



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0049871
(43) 공개일자 2021년05월06일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07K 16/28</i> (2006.01) <i>A61K 39/00</i> (2006.01)
 <i>A61P 19/02</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01)
 <i>C07K 16/24</i> (2006.01) <i>G01N 33/68</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07K 16/2866</i> (2013.01)
 <i>A61P 19/02</i> (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7008732
 (22) 출원일자(국제) 2019년08월28일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2021년03월24일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2019/048460
 (87) 국제공개번호 WO 2020/047029
 국제공개일자 2020년03월05일
 (30) 우선권주장
 62/724,212 2018년08월29일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
 미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
 사노피 바이오테크놀로지, 소시에떼 파르 악씨옹 생쁠리피에
 프랑스 에프-75008 파리 튀 라 보에티에 54</p> <p>(72) 발명자
 보야파티, 아니타
 미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
 그라함, 네일
 미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상영</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

인간 항-인터류킨 6(IL-6) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분으로 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2018.01)
C07K 16/248 (2013.01)
G01N 33/6869 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
G01N 2333/5412 (2013.01)

(72) 발명자

기무라, 토시오

미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777

므시히드, 제롬

프랑스 75008 파리 루 라 보에티 54

(30) 우선권주장

62/747,301	2018년10월18일	미국(US)
62/798,697	2019년01월30일	미국(US)
62/824,399	2019년03월27일	미국(US)
62/856,431	2019년06월03일	미국(US)
62/858,443	2019년06월07일	미국(US)
19192387.9	2019년08월19일	유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

류마티스성 관절염(RA)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,

상기 대상체로부터 얻은 샘플(들)에서 인터류킨 6(IL-6)의 수준을 결정하는 단계, 및

대상체 샘플(들)에서의 IL-6의 수준이 높은 IL-6 수준인 것으로 결정되면 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

고(high) 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,

고 IL-6RA를 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 것으로 이전에 확인된 대상체를 치료하는 방법으로서,

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 4

고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체에서 28 관절을 사용한 질환 활성화도 점수(DAS28: Disease Activity Score using 28 Joint) 관해를 달성하는 방법으로서,

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 5

고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체에서 임상 질환 활성화도 지수(CDAI: Clinical Disease Activity Index) 관해를 달성하는 방법으로서,

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체에서 ACR70 반응을 달성하는 방법으로서,

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 7

인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분으로 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,

고 인터류킨 6(IL-6) 수준을 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 8

대상체에서 관절 손상을 억제하는 방법으로서,

고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 치료 미경험 대상체를 선택하는 단계 및 단일요법으로서 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체에서 관절 손상을 억제하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 9

치료에 대한 불관용성 또는 부적절한 반응에 의해 생긴 대상체에서의 추가의 관절 손상을 예방하는 방법으로서,

고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체에서의 추가의 관절 손상을 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

대상체를 치료하는 방법으로서,

류마티스성 관절염(RA)을 갖는 것으로 의심되는 대상체가 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는지를 결정하는 단계, 및

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,

아달리무맙 또는 아달리무맙의 바이오시밀러에 의해 이전에 치료되었고 높은 IL-6 수준을 갖거나 제시되고 아달리무맙 또는 아달리무맙의 바이오시밀러에 부적절한 반응을 가진 환자를 선택하는 단계,

상기 환자에 대한 아달리무맙 치료를 중단하는 단계, 및

상기 환자를 위해 사릴루맙의 하나 이상의 용량을 포함하는 치료 요법을 개시하여, 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 12

류마티스성 관절염(RA)을 갖는 메토트렉세이트-불관용성 대상체를 치료하는 방법으로서,

상기 대상체가 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는지를 결정하는 단계, 및

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 13

류마티스성 관절염(RA)을 갖는 메토트렉세이트-부적절한 반응자 대상체를 치료하는 방법으로서,

상기 대상체가 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는지를 결정하는 단계, 및

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여,

상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,

대상체가 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리 또는 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제2 카테고리

중 어느 하나에 속하는 것으로 결정되도록 상기 대상체로부터의 샘플(들)에서 인터류킨 6(IL-6)의 수준을 결정하는 단계;

상기 대상체가 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리과 연관되면 상기 대상체에게 치료제를 배정하는 단계이되, 상기 치료제는 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여인 단계; 및

상기 인간 IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여,

류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,

각각의 대상체가 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리 또는 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제2 카테고리 중 어느 하나에 속하는 것으로 결정되도록 상기 대상체로부터의 혈청 샘플에서 인터류킨 6(IL-6)의 수준을 결정하는 단계;

류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리에서의 대상체에게 치료제를 배정하는 단계이되, 상기 치료제는 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여인 단계; 및

인간 IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리에서의 대상체에게 투여하여,

류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15에 있어서, 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리는 높은 수준의 IL-6에 상응하는, 방법.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제2 카테고리는 보통의 수준의 IL-6 및/또는 낮은 수준의 IL-6에 상응하는, 방법.

청구항 18

류마티스성 관절염을 갖는 대상체에서 DMARD에 의한 이전의 치료에 대한 불관용성 또는 부적절한 반응에 의해 생긴 추가의 관절 손상을 예방하는 방법으로서,

고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및

치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 상기 대상체에게 투여하여,

상기 대상체에서의 추가의 관절 손상을 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

제1항, 제2항, 제4항 내지 제9항 및 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 RA를 갖는 것으로 의심되는, 방법.

청구항 20

제19에 있어서, 상기 대상체는 류마티스성 관절염을 갖는 것으로 의심되고, 상기 방법은 상기 대상체가 높은 IL-6RA를 갖는지를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, RA를 갖는 것으로 의심되는 대상체가 높은 IL-6RA를 갖는지를 결정하는 단계는 적혈구 침강 속도(ESR); C-반응성 단백질(CRP) 수준; 온혈구수(CBC); 류마티스성 인자(RF)의 수준; 항핵 항체(ANA)의 수준;

항-사이클릭 시트룰린화 펩타이드(항-CCP)의 수준; 항-돌연변이된 시트룰린화 비멘틴(항-MCV)의 수준; 및 IL-6의 수준 중 하나 이상의 결정을 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항, 제2항, 제4항 내지 제9항 및 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 RA를 갖는 것으로 이전에 진단된, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제9항 및 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 치료 미경험 RA 대상체인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 RA를 치료하기 위한 하나 이상의 치료제를 이전에 투여받은, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, RA를 치료하기 위한 하나 이상의 치료제는 질환-완화 항류마티스 약물(DMARD)인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 DMARD는 종래의 합성(cs) DMARD 중 하나 이상인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 csDMARD는 메토틱세이트(MTX), 레플루노마이드 또는 설파살라진인, 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 DMARD는 생물학적 (b) DMARD의 하나 이상인, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 bDMARD는 종양 괴사 인자(TNF)-억제제 중 하나 이상인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 TNF-억제제는 아달리무맙, 세르톨리주맙 페골, 에타네르셉트, 골리무맙, 인플릭시맙, 또는 이의 바이오시밀러인, 방법.

청구항 31

제28항에 있어서, 상기 bDMARD는 아바타셉트, 리툽시맙, 토실리주맙, 클라자키주맙 또는 시루쿠맙, 또는 이의 바이오시밀러인, 방법.

청구항 32

제25항에 있어서, 상기 DMARD는 표적화된 합성(ts) DMARD 중 하나 이상인, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 tsDMARD는 야누스 키나제(Jak) 억제제인, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 Jak 억제제는 토파시티닙 또는 바리시티닙인, 방법.

청구항 35

제24항에 있어서, RA를 치료하기 위한 하나 이상의 치료제는 글루코코르티코이드인, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 DMARD 부적절한 반응자(DMARD-IR) 대상체인, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 DMARD 불관용성 대상체인, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 TNF 억제제 부적절한 반응자 대상체인, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 TNF 억제제 불관용성 대상체인, 방법.

청구항 40

제1항 및 제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체 샘플(들)은 유체 샘플인, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 유체 샘플은 혈액 샘플인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 혈액 샘플은 혈청 샘플인, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, IL-6의 수준은 ELISA 검정에 의해 결정되는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 완전 인간 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분인, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 서열 번호 3/11; 227/229; 19/27; 231/233; 35/43; 51/59; 67/75; 83/91; 99/107; 115/123; 131/139; 147/155; 239/155; 241/155; 163/171; 179/187; 235/237; 195/203; 및 211/219로 이루어진 군으로부터 선택된 HCVR/LCVR 서열 쌍으로부터의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 서열 번호 19/27의 HCVR/LCVR 서열 쌍으로부터의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 각각 서열 번호 21, 23, 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 각각 서열 번호 29, 31, 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 사틸루맙, 또는 이의 바이오시밀러인, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 약제학적 조성물로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 프리필드 주사기에 존재하는, 방법.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 75 mg 내지 약 300 mg의 상기 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는, 방법.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 45 mM 아르기닌, 약 21 mM 히스티딘, 약 0.2% w/v 폴리소르베이트-20 및 약 5% w/v 수크로스를 포함하는, 방법.

청구항 54

제50항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 2주마다 1회(q2w) 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 55

제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 2주마다 1회(q2w) 약 200 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 56

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 대상체에게 피하로 또는 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 57

제50항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 대상체에게 피하로 투여되는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 피하 투여는 자가 투여인, 방법.

청구항 59

류마티스성 관절염의 치료를 위한 키트로서,

항-IL-6 진단 항체;

항-IL-6R 치료 항체; 및

환자가 상기 항-IL 6 진단 항체로 결정된 바와 같은 높은 IL-6 수준을 나타내면 의학 전문가가 제1선 치료제로서 상기 환자에게 상기 항-IL-6R 치료 항체를 투여하도록 지시하는 서명 설명서를 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

[0001]

[0002]

본 출원은 2018년 8월 29일자에 출원된 미국 가출원 제62/724,212호, 2018년 10월 18일자에 출원된 미국 가출원

제62/747,301호, 2019년 1월 30일자에 출원된 미국 가출원 제62/798,697호, 2019년 3월 27일자에 출원된 미국 가출원 제62/824,399호, 2018년 6월 3일자에 출원된 미국 가출원 제62/856,431호 및 2019년 6월 7일자에 출원된 미국 가출원 제62/858,443호의 우선권의 이익을 주장한다. 본 출원은 2019년 8월 19일에 출원된 유럽 특허 출원 19192387.9호의 우선권의 이익을 주장한다. 상기 출원의 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자로 제출되고 본원에 그 전체가 참고로 포함된 서열 목록을 함유한다. 2019년 8월 19일에 생성된 상기 ASCII 사본은 118003_10320_SL.txt라 명명되고, 크기가 104,804 바이트이다.

배경 기술

[0005] 류마티스성 관절염(RA: rheumatoid arthritis)은 활액 조직의 만성 염증을 특징으로 하는 자가면역 질환으로 관절 구조를 파괴시킨다. 질환의 특징은 손 및 발의 작은 관절을 특징적으로 수반하는 대칭성 다발성관절염이다. 염증성 과정은 또한 다른 장기, 전형적으로 골수(빈혈), 눈(공막염, 상공막염), 폐(간질성 폐렴, 능막염), 심장(심낭염) 및 피부(결절, 백혈구파괴 맥관염)를 표적화할 수 있다. 전신 염증은 실험실 비정상, 예컨대 빈혈, 상승된 적혈구 침강 속도, 피브리노겐 및 C-반응성 단백질(CRP) 및 피로, 체중 감소 및 이환된 관절 부위에서의 근위축의 임상 증상을 특징으로 한다. 다중클론성 고적정 류마티스성 인자 및 항고리 시트룰린화 펩타이드(항-CCP) 항체의 존재는 면역 조절이상의 증거를 제공한다. 사이토카인, 예컨대 종양 괴사 인자(TNF: tumor necrosis factor), 인터류킨-1(IL-1) 및 인터류킨-6(IL-6)이 RA에서 관찰된 관절 염증 및 연골 손상에서 역할을 한다고 인정된다.

[0006] 미국 류마티스 학회(ACR: American College of Rheumatology) 및 유럽 류마티스 학회(EULAR: European League Against Rheumatism)는 임상의가 RA를 갖는 대상체를 치료하기 위해 가이드라인을 제공하였다(예를 들어, Singh, 등 (2016) *Arthritis Care Res* 68(1):1-25; Smollen, 등 (2017) *Ann Rheum Dis* 0:1-18 참조). RA가 새로 진단된 대상체(미경험 대상체)에 대한 제1선 치료는 단독의 또는 글루코코르티코이드, 예컨대 프레드니손과 조합된 종래의 합성(cs) 질환 완화 항류마티스 약물(DMARD: disease modifying anti-rheumatic drug), 예를 들어 메토트렉세이트(MTX)에 의한 치료이다. 그러나, 대상체의 약 50%에서, 질환 활성도는 csDMARD에 의한 치료에 의해 효과적으로 제어되지 않고, TNF-알파 억제제 치료는 csDMARD 치료와 조합된다(Rohr, 등 (2017) *Arthritis Care & Res* 69(6):794). 그러나, 다수의 나라에 걸쳐 실세계 임상 실행 및 처방 약물 등록소로부터의 증가하는 데이터는 생물학적 (b) DMARD가 의사의 결정으로 또는 환자 선호도 및/또는, 예를 들어 MTX 치료에 대한 불관용성 때문에 단일요법으로 흔히 사용된다는 것을 나타낸다(예를 들어, Catay, 등 (2016) *BMC Musculoskel Disord* (2016) 17:110 참조). 그럼에도 불구하고, 유의미한 수의 대상체는 이러한 치료에 부적절한 반응자, 비반응자 또는 불관용자이고, 관절 파괴를 포함하는 질환은 무수한 현재 이용 가능한 치료에도 불구하고 계속해서 진행된다.

[0007] 따라서, 당해 분야에서 제1선 치료를 확인하는 데 유용한 방법 및 조성물에 대한 필요가 있고, 이는 RA를 갖는 특정 대상체를 치료하기 위한 효과적인 단일요법일 것이다.

발명의 내용

[0008] 개요

[0009] 본 개시내용은 적어도 부분적으로 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분에 의한 높은 기준치 인터류킨-6(IL-6) 수준을 갖는 류마티스성 관절염(RA) 대상체의 치료가 메토트렉세이트(MTX) 또는 TNF α 억제제(예를 들어, 아달리무맙)에 의한 치료보다 제1선 치료로서 보다 효율적이라는 놀라운 발견에 기초한다.

[0010] 특히, 무작위화된 24주 MONARCH 임상 실험(NCT02332590)에 등록한 RA를 갖는 대상체로부터의 IL-6 수준의 분석은 고 기준치 IL-6 수준(예를 들어, 정상 상한의 약 3배(3xULN) 이상, 예를 들어 약 15 pg/ml 내지 약 800 pg/ml)의 삼분위에 해당하는 대상체가 아달리무맙, 아달리무맙 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맙) 또는 MTX 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙 투여에 임상적으로 의미 있는 반응을 아마 더욱 달성하였다는 것을 입증하였다. 이 효과는 급성기 반응물질(예를 들어, 28 관절을 사용한 질환 활성도 점수 및 C-반응성 단백질(DAS28-CRP))을 포함하고 급성기 반응물질(예를 들어, 건강 평가 설문지 장애 지수(HAQD1: Health Assessment Questionnaire Disability Index), 임상 질환 활성도 지수(CDAI: Clinical Disease Activity Index), 및/또는 부종 관절 수)을 배제한 모든 측정된 중

점에 걸쳐 관찰되었지만, 기준치로부터 IL-6 수준의 변화와 관련되지 않았다. 고 기준치 IL-6 수준(예를 들어, 정상 상한의 약 3배(3xULN) 이상, 예를 들어 약 15 pg/ml 내지 약 800 pg/ml)의 삼분위에 해당하는 대상체는 또한 아달리무맙, 아달리무맙 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맙) 또는 MTX 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙 투여에 반응하여 환자 보고 결과(PRO: patient reported outcome), 예를 들어 통증 VAS, SF-36 PCS, SF-36 MCS 및 FACIT-F 점수의 개선을 아마 더욱 달성하였다.

[0011] 또한, III상 MOBILITY 임상 실험(NCT01061736)에 등록한 RA를 갖는 대상체로부터의 IL-6 수준의 분석은 고 기준치 IL-6 수준(예를 들어, 정상 상한의 약 3배(3xULN) 이상, 예를 들어 약 15 pg/ml 내지 약 800 pg/ml)의 삼분위에 해당하는 대상체가 MTX 및 위약 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙 및 MTX의 투여에 임상적으로 의미 있는 반응을 아마 더욱 달성하였다는 것을 입증하였다. 분석은 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙 및 MTX 치료가 현재 이용 가능한 제1선 치료와 비교하여 ACR70 및 CDAI 및 HAQDI 관해를 달성하는 데 보다 효과적이지만, 기준치로부터의 IL-6 수준의 변화와 관련되지 않는다는 것을 입증하였다. 고 기준치 IL-6 수준(예를 들어, 정상 상한의 약 3배(3xULN) 이상, 예를 들어 약 15 pg/ml 내지 약 800 pg/ml)의 삼분위에 해당하는 대상체는 또한 아달리무맙, 아달리무맙 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맙) 또는 MTX 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙 투여에 반응하여 환자 보고 결과(PRO), 예를 들어 통증 VAS, SF-36 PCS, SF-36 MCS 및 FACIT-F 점수의 개선을 아마 더욱 달성하였다.

[0012] 더 나아가, III상 TARGET 임상 실험(NCT01709578) 또는 무작위화된 24주 MONARCH 임상 실험(NCT02332590)에 등록한 중양 피사 인자 억제제에 부적절한 반응 또는 불관용성을 갖는 RA 및 당뇨병을 갖는 대상체(예를 들어, RA 및 7 mmol/L 이상의 기준치 공복 글루코스 또는 6.5% 이상의 기준치 글리코실화 헤모글로빈(HbA1c)를 갖는 대상체)로부터의 IL-6 수준의 분석은 고 기준치 IL-6 수준(예를 들어, 정상 상한의 약 3배(3xULN) 이상, 예를 들어 약 15 pg/ml 내지 약 800 pg/ml)의 삼분위에 해당하는 대상체가 아달리무맙 또는 위약 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙의 투여 후에 당뇨병의 측정치, 예를 들어 HbA1c 수준에서의 임상적으로 의미 있는 반응을 아마 더욱 달성하였다는 것을 입증하였다.

[0013] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체로부터 얻은 샘플(들)에서 인터류킨 6(IL-6)의 수준을 결정하는 단계 및 대상체 샘플(들)에서의 IL-6의 수준이 높은 IL-6 수준, 예를 들어 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)인 것으로 결정되면 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.

[0014] 다른 양태에서, 본 발명은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 높은 IL-6RA를 갖는 대상체, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로

투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.

[0015] 다른 양태에서, 본 발명은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 것으로 이전에 확인된 대상체, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사털루맵, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.

[0016] 일 양태에서, 본 발명은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체에서 28 관절을 사용한 질환 활성화도 점수(DAS28) 관해를 달성하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사털루맵, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다. 일 실시형태에서, 대상체는 예를 들어 치료의 약 12주 후, 또는 치료의 24주 후 DAS28-CRP 관해, 예를 들어 약 2.6 미만의 DAS-CRP 점수를 달성한다.

[0017] 다른 양태에서, 본 발명은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체에서 임상 질환 활성화도 지수(CDAI) 관해를 달성하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사털루맵, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다. 일 실시형태에서, 대상체는 예를 들어 치료의 약 12주 후, 또는 치료의 24주 후 CDI 관해, 예를 들어 약 2.8 이상의 CDAI 점수를 달성한다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 발명은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체에서 ACR70 반응을 달성하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체에게 약 2주마다 1회

(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사틸루맙, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다. 대상체는 치료의 약 12주 후 또는 치료의 24주 후 ACR70 반응을 달성할 수 있다.

[0019] 일 양태에서, 본 발명은 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분으로 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 고 인터류킨 6(IL-6) 수준을 갖는 대상체, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사틸루맙, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.

[0020] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서 관절 손상을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 치료 미경험 대상체, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사틸루맙, 또는 이의 바이오시밀러를 단일요법으로서 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체에서 관절 손상을 억제하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 결과로서, 대상체는 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 변화, 예를 들어 0.25의 mTSS 점수에 의해 측정된 바대로 예를 들어 52주에 구조 손상의 진행의 억제를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 결과로서, 대상체는 예를 들어 52주에 mTSS에 의해 평가된 바대로 방사선촬영 진행의 대략 90%의 감소를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 적어도 24주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.6의 변화를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 적어도 52주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 1의 변화를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 적어도 24주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.2의 변화를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 적어도 52주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.3의 변화를 달성한다.

[0021] 다른 양태에서, 본 발명은 치료에 대한 불관용성 또는 부적절한 반응에 의해 생긴 대상체에서의 추가의 관절 손상을 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN

초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사틸루맙, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체에서의 추가의 관절 손상을 예방하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 결과로서, 대상체는 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 변화, 예를 들어 0.25의 mTSS 점수에 의해 측정된 바대로 예를 들어 52주에 구조 손상의 진행의 억제에 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 결과로서, 대상체는 예를 들어 52주에 mTSS에 의해 평가된 바대로 방사선촬영 진행의 대략 90%의 감소를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 적어도 24주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.6의 변화를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 적어도 52주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 1의 변화를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 적어도 24주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.2의 변화를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사틸루맙 치료의 적어도 52주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.3의 변화를 달성한다.

[0022] 일 양태에서, 본 발명은 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 것으로 의심되는 대상체가 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는지, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체인지를 결정하는 단계, 및 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사틸루맙, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.

[0023] 일 양태에서, 본 발명은 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 메토크렉세이트 불관용성 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체가 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는지, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체인지를 결정하는 단계, 및 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사틸루맙, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.

- [0024] 다른 양태에서, 본 발명은 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 메토타렉세이트 부적절한 반응자 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체가 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는지, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체인지를 결정하는 단계, 및 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0025] 일 양태에서, 본 발명은 류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체가 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리 또는 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제2 카테고리 중 어느 하나에 속하는 것으로 결정되도록 대상체로부터의 샘플(들)에서 IL-6의 수준을 결정하는 단계; 대상체가 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리인 경우 대상체에게 치료제를 배정하는 단계이되, 여기서 치료제는 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙, 또는 이의 바이오시밀러의 투여인 단계; 및 인간 IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여, 예를 들어 피하로 투여하여 류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0026] 다른 양태에서, 본 발명은 류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 각각의 대상체가 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리 또는 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제2 카테고리 중 어느 하나에 속하는 것으로 결정되도록 대상체로부터의 혈청 샘플에서 IL-6의 수준을 결정하는 단계; 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리에서의 대상체에게 치료제를 배정하는 단계이되, 여기서 치료제는 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙, 또는 이의 바이오시밀러의 투여인 단계; 및 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리에서의 대상체에게 투여, 예를 들어 피하로 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0027] 일 실시형태에서, 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리는 높은 수준의 IL-6, 예를 들어 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)에 상응한다.
- [0028] 일 실시형태에서, 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제2 카테고리는 보통 수준의 IL-6 및/또는 낮은 수준의 IL-6, 예를 들어 정상 상한의 약 1배(1xULN) 미만, 예를 들어 약 3xULN 미만, 예를 들어 약 1xULN 내지 약 3xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 미만, 예를 들어 약 35 pg/ml 미만, 예를 들어 약 1 pg/ml 내지 약 35 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)에 상응한다.
- [0029] 일 양태에서, 본 발명은 류마티스성 관절염을 갖는 대상체에서 DMARD에 의한 이전의 치료에 대한 불관용성 또는

부적절한 반응에 의해 생긴 추가의 관절 손상을 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체, 예를 들어 RA 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN, 예를 들어 약 3xULN 초과, 예를 들어 약 3xULN 내지 70xULN의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준); 또는 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml, 예를 들어 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체를 선택하는 단계, 및 대상체에게 약 2주마다 1회(q2w) 치료학적 유효량, 예를 들어 약 75 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 200 mg, 예컨대 약 200 mg의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙, 또는 이의 바이오시밀러를 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 대상체에서의 추가의 관절 손상을 예방하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 결과로서, 대상체는 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 변화, 예를 들어 0.25의 mTSS 점수에 의해 측정된 바대로 예를 들어 52주에 구조 손상의 진행의 억제를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 결과로서, 대상체는 예를 들어 52주에 mTSS에 의해 평가된 바대로 방사선촬영 진행의 대략 90%의 감소를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 적어도 24주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.6의 변화를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 적어도 52주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 1의 변화를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 적어도 24주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.2의 변화를 달성한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 적어도 52주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.3의 변화를 달성한다.

- [0030] 일 실시형태에서, 대상체는 RA를 갖는 것으로 의심된다. 다른 실시형태에서, 대상체는 류마티스성 관절염을 갖는 것으로 의심되고, 상기 방법은 대상체가 높은 IL-6RA를 갖는지를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 대상체는 RA 및 당뇨병을 갖는 것으로 의심된다. 다른 실시형태에서, 대상체는 류마티스성 관절염 및 당뇨병을 갖는 것으로 의심되고, 상기 방법은 대상체가 높은 IL-6RA를 갖는지를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 대상체는 류마티스성 관절염 및 당뇨병을 갖는 것으로 의심되고, 상기 방법은 대상체가 높은 IL-6RA 및 당뇨병을 갖는지를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0031] RA(또는 RA 및 당뇨병)을 갖는 것으로 의심되는 대상체가 높은 IL-6RA를 갖는지를 결정하는 방법은 적혈구 침강 속도(ESR); C-반응성 단백질(CRP) 수준; 온혈구수(CBC); 류마티스성 인자(RF)의 수준; 항핵 항체(ANA)의 수준; 항-사이클릭 시트룰린화 펩타이드(항-CCP)의 수준; 항-돌연변이된 시트룰린화 비멘틴(항-MCV)의 수준; 글리코실화 헤모글로빈(HbA1c)의 수준; 및 IL-6의 수준을 포함할 수 있다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 대상체는 RA를 갖는 것으로 이전에 진단된다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 대상체는 RA를 갖는 것으로 이전에 진단되고, 당뇨병을 갖는 것으로 이전에 진단된다.
- [0034] 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 미경험 RA 대상체이다.
- [0035] 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 미경험 RA 대상체 및 치료 미경험 당뇨병 대상체이다.
- [0036] 다른 실시형태에서, 대상체는 RA를 치료하기 위한 하나 이상의 치료제, 예컨대 질환-완화 항류마티스성 약물(DMARD)이 이전에 투여된다. 다른 실시형태에서, 대상체는 당뇨병을 치료하기 위한 하나 이상의 치료제가 이전에 투여된다.
- [0037] 일 실시형태에서, 대상체는 류마티스성 관절염 및 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 치료는 당뇨병의 측정치, 예를 들어 HbA1c의 임상 개선, 예를 들어 기준치 HbA1c 수준으로부터 HbA1c 수준을 약 0.4% 감소시킨다.
- [0038] 대상체에게 투여되는 DMARD는 종래의 합성(cs) DMARD, 예를 들어 메토타렉세이트(MTX), 레플루노마이드, 또는 설파살라진 중 하나 이상; 생물학적 (b) DMARD 중 하나 이상, 예를 들어 종양 괴사 인자(TNF)-억제제, 예컨대, 아달리무맙, 세르틀리주맙 페골, 에타네르셉트, 골리무맙, 인플릭시맙, 또는 이의 바이오시밀러, 아바타셉트,

리톡시맙, 토실리주맙, 클라자키주맙 또는 시루쿠맙, 또는 이의 바이오시밀러 중 하나 이상; 및/또는 표적화된 합성(ts) DMARD, 예를 들어 야누스 키나제(Jak) 억제제, 예컨대 토파시티닙 또는 바리시티닙 중 하나 이상일 수 있다.

[0039] 다른 실시형태에서, RA를 치료하기 위한 하나 이상의 치료제는 글루코코르티코이드이다.

[0040] 대상체는 DMARD 부적절한 반응자(DMARD-IR) 대상체; DMARD 불관용성 대상체; TNF 억제제 부적절한 반응자 대상체; 또는 TNF 억제제 불관용성 대상체일 수 있다.

[0041] 대상체 샘플(들)은 유체 샘플, 예컨대 혈액 샘플, 예를 들어 혈청 샘플일 수 있다.

[0042] IL-6의 수준은 ELISA 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0043] 일 실시형태에서, 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 완전 인간 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이다.

[0044] 다른 실시형태에서, 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 서열 번호 3/11; 227/229; 19/27; 231/233; 35/43; 51/59; 67/75; 83/91; 99/107; 115/123; 131/139; 147/155; 239/155; 241/155; 163/171; 179/187; 235/237; 195/203; 및 211/219로 이루어진 군으로부터 선택된 HCVR/LCVR 서열 쌍으로부터의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함한다.

[0045] 또 다른 실시형태에서, 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 서열 번호 19/27의 HCVR/LCVR 서열 쌍으로부터의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함한다.

[0046] 일 실시형태에서, 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 각각 서열 번호 21, 23 및 25를 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열 및 각각 서열 번호 29, 31 및 33을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함한다.

[0047] 일 실시형태에서, 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 HCVR 및 서열 번호 27의 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다.

[0048] 다른 실시형태에서, 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 사릴루맙, 또는 이의 바이오시밀러이다.

[0049] 일 실시형태에서, 항-IL6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 약제학적 조성물로 대상체에게 투여된다.

[0050] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 프리필드 주사기에 존재한다.

[0051] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 75 mg 내지 약 300 mg의 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 포함한다.

[0052] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 45 mM 아르기닌, 약 21 mM 히스티딘, 약 0.2% w/v 폴리소르베이트-20 및 약 5% w/v 수크로스를 포함한다.

[0053] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 2주마다 1회(q2w) 대상체에게 투여된다.

[0054] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 2주마다 1회(q2w) 약 200 mg의 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0055] 약제학적 조성물은 대상체에게 피하로 또는 정맥내로 투여될 수 있다.

[0056] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 피하로 대상체에게 투여된다.

[0057] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물 피하 투여는 자가 투여이다.

도면의 간단한 설명

[0058] **도 1**은 투여후 24주 및 52주에 위약 및 메토티렉세이트 또는 사릴루맙 및 메토티렉세이트가 투여된 IL-6 수준의 3개의 삼분위(즉, 저 IL-6 수준, 중 또는 중간 IL-6 수준, 또는 고 IL-6 수준을 갖는 대상체)의 각각에서의 대상체에서의 van der Heijde 변형 총 Sharp 점수(mTSS)의 기준치로부터의 평균 변화를 도시하는 그래프이다. 하기 표는 그래프에 작도된 시점의 수치 값을 제공한다.

도 2는 MOBILITY 및 MONARCH 연구 설계를 도식적으로 도시한다.

도 3은 MOBILITY 및 MONARCH 연구에서 대상체에 대한 기준치 IL-6 삼분위에 따른 기준치 질환 활성도를 도시하는 표이다.

도 4는 MOBILITY 연구에서 대상체에서의 기준치 IL-6 삼분위에 따른 mTSS의 평균 변화를 도시하는 그래프이다.

도 5는 MOBILITY 연구에서 대상체에서의 기준치 IL-6 삼분위에 따른 24주 및 52주 효능을 도시하는 그래프이다.

도 6은 MOBILITY 연구에서 대상체에서의 효능 매개변수에 대한 교차비를 도시하는 표이다.

도 7은 MONARCH 연구에서 대상체에서의 기준치 IL-6 삼분위에 따른 24주 효능을 도시하는 그래프이다.

도 8은 MONARCH 연구에서 대상체에서의 기준치 IL-6 삼분위에 따른 반응을 도식적으로 도시한다.

도 9는 MONARCH 연구에서 대상체에서의 효능 매개변수에 대한 교차비를 도시하는 표이다.

도 10a는 MOBILITY 및 MONARCH 연구에서 대상체에서의 기준치 IL-6 또는 CRP에 따른 반응의 비교를 도시하는 표이다.

도 10b는 고 기준치 IL-6이 치료에 대한 반응을 예측하는 데 있어서 높은 CRP보다 양호하다는 것을 도시하는 표이다.

도 11a는 MOBILITY 및 MONARCH 연구에서 대상체에서의 고 IL-6 삼분위에서의 비교자에 대한 치료 차이의 일치도를 도시하는 표이다.

도 11b는 (고 IL-6 삼분위에서의 그룹 차이 사이에) 많은 종점에 걸쳐 MOBILITY 및 MONARCH 연구에서의 고 IL-6 하위그룹에서의 치료 차이의 일관성을 도시하는 표이다.

도 12는 MOBILITY 및 MONARCH 연구에서 IL-6 삼분위에 의한 치료-응급 부작용의 발생률을 도시하는 표이다.

도 13은 MOBILITY 및 MONARCH 임상 실험의 설계를 도시한다. N = 각각의 치료 그룹에서 무작위화된 환자의 수. ACR20, 미국 류마티스 학회 기준(American College of Rheumatology criteria)에 따른 20% 이상의 개선을 달성한 환자의 비율; DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수; ESR, 적혈구 침강 속도; HAQ-DI, 건강 평가 설문지-장애 지수; mTSS, 변형 총 Sharp 점수; MTX, 메토트렉세이트; q2w, 2주마다.

도 14a, 도 14b 및 도 14c는 MOBILITY 연구에서 기준치 IL-6 삼분위(14A) 저, (14B) 중 및 (14C) 고에 따른 mTSS의 평균 변화를 도시하는 그래프이다. 주마다 MTX 및 사릴루맵을 받은 모든 환자는 q2w 투여되었다. IL-6, 인터류킨-6; mTSS, 변형 총 Sharp 점수; MTX, 메토트렉세이트; q2w, 2주마다; SD, 표준 편차.

도 15a-도 15b는 MOBILITY 연구에서 기준치 IL-6 삼분위에 따라 (A) 24주 및 (B) 52주에 반응자의 비율을 도시하는 막대 그래프이다. ACR20/50/70, 미국 류마티스 학회 기준에 따른 $\geq 20/50/70\%$ 개선을 달성한 환자; CDAI, 임상 질환 활성도 지수; CRP, C-반응성 단백질; DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수; HAQ-DI, 건강 평가 설문지-장애 지수; IL-6, 인터류킨-6; MTX, 메토트렉세이트; q2w, 2주마다.

도 16a, 도 16a, 도 16b 및 도 16c는 기준치 IL-6 삼분위에 따른 24주에 통증 VAS 및 환자 전반 VAS의 변화를 도시하는 그래프이다 기준치 IL-6 삼분위에 따른 (A) 사릴루맵 200 mg 대 위약, (B) 사릴루맵 200 mg 대 아달리무맵 40 mg 및 (C) HAQ-DI의 변화. LS 평균은 고정 효과로서 기준치 PRO 값, 치료, 연구 무작위화 계층화 인자(연구 둘 다에 대한 영역 및 NCT01061736에 대해 이전의 생물학적 용도)에 의한 각각의 삼분위에서의 선형 회귀로부터 도출된다. * 고정 효과로서 치료, 기준치 PRO 값, 연구 무작위화 계층화 인자(연구 둘 다에 대한 영역 및 NCT01061736에 대해 이전의 생물학적 용도), 기준치에서의 IL-6 삼분위 및 기준치-치료-기준 상호작용에서의 IL-6 삼분위에 의한 선형 회귀를 사용한 공칭 IL-6 삼분위-치료-기준 상호작용 $p < 0.05$ (고 대 저). CI, 신뢰 구간; HAQ-DI, 건강 평가 설문지-장애 지수; IL-6, 인터류킨-6; LS, 최소 자승; PRO, 환자-보고 결과; VAS, 시각 아날로그 척도.

도 17a는 MONARCH 연구에서 24주에 아달리무맵 및 사릴루맵 반응자에 대한 고 대 저 기준치 IL-6 삼분위의 비율을 도시하는 막대 그래프이다. CDAI 관해를 달성한 ITT 집단에서의 낮은 수의 환자로 인해, 이 측정은 IL-6 삼분위에 의해 분석되지 않았다. ACR20/50/70, 미국 류마티스 학회 기준에 따른 $\geq 20/50/70\%$ 개선을 달성한 환자; CDAI, 임상 질환 활성도 지수; CRP, C-반응성 단백질; DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수; ESR, 적혈구 침강 속도; HAQ-DI, 건강 평가 설문지-장애 지수; IL-6, 인터류킨-6; ITT, 치료 의향; LDA, 저 질환 활성도; MTX, 메토트렉세이트; q2w, 2주마다.

도 17b는 MONARCH 연구에서 24주에 저 기준치 IL-6 삼분위 및 고 기준치 IL-6 삼분위 반응자에 대한 아달리무맵 대 사릴루맵의 비율을 도시한다. CDAI 관해를 달성한 ITT 집단에서의 낮은 수의 환자로 인해, 이 측정은 IL-6 삼분위에 의해 분석되지 않았다. ACR20/50/70, 미국 류마티스 학회 기준에 따른 $\geq 20/50/70\%$ 개선을 달성한 환

자; CDAI, 임상 질환 활성화도 지수; CRP, C-반응성 단백질; DAS28, 28 관절의 질환 활성화도 점수; ESR, 적혈구 침강 속도; HAQ-DI, 건강 평가 설문지-장애 지수; IL-6, 인터류킨-6; ITT, 치료 의향; LDA, 저 질환 활성화도; MTX, 메토트렉세이트; q2w, 2주마다.

도 18a는 IL-6 삼분위에 의한 SF-36 PCS 점수 종점에 대한 기준치로부터의 최소 자승 평균 24주 변화를 도시하는 그래프이다. *기준으로서 저 삼분위를 사용한 IL-6 삼분위-치료-기준 상호작용에 대한 $P < 0.05$ 유의도. 아달리루맵: 저 삼분위: n=45; 중 삼분위: n=53; 고 삼분위: n=54; 사릴루맵: 저 삼분위: n=55; 중 삼분위: n=47; 고 삼분위: n=46.

도 18b는 IL-6 삼분위에 의한 아침 강직 기간 VAS 점수 종점에 대한 기준치로부터의 최소 자승 평균 24주 변화를 도시하는 그래프이다. *기준으로서 저 삼분위를 사용한 IL-6 삼분위-치료-기준 상호작용에 대한 $P < 0.05$ 유의도. 아달리루맵: 저 삼분위: n=45; 중 삼분위: n=53; 고 삼분위: n=54; 사릴루맵: 저 삼분위: n=55; 중 삼분위: n=47; 고 삼분위: n=46.

도 18c는 IL-6 삼분위에 의한 FACIT-피로 점수 종점에 대한 기준치로부터의 최소 자승 평균 24주 변화를 도시하는 그래프이다. *기준으로서 저 삼분위를 사용한 IL-6 삼분위-치료-기준 상호작용에 대한 $P < 0.05$ 유의도. 아달리루맵: 저 삼분위: n=45; 중 삼분위: n=53; 고 삼분위: n=54; 사릴루맵: 저 삼분위: n=55; 중 삼분위: n=47; 고 삼분위: n=46.

도 19는 IL-6 삼분위에 의한 아달리루맵 및 사릴루맵(조합 기준치† 및 주 24)에 대한 평균 SF-36 도메인 점수를 도시한다. 기준으로서 저 삼분위를 사용한 IL-6 삼분위-치료-기준 상호작용 상호작용에 대한 p 값은 PF를 제외하고 임의의 SF-36 도메인에 대해 유의미하지 않았다. § 각각의 IL-6 삼분위 내에 기준치로부터의 최소 자승 평균 변화($p < 0.05$)에서의 유의미한 그룹간 차이. † 기준치 조합 점수가 제시되고, 각각의 그룹에 대한 기준치로부터의 변화는 도면 단독으로부터 추론될 수 없다. 각각의 10점 간격은 SF-36 도메인 점수에 대해 MCID를 2회 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059]

본 개시내용은 적어도 부분적으로 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분에 의한 높은 기준치 인터류킨-6(IL-6) 수준을 갖는 류마티스성 관절염(RA) 대상체의 치료가 메토트렉세이트(MTX), 아달리루맵, 또는 아달리루맵 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맵)에 의한 치료보다 제1선 치료로서 보다 효율적이라는 놀라운 발견에 기초한다. 환자 보고 결과 삶의 질 측정이 메토트렉세이트(MTX), 아달리루맵, 또는 아달리루맵 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맵)에 의해 치료된 대상체와 비교하여 제1선 치료로서의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분에 의해 치료된 높은 기준치 인터류킨-6(IL-6) 수준을 갖는 류마티스성 관절염(RA) 대상체에서 개선되었다는 것이 또한 놀랍게도 발견되었다.

[0060]

특히, 무작위화된 24주 MONARCH 임상 실험(NCT02332590)에 등록한 RA를 갖는 대상체로부터의 IL-6 수준의 분석은 고 기준치 IL-6 수준의 삼분위(예를 들어, 정상 상한의 약 3배(3xULN) 이상, 예를 들어 약 15 pg/ml 내지 약 800 pg/ml)에 해당하는 대상체가 아달리루맵, 아달리루맵 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맵) 또는 MTX 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맵 투여에 임상적으로 의미 있는 반응을 아마 더욱 달성하였다는 것을 입증하였다. 이 효과는 급성기 반응물질(예를 들어, 28 관절을 사용한 질환 활성화도 점수 및 C-반응성 단백질(DAS28-CRP))을 포함하고 급성기 반응물질(예를 들어, 건강 평가 설문지 장애 지수(HAQD1), 임상 질환 활성화도 지수(CDAI), 및/또는 부종 관절 수)를 배제한 모든 측정된 종점에 걸쳐 관찰되었지만, 기준치로부터의 IL-6 수준의 변화와 관련되지 않았다. 고 기준치 IL-6 수준의 삼분위(예를 들어, 정상 상한의 약 3배(3xULN) 이상, 예를 들어 약 15 pg/ml 내지 약 800 pg/ml)에 해당하는 대상체는 또한 아달리루맵, 아달리루맵 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맵) 또는 MTX 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맵 투여에 반응하여 환자 보고 결과(PRO), 예를 들어 통증 VAS, SF-36 PCS, SF-36 MCS 및 FACIT-F 점수의 개선을 아마 더욱 달성하였다.

[0061]

또한, III상 MOBILITY 임상 실험(NCT01061736)에 등록한 RA를 갖는 대상체로부터의 IL-6 수준의 분석은 고 기준치 IL-6 수준(예를 들어, 정상 상한의 약 3배(3xULN) 이상, 예를 들어 약 15 pg/ml 내지 약 800 pg/ml)의 삼분위에 해당하는 대상체가 MTX 및 위약 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어

어 사릴루맵 및 MTX의 투여에 임상적으로 의미 있는 반응을 아마 더욱 달성하였다는 것을 입증하였다. 분석은 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맵 및 MTX 치료가 현재 이용 가능한 제1선 치료와 비교하여 ACR70 및 CDAI 및 HAQDI 관해를 달성하는 데 보다 효과적이지만, 기준치로부터의 IL-6 수준의 변화와 관련되지 않는다는 것을 입증하였다. 고 기준치 IL-6 수준의 삼분위(예를 들어, 정상 상한의 약 3배(3xULN) 이상, 예를 들어 약 15 pg/ml 내지 약 800 pg/ml)에 해당하는 대상체는 또한 아달리무맵, 아달리무맵 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맵) 또는 MTX 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맵 투여에 반응하여 환자 보고 결과(PRO), 예를 들어 통증 VAS, SF-36 PCS, SF-36 MCS 및 FACIT-F 점수의 개선을 아마 더욱 달성하였다.

[0062] 더 나아가, III상 TARGET 임상 실험(NCT01709578) 또는 무작위화된 24주 MONARCH 임상 실험(NCT02332590)에 등록한 중양 피사 인자 억제제에 부적절한 반응 또는 불관용성을 갖는 RA 및 당뇨병을 갖는 대상체(예를 들어, RA 및 7 mmol/L 이상의 기준치 공복 글루코스 또는 6.5% 이상의 기준치 글리코실화 헤모글로빈(HbA1c)을 갖는 대상체)로부터의 IL-6 수준의 분석은 고 기준치 IL-6 수준(예를 들어, 정상 상한의 약 3배(3xULN) 이상, 예를 들어 약 15 pg/ml 내지 약 800 pg/ml)의 삼분위에 해당하는 대상체가 아달리무맵 또는 위약 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맵의 투여 후에 당뇨병의 측정치, 예를 들어 HbA1c 수준에서의 임상적으로 의미 있는 반응, 예를 들어 기준치 HbA1c 수준으로부터의 약 0.4% HbA1c 수준의 감소를 아마 더욱 달성하였다는 것을 입증하였다.

[0063] 본 개시내용의 다양한 양태는 하기 하위부문에 더 자세히 기재되어 있다:

[0064] I. 정의

[0065] 본원에 사용된 바와 같이, 각각의 하기 용어는 이의 부문에서 이와 연관된 의미를 갖는다.

[0066] 관사 "하나(a)" 및 "일(an)"은 관사의 문법적 목적어의 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 지칭하도록 본원에 사용된다. 예에 의해, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과 요소의 요소를 의미한다.

[0067] 용어 "결정하는"은 샘플에서 IL-6의 존재 또는 부재의 검출 및/또는 샘플에서 IL-6의 양의 정량화를 포함하는 방법을 의미한다. 측정은 당해 분야에 공지된 방법 및 본원에 추가로 기재된 것에 의해 달성될 수 있다.

[0068] 용어 "인터류킨 6의 수준" 또는 "IL-6의 수준"은 시험되는 샘플에 존재하는 IL-6 단백질의 양을 지칭한다. 일 실시형태에서, IL-6의 수준은 절대 수준 또는 양(예를 들어, pg/ml)이다. 다른 실시형태에서, IL-6의 수준은 상대 수준 또는 양(예를 들어, 신호의 상대 강도)이다.

[0069] 본원에 상호교환적으로 사용된 용어 "높은 IL-6 수준" 및 "높은 인터류킨-6 수준"은 아달리무맵, 아달리무맵 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맵) 또는 MTX 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맵의 투여 후에 임상적으로 의미 있는 반응, 예를 들어 DAS28-CRP 관해, CDAI 관해, ACR70 반응, 관절 손상, 예를 들어 추가의 관절 손상의 억제를 아마 더욱 달성할 것 같은; 및 또는 MTX 및 위약 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맵의 투여, 및 MTX 투여에 대한 임상적으로 의미 있는 반응, 예를 들어 DAS28-CRP 관해, CDAI 관해, ACR70 반응, 관절 손상, 예를 들어 추가의 관절 손상의 억제를 아마 더욱 달성할 것 같은, 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체 (또는 RA 및 당뇨병을 갖는 대상체)로부터의 샘플(들)에서의 IL-6의 수준인 대상체로부터의 샘플(들)에서의 IL-6의 수준을 지칭한다.

[0070] 다른 실시형태에서, 높은 IL-6 수준은 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과; 약 1.75xULN 초과; 약 2xULN; 약 2.25xULN; 약 2.5xULN; 약 2.75xULN; 약 2.80xULN; 약 2.85xULN; 약 2.90xULN; 약 2.95xULN; 또는 약 3xULN 초과이다. 대상체의 혈청에서의 IL-6의 정상 상한은 약 12.5 pg/ml이다. 상기 언급된 범위 및 값에 중간인 범위 및 값은 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0071] 다른 실시형태에서, 높은 IL-6 수준은 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 20 pg/ml; 25 pg/ml; 30 pg/ml; 35 pg/ml; 40 pg/ml; 45 pg/ml; 50 pg/ml; 55 pg/ml; 60 pg/ml; 65 pg/ml; 70 pg/ml; 75 pg/ml; 80 pg/ml; 85 pg/ml; 90 pg/ml; 95 pg/ml; 100 pg/ml; 105 pg/ml; 110 pg/ml; 120 pg/ml; 130 pg/ml; 140 pg/ml; 150 pg/ml; 160 pg/ml; 170 pg/ml; 180 pg/ml; 190 pg/ml; 200 pg/ml; 210 pg/ml; 220 pg/ml; 230 pg/ml; 240 pg/ml; 250 pg/ml; 260 pg/ml; 270 pg/ml; 280 pg/ml; 290 pg/ml; 300 pg/ml; 310 pg/ml; 320 pg/ml; 330 pg/ml; 340 pg/ml; 350 pg/ml; 360 pg/ml; 370 pg/ml; 380 pg/ml; 390 pg/ml; 400 pg/ml; 410 pg/ml; 420 pg/ml; 430 pg/ml; 440 pg/ml; 450 pg/ml; 460 pg/ml; 470 pg/ml; 480 pg/ml; 490 pg/ml; 500 pg/ml; 510 pg/ml; 520 pg/ml; 530 pg/ml; 540 pg/ml; 550 pg/ml; 560 pg/ml; 570 pg/ml; 580 pg/ml; 590 pg/ml; 600

pg/ml; 610 pg/ml; 620 pg/ml; 630 pg/ml; 640 pg/ml; 650 pg/ml; 660 pg/ml; 670 pg/ml; 680 pg/ml; 690 pg/ml; 700 pg/ml; 710 pg/ml; 720 pg/ml; 730 pg/ml; 740 pg/ml; 750 pg/ml; 760 pg/ml; 770 pg/ml; 780 pg/ml; 790 pg/ml; 또는 약 800 pg/ml; 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml; 약 20 내지 약 800 pg/ml; 약 25 내지 약 800 pg/ml; 약 30 내지 약 800 pg/ml; 약 35 내지 약 800 pg/ml; 약 40 내지 약 800 pg/ml; 약 45 내지 약 800 pg/ml; 약 50 내지 약 800 pg/ml; 약 55 내지 약 800 pg/ml; 약 60 내지 약 800 pg/ml; 약 65 내지 약 800 pg/ml; 약 70 내지 약 800 pg/ml; 약 75 내지 약 800 pg/ml; 약 80 내지 약 800 pg/ml; 약 85 내지 약 800 pg/ml; 약 90 내지 약 800 pg/ml; 약 95 내지 약 800 pg/ml; 약 100 내지 약 800 pg/ml; 약 105 내지 약 800 pg/ml; 약 15 내지 약 800 pg/ml; 약 20 내지 약 800 pg/ml; 약 25 내지 약 750 pg/ml; 약 30 내지 약 750 pg/ml; 약 40 내지 약 750 pg/ml; 약 45 내지 약 750 pg/ml; 약 50 내지 약 750 pg/ml; 약 55 내지 약 750 pg/ml; 약 60 내지 약 750 pg/ml; 약 65 내지 약 750 pg/ml; 약 70 내지 약 750 pg/ml; 약 75 내지 약 750 pg/ml; 약 80 내지 약 750 pg/ml; 약 85 내지 약 750 pg/ml; 약 90 내지 약 750 pg/ml; 약 95 내지 약 750 pg/ml; 약 100 내지 약 750 pg/ml; 약 105 내지 약 750 pg/ml; 약 15 내지 약 800 pg/ml; 약 20 내지 약 800 pg/ml; 약 25 내지 약 700 pg/ml; 약 30 내지 약 700 pg/ml; 약 40 내지 약 700 pg/ml; 약 45 내지 약 700 pg/ml; 약 50 내지 약 700 pg/ml; 약 55 내지 약 700 pg/ml; 약 60 내지 약 700 pg/ml; 약 65 내지 약 700 pg/ml; 약 70 내지 약 700 pg/ml; 약 75 내지 약 700 pg/ml; 약 80 내지 약 700 pg/ml; 약 85 내지 약 700 pg/ml; 약 90 내지 약 700 pg/ml; 약 95 내지 약 700 pg/ml; 약 100 내지 약 700 pg/ml; 또는 약 105 내지 약 700 pg/ml이다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6 수준은 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 약 800 pg/ml이다. 상기 언급된 범위 및 값에 중간인 범위 및 값은 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0072] "고 인터류킨 6 류마티스성 관절염" 또는 "높은 IL-6RA"를 갖는 대상체(예를 들어, RA 질환 중증도의 제1 카테고리 속하는 대상체)(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")는, 일 실시형태에서 IL-6의 높은 수준을 갖고, 아달리루맙, 아달리루맙 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맙) 또는 MTX 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙의 투여 후에 임상적으로 의미 있는 반응을 아마 더욱 달성할 것 같은; 및/또는 MTX 및 위약 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙의 투여, 및 MTX 투여에 대한 임상적으로 의미 있는 반응을 아마 더욱 달성할 것 같은 RA를 갖는 대상체이다.

[0073] 다른 실시형태에서, 높은 IL-6RA(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")를 갖는 대상체는 류마티스성 관절염 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 초과; 약 1.75xULN; 약 2xULN; 약 2.25xULN; 약 2.5xULN; 약 2.75xULN; 또는 약 3xULN, 예를 들어 약 1.5xULN 내지 70xULN; 약 1.75xULN 내지 70xULN; 약 2xULN 내지 70xULN; 약 2.5xULN 내지 70xULN; 약 2.75xULN 내지 70xULN; 약 3xULN 내지 70xULN; 약 1.5xULN 내지 60xULN; 약 1.75xULN 내지 60xULN; 약 2xULN 내지 60xULN; 약 2.5xULN 내지 60xULN; 약 2.75xULN 내지 60xULN; 약 3xULN 내지 60xULN; 약 1.5xULN 내지 50xULN; 약 1.75xULN 내지 50xULN; 약 2xULN 내지 50xULN; 약 2.5xULN 내지 50xULN; 약 2.75xULN 내지 50xULN; 약 3xULN 내지 50xULN; 약 1.5xULN 내지 40xULN; 약 1.75xULN 내지 40xULN; 약 2xULN 내지 40xULN; 약 2.5xULN 내지 40xULN; 약 2.75xULN 내지 40xULN; 약 3xULN 내지 40xULN; 약 1.5xULN 내지 30xULN; 약 1.75xULN 내지 30xULN; 약 2xULN 내지 30xULN; 약 2.5xULN 내지 30xULN; 약 2.75xULN 내지 30xULN; 약 3xULN 내지 30xULN; 약 1.5xULN 내지 20xULN; 약 1.75xULN 내지 20xULN; 약 2xULN 내지 20xULN; 약 2.5xULN 내지 20xULN; 약 2.75xULN 내지 20xULN; 약 3xULN 내지 20xULN; 약 1.5xULN 내지 10xULN; 약 1.75xULN 내지 10xULN; 약 2xULN 내지 10xULN; 약 2.5xULN 내지 10xULN; 약 2.75xULN 내지 10xULN; 약 3xULN 내지 10xULN의 IL-6 수준을 갖는 대상체이다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")를 갖는 대상체는 류마티스성 관절염 및 정상 상한의 약 3배(3xULN) 초과; 예를 들어 약 3xULN 내지 약 70xULN의 IL-6 수준을 갖는 대상체이다.

[0074] 상기 언급된 범위 및 값에 중간인 범위 및 값은 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0075] 또 다른 실시형태에서, 높은 IL-6RA(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")를 갖는 대상체는 류마티스성 관절염 및 약 15 pg/ml 초과, 예를 들어 약 20 pg/ml; 25 pg/ml; 30 pg/ml; 35 pg/ml; 40 pg/ml; 45 pg/ml; 50 pg/ml; 55 pg/ml; 60 pg/ml; 65 pg/ml; 70 pg/ml; 75 pg/ml; 80 pg/ml; 85 pg/ml; 90 pg/ml; 95 pg/ml; 100 pg/ml; 105 pg/ml; 110 pg/ml; 120 pg/ml; 130 pg/ml; 140 pg/ml; 150 pg/ml; 160 pg/ml; 170 pg/ml; 180 pg/ml; 190 pg/ml; 200 pg/ml; 210 pg/ml; 220 pg/ml; 230 pg/ml; 240 pg/ml; 250 pg/ml; 260 pg/ml; 270 pg/ml; 280 pg/ml; 290 pg/ml; 300 pg/ml; 310 pg/ml; 320 pg/ml; 330 pg/ml; 340 pg/ml; 350 pg/ml; 360 pg/ml; 370 pg/ml; 380 pg/ml; 390 pg/ml; 400 pg/ml; 410 pg/ml; 420 pg/ml; 430 pg/ml; 440 pg/ml; 450 pg/ml; 460 pg/ml; 470 pg/ml; 480 pg/ml; 490 pg/ml; 500 pg/ml; 510 pg/ml; 520 pg/ml; 530 pg/ml; 540 pg/ml; 550

pg/ml; 560 pg/ml; 570 pg/ml; 580 pg/ml; 590 pg/ml; 600 pg/ml; 610 pg/ml; 620 pg/ml; 630 pg/ml; 640 pg/ml; 650 pg/ml; 660 pg/ml; 670 pg/ml; 680 pg/ml; 690 pg/ml; 700 pg/ml; 710 pg/ml; 720 pg/ml; 730 pg/ml; 740 pg/ml; 750 pg/ml; 760 pg/ml; 770 pg/ml; 780 pg/ml; 790 pg/ml; 또는 약 800 pg/ml; 예를 들어 약 15 내지 약 800 pg/ml; 약 20 내지 약 800 pg/ml; 약 25 내지 약 800 pg/ml; 약 30 내지 약 800 pg/ml; 약 35 내지 약 800 pg/ml; 약 40 내지 약 800 pg/ml; 약 45 내지 약 800 pg/ml; 약 50 내지 약 800 pg/ml; 약 55 내지 약 800 pg/ml; 약 60 내지 약 800 pg/ml; 약 65 내지 약 800 pg/ml; 약 70 내지 약 800 pg/ml; 약 75 내지 약 800 pg/ml; 약 80 내지 약 800 pg/ml; 약 85 내지 약 800 pg/ml; 약 90 내지 약 800 pg/ml; 약 95 내지 약 800 pg/ml; 약 100 내지 약 800 pg/ml; 약 105 내지 약 800 pg/ml; 약 25 내지 약 750 pg/ml; 약 30 내지 약 750 pg/ml; 약 40 내지 약 750 pg/ml; 약 45 내지 약 750 pg/ml; 약 50 내지 약 750 pg/ml; 약 55 내지 약 750 pg/ml; 약 60 내지 약 750 pg/ml; 약 65 내지 약 750 pg/ml; 약 70 내지 약 750 pg/ml; 약 75 내지 약 750 pg/ml; 약 80 내지 약 750 pg/ml; 약 85 내지 약 750 pg/ml; 약 90 내지 약 750 pg/ml; 약 95 내지 약 750 pg/ml; 약 100 내지 약 750 pg/ml; 약 105 내지 약 750 pg/ml; 약 25 내지 약 700 pg/ml; 약 30 내지 약 700 pg/ml; 약 40 내지 약 700 pg/ml; 약 45 내지 약 700 pg/ml; 약 50 내지 약 700 pg/ml; 약 55 내지 약 700 pg/ml; 약 60 내지 약 700 pg/ml; 약 65 내지 약 700 pg/ml; 약 70 내지 약 700 pg/ml; 약 75 내지 약 700 pg/ml; 약 80 내지 약 700 pg/ml; 약 85 내지 약 700 pg/ml; 약 90 내지 약 700 pg/ml; 약 95 내지 약 700 pg/ml; 약 100 내지 약 700 pg/ml; 또는 약 105 내지 약 700 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체(또는 RA 및 당뇨병을 갖는 대상체)이다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")를 갖는 대상체는 류마티스성 관절염(또는 RA 및 당뇨병) 및 약 35 pg/ml 초과, 예를 들어 약 35 pg/ml 내지 약 800 pg/ml의 IL-6 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체이다. 상기 언급된 범위 및 값에 중간인 범위 및 값은 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0076] 다른 실시형태에서, 높은 IL-6RA(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")를 갖는 대상체는 류마티스성 관절염(또는 RA 및 당뇨병을 갖는 대상체) 및 약 20 mg/L 초과, 예를 들어 약 20 mg/L; 25 mg/L; 30 mg/L; 35 mg/L; 40 mg/L; 45 mg/L; 50 mg/L; 55 mg/L; 60 mg/L; 65 mg/L; 70 mg/L; 75 mg/L; 80 mg/L; 85 mg/L; 90 mg/L; 95 mg/L; 100 mg/L; 105 mg/L; 110 mg/L; 120 mg/L; 130 mg/L; 140 mg/L; 150 mg/L; 160 mg/L; 170 mg/L; 180 mg/L; 190 mg/L; 200 mg/L; 210 mg/L; 220 mg/L; 230 mg/L; 240 mg/L; 250 mg/L; 260 mg/L; 270 mg/L; 280 mg/L; 290 mg/L; 300 mg/L; 310 mg/L; 320 mg/L; 330 mg/L; 340 mg/L; 350 mg/L; 360 mg/L; 370 mg/L; 380 mg/L; 390 mg/L; 또는 약 400 pg/ml; 예를 들어 약 15 내지 약 400 mg/L; 약 20 내지 약 400 mg/L; 약 25 내지 약 400 mg/L; 약 30 내지 약 400 mg/L; 약 35 내지 약 400 mg/L; 약 40 내지 약 400 mg/L; 약 45 내지 약 400 mg/L; 약 50 내지 약 400 mg/L; 약 55 내지 약 400 mg/L; 약 60 내지 약 400 mg/L; 약 65 내지 약 400 mg/L; 약 70 내지 약 400 mg/L; 약 75 내지 약 400 mg/L; 약 80 내지 약 400 mg/L; 약 85 내지 약 400 mg/L; 약 90 내지 약 400 mg/L; 약 95 내지 약 400 mg/L; 약 100 내지 약 400 mg/L; 약 105 내지 약 400 mg/L; 약 20 내지 약 350 mg/L; 약 25 내지 약 350 mg/L; 약 30 내지 약 350 mg/L; 약 40 내지 약 350 mg/L; 약 45 내지 약 350 mg/L; 약 50 내지 약 350 mg/L; 약 55 내지 약 350 mg/L; 약 60 내지 약 350 mg/L; 약 65 내지 약 350 mg/L; 약 70 내지 약 350 mg/L; 약 75 내지 약 350 mg/L; 약 80 내지 약 350 mg/L; 약 85 내지 약 350 mg/L; 약 90 내지 약 350 mg/L; 약 95 내지 약 350 mg/L; 약 100 내지 약 350 mg/L; 약 105 내지 약 350 mg/L; 약 20 내지 약 300 mg/L; 약 25 내지 약 300 mg/L; 약 30 내지 약 300 mg/L; 약 40 내지 약 300 mg/L; 약 45 내지 약 300 mg/L; 약 50 내지 약 300 mg/L; 약 55 내지 약 300 mg/L; 약 60 내지 약 300 mg/L; 약 65 내지 약 300 mg/L; 약 70 내지 약 300 mg/L; 약 75 내지 약 300 mg/L; 약 80 내지 약 300 mg/L; 약 85 내지 약 300 mg/L; 약 90 내지 약 300 mg/L; 약 95 내지 약 300 mg/L; 약 100 내지 약 300 mg/L; 또는 약 105 내지 약 300 mg/L의 C-반응성 단백질(CRP) 수준(예를 들어, 혈청 수준)을 갖는 대상체이다. 상기 언급된 범위 및 값에 중간인 범위 및 값은 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0077] 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염 또는 높은 IL-6RA(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")를 갖지 않는 대상체(예를 들어, RA 질환 중증도의 제2 카테고리에 속하는 대상체, 예를 들어 "IL-6의 보통의 수준"(또는 "IL-6의 중간 수준") 또는 "IL-6의 낮은 수준"을 갖는 대상체)는 일 실시형태에서 아달리무맙, 아달리무맙 이외의 TNF α 억제제(예를 들어, 에타네르셉트 또는 인플릭시맙) 또는 MTX 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙의 투여에 임상적으로 의미 있는 반응을 아마 덜 달성할 것 같은; 및 또는 MTX 및 위약 투여와 비교하여 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙의 투여, 및 MTX 투여에 대한 임상적으로 의미 있는 반응을 아마 덜 달성할 것 같은 IL-6의 수준 및 RA를 갖는 대상체이다.

[0078] 다른 실시형태에서, 높은 IL-6RA(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")를 갖지 않는 대상체(예를 들어, RA 질환 중증도의 제2 카테고리에 속하는 대상체, 예를 들어 "IL-6의 보통의 수준"(또는 "IL-6의 중간 수준") 또는 "IL-6의

낮은 수준"을 갖는 대상체)는 류마티스성 관절염(또는 RA 및 당뇨병) 및 정상 상한의 약 1.5배(1.5xULN) 미만; 약 1.75xULN 미만; 약 2xULN 미만; 약 2.25xULN 미만; 약 2.5xULN 미만; 약 2.75xULN 미만; 약 2.80xULN 미만; 약 2.85xULN 미만; 약 2.90xULN 미만; 약 2.95xULN 미만; 또는 약 3xULN 미만의 IL-6 수준을 갖는 대상체이다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")를 갖지 않는 대상체는 류마티스성 관절염 및 정상 상한의 약 3배(3xULN) 미만; 예를 들어 약 1xULN 내지 약 3xULN의 IL-6 수준을 갖는 대상체이다. 상기 언급된 범위 및 값에 중간인 범위 및 값은 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0079] 또 다른 실시형태에서, 높은 IL-6RA(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")를 갖지 않는 대상체(예를 들어, RA 질환 중 증도의 제2 카테고리)에 속하는 대상체, 예를 들어 "IL-6의 보통의 수준"(또는 "IL-6의 중간 수준") 또는 "IL-6의 낮은 수준"을 갖는 대상체)는 류마티스성 관절염(또는 RA 및 당뇨병) 및 약 35 pg/ml 미만, 예를 들어 약 35 pg/ml, 30 pg/ml, 25 pg/ml, 20 pg/ml, 15 pg/ml, 10 pg/ml, 5 pg/ml, 1 pg/ml, 예를 들어 약 1 내지 35 pg/ml, 약 1 내지 30 pg/ml, 약 1 내지 25 pg/ml, 약 1 내지 20 pg/ml, 약 1 내지 15 pg/ml, 약 1 내지 10 pg/ml; 또는 약 1 내지 5 pg/ml의 IL-6의 수준을 갖는 대상체이다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA(또는 "높은 IL-6RA 및 당뇨병")를 갖지 않는 대상체는 류마티스성 관절염(또는 RA 및 당뇨병) 및 약 35 pg/ml 미만, 예를 들어 약 1 내지 35 pg/ml의 IL-6의 수준을 갖는 대상체이다. 상기 언급된 범위 및 값에 중간인 범위 및 값은 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0080] "인터류킨 6" 또는 "IL-6"은 리간드-결합 IL-6R α 사슬(CD126), 및 신호-전달 성분 gp130(CD130이라고도 칭함)으로 이루어진 세포-표면 I형 사이토카인 수용체 복합체를 통해 신호전달하는 T 세포 및 대식세포에 의해 분비된 잘 공지된 사이토카인이다. CD130은 백혈병 억제 인자(LIF), 섬모 신경친화성 인자, 온코스타틴 M, IL-11 및 카디오토로핀-1을 포함하는 여러 사이토카인에 대한 혼한 신호 전달체이고, 대부분의 조직에서 가장 편재하게 발현된다. IL-6이 이의 수용체와 상호작용하므로, 이것은 gp130 및 IL-6R 단백질이 복합체를 형성하도록 촉발하여서 수용체를 활성화한다. 이 복합체는 소정의 전사 인자, 야누스 키나제(JAK) 및 전사 신호 전달자 및 활성자(STAT)를 통해 신호 전달 캐스케이드를 개시시키도록 gp130의 세포내 영역을 함께 합친다.

[0081] 대상체로부터 얻은 샘플(들)에서 IL-6의 수준을 결정하는 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있고, 상업적으로 이용 가능한 핵산 및 단백질 기반 검정을 포함한다. IL-6 수준을 결정하기 위한 예시적인 상업적으로 이용 가능한 단백질 기반 검정은 예를 들어 Quantikine IL-6 Immunoassay(R&D Systems Inc, 미국 미네소타주 미니애폴리스); Human IL-6 ELISA Kit(Thermo Fisher/Abcam/Biocompare/Cisbio/GE Healthcare); IL-6(인간) AlphaLISA Detection Kit(PerkinElmer); Bio-Plex Pro Human Cytokine IL-6 Assay(BIO-RAD); MSD - IL-6 Ultra Sensitive Assay(Meso Scale Discovery); ULX - IL-6 Ultrasensitive Singleplex Bead Kit(Invitrogen); 및 iLite® IL-6 Assay Ready Cells(Euro Diagnostica)를 포함한다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 또는 "대상체"는 인간 및 비인간 동물, 예를 들어 수의학적 환자를 지칭한다. 용어 "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유류 및 비포유류, 예컨대 비인간 영장류, 마우스, 토끼, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류 및 파충류를 포함한다. 일 실시형태에서, 대상체는 인간, 예를 들어 소아 및 성인 인간이다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "샘플"은 대상체로부터 단리된 유사한 세포 또는 조직, 및 대상체 내에 존재하는 조직, 세포 및 유체의 집합을 지칭한다. 용어 "샘플"은 임의의 신체 유체(예를 들어, 혈액 유체, 림프, 부인과학적 유체, 난종성 유체, 노, 눈 유체 및 기관기 세척액 및/또는 복막 세정에 의해 수집된 유체), 또는 대상체로부터의 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 조직 또는 세포는 대상체로부터 제거된다. 다른 실시형태에서, 조직 또는 세포는 대상체 내에 존재한다. 다른 대상체 샘플은 눈물, 혈청, 뇌척수액, 대변, 가래 및 세포 추출물을 포함한다. 일 실시형태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 다른 실시형태에서, 샘플은 혈청 샘플이다. 일 실시형태에서, 생물학적 샘플은 시험 대상체로부터의 단백질 분자를 함유한다. 다른 실시형태에서, 생물학적 샘플은 시험 대상체로부터의 mRNA 분자 또는 시험 대상체로부터의 게놈 DNA 분자를 함유할 수 있다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "28 관절을 사용한 질환 활성화도 점수" 또는 "DAS28"은 RA를 갖는 대상체에서 질환 활성화도의 잘 알려진 측정치이다. DAS28은 손, 손목, 팔꿈치, 어깨 및 무릎에서의 많은 관절이 어떻게 부종하고/하거나 압통이 있는지를 일반적으로 평가하는 복합 결과 측정; 염증의 정도를 측정하기 위한 혈액에서의 적혈구 침강 속도(ESR) 또는 C 반응성 단백질(CRP) 수준; 이들이 0일(매우 우수) 내지 10일(매우 불량)의 그 날짜에 어떻게 느끼는지를 평가하기 위한 환자의 시각 아날로그 점수(단순 측도)이다. DAS28 점수가 CRP의 수준을 포함할 때, 점수는 "DAS28-CRP 점수"라 칭해진다. DAS28 점수가 ESR의 수준을 포함할 때, 점수는 "DAS28-ESR 점수"라 칭해진다. DAS28 복합 점수는 하기 식을 이용하여 당업자에 의해 용이하게 평가되고 계산될 수 있다:

- [0085] $DAS28 = 0.56 * \sqrt{(TJC28)} + 0.28 * \sqrt{(SJC28)} + 0.70 * \ln(ESR) + 0.014 * GH$
- [0086] TJC28: 압통 28-관절 수(어깨, 팔꿈치, 손목, MCP, 엄지손가락 IP를 포함하는 PIP, 무릎)
- [0087] SJC28: 부종 28-관절 수(어깨, 팔꿈치, 손목, MCP, 엄지손가락 IP를 포함하는 PIP, 무릎)
- [0088] ESR: 적혈구 침강 속도(mm/h); C-반응성 단백질(CRP)은 ESR에 대한 대안으로 사용될 수 있다
- [0089] GH: 환자의 일반 건강 평가: VAS 1-10 cm(10 = 최대 활성)
- [0090] (예를 들어, 전체 내용이 본원에 참고로 명확히 포함된 Aletaha D, Smolen J. *Clin Exp Rheumatol* (2005) 23(Suppl 39):S100-S108 참조).
- [0091] 결과는 질환 활성도의 정도와 상관되는 DAS28 점수를 생성하도록 조합된다:
- [0092] DAS28-CRP < 2.6: 질환 관해
- [0093] DAS28-CRP 2.6 내지 3.2: 낮은 질환 활성도
- [0094] DAS28-CRP 3.2 내지 5.1: 보통의 질환 활성도
- [0095] DAS28-CRP >5.1: 높은 질환 활성도
- [0096] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임상 질환 활성도 지수" 또는 "CDAI"는 RA를 갖는 대상체에서 질환 활성도의 잘 알려진 측정치를 지칭한다. CDAI 복합 점수는 하기 식을 이용하여 당업자에 의해 용이하게 평가되고 계산될 수 있다:
- [0097] $CDAI = SJC(28) + TJC(28) + PGA + EGA$
- [0098] SJC(28): 부종 28-관절 수(어깨, 팔꿈치, 손목, MCP, 엄지손가락 IP를 포함하는 PIP, 무릎)
- [0099] TJC(28): 압통 28-관절 수(어깨, 팔꿈치, 손목, MCP, 엄지손가락 IP를 포함하는 PIP, 무릎)
- [0100] PGA: 환자 전반 질환 활성도(1-10의 척도(여기서, 10이 최대 활성도임)로 전체 RA 질환 활성도의 환자의 자가 평가).
- [0101] EGA: 평가자 전반 질환 활성도(1-10의 척도(여기서, 10이 최대 활성도임)로 전체 RA 질환 활성도의 평가자의 평가).
- [0102] 결과는 질환 활성도의 정도와 상관되는 CDAI를 생성하도록 조합된다:
- [0103] 관해 $CDAI \leq 2.8$
- [0104] 낮은 질환 활성도 $CDAI > 2.8$ 및 ≤ 10
- [0105] 보통 질환 활성도 $CDAI > 10$ 및 ≤ 22
- [0106] 높은 질환 활성도 $CDAI > 22$
- [0107] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "ACR70 반응"은 압통 및 부종 관절의 수의 적어도 70% 개선, 및 하기의 적어도 3개의 70% 개선의, 미국 류마티스 학회 기준에 기초한, 잘 공지된 측정치를 지칭한다: 질환 상태의 환자의 전반 평가; 환자의 통증 평가; 환자의 기능 평가-스탠포드 건강 평가 설문지(Stanford Health Assessment Questionnaire)를 사용하여 측정된-질환 상태의 의사의 전반 평가; 혈청 C-반응성 단백질 수준.
- [0108] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "FACIT 피로 척도"는 "만성 병 치료의 기능적 평가 - 피로"라고도 칭해진다. "FACIT-F" 등은 만성 병의 관리에 표적화된 건강 관련 삶의 질(HRQOL: health-related quality of life) 설문지의 집합의 일부인 잘 공지된 측정치를 지칭한다. FACIT-F 척도는 0 내지 52의 범위이다. 점수가 더 높을수록, 삶의 질이 더 양호하고; 30 미만의 점수는 중증 피로를 나타낸다.
- [0109] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "SF-36," "숏폼-36" 등은 환자 건강의 환자-보고 설문조사인 잘 공지된 36-항목을 지칭한다. SF-36은 8 척도의 점수로 이루어지고, 이는 이 부문에서 질문의 가중 합계이다. 각각의 척도는 각각의 질문이 동일한 가중을 보유한다는 추정으로 0 내지 100 척도로 직접 변환된다. 점수가 더 낮을수록 장애가 더하거나 삶의 질이 더 낮다. 점수가 더 높을수록, 장애가 덜하거나 삶의 질이 더 높고, 예를 들어 0의 점수는 최대 장애와 동등하고, 100의 점수는 비장애와 동등하다. 8개의 부문은 신체 기능(PF), 신체 통증(BP), 신체 건

강 문제(RP)로 인한 역할 제한, 개인 또는 감정 문제(RE)로 인한 역할 제한, 일반 정신 건강(MH), 사회 기능(SF), 에너지/피로 또는 활력(VIT) 및 일반 건강 지각(GH). 감정 웰빙 및 활력은 각각 일반 정신 건강 및 에너지/피로와 상호교환적으로 사용된다.

- [0110] SF-36에 의해 측정된 2개의 명확한 개념이 있다: 신체 성분 요약(Physical Component Summary)(PCS; "SF-36 PCS")로 표시된 신체 지수, 및 정신 성분 요약(Mental Component Summary)(MCS "SF-36 MCS")로 표시된 정신 지수.
- [0111] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "통증 시각 아날로그 점수" 또는 "통증 VAS" 점수는 통증 강도의 잘 공지된 1차원 측정치를 지칭한다. 이는 척도의 2의 말단 사이에 연속체를 나타내는 10-cm 선의 길이를 따른 하나의 점에 위치한 단일의 손으로 쓴 마크가 기록된 증상의 자가 보고 측정치에 기초한다 - 척도의 왼쪽 끝(0 cm)에서 "무통증" 및 척도의 오른쪽 끝(10 cm)에서 "최악의 통증. 환자의 마크에 대한 척도의 출발 점(왼쪽 끝)으로부터의 10 측정은 센티미터로 기록되고, 이의 통증으로 해석된다. 더 높은 점수는 더 큰 통증 강도를 나타낸다.
- [0112] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "수면 시각 아날로그 점수" 또는 "수면 VAS" 점수는 수면의 잘 공지된 1차원 측정치를 지칭한다. 이는 척도의 2의 말단 사이에 연속체를 나타내는 10-cm 선의 길이를 따른 하나의 점에 위치한 단일의 손으로 쓴 마크가 기록된 증상의 자가 보고 측정에 기초한다 - 척도의 왼쪽 끝(0 cm)에서 "양호한 수면" 및 척도의 오른쪽 끝(10 cm)에서 "나쁜 수면. 환자의 마크에 대한 척도의 출발 점(왼쪽 끝)으로부터의 10 측정은 센티미터로 기록된다. 더 높은 점수는 더 큰 나쁜 수면을 나타낸다.
- [0113] 본원에서 "당뇨병"으로도 칭해지는 "2형 당뇨병"은 말초 인슐린 저항성 및 췌장 베타 세포에 의한 부적절한 인슐린 분비의 조합을 특징으로 한다.
- [0114] 대상체가 약 126 mg/dL(약 7.0 mmol/L) 이상의 공복 혈당(FPG) 수준; 75-g 경구 포도당 부하 시험(OGTT) 동안 약 200 mg/dL(약 11.1 mmol/L) 이상의 2시간 혈당(PG) 수준; 고혈당증 또는 과혈당 위기의 증상을 갖는 대상체에서의 약 200 mg/dL(약 11.1 mmol/L) 이상의 랜덤 혈당; 및/또는 약 6.5% 이상의 글리코실화 헤모글로빈 A1c(HbA1c) 수준을 가지면 "대상체는 당뇨병을 가진다".
- [0115] 용어 "질환-완화 항류마티스 약물" 또는 "DMARD"는 예를 들어 질환 진행을 느리게 하기 위해 류마티스성 관절염에서의 이의 사용에 의해 정의된 달리 화학적으로 비관련된 약물의 그룹을 지칭한다.
- [0116] 일 실시형태에서, DMARD는 "종래의 합성 DMARD"("csDMARD")이다. 예시적인 csDMARD는 메토트렉세이트(MTX), 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드 및 설파살라진을 포함한다.
- [0117] 일 실시형태에서, DMARD는 "생물학적 DMARD"("bDMARD")이다. 일 실시형태에서, bDMARD는 종양 괴사 인자(TNF) 억제제이다. TNF 억제제의 비제한적인 예는 예를 들어 아달리무맙, 세르톨리주맙, 페골, 에타네르셉트, 골리무맙, 및 인플릭시맙, 및 임의의 상기의 바이오시밀러를 포함한다.
- [0118] 일 실시형태에서, bDMARD는 T-세포 동시자극 차단제, 예를 들어 T-림프구 연관된 항원 4(CTLA-4) 융합 단백질, 예를 들어 아바타셉트, 또는 이의 바이오시밀러; 또는 항-CTLA-4 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 또는 이의 바이오시밀러이다.
- [0119] 다른 실시형태에서, bDMARD는 B 세포 결실제, 예를 들어 항-CD20 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 리툭시맙, 또는 이의 바이오시밀러이다.
- [0120] 또 다른 실시형태에서, bDMARD는 IL-6 억제제, 예를 들어 항-IL-6 수용체 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 토실리주맙, 또는 이의 바이오시밀러; 또는 항-IL-6 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 클라자키주맙(이전에 ALD518 및 BMS-945429), 또는 시루쿠맙(이전에 CNTO-136), 또는 이의 바이오시밀러이다.
- [0121] 다른 실시형태에서, bDMARD는 IL-1 수용체 길항제(IL1ra), 예를 들어 아나킨라이다.
- [0122] 일 실시형태에서, DMARD는 "표적화된 합성 DMARD"("tsDMARD"), 예컨대 야누스 키나제(Jak) 억제제, 예를 들어 토파시티닙 및 바리시티닙이다.
- [0123] 관절 손상 억제 및/또는 진행은 당업자에 의해 용이하게 평가될 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, van der Heijde 변형 총 Sharp 점수(mTSS)는 관절 손상(구조 손상이라고도 칭함)의 정도를 나타내도록 사용될 수 있다. 류마티스성 관절염의 분야에서 표준인 mTSS 방법론은 44개의 관절에 대한 골 미란의 정도 및 42개의 관절에 대한 관절 공간 좁아짐을 정량화하고, 더 높은 점수는 더 높은 손상을 나타낸다. 시점에서의 van der Heijde mTSS는 448의 최대 점수에 대해 미란 점수와 관절 공간 좁아짐 점수 둘 다에 대한 점수의 합이다.

- [0124] 전형적으로, 대상체에서의 구조 손상의 진행은 Van der Heijde 변형 총 Sharp 점수(mTSS)의 기준치(BL)로부터의 변화에 의해 측정된다. 기준치(BL)는 본 개시내용에 따라 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이 투여되기 전에 대상체에 의해 얻은 점수로서 정의된다. 기준치로부터의 변화는 기준치에서의 대상체에 의해 얻은 점수와 전형적으로 치료의 24주 또는 52주 후 측정된 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이 투여된 후 대상체에 의해 얻은 점수 사이에 존재하는 차이로 정의된다. 기준치에서의 mTSS 및 전형적으로 24주 또는 52주에 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분에 의한 치료 후 mTSS를 비교함으로써, 대상체에서 구조 손상의 진행을 측정할 수 있다.
- [0125] 본원에 사용된 바와 같이, (승인된 기준 제품/생물학적 약물, 예컨대 치료학적 단백질, 예를 들어 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의) 용어 "바이오시밀러"는 (a) 생물학적 제품이 임상적으로 불활성인 성분에서 적은 차이에도 불구하고 기준 제품과 매우 유사하다는 것을 나타내는 분석 연구; (b) 동물 연구(독성의 평가 포함); 및/또는 (c) 기준 제품이 라이선스되고 사용되도록 의도되고 생물학적 제품에 라이선스가 추구되는 사용의 하나 이상의 적절한 조건에서의 안정성, 순도 및 효력을 나타내기 위해 충분한 임상 연구 또는 연구들(면역원성 및 약동학 또는 약물력학의 평가 포함)로부터 도출된 데이터에 기초한 기준 제품과 유사한 생물학적 제품을 지칭한다. 일 실시형태에서, 바이오시밀러 및 기준 제품은 오직 작용 기전 또는 기전들이 기준 제품에 공지된 정도로 제안된 라벨링에서 처방되거나 추천되거나 제안된 사용의 조건 또는 조건들에 대한 동일한 행동 기전 또는 기전들을 이용한다. 일 실시형태에서, 생물학적 제품에 제안된 라벨링에서 처방되거나 추천되거나 제안된 사용의 조건 또는 조건들은 기준 제품에 대해 이전에 허가되었다. 일 실시형태에서, 바이오시밀러의 투여 경로, 투여 형태, 및/또는 강도는 기준 제품의 것과 동일하다. 일 실시형태에서, 바이오시밀러가 제조되거나 가공되거나 패키징되거나 유지되는 설비는 바이오시밀러가 계속해서 안전하고 순수하고 강력하다고 보장하도록 설계된 표준을 만족시킨다. 기준 제품은 미국, 유럽 또는 일본 중 적어도 하나에서 허가될 수 있다.
- [0126] **II. 본 발명의 방법**
- [0127] 본 개시내용은 류마티스성 관절염을 갖는 대상체, 예컨대 높은 IL-6RA를 갖는 대상체를 치료하기 위한 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 높은 IL6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0128] 일 양태에서, 본 개시내용은 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체로부터 얻은 샘플(들)에서 인터류킨 6(IL-6)의 수준을 결정하는 단계 및 대상체 샘플(들)에서의 IL-6의 수준이 높은 IL-6 수준인 것으로 결정되면 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0129] 다른 양태에서, 본 개시내용은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 높은 IL-6RA를 갖는 대상체를 선택하는 단계 및 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0130] 일 양태에서, 본 개시내용은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 것으로 이전에 확인된 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0131] 본 개시내용 또한 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체에서 28 관절을 사용한 질환 활성도 점수(DAS28) 관해를 달성하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0132] 다른 양태에서, 본 개시내용은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체에서 임상 질환 활성도 지수(CDAI) 관해를 달성하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시

형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.

- [0133] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체에서 ACR70 반응을 달성하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0134] 일 양태에서, 본 개시내용은 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분에 의해 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 높은 인터류킨 6(IL-6) 수준을 갖는 대상체를 선택하는 단계 및 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0135] 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 관절 손상을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 치료 미경험 대상체를 선택하는 단계 및 단일요법으로서 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체에서 관절 손상을 억제하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0136] 일 양태에서, 본 개시내용은 치료에 대한 불관용성 또는 부적절한 반응에 의해 생긴 대상체에서의 추가의 관절 손상을 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체를 선택하는 단계 및 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체에서의 추가의 관절 손상을 예방하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0137] 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 것으로 의심되는 대상체가 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는지를 결정하는 단계 및 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0138] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 류마티스성 관절염을 갖는 메토티렉세이트-불관용성 대상체(RA)를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체가 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는지를 결정하는 단계 및 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0139] 본 개시내용은 또한 류마티스성 관절염을 갖는 메토티렉세이트-부적절한 반응자 대상체(RA)를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체가 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는지를 결정하는 단계 및 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0140] 일 양태에서, 본 개시내용은 류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체가 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리 또는 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제2 카테고리 중 어느 하나에 속하는 것으로 결정되도록 대상체로부터의 샘플(들)에서 IL-6의 수준을 결정하는 단계; 대상체가 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리와 연관되면 대상체에게 치료제를 배정하는 단계이되, 여기서 치료제는 치료학적 유효량의 인간 IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여인 단계; 및 인간 IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여, 류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0141] 다른 양태에서, 본 개시내용은 류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 각

각의 대상체가 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리 또는 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제2 카테고리 중 어느 하나에 속하는 것으로 결정되도록 대상체로부터의 혈청 샘플에서 IL-6의 수준을 결정하는 단계; 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리에서의 대상체에게 치료제를 배정하는 단계이되, 여기서 치료제는 치료학적 유효량의 인간 IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여인 단계; 및 인간 IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리에서의 대상체에게 투여하여, 예를 들어 피하로 투여하여 류마티스성 관절염을 갖는 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.

[0142] 일 실시형태에서, 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제1 카테고리는 높은 수준의 IL-6에 상응한다.

[0143] 일 실시형태에서, 류마티스성 관절염 질환 중증도의 제2 카테고리는 보통의 수준의 IL-6 및/또는 낮은 수준의 IL-6에 상응한다.

[0144] 다른 양태에서, 본 개시내용은 류마티스성 관절염을 갖는 대상체에서 DMARD에 의한 이전의 치료에 대한 불관용성 또는 부적절한 반응에 의해 생긴 추가의 관절 손상을 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 고 인터류킨 6 류마티스성 관절염(고 IL-6RA)을 갖는 대상체를 선택하는 단계 및 치료학적 유효량의 인간 항-인터류킨 6 수용체(IL-6R) 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하여 대상체에서의 추가의 관절 손상을 예방하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 또한 당뇨병을 갖는다. 일 실시형태에서, 높은 IL-6RA를 갖는 대상체는 당뇨병을 갖지 않는다.

[0145] 본 개시내용의 치료 방법으로부터 이익일 것 같은 대상체는, RA(또는 RA 및 당뇨병)를 갖는 것으로 의심되는 대상체; 치료 미경험 RA 대상체를 포함하는 RA(또는 RA 및 당뇨병)를 갖는 것으로 이전에 진단된 대상체, DMARD 부적절한 반응자(DMARD-IR) 대상체(DMARD 비반응자를 포함), DMARD 불관용성 대상체, TNF 억제제 부적절한 반응자 대상체(TNF 억제제 비반응자를 포함), 및 TNF 억제제-불관용성 대상체를 포함하는 RA를 치료하기 위해 하나 이상의 치료제가 이전에 투여된 대상체를 포함한다.

[0146] 일부 실시형태에서, 대상체는 DMARD에 의해 적어도 3개월 동안 치료되었고, DMARD에 불관용성이거나 부적절한 반응을 가졌다.

[0147] 본원에 사용된 바와 같이, "DMARD-불관용성 대상체"는 RA를 갖고, DMARD 시에, 그 전에(예기) 및/또는 그 생각 시에(연상) 발생하는 복통, 구역, 구토 및 행동 증상을 발생시키는 DMARD로 치료된 대상체이다. 이러한 대상체는 csDMARD에 불관용성일 수 있거나(예를 들어, 메토티렉세이트, "메토티렉세이트-불관용성 대상체" 또는 "MTX-불관용성 대상체"), bDMARD, 예를 들어 TNF-억제제, 예를 들어 TNF 억제제, 예를 들어 에타네르셉트, 인플릭시맵, 아달리무맵, 골리무맵 또는 세르톨리주맵에 불관용성일 수 있다(예를 들어, TNF-억제제-불관용성 대상체)". "DMARD-불관용성 대상체"는 소정의 양 초과 DMARD 용량을 관용할 수 없는 대상체를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, "DMARD-불관용성 대상체"는 25 mg/주의 투여량 초과에서 DMARD, 예를 들어 MTX를 관용할 수 없는 대상체일 수 있다. 일부 실시형태에서, "DMARD-불관용성 대상체"는 20 mg/주의 투여량에서 DMARD, 예를 들어 MTX를 관용할 수 없는 대상체이다. DMARD, 예를 들어 MTX에 대한 관용성의 상한은 25 mg/주 미만, 예를 들어 20 mg/주, 15 mg/주 또는 10 mg/주일 수 있다.

[0148] 일 실시형태에서, DMARD-불관용성 대상체는 "메토티렉세이트 불관용성 중증도 점수("MISS") 설문지"를 완료하여 확인된다(Bulatovic, 등 (2011) *Arthritis Rheum.* 15:2007-2013). MISS는 4개의 영역으로 이루어진다: 복통, 구역, 구토 및 행동 증상, DMARD, 예를 들어 MTX 투여 후 증상의 평가, 예상(DMARD, 예를 들어 MTX 전에) 및 결합 증상(DMARD, 예를 들어 MTX를 생각할 때). 행동 증상 영역은 DMARD-, 예를 들어 MTX-, 유도된 위장 증상 및 이의 기대에 반응하여 발생하는 DMARD, 예를 들어 MTX의 초조, 이노성 및 거부를 포함한다. 대상체는 각각의 항목에서 점수 0(무증상), 1(온화한 증상), 2(중증도 증상) 또는 3(중증 증상) 점일 수 있었다. DMARD-불관용성 대상체, 예를 들어 MTX-불관용성 대상체는 적어도 하나의 예상, 결합 또는 행동 증상을 포함하는 6 이상의 MISS 점수를 갖는 대상체이다.

[0149] 본원에 사용된 바와 같이, "DMARD-부적절한 반응자 대상체"(예를 들어, "메토티렉세이트-부적절한 반응자 대상체," "MTX-부적절한 반응자 대상체("MTXIR") 또는 "TNF-억제제-부적절한 반응자 대상체")는 RA를 갖고 치료 후 "활성 질환"을 갖는 것으로 여전히 제시하는 DMARD로 치료된 대상체이다. 환자는 68개의 압통 관절의 적어도 8 개 및 66개의 부종 관절의 6개, 및 8 mg/L 초과(0.8 mg/dL 초과)의 고감도 C-반응성 단백질(hs-CRP) 또는 28 mm/시간 이상의 적혈구 침강 속도(ESR) 및 5.1 초과의 ESR(DAS28-ESR)을 사용한 28-관절 질환 활성도 점수를 나타낼 때 활성 질환을 갖는 것으로 제시한다.

- [0150] 예를 들어, "DMARD-부적절한 반응자 대상체"는 적어도 12주 동안 약 10 내지 25 mg/주(또는 용량 범위가 다르면 지역 라벨링 요건에 따라)의 용량에서 및 최소 8주 동안 MTX의 안정한 용량에서 DMARD, 예를 들어 csDMARD, 예를 들어 MTX에 의한 연속 치료를 받을 수 있고, 여전히 (i) 68개의 압통 관절의 적어도 8개 및 66개의 부종 관절의 6개, 및 (ii) 8 mg/L 초과(0.8 mg/dL 초과)의 고감도 C-반응성 단백질(hs-CRP) 또는 28 mm/시간 이상의 적혈구 침강 속도(ESR)로서 정의된 중증도-내지-중증 활성 RA를 제시한다.
- [0151] 다른 실시예에서, "DMARD-부적절한 반응자 대상체"는 예를 들어 만성 질환 빈혈, 열, 우울증, 피로, 류마티스성 결절, 혈관염, 신경병증, 공막염, 심낭염, 펠티 증후군 및/또는 관절 파괴의 개선, ACR20, ACR50, 및/또는 ACR70의 검출 가능한 개선, 또는 DAS28 점수의 검출 가능한 개선을 갖지 않을 수 있다.
- [0152] 추가의 실시예에서, "DMARD-부적절한 반응자 대상체"는 적어도 3개월 동안 DMARD, 예를 들어 bDMARD, 예를 들어 TNF-억제제, 예를 들어 아달리무맙에 의한 연속 치료를 받을 수 있고, 여전히 (i) 68개의 압통 관절의 적어도 8개 및 66개의 부종 관절의 6개, 및 (ii) 8 mg/L 초과(0.8 mg/dL 초과)의 고감도 C-반응성 단백질(hs-CRP)로서 정의된 중증도-내지-중증 활성 RA를 제시한다.
- [0153] 본 개시내용의 방법에 따라 대상체에게 투여되는 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 양은 일반적으로 치료학적 유효량이다.
- [0154] 본원에 사용된 바와 같이, 구절 "치료학적 유효량"은 대상체에서 RA의 진행을 억제하거나 예방하거나 줄이거나 지연시키거나, 또는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 류마티스성 관절염의 하나 이상의 증상 또는 표시의 검출 가능한 개선을 생성시키거나, 또는 류마티스성 관절염의 병태 또는 증상(들)을 생성시키는 기초 병리학적 기전(들)과 상관된 생물학적 효과(예를 들어, 특정 바이오마커의 수준의 감소)를 야기하는 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 양을 의미한다. 예를 들어, 임의의 하기 증상 또는 병태를 개선시키는 항-hIL6R 항체의 용량은 "치료학적 유효량"으로 여겨진다: 만성 질환 빈혈, 열, 우울증, 피로, 류마티스성 결절, 혈관염, 신경병증, 공막염, 심낭염, 펠티 증후군 및/또는 관절 파괴. 검출 가능한 개선은 또한 임상 측정치 또는 환자 보고 결과(PRO)를 이용하여 검출될 수 있다. 예를 들어, 검출 가능한 개선은 임상 측정치, 예컨대, 예를 들어 미국 류마티스 학회(ACR) 류마티스성 관절염 분류 기준을 이용하여 검출될 수 있다. 예를 들어, 기준치로부터의 20%(ACR20), 50%(ACR50) 또는 70%(ACR70) 개선은 검출 가능한 개선을 나타내도록 사용될 수 있다. 질환 활성도 점수(DAS28)는 검출 가능한 개선을 나타내도록 사용될 수 있다. 또한, 검출 가능한 개선은 예를 들어 VAS 점수의 개선과 같은 PRO를 이용하여 검출될 수 있다.
- [0155] 신체 기능 및/또는 정신 기능의 개선은 건강 평가 설문지 장에 지수(HAQ-DI), 숏폼-36(SF-36), SF-36 신체 건강 성분 요약(PCS), SF-36, 정신 건강 성분 요약(MCS), FACIT 피로, 아침 강직 VAS, 통증 VAS, 또는 수면 VAS, 또는 임의의 이들의 조합에 있어서 기준치(BL)로부터의 변화에 의해 평가될 수 있다.
- [0156] 구조 손상의 진행의 억제는 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)에 있어서 기준치(BL)로부터의 변화에 의해 평가될 수 있다.
- [0157] 치료학적 유효량의 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 약 0.05 mg 내지 약 600 mg, 예를 들어 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 1.0 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 또는 약 600 mg의 항-IL-6R 항체일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 75 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 대상체에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙은 주마다 약 50 내지 150 mg 또는 2주마다 1회(q2w) 약 100 내지 200 mg으로 대상체에게 투여된다.
- [0158] 개별 용량 내에 함유된 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 양은 환자 체중의 킬로그램당 항체의 밀리그램(즉, mg/kg)의 면으로 표현될 수 있다. 예를 들어, 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 약 0.0001 내지 약 10 mg/kg의 환자 체중의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0159] 본 발명의 일부 실시형태에서, 상기 방법은 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사릴루맙과 조합하여 하나 이상의 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 구절

"조합된"은 추가의 치료제(들)가 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사틸루맙, 또는 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사틸루맙을 포함하는 약제학적 조성물 전에, 후에, 또는 동시에 투여된다는 것을 의미한다.

[0160] 예를 들어, 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분 "전에" 투여할 때, 추가의 치료제는 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여 전 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 약 15분 또는 약 10분에 투여될 수 있다. 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분 "후에" 투여할 때, 추가의 치료제는 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여 후 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 1 시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 60시간 또는 약 72시간에 투여될 수 있다. 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분과의 "동시" 투여는 추가의 치료제가 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여의 5분 미만 내에(전에, 후에 또는 동일한 시간)에 별개의 투여 형태로 대상체에게 투여되거나, 추가의 치료제 및 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분 둘 다를 포함하는 단일 조합 투여 제형으로서 대상체에게 투여된다는 것을 의미한다.

[0161] 본 발명의 방법의 실행에서의 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사틸루맙과 조합되어 투여될 수 있는 추가의 치료제의 예는 NSAID, DMARD, TNF α 길항제, T-세포 차단제, CD-20 길항제(예를 들어, 항-CD-20 항체), IL-1 길항제, JAK 길항제, IL-17 길항제, 및 인간 대상체에서 류마티스성 관절염을 치료하거나 예방하거나 경감시키는 것으로 공지된 임의의 다른 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법의 맥락에서 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분과 조합되어 투여될 수 있는 추가의 치료제의 구체적인 비제한적인 예는 메토티렉세이트, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙, 릴로나셉트, 아나킨라, 아바타셉트, 세르톨리주맙 및 리툽시맙을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 방법에서, 추가의 치료제(들)는 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어 사틸루맙과 동시에 또는 후속하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 동시 투여를 위해, 항-hIL-6R 항체 및 적어도 하나의 추가의 치료제 둘 다를 함유하는 약제학적 제형이 제조될 수 있다. 본 발명의 방법의 실행에서 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분과 조합되어 투여되는 추가의 치료제의 용량은 공지되고 당해 분야에 용이하게 이용 가능한 일상적 방법을 이용하여 쉽게 결정될 수 있다.

[0162] 본 개시내용은, 치료 반응이 달성되는 한, 약 1주 4회, 1주 2회, 1주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회의 투약 빈도에서, 또는 덜 빈번하게 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 수반하는 소정의 실시형태에서, 약 75 mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 양으로 1주 1회 투약이 이용될 수 있다.

[0163] 본 개시내용의 소정의 실시형태에 따르면, 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 다수의 용량은 한정된 시간 과정에 걸쳐 대상체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 이 양태에 따른 방법은 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 다수의 용량을 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "순차적으로 투여하는"은 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 각각의 용량이 미리 결정된 간격(예를 들어, 시간, 일, 주 또는 개월)에 의해 분리된 상이한 시점에, 예를 들어 상이한 일자에 대상체에게 투여된다는 것을 의미한다. 본 개시내용은 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 단일 초기 용량, 이어서 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 하나 이상의 2차 용량, 및 선택적으로 이어서 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 하나 이상의 3차 용량을 환자에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0164] 용어 "초기 용량", "2차 용량" 및 "3차 용량"은 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여의 시간적 순서를 지칭한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 요법("기준치 용량"라고도 칭함)의 시작 시 투여되는 용량이고; "2차 용량"은 초기 용량 후 투여되는 용량이고; "3차 용량"은 2차 용량 후 투여되는 용량이다. 초기, 2차 및 3차 용량은 모든 동일한 양의 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 함유할 수 있지만, 일반적으로 투여의 빈도의 면에서 서로 다를 수 있다. 소정의 실시형태에서, 그러나, 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 함유된 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 양은 치료의 과정 동안 서로 다르다(예를 들어, 적절한 바대로 상향 또는 하향 조정됨). 소정의 실시형태에서, 2 이상(예를 들어, 2, 3, 4 또는 5)의 용량은 "로딩 용량"으로 치료 요법의 시작시 있고, 이어서 덜 빈번한 기준(예를 들어, "유지 용량")으로 투여되는 후속하는 용량이 있다.

[0165] 본 개시내용의 하나의 예시적인 실시형태에서, 각각의 2차 및/또는 3차 용량은 바로 이전의 용량 후 1 내지 14(예를 들어, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½,

12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 또는 초과)주에 투여된다. 본원에 사용된 바와 같이 구절 "바로 이전의 용량"은 개재 용량이 없는 순서로 바로 다음의 용량의 투여 전에 환자에게 투여된 다수의 투여의 순서로 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 용량을 의미한다.

- [0166] 본 개시내용의 이 양태에 따른 방법은 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 임의의 수의 2차 및/또는 3차 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 오직 단일 2차 용량이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 초과)의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 마찬가지로, 소정의 실시형태에서, 오직 단일 3차 용량이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 초과)의 3차 용량이 환자에게 투여된다.
- [0167] 다수의 2차 용량을 수반하는 실시형태에서, 각각의 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 2차 용량은 바로 이전의 용량 후 1주 내지 2주에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게, 다수의 3차 용량을 수반하는 실시형태에서, 각각의 3차 용량은 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 3차 용량은 바로 이전의 용량 후 2주 내지 4주에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 2차 및/또는 3차 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 요법의 과정에 걸쳐 변할 수 있다. 투여의 빈도는 또한 임상 실험에 따라 개별 환자의 필요에 따라 의사에 의한 치료의 과정 동안 조정될 수 있다.
- [0168] 일부 실시형태에서, 치료의 결과로서, 대상체는 예를 들어 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 12주 후, 또는 치료의 24주 후 미국 류마티스 학회 코어 세트 질환 지수(ACR70)의 70% 개선을 달성한다.
- [0169] 일부 실시형태에서, 치료의 결과로서, 대상체는 예를 들어 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 12주 후, 또는 치료의 24주 후 DAS28-CRP 관해를 달성한다.
- [0170] 일부 실시형태에서, 치료의 결과로서, 대상체는 예를 들어 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 12주 후, 또는 치료의 24주 후의 CDAI 관해를 달성한다.
- [0171] 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 결과로서, 대상체는 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 변화, 예를 들어 0.25의 mTSS 점수에 의해 측정된 바대로 예를 들어 52주에 구조 손상의 진행의 억제율 달성한다.
- [0172] 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 결과로서, 대상체는 예를 들어 52주에 mTSS에 의해 평가된 바대로 방사선촬영 진행의 대략 90%의 감소를 달성한다.
- [0173] 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 적어도 24주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.6의 변화를 달성한다.
- [0174] 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 적어도 52주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 1의 변화를 달성한다.
- [0175] 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 적어도 24주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.2의 변화를 달성한다.
- [0176] 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 적어도 52주 후, 대상체는 기준치(BL)로부터 변형 Van der Heijde 총 Sharp 점수(mTSS)의 최대 0.3의 변화를 달성한다.
- [0177] 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 적어도 24주 후, 대상체는 당뇨병의 측정치의 임상 개선, 예를 들어 기준치 HbA1c 수준으로부터의 HbA1c의 감소, 예를 들어 약 0.4% HbA1c 수준의 감소를 달성한다.
- [0178] 본 개시내용의 소정의 실시형태에 따르면, 환자는 항-hIL-6R 항체의 투여, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 투여 후 CRP(예를 들어, 고감도(hs) CRP), 혈청 아밀로이드 A(SAA), ESR 및/또는 헵시딘 중 하나 이상의 수준의 감소를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 항-hIL-6R 항체의 투여 후 약 12주에 대상체는 하기 중 하나 이상을 나타낼 수 있다: (i) 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 초과만큼 hsCRP의 감소; (ii) 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 초과만큼 SAA의 감소; (iii) 약 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% 또는 초과만큼 ESR의 감소; 및/또는 (iv) 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 초과만큼 헵시딘의 감소.
- [0179] 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어 200 mg q2w 사릴루맙 치료의 결과로서, 대상체는 C-반응성 단백질(CRP) 수준의 미국 류마티스 학회(ACR) 기준의 개선, 예를 들어 치료의 시작과 예를 들어 12주에 사이에 적어도 30

mg/dL(예를 들어, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40 mg/dL)만큼 CRP 수준 감소를 달성한다.

[0180] III. 본 개시내용의 방법에서 사용하기 위한 인터류킨-6 수용체 항체, 및 이의 항원-결합 부분

[0181] 예시적인 항-IL-6R 항체는 US 7,582,298; 6,410,691; 5,817,790; 5,795,965; 및 6,670,373에 기재되어 있고, 이들의 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0182] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "hIL-6R"은 인간 인터류킨-6(IL-6)에 특이적으로 결합하는 인간 사이토카인 수용체를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 항체는 hIL-6R의 세포의 도메인에 특이적으로 결합한다. hIL-6R의 세포의 도메인은 서열 번호 1의 아미노산 서열에 기재되어 있다.

[0183] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "항체"는 이황화 결합에 의해 상호연결된 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)의 4개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 면역글로불린 분자, 및 이의 다합체(예를 들어, IgM)를 지칭하도록 의도된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 VH라 약칭) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 CH1, CH2 및 CH3의 3개의 도메인을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 VL이라 약칭) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인(CL1)을 포함한다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)이라 칭하는 더 보존된 영역이 개재된 상보성 결정 영역(CDR)이라 불리는 추가변성의 영역으로 추가로 하위분할될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 하기 순서로 아미노 말단에서 카복시 말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 개시내용의 상이한 실시형태에서, 항-IL-6R 항체(또는 이의 항원-결합 부분)의 FR은 인간 생식선 서열에 동일할 수 있거나, 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 공통 서열은 2개 이상의 CDR의 사이드-바이-사이드 분석에 기초하여 정의될 수 있다.

[0184] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "항체"는 또한 완전 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 복합체를 형성하도록 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 자연 발생, 효소로 수득 가능한, 합성 또는 유전 조작된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은 예를 들어 항체 가변 및 선택적으로 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 임의의 적합한 표준 기법, 예컨대 단백질 분해 소화 또는 재조합 유전 조작 기법을 사용하여 전체 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는 공지되고/되거나, 예를 들어 상업적 소스, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리 포함)로부터 용이하게 이용 가능하거나, 합성될 수 있다. DNA는 서열분석되고, 화학적으로 또는 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 구성으로 배열하도록, 또는 코돈을 도입하고, 시스테인 잔기를 생성하고, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실 등을 하도록 분자 생물학 기법을 사용하여 조작될 수 있다.

[0185] 항원-결합 단편의 비제한적인 예는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단일-사슬 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 추가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위(예를 들어, 단리된 상보성 결정 영역(CDR), 예컨대 CDR3 펩타이드), 또는 구축된 FR3-CDR3-FR4 펩타이드를 포함한다. 다른 조작된 분자, 예컨대 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결합된 항체, 키메라 항체, CDR-그래프팅된 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈식 면역의약품(SMIP) 및 상어 가변 IgNAR 도메인은 또한 본원에 사용된 바와 같이 표현 "항원-결합 단편" 내에 포함된다.

[0186] 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성일 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 프레임 상에 있는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. VL 도메인과 연관된 VH 도메인을 갖는 항원-결합 단편에서, VH 및 VL 도메인은 임의의 적합한 배열에서 서로에 대해 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이합체일 수 있고, VH-VH, VH-VL 또는 VL-VL 이합체를 함유한다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체 VH 또는 VL 도메인을 함유할 수 있다.

[0187] 소정의 실시형태에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편 내에 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비제한적인 예시적인 구성은 (i) VH-CH1; (ii) VH-CH2; (iii) VH-CH3; (iv) VH-CH1-CH2; (v) VH-CH1-CH2-CH3; (vi) VH-CH2-CH3; (vii) VH-CL; (viii) VL-CH1; (ix) VL-CH2; (x) VL-CH3; (xi) VL-CH1-CH2; (xii) VL-CH1-CH2-CH3; (xiii) VL-CH2-CH3; 및 (xiv) VL-CL을 포함한다. 상기 기재된 임의의 예시적인 구성을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 가변 및 불변 도메인은 서로에 직접 연결될 수 있거나, 완전 또는 부분 힌

지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩타이드 분자에서 인접한 가변 도메인 및/또는 불변 도메인 사이에 가요성 또는 반가요성 연결을 발생시키는 적어도 2개(예를 들어, 5개, 10개, 15개, 20개, 40개, 60개 또는 초과)의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 더욱이, 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편은 (예를 들어, 이황화 결합(들)에 의한) 서로와의 및/또는 하나 이상의 단량체 VH 또는 VL 도메인과의 비공유 회합에서 상기 기재된 임의의 가변 및 불변 도메인 구성의 동중이합체 또는 이종이합체(또는 다른 다합체)를 포함할 수 있다.

[0188] 완전 항체 분자에서처럼, 항원-결합 단편은 단일특이적 또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이고, 여기서 각각의 가변 도메인은 별개의 항원 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 다중특이적 항체 형식은 당해 분야에서 이용 가능한 일상적 기법을 이용하여 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 적용될 수 있다.

[0189] 항체의 불변 영역은 보체를 고정하고 세포-의존적 세포독성을 매개하는 능력에서 중요하다. 따라서, 항체의 아이소타입은 항체가 세포독성을 매개하는 것이 바람직한지에 기초하여 선택될 수 있다.

[0190] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "인간 항체"는 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하도록 의도된다. 본 개시내용의 인간 항체는 그럼에도 불구하고 예를 들어 CDR에서 및 특정 CDR3에서 인간 생식선 면역글로불린 서열(예를 들어, 시험관내 랜덤 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 유도된 돌연변이)에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같이 용어 "인간 항체"는 다른 포유류 중, 예컨대 마우스의 생식선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열로 그래프팅된 항체를 포함하도록 의도되지 않는다.

[0191] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나 발현되거나 생성되거나 단리된 모든 인간 항체, 예컨대 (하기 추가로 기재된) 숙주 세포로 형질주입된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체, (하기 추가로 기재된) 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 인간 면역글로불린 유전자에 대한 형질전환인 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, Taylor 등 (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295 참조) 또는 다른 DNA 서열에 대한 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스폰라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나 발현되거나 생성되거나 단리된 항체를 포함하도록 의도된다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 그러나, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는 인간 Ig 서열에 대한 동물 형질전환이 사용될 때, 생체내 체세포 돌연변이유발)로 처리되고, 이에 따라 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 인간 생식선 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 이것과 관련되지만, 생체내 인간 항체 생식선 레퍼토리 내에 자연히 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0192] 인간 항체는 힌지 이중성과 연관된 2개의 형태로 존재할 수 있다. 일 형태에서, 면역글로불린 분자는 이합체가 사슬간 중쇄 이황화 결합에 의해 함께 보유되는 대략 150-160 kDa의 안정한 4개의 사슬 작제물을 포함한다. 제2 형태에서, 이합체는 사슬간 이황화 결합을 통해 연결되지 않고, 공유 커플링된 경쇄 및 중쇄(절반-항체)로 이루어진 약 75-80 kDa의 분자가 형성된다. 이 형태는 친화도 정제 후에도 분리하기에 극도로 어려웠다.

[0193] 다양한 온전한 IgG 아이소타입에서 제2 형태의 출현의 빈도는 비제한적인 예로서 항체의 힌지 영역 아이소타입과 연관된 구조 차이로 인한다. 인간 IgG4 힌지의 힌지 영역에서의 단일 아미노산 치환은 제2 형태의 외관(Angal 등 (1993) Molecular Immunology 30:105)을 전형적으로 인간 IgG1 힌지를 사용하여 관찰되는 수준으로 유의미하게 감소시킬 수 있다. 본 개시내용은 원하는 항체 형태의 수율을 개선하도록 예를 들어 제조에서 바람직할 수 있는 힌지, CH2 또는 CH3 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함한다.

[0194] 본원에 사용된 바와 같이 "단리된 항체"는 이의 자연 환경의 적어도 하나의 성분으로부터 확인되고 분리되고 및/또는 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 유기체의 적어도 하나의 성분으로부터, 또는 항체가 자연에 존재하거나 자연에서 생산된 조직 또는 세포로부터 분리되거나 제거된 항체는 본 개시내용의 목적을 위해 "단리된 항체"이다. 단리된 항체는 또한 재조합 세포 내에 인시츄 항체를 포함한다. 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계로 처리된 항체이다. 소정의 실시형태에 따르면, 단리된 항체는 다른 세포 재료 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0195] 용어 "특이적으로 결합한다" 등은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 생리학적 조건 하에 비교적 안정한 항원과 복합체를 형성한다는 것을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지를 결정하는 방법은 당해 분야에 잘

공지되어 있고, 예를 들어 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 맥락에서 사용되는 바와 같이 IL-6R에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라즈몬 공명 검정에서 측정될 때 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의 KD로 IL-6R 또는 이의 부분에 결합하는 항체를 포함한다. 그러나, 인간 IL-6R에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 (비인간) 종으로부터 IL-6R 분자와 같은 다른 항원에 대한 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0196] 본 개시내용의 방법에 유용한 항-IL-6R 항체는 항체가 유래된 상응하는 생식선 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에서의 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을 예를 들어 공공 항체 서열 데이터베이스로부터 이용 가능한 생식선 서열과 비교하여 용이하게 확인될 수 있다. 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유래된 항체, 및 이의 항원-결합 단편의 용도를 수반하는 방법을 포함하고, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항체가 유래된 생식선 서열의 상응하는 잔기(들), 또는 다른 인간 생식선 서열의 상응하는 잔기(들), 또는 상응하는 생식선 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환(이러한 서열 변화는 본원에서 총체적으로 "생식선 돌연변이"라 칭함)으로 돌연변이된다. 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열에 의해 시작하여 당업자는 하나 이상의 개별 생식선 돌연변이 또는 이의 조합을 포함하는 많은 항체 및 항원-결합 단편을 용이하게 제조할 수 있다. 소정의 실시형태에서, VH 및/또는 VL 도메인 내의 모든 프레임워크 및/또는 CDR 잔기는 항체가 유래된 원래의 생식선 서열에서 발견된 잔기로 다시 돌연변이된다. 다른 실시형태에서, 오직 소정의 잔기는 원래의 생식선 서열, 예를 들어 오직 FR1의 처음의 8개의 아미노산 내에 또는 FR4의 마지막 8개의 아미노산 내에 발견되는 돌연변이된 잔기, 또는 오직 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에 발견되는 돌연변이된 잔기로 다시 돌연변이된다. 다른 실시형태에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식선 서열(즉, 항체가 원래 유래된 생식선 서열과 다른 생식선 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 더 나아가, 본 개시내용의 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내에 2개 이상의 생식선 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있고, 예를 들어 소정의 개별 잔기는 특정 생식선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 반면, 원래의 생식선 서열과 다른 소정의 다른 잔기는 유지되거나 상이한 생식선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 얻어지면, 하나 이상의 생식선 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원-결합 단편은 하나 이상의 원하는 특성, 예컨대 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, 개선된 또는 향상된 길항제성 또는 효능제성 생물학적 특성(사례에 있을 수 있는), 감소된 면역원성 등에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이 일반 방식으로 얻은 항체 및 항원-결합 단편의 용도는 본 개시내용 내에 포함된다.

[0197] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본원에 개시된 임의의 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열의 변이체를 포함하는 항-IL-6R 항체의 용도를 수반하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열에 대해 예를 들어 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-IL-6R 항체의 용도를 포함한다.

[0198] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "표면 플라즈몬 공명"은 예를 들어 BIAcore™ 시스템(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, 뉴저지주 피츠카타웨이)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내에 단백질 농도의 검출에 의해 실시간 상호작용의 분석을 허용하는 광학 현상을 지칭한다.

[0199] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "KD"는 특정 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭하도록 의도된다.

[0200] 용어 "에피토프"는 파라토프로 공지된 항체 분자의 가변 영역에서 특정 항원-결합 부위와 상호작용하는 항원 결정부위를 지칭한다. 단일 항원은 하나 초과개의 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체는 항원 상에 상이한 부위에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 구성적 또는 선형일 수 있다. 구성적 에피토프는 선형 폴리펩타이드 사슬의 상이한 분절로부터의 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생산된다. 선형 에피토프는 폴리펩타이드 사슬에서 인접한 아미노산 잔기에 의해 생산된 것이다. 소정의 상황에서, 에피토프는 항원 상의 사카라이드, 포스포릴기 또는 설포닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0201] 형질전환 마우스에서 인간 항체를 생성하는 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 임의의 이러한 공지된 방법은 인간 IL-6R에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 제조하기 위해 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있다.

[0202] VELOCIMUNE™ 기술(예를 들어, US 6,596,541, Regeneron Pharmaceuticals 참조) 또는 단일클론 항체를 생성하

기 위한 임의의 다른 공지된 방법을 이용하여, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 IL-6R에 대한 고친화도 키메라 항체가 초기에 단리된다. VELOCIMUNE® 기술은 마우스가 항원 자극에 반응하여 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 포함하는 항체를 제조하도록 내인성 마우스 불변 영역 유전자좌위에 작동 가능하게 연결된 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 게놈을 갖는 형질전환 마우스의 생성을 수반한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA는 단리되고, 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 암호화하는 DNA에 작동 가능하게 연결된다. 이후, DNA는 완전 인간 항체를 발현할 수 있는 세포에서 발현된다.

[0203] 일반적으로, VELOCIMUNE® 마우스는 관심 항원이 시험감염되고, 림프 세포(예컨대, B-세포)는 항체를 발현하는 마우스로부터 회수된다. 림프 세포는 불멸 하이브리도마 세포주를 제조하도록 골수종 세포주와 융합될 수 있고, 이러한 하이브리도마 세포주는 관심 항원에 특이적인 항체를 제조하는 하이브리도마 세포주를 확인하기 위해 스크리닝되고 선택된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA는 단리되고, 중쇄 및 경쇄의 원하는 아이소타입 불변 영역에 연결될 수 있다. 이러한 항체 단백질은 세포, 예컨대 CHO 세포에서 제조될 수 있다. 대안적으로, 항원-특이적 키메라 항체 또는 경쇄 및 중쇄의 가변 도메인을 암호화하는 DNA는 항원-특이적 림프구로부터 직접 단리될 수 있다.

[0204] 초기에, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 고친화도 키메라 항체가 단리된다. 항체는 당업자에게 공지된 표준 절차를 사용하여 친화도, 선택도, 에피토프 등을 포함하는 원하는 특징에 대해 규명되고 선택된다. 마우스 불변 영역은 본 개시내용의 완전 인간 항체, 예를 들어 야생형 또는 변형된 IgG1 또는 IgG4를 생성하도록 원하는 인간 불변 영역으로 대체된다. 선택된 불변 영역이 특정 용도에 따라 변할 수 있지만, 고친화도 항원-결합 및 표적 특이성 특징이 가변 영역에 있다.

[0205] 일반적으로, 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항체는 고상에 또는 액상 중에 부동화된 항원에 대한 결합에 의해 측정될 때 상기 기재된 바와 같은 고친화도를 보유한다. 마우스 불변 영역은 본 개시내용의 완전 인간 항체를 생성하기 위해 원하는 인간 불변 영역으로 대체된다. 선택된 불변 영역이 특정 용도에 따라 변할 수 있지만, 고친화도 항원-결합 및 표적 특이성 특징이 가변 영역에 있다.

[0206] 본 개시내용의 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 IL-6R에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 항체의 항원-결합 단편의 구체적인 예는 서열 번호 3, 227, 19, 231, 35, 51, 67, 83, 99, 115, 131, 147, 239, 241, 163, 179, 235, 195 및 211로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(HCVR) 내에 함유된 3개의 중쇄 CDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)를 포함하는 임의의 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다. 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 번호 11, 229, 27, 233, 43, 59, 75, 91, 107, 123, 139, 155, 171, 187, 203 및 219로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(LCVR) 내에 함유된 3개의 경쇄 CDR(LCVR1, LCVR2, LCVR3)을 포함할 수 있다. HCVR 및 LCVR 아미노산 서열 내의 CDR을 확인하기 위한 방법 및 기법은 당해 분야에 잘 공지되어 있고, 본원에 개시된 규정된 HCVR 및/또는 LCVR 아미노산 서열 내의 CDR을 확인하기 위해 사용될 수 있다. CDR의 경계를 확인하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 관례는 예를 들어 Kabat 정의, Chothia 정의 및 AbM 정의를 포함한다. 일반적인 용어에서, Kabat 정의는 서열 가변성에 기초하고, Chothia 정의는 구조 루프 영역의 위치에 기초하고, AbM 정의는 Kabat과 Chothia 접근법 사이의 절충이다. 예를 들어, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani 등, J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997); 및 Martin 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989) 참조. 공공 데이터베이스는 또한 항체 내의 CDR 서열을 확인하기 위해 이용 가능하다.

[0207] 본 개시내용의 소정의 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 3/11; 227/229; 19/27; 231/233; 35/43; 51/59; 67/75; 83/91; 99/107; 115/123; 131/139; 147/155; 239/155; 241/155; 163/171; 179/187; 235/237; 195/203; 및 211/219로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 쌍(HCVR/LCVR)으로부터의 6개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다.

[0208] 본 개시내용의 소정의 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 3/11; 227/229; 19/27; 231/233; 35/43; 51/59; 67/75; 83/91; 99/107; 115/123; 131/139; 147/155; 239/155; 241/155; 163/171; 179/187; 235/237; 195/203; 및 211/219로 이루어진 군으로부터 선택된 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함한다.

[0209] 본 개시내용의 소정의 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 19/27, 및 서열 번호 21 - 23 - 25 / 서열 번호 29 - 31 - 33에 의해 표시된 HCDR1-HCDR2-HCDR3 / LCDR1-LCDR2-LCDR3 도메인을 갖는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함한다. 이러한 항체는 또한 "mAb1" 또는 mAb1(VQ8F11-21)로 지칭될 수 있다.

- [0210] 본 개시내용의 방법이 본원에 개시된 임의의 항-IL-6R 항체, 및 이러한 항체의 변이체 및 항원-결합 단편을 이용하여 실행될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0211] **IV. 약제학적 조성물**
- [0212] 본 개시내용은 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함하고, 여기서 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 약제학적 조성물 내에 함유된다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 적합한 담체, 부형제 및 적합한 이동, 전달, 관용성 등을 제공하는 다른 물질로 제형화된다. 적절한 제형의 다수는 다른 약제학적 화학자에게 공지된 의약품집에서 발견될 수 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. 이 제형은 예를 들어 산제, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 베시클(예컨대 LIPOFECTINTM), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀션, 에멀션 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 카보왁스를 함유하는 반고체 겔 및 반고체 혼합물을 포함한다. 또한 Powell 등 "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311을 참조한다.
- [0213] 본 개시내용의 방법에 따라 환자에게 투여된 항체의 용량은 환자의 연령 및 몸집, 증상, 컨디션, 투여 경로 등에 따라 변할 수 있다. 용량은 전형적으로 체중 또는 신체 표면적에 따라 계산된다. 병태의 중증도에 따라, 치료의 빈도 및 기간이 조정될 수 있다. 항-IL-6R 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하기 위한 유효 투여량 및 스케줄은 경험적으로 결정될 수 있고; 예를 들어, 환자 진행은 정기적 평가에 의해 모니터링되고, 용량은 이에 따라 조정될 수 있다. 더욱이, 투여량의 중간 스케일링은 당해 분야에 잘 공지된 방법을 이용하여 수행될 수 있다(예를 들어, Mordenti 등, 1991, *Pharmaceut. Res.* 8:1351). 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있는 항-IL6R 항체의 구체적인 예시적인 용량, 및 이를 포함하는 투여 요법은 본원에서 어딘가에 개시되어 있다.
- [0214] 다양한 전달 시스템은 공지되어 있고, 본 개시내용의 약제학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있고, 예를 들어 리포솜에서의 캡슐화, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 돌연변이체 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개된 내포작용이 있다(예를 들어, Wu 등, 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432 참조). 투여 방법은 진피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막의 및 경구 투여를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 상기 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 인퓨전 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 내벽(예를 들어, 구강 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다.
- [0215] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 표준 칩 및 주사기에 의해 피하로 또는 정맥내로 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치는 용이하게 본 개시내용의 약제학적 조성물을 전달하는 데 용도를 가진다. 이러한 펜 전달 장치는 재활용 또는 일회용일 수 있다. 재활용 펜 전달 장치는 일반적으로 약제학적 조성물을 함유하는 대체형 카트리지를 사용한다. 카트리지 내의 모든 약제학적 조성물이 투여되고 카트리지가 비면, 빈 카트리는 용이하게 폐기되고 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 대체될 수 있다. 펜 전달 장치를 이후 재활용할 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에서, 대체형 카트리지가 없다. 오히려, 일회용 펜 전달 장치는 장치 내의 저장소에 보유된 약제학적 조성물로 프리필드된다. 저장소에 약제학적 조성물이 없으면, 전체 장치를 버린다.
- [0216] 많은 재사용 펜 및 오토인젝터 전달 장치는 본 개시내용의 약제학적 조성물의 피하 전달에서 용도를 갖는다. 예는 몇몇 열거하자면 AUTOPENTM(Owen Mumford, Inc., 영국 우드스타크), DISETRONICTM 펜(Disetronic Medical Systems, 스위스 버그도프), HUMALOG MIX 75/25TM 펜, HUMALOGTM 펜, HUMALIN 70/30TM 펜(Eli Lilly and Co., 인디애나주 인디애나폴리스), NOVOPENTM I, II 및 III(Novo Nordisk, 덴마크 코펜하겐), NOVOPEN JUNIORTM(Novo Nordisk, 덴마크 코펜하겐), BDTM 펜(Becton Dickinson, 뉴저지주 프랭클린 레이크스), OPTIPENTM, OPTIPEN PROTM, OPTIPEN STARLETTM 및 OPTICLIKTM(sanofi-aventis, 독일 프랑크푸르트)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 약제학적 조성물의 피하 전달에서 용도를 갖는 일회용 펜 전달 장치의 예는 몇몇 열거하자면 SOLOSTARTM 펜(sanofi-aventis), FLEXPENTM(Novo Nordisk) 및 KWIKPENTM(Eli Lilly), SURECLICKTM Autoinjector(Amgen, 캘리포니아주 사우전트 오크스), PENLETTM(Haselmeier, 독일 슈트트가르트), EPIPEN(Dey, L.P.) 및 HUMIRATTM 펜(Abbott Labs, Abbott Park IL)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0217] 소정의 상황에서, 약제학적 조성물은 제어 방출 시스템에서 전달될 수 있다. 일 실시형태에서, 펌프가 사용될

수 있다(상기 Langer 문헌; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 참조). 다른 실시형태에서, 중합체성 재료가 사용될 수 있다; *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida 참조. 또 다른 실시형태에서, 제어 방출 시스템은 조성물의 표적의 근처에 위치할 수 있어서, 전신 용량의 분획만을 필요로 한다(예를 들어, Goodson, 1984, *Medical Applications of Controlled Release, supra*, vol. 2, pp. 115-138 참조). 다른 제어 방출 시스템은 Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533에 의해 리뷰에 토의되어 있다.

- [0218] 주사용 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 드립 주입 등에 대해 투여 형태를 포함할 수 있다. 이 주사용 제제는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사용 제제는 예를 들어 주사에 종래에 사용된 무균 수성 매질 또는 유성 매질에서 상기 기재된 항체 또는 이의 염을 용해시키거나 현탁시키거나 유화시켜 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로서, 예를 들어, 생리학적 식염수, 글루코스를 함유하는 등장성 용액 및 다른 보조제 등이 있고, 이들은 적절한 가용화제, 예컨대 알코올(예를 들어, 에탄올), 폴리알코올(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예를 들어, 폴리소르베이트 80, 수소화 캐스터유의 HCO-50(폴리옥시에틸렌 (50 mol) 부가물)] 등과 조합되어 사용될 수 있다. 오일 매질로서, 예를 들어 참깨유, 대두유 등이 사용될 수 있고, 이는 가용화제, 예컨대 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 조합되어 사용될 수 있다. 이렇게 제조된 주사는 적절한 앰플에 충전될 수 있다.
- [0219] 유리하게는, 상기 기재된 경구 또는 비경구 용도를 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량에 일치하도록 맞춰진 단위 용량의 투여 형태로 제조된다. 단일 용량에서의 이러한 투여 형태는 예를 들어 정제, 환제, 캡슐, 주사(앰플), 좌제 등을 포함한다.
- [0220] 본 개시내용의 맥락에 사용될 수 있는 항-IL-6R 항체의 예시적인 약제학적 조성물은 예를 들어 미국 특허 출원 공보 2011/0171241호 및 2016/0002341호에 개시되어 있고, 이들의 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0221] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에서 사용하기 위한 약제학적 제형은 하나 이상의 부형제를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "부형제"는 원하는 점조도, 점도 또는 안정화 효과를 제공하도록 제형에 첨가되는 임의의 비치료제를 의미한다.
- [0222] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 제형은 적어도 하나의 아미노산을 포함한다. 본 개시내용의 제제에 사용하기에 적합한 예시적인 아미노산은 특히 아르기닌 및/또는 히스티딘을 포함한다.
- [0223] 본 개시내용의 약제학적 제형 내에 함유된 아미노산의 양은 제형의 원하는 특정 특성, 및 제형이 사용되도록 의도되는 특정 상황 및 목적에 따라 변할 것이다. 소정의 실시형태에서, 제형은 약 1 mM 내지 약 200 mM의 아미노산; 약 2 mM 내지 약 100 mM의 아미노산; 약 5 mM 내지 약 50 mM의 아미노산; 또는 약 10 mM 내지 약 25 mM의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 약제학적 제형은 약 1 mM; 약 1.5 mM; 약 2 mM; 약 2.5 mM; 약 3 mM; 약 3.5 mM; 약 4 mM; 약 4.5 mM; 약 5 mM; 약 5.5 mM; 약 6 mM; 약 6.5 mM; 약 7 mM; 약 7.5 mM; 약 8 mM; 약 8.5 mM; 약 9 mM; 약 9.5 mM; 약 10 mM; 약 10.5 mM; 약 11 mM; 약 11.5 mM; 약 12 mM; 약 12.5 mM; 약 13 mM; 약 13.5 mM; 약 14 mM; 약 14.5 mM; 약 15 mM; 약 15.5 mM; 16 mM; 약 16.5 mM; 약 17 mM; 약 17.5 mM; 약 18 mM; 약 18.5 mM; 약 19 mM; 약 19.5 mM; 약 20 mM; 약 20.5 mM; 약 21 mM; 약 21.5 mM; 약 22 mM; 약 22.5 mM; 약 23 mM; 약 23.5 mM; 약 24 mM; 약 24.5 mM; 약 25 mM; 약 25.5 mM; 약 26 mM; 약 26.5 mM; 약 27 mM; 약 27.5 mM; 약 28 mM; 약 28.5 mM; 약 29 mM; 약 29.5 mM; 약 30 mM; 약 35 mM; 약 40 mM; 약 45 mM; 또는 약 50 mM의 아미노산(예를 들어, 히스티딘 및/또는 아르기닌)을 포함할 수 있다.
- [0224] 본 개시내용의 약제학적 제형은 또한 하나 이상의 탄수화물, 예를 들어 하나 이상의 당을 포함할 수 있다. 당은 환원 당 또는 비환원 당일 수 있다. "환원 당"은 예를 들어 케톤 또는 알데하이드기를 갖는 당을 포함하고, 당이 환원제로서 반응하게 하는 반응성 헤미아세탈기를 함유한다. 환원 당의 구체적인 예는 프럭토스, 글루코스, 글리세르알데하이드, 락토스, 아라비노스, 만노스, 자일로스, 리보스, 람노스, 갈락토스 및 말토스를 포함한다. 비환원 당은 아세탈이고 Maillard 반응을 개시시키도록 아미노산 또는 폴리펩타이드와 실질적으로 반응성이 아닌 아노머 탄소를 포함할 수 있다. 비환원 당의 구체적인 예는 수크로스, 트레할로스, 소르보스, 수크랄로스, 멜레치토스 및 라피노스를 포함한다. 당 산은 예를 들어 사카린산, 글루코네이트 및 다른 폴리하이드록시 당 및 이의 염을 포함한다.
- [0225] 본 개시내용의 약제학적 제형 내에 함유된 당의 양은 제형이 사용된 특정 상황 및 의도된 목적에 따라 변할 것이다. 소정의 실시형태에서, 제형은 약 0.1% 내지 약 20% 당; 약 0.5% 내지 약 20% 당; 약 1% 내지 약 20% 당; 약 2% 내지 약 15% 당; 약 3% 내지 약 10% 당; 약 4% 내지 약 10% 당; 또는 약 5% 내지 약 10% 당을 함유할 수

있다. 예를 들어, 본 개시내용의 약제학적 제형은 약 0.5%; 약 1.0%; 약 1.5%; 약 2.0%; 약 2.5%; 약 3.0%; 약 3.5%; 약 4.0%; 약 4.5%; 약 5.0%; 약 5.5%; 약 6.0%; 6.5%; 약 7.0%; 약 7.5%; 약 8.0%; 약 8.5%; 약 9.0%; 약 9.5%; 약 10.0%; 약 10.5%; 약 11.0%; 약 11.5%; 약 12.0%; 약 12.5%; 약 13.0%; 약 13.5%; 약 14.0%; 약 14.5%; 약 15.0%; 약 15.5%; 약 16.0%; 16.5%; 약 17.0%; 약 17.5%; 약 18.0%; 약 18.5%; 약 19.0%; 약 19.5%; 또는 약 20.0% 당(예를 들어, 수크로스)을 포함할 수 있다.

[0226] 본 개시내용의 약제학적 제형은 또한 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "계면활성제"는 이것이 용해된 유체의 표면 장력을 감소시키고/시키거나 오일과 물 사이의 계면 장력을 감소시키는 물질을 의미한다. 계면활성제는 이온성 또는 비이온성일 수 있다. 본 개시내용의 제형에 포함될 수 있는 예시적인 비이온성 계면활성제는 예를 들어 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 알킬 폴리글루코사이드(예를 들어, 옥틸 글루코사이드 및 데실 말토사이드), 지방 알코올, 에컨대 세틸 알코올 및 올레일 알코올, 코카미드 MEA, 코카미드 DEA 및 코카미드 TEA를 포함한다. 본 개시내용의 제형에 포함될 수 있는 구체적인 비이온성 계면활성제는 예를 들어 폴리소르베이트, 에컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 및 폴리소르베이트 85; 폴록사머 에컨대 폴록사머 188, 폴록사머 407; 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜; 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 폴리소르베이트 20은 TWEEN 20, 소르비탄 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노라우레이트로도 공지된다.

[0227] 본 개시내용의 약제학적 제형 내에 함유된 계면활성제의 양은 제형의 원하는 특정 특성, 및 제형이 사용되도록 의도되는 특정 상황 및 목적에 따라 변할 것이다. 소정의 실시형태에서, 제형은 약 0.05% 내지 약 5% 계면활성제; 또는 약 0.1% 내지 약 0.2% 계면활성제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 제형은 약 0.05%; 약 0.06%; 약 0.07%; 약 0.08%; 약 0.09%; 약 0.10%; 약 0.11%; 약 0.12%; 약 0.13%; 약 0.14%; 약 0.15%; 약 0.16%; 약 0.17%; 약 0.18%; 약 0.19%; 약 0.20%; 약 0.21%; 약 0.22%; 약 0.23%; 약 0.24%; 약 0.25%; 약 0.26%; 약 0.27%; 약 0.28%; 약 0.29%; 또는 약 0.30% 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20)를 포함할 수 있다.

[0228] 본 개시내용의 약제학적 제형은 pH가 약 5.0 내지 약 8.0일 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 제형은 pH가 약 5.0; 약 5.2; 약 5.4; 약 5.6; 약 5.8; 약 6.0; 약 6.2; 약 6.4; 약 6.6; 약 6.8; 약 7.0; 약 7.2; 약 7.4; 약 7.6; 약 7.8; 또는 약 8.0일 수 있다.

[0229] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 약제학적 제형은 (i) 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분에 특이적으로 결합하는 인간 항체; (ii) 아미노산(예를 들어, 히스티딘); 및 (iii) 당(예를 들어, 수크로스)을 포함한다.

[0230] 본 개시내용의 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 약제학적 제형은 (i) 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분에 특이적으로 결합하는 인간 항체; (ii) 아미노산(예를 들어, 히스티딘); (iii) 당(예를 들어, 수크로스); 및 (iv) 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20)를 포함한다.

[0231] 본 개시내용의 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 약제학적 제형은 (i) 인간 항-IL-6R 항체, 또는 이의 항원-결합 부분에 특이적으로 결합하는 인간 항체; (ii) 제1 아미노산(예를 들어, 히스티딘); (iii) 당(예를 들어, 수크로스); (iv) 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20); 및 (v) 제2 아미노산(예를 들어, 아르기닌)을 포함한다.

[0232] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 200 mg의 사릴루맙, 약 45 mM 아르기닌, 약 21 mM 히스티딘, 약 0.2% w/v 폴리소르베이트-20 및 약 5% w/v 수크로스를 포함한다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.0이다.

[0233] 본원에 기재된 발명의 방법의 다른 적합한 변형 및 적응이 명확하고 본 발명 또는 본원에 개시된 실시형태의 범위로부터 벗어나지 않으면서 적합한 균등물을 사용하여 이루어질 수 있다는 것이 당업자에게 용이하게 명확할 것이다. 본 발명이 이제 자세히 기재되어 있지만, 하기 실시예를 참조하여 동일사항이 보다 명확히 이해될 것이고, 이는 오직 예시의 목적을 위해 포함되고 제한인 것으로 의도되지 않는다.

[0234] 실시예

[0235] 실시예 1. 고 기준치 혈청 IL-6은 신속한 관절 손상 및 임상 진행을 갖는 류마티스성 관절염(RA) 환자의 하위그룹을 확인하고 사릴루맙 치료 반응을 예측한다.

[0236] RA에서의 IL-6의 중요한 역할에도 불구하고, RA에서의 예후 또는 치료 반응의 예측자로서 IL-6에 대한 데이터가

제한된다. 3상 MOBILITY 연구(NCT01061736)의 사후 분석은 높은 수준의 IL-6을 갖는 환자가 상이한 결과에 걸쳐 MTX 치료와 비교하여 사릴루맙 + MTX에 차등적 반응을 갖는지를 조사하기 위해 수행되었다. MOBILITY 임상 실험의 상세내용은 어딘가에 기재되어 있다(예를 들어, 미국 특허 출원 공보 2013/0149310호, 및 Genovese, M 등, Arthritis & Rheumatology 2015, 67(6): 1424-1437, 이들의 전체 내용은 본원에 참고로 포함됨).

[0237] 아침 혈청 IL-6 수준은 사릴루맙(SC 150 또는 200 mg q2w) + MTX 또는 위약(PBO) + MTX로 무작위화된 1193명의 환자에서 기준치에서 측정되었다. 정상 IL-6은 사용된 검정에서 12.5 pg/ml 미만이었다. 선형 및 로직 회귀를 이용하여 기준치 IL-6 수준의 삼분위에 기초하여 방사선촬영 및 임상 효능 종점에 대해 치료 그룹 내에 및 사이에 비교가 이루어졌다.

[0238] 고 삼분위에서의 환자의 85%는 3xULN 이상의 IL-6을 갖고; 저 삼분위에서의 모든 환자는 정상 IL-6 수준을 가졌다. 기준치에서, 높은 IL 6 수준을 갖는 환자는 저 또는 중 IL-6 그룹과 비교하여 유의미하게 더한 관절 손상, 더 높은 질환 활성도 및 CRP의 상승된 수준을 가졌다(표 1). 52주에 걸쳐, PBO + MTX에서, 높은 IL-6을 갖는 환자는 저 IL-6(평균 $\pm$ SD mTSS 진행 4.67 $\pm$ 9.80 대 1.51 $\pm$ 5.25(도 1); 교차비(OR) mTSS, 95% 신뢰 구간(CI) 3.3[1.9, 5.6])에 대해 관절 손상(표 2; 도 1)을 아마 더욱 발생시켰다. PBO + MTX에 대한 사릴루맙 + MTX 임상 및 방사선촬영 효능의 규모는 24주 및 52주에 기준치 IL-6의 증가하는 수준으로 개선되었다. 52주에 OR은 표 1에 기재되어 있다. 치료 응급 부작용의 발생률은 IL-6 삼분위에 걸쳐 유사하였다.

표 1.

MOBILITY(MTX에 부적절한 반응을 갖는 환자)				
사릴루맙 150 mg q2w/200 mg q2w/PBO q2w (모두 +MTX), n	고 IL-6 (N=398) 146/121/131	중 IL-6 (N=398) 129/147/122	저 IL-6 (N=397) 126/128/143	P 값
IL-6 수준 (pg/ml), 중앙치 [범위]	61.0 [31.2-648.7]	17.3 [9.8-30.7]	5.0 [1.6-9.6]	
기준치 질환 활성도, 평균(SD)				
CRP (mg/L)	36.4 (30.1)	18.3 (15.5)	10.5 (11.6)	*
HAQ-DI	1.8 (0.7)	1.6 (0.6)	1.6 (0.6)	*
DAS28-CRP	6.3 (0.8)	5.9 (0.8)	5.6 (0.8)	*
mTSS	56.7 (65.7)	49.8 (62.1)	40.8 (56.5)	*
CDAI	43.0 (12.4)	40.1 (12.3)	38.3 (11.6)	*
Mantel-Haenszel 교차비(95% CI) 사릴루맙 200 mg q2w +MTX 대 PBO+ q2w MTX(52 주)				
mTSS 진행	0.3 (0.1, 0.4)	0.6 (0.4, 1.0)	0.7 (0.4, 1.1)	**
ACR20	4.9 (2.8, 8.3)	3.3 (1.9, 5.7)	1.9 (1.2, 3.2)	**
ACR50	6.4 (3.5, 11.8)	3.4 (1.9, 6.2)	2.0 (1.2, 3.4)	**
ACR70	7.3 (3.3, 16.3)	3.5 (1.7, 7.4)	1.9 (1.0, 3.8)	**
DAS28-CRP $\leq$ 2.6	39.3 (9.4, 163.9)	4.4 (2.2, 8.9)	2.5 (1.4, 4.7)	**
CDAI $\leq$ 2.8	42.4 (4.7, 383.4)	3.9 (1.6, 9.5)	1.8 (0.8, 4.0)	**
HAQ-DI 개선 $\geq$ 0.3 (Wk 16)	3.1 (1.8, 5.2)	2.2 (1.3, 3.7)	1.1 (0.7, 1.8)	**
*크루스칼-왈리스 시험 $P < 0.05$ 및 ** (고 대 낮은) 삼분위 IL-6-치료-기준 상호작용에 대한 공칭 $P < 0.05$ (고정 효과로서 치료에 의한 로직 회귀, 연구 무작위화 계층화 인자[이전의 생물학적 사용 및 영역], 기준치에서의 삼분위 IL-6 및 기준치-치료-기준 상호작용에서의 삼분위 IL-6)				

[0239]

표 2.

mTSS의 평균 변화(SD)		저 IL-6	중 IL-6	고 IL-6
24 주	위약 + MTX	0.54 (3.12)	1.14 (3.82)	2 (4.78)
	사릴루맙 200 mg q2w + MTX	-0.01 (2.05)	0.06 (2.79)	0.39 (2.9)
52 주	위약 + MTX	1.51 (5.25)	2.29 (7.45)	4.67 (9.8)
	사릴루맙 200 mg q2w + MTX	0.11 (3.49)	-0.06 (5.51)	0.77 (4.48)

[0240]

[0241] 요약하면, 고 기준치 IL-6 수준은 PBO + MTX 그룹에서 더 빠르고 실질적으로 더한 방사선촬영적 진행을 예측하였다. 효능은 모든 삼분위에서 PBO + MTX 대비 사릴루맙 + MTX에서 더 컸다. 사릴루맙 + MTX에 의한 치료 차이의 규모는 24주 및 52주에서의 진행의 방사선촬영 증거 및 급성기 반응물질을 포함하고 배제하는 다른 임상 종점을 예방하는 면에서 정상 기준치 IL-6에 대해 고 기준치 IL-6을 갖는 환자에서 더 높았다.

[0242] 실시예 2. 상승된 혈청 기준치 IL-6은 류마티스성 관절염(RA)에서의 치료 선택을 위한 정확 의약을 사용하여 사릴루맙 및 아달리루맙 치료 반응을 구별한다.

[0243] RA를 갖는 환자에서 치료 결정을 가이드하기 위한 예측적 바이오마커에 대한 더 큰 필요성이 있다. 무작위화된 24주 MONARCH 실험(NCT02332590)의 사후 분석은 기준치 IL-6 수준이 아달리루맙 단일요법에 대한 사릴루맙에 대

한 차등적 반응과 연관되는지를 결정하기 위해 수행되었다. MONARCH 임상 실험의 상세내용은 어딘가에 기재되어 있다(예를 들어, Burmester GR, Lin Y, Patel R, 등 Ann Rheum Dis 2017; 76:840-847, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함됨).

[0244] 피하로 아달리루맵 40 mg q2w(2주마다) 또는 사틸루맵 200 mg q2w를 받고 바이오마커 평가에 동의한 환자는 투약전 혈청 IL-6 수준(정상 수준은 <12.5 pg/ml임)에 기초하여 삼분위로 그룹화되었다. IL-6 데이터는 MONARCH ITT(치료 의향) 집단에서 369명의 환자 중 300명에서 이용 가능하였다. 효능은 선형 및 로직 회귀를 이용하여 24주 종점(ACR20/50/70, DAS28-CRP 및 -ESR, CDAI, 관절 수, HAQ-DI)에 대해 기준치 IL-6 삼분위에 따라 2개의 치료 사이에 및 치료 그룹 내에 비교되었다.

[0245] 고 삼분위에서의 모든 환자는 3 x ULN 초과인 상승된 IL-6 수준을 가졌고, 저 삼분위에서의 모든 환자는 정상 IL-6 수준을 가졌다(표 3). 더 많은 환자는 급성기 반응물질을 포함하고 배제하는 종점에 걸쳐 각각의 삼분위에서의 아달리루맵과 비교하여 사틸루맵에 대한 반응을 달성하였지만, 치료 차이는 저 기준치 IL-6에 대한 고 기준치 IL-6을 갖는 환자에서 가장 컸고; 24주 ACR70은 각각 고 삼분위에서 30.4%(사틸루맵) 대 3.7%(아달리루맵) 및 저 삼분위에서 18.2% 대 17.8%였다(표 3). 고 기준치 IL-6은 또한 사틸루맵과 아달리루맵 사이의 부종 관절 수 및 CRP 감소의 차이에 유의미하게 영향을 미쳤다. 아달리루맵 치료 그룹 내에, 유의미하게 더 적은 반응은 ACR70 및 DAS28에 대해 상승된 IL-6 대 정상 IL-6(고 대 저 삼분위)을 갖는 환자에서 달성되었고, CDAI보다 숫자상 더 적었다. 치료 응급 부작용의 발생률은 IL-6 삼분위에 걸쳐 유사하였다.

[0246] 이 결과는 상승된 기준치 IL-6 수준을 갖는 환자가 아달리루맵 단일요법에 대해 사틸루맵에 대해 더 높은 임상 반응을 갖는다는 것을 보여준다.

표 3.

MONARCH(MTX에 불관용성 또는 부적절한 반응을 갖는 환자)				
사틸루맵/아달리루맵, n	고 IL-6 (N=100) 46/54	중 IL-6 (N=100) 47/53	저 IL-6 (N=100) 55/45	P 값
IL-6 수준 (pg/ml), 중앙치 [범위]	64.7 [39.6-692.3]	16.2 [7.2-39.5]	2.4 [1.6-7.1]	
기준치 질환 활성도, 평균(SD)				
CRP (mg/L)	41.5 (34.1)	15.2 (17.1)	5.6 (9.2)	
HAQ-DI	1.8 (0.6)	1.6 (0.6)	1.5 (0.6)	*
DAS28-CRP	6.5 (0.8)	6.0 (0.7)	5.5 (0.8)	*
CDAI	46.0 (12.2)	42.9 (11.4)	40.6 (11.7)	*
Mantel-Haenszel 교차비(95% CI) 사틸루맵 대 아달리루맵(24 주)				
ACR20	6.6 (2.3, 18.6)	1.2 (0.5, 3.0)	1.4 (0.6, 3.1)	**
ACR50	5.5 (2.3, 13.2)	1.5 (0.6, 3.5)	1.6 (0.7, 3.7)	**
ACR70	10.5 (2.3, 48.4)	1.7 (0.6, 4.6)	1.1 (0.4, 3.2)	**
DAS28-ESR <2.6	33.9 (3.5, 328.7)	5.6 (1.6, 19.4)	1.5 (0.5, 4.4)	**
DAS28-ESR <3.2	10.5 (3.5, 31.4)	5.1 (1.8, 14.1)	2.6 (1.0, 6.7)	
DAS28-CRP <2.6	18.4 (3.8, 90.0)	4.0 (1.5, 10.9)	2.0 (0.8, 5.3)	**
DAS28-CRP <3.2	9.2 (3.4, 24.8)	2.2 (1.0, 5.1)	3.2 (1.3, 7.6)	
CDAI ≤10	3.6 (1.4, 9.0)	1.6 (0.7, 3.7)	3.1 (1.2, 7.7)	
HAQ-DI 개선 ≥0.3	4.5 (1.8, 10.9)	1.4 (0.6, 3.2)	1.4 (0.6, 3.2)	**
*크루스칼-왈리스 시험 P<0.05 및 **((고 대 낮은) 삼분위 IL-6-치료-기준 상호작용에 대한 공칭 P<0.05(고정 효과로서 치료에 의한 로직 회귀, 연구 무작위화 검증화 인자[이전의 생물학적 사용 및 영역], 기준치에서의 삼분위 IL-6 및 기준치-치료-기준 상호작용에서의 삼분위 IL-6)				

[0247]

[0248] 요약하면, 고 기준치 IL-6 수준을 갖는 환자는 아달리루맵 대비 사틸루맵에서 더 큰 치료 효능을 나타냈다. 고 기준치 IL-6 수준 환자는 아달리루맵 그룹과 비교할 때 사틸루맵으로 치료될 때 부종 관절 수 및 CRP 수준의 더 큰 감소, 및 ACR70, DAS28 및 CDAI 점수에 더 높은 반응을 가졌다.

[0249] 실시예 3. 고 기준치 혈청 IL-6은 류마티스성 관절염 진행의 하위그룹을 확인하고, 사틸루맵 치료 반응의 증가를 예측한다.

[0250] 요약

[0251] 배경/목적: 치료에 대한 반응을 예측하는 바이오마커의 임상 분야는 RA에서의 다음의 경계이다. RA에서의 IL-6의 중요한 역할에도 불구하고, RA에서의 예후 또는 치료 반응을 예측하는 IL-6의 이용성이 제한된다. MOBILITY(NCT01061736) 및 MONARCH(NCT02332590) 연구의 사후 분석은 혈청 기준치 IL-6 수준이 비교자 치료에 대해 사틸루맵에 대한 방사선촬영 및 임상 반응과 연관된 것인지를 조사하였다.

- [0252] 방법: 기준치 IL-6 수준은 사릴루맙(SC(피하) 150 mg 또는 200 mg q2w) + MTX 또는 위약(PBO) + MTX로 무작위화된 1193명의 환자(pts), 및 사릴루맙 200 mg 또는 아달리루맙 40 mg q2w로 무작위화된 300명의 환자에서 검증된 검정을 이용하여 측정되었다. 효능은 선형 및 로직 회귀를 이용하여 기준치 IL-6 삼분위에 따라 치료 그룹 사이 및 내에 비교되었다.
- [0253] 결과: 모든 저 삼분위 환자는 정상 IL-6 수준(12.5 pg/mL 미만)을 갖고 고 삼분위 환자의 85% 초과는 3x ULN의 IL-6 수준을 가졌다. 기준치에서, 고 삼분위에서의 환자는 저 삼분위 환자에 대해 더한 관절 손상, 더 높은 질환 활성도, 및 CRP의 상승된 수준을 가졌다(공칭 $P < 0.05$). MOBILITY PBO + MTX 그룹에서, 고 삼분위에서의 환자는 저 삼분위에서의 환자(평균 $\pm$ SD mTSS 진행 4.67 $\pm$ 9.80 대 1.51 $\pm$ 5.25; 교차비 3.3; 95% CI 1.9, 5.6)보다 더한 관절 손상을 발생시켰다.
- [0254] MOBILITY에서의 임상 및 방사선촬영 효능(사릴루맙 + MTX 대 PBO + MTX)은 증가하는 기준치 IL-6 삼분위에 의해 개선되었다. MONARCH에서, 아달리루맙에 대한 사릴루맙 효능은 사릴루맙 대 아달리루맙에 대해 고 삼분위 대 저 삼분위-ACR20/70에서 더 높았다: 89%/30% 대 52%/4%[고 삼분위] 및 64%/18% 대 58%/18%[저 삼분위]. 데이터는 높은 IL6이 효능 결과를 예측하는 데 있어서 높은 CRP보다 양호하다는 것을 보여준다. 치료 응급 부작용의 발생률은 IL-6 삼분위에 걸쳐 유사하였다.
- [0255] 결론: 임상 및 방사선촬영 종점에 걸쳐, 상승된 기준치 IL-6 수준을 갖는 환자는 정상 IL-6 수준을 갖는 환자보다 MTX 또는 아달리루맙과 비교하여 사릴루맙에 더 큰 반응을 가졌다.
- [0256] 배경 및 목적
- [0257] 바이오마커를 포함하는 임상 도구는 생물학적 치료를 개시하거나 전환하기 전에 반응을 예측하기 위해 류마티스학 실행에 현재 이용 가능하지 않다.
- [0258] 류마티스성 관절염(RA) 치료에 대해 승인된 생물학적(biologics)의 규모를 고려하면, 추가의 도구는 다른 치료에 대해 하나의 치료(또는 행동의 기전)로부터 차별적으로 이익일 수 있는 환자를 의사가 확인하게 할 것이다.
- [0259] 개별 RA 환자에 대한 정확 의약을 달성하는 데에 장애는 임상 연구에서 확인된 예측 바이오마커의 불일치성; 실세계 환자 관리에 대한 전환성의 결여를 포함한다.
- [0260] 3상 MOBILITY 및 MONARCH 연구는 RA를 갖는 환자에서 항-IL-6R mAb 사릴루맙의 효능 및 안정성을 조사하였다(Genovese MC, 등 Arthritis Rheumatol 2015;67:1424-37; Burmester GR, 등 Ann Rheum Dis 2017;76:840-7).
- [0261] 이 연구에서, 기준치 인터류킨-6(IL-6)의 평가는 하기 이유에 대해 개시 전에 수행되었다: RA를 갖는 환자는 건강한 개체와 비교하여 혈청 및 활액 유체에서 IL-6의 상승된 수준을 갖고(Robak T, 등 Mediators Inflamm 1998;7:347-53; Park YJ, 등 Sci Rep 2016;6:35242); IL-6 신호전달의 표적화는 방사선촬영 진행을 감소시키고, RA의 징후 및 증상을 개선하고, 환자의 삶의 질을 증가시킨다(June RR, 등 Expert Opin Biol Ther 2016;16:1303-9).
- [0262] 예후 또는 치료 반응의 예측자로서의 혈청 IL-6 수준에 대한 데이터는 현재까지 비결정적이었다(Shimamoto K, 등 J Rheumatol 2013;40:1074-81; Uno K, 등 PLoS One 2015;10:e0132055; Diaz-Torne C, 등 Semin Arthritis Rheum 2018;47:757-64; Nishina N, 등 Arthritis Rheumatol 2017;69 (Suppl 10): abs 1426; Wang J, 등 BMJ Open 2013;3:e003199).
- [0263] 이 연구의 목적은 혈청에서의 기준치 IL-6 수준이 3상 MOBILITY 및 MONARCH 연구에 등록된 환자에서 메토트렉세이트(MTX) 단독 또는 아달리루맙 중 어느 하나와 비교하여 항-IL-6R 치료에 대한 차등적 반응을 예측할 수 있는지를 결정하는 것이었다
- [0264] 방법
- [0265] 연구 설계는 이전에 기재되어 있다(Genovese MC, 등 Arthritis Rheumatol 2015;67:1424-37; Burmester GR, 등 Ann Rheum Dis 2017;76:840-7).
- [0266] 간단하게:
- [0267] MOBILITY(MTX-IR 환자)는 배경 MTX를 받은 환자에서 52주에 걸쳐 피하(SC) 사릴루맙 150 또는 200 mg 2주마다(q2w)를 위약과 비교하였고; 그리고
- [0268] MONARCH(MTX-IR/INT, bDMARD 미경험 환자)는 단일요법으로서 24주에 걸쳐 SC 사릴루맙 200 mg q2w를 아달리루

맙 40 mg q2w와 비교하였다.

- [0269] 이 사후 분석은 서명하고 차후 철회하지 않고 샘플(MONARCH 연구)의 미래 사용에 사전 동의한 모든 무작위화된 환자를 포함하는 바이오마커 집단에서 수행되었고, 기준치에서 적어도 하나의 평가 가능한 바이오마커 샘플은 투약전 수집되었다.
- [0270] 환자는 바이오마커 집단에서 기준치(투약전) IL-6 또는 C-반응성 단백질(CRP) 수준(고, 중 또는 저)에 기초하여 삼분위로 분할되었다(범위에 대해 도 3 참조).
- [0271] 혈청 샘플의 대략 90%는 아침(12:00 pm 전)에 수집되었다.
- [0272] 혈청 IL-6은 Covance Central Labs에서 검증된 ELISA(Quantikine R&D)를 사용하여 측정되고; 검정내 정확성은 9% 이하의 CV이고; 검정간 정확성은 12% 이하이고, 보고 가능한 범위는 3.12 내지 153,600 pg/mL였다. 검정 벤더에 의해 확인된 IL-6의 정상 값은 12.5 pg/mL 미만이었다(Fraunberger P, 등 Clin Chem Lab Med 1998;36:797-801).
- [0273] 비교로서, CRP는 Covance Central Labs에서 고감도 CRP(Siemens) 검정을 사용하여 측정되었고; 검정내 변이 계수(CV)는 3% 미만이고, 검정간 CV는 5% 미만이고; 건강한 대조군에 대한 기준 값은 2.87 mg/L 이하였다.
- [0274] 질환 활성 및 환자-보고 결과가 분석되었다.
- [0275] 통계 방법
- [0276] 반응을 예측하는 IL-6의 능력은 고정 효과로서 치료, 연구 무작위화 계층화 인자(연구 둘 다에 대한 영역 및 MOBILITY에 대한 이전의 생물학적 용도), 기준치에서의 IL-6 삼분위 및 기준치-치료-기준 상호작용에서의 IL-6 삼분위에 의한 로지스틱 회귀를 이용하여 시험되었다.
- [0277] 위약에 대한 각각의 사릴루맙 그룹에 대한 상호작용에 대한 P-값은 기준으로 저 삼분위를 사용하여 계산되었다.
- [0278] 사릴루맙과 위약 사이의 효능 중점의 쌍별 비교는 각각의 IL-6 삼분위에서 별개로 수행되고, 교차비(OR) 및 대응 95% 신뢰 구간(CI)의 Mantel-Haenszel 추정치(무작위화 인자에 의해 계층화됨)는 위약에 대한 각각의 용량 그룹을 시험하여 도출되었다. 유사한 분석은 예측 특성을 비교하도록 CRP 삼분위에서 수행되었다.
- [0279] 각각의 IL-6 삼분위에서의 치료-응급 부작용의 발생률은 기술적으로 분석되었다.
- [0280] 결과
- [0281] 혈청 IL-6은 MOBILITY에서 1193명의 환자(99% 초과와 치료 의향[ITT] 집단)에서 및 MONARCH에서 300명의 환자(82% ITT 집단)에서 기준치에서 측정되었다.
- [0282] 각각의 연구에서, 저 기준치 IL-6 삼분위에서의 모든 환자는 정상 IL-6 수준(12.5 pg/mL 미만)을 가졌다.
- [0283] 고 기준치 IL-6 삼분위에서, 각각 MOBILITY 및 MONARCH에서의 환자의 85% 및 100%는 3 x 정상 상한 이상의 IL-6 수준을 가졌다(도 3).
- [0284] 기준치에서, 고 IL-6 삼분위에서의 환자는 저 IL-6 삼분위에서의 환자와 비교하여 유의미하게 더 높은 질환 활성도(연구 둘 다) 및 유의미하게 더한 관절 손상(MOBILITY)을 가졌다.
- [0285] 각각의 연구(MONARCH에서의 $Rho=0.71$ 및 MOBILITY에서의 0.58)에서 IL-6과 CRP 사이의 상관관계를 고려하여, 고 IL-6 삼분위에서의 환자는 저 IL-6 삼분위에서의 환자와 비교하여 유의미하게 상승된 CRP를 가졌다.
- [0286] MOBILITY - 방사선촬영 진행
- [0287] 기준치 IL-6 수준이 관절 손상의 진행에 영향을 미치는지를 결정하기 위해, MOBILITY 연구에서의 환자는 52주에 걸쳐 X선에 의해 평가되었다.
- [0288] 전체 ITT 그룹에서, 위약 + MTX를 받은 환자는 150 mg 또는 200 mg 사릴루맙 치료 그룹(기준치로부터의 각각 변형 총 Sharp 점수[mTSS] 2.78, 0.90 및 0.25에서의 평균 변화)에서 보다 유의미하게 진행하였다(Genovese MC, 등 Arthritis Rheumatol 2015;67:1424-37).
- [0289] 기준치 IL-6 수준에 따라 환자를 평가할 때, 고 IL-6 삼분위에서 위약 + MTX-치료된 환자는 저 삼분위에서의 환자보다 52주에 유의미하게 더한 관절 손상을 발생시켰다(평균 $\pm$ SD mTSS 진행 4.67 ± 9.80 대 1.51 ± 5.25 [도 4]; mTSS > 0의 변화에 의해 정의된 진행의 OR[95% CI]: 3.3[1.9, 5.6]).

- [0290] 고 IL-6 삼분위에서의 환자에 의해 경험된 진행은 더 확립된 RA 환자를 평가하는 이 연구에도 불구하고 초기 RA를 갖는 환자에서 관절 손상의 수준과 더 일치하였다(Smolens JS, 등 Ann Rheum Dis 2009;68:823-27; Breedveld FC, 등 Arthritis Rheum 2006;54:26-37). 고 기준치 IL-6을 갖는 위약 + MTX-치료된 환자는 낮은 IL-6을 갖는 환자(JSN 2.6[1.6, 4.3]에 대한 OR[95% CI]; 미란 점수에 대한 OR[95% CI]: 3.2[2.0, 5.4])보다 52주에 걸쳐 더한 미란 및 관절 공간 좁아짐(JSN)을 경험하였다.
- [0291] 사릴루맙 + MTX로 치료된 환자는 위약 + MTX로 치료된 환자와 비교하여 모든 IL-6 삼분위에 걸쳐 관절 손상을 덜 나타내었다.
- [0292] 저 IL-6 삼분위 및 중 IL-6 삼분위에서의 사릴루맙 + MTX-치료된 환자는 치료 52주에 걸쳐 최소 관절 손상 변화를 경험하거나 경험하지 않았다(도 4).
- [0293] MOBILITY - 징후, 증상 및 장애
- [0294] 사릴루맙의 임상 효능이 IL-6 삼분위에 걸쳐 유사하지만, 위약 + MTX 그룹에서의 낮은 IL-6과 비교하여 높은 IL-6을 갖는 환자에서 효능은 숫자상 감소하였다(도 5)
- [0295] 또한, 고 기준치 IL-6을 갖는 위약 + MTX-치료된 환자는 사릴루맙 + MTX-치료된 환자와 비교하여 훨씬 덜 반응하는 경향이 있었다 (도 6).
- [0296] MONARCH - 효능
- [0297] 고 기준치 IL-6을 갖는 아달리루맙-치료된 환자는 미국 류마티스 학회 50% 개선 기준(ACR50), ACR70(70% 개선), 및 질환 활성화도 점수(DAS) 관해에 대해 더 낮은 효능을 가졌다(도 7 및 도 8).
- [0298] 고 기준치 IL-6을 갖는 사릴루맙-치료된 환자는 더 낮은 기준치 IL-6을 갖는 환자와 비교하여 더 높은 ACR20(20% 개선)/50/70 및 건강 평가 설문지-장애 지수(HAQ-DI)를 가졌다(도 7 및 도 8).
- [0299] 결과적으로, 아달리루맙과 비교된 사릴루맙의 효능은 다수의 효능 종점에 걸쳐 고 IL-6 삼분위에서 유의미하게 더 높았다(도 9).
- [0300] MOBILITY 및 MONARCH - 기준치 IL-6 및 CRP에 의한 효능 결과
- [0301] 연구 둘 다에서, 기준치 IL-6 수준은 급성기 반응물질 측정 없이 임상 질환 활성화도 지수(CDAI) 관해(MOBILITY) 및 HAQ-DI(연구 둘 다)와 같은 종점을 포함하여 CRP(도 10a)보다 결과를 예측하는 데 더 양호하였다.
- [0302] 고 기준치 IL-6을 갖는 환자에서 사릴루맙과 비교자 치료 사이의 효능의 차이는 다수의 종점에 걸쳐 연구에 걸쳐 일치하였다(도 11a).
- [0303] MOBILITY 및 MONARCH - 안정성
- [0304] 안전성 프로파일은 저, 중 및 각각의 연구에서 환자 사이에 유사하였다(도 12).
- [0305] 결론
- [0306] 임상 및 방사선험영 종점에 걸쳐, 상승된 기준치 IL-6 수준을 갖는 RA를 갖는 환자는 정상 IL-6 수준을 갖는 환자보다 (MTX 단독 또는 아달리루맙과 비교하여) 사릴루맙에 더 큰 반응을 가졌다.
- [0307] **실시예 4. 고 기준치 혈청 IL-6은 류마티스성 관절염 진행의 하위그룹을 확인하고, 사릴루맙 치료 반응의 증가를 예측한다.**
- [0308] 현재, 바이오마커를 포함하는 임상 도구는 생물학적 치료를 개시하거나 전환하기 전에 반응을 예측하기 위해 류마티스학 실행에 이용 가능하지 않다.
- [0309] 다른 치료에 대해 하나의 치료로부터 차별적으로 이익일 수 있는 환자를 의사가 확인하게 하는 도구가 귀중할 수 있다.
- [0310] 메토트렉세이트(위약 제어된 MOBILITY 연구에서), 또는 아달리루맙(단일요법 MONARCH 연구에서)과 비교된 사릴루맙에 대한 차등적 치료 반응을 예측하는 데 있어서의 기준치 혈액 IL-6 수준의 이용성이 평가되었다.
- [0311] 사후 분석은 저, 중 및 고 1/3 또는 삼분위로 분할된 기준치 혈액 IL-6 수준을 사용하여 수행되었다.
- [0312] MOBILITY에서, 저 삼분위에서의 모든 환자는 정상 IL-6 수준을 갖고, 고 삼분위에서의 환자의 85% 초과는 정상

상한의 3배의 수준을 가졌다.

- [0313] 메토트렉세이트와 조합된 사릴루맵은 모든 IL-6 삼분위에서의 환자에서 위약과 메토트렉세이트에 대해 방사선촬영 관절 손상을 억제하였다.
- [0314] 저 기준치 혈액 IL-6 수준을 갖는 환자와 비교하여, 고 IL-6 삼분위에 있는 환자는 52주에 관절 파괴의 더 높은 방사선촬영(즉, X선에서 관찰) 진행을 가졌다.
- [0315] 임상 반응이 평가될 때, 메토트렉세이트 단독에 대해 사릴루맵과 메토트렉세이트로 치료된 환자 사이의 치료 차이의 가장 높은 차이는 가장 높은 기준치 IL-6 수준을 갖는 환자에 있었다. 이것은 CDAI 관해에 가장 주목할 만 하고, 여기서 사릴루맵과 메토트렉세이트로 치료된 환자는 메토트렉세이트 단독으로 치료된 환자보다 52주에 CDAI 관해를 42배 아마 더욱 달성하였다.
- [0316] MONARCH 연구에서, 고 기준치 IL-6 삼분위에서의 환자는 아달리무맵과 비교하여 사릴루맵에 의한 ACR20/50/70 반응, DAS 관해 및 HAQ-DI 개선을 아마 더욱 달성하였다.
- [0317] 연구 둘 다에서, 치료-응급 부작용의 발생률은 IL-6 삼분위에 걸쳐 필적하였다.
- [0318] 요약하면, 임상 및 방사선촬영 또는 X선 중점에 걸쳐, 상승된 기준치 혈액 IL-6 수준을 갖는 RA를 갖는 환자는 정상 IL-6 수준을 갖는 환자보다 사릴루맵(메토트렉세이트 단독 또는 아달리무맵과 비교하여)에 더 큰 반응을 가졌다.
- [0319] **실시예 5. RA 환자에서의 인터류킨-6(IL-6)의 높은 수준은 아달리무맵과 비교하여 사릴루맵에 대한 환자-보고 결과(PRO)에서 더 큰 개선과 연관된다.**
- [0320] 인터류킨-6(IL-6)을 포함하는 사이토카인의 수준의 증가는 염증을 반영하고, RA를 갖는 환자에서 치료학적 반응을 예측한다(Burska A 등 *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 545493). IL-6은 RA에서 피로, 통증, 우울증에 연루 되지만, PRO에 의한 공식적인 연관은 수행되지 않았다(Choy E 등 *Rheumatology* 2018;57:18851895). IL-6Ra에 대해 지향된 완전 인간 단일클론 항체인 사릴루맵은 중증도-내지-중증 활성 RA의 치료에 허가된다. 3상 MONARCH 무작위화된 제어 실험(NCT01061736)은 불관용성 또는 부적절한 반응으로 인해 메토트렉세이트 치료를 계속하지 않아야 하는 RA 환자에서 아달리무맵에 대한 사릴루맵 단일요법의 효능 및 안정성을 비교하였다. RA의 임상 징 후 및 기능에서의 질환 활성도 및 개선의 큰 감소는 아달리무맵에 대해 사릴루맵으로 입증되었다(Choy E 등 *Rheumatology* 2018;57:18851895).
- [0321] 따라서, IL-6 수준과 HRQoL 사이의 연관의 더 양호한 이해는 RA 임상 결정을 가이드하기 위한 바이오마커로서 IL-6을 평가하도록 보장되고, 따라서, MONARCH 연구의 사후 분석은 기준치 IL-6 수준이 MONARCH에서 아달리무맵 에 대한 사릴루맵의 PRO의 개선을 차별적으로 예측할 수 있으면 기준치를 결정하기 위해 수행될 수 있다.
- [0322] 혈청 IL-6 수준은 치료 의향(ITT) 집단에서 369명 중 300명의 환자에서 기준치에서 측정되었다. 환자는 삼분위를 사용하여 기준치에서 높은 IL-6, 중간 IL-6 또는 낮은 IL-6으로 분류되었다. 슛폼-36(SF-36) 신체 및 정신 성분 요약(PCS, MCS) 및 영역 점수, 만성 병 치료의 기능적 평가(FACIT)-피로, 및 아침 강직 시각 아날로그 척 도(VAS) 측정치에서의 24주에서의 차이의 그룹간 비교는 선형 고정 효과 모델을 사용하여 각각의 삼분위 내에 수행된다. 기준치 저 IL-6 그룹에 대해 고 IL-6 그룹에서 아달리무맵에 대한 사릴루맵의 차등적 효과를 평가하 기 위해, 치료-기준-기준치 IL-6 그룹 분석의 상호작용 시험은 기준으로서 저 IL-6 그룹을 사용하여 수행되었다.
- [0323] 기준치에서, 고 IL-6 삼분위에서의 환자는 MCS 및 아침 강직의 면에서 유의미하게 더 중증인 상태를 제시하였다 ($P < 0.05$). (표 4). 저 IL-6 삼분위에 대해 고 IL-6 삼분위를 비교하는 모델 상호작용은 SF-36 PCS 및 신체 기능 영역 및 아침 강직에 유의미하였다. 높은 IL-6을 갖는 환자에서, 사릴루맵은 SF-36 PCS에서의 아달리무맵 에 대한 유의미한 ($P < 0.05$) 개선을 나타냈다(차이의 LS 평균[LSM; 최소 자승 평균]: 5.57, 95% CI(2.85, 8.28)) 및 신체 기능(PF, 16.59 (8.15, 25.03)), 역할 신체(9.44 (0.78, 18.10)), 신체 통증(BP, 10.87 (3.92, 17.81)), 활력(8.93 (1.11, 16.74)) 및 사회 기능(12.82 (3.07, 22.58)) 영역; 사릴루맵은 또한 FACIT-피로 (4.86 (1.06, 8.65)) 및 아침 강직 VAS(-19.93 (-30.30, -9.56))에 대해 아달리무맵에 대한 유의미한 ($P < 0.05$) 효과를 나타냈고, LSM 변화는 최소의 임상적으로 중요한 차이를 초과한다.
- [0324] SF-36 및 아침 강직 VAS 점수와의 IL-6 바이오마커 연관을 평가하는 이 데이터는 높은 IL-6을 갖는 환자가 아달 리무맵에 대해 사릴루맵에 대한 더 양호한 개선을 보고하고; 아달리무맵 치료의 효과는 IL-6 삼분위에 걸쳐 안 정하지만 사릴루맵의 효과는 특히 고 삼분위 그룹에서 더 높다는 것을 나타낸다. PCS 점수에 대한 효과는 주로

PF에 유도되고, 이는 높은 IL-6 수준을 갖는 통증에서의 현저한 개선의 이전의 보고와 일치하였다(Gossec L 등 *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10)).

표 4.

기준치에서의 IL-6				크루스칼-왈리스 시험 P-값
	저	중	고	
SF-36 – 신체 성분 합계 점수				
수	98	100	100	0.0951
평균 (SD)	31.78 (6.16)	30.96 (6.25)	30.36 (6.56)	
SF-36 – 정신 성분 합계 점수				
수	98	100	100	0.0092
평균 (SD)	37.49 (10.47)	38.80 (12.02)	34.98 (12.61)	
아침 경직 VAS (0-100)				
수	99	100	100	0.0002
평균 (SD)	64.60 (19.89)	68.01 (19.70)	75.17 (20.33)	
FACIT-피로 (0-52)				
수	100	100	100	0.067
평균 (SD)	24.12 (9.77)	24.86 (9.80)	21.89 (9.62)	

실시에 6. 높은 혈청 인터류킨-6은 메토타렉세이트 또는 아달리루맙과 비교하여 사릴루맙에 대한 류마티스성 관절염의 중증 진행 및 반응의 증가와 연관된다

다양한 종래의 합성, 생물학적 및 표적화된 합성 질환-완화 항류마티스 약물(csDMARD/bDMARD/tsDMARD)은 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 환자에서 질환 활성도를 감소시키고, 관절 손상 진행을 억제하고, 장애를 예방하는데 이용 가능하다(Singh JA, 등 (2016) *Arthritis Rheumatol.* 68(1):1-26; Smolen JS, 등 (2017) *Ann Rheum Dis.* 76(6):960-77). 그러나, 최대 40%가 치료에 반응하지 않고 불과 30%가 지속적인 관해를 달성한다고 추정된다(Chaves Chaparro LM, 등 (2011) *Reumatologia clinica.* 27(2):141-4; Ajeganova S, 및 Huizinga T. (2017) *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 9(10):249-62; de Punder YM, 등 (2012) *Rheumatology (Oxford)* 51(9):1610-7).

치료 알고리즘은 csDMARD, 예컨대 메토타렉세이트(MTX)를 추천하고, 이어서 질환 활성도의 부적절한 조절을 갖는 환자에 대해 bDMARD/tsDMARD를 개시한다(Singh JA, 등 (2016) *Arthritis Rheumatol.* 68(1):1-26; Smolen JS, 등 (2017) *Ann Rheum Dis.* 76(6):960-77). bDMARD의 선택은 대개 환자 접근, 의사 경험/편향, 또는 고위험 공존이환의 고려에 의해 평가된다(Jin Y, 등 (2017) *Arthritis Res Ther.* 19(1):159).

치료 결정은 진단학이 치료 전에 특정 치료로부터 가장 이익일 것 같은 환자를 확인하는 것을 돕도록 이용 가능하였는지에 대해 최적화될 수 있었다. 그러나, 현재 치료 반응의 검증된 예측 마커가 없다. 바이오마커가 무작위화된 제어된 실험 및 실세계 코호트에서 평가되었지만, 치료 개시 전에 결과를 예측하는 능력은 찾기 힘들다(Fleischmann R, 등 (2016) *Arthritis Rheumatol.* 68(9):2083-9). 예를 들어, C-반응성 단백질(CRP)은 류마티스학 실험에서 일상적으로 측정되고, 일반적으로 질환 활성도와 상관되고, 재발 동안 상승할 수 있다. 그러나, 특정 RA 치료에 대한 반응에 대해 불충분한 예측 값이 있으므로 CRP 시험은 생물학적 치료를 선택할 때 현재 사용되지 않는다(Orr CK, 등 (2018) *Frontiers in medicine.* 5:185).

RA를 갖는 환자는 혈청 및 활액 유체에서 인터류킨 6(IL-6)의 상승된 수준을 갖는다(Park YJ, 등 (2016) *Sci Rep.* 6:35242; Robak T, 등 (1998) *Mediators Inflamm.* 7(5):347-53). IL-6은 염증을 유도하고, 관절 파괴를 촉진하고, 추가-관절 징후의 발생에 관여되고, RA에서의 질환 활성도와 상관된다(Robak T, 등 (1998) *Mediators Inflamm.* 7(5):347-53; Choy E. (2012) *Rheumatology (Oxford)* 51 Suppl 5:v3-11; Dayer JM, 및 Choy E. (2010) *Rheumatology (Oxford)* 49(1):15-24). RA에서의 IL-6의 중요한 역할에도 불구하고, 치료 반응을 예측하는 데 혈청 IL-6 수준의 가능성에 대한 제한된 비결정적인 데이터가 있다(Wang J, 등 (2013) *BMJ Open.* 3(8):e003199).

IL-6 신호전달 경로를 특이적으로 표적화하는 2개의 단일클론 항체(사릴루맙 및 토실리주맙)는 RA를 갖는 환자의 치료(Genentech)에 허가되었다. Actemra®(토실리주맙) 처방 정보[2018년 9월에 업데이트 개정. www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf; Regeneron SG로부터 이용 가능. Kevzara®(사릴루맙) 처방 정보 2018년 4월 (<http://products.sanofi.us/kevzara/kevzara.pdf>로부터 이용 가능). 상승된 IL-6 신호전달을 갖는 환자가 있으므로, 높은 IL-6 활성을 갖는 환자는 다른 것에 대해 이 IL-6-표적화 물질로부터 이익을 더욱 도출하는 경향이 있을 수 있다. 이 연구의 목적은 사후 분석에 의해 기준치 IL-6이 MOBILITY(NCT01061736) 실험에서 사릴루맙 대 MTX 치료 및 MONARCH(NCT02332590) 실험에서 사릴루맙 대 아달리루맙 치료에 대한 반응

(임상 효능 및 환자-보고 결과(PRO))을 차등적으로 예측할 수 있었는지를 조사하는 것이었다(Burmester GR, 등 (2017) *Ann Rheum Dis.* 76(5):840-7; Genovese MC, 등 (2015) *Arthritis Rheumatol.* 67(6):1424-37).

[0332] 방법

[0333] 연구 설계

[0334] NCT01061736 및 NCT02332590 연구의 상세내용은 이전에 기재되어 있다(도 13)(Burmester GR, 등 (2017) *Ann Rheum Dis.* 76(5):840-7; Genovese MC, 등 (2015) *Arthritis Rheumatol.* 67(6):1424-37).

[0335] 간단히, NCT01061736에서, 중증도-내지-성인 RA 및 MTX에 대한 부적절한 반응(MTX-IR)을 갖는 환자는 52주 동안 주마다 MTX와 함께 2주마다(q2w) 사릴루맙 150 mg(n=400), 사릴루맙 200 mg(n=399) 또는 위약(n=398)을 받도록 무작위화되었다. NCT02332590에서, MTX 불관용성이거나 MTX-IR인 중증도-내지-중증 RA를 갖는 환자는 24주 동안 사릴루맙 200 mg q2w(n=184) 또는 아달리루맙 40 mg q2w(n=185)에 의해 단일요법을 받도록 무작위화되었다.

[0336] 실험 둘 다는 적절한 윤리 위원회/임상시험심사위원회(institutional review board)가 허가한 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)에 따라 수행되고, 각각의 환자는 서면 동의를 제공하였다.

[0337] 바이오마커 평가

[0338] NCT01061736에서, 혈청 IL-6 및 CRP 수준은 기준치 및 기준치후 24 및 52주에 치료 의향(ITT) 집단에서 측정되었다. NCT02332590에서, 혈청 IL-6의 측정은 사전지정된 절차가 아니고, 따라서, 분석은 서명하고 후속하여 탈락하지 않고, 샘플의 미래의 사용에 대해 동의하고, 기준치에서 취한 적어도 하나의 평가 가능한 혈청 샘플을 갖는 무작위화된 환자로부터 샘플에서 수행되었다. 이 코호트는 바이오마커 집단이라 칭해지고, NCT02332590에서의 ITT 집단에서의 369명 중 307명의 환자 및 NCT01061736(기준치에서의 IL-6 또는 CRP)에서의 ITT 집단에서의 1197명 중 1194명의 환자로 이루어진다. 추가의 연속 및 범주상 바이오마커 변수, 환자는 기준치 IL-6 또는 CRP 수준(고, 중 또는 저; 표 5)에 따라 삼분위로 그룹화됨. 추가의 바이오마커는 또한 연구 둘 다에서 평가되었다(Boyapati A, 등 (2016) *Arthritis Res Ther.* 18(1):225; Gabay CB, 등 A. Differential effects of sarilumab and adalimumab on circulating biomarkers of bone resorption and cardiovascular risk, and predictions of clinical and patient-reported outcomes. In preparation).

[0339] 혈청 IL-6 수준은 Covance Central Labs(미국 인디애나주 인디애나폴리스)에서 검증된 효소 연결 면역흡착 검정(Quantikine, R&D 시스템, 미국 미네소타주 미니애폴리스)을 이용하여 측정되고; 검정내 정확성은 9.1% 이하의 변이 계수(CV)이고; 검정간 정확성은 12% 이하의 CV이고; 보고 가능한 범위는 3.1 내지 153,600 pg/mL였다. 실험실에 의해 확인된 IL-6의 정상 값은 12.5 pg/mL 미만이었고(Fraunberger P, 등 (1998) *Clin Chem Lab Med* 36:797-801), 이 값은 이 분석에 대해 정상의 정의로 사용되었다. 연구 둘 다에 대해, 혈청 샘플의 대략 90%는 아침에 수집되었다.

[0340] CRP는 Covance(Indianapolis, IN, USA)에서 고감도 CRP(Siemens, 독일 에를랑겐) 검정을 사용하여 측정되고; 검정내 정확성은 3% 미만이고; 검정간 정확성은 5.4% 미만이고; 건강한 대조군에 대한 기준 범위는 2.87 mg/L 이하였다. 포함 기준은 연구 참여에 필요한 최소 CRP 값을 기술하였다(NCT01061736에 대한 6 mg/L 초과; NCT02332590에 대해 스크리닝과 무작위 사이에 평가된 8 mg/L 이상 또는 28 mm/h 이상의 적혈구 침강 속도(ESR)).

[0341] 상관 분석은 기준치 IL-6 또는 CRP 수준(고, 중 또는 저; 표 5)에 따라 삼분위로 그룹화된 환자에 의한 연속 및 범주상 바이오마커 변수를 사용하여 수행되었다. 정량 하한(LLOQ: lower limit of quantification) 아래의 값은 분석에 대해 이들 값을 보유하도록 LLOQ의 절반인 값에 의해 대체되었다.

표 5. 기준치에서의 삼분위에서의 IL-6 및 CRP 수준의 범위

연구	IL-6, pg/mL			CRP, mg/L		
	저	중	고	저	중	고
NCT01061736	1.6-9.6	9.8-30.7	31.2-648.7	0.2-8.9	9.0-22.5	22.6-209.0
NCT02332590	1.6-7.1	7.2-39.5	39.6-692.3	0.2-4.2	4.3-19.4	19.5-202.0

CRP, C-반응성 단백질; IL-6, 인터류킨-6.

[0342]

[0343] 효능 및 환자 보고 결과(PRO) 중점

- [0344] 효능은 기준치로부터의 변화를 이용한 연속 종점, 기준치로부터의 변화에 대한 최소의 임상적으로 중요한 차이 한계치를 이용한 2진 종점 중 어느 하나로서, 또는 임상 한계치, 예컨대 낮은 질환 활성화도(LDA) 또는 관해를 사용하여 평가되었다. 1차, 2차의 하위집단 및 탐색적 종점이 평가되었다.
- [0345] 미국 류마티스 학회 기준(ACR20/50/70)에 따라 $\geq 20/50/70\%$ 개선, 임상 질환 활성화도 지수(CDAI) 관해(2.8 이하), CDAI-LDA(10 이하), 28 관절의 질환 활성화도 점수(DAS28)-CRP 또는 -ESR 관해(2.6 이하), DAS28-CRP 또는 -ESR LDA(3.2 이하), 및 건강 평가 설문지-장애 지수(HAQ-DI)(0.22 이상 또는 0.30 이상의 개선 및 기준치로부터의 변화; 16주에 NCT01061736, 24주에 NCT02332590)를 달성한 환자의 비율. 낮은 환자 수로 인해, DAS28-ESR 및 CDAI-LDA는 각각 NCT01061736 및 NCT02332590에서 평가되지 않았다. 연구 둘 다에서 24주에 및 NCT01061736에서 52주에 평가된 추가의 PRO 종점은 기준치로부터의 환자 전반 평가 시각 아날로그 척도(VAS) 및 통증 VAS의 연속 변화를 포함하였다. NCT01061736에 대한 동시-1차 종점은 ACR20, 변형 총 Sharp 점수 및 HAQ-DI였고; 2차 종점은 ACR70, DAS28-CRP 및 CDAI를 포함하였다. NCT02332590에 대한 1차 종점은 DAS28-ESR이고; 2차 종점은 DAS28-ESR 관해, HAQ-DI 및 ACR20/50/70을 포함하였다.
- [0346] 통계 방법
- [0347] IL-6 삼분위에 의한 기준치 질환 특징은 각각의 연구에 요약되어 있고, 크루스칼-왈리스 시험을 이용하여 비교되었다. 모든 종점에 대해, 기준치는 연구 약물의 제1 용량 전 마지막 값으로 정의되었다. 모든 분석에서, 환자는 받은 치료에 따라 분석되었다.
- [0348] 2진 효능 결과에 대한 혈청 IL-6 수준의 예측 값은 고정 효과로서 치료, 연구 무작위화 계층화 인자(연구 둘 다에 대한 영역 및 NCT01061736에 대한 이전의 생물학적 용도), 기준치 IL-6 삼분위 및 기준치-치료-기준 상호작용에 의한 IL-6 삼분위에 의한 로지스틱 회귀를 이용하여 시험되었고; 상호작용 p-값은 고 및 저 IL-6 삼분위에 걸쳐 이 평가를 수행하도록 사용되었다. 효능 종점의 쌍별 비교는 이어서 각각의 IL-6 삼분위에서 각각의 사털루맙과 비교자 아암 사이에 별개로 수행되고, 교차비(OR) 및 대응 95% 신뢰 구간(CI)의 Mantel-Haenszel 추정치(무작위화 인자에 의해 계층화됨)가 도출되었다. 각각의 치료 그룹 내의 IL-6 삼분위 사이의 쌍별 비교는 유사하게 산출되었다. 연속 종점에 대해, 공분산의 분석은 고정 효과로서 치료, 연구 무작위화 계층화 인자, 기준치 값, 기준치에서의 IL-6 삼분위 및 기준치-치료-기준 상호작용에서의 IL-6 삼분위로 수행되었다. 사털루맙과 비교자 아암 사이의 효능 종점의 쌍별 비교는 각각의 IL-6 삼분위에 대해 별개로 수행되고, 최소 자승(LS) 평균 및 대응 95% CI가 도출되었다.
- [0349] 기준치로부터의 PRO의 변화에 대한 혈청 IL-6 수준의 예측 값은 효능 결과에 대해 기재된 바와 같은 동일한 고정 효과를 사용한 공분산의 분석을 이용하여 시험되었다.
- [0350] 유사한 회귀는 연속 측정으로서 기준치 IL-6을 사용하여 수행되었다.
- [0351] 모든 예측 분석이 사후이므로, 모든 p-값은 공칭으로 여겨져야 한다.
- [0352] 각각의 IL-6 삼분위에서의 치료-응급 부작용(AE)의 발생률은 기술적으로 분석되었다.
- [0353] 모든 분석은 SAS 버전 9.2 또는 초과를 이용하여 수행되었다.
- [0354] 결과
- [0355] IL-6 분포 및 기준치 질환 활성화도
- [0356] 혈청 IL-6은 NCT01061736 ITT 집단에서 1197명 중 1193명의 환자 및 NCT02332590 ITT 집단에서 369명 중 300명의 환자에서 기준치에서 측정되었다(표 6). 연구 둘 다에서, 저 기준치 IL-6 삼분위에서의 모든 환자는 정상 IL-6(<12.5 pg/mL)을 가졌다. 고 기준치 IL-6 삼분위에서, NCT01061736에서의 환자의 85% 및 NCT02332590에서의 모든 환자는 3x 정상 상한(ULN) 이상의 IL-6 수준을 가졌다. 삼분위 중에서 IL-6의 분포는 연구 둘 다에 일치하였다(표 5).
- [0357] IL-6과 CRP 사이에 보고된 보통 내지 높은 상관관계(NCT02332590에서 Spearman 계수 0.71 및 NCT01061736에서 0.58)를 고려하면, CRP는 고 IL-6 삼분위 대 저 IL-6 삼분위 환자에서 유의미하게 상승하였다. 저 IL-6 삼분위에 있는 환자와 비교하여, 고 IL-6 삼분위에서의 환자는 연구 둘 다에서 기준치에서의 유의미하게 더 높은 질환 활성화도 및 유의미하게 더한 관절 손상을 가졌다(표 6). 건강 평가 설문지 장애 지수(HAQ-DI) 및 환자 전반 평가는 저 IL-6 삼분위에 대해 고 IL-6 삼분위에서 또한 유의미하게 상승하였다(표 6).

표 6. 기준치 IL-6 삼분위에 따른 기준치 질환 활성화도

기준치 매개변수, 평균 (SD)	저 IL-6	중 IL-6	고 IL-6
NCT01061736	(n=397)	(n=398)	(n=398)
사릴루맙 150 mg/200 mg/ 위약, n	126/128/143	129/147/122	146/121/131
IL-6, pg/mL, 중앙치 [범위]†	5.0 [1.6–9.6]	17.3 [9.8–30.7]	61.0 [31.2–648.7]
CRP, mg/L†	10.5 (11.6)	18.4 (15.5)	36.4 (30.1)*
mTSS	40.8 (56.5)	49.8 (62.1)	56.7 (65.7)*
HAQ-DI	1.6 (0.6)	1.6 (0.6)	1.8 (0.7)*
DAS28-CRP	5.6 (0.8)	5.9 (0.8)	6.3 (0.8)*
CDAI	38.3 (11.6)	40.1 (12.3)	43.0 (12.4)*
TJC	25.9 (14.0)	26.7 (14.2)	27.8 (14.1)
SJC	15.8 (9.1)	16.5 (9.3)	17.7 (9.5)*
통증 VAS	61.6 (20.7)	64.7 (21.4)	69.4 (19.8)*
환자 전반 VAS	60.5 (20.2)	64.3 (20.1)	69.6 (19.9)*
NCT02332590	(n=100)	(n=100)	(n=100)
사릴루맙/아달리루맙, n	55/45	47/53	46/54
IL-6, pg/mL, 중앙치 [범위]†	2.4 [1.6–7.1]	16.2 [7.2–39.5]	64.7 [39.6–692.3]
CRP, mg/L†	5.6 (9.2)	15.2 (17.1)	41.5 (34.1)*
HAQ-DI	1.5 (0.6)	1.6 (0.6)	1.8 (0.6)*
DAS28-CRP	5.5 (0.8)	6.0 (0.7)	6.5 (0.8)*
DAS28-ESR	6.5 (0.7)	6.8 (0.7)	7.1 (0.9)*
CDAI	40.6 (11.7)	42.9 (11.4)	46.0 (12.2)*
TJC	26.3 (13.1)	28.2 (14.0)	27.8 (13.9)
SJC	15.9 (10.1)	18.6 (10.0)	18.8 (10.7)*
통증 VAS	66.2 (18.8)	70.1 (17.4)	77.5 (18.9)*
환자 전반 VAS	63.4 (18.8)	67.1 (17.0)	73.6 (16.9)*

*p<0.05 (크루스칼-왈리스 시험).

†정상 IL-6 <12.5 pg/mL; 정상 CRP <2.87 mg/L.

CDAI, 임상 질환 활성화도 지수; CRP, C-반응성 단백질; DAS28, 28 관절의 질환 활성화도 점수; ESR, 적혈구 침강 속도; HAQ-DI, 건강 평가 설문지-장애 지수; IL-6, 인터류킨-6; mTSS, 변형 총 Sharp 점수; SD, 표준 편차; SJC, 부종 관절 수; TJC, 압통 관절 수.

[0358]

[0359] 방사선촬영 진행에 대한 기준치 IL-6 수준의 예측 값(NCT01061736)

[0360] 이전의 작업에서, ITT 집단 중에서, 위약 + MTX를 받은 환자는 52주에 mTSS에 의해 평가된 바대로 사릴루맙 150 mg 및 200 mg + MTX 치료 그룹에서의 환자보다 유의미하게 더 많은 방사선촬영 진행을 가졌다(Genovese MC, 등 (2015) *Arthritis Rheumatol.* 67(6):1424–37).

[0361] 고 IL-6 삼분위에서의 위약 + MTX 환자는 저 IL-6 삼분위에서의 것보다 24주 및 52주에 실질적으로 더한 관절 손상을 발생시켰다(평균(표준 편차(SD)) mTSS 진행: 24주에 2.00[4.78] 대 0.54[3.12], 52주에 4.67[9.80] 대 1.51[5.25]; 진행에 대한 OR [95% CI] 고 대 저: 24주에 2.3[1.4, 3.8], 52주에 3.3[1.9, 5.6]; 공칭 p<0.05) (도 14a–14c). 미란 점수 및 관절 공간 좁아짐(JSN)의 증가가 관찰되었다. 사릴루맙 200 mg + MTX로 치료된 환자는 최소의 관절 손상을 발생시켰고, 저 및 중 IL-6 삼분위에서의 환자는 52주에 걸쳐 최소 내지는 무의 관절 손상을 경험하였다. 그러나, 고 IL-6 삼분위에서, 사릴루맙 200 mg + MTX 환자는 위약 + MTX 환자보다 관절 손상 진행을 대략 3배 아마 더 가질 것이었다(도 14a–도 14c 및 표 7). 52주에 관절 손상 진행에서의 위약에 대한 사릴루맙 150 mg + MTX의 효과는 IL-6 삼분위 사이에 유의미하게 상이하지 않았다: 저 IL-6 OR[95% CI]: 0.8[0.5, 1.4] 및 고 IL-6 OR[95% CI]: 0.5 [0.3, 0.8].

[0362] NCT01061736에서 기준치 IL-6 수준에 따른 질환 활성화도 및 PRO에 대한 사릴루맙의 효과

[0363] 사릴루맙 200 mg + MTX에 의한 치료는 저 IL-6 삼분위에 대한 고 IL-6 삼분위에서의 환자에서 HAQ-DI 개선, 미국 류마티스 학회 반응 기준(ACR70)의 70% 이상의 개선 및 임상 질환 활성화도 지수(CDAI) 관해에 대해 숫자상 더 높은 질환 개선을 발생시켰다. 52주에, ACR20, ACR50 및 CRP를 사용한 28 관절의 질환 활성화도 점수(DAS28-CRP) 관해를 달성한 환자의 비율은 또한 사릴루맙 200 mg + MTX로 치료된 낮은 IL-6에 대해 높은 IL-6을 갖는 환자에서 숫자상 더 높았다. 이에 반해서, 특히 ACR70, CDAI 관해 및 DAS28-CRP 관해에 대해 저 IL-6 삼분위보다 고 IL-6 삼분위에서 더 적은 위약 + MTX 반응자가 있었다(도 15a 및 도 15b).

[0364] 상호작용 시험은 52주에 위약 + MTX에 대한 사릴루맙 + MTX에 대한 2진 반응에서의 차이가 저 IL-6 삼분위에 대

해 고 IL-6 삼분위에서 더 높다는 것을 입증하였다(표 7). 시험은 JSN(데이터 비기재)이 아니라 52주에 모든 임상 및 관절 손상 중점(ACR20/50/70, DAS28-CRP 관해, CDAI 관해 및 HAQ-DI)에 대해 유의미하였다. 위약 + MTX에 대해 사릴루맙 + MTX에 대한 반응에 더 높은 OR은 고 대 저 IL-6 삼분위에서 관찰되었다. 사릴루맙 200 mg + MTX 환자는 급성기 반응물질(각각 DAS28-CRP 및 CDAI 관해)을 갖는 중점 및 갖지 않는 중점을 고려하여 관해를 달성하는 데 위약 + MTX 환자보다 대략 40배 아마 더욱 높을 것이다. 사릴루맙 150 mg + MTX로 치료된 고 IL-6 삼분위에서의 환자는 또한 위약 + MTX 환자와 비교하여 CDAI 및 DAS28-CRP 관해를 아마 더욱 유의미하게 달성하였다(OR[95% CI] 각각 40.3[4.0, 405.7] 및 42.6[8.7, 208.7]).

[0365] 차등적 IL-6 반응, 압통 및 부종 관절 수에 기여하는 질환 활성화도 성분을 탐구하기 위해, DAS28-CRP 및 CDAI는 52주 치료 기간에 걸쳐 연속 변화에 대해 IL-6 삼분위에 의해 평가되었다. 모든 IL-6 삼분위에 걸친 환자가 위약 + MTX에 대해 사릴루맙 + MTX에 의한 질환 활성화도의 더 큰 감소를 갖지만, 치료 그룹 사이의 더 높은 차이는 52주에서의 모든 측정치에 대해 저 IL-6 삼분위와 비교하여 고 IL-6 삼분위에서 관찰되었다(표 8a). 상호작용 시험은 모든 중점에 대해 유의미하였다. 연속 측정으로서 IL-6을 사용한 분석은 또한 수행되고, 상호작용 시험의 결과는 매우 유사하였다(데이터 비기재).

[0366] 사릴루맙 치료는 전체 ITT 집단에서 위약 + MTX와 비교하여 PRO를 개선하였다(Strand V, 등 (2016) *Arthritis Res Ther* 18:198). IL-6 삼분위에 의한 분석에서, HAQ-DI, 및 통증 및 환자 전반 시각 아날로그 척도(VAS)에 대해 각각의 삼분위에서 위약 + MTX에 대해 사릴루맙 + MTX-치료된 환자에서 더 큰 개선이 관찰되었다. 위약 + MTX-치료된 환자에 대한 사릴루맙 + MTX-치료된 환자 사이의 차이의 규모는 통증 및 환자 전반 VAS(표 9; 도 16a-도 16c)에 대해서가 아니라 HAQ-DI(유의미한 치료-기준-IL-6 삼분위 상호작용에 의해)에 대해 저 삼분위에 대해 고 삼분위에서 더 높았다. 유사한 결론은 IL-6이 연속 측정으로 여겨질 때 추론되었다(데이터 비기재).

표 7. 기준치 IL-6 성분위에 따른 효능 매개변수의 표차비

	저 IL-6	중 IL-6	고 IL-6	모두 (바이오마커 집단)*
NCT01061736				
사릴루맙 200 mg q2w/ 위약 q2w (플 다+MTX)	(n=128/n=143)	(n=147/n=122)	(n=121/n=131)	(n=396/n=397)
mTSS 진행 (52 주), 평균 (SD) 위약+MTX 사릴루맙+MTX	1.5 (5.3) 0.1 (3.5)	2.3 (7.5) -0.1 (5.5)	4.7 (9.8) 0.8 (4.5)	2.8 (7.7) 0.3 (4.6)
사릴루맙 200 mg q2w+MTX 대 위약 q2w+MTX 에 대한 표차비(95% CI)* (52 주)				
ACR20	2.0 (1.2 내지 3.2)	3.3 (1.9 내지 5.7)	4.9 (2.8 내지 8.3)†	3.0 (2.2 내지 4.1)
ACR50	2.0 (1.2 내지 3.4)	3.4 (1.9 내지 6.2)	6.4 (3.5 내지 11.8)†	3.4 (2.4 내지 4.6)
ACR70	1.9 (1.0 내지 3.8)	3.5 (1.7 내지 7.4)	7.3 (3.3 내지 16.3)†	3.7 (2.4 내지 5.5)
DAS28-CRP 관해	2.5 (1.4 내지 4.7)	4.4 (2.2 내지 8.9)	39.3 (9.4 내지 163.9)†	5.5 (3.7 내지 8.3)
CDAI 관해	1.8 (0.8 내지 4.0)	3.9 (1.6 내지 9.5)	42.4 (4.7 내지 383.3)*	4.4 (2.6 내지 7.5)
HAQ-DI 개선 ≥0.22 (16 주)	1.1 (0.7 내지 1.8)	2.3 (1.4 내지 3.9)	2.5 (1.5 내지 4.3)†	1.8 (1.3 내지 2.3)
NCT0332590				
사릴루맙/아달리무맙	(n=55/n=45)	(n=47/n=53)	(n=46/n=54)	(n=153/n=154)
사릴루맙 대 아달리무맙에 대한 표차비 (95% CI)*(24 주)				
ACR20	1.4 (0.6 내지 3.1)	1.2 (0.5 내지 3.0)	6.6 (2.3 내지 18.6)†	2.0 (1.2 내지 3.2)
ACR50	1.6 (0.7 내지 3.7)	1.5 (0.6 내지 3.5)	5.5 (2.3 내지 13.2)†	2.4 (1.5 내지 3.8)
ACR70	1.1 (0.4 내지 3.2)	1.7 (0.6 내지 4.6)	10.5 (2.3 내지 48.4)†	2.4 (1.3 내지 4.5)
DAS28-ESR 관해	1.5 (0.5 내지 4.4)	5.6 (1.6 내지 19.4)	33.9 (3.5 내지 328.7)†	4.1 (2.1 내지 8.1)
DAS28-ESR LDA	2.6 (1.0 내지 6.7)	5.1 (1.8 내지 14.1)	10.5 (3.5 내지 31.4)	4.2 (2.5 내지 7.3)
DAS28-CRP 관해	2.0 (0.8 내지 5.3)	4.0 (1.5 내지 10.9)	18.4 (3.8 내지 90.0)†	3.5 (2.0 내지 6.3)
DAS28-CRP LDA	3.2 (1.3 내지 7.6)	2.2 (1.0 내지 5.1)	9.2 (3.4 내지 24.8)	3.4 (2.1 내지 5.6)
CDAI LDA	3.1 (1.2 내지 7.7)	1.6 (0.7 내지 3.7)	3.6 (1.4 내지 9.0)	2.3 (1.4 내지 3.7)
HAQ-DI 개선 ≥0.22	1.5 (0.7 내지 3.2)	1.2 (0.5 내지 2.8)	5.0 (1.9 내지 13.2)†	2.0 (1.2 내지 3.2)

[0367]

	저 IL-6	중 IL-6	고 IL-6	모두 (바이오피마커 집단)*
NCT02332590				
사립투입-아달리무맙				
사립투입 대 아달리무맙에 대한 표차비 (05% CI)†(24 주)	(n=55/n=45)	(n=47/n=53)	(n=46/n=54)	(n=153/n=154)
ACR20	1.4 (0.6 내지 3.1)	1.2 (0.5 내지 3.0)	6.6 (2.3 내지 18.6)‡	2.0 (1.2 내지 3.2)
ACR50	1.6 (0.7 내지 3.7)	1.5 (0.6 내지 3.5)	5.5 (2.3 내지 13.2)‡	2.4 (1.5 내지 3.8)
ACR70	1.1 (0.4 내지 3.2)	1.7 (0.6 내지 4.6)	10.5 (2.3 내지 48.4)‡	2.4 (1.3 내지 4.5)
DAS28-ESR 관해	1.5 (0.5 내지 4.4)	5.6 (1.6 내지 19.4)	33.9 (3.5 내지 328.7)‡	4.1 (2.1 내지 8.1)
DAS28-ESR LDA	2.6 (1.0 내지 6.7)	5.1 (1.8 내지 14.1)	10.5 (3.5 내지 31.4)	4.2 (2.5 내지 7.3)
DAS28-CRP 관해	2.0 (0.8 내지 5.3)	4.0 (1.5 내지 10.9)	18.4 (3.8 내지 90.0)‡	3.5 (2.0 내지 6.3)
DAS28-CRP LDA	3.2 (1.3 내지 7.6)	2.2 (1.0 내지 5.1)	9.2 (3.4 내지 24.8)	3.4 (2.1 내지 5.6)
CDAI LDA	3.1 (1.2 내지 7.7)	1.6 (0.7 내지 3.7)	3.6 (1.4 내지 9.0)	2.3 (1.4 내지 3.7)
HAQ-DI 개선 ≥0.22	1.5 (0.7 내지 3.2)	1.2 (0.5 내지 2.8)	5.0 (1.9 내지 13.2)‡	2.0 (1.2 내지 3.2)

*환자가 기준치에서의 IL-6 값을 갖는지와 무관하게 전체 바이오피마커 집단.

†연구 무작위화 계층화 인자에 의해 계층화된 Mantel-Haenszel 표차비.

‡(고 또는 중 대 저) 삼분위 IL-6-치료-기준상호작용에 대한 공정 $p < 0.05$ (고정 효과로서 치료, 연구 무작위화 계층화 인자[연구들 다에 대한 영역 및

NCT01061736에 대한 이전의 생물학적 용도]. 기준치에서의 삼분위 IL-6 및 기준치-치료-기준상호작용에서의 삼분위 IL-6에 의한 로지스틱 회귀).

미국 류마티스 학회 기준에 따른 ACR20/50/70, ≥20/50/70% 개선; CDAI, 임상 질환 활성도 지수; CI, 신뢰 간격; CRP, C-반응성 단백질; DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수; HAQ-DI, 건강 평가 설문지-장애 지수; IL-6, 인터루킨-6; LDA, 저 질환 활성도; mISS, 변형 용 Sharp 점수; MITX, 메트릭세이트; q2w, 2 주마다.

표 8A 및 8B. (A) MOBILITY 및 (B) MONARCH 에서 기준치 IL-6 에 따른 효능 매개변수에 대한 기준치로부터의 최소 자승(LS) 평균 변화

표 8A. NCT01061736					
52 주 반응	치료 그룹	기준치로부터의 LS 평균 변화(95% CI)			
		저 IL-6 (n=397)	중 IL-6 (n=398)	고 IL-6 (n=398)	모두 (바이오마커 집단) (n=1194)
Δ TJC*	사릴루맵 150 mg q2w+MTX	-18.1 (-19.8 내지 -16.3)	-22.1 (-24.0 내지 -20.3)**	-22.1 (-23.5 내지 -20.7)**	-20.9 (-21.8 내지 -19.9)**
	사릴루맵 200 mg q2w+MTX	-19.7 (-21.4 내지 -17.9)	-19.8 (-21.6 내지 -18.0)	-22.4 (-23.9 내지 -20.8)**	-20.5 (-21.5 내지 -19.5)**
	위약+MTX	-17.9 (-19.7 내지 -16.1)	-17.0 (-19.3 내지 -14.7)	-16.1 (-18.0 내지 -14.2)	-17.2 (-18.4 내지 -16.1)
Δ SJC*	사릴루맵 150 mg q2w+MTX	-11.6 (-12.6 내지 -10.7)	-13.3 (-14.6 내지 -12.0)**	-14.2 (-15.1 내지 -13.3)**	-13.1 (-13.7 내지 -12.5)**
	사릴루맵 200 mg q2w+MTX	-12.9 (-13.9 내지 -12.0)	-12.9 (-14.1 내지 -11.6)**	-14.4 (-15.4 내지 -13.5)**	-13.4 (-14.0 내지 -12.8)**
	위약+MTX	-11.8 (-12.8 내지 -10.9)	-9.8 (-11.4 내지 -8.2)	-10.0 (-11.2 내지 -8.8)	-10.8 (-11.5 내지 -10.1)
	사릴루맵 150 mg q2w+MTX	-2.6 (-2.8 내지 -2.3)**	-3.2 (-3.5 내지 -2.9)**	-3.5 (-3.7 내지 -3.3)**	-3.1 (-3.2 내지 -2.9)**
Δ AS28-CRP*	사릴루맵 200 mg q2w+MTX	-2.7 (-3.0 내지 -2.5)**	-3.2 (-3.5 내지 -3.0)**	-3.9 (-4.1 내지 -3.6)**	-3.3 (-3.4 내지 -3.1)**
	위약+MTX	-2.0 (-2.2 내지 -1.7)	-2.0 (-2.3 내지 -1.7)	-1.8 (-2.1 내지 -1.5)	-2.0 (-2.1 내지 -1.8)
	사릴루맵 150 mg q2w+MTX	-26.2 (-28.3 내지 -24.2)	-31.0 (-33.2 내지 -28.8)**	-32.7 (-34.5 내지 -30.9)**	-30.0 (-31.2 내지 -28.9)**
Δ CDAI*	사릴루맵 200 mg q2w+MTX	-27.8 (-29.8 내지 -25.7)	-29.3 (-31.4 내지 -27.3)**	-34.2 (-36.1 내지 -32.2)**	-30.3 (-31.4 내지 -29.1)**
	위약+MTX	-24.9 (-27.0 내지 -22.7)	-24.1 (-26.8 내지 -21.5)	-23.5 (-25.9 내지 -21.1)	-24.5 (-25.8 내지 -23.1)

[0370]

LS 평균은 각각의 바이오마커 상분위에서 고정 효과로서 기준치 효능 값, 치료, 연구 무작위화 계층화 인자(이전의 생물학적 용도 및 영역)에 의해 효능 측정에서의 기준치로부터의 변화에서 수행된 선택 회귀로부터 도출된다.

*고 또는 중 대 저 상분위 그룹에 대한 IL-6 상분위-치료-기준 그룹 상호작용 $p < 0.05$ (조정 효과로서 치료, 연구 무작위화 계층화 인자[영역 및 이전의 생물학적 용도], 기준치 효능 값, 기준치에서의 IL-6 상분위 및 기준치-치료-기준 상호작용에서의 IL-6 상분위에 의한 선택 회귀).

**위약에 대해 $p < 0.05$.

CDAI, 임상 질환 활성도 지수; CI, 신뢰 간격; CRP, C-반응성 단백질; DAS28, 28 연설의 질환 활성도 점수; LS, 최소 자승; SIC, 부종 점수; TIC, 압통 점수.

표 8B.

NCT03332590					
기준치로부터의 LS 평균 변화(95% CI)					
24 주 반응	치료 그룹	저 IL-6 (n=100)	중 IL-6 (n=100)	고 IL-6 (n=100)	모두 (바이오마커 집단) (n=307)
ΔTJC	사릴루맙 200 mg q2w	-18.7 (-20.9 내지 -16.5)	-18.6 (-21.8 내지 -15.4)	-18.6 (-21.2 내지 -16.0)	-18.9 (-20.4 내지 -17.4)
	아달리무맙 40 mg q2w	-16.8 (-19.5 내지 -14.1)	-18.8 (-21.6 내지 -15.9)	-15.9 (-18.5 내지 -13.4)	-17.2 (-18.7 내지 -15.6)
ΔSJC	사릴루맙 200 mg q2w	-12.8 (-13.9 내지 -11.8)	-13.2 (-15.1 내지 -11.3)	-15.1 (-16.8 내지 -13.4)**	-13.8 (-14.7 내지 -12.9)
	아달리무맙 40 mg q2w	-12.7 (-14.0 내지 -11.5)	-14.0 (-15.7 내지 -12.3)	-11.5 (-13.2 내지 -9.9)	-12.9 (-13.8 내지 -11.9)
ΔDAS28-CRP*	사릴루맙 200 mg q2w	-2.5 (-2.8 내지 -2.2)**	-2.8 (-3.2 내지 -2.4)**	-3.5 (-3.8 내지 -3.2)**	-3.0 (-3.2 내지 -2.8)**
	아달리무맙 40 mg q2w	-1.8 (-2.2 내지 -1.5)	-2.2 (-2.6 내지 -1.8)	-2.1 (-2.4 내지 -1.8)	-2.1 (-2.3 내지 -1.9)
ΔCDAI	사릴루맙 200 mg q2w	-27.1 (-29.6 내지 -24.7)	-28.0 (-31.6 내지 -24.4)	-33.1 (-35.9 내지 -30.3)**	-29.7 (-31.3 내지 -28.1)**
	아달리무맙 40 mg q2w	-25.0 (-27.9 내지 -22.1)	-27.4 (-30.7 내지 -24.2)	-25.9 (-28.6 내지 -23.2)	-26.4 (-28.0 내지 -24.7)

LS 평균은 각각의 바이오마커 삼분위에서 고정 효과로서 기준치 효과값, 치료, 영역에 의해 효과측정에서의 기준치로부터의 변화에서 수행된 선행 회귀로부터 도출된다.

*고 또는 중 대 저 삼분위 그룹에 대한 IL-6 삼분위-치료-기준 상호작용 $p < 0.05$ (고정 효과로서 치료, 연구 무작위화 계층화 인자[영역], 기준치 효과값, 기준치에서의 IL-6 삼분위 및 기준치-치료-기준 상호작용에서의 IL-6 삼분위에 의한 선행 회귀).

**아달리무맙에 대해 $p < 0.05$.

CDAI, 임상 질환 활성도 지수; CI, 신뢰 간격; CRP, C-반응성 단백질; DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수; LS, 최소 차등; SJC, 부종 관절 수; TJC, 압통 관절 수.

표 9. 기준치 IL-6 삼분위에 따른 PRO 의 변화

	저 IL-6	중 IL-6	고 IL-6	상호작용 IL-6 삼분위- 치료-기준 p 값(고 대 저 IL-6)
NCT01061736				
사립투입 150 mg q2w/ 위약 q2w (플 다+MITX)	(n=126/n=143)	(n=129/n=122)	(n=146/n=131)	
최소 자승 평균 변화 차이 [05% CI] 대 위약 q2w+MITX(24 주) [†]				
ΔHAQ-DI [‡]	-0.14 (-0.26 내지 -0.02)	-0.20 (-0.34 내지 -0.06)	-0.37 (-0.51 내지 -0.23)	*
Δ통증 VAS	-5.50 (-11.62 내지 -7.50)	-15.07 (-22.63 내지 -7.50)	-9.50 (-16.25 내지 -2.75)	
Δ환자 전반 VAS	-4.22 (-9.98 내지 1.53)	-16.24 (-23.60 내지 -8.88)	-10.16 (-16.64 내지 -3.68)	
사립투입 200 mg q2w/ 위약 q2w (플 다+MITX)	(n=128/n=143)	(n=147/n=122)	(n=121/n=131)	
최소 자승 평균 변화 차이 [05% CI] 대 위약 q2w+MITX(24 주) [†]				
ΔHAQ-DI [‡]	-0.09 (-0.21 내지 0.03)	-0.25 (-0.39 내지 -0.12)	-0.43 (-0.58 내지 -0.28)	*
Δ통증 VAS	-9.13 (-15.22 내지 -3.05)	-13.44 (-20.82 내지 -6.06)	-15.67 (-22.65 내지 -8.69)	
Δ환자 전반 VAS	-9.98 (-15.69 내지 -4.27)	-14.57 (-21.83 내지 -7.32)	-16.43 (-23.13 내지 -9.74)	
NCT02332590				
사립투입/아달리무맙	(n=55/n=45)	(n=47/n=53)	(n=46/n=54)	
최소 자승 평균 변화 차이 [05% CI] 대 아달리무맙 40 mg q2w(24 주) [†]				
ΔHAQ-DI	-0.01 (-0.22 내지 0.21)	-0.20 (-0.43 내지 0.03)	-0.58 (-0.84 내지 -0.32)	*
Δ통증 VAS	0.61 (-9.11 내지 10.33)	-6.80 (-16.96 내지 3.37)	-18.99 (-27.92 내지 -10.06)	*
Δ환자 전반 VAS	-1.77 (-11.36 내지 7.81)	-7.56 (-17.11 내지 1.98)	-16.10 (-24.89 내지 -7.32)	*

[0372]

*고정 효과로서 치료, 연구 무작위화 제증화 인자(연구 들 다에 대한 영역 및 NCT01061736에 대해 이전의 생물학적 용도), 기준치 PRO 값, 기준치에서의 IL-6 삼분위 및 기준치-치료-기준 상호작용에서의 IL-6 삼분위에 의한 선형 회귀를 사용한 공칭 상호작용 $p < 0.05$ (고 대 저).
 IL-6 평균은 고정 효과로서 기준치 PRO 값, 치료, 연구 무작위화 제증화 인자(연구 들 다에 대한 영역 및 NCT01061736에 대해 이전의 생물학적 용도)에 의한 각각의 삼분위에서의 선형 회귀로부터 도출된다.
 *16 주
 CI, 신뢰 간격; HAQ-DI, 건강 평가 설문지-강제 지수; IL-6, 인터류킨 6; MTX, 메트릭세이트; PRO, 환자-보고 결과; q2w, 2 주마다; VAS, 시각 아날로그 척도

[0373]

[0374]

NCT02332590에서 기준치 IL-6 수준에 따른 질환 활성화도 및 PRO에 대한 사릴루맙의 효과

[0375]

전체 ITT 집단에서, 사릴루맙 효능은 아달리무맙보다 유의미하게 더 높았다(Burmester GR, 등 (2017) *Ann Rheum Dis.* 76(5):840-7). 고 기준치 IL-6을 갖는 사릴루맙-치료된 환자는 CDAI LDA를 제외하고 모든 종점에 걸쳐 낮은 기준치 IL-6을 갖는 환자들과 비교하여 숫자상 더 높은 반응을 가졌다(도 17a 및 도 17b). 높은 IL-6 수준을 갖는 아달리무맙-치료된 환자는 HAQ-DI를 제외하고 대부분의 종점에 대해 낮은 IL-6을 갖는 환자들과 비교하여 24 주에 더 낮은 반응을 가졌다.

[0376]

상호작용 시험은 ACR20/50/70, 적혈구 침강 속도를 사용한 DAS28(DAS28-ESR) 및 DAS28-CRP 관해에서의 가장 큰 차이를 나타냈고, 아달리무맙에 대한 사릴루맙에 반응한 HAQ-DI 개선은 저 IL-6 삼분위에 대해 고 IL-6 삼분위에 있었다. 고 IL-6 삼분위의 이 차이는 많은 임상 매개변수에 걸쳐 반응을 달성하기에 높은 OR을 생성시켰다(표 7). 고 IL-6 삼분위에서, 사릴루맙-치료된 환자는 아달리무맙-치료된 환자에 대해 ACR70을 10배 초과로 아마 더욱 달성할 것이다(표 7). 또한, 질환 활성화도의 더 큰 감소(DAS28-ESR 및 DAS-CRP 관해)는 고 IL-6 삼분위에서의 아달리무맙-치료된 환자에 대해 사릴루맙에서 관찰되었다(표 7). 사릴루맙 치료는 전체 ITT 집단에서 아달리무맙과 비교하여 다수의 PRO를 개선하였다(Strand V, 등 (2018) *Arthritis Res Ther* 20:129). 24주 치료 기간에 걸쳐 연속 변화를 위한 상호작용 시험은 DAS28-CRP 및 PRO에 대한 사릴루맙의 치료 효과가 저 IL-6 삼분위에 대해 고 IL-6 삼분위에서 또한 더 높았다(표 8B 및 표 9)는 것을 나타냈다. 질환 활성화도 및 PRO에 대한 효과가 높은 IL-6 값에 의해 유도되는 것으로 보이지만(데이터 비공개), 유사한 결론은 IL-6이 연속 측정으로 여

겨질 때 추론되었다.

[0377] 교차연구 비교

[0378] 고 기준치 IL-6을 갖는 환자에서의 사릴루맙과 비교자(위약 + MTX 또는 아달리무맙) 사이의 효능의 차이는 ACR20, ACR70 및 DAS28-CRP LDA를 포함하는 다수의 종점에 걸쳐 연구 사이에 일치하였다(표 10).

[0379] CRP의 예측성은 IL-6과 유사하게 분석되었다. 연구 둘 다에서, 기준치 IL-6은 CDAI 관해(NCT01061736) 및 HAQ-DI(연구 둘 다)와 같은 급성기 반응물질 측정이 없는 것을 포함하는 더 많은 종점(표 11)에 대해 유의미한 상호 작용 p-값으로 기준치 CRP(표 11)보다 결과의 더 양호한 예측자이다.

[0380] 안전성

[0381] 안전성 프로파일은 각각의 연구(표 12)에서 저, 중 및 고 IL-6 삼분위에서의 환자 중에서 유사하고, 사릴루맙에 의한 개별 AE의 발생률은 IL-6 봉쇄의 안전성 프로파일과 일치하였다. 감염 및 중성구감소증의 발생률은 각각의 치료 그룹에서 IL-6 삼분위에 걸쳐 유사하였다(표 12). 고 IL-6 삼분위에서의 환자는 사릴루맙 대 아달리무맙 (34.8% 대 31.5%)을 갖는 감염의 필적하는 비율을 가졌다.

표 10. 고 IL-6 삼분위에서의 연구 사이의 관찰된 반응률의 비교

24 주에서의 종점	비교자에 대한 반응률 차이, %	
	NCT01061736*	NCT02332590
ACR20	38.3	37.2
ACR50	31.8	41.1
ACR70	25.2	26.7
CDAI LDA	31.6	24.3
DAS28-CRP LDA	44.5	45.7
DAS28-CRP 관해	28.6	33.3
HAQ-DI 개선 ≥ 0.22	21.7	33.3

*사릴루맙 200 mg q2w+MTX 대 위약+MTX

ACR20/50/70, 미국 류마티스 학회 기준에 따른 $\geq 20/50/70\%$ 개선을 달성한 환자; CDAI, 임상 질환 활성도 지수; CRP, C-반응성 단백질; DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수; ESR, 적혈구 침강 속도; HAQ-DI, 건강 평가 설문지-장애 지수; IL-6, 인터류킨-6; LDA, 저 질환 활성도.

[0382]

표 11. 바이오마커에 따른 교차비의 비교: 고 IL-6 수준 대 저 CRP 수준

NCT01061736: 52 주에서의 종점	모두 (바이오마커 집단)	고 IL-6 (중앙치, 61 pg/mL)	고 CRP (중앙치, 36.9 mg/L)
mTSS 진행, 평균 (SD) 위약+MTX 사릴루맙 200 mg+MTX	2.8 (7.7) 0.3 (4.6)	4.7 (9.8) 0.8 (4.5)	3.8 (9.3) 1.3 (4.7)
NCT01061736: 52 주에서의 종점	교차비 (95% CI) [†] 사릴루맙 200 mg+MTX 대 위약+MTX		
	모두 (바이오마커 집단)	고 IL-6 (중앙치, 61 pg/mL)	고 CRP (중앙치, 37 mg/L)
ACR20	3.1 (2.3 내지 4.1)	4.9 (2.8 내지 8.3)*	3.8 (2.3 내지 6.5)
ACR50	3.4 (2.4 내지 4.7)	6.4 (3.5 내지 11.8)*	4.6 (2.5 내지 8.3)
ACR70	3.7 (2.4 내지 5.5)	7.3 (3.3 내지 16.3)*	5.5 (2.6 내지 11.5)*
DAS28-CRP 관해	5.5 (3.7 내지 8.3)	39.3 (9.4 내지 163.9)*	16.3 (6.0 내지 44.2)*
CDAI 관해	4.4 (2.6 내지 7.5)	42.4 (4.7 내지 383.3)*	19.3 (4.3 내지 86.2)*
NCT02332590: 24 주에서의 종점	교차비 (95% CI) [†] 사릴루맙 대 아달리무맙		
	모두 (바이오마커 집단)	고 IL-6 (median, 65 pg/mL)	모두 (바이오마커 집단)
ACR20	2.0 (1.2 내지 3.2)	6.6 (2.3 내지 18.6)*	3.7 (1.5 내지 8.9)*
ACR50	2.4 (1.5 내지 3.8)	5.5 (2.3 내지 13.2)*	3.5 (1.5 내지 7.9)
ACR70	2.4 (1.3 내지 4.5)	10.5 (2.3 내지 48.4)*	4.4 (1.3 내지 14.1)
DAS28-CRP 관해	3.5 (2.0 내지 6.3)	18.4 (3.8 내지 90.0)*	7.6 (2.0 내지 28.5)
CDAI LDA	2.3 (1.4 내지 3.7)	3.6 (1.4 내지 9.0)	2.8 (1.1 내지 7.0)
HAQ-DI 개선 ≥ 0.22	2.0 (1.2 내지 3.2)	5.0 (1.9 내지 13.2)*	2.8 (1.2 내지 6.5)

*(고 대 저) 삼분위 IL-6/CRP-치료-기준-상호작용에 대한 공칭 $p < 0.05$ (고정 효과로서 치료, 연구 무작위화 계층화 인자에 의한 로직 회귀 - NCT01061736 및 NCT02332590에 대한 영역, NCT01061736에 대한 이전의 생물학적 용도 - 기준치 IL-6/CRP 삼분위 및 기준치-치료-기준-상호작용에서의 IL-6/CRP 삼분위).

[†]연구 무작위화 계층화 인자에 의해 계층화된 Mantel-Haenszel 교차비.

ACR20/50/70, 미국 류마티스 학회 미국 류마티스 학회 기준에 따른 $\geq 20/50/70\%$ 개선을 달성한 환자; CDAI, 임상 질환 활성도 지수; CI, 신뢰 간격; CRP, C-반응성 단백질; DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수; ESR, 적혈구 침강 속도; HAQ-DI, 건강 평가 설문지-장애 지수; IL-6, 인터류킨-6; LDA, 낮은 질환 활성; MTX, 메토타렉세이트.

[0383]

표 12. 기준치 IL-6 성분위에 따른 치료-응답 AE 의 요약

NCT01061736 (모든 아암+MTX)									
AE, n (%)	저 IL-6			중 IL-6			고 IL-6		
	위약 (n=143)	사릴루맙 150 mg (n=126)	사릴루맙 200 mg (n=128)	위약 (n=122)	사릴루맙 150 mg (n=129)	사릴루맙 200 mg (n=147)	위약 (n=131)	사릴루맙 150 mg (n=146)	사릴루맙 200 mg (n=121)
임의의 TEAE	87 (60.8)	92 (73.0)	101 (78.9)	74 (60.7)	98 (76.0)	117 (79.6)	84 (64.1)	110 (75.3)	94 (77.7)
감염 및 침입*	44 (30.8)	58 (46.0)	46 (35.9)	44 (36.1)	48 (37.2)	62 (42.2)	39 (29.8)	62 (42.5)	51 (42.1)
중성구감소증†	1 (0.7)	10 (7.9)	16 (12.5)	0	10 (7.8)	20 (13.6)	0	17 (11.6)	20 (16.5)
임의의 심각한 TEAE	10 (7.0)	9 (7.1)	14 (10.9)	5 (4.1)	19 (14.7)	19 (12.9)	6 (4.6)	9 (6.2)	12 (9.9)
사망으로 이어지는 임의의 TEAE	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0
연구적인 치료 중단으로 이어지는 임의의 TEAE	5 (3.5)	13 (10.3)	17 (13.3)	6 (4.9)	22 (17.1)	21 (14.3)	9 (6.9)	16 (11.0)	16 (13.2)
NCT02332590									
AE, n (%)	저 IL-6			중 IL-6			고 IL-6		
	아달리루맙 40 mg (n=45)	사릴루맙 200 mg (n=55)	사릴루맙 200 mg (n=55)	아달리루맙 40 mg (n=53)	사릴루맙 200 mg (n=47)	사릴루맙 200 mg (n=46)	아달리루맙 40 mg (n=54)	사릴루맙 200 mg (n=46)	사릴루맙 200 mg (n=46)
임의의 TEAE	31 (68.9)	33 (60.0)	33 (60.0)	30 (56.6)	30 (63.8)	33 (71.7)	35 (64.8)	33 (71.7)	33 (71.7)
감염 및 침입*	15 (33.3)	12 (21.8)	12 (21.8)	10 (18.9)	13 (27.7)	16 (34.8)	17 (31.5)	16 (34.8)	16 (34.8)
중성구감소증†	1 (2.2)	9 (16.4)	9 (16.4)	0	3 (6.4)	10 (21.7)	0	10 (21.7)	10 (21.7)
임의의 심각한 TEAE	3 (6.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (6.4)	1 (2.2)	5 (9.3)	1 (2.2)	1 (2.2)
사망으로 이어지는 임의의 TEAE	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
연구적인 치료 중단으로 이어지는 임의의 TEAE	6 (13.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.8)	4 (8.5)	2 (4.3)	4 (7.4)	2 (4.3)	2 (4.3)

[0384]

실험물 다에서, 사릴루맙 용량은 2 주마다 투여되었다. NCT02332590 에서, 아달리루맙은 2 주마다 투여되었다. NCT01061736 에서, 모든 환자는 배경 메토타렉세이트를 받았다.
 *MedDRA 시스템 장기 종부,
 †MedDRA 마암적 한 용어,
 AE, 부작용; IL-6, 인터루킨-6; MedDRA, 규제 활동에 대한 의학 사전(NCT01061736 에 대해 버전 18.1), MTX, 메토타렉세이트;
 SAE, 중증 부작용; TEAE, 치료-유발 부작용.

[0385]

[0386]

요약

[0387]

RA를 갖는 1493명의 MTX-불관용성/IR 환자의 이 사후 분석은 가장 높은 기준치 IL-6 수준을 갖는 환자가 정상 IL-6 범위 내의 환자와 비교하여 기준치에서 적당히 증가된 질환 활성도를 갖지만, 유의미하게 더한 기준치 관절 손상을 갖는다는 것을 나타냈다.

[0388]

높은 IL-6 수준을 갖는 환자는 위약 + MTX 또는 아달리루맙과 비교하여 사릴루맙에 더 높은 반응을 가졌다. 고 기준치 IL-6을 갖는 RA를 갖는 환자에서의 사릴루맙과 비교자(위약 + MTX 또는 아달리루맙) 사이의 효능의 차이는 다수의 종점에 걸쳐 연구 사이에 일치하였다. 높은 OR이 비교자를 받은 높은 IL-6 수준을 갖는 환자에서 낮은 반응 수준에 의해 유도된다는 것에 주목해야 한다. 높은 IL-6 수준을 갖는 환자는 위약보다 사릴루맙에 의해 ACR 반응, DAS28-CRP 또는 CDAI 관해 및 HAQ-DI 개선을 아마 더욱 달성할 것이고, 아달리루맙과 비교하여 DAS28-ESR 또는 DAS28-CRP 관해 및 ACR 반응을 아마 더욱 달성하였다.

[0389]

토실리주맙으로 치료된 환자에서의 순환 IL-6 농도의 연구는 모순되는 발견을 보고하였다: 일부는 치료에 대한 반응이 낮은 IL-6을 갖는 환자에서 개선되었다는 것을 발견한 반면(Nishina N KY, 등 (2017) *Arthritis Rheumatology*. 69(S10); Shimamoto K, 등 (2013) *J Rheumatol*. 40(7):1074-81), 기타는 더 양호한 반응자로서 높은 IL-6 환자를 확인하였다. (Wang J, 등 (2013) *BMJ Open*. 3(8):e003199; Diaz-Torne C, 등 (2018) *Semin*

Arthritis Rheum. 47(6):757-64; Uno K, 등 (2015) *PLoS One*. 10(7):e0132055). Wang 등(*BMJ Open*. (2013) 3(8):e003199)에 의해 수행된 포괄적인 연구는 기준치 IL-6에서의 매 3배 증가에 대해 토실리주맙에 의한 DAS28-ESR의 무변화에 대한 영향을 평가하였다. 이 분석은 가장 높은 IL-6 수준을 갖는 환자를 가장 낮은 수준을 갖는 환자와 직접 비교하지 않았다. 기준치 IL-6이 DAS28-ESR의 유의미한 변화를 왜 예측하지 않는지는 불명확하고; 하나의 가능성은 분석이 상이한 효능 프로필을 갖는 토실리주맙의 2 용량(4 및 8 mg/kg)을 조합한다는 것이다. 본원에 제시된 분석에 대해, 삼분위는 IL-6의 정상 수준(저 삼분위)을 갖는 환자 및 3xULN 초과 기준치 IL-6 수준(고 삼분위)을 갖는 환자를 비교하도록 사용되었다. 임상 실험 또는 실세계 실행으로부터 이용 가능한 확립된 IL-6 한계치가 현재 없다.

[0390] 본원에 제시된 데이터는 저 기준치 IL-6 수준보다는 고 기준치 IL-6 수준이 비교자에 대해 사릴루맙에 대한 반응을 구별하기 위한 예측 값을 갖는다는 것을 입증하였다. 연구 둘 다에서, 기준치 IL-6은 방사선촬영 질환 진행 및 급성기 반응물질 측정이 없는 종점, 예컨대 CDAI 관해 및 HAQ-DI를 포함하여 기준치 CRP보다 결과를 예측하는 데 보다 양호하였다. 증가된 CRP 수준이 연구 둘 다에서 포함 기준에 있지만, CRP 단독이 질환 진행의 빠른 속도와 느린 속도 사이를 구별하지 않는다는 것에 주목한다.

[0391] **실시예 7. 고 기준치 혈청 IL-6은 메토틀렉세이트에 대한 부적절한 반응을 갖는 류마티스성 관절염 환자 중에서 환자 보고 결과에 대한 증가된 사릴루맙 치료 반응을 예측한다**

[0392] 배경

[0393] IL-6은 류마티스성 관절염(RA)의 발병에서 중요한 사이토카인이고, RA 환자의 혈청 및 활액 유체에서 상승된다. 그러나, 환자 보고 결과(PRO)에 대한 기준치 IL-6 수준의 영향은 IL-6 봉쇄를 평가하는 임상 실험에서 탐구되지 않았다. IL-6 수용체 알파를 표적화하는 인간 단일클론 항체인 사릴루맙과 MTX는 MOBILITY 무작위화 제어 실험(NCT01061736)에서 MTX에 대한 부적절한 반응자(IR) 중에서 MTX 단독에 대한 임상 및 환자 보고 결과를 유의미하게 개선하였다. 이 사후 분석은 기준치 IL-6 수준이 MTX에 대한 사릴루맙 + MTX에 의한 PRO의 더 큰 개선을 예측할 수 있는지를 평가하였다.

[0394] 방법

[0395] 기준치 IL-6 값을 갖는, MTX + 위약 또는 사릴루맙(2주마다 피하 150 mg 또는 200 mg) + MTX를 받는 중등도-내지-중증 활성 RA를 갖는 치료 의향 집단에서 1197명 중 1193명의 환자가 포함되었다. 혈청 IL-6은 면역검정에 의해 측정되었다(Quantikine IL-6). 환자는 기준치 IL-6 수준(고, 중 및 저, 표 13 참조)에 따라 삼분위로 그룹화되었다. PRO는 기준치 및 치료후(24 및 52주[W])에 측정되었다: 통증 시각 아날로그 척도(VAS), SF-36 신체(PCS) 및 정신 성분 점수(MCS), FACIT-피로(FACIT-F) 및 수면 VAS. 기준치로부터의 PRO의 변화에서의 선형 회귀는 IL-6 수준의 예측성을 평가하기 위해 고정 효과로서 IL-6 삼분위, 치료, 이전의 생물학적 사용, 및 계층화 인자로서의 영역, 및 기준치 IL-6 삼분위-치료-기준-상호작용(기준으로부터 위약 및 저 IL-6 삼분위로)으로 수행되었다. 각각의 사릴루맙 그룹에 대한 상호작용의 P-값은 기준으로 위약 및 저 삼분위를 사용하여 제공되었다. 치료 그룹 사이의 PRO 개선의 쌍별 비교는 또한 각각의 삼분위에서 수행되었고; 위약에 대한 최소자승 평균의 차이, 및 95% 신뢰 구간이 계산되었다.

[0396] 결과

[0397] 기준치에서, 고 IL-6 삼분위를 갖는 환자는 더 낮은 IL-6 수준에서의 것보다($P < 0.05$) 더 높은 활성, 더한 방사선촬영 구조 손상, CRP 수준의 상승된 수준 및 더 불량한 PRO(통증 VAS, SF36-PCS 및 수면 VAS; 데이터 비공개)를 갖고, 일반적으로 위약에 대한 사릴루맙 치료에 의한 더 높은 PRO 개선을 보고하였다(표). 고 삼분위와 저 삼분위 사이의 유의미한 차이(상호작용 P -값 < 0.005)는 200 mg에 통증 VAS(W52) 및 SF-36 PCS(W24 및 W52); 150 mg 및 200 mg(W52) 둘 다에 SF-36 MCS 및 150 mg 및 200 mg(W24 및 W52) 둘 다에 FACIT-F 점수에서 명확하였다. 치료 응급 부작용의 발생률은 IL-6 그룹에 걸쳐 유사하였다.

[0398] 결론

[0399] MTX-IR RA 환자 중에서, 고 기준치 IL-6 수준은 낮은 수준을 갖는 환자보다 위약에 대한 사릴루맙 치료에 의한 PRO의 더 양호한 개선을 예측한다. 이 발견은 이전의 분석을 지지하는데, 이는 임상 및 방사선촬영 종점에 걸쳐 상승된 기준치 IL-6 수준을 갖는 환자가 IL-6 상승이 없는 것보다 MTX 또는 아달리무맙과 비교하여 사릴루맙에 더 높은 반응을 보고하였다는 것을 나타냈다.

표 13. RA 를 갖는 MTX-IR 환자에서의 사릴루맙 대 위약에 대한 평균 PRO 개선의 차이에 대한 기준치에서의 IL-6 의 영향

위약에 대한 기준치로부터의 최소 자승 평균 변화에서의 추정된 차이(95% CI)	사릴루맙 150 mg			사릴루맙 200 mg		
	저 5.0 (1.6-9.6) pg/mL (n = 126)	중 17.3 (9.8-30.7) pg/mL (n = 129)	고 61.0 (31.2-648.7) pg/mL (n = 146)	저 5.0 (1.6-9.6) pg/mL (n = 128)	중 17.3 (9.8-30.7) pg/mL (n = 147)	고 61.0 (31.2-648.7) pg/mL (n = 121)
통증 VAS: 24 주	-5.5 (-11.6, 0.6)	-15.1 (-22.6, -7.5)*	-9.5 (-16.3, -2.8)	-9.1 (-15.2, -3.1)	-13.4 (-20.8, -6.1)	-15.7 (-22.7, -8.7)
52 주	-3.9 (-10.7, 2.8)	-12.5 (-20.5, -4.5)	-12.3 (-19.9, -4.7)	-4.4 (-11.1, 2.3)	-11.7 (-19.7, -3.8)	-15.7 (-23.6, -7.9)*
SF-36 PCS: 24 주	1.8 (-0.1, 3.6)	2.5 (0.2, 4.8)	4.7 (2.4, 6.9)	1.9 (0.1, 3.7)	3.1 (0.8, 5.4)	5.1 (2.7, 7.4)*
52 주	2.3 (0.0, 4.6)	1.8 (-0.8, 4.4)	5.4 (2.9, 8.0)	1.3 (-1.0, 3.5)	2.3 (-0.3, 4.9)	6.7 (4.2, 9.3)**
SF-36 MCS: 24 주	2.1 (-0.6, 4.7)	1.7 (-1.1, 4.5)	1.2 (-1.4, 3.8)	3.9 (1.4, 6.5)	3.5 (0.8, 6.3)	5.1 (2.4, 7.7)
52 주	-1.0 (-4.1, 2.0)	0.5 (-2.4, 3.4)	5.3 (2.1, 8.5)**	1.5 (-1.5, 4.4)	1.2 (-1.7, 4.2)	7.1 (3.9, 10.4)*
FACIT-피로: 24 주	0.6 (-1.4, 2.7)	3.1 (0.7, 5.5)	4.3 (2.0, 6.6)*	1.7 (-0.4, 3.7)	3.3 (0.9, 5.6)	5.2 (2.8, 7.5)*
52 주	0.2 (-2.4, 2.8)	2.0 (-0.6, 4.6)	5.2 (2.7, 7.8)**	-0.3 (-2.9, 2.3)	2.2 (-0.4, 4.8)	7.3 (4.8, 9.9)**
수면 VAS: 24 주	-4.2 (-10.6, 2.2)	-6.1 (-13.7, 1.5)	-8.6 (-15.8, -1.4)	-3.3 (-9.6, 3.1)	-3.3 (-10.7, 4.1)	-12.0 (-19.4, -4.5)
52 주	0.5 (-7.0, 7.9)	-5.9 (-14.0, 2.2)	-9.3 (-16.9, -1.6)	-2.1 (-9.5, 5.3)	-3.4 (-11.5, 4.7)	-9.7 (-17.7, -1.8)

주의: * 및 **은 치료 아암과 위약 아암 사이의 PRO 개선 차이에서의 고 또는 중 IL6 그룹 및 저 IL6 그룹 사이의 유의미한 차이(상호작용 $P < 0.05$ 및 $P < 0.01$, 기준품으로서 위약 및 낮은 IL6 을 사용)를 나타낸다. LS-평균 차이 및 95% 신뢰 간격은 각각의 IL-6 그룹 내에 계산된다. 저, 중 또는 고 IL-6 수준은 그룹에 걸쳐 중앙치 및 범위로 보고된다.

[0400]

[0401]

실시예 8. 류마티스성 관절염 및 당뇨병을 갖는 환자에서 글리코실화된 헤모글로빈에 대한 사릴루맙의 효과.

[0402]

IL-6R α 를 차단하는 인간 mAb인 사릴루맙은 중등도 내지 중증 활성 RA를 갖는 성인 환자에 허가된다. 2형 당뇨병은 RA를 갖는 환자에서 흔한 공존이환이고, 상승된 IL-6은 위험 인자일 수 있다. 이 사후 분석은 글리코실화 헤모글로빈(HbA1c) 및 공복 글루코스에 대한 사릴루맙의 효과를 조사하였다.

[0403]

TARGET(NCT01709578)는 TNFi-부적절한 반응/불관용성(IR/INT) 환자에서 위약(모든 + csDMARD)에 대한 사릴루맙 150/200 mg q2w의 24주 실험이고; 546명 중 78명(14.3%)의 환자는 당뇨병(7 mmol/L 이상의 기준치 공복 글루코스 또는 6.5% 이상의 기준치 HbA1c)을 가졌다. MONARCH(NCT02332590)는 MTX-IR/INT, bDMARD-미경험 환자에서 아달리무맙 40 mg q2w에 대한 사릴루맙 200 mg q2w의 24주 단일요법이고; 369명 중 28명(7.6%)의 환자는 당뇨병을 가졌다.

[0404]

24주에, RA 및 당뇨병을 갖는 환자 중에서, 기준치로부터의 HbA1c의 최소-자승 평균(LSM) 변화는 조합 연구에서 사릴루맙 150/200 mg q2w에 의해 -0.33%/-0.6% 대 위약에 의해 +0.18% 및 사릴루맙 200 mg q2w 대 아달리무맙 40 mg q2w 단일요법에 의해 -0.43% 대 -0.02이었다. HbA1c와 코르티코스테로이드 사용의 변화 사이에 상호작용이 없고, CRP, DAS28-CRP, 또는 헤모글로빈의 변화와 상관된 HbA1c의 변화가 없었다. 기준치 IL-6>37.5 pg/mL(>3x ULN)을 갖는 사릴루맙-치료된 환자는 기준치 IL-6≤37.5 pg/mL를 갖는 환자보다 HbA1c에서의 더 높은 감소(LSM 변화, -0.27 대 -0.11)를 가졌다. 사릴루맙 안전성 프로파일은 비당뇨병성 RA 환자에 대해 당뇨병성 RA 환자에서 유사하였다.

[0405]

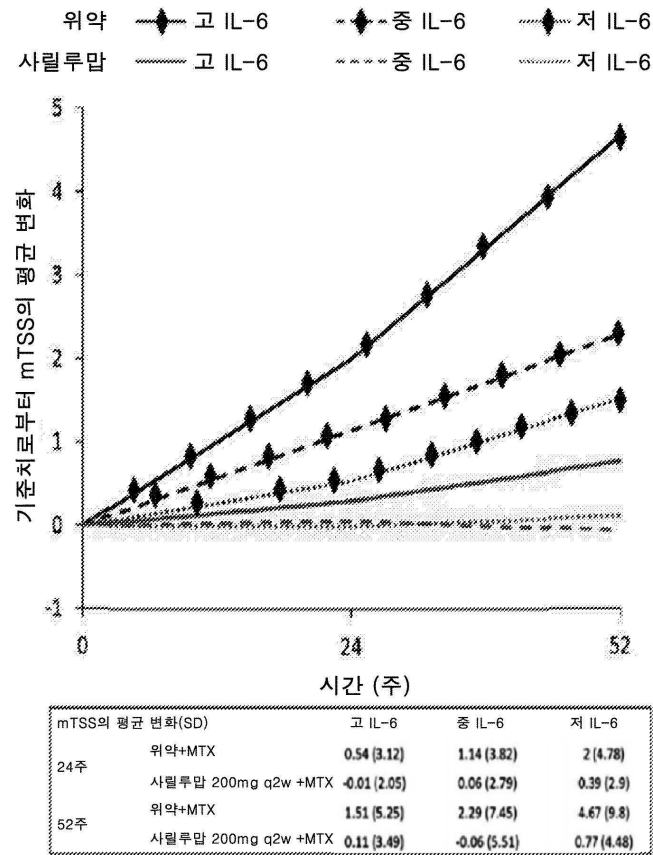
사릴루맙으로 치료된 RA 및 당뇨병을 갖는 환자는 아달리무맙 또는 위약에 의한 것보다 HbA1c의 더 큰 개선을 가졌다. 단일요법에 의해, 사릴루맙과 아달리무맙 사이의 차이는 더 높은 기준치 IL-6 수준을 갖는 환자 중에서 더 뚜렷하였다.

- [0406] 실시예 9. 류마티스성 관절염을 갖는 환자에서의 인터류킨-6(IL-6)의 높은 수준은 아달리무맙과 비교하여 사릴루맙에 대해 환자 보고 결과에서 더 큰 개선과 연관된다.
- [0407] 도입
- [0408] 인터류킨-6(IL-6)을 포함하는 사이토카인의 수준의 증가는 염증을 반영하고(Burska A 등 *Mediators Inflamm.* 2014;2014:545493), 류마티스성 관절염(RA)을 갖는 환자에서 질환 활성화도 및 잠재적으로 치료학적 반응과 연관된다(Fabre S 등 *Clin Exp Immunol.* 2009;155:395-402).
- [0409] IL-6은 RA에서 피로, 통증 및 우울과 연루되지만(Fabre S 등 *Clin Exp Immunol.* 2009;155:395-402), 건강 관련 삶의 질(HRQoL)과의 공식적 연관이 조사되지 않았다.
- [0410] IL-6 수용체 길항제에 대해 지향된 완전 인간 단일클론 항체인 사릴루맙은 중등도 내지 중증의 활성 RA의 치료에 허가된다.
- [0411] 3상 MONARCH 무작위화된 제어 실험(NCT01061736)은 불관용성 또는 부적절한 반응으로 인해 메토틱세이트 치료를 계속하지 않아야 하는 RA를 갖는 환자에서 아달리무맙 40 mg SC 단일요법 Q2W에 대한 피하(SC) 사릴루맙 200 mg 단일요법 2주마다(Q2W)의 효능 및 안정성을 비교하였다. 더 높은 질환 활성화도 감소 및 RA의 임상 징후 및 신체 기능의 개선은 아달리무맙에 대해 사릴루맙으로 입증되었다(Burmester GR 등 *Ann Rheum Dis.* 2017;76:840-847). 또한, 아달리무맙 단일요법에 대한 사릴루맙 단일요법은 다수의 HRQoL 종점에 걸쳐 더 큰 개선을 발생시켰다(Strand V 등 *Arthritis Res Ther.* 2018;20:129).
- [0412] IL-6 수준과 HRQoL 종점 사이의 연관성의 더 양호한 이해는 IL-6 신호전달을 차단하는 다수의 허가된 RA 치료제가 있음을 고려하면 RA 임상 결정을 가이드하기 위한 바이오마커로서 IL-6을 평가하도록 보장된다.
- [0413] 목적
- [0414] MONARCH에서 아달리무맙에 대한 사릴루맙에 의한 HRQoL 종점에서의 개선을 차등적으로 예측하기 위해 사후 분석에 의해 기준치 IL-6 수준의 가능성을 평가하기 위해.
- [0415] 방법
- [0416] 혈청 IL-6 수준은 바이오마커 분석에 동의한 치료 의향(ITT) 집단에서의 369명 중 300명의 환자에서 기준치에서 검증된 ELISA를 이용하여 측정되었다.
- [0417] 환자는 IL-6 수준에 기초하여 삼분위(고, 중 및 저)로 분류되었다
- [0418] 기준치 및 기준치로부터의 24주에서의 변화(CFB)는 하기 HRQoL 종점에 대해 각각의 IL-6 삼분위에 대해 얻어졌다:
- [0419] 숏폼-36 (SF-36) 신체 및 정신 성분 요약 점수(PCS, MCS);
- [0420] SF-36 영역: 신체 기능(PF), 역할-신체(RP), 신체 통증(BP), 일반 건강(GH), 활력(VT), 사회기능(SF), 역할-감정(RE), 정신 건강(MH);
- [0421] 만성 병 치료의 기능적 평가(FACIT)-피로; 및
- [0422] 시각 아날로그 척도(VAS) 동안 아침 강직.
- [0423] HRQoL에서의 개선을 예측하는 IL-6 수준의 능력은 HRQoL 종점에서의 CFB에 대한 선형 고정 효과 모델을 이용하여 시험되었다; 치료, 연구 무작위화 계층화 인자(영역), 기준치 PRO, 기준치에서의 IL-6 삼분위 및 기준치-치료-기준 상호작용에서의 IL-6 삼분위 용어는 고정 효과 변수로서 정의되었다. 기준치-치료-기준 상호작용에서의 IL-6 삼분위 용어는 저 IL-6 삼분위 그룹과 비교하여 각각 고 또는 중 IL-6 삼분위 그룹에서 아달리무맙에 대해 사릴루맙으로 치료된 환자에 대해 증분 치료 효과(즉, PRO(환자 보고 결과) 점수의 유의미하게 더 높은 변화가 있는지)를 구체적으로 평가하였다. 상호작용에 대한 *P*-값 용어는 기준으로 저 삼분위를 사용하여 계산되었다.
- [0424] 최소의 임상적으로 중요한 차이(MCID)에서의 반응률을 평가하기 위해, 로직 회귀는 고정 효과로서 치료, 연구 무작위화 계층화 인자, 기준치에서의 IL-6 삼분위 및 기준치-치료-기준 상호작용에서의 IL-6 삼분위에 의해 반응(환자내 MCID)에서 수행되었다. 반응자는 24주에 개선 $\geq$ MCID: PCS 및 MCS에 대해 2.5, FACIT에 대해 4.0, 아침 강직 기간에 대해 10.0을 보고하는 환자로 정의되었다. 쌍별 비교는 각각의 IL-6 삼분위에서 별개로 수행되었고, 교차비(OR) 및 95% CI의 Mantel-Haenszel 추정치(무작위화 인자에 의해 계층화됨)가 도출되었다.

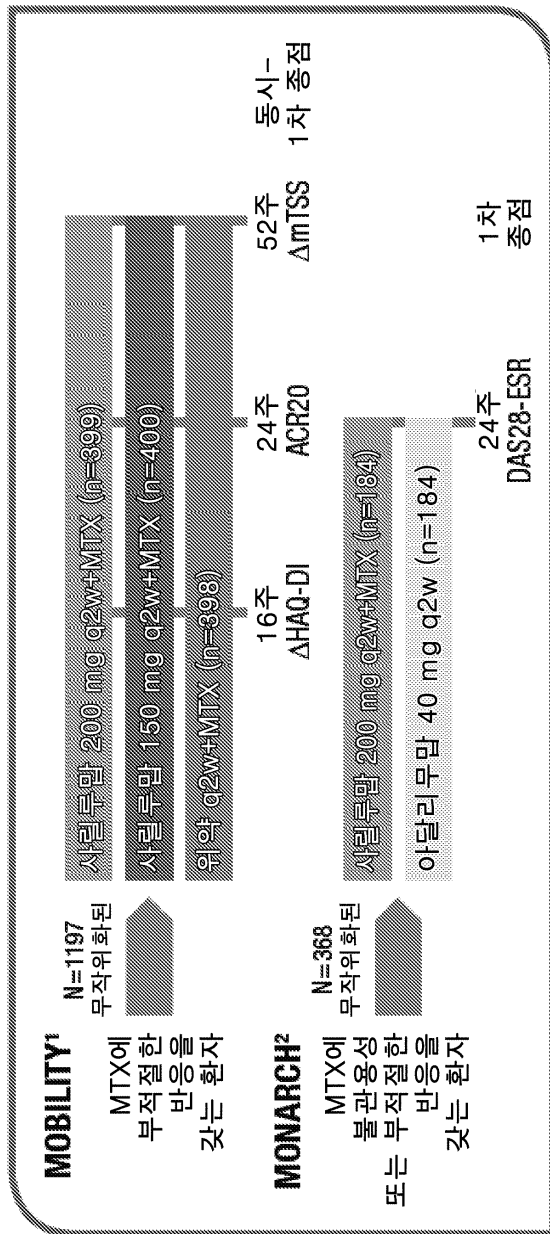
- [0425] 결과
- [0426] 고 기준치 IL-6 수준을 갖는 환자는 중간 또는 낮은 IL-6 수준을 갖는 환자보다 SF-36 MCS, SF, RE, RP 및 BP 및 아침 강직 기간에서 유의미하게 더 나쁜 점수를 가졌다(크루스칼-왈리스 시험 $p < 0.05$)(데이터 비공개).
- [0427] 저 IL-6 삼분위에 대한 고 IL-6 삼분위에서의 PRO 개선의 차이를 비교하는 상호작용 p 값은 SF-36 PCS, PF 영역 및 아침 강직 기간에 유의미하였고, 이는 높은 IL-6 수준을 갖는 환자에 대해 아달리무맙에 대한 사릴루맙 치료에 의한 HRQoL 중점에서의 이의 개선은 하기에서 낮은 IL-6 수준을 갖는 환자보다 유의미하게 더 높다는 것을 나타낸다:
- [0428] SF-36 PCS(차이의 LSM: 5.57, 95% CI[2.85, 8.28] 대 0.87[-1.91, 3.66])(도 18a); 및
- [0429] 아침 강직 기간, (-19.93[-30.30, -9.56] 대 1.21[-8.17, 10.60])(도 18b).
- [0430] 상호작용 p -값이 유의미하지 않지만, 저 IL-6 삼분위 또는 중 IL-6 삼분위에서가 아니라 RP, BP, VT 및 SF에 대해 고 IL-6 삼분위 내에 아달리무맙에 대해 사릴루맙에 대해 유의미한 차이($p < 0.05$)가 있었다(도 19). 오직 FACIT-피로에 대해 고 IL-6 삼분위 내에 아달리무맙에 대해 사릴루맙에 대한 또한 유의미한 차이($p < 0.05$)가 있었다: (4.86[1.06, 8.65] 대 1.21[-2.59, 5.02])(도 18c).
- [0431] 유의미한 상호작용은 고 IL-6 = (6.31 [2.37, 16.81]) 대 저 IL-6(0.97 [0.43, 2.16])에서의 교차비(OR)로 오직 PCS MCID 반응에 대해 또한 관찰되어서, 높은 IL6 수준을 갖는 환자에 대해 아달리무맙에 대한 사릴루맙에 의해 PCS에서의 MCID를 달성하는 것의 이의 교차비가 낮은 IL-6 수준을 갖는 환자보다 유의미하게 더 높다는 것을 나타낸다(데이터 비공개).
- [0432] 결론
- [0433] HRQoL 중점과의 IL-6 바이오마커 연관성의 평가는 높은 IL-6 수준을 갖는 RA 환자가 중간 또는 낮은 IL-6 수준을 갖는 환자와 비교하여 기준치에서 더 나쁜 HRQoL을 보고한다는 것을 나타낸다.
- [0434] 아달리무맙에 대한 사릴루맙의 치료 효과의 차이는 PCS, PF 영역 및 아침 강직 기간에 대해 낮은 IL-6 환자에 대해 높은 IL-6 환자에 대해 통계적으로 더 높았다.
- [0435] PCS에 대해, 그 결과는 삼분위 사이에 MCID에 대한 반응률의 분석에 의해 확인되었다.
- [0436] **참고에 의한 포함**
- [0437] 본 출원에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌, 특허, 계류 중인 특허 출원 및 공개 특허의 내용은 명확히 본원에 참고로 포함된다.
- [0438] **등가물**
- [0439] 당업자는 단지 일상적 실험을 이용하여 본원에 기재된 발명의 구체적인 실시형태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구항에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2



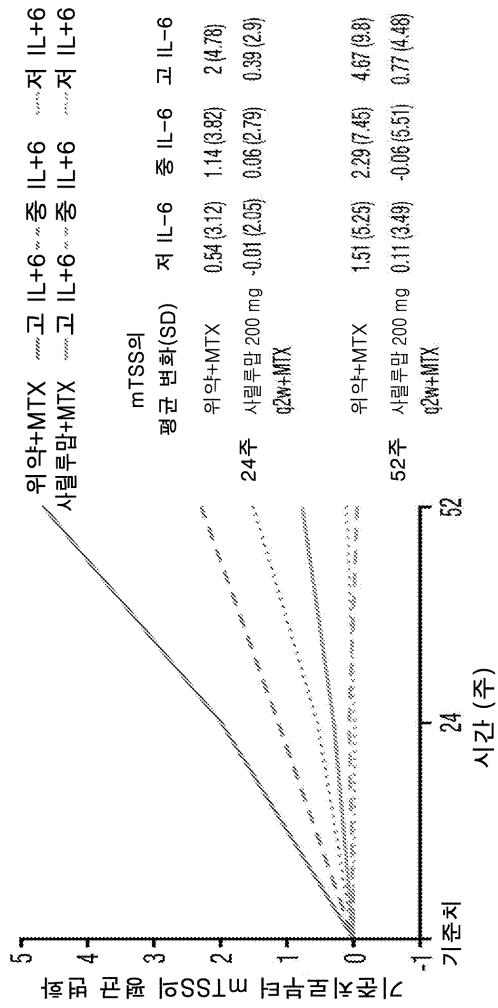
도면3

MOBILITY			
기준치 매개변수, 평균(SD)	저 IL-6 삼분위 (n=397)	중 IL-6 삼분위 (n=398)	고 IL-6 삼분위 (n=398)
사릴루맵 150 mg/200 mg+MTX/PBO+MTX, n	126/128/143	129/147/122	146/121/131
IL-6, pg/mL, 중앙치 [범위]	4.97 [1.6-9.6]	17.30 [9.8-30.7]	61.01 [31.2-648.7]
CRP (mg/L)	10.5 (11.6)	18.3 (15.5)	36.4 (30.1)*
mTSS	40.8 (56.5)	49.8 (62.1)	56.7 (65.7)*
HAQ-DI	1.58 (0.61)	1.59 (0.64)	1.76 (0.65)*
DAS28-CRP	5.60 (0.81)	5.91 (0.84)	6.34 (0.83)*
CDAI	38.31 (11.64)	40.09 (12.27)	43.01 (12.39)*
TJC	25.93 (14.02)	26.72 (14.15)	27.79 (14.14)
SJC	15.81 (9.07)	16.52 (9.28)	17.72 (9.52)*
MONARCH			
	저 IL-6 삼분위 (n=100)	중 IL-6 삼분위 (n=100)	고 IL-6 삼분위 (n=100)
아달리루맵/사릴루맵, n	45/55	53/47	54/46
IL-6, pg/mL, 중앙치 [범위] (normal <12.5 pg/mL)	2.36 [1.6-7.1]	16.18 [7.2-39.5]	64.69 [39.6-692.3]
CRP, mg/L (normal <2.87 mg/L)	5.62 (9.18)	15.24 (17.14)	41.51 (34.14)*
HAQ-DI	1.46 (0.57)	1.63 (0.58)	1.83 (0.57)*
DAS28-CRP	5.50 (0.76)	6.00 (0.74)	6.54 (0.82)*
DAS28-ESR	6.54 (0.70)	6.78 (0.68)	7.12 (0.85)*
CDAI	40.60 (11.71)	42.85 (11.41)	45.98 (12.20)*
TJC	26.32 (13.07)	28.15 (13.97)	27.76 (13.94)
SJC	15.91 (10.14)	18.58 (10.01)	18.83 (10.74)*

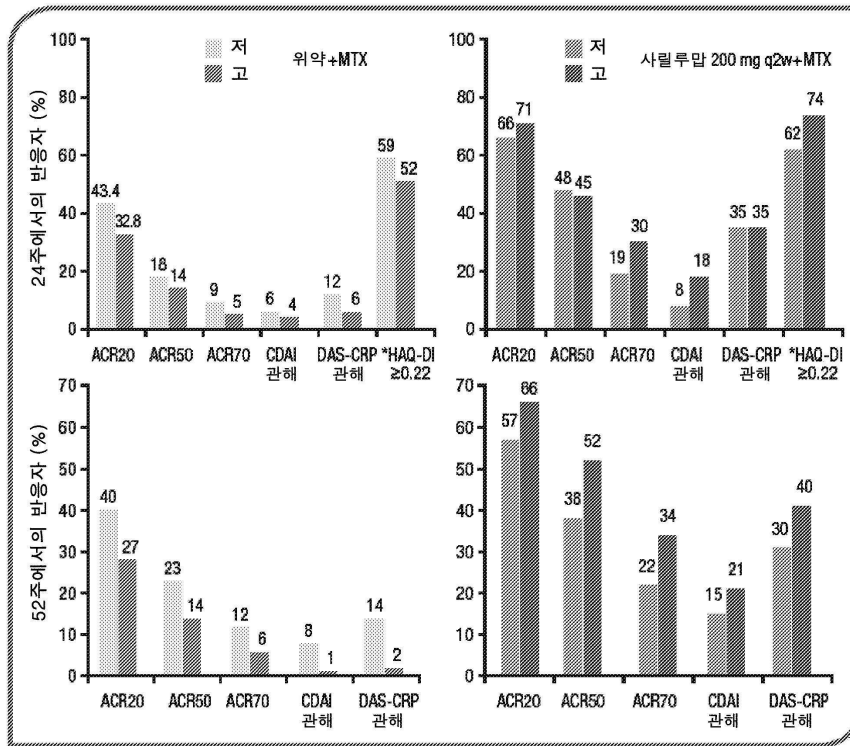
*P<0.05 (Kruskal-Wallis test)

DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수; ESR, 적혈구 침강 속도; LDA, 저 질환 활성도

도면4



도면5

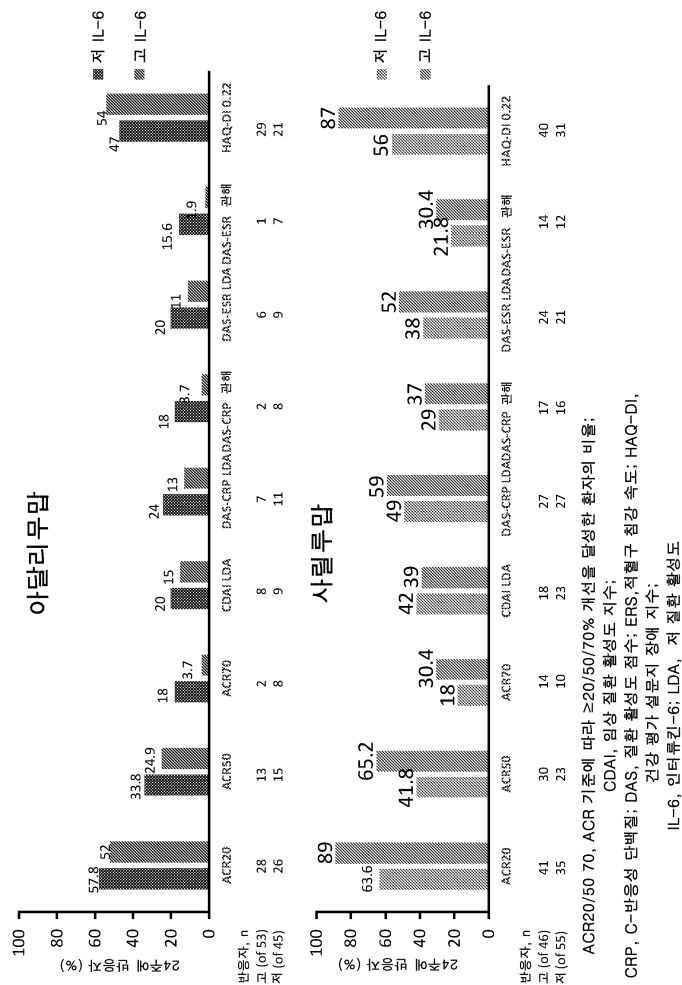


*HAQ-DI는 16주차에서
DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수

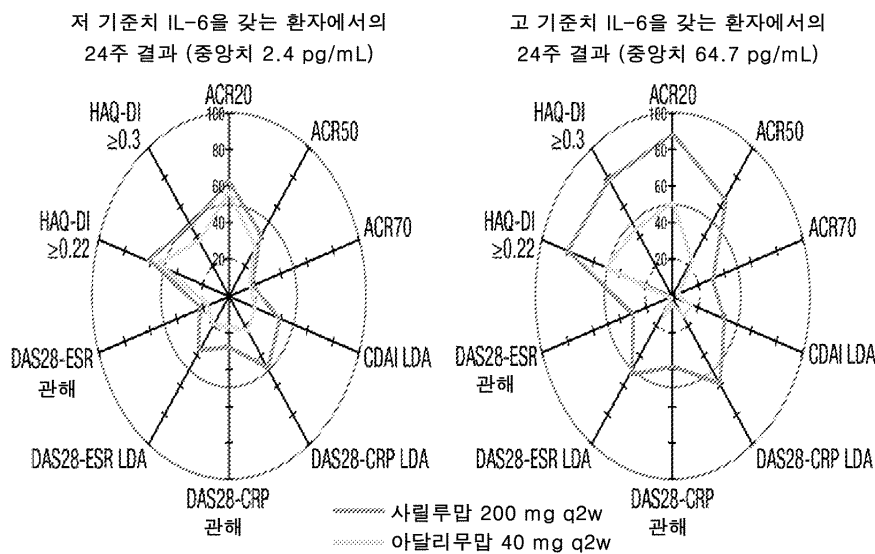
도면6

사릴루맙 200 mg q2w/위약 고 IL-6 (N=398) (모두+MTX), n	중 IL-6 (N=398) 121/131	저 IL-6 (N=397) 147/122	상호작용 P-값 (고 대 저 IL-6) 128/143
오즈비 (95% CI) ^s 사릴루맙 200 mg q2w+MTX 대 위약 q2w+MTX (52주)			
mTSS 진행	0.3 (0.1, 0.4)	0.6 (0.4, 1.0)	0.7 (0.4, 1.1) *
ACR20	4.9 (2.8, 8.3)	3.3 (1.9, 5.7)	2.0 (1.2, 3.2) *
ACR50	6.4 (3.5, 11.8)	3.4 (1.9, 6.2)	2.0 (1.2, 3.4) *
ACR70	7.3 (3.3, 16.3)	3.5 (1.7, 7.4)	1.9 (1.0, 3.8) *
DAS28-CRP <2.6	39.3 (9.4, 163.9)	4.4 (2.2, 8.9)	2.5 (1.4, 4.7) *
CDAI ≤2.8	42.4 (4.7, 383.3)	3.9 (1.6, 9.5)	1.8 (0.8, 4.0) *
HAQ-DI 개선 ≥0.3 (16주)	3.1 (1.8, 5.2)	2.2 (1.3, 3.7)	1.1 (0.7, 1.8) *

도면7



도면8



DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수; ESR, 적혈구 침강 속도; LDA, 저 질환 활성도

도면9

사릴루맙/아달리루맙, n	고 IL-6 (N=100) 46/54	중 IL-6 (N=100) 47/53	저 IL-6 (N=100) 55/45	상호작용 P-값 (고 대 저 IL-6)
사오즈비 (95% CI) ^s 사릴루맙 대 아달리루맙 (24주)				
ACR20	6.6 (2.3, 18.6)	1.2 (0.5, 3.0)	1.4 (0.6, 3.1)	*
ACR50	5.5 (2.3, 13.2)	1.5 (0.6, 3.5)	1.6 (0.7, 3.7)	*
ACR70	10.5 (2.3, 48.4)	1.7 (0.6, 4.6)	1.1 (0.4, 3.2)	*
DAS28-ESR <2.6	33.9 (3.5, 328.7)	5.6 (1.6, 19.4)	1.5 (0.5, 4.4)	*
DAS28-ESR <3.2	10.5 (3.5, 31.4)	5.1 (1.8, 14.1)	2.6 (1.0, 6.7)	
DAS28-CRP <2.6	18.5 (3.8, 90.0)	4.0 (1.5, 10.9)	2.0 (0.8, 5.3)	*
DAS28-CRP <3.2	9.2 (3.4, 24.8)	2.2 (1.0, 5.1)	3.2 (1.3, 7.6)	
CDAI ≤10	3.6 (1.4, 9.0)	1.6 (0.7, 3.7)	3.1 (1.2, 7.7)	
HAQ-DI 개선 ≥0.3	4.5 (1.8, 10.9)	1.4 (0.6, 3.2)	1.4 (0.6, 3.2)	

도면10a

MOBILITY:		오즈비 (95% CI) 사릴루맙 200 mg+MTX 대 위약+MTX ^s		
52주에서의 종점		모든 (바이오마커 집단)	고 IL-6 (중앙치 61 pg/mL)	고 CRP (중앙치 37 mg/L)
ACR20	3.1 (2.3, 4.1)	4.9 (2.8, 8.3)*	3.8 (2.3, 6.5)	
ACR50	3.4 (2.4, 4.7)	6.4 (3.5, 11.8)*	4.6 (2.5, 8.3)	
ACR70	3.7 (2.4, 5.5)	7.3 (3.3, 16.3)*	5.5 (2.6, 11.5)*	
DAS28-CRP <2.6	5.5 (3.7, 8.3)	39.3 (9.4, 163.9)*	16.3 (6.0, 44.2)*	
CDAI ≤2.8	4.4 (2.6, 7.5)	42.4 (4.7, 383.3)*	19.3 (4.3, 86.2)*	
MONARCH:		오즈비 (95% CI) 사릴루맙 대 아달리루맙 ^s		
24주에서의 종점		모든 (바이오마커 집단)	고 IL-6 (중앙치 65 pg/mL)	고 CRP (중앙치 38 mg/L)
ACR20	2.0 (1.2, 3.2)	6.6 (2.3, 18.6)*	3.7 (1.5, 8.9)*	
ACR50	2.4 (1.5, 3.8)	5.5 (2.3, 13.2)*	3.5 (1.5, 8.0)	
ACR70	2.4 (1.3, 4.5)	10.5 (2.3, 48.4)*	4.4 (1.3, 14.1)	
DAS-CRP <2.6	3.5 (2.0, 6.3)	18.5 (3.8, 90.0)*	7.6 (2.0, 28.5)	
CDAI ≤10	2.3 (1.4, 3.7)	3.6 (1.4, 9.0)	2.8 (1.1, 7.0)	
HAQ-DI 개선 ≥0.22	2.0 (1.2, 3.2)	5.0 (1.9, 13.2)*	2.8 (1.2, 6.5)	

* (고 대 저) 삼분위 IL-6-치료-기반 상호작용에 대한 공칭 $P < 0.05$ (고정 효과로서 치료, 연구 무작위화 계층화 인자 [MOBILITY 및 MONARCH에 대한 영역, MOBILITY에 대한 이전의 생물학적 용도], 기준치에서의 삼분위 IL-6 및 기준치-치료-기반 상호작용에서의 삼분위 IL-6에 의한 로지스틱 회귀)
^s 연구 무작위화 계층화 인자에 의해 계층화된 Mantel-Haenszel 오즈비

도면10b

OR (95% CI) 사릴루맙 200 mg + MTX 대 위약 + MTX**			
52주에서의 종점	모든 (바이오피마커 집단)	고 IL-6 (중앙치 61 ng/L)	고 CRP (중앙치 37 mg/L)
ACR20	3.0 (2.2, 4.1)	4.9 (2.8, 8.3)*	3.8 (2.2, 6.5)
ACR50	3.4 (2.4, 4.6)	6.4 (3.5, 11.8)*	4.6 (2.5, 8.3)
ACR70	3.7 (2.4, 5.5)	7.3 (3.3, 16.3)*	5.4 (2.6, 11.5)*
DAS-CRP 관해 (<2.6)	5.5 (3.7, 8.3)	39.3 (9.4, 163.9)*	16.3 (6.0, 44.2)*
CDAI 관해	4.4 (2.5, 7.4)	42.4 (4.7, 383.4)*	19.3 (4.3, 86.1)*
mTSS 진행 저 OR = 덜한 진행	0.49 (0.4, 0.7)	0.26 (0.1, 0.4)*	0.39 (0.23, 0.67)
ES 진행	0.46 (0.3, 0.6)	0.26 (0.1, 0.4)*	0.42 (0.25, 0.7)

*고 대 저 비교에 대해 유의미한 IL-6 삼분위-치료-기준 상호작용 p 값을 갖는 종점(고정 효과로서 치료, 삼분위 바이오피마커, 이전의 생물학적 용도 및 영역에 의한 로지스틱 회귀). 볼드체의 OR은 위약 + MTX에 대해 유의미하다(p<0.05)
 **이전의 항-TNF의 수 및 영역 ACR20/50/70, ACR 기준에 따라 ≥20/50/70% 개선을 달성한 환자의 비율에 의해 계층화된 Mantel-Haenszel; CDAI, 임상 질환 활성도 지수;
 CRP, C-반응성 단백질; DAS, 질환 활성도 점수; ES, 미란 점 수; IL-6, 인터루킨-6;
 mTSS, 변형 총 Sharp 점수; MTX, 메토트렉세이트; OR, 오즈비; q2w, 2주마다; TNF, 종양 괴사 인자

도면11a

24주에서의 종점, 비교자에 대한 반응을 차이(%)	MONARCH	MOBILITY*
ACR20	37.2	38.3
ACR50	41.1	31.8
ACR70	26.7	25.2
CDAI LDA	24.5	31.6
CDAI 관해	4.3	14.4
DAS-CRP LDA	45.7	44.5
DAS-CRP 관해	33.3	28.6
HAQ-DI ≥0.22	33.3	21.7

*사릴루맙 200mg
 LDA, 저 질환 활성도

도면11b

24주에서의 종점, 반응자 %	MONARCH IL6>39 pg/ml	MOBILITY IL-6> 31 pg/ml
ACR20	37	38.2
ACR50	40.3	32
ACR70	26	25
CDAI LDA	24	32
CDAI 관해	4.3	14
DAS-CRP LDA	46	45
DAS-CRP 관해	33	29
HAQ-DI * 0.22	33	23

ACR20/50/70, ACR 기준에 따라 ≥20/50/70% 개선을 달성한 환자의 비율;
 CDAI, 임상 질환 활성도 지수; CRP, C-반응성 단백질; DAS28, 28 관절의 질환 활성도 점수;
 ESR, 적혈구 침강 속도; HAQ-DI, 건강 평가 설문지 장애 지수; IL-6, 인터류킨-6; LDA,
 저 질환 활성도; MTX, 메토트렉세이트
 *MOBILITY에서 HAQ-DI가 16주에 측정되었다

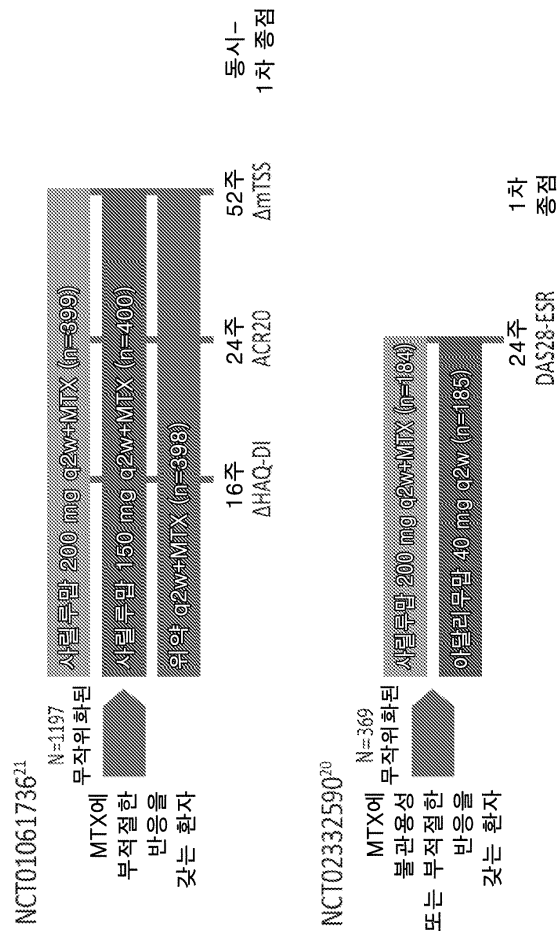
도면12

MOBILITY n (%)	저 IL-6 성분위				중 IL-6 성분위				고 IL-6 성분위			
	위약 + MTX (n=143)	사릴루마 150 mg q2w + MTX (n=128)	사릴루마 200 mg q2w + MTX (n=128)	위약 + MTX (n=122)	사릴루마 150 mg q2w + MTX (n=128)	사릴루마 200 mg q2w + MTX (n=147)	위약 + MTX (n=131)	사릴루마 150 mg q2w + MTX (n=146)	사릴루마 200 mg q2w + MTX (n=121)	사릴루마 200 mg q2w + MTX (n=146)	사릴루마 200 mg q2w + MTX (n=121)	사릴루마 200 mg q2w + MTX (n=146)
임의의 AE	87 (60.8)	92 (73.0)	101 (78.9)	74 (60.7)	98 (76.0)	117 (79.6)	84 (64.1)	110 (75.3)	94 (77.7)	110 (75.3)	94 (77.7)	94 (77.7)
임의의 SAE	16 (7.0)	9 (7.1)	14 (10.9)	5 (4.1)	19 (14.7)	19 (12.9)	6 (4.6)	9 (6.2)	12 (9.9)	9 (6.2)	12 (9.9)	12 (9.9)
사망으로 이어지는 임의의 AE	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0
영구적인 치료 중단으로 이어지는 임의의 AE	5 (3.5)	13 (10.3)	17 (13.3)	6 (4.9)	22 (17.1)	21 (14.3)	9 (6.9)	16 (11.0)	16 (13.2)	16 (11.0)	16 (13.2)	16 (13.2)
저 IL-6 성분위												
중 IL-6 성분위												
MONARCH												
n (%)	사릴루마 200 mg q2w (n=55)				아달리루마 40 mg q2w (n=53)				사릴루마 200 mg q2w (n=46)			
임의의 AE	31 (58.9)				30 (56.6)				35 (64.8)			
임의의 SAE	3 (6.7)				1 (1.9)				5 (9.3)			
사망으로 이어지는 임의의 AE	0				0				0			
영구적인 치료 중단으로 이어지는 임의의 AE	8 (13.3)				2 (3.6)				2 (4.3)			

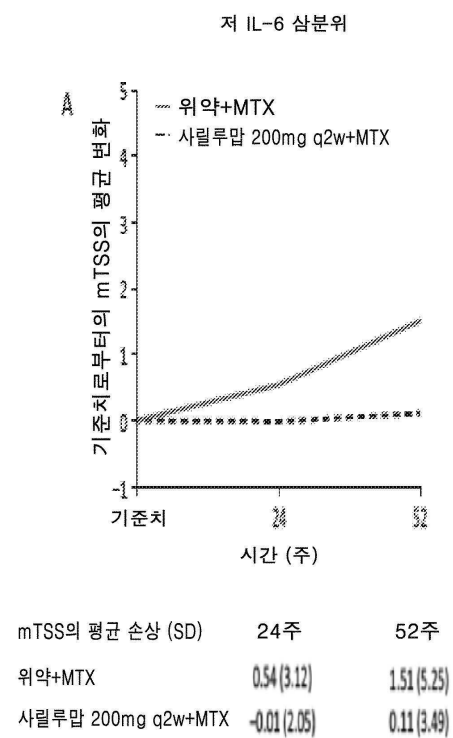
AE, 부작용; SAE, 중증 부작용

IL-6, 인터루킨-6; MTX, 메토타렉세이트; q2w, 2주마다; SAE, 중증 부작용; TEAE, 치료-응급 부작용

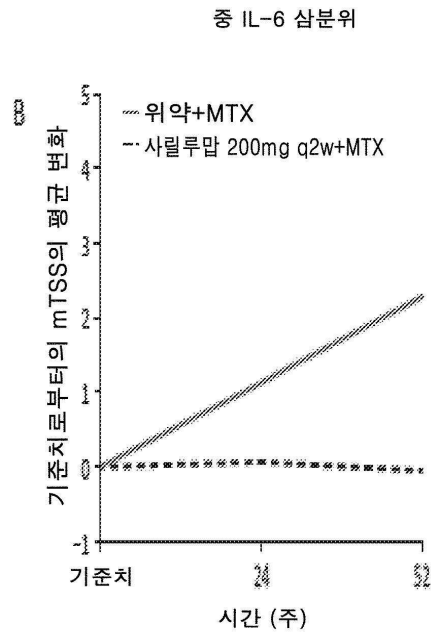
도면 13



도면 14a

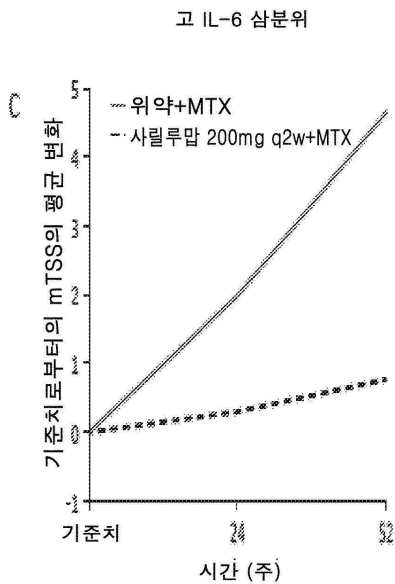


도면14b



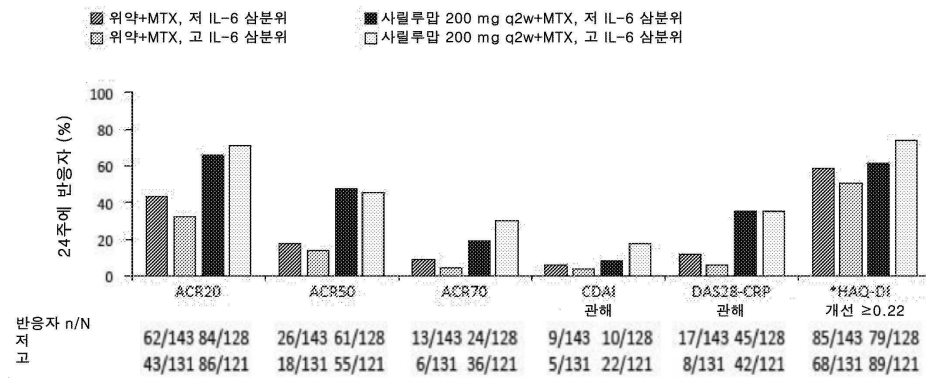
mTSS의 평균 손상 (SD)	24주	52주
위약+MTX	1.14 (3.82)	2.29 (7.45)
사릴루맙 200mg q2w+MTX	0.06 (2.79)	-0.06 (5.51)

도면14c

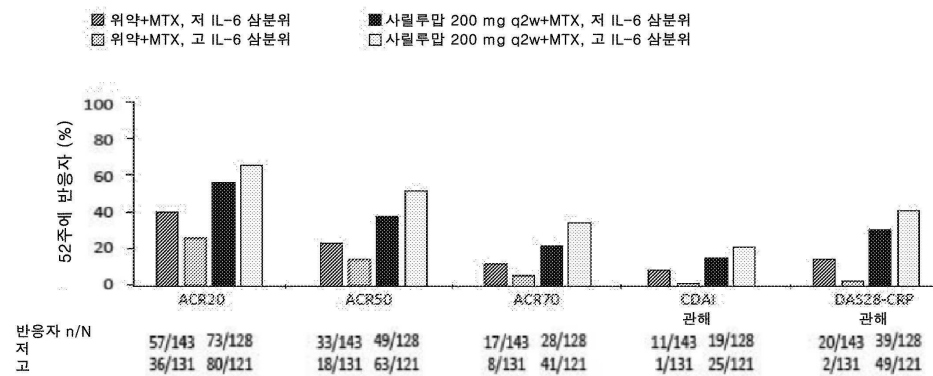


mTSS의 평균 손상 (SD)	24주	52주
위약+MTX	2 (4.78)	4.67 (9.8)
사릴루맙 200mg q2w+MTX	0.39 (2.9)	0.77 (4.48)

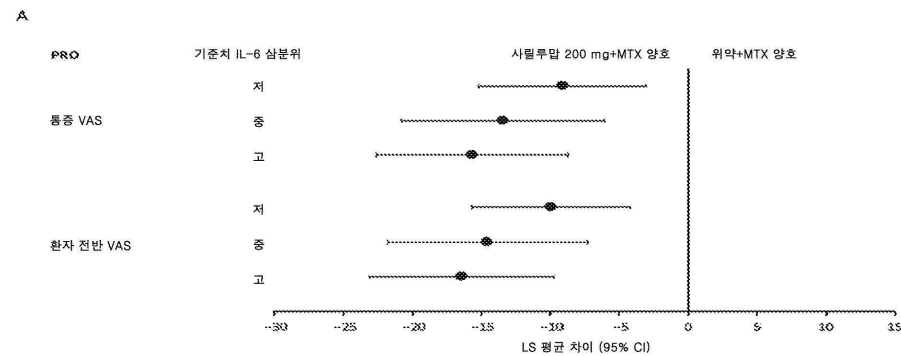
도면15a



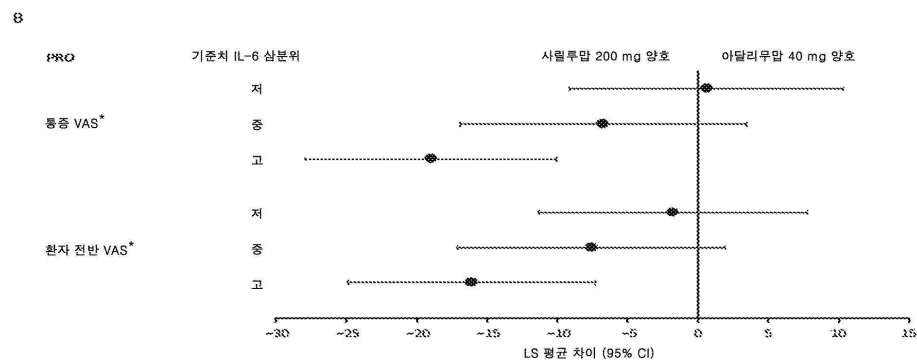
도면15b



도면16a

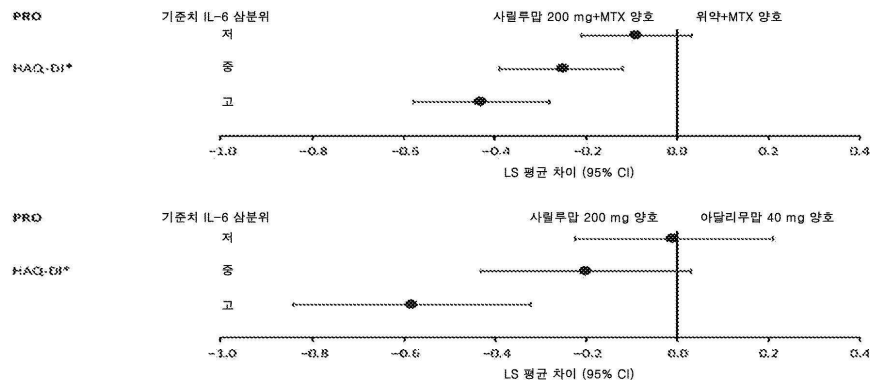


도면16b

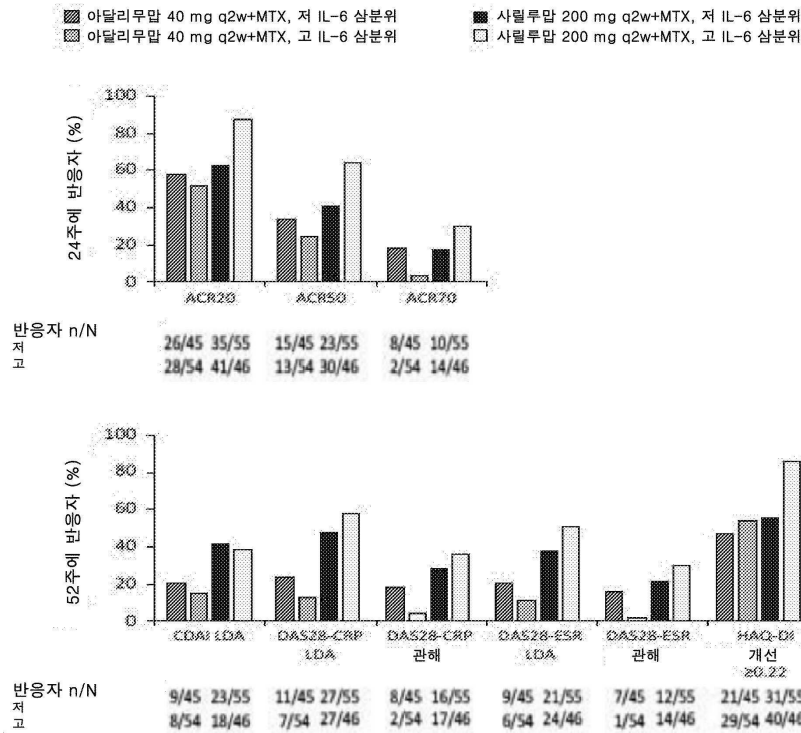


도면16c

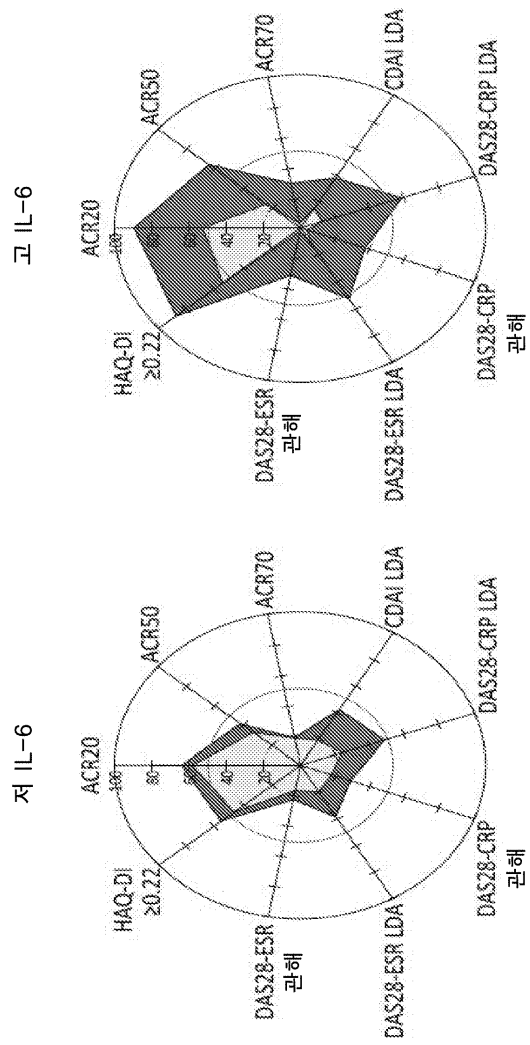
C



도면17a

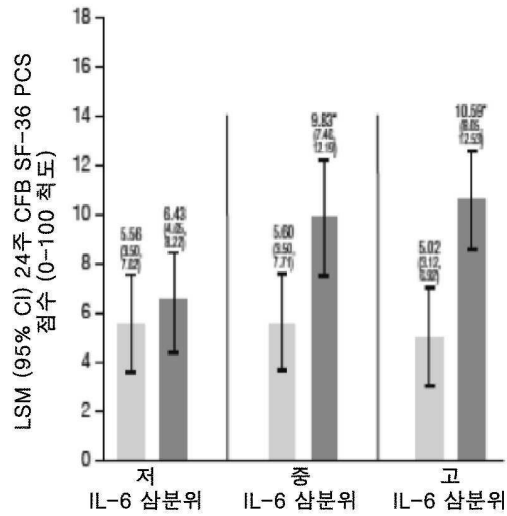


도면17b



도면18a

A) SF-36 PCS 점수



아달리무맙:

저 삼분위: n=45; 중 삼분위: n=53; 고 삼분위: n=54

사릴루맙:

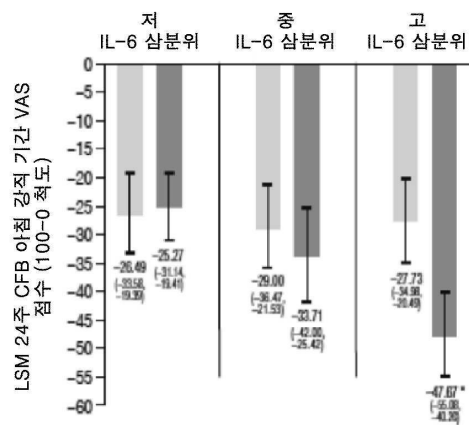
저 삼분위: n=55; 중 삼분위: n=47; 고 삼분위: n=48

※ 아달리무맙 40 mg ※ 사릴루맙 200 mg

*P < 기준 물질로서 저 삼분위를 사용하는 치료 상호작용에 의한 IL-6 삼분위의 0.05 유의도

도면18b

B) 아침 강직 기간 VAS 점수



아달리무맙:

저 삼분위: n=45; 중 삼분위: n=53; 고 삼분위: n=54

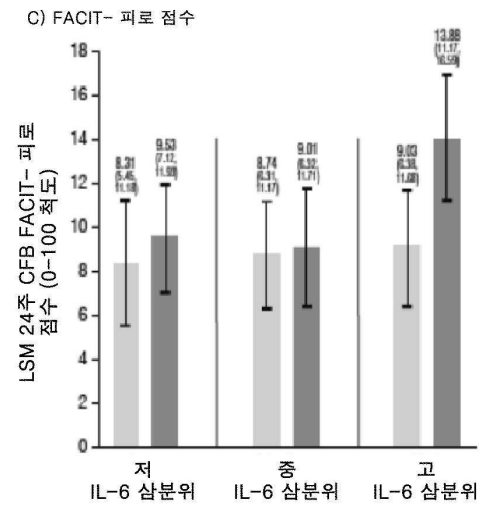
사릴루맙:

저 삼분위: n=55; 중 삼분위: n=47; 고 삼분위: n=48

※ 아달리무맙 40 mg ※ 사릴루맙 200 mg

*P < 기준 물질로서 저 삼분위를 사용하는 치료 상호작용에 의한 IL-6 삼분위의 0.05 유의도

도면18c



아달리무맙:

저 삼분위: n=45; 중 삼분위: n=53; 고 삼분위: n=54

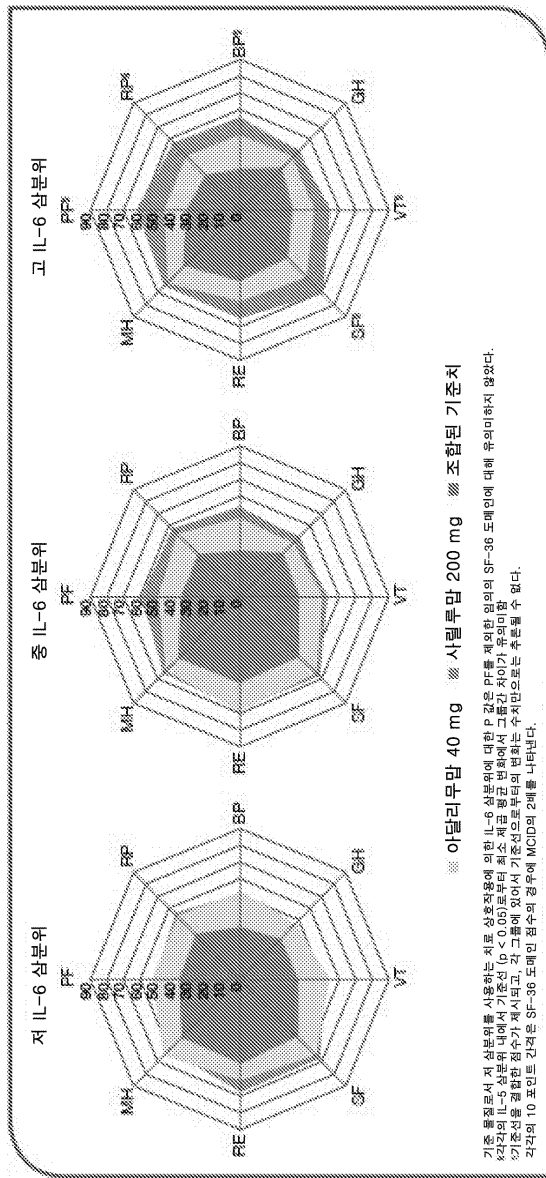
사릴루맙:

저 삼분위: n=55; 중 삼분위: n=47; 고 삼분위: n=48

▨ 아달리무맙 40 mg ▤ 사릴루맙 200 mg

* $P < 0.05$ 기준 물질로서 저 삼분위를 사용하는 치료 상호작용에 의한 IL-6 삼분위의 0.05 유의도

도면19



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc., et al.
- <120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING SUBJECTS HAVING RHEUMATOID ARTHRITIS
- <130> 118003-10320
- <140> To be assigned
- <141> Filed herewith
- <150> EP 19192387.9
- <151> 2019-08-19
- <150> 62/858,443
- <151> 2019-06-07

<150> 62/856,431
 <151> 2016-06-03
 <150> 62/824,399
 <151> 2019-03-27
 <150> 62/798,697
 <151> 2019-01-30
 <150> 62/747,301
 <151> 2018-10-18
 <150> 62/724,212
 <151> 2018-08-29
 <160> 251
 <170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
 <211> 358
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <400> 1

Met Val Ala Val Gly Cys Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ala Pro
 1 5 10 15
 Gly Ala Ala Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg
 20 25 30
 Gly Val Leu Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro
 35 40 45
 Gly Val Glu Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys
 50 55 60
 Pro Ala Ala Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg
 65 70 75 80
 Leu Leu Leu Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys
 85 90 95
 Tyr Arg Ala Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val
 100 105 110

Pro Pro Glu Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser

115 120 125

Asn Val Val Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr

130 135 140

Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp

145 150 155 160

Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys

165 170 175

Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met

180 185 190

Cys Val Ala Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe

195 200 205

Gln Gly Cys Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val

210 215 220

Thr Ala Val Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp

225 230 235 240

Pro His Ser Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg

245 250 255

Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp

260 265 270

Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His

275 280 285

Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser

290 295 300

Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser

305 310 315 320

Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr

325 330 335

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

340 345 350

Ser Leu Pro Val Gln Asp

355

<210> 2

<211> 379

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 2

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt catctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120

ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatgga 300

ggcagcagct ggttaccgtt cgtctactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcgtcag 379

<210> 3

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 4

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 4

ggattcatct ttgatgatta tgcc 24

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 5

Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 6

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 6

attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 7

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 8

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 8

gcaaaagatg gaggcagcag ctggttaccg ttcgtctact actacggtat ggacgtc 57

<210> 9

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 9

Ala Lys Asp Gly Gly Ser Ser Trp Leu Pro Phe Val Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 10

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 10

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcccgggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gaggatattagc agcaactttg cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtagct ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaac 325

<210> 11

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 11

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn

20 25 30

Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Pro

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 12

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 12
cagagtatta gcagcaac 18
<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic
<400> 13
Gln Ser Ile Ser Ser Asn
1 5
<210> 14
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic
<400> 14
ggtgcatcc 9
<210> 15
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic
<400> 15
Gly Ala Ser
1
<210> 16
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic

<400> 16

cagcagtata gtagctggcc tccgtacact 30

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 17

Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 18

<211> 349

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 18

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctagatt tacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120

ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag aataggttat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccgagaa ctccctcttt 240

ctgcaaatga acggtctgag agcagaggac acggccttgt attactgtgc aaaaggccga 300

gattcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcttcag 349

<210> 19

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 20

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 20

agatttacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 21

Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 22

<211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 22
 attagttgga atagtggtag aata 24
 <210> 23
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 23
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile
 1 5
 <210> 24

 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 24
 gcaaaaggcc gagattcttt tgatatac 27
 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 25
 Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 26
 <211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 26

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caagttatta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 27

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 27

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

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

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

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 28
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 28
 cagggtatta gcagctgg 18
 <210> 29
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 29
 Gln Gly Ile Ser Ser Trp

 1 5
 <210> 30
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 30
 ggtgcatcc 9
 <210> 31
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 31
 Gly Ala Ser
 1

<210> 32

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 32

caacaggcta acagtttccc gtacact 27

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 33

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 34

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 34

caggttcagc tggatgcagtc tggagctgag ctgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttggtta cacttttacc cattatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatgatga cacaaactat 180

gcacagaagt tccaggggag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagaagcg 300

cagctcgtec tctactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360

gtctcctcag 370

<210> 35

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 36

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 36

ggttacactt ttaccatta tggt

24

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 37

Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Gly

1 5

<210> 38

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 38

atcagcgctt acaatgatga caca

24

<210> 39

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 39

Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asp Thr

1 5

<210> 40

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 40

gcgagagaag cgcagctcgt cctctactac tactacggta tggacgtc

48

<210> 41

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 41

Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 42

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 42

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcttcttag cctggaacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgccagcag cgtaacaatt ggccgtacat ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcag ac 322

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 43

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe

20 25 30

Leu Ala Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Ile Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
 100 105

<210> 44

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 44

cagagtgtta gcagcttc 18

<210> 45

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 45

Gln Ser Val Ser Ser Phe

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 46

gatgcatcc 9

<210> 47

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 47

Asp Ala Ser

1

<210> 48

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 48

cagcagcgta acaattggcc gtacatt

27

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 49

Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Tyr Ile

1

5

<210> 50

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 50

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttggtta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatgatga cacaactat 180
gcacagaagt tccaggggag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagaagcg 300
cagctcgtcc tctactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 51

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 51

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 52

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 52

ggttacacct ttaccagtta tgg

24

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 53

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly

1 5

<210> 54

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 54

atcagcgctt acaatgatga caca

24

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 55

Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asp Thr

1 5

<210> 56

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 56

gcgagagaag cgcagctcgt cctctactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 57

Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 58

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 58

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctgtca gggccagtc gagtgtagc agcttcttag cctggaacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgccagcag cgtagcaatt ggccgtacat ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 59

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 60

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 60

cagagtgtta gcagcttc

18

<210> 61

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 61

Gln Ser Val Ser Ser Phe

1

5

<210> 62

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 62

gatgcatcc

9

<210> 63

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 63

Asp Ala Ser

1

<210> 64

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 64

cagcagcgta gcaattggcc gtacatt

27

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 65

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Tyr Ile

1

5

<210> 66

<211> 349

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 66

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccc tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt gttagttaga atggtgtag aataggctat 180
gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240

ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attattgtgc aaaaggccgg 300
gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca ttggtcaccg tctcttcag 349

<210> 67

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 67

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110
Thr Val Ser Ser

115

<210> 68

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 68

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 69

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 70

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 70

gttagttgga atggtggtag aata 24

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 71

Val Ser Trp Asn Gly Gly Arg Ile

1 5

<210> 72

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 72

gcaaaaggcc gggatgcttt tgatatac 27

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> Synthetic

<400> 73

Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 74

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 74

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agttacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagatTTTg cAtTTtAtTA cTgtcAgcAg cGtaAcAacc ggcctccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatgt cagac 325

<210> 75

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 75

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Arg Pro Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Val Arg

100 105

<210> 76

<211>

> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 76

cagagtgtta gcagttac 18

<210> 77

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 77

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 78

gatgcatcc

9

<210> 79

<211> 3

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 79

Asp Ala Ser

1

<210> 80

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 80

cagcagcgta acaaccggcc tccattcact

30

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 81

Gln Gln Arg Asn Asn Arg Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 82

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<400> 82

caggttcagc tggatgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgtaagg cttctgggtt caacttcttt cattatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtga cacaatctat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcacatg accacagaca cagccacgag cacggcctat 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatcggaa 300
cagcaggtgg actactactt ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtttcctcag 370

<210> 83

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 83

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Phe Phe His Tyr

20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asp Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ala Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Glu Gln Gln Val Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 84

ggtttcaact tctttcatta tgg

24

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 85

Gly Phe Asn Phe Phe His Tyr Gly

1

5

<210> 86

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 86

atcagcactt acaatgggtga caca

24

<210>

> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 87

Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 88

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 88

gcgagatcgg aacagcaggt ggactactac ttctacggta tggacgtc

48

<210> 89

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 89

Ala Arg Ser Glu Gln Gln Val Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 90

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 90

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agttacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cattttatta ctgtcagcag cgtaacaacc ggctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatgt cagac 325

<210> 91

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 91

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Arg Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Val Arg
100 105

<210> 92

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 92

cagagtgtta gcagttac

18

<210> 93

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 93

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 94

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 94

gatgcatcc

9

<210> 95

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 95

Asp Ala Ser

1

<210> 96

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 96

cagcagcgta acaaccggcc tccattcact 30

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 97

Gln Gln Arg Asn Asn Arg Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 98

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 98

caggttcagc tggatgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgtaagg cttctggttt caacttcttt cattatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaatggtga cacaatctat 180

gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca cagccacgag cacggcctat 240

atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatcgga 300

cagcaggtgg actactactt ctacggtatg gacgtctggg gccaaggagac cacggtcacc 360

gtttcctcag 370

<210> 99

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 99

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

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

<210> 100

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 100

ggtttcaact tctttcatta tgggt

24

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 101

Gly Phe Asn Phe Phe His Tyr Gly

1 5

<210> 102

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 102

atcagcactt acaatggtga caca

24

<210> 103

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 103

Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 104

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 104

gcgagatcgg aacagcaggt ggactactac ttctacggta tggacgtc

48

<210> 105

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 105

Ala Arg Ser Glu Gln Gln Val Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 106

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 106

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agttacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cattttatta ctgtcagcag cgtaacaacc ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatgt cagac 325

<210> 107

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 107

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

<210> 108

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 108

cagagtgtta gcagttac

18

<210> 109

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 109

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 110

gatgcatcc

9

<210> 111

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 111

Asp Ala Ser

1

<210> 112

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 112

cagcagcgta acaaccggcc tccattcact 30

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 113

Gln Gln Arg Asn Asn Arg Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 114

<211> 361

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 114

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaaagagc ctggggcctc agtgaagatc 60

tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc tcttatgata tcatctgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtgggtga cagaggctat 180

acacagaacc tccagggcag agtcaccttg accagggaca cctccataag tacagtctac 240
atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgtat attattgtgc gcgagactac 300
agtaaccact actacgggtt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac tgtctcctca 360
g 361

<210> 115

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 115

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Arg Gly Tyr Thr Gln Asn Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Ser Asn His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 116

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic
 <400> 116
 ggatacacct tcacctctta tgat 24
 <210> 117
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 117
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
 1 5
 <210> 118
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 118
 atgaacccaa acagtggga caga 24
 <210> 119
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 119
 Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Arg
 1 5
 <210> 120
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic

<400> 120

gcgcgagact acagtaacca ctactacggt ttggacgtc 39

<210> 121

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 121

Ala Arg Asp Tyr Ser Asn His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5 10

<210> 122

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 122

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc ggacattagc aattatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctttgtt gcatccactt tgcagagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcag ac 322

<210>

> 123

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 123

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

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

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

100 105
 <210> 124
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic

<400> 124
 caggacatta gcaattat 18

<210> 125
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic

<400> 125
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5
 <210> 126
 <211> 9
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 126

gttgcattcc

9

<210> 127

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 127

Val Ala Ser

1

<210> 128

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 128

caacagttta atagttaccc gctcactttc

30

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 129

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1

5

<210> 130

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 130

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatgatga cacaactat 180

gcacagaagt tccaggggag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagaagcg 300

cagctcgtcc tctactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360

gtctcctcag 370

<210> 131

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 131

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 132

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 132

ggttacacct ttaccagtta tggt

24

<210> 133

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 133

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly

1

5

<210> 134

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 134

atcagcgctt acaatgatga caca

24

<210> 135

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 135

Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asp Thr

1 5

<210> 136

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 136

gcgagagaag cgcagctcgt cctctactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 137

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 137

Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 138

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 138

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcttcttag cctggaacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgccagcag cgtagcaatt ggccgtacat ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 139

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 139

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe

20 25 30

Leu Ala Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Tyr

85 90 95

Ile Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 140

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 140

cagagtgtta gcagcttc

18

<210> 141

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 141

Gln Ser Val Ser Ser Phe

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 142

gatgcatcc

9

<210> 143

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 143

Asp Ala Ser

1

<210> 144

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 144

cagcagcgta gcaattggcc gtacatt

27

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 145

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Tyr Ile

1 5

<210> 146

<211> 349

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 146

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccc tgcactgggt cgggcaagct 120

ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt gttagttaga atggtggttag aataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240

ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attattgtgc aaaaggccgg 300

gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca ttggtcaccg tctcttcag 349

<210> 147

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 147

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

<210> 148

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 148

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 149

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 149

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 150

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 150

gtagttgga atggtgtag aata 24

<210> 151

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 151

Val Ser Trp Asn Gly Gly Arg Ile

1 5

<210> 152

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 152

gcaaaaggcc gggatgcttt tgatatc 27

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 153

Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 154

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 154

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtttag cctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacat gcttacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 155

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 155

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

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

65	70	75	80
Glu	Asp	Phe	Ala
Thr	Tyr	Tyr	Cys
Gln	His	Ala	Tyr
Ser	Phe	Pro	Tyr
85	90	95	
Thr	Phe	Gly	Gln
Gly	Thr	Lys	Leu
Glu	Ile	Lys	
100	105		

<210> 156

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic
 <400> 156
 cagggtatta gcagctgg 18
 <210> 157
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 157
 Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1 5
 <210> 158
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 158
 gctgcatcc 9
 <210> 159
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 159
 Ala Ala Ser
 1
 <210> 160
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic

<400> 160

caacatgctt acagtttccc gtacact

27

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 161

Gln His Ala Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 162

<211> 349

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 162

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcct tgcactgggt cgggcaagct 120

ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga acagtggtag aataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attattgtgc aaaaggcccg 300

gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca ttggtcaccg tctcttcag 349

<210> 163

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 163

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 164

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 164

ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 165

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 165

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 166
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 166
 attagttgga acagtggtag aata 24
 <210> 167
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 167
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile
 1 5
 <210> 168
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 168
 gcaaaaggcc gggatgcttt tgatatc 27
 <210> 169
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 169
 Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5

<210> 170

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 170

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 171

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 171

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 172

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 172

cagggtatta gcagctgg

18

<210> 173

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 173

Gln Gly Ile Ser Ser Trp

1

5

<210> 174

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400>

> 174

gctgcatcc

9

<210> 175

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 175

Ala Ala Ser

1

<210> 176

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 176

caacaggcta acagtttccc gtacact

27

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 177

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr

1

5

<210> 178

<211> 361

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 178

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaaagagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc tcttatgata tcctctgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtggtaa cacaggctat 180

acacagaacc tccagggcag agtcaccttg accaggaaca cctccataac tacagtctac 240

atggaactga gcagcctgag ctctgaggac acggccgttt attactgtgc gcgagactac 300

agtagccact actacggttt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

a

361

<210> 179

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 179

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Thr Gln Asn Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asn Thr Ser Ile Thr Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Ser Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Ser Ser His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 180

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 180

ggatacacct tcacctctta tgat

24

<210> 181

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 181

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp

1 5

<210> 182

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 182

atgaacccaa acagtggtaa caca

24

<210> 183

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 183

Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 184

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 184

gcgcgagact acagtagcca ctactacggt ttggacgtc

39

<210> 185

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 185

Ala Arg Asp Tyr Ser Ser His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5 10

<210> 186

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 186

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctacat ctataggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc ggacattagc aattatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctttgtt gcatccactt tgcagagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 187

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 187

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 188

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 188

caggacatta gcaattat

18

<210> 189

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 189

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 190

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 190

gttgcatcc 9

<210> 191

<211> 3

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 191

Val Ala Ser

1

<210> 192

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 192

caacagttta atagttaccc gctcactttc 30

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 193

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 194

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 194

caggtccagc tgggtgcagtc tgggggagac ttggtacagc ccggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaact 120
 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtigga atagtggggc cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtac aaaagaagaa 300
 gtgggagcta cgggtgatta tttctacttc tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcacgc tctcctca 378

<210> 195

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 195

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ala Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Lys Glu Glu Val Gly Ala Thr Val Asp Tyr Phe Tyr Phe Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 196

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 196

ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 197

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 197

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 198

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 198

attagttgga atagtggggc cata

24

<210> 199

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 199

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ala Ile

1 5

<210> 200

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 200

acaaaagaag aagtgggagc tacggtggat tatttctact tctacggtat ggacgtc 57

<210> 201

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 201

Thr Lys Glu Glu Val Gly Ala Thr Val Asp Tyr Phe Tyr Phe Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 202

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 202

gaaattgtga tgactcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgct gggccagtc gagtgtagc aactacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggtc ccagactcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctacgtt cggccaaggg 300

accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 203

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 203

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Trp Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 204

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400>

204

cagagtgtta gcaactac

18

<210> 205

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 205

Gln Ser Val Ser Asn Tyr

1 5

<210> 206

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 206

gatgcatcc

9

<210> 207

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 207

Asp Ala Ser

1

<210> 208

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 208

cagcagcgta gcaactggcc tacg

24

<210> 209

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 209

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

1 5

<210> 210

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 210

caagtgcagc tggatgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag ggtaggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtac aaaaggccgg 300

gatgcttttg atatctgggg ccaggggaca atggtcaccg tctcttca 348

<210> 211

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 211

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Val Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

115

<210> 212

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 212

ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 213

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 213

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 214

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 214

attagttgga atagtggtag ggta

24

<210> 215

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 215

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Val

1 5

<210> 216

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 216

acaaaaggcc gggatgcttt tgatatac 27

<210> 217

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 217

Thr Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 218

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 218

gatatgtga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcactgtgc gggcgagtc ggggtattagc agctgggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 219

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 219

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

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

65	70	75	80
Glu	Asp	Phe	Ala
Thr	Tyr	Tyr	Cys
Gln	Gln	Ala	Asn
Ser	Phe	Pro	Tyr
85	90	95	
Thr	Phe	Gly	Gln
Gly	Thr	Lys	Leu
Glu	Ile	Lys	
100	105		

<210> 220

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 220

cagggtatta gcagctgg 18

<210> 221

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 221

Gln Gly Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 222

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 222

gctgcatcc

9

<210> 223

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 223

Ala Ala Ser

1

<210> 224

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 224

caacaggcta acagtttccc gtacact

27

<210> 225

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 225

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 226

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 226

gaagtgcagc tgggtggaatc tggaggagga ctggtgcagc ctggaagatc tctgagactg 60
tcttgtgctg cttctggatt tatctttgat gattatgcta tgcattgggt gagacaggct 120
cctggaaagg gactggaatg ggtgtctgga atctcttgga attctggatc tatcggatat 180
gctgattctg tgaaggggaag atttacaatc tctagagata atgctaagaa ttctctgtat 240

ctgcagatga attctctgag agctgaagat acagctctgt attattgtgc taaggatgga 300
ggatcttctt ggctgccttt tgtgtattat tatggaatgg atgtgtgggg acaggggaaca 360
acagtgcagc tgtcttct 378

<210> 227

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 227

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Asp Gly Gly Ser Ser Trp Leu Pro Phe Val Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 228

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 228

gaaatcgtga tgacacagtc tctgctaca ctgtctgtgt ctcttgaga aagagctaca 60
ctgtcttgta gagcttctca gtctatctct tctaactctgg cttggtatca gcagaagcct 120

ggacaggctc ctagactgct gatctatgga gcttctacaa gagctacagg aatccctgct 180
agattttctg gatctggatc tggaacagaa ttactactga caatctcttc tetgcagtct 240
gaagattttg ctgtgtatta ttgtcagcag tattcttctt ggcctcctta tacatttgga 300
cagggaacaa agctggaaat caag 324

<210> 229

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 229

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Pro

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 230

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 230

gaggtccagc tggtcgagtc aggaggaggc ctggtccaac cagggcgcag ccttcgactc 60

tcctgtgccg ccagtaggtt tactttcgat gactatgcca tgcaactgggt ccggcaggcc 120

cctggtaagg gcttggagtg ggtgtccggt atctcctgga actccggacg tatcggttac 180

gccgacagcg tgaaggaag gttcactatc tctcgtgaca acgccaagaa ctccttgat 240

ctgcaaatga acagcctccg ggccaagac accgccttgt attactgtgc caaggtagg 300

gatagtctcg atatctgggg tcaaggcacc atggtgactg tgtcttca 348

<210> 231

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 231

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 232

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 232

gacatacaga tgacccaaag cccaagcagc gttagcgctt ccgtaggcga cagggtgaca 60

attacatgca gagcctctca gggaatttct tcatggctgg catggtatca gcagaagccc 120

ggaaaagctc ccaagctgct gatatatggt gcctcctctc tccaaagcgg agtcccatca 180

cgcttctccg ggagtggctc tggtagagat ttactttga caatctctag ccttcagcct 240

gaagactttg ctacatacta ctgtcagcag gccaacagtt ttccttacac cttcggtcag 300

ggaactaaac tggaaattaa g 321

<210> 233

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 233

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 234

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 234

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgaa gtgaagaagc ctggagcttc tgtgaaggtg 60

tcttgaagg cttctggata tacatttaca tcttatgata tcactctgggt gagacaggt 120

acaggacagg gactggaatg gatgggatgg atgaatccta attctggaaa tacaggatat 180

gctcagaagt ttcagggaag agtgacaatg acaagaaata catctatctc tacagtgtat 240

atggaactgt cttctctgag atctgaagat acagctgtgt attattgtgc tagagattat 300

tcttctcatt attatggact ggatgtgtgg ggacagggaa caacagtgc agtgtcttct 360

<210> 235

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 235

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Ser Ser His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 236

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 236

gatatccagc tgacacagtc tccttctttt ctgtctgctt ctgtgggaga tagagtgaca 60
atcacatgta gagcttctca ggatatctct aattatctgg cttggtatca gcagaagcct 120
ggaaaggctc ctaagctgct gatctatgtg gcttctacac tgcagtctgg agtgccttct 180

agattttctg gatctggatc tggaacagaa ttacactga caatctcttc tctgcagcct 240
gaagattttg ctacatatta ttgtcagcag ttaattctt atcctctgac atttgagga 300
ggaacaaagg tggaaatcaa g 321

<210> 237

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 237

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 238

<211> 349

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 238

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccc tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt gttagttaga atggtgtag aataggctat 180
gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240

ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attattgtgc aaaaggccgg 300
gatgcttttg atatctgggg ccaagggaca ttggtcaccg tctcttcag 349

<210> 239

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 239

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

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

Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 240

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 240

gaagtgcagc tgggtggaatc tggaggagga ctggtgcagc ctggaagatc tctgagactg 60
tcttgtgctg cttctggatt tacatttgat gattatgcta tgcattgggt gagacaggct 120
cctggaaagg gactggaatg ggtgtctgga gtgtcttga atggaggaag aatcggatat 180
gctgattctg tgaagggaag atttacaatc tctagagata atgctaagaa ttctctgtat 240

ctgcagatga attctctgag agctgaagat acagctctgt attattgtgc taagggaaga 300
gatgcttttg atatctgggg acaggaaca atggtgacag tgtcttct 348

<210> 241

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 241

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

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

Ala Lys Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 242

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 242

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 243

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 243

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

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 244

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 244

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

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

115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 245

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(1)

<223> Xaa = Gly or Arg

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)...(2)

<223> Xaa = Phe

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)...(3)

<223> Xaa = Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)...(4)

<223> Xaa = Phe

<220>

<221>

VARIANT

<222> (5)...(5)

<223> Xaa = Asp

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)...(6)

<223> Xaa = Asp

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)...(7)

<223> Xaa = Tyr

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)...(8)

<223> Xaa = Ala

<400> 245

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 246

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)...(1)
 <223> Xaa = Ile or Val
 <220>
 <221>
 > VARIANT
 <222> (2)...(2)
 <223> Xaa = Ser
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (3)...(3)
 <223> Xaa = Trp
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)...(4)
 <223> Xaa = Asn
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (5)...(5)
 <223> Xaa = Ser
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (6)...(6)
 <223> Xaa = Gly
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa = Ser
 <220>

<221> VARIANT

<222> (8)...(8)

<223> Xaa = Ile

<400> 246

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 247

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(1)

<223> Xaa = Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)...(2)

<223> Xaa = Lys

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)...(3)

<223> Xaa = Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)...(4)

<223> Xaa = Arg

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)...(5)

<223> Xaa = Asp

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)...(6)

<223> Xaa = Ser or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)...(7)

<223> Xaa = Phe

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)...(8)

<223> Xaa = Asp

<220>

<221> VARIANT

<222> (9)...(9)

<223> Xaa = Ile

<220>

<221> VARIANT

<222> (10)...(10)

<223> Xaa = Pro or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (11)...(11)

<223> Xaa = Phe or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (12)...(12)

<223> Xaa = Val or absent

<220>

<221> VARIANT

<222>

(13)...(13)

<223> Xaa = Tyr or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (14)...(14)

<223> Xaa = Tyr or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (15)...(15)

<223> Xaa = Tyr or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (16)...(16)

<223> Xaa = Gly or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (17)...(17)

<223> Xaa = Met or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (18)...(18)

<223> Xaa = Asp or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> (19)...(19)

<223> Xaa = Val or absent

<400> 247

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

15

<210> 248

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(1)

<223> Xaa = Gln

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)...(2)

<223> Xaa = Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)...(3)

<223> Xaa = Ile

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)...(4)

<223> Xaa = Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)...(5)

<223> Xaa = Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)...(6)

<223> Xaa = Trp

<400> 248

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 249

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(1)

<223> Xaa = Gly or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)...(2)

<223> Xaa = Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)...(3)

<223> Xaa = Ser

<400> 249

Xaa Xaa Xaa

1

<210> 250

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(1)

<223> Xaa = Gln

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)...(2)

<223> Xaa = Gln or His

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)...(3)

<223> Xaa = Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)...(4)

<223> Xaa = Asn or Tyr

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)...(5)

<223> Xaa = Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)...(6)

<223> Xaa = Phe

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)...(7)

<223> Xaa = Pro

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)...(8)

<223> Xaa = Pro

<220>

<221> VARIANT

<222> (9)...(9)

<223> Xaa = Thr

<400> 250

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 251

<211> 311

<212> PRT

<213> Macaca Fascicularis

<400> 251

Ala Pro Gly Gly Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg Gly Val Leu Thr

1 5 10 15

Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro Gly Gly Glu Pro

20 25 30

Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys Pro Ala Val Gly

35 40 45

Ser His Leu Ser Arg Trp Ala Gly Val Gly Arg Arg Leu Leu Leu Arg
50 55 60

Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Tyr Arg Ala Gly
65 70 75 80

Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val Pro Pro Glu Glu
85 90 95

Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser Asn Val Ala Cys
100 105 110

Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Pro Thr Thr Lys Ala Val Leu
115 120 125

Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp Phe Gln Glu Pro
130 135 140

Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys Gln Leu Ala Val
145 150 155 160

Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met Cys Val Ala Ser
165 170 175

Ser Val Gly Ser Lys Leu Ser Lys Thr Gln Thr Phe Gln Gly Cys Gly
180 185 190

Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val Thr Ala Val Ala
195 200 205

Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp Pro His Ser Trp
210 215 220

Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Ala Glu
225 230 235 240

Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp Leu Gln His His
245 250 255

Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His Val Val Gln Leu
260 265 270

Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser Glu Trp Ser Pro
275 280 285

Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser Pro Pro Ala Glu

290	295	300
Asn Glu Val Ser Thr Pro Thr		
305	310	