



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105705518 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 22

(21) 申请号 201480047403. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 09. 01

C07K 16/24(2006. 01)

A61K 39/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/871904 2013. 08. 30 US

61/871900 2013. 08. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 02. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/068489 2014. 09. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/028657 EN 2015. 03. 05

(71) 申请人 塔科达有限责任公司

地址 德国康斯坦茨

(72) 发明人 T. 瓦格纳 M. 卡尔森

M. 斯陶姆卡尔托夫特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 初明明 黄希贵

权利要求书12页 说明书62页

序列表69页

(54) 发明名称

用于治疗类风湿性关节炎或作为镇痛药的中
和 GM-CSF 的抗体

(57) 摘要

本发明涉及 GM-CSF 的中和性抗体和包含所
述 GM-CSF 的中和性抗体的组合物,其用于按照特
定的给药方案治疗炎症性病症例如类风湿性关
节炎。本发明还涉及 GM-CSF 的中和性抗体和包含
GM-CSF 的中和性抗体的组合物,其用于按照特
定剂量方案治疗疼痛,例如遭受炎症性病症例如类
风湿性关节炎的疼痛。

1. 一种用于治疗选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后7-21天的时间内给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后21-35天的时间内给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在21-35天的间隔内给予的另外剂量。

2. 权利要求1的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量。

3. 权利要求1或2的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和

其中所述患者接受选自以下的至少一种其它抗炎药物：DMARD、皮质甾类、NSAID、阿片样物质和生物药物。

4. 权利要求1-3的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
 - (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
 - (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量，
 - (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和
- 其中所述至少一种其它抗炎药物选自抗叶酸化合物。

5. 权利要求1-4的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
 - (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
 - (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
 - (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和
- 其中所述抗叶酸化合物是甲氨蝶呤。

6. 权利要求1-5的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
 - (ii) 接着在约14天后给予第二剂量,
 - (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
 - (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和
- 其中所述甲氨蝶呤每周一次给予。

7. 权利要求1-6的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中所述至少一种其它抗炎药物是以每次给予7.5-25 mg、例如7.5-15 mg的剂量每周一次给予的甲氨蝶呤。

8. 权利要求1-7的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,

(iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和其中配制所述抗体或其功能片段用于皮下给药。

9. 一种用于治疗选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

其中所述疾病是其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后7-21天的时间内给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后21-35天的时间内给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在21-35天的间隔内给予的另外剂量,

其中所述患者选自下列患者亚群:

a-1) 未针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎或骨关节炎的炎性疾病予以治疗的患者,或

a-2) 未针对与包括类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎或骨关节炎的一类炎性疾病有关的疼痛予以治疗的患者,或

a-3) 针对炎性病况予以治疗的患者。

10. 权利要求9的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中所述患者选自下列亚群:

a-1) 未针对炎性病况或针对疼痛予以治疗的患者,其进一步选自

- 之前未曾针对RA予以治疗的患有RA的个体,或
- 之前未曾针对RA予以治疗的在第一初始剂量之前至少6个月、在第一初始剂量之前至少1年、在第一初始剂量之前2年、在第一初始剂量之前3年、在第一初始剂量之前4年或在第一初始剂量之前超过5年诊断为RA患者的个体,或

a-2) 除了针对RA的治疗以外未接受针对疼痛的药物的针对RA予以治疗的患者,

a-3) 针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎或骨关节炎的炎性病况予以治疗的选自以下亚群的患者:

- 接受非生物制剂DMARD治疗,但之前未曾用生物制剂治疗的(生物制剂治疗幼稚的)患者,

- 接受用抗叶酸化合物例如甲氨蝶呤或其它DMARS和/或糖皮质激素治疗的患者,

- 接受用抗叶酸化合物例如甲氨蝶呤治疗的未患中性粒细胞减少的患者,

- 用甲氨蝶呤治疗至少3个月的患者,其中所述患者还在给予甲氨蝶呤之后的日期但

不在给予甲氨蝶呤时的当日接受亚叶酸或叶酸，

- 用甲氨蝶呤治疗但不用选自茶碱和咖啡因的腺苷受体拮抗剂共治疗的患者，
- 用甲氨蝶呤治疗但无任何骨髓抑制病征的患者，所述病征包括在最初给予7.5-25 mg/周的每周一次剂量后、例如在最初给予7.5-15 mg/周的每周一次剂量后中性粒细胞减少持续至少12周，
- 在至少一个胸苷酸合酶基因、AICAR转甲酰酶基因或RFC1基因中具有遗传多态性的用甲氨蝶呤治疗的患者；
- 在MTHFR（亚甲基四氢叶酸还原酶基因）中的C677T处没有多态性的患者，
- 患有用甲氨蝶呤治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
- 患有用选自柳氮磺吡啶、来氟米特或羟氯喹的DMARD治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
- 用甲氨蝶呤与另一种非生物制剂DMARD、抗叶酸化合物、甲氨蝶呤组合治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
- 选自接受非生物制剂DMARD治疗、用抗叶酸化合物治疗、用甲氨蝶呤治疗加生物制剂治疗的个体的患者，其中所述生物制剂治疗选自包含以下的化合物：
 - 选自化学拮抗剂和抗体或其衍生物的抗细胞因子拮抗剂，
 - 选自化学拮抗剂和抗体或其衍生物的细胞因子受体拮抗剂，
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的TNF- α 中和剂，
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-1中和剂，
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-6中和剂，
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-6R中和剂，
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-17中和剂，和
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的CD20中和剂，
- 患有用甲氨蝶呤与生物制剂DMARD组合治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
 - a-4) 针对炎性疼痛予以治疗的包含选自下列患者亚群的个体的患者：
 - 针对与非类风湿性关节炎的疾病有关的疼痛予以治疗的患者，其中所述疾病选自自身免疫性疾病、神经病或炎性疾病，
 - 用甲氨蝶呤与生物制剂DMARD组合治疗至少3个月、具有中等/中等-强烈/强烈疾病活动性的患者，其中所述炎性疼痛通过所述治疗不足以控制，
 - 用非生物制剂DMARD治疗且RA病征和症状减轻和结构性损害进展被抑制的患者，其中所述疼痛持续或缓解，
 - 无进行性炎症的病征的患者，其中关节的疼痛仍存在，
 - 用甲氨蝶呤不足以被控制的患者，
 - 用甲氨蝶呤加TNF α 抑制剂治疗不足以被控制的患者；
 - 患有用选自柳氮磺吡啶、来氟米特或羟氯喹的DMARD治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
 - 未患中性粒细胞减少的患者；或

- 在第一初始剂量之前未用GM-CSF治疗的患者；
- 之前未经治疗以纠正化学疗法诱发的血细胞减少症和对抗血细胞减少症相关的易感染和易出血体质的患者，
- 未患呼吸道问题、特别是与感染有关的肺部问题的患者。

11. 权利要求1-10的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中省略第二剂量的给予，因此具有在第一初始剂量后以21-35天的间隔、特别是在28天后给予的剂量。

12. 权利要求1-权利要求11的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述患者患有中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。

13. 权利要求1-12的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述抗体经配制用于皮下给药。

14. 权利要求1-13的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及在约28天的间隔内给予的第二剂量、第三剂量和任选另外剂量包含10-50 mg或25-100 mg或50-300 mg的量。

15. 权利要求1-14的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及在约28天的间隔内给予的第二剂量、第三剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量。

16. 权利要求1-15的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 19、34、54或55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含选自SEQ ID NO: 20-33、35-48、52或53的任一个所示氨基酸序列的重链可变区。

17. 权利要求1-16的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述中和性抗体或其功能片段在其重链可变区含有包含选自SEQ ID NO: 1-13或56的任一个所示氨基酸序列的CDR3。

18. 权利要求1-17的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 1-13或56的氨基酸序列的任一个所示重链可变区CDR3序列连同SEQ ID NO: 14的氨基酸序列中所示的重链可变区CDR1序列和SEQ ID NO: 15的氨基酸序列中所示的重链可变区CDR2序列。

19. 权利要求1-18的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述中和性抗体或其功能片段在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3。

20. 权利要求1-19的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述中和性抗体或其功能片段在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、具有SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和具有

SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3;并且在其重链可变区含有包含SEQ ID NO: 14所示的氨基酸序列的CDR1区、具有SEQ ID NO: 15所示氨基酸序列的CDR2区和具有SEQ ID NO: 2所示氨基酸序列的CDR3。

21. 权利要求1-20的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其包含SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列。

22. 权利要求1-21的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段包含与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56中的任一个所示各氨基酸序列有至少70%同源性的氨基酸序列。

23. 权利要求1-22的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中使用另外至少一种镇痛化合物。

24. 按照权利要求1-23的任一项使用的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段,其中所述至少一种镇痛化合物选自口服皮质甾类、糖皮质激素或可待因。

25. 一种治疗患者的选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强直性脊椎炎、青少年特发性关节炎或骨关节炎的疾病的方法,所述方法包括给予权利要求1-24的任一项限定的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段。

26. 权利要求25的方法,其中所述类风湿性关节炎与中度、中度-重度或重度疼痛有关。

27. 权利要求25或26中任一项的方法,其中所述受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过甲氨蝶呤与至少一种其它化学DMARD和/或至少一种TNF抑制剂和/或不同于TNF的细胞因子的至少一种抑制剂例如IL-6R抑制剂组合不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。

28. 权利要求25-27中任一项的方法,其中皮下给予所述中和性抗体或其功能片段。

29. 权利要求25-28中任一项的方法,其中在至少21周内皮下以至少3剂、至少5剂或至少7剂给予前述权利要求中任一项限定的中和性抗体或其功能片段。

30. 权利要求25-29中任一项的方法,其中所述治疗减轻疲劳和/或睡眠障碍。

31. 权利要求25-30中任一项的方法,其中所述患者的疼痛症状在开始治疗后至少1年内缓解。

32. 权利要求25-31中任一项的方法,其中结构性关节损害在开始治疗后至少1年内不发展。

33. 权利要求25-32中任一项的方法,其中在开始治疗后在至少12周、例如在开始治疗后至少24周之后所述疾病活动性(DAS28CRP)降低至 < 3.2 的DAS评分。

34. 权利要求25-33中任一项的方法,其中在最后一次给予后7天所述血清水平含有至少20%、例如至少25%、例如至少30%、例如至少40%、例如至少50%的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段。

35. 前述权利要求中任一项的中和性抗体或其功能片段或方法,其中所述第一剂量任意为用所述中和性抗体或其功能片段的负荷剂量,包含作为前述权利要求限定的第一剂量给予的中和性抗体或其功能片段的量的两倍,优选40 mg、80 mg、160 mg或300 mg的所述中和性抗体或其功能片段。

36. 一种用于治疗由选自以下炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的

中和性抗体或其功能片段：类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
 - (ii) 接着在第一初始剂量后7-21天的时间内给予第二剂量，
 - (iii) 在所述第二剂量后21-35天的时间内给予的至少一次另外剂量，
- 任选接着在21-35天的间隔内给予的另外剂量。

37. 权利要求36的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在约14天后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量。

38. 权利要求36或37的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在约14天后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和

其中所述患者接受选自以下的至少一种其它抗炎药物：DMARD、皮质甾类、NSAID、阿片样物质和生物药物。

39. 权利要求36-38的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在约14天后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和

其中所述至少一种其它抗炎药物选自抗叶酸化合物。

40. 权利要求36-39的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-

CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
 - (ii) 接着在约14天后给予第二剂量,
 - (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
 - (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和
- 其中所述抗叶酸化合物是甲氨蝶呤。

41. 权利要求36-40的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
 - (ii) 接着在约14天后给予第二剂量,
 - (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
 - (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和
- 其中所述甲氨蝶呤每周一次给予。

42. 权利要求36-41的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在约14天后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中所述至少一种其它抗炎药物是以每次给予7.5-25 mg、例如7.5-15 mg的剂量每周一次给予的甲氨蝶呤。

43. 权利要求36-42的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在约14天后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中配制所述抗体或其功能片段用于皮下给药。

44. 一种用于治疗由选自以下炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后7-21天的时间内给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后21-35天的时间内给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在21-35天的间隔内给予的另外剂量，

其中所述患者选自下列患者亚群：

a-1) 未针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎或骨关节炎的炎性疾病予以治疗的患者，或

a-2) 未针对与包含类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎或骨关节炎的一类炎性疾病有关的疼痛予以治疗的患者，或

a-3) 针对炎性病况予以治疗的患者。

45. 权利要求44的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在约14天后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和

其中所述患者选自下列亚群：

a-1) 未针对炎性病况或针对疼痛予以治疗的患者，其进一步选自

- 之前未曾针对RA予以治疗的患有RA的个体，或

- 之前未曾针对RA予以治疗的在第一初始剂量之前至少6个月、在第一初始剂量之前至少1年、在第一初始剂量之前2年、在第一初始剂量之前3年、在第一初始剂量之前4年或在第一初始剂量之前超过5年诊断为RA患者的个体，或

a-2) 除了针对RA的治疗以外未接受针对疼痛的药物的针对RA予以治疗的患者，或

a-3) 针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎或骨关节炎的炎性病况予以治疗的选自以下亚群的患者：

- 接受非生物制剂DMARD治疗，但之前未曾用生物制剂治疗的患者，

- 接受用抗叶酸化合物例如甲氨蝶呤或其它DMARS和/或糖皮质激素治疗的患者，

- 接受用抗叶酸化合物例如甲氨蝶呤治疗的未患中性粒细胞减少的患者，

- 用甲氨蝶呤治疗至少3个月的患者，其中所述患者还在给予甲氨蝶呤之后的日期但不在给予甲氨蝶呤时的当日接受亚叶酸或叶酸，

- 用甲氨蝶呤治疗但不用选自茶碱和咖啡因的腺苷受体拮抗剂共治疗的患者，

- 用甲氨蝶呤治疗但无任何骨髓抑制病征的患者,所述病征包括在最初给予7.5-25 mg/周的每周一次剂量、例如在最初给予7.5-15 mg/周的每周一次剂量后中性粒细胞减少持续至少12周,
 - 在至少一个胸苷酸合酶基因、AICAR转甲酰酶基因或RFC1基因中具有遗传多态性的用甲氨蝶呤治疗的患者,
 - 在MTHFR (亚甲基四氢叶酸还原酶基因)中的C677T处没有多态性的患者,
 - 患有用甲氨蝶呤治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者,
 - 患有用选自柳氮磺吡啶、来氟米特或羟氯喹的DMARD治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者,
 - 用甲氨蝶呤与另一种非生物制剂DMARD例如抗叶酸化合物例如甲氨蝶呤组合治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者,
 - 选自接受非生物制剂DMARD治疗、用抗叶酸化合物治疗、用甲氨蝶呤治疗加生物制剂治疗的个体的患者,其中所述生物制剂选自包含以下的化合物:
 - 选自化学拮抗剂和抗体或其衍生物的抗细胞因子拮抗剂,
 - 选自化学拮抗剂和抗体或其衍生物的细胞因子受体拮抗剂,
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的TNF- α 中和剂,
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-1中和剂,
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-6中和剂,
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-6R中和剂,
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-17中和剂,和
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的CD20中和剂,
 - 患有用甲氨蝶呤与生物制剂DMARD组合治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者,
- a-4) 针对疼痛予以治疗的包含选自以下患者亚群的个体的患者:
- 针对与非类风湿性关节炎的疾病有关的疼痛予以治疗的患者,其中所述疾病选自自身免疫性疾病、神经病或炎性疾病,
 - 与生物制剂DMARD组合的甲氨蝶呤治疗至少3个月、具有中等/中等-强烈/强烈疾病活动性的患者,其中所述疼痛通过所述治疗不足以受控制,
 - 患有用选自柳氮磺吡啶、来氟米特或羟氯喹的DMARD治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者,
 - 用非生物制剂DMARD治疗且RA病征和症状减轻和结构性损害进展被抑制的患者,其中所述疼痛持续或缓解,
 - 无进行性炎症的病征的患者,其中关节的疼痛仍存在,
 - 用甲氨蝶呤不足以被控制的患者,
 - 用甲氨蝶呤加TNF α 抑制剂治疗不足以被控制的患者;
 - 未患中性粒细胞减少的患者;或
 - 在第一初始剂量之前未用GM-CSF治疗的患者;
 - 之前未经治疗以纠正化学疗法诱发的血细胞减少症并且对抗血细胞减少症相关的

易感染和易出血体质的患者，

- 未患呼吸道问题、特别是与感染有关的肺部问题的患者。

46. 权利要求36-45的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中省略第二剂量的给予,从而在给予第一初始剂量后以21-35天、特别是28天的间隔给予剂量。

47. 权利要求36-权利要求46的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛。

48. 权利要求36-47的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述抗体经配制用于皮下给药。

49. 权利要求36-48的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及在约28天的间隔内给予的第二剂量、第三剂量和任选另外剂量包含10-50 mg或25-100 mg或50-300 mg的量。

50. 权利要求36-49的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及在约28天的间隔内给予的第二剂量、第三剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量。

51. 权利要求36-50的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 19、34、54或55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含选自SEQ ID NO: 20-33、35-48、52或53的任一个所示氨基酸序列的重链可变区。

52. 权利要求36-51的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段在重链可变区含有包含选自SEQ ID NO: 1-13或56的任一个所示氨基酸序列的CDR3。

53. 权利要求36-52的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 1-13或56的任何氨基酸序列所示的重链可变区CDR3序列连同SEQ ID NO: 14的氨基酸序列所示的重链可变区CDR1序列和SEQ ID NO: 15的氨基酸序列所示的重链可变区CDR2序列。

54. 权利要求36-53的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3。

55. 权利要求36-54的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、具有SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和具有SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3;并且在其重链可变区含有包含SEQ ID NO: 14所示的氨基酸序列的CDR1区、具有SEQ ID NO: 15所示氨基酸序列的CDR2区和具

有SEQ ID NO: 2所示氨基酸序列的CDR3。

56. 权利要求36-55的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其包含SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35的任一个所示重链氨基酸序列。

57. 权利要求36-56的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段包含与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56中的任一个所示各氨基酸序列有至少70%同源性的氨基酸序列。

58. 权利要求36-57的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中使用另外至少一种其它的镇痛化合物。

59. 按照权利要求36-58的任一项使用的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段,其中所述至少一种其它的镇痛化合物选自口服皮质甾类、糖皮质激素或可待因。

60. 前述权利要求的任一项限定的治疗患者的疼痛的方法,所述方法包括给予权利要求36-59的任一项限定的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段。

61. 权利要求60的任一项的方法,其中所述疼痛与中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎、例如中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎有关。

62. 权利要求60或61的任一项的方法,其中所述受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过甲氨蝶呤与至少一种其它化学DMARD和/或至少一种TNF抑制剂和/或不同于TNF的细胞因子的至少一种抑制剂组合不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。

63. 权利要求60-62中任一项的方法,其中皮下给予中和性抗体或其功能片段。

64. 权利要求60-63中任一项的方法,其中在至少21周的时间内以至少3剂、例如至少5剂、例如至少7剂皮下给予前述权利要求中任一项限定的中和性抗体或其功能片段。

65. 权利要求60-64中任一项的方法,其中所述治疗减轻与疼痛有关的疲劳和/或睡眠障碍。

66. 权利要求60-65中任一项的方法,其中所述患者的疼痛症状在开始治疗后至少1年内缓解。

67. 权利要求60-66中任一项的方法,其中结构性关节损害在开始治疗后至少1年内不发展。

68. 权利要求60-67中任一项的方法,其中在开始治疗后在至少12周,例如在开始治疗后至少24周后所述疾病活动性(DAS28CRP)降低至 < 3.2 的DAS评分。

69. 权利要求60-68中任一项的方法,其中在最后一次给予后7天所述血清水平含有至少20%、例如至少25%、例如至少30%、例如至少40%、例如至少50%的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段。

70. 前述权利要求36-69中任一项的中和性抗体或其功能片段或方法,其中第一剂量任选为所述中和性抗体或其功能片段的负荷剂量,其包含作为前述权利要求的第一剂量给予的中和性抗体或其功能片段的量的2倍。

71. 前述权利要求1-69中任一项的中和性抗体或功能片段或方法,其中在第一剂量之前约7-21天、10-18或14天给予约250-400 mg、优选300 mg的负荷剂量。

72. 前述权利要求1-71中任一项的中和性抗体或其功能片段或方法,其还包括休药期。

用于治疗类风湿性关节炎或作为镇痛药的中和GM-CSF的抗体

[0001] 本发明涉及中和人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的活性的用作活性成分、特别是用于治疗类风湿性关节炎的药物的抗体及其功能片段。本发明还涉及包含所述抗体及其功能片段的药物组合物以及使用所述药物组合物治疗有需要的患者的方法。本发明还涉及以特定剂量治疗类风湿性关节炎的药物的制备。本发明还涉及中和人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的活性的在镇痛药中用作活性成分的抗体及其功能片段。本发明还涉及包含所述抗体及其功能片段的药物组合物以及使用所述镇痛药物组合物对有需要的患者进行疼痛治疗的方法。

技术背景

[0002] 类风湿性关节炎(RA)是一种特征在于存在自身抗体、全身炎症和主要累及小关节和中等关节的软骨和骨的持续性滑膜炎的自身免疫性疾病。各种炎性细胞,包括巨噬细胞和嗜中性粒细胞浸润关节。这些活化细胞释放过多的损害局部组织的炎性细胞因子和酶。RA中的一种重要炎性介质是粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),因为它参与免疫系统的先天途径的激活,这包括巨噬细胞、嗜中性粒细胞、粒细胞、嗜酸性粒细胞和树突细胞,所有这些都促进RA发展。发现在抗原诱导的小鼠模型中,缺乏GM-CSF显著降低关节炎发展的严重程度。有证据表明,GM-CSF在RA滑膜中产生,可测量RA滑液中的这种细胞因子的水平,表明它在所述疾病的发病机制中起直接或间接的作用。此外,研究证实在链球菌细胞壁诱导的关节炎的急性和慢性小鼠模型中使用抗小鼠GM-CSF单克隆抗体全身性中和GM-CSF的功效。有关其它RA模型的之前的出版物报告了同样在胶原诱导的关节炎和由甲基化牛血清白蛋白诱导的关节炎中,用中性抗GM-CSF单克隆抗体(mAb)治疗减轻疾病的严重程度,而将GM-CSF给小鼠注射加重该疾病。此外,还表明,将GM-CSF给予患有实验性诱导疾病(例如胶原诱导的关节炎等,参见例如Bischof, R.J.等, Clin Exp Immunol, 2000 Feb; 119 (2): 361-367)的动物或受累于例如费尔蒂综合征(Felty's syndrome)等疾病的患者,可使疾病症状恶化(Hazenber BPC,等, Blood, 1989; 83:876-82)。因此,给予包含GM-CSF拮抗剂的药物可为代替或补充自身免疫性疾病(例如RA)的常用治疗的有效手段。

[0003] 尽管在最近几十年RA的控制得到提高,但是显然,为了控制疾病发展并使患者处于低疾病活动性或缓解阶段,早期诊断和导致疾病活动性降低的积极的递增疗法是决定性的。在一些试验中,可实现缓解/低疾病活动性的早期RA患者的比例在1-2年内可为约50%,但在每日临床实践中,缓解数字较低,迄今为止无药物成功治愈RA,RA对于大多数患者是永久性慢性疾病。因此长期治疗中的稳定功效是许多患者中对DMARD和生物制剂的需要,并因此对于长期给予药物还存在对提高安全性的需要。此外,在RA患者中,症状例如结构性关节损害持续,并且在治疗时无法完全解决。因此,存在对在患有RA(例如中度、中度-重度或重度RA)的患者中起作用的新的药物的需要。

[0004] RA患者治疗中的另一个问题是常规药物例如MTX或其它化学DMARD或生物制剂例如TNF抑制剂常常不充分减轻所述个体遭受的RA的症状。因此,例如对于患有中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎的患者,存在对可单独或除已知药物以外与例如标准MTX疗法或

其它化学DMARD联用的新的药物的需要。

[0005] 与使用生物制剂(药物中以生物技术生产的活性成分)、特别是与非物种特异性的生物制剂(例如用于人的嵌合抗体或小鼠来源的抗体)有关的另一个问题引发针对被视为非己/外来抗原的活性成分的免疫反应。因此存在对提供不诱导针对生物制剂的免疫反应(例如抗药抗体,ADA)的药物的需要。

[0006] 通过本文提供的组合物、中和性抗体或其功能片段(亦称为活性成分)以及通过使用本文提供的组合物和活性成分治疗RA症状的方法,来实现上述目标。

[0007] 此外,本发明涉及疼痛的治疗。疼痛可由各种不同的刺激(例如烧伤、伤口)或由疾病(例如癌症)、慢性疾病(例如不同的炎性疾病)或急性疾病(例如头痛)引起。疼痛的治疗取决于疼痛强度。WHO在其疼痛管理药物应用的准则中介绍了术语“疼痛阶梯(pain ladder)”。最初应用于癌症疼痛的管理,医学专业人员在治疗不同类型的疼痛时将其用作准则。按照WHO的推荐,未患重度疼痛的患者应先用例如对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药药物(NSAID)或COX-2抑制剂等非阿片样物质药物治疗。当尽管用一线药物治疗疼痛仍持续时,可使用温和的阿片样物质例如可待因、盐酸曲马多等。患有重度疼痛或极度疼痛的患者以可能变得无法容忍的副作用为代价,一般对用阿片样物质(例如吗啡等)治疗起良好反应。

[0008] 对开发新的镇痛药,例如与控制不住的副作用或与使得其使用完全无法容忍的副作用(例如重度恶心、呕吐、胃肠问题、眩晕等)无关的镇痛药,存在持续的需要。现今,最常见的处方镇痛药是小的有机分子。然而,现代生物技术和了解作为疼痛基础的生物学机制及参与疼痛发生和维持的效应分子、表面受体等的检测开启了设计分子(例如肽或核酸)、尤其靶向这类分子的可能性。例如,有可能提供关闭参与疼痛传送的基因例如编码细胞表面的伤害感受器的基因的小干扰RNA(siRNA)分子。另一种备选方法可为靶向直接参与疼痛的发生或传导的蛋白质,例如表面上或神经元细胞内表达的伤害感受器或下游分子(参见例如Stosser等,J Mol Med (2011) 89:321-329)。

[0009] 最近,在外周神经元细胞表面上鉴定出最初发现对免疫系统或止血是重要的因子的受体。WO2010/071923公开了结合啮齿动物GM-CSF的抗体的研发及其在疼痛动物模型中的用途。未测试针对灵长类动物例如人GM-CSF的抗体。

[0010] 最初被描述为粒细胞和巨噬细胞前体细胞体外生长和分化的有效刺激物,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)是约23 kDa糖蛋白,具有4个 α 螺旋束结构,其与由属于1型细胞因子受体家族的亚基组成的异二聚受体结合。它刺激例如巨噬细胞、嗜中性粒细胞、粒细胞、嗜酸性粒细胞和抗原呈递树突细胞的成熟,以增强其在抗击感染中的有用能力。遗传切除实验(Genetic ablation experiment)即沉默或敲除小鼠中的目标基因(此处为GM-CSF)的实验表明,GM-CSF是维持一些巨噬细胞群(例如参与清除肺中的表面活性剂和参与对某些类型的感染有反应或免疫应答的巨噬细胞群)的功能活性所必需的。

[0011] GM-CSF对嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞的祖细胞具有强力的体外刺激活性,对类红细胞和巨核细胞具有较低程度的刺激活性。体内用基因敲除小鼠获得的结果表明,GM-CSF的主要生理作用是保持或刺激成熟巨噬细胞和粒细胞的功能活性及刺激抗原向免疫系统的呈递。后者通过其对树突细胞和巨噬细胞产生的直接作用,但也通过增加巨噬细胞和树突细胞中II类主要组织相容性复合体和Fc受体的表达实现。

[0012] GM-CSF刺激嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞-巨噬细胞的功能活性。这些

包括趋化活性提高、细胞粘附分子的表达增加和对表面的粘附增加、吞噬活性提高以及这些细胞的凋亡受抑制和延迟。嗜中性粒细胞代表了针对侵袭的一线防御。通过促炎刺激(包括GM-CSF)延迟嗜中性粒细胞的程序性死亡以确保在适当的位置上及时适当的解决炎症。GM-CSF还刺激这些细胞介导抗体依赖性细胞毒性并在胞内杀死微生物的能力,并且对这些细胞具有“致敏(priming)”作用以提高其对随后的氧化爆发(超氧化物阴离子产生)、脱粒和抗微生物剂释放的刺激及趋化性的反应。此外,GM-CSF刺激从这些细胞中释放次级细胞因子和介质,包括从嗜中性粒细胞释放IL-1、G-CSF、M-CSF和白三烯,以及从巨噬细胞释放IL-1、TNF、IL-6、G-CSF、M-CSF和前列腺素。

[0013] 从上文可见,GM-CSF在激活和维持避开感染所必需的细胞群中起关键作用。然而,在某些情况下,可能不希望激活这些细胞群。例如,在病原体不存在时激活上述细胞谱系在许多情况下导致急性和/或慢性炎症病况,在极端情况下,这可能是危及生命的。同样,用GM-CSF治疗或GM-CSF过量表达可能导致过度的免疫激活,并且这可伴发疼痛。疼痛在RA中的作用论述于例如David Walsh和Daniel McWilliams, Curr Pain Headache Rep (2012) 16:509-517。在这类情况下,可能需要中和GM-CSF的活性,使得疼痛减轻或消除。

[0014] 此外,还表明,将GM-CSF给予患有实验性诱导疾病(例如胶原诱导的关节炎等;参见例如Bischof,R.J.等, Clin Exp Immunol,2000 Feb;119(2): 361-367)的动物或受累于例如费尔蒂综合征等疾病的患者可加重疾病症状(Hazenberg BPC等, Blood, 1989; 83:876-82)并引起疼痛感。GM-CSF受体在外周神经细胞(例如伤害感受神经元)上表达。因此,中和或拮抗GM-CSF的活性可防止施加在这类神经元细胞上的GM-CSF的刺激。阻断伤害感受是在许多不同的极其疼痛的病理病况或疾病下的目的。因此,给予包含GM-CSF拮抗剂的药物可以是一种代替或补充常用疼痛治疗的有效手段。

[0015] 因此本发明的目的是提供靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段、包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物及其用途,其包括减轻受试者例如人类患者、特别是患有类风湿性关节炎或其它自身免疫性病症或骨骼肌病症、癌症、神经变性疾病、创伤、烧伤等的人类患者的疼痛感。

[0016] 本发明的另一个目的是提供靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段、包含所述中和性抗体及其功能片段的可用于治疗患有RA的人类患者的方法的镇痛组合物,所述RA单独用甲氨蝶呤(MTX)、用DMARD、MTX加其它化学DMARD或一种TNF抑制剂是不足以控制的。这些靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段或包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物按惯例用于治疗RA患者,但有时不足以减轻疾病症状(例如疼痛)或导致疾病缓解。因此,存在对有效减轻例如可采用DAS28CRP临床评价测定的疾病活动性,从而还减轻与基础疾病(例如RA)有关的疼痛的药物的需要。本发明的一个目标是提供靶向GM-CSF的所述中和性抗体及其功能片段、包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物。

[0017] 本发明的其它目的是:

- 改善受治疗个体的一般身体功能;和/或
- 防止或减轻用本发明的组合物治疗的患者的疲劳;和/或
- 防止或减轻用本发明的镇痛组合物治疗的患者的疲劳;和/或
- 改善患者的生命质量;和/或
- 提高工作生产率;和/或

- 改进药物的安全性和耐受性;和/或
- 提高免疫原性(例如防止针对本发明药物的活性成分的抗药抗体(ADA)(例如中和性抗体)的形成或使之降到最低)。

[0018] RA患者治疗中的另一个问题是常规药物例如DMARD,例如抗叶酸化合物例如MTX单独或与其它化学品或生物制剂(例如TNF抑制剂)组合不足以减轻所述个体遭受的疼痛。因此,存在对新的药物的需要,所述新药物可单独使用或除已知药物以外例如与标准MTX疗法或其它化学DMARD或MTX疗法和另外给予的一种或多种其它的化学DMARD组合使用,以用于例如患有中度-重度类风湿性关节炎的患者。

[0019] 与使用生物制剂、特别是非物种特异性的生物制剂(例如用于人的嵌合抗体或小鼠来源的抗体)有关的另一个问题是其潜在的免疫原性。因此有需要提供诱导针对生物制剂的极少免疫反应(例如抗药抗体,ADA)的药物。

[0020] 通过靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段、包含本文提供的所述中和性抗体及其功能片段(亦称为活性成分)的镇痛组合物以及通过使用本文提供的镇痛药和活性成分治疗疼痛的方法,来实现上述目标。

[0021] 必须注意,本文所用单数形式“a”、“an”和“the”包括复数指代物,除非文中另有明确说明。因此,例如,提及“抗体”包括这类不同抗体的一种或多种,提及“方法”包括提及本领域普通技术人员已知的可改动或代替本文所述方法的等同步骤和方法。

[0022] 除非另有说明,否则一系列要素前面的术语“至少”要理解为是指系列中的每个要素。本领域技术人员应认识到或只是采用常规实验便能够确定,本文所述本发明的具体实施方案的许多等同内容。本发明欲包括所述等同内容。

[0023] 在整个本说明书和随附权利要求书中,除非上下文另有要求,否则措词“包含”和变化例如“包括”和“组成”应理解为意指包括所述整体或步骤或多个整体或步骤组群但不排除任何其它整体或步骤或多个整体或步骤组群。在本文使用时,术语“包含”可用术语“含有”替换,或有时在本文使用时被术语“具有”替换,或甚至可被由……组成更换。

[0024] 如本文所用,多个所述要素之间的连接术语“和/或”理解为包括各个和联合选项两者。例如,在两个要素被“和/或”连接时,第一选项是指第一要素而无第二要素的适用性。第二选项是指第二要素而无第一选项的适用性。第三选项是指第一和第二要素一起的适用性。要理解这些选项的任一落入所述含义内,因此满足本文所用术语“和/或”的要求。还要理解不止一个选项的同时适用性落入所述含义内,并因此满足本文所用术语“和/或”的要求。

[0025] 在本说明书的整个正文中引用了若干文献。本文引用文献的每一份(包括所有专利、专利申请、科学出版物、生产商说明书、使用说明等),不论在上文或在下文,均通过引用以其整体结合到本文中。就通过引用结合的材料与本说明书抵触或不一致来说,本说明书将代替任何的这类材料。本文任何事都不得解释为承认由于在前的发明导致因此本发明无资格先于这类公开内容。

[0026] 发明详述

本发明的方面涉及特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 19、34、54或55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含选自SEQ ID NO: 20-33、35-48、52或53的任一个的氨基酸序列的重链可变区。本发明的范围明确包

括可变区序列的任何可能的组合,例如SEQ ID NO: 19和SEQ ID NO: 20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33的组合,而且其余重链和轻链可变区的组合是可能的。

[0027] 本发明还涉及特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段或包含所述中和性抗体或其功能片段的镇痛组合物,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 19、34、54或55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含选自SEQ ID NO: 20-33、35-48、52或53的任一个的氨基酸序列的重链可变区。本发明的范围明确包括可变区序列的任何可能的组合,例如SEQ ID NO: 19和SEQ ID NO: 20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33的组合,而且其余重链和轻链可变区的组合是可能的。本文所述中和性抗体和功能片段的产生详细公开于W0 2006/111353,其内容以其整体公开于本文中。至于序列,参照所述出版物中的序列表。其中的序列识别号与本申请中的序列识别号一致。

[0028] 按照本发明,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段在其重链可变区具有包含选自SEQ ID NO: 1-13或56的任一个所示的氨基酸序列的CDR3。

[0029] 此外,按照本发明,靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段、包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物在其重链可变区含有包含选自SEQ ID NO: 1-13或56的任一个所示的氨基酸序列的CDR3。

[0030] 按照本发明,中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 1-13或56的任何氨基酸序列中所示的重链可变区CDR3序列连同SEQ ID NO: 14的氨基酸序列中所示的重链可变区CDR1序列和SEQ ID NO: 15的氨基酸序列中所示的重链可变区CDR2序列。

[0031] 按照本发明,靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段、包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物在其重链中包含SEQ ID NO: 1-13或56的任何氨基酸序列中所示的可变区CDR3序列连同SEQ ID NO: 14的氨基酸序列中所示的重链可变区CDR1序列和SEQ ID NO: 15的氨基酸序列中所示的重链可变区CDR2序列。

[0032] 按照本发明,中和性抗体或其功能片段在其轻链可变区具有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3。

[0033] 按照本发明,靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段、包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3。

[0034] 按照本发明,中和性抗体或其功能片段在其轻链可变区具有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、具有SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和具有SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3;并且在其重链可变区含有包含SEQ ID NO: 14所示的氨基酸序列的CDR1区、具有SEQ ID NO: 15所示氨基酸序列的CDR2区和具有SEQ ID NO: 1-13或56中任一个所示氨基酸序列的CDR3。

[0035] 按照本发明,靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段、包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、具有SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和具有SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3;并且在其重链可变区含有包含SEQ ID NO: 14所示的氨基酸序列的CDR1区、具有SEQ ID NO: 15所示氨基酸序列的CDR2区和具有SEQ ID NO: 1-13或56中任一个所示氨基酸序列的CDR3。

[0036] 在一个优选的实施方案中,靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段、包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、具有SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和具有SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3;并且在其重链可变区含有包含SEQ ID NO: 14所示的氨基酸序列的CDR1区、具有SEQ ID NO: 15所示氨基酸序列的CDR2区和具有SEQ ID NO: 2所示氨基酸序列的CDR3。

[0037] 按照本发明,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48任一个所示的重链氨基酸序列。

[0038] 按照本发明,靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段或包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48任一个所示的重链氨基酸序列。

[0039] 在又一个优选的实施方案中,靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段或包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列。

[0040] 按照本发明,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个所示的各个氨基酸序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同源性的氨基酸序列。

[0041] 按照本发明,靶向GM-CSF的中和性抗体及其功能片段、包含所述中和性抗体及其功能片段的镇痛组合物包含与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56任一个所示的各个氨基酸序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的氨基酸序列。

[0042] 按照本发明,提供用于治疗受试者的RA症状的上述中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段。优选受试者是哺乳动物,更优选人类患者。在其它优选的实施方案中,用于治疗受试者的RA症状的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段按照本发明与药物的至少一种其它活性成分一起使用(例如同时或一种在另一种之前或之后,按照各药物的处方规定;例如餐前或餐后)。

[0043] 按照本发明,提供用于受试者的疼痛治疗的上述中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段。在优选的实施方案中,受试者是哺乳动物,例如人。在其它优选的实施方案中,用于受试者的疼痛治疗的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段按照本发明与至少一种其它的镇痛化合物一起使用(例如同时或一种在另一种之前或之后,按照各药物的处方规定,例如餐前或餐后)。

[0044] 按照本发明,配制用于本发明用途的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段或包含中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段的上述任何组合物用于皮下给药。这意味着制剂具有允许皮下注射的粘度,而且活性成分的浓度足够高使得使用每给药剂量一次注射便注射治疗有效的剂量以注意患者顺应性。

[0045] 按照本发明,配制用于本发明用途的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段或包含中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段的上述镇痛组合物的任一种用于皮下给药。这意味着制剂具有允许皮下注射的粘度,而且活性成分的浓度足够高使得使用每给药剂量一次注射便注射治疗有效的剂量以注意患者顺应性。

[0046] 按照本发明,用于本发明用途的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段与

选自以下的化合物组合给予:甲氨蝶呤、皮质甾类(例如泼尼松龙)、阿片样物质(例如可待因)、羟氯喹(≥ 200 mg/天或 >400 mg/天)、口服氯喹(>250 mg/天)或其它非生物制剂DMARD。

[0047] 此外,按照本发明,用于本发明用途的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段与甲氨蝶呤或其它或其它非生物制剂DMARD联用。还考虑了以高达10 mg/天的剂量另外给予口服皮质甾类(例如泼尼松龙或其等同物)。按照本发明,还考虑了用含阿片样物质的药物治疗。

[0048] 此外,按照本发明,用于本发明用途的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段与选自以下的化合物组合给予:甲氨蝶呤、皮质甾类(例如泼尼松龙)、阿片样物质(例如可待因)、DMARD、羟氯喹(≥ 200 mg/天或 >400 mg/天)、口服氯喹(>250 mg/天)或任选其它生物制剂,例如治疗性抗体例如英利昔单抗或其它TNF抑制剂、CD20-拮抗剂、IL-17-拮抗剂或IL-6R抑制剂例如托珠单抗。

[0049] 按照本发明,中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段用作经配制用于皮下给药每剂为以下剂量的活性成分:10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg或300 mg。这些剂量可每周一次或以较短或较长的间隔,例如每两天、每三天、每五天等或每两或三周或每月一次给予。可根据患者的具体需要,在几周或几月的时间内给予剂量。例如,考虑了在至少3周、6周、12周、24周或更长时间内给予。剂量可随时间增加,例如在第一次注射时以较低剂量开始(例如至少20、25或50 mg,以单剂量或多剂量),在接下来的注射中增加剂量,在第二次注射时例如50-100 mg、例如75或80 mg,在第三次注射时约100-250 mg,例如125-200 mg,例如约150 mg。

[0050] 按照本发明,剂量随时间降低是可行的,例如在第一次注射时以较高剂量开始,称为负荷剂量(例如至少150或300 mg,以单剂量或多剂量),在接下来的注射中减少剂量,在第二次注射时例如100-250 mg,例如125-200 mg,例如约150 mg,在第三次注射时100-150 mg、例如75或80 mg。

[0051] 按照本发明,以一次以上注射给予这些剂量是可行的,但优选出于患者顺应性给予一次注射。优选中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段的剂量保持相同,例如约20 mg剂量,任选在第1天作为第一初始剂量、然后在第一初始剂量后约14天作为第二剂量、然后约每28天作为进一步的剂量给予。此外,优选剂量相同,例如约80 mg剂量,任选在第1天、第14天、然后每28天给予。此外,剂量可以相同,例如约150 mg剂量,任选在第1天、第14天、然后每28天给予。在又一个实施方案中,剂量相同,例如约20 mg或约80 mg剂量或约150 mg剂量,在第1天、第28天、然后每28天(意味着以4周间隔)给予。

[0052] 在前面部分提及的实施方案的进一步实施方案中,在给予上述第一剂量前约7-21天、例如10-18天、优选14天给予所谓的“负荷剂量”。在优选的实施方案中,负荷剂量在第一剂量之前14天给予,并包含随后剂量相同的量或2倍的量。例如,当第一初始剂量包含150 mg的本文所述中和性抗体或其片段时,负荷剂量为 2×150 mg。任选,负荷剂量可较高,例如第一剂量3倍的量。负荷剂量可皮下给予。给予有需要的患者负荷剂量的理论基础是可更快地达到稳态。

[0053] 本文所述剂量方案的中和性抗体或其片段的第二剂量(ii)可在给予第一初始剂

量后7-21天、任选在给予第一初始剂量后10-15天给予。在一个实施方案中,第二剂量在给予第一初始剂量后第7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21天、特别在给予第一初始剂量后第14天给予。

[0054] 本文所述剂量方案的中和性抗体或其片段的第二剂量(ii)还可在给予第一初始剂量后21-35天、任选在给予第一初始剂量后25-20天给予。在一个实施方案中,第二剂量在给予第一初始剂量后第21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天,特别在给予第一初始剂量后第28天给予。

[0055] 在非常优选的实施方案中,用于本发明用途的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段与常规处方剂量(例如最大25 mg/每周一次,例如7.5 mg-25 mg/每周一次,最优选15 mg-25 mg/周)的甲氨蝶呤或其它非生物制剂DMARD联用。

[0056] 按照本发明,配制用于本发明用途的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段或包含中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段的组合物的任一种用于皮下给药。这意味着制剂具有允许皮下注射的粘度,并且还要求活性成分的浓度足够高使得使用每给约剂量一次注射便注射治疗有效的剂量以顾及患者顺应性。

[0057] 可将另外剂量(d)给予患者,只要他需要治疗和/或预防RA或疼痛或本文提及的任何其它关节炎性病况或疼痛病况。因此,可将另外剂量(d)给予患者直到实现上述疾病的症状完全或部分缓解或减轻,例如DAS28-CRP评分(见下文)减小或VAS疼痛(同下)减轻。例如,可在至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10周、至少12周、至少15周、至少18周、至少21周、至少24周、至少30周、至少36周的时间内或在至少48周、至少1年或更长的时间内将另外剂量(d)给予患者。

[0058] 如果中和性抗体或其片段用于预防RA或用作镇痛药,则可将另外剂量(d)给予患者,只要完全或部分预防这些适应症或相关症状是需要的。

[0059] 要了解,还可在用中和性抗体或其片段治疗一定时间后,在达到所需作用(例如DAS28-CRP评分或VAS疼痛的减轻)后,停止给予中和性抗体或其片段。这是因抗体或其片段的治疗或预防作用可在停止给药后持续一段时间。这类“休药期”(或“药物假期”、“施药假期”、“结构性治疗中断”或“策略性治疗中断”)可降低不良(即治疗相关)作用的危险,并可保持对中和性抗体或其片段的敏感性,可导致恢复患者的某些正常生理功能或可提高患者顺应性。

[0060] 休药期的时点可在患者与患者间变化,并可由主治医师根据临床评价选择。该临床评价可考虑通过给予中和性抗体或其片段所达到的治疗作用的存在情况和所需程度。有关术语“治疗”的本文定义的任何作用可表明可实行休药期。

[0061] 在本发明的一个实施方案中,当患者显示初始DAS28-CRP评分大幅降低时,可实行休药期。疾病严重程度通常根据DAS28通过EULAR反应标准定义。

[0062] DAS28是疾病活动性评分,其中评价了身体28个关节以确定触痛关节的数目和肿胀关节的数目。当DAS28计算包括C反应蛋白(CRP)而非红细胞沉降率(ESR)的测量时,它被称为DAS28-CRP。CRP被认为是比ESR更直接的炎症的度量,并且对短期变化更敏感。CRP产生与RA中的放射学进展有关,并且被视为对衡量RA疾病活动性至少与ESR一样有效。

[0063] $DAS28-CRP > 5.1$ 表示强疾病活动性。中等疾病活动性的特征在于 $DAS28-CRP > 3.2$ 和 < 5.1 。低疾病活动性的特征在于 $DAS28-CRP < 3.2$ 。小于2.6的DAS28-CRP表示疾病缓

解。因此,当实现该参数的大幅改进,例如实现低疾病活动性或疾病缓解时,可开始休药期。或者,在患者最初被诊断为患有重度疾病时,当所述患者在按照本发明治疗后实现低的疾病水平或缓解时,可考虑休药期。

[0064] 在另一个实施方案中,在给予第一(或负荷)剂量(a)后至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月或至少12个月,可实行休药期。在又一个实施方案中,在给予第二剂量(b)后至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月或至少12个月,可实行休药期。在一个优选的实施方案中,按照本文公开的任何方法最少治疗6个月后实行休药期。

[0065] 在休药期期间,以固定间隔期,例如每月一次监测患者的临床参数(例如DAS28-CRP)。如果临床参数变坏,例如如果DAS28-CRP升高,则应再次将中和性抗体或其片段给予患者。在一个实施方案中,临床参数的这种变坏可以是在开始休药期测量的DAS28-CRP升高约25%、约35%、约45%或约50%或更多,例如至DAS28-CRP >3.2,或在疾病缓解的情况下至大于2.6或甚至大于3.2的DAS28-CRP。

[0066] 在休药期后,可按照任何本文所述剂量方案再次使用中和性抗体或其片段。

[0067] 按照本发明,提供治疗受试者的RA症状的方法,所述方法包括按照本发明和如上定义给予组合物或中和性抗体或其功能片段。按照本发明,受试者是人类受试者,例如人类患者。

[0068] 此外,按照本发明,提供治疗受试者的疼痛的方法,所述方法包括按照本发明和如上定义给予镇痛组合物或中和性抗体或其功能片段。在优选的实施方案中,受试者是人类受试者,例如人类患者。

[0069] 按照本发明,提供治疗患有自身免疫性疾病(例如类风湿性关节炎)的受试者的方法。按照本发明,受试者的治疗方法与轻度、轻度-中度、中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎例如中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎有关。在本发明情况下使用的分类以2010 ACR/EULAR类风湿性关节炎分类标准(Arthritis & Rheumatism, 第62卷, 第9期, Sept. 2010, 第2569-2581页)为基础。由美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)和欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)联合发表的这些分类标准确立了介于0和10之间的点值。疾病严重程度通常由DAS28的值定义。DAS28-CRP > 5.1表示强疾病活动性。中等疾病活动性的特征在于DAS28-CRP >3.2和<5.1。低疾病活动性的特征在于DAS28-CRP ≤ 3.2。小于2.6的DAS28-CRP表示疾病缓解。当DAS28计算包括C反应蛋白(CRP)而非红细胞沉降率(ESR)的测量时,它被称为DAS28-CRP。CRP被认为是比ESR更直接的炎症的度量,并且对短期变化更敏感。CRP产生与RA中的放射学进展有关,并且被视为对衡量RA疾病活动性至少与ESR一样有效。本发明的方法引起低于DAS28-CRP值 ≤ 3.2、优选至少1.2的疾病缓解或改善。

[0070] 使用本发明的中和性抗体或其功能片段的临床益处可以是如通过1987 ACR标准测定的至少20%、至少50%或至少70%治疗功效的改进,即临床益处可分别达到ACR 20、ACR 50或ACR 70。临床益处包括在至少40%、50%、55%、60%、65%或70%的患者中现实ACR 20。它可包括在至少20%、25%、30%、35%或至少40%的患者中实现ACR 50。它可包括在至少5%、10%、15%或20%的通过MTX或其它非生物制剂DMARD治疗不足以控制RA的患者中实现ACR 70。

[0071] 按照本发明,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于治疗

患者的炎性疾病(例如RA)以提供如测量的在85天内DAS28-CRP降低大于1.2的临床益处,所述方法包括给予患者包含抗GM-CSF的中和性抗体或其功能片段的组合物,其中在通过皮下给药第1天和/或约14天后相同剂量的两次初始注射之后,以例如20 mg或50 mg或80 mg或150 mg/月的剂量给予组合物。

[0072] 按照本发明,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于治疗炎性疾病(例如RA)以提供所测量的在约7周内至少ACR20、至少ACR50或至少ACR70的改善的临床益处,所述方法包括给予患者包含中和性抗体或其功能片段的组合物,其中在例如通过皮下给药第1天和约14天后相同剂量的两次初始注射之后,以20 mg或50 mg或80 mg或150 mg/月的剂量给予组合物。优选,在治疗开始后优选在2、3或4周内可观察到治疗作用。

[0073] 按照本发明,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于治疗炎性疾病(例如RA)以诱导患者RA的缓解,如测量的DAS28-CRP小于2.6,所述方法包括给予患者包含治疗有效量的中和性抗体或其功能片段的组合物,其中通过皮下给药给予组合物,并且其中在初始给予本文公开的中和性抗体或其功能片段后在约2周后、至少在3周后、至少在4周后、至少在5周后、至少在6周后、至少在8周后、至少在10周后或至少12周观察到开始缓解。

[0074] 按照本发明,在包括将包含特异性结合GM-CSF的中和性抗体或其功能片段的组合物给予患者的方法中使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于治疗炎性疾病(例如RA),导致如通过HAQ-DI测定的RA患者的身体功能改善,其中通过皮下给药以1 ml中10-150 mg的剂量,例如以10-30 mg例如20 mg的剂量或以50-150 mg的剂量,例如以80 mg的剂量或以100-300 mg的剂量,例如以150 mg的剂量每月一次给予组合物,且其中在约2周内,至少在3周后,至少在4周后,至少在5周后,至少在6周后,至少在8周后,至少在10周后或至少12周实现HAQ-DI的改进,例如,其中改进是患者的HAQ-DI评分减少至少0.25。

[0075] 按照本发明的方法,治疗减轻与疼痛有关的疲劳和/或睡眠障碍(如使用Facit-Fatigue、MOS睡眠量表或任何其它合适的量表测定)。

[0076] 按照本发明,本发明的方法治疗减轻疲劳和/或睡眠障碍(如使用Facit-Fatigue、MOS睡眠量表或评价睡眠障碍的其它分类系统测定)。

[0077] 按照本发明的方法,给予组合物或中和性抗体或其功能片段很少或仅极少地诱导抗药抗体、中和性抗药抗体的形成,或与开始治疗时相比原有的抗GM-CSF自身抗体很少或仅极少增加,并且至少不诱导所述抗体至治疗不得不中断的程度。

[0078] 按照本发明的方法,炎性疾病的治疗包括上述组合物或中和性抗体或其功能片段的皮下给药。在治疗炎性疾病的本发明方法中,可例如以10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg或更高的剂量,皮下给予本发明的组合物或中和性抗体或其功能片段。预期以10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg的剂量,在至少21周的时间内以至少3剂、例如至少5剂、例如至少7剂,皮下给予本发明的组合物或中和性抗体或其功能片段。然而,可按照具体要求和患者性质(例如取决于疾病严重程度、性别、年龄、体重、所用的其

它药物等)给予较少或较多的剂量。治疗的持续时间可为至少21周,但预期只要需要便可进行本发明的治疗方法。还预期按照标准治疗方案(例如英国风湿病协会2000年7月准则(Guidelines of the British Society for Rheumatology of July 2000)建议的每周7.5 mg-25 mg MTX),例如以7.5-25 mg/周、15-25 mg/周或7.5-15 mg/周的剂量同时给予MTX。

[0079] 也可给予本文公开的组合物或中和性抗体或其功能片段持续任何上述时段但有间隔,例如给予组合物或活性成分持续2、3或4周或1、2或3个月且使用其中不给予组合物的2、3或4周或1、2或3个月的间隔。同时,以上文规定的每周一次剂量给予的MTX应继续,任选伴以在不给予MTX的时间内补充给予叶酸/亚叶酸。

[0080] 按照本发明的方法,预期给予在药学上可接受的载体(例如允许皮下给药的药学上可接受的载体)中的本文公开的组合物或中和性抗体或其功能片段的任一种。按照本发明的方法,给予组合物或中和性抗体或其功能片段导致疼痛减轻约 $\geq 20\%$,约 $\geq 25\%$,约 $\geq 30\%$, $\geq 40\%$ 或约 $>50\%$,通过在12周后在100 mm VAS量表上测量。

[0081] 按照本发明的方法,给予组合物或中和性抗体或其功能片段导致在给予患者后约2-4周、例如约2-3周的活性成分体内半寿期。

[0082] 此外,还可与本发明的组合物组合使用其它生物制剂,例如靶向CD20的单克隆抗体,例如利妥昔单抗,或靶向其它细胞因子或细胞因子受体的抗体,例如靶向IL-6受体的托珠单抗,或靶向GM-CSF-受体的抗体。

[0083] 包含上述抗体或功能片段的本发明的组合物或药物或其用途是本发明的实施方案。

[0084] 包含上述抗体或功能片段的本发明的组合物或药物或药盒或其用途是本发明的实施方案。

[0085] 包含上述抗体或功能片段的组合物或药物或其用途是本发明的实施方案。

[0086] 预期本发明方法和组合物可用于治疗源自慢性病况的疼痛(包括抑制与慢性病况有关的损害的进展和/或逆转与慢性病况有关的损害)。慢性病况包括例如关节炎病况例如骨关节炎、类风湿性关节炎和银屑病性关节炎。例如,本发明方法和组合物可用于治疗关节(例如髋或膝)或背(例如下背)的骨关节炎的一种或多种症状或病征。慢性病况还包括例如与疼痛例如慢性疼痛有关或产生于疼痛例如慢性疼痛的病况,包括与癌症、感染或神经系统(例如神经性疼痛,例如在外周神经或神经根压迫或拉伸后或起源于中风、多发性硬化或包括脊髓在内的创伤的外周神经性疼痛)有关或产生于癌症、感染或神经系统的疼痛。慢性病况还包括例如与精神性疼痛(例如非由神经系统内部或外部的过往疾病或损伤或可见的损害病征所致的疼痛)有关或产生于精神性疼痛的病况。本发明方法和组合物还可用于治疗源于其它关节炎病况的背痛,包括痛风和脊椎关节病(spondylarthropathies)(包括关节强硬性脊椎炎、赖特综合征(Reiter's syndrome)、银屑病性关节炎、肠病性脊椎炎、青少年关节病或青少年关节强硬性脊椎炎和反应性关节炎)。本发明方法和组合物可用于治疗源于感染性关节炎或感染后关节炎的背痛(包括淋病性关节炎、结核性关节炎、病毒性关节炎、真菌性关节炎、梅毒性关节炎和莱姆病)。

[0087] 本发明提供治疗受试者的疼痛的方法,其中疼痛与自身免疫性疾病(例如类风湿性关节炎)有关。按照本发明,治疗受试者的疼痛的方法与轻度、轻度-中度、中度、中度-重

度或重度类风湿性关节炎例如中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎有关。在本发明情况下使用的分类以2010 ACR/EULAR类风湿性关节炎分类标准(Arthritis & Rheumatism, 第62卷, 第9期, Sept. 2010, 第2569-2581页)为基础。美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)联合发表的这些分类标准建立了介于0和10之间的点值。疾病严重程度通常根据DAS28通过EULAR反应标准定义。DAS28-CRP > 5.1 表示强疾病活动性。中等疾病活动性的特征在于DAS28-CRP > 3.2 和 < 5.1 。低疾病活动性的特征在于DAS28-CRP ≤ 3.2 。小于2.6的DAS表示疾病缓解。介于2.6和3.2之间的DAS28-CRP表示低疾病活动性。DAS28是其中评价身体28个关节以确定触痛关节的数目和肿胀关节的数目的疾病活动性评分。当DAS28计算包括C反应蛋白(CRP)而非红细胞沉降率(ESR)的测量时,它被称为DAS28-CRP。CRP被认为是比ESR更直接的炎症的度量,并且对短期变化更敏感。CRP产生与RA中的放射学进展有关,并且被视为对衡量RA疾病活动性至少与ESR一样有效。本发明的方法诱导低于DAS28-CRP值 ≤ 3.2 的疾病缓解或改善。

[0088] 本发明的方面

1. 一种用于治疗由选自以下炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、银屑病性关节炎、关节强直性脊柱炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在所述第一初始剂量后7-21天的时间内给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后21-35天的时间内给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在21-35天的间隔内给予的另外剂量。

[0089] 2. 第1项的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强直性脊柱炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量。

[0090] 3. 第1或2项的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强直性脊柱炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中患者接受选自以下的至少一种其它抗炎药物:DMARD、皮质甾类例如糖皮质激素、NSAID、阿片样物质和生物药物。

[0091] 4. 第1-3项的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中所述至少一种其它抗炎药物选自抗叶酸化合物。

[0092] 5. 第1-4项的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中所述抗叶酸化合物是甲氨蝶呤。

[0093] 6. 第1-5项的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中所述甲氨蝶呤每周一次给予。

[0094] 7. 第1-6项的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中所述至少一种其它抗炎药物是以每周一次剂量例如一周一次,以每次给予7.5-25 mg、例如15-25 mg或7.5-15 mg的剂量给予的甲氨蝶呤。

[0095] 8. 第1-7项的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关

节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和

其中所述抗体经配制用于皮下给药。

[0096] 9. 一种用于治疗由选自以下炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：类风湿性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎SLE、银屑病性关节炎和骨关节炎，

其中所述疾病是其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后7-21天的时间内给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后21-35天的时间内给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在21-35天的间隔内给予的另外剂量，

其中所述患者选自下列患者亚群：

a-1) 之前未针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎或骨关节炎的炎性疾病予以治疗的患者，或

a-2) 之前未针对与包括下列的一类炎性疾病有关的疼痛予以治疗的患者：类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎或骨关节炎，或

a-3) 针对炎性病况予以治疗的患者。

[0097] 9a) 一种用于治疗由选自以下炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中所述疾病是其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和，

其中所述患者选自下列患者亚群：

a-1) 之前未针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性疾病予以治疗的患者，或

a-2) 之前未针对与包括下列的一类炎性疾病有关的疼痛予以治疗的患者：类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，或

a-3) 针对炎性病况予以治疗的患者。

[0098] 9b) 一种用于治疗由选自以下炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青

少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中所述疾病是其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和，

其中所述患者选自下列患者亚群：

a-1) 之前未针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性疾病予以治疗的患者，或

a-2) 之前未针对与包括下列的一类炎性疾病有关的疼痛予以治疗的患者：类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎或骨关节炎，或

a-3) 针对炎性病况予以治疗的患者。

[0099] 9c) 一种用于治疗自类风湿性关节炎发生疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中所述疾病是其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和，

其中所述患者选自下列患者亚群：

a-1) 之前未针对类风湿性关节炎予以治疗的患者，

a-2) 之前未针对与类风湿性关节炎有关的疼痛予以治疗的患者，或

a-3) 针对类风湿性关节炎予以治疗的患者。

[0100] 9d) 用于治疗自类风湿性关节炎发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和，

其中所述患者选自下列患者亚群：

a-1) 之前未针对类风湿性关节炎予以治疗的患者，或

a-2) 之前未针对与类风湿性关节炎有关的炎性疼痛予以治疗的患者，或

a-3) 针对类风湿性关节炎予以治疗的患者，

其中患者接受选自以下的至少一种其它抗炎药物：DMARD、皮质甾类、NSAID、阿片样物质和生物药物。

[0101] 9e) 第9d)项的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述至少一种其它抗炎药物是以例如7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤。

[0102] 9f) 第9e)项的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药。

[0103] 9g) 用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含10-50 mg的量。

[0104] 9h) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

(ii) 或根据第9d)-9g)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg的量。

[0105] 9i) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含25-100 mg的量。

[0106] 9j) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每

周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤，且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含80 mg的量。

[0107] 9k) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

(i) 根据第9a)-9c)项，其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药，或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项，其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤，且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含50-300 mg的量。

[0108] 9l) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

(i) 根据第9a)-9c)项，其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药，或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项，其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤，且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含150 mg的量。

[0109] 9m) 用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

(i) 根据第9a)-9c)项，其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药，或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项，其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤，且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛。

[0110] 9n) 用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

(i) 根据第9a)-9c)项，其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药，或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项，其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤，且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药，

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区,或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列。

[0111] 9o) 用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区,或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过至少一种其它化学DMARD和/或至少一种TNF抑制剂组合的甲氨蝶呤不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。

[0112] 9p) 用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,其中皮下给予特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区,或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,且其中在(i)或(ii)的任一个中,受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过一种TNF抑制剂组合的甲氨蝶呤不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。

[0113] 9q) 用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,其中皮下给予特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区,或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过一种TNF抑制剂组合的甲氨蝶呤不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。

[0114] 9r) 用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中皮下给予特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛,

且其中特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区,或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过一种TNF抑制剂组合的甲氨蝶呤不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,单独或与用甲氨蝶呤或其另一种抗叶酸化合物的组合疗法给予中和性抗体或其功能片段在24周在TNF无应答者中诱导 $\geq 50\%/20\%/10\%$ 的ACR20/50/70评分,或在甲氨蝶呤无应答者中诱导 $\geq 55\%/30\%/10\%$ 的ACR20/50/70评分。

[0115] 9s) 用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量、例如以7.5-15 mg/每周一次或15-25 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中皮下给予特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区,或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过一种TNF抑制剂组合的甲氨蝶呤不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎,且其中在(i)或(ii)的任一个中,在开始治疗后至少12周,例如在开始治疗后至少24周,疾病活动性(DAS28CRP)降低至 ≤ 3.2 、例如 ≤ 2.6 的评分。

[0116] 10. 包括第9a)-9s)项的任一项在内的第9项的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

(i) 第一初始剂量,

(ii) 接着在约14天后给予第二剂量,

- (iii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和
- 其中所述患者选自下列亚群：
- a-1) 未针对炎性病况或针对疼痛予以治疗的患者，进一步选自
- 之前未曾针对RA予以治疗的患有RA的个体，或
 - 之前未曾针对RA予以治疗的在第一初始剂量之前至少6个月、在第一初始剂量之前至少1年、在第一初始剂量之前2年、在第一初始剂量之前3年、在第一初始剂量之前4年或在第一初始剂量之前超过5年诊断为RA的个体，或
- a-2) 针对RA予以治疗、除RA的治疗以外未曾接受针对疼痛的药物的患者，
- a-3) 选自以下亚群的针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性病况予以治疗的患者：
- 接受非生物制剂DMARD治疗，但之前未曾用生物制剂治疗的(生物制剂治疗幼稚的)患者，
 - 接受用抗叶酸化合物例如甲氨蝶呤或其它DMARS和/或糖皮质激素治疗的患者，
 - 接受用抗叶酸化合物的治疗，例如以约>15 mg/周稳定剂量的甲氨蝶呤达至少12周且未患中性粒细胞减少的患者，
 - 用甲氨蝶呤治疗至少3个月的患者，其中所述患者还在给予甲氨蝶呤之后的日期但不在给予甲氨蝶呤时的当日接受亚叶酸或叶酸，
 - 用甲氨蝶呤治疗但不用选自茶碱和咖啡因的腺苷受体拮抗剂共同治疗的患者，
 - 用甲氨蝶呤治疗但无任何骨髓抑制病征的患者，所述病征包括在最初给予7.5-25 mg/周的每周一次剂量后、例如在最初给予7.5-15 mg/周的每周一次剂量后中性粒细胞减少持续至少12周，
 - 在至少一种胸苷酸合酶基因、AICAR转甲酰酶基因或RFC1基因中具有遗传多态性的用甲氨蝶呤治疗的患者；
 - 在MTHFR (亚甲基四氢叶酸还原酶基因)中的C677T处没有多态性的患者，
 - 患有用甲氨蝶呤治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
 - 患有用例如选自柳氮磺吡啶、来氟米特或羟氯喹的DMARD治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
 - 患有用甲氨蝶呤与另一种非生物制剂(化学) DMARD，例如抗叶酸化合物例如甲氨蝶呤组合治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
 - 具有用甲氨蝶呤与另一种生物制剂DMARD，例如IL-6R、IL-6或IL-17的拮抗剂组合治疗至少3个月不足以控制的RA的中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者；
 - 选自接受非生物制剂DMARD治疗、例如用抗叶酸化合物治疗、例如用甲氨蝶呤治疗加生物制剂治疗的个体的患者，其中生物制剂治疗选自以下化合物：
 - 选自化学拮抗剂和抗体或其衍生物的抗细胞因子拮抗剂，
 - 选自化学拮抗剂和抗体或其衍生物的细胞因子受体拮抗剂，
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的TNF- α 中和剂，
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-1中和剂，

- 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-6中和剂,
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-6R中和剂,
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的CD20中和剂,
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-17拮抗剂,和
 - 患有用甲氨蝶呤与生物制剂DMARD组合治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者,
- a-4) 针对疼痛予以治疗的患者,其包括选自以下患者亚群的个体:
- 针对与非类风湿性关节炎的疾病有关的疼痛予以治疗的患者,其中所述疾病选自自身免疫性疾病、神经病或炎性疾病,
 - 用甲氨蝶呤与生物制剂DMARD组合治疗至少3个月、具有中等/中等-强烈/强烈疾病活动性的患者,其中所述疼痛通过所述治疗不足以被控制,
 - 用非生物制剂DMARD治疗且RA病征和症状减轻和结构性损害进展被抑制的患者,其中所述疼痛持续或缓解,
 - 无进行性炎症的病征的患者,其中关节的疼痛仍存在,
 - 用甲氨蝶呤不足以受控制的患者,
 - 用甲氨蝶呤加TNF抑制剂治疗不足以受控制的患者;
 - 用柳氮磺吡啶、羟氯喹和/或来氟米特治疗不足以受控制的患者,
 - 未患中性粒细胞减少的患者(或任选未患癌症的患者);或
 - 在第一初始剂量之前未用GM-CSF治疗的患者;
 - 之前未经治疗以纠正化学疗法诱发的血细胞减少症并且对抗血细胞减少症相关的易感染和易出血体质的患者,
 - 未患呼吸道问题、特别是与感染有关的肺部问题的患者。

[0117] 11. 第1-10项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中省略第二剂量的给予,从而在给予第一初始剂量后以21-35天、特别是28天的间隔给予剂量。

[0118] 12. 第1-11项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疼痛是轻度、轻度-中度,例如中度、中度-重度或重度疼痛。

[0119] 13. 第1-12项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述抗体经配制用于皮下给药。

[0120] 14. 第1-13项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含10-50 mg的量或25-100 mg的量或50-300 mg的量。

[0121] 15. 第1-14项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量。

[0122] 16. 第1-15项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 19、34、54或55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含选自SEQ ID NO: 20-33、35-48、52或53的任一

个所示氨基酸序列的重链可变区,例如,所述抗体含有包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 21所示氨基酸序列的重链可变区。

[0123] 17. 第1-16项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段在重链可变区含有包含选自SEQ ID NO: 1-13或56的任一个所示氨基酸序列的CDR3。

[0124] 18. 第1-17项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 1-13或56的任何氨基酸序列所示的重链可变区CDR3序列连同SEQ ID NO: 14的氨基酸序列所示的重链可变区CDR1序列和SEQ ID NO: 15的氨基酸序列中所示的重链可变区CDR2序列。

[0125] 19. 第1-18项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3。

[0126] 20. 第1-19项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示的氨基酸序列的CDR1、具有SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和具有SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3;并且在其重链可变区含有包含SEQ ID NO: 14所示氨基酸序列的CDR1区、具有SEQ ID NO: 15所示氨基酸序列的CDR2区和具有SEQ ID NO: 1-13或56的任一个例如SEQ ID No: 2所示的氨基酸序列的CDR3。

[0127] 21. 第1-20项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其包含SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列。

[0128] 22. 第1-21项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段包含与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个所示各氨基酸序列有至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%同源性的氨基酸序列。

[0129] 23. 第1-22项的任一项限定的用于治疗自炎性疾病发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中使用另外至少一种其它的镇痛化合物。

[0130] 24. 第1-23项的任一项使用的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段,其中所述至少一种其它的镇痛化合物选自口服皮质甾类,例如泼尼松龙或可待因。

[0131] 25. 一种治疗患者的疼痛的方法,所述方法包括给予第1-24项的任一项限定的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段。

[0132] 26. 第25项的任一项的方法,其中所述疼痛与轻度、轻度-中度、中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎例如中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎有关。

[0133] 27. 第25或26项的任一项的方法,其中所述受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过甲氨蝶呤与至少一种其它化学DMARD和/或至少一种TNF抑制剂和/或不同于TNF的细胞因子的至少一种抑制剂例如IL-6R抑制剂组合不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。

[0134] 28. 第25-27项的任一项的方法,其中中和性抗体或其功能片段胃肠外给予,例如皮下给予。

[0135] 29. 第25-28项的任一项的方法,其中前述权利要求中任一项限定的中和性抗体或其功能片段在至少21周的时间内皮下给予至少3剂、至少5剂、至少7剂。

[0136] 30. 第25-29项的任一项的方法,其中单独或与甲氨蝶呤或其另一种抗叶酸化合物的疗法组合给予中和性抗体或功能片段在24周在TNF无应答者中诱导 $\geq 50\%/20\%/10\%$ 的ACR20/50/70评分,或在甲氨蝶呤无应答者中诱导 $\geq 55\%/30\%/10\%$ 的ACR20/50/70评分。

[0137] 31. 第25-30项的任一项的方法,其中所述治疗减轻与疼痛有关的疲劳和/或睡眠障碍。

[0138] 32. 第25-31项的任一项的方法,其中所述患者的疼痛症状在开始治疗后缓解至少1年。

[0139] 33. 第25-32项的任一项的方法,其中结构性关节损害在开始治疗后至少1年内不发展。

[0140] 34. 第25-33项的任一项的方法,其中所述疾病活动性(DAS28CRP)在开始治疗后至少12周、在开始治疗后至少24周降低至 <3.2 、例如 <2.6 的评分。

[0141] 35. 第25-34项的任一项的方法,其中在最后一次给药后7天、至少14天,例如至少21天、至少28天,所述血清水平含有至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段。

[0142] 与中和GM-CSF的抗体有关的优选方面涉及:

1. 一种用于治疗选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后7-21天的时间内给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后21-35天的时间内给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在21-35天的间隔内给予的另外剂量。

[0143] 2. 第1项的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量。

[0144] 3. 第1或2项的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中患者接受选自以下的至少一种其它抗炎药物:DMARD、皮质甾类例如糖皮质激素、NSAID、阿片样物质和生物药物。

[0145] 4. 第1-3项的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊柱炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中所述至少一种其它抗炎药物选自抗叶酸化合物。

[0146] 5. 第1-4项的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊柱炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中所述抗叶酸化合物是甲氨蝶呤。

[0147] 6. 第1-5项的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊柱炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段:

- (i) 第一初始剂量,
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量,
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量,
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量,和

其中所述甲氨蝶呤每周一次给予。

[0148] 7. 第1-6项的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊柱炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎,

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功

能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和

其中所述至少一种其它抗炎药物是每周一次以每次7.5-25 mg、例如15-25 mg或7.5-15 mg的剂量给予的甲氨蝶呤。

[0149] 8. 第1-7项的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，其中所述疾病选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎，

其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后约28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和

其中所述抗体经配制用于皮下给药。

[0150] 9. 一种用于治疗选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中所述疾病是其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后7-21天的时间内给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后21-35天的时间内给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在21-35天的间隔内给予的另外剂量，

其中所述患者选自下列患者亚群：

a-1) 未针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性疾病予以治疗的患者，或

a-2) 针对炎性病况予以治疗的患者。

[0151] 9a) 一种用于治疗选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中所述疾病是其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (v) 第一初始剂量，
- (vi) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (vii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (viii) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和，

其中所述患者选自下列患者亚群：

a-1) 之前未针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎或骨关节炎的炎性疾病予以治疗的患者，或

a-2) 针对炎性病况予以治疗的患者。

[0152] 9b) 一种用于治疗选自类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎或骨关节炎的炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中所述疾病是其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

(v) 第一初始剂量，

(vi) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，

(vii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，

(viii) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和，

其中所述患者选自下列患者亚群：

a-1) 之前未针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性疾病予以治疗的患者，或

a-2) 之前未针对与包括类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的一类炎性疾病有关的炎性疼痛予以治疗的患者，或

a-3) 针对炎性病况予以治疗的患者。

[0153] 9c) 一种用于治疗类风湿性关节炎的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中所述疾病是其中按照下列给药方案使用所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

(v) 第一初始剂量，

(vi) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，

(vii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，

(viii) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和，

其中所述患者选自下列患者亚群：

a-1) 之前未针对类风湿性关节炎予以治疗的患者，或

a-2) 之前未针对与类风湿性关节炎有关的炎性疼痛予以治疗的患者，或

a-3) 针对类风湿性关节炎予以治疗的患者。

[0154] 9d) 用于治疗类风湿性关节炎的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或功能片段：

(v) 第一初始剂量，

(vi) 接着在约14天后给予第二剂量，

(vii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，

(viii) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和，

其中所述患者选自下列患者亚群：

- a-1) 之前未针对类风湿性关节炎予以治疗的患者,或
- a-2) 之前未针对与类风湿性关节炎有关的炎性疼痛予以治疗的患者,或
- a-3) 针对类风湿性关节炎予以治疗的患者,

其中患者接受选自以下的至少一种其它抗炎药物:DMARD、皮质甾类、NSAID、阿片样物质和生物药物。

[0155] 9e) 第9d)项的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述至少一种其它抗炎药物是以例如15-25 mg或7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤。

[0156] 9f) 第9e)项的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述至少一种其它抗炎药物是以15-25 mg或7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药。

[0157] 9g) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项的任一项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,其中所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含10-50 mg的量或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,且其中所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含10-50 mg的量。

[0158] 9h) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项的任一项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以15-25 mg或7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg的量。

[0159] 9i) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项的任一项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含25-100 mg的量。

[0160] 9j) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项的任一项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含80 mg的量。

[0161] 9k) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项的任一项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含50-300 mg的量。

[0162] 9l) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项的任一项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含150 mg的量。

[0163] 9m) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9a)-9c)项的任一项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛。

[0164] 9n) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据9a)-9c),其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛是中度、中度-重度或重度疼痛,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区,或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列。

[0165] 9o) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据9a)-9c),其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区,或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述受试者患有通过仅甲氨蝶呤或与至少一种其它化学DMARD和/或至少一种TNF抑制剂组合的甲氨蝶呤不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。

[0166] 9p) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9和9a)-9c)项的任一项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中皮下给予特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛,且其中特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区,或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过一种TNF抑制剂组合的甲氨蝶呤不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。

[0167] 9q) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9和9a)-9c)项的任一项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中皮下给予特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区,或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列,

且其中在(i)或(ii)的任一个中,所述受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过一种TNF抑制剂组合的甲氨蝶呤不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。

[0168] 9r) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

(i) 根据第9和9a)-9c)项的任一项,其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药,或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项,其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量,例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤,且其中皮

下给予特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区，或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列，例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列，或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过一种TNF抑制剂组合的甲氨蝶呤不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，单独或与用甲氨蝶呤或其另一种抗叶酸化合物的疗法的组合给予中和性抗体或功能片段在24周在TNF无应答者中诱导 $\geq 50\%/20\%/10\%$ 的ACR20/50/70评分，或在甲氨蝶呤无应答者中诱导 $\geq 55\%/30\%/10\%$ 的ACR20/50/70评分。

[0169] 9s) 用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

(i) 根据第9和9a)-9c)项的任一项，其中配制特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于皮下给药，或

(ii) 根据第9d)-9f)项的任一项，其中所述至少一种其它抗炎药物是以7.5-25 mg/每周一次的剂量，例如以15-25 mg或7.5-15 mg/每周一次的剂量给予的甲氨蝶呤，且其中皮下给予特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述疼痛为中度、中度-重度或重度疼痛，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 19所示轻链可变区和SEQ ID NO: 21所示重链可变区，或与SEQ ID NO: 19和/或SEQ ID NO: 21有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列，例如SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列，或与SEQ ID NO: 34和/或SEQ ID NO: 35-48例如SEQ ID NO: 35有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%同一性的序列，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，所述受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过一种TNF抑制剂组合的甲氨蝶呤不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎，

且其中在(i)或(ii)的任一个中，在开始治疗后至少12周，例如在开始治疗后至少24周，疾病活动性(DAS28CRP)降低至 ≤ 3.2 、例如 ≤ 2.6 的评分。

[0170] 10. 包括第9a)-9s)项的任一项在内的第9项的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段，

其中按照下列给药方案使用特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段：

- (i) 第一初始剂量，
- (ii) 接着在第一初始剂量后约14天之后给予第二剂量，
- (iii) 在所述第二剂量后28天之后给予的至少一次另外剂量，
- (iv) 任选接着在约28天的间隔内给予的另外剂量，和

其中所述患者选自下列亚群：

- a-1) 未针对炎性病况或炎性疼痛予以治疗的患者，其进一步选自
 - 之前未曾针对RA予以治疗的患有RA的个体，或
 - 之前未曾针对RA予以治疗的在第一初始剂量之前至少6个月、在第一初始剂量之前至少1年、在第一初始剂量之前2年、在第一初始剂量之前3年、在第一初始剂量之前4年或在第一初始剂量之前超过5年诊断为RA患者的个体，或
- a-2) 针对RA予以治疗、除RA的治疗以外未曾接受针对疼痛的药物的患者，
- a-3) 选自以下亚群的针对选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎和骨关节炎的炎性病况予以治疗的患者：
 - 接受非生物制剂DMARD治疗、但之前未曾用生物制剂治疗(生物制剂治疗幼稚)的患者，
 - 接受用抗叶酸化合物例如甲氨蝶呤或其它DMARS和/或糖皮质激素治疗的患者，
 - 接受用抗叶酸化合物例如以约>15 mg/周稳定剂量的甲氨蝶呤治疗达至少12周且未患中性粒细胞减少的患者，
 - 用甲氨蝶呤治疗至少3个月的患者，其中所述患者还在给予甲氨蝶呤之后的日期但不在给予甲氨蝶呤时的当日接受亚叶酸或叶酸，
 - 用甲氨蝶呤治疗但不用选自茶碱和咖啡因的腺苷受体拮抗剂共同治疗的患者，
 - 用甲氨蝶呤治疗但无任何骨髓抑制病征的患者，所述病征包括在最初给予7.5-25 mg/周的每周一次剂量后、例如在最初给予15-25 mg或7.5-15 mg/周的每周一次剂量后中性粒细胞减少持续至少12周，
 - 在至少一种胸苷酸合酶基因、AICAR转甲酰酶基因或RFC1基因中具有遗传多态性、用甲氨蝶呤治疗的患者；
 - 在MTHFR (亚甲基四氢叶酸还原酶基因)中的C677T处没有多态性的患者，
 - 患有用甲氨蝶呤治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
 - 患有用甲氨蝶呤与另一种非生物制剂DMARD例如抗叶酸化合物例如甲氨蝶呤组合治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
 - 患有用例如选自柳氮磺吡啶、来氟米特或羟氯喹的DMARD治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者，
 - 选自接受非生物制剂DMARD治疗，例如用抗叶酸化合物治疗，例如用甲氨蝶呤治疗加生物制剂治疗的个体的患者，其中生物制剂治疗选自以下化合物：
 - 选自化学拮抗剂和抗体或其衍生物的抗细胞因子拮抗剂，
 - 选自化学拮抗剂和抗体或其衍生物的细胞因子受体拮抗剂，

- 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的TNF- α 中和剂,
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-1中和剂,
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的IL-6中和剂,和
 - 选自化学中和剂和抗体或其衍生物的CD20中和剂,
 - 患有用甲氨蝶呤与生物制剂DMARD组合治疗至少3个月不足以控制的RA、具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性的患者,
- a-4) 针对炎性疼痛予以治疗的包含选自下列患者亚群的个体的患者:
- 针对与非类风湿性关节炎的疾病有关的疼痛予以治疗的患者,其中所述疾病选自自身免疫性疾病、神经病或炎性疾病,
 - 用甲氨蝶呤与生物制剂DMARD组合治疗至少3个月具有中等/中等-强烈/强烈疾病活动性的患者,其中通过治疗不足以控制炎性疼痛,
 - 用非生物制剂DMARD治疗且RA病征和症状减轻和结构性损害进展被抑制的患者,其中所述疼痛持续或缓解,
 - 没有进行性炎症病征的患者,其中关节的疼痛仍存在,
 - 用甲氨蝶呤不足以受控制的患者,
 - 用甲氨蝶呤加TNF α 抑制剂治疗不足以受控制的患者;
 - 用柳氮磺吡啶、羟氯喹和/或来氟米特或其它DMARD治疗不足以受控制的患者,
 - 未患中性粒细胞减少或癌症的患者;或
 - 在第一初始剂量治疗之前($t=d_0$)未曾用GM-CSF治疗的患者;
 - 之前未经治疗以纠正化学疗法诱发的血细胞减少症并且对抗血细胞减少症相关的易感染和易出血体质的患者,
 - 未患呼吸道问题、特别是与感染有关的肺部问题的患者。

[0171] 11. 第1-10项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,

其中省略第二剂量的给予,从而在给予第一初始剂量后以21-35天、任选28天的间隔给予剂量。

[0172] 12. 第1-11项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述抗体经配制用于皮下给药。

[0173] 13. 第1-12项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含10-50 mg的量或25-100 mg的量或50-300 mg的量。

[0174] 14. 第1-13项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段的第一初始剂量以及第二剂量和任选另外剂量包含20 mg或80 mg或150 mg的量。

[0175] 15. 第1-14项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 19、34、54或55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含选自SEQ ID NO: 20-33、35-48、52或53的任一个所示氨基酸序列的重链可变区,例如,所述抗体含有包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 21所示氨基酸序列的重链可变区。

- [0176] 16. 第1-15项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段在重链可变区含有包含选自SEQ ID NO: 1-13或56的任一个所示氨基酸序列的CDR3。
- [0177] 17. 第1-16项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段包含SEQ ID NO: 1-13或56的任何氨基酸序列所示的重链可变区CDR3序列连同SEQ ID NO: 14的氨基酸序列所示的重链可变区CDR1序列和SEQ ID NO: 15的氨基酸序列所示的重链可变区CDR2序列。
- [0178] 18. 第1-17项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3。
- [0179] 19. 第1-18项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、具有SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和具有SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3;并且在其重链可变区含有包含SEQ ID NO: 14所示的氨基酸序列的CDR1区、具有SEQ ID NO: 15所示氨基酸序列的CDR2区和具有SEQ ID NO: 1-13或56的任一个例如SEQ ID No: 2所示的氨基酸序列的CDR3。
- [0180] 20. 第1-19项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其包含SEQ ID NO: 34所示轻链氨基酸序列和SEQ ID NO: 35-48的任一个例如SEQ ID NO: 35所示重链氨基酸序列。
- [0181] 21. 第1-20项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中所述中和性抗体或其功能片段包含与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56中的任一个所示各氨基酸序列有至少70%同源性的氨基酸序列。
- [0182] 22. 第1-21项的任一项限定的用于治疗炎性疾病的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,其中使用另外至少一种其它的镇痛化合物。
- [0183] 23. 第1-22项的任一项使用的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段,其中所述至少一种其它的镇痛化合物选自口服皮质甾类,例如泼尼松龙或可待因。
- [0184] 24. 一种治疗患者的选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎或骨关节炎的炎性疾病的方法,所述方法包括给予第1-23项的任一项限定的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段。
- [0185] 25. 第24项的任一项的方法,其中所述患者患有轻度、轻度-中度、中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎,例如中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。
- [0186] 26. 第24或25项的任一项的方法,其中所述受试者患有通过仅甲氨蝶呤或通过甲氨蝶呤与至少一种其它化学DMARD和/或至少一种TNF抑制剂和/或不同于TNF的细胞因子的至少一种抑制剂例如IL-6R抑制剂组合不足以控制的中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎。
- [0187] 27. 第24-26项的任一项的方法,其中中和性抗体或其功能片段胃肠外例如皮下给予。
- [0188] 28. 第24-27项的任一项的方法,其中前述权利要求中任一项限定的中和性抗体

或其功能片段在至少21周的时间内皮下给予至少3剂、至少5剂、至少7剂。

[0189] 29. 第24-28项的任一项的方法,其中单独或用甲氨蝶呤或另一种抗叶酸化合物的疗法组合给予中和性抗体或其功能片段在24周在TNF无应答者中诱导 $\geq 50\%/20\%/10\%$ 的ACR20/50/70评分,或在甲氨蝶呤无应答者中诱导 $\geq 55\%/30\%/10\%$ 的ACR20/50/70评分。

[0190] 30. 第24-29项的任一项的方法,其中所述治疗减轻与疼痛有关的疲劳和/或睡眠障碍。

[0191] 31. 第24-30项的任一项的方法,其中所述患者的疼痛症状在开始治疗后缓解至少1年。

[0192] 32. 第24-31项的任一项的方法,其中结构性关节损害在开始治疗后至少1年不发展。

[0193] 33. 第24-32项的任一项的方法,其中所述疾病活动性(DAS28CRP)在开始治疗后至少12周、在开始治疗后至少24周降低至 <3.2 、例如 <2.6 的评分。

[0194] 34. 第24-33项的任一项的方法,其中在最后一次给药后7天、至少14天,例如至少21天、至少28天,所述血清水平含有至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%的中和性抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段。

[0195] 在上述实施方案的任一个中,预期给予任选作为中和性抗GM-CSF抗体的所谓“负荷剂量”的第一剂量,并优选以按照本发明的给药方案的第一剂量给予的量的两倍的量给予。例如,当本文公开的给药方案的第一剂量(通常)包括给予150 mg的中和性抗体或其功能片段时,优选以 2×150 mg的量给予负荷剂量。

[0196] 发明详述

美国风湿病学会(ACR)提供一套用于PA分类的标准。常用标准是ACR 1987修订标准。按照ACR标准诊断RA要求患者满足最低数目的所列标准,例如触痛或肿胀关节计数、僵硬、疼痛、放射照相显示和血清类风湿因子测量。ACR 20、ACR 50和ACR 70是特别在临床试验中表示RA疗法的功效的常用度量。ACR 20表示在所测的ACR标准中20%改善。类似地,ACR 50表示在所测的ACR标准中50%改善,ACR 70表示在所测的ACR标准中70%改善。在本发明的优选实施方案中,中和性抗体或其功能片段实现至少20,例如至少30、例如至少40、50、60或70的ACR。

[0197] RA患者中个人、患者报告的失能度量是健康评价问卷失能指数(Health Assessment Questionnaire Disability Index,HAQ-DI)。就患者报告执行每天任务的能力而言,HAQ-DI评分表示身体功能,包括他们在进行活动时遇到的困难的水平。通过记录患者进行每天活动的的能力,HAQ-DI评分可用作其生命质量的一个度量。

[0198] 如本文所述所实现的临床益处可包括下列结果的任一个或多个。

[0199] 临床益处可以是DAS28-CRP降低达大于1.2。DAS28-CRP的降低可以在至少40%、至少50%或至少60%的受治疗患者中实现。临床益处可包括与未用按照本发明使用中和性抗体或其功能片段治疗的对照患者相比,实现DAS28-CRP降低达大于1.2的患者的比例增加。

[0200] 临床益处可包括RA缓解。通常,缓解定义为DAS28-CRP小于2.6。与未用本发明的中和性抗体或其功能片段治疗的患者至缓解的时间相比,在按上文所述治疗的患者中,到开始缓解的时间可缩短。在未实现缓解的患者中实现低疾病活动性也具有临床益处。

[0201] 按照本发明,用于治疗的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片

段改进放射照相上可测量的ACR标准,优选中和性抗体或其功能片段实现至少20,例如至少30、例如至少40、50、60或70的ACR。

[0202] 本发明的中和性抗体或其功能片段的临床益处可以是至少20%、至少50%或至少70%治疗功效的改善,如通过1987 ACR标准测定的,即临床益处可分别实现ACR 20、ACR 50或ACR 70。临床益处包括在至少40%、50%、55%、60%、65%或70%的患者中实现ACR 20。它可包括在至少20%、25%、30%、35%或40%的患者中实现ACR 50。它可包括在至少5%、10%、15%或20%的患有通过仅MTX治疗不足以控制的RA的患者或患有通过MTX治疗和抗TNF治疗不足以控制的RA的患者中实现ACR 70。

[0203] 对RA患者是特别有价值的临床益处的一种形式是他们进行每天活动的的能力改善。本发明的方法可包括通过称为HAQ-DI的健康评价问卷测量的患者自我评价的失能的改善。通过HAQ-DI评价了以下类别:穿戴与梳理、起身、进食、步行、卫生、伸展、握力、每日日常活动。患者报告他们在执行这些活动中具有的困难的量。如果类别没有任何困难(等级0)便可执行直到完全不能进行(等级3),则每个问题询问范围为0-3的等级(Ramey DR, Fries JF, Singh G. The Health Assessment Questionnaire 1995-status and review (健康评价问卷1995—状况与回顾)。载于: Quality of Life and pharmacoeconomics in clinical trials. 第二版. B Spilker编辑. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996)。包括向RA患者提供临床益处的方法(其中临床益处包括如通过HAQ-DI测定的改善RA患者的身体功能)和用于所述方法的组合物和药盒全是本发明的方面。临床益处可包括如通过HAQ-DI测定的改善RA患者的身体功能。优选HAQ-DI的统计显著性改善在开始按照本发明治疗后12、10、8或6周内,例如在4周内或在2周内实现。改善可为HAQ-DI的至少0.25改善,即患者的HAQ-DI评分中降低0.25或更多。优选改善为HAQ-DI评分的至少0.30、0.40或0.45改善。一般参照在用本发明的抑制剂治疗前患者的基线平均HAQ-DI评分测量改善。在治疗一组患者时,可在至少50%、至少60%或至少70%受治疗的患者中观察到改善。与未用本发明的抑制剂治疗的患者相比,在接受治疗的患者中较快地实现临床益处。例如,与单独用甲氨蝶呤治疗的患者相比,用与甲氨蝶呤组合的本发明的抑制剂治疗的患者可更快地实现临床益处。与未用抑制剂治疗的患者相比,到开始反应的时间或在实现临床益处之前的治疗时间可缩短至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。优选在85天内实现临床益处。因此,例如,DAS28-CRP可在85天内降低达大于1.2。更优选反应的开始发生在2周内。因此,临床益处可在用本发明的中和性抗体或其功能片段治疗的14天内实现。

[0204] 可在用抑制剂治疗的进程中和/或之后监测患者以评价临床益处的水平,例如通过测量DAS28-CRP和/或按照ACR标准测定临床益处和/或测量HAQ-DI。该方法可包括测定实现的临床益处,例如DAS28-CRP的指定降低,和/或满足ACR20、ACR50或ACR70的实现,和/或改进HAQ-DI评分。

[0205] 按照本发明,用于治疗自患者的炎性疾病(例如RA)发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段以提供临床益处,如通过在85天内DAS28-CRP降低达大于1.2所测量的,所述方法包括给予患者包含抗GM-CSF的中和性抗体或其功能片段的组合物,其中在第0天和之后约14天通过皮下给药相同剂量的2次初始注射之后,以20 mg或50 mg或80 mg或150 mg/月的剂量给予组合物。

[0206] 按照本发明,用于治疗自炎性疾病(例如RA)发生的疼痛的特异性结合灵长类动物

GM-CSF的中和性抗体或其功能片段以提供所测量的在约7周内至少ACR50或至少ACR70改善的临床益处,所述方法包括给予患者包含中和性抗体或其功能片段的组合物,其中通过胃肠外(例如皮下给药),在第0天和之后约14天的相同剂量的两次初始注射后,以20 mg或50 mg或80 mg或150 mg/月的剂量给予组合物。

[0207] 按照本发明,用于治疗自炎性疾病(例如RA)发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段用于诱导如所测量的DAS28-CRP小于2.6的患者RA的缓解,所述方法包括给予患者包含治疗有效量的中和性抗体或其功能片段的组合物,其中通过皮下给药给予组合物,并且其中在初次给予本文公开的中和性抗体或功能片段后在约12周后观察到缓解开始。

[0208] 按照本发明,在方法中使用用于治疗自炎性疾病(例如RA)发生的疼痛的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段,导致如通过HAQ-DI测定的RA患者的身体功能改善,所述方法包括将包含特异性结合GM-CSF的中和性抗体或其功能片段的组合物给予患者,其中通过皮下给药以10-150 mg的剂量、例如以10-30 mg例如20 mg的剂量或以50-150 mg的剂量、例如以80 mg的剂量或以100-300 mg的剂量、例如以150 mg的剂量,以每月一次1 ml给予组合物,且其中HAQ-DI的改进在12周内实现,例如,其中改善为患者的HAQ-DI评分减少至少0.25。

[0209] 按照本发明,用于治疗患有中度、中度-重度或重度类风湿性关节炎的受试者的本发明的方法特别适于通过仅甲氨蝶呤(MTX)或MTX与至少一种其它化学DMARD和/或至少一种TNF抑制剂组合不足以受控制的患者。

[0210] 在本发明的情况下,“不足以控制的RA”意指在约12周-24周后达不到低疾病活动性(DAS28CRP \leq 3.2)的状态或达不到缓解(DAS28CRP < 2.6)。另外,特征可为在X射线上鉴定不出关节破坏进展的抑制(仅在 $\frac{1}{2}$ 年后然后每1年受控制)。

[0211] 待按照本发明治疗的患者可患有轻度、或轻度-中度、或中度、或中度-重度、或重度形式的RA。在本发明治疗的优选实施方案中,患者具有中等、中等-强烈或强烈疾病活动性。这些患者一般大于18岁,例如18-30岁,或30-40岁,或40-50岁,或大于50岁。在另一个实施方案中,患者可以是青少年患者。

[0212] 根据将其术后疼痛强度描述为无、轻度、中度或重度的术后患者(膝置换、子宫切除术或腹腔镜子宫肌瘤切除术)的疼痛视觉模拟评分(VAS)分布,建议下列疼痛VAS上的分界点:无疼痛(0-4 mm)、轻度疼痛(5-44 mm)、中度疼痛(45-74 mm)和重度疼痛(75-100 mm)(Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain (视觉模拟量表等级和变化评分的说明:术后疼痛的两次临床试验的再分析). J Pain 2003;4:407-14;Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases (风湿疾病中疼痛的评价). Clin Exp Rheumatol. 2005 Sep-Oct;23 (5 Suppl 39):S77-84)。

[0213] 可在用抑制剂治疗的进程中和/或之后监测患者,通过视觉模拟量表(VAS)评价在左侧0 =无和右侧10 =极重的10 cm水平线上晨僵的严重程度,来评价VAS晨僵严重程度的水平。

[0214] 发现通过针对严重程度的VAS测量RA患者的晨僵是反应良好的终点度量。尤其在其中对针对晨僵减轻的疗效进行评价的临床试验中,通过针对严重程度的VAS的晨僵评价

显得是有用的工具(Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthritis clinical trials (类风湿性关节炎临床试验中晨僵的测量). J Clin Epidemiol. 1997 Jul;50(7):757-63)。

[0215] 可在用抑制剂治疗的进程中和/或之后监测患者,以通过由与疲劳和体能有关的18个项目组成的评价疲劳严重程度视觉模拟量表(Visual Analogue Scale to Evaluate Fatigue Severity,VAS-F)评价VAS疲劳的水平。每条线长度为100 mm。疲劳(第1-5和11-18项)和体能(第6-10项)(Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use (测量类风湿性关节炎中的疲劳:应用中量表的全身检查). Arthritis Rheum. 2007 Apr 15;57(3):429-39)。

[0216] 可在用抑制剂治疗的进程中和/或之后监测患者,利用神经性疼痛问卷,自陈形式的利兹神经病症状和病征疼痛量表评价(Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs),评价神经性疼痛的水平(S-LANSS:Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research (用于鉴定显著神经源性疼痛的S-LANSS量表:用于临床和后期研究的验证). J Pain. 2005 Mar;6(3): 149-58)。

[0217] 不足以控制的疼痛意指当患者用仅MTX或MTX与其它化学DMARD或一种TNF抑制剂组合治疗时缓解不了的与RA有关的疼痛。

[0218] 本发明涉及与选自类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强硬性脊椎炎、青少年特发性关节炎或骨关节炎,包括骨骼肌疼痛及神经性疼痛的炎性和退变性关节疾病有关的疼痛的治疗。神经性疼痛可存在于在缺乏炎症的同期病征时有任何上述适应症的患者中。

[0219] 预期本发明方法和组合物可用于治疗源自慢性病况的疼痛(包括抑制与慢性病况有关的损害的进展和/或逆转与慢性病况有关的损害)。慢性病况包括例如关节炎病况例如骨关节炎、类风湿性关节炎和银屑病性关节炎。例如,本发明方法和组合物可用于治疗关节(例如髋或膝)或背(例如下背)的骨关节炎的一种或多种症状或病征。慢性病况还包括例如与疼痛例如慢性疼痛有关或产生于疼痛例如慢性疼痛的病况,包括与癌症、感染或神经系统(例如神经性疼痛,例如在外周神经或神经根压迫或拉伸后或起源于卒中、多发性硬化或包括脊髓在内的创伤的外周神经性疼痛)有关或产生于癌症、感染或神经系统的疼痛。慢性病况还包括例如与精神性疼痛(例如疼痛非由神经系统内部或外部的过往疾病或损伤或可观察病征所致)有关或产生于精神性疼痛的病况。本发明方法和组合物还可用于治疗源于其它关节炎病况的背痛,包括痛风和脊椎关节病(包括关节强硬性脊椎炎、赖特综合征、银屑病性关节炎、肠病性脊椎炎、青少年关节病或青少年关节强硬性脊椎炎和反应性关节炎)。

[0220] 本发明方法和组合物可用于治疗源于感染性关节炎或感染后关节炎(包括淋病性关节炎、结核性关节炎、病毒性关节炎、真菌性关节炎、梅毒性关节炎和莱姆病)的背痛。

[0221] 在本发明方法的其它优选的实施方案中,所述治疗减轻与疼痛有关的疲劳和/或睡眠障碍(如使用MOS睡眠量表或任何其它合适的量表测量)。为了评价睡眠问题的程度,MOS睡眠量表测量6个睡眠方面,包括入睡、维持(例如保持熟睡)、量、充足、嗜眠(例如睡意)

和呼吸损害(例如呼吸急促、鼻鼾)(Hays RD, Stewart AL. Sleep measures. 载于 Stewart AL和Ware JE. (编辑), Measuring Functioning and Well-being: The Medical Outcomes Study Approach. Durham, NC: Duke University Press, 1992, 第235-259页)。

[0222] 按照本发明的方法,在开始治疗后至少1年,患者的平均疼痛感受减轻(采用VAS疼痛平均变化由患者测定)。

[0223] 按照本发明的方法,如采用X射线测定侵蚀评分或关节间隙缩窄所测定的,与开始本发明治疗之前的相应参数相比,在开始治疗后至少1年结构性关节损害不发展。

[0224] 按照本发明的方法,在开始治疗后至少12周后,例如在开始治疗后至少24周,疾病活动性(DAS28-CRP)降低。

[0225] 主要功效值:

DAS28-CRP

- o CRP,血清中待测量的C反应蛋白
- o 触痛关节计数(TJC) 28个关节
- o 肿胀关节计数(SJC) 28个关节
- o 视觉模拟量表中VAS患者总体评价疾病活动性

按照本发明的方法,在最后一次给予包含本发明的中和性抗体或其功能片段的组合物后至少7天、至少14天、至少21天、例如至少28天,血清水平含有50%的抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段。总的来说,在最后一次给药后28天,血清含有约50%的抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段。优选在最后一次给药后21天,血清含有50%的抗灵长类动物GM-CSF抗体或其功能片段。抗灵长类动物GM-CSF抗体的半寿期可为至少21天或至少约25天或更长。

[0226] 按照本发明的方法,如MOS睡眠量表中的VAS疲劳测定的,治疗方法减轻疼痛相关疲劳和/或睡眠障碍。

[0227] 按照本发明的方法,在开始治疗后至少1年,患者的疼痛症状缓解。

[0228] 按照本发明的方法,在开始治疗后至少1年,结构性关节损害不发展。

[0229] 按照本发明的方法,在开始治疗后至少12周、例如在开始治疗后24周,疾病活动性(DAS28CRP)降低。

[0230] 在其它实施方案中,可测量下列临床参数:ePRO工具指令,ePRO VAS疼痛;VAS疲劳、VAS晨僵;S-LANSS评分;神经性疼痛问卷;关节-X射线、RAID +突发问题、SF-36v2。可每日评价这些PRO以研究对疼痛的作用(X射线、Raid和SF-36除外)。

[0231] 按照本发明的方法,疼痛的治疗包括皮下给予上述镇痛组合物或中和性抗体或其功能片段。在本发明的疼痛治疗方法中可例如以10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg或更高的剂量,皮下给予本发明的镇痛组合物或中和性抗体或其功能片段。优选在至少21周的时间内以至少3剂、例如至少5剂、例如至少7剂,以10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg的剂量,皮下给予本发明的镇痛组合物或中和性抗体或其功能片段。然

而,可按照具体要求和患者性质(例如取决于疾病严重程度、性别、年龄、体重、所用的其它药物等)给予较少或较多的剂量。治疗的持续时间可为至少21周,但预期只要需要,便可进行本发明的治疗方法。还预期按照标准治疗方案(例如英国风湿病协会2000年7月准则建议的每周7.5 mg-25 mg MTX),例如以7.5-15 mg/周的剂量同时给予MTX。

[0232] 也可给予本文公开的中和性抗体或其功能片段的镇痛组合物持续任何上述时间段,但有间隔,例如给予组合物或活性成分持续2、3或4周或1、2或3个月并且使用2、3或4周或1、2或3个月其中不给予镇痛组合物的间隔。同时,以上文规定的每周一次剂量给予的MTX应继续,任选伴以在不给予MTX的时间内补充给予叶酸/亚叶酸。

[0233] 按照本发明的方法,按照随附权利要求书中给出的方案给予针对GM-CSF的中和性抗体或其功能片段。

[0234] 按照本发明的方法,预期给予本文公开的镇痛组合物或药学上可接受的载体中例如允许皮下给药的药学上可接受的载体中的中和性抗体或其功能片段的任一种。按照本发明的方法,通过在12周后在100 mm VAS量表上测量,给予镇痛组合物或中和性抗体或其功能片段导致约 $\geq 20\%$ 、约 $\geq 25\%$ 、约 $\geq 30\%$ 、 $\geq 40\%$ 或约 $\geq 50\%$ 的疼痛减轻。

[0235] 按照本发明的方法,在12周后按照100 mm VAS量表,给予镇痛组合物或中和性抗体或其功能片段导致约 ≥ 20 点、约 ≥ 25 点、约 ≥ 30 点、约 ≥ 40 点或约 ≥ 50 点的疼痛减轻。

[0236] 按照本发明的方法,给予镇痛组合物或中和性抗体或其功能片段导致在给予患者后约2-6周,例如约3-4周的活性成分体内半寿期。

[0237] 因此本发明的一个方面涉及特异性结合并中和灵长类动物GM-CSF的人单克隆抗体或其功能片段。

[0238] 本文所用术语“特异性结合”或相关表述,例如“特异性结合的”、“结合特异性”、“特异性结合剂”等是指人单克隆抗体或其功能片段区分灵长类动物GM-CSF与不同于灵长类动物GM-CSF的许多其它潜在抗原的能力到这样的程度,即从作为潜在结合配偶体的大量不同的抗原库中,只结合或主要结合灵长类动物GM-CSF。在本发明的含义内,当从作为潜在结合配偶体的大量同等可接近的不同抗原库中,结合灵长类动物GM-CSF是的至少10倍、例如50倍、例如100倍或更多更频繁(以动力学的意义)时,灵长类动物GM-CSF被“主要”结合。可在Biacore仪器中进行所述动力学测量。

[0239] 本文所用“中和”、“中和剂”、“中和性”及其语法相关变体是指部分或完全减弱GM-CSF的生物作用。这种GM-CSF生物作用的部分或完全减弱产生于GM-CSF介导的信号转导的修饰、中断和/或消除,如在例如在细胞(例如神经元特别是伤害感受神经元)的活化改变、胞内信号转导、细胞增殖或可溶物质释放、例如导致GM-CSF以外配体的表面受体表达的胞内基因活化的增量调节或减量调节中所显示的一样。正如本领域技术人员了解的一样,存在作用剂例如所述抗体或其功能片段是否被归类为中和剂的多种测定方式。例如,这可通过如下通常进行的标准体外试验来实现:在第一增殖实验中,在一系列样品中,使已知其增殖程度取决于GM-CSF的活性的细胞系与不同浓度的GM-CSF一起孵育,在孵育后测量细胞系的增殖程度。从该测量中,求出允许细胞半最大增殖的GM-CSF的浓度。然后在一系列样品的各个中,使用与用于第一增殖实验中相同数目的细胞、上文测定的GM-CSF的浓度和这次疑是GM-CSF中和剂的不同浓度的抗体或其功能片段,进行第二增殖实验。再次测量细胞增殖以求出足以发挥半最大生长抑制的抗体或其功能片段的浓度。如果所得的生长抑制与抗体

(或其功能片段)浓度的曲线形状是S型的,导致细胞增殖随抗体(或其功能片段)的递增浓度而降低,则实现某种程度的依赖抗体的生长抑制,即GM-CSF的活性被中和到某种程度。在这种情况下,抗体或其功能片段在本发明的含义中可被视为“中和剂”。已知其增殖程度取决于GM-CSF活性的细胞系的一个实例是描述于Kitamura, T.等,(1989). *J Cell Physiol* 140, 323-34的TF-1细胞系。正如本领域普通技术人员理解的一样,细胞增殖的程度不仅仅是中和能力籍此可被证实的参数。例如,其分泌水平取决于GM-CSF的信号转导分子(例如细胞因子)水平的测量可用来鉴定疑似的GM-CSF中和剂。

[0240] 可用于确定所述抗体或其功能片段是否是灵长类动物GM-CSF活性中和剂的细胞系的其它实例包括AML-193 (Lange, B.等(1987). *Blood* 70, 192-9);GF-D8 (Rambaldi, A.等(1993). *Blood* 81, 1376-83);GM/S0 (Oez, S.等(1990). *Experimental Hematology* 18, 1108-11);M07E (Avanzi, G. C.等(1990). *Journal of Cellular Physiology* 145, 458-64);TALL-103 (Valtieri, M.等(1987). *Journal of Immunology* 138, 4042-50);UT-7 (Komatsu, N.等(1991). *Cancer Research* 51, 341-8)。

[0241] 本文所用的DMARD (病情改善抗风湿药)表示按惯例用于治疗RA以减缓疾病进展的一类合成药物(非生物制剂)。通常,该术语用来将药物与非甾体抗炎药和类固醇类区分开来。DMARD的实例,抗叶酸化合物例如甲氨蝶呤(MTX)、羟氯喹、auranophine、硫唑嘌呤、氯喹、环孢素A、D-青霉胺、来氟米特、米诺环素、柳氮磺吡啶等。按照本发明,MTX是一般用于与本文所述GM-CSF的中和性抗体或其功能片段的组合疗法的DMARD。

[0242] 本文所用术语“生物制剂”表示采用生物技术方法生产的药物,例如治疗性抗体例如阿达木单抗、依那西普、戈利木单抗、英利昔单抗等。

[0243] 本文所用术语“TNF抑制剂”表示特异性靶向TNF α 或TNF α 的受体的生物药物。药物靶向TNF为例如上述阿达木单抗、依那西普、戈利木单抗或英利昔单抗。

[0244] 此外,也可使用与本发明的镇痛组合物组合的其它生物制剂,例如靶向CD20的单克隆抗体(例如利妥昔单抗),或靶向其它细胞因子或细胞因子受体的抗体,例如靶向IL-6受体的托珠单抗,或靶向GM-CSF-受体、抗IL 17的抗体。

[0245] 可以在不同的动物模型中分析疼痛(J.S. Mogil, *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, April 10(4): 283-294)。在患有实验诱导的骨关节炎的小鼠(W02010/071923)中对靶向GM-CSF的啮齿动物抗体的活性进行了分析。与用于骨关节炎动物模型的啮齿动物抗体形成对比,本发明的人抗体或其功能片段是单克隆。本文所用术语“单克隆”要理解为具有本领域单克隆通常所属含义,即产生于产抗体细胞例如B细胞并识别所结合的抗原上的单一表位的单一克隆的抗体(或其相应的功能片段)。

[0246] 制备作为单克隆的人抗体是特别困难的。与鼠B细胞与永生化细胞系的融合细胞形成对比,人B细胞与永生化细胞系的融合细胞没有活力。因此,本发明的人单克隆抗体是克服普遍公认的存在于抗体技术的重大技术障碍的结果。抗体的单克隆性质使之特别好地适用作治疗剂,因为所述抗体可作为可被充分表征并可再生制备和纯化的单一均质分子类存在。如果这类分子要获得管理机构批准用于人的治疗性给予,则这些因素产生可以高水平精确度、极重要地预测其生物活性的产物。

[0247] 本发明的单克隆抗体(或相应的功能片段)是人抗体(或相应的功能片段)是尤其重要的。在考虑用于预期治疗性给予人的抗体作用剂时,这种抗体是人的是十分有利的。

在给予人类患者后,人抗体或其功能片段极可能不会通过患者免疫系统诱导强的免疫原性反应,即不会被作为“外来的”、即非人蛋白质识别。这意味着不会产生针对治疗性抗体的将以别的方式阻断治疗性抗体的活性和/或加快治疗性抗体从患者身体中清除,因此防止治疗性抗体发挥其所需的治疗作用的宿主(即患者)抗体。

[0248] 本文所用术语“人”抗体要理解为本发明的抗体或其功能片段包含人种系抗体库中所含氨基酸序列的含义。为了本文定义的目的,如果抗体或其功能片段由所述人种系氨基酸序列组成,即如果所述抗体或其功能片段的氨基酸序列与所表达的人种系氨基酸序列相同,则可被认为人的。如果抗体或其功能片段由不超过由于体细胞超突变印记所致可预期的、来源于其最接近的人种系序列的序列组成,则也可视为人的。另外,许多非人哺乳动物、例如啮齿动物例如小鼠和大鼠的抗体包含可预期也存在于所表达的人抗体库中的VH CDR3氨基酸序列。可预期存在于表达的人库中的人源或非人源的任何这类序列也可视为“人的”用于本发明的目的。

[0249] 按照本发明,灵长类动物GM-CSF为人(*Homo sapiens*) GM-CSF或非人灵长类动物GM-CSF。非人灵长类动物GM-CSF的特别优选的变体包括长臂猿(西黑冠长臂猿(*nomascus concolor*),亦称为western black crested gibbon) GM-CSF和猕猴科猴的GM-CSF,例如猕猴(*Macaca mulatto*) GM-CSF和食蟹猴(*Macaca fascicularis*) GM-CSF。按照本发明的该实施方案,人单克隆抗体或其功能片段在人和至少一种上述猴物种之间显示交叉反应性。这对于预期用于治疗性给予人类受试者的抗体分子尤其有利,因为这类抗体在管理机构批准前将经过许多试验,其中某些早期试验包括非人动物物种。在进行这类试验时,通常需要使用与人具有高度遗传相似性的物种作为非人物种,因为如此获得的结果一般很好地预示在将相同分子给予人时可预期的相应结果。然而,基于动物试验的这种预测能力至少部分取决于分子的可比性,并且当由于跨种反应性所致,可将治疗分子给予人和动物模型时,预测能力非常高。因为在本发明的这个实施方案中,当抗体分子在人中与在另一种近缘物种中对相同抗原有交叉反应性时,可像在该近缘物种中一样,例如在上述猴物种之一中一样,在人中使用相同抗体分子进行试验。这提高了试验本身的效率以及有关所述抗体在人(从治疗的观点看为最终的目标物种)中的性能的所述试验所允许的预测能力两者。

[0250] 按照本发明,人单克隆抗体可以是IgG抗体。正如本领域众所周知的,IgG不仅包含负责高度辨别性抗原识别和结合的可变抗体区,而且还包含正常存在于内源产生的抗体的抗体多肽重链和轻链的恒定区,并且在某些情况下,甚至在一个或多个位点具有糖的装饰。这类糖基化通常是IgG形式的标志,并且这些恒定区的部分构成已知体内诱导各种效应子功能的完整抗体的所谓Fc区。另外,Fc区介导IgG与Fc受体的结合,因此延长体内半寿期以及促进IgG归巢至Fc受体存在增加的位置。有利的是,IgG抗体是IgG1抗体或IgG4抗体这些优选的形式,因为其作用机制体内是被极充分理解和表征的。这尤其对于IgG1抗体的情况。

[0251] 按照本发明,人单克隆抗体的功能片段可以是scFv、单结构域抗体、Fv、VHH抗体、双抗体、串联双抗体、Fab、Fab'或F(ab)₂。这些形式一般可分成两个亚类,即由单一多肽链组成的亚类和包含至少两个多肽链的亚类。前一亚类的成员包括scFv(包含通过多肽接头连接在单一多肽链中的一个VH区和一个VL区);单结构域抗体(包含单一抗体可变区)例如VHH抗体(包含单一VH区)。后一亚类的成员包括Fv(包含一个VH区和一个VL区作为彼此非共价缔合的单独的多肽链);双抗体(包含2个非共价缔合的多肽链,其每一个包含2个抗体

可变区—通常每条多肽链一个VH和一个VL—2条多肽链以头-尾构象排列使得产生二价抗体分子);串联双抗体(包含两种不同特异性的4个共价连接的免疫球蛋白可变VH区和可变VL区的双特异性单链Fv抗体,形成是上述双抗体两倍大的同二聚体);Fab(作为一个多肽链,包含整个抗体轻链,其本身包含VL区和整个轻链恒定区,作为另一多肽链,包含抗体重链的一部分,其包含完整VH区和重链恒定区的一部分,所述两个多肽链通过链间二硫键于分子间连接);Fab'(为上述Fab,不同的是在抗体重链上包含另外还原的二硫键)和F(ab)₂(包含2个Fab'分子,各Fab'分子通过链间二硫键与相应的其它Fab'分子连接)。一般来说,上文所述类型的抗体功能片段在定制时允许大的柔性,例如,抗体的动力学性质需要即将来临的特别危急关头的治疗性给药。例如,在治疗已知血管化差的组织(例如关节)时,可能需要减小所给予的抗体的大小以增加组织渗透的程度。在某些情况下,还可能需提高治疗性抗体从身体中清除的速率,一般通过减小所给予的抗体的大小,可加快所述速率。

[0252] 按照本发明,所述人单克隆抗体或其功能片段可按以下形式存在:单价单特异性;多价单特异性、特别是二价单特异性或多价多特异性、特别是二价双特异性。一般来说,多价单特异性,特别是二价单特异性抗体例如上述完全人IgG将随之带来如下治疗优势:所述抗体所发挥的中和被亲合作用(即相同抗体与相同抗原(本文为灵长类动物GM-CSF)的多个分子结合)而加强。上文描述了本发明抗体的若干单价单特异性形式或功能片段(例如scFv、Fv、VHH或单结构域抗体)。本发明的人单克隆抗灵长类动物GM-CSF抗体的多价多特异性,特别是二价双特异性形式可包括其中一个结合臂与灵长类动物GM-CSF结合而另一个结合臂与不同于灵长类动物GM-CSF的其它抗原结合的完全IgG。其它多价多特异性,特别是二价双特异性形式可有利地为人单链双特异性抗体,即包含如本领域普通已知,通过短插入多肽接头连接在一个连续多肽链中的两个上述scFv实体的形式存在(对于抗CD 19 x抗CD3双特异性单链抗体,参见例如WO 99/54440)。在此,经测定具有治疗益处的双特异性单链抗体内所包含的双特异性单链抗体的一个scFv部分可特异性地结合上述灵长类动物GM-CSF,同时该双特异性单链抗体相应的另一个scFv部分将结合另一种抗原。

[0253] 按照本发明,人单克隆抗体或其功能片段例如可用有机聚合物、例如用聚乙二醇(“PEG”)和/或聚乙烯吡咯烷酮(“PVP”)的一种或多种分子衍生化。如本领域已知,所述衍生化在调节抗体或其功能片段的药效学性质中可能是有利的。特别优选的为衍生化为PEG-马来酰亚胺的PEG分子,使得能够以位点特异性方式通过半胱氨酸氨基酸的巯基与抗体或其功能片段缀合。这些当中,特别优选的为呈支链或直链形式的20kD和/或40 kD PEG-马来酰亚胺。可能特别有利的是通过使scFv功能片段与PEG、尤其PEG-马来酰亚胺的一个或多个分子偶联,以提高较小的人抗灵长类动物GM-CSF抗体功能片段例如scFv功能片段的有效分子量。

[0254] 按照本发明,人单克隆抗体或其功能片段特异性与表位、具体地说与包含氨基酸23-27 (RRLLN)和/或氨基酸65-77 (GLR/Q GSLTKLKGPL)的人或非人灵长类动物GM-CSF的不连续表位结合。

[0255] 上述氨基酸序列段65-77内第67位的变化性反映了一方面在人和长臂猿GM-CSF(其中67位为R)与另一方面猕猴科的猴例如食蟹猴和猕猴(其中67位为Q)之间灵长类动物GM-CSF的这个部分的异质性。

[0256] 如本文所用,人和非人灵长类动物GM-CSF的编号是指成熟GM-CSF,即无其17个氨

基酸信号序列的GM-CSF的编号(在人和上述非人灵长类动物物种两者中成熟GM-CSF全长为127个氨基酸)。人GM-CSF和长臂猿GM-CSF的序列如下:

APARSPSPST QPWEHVNAIQ EARRLLNLSRDTAAEMNETV EVISEMFDLQ EPTCLQTRLE
LYKQGLRGS LTKLKGPLTMM ASHYKQHCPP TPETSCATQI ITFESFKENL KDFLLVIPFD CWEVPQE.
(SEQ ID NO: 49)

在猕猴科的某些成员例如猕猴和食蟹猴中GM-CSF的序列如下:

APARSPSPGT QPWEHVNAIQ EARRLLNLSRDTAAEMNKTV EVVSEMF DLQ EPSCLQTRLE
LYKQGLQGS LTKLKGPLTMM ASHYKQHCPP TPETSCATQI ITFQSFKENL KDFLLVIPFD CWEVPQE.
(SEQ ID NO: 50)

被上述本发明的人单克隆抗体(或其功能片段)结合的最小表位、有利地为不连续表位在上述GM-CSF序列中以黑体字表示。本文所用术语“不连续表位”要理解为被抗体同时且特异性(如上所述)结合的指定多肽链内(在此为成熟人和非人灵长类动物GM-CSF)的至少两个非邻接氨基酸序列段。按照该定义,所述同时的特异性结合可具有呈线性形式的GM-CSF多肽。在此,可设想成熟GM-CSF多肽形成延伸环,在其一个区域中上述以黑体字表示的两个序列例如彼此或多或少平行和接近地排成一行。在这种状态下,被本发明的抗体功能片段特异性地同时结合。按照该定义,上述成熟GM-CSF的两个序列段的同时特异性结合也可呈与构象表位结合的抗体形式。在此,成熟GM-CSF已形成三级构象,像其正常体内存在的一样(Sun, H. W., J. Bernhagen等(1996). Proc Natl Acad Sci USA 93, 5191-6)。在该三级构象中,成熟GM-CSF的多肽链以这类方式结合使得上述两个序列段例如在成熟折叠的GM-CSF的特定区域的外表面上在空间上接近,然后在环绕多肽序列的情况下通过其三维构象被识别。

[0257] 按照本发明,在人和非人灵长类动物GM-CSF的上述序列中,上述(不连续)表位还包含用斜体字表示的氨基酸28-31 (LSRD)。在一个特别优选的实施方案中,上述(不连续)表位的任一个还包含氨基酸32-33 (TA)和/或氨基酸21-22 (EA),在人和非人灵长类动物GM-CSF的上述序列中,其每一段用下划线表示。

[0258] 按照本发明,人单克隆抗体或其功能片段或包含所述抗体或其功能片段的本发明的组合物或药物,在其重链可变区含有包含选自SEQ ID NO: 1-13或56的任一个所示氨基酸序列的CDR3。优选的为以下人单克隆抗体或其功能片段:包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 1所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 2所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 3所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 4所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 5所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 6所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 7所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可

变区CDR2序列和SEQ ID NO: 8所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 9所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 10所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 11所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 12所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 13所示重链可变区CDR3序列;或包含SEQ ID NO: 14所示重链可变区CDR1序列、SEQ ID NO: 15所示重链可变区CDR2序列和SEQ ID NO: 56所示重链可变区CDR3序列。

[0259] 按照本发明,CDR1、CDR2和CDR3序列的上述14种组合的任一个存在于在其轻链可变区还含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3的人单克隆抗体或其功能片段中。

[0260] 包含上述抗体或功能片段的本发明的镇痛组合物或药物或其用途是本发明的实施方案。

[0261] 按照本发明,本发明的人单克隆抗体或其功能片段在其轻链可变区含有SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列。优选的为人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 20所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 21所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 22所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 23所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 24所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 25所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 26所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 27所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 28所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 29所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 30所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 31所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 32所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 33所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 52所示氨基酸序列的重链可变区;或

55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 26所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 27所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 28所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 29所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 30所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 31所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 32所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 33所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 52所示氨基酸序列的重链可变区;或人单克隆抗体或其功能片段,包含SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列的轻链可变区和包含SEQ ID NO: 53所示氨基酸序列的重链可变区。

[0264] 按照本发明,使用人单克隆抗体或其功能片段,所述抗体在其轻链可变区含有包含SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列的CDR1区、SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列的CDR2区和具有SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列的CDR3,在重链可变区含有包含SEQ ID NO: 14所示氨基酸序列的CDR1区、具有SEQ ID NO: 15所示氨基酸序列的CDR2区和具有SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或56的任一个所示氨基酸序列的CDR3,例如,重链可变区包含具有SEQ ID No: 2所示氨基酸序列的CDR3。

[0265] 本发明的镇痛组合物或药物或包含上述抗体或功能片段的药盒或其用途是本发明的实施方案。

[0266] 按照本发明,人单克隆抗体:在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 35所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 36所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 37所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 38所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 39所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 40所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 41所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 42所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 43所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 44所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 45所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 46所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 47所示氨基酸序列;或在其轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID

NO: 48所示氨基酸序列。在轻链中包含SEQ ID NO: 34所示氨基酸序列和在其重链中包含SEQ ID NO: 35所示氨基酸序列的中和性抗体或所述抗体的功能片段是本发明的实施方案。

[0267] 包含上述抗体或功能片段的镇痛组合物或药物或其用途是本发明的实施方案。

[0268] 按照本发明,提供作为灵长类动物尤其人GM-CSF活性的中和剂是特别有利的人单克隆抗体分子和/或其功能片段。人单克隆抗体或其功能片段出于若干原因是特别有利的。

[0269] 第一,它们高特异性地识别灵长类动物GM-CSF,也就是说出于灵长类动物GM-CSF与其它灵长类动物集落刺激因子的混合物(例如灵长类动物G-CSF和M-CSF),这些特别优选的实施方案的结合分子对灵长类动物GM-CSF是有高度识别力的,而在相同环境下不识别其它集落刺激因子。这意味着在给予人时,预期这些实施方案的人单克隆抗体或其功能片段只特异性结合并中和所需靶标,而既不结合也不中和其它非期望的靶标。最后,这导致有关体内治疗的作用方式的高度可预测性。

[0270] 第二,这些特别优选的实施方案的结合剂以极高的亲和力与灵长类动物GM-CSF结合。对于这类分子观察到从约 4×10^{-9} M下降低至约 0.04×10^{-9} M的KD值,后者相当于约40 pM。因为含水介质中所述分子的动态结合速率是极其扩散控制的,因此除在生理条件下局部扩散条件将允许的之外无法改进,低KD主要作为动态解离速率 k_{off} (其对于最高亲和力抗体结合剂为约 10^{-5} s)的结果而产生。这意味着一方面按照本发明的这些实施方案的任一个的人单克隆抗体或其功能片段与另一方面的灵长类动物GM-CSF之间的复合物一旦形成,则不容易分离,或至少不会快速分离。对于欲作为生物活性中和剂的结合分子,这些特征是极有利的,因为所需的中和作用只会正常持续,只要生物活性待中和的分子(此处为灵长类动物GM-CSF)保持被中和性结合分子结合。因此保持与其既定靶标结合持续长时间的中和性分子将继续中和持续相当的长时间。

[0271] 人单克隆抗体或其功能片段与灵长类动物GM-CSF的高结合亲和力具有额外的优势。通常,抗体或其功能片段将以大小依赖性方式从患者血流中清除,其中较小的分子在较大的分子之前被排泄并清除。由于两种多肽(抗体或抗体功能片段和结合的GM-CSF)的复合物明显大于单独的抗体,因此上述低 k_{off} 具有这样的作用,即治疗性中和剂比其不与GM-CSF结合的情况更慢地从患者身体中排泄并清除。因此,不仅中和活性的强度而且其体内持续时间增加。

[0272] 因此,当抗体或功能片段用于本发明的方法或提供镇痛药物或镇痛药物组合物时,与较少特异性的镇痛药相比,疼痛减轻的持续时间可延长。本发明的抗体或功能片段或组合物和药物的优势是本文所述药物、组合物或活性成分的两次给药之间的时间可延长。或者,与较少特异性的其它镇痛药相比,由于其对GM-CSF的高亲和力所致,包含所述抗体或功能片段作为镇痛化合物的组合物中活性成分的量可减小。本发明的组合物、药物等的这个性质提高患者顺应性。

[0273] 最后,针对这些特别优选的实施方案的结合剂测定的中和活性出乎意料的高。正如下文将更详细描述的一样,采用TF-1生长抑制测定法体外测量中和活性(Kitamura, T. 等(1989). J Cell Physiol 140, 323-34)。作为中和潜力的指征,测量了 IC_{50} 值, IC_{50} 表示诱导TF-1细胞增殖的半最大抑制所需要的本发明的这些实施方案任一个的人单克隆抗体或其功能片段的浓度。对于本发明的这些实施方案任一个的人单克隆抗体或其功能片段,

测定了约 3×10^{10} M或约0.3 nM的IC₅₀值。本发明的这些实施方案任一个的结合分子因此高效中和灵长类动物GM-CSF的活性。

[0274] 因此总的来说,本发明的上述实施方案任一个的人单克隆抗体或其功能片段对所需抗原显示高度的识别度,极紧密且长期结合该抗原,并显示其长期保持结合的高效的中和活性。同时,结合剂-抗原复合物的长期存在减慢该结合剂从身体中清除,从而延长体内所需治疗作用的持续时间,从而在疼痛治疗中有利地延长两次给予包含活性成分的本发明的组合物或药物之间的时间间隔。

[0275] 本发明的又一个方面提供包含与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个所示氨基酸有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%,例如至少97%同源性的氨基酸序列的人单克隆抗体或其功能片段。同源性可通过标准序列比对程序例如Vector NTI (InforMaxTM), Maryland, USA)测定。所述程序在逐个氨基酸基础上,对对比序列进行比较,并且可设置比较的不同严格性水平(例如相同氨基酸、保守氨基酸取代等)。当本文使用该术语时,如果所论证的两个氨基酸各自属于同一化学类别,即酸性、非极性、不带电荷极性和碱性,则它们被视为彼此的“保守取代”。以非限制性实例为例,属于非极性氨基酸类别的两个不同的氨基酸可被视为彼此的“保守取代”,即使这两个氨基酸不相同,而一方面非极性氨基酸和另一方面碱性氨基酸不会被视为彼此的“保守取代”。Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts和Walter的“Molecular Biology of the Cell”,第4版(2002)的Panel 3.1将氨基酸分成4大组:酸性、非极性、不带电荷极性和碱性。这种分类可用于测定的目的、用于本发明的目的,不论具体氨基酸是否是所论证的另一个氨基酸的保守取代。

[0276] 本发明的又一个方面提供具有编码SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个所示氨基酸序列的核苷酸序列或显示与其有至少70%、至少75%、至少85%、至少%、至少85%、至少90%、至少95%,例如至少97%同源性的核苷酸序列的多核苷酸分子,其中可通过序列比对(如上文对氨基酸序列所述),将编码SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个的氨基酸序列的核苷酸序列与所论证的核苷酸序列进行比较,来测定同源性,其中如果所论证的序列的核苷酸与编码SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个的相应氨基酸序列的核苷酸序列中的相应核苷酸相同,或者如果在所论证的序列中与编码SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个的氨基酸序列的核苷酸序列中相应的一个或多个核苷酸存在的一个或多个核苷酸偏差产生核苷酸三联体(其在翻译时,产生与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56任一个相应氨基酸序列中的相应氨基酸相同(由于简并三联体所致)或保守取代的氨基酸),则所论证的序列的核苷酸被认为同源的。此处,术语“保守取代”应如上所述进行理解。

[0277] 本发明的又一个方面提供药物组合物,其包含人单克隆抗体或其功能片段或具有编码SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个所示氨基酸序列或编码包含具有与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、例如至少97%同源性的氨基酸序列的氨基酸序列的核苷酸序列的多核苷酸分子,其中如上所述理解“同源性”。按照本发明,术语“药物组合物”涉及用于给予患者,例如人类患者的组合物。在一个优选的实施方案中,药物组合物包含用于胃肠外、经皮、皮下、管腔内、动脉内、鞘内和/或鼻内给药或通过直接注射入组织的组合物。特别预期通过输注或注射将所述药物组合物给予患者。给予合适的组合物可通过不同的方式进行,例如通过静脉内、腹膜内、皮下、肌内、局部或皮内给药。在本发明的优选实施方案中,镇痛组合物适于皮下给药。按照本

发明治疗受试者例如人类受试者的方法包括皮下给予整个本公开内容描述的镇痛组合物。这些方法包括将本发明组合物给予患有疼痛(例如与RA相关的疼痛)的患者。本发明的药物组合物还可包含药学上可接受的载体。合适的药用载体的实例是本领域众所周知的,包括磷酸缓冲盐水溶液、水、乳剂例如油/水乳剂、不同类型的润湿剂、无菌溶液、脂质体等,包含所述载体的组合物可通过众所周知的常规方法配制。可以合适的剂量将这些药物组合物给予受试者。可通过主治医师和临床因素决定剂量方案。正如医学领域众所周知的一样,任一位患者的剂量取决于许多因素,包括患者的大小、体表面积、年龄、待给予的具体化合物、性别、给药时间和途径、一般健康状况和同时给予的其它药物。用于胃肠外给药的制剂包括无菌水性或非水溶液剂、混悬剂和乳剂。非水溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇、植物油例如橄榄油和注射用有机酯例如油酸乙酯。水性载体包括水、含醇/水性溶液剂、乳剂或混悬剂,包括盐水和缓冲介质。胃肠外溶媒包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖、葡萄糖和氯化钠、乳酸盐林格氏液(lactated Ringer's)或固定油。静脉内溶媒包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(例如基于林格氏葡萄糖的那些)等。还可存在防腐剂和/或其它添加剂,例如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体等。另外,本发明的药物组合物可包含蛋白质性载体,像例如人源的例如血清白蛋白或免疫球蛋白。预期除人单克隆抗体或其功能片段(如本发明所述)以外,本发明的药物组合物可包含其它生物活性剂,这取决于药物组合物的既定用途。所述活性剂可为作用于胃肠系统的药物、作为细胞生长抑制剂起作用的药物、防止高尿酸血症的药物、抑制免疫反应的药物(例如皮质甾类)、调节炎性反应的药物。作用于循环系统的药物和/或本领域已知的药剂例如细胞因子或其它镇痛药,例如NSAID、COX-2抑制剂、盐酸曲马多、抗生素和抗微生物药物、抗凝药物、降胆固醇药物、他汀类、抗抑郁药物、抗高血压药物、硝酸甘油和其它以及药物。所述其它化合物的剂量还将取决于主治医师和临床因素,例如患者的大小、体表面积、年龄、待给予的具体化合物、性别、给药时间和途径、一般健康状况和同时给予的其它药物。

[0278] 中和性抗体和/或其功能片段在贮存时提供充分的稳定性是特别重要的。可产生多种蛋白质用于治疗应用。在其生产后,蛋白质药物通常在其用前保存。由于与“传统”药物相比,蛋白质一般更大且更复杂,因此适于贮存的蛋白质药物的配制和加工可能是特别富有挑战性的。有关蛋白质药物制剂和工艺设计的综述参见Carpenter等(1997), *Pharm. Res.* 14: 969-975; Wang (2000), *Int. J. Pharmaceutics* 203: 1-60; 以及Tang和Pikal (2004), *Pharm. Res.* 21: 191-200。在设计制剂和蛋白质药物生产的工艺时可考虑若干因素。主要关注的是生产、运输和处理步骤的任何或所有步骤中蛋白质的稳定性,其可包括组合物的制备、冷冻、冻干、干燥、贮存、运输、复溶、冻/融循环和最终用户的复溶后贮存。其它可能的考虑包括生产、处理和分配的便利和节约;用于患者给药的最终产品的组成;以及最终用户使用的便利,包括冻干制剂在复溶时的溶解性。

[0279] 包含本发明的中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的稳定制剂可被视为水性溶液剂,其中抗体或其功能片段直接溶解和/或分散在其中。本发明的实施方案是含有抗体或其功能片段的液体制剂,其当长期贮存时是稳定的,不会形成缀合物/聚集物或功能片段/降解产物,并且制剂适于皮下给药。

[0280] 具体地说,如果将张力调节剂(tonicity modifier)加入待贮存的溶液剂中,则可以稳定中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段。张力调节剂的实例包括但不限于糖和糖醇。简

单糖(Simple sugar)称为单糖,包括葡萄糖、果糖、半乳糖、木糖、核糖、甘露糖、乳果糖、阿洛糖、阿卓糖、古洛糖、艾杜糖、塔洛糖、阿拉伯糖和来苏糖。本发明更优选的为二糖,其包括例如蔗糖、麦芽糖、乳糖、异麦芽糖、海藻糖和纤维二糖。糖醇包括山梨糖醇、甘露糖醇、甘油、赤藓糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、聚多羟糖醇(polyglycitol)。在一个优选的实施方案中,糖醇是非还原糖醇例如蔗糖或海藻糖。非还原糖的特征在于缺乏开链结构,因此它们不易受氧化还原反应影响。因此可将非还原糖的一种或多种(例如蔗糖或海藻糖)或糖醇的一种或多种(例如甘露糖醇或山梨糖醇)加入包含中和GM-CSF的化合物的制剂中。此外可将非还原糖和糖醇的组合例如蔗糖和甘露糖醇、蔗糖和山梨糖醇、海藻糖和甘露糖醇或海藻糖和山梨糖醇加入溶液剂中。更优选例如以其D-型加入糖醇甘露糖醇和/或山梨糖醇,最优选将山梨糖醇加入溶液剂中。张力调节剂(例如山梨糖醇)的浓度介于约1%和约15% (w/v)之间,例如介于约2%和约10% (w/v)之间,例如介于约3%和约7% (w/v)之间,例如介于约4%和约6% (w/v)之间和优选约5% (w/v)。

[0281] 关于长期贮存,稳定高浓度的中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的另一种特别优选的物质是pH介于约4和约10之间、例如介于约4和约7之间、例如介于约4和约6之间或介于约5和约7之间、例如介于约5.5和约6.5之间、优选pH为约5.8的缓冲系统。缓冲剂可优选选自组氨酸缓冲剂、乙酸盐缓冲剂和柠檬酸盐缓冲剂。当本文提及时,氨基酸意指L-氨基酸或D-氨基酸,其中优选L-氨基酸。优选组氨酸或其盐用于缓冲系统。优选盐为盐酸盐、磷酸盐、乙酸盐或硫酸盐,更优选盐为盐酸盐。组氨酸缓冲系统的pH介于约5和约7之间,优选介于约5.5和约6.5之间,更优选pH为约5.8或确切为5.8。可通过使用常用的碱和酸,优选NaOH,来调节pH。缓冲系统(优选组氨酸缓冲系统)的浓度介于约10 mM和约50 mM之间,优选介于约20 mM和约40 mM之间,更优选约30mM。

[0282] 按照优选的实施方案,缓冲系统(优选组氨酸缓冲剂)和张力的调节剂(优选糖醇、更优选甘露糖醇或甚至更优选山梨糖醇)的组合用来稳定溶液剂中的中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段,以防止聚集,并赋予制剂充分的稳定性用于长期贮存和/或一个或多个冻/融循环。已表明,在制剂中具有约6% (w/v)和更高的糖醇(优选山梨糖醇)就稳定性而言是优选的。然而,制剂的重量摩尔渗透压浓度的上限设置为约470 mOsm/kg,这仍然是高渗的。因此糖醇(优选山梨糖醇)的优选浓度介于约3%和约7% (w/v)之间,更优选介于约4%和约6% (w/v)之间,最优选约5% (w/v)。在本发明的一些实施方案中,除上述赋形剂以外,包含中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的本发明的制剂或组合物不需要其它赋形剂(即缓冲剂和张力的调节剂),例如,用于传统制剂以稳定溶液中的蛋白质的表面活性剂和氨基酸。另外,相对于标准制剂,本文所述制剂是优选的,因为由于缺乏对于蛋白质稳定普遍需要的其它作用剂所致其免疫原性降低。已知氨基酸可用于稳定高浓度下的蛋白质,特别介导蛋白质溶解性和/或抑制蛋白质聚集。虽然苏氨酸(例如在250mM下)显示较小的稳定作用,但是包含中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的液体制剂优选不含其它氨基酸。

[0283] 此外,本发明制剂不含或基本不含氯化钠。所谓“基本不含”意指氯化钠的浓度为0(零) mM或十分接近0(零) mM,例如小于约50 mM,优选小于约20 mM,更优选小于约10 mM,甚至更优选小于约5 mM,最优选小于约2 mM或甚至小于约1 mM。

[0284] 在生物制药产品中,添加表面活性剂可用于减少贮存期间的蛋白质降解。聚山梨醇酯20和80(Tween 20和Tween 80)是被充分证实的用于该目的的赋形剂。

[0285] 在一个更优选的实施方案中,聚山梨醇酯20/蛋白质比率介于约0.01:1-约3:1之间,优选介于约0.05:1-约2:1之间,更优选介于约0.1:1和约1.5:1之间,甚至更优选介于约0.1:1-约0.8:1之间,最优选介于约0.1:1-约0.2:1之间。对于80 mg/mL的蛋白质浓度,聚山梨醇酯20浓度介于约0.001%(w/v)和约0.2%(w/v)之间,优选介于约0.005%(w/v)和约0.15%(w/v)之间,更优选介于约0.007%(w/v)和约0.1%(w/v)之间,甚至更优选介于约0.007%(w/v)和约0.06%(w/v)之间,最优选约0.01%(w/v)。对于150 mg/mL的蛋白质浓度,聚山梨醇酯20浓度介于约0.001%(w/v)和约0.4%(w/v)之间,优选介于约0.006%(w/v)和约0.25%(w/v)之间,更优选介于约0.01%(w/v)和约0.18%(w/v)之间,甚至更优选介于约0.01%(w/v)和约0.1%(w/v)之间,最优选约0.02%(w/v)。

[0286] 在另一个更优选的实施方案中,聚山梨醇酯80/蛋白质比率介于约0.01:1-约3:1之间,优选介于约0.05:1-约2:1之间,更优选介于约0.1:1和约1.5:1之间,甚至更优选介于约0.1:1-约0.6:1之间,最优选约0.3:1-约0.6:1。对于80 mg/mL的蛋白质浓度,聚山梨醇酯80浓度介于约0.001%(w/v)和约0.2%(w/v)之间,优选介于约0.004%(w/v)和约0.14%(w/v)之间,更优选介于约0.007%(w/v)和约0.1%(w/v)之间,甚至更优选介于约0.007%(w/v)和约0.05%(w/v)之间,最优选约0.04%(w/v)。对于150 mg/mL的蛋白质浓度,聚山梨醇酯80浓度介于约0.001%(w/v)和约0.4%(w/v)之间,优选介于约0.007%(w/v)和约0.26%(w/v)之间,更优选介于约0.01%(w/v)和约0.2%(w/v)之间,甚至更优选介于约0.01%(w/v)和约0.08%(w/v)之间,最优选约0.04%(w/v)。

[0287] 在待贮存、冻/融和/或即用型的液体制剂中,所用的中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的浓度为至少约20 mg/ml、优选至少约50 mg/ml、更优选至少约100 mg/ml。本发明使用约20 mg/ml-约200mg/ml、优选约50 mg/ml-约200 mg/ml、更优选约100 mg/ml-约180 mg/ml、甚至更优选约130 mg/ml-约170 mg/ml、甚至更优选约135 mg/ml-约165 mg/ml和最优选约150mg/ml的浓度。所用的中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的另一种优选浓度为约80 mg/ml。

[0288] 此外,在一个实施方案中,中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的本发明制剂包含约135 mg/ml-约165 mg/ml中和性抗体、约5% (w/v)山梨糖醇、约30mM L-组氨酸,且pH为约5.8。

[0289] 此外,在一个实施方案中,中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的本发明制剂包含约80 mg/ml-约150 mg/ml中和性抗体、约5% (w/v)山梨糖醇、约30mM L-组氨酸和约0.01%-约0.08% (w/v)聚山梨醇酯80,且pH为约5.8。

[0290] 此外,在一个实施方案中,中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的本发明制剂包含约80 mg/ml中和性抗体、约5% (w/v)山梨糖醇、约30mM L-组氨酸、约0.04% (w/v)聚山梨醇酯80,且pH为约5.8。

[0291] 此外,在一个实施方案中,中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的本发明制剂包含约150 mg/ml中和性抗体、约5% (w/v)山梨糖醇、约30mM L-组氨酸、约0.04% (w/v)聚山梨醇酯80,且pH为约5.8。

[0292] 所生产的液体制剂的保存限期具有在2-8°C下24个月、优选在2-8°C下36个月、更优选在2-8°C下48个月或在环境温度(25°C ± 2°C)下至少28天的优选最低要求。

[0293] 在稳定制剂中,例如出乎意料地允许中和GM-CSF的化合物长期贮存的稳定液体制

剂,提供中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段。该制剂是有益的,部分因为更便于患者使用,因为该制剂的中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段是高度浓缩的,使得降低副作用,像因高容量注射所致疼痛。

[0294] 因此,包含本发明的中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的制剂包含优选pH介于5和7之间的优选选自组氨酸缓冲剂、乙酸盐缓冲剂和/或柠檬酸盐缓冲剂的缓冲系统和提供针对长期贮存和/或冻/融循环充分稳定的优选选自非还原糖(例如蔗糖或海藻糖)或糖醇(例如甘露糖醇或山梨糖醇)的张力调节剂。本发明的制剂具有相对于标准缓冲制剂的许多优势。一方面,制剂在长期贮存期间在没有用高蛋白质制剂可能预期的有害作用的情况下显示极少的聚集情况。本发明的制剂的一个优势是:中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的最小功能片段化和对在长期贮存中的中和性抗GM-CSF抗体或其功能片段的生物活性无明显影响,以及组合物的低粘度。最后,在一个优选的实施方案中,制剂不含其它赋形剂例如表面活性剂、其它氨基酸和/或氯化钠。

[0295] 本发明的又一个方面提供上述人单克隆抗体或其功能片段或包含编码SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个所示氨基酸序列或编码包含与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%,例如至少97%同源性的氨基酸序列的氨基酸序列的核苷酸序列的多核苷酸分子在生产用于治疗伴有疼痛的类风湿性关节炎、SLE、银屑病性关节炎、关节强直性脊椎炎、青少年特发性关节炎或骨关节炎例如类风湿性关节炎(RA),包括通过用MTX和/或TNF抑制剂治疗不足以控制的RA的药物中的用途,其中如前文解释理解“同源性”。

[0296] 本发明的又一个方面提供上述人单克隆抗体或其功能片段或包含编码SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个所示氨基酸序列或编码包含与SEQ ID NO: 1-48和/或52-56的任一个有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、例如至少97%同源性的氨基酸序列的氨基酸序列的核苷酸序列的多核苷酸分子在生产任选包含一种或多种镇痛药例如NSAID、COX-2抑制剂、抗炎药,例如特别优选甲氨蝶呤等的药物中的用途,其中如上文解释理解“同源性”。此外,可用于生产药物的抗体或其功能片段或其同源物还包含GM-CSF的受体(GM-CSF-受体)的拮抗剂,其中拮抗剂可以是例如通过防止结合天然配体(GM-CSF)来中和GM-CSF-受体的活性的小分子、小的阻断肽或抗体,或诱导下游信号转导事件(例如表达GM-CSF-受体的神经元中的下游信号转导)的任何分子。下游信号转导的防止可通过用于测量神经元活化的任何合适的方法测定,例如测量离子流的膜片钳方法或本领域已知的其它方法。另外,本发明方法和组合物可用于治疗与各种综合征、疾病和病况有关的关节炎,例如与脉管炎综合征有关的关节炎、与结节性多动脉炎有关的关节炎、与过敏性脉管炎有关的关节炎、与Luegenec肉芽肿病有关的关节炎、与风湿性多肌痛有关的关节炎和与关节腔(joint cell)动脉炎有关的关节炎。预期应用本文的组合物和方法的其它优选的适应症包括钙晶体沉积关节病(例如假痛风)、非关节性风湿病(例如粘液囊炎、腱鞘炎、上踝炎、腕管综合征和重复使用损害)、神经病性关节疾病、关节积血、过敏性紫癜、肥大性骨关节病和多中心网状组织细胞增多症。预期应用本文的组合物和方法的其它优选的适应症包括与结节病、血色素沉着症、镰状细胞疾病和其它血红蛋白病、高脂蛋白血症(hyperlipoproteineimia)、低丙球蛋白血症、甲状旁腺功能亢进、肢端肥大症、家族性地中海热、贝切特病(Behcet's Disease)、狼疮(包括系统性红斑狼疮)、血友病、复发性多软骨

炎、腰痛相关的关节炎病况和与椎间盘突出相关的疼痛。

[0297] 本公开内容涉及具有特异性结合与灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段的组合物、剂型和药盒,其任选与镇痛药组合用于疼痛治疗,其中所述镇痛药的量提高本发明镇痛药的功效,或其中特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段的量和其它镇痛药的量一起有效地减轻(例如改善、减弱、降低、减少、阻断、抑制或防止)关节炎病况的一个或多个症状或病征或慢性疼痛。本公开内容还涉及将所述组合物、剂型和药盒给予人类受试者的方法。

[0298] 所述方法包括将一定量的特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段或所述特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段与有效提高特异性结合灵长类动物GM-CSF的中和性抗体或其功能片段的功效和/或减轻关节炎病况的一个或多个症状或病征或与慢性病况有关的疼痛的另一种镇痛药的组合给予人类受试者,包括例如通过合适的指数、量表或度量测量。关节炎的一个或多个症状或病征的减轻可在WOMAC骨关节炎指数或其分量表之一(换句话说,WOMAC骨关节炎指数的疼痛、僵硬或身体功能分量表)上测量。可使用任一合适版本的WOMAC OA指数,包括例如3.0版或3.1版。也可使用任何合适的量表。WOMAC OA指数可在Likert和视觉模拟量表格式中获得,其任何一种都可应用于本发明方法中。WOMAC值可被视为用于诊断、预后、监测或治疗关节炎病况和/或慢性疼痛的替代标记。WOMAC值表示主观替代标记。备选或另外,一个或多个症状或病征的减轻可在另一个合适的指数、量表或度量上测量,例如澳大利亚/加拿大(AUSCAN)骨关节炎手指数或骨关节炎整体指数(OGI)。AUSCAN 3.1指数和用户指南目前可获自<http://www.womac.org/contact/index.cfm>,WOMAC 3.1骨关节炎指数和用户指南也一样。减轻的另一个合适度量是描述于的Felson等, *Arthritis & Rheumatism* 38:727-735 (1995) (通过引用结合到本文)的类风湿性关节炎改善的定义(Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis)。也可命名为ACR (American College of Rheumatology) 20改善的该度量是综合性的,定义为触痛数目和肿胀关节数目均改善20%及以下5项中的3项改善20%:患者总体、医生总体、患者疼痛、患者功能评价和C反应蛋白(CRP)。Paulus等, *Arthritis & Rheumatism* 33:477-484 (1990) (其通过引用结合到本文中)描述了另一种合适的度量。Paulus等人提供基于区分积极的二线药物治疗和安慰剂的一套度量的改善的定义。这些包括晨僵、红细胞沉降率(ESR)、关节触痛评分和关节肿胀评分改善20%,及对于现行疾病严重程度患者和医生总体评价,在5级量表改善至少2级(或从2级到1级)。现行疾病严重程度可按多种方式测量,包括患者或医生总体评价;关节触痛、关节肿胀、僵硬、疼痛或身体功能的患者或医生评价;细胞因子水平、B细胞或T细胞亚型比率、红细胞沉降率(ESR)或C反应蛋白。一个或多个症状或病征的减轻、关节炎病况或慢性病况进展的抑制或组织或细胞损害逆转的合适度量包括测量现行疾病严重程度。其它指数、定义、度量或量表也可用于测量一个或多个症状或病征的减轻、进展的抑制或组织或细胞损害的逆转。

实施例

[0299] 实施例1

采用具有不同剂量组的2期多中心随机双盲安慰剂对照的平行组剂量探索试验,所述剂量组经设计以比较3种不同剂量水平的中和GM-CSF的抗体(下文称为“抗GM-CSF-1”),所

述抗体包含SEQ ID NO: 16所示轻链CDR1、SEQ ID NO: 17所示轻链CDR2、SEQ ID NO: 18的轻链CDR3、SEQ ID NO: 14所示重链CDR1、SEQ ID NO: 15所示重链CDR2和SEQ ID NO: 2所示重链CDR3 (具有SEQ ID NO: 34和35规定的可变重链和轻链的抗体),所述抗体在第0、2、6、10、14、18、22周以20 mg、80 mg或150 mg的剂量与稳定的连续剂量的MTX和安慰剂组合皮下给予。该抗体的制备公开于WO 2006/111353。

[0300] 可由不知情评定人员通过检查关节(66个肿胀关节和68个触痛关节),来评价抗GM-CSF-1对疾病活动性和病征和症状的作用。在全部就诊时,可测量血清中的急性期反应物例如DAS28CRP,并可测量血液中的ESR。在全部实地就诊时,可采用视觉模拟量表(VAS),评价对功能的作用(HAQ-DI)和疾病活动性的患者和医生的总体评价。

[0301] 从基线前2周起,采用VAS疼痛度量的电子记录,研究对RA疼痛强度的作用,并且可在整个治疗期内进行每日监测。可通过在第1、12和24周的问卷,评价疼痛的质变。在基线、第2、12和24周,评价SLANSS。对于VAS疼痛,在全部就诊时直到第24周进行评价。还研究了生命质量和患者报告的结果。在第24周研究结构性关节损害的变化(mTSS自基线的变化)。第12周的主要终点(DAS28-CRP自基线的平均变化)是在第4次给予抗GM-CSF-1或安慰剂的2周。

[0302] 根据在第12周触痛和肿胀关节计数的改善,从第14周起将允许无应答者提前免除治疗。

[0303] 受试者群可为患有中度-重度RA持续 ≥ 6 个月疾病持续时间且通过仅MTX或MTX与一种或多种其它的DMARD或一次既往TNF抑制剂组合不足以受控制的受试者。

[0304] 在治疗期中按1:1:1:1比例将共324名受试者随机分配到治疗组之一。基线随机分配还可包括主动延展期中的治疗,其中受试者继续相同的剂量,不同的是随机分配到安慰剂的受试者,在第24周将随机分配到80或150 mg中,其从而为1:1比率的(80、150 mg)剂量。

[0305] 该研究由下列时间段组成:

- 筛选期(第-8/-2周到基线就诊)。

[0306] · 治疗期(基线就诊3(第1天)到第24周)。

[0307] · 主动延展期(第24周到第72周)。

[0308] · 安全随访期(第72周到第80周/最后一次给药后12周)。

[0309] 研究人群

其疾病用MTX和/或其它DMARD的单一疗法或与糖皮质激素(GC)组合以不超过10 mg/天的剂量不足以控制的RA患者适于按照本发明的建议将生物制剂加入现行MTX/DMARD/GC疗法中。

[0310] 在试验中,将测试抗GM-CSF-1作为生物制剂幼稚患者中的二线治疗和作为用抗TNF化合物治疗失效的患者的三线治疗。

[0311] 试验中的患者在试验准入前至少6个月必须患有通过1987 ACR标准界定的RA。生物制剂幼稚患者(bio-naïve patient)必须已用MTX治疗3个月,并因此适于二线治疗。患者必须患有定义为肿胀和触痛关节计数各 ≥ 4 (是指28个关节计数系统)、且DAS28CRP和DAS28ESR ≥ 3.2 ,具有4个或更多个肿胀关节(这通常存在于具有该疾病活动性的RA患者中)的活动性疾病。此外患者应正进行用MTX的现行稳定疗法。

[0312] 选择具有该特性的人群的目的在于确保在适于生物制剂治疗并有产生减轻RA的

病征和症状高概率的疾病活动性的合适患者群中测试与锚定药物MTX组合的抗GM-CSF-1。

[0313] 研究设计和样品大小

本设计提供高于90%能力以检测在主要终点处(第12周DAS28CRP自基线的平均变化)与安慰剂的相关差异。

[0314] 同期治疗和对照

对照的选择也按照CPMP/EMA准则(2003年12月4日)。准则的第5.1节建议使用安慰剂对照持续有限的3-6个月的持续时间。在安慰剂组中需要使用MTX单一疗法以评价任何剂量水平的抗GM-CSF-1加MTX与仅MTX相比的优越性,但是如果存在的话,也获得反应强度的指示。

[0315] 在该研究中允许长期使用均为稳定剂量的具有胃保护的甾体抗炎药(NSAID)、低剂量皮质甾类和羟氯喹,以确保适当的医疗护理。

[0316] 功效终点

选择连续终点DAS28 (DAS28-CRP)作为主要终点,因为与更传统的二分ACR20反应速率相比,它被视为对病征和症状更敏感的终点,并且它是用于每日临床实践以跟踪疾病活动性的绝对参数,且按照EULAR/ACR协作建议(EULAR/ACR Collaborative Recommendations)被证实是RA临床试验中评价疾病活动性的合适参数(Fransen和Van Riel 244;Aletaha等, 1371-77)。

[0317] 为了进一步评价与MTX组合的抗GM-CSF-1在减轻RA的病征和症状中的功效,在主要终点的时间上或在24周后评价实现ACR 20/50/70和EULAR良好和适中反应的受试者的比例。评价实现由DAS28-CRP、SDAI、CDAI和新的ACR/EULAR缓解标准定义的缓解的RA患者的比例作为第12和24周时的次要终点。

[0318] 用于治疗RA的病情改善抗风湿药(DMARD)必须证实防止或减慢结构性关节损害进展的能力。因此在该剂量探索试验中,在24周治疗后以及在直到第72周的延展期,研究了抗GM-CSF-1对结构性关节损害抑制的作用。在不知情情况下评价了X射线。

[0319] 试验持续时间

对于RA中的大部分生物制剂,要花长达24周以产生按DAS28缓解或高水平ACR反应(例如ACR50/70)可测量的严重炎症对照。因此,在该试验中,双盲治疗期为24周。

[0320] 主动延展期(第24-72周)

在第24周应答者应适于继续其抗GM-CSF-1的现行双盲剂量直到第70周,条件是通过DMC在剂量水平间安全性的完全评价不显示阻止延展期的任何风险利益问题。在基线随机分配至安慰剂且在第24周是应答者的受试者将适于继续随机分配到每4周皮下给予最高剂量水平抗GM-CSF-1 (80 mg、150 mg)之一至少12周的主动延展期。在24周后安慰剂应答者这种处理的理由是实现低疾病活动性或自基线DAS28CRP > 1.2的改善不是在RA中最终可实现的目标,可在这些受试者中追求甚至更好的临床反应。鉴于他们在主动延展期在12周后的确实现改进的临床反应(DAS28-CRP > 1.2的变化),他们应适于继续该剂量的整个主动延展期直到第70周。

[0321] 1.1 筛选期

在IMP给予前第-8周和第-3周之间的筛选就诊时,筛选受试者,允许仔细评价受试者的合格性,并允许TNF抑制剂和/或DMARD的洗出,MTX (和羟氯奎和氯喹)除外。在基线前3周,受试者将返回可检查合格性的就诊场所,受试者将受训练以获取从基线前3周直到第24周

每日的VAS疼痛、VAS疲劳和晨僵的电子记录。

[0322] 受试者在第1天将返回诊所,进行基线评价和合适性确认,并且如果合适,随机分配到治疗期以及主动延展期中的治疗组之一。

[0323] 1.2 治疗期

当再次检查合适性标准时,合格的受试者在第1天返回诊所,记录生命体征,进行肺功能试验,收集临床功效评价、血样,并且受试者将接受抗GM-CSF-1或安慰剂的一次皮下注射。

[0324] 在离开诊所前,受试者将有跟踪评价和抽取血样用于药代动力学分析。

[0325] 在治疗期(第1-24周)中,受试者将在第2(w2)、6、10、14、18、22周返回该研究中心以便给药。在给药前,将进行生命体征、肺功能试验和注射部位检查。在全部就诊时在给予抗GM-CSF-1之前,可由经训练的不知情评定人员进行临床功效评价(SJC和TJC)。此外,在给予抗GM-CSF-1前将抽取血样用于药代动力学和生物标记分析。

[0326] 可在第一次给予抗GM-CSF-1之后2周和随后每个月对受试者进行疾病活动性和安全性(包括实验室评价)评价。在治疗期内计划9个场地就诊(就诊3-就诊11)。

[0327] 在基线和在第24周以及对于参与主动延展期的受试者在第72周或在最后一次研究就诊时,获得手(由后向前观察)和前足(由前向后观察)的X射线并针对不知情读数数字化。采用van der Heijde改进的Sharp方法(van der Heijde modification of Sharp method) (mTSS),由不了解治疗分配和对已获取的图像的顺序不知情的读者集中进行评价。

[0328] 1.3 主动延展期(第24-72周)

在第24周达到低疾病活动性(DAS28CRP<3.2)或从基线到第24周DAS28CRP降低 ≥ 1.2 的受试者将是合格的。受试者将继续与治疗期相同的剂量,并且治疗将保持不知情。然而,在治疗期用安慰剂治疗并满足该反应标准的患者将不继续安慰剂,而是将在主动延展期接受80 mg或150 mg抗GM-CSF-1,1:1,如果他们在主动延展期最始12周后达到低疾病活动性DAS28CRP<3.2或DAS28CRP降低 ≥ 1.2 ,则有资格继续主动延展期直到第72周。不然他们将不得不离开试验。

[0329] 在主动延展期中,前3个月及随后每3个月定期评价疾病活动性和安全性(包括实验室评价)直到第72周。

[0330] 1.4 安全随访期(试验完成后12周/提前中断)

在试验结束前,安排现场两次接触(其中第一次可为打电话)以跟踪可能的不良事件和免疫原性。在该期,研究人员可按现行医疗实践自行决定开始受试者的治疗。

[0331] 对于进入主动延展期的受试者,试验将进行共长达88周的持续时间。

[0332] 在所有给药就诊时,将收集治疗期的抗GM-CSF-1暴露的数据(PK)。此外,按照研究程序的方案,收集主动延展期内的PK数据。

[0333] 实施例2

24周随机开放标签平行组阳性对照初步机制验证(proof-of-mechanism)成像研究调查了与在6个月内诊断的患有中度-重度早期RA且通过仅MTX不足以受控制的患者中用抗TNF抗体阿达木单抗相比,皮下给予实施例1提及的150 mg中和性抗灵长类动物GM-CSF的功效。

[0334] 招募共36名受试者,并保留在该研究持续最多44周。研究由下列时间段组成:

· 筛选期(第-4/-2周到基线就诊)。

[0335] · 治疗期(基线就诊[第1天]到第24周)。

[0336] · 无治疗期(第25周到第40周)。

[0337] · 研究就诊结束(第40周)。

[0338] 将受试者以2:1比率随机分配到下列开放标签治疗组:

1) 中和性抗灵长类动物GM-CSF 300 mg皮下(SC)作为第0周给予的负荷剂量,之后接着在第2、6、10、14、18和22周给予150 mg SC作为每周一次现有稳定的MTX和叶酸的辅助治疗:24名受试者;

2) 在第0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20和22周SC给予的阳性对照阿达木单抗40 mg,作为每周一次现行稳定的MTX和叶酸的辅助治疗:12名受试者。

[0339] 主要目标

为了研究对采用RAMRIS OMERACT评分在MRI中,作为在第24周掌指(MCP)关节和腕关节中滑膜炎、侵蚀发展和骨髓水肿(骨炎)自基线的变化测量的结构损害成像标志物的作用。

[0340] 次要目标

为了研究对作为在第24周MCP关节和腕关节中动态对比度增强(DCE)-MRI参数自基线的变化测量的结构损害成像标志物的作用。为了研究抗GM-CSF在RA中的其它功效结果例如基于C反应蛋白(DAS28-CRP)和美国风湿病学会(ACR) 20、50和70标准的疾病活动性评分28。为了研究在6和12周采用静态和DCE-MRI对滑膜炎、骨髓水肿、侵蚀(RAMRIS)和滑液灌注的作用所测量的功效的始现速度。为了评价抗GM-CSF抗体/MTX共同给药的安全性和耐受性。

[0341] 终点

主要终点

在第24周采用RAMRIS OMERACT在MCP和腕关节的MRI中滑膜炎、侵蚀和骨髓水肿(骨炎)自基线的变化。

[0342] 次要终点

为了评价以下变化:

· 作为在第24周动态对比度增强MRI (DCE-MRI)参数自基线的变化测量的滑膜的血管灌注。在第6和12周使用静态(RAMRIS OMERACT滑膜炎评分)和DCE-MRI参数,评价诱导滑液缓解(无滑液炎症)的能力。

[0343] · 到第24周实现DAS28-CRP (<2.6)缓解的受试者的比例。

[0344] · 到第24周实现DAS28-CRP (<3.2)低疾病活动性的受试者的比例。

[0345] · 在所有适当的基线后就诊时,作为DAS28-CRP自基线降低测量的临床疾病活动性。

[0346] · 定义为在第24周自基线SDAI < 3.3的临床缓解的比例。

[0347] · 定义为在第24周自基线SDAI<11的低疾病活动性的比例。

[0348] · 在所有适当的基线后就诊(包括直到第40周的就诊)实现ACR20、50和70的受试者的比例测量的对病征和症状的作用。

[0349] 研究受试者

患有中度-重度早期RA、年龄18岁的成年男性和女性。

[0350] 受试者具有

- 在筛选和基线就诊时,肿胀关节计数(SJC) \geq 4和触痛关节计数(TJC) \geq 4 (涉及28关节计数系统);和
- 在筛选就诊时C反应蛋白(CRP) \geq 4.3 mg/L和ESR \geq 28 mm/小时,和
- 在筛选和基线就诊时优势手的至少一个MCP关节或优势腕关节的一个关节中度-重度炎症的成像(超声powerdoppler)证据;
- 在筛选就诊前至少3个月每周一次接受MTX;和
- 在基线就诊前至少8周通过相同的给药途径和制剂在稳定剂量下接受MTX \geq 15-25 mg/周的治疗,或
- 如果出于记录的MTX耐受不良的原因MTX剂量降低,则 \geq 7.5 mg/周MTX的稳定剂量持续至少8周的受试者是可接受的;
- 受试者愿意继续或开始用口服叶酸(至少5 mg/周)或等同物治疗并在整个试验接受治疗(MTX治疗的强制共同给药)。

[0351] 研究药物和材料

将用于皮下注射的1 ml抗GM-CSF-抗体150mg/ml溶液给予参与研究的患者。

[0352] 比较药物(Comparator Medication)

阿达木单抗以40 mg的量每隔一周给予作为通过皮下注射的单剂量。在用阿达木单抗治疗期间继续甲氨蝶呤。

[0353] 配对药物(Companion Medication)

继续与每周一次稳定剂量的MTX (15-25 mg)的同时治疗,在整个研究中继续适当的口服叶酸/(至少5 mg/周)亚叶酸补充或等同物(MTX治疗的强制共同给药)。

[0354] 如果分配到抗GM-CSF,则对于在第0、2、6、10、14、18和22周中给予研究药物,在诊所中在参与受试者就诊时给予所有研究药物。对于在第0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20和22周给予研究药物,分配服用阿达木单抗的受试者将到诊所就诊。

[0355] 表1:给予的剂量

治疗组	剂量	治疗描述
注射用抗 GM-CSF 溶液剂	150 mg/ml	1 ml 皮下注射
阿达木单抗预灌装注射器	40mg	皮下注射

功效测量

MRI

在基线和第6、12和24周,进行优势手和腕的MRI。使用钆的接触注射之前和之后拍摄几张MRI图像。

[0356] 超声(US) Powerdoppler

在筛选和基线对优势手或优势腕进行US Powerdoppler以证实合适性的中度-重度炎症的证据。

[0357] DAS28-CRP/ESR

在筛选和基线以及在第2、6、10、12、18、24、32和40周就诊时计算DAS28-CRP评分。

[0358] 除了一般健康状况和急性期反应的度量以外,疾病活动性评分28 (DAS28)结合有关肿胀和触痛关节数目的信息。DAS28是原始DAS的修订,以28个肿胀和触痛关节的计数为基础,并用于客观地评价受试者对治疗的反应。DAS 28 CRP利用下列28个关节的关节评分:肘部、肩部、肘、腕部、掌骨-指骨I-V、近端指节间I-V和膝部。应用下式,计算IT:

$$\text{DAS28 (CRP)} = 0.56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0.014 * \text{GH} + 0.36 * \ln(\text{CRP} + 1) + 0.96$$

其中TJC—触痛关节计数,SJC=肿胀关节计数,(GH= 使用100 mm视觉模拟量表(VAS)的疾病活动性的受试者评价,其中0 = 最好,100 = 最差)和CRP= C反应蛋白(单位mg/L)。

[0359] DAS 28 ESR与DAS 28 CRP非常相似,但在其下式中利用ESR (红细胞沉降率)代替CRP。通过现场随机分配测量DAS28 (ESR)以检查合适性标准。

$$\text{DAS28 (ESR)} = 0.56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0.014 * \text{GH} + 0.70 * \ln(\text{ESR}) + 0.70$$

ESR单位mm/小时。

[0361] 美国风湿病学会(ACR)标准评价

在筛选和基线和在第2、6、10、12、18、24、32和40周就诊时进行ACR标准评价。

[0362] 包括ACR20/50/70反应速率作为在所有适当的基线后就诊(包括直到第40周的就诊)的次要功效终点。应答者定义为其从基线到第40周的改善满足以下标准的受试者:

TJC的 \geq 20/50/70%降低(66/68)。

[0363] SJC的 \geq 20/50/70%降低(66/68)。

[0364] 下列其它测量的3个中 \geq 20/50/70%降低:

患者总体和医生总体VAS和HAQ-DI

在就诊日的前7天内,患者/医生的疾病活动性总体评价记录到疾病状态。使用100 mm VAS由受试者和医生两者评价疾病活动性(其终点0 = 根本不活动,100 = 极其活跃)。受试者和医生使用电子现场装置在量表上标记这些点。

[0365] 患者的疼痛评价集中在前7天内经历的疼痛(VAS疼痛),如研究现场就诊记录的一样。通过标记电子现场装置内所包括的VAS的各个值,记录疼痛的最大强度作为HAQ-DI的一部分(100 mm线,其终点0 =根本无疼痛,100 = 极严重疼痛)。

[0366] 健康评价问卷-失能指数(HAQ-DI)问卷是受试者自评其健康状态的基础。HAQ-DI包括8组问题,包括在前7天内当进行每日简单活动时遇到的困难,例如个人卫生(洗涤和穿衣或脱衣)、室内和室外运动(步行、上楼梯、购物、拿东西)以及进食或饮水和操作每日生活所用的工具。

[0367] 此外,询问机械辅助的使用和帮手的需要。研究人员可在其评价时在不影响受试者的情况下检查录入似真性和完整性。

[0368] 在筛选和基线和在第2、6、10、12、18、24、32和40周就诊时,进行患者总体和医生总体VAS和HAQ-DI。

[0369] 在该研究中在基线和在第6、12和24周,由参与者完成EuroQoL健康问卷(EQ-5D)。

[0370] 安全性评价

可在整个试验中通过监测不良事件(AE)、身体检查、生命体征、实验室结果(血液学、血清生物化学和尿分析)、肺功能试验和心电图(ECG),进行安全性评价。另外,进行肺部症状

和病征的彻底和深入监测(包括在全部就诊时脉搏血氧定量和呼吸困难问卷和在选定时间点胸部X射线和肺功能试验),以鉴定早期阶段潜在PAP的任何病征。

<110> Takeda GmbH

<120> 用于治疗类风湿性关节炎或作为镇痛药的中和 GM-CSF 的抗体

<130> 1740

<160> 56

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 7A-701

<400> 1

[0001] Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro
1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 7B1-502

<400> 2

Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 L38-A1

<400> 3

Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp
1 5 10

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 L38-A12

<400> 4

Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro
1 5 10

[0002]

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 L38-G7

<400> 5

Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 L39-D11

<400> 6

Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 E1-37-E7

<400> 7

Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro
1 5 10

[0003]

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 M1_3-82

<400> 8

Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp
1 5 10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 Ln4p-23

<400> 9

Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser
1 5 10

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 Ln4p-28

<400> 10

Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr
1 5 10

[0004]

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 Ln4p-50

<400> 11

Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 Ln4p-65

<400> 12

Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H3 Ln4p-90

<400> 13

Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro
1 5 10

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

[0005]

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H1 7B1-502

<400> 14

Asp Tyr Leu Leu His
1 5

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-H2 7B1-502

<400> 15

Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-L1 5-306

<400> 16

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile Leu Asn

1 5 10

<210> 17

<211> 7

[0006] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-L2 5-306

<400> 17

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR-L3 5-306

<400> 18

Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg Thr
1 5

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL 5-306* L-版本

<400> 19

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

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

[0007]

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

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

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

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

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

<210> 20

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = 7A-70I 的 VH

<400> 20

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

[0008]

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = 7B1-502*的 VH

<400> 21

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

[0009] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = 3077*的 VH

<400> 22

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

[0010] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 23

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = L38-A1 的 VH

<400> 23

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0011]

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 24

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = L38-A12 的 VH

<400> 24

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

[0012]

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = L38-G7 的 VH

<400> 25

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

[0013]

Thr Arg Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 26

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = L39-D11 的 VH

<400> 26

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Thr Arg Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

[0014]

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 27

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = E1-37-E7 的 VH

<400> 27

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

[0015]

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 28

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = MI_3-82 的 VH

<400> 28

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

[0016]

<210> 29

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 - Ln4p-23 的 VH

<400> 29

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

[0017]

<210> 30

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = Ln4p-28 的 VH

<400> 30

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

[0018]

<210> 31

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = Ln4p-50 的 VH

<400> 31

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32

<211> 119

<212> PRT

[0019] <213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = Ln4p-65 的 VH

<400> 32

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

[0020]

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = Ln4p-90 的 VH

<400> 33

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 34

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链 5-306* L-版本

[0021]

<400> 34

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

[0022] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 35

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = 7B1-502*的重链

<400> 35

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0023]

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

Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

[0024]

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

[0025]

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 36

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 =7A-701*的重链

<400> 36

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

[0026] Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

[0027]

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

[0028]

<210> 37

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 - L38-A1*的重链

<400> 37

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

	Gly	Trp	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ser	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50						55					60				
	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75					80
	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90						95
	Ala	Arg	Ser	Gly	Leu	Ile	Phe	Asp	Tyr	Trp	Leu	Asp	Trp	Gly	Gln	Gly
				100						105					110	
	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
				115						120					125	
[0029]	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
	130						135						140			
	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
	145					150						155				160
	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
					165						170					175
	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
				180							185					190
	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
			195								200					205
	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
	210															220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

[0030] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 38

<211> 449

<212> PRT

[0031] <213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = L38-A12*的重链

<400> 38

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

[0032] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

[0033] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 39

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = L38-G7*的重链

<400> 39

[0034]

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Thr Arg Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

[0035]

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

[0036] Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 40

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = L39-D11*的重链

<400> 40

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

[0037]

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Thr Arg Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

[0038]

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

[0039] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 41

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = E1-37-E7*的重链

<400> 41

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Phe	Gly	Tyr	Pro	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25						30	

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

[0040]

Gly	Trp	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ser	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80

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

Ala	Arg	Ser	Gly	Leu	Ile	Asn	Leu	Gly	Met	His	Pro	Trp	Gly	Gln	Gly
			100						105					110	

Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
		115						120						125	

Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
	130						135					140			

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

[0041] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

[0042] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 42

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = M1_3-82*的重链

<400> 42

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

[0043]

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

[0044]

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

[0045]

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 43

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = Ln4p-23*的重链

<400> 43

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

[0046] Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

[0047] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

[0048]

Lys

<210> 44

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = Ln4p-28*的重链

<400> 44

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

[0049]

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

[0050] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

[0051]

<210> 45

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = Ln4p-50*的重链

<400> 45

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

[0052]

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

[0053] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 46

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = Ln4p-65*的重链

[0054]

<400> 46

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

[0055] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

[0056]

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 47

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 = Ln4p-90*的重链

<400> 47

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

[0057]

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

[0058]

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

[0059] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 48
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 具有 CDR-H3 = 3077*的重链

 <400> 48

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

[0060]

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

[0061] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

[0062]

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 49

<211> 127

<212> PRT

<213> 人 GM-CSF

<400> 49

Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val
1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
20 25 30

Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp
35 40 45

Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
50 55 60

Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
65 70 75 80

[0063]

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
115 120 125

<210> 50

<211> 127

<212> PRT

<213> 猕猴 GM-CSF

<400> 50

Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Gly Thr Gln Pro Trp Glu His Val
1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
 20 25 30

Ala Ala Glu Met Asn Lys Thr Val Glu Val Val Ser Glu Met Phe Asp
 35 40 45

Leu Gln Glu Pro Ser Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
 50 55 60

Gly Leu Gln Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
 65 70 75 80

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
 85 90 95

[0064] Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Gln Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
 100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
 115 120 125

<210> 51

<211> 127

<212> PRT

<213> 长臂猿 GM-CSF

<400> 51

Ala Pro Ser Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val
 1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
 20 25 30

Ala Ala Glu Ile Asn Glu Thr Val Glu Val Val Ser Glu Met Phe Asp
 35 40 45

Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
 50 55 60

Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
 65 70 75 80

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
 85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Ile Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
 100 105 110

[0065] Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Gly
 115 120 125

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 7B1-502 的 VH

<400> 52

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

35

40

45

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

[0066]

<210> 53

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR-H3 3077 的 VH

<400> 53

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

[0067] <210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL 5-306

<400> 54

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

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

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

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

50 55 60

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

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

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

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0068] <223> VL 5-306* V-版本

<400> 55

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

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

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

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

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

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

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

[0069] <210> 56
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CDR-H3 3077

<400> 56

Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10