

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-536327

(P2016-536327A)

(43) 公表日 平成28年11月24日(2016.11.24)

(51) Int.Cl.	F 1			テーマコード (参考)
C07K 16/22 (2006.01)	C07K	16/22	Z N A	4 C084
A61P 29/00 (2006.01)	A61P	29/00	1 O 1	4 C085
A61P 19/02 (2006.01)	A61P	19/02		4 C086
A61P 17/06 (2006.01)	A61P	17/06		4 H045
A61P 19/00 (2006.01)	A61P	19/00		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-537322 (P2016-537322)	(71) 出願人	315007891 タケダ ゲー・エム・ベー・ハー T a k e d a G m b H ドイツ国 78467 コンスタンツ ビ ューグルデン-シュトラーセ 2 B y k - G u l d e n - S t r a s s e 2, 78467 K o n s t a n z, G e r m a n y
(86) (22) 出願日	平成26年9月1日 (2014.9.1)	(74) 代理人	100114890 弁理士 アインゼル・フェリックス=ライ ンハルト
(85) 翻訳文提出日	平成28年2月22日 (2016.2.22)	(74) 代理人	100116403 弁理士 前川 純一
(86) 國際出願番号	PCT/EP2014/068489	(74) 代理人	100135633 弁理士 二宮 浩康
(87) 國際公開番号	W02015/028657		
(87) 國際公開日	平成27年3月5日 (2015.3.5)		
(31) 優先権主張番号	61/871, 904		
(32) 優先日	平成25年8月30日 (2013.8.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/871, 900		
(32) 優先日	平成25年8月30日 (2013.8.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 関節リウマチの治療における、又は、鎮痛剤としての使用のための抗体中和GM-CSF

(57) 【要約】

本発明は特定の投薬法に従った関節リウマチのような炎症性障害の治療における使用のためのGM-CSFの中和抗体及びそれを含む組成物に関する。本発明はまた、特定の投薬法に従った、疼痛、例えば関節リウマチのような炎症性障害において経験される疼痛の治療における使用のためのGM-CSFの中和抗体及びそれを含む組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量後7から21日の期間内の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量後21から35日の期間内に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて21から35日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 2】

請求項1記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 3】

請求項1又は2記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用され、

ここで患者はDMARD類、コルチコステロイド類、NSAID類、オピオイド類及び生物学的医薬品類を含む群から選択される少なくとも1種の追加的抗炎症剤を投与される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 4】

請求項1から3のいずれか1項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、

10

20

30

40

50

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
 (i v) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量、
 に従って使用され、

ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤は抗フォレート化合物から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM-CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 GM-CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 14 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量、
 に従って使用され、

ここで抗フォレート化合物がメトトレキセートである、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM-CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 GM-CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて約 14 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量、
 に従って使用され、

ここでメトトレキセートは週 1 回投与される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM-CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 GM-CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 14 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量、
 に従って使用され、

ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤は 7.5 から 25 mg、例えば 7.5 から 15 mg の投与あたり用量で週 1 回投与されるメトトレキセートである上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM-CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで

10

20

30

40

50

当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癐性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここで抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。 10

【請求項9】

関節リウマチ、SLE、乾癐性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで当該疾患では靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量後7から21日の期間内の2回目の用量の投与、 20

(iii) 当該2回目の用量後21から35日の期間内に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて21から35日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a-1) 関節リウマチ、SLE、乾癐性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に対して治療されていない患者、又は、

a-2) 関節リウマチ、SLE、乾癐性関節炎又は変形性関節症を含む炎症性疾患の群に関連する疼痛に対して治療されていない患者、又は、

a-3) 炎症性の状態に対して治療されている患者、 30

から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項10】

請求項9記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、 40

に従って使用され、

ここで患者が以下のサブグループ：

a-1) 炎症性の状態に対して、又は疼痛に対して治療されていない患者であって、更に下記：

- 以前にRAに対して治療されていないRAを有する個体、又は、

- 1回目の初期用量前少なくとも6ヶ月、1回目の初期用量前少なくとも1年、1回目の初期用量前2年、1回目の初期用量前3年、1回目の初期用量前4年、又は1回目の初期用量前5年を超える時にRAと診断された、RAに対して以前に治療されていない個体から選択される患者、又は、

a-2) RAに対する治療に加えて疼痛に対する薬物治療を受けていない、RAに対して 50

治療されている患者、

a - 3) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される炎症性の状態に対して治療されている患者であって、以下のサブグループ：

- 非生物学的医薬のDMARD治療を受けているが、以前に生物学的医薬により治療されていない患者（生物学的医薬治療未治療）、

- 抗フォレート化合物、例えばメトトレキセート又は他のDMARS及び/又はグルココルチコイドによる治療を受けている患者、

- 好中球減少症に罹患していない抗フォレート化合物、例えばメトトレキセートによる治療を受けている患者、

- 少なくとも3ヶ月メトトレキセートにより治療されている患者であって、当該患者が更にフォリン酸又は葉酸をメトトレキセート投与後の日であるがメトトレキセートを投与する日以外に投与されている患者、

- メトトレキセートにより治療されているがテオフィリン及びカフェインを含む群から選択されるアデノシン受容体拮抗剤により同時治療されていない患者、

- 7.5から25mg/週の毎週用量の初期投与の後、例えば7.5から15mg/週の毎週用量の初期投与の後、少なくとも12週間、好中球減少症を含む骨髄抑制のいずれかの兆候を伴わずメトトレキセートにより治療されている患者、

- 少なくとも1つのチミジレートシンターゼ遺伝子、ATICARトランスホルミラーゼ遺伝子、又はRFC1遺伝子における遺伝子的多形を有するメトトレキセートにより治療されている患者、

- MTHFR（メチレンテトラヒドロフォレート還元酵素遺伝子）中のC677Tにおける多形を有さない患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する少なくとも3ヶ月間メトトレキセートにより治療されている不十分に管理されたRAを有する患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する少なくとも3ヶ月間スルファサラジン、レフルノミド又はヒドロキシクロロキンから選択されるDMARD類により治療されている不十分に管理されたRAを有する患者、

- 別の非生物学的医薬のDMARD、抗フォレート化合物、メトトレキセートと組み合わせて少なくとも3ヶ月メトトレキセートにより治療されている、中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性の不十分に管理されたRAを有する患者、

- 非生物学的医薬のDMARDによる治療、抗フォレート化合物による治療、メトトレキセートによる治療に加えて生物学的医薬による治療を受けている個体の群から選択される患者であって、生物学的医薬による治療が下記：

- 化学物質拮抗剤及び抗体又はその誘導体の群から選択される抗サイトカイン拮抗剤、

- 化学物質拮抗剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるサイトカイン受容体拮抗剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるTNF-アルファ中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるIL-1中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるIL-6中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるIL-6R中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるIL-17中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるCD20中和剤、

を含む化合物群から選択される、上記患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する、生物学的医薬DMARDと組み合わせて少なくとも3ヶ月間メトトレキセートにより治療されている不十分に管理されたRAを有する患者、

から選択される上記患者、

a - 4) 下記患者サブグループ：

- 関節リウマチ以外の疾患に関連する疼痛に対して治療されている患者であって、当該疾

10

20

30

40

50

患が自己免疫疾患、神経障害又は炎症性疾患から選択される上記患者、

- 中等度 / 中等度から重度 / 重度の疾患活動性を有する生物学的医薬 D M A R D と組み合わせて少なくとも 3 ヶ月間メトトレキセートにより治療されている患者であって、ここで炎症性の疼痛が治療により不十分に管理されている上記患者、

- 非生物学的医薬の D M A R D による治療を受け、 R A の兆候及び症状が低減し、そして構造的損傷の進行が抑制されている患者であって、疼痛が持続又は緩解している上記患者、

- 進行中の炎症の兆候を有さない患者であって、関節における疼痛がなお存在している上記患者、

- メトトレキセートにおいて不十分に管理された患者、

- メトトレキセートに加えて T N F アルファ阻害剤による治療において不十分に管理された患者、

- 中等度、中等度から重度又は重度の疾患活動性を有する少なくとも 3 ヶ月間スルファサラジン、レフルノミド又はヒドロキシクロロキンから選択される D M A R D 類により治療されている不十分に管理された R A を有する患者、

- 好中球減少症に罹患していない患者；又は、

- 1 回目の初期用量より前に G M - C S F により治療されていない患者、

- 化学療法誘導血球減少症を是正するため、及び血球減少症関連の感染及び出血の易罹患性に対抗するために以前に治療されていない患者、

- 気道に問題、特に感染に関連する肺の問題を有さない患者、

から選択される個体を含む炎症性の疼痛に対して治療されている患者、

から選択される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 1 1】

請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで 2 回目の用量の投与を省略することにより 1 回目の初期用量後の用量を 2 1 から 3 5 日の間隔で、特に 2 8 日後に投与する、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで患者は中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチに罹患している上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで抗体は皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 1 4】

請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量、並びに 2 回目の用量、3 回目の用量及び場合により約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量が 1 0 から 5 0 m g の、又は 2 5 から 1 0 0 m g の、又は 5 0 から 3 0 0 m g の量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量、並びに 2 回目の用量、3 回目の用量及び場合により約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量が 2 0 m g の、又は 8 0 m g の、又は 1 5 0 m g の量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 1 6】

10

20

30

40

50

請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該抗体が配列番号 19、34、54 又は 55 に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号 20 から 33、35 から 48、52 又は 53 のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 17】

請求項 1 から 16 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその重鎖可変領域中に配列番号 1 から 13 又は 56 のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

10

【請求項 18】

請求項 1 から 17 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号 1 から 13 又は 56 におけるアミノ酸配列のいずれかに示す重鎖可変領域 C D R 3 を、配列番号 14 のアミノ酸配列に示される重鎖可変領域 C D R 1 及び配列番号 15 のアミノ酸配列に示される重鎖可変領域 C D R 2 と共に含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

20

【請求項 19】

請求項 1 から 18 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域中に配列番号 16 に示すアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 17 に示すアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 18 に示すアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

30

【請求項 20】

請求項 1 から 19 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域中に配列番号 16 に示すアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 17 に示すアミノ酸配列を有する C D R 2、及び配列番号 18 に示すアミノ酸配列を有する C D R 3 を含み、そしてその重鎖可変領域中に配列番号 14 に示すアミノ酸配列を含む C D R 1 領域、配列番号 15 に示すアミノ酸配列を有する C D R 2 領域、及び配列番号 2 に示すアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

30

【請求項 21】

配列番号 34 に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 35 に示す重鎖アミノ酸配列を含む請求項 1 から 20 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメント。

40

【請求項 22】

請求項 1 から 21 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号 1 から 48 及び / 又は 52 から 56 に示すそれぞれのアミノ酸配列と少なくとも 70 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 23】

請求項 1 から 22 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで追加的に少なくとも 1 種の鎮痛剤化合物を使用する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

50

【請求項 2 4】

請求項 1 から 2 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための中和抗霊長類 G M - C S F 抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで少なくとも 1 種の鎮痛剤化合物が経口コルチコステロイド類、グルココルチコイド類又はコデインを含む群から選択される上記抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 4 のいずれか 1 項に記載の霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントを投与することを含む患者における関節リウマチ、S L E 、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される疾患の治療方法。

10

【請求項 2 6】

請求項 2 5 に記載の方法であって、ここで関節リウマチに中等度、中等度から重度又は重度の疼痛が伴う上記方法。

【請求項 2 7】

請求項 2 5 又は 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで対象がメトトレキセート単独により、又は他の化学物質 D M A R D の少なくとも 1 種及び / 又は T N F - 阻害剤の少なくとも 1 種及び / 又は T N F とは異なるサイトカインの阻害剤の少なくとも 1 種、例えば I L - 6 R 阻害剤と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有する上記方法。

【請求項 2 8】

請求項 2 5 から 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで中和抗体又はその機能的フラグメントが皮下投与される上記方法。

20

【請求項 2 9】

請求項 2 5 から 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで先行する請求項のいずれかに記載の中和抗体又はその機能的フラグメントが少なくとも 2 1 週間にわたって少なくとも 3 、少なくとも 5 又は少なくとも 7 用量において皮下投与される上記方法。

【請求項 3 0】

請求項 2 5 から 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで治療が疲労及び / 又は睡眠障害を軽減する上記方法。

30

【請求項 3 1】

請求項 2 5 から 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで患者の疼痛の症状が治療開始後少なくとも 1 年間緩解する上記方法。

【請求項 3 2】

請求項 2 5 から 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで構造的な関節の損傷が治療開始後少なくとも 1 年間進行しない上記方法。

【請求項 3 3】

請求項 2 5 から 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで治療開始後の少なくとも 1 2 週間、例えば治療開始後少なくとも 2 4 週間に、疾患活動性 (D A S 2 8 C R P) が < 3 . 2 の D A S スコアまで低下する上記方法。

【請求項 3 4】

請求項 2 5 から 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで血清中濃度が中和抗霊長類 G M - C S F 抗体又はその機能的フラグメントの少なくとも 2 0 % 、例えば少なくとも 2 5 % 、例えば少なくとも 3 0 % 、例えば少なくとも 4 0 % 、例えば少なくとも 5 0 % をその最終投与後 7 日に含有する上記方法。

40

【請求項 3 5】

先行する請求項のいずれか 1 項に記載の中和抗体又はその機能的フラグメント又は方法であって、ここで 1 回目の用量が、場合により先行する請求項に定義した 1 回目の用量として投与される中和抗体又はその機能的フラグメントの量の 2 倍、好ましくは 4 0 m g 、 8 0 m g 、 1 6 0 m g 又は 3 0 0 m g の当該中和抗体又はその機能的フラグメントを含む当該中和抗体又はその機能的フラグメントによる負荷用量である上記中和抗体又はその機

50

能的フラグメント又は方法。

【請求項 3 6】

関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量後7から21日の期間内の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量後21から35日の期間内に投与される少なくとも更に1回の用量、

場合によりそれに引き続いて21から35日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 3 7】

請求項3 6記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 3 8】

請求項3 6又は3 7記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここで患者はDMARD類、コルチコステロイド類、NSAID類、オピオイド類及び生物学的医薬品類を含む群から選択される少なくとも1種の追加的抗炎症剤を投与される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 3 9】

請求項3 6から3 8のいずれか1項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて約14日後の2回目の用量の投与、

10

20

30

40

50

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
(i v) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量、
に従って使用され、

ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤は抗フォレート化合物から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 4 0】

請求項 3 6 から 3 9 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて約 14 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量、
に従って使用され、

ここで抗フォレート化合物がメトトレキセートである、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 4 1】

請求項 3 6 から 4 0 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて約 14 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量、
に従って使用され、

ここでメトトレキセートは週 1 回投与される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 4 2】

請求項 3 6 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて約 14 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量、
に従って使用され、

ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤は 7.5 から 25 mg、例えば 7.5 から 15 mg の投与あたり用量で週 1 回投与されるメトトレキセートである上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 4 3】

請求項 3 6 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメン

10

20

30

40

50

トであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癐性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここで抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。 10

【請求項44】

関節リウマチ、SLE、乾癐性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量後7から21日の期間内の2回目の用量の投与、 20

(iii) 当該2回目の用量後21から35日の期間内に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて21から35日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a-1) 関節リウマチ、SLE、乾癐性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に対して治療されていない患者、又は、

a-2) 関節リウマチ、SLE、乾癐性関節炎又は変形性関節症を含む炎症性疾患の群に関連する疼痛に対して治療されていない患者、又は、

a-3) 炎症性の状態に対して治療されている患者、 30

から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項45】

請求項44記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用され、 40

ここで患者が以下のサブグループ：

a-1) 炎症性の状態に対して、又は疼痛に対して治療されていない患者であって、更に下記：

- 以前にRAに対して治療されていないRAを有する個体、又は、

- 1回目の初期用量前少なくとも6ヶ月、1回目の初期用量前少なくとも1年、1回目の初期用量前2年、1回目の初期用量前3年、1回目の初期用量前4年、又は1回目の初期用量前5年を超える時にRAと診断された、RAに対して以前に治療されていない個体から選択される患者、又は、

a-2) RAに対する治療に加えて疼痛に対する薬物治療を受けていない、RAに対して 50

治療されている患者、又は、

a - 3) 関節リウマチ、S L E 、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される炎症性の状態に対して治療されている患者であって、以下のサブグループ：

- 非生物学的医薬のD M A R D 治療を受けているが、以前に生物学的医薬により治療されていない患者、

- 抗フォレート化合物、例えばメトトレキセート又は他のD M A R S 及び／又はグルココルチコイドによる治療を受けている患者、

- 好中球減少症に罹患していない抗フォレート化合物、例えばメトトレキセートによる治療を受けている患者、

- 少なくとも3ヶ月メトトレキセートにより治療されている患者であって、患者が更にフオリン酸又は葉酸をメトトレキセート投与後の日であるがメトトレキセートを投与する日以外に投与されている患者、

- メトトレキセートにより治療されているがテオフィリン及びカフェインを含む群から選択されるアデノシン受容体拮抗剤により同時治療されていない患者、

- 7.5から25m g /週の毎週用量の初期投与の後、例えば7.5から15m g /週の毎週用量の初期投与の後、少なくとも12週間、好中球減少症を含む骨髄抑制のいずれかの兆候を伴わずメトトレキセートにより治療されている患者、

- 少なくとも1つのチミジレートシンターゼ遺伝子、A I C A R トランスホルミラーゼ遺伝子、又はR F C 1 遺伝子における遺伝子的多形を有するメトトレキセートにより治療されている患者、

- M T H F R (メチレンテトラヒドロフォレート還元酵素遺伝子) 中のC 6 7 7 T における多形を有さない患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する少なくとも3ヶ月間メトトレキセートにより治療されている不十分に管理されたR A を有する患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する少なくとも3ヶ月間スルファサラジン、レフルノミド又はヒドロキシクロロキンから選択されるD M A R D 類により治療されている不十分に管理されたR A を有する患者、

- 別の非生物学的医薬のD M A R D 、例えば抗フォレート化合物、例えばメトトレキセートと組み合わせて少なくとも3ヶ月メトトレキセートにより治療されている、中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性の不十分に管理されたR A を有する患者、

- 非生物学的医薬のD M A R D による治療、抗フォレート化合物による治療、メトトレキセートによる治療に加えて生物学的医薬による治療を受けている個体の群から選択される患者であって、生物学的医薬が下記：

- 化学物質拮抗剤及び抗体又はその誘導体の群から選択される抗サイトカイン拮抗剤、

- 化学物質拮抗剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるサイトカイン受容体拮抗剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるT N F - アルファ中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるI L - 1 中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるI L - 6 中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるI L - 6 R 中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるI L - 1 7 中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるC D 2 0 中和剤、

を含む化合物群から選択される、上記患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する、生物学的医薬D M A R D と組み合わせて少なくとも3ヶ月間メトトレキセートにより治療されている不十分に管理されたR A を有する患者、

から選択される上記患者、

a - 4) 下記患者サブグループ：

10

20

30

40

50

- 関節リウマチ以外の疾患に関連する疼痛に対して治療されている患者であって、当該疾患が自己免疫疾患、神経障害又は炎症性疾患から選択される上記患者、
- 中等度 / 中等度から重度 / 重度の疾患活動性を有する生物学的医薬 D M A R D と組み合わせて少なくとも 3 ヶ月間メトトレキセートにより治療されている患者であって、ここで疼痛が治療により不十分に管理されている上記患者、
- 中等度、中等度から重度又は重度の疾患活動性を有する少なくとも 3 ヶ月間スルファサラジン、レフルノミド又はヒドロキシクロロキンから選択される D M A R D 類により治療されている不十分に管理された R A を有する患者、
- 非生物学的医薬の D M A R D による治療を受け、 R A の兆候及び症状が低減し、そして構造的損傷の進行が抑制されている患者であって、疼痛が持続又は緩解している上記患者

10

- 進行中の炎症の兆候を有さない患者であって、関節における疼痛がなお存在している上記患者、
- メトトレキセートにおいて不十分に管理された患者、
- メトトレキセートに加えて T N F アルファ阻害剤による治療において不十分に管理された患者、
- 好中球減少症に罹患していない患者；又は、
- 1 回目の初期用量より前に G M - C S F により治療されていない患者、
- 化学療法誘導血球減少症を是正するため、及び血球減少症関連の感染及び出血の易罹患性に対抗するために以前に治療されていない患者、
- 気道に問題、特に感染に関連する肺の問題を有さない患者、
から選択される個体を含む疼痛に対して治療されている患者、
から選択される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

20

【請求項 4 6】

請求項 3 6 から 4 5 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで 2 回目の用量の投与を省略することにより 1 回目の初期用量後の用量を 2 1 から 3 5 日の間隔で、特に 2 8 日の間隔で投与する、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

30

【請求項 4 7】

請求項 3 6 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛である上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 4 8】

請求項 3 6 から 4 7 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで抗体は皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

40

【請求項 4 9】

請求項 3 6 から 4 8 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量、並びに 2 回目の用量、3 回目の用量及び場合により約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量が 1 0 から 5 0 m g の、又は 2 5 から 1 0 0 m g の、又は 5 0 から 3 0 0 m g の量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 5 0】

請求項 3 6 から 4 9 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメン

50

トであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量、並びに2回目の用量、3回目の用量及び場合により約28日の間隔内に投与される更なる用量が20mgの、又は80mgの、又は150mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項51】

請求項36から50のいずれか1項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該抗体が配列番号19、34、54又は55に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号20から33、35から48、52又は53のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

10

【請求項52】

請求項36から51のいずれか1項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその重鎖可変領域中に配列番号1から13又は56のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項53】

請求項36から52のいずれか1項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号1から13又は56におけるアミノ酸配列のいずれかに示す重鎖可変領域CDR3を、配列番号14のアミノ酸配列に示される重鎖可変領域CDR1配列及び配列番号15のアミノ酸配列に示される重鎖可変領域CDR2配列と共に含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

20

【請求項54】

請求項36から53のいずれか1項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域中に配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号18に示すアミノ酸配列を含むCDR3を含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

30

【請求項55】

請求項36から54のいずれか1項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域中に配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を有するCDR2、及び配列番号18に示すアミノ酸配列を有するCDR3を含み、そしてその重鎖可変領域中に配列番号14に示すアミノ酸配列を含むCDR1領域、配列番号15に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、及び配列番号2に示すアミノ酸配列を有するCDR3を含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

40

【請求項56】

配列番号34に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号35に示す重鎖アミノ酸配列を含む請求項36から55のいずれか1項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項57】

請求項36から56のいずれか1項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号1から48及び/又は52から56に示すそれぞれのアミノ酸配列と少なくとも70%の相同性を有する

50

アミノ酸配列を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 5 8】

請求項 3 6 から 5 7 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで追加的に少なくとも 1 種の更なる鎮痛剤化合物を使用する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 5 9】

請求項 3 6 から 5 8 のいずれか 1 項に記載の使用のための中和抗靈長類 G M - C S F 抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで少なくとも 1 種の更なる鎮痛剤化合物が経口コルチコステロイド類、グルココルチコイド類又はコデインを含む群から選択される上記抗体又はその機能的フラグメント。

10

【請求項 6 0】

請求項 3 6 から 5 9 のいずれか 1 項に記載の靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントを投与することを含む、先行する請求項のいずれかに記載の患者における疼痛の治療方法。

【請求項 6 1】

請求項 6 0 に記載の方法であって、ここで疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチ、例えば中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチに関連している上記方法。

20

【請求項 6 2】

請求項 6 0 又は 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで対象がメトトレキセート単独により、又は他の化学物質 D M A R D の少なくとも 1 種及び / 又は T N F - 阻害剤の少なくとも 1 種及び / 又は T N F とは異なるサイトカインの阻害剤の少なくとも 1 種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有する上記方法。

【請求項 6 3】

請求項 6 0 から 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで中和抗体又はその機能的フラグメントが皮下投与される上記方法。

【請求項 6 4】

請求項 6 0 から 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで先行する請求項のいずれかに記載の中和抗体又はその機能的フラグメントが少なくとも 2 1 週間にわたって少なくとも 3 、例えば少なくとも 5 、例えば少なくとも 7 用量において皮下投与される上記方法。

30

【請求項 6 5】

請求項 6 0 から 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで治療が疼痛に関連する疲労及び / 又は睡眠障害を軽減する上記方法。

【請求項 6 6】

請求項 6 0 から 6 5 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで患者の疼痛の症状が治療開始後少なくとも 1 年間緩解する上記方法。

40

【請求項 6 7】

請求項 6 0 から 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで構造的な関節の損傷が治療開始後少なくとも 1 年間進行しない上記方法。

【請求項 6 8】

請求項 6 0 から 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで治療開始後の少なくとも 1 2 週間、例えば治療開始後少なくとも 2 4 週間に、疾患活動性 (D A S 2 8 C R P) が < 3 . 2 の D A S スコアまで低下する上記方法。

【請求項 6 9】

請求項 6 0 から 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで血清中濃度が中和抗靈長類 G M - C S F 抗体又はその機能的フラグメントの少なくとも 2 0 % 、例えば少なくとも 2 5 % 、例えば少なくとも 3 0 % 、例えば少なくとも 4 0 % 、例えば少なくとも 5 0

50

%をその最終投与後7日に含有する上記方法。

【請求項70】

請求項36から69のいずれか1項に記載の中和抗体又はその機能的フラグメント又は方法であって、ここで1回目の用量が、場合により先行する請求項に定義した1回目の用量として投与される中和抗体又はその機能的フラグメントの量の2倍を含む当該中和抗体又はその機能的フラグメントの負荷用量である上記中和抗体又はその機能的フラグメント又は方法。

【請求項71】

先行する請求項1から69のいずれか1項に記載の中和抗体又はその機能的フラグメント又は方法であって、ここで約250から400mg、好ましくは300mgの負荷用量を第1回の用量前約7から21日、10から18日、又は14日に投与する上記中和抗体又はその機能的フラグメント又は方法。

10

【請求項72】

休薬日を更に含む先行する請求項1から71のいずれか1項に記載の中和抗体又はその機能的フラグメント又は方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は特に関節リウマチを治療するための薬品における活性成分としての使用のためのヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の活性を中和する抗体及びその機能的フラグメントに関する。本発明は更に、そのような抗体及びその機能的フラグメントを含む医薬組成物並びにそのような医薬組成物を使用する治療を必要とする患者の治療法方に関する。本発明はまた特定の投薬による関節リウマチの治療のための医薬品の製造に関する。本発明はまた鎮痛剤中の活性成分としての使用のためのヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の活性を中和する抗体及びその機能的フラグメントに関する。本発明は更に、このような抗体及びその機能的フラグメントを含む医薬組成物並びにそのような鎮痛剤医薬組成物を使用する疼痛治療の必要な患者における疼痛治療の方法に関する。

20

【0002】

背景技術

関節リウマチ(RA)は自己抗体の存在、全身性の炎症及び小型及び中型の関節の軟骨及び骨に主に影響する持続性の滑膜炎を特徴とする自己免疫疾患である。種々の炎症細胞、例えばマクロファージ及び好中球は関節に浸潤する。これらの活性化された細胞は局所組織を損傷する大量の炎症サイトカイン及び酵素を放出する。RAにおける重要な炎症メディエーターは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)であるが、その理由は、全てRAの進行に寄与するマクロファージ、好中球、顆粒球、好酸球及び樹状細胞を含む免疫系の生得アームの活性化にそれが関与しているためである。GM-CSFの非存在は抗原誘導マウスモデルにおける関節炎発症の重症度を劇的に低下させることがわかっている。GM-CSFがRA滑膜において生産され、このサイトカインの濃度はRA滑液中で計測できるというエビデンスがあり、これが当該疾患の病因において直接又は間接的な役割を果たしていることを示唆している。更に、研究によれば、連鎖球菌細胞壁誘導関節炎の急性及び慢性マウスモデルにおける抗マウスGM-CSFモノクローナル抗体を用いたGM-CSFの全身中和の有効性が明らかにされている。他のRAモデルに関する以前の発表では、コラーゲン誘導関節炎及びメチル化ウシ血清アルブミンにより誘導された関節炎においても、中和抗GM-CSFモノクローナル抗体(mAb)による治療が疾患の重症度を低下させたのに対し、マウスへのGM-CSFの注射が疾患を悪化させたことが報告されている。更に、実験的に誘導した疾患(例えばコラーゲン誘導関節炎、例えばBischof、R.J等、Clin Exp Immunol. 2000 Feb; 119(2):361-367参照)に罹患した動物や、フェルティ症候群のような疾患を有する患者へのGM-CSFの投与は疾患の症状を悪化させる場合があることがわ

30

40

50

かっている (Hazenbergs BPC 等 ; Blood, 1989; 83: 876-82)。即ち、GM-CSF 拮抗剤を含む医薬品の投与は RA のような自己免疫疾患の一般的に使用されている治療を代替又は補足する有効な方法でありえる。

【0003】

過去数十年の間の増強された RA 対処法にも関わらず、疾患活動性を低下させる早期診断及び積極的なステップアップ療法が、疾患の進行を制御するため、及び患者を低疾患活動段階又は緩解にまで至らしめるために必須であることが明確になった。一部の治験において、緩解 / 低疾患活動性を達成できる早期 RA 患者の比率は 1 年から 2 年間に渡って 50% 程度の場合があるが、日常的臨床慣行においては緩解の数値はより低値であり、大多数の患者にとって永久的な慢性疾患である RA の治癒に成功した薬品はこれまで存在しない。従って長期治療における安定した有効性が DMARD 類及び生物学的医薬品を使用する多くの患者において望まれており、従って薬品の長期投与に渡って安全性を改善させる必要性も存在している。更に、RA 患者においては構造的関節損傷のような症状が持続し、治療により完全に消散するわけではない。従って、RA、例えば中等度、中等度から重度、又は重度の RA に罹患した患者において作用する新しい医薬品が必要とされている。

10

【0004】

RA 患者の治療における別の問題は、従来の医薬品、例えば MTX 又は他の化学物質 DMARD 類又は生物学的医薬品、例えば TNF 阻害剤がこのような個体が経験する RA の症状を十分に低減しないことが多いという点である。従って、例えば中等度、中等度から重度、又は重度の関節リウマチに罹患した患者に対して、単独又は既知の医薬品に加えて、例えば標準的な MTX 療法又は他の化学物質 DMARD 類と組み合わせて使用できる新しい医薬品が望まれている。

20

【0005】

生物学的医薬品 (バイオテクノロジーにより生産された薬剤中の活性成分)、特に種特異的ではない生物学的医薬品、例えばキメラ抗体又はヒトにおいて使用されるマウス由来抗体の使用に関連する別の問題点は非自己 / 外来抗原として認識される活性成分に対抗する免疫反応のトリガーである。従って、生物学的医薬品に対抗する免疫反応 (例えば抗薬品抗体、ADA) を誘導しない医薬品を提供する必要がある。

【0006】

上記目的は本明細書において提供される組成物、中和抗体又はその機能的フラグメント (活性成分とも称する) により、並びに、本明細書において提供される組成物及び活性成分を用いた RA 症状の治療方法により達成される。

30

【0007】

更に、本発明は疼痛の治療に関する。疼痛は火傷、切り傷のような種々異なる刺激により、又は、疾患、例えば癌、慢性疾患、例えば広範な炎症性疾患又は急性疾患、例えば頭痛により生じる場合がある。疼痛の治療は疼痛の強度に依存している。WHO は疼痛の対処法における薬品の使用に関するそのガイドラインにおいて「疼痛ラダー」という用語を導入している。当初は癌の疼痛の対処法に適用され、医療専門家はそれを異なるタイプの疼痛の治療におけるガイダンスとして使用している。WHO の勧告によれば、重度の疼痛を有さない患者はまず非オピオイド薬品、例えばパラセタモール、非ステロイド抗炎症薬 (NSAID) 又は COX-2 阻害剤により治療されるべきである。第 1 選択医薬品による治療にも関わらず疼痛が持続する場合は、弱いオピオイド類、例えばコデイン、塩酸トラマドール等を使用してよい。重度の疼痛又は苦痛を伴う疼痛に罹患した患者はオピオイド類、例えばモルヒネなどによる治療に対して一般的には良好な応答を示すが、耐容できなくなる副作用を併発する場合がある。

40

【0008】

新しい鎮痛剤、例えば制御不可能な副作用又は使用を完全に耐容不可能とする副作用、例えば重度の吐気、嘔吐、胃腸問題、眩暈等を伴わない鎮痛剤の開発が望まれ続けている。現在最も頻繁に処方されている鎮痛剤は小型有機分子である。しかしながら、現代生物学及び疼痛の根拠となる生物学的機序の理解、及び、疼痛の発生及び維持に関するエフ

50

エクター分子、表面受容体等の検出により、そのような分子を特異的にターゲティングする分子、例えばペプチド又は核酸を設計する可能性が生じた。例えば、疼痛の伝送に関する遺伝子、例えば細胞表面の侵害受容器をコードする遺伝子をスイッチオフする低分子干渉RNA(s i RNA)を提供することが可能な場合がある。別の代替法は、疼痛の発生又は伝導に直接関与する蛋白、例えば侵害受容器又はニューロン細胞の表面又は内部に発現する下流の分子を標的とすることである(例えばStoesser等、J Mol Med(2011)89:321-329参照)。

【0009】

当初は免疫系のため、又は止血のために重要であるとして発見された因子に対する受容体が、近年、末梢ニューロン細胞の表面上に発見された。WO2010/071923は10
げっ歯類GM-CSFに結合する抗体の開発及び疼痛の動物モデルにおけるその使用を開示している。霊長類、例えばヒトのGM-CSFに対する抗体は試験されていない。

【0010】

インビトロの顆粒球及びマクロファージの前駆体の生育及び分化の強力な刺激剤として当初は説明されていた顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)はタイプ1サイトカイン受容体ファミリーに属するサブユニットを有するヘテロ2量体受容体に結合する4ヘリックスバンドル構造を有する約23kDaの糖蛋白である。それは特にマクロファージ、好中球、顆粒球、好酸球及び抗原提示樹状細胞の成熟を刺激して感染に対抗する際のそれらの機能的能力を増大させる。遺伝子除去実験、即ちマウスにおける目的の遺伝子、ここではGM-CSFをサイレント化又はノックアウトする実験によれば、一部のマクロファージ集団、例えば肺の界面活性剤の排除及び特定の種類の感染又は免疫応答への応答に関するものの機能的活性を維持するためにGM-CSFが必須であることが示された。20

【0011】

GM-CSFは好中球、好酸球、マクロファージ及びより小範囲の赤血球系及び巨核球の先祖細胞に対して強力なインビトロ刺激活性を有する。遺伝子ノックアウトマウスを用いたインビオで得られた結果によれば、GM-CSFの主要な生理学的役割は成熟したマクロファージ及び顆粒球の機能的活性を維持又は刺激すること、及び免疫系に対する抗原提示を刺激することであることが示唆されている。それは樹状細胞及びマクロファージの生産に対するその直接の作用により、しかし更には、マクロファージ及び樹状細胞の上のクラスII主要組織適合性複合体及びFc受容体の発現を増大させることによっても、上記の後者を行う。30

【0012】

GM-CSFは好中球、好酸球及び単球-マクロファージの機能的活性を刺激する。これらには化学走性活性の増強、細胞接着分子の増強された発現及び増強された表面接着、及び増強された貪食活性並びにこれらの細胞のアポトーシスの抑制及び遅延が含まれる。好中球は攻撃に対抗する初動防御を行う。好中球のプログラムされた死はGM-CSFを包含する前炎症刺激により遅延し、これにより時間と場所における炎症の適切な消散が確保される。GM-CSFはまた、これらの細胞が抗体依存性細胞毒性を媒介する、そして微生物を細胞内で殺傷する能力を刺激し、これらの細胞に対する「プライミング」作用を有することにより、酸化的バースト(スーパーオキシドアニオン生成)、脱顆粒及び抗微生物剤の放出、及び化学走性のための後の刺激に対するそれらの応答を増強する。更に、GM-CSFはIL-1、G-CSF、M-CSFを包含するこれらの細胞からの二次的サイトカイン及びメディエーター、及び好中球からのロイコトリエン、並びにマクロファージからのIL-1、TNF、IL-6、G-CSF、M-CSF及びプロスタグランジンの放出を刺激する。40

【0013】

感染を回避するために必要な細胞集団の活性化及び維持においてGM-CSFが重要な役割を果たしていることは上記より明らかである。しかしながら、一部の例においてはこれらの細胞集団の活性化は望ましくない場合がある。例えば病原体が非存在の場合の上記

10

20

30

40

50

細胞系統の活性化は多くの場合急性及び／又は慢性の炎症状態をもたらし、これは極端な場合には生命を脅かす場合がある。同様にGM-CSFを用いた治療又はその過剰発現は過剰な免疫活性化をもたらす場合があり、これには疼痛が伴う場合がある。RAにおける疼痛の役割は例えばDavid Walsh and Daniel McWilliamsのCurr Pain Headache Rep (2012) 16: 509-517において考察されている。この様な場合、疼痛が低減又は除去されるようにGM-CSFの活性を中和することが望ましい場合がある。

【0014】

更に、実験的に誘導された疾患（例えばコラーゲン誘導関節炎、例えばBischof、R.J等、Clin Exp Immunol.、2000 Feb; 119 (2): 361-367参照）に罹患した動物や、フェルティ症候群のような疾患を有する患者へのGM-CSFの投与は疾患の症状を悪化させ（Hazenbergh BPC等；Blood、1989；83: 876-82）、疼痛感覚を生じさせることがわかっている。GM-CSF受容体は末梢神経細胞上、例えば侵害受容性ニューロン上に発現する。従ってGM-CSFの活性を中和又はこれに拮抗することはこのようなニューロン細胞上にもたらされるGM-CSFの刺激を妨げる場合がある。極めて疼痛性である多くの種々異なる病理学的状態又は疾患においては侵害受容をブロッキングすることが目標である。即ち、GM-CSF拮抗剤を含む医薬品の投与は一般的に使用されている疼痛治療に代わる又はそれを補足する有効な方法でありえる。

【0015】

従って、GM-CSFをターゲティングする中和抗体及びその機能的フラグメント、それを含む鎮痛剤組成物、及び、対象、例えばヒト患者、特に関節リウマチ又は他の自己免疫又は筋骨格の障害、癌、神経変性疾患、創傷、熱傷等に罹患したヒト患者における疼痛感覚を低減するためのその使用を提供することが本発明の目的である。

【0016】

本発明の別の目的は、GM-CSFをターゲティングする中和抗体及びその機能的フラグメント、メトトレキセート(MTX)単独、DMARD類と併用、MTXに加えて他の化学物質DMARD類又は1種のTNF阻害剤によって不十分に管理されたRA罹患ヒト患者の治療法において使用できる上記を含む鎮痛剤組成物を提供することである。これらのGM-CSFをターゲティングする中和抗体又はその機能的フラグメント又はそれを含む鎮痛剤組成物はRA患者の治療において従来使用されているが、場合によっては、疾患症状、例えば疼痛を低減するには、或いは疾患の緩解をもたらすには不十分である。従って、例えばDAS28CRP臨床アセスメントを用いて測定できる疾患活動性を低下させ、これにより基礎疾患、例えばRAに関連した疼痛も低減する場合に有効である薬品が必要とされている。本発明の1つの目的はこのようなGM-CSFをターゲティングする中和抗体又はその機能的フラグメント、それを含む鎮痛剤組成物を提供することである。

【0017】

本発明の他の目的は以下の通りである。

- 治療されている個体における全般的身体機能の改善；及び／又は、
- 本発明の組成物により治療されている患者における疲労の予防又は低減；及び／又は、
- 本発明の鎮痛剤組成物により治療されている患者における疲労の予防又は低減；及び／又は、
- 患者のクオリティーオブライフの改善；及び／又は、
- 作業生産性の改善；及び／又は、
- 医薬品の安全性及び耐容性の改善；及び／又は、
- 免疫原性の改善（例えば本発明の医薬品の活性成分に対抗する抗薬品抗体（ADA）、例えば中和抗体の形成の予防又は最小限化）。

【0018】

RA患者の治療における別の問題は、従来の医薬品、例えばDMARD類、例えば抗フオレート化合物、例えばMTXの単独、又は他の化学物質又は生物学的医薬品、例えばT

10

20

30

40

50

N F 阻害剤と組み合わせたものが、このような個体が経験する疼痛を十分に軽減しない点である。従って、例えば中等度から重度の関節リウマチに罹患した患者のための、単独又は既知の医薬品に追加して、例えば標準的な M T X 療法又は他の化学物質 D M A R D 類又は M T X 療法及び 1 つ以上の他の化学物質 D M A R D 類の追加的投与と組み合わせて使用できる新しい医薬品が必要とされている。

【 0 0 1 9 】

生物学的医薬品、特に種特異的ではない生物学的医薬品、例えばキメラ抗体又はヒトにおいて使用されるマウス由来抗体の使用に関連する別の問題点は、その潜在的な免疫原性である。従って生物学的医薬品に対抗して免疫反応（例えば抗薬品抗体、A D A ）を誘導することが非常にまれである医薬品を提供する必要がある。

10

【 0 0 2 0 】

上記した目的は、本明細書において提供される G M - C S F をターゲティングする中和抗体又はその機能的フラグメント、それ（活性成分とも称する）を含む鎮痛剤組成物により、並びに、本明細書において提供される鎮痛剤及び活性成分を用いた疼痛の治療方法により、達成される。

20

【 0 0 2 1 】

留意すべきは、本明細書においては、文脈が別様に明示しない限り、単数表記は複数表記も包含するものとする。即ち、例えば「抗体」に言及する場合はこのような種々異なる抗体の 1 つ以上も包含し、「方法」に言及する場合は本明細書に記載した方法から改変又はこれに代わる当業者の知る同等のステップ及び方法への言及も包含する。

20

【 0 0 2 2 】

特段の記載が無い限り、一連の要素に先立つ「少なくとも」という用語は一連における各々全ての要素を指すものと理解すべきである。当業者は、本明細書に記載した発明の特定の実施形態の多くの等価物を認識し、或いは定型的な実験のみで確認できる。このような等価物は本発明に包含されることを意図している。

30

【 0 0 2 3 】

本明細書及びそれに続く請求項の全体を通じて、文脈が別様に要求しない限り、「含む」という語、及びその変形、例えば「含んでいる」等は記載された整数又はステップ又は整数又はステップの群を包含するが、如何なる他の整数又はステップ又は整数又はステップの群も除外しない意味を有すると理解するものとする。本明細書において使用する場合、「含んでいる」という用語は「含有している」という用語と、或いは場合によっては本明細書において使用する場合、「有する」という用語と置換でき、或いは、「よりなる」と置き換えることもできる。

30

【 0 0 2 4 】

本明細書において使用する場合、複数列挙した要素の間の「及び／又は」という接続詞は、個々及び組み合わせの選択肢の両方を包含すると理解するものとする。例えば、2つの要素を「及び／又は」で結合させる場合、第 1 の選択肢は、第 2 の要素を伴わない第 1 の要素の適用を指す。第 2 の選択肢は第 1 の要素を伴わない第 2 の要素の適用を指す。第 3 の選択肢は第 1 及び第 2 の要素の同時適用を指す。これらの選択肢の何れもその意味に收まり、従って本明細書において使用される「及び／又は」という用語の要件を満足すると理解される。1つより多い選択肢の同時適用もまたその意味に收まり、従って本明細書において使用される「及び／又は」という用語の要件を満足すると理解される。

40

【 0 0 2 5 】

いくつかの文書を本明細書の文章全体を通して引用する。本明細書において引用される文書の各々（全ての特許、特許出願、科学的出版物、製造者の仕様書、取扱説明書等）は、既出又は後に記載するものに関わらず、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。参照により組み込まれる資料が本明細書と矛盾又は不一致である場合、何れのそのような資料よりも本明細書が優先する。本明細書に記載する何れの事項も、本発明が以前の発明によるそのような開示に先行する資格を有さないことの許諾と解釈してはならない。

50

【 0 0 2 6 】

発明の詳細な説明

本発明の態様は靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントに関し、ここで、当該抗体は配列番号19、34、54又は55に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号20から33、35から48、52又は53のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。可変領域の配列の何れの可能な組み合わせも本発明の範囲に明示的に包含され、例えば、配列番号19及び配列番号20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32又は33の組み合わせ、及び残りの重鎖及び軽鎖の可変領域の組み合わせが可能である。

【0027】

10

本発明はまた、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメント又はそれを含む鎮痛剤組成物に関し、ここで当該抗体は、配列番号19、34、54又は55に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号20から33、35から48、52又は53のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。可変領域の配列の何れの可能な組み合わせも本発明の範囲に明示的に包含され、例えば、例えば、配列番号19及び配列番号20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32又は33の組み合わせ、及び残りの重鎖及び軽鎖の可変領域の組み合わせが可能である。本明細書において考察する中和抗体及び機能的フラグメントの生産はWO2006/1111353に詳細に開示されており、その内容はその全体が本明細書に開示される。配列に関しては当該公開物中の配列表を参照できる。その配列識別番号は本出願における配列識別番号に相当する。

20

【0028】

本発明によれば、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号1から13又は56のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3をその重鎖可変領域に有する。

【0029】

更に、本発明によれば、GM-CSFをターゲティングする中和抗体及びその機能的フラグメント、それを含む鎮痛剤組成物は配列番号1から13又は56のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3をその重鎖可変領域に含む。

30

【0030】

本発明によれば、中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号1から13又は56のアミノ酸配列のいずれかに示す重鎖可変領域CDR3配列を配列番号14のアミノ酸配列に示す重鎖可変領域CDR1配列及び配列番号15のアミノ酸配列に示す重鎖可変領域CDR2と共に含む。

【0031】

本発明によれば、GM-CSFをターゲティングする中和抗体及びその機能的フラグメント、それを含む鎮痛剤組成物は、その重鎖内に、配列番号1から13又は56のアミノ酸配列のいずれかに示す可変領域CDR3配列を配列番号14のアミノ酸配列に示す重鎖可変領域CDR1配列及び配列番号15のアミノ酸配列に示す重鎖可変領域CDR2と共に含む。

40

【0032】

本発明によれば、中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域内に、配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を含むCDR2及び配列番号18に示すアミノ酸配列を含むCDR3を有する。

【0033】

本発明によれば、GM-CSFをターゲティングする中和抗体及びその機能的フラグメント、それを含む鎮痛剤組成物はその軽鎖可変領域内に、配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を含むCDR2及び配列番号18に示すアミノ酸配列を含むCDR3を含む。

【0034】

50

本発明によれば、中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域に配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を有するCDR2及び配列番号18に示すアミノ酸配列を有するCDR3を有し；そしてその重鎖可変領域に配列番号14に示すアミノ酸配列を含むCDR1領域、配列番号15に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域及び配列番号1から13又は56のいずれかに示すアミノ酸配列を有するCDR3を含む。

【0035】

本発明によれば、GM-CSFをターゲティングする中和抗体及びその機能的フラグメント、それを含む鎮痛剤組成物はその軽鎖可変領域に配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を有するCDR2及び配列番号18に示すアミノ酸配列を有するCDR3を含み；そしてその重鎖可変領域に配列番号14に示すアミノ酸配列を含むCDR1領域、配列番号15に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域及び配列番号1から13又は56のいずれかに示すアミノ酸配列を有するCDR3を含む。

10

【0036】

好ましい実施形態においては、GM-CSFをターゲティングする中和抗体及びその機能的フラグメント、それを含む鎮痛剤組成物は、その軽鎖可変領域に配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を有するCDR2及び配列番号18に示すアミノ酸配列を有するCDR3を含み；そしてその重鎖可変領域に配列番号14に示すアミノ酸配列を含むCDR1領域、配列番号15に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域及び配列番号2に示すアミノ酸配列を有するCDR3を含む。

20

【0037】

本発明によれば、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号34に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号35から48のいずれかに示す重鎖アミノ酸配列を含む。

【0038】

本発明によれば、GM-CSFをターゲティングする中和抗体及びその機能的フラグメント、又はそれを含む鎮痛剤組成物は、その軽鎖に配列番号34に示すアミノ酸配列、及び配列番号35から48のいずれかに示す重鎖アミノ酸配列を含む。

30

【0039】

更に好ましい実施形態においては、GM-CSFをターゲティングする中和抗体及びその機能的フラグメント、又はそれを含む鎮痛剤組成物は、その軽鎖に配列番号34に示すアミノ酸配列、及び配列番号35に示す重鎖アミノ酸配列を含む。

【0040】

本発明によれば、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号1から48及び/又は52から56のいずれかに示すそれぞれのアミノ酸配列に対して少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%の相同性を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0041】

本発明によれば、GM-CSFをターゲティングする中和抗体及びその機能的フラグメント、それを含む鎮痛剤組成物は配列番号1から48及び/又は52から56のいずれかに示すそれぞれのアミノ酸配列に対して少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0042】

本発明によれば、対象におけるRA症状の治療における使用のための上記した中和抗靈長類GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントが提供される。好ましくは、対象は哺乳類、より好ましくはヒト患者である。他の好ましい実施形態においては、本発明による対象におけるRA症状の治療における使用のための中和抗靈長類GM-CSF抗体又はそ

50

の機能的フラグメントは少なくとも 1 種の更なる医薬品活性成分と共に（例えば同時、又はそれぞれの薬品の処方規定に従って一方がもう一方の前又は後；例えば食事の前又は後に）使用される。

【 0 0 4 3 】

本発明によれば、対象における疼痛の治療における使用のための上記した中和抗靈長類 GM - C S F 抗体又はその機能的フラグメントが提供される。好ましい実施形態においては、対象は哺乳類、例えばヒトである。他の好ましい実施形態においては、本発明による対象における疼痛の治療における使用のための中和抗靈長類 GM - C S F 抗体又はその機能的フラグメントは少なくとも 1 種の更なる鎮痛剤化合物と共に（例えば同時、又はそれぞれの薬品の処方規定に従って一方がもう一方の前又は後、例えば食事の前又は後に）使用される。

10

【 0 0 4 4 】

本発明によれば、本発明による使用のための中和抗靈長類 GM - C S F 抗体又は機能的フラグメント又は中和抗靈長類 GM - C S F 抗体又はその機能的フラグメントを含む上記した組成物のいずれかは皮下投与のために製剤化される。このことは、製剤が皮下注射を可能とする粘度を有すること、及び、活性成分の濃度が患者のコンプライアンスを考慮するために投与用量当たり 1 回の注射で治療有効用量を注射するのに十分高いことを意味する。

20

【 0 0 4 5 】

本発明によれば、本発明による使用のための中和抗靈長類 GM - C S F 抗体又は機能的フラグメント又は中和抗靈長類 GM - C S F 抗体又はその機能的フラグメントを含む上記した鎮痛剤組成物のいずれかは皮下投与のために製剤化される。このことは、製剤が皮下注射を可能とする粘度を有すること、及び、活性成分の濃度が患者のコンプライアンスを考慮するために投与用量当たり 1 回の注射で治療有効用量を注射するのに十分高いことを意味する。

20

【 0 0 4 6 】

本発明によれば、本発明による使用のための中和抗靈長類 GM - C S F 抗体又はその機能的フラグメントはメトトレキセート、コルチコステロイド類（例えばプレドニゾロン）、オピオイド類（例えば、コデイン）、ヒドロキシクロロキン（200 mg / 日、又は > 400 mg / 日）、経口クロロキン（> 250 mg / 日）、又は他の非生物学的医薬品の D M A R D 類から選択される化合物と組み合わせて投与される。

30

【 0 0 4 7 】

更に、本発明によれば、本発明による使用のための中和抗靈長類 GM - C S F 抗体又はその機能的フラグメントをメトトレキセート又は他の非生物学的医薬品の D M A R D 類と組み合わせて使用する。10 mg / 日までの用量の経口コルチコステロイド類（例えばプレドニゾロン又はその等価物）の追加的投与も意図される。本発明によれば、オピオイド含有薬剤による治療も意図される。

30

【 0 0 4 8 】

更に、本発明によれば、本発明による使用のための中和抗靈長類 GM - C S F 抗体又はその機能的フラグメントをメトトレキセート、コルチコステロイド類（例えばプレドニゾロン）、オピオイド類（例えばコデイン）、D M A R D 類、ヒドロキシクロロキン（200 mg / 日、又は > 400 mg / 日）、経口クロロキン（> 250 mg / 日）、又は場合により他の生物学的医薬品、例えば、治療用抗体、例えばインフリキシマブ又は他の T N F 阻害剤、C D 2 0 拮抗剤、I L - 1 7 - 拮抗剤、又はI L - 6 R 阻害剤、例えばトリズマブから選択される化合物と組み合わせて投与する。

40

【 0 0 4 9 】

本発明によれば、中和抗靈長類 GM - C S F 抗体又はその機能的フラグメントは用量当たり 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、2

50

50 mg、275 mg又は300 mgの用量の皮下投与のために製剤化された活性成分として使用される。これらの用量は毎週1回、又はより短いか長い間隔で、例えば2日毎、3日毎、5日毎等、又は2週毎又は3週毎又は毎月投与してよい。用量は患者の特定の必要性に従って数週間又は数ヶ月の期間に渡って投与してよい。例えば、少なくとも3週間、6週間、12週間、24週間又はそれより長い期間に渡る投与を意図している。用量は経時的に増大させてよく、例えば1回目の注射の時より低用量（例えば1回又はそれより多い用量において少なくとも20、25又は50 mg）から開始し、そしてその後の注射では用量を増大させ、例えば2回目の注射の時には50から100 mg、例えば75又は80 mgとし、そして3回目の注射の時には約100から250 mg、例えば125から200 mg、例えば約150 mgとする。

10

【0050】

本発明によれば、用量を経時的に減少させてよく、例えば1回目の注射の時には負荷用量と称されるより高用量（例えば1回又はそれより多い用量において少なくとも150又は300 mg）から開始し、そしてその後の注射では用量を減少させ、例えば2回目の注射の時には100から250 mg、例えば125から200 mg、例えば約150 mgとし、そして3回目の注射の時には100から150 mg、例えば75から80 mgとする。

20

【0051】

本発明によれば、これらの用量を1回より多い注射において投与することが可能であるが、患者のコンプライアンスのためには1回の注射を行うことが好ましい。好ましくは、中和抗體長類GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントの用量は、第1日の1回目の初期用量として、次に、1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量として、そして次に約28日毎の更なる用量として場合により投与される、例えば20 mg用量で同一のまとめる。更に、好ましくは、用量は、第1日、第14日、そして次に28日毎に場合により投与される、例えば約80 mg用量で同一とする。更に、用量は第1日、第14日、そして次に28日毎に場合により投与される、例えば約150 mg用量で同一であってよい。更に別の実施形態においては、用量は第1日、第28日、そして次に28日毎、即ち4週間隔で投与される、例えば約20 mg、又は80 mg用量又は約150 mgで同一とする。

30

【0052】

前記セクションで言及した実施形態の別の実施形態において、所謂「負荷用量」を、上記した1回目の用量の投与前約7から21日、例えば10から18日、好ましくは14日に投与する。好ましい実施形態においては、負荷用量は1回目の用量の14日前に投与され、後の用量と同じか2倍量を含む。例えば1回目の初期用量が本明細書に記載した中和抗体又はそのフラグメント150 mgを含む場合、負荷用量は150 mgの2倍とする。場合により、負荷用量はより高用量、例えば1回目用量の3倍量であってよい。負荷用量は皮下投与してよい。投与を必要とする患者への負荷用量の投与の裏付となる論理的根拠は定常状態により早く到達することである。

40

【0053】

本明細書に記載した投薬方法の中和抗体又はそのフラグメントの2回目の用量（i i）を1回目の初期用量の投与後7から21日、場合により1回目の初期用量の投与後10から15日に投与してよい。一実施形態において、2回目の用量を1回目の初期用量の投与後の第7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又は21日、特に1回目の初期用量の投与後の第14日に投与する。

50

【0054】

本明細書に記載した投薬方法の中和抗体又はそのフラグメントの2回目の用量（i i）はまた、1回目の初期用量の投与後21から35日、場合により1回目の初期用量の投与後25から20日に投与してもよい。一実施形態において、2回目の用量を1回目の初期用量の投与後の第21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34又は35日、特に1回目の初期用量の投与後の第28日に投与する。

【 0 0 5 5 】

極めて好ましい実施形態においては、本発明による使用のための中和抗霊長類GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントは、従来処方されている用量（例えば最大25mg/週、例えば7.5mgから25mg/週、最も好ましくは15mgから25mg/週）のメトトレキセート又は他の非生物学的医薬品のDMARD類と組み合わせて使用する。

【 0 0 5 6 】

本発明によれば、本発明による使用のための中和抗霊長類GM-CSF抗体又は機能的フラグメント又は中和抗霊長類GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントを含む組成物のいずれかを皮下投与のために製剤化する。このことは、製剤が皮下注射を可能とする粘度を有し、そして更に、活性成分の濃度が患者のコンプライアンスを考慮して投与用量当たり1回の注射で治療有用量を注射するのに十分高いことを要求することを意味している。

10

【 0 0 5 7 】

更なる用量（d）は患者がRA又は疼痛、又はいずれか他の関節炎又は本明細書に記載した疼痛性の状態の治療及び/又は予防を必要としている限り、その患者に投与してよい。即ち、更なる用量（d）は本明細書に記載した疾患の症状の完全又は部分的な緩解又は軽減、例えばDAS28-CRPスコア（後述参照）の低下、又はVAS疼痛（後述）の低下が達成されるまで、患者に投与してよい。例えば、更なる用量（d）は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10週、少なくとも12週、少なくとも15週、少なくとも18週、少なくとも21週、少なくとも24週、少なくとも30週、少なくとも36週の期間に渡り、又は、少なくとも48週の期間に渡り、少なくとも1年間、又はより長く、患者に投与してよい。

20

【 0 0 5 8 】

中和抗体又はそのフラグメントをRAの予防のために使用するか、鎮痛剤として使用する場合、更なる用量（d）はこれらの適応症又は関連する症状の完全又は部分的な予防が望まれる限り、患者に投与してよい。

30

【 0 0 5 9 】

中和抗体又はそのフラグメントの投与は又、所望の効果（例えばDAS28-CRPスコア又はVAS疼痛の低下）が達成された後、中和抗体又はそのフラグメントによる治療の特定期間の後に停止してもよい。これは、抗体又はそのフラグメントの治療又は予防の効果が投与を停止した後も特定の期間持続することができるという事実による。このような「休薬日」（又は「薬品休止期」「薬物治療休止期」、「構造的治療中断」又は「戦略的治療中断」）は有害（即ち治療関連の）作用の危険性を低減する場合があり、そして、中和抗体又はそのフラグメントへの感受性を維持する場合があり、患者における一部の正常な生理学的機能の回復をもたらす場合があり、或いは患者のコンプライアンスを改善させる場合がある。

【 0 0 6 0 】

休薬日のタイミングは患者ごとに異なってよく、治療担当医による臨床評価に基づいて選択してよい。この臨床評価は中和抗体又はそのフラグメントの投与により達成される治療作用の存在及び所望の程度を考慮する場合がある。「治療」という用語に関して本明細書において定義されるいすれかの作用は休薬日を設けてよいことを示す場合がある。

40

【 0 0 6 1 】

本発明の一実施形態において、休薬日は初期のDAS28-CRPスコアの実質的低下を患者が示したときに設ける。疾患の重症度は通常はDAS28に基づいたEULAR応答基準により定義される。

【 0 0 6 2 】

DAS28は疾患活動性スコアであり、身体の28個の関節を評価して圧痛関節の数及び腫脹関節の数を求める。DAS28計算が赤血球沈降速度（ESR）ではなくC反応性蛋白（CRP）の計測を包含する場合、それはDAS28-CRPと称される。CRPは

50

ESRよりも更に直接的な炎症の尺度であると考えられており、短期の変化に対してより高感度である。CRP生成はRAにおける放射線学的進行に関連しており、RAの疾患活動性を計測するためには少なくともESRと同程度に有効であると考えられている。

【0063】

DAS28-CRP > 5.1は重度の疾患活動性を示している。中等度の疾患活動性は > 3.2 及び 5.1 の DAS28-CRP を特徴とする。低い疾患活動性は < 3.2 の DAS28-CRP を特徴とする。2.6 未満の DAS28-CRP は疾患の緩解を示している。従って、このパラメーターの実質的改善が達成されるとき、例えば低い疾患活動性又は疾患の緩解が達成されるとき、休薬日を開始してよい。或いは、患者が重度の疾患に罹患していると初期診断されていた場合、その患者が本発明による治療の後に低い疾患水準又は緩解を獲得した時点を休薬日としてよい。

10

【0064】

別の実施形態においては、休薬日は1回目（又は負荷）用量（a）の投与後、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月又は少なくとも12ヶ月に設けてよい。更に別の実施形態において、休薬日は2回目の用量（b）の投与後、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月又は少なくとも12ヶ月に設けてよい。好ましい実施形態においては、休薬日は本明細書に開示した方法のいずれかに従って最低6ヶ月治療した後に設ける。

20

【0065】

休薬日の間、患者の臨床パラメーター（例えばDAS28-CRP）を定期的に、例えば毎月、モニタリングする。臨床パラメーターが悪化した場合、例えばDAS28-CRPが上昇した場合、中和抗体又はそのフラグメントを再度患者に投与しなければならない。一実施形態において、そのような臨床パラメーターの悪化は、約25%、約35%、約45%又は約50%又はそれより高値の、例えば、> 3.2 の DAS28-CRP までの、又は疾患の緩解の場合は、2.6 超、又は更には3.2 超の DAS28-CRP までの休薬日開始時に計測した DAS28-CRP の上昇であってよい。

30

【0066】

休薬日の後、中和抗体又はそのフラグメントを本明細書に記載した投薬方法のいずれかに従って再度使用してよい。

【0067】

本発明によれば、対象におけるRA症状の治疗方法が提供され、当該方法は本発明による、そして上記定義した組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントを投与することを含む。本発明によれば、対象はヒト対象、例えばヒト患者である。

【0068】

更に、本発明によれば、対象における疼痛の治疗方法が提供され、当該方法は本発明による、そして上記に定義した鎮痛剤組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントを投与することを含む。好ましい実施形態においては、対象はヒト対象、例えばヒト患者である。

40

【0069】

本発明によれば、自己免疫疾患、例えば関節リウマチに罹患した対象の治疗方法が提供される。本発明によれば、対象における治疗方法は軽度、軽度から中等度、中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチ、例えば中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチに関連する。本発明の文脈において使用する分類は 2010 ACR / EULAR の関節リウマチ分類規準 (Arthritis & Rheumatism, Vol. 62, No. 9, Sept. 2010, pp. 2569 - 2581) に基づいている。米国リウマチ学会 (ACR) 及び欧州リウマチ学会 (EULAR) により共同出版されたこれらの分類規準は、0 と 10 の間にポイント値を設けている。疾患の重度は DAS28 の値により通常は定義される。DAS28-CRP > 5.1 は重度の疾患活動性を示している。中等度の疾患活動性は > 3.2 及び 5.1 の DAS28-CRP を特徴とする。低い疾患活動性

50

は 3.2 の D A S 2 8 - C R P を特徴とする。2.6 未満の D A S 2 8 - C R P は疾患の緩解を示している。D A S 2 8 計算が赤血球沈降速度 (E S R) ではなく C 反応性蛋白 (C R P) の計測を包含する場合、それは D A S 2 8 - C R P と称される。C R P は E S R よりもより直接的な炎症の尺度であると考えられており、短期の変化に対してより高感度である。C R P 生成は R A における放射線学的進行に関連しており、R A の疾患活動性を計測するために少なくとも E S R と同程度に有効であると考えられている。本発明の方法は 3.2 の D A S 2 8 - C R P 値未満、好ましくは少なくとも 1.2 の疾患の緩解又は緩解を誘導する。

【 0 0 7 0 】

本発明による中和抗体又はその機能的フラグメントを使用することの臨床的利益は 19 87 A C R 基準により測定した場合に少なくとも 20%、少なくとも 50% 又は少なくとも 70% の治療有効性の改善であってよく、即ち臨床的利益はそれぞれ A C R 2 0 、 A C R 5 0 又は A C R 7 0 を達成している場合がある。臨床的利益は患者の少なくとも 40 、 50 、 55 、 60 、 65 又は 70% において A C R 2 0 を達成することを含む。これは患者の少なくとも 20% 、 25% 、 30% 、 35% 又は少なくとも 40% において A C R 5 0 を達成することを含む場合がある。これは M T X 又は他の非生物学的医薬品の D M A R D 類治療により不十分に管理された R A を有する患者の少なくとも 5% 、 10% 、 15% 又は 20% において A C R 7 0 を達成することを含む場合がある。

【 0 0 7 1 】

本発明によれば、患者における炎症性疾患、例えば R A の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは 85 日間以内に 1.2 超の D A S 2 8 - C R P の低下により計測される臨床的利益をもたらし、方法は患者に G M - C S F に対する中和抗体又はその機能的フラグメントを含む組成物を投与することを含み、ここで組成物は、皮下投与により、第 1 日及び / 又は約 14 日後の同じ用量の 2 回の初期注射の後、例えば 20 m g 又は 50 m g 又は 80 m g 又は 150 m g / 月の用量で投与される。

【 0 0 7 2 】

本発明によれば、炎症性疾患、例えば R A の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは約 7 週間以内に少なくとも A C R 2 0 、少なくとも A C R 5 0 又は少なくとも A C R 7 0 の改善により計測できる臨床的利益をもたらし、方法は患者に中和抗体又はその機能的フラグメントを含む組成物を投与することを含み、ここで組成物は、例えば皮下投与により、第 1 日及び約 14 日後の同じ用量の 2 回の初期注射の後、 20 m g 又は 50 m g 又は 80 m g 又は 150 m g / 月の用量で投与される。好ましくは、治療作用は治療開始後好ましくは 2 、 3 又は 4 週間以内に検出可能である。

【 0 0 7 3 】

本発明によれば、2.6 未満の D A S 2 8 - C R P により計測される、患者における R A の緩解を誘導するための炎症性疾患、例えば R A の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであり、方法は患者に中和抗体又はその機能的フラグメントの治療有効量を含む組成物を投与することを含み、ここで組成物は皮下投与により投与され、緩解の開始は、本明細書に開示される中和抗体又はその機能的フラグメントの初期投与の約 2 週間後、少なくとも 3 週間後、少なくとも 4 週間後、少なくとも 5 週間後、少なくとも 6 週間後、少なくとも 8 週間後、少なくとも 10 週間後、又は少なくとも 12 週間後に観察される。

【 0 0 7 4 】

本発明によれば、 H A Q - D I により測定される R A 患者の身体機能の改善をもたらす炎症性疾患、例えば R A の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントを、患者に G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントを含む組成物を投与することを含む方法において使用し、ここで組成物は皮下投与により 1 ヶ月に 1 m l 中 10 から 150 m g の用量において

10

20

30

40

50

、例えば10から30mg、例えば20mgの用量で、又は50から150mgの用量で、例えば80mgの用量で、又は100から300mgの用量で、例えば150mgの用量で投与され、H A Q - D I の改善は約2週間以内、少なくとも3週間後、少なくとも4週間後、少なくとも5週間後、少なくとも6週間後、少なくとも8週間後、少なくとも10週間後、又は少なくとも12週間に達成され、例えば改善は患者のH A Q - D I スコアの少なくとも0.25の低下である。

【0075】

本発明の方法によれば、治療は疼痛に関連する疲労及び/又は睡眠障害を軽減する(Fa c i t - Fa t i g u e、M O S 睡眠スケール又はいずれか他の適切な尺度を用いて測定した場合)。

10

【0076】

本発明によれば、本発明の方法、治療は疲労及び/又は睡眠障害を軽減する(Fa c i t - Fa t i g u e、M O S 睡眠スケール又は睡眠障害の評価のための他の分類システムを用いて測定した場合)。

【0077】

本発明の方法によれば、組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントの投与は、治療開始と比較して、抗薬品抗体、中和抗薬品抗体の形成又はネイティブの抗G M - C S F 自己抗体の増大を殆ど誘導しないか、僅かに誘導するのみであり、そして少なくとも治療を中断しなければならない程度までそのような抗体を誘導することはない。

【0078】

本発明の方法によれば、炎症性疾患の治療は上記した組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントの皮下投与を含む。本発明の組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントは例えば、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg又はそれより高い用量で本発明の炎症性疾患の治療方法において皮下投与してよい。本発明の組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントを、少なくとも21週の期間に渡り、少なくとも3用量、例えば少なくとも5用量、例えば少なくとも7用量において10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mgの用量で皮下投与することを意図している。しかしながら特定の必要性及び患者の性質に従って(例えば疾患の重症度、性別、年齢、体重、使用する他の薬品等に応じて)、より少ないかより多い用量を投与することが可能である。治療期間は少なくとも21週間であってよいが、本発明の治療方法は必要に応じた長さとすることを意図している。M T X は例えば7.5から25mg/週、15から25mg/週又は7.5から15mg/週の用量において標準的な治療上の用法(例えば2000年7月の英国リウマチ学会のガイドラインで示唆されている週当たり7.5mgから25mgのM T X)に従って同時に投与することも意図している。

30

【0079】

本明細書に記載した組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントを上記した期間のいずれかであるが、間隔をあけて投与すること、例えば、2、3又は4週間、又は、1、2又は3ヶ月間、組成物又は活性成分を投与し、組成物を投与しない2、3又は4週間、又は、1、2又は3ヶ月間の間隔を用いることも可能である。同時に、上記した週当たり用量でのM T X の投与を、場合によりM T X を投与しない日の葉酸/フォリン酸の補助的投与を伴いながら、継続しなければならない。

40

【0080】

本発明の方法によれば、薬学的に許容される担体中、例えば皮下投与を可能にする薬学的に許容される担体中の本明細書に開示した組成物、又は中和抗体又はその機能的フラグ

50

メントのいずれかの投与を意図している。本発明の方法によれば、組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントの投与は12週間後に100mmVASスケール上で計測した場合に疼痛の約20%、約25%、約30%、約40%又は約50%の低下をもたらす。

【0081】

本発明の方法によれば、組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントの投与は患者への投与後、約2から4週間、例えば約2から3週間の活性成分のインビボ半減期をもたらす。

【0082】

更に、本発明の組成物と組み合わせて他の生物学的医薬品を使用することも可能であり、例えば、CD20をターゲティングするモノクローナル抗体、例えばリツキシマブ、又は他のサイトカイン又はサイトカイン受容体をターゲティングする抗体、例えばIL-6受容体をターゲティングするトリリズマブ、又は、GM-CSF受容体をターゲティングする抗体が挙げられる。

【0083】

上記の抗体又は機能的フラグメントを含む本発明の組成物又は医薬品又はその使用は本発明の実施形態である。

【0084】

上記抗体又は機能的フラグメントを含む本発明の組成物又は医薬品又はキット又はその使用は本発明の実施形態である。

【0085】

上記抗体又は機能的フラグメントを含む組成物又は医薬品又はその使用は本発明の実施形態である。

【0086】

本発明の方法及び組成物を慢性状態に起因する疼痛の治療（慢性状態の進行の抑制及び/又はそれに関連する損傷の退行を含む）のために使用してよいことを意図している。慢性状態は、例えば変形性関節症、関節リウマチ及び乾癬性関節炎のような関節の状態を包含する。例えば、本発明の方法及び組成物は関節（例えば臀部又は膝部）又は背中（例えば下背部）の変形性関節症の症状又は兆候の1つ以上を治療するために使用してよい。慢性の状態はまた、例えば、癌に関連するかそれから生じる、感染症から生じる、又は神経系から生じる疼痛（例えば神経原性の疼痛、例えば末梢神経又は神経根への加圧又はその伸長の後の末梢神経原性の疼痛、又は、発作、多発性硬化症又は脊髄などの外傷に起因するもの）を包含する慢性の疼痛のような疼痛に関連するかそれに起因する状態を包含する。慢性の状態はまた、例えば心因性の疼痛（例えば過去の疾患又は傷害又は神経系の内外の目視可能な損傷の兆候によらない疼痛）に関連するかそれより生じる状態を包含する。本発明の方法及び組成物は痛風及び脊椎関節症（強直性脊椎炎、ライター症候群、乾癬性関節症、腸疾患性の脊椎炎、若年性関節症又は若年性強直性脊椎炎、及び反応性関節症を包含する）を包含する他の関節の状態から生じる背部痛の治療のためにも使用してよい。本発明の方法及び組成物は感染性又は感染後の関節炎（淋菌性の関節炎、結核性の関節炎、ウィルス性の関節炎、真菌性の関節炎、梅毒性の関節炎及びライム病を包含する）から生じる背部痛の治療のために使用してよい。

【0087】

本発明は対象における疼痛の治療方法を提供し、疼痛は自己免疫疾患、例えば関節リウマチに関連する。本発明によれば、対象における疼痛の治療方法は軽度、軽度から中等度、中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチ、例えば中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチに関連する。本発明の文脈において使用する分類は2010 ACR/EULARの関節リウマチ分類規準（Arthritis & Rheumatism, Vol. 62, No. 9, Sept. 2010, pp. 2569 - 2581）に基づいている。米国リウマチ学会（ACR）及び欧州リウマチ学会（EULAR）により共同出版されたこれらの分類規準は、0と10の間にポイント値を設けている。疾患重症度はDAS

10

20

30

40

50

28に基づいたEULARの応答基準により通常は定義される。DAS28-CRP>5.1は重度の疾患活動性を示している。中等度の疾患活動性は>3.2及び5.1のDAS28-CRPを特徴とする。低い疾患活動性は3.2のDAS28-CRPを特徴とする。2.6未満のDAS28-CRPは疾患の緩解を示している。2.6と3.2の間のDAS28-CRPは低い疾患活動性を示している。DAS28は疾患活動性スコアであり、身体の28個の関節を評価して圧痛関節の数及び腫脹関節の数を求める。DAS28計算が赤血球沈降速度(ESR)ではなくC反応性蛋白(CRP)の計測を包含する場合、それはDAS28-CRPと称される。CRPはESRよりもより直接的な炎症の尺度であると考えられており、短期の変化に対してより高感度である。CRP生成はRAにおける放射線学的進行に関連しており、RAの疾患活動性を計測するために少なくともESRと同程度に有効であると考えられている。本発明の方法は3.2のDAS28-CRP値未満の疾患の緩解又は緩解を誘導する。

10

【0088】

発明の概要

1. 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス(SEL)、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

20

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の7から21日の期間内の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の21から35日の期間内に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて21から35日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0089】

2. 項目1記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SEL、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

30

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

40

【0090】

3. 項目1又は2記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SEL、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、

50

に従って使用され、

ここで患者は D M A R D 類、コルチコステロイド類、例えばグルココルチコイド類、N S A I D 類、オピオイド類及び生物学的医薬品類を含む群から選択される少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤を投与される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 0 9 1 】

4 . 項目 1 から 3 に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E 、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム :

- (i) 1 回目の初期用量、
- (i i) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、
- (i i i) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
- (i v) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤は抗フォレート化合物から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 0 9 2 】

5 . 項目 1 から 4 に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E 、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム :

- (i) 1 回目の初期用量、
- (i i) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、
- (i i i) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
- (i v) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここで抗フォレート化合物がメトトレキセートである、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 0 9 3 】

6 . 項目 1 から 5 に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E 、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム :

- (i) 1 回目の初期用量、
- (i i) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、
- (i i i) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
- (i v) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここでメトトレキセートは週 1 回投与される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 0 9 4 】

7 . 項目 1 から 6 に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E 、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

10

20

30

40

50

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- (i) 1回目の初期用量、
 - (ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、
 - (iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、
 - (iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、
- に従って使用され、

ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤は週当たり用量で、例えば7.5から25mg、例えば15から25mg、例えば7.5から15mgの投与あたり用量で週1回投与されるメトトレキセートである上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

10

【0095】

8. 項目1から7に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- (i) 1回目の初期用量、
 - (ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、
 - (iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、
 - (iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、
- に従って使用され、

ここで抗体は皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

20

【0096】

9. 関節リウマチ、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、SLE、乾癬性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで当該疾患において、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

30

- (i) 1回目の初期用量、
 - (ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の7から21日の期間内の2回目の用量の投与、
 - (iii) 当該2回目の用量の21から35日の期間内に投与される少なくとも更に1回の用量、
 - (iv) 場合によりそれに引き続いて21から35日の間隔内に投与される更なる用量、
- に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a-1) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に対して以前に治療されていない患者、又は、

a-2) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は変形性関節症を含む炎症性疾患の群に関連する疼痛に対して以前に治療されていない患者、又は、

a-3) 炎症性の状態に対して治療されている患者、

から選択される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

40

【0097】

9a) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症よりなる群から選択される炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであ

50

つて、

ここで当該疾患において、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a-1) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は变形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に対して以前に治療されていない患者、又は、

a-2) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は变形性関節症を含む炎症性疾患の群に関連する疼痛に対して以前に治療されていない患者、又は、

a-3) 炎症性の状態に対して治療されている患者、

から選択される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0098】

9b) 関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び变形性関節症よりなる群から選択される炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患において、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a-1) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は变形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に対して以前に治療されていない患者、又は、

a-2) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は变形性関節症を含む炎症性疾患の群に関連する疼痛に対して以前に治療されていない患者、又は、

a-3) 炎症性の状態に対して治療されている患者、

から選択される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0099】

9c) 関節リウマチに起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで当該疾患において、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、

(iii) 当該2回目の用量の28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a-1) 関節リウマチに対して以前に治療されていない患者、又は、

a-2) 関節リウマチに関連する疼痛に対して以前に治療されていない患者、又は、

10

20

30

40

50

a - 3) 関節リウマチに対して治療されている患者、
から選択される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 0 0 】

9 d) 関節リウマチに起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム :

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、
に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ :

a - 1) 関節リウマチに対して以前に治療されていない患者、又は、

a - 2) 関節リウマチに関連する炎症性の疼痛に対して以前に治療されていない患者、又
は、

a - 3) 関節リウマチに対して治療されている患者、

から選択され、

ここで患者は D M A R D 類、コルチコステロイド類、 N S A I D 類、オピオイド類及び生物学的医薬品類を含む群から選択される少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤を投与される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 0 1 】

9 e) 項目 9 d) に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは例えば、 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 7 . 5 から 1 5 m g / 週又は 1 5 から 2 5 m g / 週の用量で投与される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 0 2 】

9 f) 項目 9 e) に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 7 . 5 から 1 5 m g / 週又は 1 5 から 2 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 0 3 】

9 g) 炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目 9 a) から 9 c) に記載のものであり、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又
は

(i i) 項目 9 d) から 9 f) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 7 . 5 から 1 5 m g / 週又は 1 5 から 2 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量は 1 0 から 5 0 m g の量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 0 4 】

9 h) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する

10

20

30

40

50

中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目 9 a) から 9 c) に記載のものであり、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(i i) 項目 9 d) から 9 g) に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 7 . 5 から 1 5 m g / 週又は 1 5 から 2 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量は 2 0 m g の量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。 10

【 0 1 0 5 】

9 i) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目 9 a) から 9 c) に記載のものであり、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(i i) 項目 9 d) から 9 f) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 7 . 5 から 1 5 m g / 週又は 1 5 から 2 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、 20

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量は 2 5 から 1 0 0 m g の量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 0 6 】

9 j) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目 9 a) から 9 c) に記載のものであり、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は 30

(i i) 項目 9 d) から 9 f) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 7 . 5 から 1 5 m g / 週又は 1 5 から 2 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量は 8 0 m g の量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。 40

【 0 1 0 7 】

9 k) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目 9 a) から 9 c) に記載のものであり、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(i i) 項目 9 d) から 9 f) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 7 . 5 から 1 5 m g / 週又は 1 5 から 2 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与の 50

ために製剤化され、

ここで(i)又は(i i)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は50から300mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0108】

91) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(i i) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週又は15から25mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで(i)又は(i i)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は150mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0109】

9m) 炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(i i) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週又は15から25mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで(i)又は(i i)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は20mg、又は80mg、又は150mgの量を含み、

ここで(i)又は(i i)のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛である上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0110】

9n) 炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(i i) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週又は15から25mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで(i)又は(i i)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は20mg、又は80mg、又は150mgの量を含み、

ここで(i)又は(i i)のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

10

20

30

40

50

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号19に示す軽鎖可変領域及び配列番号21に示す重鎖可変領域、又は配列番号19及び/又は配列番号21と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列、例えば、配列番号34に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号35から48のいずれか、例えば配列番号35に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号34及び/又は配列番号35から48、例えば配列番号35と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

10

【0111】

9o) 炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週又は15から25mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

20

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は20mg、又は80mg、又は150mgの量を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号19に示す軽鎖可変領域及び配列番号21に示す重鎖可変領域、又は配列番号19及び/又は配列番号21と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列、例えば、配列番号34に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号35から48のいずれか、例えば配列番号35に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号34及び/又は配列番号35から48、例えば配列番号35と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列を含み、

30

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、対象はメトトレキセート単独により、又は他の化学物質DMARDの少なくとも1種及び/又はTNF-阻害剤の少なくとも1種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

40

【0112】

9p) 炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週又は15から25mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与さ

50

れ、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は20mg、又は80mg、又は150mgの量を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号19に示す軽鎖可変領域及び配列番号21に示す重鎖可変領域、又は配列番号19及び/又は配列番号21と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列、配列番号34に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号35から48のいずれか、例えば配列番号35に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号34及び/又は配列番号35から48、配列番号35と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、対象はメトトレキセート単独により、又はTNF-阻害剤の1種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0113】

9q)炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i)項目9a)から9c)に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii)項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週又は15から25mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与され、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は20mg、又は80mg、又は150mgの量を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号19に示す軽鎖可変領域及び配列番号21に示す重鎖可変領域、又は配列番号19及び/又は配列番号21と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列、例えば配列番号34に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号35から48のいずれか、例えば配列番号35に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号34及び/又は配列番号35から48、配列番号35と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、対象はメトトレキセート単独により、又はTNF-阻害剤の1種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

10

20

30

40

50

【0114】

9 r) 炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週又は15から25mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与され、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により異なる用量は20mg、又は80mg、又は150mgの量を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号19に示す軽鎖可変領域及び配列番号21に示す重鎖可変領域、又は配列番号19及び/又は配列番号21と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列、例えば、配列番号34に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号35から48のいずれか、例えば配列番号35に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号34及び/又は配列番号35から48、例えば配列番号35と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、対象はメトトレキセート単独により、又はTNF-阻害剤の1種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有し、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、単独又はメトトレキセート又は他の抗フオレート化合物と組み合わせた中和抗体又は機能的フラグメントの投与がTNF非応答者において24週目に50%/20%/10%又はメトトレキセート非応答者において55%/30%/10%のACR20/50/70スコアを誘導する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0115】

9s) 炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週又は15から25mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与され、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により異なる用量は20mg、又は80mg、又は150mgの量を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、靈長類GM-CSFに特異的に結合する

10

20

30

40

50

中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号 1 9 に示す軽鎖可変領域及び配列番号 2 1 に示す重鎖可変領域、又は配列番号 1 9 及び / 又は配列番号 2 1 と少なくとも 7 0 %、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、又は少なくとも 9 9 % 同一である配列、例えば、配列番号 3 4 に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 3 5 から 4 8 のいずれか、例えば配列番号 3 5 に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号 3 4 及び / 又は配列番号 3 5 から 4 8 、例えば配列番号 3 5 と少なくとも 7 0 %、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、又は少なくとも 9 9 % 同一である配列を含み、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、対象はメトトレキセート単独により、又は TNF - 阻害剤の 1 種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有し、ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、治療開始後少なくとも 1 2 週、例えば治療開始後少なくとも 2 4 週の疾患活動性 (D A S 2 8 C R P) が 3 . 2 、例えば 2 . 6 のスコアまで低下している上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 1 6 】

10 . 項目 9 a) から 9 s) のいずれかを包含する項目 9 記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで、靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム :

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、
に従って使用され、

ここで患者が以下のサブグループ :

a - 1) 炎症性の状態に対して、又は疼痛に対して治療されていない患者であって、更に下記 :

- 以前に R A に対して治療されていない R A を有する個体、又は、

- 1 回目の初期用量前少なくとも 6 ヶ月、1 回目の初期用量前少なくとも 1 年、1 回目の初期用量前 2 年、1 回目の初期用量前 3 年、1 回目の初期用量前 4 年、又は 1 回目の初期用量前 5 年を超える時に R A と診断された、 R A に対して以前に治療されていない個体から選択される患者、又は、

a - 2) R A に対する治療に加えて疼痛に対する薬物治療を受けていない、 R A に対して治療されている患者、

a - 3) 関節リウマチ、 S L E 、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性の状態に対して治療されている患者であって、以下のサブグループ :

- 非生物学的医薬品の D M A R D 治療を受けているが、以前に生物学的医薬品により治療されていない患者 (生物学的医薬品治療未治療) 、

- 抗フォレート化合物、例えばメトトレキセート又は他の D M A R S 及び / 又はグルココルチコイドによる治療を受けている患者、

- 抗フォレート化合物、例えば約 > 1 5 m g / 週の安定用量のメトトレキセートによる治療を少なくとも 1 2 週間受けており、好中球減少症に罹患していない患者、

- 少なくとも 3 ヶ月メトトレキセートにより治療されている患者であって、患者が更にフオリン酸又は葉酸をメトトレキセート投与後の日であるがメトトレキセートを投与する日以外に投与されている患者、

- メトトレキセートにより治療されているがテオフィリン及びカフェインを含む群から選択されるアデノシン受容体拮抗剤により同時治療されていない患者、

10

20

30

40

50

- 7.5 から 25 mg / 週の毎週用量の初期投与の後、例えば 7.5 から 15 mg / 週の毎週用量の初期投与の後、

少なくとも 12 週間、好中球減少症を含む骨髄抑制のいずれかの兆候を伴わずメトレキセートにより治療されている患者、

- 少なくとも 1 つのチミジレートシンターゼ遺伝子、AICAR トランスホルミラーゼ遺伝子、又は RFC1 遺伝子における遺伝子的多形を有するメトレキセートにより治療されている患者、

- MTHFR (メチレンテトラヒドロフォレート還元酵素遺伝子) 中の C677T における多形を有さない患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する少なくとも 3 ヶ月間メトレキセートにより治療されている不十分に管理された RA を有する患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する少なくとも 3 ヶ月間例えばスルファサラジン、レフルノミド又はヒドロキシクロロキンから選択される DMARD 類により治療されている不十分に管理された RA を有する患者、

- 別の非生物学的医薬品 (化学物質) の DMARD、例えば抗フォレート化合物、例えばメトレキセートと組み合わせて少なくとも 3 ヶ月メトレキセートにより治療されている、中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性の不十分に管理された RA を有する患者、

- 別の生物学的医薬品 DMARD、例えば IL-6R、IL-6 又は IL-17 の拮抗剤と組み合わせて少なくとも 3 ヶ月メトレキセートにより治療されている、中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性の不十分に管理された RA を有する患者、

- 非生物学的医薬品の DMARD による治療、例えば抗フォレート化合物による治療、例えばメトレキセートによる治療に加えて生物学的医薬品による治療を受けている個体の群から選択される患者であって、生物学的医薬品の治療が下記 :

- 化学物質拮抗剤及び抗体又はその誘導体の群から選択される抗サイトカイン拮抗剤、

- 化学物質拮抗剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるサイトカイン受容体拮抗剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択される TNF-アルファ中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択される IL-1 中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択される IL-6 中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択される IL-6R 中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択される CD20 中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択される IL-17 中和剤、を含む化合物群から選択される、上記患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する、生物学的医薬品 DMARD と組み合わせて少なくとも 3 ヶ月間メトレキセートにより治療されている不十分に管理された RA を有する患者、

から選択される上記患者、

a - 4) 下記患者サブグループ :

- 関節リウマチ以外の疾患に関連する疼痛に対して治療されている患者であって、当該疾患が自己免疫疾患、神経障害又は炎症性疾患から選択される上記患者、

- 中等度 / 中等度から重度 / 重度の疾患活動性を有する生物学的医薬品 DMARD と組み合わせて少なくとも 3 ヶ月間メトレキセートにより治療されている患者であって、ここで疼痛が治療により不十分に管理されている上記患者、

- 非生物学的医薬品の DMARD による治療を受け、RA の兆候及び症状が低減し、そして構造的損傷の進行が抑制されている患者であって、疼痛が持続又は緩解している上記患者、

- 進行中の炎症の兆候を有さない患者であって、関節における疼痛がなお存在している上記患者、

10

20

30

40

50

- メトレキセートにおいて不十分に管理された患者、
 - メトレキセートに加えてTNF阻害剤による治療において不十分に管理された患者、
 - スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン及び/又はレフルノミドにより治療されている不十分に管理された患者、
 - 好中球減少症に罹患していない患者（又は場合により癌に罹患していない）、
 - 1回目の初期用量より前にGM-CSFにより治療されていない患者、
 - 化学療法誘導血球減少症を是正するため、及び血球減少症関連の感染及び出血の易罹患性に対抗するために以前に治療されていない患者、
 - 気道に問題、特に感染に関連する肺の問題を有さない患者、
- から選択される個体を含む疼痛に対して治療されている患者、
から選択される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

10

【0117】

11. 項目1から10のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで2回目の用量の投与を省略することにより1回目の初期用量後の用量を21から35日の間隔で、特に28日の間隔で投与する、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0118】

12. 項目1から11のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで疼痛は軽度、軽度から中等度、例えば中等度、中等度から重度又は重度の疼痛である上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

20

【0119】

13. 項目1から12のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで抗体は皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0120】

14. 項目1から13のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量、並びに2回目の用量、及び場合により更なる用量が10から50mgの量、又は25から100mgの量、又は50から300mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

30

【0121】

15. 項目1から14のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量、並びに2回目の用量、及び場合により更なる用量が20mgの、又は80mgの、又は150mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

40

【0122】

16. 項目1から15のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該抗体が配列番号19、34、54又は55に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号20から33、35から48、52又は53のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、例えば当該抗体が配列番号19に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号21に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0123】

17. 項目1から16のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療にお

50

ける使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその重鎖可変領域中に配列番号1から13又は56のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0124】

18. 項目1から17のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号1から13又は56におけるアミノ酸配列のいずれかに示す重鎖可変領域CDR3配列を、配列番号14のアミノ酸配列に示される重鎖可変領域CDR1配列及び配列番号15のアミノ酸配列に示される重鎖可変領域CDR2配列と共に含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

10

【0125】

19. 項目1から18のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域中に配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号18に示すアミノ酸配列を含むCDR3を含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

20

【0126】

20. 項目1から19のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域中に配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を有するCDR2、及び配列番号18に示すアミノ酸配列を有するCDR3を含み、そしてその重鎖可変領域中に配列番号14に示すアミノ酸配列を含むCDR1領域、配列番号15に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域、及び配列番号1から13、又は56のいずれか、例えば配列番号2に示すアミノ酸配列を有するCDR3を含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

30

【0127】

21. 配列番号34に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号35から48のいずれか、例えば配列番号35に示す重鎖アミノ酸配列を含む、項目1から20のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0128】

22. 項目1から21のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号1から48及び/又は52から56に示すそれぞれのアミノ酸配列に少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%の相同性を有するアミノ酸配列を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

40

【0129】

23. 項目1から22のいずれか1項目に記載の炎症性疾患に起因する疼痛の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで追加的に少なくとも1種の更なる鎮痛剤化合物を使用する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0130】

24. 項目1から23のいずれか1項目に記載の使用のための中和抗靈長類GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで少なくとも1種の更なる鎮痛剤化合物が経口コルチコステロイド類、例えばプレドニゾロン又はコデインを含む群から選択さ

50

れる上記抗体又はその機能的フラグメント。

【0131】

25. 項目1から24のいずれか1項目に記載の靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントを投与することを含む、患者における疼痛の治疗方法。

【0132】

26. 項目25に記載の方法であって、ここで疼痛は軽度、軽度から中等度、中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチ、例えば中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチに関連している上記方法。

【0133】

27. 項目25又は26のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで対象がメトトレキセート単独により、又は他の化学物質DMARDの少なくとも1種及び/又はTNF-阻害剤の少なくとも1種及び/又はTNFとは異なるサイトカインの阻害剤の少なくとも1種、例えばIL-6R阻害剤と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有する上記方法。

10

【0134】

28. 項目25から27のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで中和抗体又はその機能的フラグメントが非経口的に、例えば皮下に投与される上記方法。

【0135】

29. 項目25から28のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで先行する項目のいずれかに記載の中和抗体又はその機能的フラグメントが少なくとも21週間にわたって少なくとも3、少なくとも5、少なくとも7用量において皮下投与される上記方法。

20

【0136】

30. 項目25から29のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで単独又はメトトレキセート又は他の抗フォレート化合物と組み合わせた中和抗体又は機能的フラグメントの投与がTNF非応答者において24週目に50%/20%/10%又はメトトレキセート非応答者において55%/30%/10%のACR20/50/70スコアを誘導する上記方法。

【0137】

31. 項目25から30のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで治療が疼痛に関連する疲労及び/又は睡眠障害を軽減する上記方法。

30

【0138】

32. 項目25から31のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで患者の疼痛の症状が治療開始後少なくとも1年間緩解する上記方法。

【0139】

33. 項目25から32のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで構造的な関節の損傷が治療開始後少なくとも1年間進行しない上記方法。

【0140】

34. 項目25から33のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで治療開始後少なくとも12週間、治療開始後少なくとも24週間に、疾患活動性(DAS28CRP)が<3.2、例えば<2.6のスコアまで低下する上記方法。

40

【0141】

35. 項目25から34のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで血清中濃度が中和抗靈長類GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントの少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%をその最終投与後7日、少なくとも14日間、例えば少なくとも21日間、少なくとも28日間含有する上記方法。

【0142】

抗体中和GM-CSFに関する好ましい態様は以下に関する。

【0143】

50

1. 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- (i) 1回目の初期用量、
- (ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量後の7から21日の期間内の2回目の用量の投与、
- (iii) 当該2回目の用量後の21から35日の期間内に投与される少なくとも更に1回の用量、
- (iv) 場合によりそれに引き続いて21から35日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0144】

2. 項目1記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- (i) 1回目の初期用量、
- (ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、
- (iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、
- (iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0145】

3. 項目1又は2記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- (i) 1回目の初期用量、
- (ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、
- (iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、
- (iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用され、

ここで患者はDMARD類、コルチコステロイド類、例えばグルココルチコイド類、NSAID類、オピオイド類及び生物学的医薬品類を含む群から選択される少なくとも1種の追加的抗炎症剤を投与される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0146】

4. 項目1から3に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- (i) 1回目の初期用量、
- (ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、
- (iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、
- (iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、

10

20

30

40

50

に従って使用され、

ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤は抗フォレート化合物から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 4 7 】

5. 項目 1 から 4 に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここで抗フォレート化合物がメトトレキセートである、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 4 8 】

6. 項目 1 から 5 に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム；

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここでメトトレキセートは週 1 回投与される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 4 9 】

7. 項目 1 から 6 に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム；

(i) 1 回目の初期用量、

(i i) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、

(i i i) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(i v) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用され、

ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤は 7 . 5 から 2 5 m g 、例えば 1 5 から 2 5 m g 、又は 7 . 5 から 1 5 m g の投与あたり用量で週 1 回投与されるメトトレキセートである上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 5 0 】

8. 項目 1 から 7 に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

10

20

30

40

50

ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- (i) 1回目の初期用量、
 - (ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、
 - (iii) 当該2回目の用量の約28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、
 - (iv) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量、
- に従って使用され、

ここで抗体は皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0151】

9. 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで当該疾患では靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- (i) 1回目の初期用量、
 - (ii) それに引き続いて当該1回目の初期用量後の7から21日の期間内の2回目の用量の投与、
 - (iii) 当該2回目の用量後の21から35日の期間内に投与される少なくとも更に1回の用量、
 - (iv) 場合によりそれに引き続いて21から35日の間隔内に投与される更なる用量、
- に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a-1) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に対して治療されていない患者、又は、

a-2) 炎症性の状態に対して治療されている患者、

から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0152】

9a) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症よりなる群から選択される炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで当該疾患において、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- (v) 1回目の初期用量、
- (vi) それに引き続いて当該1回目の初期用量の約14日後の2回目の用量の投与、
- (vii) 当該2回目の用量の28日後に投与される少なくとも更に1回の用量、
- (viii) 場合によりそれに引き続いて約28日の間隔内に投与される更なる用量に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a-1) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に対して以前に治療されていない患者、又は、

a-2) 炎症性の状態に対して治療されている患者、

から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0153】

9b) 関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症よりなる群から選択される炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで当該疾患において、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- (i) 1回目の初期用量、

10

20

30

40

50

(i i) それに引き続いて 1 回目の初期用量の約 14 日後の 2 回目の用量の投与、
 (i i i) 当該 2 回目の用量の 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
 (i v) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a - 1) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に対して以前に治療されていない患者、又は、

a - 2) 関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は変形性関節症を含む炎症性疾患の群に関連する炎症性の疼痛に対して以前に治療されていない患者、又は、

a - 3) 炎症性の状態に対して治療されている患者、

から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0154 】

9c) 関節リウマチの治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで当該疾患において、靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(v) 1 回目の初期用量、

(v i) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 14 日後の 2 回目の用量の投与、

(v i i) 当該 2 回目の用量の 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(v i i i) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a - 1) 関節リウマチに対して以前に治療されていない患者、又は、

a - 2) 関節リウマチに関連する炎症性の疼痛に対して以前に治療されていない患者、又は、

a - 3) 関節リウマチに対して治療されている患者、

から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0155 】

9d) 関節リウマチの治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又は機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(v) 1 回目の初期用量、

(v i) それに引き続いて約 14 日後の 2 回目の用量の投与、

(v i i) 当該 2 回目の用量の 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(v i i i) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

a - 1) 関節リウマチに対して以前に治療されていない患者、又は、

a - 2) 関節リウマチに関連する炎症性の疼痛に対して以前に治療されていない患者、又は、

a - 3) 関節リウマチに対して治療されている患者、

から選択され、

ここで患者は DMRD 類、コルチコステロイド類、NSAID 類、オピオイド類及び生物学的医薬品類を含む群から選択される少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤を投与される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0156 】

9e) 項目 9d) に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM - CSF

10

20

30

40

50

に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは例えば、15から25mg、又は7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週の用量で投与される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0157】

9f) 項目9e)に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは15から25mg、又は7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

10

【0158】

9g) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により異なる用量は10から50mgの用量を含むか、又は

(ii) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば15から25mg、又は7.5から15mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、ここで、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により異なる用量は10から50mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

20

【0159】

9h) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目9d)から9g)に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、15から25mg、又は7.5から25mg/週の用量、例えば7.5から15mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により異なる用量は20mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

30

【0160】

9i) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば15から25mg、又は7.5から15mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

40

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメン

50

トの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は25から100mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0161】

9j) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば15から25mg、又は7.5から15mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は80mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0162】

9k) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば15から25mg、又は7.5から15mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は50から300mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0163】

9l) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば15から25mg、又は7.5から15mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は150mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0164】

9m) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9a)から9c)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

10

20

30

40

50

(i i) 項目 9 d) から 9 f) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 1 5 から 2 5 m g 、又は 7 . 5 から 1 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量は 2 0 m g 、又は 8 0 m g 、又は 1 5 0 m g の量を含み、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛である上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

10

【 0 1 6 5 】

9 n) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目 9 a) から 9 c) に記載のものであり、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(i i) 項目 9 d) から 9 f) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 1 5 から 2 5 m g 、又は 7 . 5 から 1 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

20

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量は 2 0 m g 、又は 8 0 m g 、又は 1 5 0 m g の量を含み、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号 1 9 に示す軽鎖可変領域及び配列番号 2 1 に示す重鎖可変領域、又は配列番号 1 9 及び / 又は配列番号 2 1 と少なくとも 7 0 % 、少なくとも 7 5 % 、少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 7 % 、又は少なくとも 9 9 % 同一である配列、例えば、配列番号 3 4 に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 3 5 から 4 8 のいずれか、例えば配列番号 3 5 に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号 3 4 及び / 又は配列番号 3 5 から 4 8 、例えば配列番号 3 5 と少なくとも 7 0 % 、少なくとも 7 5 % 、少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 7 % 、又は少なくとも 9 9 % 同一である配列を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

30

【 0 1 6 6 】

9 o) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目 9 a) から 9 c) に記載のものであり、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

40

(i i) 項目 9 d) から 9 f) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 1 5 から 2 5 m g 、又は 7 . 5 から 1 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化され、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量は 2 0 m g 、又は 8 0 m g 、又は 1 5 0 m g の量を含み、

50

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号19に示す軽鎖可変領域及び配列番号21に示す重鎖可変領域、又は配列番号19及び/又は配列番号21と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列、例えば、配列番号34に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号35から48のいずれか、例えば配列番号35に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号34及び/又は配列番号35から48、例えば配列番号35と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、対象はメトトレキセート単独により、又は他の化学物質DMARDの少なくとも1種及び/又はTNF-阻害剤の少なくとも1種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0167】

9p) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9及び9a)から9c)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目9d)から9f)のいずれか1項目に記載のものであり、ここで少なくとも1種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは7.5から25mg/週の用量、例えば15から25mg、又は7.5から15mg/週の用量で投与され、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与され、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量並びに2回目の用量及び場合により更なる用量は20mg、又は80mg、又は150mgの量を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、ここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号19に示す軽鎖可変領域及び配列番号21に示す重鎖可変領域、又は配列番号19及び/又は配列番号21と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列、配列番号34に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号35から48のいずれか、例えば配列番号35に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号34及び/又は配列番号35から48、配列番号35と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、又は少なくとも99%同一である配列を含み、

ここで(i)又は(ii)のいずれかにおいて、対象はメトトレキセート単独により、又はTNF-阻害剤の1種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0168】

9q) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目9及び9a)から9c)のいずれか項目に記載のものであり、ここで靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

10

20

30

40

50

(i i) 項目 9 d) から 9 f) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 1 5 から 2 5 m g 、又は 7 . 5 から 1 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与され、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量は 2 0 m g 、又は 8 0 m g 、又は 1 5 0 m g の量を含み、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号 1 9 に示す軽鎖可変領域及び配列番号 2 1 に示す重鎖可変領域、又は配列番号 1 9 及び / 又は配列番号 2 1 と少なくとも 7 0 % 、少なくとも 7 5 % 、少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 7 % 、又は少なくとも 9 9 % 同一である配列、例えば、配列番号 3 4 に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 3 5 から 4 8 のいずれか、例えば配列番号 3 5 に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号 3 4 及び / 又は配列番号 3 5 から 4 8 、例えば配列番号 3 5 と少なくとも 7 0 % 、少なくとも 7 5 % 、少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 7 % 、又は少なくとも 9 9 % 同一である配列を含み、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、対象はメトトレキセート単独により、又は T N F - 阻害剤の 1 種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 6 9 】

9 r) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目 9 及び 9 a) から 9 c) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(i i) 項目 9 d) から 9 f) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7 . 5 から 2 5 m g / 週の用量、例えば 1 5 から 2 5 m g 、又は 7 . 5 から 1 5 m g / 週の用量で投与され、ここで靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与され、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量は 2 0 m g 、又は 8 0 m g 、又は 1 5 0 m g の量を含み、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

ここで、靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号 1 9 に示す軽鎖可変領域及び配列番号 2 1 に示す重鎖可変領域、又は配列番号 1 9 及び / 又は配列番号 2 1 と少なくとも 7 0 % 、少なくとも 7 5 % 、少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 7 % 、又は少なくとも 9 9 % 同一である配列、例えば、配列番号 3 4 に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 3 5 から 4 8 のいずれか、例えば配列番号 3 5 に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号 3 4 及び / 又は配列番号 3 5 から 4 8 、例えば配列番号 3 5 と少なくとも 7 0 % 、少なくとも 7 5 % 、少なくとも 8 0 % 、少なくとも 8 5 % 、少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 7 % 、又は少なくとも 9 9 % 同一である配列を含み、

ここで (i) 又は (i i) のいずれかにおいて、対象はメトトレキセート単独により、又

10

20

30

40

50

は TNF - 阻害剤の 1 種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有し、

ここで (i) 又は (ii) のいずれかにおいて、単独又はメトトレキセート又は他の抗フオレート化合物と組み合わせた中和抗体又は機能的フラグメントの投与が TNF 非応答者において 24 週目に 50% / 20% / 10% 又はメトトレキセート非応答者において 55% / 30% / 10% の ACR 20 / 50 / 70 スコアを誘導する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0170】

9s) 炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

(i) 項目 9 及び 9a) から 9c) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化されるか、又は

(ii) 項目 9d) から 9f) のいずれか 1 項目に記載のものであり、ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤はメトトレキセートであり、これは 7.5 から 25mg / 週の用量、例えば 15 から 25mg、又は 7.5 から 15mg / 週の用量で投与され、ここで靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与され、

ここで (i) 又は (ii) のいずれかにおいて、当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量は 20mg、又は 80mg、又は 150mg の量を含み、

ここで (i) 又は (ii) のいずれかにおいて、疼痛は中等度、中等度から重度又は重度の疼痛であり、

ここで (i) 又は (ii) のいずれかにおいて、靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが配列番号 19 に示す軽鎖可変領域及び配列番号 21 に示す重鎖可変領域、又は配列番号 19 及び / 又は配列番号 21 と少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、又は少なくとも 99% 同一である配列、例えば、配列番号 34 に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 35 から 48 のいずれか、例えば配列番号 35 に示す重鎖アミノ酸配列、又は配列番号 34 及び / 又は配列番号 35 から 48、例えば配列番号 35 と少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、又は少なくとも 99% 同一である配列を含み、

ここで (i) 又は (ii) のいずれかにおいて、対象はメトトレキセート単独により、又は TNF - 阻害剤の 1 種と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有し、

ここで (i) 又は (ii) のいずれかにおいて、治療開始後少なくとも 12 週、例えば治療開始後少なくとも 24 週の疾患活動性 (DAS 28 CRP) が 3.2、例えば 2.6 のスコアまで低下している上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0171】

10. 項目 9a) から 9s) のいずれかを包含する項目 9 に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、

ここで、靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

(i) 1 回目の初期用量、

(ii) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 14 日後の 2 回目の用量の投与、

(iii) 当該 2 回目の用量の 28 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

(iv) 場合によりそれに引き続いて約 28 日の間隔内に投与される更なる用量、
に従って使用され、

10

20

30

40

50

ここで患者が以下のサブグループ：

a - 1) 炎症性の状態に対して、又は炎症性の疼痛に対して治療されていない患者であつて、更に下記：

- 以前に R A に対して治療されていない R A を有する個体、又は、
- 1回目の初期用量前少なくとも 6 ヶ月、1回目の初期用量前少なくとも 1 年、1回目の初期用量前 2 年、1回目の初期用量前 3 年、1回目の初期用量前 4 年、又は 1 回目の初期用量前 5 年を超える時に R A と診断された、R A に対して以前に治療されていない個体から選択される患者、又は、

a - 2) R A に対する治療に加えて疼痛に対する薬物治療を受けていない、R A に対して治療されている患者、

a - 3) 関節リウマチ、S L E 、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性の状態に対して治療されている患者であつて、以下のサブグループ：

- 非生物学的医薬品の D M A R D 治療を受けているが、以前に生物学的医薬品により治療されていない患者（生物学的医薬品治療未治療）、

- 抗フォレート化合物、例えばメトトレキセート又は他の D M A R S 及び / 又はグルココルチコイドによる治療を受けている患者、

- 抗フォレート化合物、例えば約 > 1 5 m g / 週の安定用量のメトトレキセートによる治療を少なくとも 1 2 週間受けており、好中球減少症に罹患していない患者、

- 少なくとも 3 ヶ月メトトレキセートにより治療されている患者であつて、患者が更にフルオリン酸又は葉酸をメトトレキセート投与後の日であるがメトトレキセートを投与する日以外に投与されている患者、

- メトトレキセートにより治療されているがテオフィリン及びカフェインを含む群から選択されるアデノシン受容体拮抗剤により同時治療されていない患者、

- 7 . 5 から 2 5 m g / 週の毎週用量の初期投与の後、例えば 1 5 から 2 5 m g 、又は 7 . 5 から 1 5 m g / 週の毎週用量の初期投与の後、少なくとも 1 2 週間、好中球減少症を含む骨髄抑制のいずれかの兆候を伴わずメトトレキセートにより治療されている患者、

- 少なくとも 1 つのチミジレートシンターゼ遺伝子、A I C A R トランスホルミラーゼ遺伝子、又は R F C 1 遺伝子における遺伝子的多形を有するメトトレキセートにより治療されている患者、

- M T H F R (メチレンテトラヒドロフォレート還元酵素遺伝子) 中の C 6 7 7 T における多形を有さない患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する少なくとも 3 ヶ月間メトトレキセートにより治療されている不十分に管理された R A を有する患者、

- 別の非生物学的医薬品の D M A R D 、例えば抗フォレート化合物、例えばメトトレキセートと組み合わせて少なくとも 3 ヶ月メトトレキセートにより治療されている、中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性の不十分に管理された R A を有する患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する少なくとも 3 ヶ月間スルファサラジン、レフルノミド又はヒドロキシクロロキンから選択される D M A R D 類により治療されている不十分に管理された R A を有する患者、

- 非生物学的医薬品の D M A R D による治療、例えば抗フォレート化合物による治療、例えばメトトレキセートによる治療に加えて生物学的医薬品による治療を受けている個体の群から選択される患者であつて、生物学的医薬品による治療が下記：

- 化学物質拮抗剤及び抗体又はその誘導体の群から選択される抗サイトカイン拮抗剤、

- 化学物質拮抗剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるサイトカイン受容体拮抗剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択される T N F - アルファ中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択される I L - 1 中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択される I L - 6 中和剤、

10

20

30

40

50

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択される C D 2 0 中和剤、を含む化合物群から選択される、上記患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する、生物学的医薬品 D M A R D と組み合わせて少なくとも 3 ヶ月間メトトレキセートにより治療されている不十分に管理された R A を有する患者、
から選択される上記患者、

a - 4) 下記患者サブグループ :

- 関節リウマチ以外の疾患に関連する疼痛に対して治療されている患者であって、当該疾患が自己免疫疾患、神経障害又は炎症性疾患から選択される上記患者、

- 中等度 / 中等度から重度 / 重度の疾患活動性を有する生物学的医薬品 D M A R D と組み合わせて少なくとも 3 ヶ月間メトトレキセートにより治療されている患者であって、ここで炎症性の疼痛が治療により不十分に管理されている上記患者、

- 非生物学的医薬品の D M A R D による治療を受け、R A の兆候及び症状が低減し、そして構造的損傷の進行が抑制されている患者であって、疼痛が持続又は緩解している上記患者、

- 進行中の炎症の兆候を有さない患者であって、関節における疼痛がなお存在している上記患者、

- メトトレキセートにおいて不十分に管理された患者、

- メトトレキセートに加えて T N F アルファ阻害剤による治療において不十分に管理された患者、

- スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン及び / 又はレフルノミド又は他の D M A R D 類により治療されている不十分に管理された患者、

- 好中球減少症又は癌に罹患していない患者、

- 1 回目の初期用量より前 (t = d 0) に G M - C S F により治療されていない患者、

- 化学療法誘導血球減少症を是正するため、及び血球減少症関連の感染及び出血の易罹患性に対抗するために以前に治療されていない患者、

- 気道に問題、特に感染に関連する肺の問題を有さない患者、

から選択される個体を含む炎症性の疼痛に対して治療されている患者、

から選択される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 7 2 】

1 1 . 項目 1 から 1 0 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで 2 回目の用量の投与を省略することにより 1 回目の初期用量後の用量を 2 1 から 3 5 日の間隔で、場合により 2 8 日の間隔で投与する、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 7 3 】

1 2 . 項目 1 から 1 1 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで抗体は皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 7 4 】

1 3 . 項目 1 から 1 2 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量、並びに 2 回目の用量及び場合により更なる用量が 1 0 から 5 0 m g の量、又は 2 5 から 1 0 0 m g の量、又は 5 0 から 3 0 0 m g の量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0 1 7 5 】

1 4 . 項目 1 から 1 3 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントの 1 回目の初期用量、並びに 2 回目の

10

20

30

40

50

用量及び場合により更なる用量が 20 mg の、又は 80 mg の、又は 150 mg の量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0176 】

15. 項目 1 から 14 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該抗体が配列番号 19、34、54 又は 55 に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号 20 から 33、35 から 48、52 又は 53 のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、例えば当該抗体が配列番号 19 に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号 21 のいずれかに示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

10

【 0177 】

16. 項目 1 から 15 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその重鎖可変領域中に配列番号 1 から 13 又は 56 のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR 3 を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0178 】

17. 項目 1 から 16 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号 1 から 13 又は 56 におけるアミノ酸配列のいずれかに示す重鎖可変領域 CDR 3 配列を、配列番号 14 のアミノ酸配列に示される重鎖可変領域 CDR 1 配列及び配列番号 15 のアミノ酸配列に示される重鎖可変領域 CDR 2 配列と共に含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

20

【 0179 】

18. 項目 1 から 17 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域中に配列番号 16 に示すアミノ酸配列を含む CDR 1、配列番号 17 に示すアミノ酸配列を含む CDR 2、及び配列番号 18 に示すアミノ酸配列を含む CDR 3 を含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

30

【 0180 】

19. 項目 1 から 18 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域中に配列番号 16 に示すアミノ酸配列を含む CDR 1、配列番号 17 に示すアミノ酸配列を有する CDR 2、及び配列番号 18 に示すアミノ酸配列を有する CDR 3 を含み、そしてその重鎖可変領域中に配列番号 14 に示すアミノ酸配列を含む CDR 1 領域、配列番号 15 に示すアミノ酸配列を有する CDR 2 領域、及び配列番号 1 から 13 又は 56 のいずれか、例えば配列番号 2 に示すアミノ酸配列を有する CDR 3 を含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

40

【 0181 】

20. 配列番号 34 に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 35 から 48 のいずれか、例えば配列番号 35 に示す重鎖アミノ酸配列を含む項目 1 から 19 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメント。

【 0182 】

21. 項目 1 から 20 のいずれか 1 項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類 GM - CSF に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントは配列番号 1 から 48 及び / 又は 52 から 56 のいずれかに示すそれぞれのアミノ酸配列と少なくとも 70 % の相同性を有する

50

アミノ酸配列を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0183】

22. 項目1から21のいずれか1項目に記載の炎症性疾患の治療における使用のための靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで追加的に少なくとも更なる1種の鎮痛剤化合物を使用する上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【0184】

23. 項目1から22のいずれか1項目に記載の使用のための中和抗靈長類GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで少なくとも1種の更なる鎮痛剤化合物が経口コルチコステロイド類、例えばプレドニゾロン又はコデインを含む群から選択される上記抗体又はその機能的フラグメント。

10

【0185】

24. 項目1から23のいずれか1項目に記載の靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントを投与することを含む患者における関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患の治療方法。

【0186】

25. 項目24に記載の方法であって、ここで患者が軽度、軽度から中等度、中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチ、例えば中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチに罹患している上記方法。

20

【0187】

26. 項目24又は25のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで対象がメトトレキセート単独により、又は他の化学物質DMARDの少なくとも1種及び/又はTNF-阻害剤の少なくとも1種及び/又はTNFとは異なるサイトカインの阻害剤の少なくとも1種、例えばIL-6R阻害剤と組み合わせたメトトレキセートにより不十分に管理された中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチを有する上記方法。

【0188】

27. 項目24から26のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで中和抗体又はその機能的フラグメントが非経口で、例えば皮下に投与される上記方法。

30

【0189】

28. 項目24から27のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで先行する項目のいずれかに記載の中和抗体又はその機能的フラグメントが少なくとも21週間にわたって少なくとも3、少なくとも5又は少なくとも7用量において皮下投与される上記方法。

【0190】

29. 項目24から28のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで単独又はメトトレキセート又は他の抗フォレート化合物と組み合わせた中和抗体又は機能的フラグメントの投与がTNF非応答者において24週目に50%/20%/10%又はメトトレキセート非応答者において55%/30%/10%のACR20/50/70スコアを誘導する上記方法。

【0191】

30. 項目24から29のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで治療が疼痛に関連する疲労及び/又は睡眠障害を軽減する上記方法。

40

【0192】

31. 項目24から30のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで患者の疼痛の症状が治療開始後少なくとも1年間緩解する上記方法。

【0193】

32. 項目24から31のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで構造的な関節の損傷が治療開始後少なくとも1年間進行しない上記方法。

【0194】

33. 項目24から32のいずれか1項目に記載の方法であって、ここで治療開始後の

50

少なくとも 12 週間、治療開始後少なくとも 24 週間に、疾患活動性 (D A S 28 C R P) が <3.2、例えば <2.6 のスコアまで低下する上記方法。

【0195】

34. 項目 24 から 33 のいずれか 1 項目に記載の方法であって、ここで血清中濃度が中和抗霊長類 GM - C S F 抗体又はその機能的フラグメントの少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50% をその最終投与後 7 日、少なくとも 14 日間、例えば少なくとも 21 日間、少なくとも 28 日間含有する上記方法。

【0196】

上記した実施形態のいずれかにおいて、場合により中和抗 GM - C S F 抗体の所謂「負荷用量」として、そして好ましくは本発明の投薬法による 1 回目用量で投与される量の 2 倍量において、1 回目の用量を投与することを意図している。例えば本明細書に開示した投薬法（通常）による 1 回目用量が中和抗体又はその機能的フラグメント 150 mg の投与を含む場合、負荷用量は好ましくは 150 mg の 2 倍量で投与する。

10

【0197】

発明の詳細な説明

米国リウマチ学会 (A C R) は R A を分類するための一式の基準を提案している。一般的に使用されている基準は、A C R 1987 年改定基準である。A C R 基準に従った R A の診断は、圧痛又は腫脹関節数、こわばり、疼痛、放射線所見及び血清中リウマチ因子の計測のような、列挙された基準の最小限の数を患者が満足することを要件としている。A C R 20、A C R 50 及び A C R 70 は特に臨床治験において R A 療法の有効性を表示するための尺度として一般的に使用されている。A C R 20 は計測された A C R 基準における 20% の改善を示す。同様に、A C R 50 は計測された A C R 基準における 50% の改善を示し、そして A C R 70 は計測された A C R 基準における 70% の改善を示す。本発明の好ましい実施形態においては、中和抗体又はその機能的フラグメントは少なくとも 20%、例えば少なくとも 30%、例えば少なくとも 40%、50%、60% 又は 70% の A C R を達成する。

20

【0198】

R A 患者における機能障害の個々の患者報告尺度は健康評価質問票を用いた機能障害指数 (H A Q - D I) である。H A Q - D I スコアは患者が報告する日常作業を実施する能力としての身体機能を示し、活動を実行する場合に患者が経験する困難の程度を含む。毎日の活動を遂行する患者の能力を記録することにより、そのクオリティーオブライフの 1 つの尺度として H A Q - D I スコアを使用できる。

30

【0199】

本明細書に記載したとおり達成できる臨床的利益は以下の結果のいずれか 1 つ以上を含んでよい。

【0200】

臨床的利益は 1.2 より大きい D A S 28 - C R P の減少であってよい。D A S 28 - C R P の低下は治療した患者の少なくとも 40%、少なくとも 50% 又は少なくとも 60% において達成される場合がある。臨床的利益は本発明により使用される中和抗体又はその機能的フラグメントにより治療されていない対照患者と比較して、1.2 より大きい D A S 28 - C R P の減少を達成する患者の比率の増大を含んでよい。

40

【0201】

臨床的利益は R A の緩解を含んでよい。典型的には、緩解は 2.6 より小さい D A S 28 - C R P により定義される。本明細書に記載する通り治療された患者において、緩解の開始までの時間は、本発明による中和抗体又はその機能的フラグメントにより治療されていない患者と比較して低減する場合があり、緩解までの時間が低減する場合がある。緩解が達成されない患者において低い疾患活動性が達成されることも臨床的利益である。

【0202】

本発明によれば、治療における使用のための霊長類 GM - C S F に特異的に結合する中

50

和抗体又はその機能的フラグメントは、放射線的に計測可能な A C R 基準を改善させ、好ましくは、中和抗体又はその機能的フラグメントは少なくとも 20、例えば少なくとも 30、例えば少なくとも 40、50、60 又は 70 の A C R を達成する。

【 0 2 0 3 】

本発明の中和抗体又はその機能的フラグメントを使用することの臨床的利益は、1987 A C R 基準により測定した少なくとも 20%、少なくとも 50% 又は少なくとも 70% の治療有効性の改善であってよく、即ち臨床的利益はそれぞれ A C R 20、A C R 50 又は A C R 70 を達成してよい。臨床的利益は患者の少なくとも 40、50、55、60、65 又は 70% において A C R 20 を達成することを含む。それは患者の少なくとも 20、25、30、35 又は 40% において A C R 50 を達成することを含んでよい。それは M T X 治療単独により不十分に管理された R A を有する患者又は M T X 治療及び抗 T N F 治療により不十分に管理された R A を有する患者の少なくとも 5%、10%、15 又は 20% において A C R 70 を達成することを含んでよい。

10

【 0 2 0 4 】

R A 患者にとって特に価値のある臨床的利益の形態は毎日の活動を遂行する患者の能力の改善である。本発明の方法は H A Q - D I として知られる健康評価質問票により計測される患者の自己評価による機能障害における改善を含んでよい。以下のカテゴリ、即ち、着衣及び整髪、起床、食事、歩行、清潔状態の維持、手足の伸長、握ること、一般的な日常活動を H A Q - D I により評価する。患者はこれらの活動の一部を遂行する場合に患者が有する困難の量を報告する。各質問はカテゴリが全く困難を伴わずに遂行できる（スケール 0）か、全くできない（スケール 3）かの範囲に渡って、0 から 3 の範囲のスケールで質問する（R a m e y D R、F r i e s J F、S i n g h G. T h e H e a l t h A s s e s s m e n t Q u e s t i o n n a i r e 1995 - s t a t u s a n d r e v i e w。出典：Q u a l i t y o f L i f e a n d p h a r m a c o e c o n o m i c s i n c l i n i c a l t r i a l s。第 2 版。B S p i l k e r 編、L i p p i n c o t t - R a v e n P u b l i s h e r s 出版、P h i l a d e l p h i a、1996）。臨床的利益が H A Q - D I により測定した R A 患者の身体機能を改善させることを含む R A 患者に臨床的利益を提供することを含む方法、及びそのような方法における使用のための組成物及びキットは全て、本発明の態様である。臨床的利益は H A Q - D I により測定した R A 患者の身体機能を改善させることを含んでよい。好ましくは、H A Q - D I における統計学的に有意な改善は、本発明による治療開始後、12、10、8 又は 6 週間以内、例えば 4 週間以内、又は 2 週間以内に達成される。改善は H A Q - D I における少なくとも 0.25 の改善、即ち患者の H A Q - D I スコアの 0.25 以上の低下であってよい。好ましくは、改善は H A Q - D I スコアの少なくとも 0.30、0.40 又は 0.45 の改善である。改善は一般的に本発明の阻害剤による治療の前の患者のベースライン平均 H A Q - D I スコアを参照しながら計測する。ある群の患者を治療する場合、改善は治療された患者の少なくとも 50%、少なくとも 60% 又は少なくとも 70% において観察される場合がある。臨床的利益は本発明の阻害剤により治療されていない患者と比較して治療されている患者においてより早期に達成される場合がある。例えば、メトトレキセートと組み合わせた本発明の阻害剤により治療されている患者は、メトトレキセート単独により治療されている患者よりも早期に臨床的利益を達成する場合がある。応答開始までの時間、又は臨床的利益が達成される前の治療期間は、阻害剤により治療されていない患者と比較して少なくとも 10%、少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40% 又は少なくとも 50% 減少する場合がある。好ましくは、臨床的利益は 85 日以内に達成される。従って、例えば D A S 28 - C R P は 85 日以内に 1.2 より大きく減少する場合がある。より好ましくは、応答の開始は 2 週間以内に起こる。即ち、臨床的利益は本発明の中和抗体又はその機能的フラグメントによる治療の 14 日以内に達成される場合がある。

20

【 0 2 0 5 】

例えば D A S 28 - C R P を計測すること、及び / 又は、A C R 基準に従って臨床的利

30

40

50

益を測定すること、及び／又は、H A Q - D Iを計測することにより臨床的利益のレベルを評価するために、阻害剤による治療の過程の間及び／又はその後に患者をモニタリングしてよい。方法は臨床的利益が達成されること、例えばD A S 2 8 - C R Pにおける特定の低下及び／又はA C R 2 0 、A C R 5 0 又はA C R 7 0 の達成が満足されること、及び／又はH A Q - D Iスコアが改善することを測定することを含む。

【0206】

本発明によれば、患者における炎症性疾患、例えばR Aに起因する疼痛の治療における使用のための靈長類G M - C S Fに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは8 5日以内に1 . 2より大きいD A S 2 8 - C R Pの減少により計測される臨床的利益を提供し、方法は患者にG M - C S Fに対する中和抗体又はその機能的フラグメントを含む組成物を投与することを含み、ここで組成物は、皮下投与によりd 0日及び約1 4日後に同用量を2回初期注射した後、2 0 m g又は5 0 m g又は8 0 m g又は1 5 0 m g／月の用量で投与する。

10

【0207】

本発明によれば、炎症性疾患、例えばR Aに起因する疼痛の治療における使用のための靈長類G M - C S Fに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは約7週間以内に少なくともA C R 5 0又は少なくともA C R 7 0の改善により計測される臨床的利益を提供し、方法は患者に中和抗体又はその機能的フラグメントを含む組成物を投与することを含み、ここで組成物は非経口、例えば皮下投与によりd 0日及び約1 4日後に同用量を2回初期注射した後、2 0 m g又は5 0 m g又は8 0 m g又は1 5 0 m g／月の用量で投与する。

20

【0208】

本発明によれば、2 . 6未満のD A S 2 8 - C R Pにより計測される患者におけるR Aの緩解を誘導するための炎症性疾患、例えばR Aに起因する疼痛の治療における使用のための靈長類G M - C S Fに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントが提供され、方法は患者に中和抗体又はその機能的フラグメントの治療有効量を含む組成物を投与することを含み、ここで組成物は皮下投与により投与され、ここで緩解の開始は本明細書に開示した中和抗体又は機能的フラグメントの初期投与後約1 2週間後に観察される。

30

【0209】

本発明によれば、H A Q - D Iにより測定したR A患者の身体機能の改善をもたらす炎症性疾患、例えばR Aに起因する疼痛の治療における使用のための靈長類G M - C S Fに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは、G M - C S Fに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントを含む組成物を患者に投与することを含む方法において使用され、ここで組成物は皮下投与により、毎月1 m l中、1 0から1 5 0 m gの用量で、例えば1 0から3 0 m g、例えば2 0 m gの用量で、又は5 0から1 5 0 m gの用量で、例えば8 0 m gの用量で、又は1 0 0から3 0 0 m gの用量で、例えば1 5 0 m gの用量で投与され、ここでH A Q - D Iの改善は1 2週間以内に達成され、例えば改善は患者のH A Q - D Iスコアにおける少なくとも0 . 2 5の低下である。

【0210】

本発明によれば、中等度、中等度から重度、又は重度の関節リウマチを有する対象の治療のための本発明による方法は、メトトレキセート(M T X)単独によるか、又は少なくとも1種の他の化学物質D M A R D及び／又は少なくとも1種のT N F阻害剤と組み合わせたM T Xによるかのいずれかにより不十分に管理された患者に特に適している。

40

【0211】

本発明の文脈の範囲内において、「不十分に管理されたR A」とは、約1 2週から2 4週後に、低い疾患活動性の状態(D A S 2 8 C R P 3 . 2)に到達していないか、又は、緩解が達成されていない(D A S 2 8 C R P < 2 . 6)ことを意味する。別の特徴は、関節の破壊の進行の抑制がX線で発見できることであってよい(半年後、そしてその後は1年毎に管理されるのみである)。

【0212】

50

本発明により治療されるべき患者は、軽度、又は軽度から中等度、又は中等度から重度、又は重度の形態のRAを有する場合がある。本発明の治療の好ましい実施形態においては、患者は中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する。これらの患者は一般的に18歳より年長、例えば18から30歳、又は30から40歳、又は40から50歳、又は50歳より年長である。別の実施形態においては、患者は若年の患者であつてもよい。

【0213】

術後疼痛強度無し、軽度、中等度又は重度と報告された外科処置後の患者（膝置換、子宮摘出又は腹腔鏡下筋腫摘出）における疼痛の視覚アナログスコア（VAS）の分布によれば、疼痛VAS上の以下のカットポイント、即ち：無疼痛（0から4mm）、軽度の疼痛（5から44mm）、中等度の疼痛（45から74mm）及び重度の疼痛（75から100mm）が推奨されている（Jensen MP、Chen C、Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. J Pain 2003; 4: 407-14; Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol. 2005 Sep-Oct; 23 (5 補遺39): S77-84）。

10

【0214】

阻害剤による治療の過程の間及び／又はその後に患者をモニタリングすることにより、視覚アナログスケール（VAS）によりVAS起床時こわばり重症度のレベルを評価することができ、これにより左側に0＝無し、そして右側に10＝極めて重度となる10cmの水平線上で起床時こわばりの重症度を評価できる。

20

【0215】

重症度に関するVASによるRA患者における起床時のこわばりの計測は、応答性のエンドポイントの尺度であることがわかっている。特に起床時こわばりの低下を対象とした療法の効果を評価する臨床試験においては、重症度に関するVASを用いた起床時こわばりの測定は有用な手段であると考えられる（Vliet Vlieland TP、Zwinderman AH、Breedveld FC、Hazes JM. Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthritis clinical trials. J Clin Epidemiol. 1997 Jul; 50 (7): 757-63）。

30

【0216】

阻害剤による治療の過程の間及び／又はその後に患者をモニタリングすることにより、疲労重症度を評価するための視覚アナログスケール（VAS-F）によりVAS疲労のレベルを評価することができ、これは疲労及びエネルギーに関連する18項目よりなる。各々の線は長さ100mmであり、疲労（項目1から5及び11から18）及びエネルギー（項目6から10）である（Hewlett S、Hehir M、Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. Arthritis Rheum. 2007 Apr 15; 57 (3): 429-39）。

40

【0217】

阻害剤による治療の過程の間及び／又はその後に患者をモニタリングすることにより、神経障害性疼痛の質問票、即ち神経障害症状及び兆候の疼痛スケールのリーズ評価法の自己報告版を用いながら神経障害性疼痛のレベルを評価することができる（S-LANSS: Bennett MI、Smith BH、Torrance N、Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: vali

50

dation for use in clinical and postal research. *J Pain*. 2005 Mar; 6 (3) : 149 - 58).

【0218】

不十分に管理された疼痛とは、患者がMTX単独によるか、又は他の化学物質DMARD類又は1種のTNF阻害剤と組み合わせたMTXによるかのいずれかにより治療されている場合にRAに関連した疼痛が軽減されないことを意味する。

【0219】

本発明は筋骨格及び神経障害性の疼痛を包含する関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は変形性関節症を含むリストから選択される炎症性及び変形性の関節症と関係する疼痛の治療に関する。神経障害性の疼痛は炎症の兆候が同時に存在しない上記適応症のいずれかを有する患者に存在する場合がある。

10

【0220】

本発明の方法及び組成物は慢性状態に起因する疼痛の治療（慢性状態の進行の抑制及び/又はそれに関連する損傷の退行を含む）のために使用してよいことを意図している。慢性状態は、例えば変形性関節症、関節リウマチ及び乾癬性関節炎のような関節の状態を包含する。例えば、本発明の方法及び組成物は関節（例えば臀部又は膝部）又は背中（例えば下背部）の変形性関節症の症状又は兆候の1つ以上を治療するために使用してよい。慢性の状態はまた、例えば、癌に関連するかそれから生じる、感染症から生じる、又は神経系から生じる疼痛（例えば神経原性の疼痛、例えば末梢神経又は神経根への加圧又はその伸長の後の末梢神経原性の疼痛、又は、発作、多発性硬化症又は脊髄などの外傷に起因するもの）を包含する慢性の疼痛のような疼痛に関連するかそれに起因する状態を包含する。慢性の状態はまた、例えば心因性の疼痛（例えば過去の疾患又は傷害又は神経系の内外の目視可能な損傷の兆候によらない疼痛）に関連するかそれより生じる状態を包含する。本発明の方法及び組成物は痛風及び脊椎関節症（強直性脊椎炎、ライター症候群、乾癬性関節症、腸疾患性の脊椎炎、若年性関節症又は若年性強直性脊椎炎、及び反応性関節症を包含する）を包含する他の関節の状態から生じる背部痛の治療のためにも使用してよい。

20

【0221】

本発明の方法及び組成物は感染性又は感染後の関節炎（淋菌性の関節炎、結核性の関節炎、ウィルス性の関節炎、真菌性の関節炎、梅毒性の関節炎及びライム病を包含する）から生じる背部痛の治療のために使用してよい。

30

【0222】

本発明の方法の更に好ましい実施形態においては、治療は疼痛に関連する疲労及び/又は睡眠障害を軽減する（MOS睡眠スケール又はいずれかの他の適当なスケールを用いて測定した場合）。睡眠の問題の程度を評価することを意図しているMOS睡眠スケールは、開始、維持（例えば睡眠継続）、量、充足度、傾眠性（例えば眠気）及び呼吸障害（例えば息切れ、いびき）を包含する睡眠の6種の項目を計測する（Hays RD、Stewart AL. Sleep measures. Stewart AL & Ware JE. (編)、Measuring Functioning and Well-being: The Medical Outcomes Study Approach. Durham, NC: Duke University Press, 1992, pp. 235 - 259）。

40

【0223】

本発明の方法によれば、患者が経験する平均の疼痛は治療開始後少なくとも1年間低下する（VAS疼痛の平均変化を用いて患者により測定した場合）。

【0224】

本発明の方法によれば、構造的な関節の損傷は、本発明の治療の開始前の相当するパラメーターと比較しながら骨びらんスコア又は関節空間狭小化を測定するためにX線を用いて測定した場合に、治療開始後少なくとも1年間は進行しない。

【0225】

本発明の方法によれば、治療開始後少なくとも12週間、例えば治療開始後少なくとも

50

24週間後の疾患活動性 (DAS28 - C R P) は低下している。

一次薬効値 :

DAS28 - C R P

C R P 、血清中で計測すべき C 反応性蛋白

圧痛関節の数 (TJC) 28 関節

腫脹関節の数 (SJC) 28 関節

視覚アナログスケール上の VAS 患者全般評価疾患活動性

【0226】

本発明の方法によれば、血清中濃度は、本発明による中和抗体又はその機能的フラグメントを含む組成物の最終投与後少なくとも 7 日、少なくとも 14 日、少なくとも 21 日、例えば少なくとも 28 日、抗靈長類 GM - CSF 抗体又はその機能的フラグメントの 50 % を含有する。一般的に、血清は最終投与の 28 日後に抗靈長類 GM - CSF 抗体又はその機能的フラグメントの約 50 % を含有する。好ましくは、血清は最終投与の 21 日後に抗靈長類 GM - CSF 抗体又はその機能的フラグメントの約 50 % を含有する。抗靈長類 GM - CSF 抗体の半減期は少なくとも 21 日、又は少なくとも約 25 日又はそれより長期の場合がある。

【0227】

本発明の方法によれば、治療方法は MOS 睡眠スケール上の VAS 疲労として測定した疼痛関連疲労及び / 又は睡眠障害を軽減する。

【0228】

本発明の方法によれば、患者の疼痛の症状は治療開始後少なくとも 1 年間緩解する。

【0229】

本発明の方法によれば、構造的な関節の損傷は治療開始後少なくとも 1 年間進行しない。

【0230】

本発明の方法によれば、治療開始後少なくとも 12 週間、例えば治療開始後少なくとも 24 週間の後の疾患活動性 (DAS28 C R P) は低下している。

【0231】

その他の実施形態において、以下の臨床パラメーター、即ち : ePRO ツールインストラクション、ePRO VAS 疼痛 ; VAS 疲労、VAS 起床時こわばり ; S - LANS S スコア ; 神経障害性疼痛質問票 ; 関節 X 線、RAID + 再発質問、SF - 36 v2 を計測してよい。これらの PRO は疼痛に対する作用を研究するために毎日評価される (X 線、RAID 及び SF - 36 を除く)。

【0232】

本発明の方法によれば、疼痛の治療は上記した鎮痛剤組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントの皮下投与を含む。本発明の鎮痛剤組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントは例えば 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 又はより高値の用量において本発明の疼痛治療法において皮下投与してよい。本発明の鎮痛剤組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントは少なくとも 21 週の期間に渡り、少なくとも 3 、例えば少なくとも 5 、例えば少なくとも 7 用量において、 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 の用量で皮下投与することが好ましい。しかしながら、特定の必要性及び患者の性質に従って (例えば疾患の重症度、性別、年齢、体重、使用する他の薬品等に応じて) より少ないかより多い用量を投与することが可能である。治療期間は少なくとも 21 週間であってよいが、本発明の治療方法は必要に応じた長さとすることを意図している。MTX は例えば 7.5 から 15 mg

10

20

30

40

50

/週の用量において、標準的な治療上の用法（例えば2000年7月の英國リウマチ学会のガイドラインで示唆されている週当たり7.5mgから25mgのMTX）に従って同時に投与することも意図している。

【0233】

中和抗体又はその機能的フラグメントの本明細書に開示した鎮痛剤組成物を上記した期間のいずれか、間隔をあけて投与すること、例えば、2、3又は4週間、又は、1、2又は3ヶ月間、組成物又は活性成分を投与し、鎮痛剤組成物を投与しない2、3又は4週間、又は、1、2又は3ヶ月間の間隔を用いることも可能である。同時に、上記した週当たり用量でのMTXの投与を、場合によりMTXを投与しない日の葉酸/フォリン酸の補助的投与を伴いながら、継続しなければならない。

10

【0234】

本発明の方法によれば、GM-CSFに対する中和抗体又はその機能的フラグメントを添付の請求項に記載する用法に従って投与する。

【0235】

本発明の方法によれば、薬学的に許容される担体中、例えば皮下投与を可能にする薬学的に許容される担体中の本明細書に開示した鎮痛剤組成物のいずれか、又は中和抗体又はその機能的フラグメントの投与を意図している。本発明の方法によれば、鎮痛剤組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントの投与は12週間後に100mmVASスケール上で計測した場合に疼痛の約20%、約25%、約30%、40%又は約50%の低下をもたらす。

20

【0236】

本発明の方法によれば、鎮痛剤組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントの投与は12週間後に100mmVASスケールによる約20ポイント、約25ポイント、約30ポイント、40ポイント又は約50ポイントの疼痛の低下をもたらす。

【0237】

本発明の方法によれば、鎮痛剤組成物又は中和抗体又はその機能的フラグメントの投与は患者への投与後約2から6週間、例えば約3から4週間の活性成分のインビボ半減期をもたらす。

30

【0238】

従って、本発明の1つの態様は靈長類GM-CSFに特異的に結合してこれを中和するヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントに関する。

【0239】

「特異的に結合する」という用語又は関連する表現、例えば「特異的結合」、「特異的に結合している」、「特異的結合物」等は本明細書において使用する場合、潜在的結合相手としての種々異なる抗原の複数のプールのうち、靈長類GM-CSFのみが結合する、又は有意に結合する程度まで、靈長類GM-CSFと靈長類GM-CSFとは異なる他の潜在的抗原のいずれかの数との間で判別を行うヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントの能力を指す。本発明の意味内において、潜在的結合相手としての等しく接触可能な種々異なる抗原の複数のプールのうち、靈長類GM-CSFが、靈長類GM-CSFとは異なるいずれかの他の抗原よりも、少なくとも10倍、例えば50倍、例えば100倍かそれより大きい頻度（速度論的意味において）で結合する場合に、靈長類GM-CSFは「有意に」結合する。そのような速度論的計測はバイアコア装置上で実施できる。

40

【0240】

本明細書において使用する場合、「中和」、「中和剤」、「中和している」及び文法的に関連するその変化形は、GM-CSFの生物学的な作用の部分的又は完全な減衰を指す。このようなGM-CSFの生物学的な作用の部分的又は完全な減衰は、細胞、例えばニューロン、特に侵害受容性ニューロンの活性の変化などにより顕在化するGM-CSF媒介シグナルトランスダクションの修飾、中断及び/又は終了、細胞内シグナリング、細胞増殖又は可溶性物質の放出、例えばGM-CSF以外のリガンドに対する表面受容体の発現をもたらす細胞内遺伝子活性化のアップ又はダウンレギュレーションに起因する。当業

50

者の理解するとおり、ある物質、例えば検討対象の抗体又はその機能的フラグメントを中和剤と分類すべきかどうかを決定する複数の様式が存在する。一例として、これは一般的に以下の通り実施される標準的なインビトロの試験により達成してよい。即ち、第1の増殖実験において、増殖の程度がGM-CSFの活性に依存していることが知られているある細胞系統を種々の濃度のGM-CSFを有する一連の試料中でインキュベートし、そのインキュベート後、細胞系統の増殖の程度を計測する。この計測より、細胞の最大半量増殖をもたらすGM-CSFの濃度を求める。次に、第1の増殖実験で使用したものと同数の細胞、上記で測定したGM-CSF濃度及び今回は種々の濃度のGM-CSFの中和剤と疑われる抗体又はその機能的フラグメントを一連の試料において使用しながら、第2の増殖試験を実施する。細胞増殖を再度計測することにより最大半量生育阻害を起こすために十分な抗体又はその機能的フラグメントの濃度を求める。得られた生育阻害vs抗体(又はその機能的フラグメント)濃度のグラフがシグモイド型であり、抗体(又はその機能的フラグメント)濃度の上昇に従って細胞増殖の低下がもたらされた場合、ある程度の抗体依存性生育阻害が起こっており、即ち、GM-CSFの活性がある程度まで中和されている。そのような場合、抗体又はその機能的フラグメントは本発明の意味における「中和剤」と考えてよい。増殖の程度がGM-CSFの活性に依存することが知られている細胞系統の一例は、Kitamura、T等、(1989). J Cell Physiol 140、323-34に記載されているTF-1細胞系統である。当業者の知る通り、細胞増殖の程度は中和能力を確定してよい唯一のパラメーターではない。例えば疑わしいGM-CSF中和剤を発見するために、分泌のレベルがGM-CSFに依存しているシグナリング分子(例えばサイトカイン)のレベルの計測を用いてよい。

【0241】

検討対象の抗体又はその機能的フラグメントが靈長類GM-CSF活性の中和剤であるかどうかを調べるために使用できる細胞系統の別の例は、AML-193(Lange、B.等(1987). Blood 70、192-9); GF-D8(Rambaldi、A.等(1993). Blood 81、1376-83); GM/SO(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)を包含する。

【0242】

本明細書においては、DMARD類(疾患変更抗リウマチ薬品類)とは疾患の進行を緩徐化するためにRAの治療において従来使用されている合成薬品(生物学的医薬品ではない)の群を指す。頻繁には、その用語は非ステロイド抗炎症薬品とステロイドとは薬品を区別するために使用する。DMARDの例は抗フォレート化合物、例えばメトトレキセート(MTX)、ヒドロキシクロロキン、オーラノフィン、アザチオプリン、クロロキン、シクロスボリンA、D-ペニシラミン、レフルノミド、ミノサイクリン、スルファサラジン等である。本発明によれば、MTXは本明細書に記載したGM-CSFの中和抗体又はその機能的フラグメントとの複合療法において一般的に使用されているDMARDである。

【0243】

本明細書において、「生物学的医薬品」という用語はバイオテクノロジー的な方法を用いて製造された薬品、例えば治療用抗体、例えばアダリムマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ等を指す。

【0244】

本明細書において「TNF阻害剤」という用語はTNF又はTNFの受容体を特異的にターゲティングする生物学的な薬品を指す。TNFをターゲティングする薬品は例えば上記したアダリムマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ又はインフリキシマブである。

10

20

30

40

50

【0245】

更に、本発明の鎮痛剤組成物と組み合わせて他の生物学的医薬品を使用することも可能であり、例えばCD20をターゲティングするモノクローナル抗体、例えばリツキシマブ、又は他のサイトカイン又はサイトカイン受容体をターゲティングする抗体、例えばIL-6受容体をターゲティングするトリリズマブ、又はGM-CSF受容体をターゲティングする抗体、抗IL17が挙げられる。

【0246】

疼痛は種々の動物モデルにおいて分析してよい（J. S. Mogil, *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, April 10 (4): 283-294）。GM-CSFをターゲティングするげっ歯類の抗体の活性が、実験的に誘導された変形性関節症を有するマウスにおいて分析されている（WO 2010/071923）。変形性関節症モデルにおいて動物で使用されたげっ歯類抗体とは対照的に、本発明のヒト抗体又はその機能的フラグメントはモノクローナル抗体である。本明細書においては、「モノクローナル」という用語は当該分野において典型的に与えられている意味を有するものと理解され、即ち、B細胞のような抗体産生細胞の単一のクローニングから生じ、結合した抗原の上の単一のエピトープを認識する抗体（又はその相当する機能的フラグメント）である。

10

【0247】

モノクローナルであるヒト抗体を製造することは特に困難である。不朽化された細胞系統とのネズミB細胞の融合とは対照的に、不朽化された細胞系統とのヒトB細胞の融合は生存可能性を有さない。即ち、本発明のヒトモノクローナル抗体は抗体技術の分野において存在することが一般的に認知されている多大な技術的障害を克服した結果である。抗体のモノクローナル特性は治療薬としての使用に特に適しているが、その理由はそのような抗体が、十分特性化され再現性よく製造及び精製できる単一の均質な分子種として存在するためである。これらの要因は高い精度で生物学的な活性を予測できる製品をもたらし、これはそのような分子がヒトにおける治療上の投与に関して規制認可を得ようとする場合に極めて重要である。

20

【0248】

本発明のモノクローナル抗体（又は相当する機能的フラグメント）がヒト抗体（又は相当する機能的フラグメント）であることは特に重要である。ヒトへの治療上の投与を意図した抗体製剤を意図する場合、この抗体がヒト起源であることは極めて好都合である。ヒト患者への投与の後、ヒト抗体又はその機能的フラグメントが患者の免疫系による強力な免疫原性の応答を誘発する可能性は殆ど無く、即ち非ヒト蛋白である「外来物」と認識されない。このことは、別様には治療用抗体の活性をブロック及び／又は患者身体からの治療用抗体の排除を加速し、これによりその望ましい治療効果が発揮できないようにする治療用抗体に対抗する宿主、即ち患者の抗体は形成されないことを意味する。

30

【0249】

「ヒト」抗体という用語は本明細書においては、本発明の抗体又はその機能的フラグメントがヒト生殖細胞系統の抗体レパートリーに含有されるアミノ酸配列を含むことを意味すると理解しなければならない。従って本明細書における定義のためには、抗体又はその機能的フラグメントはそれがそのようなヒト生殖細胞系統アミノ酸配列よりなる場合、即ち検討対象の抗体又はその機能的フラグメントのアミノ酸配列が、発現されたヒト生殖細胞系統アミノ酸配列と同一である場合に、ヒト型であると考えてよい。抗体又はその機能的フラグメントはまた、それが体細胞高頻度突然変異のインプリントに起因して予測されるものを超えない程度にその最も親近なヒト生殖細胞の配列から逸脱している配列よりも、ヒト型と見なしてよい。更に、多くの非ヒト哺乳類、例えばげっ歯類、例えばマウス及びラットの抗体は、発現されたヒト抗体レパートリーにも同様に存在すると予測されるVH CDR3アミノ酸配列を含む。発現されたヒトレパートリー中に存在することが予測されるヒト又は非ヒト起源のいずれかのこのような配列もまた、本発明の目的のためには「ヒト型」であると考えられる。

40

50

【0250】

本発明によれば、靈長類GM-CSFはヒト(ホモサピエンス)のGM-CSF又は非ヒト靈長類のGM-CSFである。非ヒト靈長類GM-CSFの特に好ましい変異体はテナガザル(*nomascus concolor*、別名ニシクロテナガザル)GM-CSF及びマカク属のサルのGM-CSF、例えばアカゲザル(*Macaca mulatta*)のGM-CSF及びカニクイザル(*Macaca fascicularis*)のGM-CSFを包含する。本発明のこの実施形態によれば、ヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントはヒト及び上記したサルの種の少なくとも1種の両方との間で交差反応性を呈する。これはヒト対象における治療上の投与を意図する抗体分子にとっては、そのような抗体は通常は規制認可に先立って複数の試験を経過しなければならず、そのうち特定の早期の試験は非ヒト動物種に関わるものであるため、特に好都合である。このような試験を実施する場合に、非ヒト種としてはヒトへの遺伝子的同様性が高度である種を用いることは、そのようにして得られた結果はヒトに同じ分子を投与した場合に予測されえる相当する結果を高度に予測することが一般的であるため、一般的には望ましいものとなる。しかしながら、動物試験に基づいたこのような予測能力は少なくとも部分的には分子の類似性に依存しており、種間の交差反応性のために同じ治療用分子をヒト及び動物モデルに投与してよい場合には極めて高くなる。本発明のこの実施形態の場合と同様、抗体分子が他の緊密に関連した種の場合と同様にヒトにおいても同じ抗原に対して交差反応性である場合には、この緊密に関連した種、例えば上記したサルの1種の場合と同じ抗体分子をヒトにおいても用いて試験を実施できる。これにより、試験自体の効率、並びに、ヒト、即ち治療的見地から究極的な目標である種におけるこのような抗体の挙動に関するそのような試験によりもたらされる予測能力の両方が改善する。

10

20

30

【0251】

本発明によれば、ヒトモノクローナル抗体はIgG抗体であってよい。当該分野でよく知られる通り、IgGは高度に判別性の抗原の認識及び結合を担う可変抗体領域のみならず、内因性に生成される抗体中に通常存在する重鎖及び軽鎖の抗体ポリペプチド鎖の定常領域、及び一部の場合には更に炭水化物による1つ以上の部位における修飾までも含んでいる。このようなグリコシル化は一般的に、IgGフォーマットの特徴であり、これらの定常領域の部分は、インビボで種々のエフェクター機能を示すことがわかっている完全長抗体の所謂Fc領域を構成している。更に、Fc領域はFc受容体へのIgGの結合を媒介し、これによりインビボの半減期を延長し、更に、增量されたFc受容体が存在する位置へのIgGの回帰を促進する。好都合には、IgG抗体はIgG1抗体又はIgG4抗体であり、これはそのインビボの作用機序が特によく理解され特性化されているため好ましいフォーマットである。これはIgG1抗体の場合に特によく当てはまる。

40

【0252】

本発明によれば、ヒトモノクローナル抗体の機能的フラグメントはscFv、単ドメイン抗体、Fv、VHH抗体、ダイアボディー、タンデムダイアボディー、Fab、Fab'又はF(ab)₂であってよい。これらのフォーマットは一般的に2つのサブクラス、即ち単一のポリペプチド鎖よりなるもの、及び、少なくとも2つのポリペプチド鎖を含むものに分類してよい。前者のサブクラスのメンバーは、scFv(ポリペプチドリンカーを介して結合して単一のポリペプチド鎖となった1つのVH領域及び1つのVL領域を含む)；単ドメイン抗体(単一の抗体可変領域を含む)例えばVHH抗体(単一のVH領域を含む)を包含する。後者のサブクラスのメンバーは、Fv(相互に非共有結合的に会合している個別のポリペプチド鎖としての1つのVH領域及び1つのVL領域を含む)；ダイアボディー(2つの非共有結合的に会合したポリペプチド鎖を含み、その各々はポリペプチド鎖当たり2つの抗体可変領域、通常は1つのVH及び1つのVLを含み、その2つのポリペプチド鎖はヘッドトゥーテイルのコンホーメーションに配置することにより2価の抗体分子が生じている)；タンデムダイアボディー(2つの異なる特異性の共有結合した免疫グロブリン可変VH及びVL領域を4つ含み、上記ダイアボディーの2倍の大きさを有するホモ2量体を形成している二重特異性の単鎖Fv抗体)；Fab(一方のポリペ

50

10 プチド鎖として自身が V L 領域及び全軽鎖定常領域を含む全抗体軽鎖、及び他方のポリペプチド鎖として完全な V H 領域及び重鎖定常領域の一部を含む抗体重鎖の一部を含み、当該 2 つのポリペプチド鎖は鎖内ジスルフィド結合を介して分子間連結されている) ; F a b ' (抗体重鎖上に含まれる追加的な還元ジスルフィド結合以外は上記 F a b と同様) ; 及び F (a b)₂ (2 つの F a b ' 分子を含み、各 F a b ' 分子は鎖内ジスルフィド結合を介して対応するもう一方の F a b ' 分子に連結されている) を包含する。一般的に、上記したタイプの抗体機能的フラグメントは、例えば治療上の投与のために望ましい抗体の薬物動態特性を近い将来の特定の緊急時に適するよう調整する場合に多大な柔軟性をもたらす。例えば血管形成が乏しいことがわかっている組織(例えば関節)を治療する場合には、組織浸透性の程度を増大させるために投与される抗体のサイズを低下させることが望ましい場合がある。一部の状況下では、治療用抗体が身体から排除される速度を高めることが望ましい場合があり、そのような速度は一般的には投与される抗体のサイズを減少させることにより加速される。

【 0 2 5 3 】

20 本発明によれば、当該ヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントは 1 値の単一特異性 ; 多価の単一特異性、特に 2 値の単一特異性 ; 又は多価の多重特異性、特に 2 値の二重特異性の形態において存在してよい。一般的に多価の単一特異性、特に 2 値の単一特異性抗体、例えば上記した完全ヒト I g G は、そのような抗体により起こる中和がアビティティーア作用、即ちここでは靈長類 G M - C S F である同じ抗原の複数の分子への同じ抗体による結合により強化されるという治療上の利点を有する。本発明の抗体のいくつかの 1 値の単一特異性の形態又は機能的フラグメントは上記した通りである(例えば s c F v 、 F v 、 V H H 又は単ドメイン抗体)。本発明のヒトモノクローナル抗靈長類 G M - C S F 抗体の多価の多重特異性、特に 2 値の二重特異性の形態は、 1 つの結合アームが靈長類 G M - C S F に結合し、そのもう一方の結合アームが靈長類 G M - C S F とは異なる別の抗原に結合している完全 I g G を包含する。更に別の多価の多重特異性、特に 2 値の二重特異性の形態は好都合にはヒト単鎖二重特異性抗体、即ち、当該分野で一般的に知られる通り短い介在ポリペプチドスペーサーにより 1 つの近接したポリペプチド鎖になるように連結された上記の 2 つの s c F v 体を含む組み換えヒト抗体コンストラクト(例えば抗 C D 1 9 × 抗 C D 3 二重特異性単鎖抗体に関する W O 9 9 / 5 4 4 4 0 を参照)であってよい。ここで、二重特異性単鎖抗体内に含まれる二重特異性単鎖抗体の一方の s c F v 部分は上記した靈長類 G M - C S F に特異的に結合し、この二重特異性単鎖抗体の対応するもう一方の s c F v 部分は治療上の利益を有すると判定される他の抗原に結合する。

【 0 2 5 4 】

30 本発明によれば、ヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントは例えば有機重合体を用いて、例えばポリエチレンギリコール(P E G)及び / 又はポリビニルピロリドン(P V P)の分子 1 つ以上を用いて誘導体化してよい。当該分野で知られる通り、このような誘導体化は抗体又はその機能的フラグメントの薬力学的特性をモジュレートする場合に好都合である。特に好ましいものはシステインアミノ酸のスルフヒドリル基を介して部位特異的な態様で抗体又はその機能的フラグメントとのコンジュゲーションを可能にする P E G - マレイミドとして誘導体化された P E G 分子である。当然ながら、特に好ましいものは分枝鎖又は直鎖の形態の 2 0 k D 及び / 又は 4 0 k D の P E G - マレイミドである。より小さいヒト抗靈長類 G M - C S F 抗体の機能的フラグメント、例えば s c F v 機能的フラグメントの有効分子量を、 1 つ以上の P E G 分子、特に P E G - マレイミドに後者をカップリングすることにより増大させることが特に好都合である場合がある。

【 0 2 5 5 】

40 本発明によれば、ヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントはアミノ酸 2 3 - 2 7 (R R L L N) 及び / 又はアミノ酸 6 5 - 7 7 (G L R / Q G S L T K L K G P L) を含むヒト又は非ヒト靈長類 G M - C S F のエピトープ、特に不連続エピトープに特異的に結合する。

【 0 2 5 6 】

10

20

30

40

50

上記したアミノ酸配列ストレッチ 65 - 77 内の 67 位における変異性は一方ではヒトとテナガザルの GM - CSF (67 位は R)、そして他方ではマカク属のサル、例えばカニクイザルとアカゲザル (67 位は Q) の間の靈長類 GM - CSF のこの位置における異質性を反映している。

【0257】

本明細書においては、ヒト及び非ヒト靈長類の GM - CSF のナンバリングは成熟 GM - CSF、即ちその 17 個のアミノ酸シグナル配列を有さない GM - CSF のものを指す (上記したヒト及び非ヒト靈長類の種の両方の成熟 GM - CSF の全長は 127 アミノ酸である)。ヒト GM - CSF 及びテナガザル GM - CSF の配列を以下に示す。

A P A R S P S P S T Q P W E H V N A I Q E A R R L L N L S R D T A A E M N
 E T V E V I S E M F D L Q
 E P T C L Q T R L E L Y K Q G L R G S L T K L K G P L T M M A S H Y K Q H
 C P P T P E T S C A T Q I
 I T F E S F K E N L K D F L L V I P F D C W E P V Q E。 (配列番号 49)

マカク属のサルのファミリー、例えばアカゲザル及びカニクイザルの特定のメンバーにおける GM - CSF の配列を以下に示す。

A P A R S P S P G T Q P W E H V N A I Q E A R R L L N L S R D T A A E M N
 K T V
 E V V S E M F D L Q E P S C L Q T R L E L Y K Q G L Q G S L T K L K G P L
 T M M
 A S H Y K Q H C P P T P E T S C A T Q I I T F Q S F K E N L K D F L L V I
 P F D C W E P V Q E。 (配列番号 50)

【0258】

上記した本発明のヒトモノクローナル抗体 (又はそのフラグメント) により結合される最小のエピトープ、好都合には不連続エピトープを上記 GM - CSF 配列において太字で示す。本明細書においては「不連続エピトープ」という用語は、ある抗体により同時に、そして特異的に (上記定義のとおり) 結合される、所定のポリペプチド鎖、ここでは成熟ヒト及び非ヒト靈長類 GM - CSF の内部の少なくとも 2 つの非隣接アミノ酸配列と理解しなければならない。この定義によれば、このような同時特異的結合は線状の GM - CSF ポリペプチドによるものであってよい。ここでは伸長したループを形成する成熟 GM - CSF ポリペプチドを想定してよく、その 1 つの領域においては上記太字で示す 2 つの配列が、例えはある程度は平行に、そして相互に近接して並んでいる。このような状態において、それらは本発明の抗体機能的フラグメントにより特異的に、そして同時に結合される。この定義によれば、上記した成熟 GM - CSF の 2 つの配列ストレッチの同時特異的結合はまた、コンホーメーションエピトープに結合する抗体の形態をとってもよい。ここで成熟 GM - CSF は既に、それが通常インビボで存在する場合のようなその 3 次コンホーメーションを形成している (Sun, H. W., J. Bernhagen 等 (1996) "Proc Natl Acad Sci USA 93, 5191-6)。この 3 次コンホーメーションにおいて、成熟 GM - CSF のポリペプチド鎖は上記した 2 つの配列ストレッチが空間的近傍にくるような態様で、例えば成熟折畳 GM - CSF の特定の領域の外表面上で折りたたまれ、そこで次に包囲するポリペプチド配列の範囲においてそれらの 3 次元コンホーメーションにより認識される。

【0259】

本発明によれば、上記 (不連続) エピトープは更にヒト及び非ヒト靈長類 GM - CSF の上記配列においてイタリック体のアミノ酸 28 - 31 (L S R D) を含む。特に好ましい実施形態においては、上記 (不連続) エピトープのいずれかは更に、アミノ酸 32 - 33 (T A) 及び / 又はアミノ酸 21 - 22 (E A) を含み、これらのストレッチの各々はヒト及び非ヒト靈長類 GM - CSF の上記配列において下線を施してある。

【0260】

本発明によれば、ヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント、又はそのよう

10

20

30

40

50

な抗体又は機能的フラグメントを含む本発明の組成物又は医薬品は、配列番号1から13又は56のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3をその重鎖可変領域に含む。好ましいものは、配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号1に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号2に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号3に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号4に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号5に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号6に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号7に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号8に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号9に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号10に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号11に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号12に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号13に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むか；又は配列番号14に示す重鎖可変領域CDR1配列、配列番号15に示す重鎖可変領域CDR2配列及び配列番号56に示す重鎖可変領域CDR3配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントである。

【0261】

本発明によれば、CDR1、CDR2及びCDR3配列の上記14組み合わせのいずれかは配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を含むCDR2及び配列番号18に示すアミノ酸配列を含むCDR3をその軽鎖可変領域に更に含んでいるヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント中に存在する。

【0262】

上記抗体又は機能的フラグメントを含む本発明による鎮痛剤組成物又は医薬品又はその使用は本発明の実施形態である。

【0263】

本発明によれば、本発明のヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントは配列19に示すアミノ酸配列をその軽鎖可変領域に含む。好ましいものは、軽鎖可変領域が配列番号19に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号20に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号19に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号21に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号19に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号22に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号19に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号23に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号19に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号24に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可

10

20

30

40

50

【 0 2 6 4 】

本発明によれば、本発明のヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントは配列番号54に示すアミノ酸配列をその軽鎖可変領域に含む。好ましいものは、軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号20に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号21に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号22に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号23に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号24に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号25に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号26に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号27に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号28に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号29に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号30に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号31に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグ

メント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号32に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号33に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号52に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント；又は軽鎖可変領域が配列番号54に示すアミノ酸配列を含み、そして重鎖可変領域が配列番号53に示すアミノ酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントである。

【 0 2 6 5 】

[0 2 6 6]

本発明によれば、ヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントを使用し、当該抗体は配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1領域、配列番号17に示すアミノ酸配列を有するCDR2領域及び配列番号18に示すアミノ酸配列を有するCDR3をその軽鎖可変領域に含み、そして配列番号14に示すアミノ酸配列を含むCDR1領域、配

列番号 15 に示すアミノ酸配列を有する CDR2 領域及び配列番号 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 又は 56 のいずれかに示すアミノ酸配列を有する CDR3 をその重鎖可変領域に含み、例えば重鎖可変領域は配列番号 2 に示すアミノ酸配列を有する CDR3 を含む。

【0267】

上記抗体又は機能的フラグメントを含む本発明による鎮痛剤組成物又は医薬品又はキット又はその使用は本発明の実施形態である。

【0268】

本発明によれば、ヒトモノクローナル抗体は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 35 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 36 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 37 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 38 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 39 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 40 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 41 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 42 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 43 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 44 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 45 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 46 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 47 に示すアミノ酸配列をその重鎖に；又は配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 48 に示すアミノ酸配列をその重鎖に含む。配列番号 34 に示すアミノ酸配列をその軽鎖に、そして配列番号 35 に示すアミノ酸配列をその重鎖に含む中和抗体、又はそのような抗体の機能的フラグメントは本発明の実施形態である。

【0269】

上記した抗体又はその機能的フラグメントを含む鎮痛剤組成物又は医薬品又はその使用は本発明の実施形態である。

【0270】

本発明によれば、靈長類、特にヒトの GM-CSF の活性の中和剤として特に好都合であるヒトモノクローナル抗体分子及び／又はその機能的フラグメントが提供される。ヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントはいくつかの理由により高度に好都合である。

【0271】

第 1 に、それらは高度に特異的に靈長類 GM-CSF を認識し、これは言い換えれば、靈長類 GM-CSF と他の靈長類のコロニー刺激因子（例えば靈長類 G-CSF 及び M-CSF）との混合物から、特に好ましい実施形態による結合分子は靈長類 GM-CSF を高度に判別するのに対し、同じ環境にある他のコロニー刺激因子は認識されない。このことは、これらの実施形態によるヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントは、ヒトに投与した場合、所望の標的のみに特異的に結合してこれを中和することが期待されるが、他の望ましくない標的は結合されず、中和されないことを意味する。究極的には、これはインビボの治療上の作用様式に関わる高度な予測可能性をもたらす。

【0272】

第 2 に、これらの特に好ましい実施形態による結合剤は極めて高い親和性で靈長類 GM-CSF に結合する。約 4×10^{-9} M から約 0.04×10^{-9} M もの低値までの K_D 値がこのクラスの分子に対して観察されており、後者は約 40 pM に相当する。水性媒体中のこのような分子の速度論的なオンレートは大部分は拡散支配性であり、そしてそのため局

10

20

30

40

50

所的拡散状態が生理学的状態で可能とする程度を超えて改善することは無いことから、低い K_D は主に速度論的オフレート k_{off} の結果として生じており、これは最も高い親和性の抗体結合剤の場合には $10^{-5\text{-}8}$ となる。このことは一方の本発明のこれらの実施形態のいずれかによるヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント及び他方の靈長類GM-CSFの間に複合体がいったん形成されると、それは容易には、又は少なくとも迅速には分離しないことを意味する。生物学的な活性を中和すべき分子（ここではGM-CSF）が中和結合分子に結合された状態で残存する限り所望の中和作用は通常持続するため、生物学的な活性の中和剤として意図される結合分子にとってはこのような特性は非常に好都合である。従って、長時間その意図する標的に結合した状態で残存する中和分子は相応に長時間、中和を継続することになる。

10

【0273】

靈長類GM-CSFに対するヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントの高い結合親和性は追加的な利点を有する。通常は、抗体又はその機能的フラグメントはサイズ依存性の態様で患者の血流から除去され、より小型の分子はより大型の分子よりも前に排出され除去される。2つのポリペプチド、即ち抗体又は抗体の機能的フラグメントと結合GM-CSFとの複合体は、明らかに抗体単独よりも大型であるため、上記した低い k_{off} は治療用中和剤がGM-CSFに結合していない場合よりも緩徐に患者の身体から排出及び除去されるという作用を有する。即ち、中和活性の強さのみならず、そのインビボ持続時間も増大する。

20

【0274】

従って、抗体又は機能的フラグメントを本発明による方法において、又は鎮痛剤医薬品又は鎮痛剤医薬組成物を製造するために使用する場合、疼痛の低下の持続時間は特異性のより低い鎮痛剤と比較して延長されえる。本発明の抗体又は機能的フラグメント又は組成物及び医薬品の好都合な点は、本明細書に記載した医薬品、組成物又は活性成分の2回の投与の間の期間が延長できることである。或いは、鎮痛剤化合物として活性成分を含む組成物中のその活性成分の量は、GM-CSFへのその高い親和性のために、特異性のより低い他の鎮痛剤と比較して少量化してよい。本発明の組成物、医薬品等のこの特性は患者のコンプライアンスを上昇させる。

【0275】

最後に、これらの特に好ましい実施形態による結合剤に関する測定された中和活性は驚くほどに高値である。後に詳述する通り、中和活性をTF-1生育阻害試験を用いながらインビトロで計測した（Kitamura、T等（1989）. J Cell Physiol 140、323-34）。中和力の指標として IC_{50} 値を計測したが、ここで IC_{50} はTF-1細胞の増殖の最大半量阻害をもたらすために必要な本発明のこれらの実施形態のいずれかによるヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントの濃度を示す。本発明のこれらの実施形態のいずれかによるヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントについて、約 $3 \times 10^{-10}\text{M}$ 、即ち約 0.3nM の IC_{50} 値が求められた。従って本発明のこれらの実施形態のいずれかによる結合分子は靈長類GM-CSFの活性の極めて強力な中和剤である。

30

【0276】

要約すれば、次に、本発明の上記実施形態のいずれかによるヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントは所望の抗原に対して高度な判別性を示し、この抗原に極めて強力に長時間結合し、結合したまま長時間にわたって極めて強力な中和活性を示す。同時に、結合剤-抗原複合体の長い持続性は身体からのこの結合剤の除去を緩徐化し、これにより所望のインビボ治療効果の持続時間を延長し、疼痛の治療における活性成分を含む本発明の組成物又は医薬品の2回の投与の間の時間間隔を好都合に延長することができる。

40

【0277】

本発明の更なる態様は配列番号1から48及び/又は52から56のいずれかに示すアミノ酸と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、例えば少なくとも97%の相同性を有するアミノ

50

酸配列を含むヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメントを提供する。相同性は Vector NT I (InforMax (登録商標)、Maryland, USA) のような標準的な配列アライメントプログラムにより測定してよい。このようなプログラムはアミノ酸毎にアラインされた配列を比較し、比較に関する種々のレベルのストリンジエンシーに設定することができる（例えば同一のアミノ酸、保存的アミノ酸置換等）。本明細書において用語を使用する場合、検討対象の 2 つのアミノ酸は、それらの各々が同じ化学的クラス、例えば酸性、非極性、非荷電極性及び塩基性に属する場合、相互に「保存的置換」であると考えられる。非限定的に例示すれば、非極性アミノ酸のクラスに属する 2 つの異なるアミノ酸はこれら 2 つのアミノ酸が同一ではなくとも相互に「保存的置換」と考えられるが、一方が非極性アミノ酸であり他方が塩基性アミノ酸であれば、それらは相互に「保存的置換」とは考えられない。Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts 及び Walter による「Molecular Biology of the Cell」第 4 版 (2002) のパネル 3.1 はアミノ酸を 4 つの主要なグループ、即ち酸性、非極性、非荷電極性及び塩基性にグループ化している。このようなグループ化は、本発明の目的のためには、ある特定のアミノ酸が検討対象のもう 1 つのアミノ酸の保存的置換であるかどうかを判定する目的のために使用してよい。

【0278】

本発明の更なる態様は配列番号 1 から 48 及び / 又は 52 から 56 のいずれかに示すアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列又はそれと少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、例えば少なくとも 97% の相同性を呈するヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド分子を提供し、ここで相同性は配列アライメント（アミノ酸配列に関して上記した通り）により配列番号 1 から 48 及び / 又は 52 から 56 のいずれかのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を検討対象のヌクレオチド配列と比較することにより判定してよく、ここで検討対象となる配列のヌクレオチドは、それが配列番号 1 から 48 及び / 又は 52 から 56 のいずれかの相当するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列中の相当するヌクレオチドと同一であるか、或いは、配列番号 1 から 48 及び / 又は 52 から 56 のいずれかのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列における相当する 1 つ以上のヌクレオチドからの検討対象の配列における 1 つ以上のヌクレオチド逸脱が配列番号 1 から 48 及び / 又は 52 から 56 のいずれかの相当するアミノ酸配列における相当するアミノ酸と同一である（変性トリプレットによる）か、その保存的置換であるアミノ酸を翻訳時に生じるヌクレオチドトリプレットをもたらすかのいずれかの場合に相同性であると考えられる。ここで「保存的置換」という用語は上記した通りに理解するものとする。

【0279】

本発明の更なる態様は配列番号 1 から 48 及び / 又は 52 から 56 のいずれかに示すアミノ酸配列をコードする、又は配列番号 1 から 48 及び / 又は 52 から 56 のいずれかに對して少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、例えば少なくとも 97% の相同性を有するアミノ酸配列を含むヌクレオチド配列を有する、ヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント又はポリヌクレオチド分子を含む医薬組成物を提供し、ここで「相同性」は上記説明の通り理解するものとする。本発明によれば、「医薬組成物」という用語は患者、例えばヒト患者への投与のための組成物に関する。好ましい実施形態において、医薬組成物は非経口、経皮、皮下、管内、動脈内、髄腔内及び / 又は鼻内への投与のため、又は組織への直接注射のための組成物を含む。当該医薬組成物は輸液又は注射により患者に投与されることも特に想定される。適切な組成物の投与は種々の方法により、例えば静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所又は皮内投与により行ってよい。本発明の好ましい実施形態においては、鎮痛剤組成物は皮下投与に適している。本発明による対象、例えばヒト対象の治療法では本開示全体を通して説明する鎮痛剤組成物の皮下投与を行う。これらの方法は疼痛、例えば RA に関連する疼痛に罹患した患者への本発明の組成物の投与を含む。本発明の医薬組成物は更に薬学的に許容される担体を含んでよい。適切な製薬用担体は当該分野

10

20

30

40

50

でよく知られており、リン酸塩緩衝食塩水、水、エマルジョン、例えば水中油エマルジョン、種々の水和剤、滅菌溶液、リポソーム等を包含する。そのような担体を含む組成物はよく知られた従来法により製剤化できる。これらの医薬組成物は適切な用量において対象に投与できる。投薬方法は担当医及び臨床上の要因により決定される。医療技術において良く知られている通り、いずれかのある患者に対する投薬量は多くの要因、例えば患者の体格、体表面積、年齢、投与する特定の化合物、性別、投与の時と経路、全身健康状態、及び同時投与する他の薬品に応じたものとなる。非経口投与のための調製品は滅菌された水性又は非水性の溶液、懸濁液及びエマルジョンを包含する。非水性溶媒の例はプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブ油、及び注射可能な有機エステル類、例えばオレイン酸エチルである。水性担体は水、アルコール性／水性の溶液、エマルジョン又は懸濁液、例えば食塩水及び緩衝された溶媒を包含する。非経口ベヒクルは塩化ナトリウム溶液、リネゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸加リネゲル、又は固定油を包含する。静脈内ベヒクルは流体及び栄養補給物、電解質補給物（例えばリネゲルデキストロースを基にしたもの）等を包含する。保存料及び他の添加物、例えば抗微生物剤、抗酸化剤、キレート形成剤、不活性ガス等も存在してよい。更に、本発明の医薬組成物は蛋白性の担体、例えば血清アルブミン、又は、例えばヒト起源の免疫グロブリンを含む場合がある。本発明の医薬組成物は、ヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント（本発明に記載）に加えて、医薬組成物の意図する用途に応じて更なる生物学的に活性な薬剤を含むことも想定される。そのような薬剤は胃腸管系に作用する薬品、細胞増殖抑制剤として作用する薬品、高尿酸血症を予防する薬品、免疫反応を抑制する薬品（例えば、コルチコステロイド類）、炎症応答をモジュレートする薬品、循環系に作用する薬品及び／又はサイトカインのような物質又は他の鎮痛剤、例えばNSAID類、COX-2阻害剤、当該分野で知られている塩酸トラマドール、抗生物質及び抗微生物薬、抗凝固薬、コレステロール低下薬、スタチン類、抗うつ薬、抗高血圧薬、ニトログリセリン、及び他の心臓の薬物治療薬である場合がある。このような追加的化合物の投薬量もまた、担当医及び臨床上の要因、例えば患者の体格、体表面積、年齢、投与する特定の化合物、性別、投与の時と経路、全身健康状態、及び同時投与する他の薬品により決定される。

【0280】

中和抗体及び／又はその機能的フラグメントは保存時に十分な安定性を示すことが特に重要である。治療用途のために広範な種類の蛋白を製造することが可能である。それらの製造の後、蛋白質医薬品は通常は使用の前まで保存される。蛋白は「伝統的」医薬よりも一般的に大型でより複雑であるという事実のため、保存に適切な蛋白質医薬品の製剤及び処理は特に困難が伴う場合がある。蛋白質医薬品製剤及びプロセス設計の考察に関しては、Carpenter等(1997)、Pharm. Res. 14: 969-975; Wang(2000)、Int. J. Pharmaceutics 203: 1-60; 及びTang and Pikal(2004)、Pharm. Res. 21: 191-200を参照できる。蛋白質医薬品製造のための製剤及びプロセスを設計する際にはいくつかの要因を考慮することができる。主要な問題点は、組成物の製造、凍結、凍結乾燥、乾燥、保存、出荷、溶解、凍結／解凍サイクル、及びエンドユーザーによる溶解後の保存を包含する場合がある、製造、出荷、及び取り扱いのステップのいずれか又は全てのステップを通じた蛋白の安定性である。他の潜在的な懸案事項は、製造、取り扱い及び流通の容易さと採算；患者への投与のための最終製品の組成；及びエンドユーザーによる使用の容易さ、例えば溶解時の凍結乾燥製剤の溶解性を包含する。

【0281】

本発明による中和抗GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントを含む安定な製剤は、水溶液とみなすことができ、その場合、抗体又はその機能的フラグメントはその中に直接溶解及び／又は分散される。本発明のある実施形態は、長期間保存された場合に安定であり、コンジュゲート／凝集物又は機能的フラグメント／分解生成物を形成せず、製剤が皮下投与に適している、抗体又はその機能的フラグメントを含有する液体製剤である。

10

20

30

40

50

【0282】

特に、中和抗GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントは、保存すべき溶液に張度調節剤を添加した場合に安定化される。張度調節剤の例は、糖類及び糖アルコール類であるがこれらに限定されない。単純な糖類は单糖類と呼ばれ、グルコース、フラクトース、ガラクトース、キシロース、リボース、マンノース、ラクトロース、アロース、アルトロース、グロース、アイドース、タロース、アラビノース及びリキソースを包含する。本発明にとってより好ましいものは、2糖類であり、これは例えばスクロース、マルトース、ラクトース、イソマルトース、トレハロース及びセルビオースを包含する。糖アルコールはソルビトール、マンニトール、グリセリン、エリスリトール、マルチトール、キシリトール、ポリグリシトールを包含する。好ましい実施形態においては、糖は非還元糖、例えばスクロース又はトレハロースである。非還元糖は開環構造を有さず、そのため酸化還元反応に対して感受性でないことを特徴とする。従って、1つ以上の非還元糖、例えばスクロース又はトレハロース、又は1つ以上の糖アルコール、例えばマンニトール又はソルビトールを、GM-CSFを中和する化合物を含む製剤に添加することができる。非還元糖と糖アルコールの組み合わせ、例えばスクロースとマンニトール、スクロースとソルビトール、トレハロースとマンニトール、又はトレハロースとソルビトールもまた溶液に添加することができる。より好ましくは、糖アルコールであるマンニトール及び/又はソルビトールを例えばそれらのD型において添加し、最も好ましくはソルビトールを溶液に添加する。張度調節剤、例えばソルビトールの濃度は、約1%から約15% (w/v)、例えば約2%から約10% (w/v)、例えば約3%から約7% (w/v)、例えば約4%から約6% (w/v)そして好ましくは約5% (w/v)である。

10

20

30

【0283】

長期の保存に関して高濃度で中和抗GM-CSF抗体又はそのフラグメントを安定化させるための別の特に好ましい物質は約4から約10、例えば約4から約7、例えば約4から約6又は約5から約7、例えば約5.5から約6.5のpHを有する、好ましくは約5.8のpHを有する緩衝系である。緩衝剤は好ましくはヒスチジン緩衝剤、酢酸塩緩衝剤及びクエン酸塩緩衝剤から選択してよい。本明細書において言及する場合、アミノ酸はL-アミノ酸又はD-アミノ酸を意味するが、L-アミノ酸が好ましい。好ましくはヒスチジン又はその塩を緩衝系に使用する。好ましくは塩は塩化物、リン酸塩、酢酸塩又は硫酸塩であり、より好ましくは塩は塩化物である。ヒスチジン緩衝系のpHは約5から約7、好ましくは約5.5から約6.5であり、より好ましくはpHは概ね、或いは厳密に5.8である。pHは従来から使用されている塩基及び酸、好ましくはNaOHを用いて調節してよい。緩衝系、好ましくはヒスチジン緩衝系の濃度は約10mMから約50mM、好ましくは約20mMから約40mM、より好ましくは約30mMである。

30

【0284】

好ましい実施形態によれば、緩衝系、好ましくはヒスチジン緩衝剤と張度調節剤、好ましくは糖アルコール、より好ましくはマンニトール、更に好ましくはソルビトールとの組み合わせを用いて溶液中の中和抗GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントを安定化させることにより、凝集を防止し、長期の保存及び/又は1回以上の凍結/解凍サイクルに対して製剤を十分安定なものとする。安定性の観点においては製剤中に約6% (w/v)以上の糖アルコール、好ましくはソルビトールを有することが好ましいことが解っている。しかしながら、製剤の重量オスモル濃度の上限は、なお高浸透性である約470mOsM/kgに設定する。従って糖アルコール、好ましくはソルビトールの好ましい濃度は約3%から約7% (w/v)、より好ましくは約4%から約6% (w/v)、そして最も好ましくは約5% (w/v)である。本発明の一部の実施形態においては、中和抗GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントを含む本発明の製剤又は組成物は、上記開示したもの（即ち緩衝剤及び張度調節剤）に加えて、溶液中の蛋白を安定化するために伝統的な製剤において使用されている更なる賦形剤、例えば界面活性剤及びアミノ酸を必要としない。更に、本明細書に記載した製剤は、蛋白安定化のために一般的に必要とされる追加的な物質を含まないため免疫原性が低下しているという理由のため、標準的な製剤よりも好

40

50

ましいものである。アミノ酸はとりわけ蛋白の溶解性を媒介すること、及び／又は、蛋白の凝集を防止することにより、高濃度において蛋白を安定化させるために有用であることが知られている。スレオニン（例えば250mMにおいて）は僅かな安定化作用を示すが、中和抗GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントを含む液体製剤は好ましくは更なるアミノ酸を含有しない。

【0285】

更に、本発明の製剤は塩化ナトリウム非含有であるか、本質的に非含有であることが好ましい。「本質的に非含有」とは塩化ナトリウムの濃度が0（ゼロ）mMかそれに極めて近く、例えば、約50mM未満、好ましくは約20mM未満、より好ましくは約10mM未満、更により好ましくは約5mM未満、そして最も好ましくは約2mM未満、又は更には約1mM未満である。

10

【0286】

生物医薬製品において、界面活性剤の添加は保存中の蛋白の分解を低減するために有用である場合がある。ポリソルベート20及び80（Tween20及びTween80）はこの目的のための十分確立された賦形剤である。

【0287】

より好ましい実施形態においては、ポリソルベート20の蛋白に対する比は約0.01:1から約3:1、好ましくは約0.05:1から約2:1、より好ましくは約0.1:1から約1.5:1、更により好ましくは約0.1:1から約0.8:1、そして最も好ましくは約0.1:1から約0.2:1である。80mg/mLの蛋白濃度の場合、ポリソルベート20の濃度は約0.001%（w/v）から約0.2%（w/v）、好ましくは約0.005%（w/v）から約0.15%（w/v）、より好ましくは約0.007%（w/v）から約0.06%（w/v）そして最も好ましくは約0.01%（w/v）である。150mg/mLの蛋白濃度の場合、ポリソルベート20の濃度は約0.001%（w/v）から約0.4%（w/v）、好ましくは約0.006%（w/v）から約0.25%（w/v）、より好ましくは約0.01%（w/v）から約0.18%（w/v）、更により好ましくは約0.01%（w/v）から約0.1%（w/v）そして最も好ましくは約0.02%（w/v）である。

20

【0288】

別のより好ましい実施形態においては、ポリソルベート80の蛋白に対する比は、約0.01:1から約3:1、好ましくは約0.05:1から約2:1、より好ましくは約0.1:1から約1.5:1、更により好ましくは約0.1:1から約0.6:1、そして最も好ましくは約0.3:1から約0.6:1である。80mg/mLの蛋白濃度の場合、ポリソルベート80の濃度は約0.001%（w/v）から約0.2%（w/v）、好ましくは約0.004%（w/v）から約0.14%（w/v）、より好ましくは約0.007%（w/v）から約0.05%（w/v）、そして最も好ましくは約0.04%（w/v）である。150mg/mLの蛋白濃度の場合、ポリソルベート80の濃度は約0.001%（w/v）から約0.4%（w/v）、好ましくは約0.007%（w/v）から約0.26%（w/v）、より好ましくは約0.01%（w/v）から約0.2%（w/v）、更により好ましくは約0.01%（w/v）から約0.08%（w/v）、最も好ましくは約0.04%（w/v）である。

30

【0289】

使用する中和抗GM-CSF抗体又はその機能的フラグメントの濃度は保存される、凍結／解凍される、及び／又は使用可能状態である液体製剤中、少なくとも約20mg/mL、好ましくは少なくとも約50mg/mL、より好ましくは少なくとも約100mg/mLである。約20mg/mLから約200mg/mL、好ましくは約50mg/mLから約200mg/mL、より好ましくは約100mg/mLから約180mg/mL、更により好ましくは約130mg/mLから約170mg/mL、更により好ましくは約1

40

50

35 mg / ml から約 165 mg / ml、そして最も好ましくは約 150 mg / ml の濃度が本発明において使用される。使用される中和抗 GM-CSF 抗体又はその機能的フラグメントの別の好ましい濃度は約 80 mg / ml である。

【0290】

更に、一実施形態において、中和抗 GM-CSF 抗体又はその機能的フラグメントの本発明の製剤は、約 135 mg / ml から約 165 mg / ml の中和抗体、約 5 % (w / v) のソルビトール、約 30 mM の L-ヒスチジンを含み、そして約 5.8 の pH を有する。

【0291】

更に、一実施形態において、中和抗 GM-CSF 抗体又はその機能的フラグメントの本発明の製剤は、約 80 mg / ml から約 150 mg / ml の中和抗体、約 5 % (w / v) のソルビトール、約 30 mM の L-ヒスチジン、及び約 0.01 % から約 0.08 % (w / v) のポリソルベート 80 を含み、そして約 5.8 の pH を有する。

【0292】

更に、一実施形態において、中和抗 GM-CSF 抗体又はその機能的フラグメントの本発明の製剤は、約 80 mg / ml の中和抗体、約 5 % (w / v) のソルビトール、約 30 mM の L-ヒスチジン、約 0.04 % (w / v) のポリソルベート 80 を含み、そして約 5.8 の pH を有する。

【0293】

更に、一実施形態において、中和抗 GM-CSF 抗体又はその機能的フラグメントの本発明の製剤は、約 150 mg / ml の中和抗体、約 5 % (w / v) のソルビトール、約 30 mM の L-ヒスチジン、約 0.04 % (w / v) のポリソルベート 80 を含み、そして約 5.8 の pH を有する。

【0294】

製造された液体製剤の保存可能期間は 2 から 8 で 24 ヶ月、好ましくは 2 から 8 で 36 ヶ月、より好ましくは 2 から 8 で 48 ヶ月、又は周囲温度 (25 ± 2) で少なくとも 28 日間の好ましい最低要件を有する。

【0295】

中和抗 GM-CSF 抗体又はその機能的フラグメントは GM-CSF を中和する化合物の長期保存を驚くほどに可能にする安定な製剤、例えば安定な液体製剤中で提供される。この製剤の中和抗 GM-CSF 抗体又はその機能的フラグメントは高度に濃縮されており、高容量の注射に起因する痛みのような副作用を低減できることから、それが患者にとってより簡便に使用できるという部分的理由により、この製剤は有用である。

【0296】

従って、本発明による中和抗 GM-CSF 抗体又はその機能的フラグメントを含む製剤は、5 から 7 の好ましい pH を有するヒスチジン緩衝剤、酢酸塩緩衝剤及び / 又はクエン酸塩緩衝剤から好ましくは選択される緩衝系、及び、非還元糖、例えばスクロース又はトレハロース、又は糖アルコール、例えばマンニトール又はソルビトールから好ましくは選択される張度調節剤を含み、長期間の保存及び / 又は凍結 / 解凍のサイクルに対して十分安定とされる。本発明の製剤は標準的な緩衝された製剤を超えた多くの利点を有する。1 つの態様において、製剤は、高蛋白製剤で予測される有害作用を伴うことなく長期保存時の凝集挙動を最小限呈するのみである。本発明による製剤の別の利点は、中和抗 GM-CSF 抗体又はその機能的フラグメントの機能的フラグメントの形成が最小限であること、及び、長期保存に渡って中和抗 GM-CSF 抗体又はその機能的フラグメントの生物学的活性に対する有意な影響が無いこと、及び組成物が低粘度であることである。最後に、好ましい実施形態においては、製剤は界面活性剤、追加的アミノ酸及び / 又は塩化ナトリウムのような更なる賦形剤を含まない。

【0297】

本発明の更なる態様は、関節リウマチ、SLE、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎又は変形性関節症で疼痛を伴うもの、例えば関節リウマチ (RA)、例えば

10

20

30

40

50

MTX及び/又はTNF阻害剤による治療で不十分に管理されたRAの治療のための医薬品の製造における、上記したヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント又は配列番号1から48及び/又は52から56のいずれかに示すアミノ酸配列をコードする、又は配列番号1から48及び/又は52から56のいずれかに対して少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、例えば少なくとも97%の相同性を有するアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド分子の使用を提供し、ここで「相同性」は上記説明の通り理解するものとする。

【0298】

本発明の更なる態様は、場合により1つ以上の鎮痛剤、例えばNSAID、COX-2阻害剤、抗炎症剤、例えば特に好ましくはメトトレキセートを含む医薬品の製造における、上記したヒトモノクローナル抗体又はその機能的フラグメント又は配列番号1から48及び/又は52から56のいずれかに示すアミノ酸配列をコードする、又は配列番号1から48及び/又は52から56のいずれかに対して少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、例えば少なくとも97%の相同性を有するアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド分子の使用を提供し、ここで「相同性」は上記説明の通り理解するものとする。更に、抗体又はその機能的フラグメント又はその相同体は、GM-CSFの受容体(GM-CSF受容体)の拮抗剤を更に含む医薬品の製造において使用することができ、ここで拮抗剤は例えば、天然のリガンド(GM-CSF)又は下流のシグナリング事象、例えばGM-CSF受容体を発現するニューロンにおける下流シグナリングを誘導するいずれかの分子の結合の防止を介して、GM-CSF受容体の活性を中和する小分子、小型ブロッキングペプチド又は抗体であってよい。下流のシグナリングの防止は、ニューロンの活性化の計測のためのいずれかの適切な方法、例えばイオンフラックスを計測するパッチクランプ法、又は当該分野で知られた他の方法により測定してよい。更に、本発明の方法は種々の症候群、疾患及び状態に関連する関節炎、例えば脈管の症候群に関連する関節炎、結節性多発性動脈炎に関連する関節炎、過敏性脈管炎に関連する関節炎、リューゲネク肉芽腫症に関連する関節炎、リウマチ性多発性筋痛に関連する関節炎、及び関節細胞の動脈炎に関連する関節炎の治療のために使用してよい。本明細書の組成物及び方法の使用を意図する他の好ましい適応症は、カルシウム結晶付着関節症(例えば擬似性痛風)、非関節リウマチ(例えば滑液包炎、腱滑膜炎、外上顆炎、手根管症候群及び反復使用傷害)、神経障害性の関節疾患、関節血症、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、過形成性関節症、及び多中心性細網組織球症を包含する。本明細書の組成物及び方法の使用を意図する他の好ましい適応症は、サルコイドーシス、ヘモクロマトーシス、鎌状赤血球症及び他の異常ヘモグロビン症、高リポ蛋白血症、低ガンマグロブリン血症、上皮小体機能亢進症、先端巨大症、家族性地中海熱、ベーチェット病、狼瘡(全身性エリテマトーデスを包含する)、血友病、再発性多発性軟骨炎、腰痛に関連する関節炎の状態、及び脱出椎間板に関連する疼痛を包含する。

【0299】

本発明の開示は場合により別の鎮痛剤と組み合わせた疼痛の治療における靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントを有する組成物、剤型及びキットに関し、ここで当該鎮痛剤の量は本発明の鎮痛剤の力価を増強するか、又はここで、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントの量及び別の鎮痛剤の量は一緒になって関節炎状態の1つ以上の症状又は兆候又は慢性の疼痛を軽減(例えば緩解、減衰、低下、縮小、ブロック、抑制又は防止)するために効果的である。開示は更にこのような組成物をヒト対象に投与するための方法、剤型及びキットに関する。

【0300】

方法は、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメント、又は、当該靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメン

10

20

30

40

50

ト及び別の鎮痛剤の組み合わせの、靈長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントの力価を増強、及び/又は、関節炎状態の1つ以上の症状又は兆候又は、例えば適切な指数、スケール又は尺度により計測した場合の慢性状態に関連する疼痛を軽減するために有効な量をヒト対象に投与することを含む。関節炎の1つ以上の症状又は兆候の減衰はWOMAC変形性関節症指数又はそのサブスケール(別名、WOMAC変形性関節症指数の疼痛、こわばり又は身体機能のサブスケール)の1つにおいて計測してよい。例えばバージョン3.0又はバージョン3.1を包含するWOMAC OA指数のいずれかの適切なバージョンを使用してよい。いずれかの適切なスケールも同様に使用してよい。WOMAC OA指数はリッカート及び視覚アナログのスケールを有するフォーマットにおいて入手可能であり、そのいずれかを本発明の方法において用いてよい。WOMAC値は関節炎の状態及び/又は慢性疼痛の診断、経過予測、モニタリング又は治療に関する代理マーカーと考えることができる。WOMAC値は自覚的代理マーカーとなる。或いは、又は追加的に、1つ以上の症状又は兆候の減衰は別の適切な指数、スケール又は尺度、例えばオーストラリア/カナダ(AUSCAN)手関節炎指数又は変形性関節症グローバル指数(OGI)の上で計測してもよい。AUSCAN 3.1指数及びユーザーガイドは現在はWOMAC 3.1変形性関節症指数及びユーザーガイドと同様に <http://www.womac.org/contact/index.cfm> から入手可能である。別の適切な減衰の尺度は参照により本明細書に組み込まれるFelson等のArthritis & Rheumatism 38:727-735(1995)に記載されている関節リウマチの改善の定義である。この尺度はACR(米国リウマチ学会)20改善と示される場合もあり、圧痛関節数及び腫脹関節数の両方の20%改善、及び、以下の5点、即ち患者全般、医師全般、患者疼痛、患者機能評価及びC反応性蛋白(CRP)のうち3点における20%改善として定義される複合系である。別の適切な尺度は参照により本明細書に組み込まれるPaulus等のArthritis & Rheumatism 33:477-484(1990)に記載されている。Paulus等は活性な第二選択薬品による治療とプラセボとを判別する尺度のセットに基づいた改善の定義を与える。これらは起床時こわばり、赤血球沈降速度(ESR)、関節圧痛スコア及び関節腫脹スコアにおける20%改善、及び、現在の疾患の重症度の患者及び医師による全般的評価に関する5等級スケール上での少なくとも2等級の(又は等級2から等級1への)改善を包含する。現在の疾患の重症度は種々の方法、例えば患者又は医師による全般的評価、患者及び医師による関節の圧痛、関節の浮腫こわばり、疼痛、又は身体機能の評価、サイトカイン濃度、B細胞又はT細胞のサブタイプの比、赤血球沈降速度(ESR)又はC反応性蛋白において計測できる。1つ以上の症状又は兆候の減衰、関節炎状態又は慢性状態の進行の抑制、又は組織又は細胞の損傷の退行の適切な尺度は現在の疾患の重症度の計測を包含する。他の指標、定義、尺度、又はスケールもまた、1つ以上の症状又は兆候の減衰、進行の抑制又は組織又は細胞の損傷の退行を計測するために使用してよい。

【0301】

実施例

実施例1

配列番号16に示す軽鎖CDR1、配列番号17に示す軽鎖CDR2、配列番号18に示す軽鎖CDR3、配列番号14に示す重鎖CDR1、配列番号15に示す重鎖CDR2、及び配列番号2に示す重鎖CDR3を含む抗体中和GM-CSF(以降「抗GM-CSF-1」と称する)(配列番号34及び35に示す可変重鎖及び軽鎖を有する抗体)の3段階の異なる用量レベルを比較するために設計された種々の用量アームを有する、第2相多施設無作為二重盲検プラセボ対照並行群間用量決定治験を、第0、2、6、10、14、18、22週において皮下投与した20mg、80mg又は150mgの用量において安定連続用量のMTXと組み合わせてプラセボと対比しながら採用した。この抗体の製造はWO2006/111353に開示されている。

【0302】

盲検評価者による関節の検査(腫脹関節66箇所及び圧痛関節68箇所)により疾患の

10

20

30

40

50

活動性及び兆候及び症状に対する抗 G M - C S F - 1 の作用を評価する。全訪問時に急性期の反応体、例えば D A S 2 8 C R P を血清中で計測し、 E S R は血中で計測する。機能に対する影響 (H A Q - D I) 及び患者と医師による疾患活動性の全般的評価を全施設訪問時に視覚アナログスケール (V A S) を用いて評価する。

【 0 3 0 3 】

ベースライン前 2 週間からの V A S 疼痛尺度の電子的キャプチャーを用いて R A 疼痛強度に対する作用を検討し、治療期間を通して毎日モニタリングする。第 1 、 1 2 及び 2 4 週に質問票により疼痛の質の変化を評価する。ベースライン、第 2 、 1 2 及び 2 4 週において S L A N S S を評価する。 V A S 疼痛に関しては、第 2 4 週までの全訪問時に評価する。クオリティーオブライフ及び患者報告による結果もまた調べる。構造的関節損傷の変化 (ベースラインからの m T S S 变化) を第 2 4 週に調べる。第 1 2 週における一次エンドポイント (ベースラインからの D A S 2 8 - C R P の平均の変化) は抗 G M - C S F - 1 又はプラセボの 4 回目の投与後 2 週間である。

10

【 0 3 0 4 】

第 1 2 週の圧痛及び腫脹関節数の改善に基づいて、非応答者の早期脱落と治療復帰を第 1 4 週から許可する。

【 0 3 0 5 】

対象集団は中等度から重度の R A を 6 ヶ月以上の疾患期間において有しており、 M T X 単独又は M T X と 1 種以上の他の D M A R D 又は 1 種の過去の T N F 阻害剤との組み合わせにより不十分に管理されている患者とする。

20

【 0 3 0 6 】

合計 3 2 4 人の対象を 1 : 1 : 1 : 1 の比において治療期間に関する治療群の 1 つに無作為に割り付ける。ベースライン無作為化は能動的延長期間における治療も含み、その場合対象は同じ用量を継続するが、プラセボに無作為割付された対象は例外であり、第 2 4 週に 8 0 か 1 5 0 m g のいずれかに無作為に割り付けられ、それは最終的に 1 : 1 の比 (8 0 m g 、 1 5 0 m g) の用量となる。

【 0 3 0 7 】

試験は以下の期間よりなる。

- スクリーニング期間 (第 - 8 / - 2 週からベースライン訪問)
- 治療期間 (ベースライン訪問第 3 日 (第 1 日) から第 2 4 週)
- 能動的延長期間 (第 2 4 週から第 7 2 週)
- 安全性フォローアップ期間 (第 7 2 週から第 8 0 週 / 最終投与の 1 2 週間後)

30

【 0 3 0 8 】

試験集団

単剤療法における、又は、 1 0 m g / 日以下の用量のグルココルチコイド (G C) との複合療法における M T X 及び / 又は他の D M A R D 類では疾患が十分に管理されない R A 患者は、現在の勧告に従えば現在の M T X / D M A R D / G C 療法に追加した生物学的医薬品の使用に適合している。

【 0 3 0 9 】

治験においては、生物学的医薬品未治療の患者における第 2 選択治療として、そして抗 T N F 化合物による治療が奏功しなかった患者における第 3 選択治療として抗 G M - C S F - 1 を試験する。

40

【 0 3 1 0 】

治験における患者は治験参加の少なくとも 6 ヶ月前に 1 9 8 7 A C R 基準により定義される R A を有していなければならない。生物学的医薬品未治療の患者は 3 ヶ月間 M T X により治療されていなければならず、そしてそのため、第 2 選択治療に適合している。患者は腫脹及び圧痛関節数が各々 4 (2 8 関節数システム参照) 、及び D A S 2 8 C R P 及び D A S 2 8 E S R 3 . 2 と腫脹関節 4 以上として定義される活動性の疾患を有していなければならない、これは通常はこの疾患活動性を有する R A 患者で観察される。更に、患者は M T X による現在安定した療法を受けていなければならない。

50

【0311】

この特徴を有する集団を選択する目的は、生物学的医薬品による治療に適合しておりRAの兆候及び症状の低下が高確率である疾患活動性を有する適切な患者集団においてアンカーアイテムMTXと組み合わせて抗GM-CSF-1を試験することを確実なものとするためである。

【0312】

試験デザイン及びサンプルサイズ

現在のデザインは一次エンドポイント上のプラセボとの妥当な相違の検出力が90%を超えており（第12週におけるベースラインからのDAS28-CRPの平均の変化）。

10

【0313】

併用薬物治療及び対照

対照の選択はCPMP/EMAガイドライン（2003年12月4日）にも従っている。ガイドラインのセクション5.1は3から6ヶ月の限定された期間のプラセボ対照の使用を推奨している。プラセボアームにおけるMTX単剤療法の使用はMTX単独と比較した場合のいずれかの用量レベルの抗GM-CSF-1+MTXの優越性の評価のために、しかし更には、応答が見られた場合にその規模の適応を得るためにも必要である。

20

【0314】

いずれも安定用量において、胃の保護、低用量コルチコステロイド類及びヒドロキシクロロキンと共に非ステロイド抗炎症剤を長期間使用することは十分な医療を確保するため試験において許容される。

【0315】

有効性のエンドポイント

連続エンドポイントDAS28（DAS28-CRP）を一次エンドポイントとして選択した理由は、それがより伝統的な二分型のACR20応答率と比較して兆候及び症状に関するより高感度なエンドポイントであると考えられ、そして疾患の活動性を追跡するための日常的な臨床慣行において使用されている絶対的パラメーターであり、EULAR/ACRの共同推奨（Fransen and Van Riel 244；Aletaha等。1371-77）に従ってRAの臨床治験における疾患の活動性の評価に適切なパラメーターであることが確認されているためである。

30

【0316】

RAの兆候及び症状を低減する際にMTXと組み合わせた抗GM-CSF-1の有効性を更に評価するために、ACR20/50/70及びEULARの良好及び中等度の応答を達成している対象の比率を一次エンドポイントの時点、又は24週間後に評価する。DAS28-CRP、SDAI、CDAI及び新しいACR/EULAR緩解基準により定義される緩解を達成しているRA患者の比率を第12週及び24週において二次エンドポイントとして評価する。

40

【0317】

RAの治療のための疾患変更抗リウマチ薬品類（DMARD類）は構造的関節損傷の進行を防止又は緩徐化させる能力を示さなければならない。従って、構造的関節損傷の抑制に対する抗GM-CSF-1の作用を本用量決定治験において24週間の治療の後、並びに第72週までの延長期間中に調べる。X線は盲検条件下で評価する。

【0318】

治験期間

RAにおける生物学的医薬品の大多数に関しては、DAS28緩解又は高レベルのACR応答、例えばACR50/70として計測可能な十分な炎症の管理を発生させるためには24週間を要する。従って本治験においては二重盲検治療期間を24週間とする。

50

【0319】

能動的延長期間（第24週から72週）

DMCによる用量レベルに渡る安全性の十分な評価により延長期間を妨げる何れの危険性対利益の問題もなかったことが判明した場合に限り、第24週における応答者は第70

週まで自身の現在の二重盲検用量の抗GM-CSF-1を継続するのに適合している。ベースラインでプラセボに無作為に割り付けられ、第24週において応答者である対象は、少なくとも12週間4週毎に皮下投与される最高用量レベルの抗GM-CSF-1(80mg、150mg)の1つに無作為に割り付けられた能動的延長期間まで継続するのに適合している。24週間後のプラセボ応答者のこのような取り扱いの根拠は、低疾患活動性又はベースラインからのDAS28-CRP > 1.2の改善を達成することはRAの究極的な達成可能なゴールではなく、むしろより良好な臨床応答をこのような対象において追及することができるからである。能動的延長期間中の12週間後に改善された臨床応答(>1.2のDAS28-CRPの変化)を実際に達成できれば、この用量において第70週までの全能動的延長期間継続するのに適合しているはずである。

10

【0320】

1.1 スクリーニング期間

IMP投与の前の第-8週から第-3週のスクリーニング訪問時に対象をスクリーニングすることにより、対象の適合性を慎重に評価し、TNF阻害剤及び/又はMTX以外のDMARD類(及びヒドロキシクロロキン及びクロロキン)をウォッシュアウトすることができる。ベースラインの3週間前に、対象を訪問場所に戻し、そこで適合性を確認し、そして対象はベースラインの3週間前から第24週まで毎日、VAS疼痛、VAS疲労及び起床時のこわばりを電子的にキャプチャーする訓練を受ける。

【0321】

対象は第1日に病院に戻り、ベースライン評価と適合性の確認を行い、適合であれば治療期間並びに能動的延長期間における治療群の1つに無作為に割り付けられる。

20

【0322】

1.2 治療期間

適合する対象は第1日に病院に戻り、その時に適合性基準を再度確認し、バイタルサインを記録し、肺機能試験を実施し、臨床有効性評価、血液標本を収集し、そして抗GM-CSF-1又はプラセボの1回の皮下注射を受ける。

【0323】

その施設を離れる前に、対象はフォローアップ評価を受け薬物動態分析のための血液標本を採取される。

【0324】

治療期間(第1週から24週)において、対象は第2週(w2)、第6週、第10週、第14週、第18週、第22週において投薬のために試験施設に戻る。投薬前に、バイタルサイン、肺機能試験及び注射部位の検査を行う。熟練した盲検評価者により臨床有効性評価(SJC及びTJC)を全訪問時の抗GM-CSF-1投与前に行う。更に薬物動態及びバイオマーカーの分析用の血液試料を抗GM-CSF-1投与前に採取する。

30

【0325】

1回目の抗GM-CSF-1投与の2週間後及びその後は毎月、対象の疾患活動性及び安全性(検査室評価を含む)を評価する。治療期間中9回の施設訪問を予定する(第3訪問から第11訪問)。

【0326】

ベースライン及び第24週に盲検読み取り用に、そして第72週又は最終試験訪問時に能動的延長期間に参加した対象について、手(後前像)及び前脚(前後像)のX線を撮影し、デジタル化する。シャープ法のvan der Heijde変法(mTSS)を用いながら、治療の割り付けに関する知識を有さず、画像が得られた順番に関して盲検化されている読み取り者により評価を集中的に行う。

【0327】

1.3 能動的延長期間(第24週から72週)

第24週に低疾患活動性(DAS28-CRP < 3.2)を達成しているか、ベースラインから第24週までに1.2のDAS28-CRPの低下を有する対象を適合とする。対象は治療期間と同じ用量を継続し、治療は盲検化されたままとする。しかしながら治療期

40

50

間にプラセボにより治療されている患者でこの応答基準に合致している者はプラセボを継続せず、能動的延長期間には 80 mg か 150 mg の抗 GM-CSF-1 のいずれかを 1:1 で使用し、能動的延長期間の最初の 12 週の後に DAS28-CRP < 3.2 の低疾患活動性を達成しているか 1.2 の DAS28-CRP 低下を有している場合に、第 72 週までの能動的延長期間での継続に適合とする。そうでない場合には治験から離脱しなければならない。

【0328】

能動的延長期間中、最初の 3 ヶ月及びその後は 3 ヶ月毎に第 72 週まで、疾患活動性及び安全性（検査室評価を含む）を定期的に評価する。

【0329】

10

1.4 安全性フォローアップ期間（治験終了／早期中断後 12 週間）

一回目は電話でよい 2 回の施設連絡を予定し、治験終了前に何らかの有害事象や免疫原性がないかどうかフォローアップする。この期間中、治験医師は自身の裁量により現在の医療慣行による対象の治療を開始できる。

【0330】

能動的延長期間に入る対象については、治験は 88 週間までの総持続時間となる。

【0331】

治療期間中全投薬訪問時に抗 GM-CSF-1 への曝露に関するデータ（PK）を収集する。更に、試験行程の予定に従って能動的延長期間に PK データを収集する。

【0332】

20

実施例 2

6 ヶ月以内に診断された中等度から重度の早期 RA を有し、MTX 単独では不十分に管理されていた患者において、TNF 抗体アダリムマブと比較した場合の、皮下投与した実施例 1 において言及した中和抗霊長類 GM-CSF 150 mg の有効性を調べる 24 週無作為オープンラベル並行群間実薬対照探査的機序証明画像化試験。

【0333】

合計 36 人の対象が参加し、最長 44 週間試験を継続する。試験は以下の期間よりなる。

- スクリーニング期間（第 -4 / -2 週からベースライン訪問）
- 治療期間（ベースライン訪問 [第 1 日] から第 24 週）
- 無治療期間（第 25 週から第 40 週）
- 試験終了時の訪問（第 40 週）

30

【0334】

以下のオープンラベル治療群に 2:1 の比で対象を無作為に割り付ける。

- 1) 第 0 週に投与する負荷用量として中和抗霊長類 GM-CSF 300 mg を皮下投与（SC）、その後、毎週既存の安定 MTX 及び葉酸への追加として第 2、6、10、14、18、及び 22 週に 150 mg を皮下投与：24 対象。
- 2) 毎週既存の安定 MTX 及び葉酸への追加として第 0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20 及び 22 週に実薬対照アダリムマブ 40 mg を皮下投与：12 対象。

40

【0335】

一次目標

RAMRIS OMERACT スコアを使用して、MRI 上で第 24 週に中手指節（MCP）の関節及び手根における滑膜炎、骨びらんの進行及び骨髄浮腫（骨炎）におけるベースラインからの変化として計測する構造的損傷画像化マーカーに対する作用を調べること。

【0336】

二次目標

MCP 関節及び手根において第 24 週にダイナミック造影増強（DCE）MRI パラメーターにおけるベースラインからの変化として計測する構造的損傷画像化マーカーに対する作用を調べること。

50

る作用を調べること。C反応性蛋白に基づく疾患活動性スコア28（DAS28-CRP）及び米国リウマチ学会（ACR）の20、50及び70基準のようなRAにおける抗GM-CSFのその他の有効性転帰を調べること。第6週及び12週に静的及びDCE-MRIを用いて滑膜炎、骨髓浮腫、骨びらん（RAMRIS）及び滑膜灌流に対する作用として計測する有効性の開始速度を調べること。抗GM-CSF抗体/MTX同時投与の安全性及び耐性を評価すること。

【0337】

エンドポイント

一次エンドポイント

第24週におけるRAMRIS OMERACTを用いた場合のMCPと手根のMRI上での滑膜炎、骨びらん及び骨髓浮腫（骨炎）におけるベースラインからの変化。

10

【0338】

二次エンドポイント

以下に関する変化を評価する。

- 第24週におけるダイナミック造影増強MRI（DCE-MRI）パラメーターにおけるベースラインからの変化として計測する滑膜炎の血管灌流。滑膜緩解（滑膜炎症の非存在）を誘導する能力を静的（RAMRIS OMERACT滑膜炎スコア）及びDCE-MRIパラメーターを用いて第6週及び第12週に評価する。
- 第24週までにDAS28-CRP（<2.6）の緩解を達成した対象の比率。
- 第24週までにDAS28-CRP（<3.2）の低疾患活動性を達成した対象の比率。
- 全ての適用可能なベースライン後の訪問時のベースラインからのDAS28-CPRの減少として計測した臨床疾患活動性。
- ベースラインからの第24週におけるSDAI<3.3として定義される臨床緩解の比率。
- ベースラインからの第24週におけるSDAI<1.1として定義される低疾患活動性の比率。
- 第40週までの訪問を包含する全ての適用可能なベースライン後の訪問時にACR20、50及び70を達成した対象の比率として計測した兆候及び症状に対する作用。

20

【0339】

試験対象

中等度から重度の早期RAを有する18歳の男性及び女性成人。

30

対象は以下を有する。

- スクリーニング及びベースラインの訪問時に腫脹関節数（SJC）4及び圧痛関節数（TJC）4（28関節数システム参照）；及び、
- スクリーニング訪問時にC反応性蛋白（CRP）4.3mg/L及びESR 28mm/hr、及び、
- スクリーニング及びベースライン訪問時の少なくとも利き手MCP関節の1つ又は利き手の手首関節の1つの中等度から重度の炎症の画像（超音波パワードブラー）エビデンス；
- スクリーニング訪問前に少なくとも3ヶ月間毎週MTXを投与；及び、
- ベースライン訪問前に少なくとも8週間同じ投与経路及び製剤による安定用量におけるMTX 15から25mg/週を用いた治療。又は、
- 対象は 7.5mg/週のMTXで少なくとも8週間安定用量で維持され、MTX用量が証明されたMTX非耐性の理由により低減されている場合に許容され、
- 経口葉酸（少なくとも5mg/週）又は同等物による治療を継続又は開始し、全治験の間治療する意思を対象が有する（MTX治療のための強制的な併用薬物治療）。

40

【0340】

試験薬物治療及び材料

皮下注射用の1mlの抗GM-CSF抗体150mg/ml溶液を試験参加患者に投与

50

した。

【0341】

コンパレーター薬物治療

アダリムマブ 40 mg を 1 週おきに単回用量として皮下注射により投与した。アダリムマブによる治療の間、メトトレキセートを継続した。

【0342】

コンパニオン薬物治療

全試験期間中、適切な経口葉酸 / (少なくとも 5 mg / 週) フォリン酸の補給と共に安定用量における毎週の MTX (15 から 25 mg) による併用治療を継続するか、又は同等処置を継続した (MTX 治療のための強制的な併用薬物治療)。

10

【0343】

抗 GM-CSF に割り付けられた場合、第 0、2、6、10、14、18 及び 22 週に試験薬品の投薬のために参加対象が来院した際に全ての試験薬物を投与した。アダリムマブの投与に割り付けられた対象は第 0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20 及び 22 週に試験薬品の投薬のために来院する。

【0344】

【表 1】

第 1 表：投与量

治療群	用量	治療の説明
注射用抗 GM-CSF 溶液	150mg/ml	1ml 皮下注射
アダリムマブ充填済み シリンジ	40 mg	皮下注射

20

【0345】

有効性の計測

30

MRI

ベースライン及び第 6、12 及び 24 週において利き手と手根の MRI を実施した。いくつかの MRI 像はガドリニウムを用いた造影剤注射の前後に撮影した。

【0346】

超音波 (US) パワードブラー

適合性のための中等度から重度の炎症のエビデンスを確認するためにスクリーニング及びベースライン時に利き手又は利き手の手根に対して US パワードブラーを実施した。

【0347】

DAS28 - CRP / ESR

スクリーニング及びベースライン時、及び第 2、6、10、12、18、24、32 及び 40 週の訪問時に DAS28 - CRP スコアを計算した。

40

【0348】

疾患活動性スコア 28 (DAS28) は全身健康状態の尺度に加えて腫脹及び圧痛関節の数に関する情報と急性期の応答とを組み合わせている。DAS28 は元の DAS の変法であり、28 の腫脹及び圧痛関節の数に基づいており、治療に対する対象の応答を他覚的に評価するために使用されている。DAS28 CRP は以下の 28 個の関節、即ち、ひじ、肩、ひじ、手根、中手 - 指骨 I から V、近位指節間 I から V 及び膝から得られた関節スコアを利用する。これは以下の式を用いて計算する。

$$DAS28(CRP) = 0.56 * (TJC28) + 0.28 * (SJC28) + 0.014 * GH + 0.36 * 1n(CRP + 1) + 0.96$$

50

式中、TJCは圧痛関節数、SJCは浮腫関節数、(GHは100mm視覚アナログスケール(VAS)を用いた疾患活動性の対象評価であり、0=最良、100=最悪)、そしてCRPはC反応性蛋白(単位mg/L)である。

【0349】

DAS28-ESRはDAS28-CRPと極めて似ているが、その下記式においてCRPの代わりにESR(赤血球沈降速度)を利用している。適合性基準を確認するために無作為化の際に施設によりDAS28(ESR)を計測した。

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

ESRの単位はmm/時である。

10

【0350】

米国リウマチ学会(ACR)基準評価

スクリーニング及びベースライン時、及び第2、6、10、12、18、24、32及び40週の来院時にACR基準評価を実施した。

【0351】

ACR20/50/70は第40週までの来院を包含する全ての適用可能なベースライン後の訪問時に二次有効性エンドポイントとして包含される。応答者は第40週までのベースラインからの改善が以下の基準を満足する対象として定義される。

TJC(66/68)における20/50/70%の低下。

SJC(66/68)における20/50/70%の低下。

20

以下の追加的尺度の3つにおける20/50/70%の低下：

患者全般及び医師全般のVAS、及びHAQ-DI。

【0352】

疾患活動性の患者/医師の全般評価は訪問日において過去7日間に渡る疾患の状態をキャプチャーする。疾患活動性は100mmVASを用いて対象及び医師の両方により評価する(エンドポイント0=全く活動性無し、100=非常に活動性)。対象及び医師は電子的な施設の装置を用いながらスケール上にこれらのポイントをマークする。

【0353】

患者の疼痛評価は試験施設訪問の間に記録される過去7日間に渡り経験した疼痛(VAS疼痛)に着目している。疼痛の最大強度は電子的な施設の装置内部に含有されるVAS上のそれぞれの値をマークすることにより、HAQ-DIの部分として文書化される(100mmの線であり、エンドポイント0=全く疼痛無し、100=極めて重度の疼痛)。

30

【0354】

健康評価質問票を用いた機能障害指数(HAQ-DI)の質問票は対象による自身の健康状態の自己評価の基礎となる。HAQ-DIは単純な日常活動を遂行する際に過去7日間で遭遇した問題を網羅する8ブロックの質問を包含し、例えば個人の衛生状態(洗浄及び着衣又は脱衣)、屋内外での運動(歩行、階段昇降、買い物、荷物の持ち運び)、並びに飲食及び日常生活で使用する道具の取り扱いを包含する。

【0355】

更に、機械的補助の使用及びヘルパーの必要性を質問される。治験医師は対象自身の評価に影響しないようにエントリーの妥当性及び完全性を確認する。

40

【0356】

スクリーニング及びベースライン時、及び第2、6、10、12、18、24、32及び40週の訪問時に患者全般及び医師全般VAS及びHAQ-DIを実施する。

【0357】

ベースライン及び第6、12及び24週に試験参加者によりEuroQoL健康質問票(EQ-5D)に回答を記入する。

【0358】

安全性の評価

安全性の評価は、有害事象(AE)、身体検査、バイタルサイン、検査結果(血液学的

50

検査、血清生化学的検査、及び尿検査)、肺機能試験及び心電図(E C G)のモニタリングにより治験期間中を通して実施する。更に、肺の症状及び兆候の十分で広範囲なモニタリング(全訪問時のパルスオキシメーター及び呼吸困難質問票、及び選択された時点における胸部X線及び肺機能試験)を実施することにより、早期の段階において潜在的なPAPの兆候があるかどうか確認する。

【配列表】

2016536327000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/EP2014/068489
Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)		
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:		
a. (means)		
<input type="checkbox"/>	on paper	
<input checked="" type="checkbox"/>	in electronic form	
b. (time)		
<input checked="" type="checkbox"/>	in the international application as filed	
<input type="checkbox"/>	together with the international application in electronic form	
<input type="checkbox"/>	subsequently to this Authority for the purpose of search	
2. <input type="checkbox"/> In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.		
3. Additional comments:		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/068489

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/24
ADD. A61K39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BEHRENS FRANK ET AL: "First in Patient Study of Anti-GM-CSF Monoclonal Antibody (MOR103) in Active Rheumatoid Arthritis: Results of a Phase 1b/2a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.", ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 64, no. 12, December 2012 (2012-12), pages 4171-4172, XP002733081, & ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN-COLLEGE-OF-RHEUMATOLOGY AND ASSOCIATION-OF-RHEUMATOLOGY-HE; WASHINGTON, DC, USA; NOVEMBER 10 -14, 2012 the whole document</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-72

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 November 2014	05/01/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Domingues, Helena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/068489

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MorphoSys AG: "MorphoSys's MOR103 Antibody Demonstrates Excellent Safety and Efficacy in Rheumatoid Arthritis Patients", 20 September 2012 (2012-09-20), XP002733082, Retrieved from the Internet: URL: http://www.morphosys.com/pressrelease/morphosys-mor103-antibody-demonstrates-excellent-safety-and-efficacy-rheumatoid-arthritis-patients [retrieved on 2014-11-27] the whole document -----	1-72
Y	COOK ANDREW D ET AL: "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a key mediator in experimental osteoarthritis pain and disease development.", ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY 2012, vol. 14, no. 5, R199, 2012, pages 1-9, XP002733083, ISSN: 1478-6354 page 4 - page 5 -----	1-72
Y	WO 2006/111353 A2 (MICROMET AG [DE]; RAUM TOBIAS [DE]; HEPP NEE HENCKEL JULIA [CH]; KRINN) 26 October 2006 (2006-10-26) page 20, line 8 - line 15 claims 20,21 -----	1-72
Y	WO 2008/064321 A2 (KALOBIOS PHARMACEUTICALS INC [US]; BEBBINGTON CHRISTOPHER R [US]; YARR) 29 May 2008 (2008-05-29) claims 1-3; examples 1-3 -----	1-72
A	WO 2013/053767 A1 (MEDIMMUNE LTD [GB]) 18 April 2013 (2013-04-18) page 39 - page 57 -----	1-72
X, P	WO 2014/044768 A1 (MORPHOSYS AG [DE]) 27 March 2014 (2014-03-27) page 3 - page 5 examples 1-8 -----	1-72
Y, P	WO 2014/068029 A1 (TAKEDA GMBH [DE]; AMGEN RES MUNICH GMBH [DE]) 8 May 2014 (2014-05-08) page 59, line 10 - line 22 -----	1-72
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/068489

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	<p>Roy Vimer, Nir Etkovitz: "KaloBios Pharmaceuticals: Undervalued Company With Huge Potential Catalyst", 27 December 2013 (2013-12-27), XP002733084, Retrieved from the Internet: URL:http://seekingalpha.com/article/1918301-kalobios-pharmaceuticals-undervalued-company-with-huge-potential-catalyst?page=2 [retrieved on 2014-11-27] page 3 -----</p>	1-72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/068489

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006111353	A2 26-10-2006	AU 2006237159 A1 BR PI0608281 A2 CA 2605402 A1 CN 101184777 A CN 103342751 A EA 200702008 A1 EA 200901500 A1 EP 1874819 A2 EP 2468774 A2 JP 5085533 B2 JP 2008536505 A KR 20080005962 A NZ 562093 A RU 2012115683 A SG 161292 A1 UA 94403 C2 US 2009297532 A1 US 2012009195 A1 WO 2006111353 A2 ZA 200708201 A	26-10-2006 15-12-2009 26-10-2006 21-05-2008 09-10-2013 30-06-2008 29-10-2010 09-01-2008 27-06-2012 28-11-2012 11-09-2008 15-01-2008 28-01-2011 27-10-2013 27-05-2010 10-05-2011 03-12-2009 12-01-2012 26-10-2006 30-07-2008
WO 2008064321	A2 29-05-2008	AU 2007323541 A1 BR PI0719109 A2 CA 2670288 A1 EA 200900709 A1 EP 2101780 A2 EP 2402013 A1 ES 2432173 T3 JP 5410293 B2 JP 2010510323 A KR 20090110827 A NZ 598345 A SG 176503 A1 US 2008206241 A1 WO 2008064321 A2	29-05-2008 10-12-2013 29-05-2008 30-12-2009 23-09-2009 04-01-2012 02-12-2013 05-02-2014 02-04-2010 22-10-2009 27-09-2013 29-12-2011 28-08-2008 29-05-2008
WO 2013053767	A1 18-04-2013	AU 2012322991 A1 CA 2851322 A1 CN 103906767 A EP 2766394 A1 US 2014335081 A1 WO 2013053767 A1	27-03-2014 18-04-2013 02-07-2014 20-08-2014 13-11-2014 18-04-2013
WO 2014044768	A1 27-03-2014	NONE	
WO 2014068029	A1 08-05-2014	NONE	

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
	C 1 2 N 15/00	A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R, O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, H, N, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG

(74)代理人 100162880

弁理士 上島 類

(72)発明者 トーマス ヴァーグナー

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ズィードラーヴェーク 10

(72)発明者 マリン カールソン

デンマーク国 ロン スクデリンイン 259

(72)発明者 マルギート シュタウム カルトフト

デンマーク国 ビアゲレズ フュアアバゲン 4

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZB112

4C085 AA13 AA14 AA15 CC23 EE01 EE03

4C086 AA01 AA02 CB09 MA02 MA04 NA05 ZB11

4H045 AA11 AA30 DA76 EA20 FA74