨 또는 솔비톨을 GM-CSF를 중화하는 화합물을 포함하는 제제에 부가할 수 있다. 또한 비환원당 및 당알콜의 조합, 예컨대 수크로스 및 만니톨, 수크로스 및 솔비톨, 트레할로스 및 만니톨, 또는 트레할로스 및 솔비톨을 용액에 부가할 수 있다. 보다 바람직하게 예를 들어, 그들의 D-형으로 당알콜 만니톨 및/또는 솔비톨을 부가하며, 가장 바람직하게 솔비톨을 용액에 부가한다. 장성 개질제, 예를 들어 솔비톨의 농도는 약 1% 내지 약 15%(w/v), 예를 들어, 약 2% 내지 약 10%(w/v), 예를 들어, 약 3% 내지 약 7%(w/v), 예를 들어, 약 4% 내지 약 6%(w/v) 및 바람직하게 약 5%(w/v)이다.

[0696] 장기간 저장 면에서 고농도로 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편을 안정화시키는 다른 특히 바람직한 물질은 pH가 약 4 내지 약 10, 예를 들어, 약 4 내지 약 7, 예를 들어, 약 4 내지 약 6 또는 약 5 내지 약 7, 예를 들어 약 5.5 내지 약 6.5, 바람직하게는 약 5.8의 pH의 완충계이다. 완충제는 바람직하게는 히스티딘 완충제, 아세테이트 완충제 및 시트레이트 완충제에서 선택할 수 있다. 본원에서 언급시, 아미노산은 L-아미노산 또는 D-아미노산을 의미하고, 여기서는 L-아미노가 바람직하다. 바람직하게 히스티딘 또는 이의 염이 완충계에서 사용된다. 바람직하게 염은 클로라이드, 포스페이트, 아세테이트 또는 설페이트이고, 보다 바람직하게 염은 클로라이드이다. 히스티딘 완충계의 pH는 약 5 내지 약 7, 바람직하게는 약 5.5 내지 약 6.5이고, 보다 바람직하게는 pH가 대략 또는 정확하게 5.8이다. pH는 통상적으로 사용되는 염기 및 산, 바람직하게는 NaOH를 사용해 조정해도 된다. 완충계, 바람직하게 히스티딘 완충계의 농도는 약 10 mM 내지 약 50 mM, 바람직하게는 약 20 mM 내지 약 40 mM, 보다 바람직하게는 약 30 mM이다.

[0697] 바람직한 실시양태에 따라서, 응집을 방지하고 장기간 저장 및/또는 1회 이상의 냉동/해동 순환 동안 제제를 충분히 안정시키기 위해 완충계, 바람직하게는 히스티딘 완충제, 및 장성 개질제, 바람직하게는 당알콜, 보다 바람직하게는 만니톨 또는 보다 더 바람직하게는 솔비톨의 조합을 사용해 용액 중 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편을 안정화시킨다. 제제 중에 약 6%(w/v) 및 그 이상의 당알콜, 바람직하게 솔비톨을 갖는 것이 안정성면에서 바람직한 것으로 확인되었다. 그러나, 제제의 삼투압에 대한 상한치는 여전히 고삼투압인 약 470 mOsm/kg으로 설정된다. 당알콜, 바람직하게 솔비톨의 바람직한 농도는 따라서 약 3% 내지 약 7%(w/v), 보다 바람직하게 약 4% 내지 약 6%(w/v), 가장 바람직하게는 약 5%(w/v)이다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 본 발명의 제제 또는 조성물은 상기 개시된 것들(즉, 완충제 및 장성 개질제) 이외에도, 추가의 부형제, 예컨대 용액에서 단백질을 안정화시키기 위해 전형적인 제제에서 사용되는, 계면활성제 및 아미노산을 요구하지 않는다. 또한, 본원에 기술된 제제는 단백질 안정화에 통상적으로 필요한 추가적인 작용제의 부재덕분에 면역원성이 감소되므로 표준 제제보다 바람직하다. 아미노산은 단백질 가용성을 매개하고/하거나 단백질 응집을 억제하여 고농도에서 단백질을 안정화시키는데 유용한 것으로 알려져 있다. 트레오닌(예를 들어, 250 mM)이 미미한 안정화 효과를 보이지만, 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 액상 제제는 바람직하게는 추가 아미노산이 없다.

[0698] 또한, 본원의 제제는 염화나트륨이 없거나 또는 실질적으로 없는 것이 바람직하다. "실질적으로 없는"은 염화나트륨의 농도가 0(제로) mM 또는 0에 매우 근접하며, 예를 들어, 약 50 mM 미만, 바람직하게는 약 20 mM 미만, 보다 바람직하게는 약 10 mM 미만, 보다 더 바람직하게는 약 5 mM 미만이고 가장 바람직하게는 약 2 mM 미만 또는 약 1 mM 미만을 의미한다.

[0699] 생물약제 제품에서, 계면활성제의 부가는 저장 동안 단백질 분해를 감소시키는데 유용하다. 폴리솔베이트 20 및 80(Tween 20 및 Tween 80)은 이러한 목적을 위해 충분히 입증된 부형제이다.

[0700] 보다 바람직한 실시양태에서 폴리솔베이트 20 대 단백질 비율은 약 0.01:1 내지 약 3:1, 바람직하게 약 0.05:1

내지 약 2:1, 보다 바람직하게는 약 0.1:1 내지 약 1.5:1, 보다 더 바람직하게는 약 0.1:1 내지 약 0.8:1, 및 가장 바람직하게는 약 0.1:1 내지 약 0.2:1이다. 80 mg/mL의 단백질 농도의 경우, 폴리솔베이트 20 농도는 약 0.001%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v), 바람직하게는 약 0.005%(w/v) 내지 약 0.15%(w/v), 보다 바람직하게는 약 0.007%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v), 보다 더 바람직하게는 약 0.007%(w/v) 내지 약 0.06%(w/v), 및 가장 바람직하게는 약 0.01%(w/v)이다. 150 mg/mL의 단백질 농도의 경우, 폴리솔베이트 20 농도는 약 0.001%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 바람직하게는 약 0.006%(w/v) 내지 약 0.25%(w/v), 보다 바람직하게는 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.18%(w/v), 보다 더 바람직하게는 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v), 및 가장 바람직하게는 약 0.02%(w/v)이다.

[0701] 다른 더 바람직한 실시양태에서, 폴리솔베이트 80 대 단백질 비율은 약 0.01:1 내지 약 3:1, 바람직하게 약 0.05:1 내지 약 2:1, 보다 바람직하게 약 0.1:1 내지 약 1.5:1, 보다 더 바람직하게는 약 0.1:1 내지 약 0.6:1, 및 가장 바람직하게는 약 0.3:1 내지 약 0.6:1이다. 80 mg/mL의 단백질 농도의 경우, 폴리솔베이트 80 농도는 약 0.001%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v), 바람직하게는 약 0.004%(w/v) 내지 약 0.14%(w/v), 보다 바람직하게는 약 0.007%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v), 보다 더 바람직하게 약 0.007%(w/v) 내지 약 0.05%(w/v), 및 가장 바람직하게는 약 0.04%(w/v)이다. 150 mg/mL의 단백질 농도의 경우, 폴리솔베이트 80 농도는 약 0.001%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 바람직하게는 약 0.007%(w/v) 내지 약 0.26%(w/v), 더 바람직하게는 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v), 보다 더 바람직하게는 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.08%(w/v), 가장 바람직하게는 약 0.04%(w/v)이다.

[0702] 사용되는 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 농도는 저장, 냉동/해동 및/또는 사용 준비된 액상 제제 중에서 적어도 약 20 mg/mL, 바람직하게 적어도 약 50 mg/mL, 보다 바람직하게는 적어도 약 100 mg/mL이다. 약 20 mg/mL 내지 약 200mg/mg, 바람직하게 약 50 mg/mL 내지 약 200 mg/mL, 보다 바람직하게는 약 100 mg/mL to 약 180 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 약 130 mg/mL 내지 약 170 mg/mL, 보다 더 바람직하게는 약 135 mg/mL 내지 약 165 mg/mL, 및 가장 바람직하게 약 150mg/mL의 농도가 본 발명에서 사용된다. 사용되는 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 다른 바람직한 농도는 약 80 mg/mL이다.

[0703] 또한, 일 실시양태에서, 본 발명의 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 제제는 약 135 mg/mL 내지 약 165 mg/mL의 중화 항체, 약 5%(w/v) 솔비톨, 약 30 mM L-히스티딘을 포함하고, pH는 약 5.8이다.

[0704] 또한, 일 실시양태에서, 본 발명의 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 제제는 약 80 mg/mL 내지 약 150 mg/mL의 중화 항체, 약 5%(w/v) 솔비톨, 약 30 mM L-히스티딘, 및 약 0.01% 내지 약 0.08%(w/v) 폴리솔베이트 80을 포함하고, pH는 약 5.8이다.

[0705] 또한, 일 실시양태에서, 본 발명의 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 제제는 약 80 mg/mL의 중화 항체, 약 5%(w/v) 솔비톨, 약 30 mM L-히스티딘, 약 0.04%)(w/v) 폴리솔베이트 80을 포함하고, pH는 약 5.8이다.

[0706] 또한, 일 실시양태에서, 본 발명의 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 제제는 약 150 mg/mL의 중화 항체, 약 5%(w/v) 솔비톨, 약 30 mM L-히스티딘, 약 0.04%(w/v) 폴리솔베이트 80을 포함하고, pH는 약 5.8이다.

[0707] 생성된 액상 제제의 저장 수명은 바람직한 최소 요건이 2 내지 8℃에서 24개월, 바람직하게 2 내지 8℃에서 36개월, 보다 바람직하게는 2 내지 8℃에서 48개월 또는 대기 온도(25℃±2℃)에서 적어도 28일이다.

[0708] 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편은 안정한 제제로 제공되고, 예를 들어 GM-CSF를 중화하는 화합물의 장기간 저장을 놀랍게도 가능케하는 안정한 액상 제제로 제공된다. 이러한 제제는 부분적으로, 이 제제의 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편이 고부피 주사로 인한 통증과 같은 부작용을 감소시키도록 고도로 농축되므로, 환자에게 보다 더 편리하게 사용할 수 있으므로, 유용하다.

[0709] 따라서, 본 발명에 다른 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함하는 제제는 바람직한 pH가 5 내지 7인 바람직하게는 히스티딘 완충제, 아세테이트 완충제 및/또는 시트레이트 완충제에서 선택된 완충계를 포함하고, 바람직하게는 비환원당, 예컨대 수크로스 또는 트레할로스, 또는 당알콜, 예컨대 만니톨 또는 솔비톨에서 선택된 장성 개질제는 장기간 저장 및/또는 냉동/해동 순환기 동안 충분한 안정성을 제공한다. 본 발명의 제제는 표준 완충 제제보다 많은 장점을 갖는다. 일 측면에서, 제제는 높은 단백질 제제에서 예측되는 유해한 효과 없이 장기간 저장시 최소의 응집 양태를 보인다. 본 발명에 따른 제제의 다른 장점은 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 최소의 기능적 분획화 및 장기간 저장 시 중화 항-GM-CSF 항체 또는 이의 기능적 단편의 생활성에 대한 유의한 무영향, 및 조성물의 저점도이다. 마지막으로, 바람직한 실시양태에서, 제제는 추가 부형제

예컨대 계면활성제, 부가의 아미노산 및/또는 염화나트륨이 없다.

[0710] 본 발명의 추가 측면은 통증을 수반하는 류마티스성 관절염, SLE, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 소아 특발성 관절염, 또는 골관절염, 예를 들어, MTX 및/또는 TNF 억제제를 사용한 치료에 의해 불충분하게 제어되는 RA를 포함한, 류마티스성 관절염(RA)의 치료를 위한 약물의 제조에서, 상기 본원에 기술된 바와 같은 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편, 또는 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 코딩하거나 또는 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 예를 들어, 적어도 97%의 상동성을 보유하는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 분자의 용도를 제공하고, 여기서 "상동성"은 상기 본원에서 설명한 바와 같이 이해한다.

[0711] 본 발명의 추가 측면은 경우에 따라 1 이상의 진통제, 예를 들어, NSAID, COX-2 억제제, 항염증제, 예를 들어, 메토트렉세이트 등을 포함하는, 약물의 제조에서, 상기 본원에서 기술한 바와 같은 인간 단일클론 항체 또는 이의 기능적 단편 또는 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 서열번호 1-48 및/또는 52-56 중 어느 하나와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 예를 들어, 적어도 97% 상동성을 보유한 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 분자의 용도를 제공하며, 여기서 "상동성"은 상기 본원에서 설명한 바와 같이 이해한다. 또한, 항체 또는 이의 기능적 단편 또는 이의 상동체는 GM-CSF에 대한 수용체(GM-CSF-수용체)의 길항제를 더 포함하는 약물의 제조에서 사용할 수 있고, 여기서 길항제는 소형 분자, 소형 차단 펩티드 또는 예를 들어 천연 리간드(GM-CSF)의 결합 방지를 통해, GM-CSF-수용체의 활성을 중화하는 항체 또는 하류 신호전달 사건, 예를 들어 GM-CSF 수용체를 발현하는 뉴런에서 하류 신호전달을 유도하는 임의의 분자일 수 있다. 하류 신호전달의 방지는 뉴런의 활성화 측정을 위한 임의의 적합한 방법, 예를 들어 이온 플럭스를 측정하는 팻치-클램프 방법, 또는 당분야에 공지된 다른 방법에 의해 확인할 수 있다. 부가적으로, 본 발명의 방법 및 조성물은 다양한 증상, 질환, 및 병태와 연관된 관절염, 예컨대 혈관염 증상과 연관된 관절염, 결절성 다발동맥염과 연관된 관절염, 과민성 혈관염과 연관된 관절염, 베게너 육아종증과 연관된 관절염, 류마티스성 다발근통과 연관된 관절염, 및 관절 세포 동맥염과 연관된 관절염의 치료에 사용될 수 있다. 본원의 조성물 및 방법을 적용하기 위해 고려되는 다른 바람직한 징후는 칼슘 결정 침착 관절병증(예컨대 가통풍), 비관절성 류마티즘(예컨대 활액낭염, 건막염, 상과염, 손목 터널 증후군, 및 반복 사용 손상), 신경병증성 관절 질환, 관절혈증, 헤노흐-쇤라인 자반병, 비대성 골관절증, 및 다중심 망내조직구증을 포함한다. 본원의 조성물 및 방법을 적용하는 것이 고려되는 다른 바람직한 징후는 유육종증과 연관된 관절염성 병태, 혈색소증, 겸상세포 질환 및 다른 이상혈색소증, 고지단백혈증, 저감마글로불린혈증, 부갑상선기능항진증, 말단비대증, 가족성 지중해열, 베체트병, 루푸스(전신 홍반성 루푸스 포함), 혈우병, 재발성 다발연골염, 요통, 및 추간판 탈출증과 관련된 통증을 포함한다.

[0712] 본 발명은 경우에 따라 다른 진통제와 병용하여 통증의 치료에서 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편을 갖는 조성물, 제형, 및 키트에 관한 것이고, 여기서 상기 진통제의 양은 본 발명의 진통제의 역가를 향상시키거나, 또는 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 양 및 다른 진통제의 양은 함께 관절병성 병태, 또는 만성 통증의 1 이상의 증상 또는 징후를 완화(경감, 약화, 감소, 축소, 차단, 억제 또는 방지)시키는데 효과적이다. 본원은 또한 인간 피험체에 그러한 조성물, 제형 및 키트를 투여하는 방법에 관한 것이다.

[0713] 이 방법은 인간 피험체에게 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 또는 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 상기 중화 항체 또는 이의 기능적 단편, 및 영장류 GM-CSF에 특이적으로 결합하는 중화 항체 또는 이의 기능적 단편의 역가를 강화시키고/시키거나 적합한 지수, 스케일 또는 척도에 의해 측정시를 포함하여, 관절병성 병태 또는 만성 병태와 관련된 통증의 1 이상의 증상 또는 징후를 완화시키는데 효과적인 다른 진통제와의 조합의 양을 투여하는 단계를 포함한다. 관절병의 1 이상의 증상 또는 징후의 약화는 WOMAC 골관절염 지수 또는 그의 하위스케일 중 하나(달리 말해서, WOMAC 골관절염 지수의 통증, 강직, 또는 신체 기능 하위스케일)에 대해 측정해도 된다. 예를 들어 버젼 3.0 또는 버젼 3.1을 포함한, WOMAC OA 인덱스의 임의의 적합한 버젼을 사용해도 된다. 임의의 적합한 스케일을 역시 사용해도 된다. WOMAC OA 지수는 본 발명에서 적용할 수 있는 링커트 및 시각 유사 스케일드 포맷으로 이용가능하다. WOMAC 값은 관절병성 병태 및/또는 만성 통증의 진단, 예후, 모니터링 또는 치료를 위한 대리 마커로서 여겨진다. WOMAC 값은 주관적인 대리 마커를 대표한다. 다르게 또는 부가적으로, 1 이상의 증상 또는 징후의 약화는 다른 적합한 지수, 스케일 또는 척도, 예컨대 오스트레일리아/캐나다(AUSCAN) 골관절염 핸드 지수 또는 골관절염 글로벌 지수(OGI)로 측정할 수

있다. AUSCAN 3.1 지수 및 사용자 지침은 현재 WOMAC 3.1처럼 http://www.womac.org/contact/index.cfm에서 이용가능하다.

[0714] 골관절염 지수 및 사용자 지침. 약화에 대한 다른 적합한 척도는 본원에 참조하여 편입시키는 [Felson et al., Arthritis & Rheumatism 38:727-735(1995)]에 기술된 류마티스성 관절염 개선의 정의이다. ACR(American College of Rheumatology) 20 개선이라고도 표시하는, 이러한 척도는 약한 관절의 수 및 부종 관절의 수 둘모두의 20%의 개선, 및 다음의 5 중 3에서 20% 개선으로 정의되는 함수이다: 환자 전반, 의사 전반, 환자 통증, 환자 기능 평가, 및 C-반응성 단백질(CRP). 다른 적합한 척도는 참조하여 본원에 편입되는 [Paulus et al, Arthritis & Rheumatism 33:477-484(1990)]에 기술되어 있다. [Paulus et al.]는 활성 제2선 약물 치료 및 위약을 구별하는 척도 세트를 기반으로 개선의 정의를 제공한다. 이들은 아침 강직, 적혈구 침강 속도(ESR), 관절 무름 점수, 및 관절 부종 점수의 20% 개선 및 현행 질환 중증도에 대한 환자 및 의사 전반 평가에 대한 5-등급 스케일에서 적어도 2등급(또는 등급 2에서 등급 1로)만큼 개선을 포함한다. 현행 질환 중증도는 환자 또는 의사 전반적 평가, 관절 무름, 관절 부종, 강직, 통증 또는 신체 기능에 대한 환자 또는 의사 평가, 사이토카인 수준, B-세포 또는 T-세포 아형 비율, 적혈구 침강 속도(ESR), 또는 C-반응성 단백질을 포함한, 다양한 방식으로 측정될 수 있다. 1 이상의 증상 또는 징후의 약화, 관절병 병태 또는 만성 병태의 진행 억제, 또는 조직 또는 세포 손상의 역전에 대한 적합한 척도는 현행 질환 중증도 측정을 포함한다. 다른 지수, 정의, 척도, 또는 스케일을 역시 1 이상의 증상 또는 징후의 약화, 진행의 억제, 또는 조직 또는 세포 손상의 역전을 측정하는데 사용해도 된다.

[0715] 실시예

[0716] **실시예 1**

[0717] 서열번호 16으로 표시된 경쇄 CDR1, 서열번호 17로 도시된 경쇄 CDR2, 서열번호 18에 따른 경쇄 CDR3, 서열번호 14로 도시된 중쇄 CDR1, 서열번호 15로 도시된 중쇄 CDR2, 및 서열번호 2로 도시된 중쇄 CDR3을 포함하는 GM-CSF를 중화하는 항체(이하 "항-GM-CSF1"이라고 함)(서열번호 34 및 35로 특정되는 가변 중쇄 및 경쇄를 갖는 항체)의 3가지 다른 용량 수준을 비교하기 위해 설계된 상이한 용량 팔을 사용한 2기, 다중센터, 무작위, 이중-맹검, 위약-제어, 유사 그룹 용량 검색 시도를 MTX 대 위약의 안정한 연속 용량과 병용하여 0, 2, 6, 10, 14, 18, 22주에 피하 투여된 20 mg, 80 mg 또는 150 mg의 용량에서 사용하였다. 이 항체의 제조는 WO 2006/111353에 개시되었다.

[0718] 질환 활성도 및 징후 및 증상에 대한 항-GM-CSF-1의 효과는 맹검 평가자에 의해 관절(66 부종 및 68 약한 관절)의 조사에 의해 평가된다. 급성기 반응물 예를 들어, DAS28CRP를 혈청에서 측정하고 ESR은 모든 방문시 혈액에서 측정한다. 기능에 대한 효과(HAQ-DI) 및 환자 및 의사의 질환 활성도의 전반적 평가는 모든 지점 방번시 시각 유사 스케일(VAS)을 사용해 평가하게 된다.

[0719] RA 통증 강도에 대한 효과는 기본선 전에 2주부터 VAS 통증 측정의 전자 포착을 사용해 조사하고 치료 기간 전반에서 날마다 모니터링하게 된다. 통증의 질 변화는 1, 12 및 24주에 설문을 통해 평가하게 된다. SLANSS는 기준, 2주, 12주 및 24주에 평가한다. VAS 통증의 경우 모든 방문시 24주까지 평가한다. 삶의 질 및 환자 기록 결과를 또한 활용한다. 구조적 관절 손상 변화(기준시점에서 mTSS 변화)는 24주에 조사하게 된다. 12주에 1차 종료(기준시점에서 DAS28-CRP 평균 변화)는 항-GM-CSF-1 또는 위약의 4차 투여 후 2주이다.

[0720] 12주에 계측한 약한 관절 및 부종 관절의 개선을 기초로 미반응자의 치료에 대한 초기 탈출은 14주부터 가능해진다.

[0721] 피험체 개체군은 ≥6개월 질환 지속기간 동안 중등도 내지 중증 RA를 앓고 MTX 단독 또는 1 이상의 다른 DMARD(들) 또는 하나의 이전 TNF 억제제와 병용한 MTX에 의해 불충분하게 제어된다.

[0722] 총 324명 피험체를 1:1:1:1 비율로 치료 기간 동안 치료군 중 하나에 무작위 지정하였다. 기본 무작위화는 또한 활성 연장 기간의 치료를 포괄하게 되면, 여기서 피험체는 동일 용량으로 계속되는데, 위약으로 임의 추출된 피험체는 제외하며 이들은 24주에 무작위적으로 80 또는 150 mg으로 할당되고 결과적으로 1:1 비율의 용량(80, 150 mg)이게 된다.

[0723] 실험은 다음의 기간으로 이루어진다:

[0724] · 스크리닝 기간(-8/-2주에서 기준 방문까지).

[0725] · 치료 기간(기준 방문 3(1일)부터 24주까지).

[0726] · 활성 연장 기간(24주부터 72주까지)

[0727] · 안전성 추적 기간(72주부터 80주/마지막 투여 후 12주).

[0728] 실험 집단

[0729] 그 질환이 MTX 및/또는 단일요법의 다른 DMARD 또는 10 mg/일을 넘지 않는 용량의 글루코코르티코이드(GC)와의 병용으로 충분히 제어되지 않는 RA 환자는 현행 권고에 따라 현재의 MTX/DMARD/GC 요법에 더하여 생물학적 제제를 취할 수 있다.

[0730] 실험에서, 항-GM-CSF-1은 생물학적 제제 나이브 환자에서 제2선 치료로서 시험되고, 항-TNF 화합물에 의해 치료가 실패한 환자에서 제3선 치료로서 시험된다.

[0731] 실험 환자는 실험 참가 전 적어도 6개월 동안 1987 ACR 기준에 의해 정의된 RA를 갖는다. 생물학적 제제 나이브 환자는 3개월 동안 MTX로 치료되어야 하고, 따라서 제2선 치료를 받을 수 있게 된다. 환자는 각각에 대해 ≥4의 부종 및 약한 관절 계측치(28-관절 계측 시스템이라고 함)로 정의된 활성 질환, 및 3.2보다 크거나 또는 같은 DAS28CRP 및 DAS28ESR과, 이 질환 활성도를 갖는 RA 환자에서 일반적으로 발견되는 4 이상의 부종 관절을 가져야만 한다. 또한, 환자는 MTX를 사용하는 현재의 안정한 요법중이어야 한다.

[0732] 이러한 특징을 갖는 개체군의 선택은 RA의 징후 및 증상을 감소시키는 높은 가능성을 가지는 질환 활성도를 가지며 생물학적 제제 치료를 할 수 있는 적절한 환자 개 체군에서 앵커 약물 MTX와 병용하여 항-GM-CSF-1을 시험하는 것을 보장하는 것을 목적으로 한다.

[0733] 실험 디자인 및 샘플 크기

[0734] 현형 설계는 1차 종료시 위약에 대한 상대적인 차이점을 검출하는 90%이상의 파워를 제공한다(12주에 기준시점으로부터 DAS28CRP 평균 변화).

[0735] 수반되는 약물 및 대조군

[0736] 대조군의 선택 역시 CPMP/EMA 지침서(December 2003, 4)를 따른다. 지침서의 5.1은 3 내지 6개월의 제한된 기간 동안 위약 대조군의 사용을 추천한다. 위약 팔에서 MTX 단일요법의 사용은 MTX 단독과 비교뿐만 아니라 존재한다면 반응 규모의 지표를 얻기 위하여 MTX와 항-GM-CSF-1의 임의 용량 수준의 우월성 평가를 필요로한다.

[0737] 위보호를 위한 비스테로이드 항염증성 약물(NSAID), 저용량 코르티코스테로이드 및 하이드록시클로로퀸의 만성적 사용은, 모든 안정한 용량에서, 적절한 의학적 관리를 보장하기 위해 본 실험에서 허용된다.

[0738] 효능 종점

[0739] 연속 종료 DAS28(DAS28-CRP)은 보다 전통적인 양분법적 ACR20 반응 속도와 비교하여 징후 및 증상에 대해 더 감응성인 종점으로 간주되고 질환을 추적하는 일일 임상 실행에서 사용되는 절대적인 변수이며 EULAR/ACR 공동 추천에 따른 RA의 임상 실험에서 질환 활성도의 평가를 위한 적합한 변수로 확인되었기 때문에 1차 종점으로 선택되었다(Fransen and Van Riel 244; Aletaha et al. 1371-77).

[0740] RA의 징후 및 증상을 감소시키는데서 MTX와 병용한 항-GM-CSF-1의 효능을 더욱 평가하기 위해서, ACR 20/50/70 및 EULAR 양호 및 중간 반응을 획득한 피험체의 비율을 1차 종점 또는 24주 이후 시점에 평가하였다. DAS28-CRP, SDAI, CDAI 및 새로운 ACR/EULAR 호전 기준에 의해 정의되는 호전을 획득한 RA 환자의 비율은 12주 및 24주에 2차 종점으로 평가하게 된다.

[0741] RA 치료를 위한 질환 개질 항-류마티스 약물(DMARD)은 구조적 관절 손상의 느린 진행 또는 이를 방지하는 능력을 검증해야만한다. 구조적 관절 손상의 억제에 대해 항-GM-CSF-1의 효과는 따라서 이 용량 탐색 실험에서 24주 후를 비롯하여 최대 72주의 연장 기간에 검토된다. X선은 맹검 조건 하에서 평가된다.

[0742] 실험 지속기간

[0743] RA에서 생물학적 제제 대부분의 경우, DAS28 호전 또는 고수준 ACR 반응 예컨대 ACR50/70으로 측정가능한 깊은 염증 제어성을 생성시키는데 최대 24주가 걸린다. 따라서, 이 실험에서 이중 맹검 치료 기간은 24주이다.

[0744] 활성 연장 기간(24주 내지 72주)

[0745] 24주에 70주까지 항-GM-CSF-1에 대한 그들의 현행 이중 맹검 용량을 계속받을 자격이되며 단 DMC에 의한 용량 수준에 따른 안전성의 철저한 평가가 연장 기간을 방해하지 않는 임의의 위험성 혜택 이슈를 드러내지 않는 것을 조건으로 한다. 기준시점에서 위약으로 임의 추출된 피험체 및 24주에 반응자인 피험체는 적어도 12주 동안 4주마아 피하 투여되는 최고 용량 수준 항-GM-CSF-1(80 mg, 150 mg) 중 하나로 임의추출되는 활성 연장 기간을 계속해도 된다. 24주 후 위약 반응자의 이러한 취급에 대한 타당한 이유는 기준시점으로부터 낮은 질환 활성도 또는 DAS28CRP> 1.2의 개선 획득이 RA에서 궁극적으로 얻고자 하는 목표가 아니고, 이들 피험체에서 더 양호한 임상적 반응을 추구할 수 있다는 것이다. 그들이 활성 연장 기간시 12주 후 개선된 임상적 반응(DAS28-CRP > 1.2의 변화)을 획득한 것을 고려하면 이 용량으로 최대 70주까지의 총 활성 연장 기간 동안 계속할 수 있어야 한다.

[0746] 1.1 스크리닝 기간

[0747] 피험체는 IMP 투여 전 -8주 내지 -3주에 스크리닝 방문시 스크리닝되어서, 피험체의 적격성의 주의깊은 평가 및 TNF 억제제 및/또는 MTX(및 하이드록시콜로로퀸 및 클로로퀸)를 제외한 DMARD의 워시아웃을 가능하게 한다, 기준시점전 3주에 피험체는 적격성을 검토한 방문 장소로 돌아가게 되고, 피험체는 기준시점 전 3주부터 24주까지 날마다 VAS 통증, VAS 피로 및 아침 강직의 전자 포착을 획득하도록 훈련받게된다.

[0748] 피험체는 1일에 클리닉으로 돌아와서, 기준 평가 및 적격성 확정을 받고 적격하면 치료 기간을 비롯하여 활성 연장 기간 동안 치료군 중 하나로 임의추출된다.

[0749] 1.2 치료 기간

[0750] 적격 피험체는 적격성 기준을 다시 검토하는 1일에 클리닉으로 돌아와서, 생명 징후를 기록하고, 폐기능 검사를 수행하며, 임상적 효능 평가, 혈액 표본을 채취하고 이 피험체는 항-GM-CSF-1 또는 위약의 1회 피하 주사를 받는다.

[0751] 장소를 떠나기 전에 피험체는 후속 평가를 받게되고 약동학적 분석을 위해 혈액 표본을 채취받는다.

[0752] 치료 기간(1주 내지 24주)에, 피험체는 2주(w2), 6, 10, 1, 18, 22주에 투약받기 위해 실험 센터로 돌아오게 된다. 투약 전에, 생명 징후, 폐기능 검사 및 주사 부위 조사가 수행된다. 훈련된 맹검 평가자에 의한 임상적 효능 평가(SJC 및 TJC)는 항-GM-CSF-1 투여 전에 모든 방문시 수행된다. 또한 약력학적 분석 및 생체마커 분석을 위한 혈액 샘플을 항-GM-CSF-1 투여 전에 채취한다.

[0753] 피험체는 제1 항-GM-CSF-1 투여 전 2주 및 이후 매달 질환 활성도 및 안전성(실험실 평가 포함)을 평가받는다. 치료 기간중에 9개 방문지가 계획된다(방문지 3 내지 방문지 11).

[0754] 손(후전위상) 및 앞발(전후위상)의 X선을 얻고 기준시점 및 24시에 맹검 판독 및 72주에 활성 연장 기간에 참여하거나 또는 마지막 실험 방문인 피험체를 위해 디지탈화한다. 평가는 샤프 방법의 반 데어 헤지드 별법(mTSS)을 사용해, 영상을 획득한 순서에 대해 맹검이고 치료 할당에 대한 지식이 없는 판독자가 중심적으로 수행한다.

[0755] 1.3 활성 연장 기간(24주 내지 72주)

[0756] 24주에 낮은 질환 활성도(DAS28CRP<3.2)를 얻거나 또는 기준시점에서 24주까지 DAS28CRP 감소 ≥1.2인 피험체는 적격하다.

[0757] 피험체는 치료 기간 동안 동일 용량으로 계속되고 치료는 맹검으로 유지된다. 그러나, 치료 기간 동안 위약으로 치료되고 이러한 반응 기준을 충족하는 환자는 위약을 계속하지 않고, 활성 연장 기간 동안 80 mg 또는 150 mg 항-GM-CSF-1, 1:1을 받게 되고, 활성 연장 기간 중 초기 12주 이후에 낮은 활성 DAS28CRP<3.2 또는 DAS28CRP 감소 ≥1.2가 되면 최대 72주까지 활성 연장 기간을 계속하기에 적격하다. 그렇지 않다면 실험을 그만두어야 한다.

[0758] 활성 연장 기간에, 질환 활성도 및 안전성(실험실 평가를 포함함)을 처음 3개월과 이후 72주까지 3개월마다 정기적으로 평가한다.

[0759] 1.4 안전성 추적 기간(실험 종료/조기 중단 이후 12주)

[0760] 실험 종료전에 가능한 부작용 및 면역원성을 추적하기 위해서 하나는 전화 연결인, 2회 현장 접촉에 대한 일정이 잡히게 된다. 이 기간에, 조사자는 그 자신의 재량으로 현재 의료 행위에 따라 피험체의 치료를 시작할 수 있다.

[0761] 활성 연장 기간에 들어간 피험체의 경우, 실험은 최대 88주의 총 지속기간을 갖게된다.

[0762] 항-GM-CSF-1에 노출시 데이타(PK)는 모든 투약 방문시 치료 기간 동안 수집된다. 또한, PK 데이타는 실험 절차 스케쥴에 따라서 활성 연장 기간 동안 수집된다.

[0763] **실시예 2**

[0764] 피하 투여된 실시예 1에 언급한 150 mg의 중화 항-영장류 GM-CSF의 효율을 조사하는 24주 임의추출, 개방실험, 유사군, 활성-제어, 탐색법, 기전 증거 영상화 실험을 6개월 이내에 중등도 내지 중증 초기 RA로 진단받고 MTX 단독으로 불충분하게 제어된 환자에서 항-TNF 항체 아달리무맙과 비교하였다.

[0765] 총 36명 피험체가 참가하게되고 최도 44주의 실험에 잔류하게 된다. 실험은 다음의 기간으로 이루어진다:

[0766] · 스크리닝 기간(-4주/-2주 내지 기준시점 방문까지).

[0767] · 치료 기간(기준시점 방문[1일] 내지 24주).

[0768] · 무치료 기간(25주 내지 40주).

[0769] · 실험 방문 종료(40주).

[0770] 피험체는 2:1 비율로 무작위적으로 다음의 개방형 치료군에 지정된다:

[0771] 1) 매주 존재하는 안정한 MTX 및 폴산에 부가물로서 0주에 투여되는 부하 용량으로서 300 mg 피하(SC) 중화 항-영장류 GM-CSF 이후에 후속하여 2, 6, 10, 14, 18, 및 22주에 150 mg SC 투여: 24 피험체;

[0772] 2) 매주 존재하는 안정한 MTX 및 폴산에 부가물로서 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 및 22주에 SC 투여되는 활성 대조군, 아달리무맙 40 mg: 12 피험체.

[0773] 1차 목적(들)

[0774] 구조적 손상에 대한 효과를 조사하기 위해서, RAMRIS OMERACT 점수를 사용해 MRI 상으로 24주에 중수수지(MCP) 관절 및 손목에서, 활막액염, 부식 진행 및 골수 부종(골염)의 기준시점부터의 변화에따라 영상화 마커를 측정하였다.

[0775] 2차 목적(들)

[0776] 구조적 손상에 대한 효과를 검토하기 위해서, MCP 관절 및 팔목에 대해 24주에 동적 조영 증강(DCE)-MRI 변수에서 기준시점으로부터의 변화에 따라 영상 마커를 측정하였다. 항-GM-CSF의 다른 효율 결과 예컨대 C-반응성 단백질 기반의 질환 활성도 점수 28(DAS28-CRP) 및 미국 류마티즘 학회(ACR) 20, 50, 및 70 기준을 검토하고자 한다. 6주 및 12주에 정적 및 DCE-MRI를 사용해 활액막염, 골수 부종, 부식(RAMRIS) 및 활액 관류에 대한 효과로서 측정된 효율의 개시 속도를 검토하고자 한다. 항-GM-CSF 항체/MTX 공동투여의 안전성 및 내성을 검토하고자 한다.

[0777] 종점

[0778] 1차 종점

[0779] 24주에 RAMRIS OMERACT를 사용해서 MCP 및 팔목의 MRI 상에서, 활액막염, 부식 및 골수 부종(골염)의 기준시점으로부터의 변화.

[0780] 2차 종점

[0781] 다음에서의 변화를 검토하고자 한다:

[0782] . 24주에 동적 조영 증강 MRI(DCE-MRI)에서 기준시점부터 변화에 따라 측정된 활막의 혈관 관류. 활액 호전 유도능(활액 염증 부재)은 정적(RAMRIS OMERACT 활액막염 점수) 및 DCE-MRI 변수를 사용해 6주 및 12주에 평가하게 된다;

[0783] . 24주까지 DAS28-CRP(<2.6) 호전을 획득한 피험체의 비율.

[0784] . 24주까지 DAS28-CRP(<3.2) 낮은 질환 활성도를 획득한 피험체의 비율.

[0785] . 모든 적용가능한 기준시점 방문 후에 기준시점부터 DAS28-CRP의 감소로 측정된 임상적 질환 활성도.

[0786] . 기준시점부터 24주에 SDAI < 3.3로 정의되는 임상적 호전 비율.

[0787] . 기준시점부터 24주에 SDAI<11로 정의되는 낮은 질환 활성도의 비율.

[0788] . 최대 40주까지의 방문을 포함하여 모든 적용가능한 기준시점 방문 후에 ACR20, 50 및 70을 획득한 피험체의 비율로 측정된 징후 및 증상에 대한 효과.

[0789] 실험 대상

[0790] 중등도 내지 중증 초기 RA를 갖는 18세의 성인 남성 및 여성.

[0791] 피험체는 다음을 갖는다:

[0792] . 스크리닝 및 기준시점 방문시에 부종 관절 계측치(SJC) ≥ 4 및 약한 관절 계측치(TJC) ≥ 4(28 관절-계측 시스템이라고 함); 및

[0793] . 스크리닝 방문시 C-반응성 단백질(CRP) ≥ 4.3 mg/L 및 ESR ≥ 28 mm/hr, 및

[0794] . 스크리닝 및 기준시점 방문시에 우세손의 적어도 하나의 MCP 관절 또는 우세 팔목의 한 관절에서 중등도 내지 중증 염증에 대한 영상(초음파 파워도플러) 증거;

[0795] . 스크리닝 방문 전 적어도 3개월 동안 매주 MTX를 받음; 및

[0796] . 기준시점 방문전 적어도 8주 동안 동일한 투여 경로 및 제제를 통해 안정한 용량으로 MTX ≥ 15-25 mg/주를 매주 받음, 또는

[0797] . MTX 용량이 MTX에 대해 보고된 과민증의 이유로 감소된다면, 피험체는 MTX ≥7.5 mg/주가 허용되는 적어도 8주 동안의 안정한 용량을 받음,

[0798] . 피험체는 경구 폴산(적어도 5 mg/주) 또는 균등물을 사용한 치료를 기꺼이 계속하거나 또는 개시하고 전체 실험 동안 치료된다(MTX 치료에 대해 의무적인 공용 약제).

[0799] 실험 약제 및 재료

[0800] 피하 주사용 1 mL의 항-GM-CSF-항체 150 mg/mL 용액이 실험에 참여하는 환자에게 투여되었다.

[0801] 비교 약제

[0802] 40 mg 양의 아달리무맙이 피하 주사를 통해 단일 용량으로 격주로 투여되었다. 메토트렉세이트는 아달리무맙에 의한 치료 동안 지속되었다.

[0803] 동반 약제

[0804] 안정한 용량의 MTX(15-25 mg)로 매주 공존 치료를 지속하면서, 전체 실험동안 적절한 경구 폴산/(적어도 5 mg/주) 폴린산 보충물 또는 균등물을 지속하였다(MTX에 대해 의무적인 공용 약제).

[0805] 모든 실험 약제는 항-GM-CSF로 지정되면 0, 2, 6, 10, 14, 18 및 22주에 실험 약물의 투약을 위해 클리닉에 참여 피험체가 방문시 투여되었다. 아달리무맙 투약으로 지정된 피험체는 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 및 22주에 실험 약물의 투약을 위해 클리닉에 방문하게 된다.

표 1

[0806]

투여된 용량		
치료군	용량	치료 설명
주사용 항-GM-CSF 용액 아달리무맙 사전충전된 시린지	150 mg/mL 40 mg	1 mL 피하 주사 피하 주사

[0807] 효능 측정

[0808] MRI

[0809] 우세 손 및 팔목의 MRI는 기준시점 및 6, 12, 및 24주에 수행하였다. 몇몇 MRI 영상을 가돌리늄을 사용해 조영대조 주사 전 및 후에 찍었다.

[0810] 초음파(US) 파워도플러

[0811] US 파워도플러는 적격성에 대해 중등도 내지 중증 염증의 증거를 확증하기 위해 스크리닝 및 기준시점에 우세 손 또는 우세 팔목에 대해 수행하였다.

[0812] DAS28-CRP/ ESR

[0813] DAS28-CRP 점수는 스크리닝 및 기준시점 및 2, 6, 10, 12, 18, 24, 32, 및 40주의 방문시에 계산하였다.

[0814] 질환 활성도 점수 28(DAS28)은 일반적인 건강, 및 급성기 반응의 측정이외에도, 부종 및 약한 관절의 수와 관련된 정보와 조합한다. DAS28는 원래 DAS의 별법이고 28 부종 및 약한 관절의 계측치를 기반으로 하며 치료에 대한 피험체의 반응을 객관적으로 평가하는데 사용되었다. DAS 28 CRP는 다음의 28 관절로부터의 점수를 활용한다: 팔꿈치들, 어깨, 팔꿈치, 팔목, 중수수지 I-V, 근위 지절간관절 I-V 및 무릎. IT는 다음의 식을 이용해 계산된다:

[0815] $$DAS28\ (CRP) = 0.56*\sqrt{(TJC28)} + 0.28*\sqrt{(SJC28)} + 0.014*GH + 0.36*\ln(CRP+1) + 0.96$$

[0816] 여기서 TJC - 약한 관절 계측치, SJC= 부종 관절 계측치(GH= 0 = 최고, 100 = 최악으로 하여 100 mm 시각 유사 스케일(VAS)을 사용한 질환 활성도의 피험체 평가) 및 CRP= C 반응성 단백질(mg/L).

[0817] DAS 28 ESR은 DAS 28 CRP와 매우 유사하지만 아래 식에서 CRP 대신 ESR(적혈구 침강 속도)을 이용한다. DAS28(ESR)은 적격성 기준을 검토하기 위해 임의 추출한 위치에서 측정하였다.

[0818] $$DAS28\ (ESR) = 0.56*\sqrt{(TJC28)} + 0.28*\sqrt{(SJC28)} + 0.014*GH + 0.70*\ln(ESR) + 0.70$$

[0819] ESR(mm/시)

[0820] 미국 류마티즘 협회(ACR) 기준 평가

[0821] ACR 기준 평가는 스크리닝 및 기준시점 및 2, 6,10, 12, 18, 24, 32, 및 40주의 방문시에 수행하였다.

[0822] ACR20/50/70 반응 속도는 최대 40주까지의 방문을 포함하여 모든 적용가능한 기준시점 이후 방문시에 2차 효율 종점으로서 포함된다. 반응자는 기준시점부터 40주까지 그의 개선이 다음의 기준을 충족하는 피험체로서 정의된다:

[0823] TJC에서 ≥ 20/50/70% 감소(66/68).

[0824] SJC에서 ≥ 20/50/70% 감소(66/68).

[0825] 다음의 추가적인 척도 중 3개에서 ≥ 20/50/70% 감소:

[0826] 환자 전반 및 의사 전반 VAS, 및 HAQ-DI

[0827] 질환 활성도의 환자/의사 전반적 평가는 방문일에 이전 7일간의 질환 상태를 포착한다. 질환 활성도는 100 mm VAS를 사용해 피험체와 의사 둘 모두에 의해 평가된다(종점 0 = 전혀 활성없음, 100 = 극도로 활성). 피험체 및 의사는 전자 부위 장치를 사용하여 스케일 상에 이들 점수를 표시한다.

[0828] 환자의 통증 평가는 실험 현장 방문 동안 기록되는, 이전 7일간 경험한 통증(VAS 통증)에 집중된다. 통증의 최대 강도는 HAQ-DI의 일부로서, 전자 부위 장치 내에 포함된 VAS 상에 개별 값을 표시하여 기록된다(종점 0 = 전혀 통증 없음, 및 100 = 매우 심한 통증의 100 mm 라인).

[0829] 건강 평가 설문-장애 지수(HAQ-DI) 설문은 그들의 건강 상태에 대한 피험체의 자가 평가를 기반으로 한다. HAQ-DI는 간단한 일상 활동, 예컨대 개인 위생(씻기, 착의 또는 탈의), 가내 및 외부 이동성(걷기, 계단오르기, 쇼핑하기, 짐운반)을 비롯하여, 음식 또는 음료 섭취 및 일상에서 사용하는 도구의 취급을 수행시에 이전 7일에 대면한 어려움들을 포괄하는 8종의 질문 블록을 포함한다.

[0830] 또한, 기계적 보조물의 사용 및 도우미 필요성을 질문한다. 조사자는 그들 평가에서 피험체에게 영향을 미치지 않고, 입력의 완결성 및 타당성을 검토하게 된다.

[0831] 환자 전반 및 의사 전반적 VAS, 및 HAQ-DI는 스크리닝 및 기준시점 및 2, 6,10, 12, 18, 24, 32, 및 40주의 방문시에 수행하였다.

[0832] EuroQoL 건강 설문(EQ-5D)은 기준시점, 및 6, 12 및 24주에 실험 참가자에 의해 작성되었다.

[0833] 안전성 평가

[0834] 안전성 평가는 부작용(AE), 신체 검사, 생명 징후, 실험실 결과(혈액학적 검사, 혈청 생화학적 검사, 및 소변검사), 폐 기능 검사, 및 심전도(ECG)의 모니터링을 통한 실험에 의해 수행된다. 또한, 폐 증상 및 징후(모든 방문시, 맥박 산소측정법 및 호흡곤란 설문, 및 선택적 시점에 흉부 x선 및 폐기능 검사를 포함)의 철처하고 광범위한 모니터링을 수행하여 초기에 임의의 잠재적인 PAP 징후를 확인하게 된다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING<110> Takeda GmbH<120> ANTIBODIES NEUTRALIZING GM-CSF FOR USE IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS OR AS ANALGESICS <130> 1740<160> 56 <170> PatentIn version 3.1<210> 1<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 7A-701

<400> 1

Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro

1 5 10

<210> 2<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 7B1-502

<400> 2

Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 3<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 L38-A1

<400> 3

Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp

1 5 10

<210> 4<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 L38-A12

<400> 4

Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro

1 5 10

<210> 5<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 L38-G7

<400> 5

Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 6<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 L39-D11

<400> 6

Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 7<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 E1-37-E7

<400> 7

Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro

1 5 10

<210> 8<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 M1_3-82

<400> 8

Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp

1 5 10

<210> 9<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 Ln4p-23

<400> 9

Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser

1 5 10

<210> 10<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 Ln4p-28

<400> 10

Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr

1 5 10

<210> 11<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 Ln4p-50

<400> 11

Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 12<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 Ln4p-65

<400> 12

Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn

1 5 10

<210> 13<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 Ln4p-90

<400> 13

Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro

1 5 10

<210> 14<211> 5<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H1 7B1-502

<400> 14

Asp Tyr Leu Leu His

1 5

<210> 15<211>

17<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H2 7B1-502

<400> 15

Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 16<211> 11<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-L1 5-306
<400> 16
Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile Leu Asn
1 5 10
<210> 17<211> 7<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-L2 5-306
<400> 17
Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5
<210> 18<211> 9<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-L3 5-306
<400> 18
Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg Thr
1 5
<210> 19<211> 107<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VL 5-306* L-version
<400> 19
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile
20 25 30

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

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

<210> 20<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = 7A-701

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 21<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = 7B1-502*

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 22<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = 3077*

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 23<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = L38-A1

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 24<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = L38-A12

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 25<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = L38-G7

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = L39-D11

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 27<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = E1-37-E7

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 28<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = M1_3-82

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 29<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = Ln4p-23

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 30<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = Ln4p-28

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 31<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = Ln4p-50

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 32<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = Ln4p-65

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 33<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 = Ln4p-90

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 34<211> 214<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Light Chain 5-306* L-version

<400> 34

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 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> 35<211> 449<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = 7B1-502*

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 36<211> 449<212> PRT<213> artificial

sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 =7A-701*

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 37<211> 449<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = L38-A1*

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 38<211> 449<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = L38-A12*

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 39<211> 449<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = L38-G7*

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 40<211> 449<212> PRT<213> artificial

sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = L39-D11*

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

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

180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 41<211> 449<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = E1-37-E7*

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 42<211> 449<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = M1_3-82*

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

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

210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 43<211> 449<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-23*

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 44<211> 449<212> PRT<213> artificial

sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-28*

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 45<211> 449<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-50*

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 46<211> 449<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-65*

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 47<211> 449<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = Ln4p-90*

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 48<211> 449<212> PRT<213> artificial

sequence<220><223> Heavy Chain with CDR-H3 = 3077*

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 49<211> 127<212> PRT<213> human GM-CSF<400> 49

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

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

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
115 120 125

<210> 50<211> 127<212> PRT<213> macaca GM-CSF<400> 50

Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Gly Thr Gln Pro Trp Glu His Val
1 5 10 15
Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
20 25 30
Ala Ala Glu Met Asn Lys Thr Val Glu Val Val Ser Glu Met Phe Asp

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

Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Gln Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp

100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu

115 120 125

<210> 51<211> 127<212> PRT<213> gibbon GM-CSF<400> 51

Ala Pro Ser Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val

1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr

20 25 30

Ala Ala Glu Ile Asn Glu Thr Val Glu Val Val Ser Glu Met Phe Asp

35 40 45

Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln

50 55 60

Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met

65 70 75 80

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys

85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Ile Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp

100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Gly

115 120 125

<210> 52<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 7B1-502

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 53<211> 119<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VH with CDR-H3 3077

<400> 53

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr

20 25 30
Leu Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54<211> 107<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VL 5-306

<400> 54

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 55<211> 107<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> VL 5-306* V-version

<400> 55

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 56<211> 10<212> PRT<213> artificial sequence<220><223> CDR-H3 3077

<400> 56

Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10