



- (21) 申請案號：100141387 (22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 11 日
- (51) Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/24 (2006.01)*
A61K47/10 (2006.01) *A61K47/30 (2006.01)*
A61M5/178 (2006.01) *A61P17/06 (2006.01)*
A61P19/02 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
- (30) 優先權：2010/11/11 美國 61/412,728
 2010/11/15 美國 61/413,960
- (71) 申請人：艾伯維生物技術有限責任公司 (百慕達) ABBVIE BIOTECHNOLOGY LTD. (BM)
 百慕達
- (72) 發明人：紐 麥可 NEU, MICHAEL (DE)；泰斯寇普 馬克司 TSCHOEPE, MARKUS
 (DE)；韋伯 卡斯登 WEBER, CARSTEN (DE)；瑞登 羅拉 REDDEN, LAURA
 (CA)；佛路荷夫 沃夫根 FRAUNHOFER, WOLFGANG (DE)；賈斯藤 馬丁
 GASTENS, MARTIN (DE)；費克 亞歷山德 FEICK, ALEXANDER (DE)；包爾森
 蘇珊 K PAULSON, SUSAN K. (US)；朱同 ZHU, TONG (TW)
- (74) 代理人：陳長文
- (56) 參考文獻：
 US 2010/0278822A1 WO 2004/016286A2
 WO 2009/073569A2
- 審查人員：張榮興
- 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：3 共 171 頁

(54) 名稱

具有增進高濃度之抗-TNF α 抗體之液體調配物

IMPROVED HIGH CONCENTRATION ANTI-TNF α ANTIBODY LIQUID FORMULATIONS

(57) 摘要

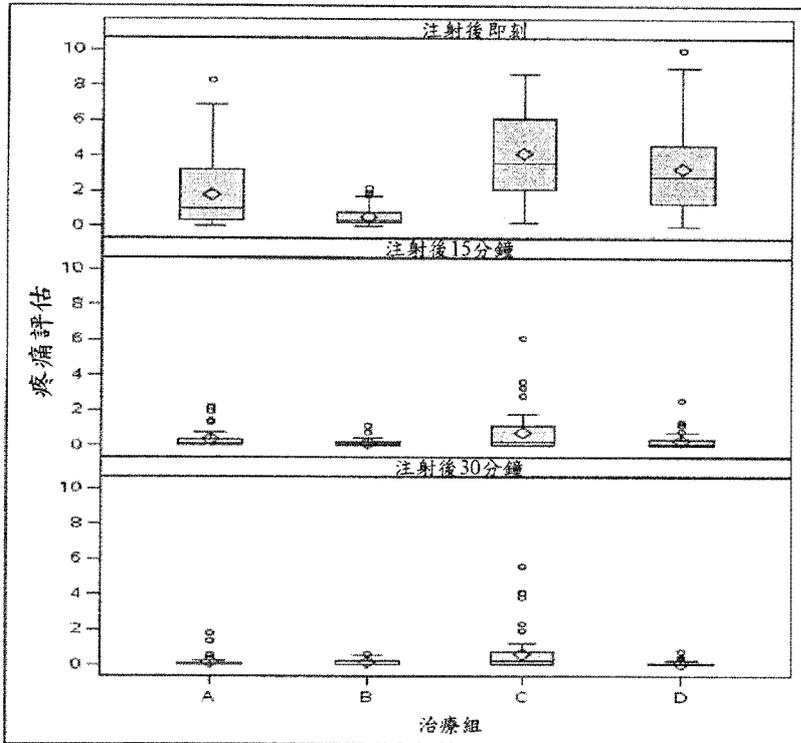
本發明提供包含人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分之液體水性醫藥調配物，與注射包含至少一種鹽及/或至少一種緩衝液之其他相同調配物相比，其使個體與注射有關之疼痛減少至少約 50%。本發明亦提供在皮下投與個體時具有增加之生物可用性的包含人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分之液體水性醫藥調配物。該調配物可包含治療性蛋白質，諸如人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分，或其生物類似物(biosimilar)。

The invention provides a liquid aqueous pharmaceutical formulation comprising a human anti-TNF α antibody, or antigen-binding portion thereof, which reduces pain associated with injection in a subject by at least about 50% when compared to injecting an otherwise identical formulation comprising at least one salt and/or at least one buffer. The invention also provides a liquid aqueous pharmaceutical formulation comprising a human anti-TNF α antibody, or antigen-binding portion thereof, having increased bioavailability upon subcutaneous administration into a subject. The formulation may comprise a therapeutic protein, such as a human anti-TNF-alpha antibody, or an antigen-binding portion thereof, or a biosimilar thereof.

指定代表圖：

符號簡單說明：

(無元件符號說明)



- A=高濃度調配物1
- B=高濃度調配物3
- C=高濃度調配物4
- D=市售調配物

圖1

六、發明說明：

【相關申請案】

本申請案主張2010年11月11日申請之美國臨時申請案第61/412728號及2010年11月15日申請之美國臨時申請案第61/413960號的優先權，該等文獻之全部內容均以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

由於調配物所必須具有之眾多理想性質（例如穩定性、投藥適合性、濃度）需為在經濟及治療上適宜，因此調配治療性蛋白質（諸如抗體）通常具有挑戰性。已知治療性蛋白質在製備、儲存及傳遞期間經歷物理及化學降解。該等不穩定性會降低蛋白質效能且增加患者中不良事件之風險，且因此顯著影響監管部門審批（參見例如Wang等人，*J. Pharm. Sci.* 96:1, 2007）。因此，穩定蛋白質調配物為治療性蛋白質獲得成功所必需。

為具有有效性，許多治療性蛋白質需要以高劑量投與，該等治療性蛋白質理想上以高濃度調配物形式調配。高蛋白質濃度調配物為理想的，因為其會影響向個體投與藥物之模式（例如靜脈內對比皮下）及頻率。

儘管高蛋白質濃度調配物有益，但調配高濃度治療性蛋白質存在許多挑戰。舉例而言，增加蛋白質濃度通常不利地影響蛋白質聚集、溶解度、穩定性及黏度（參見例如Shire等人，*J. Pharm. Sci.* 93:1390, 2004）。黏度增加（其為高蛋白質溶液之極常見的問題）會對調配物之投與具有不

利影響，例如感覺疼痛及灼燒症候群，且在製造、加工、灌裝(fill-finish)及藥物傳遞裝置選擇方面產生限制(參見例如 Shire 等人，*J. Pharm. Sci.* 93:1390, 2004)。甚至對於具有常見結構特徵之治療性蛋白質(例如抗體)，迄今認可之調配物具有不同成分及濃度範圍。舉例而言，抗 CD20 抗體美羅華(Rituxan)以 10 mg/mL 之濃度調配用於靜脈內投藥，而抗 RSV 抗體西那吉斯(Synagis)以 100 mg/mL 之濃度調配用於肌肉內投藥。因此，可用於治療目的之高蛋白質調配物，尤其抗體調配物仍具有挑戰性。

與治療性蛋白質(諸如抗體)有關之另一挑戰為藥物傳遞。儘管自行投藥裝置可使患者避免不必要地前往醫療機構接受治療，但患者之自我意識及與自行投藥有關之疼痛恐懼感可能頻繁影響自行投與之藥物傳遞。此外，具有高濃度蛋白質之調配物可能具有高黏度，從而引起傳遞時的疼痛增加，尤其在皮下投藥時。因此，尤其需要可減少與藥物傳遞(例如自行注射)有關之疼痛的高濃度調配物。

因此，需要可提供給藥及投藥優點(尤其可減少患者疼痛及/或改良生物可用性)之穩定、高濃度蛋白質調配物。

【發明內容】

本發明至少部分係基於發現新型高濃度治療性抗體(包括人類抗 TNF α 抗體或其抗原-結合片段，例如阿達木單抗(adalimumab))調配物。鑒於治療性抗體濃度高，本發明調配物具有許多意外的特性。特定言之，本發明提供包含人類抗 TNF α 抗體之醫藥調配物，其意外地具有改良之生物

可用性或使皮下注射時之疼痛減少。

詳言之，本發明至少部分係基於意外及驚訝地發現具有高抗體濃度、界面活性劑及多元醇之調配物使患者在藥物傳遞(尤其經由例如自行注射皮下投與抗體)期間之疼痛顯著減少。本發明調配物至少部分係基於意外發現治療性蛋白質(例如抗TNF α 抗體或其抗原結合部分)可在高蛋白質濃度(例如至少約40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、96、100、105、110 mg/ml或110 mg/ml以上)下保持可溶性且維持適合於注射(例如皮下投藥)之黏度。本發明調配物更令人驚訝的是，該調配物不含緩衝液或鹽，但仍具有高濃度抗體。應注意，與注射除包含至少一種鹽及/或至少一種緩衝液外在其他方面均相同之調配物相比，本發明調配物使患者中與注射有關之疼痛減少至少約50%(例如至少約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或90%以上)。

因此，在一態樣中，本發明提供包含抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑及多元醇之液體水性調配物；其中該調配物不含緩衝液或鹽，且與注射除包含至少一種鹽及/或至少一種緩衝液外在其他方面均相同之調配物相比，使患者中與注射有關之疼痛減少至少約50%(例如至少約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或90%以上)。

在另一態樣中，本發明提供包含分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑及小於50 mg/ml之多元

醇的液體水性調配物，其中注射該調配物於人類個體體內產生小於1.0之疼痛視覺類比量表(Pain Visual Analog Scale; VAS)分數。在一個實施例中，本發明提供基本上由分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑及小於50 mg/ml之多元醇組成的液體水性調配物，其中注射該調配物於人類個體體內產生小於1.0之疼痛視覺類比量表(VAS)分數。在一個實施例中，VAS量表為0(無疼痛)至10(難以忍受的疼痛)。

在另一態樣中，本發明提供包含分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑及小於50 mg/ml之多元醇的液體水性調配物，其中該調配物不含緩衝液及鹽，且其中與注射除包含鹽及/或緩衝液外在其他方面均相同之調配物相比，注射該調配物使人類個體的與注射有關之疼痛減少至少約50%。在一個實施例中，其他方面均相同之調配物包含檸檬酸鹽及磷酸鹽緩衝液以及氯化鈉。

本發明進一步提供包含抗TNF α 抗體或其抗原結合部分(濃度為至少約50 mg/mL)、界面活性劑及多元醇之液體水性調配物，其中該調配物之電導率小於約2 mS/cm。在一個實施例中，該調配物之電導率小於1 mS/cm。在另一實施例中，該調配物之電導率小於0.9 mS/cm。

在另一實施例中，本發明亦提供包含抗TNF α 抗體或其抗原結合部分(濃度為至少約50 mg/mL)、界面活性劑及多元醇之液體水性調配物，其中該抗體或其抗原結合部分在該調配物中之流體動力直徑小於4 nm。在一個實施例中，

該抗體或其抗原結合部分在該調配物中之流體動力直徑小於3 nm。

本發明亦提供包含分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑及小於50 mg/ml之多元醇的液體水性調配物；其中該調配物具有選自由以下組成之群的特性：電導率小於約2 mS/cm；在既定濃度下流體動力直徑(D_h)比該蛋白質在緩衝溶液中之 D_h 小至少約50%；及流體動力直徑(D_h)小於約4 nm。在一個實施例中，調配物之電導率小於約1 mS/cm。在另一實施例中，調配物之電導率小於約0.9 mS/cm。在一個實施例中，抗體或其抗原結合部分在調配物中之流體動力直徑小於約3 nm。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分在調配物中之流體動力直徑小於約2 nm。

本發明亦提供基本上由抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑及多元醇組成之液體水性調配物；其中抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之濃度為至少約50 mg/mL、75 mg/mL、100 mg/mL或大於100 mg/mL。

在一個特定實施例中，本發明提供基本上由分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分(濃度為90-110 mg/mL)、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯80)及多元醇(例如甘露醇，約38至46 mg/mL)組成之液體水性調配物，該分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分具有輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，該輕鏈可變區具有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或自SEQ ID NO: 3由位置1、4、5、7或8處

之單一丙胺酸取代修飾之胺基酸序列的CDR3域、包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CDR2域及包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之CDR1域；且該重鏈可變區具有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列或自SEQ ID NO: 4由位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處之單一丙胺酸取代修飾之胺基酸序列的CDR3域、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之CDR2域及包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR1域。

在另一態樣中，本發明提供包含分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑及小於50 mg/ml之多元醇的液體水性調配物；其中該調配物在達約30°C下保持穩定達至少約6天、約10天或約14天，或在約28°C下保持穩定長達約24個月。

在另一態樣中，本發明提供投與個體分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分以便減少投藥時之注射疼痛的方法，該方法包含皮下投與個體包含該抗體或其抗原結合部分之調配物以便減少投藥時之注射疼痛，其中該調配物包含超過50 mg/ml之該抗體或其抗原結合部分；界面活性劑；及小於50 mg/ml之多元醇。在一個實施例中，根據疼痛視覺類比量表(VAS)確定注射疼痛小於1.0。

在某些實施例中，使用疼痛視覺類比量表(VAS)評估與注射有關之疼痛。在一個實施例中，VAS量表為0(無疼痛)至10(難以忍受的疼痛)。

在某些實施例中，在注射後(例如即刻，注射後不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10分鐘或不超過15分鐘)評

估與注射有關之疼痛。

在某些實施例中，與注射除包含至少一種鹽及/或至少一種緩衝液外在其他方面均相同之調配物相比，調配物使患者中與注射有關之疼痛減少至少約60%、70%、80%或80%以上。

本發明進一步提供包含抗TNF α 抗體或其抗原結合部分(濃度為至少約50、75、100 mg/mL或大於100 mg/mL)、界面活性劑及多元醇之液體水性調配物；其中該調配物不含緩衝液及鹽。

在另一態樣中，本發明提供包含分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑及小於50 mg/ml之多元醇的液體水性調配物；其中調配物在達約30°C下保持穩定達至少約6天。在一個實施例中，調配物在室溫下保持穩定達至少約7天。在一個實施例中，調配物在室溫下保持穩定達至少約8天。在一個實施例中，調配物在室溫下保持穩定達至少約9天。在一個實施例中，調配物在室溫下保持穩定達至少約10天。在一個實施例中，調配物在室溫下保持穩定達至少約11天。在一個實施例中，調配物在室溫下保持穩定達至少約12天。在一個實施例中，調配物在室溫下保持穩定達至少約13天。在一個實施例中，調配物在室溫下保持穩定達至少約14天。在一個實施例中，調配物在室溫下保持穩定達至少約15天。

在一個實施例中，本發明調配物中所用之多元醇為甘露醇或山梨糖醇。

在一個實施例中，本發明調配物含有約20-60 mg/mL或者約30-50 mg/mL甘露醇。在一個實施例中，調配物含有約38至46 mg/ml甘露醇。

本發明亦至少部分係基於意外及驚訝地發現具有高抗體濃度及界面活性劑之調配物與含有其他賦形劑(諸如緩衝液、多元醇及/或鹽)之類似調配物相比提供顯著較高之生物可用性。

因此，在一態樣中，本發明提供包含界面活性劑及30-90 mg經分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之液體水性調配物，其中調配物之抗體濃度為90-110 mg/ml，且其中在皮下注射該調配物時，與包含檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液、氯化鈉及甘露醇之調配物相比，該調配物使該抗體或其抗原結合部分在人類個體中之生物可用性增加。

在一態樣中，本發明提供基本上由界面活性劑及30-90 mg分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分組成之液體水性調配物，其中該抗體或其抗原結合部分之濃度為90-110 mg/ml。

在另一態樣中，本發明提供包含界面活性劑及30-90 mg分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之液體水性調配物，其中該調配物之抗體濃度為90-110 mg/ml，且其中在人類個體中在皮下注射該調配物時，該調配物使該抗體或其抗原結合部分之生物可用性增加，以使得該抗體或其抗原結合部分之AUC₀₋₃₆₀大於約1300 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 。

在另一態樣中，本發明提供改良分離之人類抗TNF α 抗

體或其抗原結合部分在人類個體中之生物可用性的方法，該方法包含投與該個體包含有效量之抗體或其抗原結合部分及界面活性劑之調配物以使得該抗體或其抗原結合部分之生物可用性得到改良，其中該調配物不含緩衝液、多元醇或鹽。

在另一態樣中，本發明提供改良分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分在個體中之生物可用性的方法，該方法包含投與該個體包含有效量之抗體或其抗原結合部分及界面活性劑之調配物以使得與第二調配物相比該抗體或其抗原結合部分在該個體中之生物可用性被改良至少約15%，其中該調配物不含緩衝液、多元醇或鹽，且其中該第二調配物包含緩衝液、多元醇及鹽。在一個實施例中，與第二調配物相比，該抗體或其抗原結合部分之生物可用性被改良至少約30%。在一個實施例中，與第二調配物相比，該抗體或其抗原結合部分之生物可用性被改良至少約40%。

本發明進一步提供改良分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分在人類個體中之生物可用性的方法，該方法包含投與該個體包含界面活性劑及有效量之抗體或其抗原結合部分之調配物以使得該抗體或其抗原結合部分之生物可用性得到改良，其中該調配物具有選自由以下組成之群的特性：電導率小於約2 mS/cm；在既定濃度下，該抗體或其抗原結合部分之流體動力直徑(D_h)比該抗體或其抗原結合部分在緩衝溶液中之 D_h 小至少約50%；及該抗體或其抗

原結合部分之流體動力直徑(D_h)小於約4 nm。在一個實施例中，該調配物之電導率小於約1 mS/cm。在另一實施例中，該調配物之電導率小於約0.9 mS/cm。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合部分在該調配物中之流體動力直徑小於約3 nm。

在一個實施例中，根據AUC值或 C_{max} 確定生物可用性。在一個實施例中，根據 AUC_{0-360} 或 AUC_{0-1344} 確定生物可用性。在一個實施例中，當皮下注射於人類個體體內時，該抗體或其抗原結合部分之生物可用性為大於約1300 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 之 AUC_{0-360} 。

在一個實施例中，本發明提供包含高濃度(例如75-125 mg/mL)人類抗hTNF α 抗體之穩定液體水性調配物。

在某些實施例中，抗TNF α 抗體為分離之人類抗體(例如人類IgG1 κ 抗體)、人類化抗體、嵌合抗體或鼠類抗體。舉例而言，嵌合抗體可為英利昔單抗(infliximab)或其生物類似物且人類抗體可為戈利木單抗(golimumab)或阿達木單抗或其生物類似物。

在一個實施例中，人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分為IgG1或IgG4。

在一個實施例中，人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分與人類TNF α 解離之 K_d 為 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下且 k_{off} 速率常數為 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下，均由表面電漿子共振測定。在某些實施例中，人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分與人類TNF α 解離之 K_d 為 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下且 k_{off}

速率常數為 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下，均由表面電漿子共振測定，且在標準活體外L929檢定中中和人類TNF α 細胞毒性之IC₅₀為 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 或 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 以下。

在某些實施例中，人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分具有以下特性：與人類TNF α 解離之 k_{off} 速率常數為 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下，如由表面電漿子共振測定；具有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或自SEQ ID NO: 3由位置1、4、5、7或8處之單一丙胺酸取代修飾或由位置1、3、4、6、7、8及/或9處之1至5個保守性胺基酸取代修飾之胺基酸序列的輕鏈CDR3域；及(c)具有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列或自SEQ ID NO: 4由位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處之單一丙胺酸取代修飾或由位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12處之1至5個保守性胺基酸取代修飾之胺基酸序列的重鏈CDR3域。

在某些實施例中，人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分具有輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，該輕鏈可變區具有包含SEQ ID NO :3之胺基酸序列或自SEQ ID NO: 3由位置1、4、5、7或8處之單一丙胺酸取代修飾之胺基酸序列的CDR3域且該重鏈可變區具有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列或自SEQ ID NO: 4由位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處之單一丙胺酸取代修飾之胺基酸序列的CDR3域。

在某些實施例中，人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分具有輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，該輕鏈可

變區具有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或自SEQ ID NO: 3由位置1、4、5、7或8處之單一丙胺酸取代修飾之胺基酸序列的CDR3域、包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CDR2域及包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之CDR1域；且該重鏈可變區具有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列或自SEQ ID NO: 4由位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處之單一丙胺酸取代修飾之胺基酸序列的CDR3域、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之CDR2域及包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR1域。

在某些實施例中，人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)。

在一個實施例中，人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分包含對應於阿達木單抗之CDR。

在一個實施例中，人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分為阿達木單抗或戈利木單抗或其生物類似物。

在某些實施例中，人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之濃度為至少約50 mg/mL、約75 mg/mL、約100 mg/mL或大於100 mg/mL。在一個實施例中，本發明調配物中人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之濃度為90-110 mg/ml。在一個實施例中，本發明調配物中人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之濃度為95-105 mg/ml。在一個實施例中，調配物包含超過75 mg/ml之該抗體或其抗原結合部分。

在某些實施例中，本發明調配物中所用之界面活性劑為聚山梨醇酯。在一個實施例中，聚山梨醇酯之濃度為約 0.1-1.5 mg/ml、約 0.2-1.4 mg/ml、約 0.3-1.3 mg/ml、約 0.4-1.2 mg/ml、約 0.5-1.1 mg/ml、約 0.6-1.0 mg/ml、約 0.6-1.1 mg/ml、約 0.7-1.1 mg/ml、約 0.8-1.1 mg/ml 或約 0.9-1.1 mg/ml。在某些實施例中，聚山梨醇酯之濃度為約 0.1-10 mg/mL、約 0.5-5 mg/mL、約 0.1-2 mg/mL 或約 1 mg/mL。在一個實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯 80。

在某些實施例中，患者為人類或非人類哺乳動物。

在某些實施例中，調配物為實例中描述之調配物 3 或調配物 4。

在某些實施例中，其他方面均相同之調配物為含有阿達木單抗、氯化鈉、二水合磷酸二氫鈉、二水合磷酸氫二鈉、檸檬酸鈉、檸檬酸單水合物、甘露醇、聚山梨醇酯 80 及注射用水之市售阿達木單抗調配物。

在一個實施例中，其他方面均相同之調配物含有緩衝液及鹽。在某些實施例中，鹽為中性鹽或由用於調節 pH 值之鹼(例如 NaOH)形成之鹽。在某些實施例中，緩衝液包含磷酸鹽緩衝液及/或檸檬酸鹽緩衝液。舉例而言，磷酸鹽緩衝液可含有約 1.35-1.75 mg/mL 或約 1.50-1.56 mg/mL $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，及約 0.75-0.95 mg/mL 或約 0.83-0.89 mg/mL $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。檸檬酸鹽緩衝液可含有約 1.15-1.45 mg/mL 或約 1.30-1.31 mg/mL 檸檬酸 $\cdot \text{H}_2\text{O}$ ，及約 0.2-0.4 mg/mL 或約 0.30-0.31 mg/mL 脫水檸檬酸鈉。該至少一種鹽

可為中性鹽，諸如中性鈉鹽(例如NaCl)。

在一個實施例中，本發明調配物為醫藥調配物。

在某些實施例中，本發明調配物適於皮下注射。在一個實施例中，本發明調配物適於由個體自行皮下投藥。

在某些實施例中，水性調配物之體積不超過1.5 mL、1.0 mL、0.8 mL、0.5 mL或0.4 mL。

在某些實施例中，調配物包含約30-90 mg抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，調配物包含約40 mg抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，調配物包含約50 mg抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，調配物包含約60 mg抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，調配物包含約70 mg抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，調配物包含約80 mg抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，調配物包含約90 mg抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，調配物包含60-85 mg抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。在另一實施例中，調配物包含70-90 mg抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。在又一實施例中，調配物含有30-110 mg抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，調配物含有70-110 mg抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。

本發明之另一態樣提供包含本文所描述之本發明調配物中之任一者的預裝藥品之注射器或自動注射器裝置。在某些實施例中，儲存於預裝藥品之注射器或自動注射器裝置中之水性調配物含有約40 mg阿達木單抗或其生物類似

物。在某些實施例中，儲存於預裝藥品之注射器或自動注射器裝置中之水性調配物含有約80 mg阿達木單抗或其生物類似物。

本發明之另一態樣提供治療患者之與有害TNF α 活性有關之病症的方法，其包含投與患者本文中所描述之調配物中之任一者。

在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患類風濕性關節炎之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患克羅恩氏病(Crohn's disease)之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患牛皮癬關節炎之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患牛皮癬之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患幼年特發性關節炎(JIA)之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患僵直性脊椎炎之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患潰瘍性結腸炎之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患化膿性汗腺炎之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患糖尿病性視網膜病之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患巨細胞性動脈炎之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患貝塞特氏病(Behcet's disease)之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患類肉瘤病(例如皮膚類肉瘤病)之個體。在一個實施例中，使用本發明

之調配物或方法治療罹患中軸型脊椎關節病之個體。在一個實施例中，使用本發明之調配物或方法治療罹患葡萄膜炎之個體。

在一個實施例中，根據選自由每週一次、每兩週一次、每三週一次及每月一次組成之群的週期性投與個體調配物。在一個實施例中，本發明調配物含有30-90 mg人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分且以每兩週一次之給藥方案投與。在另一實施例中，本發明調配物含有30-90 mg人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分且根據每月一次之給藥方案投與。在一個實施例中，本發明調配物含有60-85 mg人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分且以每兩週一次之給藥方案投與。在另一實施例中，本發明調配物含有60-85 mg人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分且根據每月一次之給藥方案投與。

在某些實施例中，經由自行投藥來投與個體本發明調配物。

預期本文所描述之任一實施例均可與本發明之一或多個其他實施例組合，包括僅在本發明之一態樣下描述之實施例。

【實施方式】

I. 定義

為了更容易地理解本發明，首先定義某些術語。此外，應注意，每當敘述某一參數之值或值的範圍時，意欲介於所述值之間的值及範圍亦意欲為本發明之一部分。

如本文中所用，術語「(患者中)與注射有關之疼痛」係指與注射藥物於患者或個體組織中有關之疼痛。在一個實施例中，該疼痛與由注射裝置(若存在時)(諸如注射針刺)引起之疼痛無關。在一個實施例中，與注射有關之疼痛可由注射於患者組織中之藥物調配物引起。

可使用多種技術上認可之手段(諸如疼痛視覺類比量表(VAS))評估與注射有關之疼痛。在一個實施例中，可對疼痛量測進行定量以便可使用統計法直接比較疼痛量表值減小/增加百分比。舉例而言，當使用疼痛視覺類比量表時，可指定各治療組之疼痛數值(例如平均值 \pm SD)，以便可計算增加百分比或減小百分比。

一般而言，視覺類比量表(VAS)為衡量已成信範圍涵蓋一系列連續的値之特性或狀態的衡量手段(參見例如 Singer 及 Thods (1998) *Academic Emergency Medicine* 5:1007)。舉例而言，患者感覺到的疼痛量範圍涵蓋自無疼痛(例如，0分)至極度疼痛(例如10分)之一系列連續値。自患者觀點看來，此譜圖呈現連續性-在將提出無疼痛、輕度、中度及重度疼痛之歸類時，其疼痛感不呈離散式跳躍。在操作上，VAS通常為一條水平線，長度為100 mm，在各端加有字語描述符(word descriptor)，諸如一端為「無疼痛」且另一端為「極度疼痛」(或其一些變體)。患者將表示其當前狀態感受的感覺標於該線上某點(例如0-10分)。可藉由量測自該線左手端至患者標記點之毫米長度來確定VAS分數。

存在有多種呈現VAS之方式，包括垂線及具有額外描述符之線。參見Wewers及Lowe(「A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena」，*Research in Nursing and Health* 13: 227-236, 1990，以引用的方式併入本文中)，其提供有關不同形式之VAS的益處及缺點之資訊論述。

術語「液體調配物」係指液態調配物且不意欲指代再懸浮之冷凍乾燥的調配物。本發明之液體調配物在儲存期間保持穩定且其穩定性不依賴於冷凍乾燥(或其他狀態改變方法，例如噴霧乾燥)。

術語「液體水性調配物」係指使用水作為溶劑之液體調配物。在一個實施例中，液體水性調配物為無需冷凍乾燥、噴霧乾燥及/或冷凍即可維持穩定性(例如化學及/或物理穩定性/及/或生物活性)之調配物。

如本文中所用之術語「醫藥」係指適用於治療疾病或病症之組合物，例如水性調配物。

術語「個體」或「患者」意欲包括哺乳動物生物體。個體/患者之實例包括人類及非人類哺乳動物，例如非人類靈長類動物、犬、牛、馬、豬、羊、山羊、貓、小鼠、兔、大鼠及轉殖基因非人類動物。在本發明之特定實施例中，個體為人類。

術語「賦形劑」係指可添加至調配物中以提供所需特性(例如稠度)、改良穩定性及/或調節重量莫耳滲透濃度之試劑。常用賦形劑之實例包括(但不限於)糖、多元醇、胺基

酸、界面活性劑及聚合物。

常用賦形劑為多元醇。如本文中所用，「多元醇」為具有多個羥基之物質且包括糖(還原性糖及非還原性糖)、糖醇及糖酸。多元醇之非限制性實例為果糖、甘露糖、麥芽糖、乳糖、阿拉伯糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖、葡萄糖、蔗糖、海藻糖、山梨糖、松三糖、棉子糖、甘露醇、木糖醇、赤藻糖醇、蘇糖醇、山梨糖醇、甘油、L-葡萄糖酸鹽及其金屬鹽。在一個實施例中，本發明調配物或方法中所用之多元醇為甘露醇。在一個實施例中，本發明調配物或方法中所用之多元醇為山梨糖醇。

「治療活性抗體」或「治療性抗體」係指可用於治療目的，亦即用於治療個體之病症的抗體。應注意，儘管治療性蛋白質可用於治療目的，但本發明不限於該用途，比如該等蛋白質亦可用於活體外研究。

如本文中所用，「緩衝液」為處於某一溶液中允許該溶液可抵抗由其酸-鹼共軛組分之作用引起之pH值變化的試劑。緩衝液之實例包括乙酸鹽(例如乙酸钠)、丁二酸鹽(諸如丁二酸钠)、葡糖酸鹽、組胺酸、甲硫胺酸、檸檬酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽/磷酸鹽、咪唑、其組合及其他有機酸緩衝液。在一個實施例中，緩衝液不為蛋白質。緩衝液可提供pH值在約4至約8、約4.5至約7、或約5.0至約6.5範圍內之溶液。

儘管本發明調配物不含緩衝液，但除含一或多種緩衝液外在其他方面均相同之調配物可用於疼痛或生物可用性比

較目的。該等緩衝液之實例包括磷酸鹽、乙酸鹽(例如乙酸钠)、丁二酸鹽(諸如丁二酸鈉)、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽及其他有機酸緩衝液。在一個實施例中，在其他方面均相同之調配物中之代表性緩衝液包含檸檬酸鹽緩衝液及/或磷酸鹽緩衝液。

如本文中所用，術語「界面活性劑」通常包括可保護蛋白質(例如抗體)免受空氣/溶液界面誘導之應力、溶液/表面誘導之應力以減少抗體聚集或最小化調配物中之微粒形成的試劑。例示性界面活性劑包括(但不限於)非離子性界面活性劑，諸如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20及80)或泊洛沙姆(poloxamer)(例如泊洛沙姆188)。術語「界面活性劑」或「清潔劑」包括非離子性界面活性劑，諸如(但不限於)聚山梨醇酯。在一個實施例中，界面活性劑包括泊洛沙姆，例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆407；聚氧乙烯烷基醚，例如 Brij 35[®]、Cremophor A25、Sympatens ALM/230；及聚山梨醇酯/吐溫(Tween)，例如聚山梨醇酯20(吐溫20)、聚山梨醇酯80(吐溫80)、Mirj及泊洛沙姆，例如泊洛沙姆188。

「穩定」調配物為其中所含抗體在製造過程期間及/或儲存期間基本上保持其物理穩定性及/或化學穩定性及/或生物活性之調配物。在此項技術中可利用多種用於量測蛋白質穩定性之分析技術且其綜述於 *Peptide and Protein Drug Delivery* 247-301, Vincent Lee 編, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991); 及 Jones, A. (1993)

Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90中(該等文獻均以引用的方式併入本文中)。舉例而言，在一個實施例中，根據溶液中之單體蛋白質百分比測定蛋白質穩定性，其中降解(例如斷裂)及/或聚集之蛋白質之百分比比較低。在一個實施例中，調配物可在室溫下、在約25-30°C下或在40°C下保持穩定達至少1個月及/或在約2-8°C下保持穩定達至少1個月、1年或至少2年。在另一實施例中，調配物可在達約30°C下保持穩定達至少約6天、約10天或約14天，或在約28°C下保持穩定長達約24個月。在一個實施例中，調配物可在調配物冷凍(至例如-70°C)及解凍(以下簡稱「冷凍/解凍循環」)後保持穩定。

若在目視檢驗顏色及/或澄清度時或藉由UV光散射或尺寸排阻層析法量測時抗體實質上未顯示例如聚集、沈澱及/或變性跡象，則醫藥調配物中之抗體「保持其物理穩定性」。聚集為個別分子或複合物共價或非共價締合以形成聚集體之過程。聚集可進行至形成可見沈澱之程度。

可藉由此項技術中熟知的方法評估調配物之穩定性，諸如物理穩定性，包括量測樣品之光表觀衰減(吸光度或光密度)。該種光衰減量測與調配物之混濁度有關。調配物之混濁度部分地為溶解於溶液中之蛋白質之固有特性且通常藉由濁度測定法測定且以比濁濁度單位(Nephelometric Turbidity Unit; NTU)量度。

混濁度，例如作為溶液中一或多種組分之濃度(例如蛋白質及/或鹽濃度)之函數，亦稱為調配物之「乳光」或

「乳光外觀 (opalescent appearance)」。可參考使用已知混濁度之懸浮液產生之標準曲線計算混濁度。有關測定醫藥組合物之混濁度之參考標準可基於歐洲藥典準則 (European Pharmacopeia criteria) (European Pharmacopoeia, 第四版, Directorate for the Quality of Medicine of the Council of Europe (EDQM), Strasbourg, France)。根據歐洲藥典準則, 澄清溶液係定義為具有小於或等於根據歐洲藥典標準混濁度為約 3 之參考懸浮液之混濁度的溶液。比濁法混濁度量測可偵測雷利散射 (Rayleigh scatter), 其通常在不存在締合或非理想作用之情況下隨濃度線性變化。其他用於評估物理穩定性之方法在此項技術中熟知。

若在既定時間時之化學穩定性使得某一抗體被視為仍保持其生物活性 (如下文定義), 則醫藥調配物中之該抗體「保持其化學穩定性」。化學穩定性可藉由例如偵測及定量抗體之化學改變形式加以評估。化學變化可涉及尺寸修飾 (例如剪接), 其可例如使用尺寸排阻層析、SDS-PAGE 及 / 或基質輔助雷射脫附離子化 / 飛行時間質譜分析 (MALDI/TOF MS) 來評估。其他類型的化學變化包括電荷變化 (例如由脫醯胺作用或氧化引起), 其可藉由例如離子交換層析來評估。

若醫藥調配物中之某一抗體具有適於其所欲目的之生物學活性, 則醫藥調配物中之該抗體「保持其生物活性」。舉例而言, 若醫藥調配物中抗體之生物活性在製備醫藥調配物時呈現之生物活性之約 30%、約 20% 或 10% 內 (在檢定

誤差內)(例如於抗原結合檢定中測定)，則視為保持生物活性。

在藥理學含義上，在本發明之上下文中，抗體之「治療有效量」或「有效量」係指可有效預防或治療或減輕抗體可有效治療之病症之症狀的量。

如本文中所用，術語「人類TNF- α 」(本文中縮寫為hTNF- α 、TNF α 或簡稱hTNF)意欲指代以17 kDa分泌形式及26 kDa膜締合形式存在之人類細胞激素，其生物學活性形式由非共價結合之17 kDa分子之三聚物構成。hTNF- α 之結構例如進一步描述於Pennica, D.等人，(1984) Nature 312:724-729；Davis, J. M.等人，(1987) Biochem 26:1322-1326；及Jones, E. Y.等人，(1989) Nature 338:225-228中。術語人類TNF- α 意欲包括重組型人類TNF- α (rhTNF- α)，其可藉由標準重組表現方法製備或自市場購買(R & D Systems, 目錄號210-TA, Minneapolis, Minn.)。

如本文中所使用之術語「抗體」意欲指代包含由二硫鍵互連之四條多肽鏈(即兩條重鏈(H)及兩條輕鏈(L))的免疫球蛋白分子。在此定義中亦包括其他天然存在之結構改變之抗體，例如駱駝抗體。各重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為HCVR或VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個域，即CH1、CH2及CH3。每一輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為LCVR或VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域CL。VH區及VL區可進一步再分為高變區(稱為互補決定區(CDR))，其間穿插有較保守區(稱為構架區(FR))。各VH

及VL由三個CDR及四個FR構成，自胺基末端至羧基末端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本發明之一個實施例中，調配物含有具有CDR1、CDR2及CDR3序列之抗體，例如美國專利第6,090,382號及第6,258,562號中描述之序列，該等文獻各以引用的方式併入本文中。在某些實施例中，調配物含有如美國專利第6,090,382號及第6,258,562號中主張之抗體。

如本文中所用，術語「CDR」係指抗體可變序列內之互補決定區。對於各重鏈可變區及輕鏈可變區，各重鏈可變區及輕鏈可變區中存在三個CDR，稱為CDR1、CDR2及CDR3。該等CDR之確切邊界已根據不同系統不同地加以定義。由Kabat(Id.)描述之系統不僅提供適用於任何抗體可變區之明確的殘基編號系統，而且提供界定三個CDR之精確的殘基邊界。該等CDR可稱為Kabat CDR。Chothia等人發現Kabat CDR內某些子部分呈現幾乎相同的肽主鏈構形，但胺基酸序列含量具有極大多樣性(Chothia等人，(1987) *Mol. Biol.* 196:901-917；Chothia等人，(1989) *Nature* 342:877-883)。該等子部分稱為L1、L2及L3或H1、H2及H3，其中「L」及「H」分別表示輕鏈區域及重鏈區域。該等區域可稱為Chothia CDR，其具有與Kabat CDR重疊之邊界。其他界定與Kabat CDR重疊之CDR的邊界已由Padlan (1995) *FASEB J.* 9:133-139及MacCallum (1996) *J. Mol. Biol.* 262(5):732-45描述。其他CDR邊界定義可能不嚴格遵循本文中描述之系統中之一者，但將仍與Kabat

CDR重疊，不過根據預測或實驗結果：特定殘基或殘基群或甚至整個CDR不顯著影響抗原結合，其可能縮短或延長。本文中所用之方法可利用根據該等系統中之任一者所界定之CDR，但特定實施例使用Kabat或Chothia界定之CDR。在一個實施例中，本發明之方法及組合物中所用的抗體包括來自抗體阿達木單抗之6個CDR。

如本文中所用之術語抗體之「抗原結合部分」(或簡稱「抗體部分」)指保留與抗原(例如hTNF- α)特異性結合之能力的抗體之一或多個片段。已顯示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段來執行。術語抗體之「抗原結合部分」內所涵蓋的結合片段之實例包括：(i) Fab片段：由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段；(ii) F(ab')₂片段：包含藉由位於鉸鏈區之二硫橋鍵所連接之兩個Fab片段的二價片段；(iii)由VH及CH1域組成之Fd片段；(iv)由抗體之單一臂之VL及VH域組成的Fv片段；(v)由VH域組成之dAb片段(Ward等人，(1989) Nature 341:544-546)；及(vi)分離之互補決定區(CDR)。此外，儘管Fv片段之兩個區域(VL及VH)係由獨立基因編碼，但可使用重組方法藉由合成連接子將其連接，使得其能夠成為VL區與VH區配對形成單價分子之單一蛋白質鏈(稱為單鏈Fv(scFv)；參見例如Bird等人，(1988) Science 242:423-426；及Huston等人，(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)。該等單鏈抗體亦意欲包涵於術語抗體之「抗原結合部分」內。亦涵蓋單鏈抗體之其他形式，諸如雙功能抗體。雙功能抗體

為二價、雙特異性抗體，其中VH及VL域表現於單一多肽鏈上，但使用過短而使得同一鏈上之兩個域之間無法配對之連接子，藉此迫使該等域與另一鏈之互補域配對且產生兩個抗原結合位點(參見例如 Holliger, P. 等人，(1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448；Poljak, R. J. 等人，(1994) Structure 2:1121-1123)。在本發明之一實施例中，調配物含有美國專利第6,090,382號及第6,090,382號中描述之抗原結合部分，該等文獻各以引用的方式併入本文中。

片語「重組型抗體」係指藉由重組型手段製備、表現、產生或分離之抗體，諸如使用轉染入宿主細胞中之重組型表現載體表現之抗體、自重組型組合抗體文庫分離之抗體、自人免疫球蛋白基因轉殖動物(例如小鼠)分離之抗體(參見例如 Taylor 等人，(1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295)或藉由任何其他涉及剪接特定免疫球蛋白基因序列(諸如人免疫球蛋白基因序列)至其他DNA序列之手段製備、表現、產生或分離之抗體。重組型抗體之實例包括重組型人類、嵌合、CDR移植及人類化抗體。

如本文中所使用之術語「人類抗體」意欲包括具有自人類生殖系免疫球蛋白序列獲得之可變區及恆定區的抗體。本發明中所用之人類抗體可包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如在活體外藉由隨機或定點突變誘發或在活體內藉由體細胞突變而引入之突變)，例如在CDR中且尤其在CDR3中。然而，如本文所用之術語

「人類抗體」並非意欲包括源自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系的CDR序列已移植至人類構架序列上之抗體。

術語「嵌合抗體」係指包含來自一種物種之重鏈及輕鏈可變區序列及來自另一物種之恆定區序列的抗體，例如具有與人類恆定區連接之鼠類重鏈及輕鏈可變區之抗體。

術語「CDR移植抗體」係指包含來自一種物種之重鏈及輕鏈可變區序列，但其中VH及/或VL之一或多個CDR區之序列經另一物種之CDR序列置換的抗體，諸如具有鼠類重鏈及輕鏈可變區且其中一或多個鼠類CDR(例如CDR3)已經人類CDR序列置換之抗體。

如本文所用之「經分離抗體」意欲指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體之抗體(例如特異性結合hTNF- α 之經分離抗體實質上不含特異性結合除hTNF- α 以外之抗原的抗體)。然而，特異性結合hTNF- α 之分離之抗體可與其他抗原(諸如來自其他物種之TNF- α 分子)具有交叉反應性。此外，分離之抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學物質。

如本文中所用之「中和抗體」(或「中和hTNF- α 活性之抗體」)意指自身與hTNF- α 之結合引起抑制hTNF- α 生物活性的抗體。可藉由量測一或多種hTNF- α 生物活性指標(諸如hTNF- α 誘導之細胞毒性(活體外或活體內)、hTNF- α 誘導之細胞活化及hTNF- α 與hTNF- α 受體之結合)來評估此對hTNF- α 生物活性之抑制。該等hTNF- α 生物活性指標可藉

由此項技術中已知的數種標準活體外或活體內檢定中之一或多種評估且描述於美國專利第6,090,382號及第6,258,562號中，該等文獻各以引用的方式併入本文中。在一個實施例中，藉由抑制L929細胞之hTNF- α 誘導之細胞毒性來評估抗體中和hTNF- α 活性之能力。作為hTNF- α 活性之另一或替代性參數，可評估抗體抑制HUVEC上hTNF- α 誘導之ELAM-1表現的能力，作為對hTNF- α 誘導之細胞活化的量度。

如本文所使用之術語「表面電漿子共振」係指允許藉由例如使用BIAcore系統(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.)偵測生物傳感器基質內蛋白質濃度之變化來分析即時生物特異性相互作用的光學現象。關於其他描述，參見Jonsson, U.等人，(1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26；Jonsson, U.等人，(1991) *Biotechniques* 11:620-627；Johnsson, B.等人，(1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125-131；及Johnson, B.等人，(1991) *Anal. Biochem.* 198:268-277。

如本文所用之術語「 k_{on} 」意指如此項技術已知，結合蛋白質(例如抗體)與抗原締合形成例如抗體/抗原複合物之締合速率常數。

本文中所使用之術語「 k_{off} 」意指抗體自抗體/抗原複合物解離之解離速率常數。

如本文中所用之術語「 K_d 」意指特定抗體-抗原相互作用之解離常數且係指在平衡狀態下於滴定量測中獲得之值

或由解離速率常數(k_{off})除以締合速率常數(k_{on})獲得之值。

如本文中所用，(經認可之參考產品/生物學藥物，諸如治療性蛋白質、抗體等之)「生物類似物」係指基於自以下研究獲得之資料與參考產品類似之生物製品：(a)證明儘管臨床非活性組分存在較小差異，但生物製品仍與參考產品高度類似之分析研究；(b)動物研究(包括毒性評估)；及/或(c)足以證明在參考產品被許可及意欲被使用且尋求對生物製品之許可的一或多個適當之使用條件下之安全性、純度及效能的臨床研究(包括免疫原性及藥物動力學或藥效學之評估)。在一個實施例中，對於在建議標籤中指定、推薦或建議之使用條件，生物類似生物製品及參考產品利用相同作用機制，但僅限於已知參考產品之作用機制之程度。在一個實施例中，有關生物製品之建議標籤中指定、推薦或建議之使用條件先前已有關參考產品獲得認可。在一個實施例中，生物製品之投藥途徑、劑型及/或強度與參考產品相同。在一個實施例中，製造、加工、封裝或保存生物製品之設施滿足經設計以保證生物製品持續安全、純淨及有效的標準。參考產品在美國、歐洲或日本中之至少一者處獲得認可。

如本文中所用之術語「給藥」係指投與物質(例如抗TNF α 抗體)以達成治療目標(例如治療TNF α 相關病症)。

如本文中所用之術語「每週一次給藥方案」、「每週一次給藥」及「每週一次投藥」係指投與個體某一物質(例如抗TNF α 抗體)以達成治療目標(例如治療TNF α 相關病症)之

某一時程(或週期)。在一個實施例中，每6-8天一次或者每7天一次投與抗體或其抗原結合部分。

如本文中所用之術語「每兩週一次給藥方案」、「每兩週一次給藥」及「每兩週一次投藥」係指投與個體某一物質(例如抗TNF α 抗體)以達成治療目標(例如治療TNF α 相關病症)之某一時程(或週期)。每兩週一次給藥方案不意欲包括每週一次給藥方案。在一個實施例中，每9-19天一次，更佳為每11-17天一次，甚至更佳為每13-15天一次且最佳為每14天一次投與抗體或其抗原結合部分。

如本文中所用之術語「每月一次給藥方案」、「每月一次給藥」及「每月一次投藥」係指投與個體某一物質(例如抗TNF α 抗體)以達成治療目標(例如治療TNF α 相關病症)之某一時程(或週期)。在一個實施例中，每月一次給藥方案意謂每28-31天一次投與抗體或其抗原結合部分。在另一實施例中，每月一次給藥方案意謂一月一次投與抗體或其抗原結合部分，例如在每月的同一天，例如每月的第一天。

AUC、 C_{max} 及 T_{max} 為可用於表徵動物或人類個體中特定藥物產品之藥物動力學反應的藥物動力學參數。

術語「AUC」係指「曲線下面積」，其表示某一物質(例如人類抗TNF α 抗體)之血液濃度隨時間發生之變化。

如本文中所用，術語「 C_{max} 」係指於個體中在投藥後觀測到的物質之最大或峰值血清或血漿濃度。

術語「 T_{max} 」係指 C_{max} 出現之時間，如自投藥時間點起

量測。

術語顆粒之「流體動力直徑」或「 D_h 」係指具有水之密度且速度與顆粒相同之球體之直徑。因此，如本文中所示之術語「抗體之流體動力直徑」係指使用動態光散射(DLS)於溶液中進行之抗體或其抗原結合部分(例如人類抗TNF α 抗體或其抗原結合片段)之尺寸測定結果。DLS量測器具量測在固定散射角下自溶液中之抗體或其抗原結合片段散射之光之強度的時間依賴性波動情況。根據強度之時間依賴性波動之強度自相關函數確定 D_h 。使用DLS器具軟體處理散射強度資料以測定散射分子(例如人類抗TNF α 抗體或其抗原結合片段)樣品之流體動力直徑值及粒徑分佈。

如本文中所示之術語「電導率」係指水性溶液在兩個電極之間傳導電流之能力。通常，電導率或比電導率為物質傳導電流之能力的量度。在溶液中，電流藉由離子傳輸而流動。因此，隨著水性溶液中存在之離子量增加，溶液將具有更高的電導率。電導率之量測單位為mmhos(mS/cm)且可使用例如由Orion Research, Inc.(Beverly, MA)出售之電導計量測。可藉由改變溶液中之離子濃度來改變溶液之電導率。舉例而言，可改變溶液中緩衝液及/或鹽之濃度以獲得所需電導率。

根據此項技術中已知之方法量測溶液電導率。可使用電導計及電導池測定水性調配物之電導率且應在使用前針對標準溶液進行校準。此項技術中可用之電導計之實例包括

MYRON L Digital(Cole Parmer®)、Conductometer(Metrohm AG)及3105/3115整合型電導率分析器系列(Kemotron)。

可使用任何適用於蛋白質溶液中之電導率分析的市售電導計(例如SevenMulti型電導計，其具有適於寬pH值範圍之擴充能力(Mettler Toledo, Schwerzenbach, Switzerland))進行電導率量測。根據製造商說明書操作器具(例如若改變Mettler Toledo器具中之電導率感測器，則必須再次進行校準，因為各感測器具有不同單元常數；參考SevenMulti型電導計之操作說明)。若根據說明書，則可藉由將量測探針直接浸入樣品溶液中來進行電導率量測。

在以下分段中進一步詳細地描述本發明之各種態樣。

II. 本發明之調配物及方法

本發明提供包含抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之穩定液體水性醫藥調配物，其與技術上認可之調配物相比具有改良之性質。儘管此項技術中已知含有人類抗TNF α 抗體之高濃度調配物(參見例如US 20060153846及US 20100278822)，但本發明提供具有意外特性(亦即顯著地使疼痛減少或使生物可用性增加)之高濃度調配物。本發明調配物至少部分地基於僅一種或兩種賦形劑(亦即界面活性劑及多元醇，或者，僅界面活性劑)之組合。儘管具有極少賦形劑，但本發明調配物含有高濃度抗體(例如90-110 mg/ml)且穩定。

如以下工作實例中所描述，已證實含有超過50 mg/ml的分離之人類抗TNF α 抗體、小於50 mg/ml之多元醇(諸如甘

露醇)及界面活性劑(諸如聚山梨醇酯)之調配物與其他高濃度調配物(包括US 20060153846中描述之市售阿達木單抗調配物及US 20100278822中描述之調配物,該等文獻均以引用的方式併入本文中)相比使注射後的疼痛顯著減少。因此,在一個實施例中,本發明調配物與疼痛減少有關,但具有高抗體濃度(例如100 mg/mL)且不含緩衝液或鹽。本文中所描述之低疼痛調配物至少部分地基於以下意外發現:藉由去除或不包括鹽(例如NaCl)及/或緩衝液(例如磷酸鹽/檸檬酸鹽緩衝液),調配物中人類抗TNF α 抗體之濃度可被增加(例如)至約100 mg/mL,同時使傳遞至患者時之疼痛減少。

在一個實施例中,本發明調配物之意外之處在於該調配物不含緩衝液或鹽且與注射除包含至少一種鹽及/或至少一種緩衝液外在其他方面均相同之調配物相比使患者中與注射有關之疼痛減少至少約50%。在一個實施例中,與注射除進一步包含鹽及/或緩衝液外在其他方面均相同之調配物相比,該調配物使人類個體的與注射有關之疼痛減少至少約30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%(例如約25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、

75%、76%、77%、78%、79%或80%)。

在一個實施例中，用於疼痛比較檢定之在其他方面均相同之調配物包含至少一種緩衝液，諸如檸檬酸鹽緩衝液及磷酸鹽緩衝液，及/或鹽，例如NaCl。舉例而言，緩衝液(自本發明調配物中排除在外且存在於用於疼痛比較之參考調配物中)可包括單水合檸檬酸、檸檬酸鈉、二水合磷酸二鈉及/或二水合磷酸二氫鈉。緩衝液可包括約1.15-1.45 mg/ml檸檬酸(例如約1.15、1.20、1.25、1.30、1.35、1.40或1.45)、約0.2-0.4 mg/mL脫水檸檬酸鈉(例如約0.2、0.25、0.3、0.35或0.4)、約1.35-1.75 mg/mL脫水磷酸二鈉(例如約1.35、1.40、1.45、1.50、1.55、1.60、1.65、1.70或1.75)、約0.75-0.95 mg/mL脫水磷酸二氫鈉(例如約0.75、0.80、0.85、0.9或0.95)。介於上述濃度之間的值及範圍亦意欲為本發明之一部分。此外，意欲包括使用上述值中之任一者之組合作為上限及/或下限的值的範圍，例如0.1至0.5 mg/mL或1.20-1.40 mg/mL。在一個實施例中，用氫氧化鈉調節調配物之pH值。

在一個實施例中，本發明調配物包括高濃度的人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如90-110 mg/ml)、濃度小於50 mg/ml之多元醇及界面活性劑，以使得調配物適於在無顯著疼痛(如由視覺類比量表(VAS)分數確定)下投藥。在一個實施例中，本發明之調配物及方法包括高濃度的抗TNF α 抗體或其抗原結合部分且無緩衝液或鹽，以使得其適於在無顯著疼痛感(如由視覺類比量表(VAS)分數確定)

下投藥(例如皮下投藥)。舉例而言，在皮下注射後，本發明調配物可產生在0(無疼痛)至10(最壞之可想像的疼痛)量表上小於1之VAS分數。如實例1中所描述，具有100 mg/ml阿達木單抗、聚山梨醇酯80及甘露醇(小於50 mg/ml)之調配物產生小於1之VAS分數(例如0.56)，而其他高抗體濃度調配物產生1.79至4.12範圍內之VAS分數。

在一個實施例中，本發明提供包含分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑及小於50 mg/ml之多元醇的液體水性調配物，其中皮下注射該調配物在注射後產生小於1.0之疼痛視覺類比量表分數。在一個實施例中，該調配物不含緩衝液及鹽，且與注射除進一步包含鹽及/或緩衝液外在其他方面均相同之調配物相比在皮下注射時使疼痛減少至少約50%。

因此，在本發明之一態樣中，本發明之液體調配物具有有利的耐受性，因為該等調配物與含有緩衝液及鹽之調配物相比產生較少疼痛。在某些實施例中，該等調配物減少個體中與注射(或任何其他投藥形式)有關之疼痛。在一些實施例中，與注射有關之疼痛被減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約95%(例如至少約10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、

25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%)。在一個實施例中，疼痛被減少至少約50%。

可使用此項技術中已知的任何類型之疼痛評估來評估疼痛，包括(例如)視覺類比量表、疼痛定性評估或針刺疼痛評估(needle pain assessment)。舉例而言，可使用疼痛視覺類比量表(VAS)評估個體感知之注射部位疼痛。VAS為衡量疼痛之衡量手段，其範圍涵蓋一系列連續的值，例如自無疼痛至極度疼痛。在操作上，VAS為一條水平線，長度為約100 mm，由數字及/或字語描述符界定，例如0或10，或「無疼痛」或「無法忍受之疼痛」，視情況在末端之間具有其他字語或數字描述符，例如輕度、中度及重度；或1至9(參見例如Lee JS等人，(2000) *Acad Emerg Med* 7:550，或 Singer 及 Thods (1998) *Academic Emergency Medicine* 5:1007)。可在投與本發明調配物後之單個時間或多個時間時評估疼痛，諸如注射後立即評估，在注射後約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40或45分鐘時評估。

在本發明之某一實施例中，注射調配物於個體體內產生小於0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0或5.0之疼痛視覺類比量表分數，其中該量表值為0(無疼痛)至10(無法忍受之疼痛)。

在此項技術中已知其他用於疼痛評估之工具，包括例如數字評價量表(Numerical Rating Scale)、口語等級量表(Verbal Rating Scale)及簡明疼痛調查表(Brief Pain Inventory)。根據本發明，亦可使用該等工具評估疼痛。

可使用其他皮膚刺激指數，包括(例如)德雷策量表(Draize Scale)(出血、皮下血斑、紅斑、水腫、瘙癢)。

含有多元醇之本發明調配物較佳含有小於約50 mg之多元醇。在一個實施例中，調配物含有小於約45 mg/mL之多元醇。在另一實施例中，本發明調配物含有約38至46 mg/mL多元醇(例如甘露醇)，例如約35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54或55 mg/mL多元醇。此外，意欲包括使用上述值中之任一者之組合作為上限及/或下限的值的範圍，例如39-45 mg/ml、40-44 mg/ml或37-47 mg/ml。在一個實施例中，本發明調配物含有約12-72 mg/ml多元醇，例如甘露醇。在一個實施例中，本發明調配物及方法中所用的合適多元醇為甘露醇或山梨糖醇。

在一個實施例中，本發明調配物含有阿達木單抗(或其生物類似物)、聚山梨醇酯80、甘露醇及注射用水。在一個實施例中，調配物含有80 mg阿達木單抗、注射用水、

42 mg/ml甘露醇及1 mg/ml聚山梨醇酯80。在一個實施例中，調配物可含有20-110 mg或20-90 mg阿達木單抗，或者，30-80 mg該抗體。在一個實施例中，調配物含有30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg、50 mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、65 mg、66 mg、67 mg、68 mg、69 mg、70 mg、71 mg、72 mg、73 mg、74 mg、75 mg、76 mg、77 mg、78 mg、79 mg、80 mg、81 mg、82 mg、83 mg、84 mg、85 mg、86 mg、87 mg、88 mg、89 mg、90 mg、91 mg、92 mg、93 mg、94 mg、95 mg、96 mg、97 mg、98 mg、99 mg、100 mg、101 mg、102 mg、103 mg、104 mg、105 mg、106 mg、107 mg、108 mg、109 mg或110 mg抗體。包括上述數字之範圍亦包括於本發明中，例如70-90 mg、65-95 mg或60-85 mg。

本發明亦至少部分地基於以下意外發現：具有高濃度的人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分及界面活性劑(亦即不存在其他賦形劑)之液體水性醫藥調配物與具有其他賦形劑之其他高濃度調配物相比具有更大的生物可用性。如以下工作實例中所描述，已證實與其他高濃度調配物(包括US 20060153846中描述之市售阿達木單抗調配物)相比，含有超過50 mg/ml的分離之人類抗TNF α 抗體及聚山梨醇酯

之調配物具有增加之生物可用性。

如以下實例2中所描述，可藉由組合抗體與界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)來增加抗TNF α 抗體之生物可用性。生物可用性增加係基於抗體與界面活性劑之組合及其他賦形劑(包括緩衝液、多元醇及鹽)之省去或去除。當皮下注射於人類個體體內時，生物可用性增加使得抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之AUC₀₋₃₆₀大於約1300 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 或使得抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之AUC₀₋₁₃₄₄大於約2600 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 。

相應地，本發明提供改良醫藥調配物中分離之抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之生物可用性的方法。該等方法包括組合治療有效量之抗TNF α 抗體或其抗原結合部分與界面活性劑且排除或去除其他賦形劑(例如緩衝液、鹽及多元醇或其組合)以使得抗體或其抗原結合部分之生物可用性得到改良。在一個實施例中，將調配物皮下注射於人類個體體內。該等方法可在皮下注射於人類個體體內時藉由使抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之AUC₀₋₃₆₀大於約1100、1125、1150、1175、1200、1225、1250、1275、1300、1325、1350、1375、1400、1425、1450、1475或約1500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 來改良生物可用性。

此外本發明提供改良分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分在個體中之生物可用性的方法，該方法包含投與該個體包含界面活性劑及有效量之抗體或其抗原結合部分的調配物，以使得與第二調配物相比該抗體或其抗原結合

部分在該個體中之生物可用性被改良至少約15%。在一個實施例中，本發明調配物不含緩衝液、多元醇或鹽，且第二調配物包含緩衝液、多元醇及鹽。在一個實施例中，與第二調配物相比，該抗體或其抗原結合部分之生物可用性被改良至少約30%。在一個實施例中，與第二調配物相比，該抗體或其抗原結合部分之生物可用性被改良至少約40%。在一個實施例中，可根據AUC值(例如AUC₀₋₃₆₀或AUC₀₋₁₃₄₄)或C_{max}測定生物可用性。

在一個實施例中，本發明提供液體水性調配物，其包括界面活性劑及約30-90 mg分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分，其中該調配物之抗體濃度為約90-110 mg/ml，且其中在皮下注射該調配物時，與包含檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液、氯化鈉及甘露醇之調配物相比，該調配物使人類個體中抗體或其抗原結合部分之生物可用性增加。

在一個實施例中，本發明提供液體水性調配物，其包括界面活性劑及約30-90 mg分離之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分，其中該調配物之抗體濃度為90-110 mg/ml，且其中在皮下注射該調配物時，該調配物使人類個體中該抗體或其抗原結合部分之生物可用性增加，以使得該抗體或其抗原結合部分之AUC₀₋₃₆₀大於約1100、1125、1150、1175、1200、1225、1250、1275、1300、1325、1350、1375、1400、1425、1450、1475或約1500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 。

在一個實施例中，本發明調配物含有阿達木單抗(或其生物類似物)、聚山梨醇酯80及注射用水。在一個實施例

中，該調配物含有80 mg阿達木單抗、注射用水及1 mg/ml聚山梨醇酯80。該調配物可含有20-110 mg或20-90 mg阿達木單抗，或者，30-80 mg該抗體。在一個實施例中，該調配物含有30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg、50 mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、65 mg、66 mg、67 mg、68 mg、69 mg、70 mg、71 mg、72 mg、73 mg、74 mg、75 mg、76 mg、77 mg、78 mg、79 mg、80 mg、81 mg、82 mg、83 mg、84 mg、85 mg、86 mg、87 mg、88 mg、89 mg、90 mg、91 mg、92 mg、93 mg、94 mg、95 mg、96 mg、97 mg、98 mg、99 mg、100 mg、101 mg、102 mg、103 mg、104 mg、105 mg、106 mg、107 mg、108 mg、109 mg或110 mg該抗體。包括上述數字之範圍亦包括於本發明中，例如70-90 mg、65-95 mg或60-85 mg。

因此，本發明之高濃度抗體調配物及方法不僅克服醫藥調配物之多種已知挑戰(包括穩定調配物中之高濃度)，而且具有附加益處：在注射於患者體內時產生改良之生物可用性或提供顯著較低的疼痛程度。

本發明調配物克服之另一障礙為在室溫下(在約25°C或達約30°C下)保持穩定之能力。該穩定性為抗體使用者提供益處，提供更靈活的儲存方案，因為無需對冷凍之持續

需求。減少疼痛之調配物及使生物可用性增加之調配物(分別由以下實例中之調配物F3及F4例示)均在約25°C或達約30°C下保持穩定達至少6天。如實例中更詳細描述,本發明調配物在室溫下保持穩定達至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天及至少14天。因此,本發明進一步提供在室溫下(或在約25°C或達約30°C下)具有延長(亦即至少6天,包括10天或14天)之存放期的調配物。在一個實施例中,本發明調配物在20至32°C下保持穩定達至少6天。介於上述溫度之間的溫度亦意欲為本發明之一部分,亦即20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31及32°C(C)。包括上述溫度之範圍亦包括於本發明中,例如22-26°C、25-30°C等。

本發明調配物含有高抗體濃度,包括例如約50 mg/mL、55 mg/mL、60 mg/mL、65 mg/mL、70 mg/mL、75 mg/mL、80 mg/mL、85 mg/mL、90 mg/mL、95 mg/mL、100 mg/mL、105 mg/mL、110 mg/mL、115 mg/mL(或115 mg/mL以上)之人類抗TNF- α 抗體或其抗原結合片段之抗體濃度。因此,如以下實例中所描述,在本發明之一態樣中,本發明之液體醫藥調配物含有50-100 mg/mL或50-100 mg/mL以上之人類抗TNF α 抗體濃度。在一個實施例中,本發明調配物可包含介於約1 mg/mL-150 mg/mL或約40 mg/mL-125 mg/mL之間的抗體濃度。在一個實施例中,調配物之抗體濃度為50-150 mg/ml、55-150 mg/ml、60-150

mg/ml、65-150 mg/ml、70-150 mg/ml、75-150 mg/ml、80-150 mg/ml、85-150 mg/ml、90-150 mg/ml、90-110 mg/ml、95-105 mg/ml、95-150 mg/ml、100-150 mg/ml、105-150 mg/ml、110-150 mg/ml、115-150 mg/ml、120-150 mg/ml、125-150 mg/ml、50-130 mg/ml、75-125 mg/ml 等。介於上述濃度之間的濃度及範圍亦意欲為本發明之一部分(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150 mg/mL)。

本發明調配物可含有有效量之抗體。在一個實施例中，有效量為約 20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或約 100 mg 人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，本發明之調配物及方

法包含約 20-100、約 20-90、約 30-90、約 30-100、約 60-100、約 70-90、約 40-90、約 60-85 mg 或約 40-100 mg 人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分。在一個實施例中，調配物含有 30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg、50 mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、65 mg、66 mg、67 mg、68 mg、69 mg、70 mg、71 mg、72 mg、73 mg、74 mg、75 mg、76 mg、77 mg、78 mg、79 mg、80 mg、81 mg、82 mg、83 mg、84 mg、85 mg、86 mg、87 mg、88 mg、89 mg 或 90 mg 抗體。包括上述數字之範圍亦包括於本發明中，例如 70-90 mg 或 75-85 mg 或 60-85 mg。

本發明之調配物及方法之重要態樣為省去緩衝液及鹽。因此，在一個實施例中，本發明之調配物及方法不含任何緩衝液(例如檸檬酸鹽及磷酸鹽)及鹽。然而，應注意，儘管本發明之較佳調配物不含緩衝液或鹽(例如 NaCl)，但調配物中可存在少量緩衝液及/或鹽。因此，在一個實施例中，本發明調配物不含可偵測量之緩衝液及/或鹽。

在一個實施例中，自本發明調配物(或用於比較之包括緩衝液之彼等調配物)省去之緩衝液可包括檸檬酸(例如約 1.3-1.31 mg/mL 或 1.305 mg/mL)。在另一實施例中，緩衝系統包括脫水檸檬酸鈉(例如約 0.27-0.33 mg/mL 或約 0.305

mg/mL)。在一個實施例中，緩衝系統包括脫水磷酸二鈉(例如約1.5-1.56 mg/mL或約1.53 mg/mL)。在另一實施例中，緩衝系統包括二水合磷酸二氫鈉(例如約0.83-0.89 mg/mL或約0.86 mg/mL)。

在本發明之一實施例中，可使用調配物之電導率測定調配物是否具有緩衝液及/或鹽。已測定調配物F3及F4(以下工作實例中描述)之電導率均小於約2 mS/cm，例如約0.7 μ S/cm。因此，在一個實施例中，本發明之疼痛減少且生物可用增加之調配物之電導率小於約2 mS/cm。在另一實施例中，本發明調配物之電導率小於約1 mS/cm。

在一個實施例中，本發明調配物含有約100 mg/mL(或75-125 mg/mL)濃度之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)、多元醇(例如山梨糖醇或甘露醇)且其電導率小於2mS/cm。在一個實施例中，本發明調配物含有約100 mg/mL(或75-125 mg/mL)濃度之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、約0.8-1.3 mg/ml界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)、小於約50 mg/ml多元醇(例如山梨糖醇或甘露醇)且其電導率小於2 mS/cm。

在一個實施例中，本發明調配物含有約100 mg/mL(或75-125 mg/mL)濃度之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)且其電導率小於2 mS/cm。在一個實施例中，本發明調配物含有約100 mg/mL(或75-125 mg/mL)濃度之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、約0.8-1.3 mg/mL界面活性劑(例如聚山梨醇酯

80)且其電導率小於2 mS/cm。

在另一實施例中，本發明提供具有高濃度抗體或其抗原結合部分之穩定調配物，其中抗體或抗原之流體動力直徑(z平均值(z-average))小於約4 nm或其中抗體或抗原之流體動力直徑(z平均值)比相同抗體濃度之緩衝溶液之流體動力直徑小至少約50%。在一個實施例中，抗體或抗原之流體動力直徑(z平均值)小於約3 nm。

在一個實施例中，本發明調配物含有約100 mg/mL(或75-125 mg/mL)濃度之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)、多元醇(例如山梨糖醇或甘露醇)且其流體動力直徑小於4 nm。在一個實施例中，本發明調配物含有約100 mg/mL(或75-125 mg/mL)濃度之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、約0.8-1.3 mg/ml界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)、小於約50 mg/ml多元醇(例如山梨糖醇或甘露醇)且其流體動力直徑小於4 nm。

在一個實施例中，本發明調配物含有約100 mg/mL(或75-125 mg/mL)濃度之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)且其流體動力直徑小於4 nm。在一個實施例中，本發明調配物含有約100 mg/mL(或75-125 mg/mL)濃度之人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、約0.8-1.3 mg/ml界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)且其流體動力直徑小於4 nm。

本發明之抗體調配物中包括清潔劑或界面活性劑。例示性清潔劑包括非離子性清潔劑，諸如聚山梨醇酯(例如聚

山梨醇酯 20、80等)或泊洛沙姆(例如泊洛沙姆 188)。添加之清潔劑之量為使得其降低調配之抗體之聚集及/或最小化調配物中顆粒形成及/或減少吸附。在本發明之較佳實施例中，調配物包括界面活性劑，其為聚山梨醇酯。在本發明之另一較佳實施例中，調配物含有清潔劑聚山梨醇酯 80。在一個實施例中，調配物含有介於約 0.1 與約 2.0 mg/mL 之間的界面活性劑(例如聚山梨醇酯)，例如約 1 mg/mL。本發明調配物中可包括之聚山梨醇酯之其他範圍包括 0.1 至 1.5 mg/ml，或 0.2-1.4 mg/ml、0.3-1.3 mg/ml、0.4-1.2 mg/ml、0.5-1.1 mg/ml、0.6-1.0 mg/ml、0.6-1.1 mg/ml、0.7-1.1 mg/ml、0.8-1.1 mg/ml 或 0.9-1.1 mg/ml。介於上述濃度之間的值及範圍亦意欲為本發明之一部分，例如 0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9。此外，意欲包括使用上述值中之任一者之組合作為上限及/或下限的值的範圍，例如 0.3 至 1.1 mg/mL。

在一個實施例中，本發明調配物基本上由約 100 mg/mL (或 75-125 mg/mL) 濃度之人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分、界面活性劑(例如聚山梨醇酯 80)、多元醇(例如山梨糖醇或甘露醇)組成，不含緩衝液(例如單水合檸檬酸、檸檬酸鈉、二水合磷酸二鈉及/或二水合磷酸二氫鈉)且不含鹽(例如 NaCl)。

在某些實施例中，針對疼痛或生物可用性目的與本發明調配物進行比較之在其他方面均相同之調配物為含有阿達

木單抗、氯化鈉、二水合磷酸二氫鈉、二水合磷酸二鈉、檸檬酸鈉、單水合檸檬酸、甘露醇、聚山梨醇酯80及注射用水之調配物。

視所治療之特定適應症需要，本文中之調配物亦可與一或多種其他治療劑組合。在一個實施例中，具有互補活性之治療劑不會不利地影響調配物之抗體。該等治療劑以有效用於所欲目的之量適當地存在於組合中。其他可與本發明調配物組合之治療劑進一步描述於美國專利第6,090,382號及第6,258,562號中，該等文獻均以引用的方式併入本文中。

本文中所描述之所有調配物亦可用於本發明之方法中。

III. 用於本發明之調配物及方法中之抗體

本發明之調配物及方法包括抗體或其抗原結合部分，尤其抗TNF α 抗體或其抗原結合部分或片段。可用於本發明之抗體之實例包括嵌合抗體、非人類抗體、分離之人類抗體、人類化抗體及域抗體(dAb)。本文中所描述之所有抗體亦可用於本發明之方法中。

在一個實施例中，本發明調配物包含抗體或其抗原結合部分，其結合人類TNF α ，包括例如阿達木單抗(亦稱為修美樂(Humira)、阿達木單抗或D2E7；Abbott Laboratories)。在另一實施例中，調配物包含與阿達木單抗結合相同抗原決定基之抗體，諸如(但不限於)阿達木單抗生物類似抗體。在一個實施例中，抗體為具有與阿達木單抗輕鏈及重鏈之CDR對應之6個CDR的人類IgG1抗體。

在一個實施例中，本發明提供分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以高親和力及低解離速率結合於人類TNF α 且亦具有高中和能力。在一個實施例中，本發明中所用的人類抗體為重組型、中和型人類抗hTNF- α 抗體。

在一態樣中，本發明係關於阿達木單抗抗體及抗體部分、阿達木單抗相關抗體及抗體部分以及具有等效於阿達木單抗之性質(諸如以高親和力結合於hTNF α 且具有低解離動力學及高中和能力)的其他人類抗體及抗體部分。在一個實施例中，與阿達木單抗類似地根據解離及結合特性定義抗體或其抗原結合片段。舉例而言，調配物可包括自人類TNF α 解離之 K_d 為 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下且 k_{off} 速率常數為 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下(均藉由表面電漿子共振測定)之人類抗體。在另一實施例中，人類抗體自人類TNF α 解離之 K_d 為 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段為自人類TNF α 解離之 K_d 為 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下且 k_{off} 速率常數為 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下(均藉由表面電漿子共振測定)且在標準活體外L929檢定中中和人類TNF α 細胞毒性之IC $_{50}$ 為 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之人類抗體。製備對人類TNF α 具有高親和力之人類中和型抗體(包括抗體之序列)之實例及方法描述於美國專利第6,090,382號中(稱為D2E7)，該文獻以引用的方式併入本文中。

在一個實施例中，本發明調配物中所用的抗體為D2E7，亦稱為HUMIRATM或阿達木單抗(D2E7 VL區之胺

基酸序列如 SEQ ID NO: 1 所示；D2E7 VH 區之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 2 所示)。D2E7(阿達木單抗/HUMIRA®)之性質已描述於 Salfeld 等人之美國專利第 6,090,382 號、第 6,258,562 號及第 6,509,015 號中，該等文獻各以引用的方式併入本文中。

在一個實施例中，人類抗 TNF- α 抗體或其抗原結合部分自人類 TNF- α 解離之 K_d 為 1×10^{-8} M 或 1×10^{-8} M 以下且 k_{off} 速率常數為 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下(均藉由表面電漿子共振測定)且在標準活體外 L929 檢定中中和人類 TNF- α 細胞毒性之 IC_{50} 為 1×10^{-7} M 或 1×10^{-7} M 以下。在一個實施例中，分離之人類抗體或其抗原結合部分自人類 TNF- α 解離之 k_{off} 為 5×10^{-4} s $^{-1}$ 或 5×10^{-4} s $^{-1}$ 以下，或在一個實施例中，自人類 TNF- α 解離之 k_{off} 為 1×10^{-4} s $^{-1}$ 或 1×10^{-4} s $^{-1}$ 以下。在一個實施例中，分離之人類抗體或其抗原結合部分在標準活體外 L929 檢定中中和人類 TNF- α 細胞毒性之 IC_{50} 為 1×10^{-8} M 或 1×10^{-8} M 以下；或在一個實施例中， IC_{50} 為 1×10^{-9} M 或 1×10^{-9} M 以下；或在一個實施例中， IC_{50} 為 1×10^{-10} M 或 1×10^{-10} M 以下。在一個實施例中，抗體為分離之人類重組型抗體或其抗原結合部分。

在此項技術中熟知抗體重鏈及輕鏈 CDR3 域在抗體對抗原之結合特異性/親和力中起重要作用。因此，在另一態樣中，本發明調配物中所用抗體對與 hTNF- α 之締合具有緩慢解離動力學且具有在結構上與阿達木單抗相同或相關之輕鏈及重鏈 CDR3 域。阿達木單抗 VL CDR3 之位置 9 可由

Ala或Thr佔據而不實質上影響 K_{off} 。因此，阿達木單抗VL CDR3之一致基元包含胺基酸序列：Q-R-Y-N-R-A-P-Y-(T/A)(SEQ ID NO:3)。此外，阿達木單抗VH CDR3之位置12位可由Tyr或Asn佔據而不實質上影響 k_{off} 。因此，阿達木單抗VH CDR3之一致基元包含胺基酸序列：V-S-Y-L-S-T-A-S-S-L-D-(Y/N)(SEQ ID NO:4)。此外，如美國專利第6,090,382號之實例2中所證明，阿達木單抗重鏈及輕鏈之CDR3域可受單一丙胺酸殘基(在VL CDR3內之位置1、4、5、7或8，或在VH CDR3內之位置2、3、4、5、6、8、9、10或11)取代不實質上影響 k_{off} 。此外，熟習此項技術者應瞭解，若阿達木單抗VL及VH CDR3域可經丙胺酸取代，則在仍保持抗體之低解離速率常數下，CDR3域內其他胺基酸取代，尤其保守胺基酸之取代可為可能的。在一個實施例中，在阿達木單抗VL及/或VH CDR3域內進行不超過1至5個保守性胺基酸取代。在一個實施例中，在阿達木單抗VL及/或VH CDR3域內進行不超過1至3個保守性胺基酸取代。此外，保守性胺基酸取代不應在對結合於hTNF α 起關鍵作用之胺基酸位置進行。阿達木單抗VL CDR3之位置2及5以及阿達木單抗VH CDR3之位置1及7似乎對與hTNF α 之相互作用起關鍵作用，且因此保守性胺基酸取代較佳不在該等位置處進行(但阿達木單抗VL CDR3之位置5處之丙胺酸取代為可接受的，如上文所描述)(參見美國專利第6,090,382號)。

因此，在一個實施例中，本發明調配物中所用的抗體或

其抗原結合部分具有以下特性：

a) 自人類 TNF α 解離之 k_{off} 速率常數為 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下(如藉由表面電漿子共振測定)；

b) 具有包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或自 SEQ ID NO: 3 由位置 1、4、5、7 或 8 處之單一丙胺酸取代或由位置 1、3、4、6、7、8 及 / 或 9 處之 1 至 5 個保守性胺基酸取代所修飾之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 域；

c) 具有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列或自 SEQ ID NO: 4 由位置 2、3、4、5、6、8、9、10 或 11 處之單一丙胺酸取代或由位置 2、3、4、5、6、8、9、10、11 及 / 或 12 處之 1 至 5 個保守性胺基酸取代所修飾之胺基酸序列的重鏈 CDR3 域。

在某些實施例中，抗體或其抗原結合部分自人類 TNF- α 解離之 k_{off} 為 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 以下。在某些實施例中，抗體或其抗原結合部分自人類 TNF- α 解離之 k_{off} 為 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 以下。

在又一實施例中，抗體或其抗原結合部分含有輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，該輕鏈可變區具有包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或自 SEQ ID NO: 3 由位置 1、4、5、7 或 8 處之單一丙胺酸取代修飾之胺基酸序列的 CDR3 域，且該重鏈可變區具有包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列或自 SEQ ID NO: 4 由位置 2、3、4、5、6、8、9、10 或 11 處之單一丙胺酸取代修飾之胺基酸序列的 CDR3 域。在一個實施例中，LCVR 進一步具有包含 SEQ ID NO:

5之胺基酸序列的CDR2域(亦即D2E7 VL CDR2)且HCVR進一步具有包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的CDR2域(亦即D2E7 VH CDR2)。在一個實施例中，LCVR進一步具有包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的CDR1域(亦即D2E7 VL CDR1)且HCVR具有包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的CDR1域(亦即D2E7 VH CDR1)。VL之構架區域可來自VKI人類生殖系家族，或來自A20人類生殖系Vk基因，或來自美國專利第6,090,382號之圖1A及1B中展示之阿達木單抗VL構架序列。VH之構架區域可來自VH3人類生殖系家族，或來自DP-31人類生殖系VH基因，或來自美國專利第6,090,382號之圖2A及2B中展示之D2E7 VH構架序列。

因此，在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分含有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)(亦即阿達木單抗VL)及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)(亦即阿達木單抗VH)。在某些實施例中，抗體包含重鏈恆定區，諸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區。在某些實施例中，重鏈恆定區為IgG1重鏈恆定區或IgG4重鏈恆定區。此外，抗體可包含輕鏈恆定區： κ 輕鏈恆定區或 λ 輕鏈恆定區。在一個實施例中，抗體包含 κ 輕鏈恆定區。此外，抗體部分可為(例如)Fab片段或單鏈Fv片段。

在其他實施例中，本發明包括含有阿達木單抗相關之VL及VH CDR3域的分離之人類抗體或其抗原結合部分之用途。舉例而言，抗體或其抗原結合部分可具有輕鏈可變

區(LCVR)或重鏈可變區(HCVR)，該輕鏈可變區具有包含選自由SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26組成之群之胺基酸序列的CDR3域且該重鏈可變區具有包含選自由SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34及SEQ ID NO: 35組成之群之胺基酸序列的CDR3域。

在一個實施例中，本發明中所用的TNF α 抗體包括嵌合抗體英利昔單抗(Remicade[®], Johnson and Johnson；描述於美國專利第5,656,272號中，該文獻以引用的方式併入本文中)、CDP571(人類化單株抗TNF- α IgG4抗體)、CDP 870(人類化單株抗TNF- α 抗體片段)、抗TNF dAb(Peptech)或CNTO 148(戈利木單抗(golimumab)；Medarex及Centocor，參見WO 02/12502)。其他可用於本發明中之TNF抗體描述於美國專利第6,593,458號；第6,498,237號；第6,451,983號；及第6,448,380號中，該等文獻均以引用的方式併入本文中。

本發明之方法及組合物中所使用之抗體或抗體部分可藉由在宿主細胞中重組表現免疫球蛋白輕鏈及重鏈基因來製

備。為重組表現抗體，以攜有編碼抗體免疫球蛋白輕鏈及重鏈之DNA片段的一或多個重組表現載體轉染宿主細胞以便輕鏈及重鏈在宿主細胞中表現且較佳使其分泌至培養宿主細胞之培養基中，自該培養基中可回收該等抗體。使用標準重組DNA方法獲得抗體重鏈及輕鏈基因，將該等基因併入重組型表現載體中且將載體引入宿主細胞中，諸如 Sambrook, Fritsch及Maniatis (編), *Molecular Cloning; A Laboratory Manual*, 第二版, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989), Ausubel, F.M. 等人 (編) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates, (1989)及 Boss等人之美國專利第4,816,397號中描述之宿主細胞。

為表現抗TNF α 抗體(例如阿達木單抗(D2E7)或阿達木單抗(D2E7)相關抗體), 首先獲得編碼輕鏈及重鏈可變區之DNA片段。可使用聚合酶鏈反應(PCR)藉由擴增及修飾生殖系輕鏈及重鏈可變序列來獲得該等DNA。此項技術中已知人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系DNA序列(參見例如「Vbase」人類生殖系序列資料庫; 亦參見Kabat, E.A. 等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開號91-3242; Tomlinson, I.M. 等人, (1992) 「The Repertoire of Human Germline VH Sequences Reveals about Fifty Groups of VH Segments with Different Hypervariable Loops」 *J. Mol. Biol.* 227:776-798; 及Cox, J.P.L. 等人, (1994) 「A Directory of Human Germ-line V78

Segments Reveals a Strong Bias in their Usage」Eur. J. Immunol. 24:827-836；其中各者之內容均以引用的方式明確地併入本文中)。為獲得編碼D2E7或D2E7相關抗體之重鏈可變區之DNA片段，藉由標準PCR擴增人類生殖系VH基因之VH3家族之成員。在某些實施例中，擴增DP-31 VH生殖系序列。為獲得編碼D2E7或D2E7相關抗體之輕鏈可變區之DNA片段，藉由標準PCR擴增人類生殖系VL基因之V κ I家族成員。在某些實施例中，擴增A20 VL生殖系序列。可基於上述所引用之參考文獻中所揭示之核苷酸序列使用標準方法來設計適用於擴增DP-31生殖系VH及A20生殖系VL序列之PCR引子。

一旦獲得生殖系VH及VL片段，可使該等序列突變以編碼本文中揭示之抗TNF α 抗體胺基酸序列。首先比較生殖系VH及VL DNA序列編碼之胺基酸序列與抗TNF α 抗體VH及VL胺基酸序列以鑑別抗TNF α 抗體序列中與生殖系不同之胺基酸殘基。接著，使生殖系DNA序列之適合核苷酸突變以使突變之生殖系序列編碼抗TNF α 抗體胺基酸序列，使用遺傳密碼以決定應產生何種核苷酸變化。生殖系序列之突變係藉由標準方法進行，諸如PCR介導之突變(其中將突變之核苷酸併入PCR引子中以使PCR產物含有突變)或定點突變。

此外，應注意，若由PCR擴增所獲得之「生殖系」序列編碼構架區中與實際生殖系組態之胺基酸差異(亦即，例如由於體細胞突變，經擴增序列與實際生殖系序列相比之

差異)，則可能需要將該等胺基酸差異改變回實際生殖系序列(亦即使構架殘基「回復突變」為生殖系組態)。

一旦獲得編碼抗TNF α 抗體VH及VL區段之DNA片段(例如藉由生殖系VH及VL基因之擴增及突變，如上文所描述)，可藉由標準重組DNA技術進一步處理該等DNA片段，例如使可變區基因轉化為全長抗體鏈基因、Fab片段基因或scFv基因。在該等操作中，使編碼VL或VH之DNA片段操作性連接至編碼另一蛋白質之另一DNA片段，諸如抗體恆定區或可撓性連接子。此文中所使用之術語「操作性連接」意欲指使兩個DNA片段接合以使該兩個DNA片段編碼之胺基酸序列保持同框(in-frame)。

分離之編碼VH區之DNA可藉由該編碼VH之DNA操作性連接至另一編碼重鏈恆定區(CH1、CH2及CH3)之DNA分子而轉化為全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因之序列在此項技術中已知(參見例如Kabat, E.A.等人，(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開號91-3242)且可由標準PCR擴增獲得涵蓋該等區域之DNA片段。重鏈恆定區可為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區，但最佳為IgG1或IgG4恆定區。對於Fab片段重鏈基因，可將編碼VH之DNA操作性連接至另一僅編碼重鏈CH1恆定區之DNA分子。

可藉由使編碼VL之DNA可操作地連接至編碼輕鏈恆定區(CL)之另一DNA分子來使編碼VL區之分離之DNA轉化

成全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因之序列在此項技術中已知(參見例如Kabat, E.A.等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開號91-3242)且可由標準PCR擴增獲得涵蓋該等區域之DNA片段。輕鏈恆定區可為 κ 或 λ 恆定區。在一個實施例中, 輕鏈恆定區為 κ 恆定區。

為產生scFv基因, VH及VL編碼之DNA片段與編碼彈性連接子(例如編碼胺基酸序列(Gly₄-Ser)₃)之另一片段可操作地連接, 使得VH及VL序列可表示為相連單鏈蛋白質, 其中VL區與VH區由彈性連接子結合(參看例如Bird等人, (1988) Science 242:423-426; Huston等人, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty等人, Nature (1990) 348:552-554)。

為表現本發明中所使用之抗體或抗體部分, 將如上述所獲得之編碼部分或全長輕鏈及重鏈之DNA插入表現載體中, 使得基因操作性連接至轉錄及轉譯控制序列。在上下文中, 術語「可操作地連接」欲意謂將抗體基因接合至載體中以便使該載體內之轉錄及轉譯控制序列提供其所欲的調節抗體基因之轉錄及轉譯的功能。表現載體及表現控制序列經選擇為與所用表現宿主細胞相容。可將抗體輕鏈基因及抗體重鏈基因插入獨立載體中, 或更通常地, 將兩種基因插入同一表現載體中。藉由標準方法(例如抗體基因片段及載體上互補限制性位點之接合, 或若不存在限制性

位點則為鈍端接合)將抗體基因插入表現載體中。在插入抗TNF α 抗體輕鏈或重鏈序列前，表現載體可已載有抗體恆定區序列。舉例而言，一種使抗TNF α 抗體VH及VL序列轉化為全長抗體基因之方法為將其分別插入已編碼重鏈恆定區及輕鏈恆定區之表現載體中，使得VH區段操作性連接至載體內之CH區段且VL區段操作性連接至載體內之CL區段。或者或另外，重組型表現載體可編碼促進自宿主細胞分泌抗體鏈之信號肽。可將抗體鏈基因選殖至載體中使得信號肽與抗體鏈基因之胺基末端同框連接。信號肽可為免疫球蛋白信號肽或異源信號肽(亦即來自非免疫球蛋白之信號肽)。

除抗體鏈基因外，本發明之重組型表現載體載有控制抗體鏈基因在宿主細胞中之表現的調節序列。術語「調節序列」意欲包括啟動子、強化子及控制抗體鏈基因之轉錄或轉譯之其他表現控制元件(例如聚腺苷酸化信號)。該等調節序列描述於(例如)Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)中。熟習此項技術者應瞭解，表現載體之設計(包括調節序列之選擇)可視諸如待轉型宿主細胞之選擇、所需蛋白質之表現量等之因素而定。哺乳動物宿主細胞表現之較佳調節序列包括引導哺乳動物細胞中蛋白質高表現量之病毒元，諸如源自巨細胞病毒(CMV)之啟動子及/或強化子(諸如CMV啟動子/強化子)、猿病毒40(SV40)(諸如SV40啟動子/強化子)、腺病毒(例如腺病毒主要晚期啟動

子(AdMLP))及多瘤病毒。對於病毒調節元件及其序列之其他描述，參見(例如)Stinski之美國專利第5,168,062號、Bell等人之美國專利第4,510,245號及Schaffner等人之美國專利第4,968,615號。

除抗體鏈基因及調控序列外，本發明中所使用之重組型表現載體可攜有其他序列，諸如在宿主細胞中調節載體複製之序列(例如複製起點)及可選擇之標誌基因。可選擇之標記基因促進其中引入載體之宿主細胞之選擇(參見例如均頒予Axel等人之美國專利案第4,399,216號、第4,634,665號及第5,179,017號)。舉例而言，通常可選擇之標記基因賦予已引入有載體之宿主細胞以對藥物(諸如G418、潮黴素(hygromycin)或甲胺喋呤)之抗性。較佳可選擇之標誌基因包括二氫葉酸還原酶(DHFR)基因(在甲胺喋呤選擇/擴增下用於dhfr-宿主細胞)及neo基因(用於G418選擇)。

對於輕鏈及重鏈之表現，藉由標準技術將編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至宿主細胞中。各種形式之術語「轉染」意欲涵蓋將外生DNA引入原核或真核宿主細胞中之多種常用技術，例如電致孔、磷酸鈣沈澱、DEAE聚葡萄糖轉染及其類似技術。儘管理論上可在原核宿主細胞或真核宿主細胞中表現本發明之抗體，但較佳在真核細胞中表現抗體。在一個實施例中，最佳為哺乳動物宿主細胞，因為該等真核細胞，且詳言之哺乳動物細胞比原核細胞更可能組合及分泌適當摺疊及免疫活性抗體。已報導抗體基因之原核表現對產生高產率活性抗體無效(Boss, M.A.及Wood,

C. R. (1985) *Immunology Today* 6:12-13)。

表現本發明之重組型抗體之較佳哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)(包括在 Urlaub 及 Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220 中描述之 dhfr-CHO 細胞，其與 DHFR 可選標記一起使用，例如 R.J. Kaufman 及 P.A. Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621 中所述)、NS0 骨髓瘤細胞、COS 細胞及 SP2 細胞。當將編碼抗體基因之重組型表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，藉由將宿主細胞培養足以使抗體在宿主細胞中表現或更佳(在一個實施例中)使抗體分泌至宿主細胞生長之培養基中之時段來產生抗體。可使用標準蛋白質純化方法自培養基回收抗體。

宿主細胞亦可用於產生完整抗體之部分，諸如 Fab 片段或 scFv 分子。應理解，以上程序之變異屬於本發明之範疇內。舉例而言，可能需要用編碼本發明抗體之輕鏈或重鏈(但非兩者)之 DNA 轉染宿主細胞。DNA 重組技術亦可用於移除一些或所有編碼對於結合 hTNF α 並非必需之輕鏈與重鏈中之任一者或兩者之 DNA。本發明抗體亦涵蓋由該等截短之 DNA 分子表現之分子。此外，藉由標準化學交聯方法使本發明之抗體與第二抗體交聯可製得雙功能抗體，其中一條重鏈與一條輕鏈為本發明之抗體，而另一重鏈與輕鏈對於 hTNF α 以外之抗原具有特異性。

在本發明之抗體或其抗原結合部分之較佳重組表現系統中，藉由磷酸鈣介導之轉染將編碼抗體重鏈及抗體輕鏈兩

者之重組表現載體引入 dhfr-CHO 細胞中。在該重組表現載體中，抗體重鏈與輕鏈基因各操作性連接於 CMV 強化子 / AdMLP 啟動子調節元件以驅動該等基因之高度轉錄。該重組表現載體亦攜有 DHFR 基因，其允許使用甲胺喋呤選擇 / 擴增來選擇已經該載體轉染之 CHO 細胞。培養該選擇之轉形宿主細胞以能夠表現抗體重鏈及輕鏈且自培養基回收完整抗體。使用標準分子生物學技術來製備重組表現載體，轉染宿主細胞，選擇轉形細胞，培養宿主細胞及自培養基回收抗體。

鑒於上文，可用於重組表現本發明中所用抗體及抗體部分之核酸、載體及宿主細胞組合物包括核酸，及包含該等核酸之載體，包含人類 TNF α 抗體阿達木單抗 (D2E7)。編碼 D2E7 輕鏈可變區之核苷酸序列示於 SEQ ID NO: 36 中。LCVR 之 CDR1 域涵蓋核苷酸 70-102，CDR2 域涵蓋核苷酸 148-168，及 CDR3 域涵蓋核苷酸 265-291。編碼 D2E7 重鏈可變區之核苷酸序列展示於 SEQ ID NO: 37 中。HCVR 之 CDR1 域涵蓋核苷酸 91-105，CDR2 域涵蓋核苷酸 148-198 且 CDR3 域涵蓋核苷酸 295-330。熟習此項技術者應瞭解，編碼 D2E7 相關抗體或其部分 (例如 CDR 域，諸如 CDR3 域) 之核苷酸序列可使用遺傳密碼及標準分子生物學技術自編碼 D2E7 LCVR 及 HCVR 之核苷酸序列獲得。

在一個實施例中，液體醫藥調配物包含人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分，該抗體為抗體阿達木單抗之生物等效物或生物類似物。在一個實施例中，生物類似抗體為與參

考抗體(例如阿達木單抗)相比不顯示臨床顯著差異。生物類似抗體與參考抗體(例如阿達木單抗)具有等效安全性、純度及效能。

IV. 投與本發明調配物用於治療TNF α 相關病症

本發明調配物之優點在於其可用於向個體皮下傳遞高濃度抗TNF α 抗體或抗原結合部分(例如阿達木單抗)使得注射後疼痛減少或抗體之生物可用性得到改良。因此，在一個實施例中，向個體皮下傳遞本發明調配物。在一個實施例中，個體向自己投與調配物(自行投藥)。

在一個實施例中，投與有效量之調配物。調配物之有效量之實例為足以抑制有害TNF- α 活性或治療TNF α 活性有害之病症的量。

如本文中所示，術語「TNF α 活性有害之病症」意欲包括在患病個體中TNF- α 之存在經證實為或懷疑為病症之病理生理學起因或促使病症惡化之因素的疾病及其他病症。因此，TNF α 活性有害之病症為其中預期抑制TNF- α 活性可緩和病症之症狀及/或進程之病症。該等病症可例如由患病個體之生物流體中TNF- α 之濃度增加(例如個體之血清、血漿、滑液等中TNF- α 之濃度增加)證明，其可例如使用抗TNF- α 抗體偵測。

在一個實施例中，抗體之有效量可根據嚴格基於體重之給藥流程(例如mg/kg)確定或可為與體重無關之總全身劑量(亦稱為固定劑量)。在一個實例中，調配物之有效量為0.4 mL或0.8 mL含有約80 mg總全身劑量之抗體之調配物

(亦即 0.8 mL 的 100 mg/mL 本發明之抗體調配物)。在另一實例中，調配物之有效量為 0.4 mL 含有約 40 mg 總全身劑量之抗體之調配物(亦即 0.4 mL 的 100 mg/mL 本發明之抗體調配物)。在又一實例中，調配物之有效量為 2 份 0.8 mL 含有約 160 mg 總全身劑量之抗體之調配物(亦即兩個各含有 0.8 mL 的 100 mg/mL 本發明之抗體調配物的單元)。在另一實例中，調配物之有效量為 0.2 mL 含有約 20 mg 總全身劑量之抗體之調配物(亦即 0.2 mL 的 100 mg/mL 本發明之抗體調配物)。或者，有效量可根據基於體重之固定給藥方案確定(參見例如 WO 2008/154543，其以引用的方式併入本文中)。

在一個實施例中，TNF- α 為人類 TNF- α 且個體為人類個體。或者，個體可表現 TNF- α (其與本發明之抗體交叉反應)之哺乳動物。此外，個體可為已引入有 hTNF- α (例如藉由投與 hTNF- α 或藉由 hTNF- α 轉殖基因之表現)之哺乳動物。

本發明調配物可投與人類個體以用於治療目的(下文中進一步論述)。在本發明之一個實施例中，液體醫藥調配物易於投與，其包括例如由患者自行投藥之調配物。在一個實施例中，經皮下注射投與本發明調配物，諸如一次性皮下注射。此外，本發明調配物可投與表現 TNF- α (其與抗體交叉反應)之非人類哺乳動物(例如靈長類動物、豬或小鼠)以用於獸醫學目的或作為人類疾病之動物模型。關於後者，該等動物模型可適用於評估本發明抗體之治療效能

(例如測試劑量及投藥時程)。

可根據某一給藥時程投與本發明調配物。舉例而言，可根據每週一次、每兩週一次或每月一次給藥方案投與調配物。或者，可每三週一次投與調配物。在一個實施例中，調配物及方法包含根據選自由每週一次、每兩週一次、每三週一次及每月一次組成之群的週期投與個體人類抗TNF α 抗體。

在一個實施例中，可經由例如預裝藥品之注射器、筆式自動注射器或無針型投藥裝置投與個體本發明之液體水性調配物。因此，本發明亦係關於包含本發明之液體水性調配物之筆式自動注射器、預裝藥品之注射器或無針型投藥裝置。在一個實施例中，本發明係關於包含某一劑量調配物(包含100 mg/mL人類TNF α 抗體或其抗原結合部分)之傳遞裝置，例如筆式自動注射器或預裝藥品之注射器包含約19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg、50 mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、55 mg、56 mg、57 mg、58 mg、59 mg、60 mg、61 mg、62 mg、63 mg、64 mg、65 mg、66 mg、67 mg、68 mg、69 mg、70 mg、71 mg、72 mg、73 mg、74 mg、75 mg、76 mg、77 mg、78 mg、79 mg、80 mg、81 mg、82 mg、83 mg、84 mg、85 mg、86 mg、87 mg、88

mg、89 mg、90 mg、91 mg、92 mg、93 mg、94 mg、95 mg、96 mg、97 mg、98 mg、99 mg、100 mg、101 mg、102 mg、103 mg、104 mg、105 mg等劑量之調配物。在一個實施例中，注射器或自動注射器含有60-100 mg、70-90 mg或約80 mg抗體。

在一個實施例中，本發明調配物可使用例如預裝藥品之注射器或自動注射裝置自行投與。自動注射裝置可作為人工操作注射器之替代品以用於將治療劑傳遞入患者身體中及允許患者自行注射。自動注射裝置描述於例如以下公開案中，其中各者在此均以引用的方式併入本文中：WO 2008/005315、WO 2010/127146、WO 2006/000785、WO 2011/075524、WO 2005/113039、WO 2011/075524。

因此，在一個實施例中，本發明提供含有本發明調配物的預裝藥品之注射器或自動注射器裝置，以及在本發明之方法中包含本文中所描述之調配物的預裝藥品之注射器或自動注射器裝置之用途。

在一個實施例中，本發明調配物用於治療TNF α 活性有害之病症。如本文中所用，術語「TNF α 活性有害之病症」意欲包括其中患病個體中TNF- α 之存在已證實為或懷疑為病症之病理生理學起因或促使病症惡化之因素的疾病及其他病症。因此，TNF α 活性有害之病症為其中預期抑制TNF- α 活性可緩和病症之症狀及/或進程的病症。該等病症可例如由患病個體之生物流體中TNF- α 之濃度增加(例如個體之血清、血漿、滑液等中TNF- α 之濃度增加)證明，其

可例如使用如上文所描述之抗TNF- α 抗體偵測。

存在多個TNF α 活性有害之病症的實例。其中TNF- α 活性有害之實例亦描述於美國專利第6,015,557號；第6,177,077號；第6,379,666號；第6,419,934號；第6,419,944號；第6,423,321號；第6,428,787號；及第6,537,549號；以及PCT公開案第WO 00/50079號及第WO 01/49321號中，其全部內容均以全文引用的方式併入本文中。本發明調配物亦可用於治療如美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及美國專利申請公開案第US20040126372號中所描述之TNF α 活性有害之病症，其全部內容均以引用的方式併入本文中。

下文進一步論述本發明調配物在治療特定例示性病症中之用途：

A. 敗血症

本發明之調配物及方法可用於治療患有敗血症之個體。腫瘤壞死因子在敗血症之病理生理學中具有公認作用，敗血症之生物學作用包括低血壓、心肌抑制(myocardial suppression)、血管洩漏症候群、器官壞死、刺激釋放有毒二次介體及凝結級聯之活化(參見例如Tracey, K. J.及Cerami, A. (1994) *Annu. Rev. Med.* 45:491-503；Russell, D及Thompson, R. C. (1993) *Curr. Opin. Biotech.* 4:714-721)。因此，本發明調配物可用於治療任何臨床配置下之敗血症，包括敗血性休克、內毒素休克、革蘭氏陰性敗血症(gram negative sepsis)及中毒性休克症候群。

此外，為治療敗血症，本發明調配物可與一或多種可進

一步緩和敗血症之其他治療劑共同投與，諸如介白素-1抑制劑(諸如PCT公開案第WO 92/16221號及第WO 92/17583號中描述之介白素-1抑制劑)、細胞激素介白素-6(參見例如PCT公開案第WO 93/11793號)或血小板活化因子拮抗劑(參見例如歐洲專利申請公開案第EP 374 510號)。

此外，在一個實施例中，向敗血症患者子群內之人類個體投與本發明調配物，該等個體在治療時之IL-6血清或血漿濃度高於500 pg/ml；或在一個實施例中，高於1000 pg/ml(參見PCT公開案第WO 95/20978號)。

B. 自體免疫疾病

本發明之調配物及方法可用於治療患有自體免疫疾病之個體。已表明腫瘤壞死因子在多種自體免疫疾病之病理生理學中起作用。舉例而言，TNF- α 與活化組織炎症有關且在類風濕性關節炎中引起關節損壞(參見例如Tracey及Cerami, 同上文；Arend, W. P.及Dayer, J-M. (1995) Arth. Rheum. 38:151-160；Fava, R. A.等人，(1993) Clin. Exp. Immunol. 94:261-266)。TNF- α 亦與促進胰島細胞死亡及在糖尿病中介導胰島素抗性有關(參見例如Tracey及Cerami, 同上文；PCT公開案第WO 94/08609號)。TNF- α 亦與介導細胞毒性至少樹突神經膠細胞及在多發性硬化中誘發發炎性斑塊有關(參見例如Tracey及Cerami, 同上文)。可使用本發明之調配物及方法治療之自體免疫疾病亦包括幼年特發性關節炎(JIA)(亦稱為青年類風濕性關節炎)(參見Grom等人，(1996) Arthritis Rheum. 39:1703；Mangge等人，

(1995) Arthritis Rheum. 8:211)。

本發明調配物可用於治療自體免疫疾病，詳言之與炎症有關之自體免疫疾病，包括類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎(亦稱為僵直性脊椎炎)、骨關節炎及痛風性關節炎、過敏、多發性硬化、自體免疫糖尿病、葡萄膜炎葡萄膜炎、幼年特發性關節炎(亦稱為青年類風濕性關節炎)及腎病症候群。

C. 傳染病

本發明之調配物及方法可用於治療患有傳染病之個體。腫瘤壞死因子與介導在多種傳染病中觀測到之生物學作用有關。舉例而言，TNF- α 在瘧疾中與介導腦部炎症及毛細管血栓症及梗塞形成有關(參見例如 Tracey 及 Cerami, 同上文)。TNF- α 亦在腦膜炎中與介導腦部炎症、誘導血腦障壁崩潰、引起敗血性休克症候群及活化靜脈梗塞形成有關(參見例如 Tracey 及 Cerami, 同上文)。TNF- α 亦在後天免疫不全症候群(AIDS)中與誘導惡病體質、刺激病毒增殖及介導中樞神經系統損傷有關(參見例如 Tracey 及 Cerami, 同上文)。因此，本發明之抗體及抗體部分可用於治療傳染病，包括細菌性腦膜炎(參見例如歐洲專利申請公開案第 EP 585 705 號)、腦型瘧疾、AIDS 及 AIDS 相關症(ARC)(參見例如歐洲專利申請公開案第 EP 230 574 號)以及因移植繼發之細胞巨大病毒感染 (cytomegalovirus infection secondary to transplantation)(參見例如 Fietze, E. 等人, (1994) Transplantation 58:675-680)。本發明調配物亦可用

於緩和傳染病相關症狀，包括由感染(諸如流形性感冒)引起之發燒及肌痛以及因感染繼發之惡病體質(例如因AIDS或ARC繼發)。

D. 移植

本發明之調配物及方法可用於治療經歷移植術之個體。已表明腫瘤壞死因子為同種異體移植排斥反應及移植物抗宿主疾病(GVHD)之關鍵介體且與介導在使用針對T細胞受體CD3複合物之大鼠抗體OKT3抑制腎移植排斥反應時觀測到的不良反應有關(參見例如Tracey及Cerami, 同上文; Eason, J. D.等人, (1995) Transplantation 59:300-305; Suthanthiran, M.及Strom, T. B. (1994) New Engl. J. Med. 331:365-375)。因此, 本發明調配物可用於抑制移植排斥反應, 包括同種移植排斥反應及異種移植物排斥反應及用於抑制GVHD。儘管抗體或抗體部分可單獨使用, 但其亦可與一或多種抑制針對同種移植之免疫反應或抑制GVHD之其他藥劑組合使用。舉例而言, 在一個實施例中, 本發明調配物與OKT3組合使用以抑制OKT3誘導之反應。在另一實施例中, 本發明調配物與針對與調節免疫反應有關之其他目標的一或多種抗體組合使用, 諸如細胞表面分子CD25(介白素-2受體- α)、CD11a(LFA-1)、CD54(ICAM-1)、CD4、CD45、CD28/CTLA4、CD80(B7-1)及/或CD86(B7-2)。在又一實施例中, 本發明調配物與一或多種通用免疫抑制劑(諸如環孢素A或FK506)組合使用。

E. 惡性腫瘤

本發明之調配物及方法可用於治療患有癌症或惡性腫瘤之個體。腫瘤壞死因子在惡性腫瘤中與誘導惡病體質、刺激腫瘤生長、增強轉移可能及介導細胞毒性有關(參見例如 Tracey 及 Cerami, 同上文)。因此, 本發明調配物可用於治療惡性腫瘤、抑制腫瘤生長或轉移及/或緩和因惡性腫瘤繼發之惡病體質。本發明調配物可全身性或局部性投與至腫瘤位點。

F. 肺病

本發明之調配物及方法可用於治療患有肺病之個體。腫瘤壞死因子與成人呼吸窘迫症候群之病理生理學有關, 包括刺激白血球-內皮活化、引導細胞毒性至肺細胞及誘發血管洩漏症候群(參見例如 Tracey 及 Cerami, 同上文)。因此, 本發明調配物可用於治療多種肺病, 包括成人呼吸窘迫症候群(參見例如 PCT 公開案第 WO 91/04054 號)、休克肺、慢性肺部發炎疾病、肺部類肉瘤病、肺纖維化及矽肺病。本發明調配物可全身性或局部性投與至肺表面, 例如以噴霧劑形式。

G. 腸病

本發明之調配物及方法可用於治療患有腸病之個體。腫瘤壞死因子與發炎性腸病之病理生理學有關(參見例如 Tracy, K. J. 等人, (1986) Science 234:470-474; Sun, X-M. 等人, (1988) J. Clin. Invest. 81:1328-1331; MacDonald, T. T. 等人, (1990) Clin. Exp. Immunol. 81:301-305)。嵌合鼠類抗 hTNF- α 抗體已經歷關於治療克羅恩氏病之臨床測試

(van Dullemen, H. M. 等人, (1995) *Gastroenterology* 109:129-135)。本發明調配物亦可用於治療腸病, 諸如特發性炎症性腸病, 其包括兩種症候群(克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)。在一個實施例中, 使用本發明調配物治療克羅恩氏病。在一個實施例中, 使用本發明調配物治療潰瘍性結腸炎。

H. 心臟病

本發明之調配物及方法亦可用於治療多種心臟病, 包括心臟局部缺血(參見例如歐洲專利申請公開案第EP 453 898號)及心臟功能不全(心肌無力)(參見例如PCT公開案第WO 94/20139號)。

I. 脊椎關節炎

本發明之調配物及方法亦可用於治療患有脊椎關節炎之個體, 包括例如中軸型脊椎關節病。TNF α 與多種病症之病理生理學有關, 包括發炎疾病, 諸如脊椎關節炎(參見例如Moeller, A.等人, (1990) *Cytokine* 2:162-169; Moeller等人之美國專利第5,231,024號; Moeller, A之歐洲專利公開案第260 610 B1號)。在一個實施例中, 脊椎關節炎為中軸型脊椎關節病。可用本發明之TNF α 抗體治療之脊椎關節炎的其他實例描述如下:

1. 牛皮癬關節炎

本發明之調配物及方法亦可用於治療患有牛皮癬關節炎之個體。腫瘤壞死因子與牛皮癬關節炎之病理生理學有關(Partsch等人, (1998) *Ann Rheum Dis.* 57:691; Ritchlin等

人，(1998) *J Rheumatol.* 25:1544)。如本文中所提及牛皮癬關節炎(PsA)或與皮膚有關之牛皮癬係指與牛皮癬有關之慢性發炎性關節炎。牛皮癬為引起身體上產生紅色斑點之常見慢性皮膚病。20個患牛皮癬的個體中約有1個將產生關節炎及皮膚病狀，且在約75%病例中，牛皮癬先於關節炎。PsA自身以輕度至重度關節炎範圍內之各種形式呈現，其中關節炎通常影響手指及脊柱。當脊柱受影響時，症狀與如上所述之強直性脊椎炎之症狀類似。

PsA有時與破壞性關節炎有關。破壞性關節炎係指由過度骨骼侵蝕導致損壞關節之大體侵蝕性畸形表徵之病症。在一個實施例中，本發明之調配物及方法可用於治療破壞性關節炎。

2. 反應性關節炎/萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)

本發明之調配物及方法亦可用於治療患有萊特爾氏症候群或反應性關節炎之個體。腫瘤壞死因子與反應性關節炎(其亦稱為萊特爾氏症候群)之病理生理學有關(Braun等人(1999) *Arthritis Rheum.* 42(10):2039)。反應性關節炎(ReA)係指與體內別處之感染併發之關節炎，其通常在腸道感染或泌尿生殖感染後發生。ReA通常由某些臨床症狀表徵，包括關節之炎症(關節炎)、尿道炎、結膜炎以及皮膚及黏膜病變。此外，ReA可在由性傳播疾病引起之感染或痢疾感染(包括衣原體、曲狀桿菌屬(*campylobacter*)、沙門氏菌屬(*salmonella*)或耶爾森氏菌屬(*yersinia*))後發生。

3. 未分化脊椎關節炎

本發明之調配物及方法亦可用於治療患有未分化脊椎關節炎之個體(參見 Zeidler 等人, (1992) *Rheum Dis Clin North Am.* 18:187)。其他用於描述未分化脊椎關節炎之術語包括血清反應陰性寡關節性關節炎 (seronegative oligoarthritis) 及未分化寡關節性關節炎。如本文中所用之未分化脊椎關節炎係指其中個體僅顯示一些與脊椎關節炎相關之症狀的病症。通常在無 IBD、牛皮癬或 AS 或萊特爾氏症候群之典型症狀的青年人中觀測到此病狀。在一些情況下, 未分化脊椎關節炎可為 AS 之早期適應症。

J. 皮膚及指甲病症

在一個實施例中, 使用本發明之調配物及方法治療皮膚及/或指甲病症。本文中所使用之術語「TNF α 活性有害之皮膚及指甲病症」意欲包括患該病症之個體體內存在 TNF α 已經展示為或懷疑為病症之病理生理學起因或為促使病症(例如牛皮癬)惡化之因素的皮膚及/或指甲病症及其他病症。可使用本發明調配物治療之皮膚病之實例為牛皮癬。在一個實施例中, 使用本發明調配物治療斑塊型牛皮癬。腫瘤壞死因子與牛皮癬之病理生理學有關 (Takematsu 等人, (1989) *Arch Dermatol Res.* 281:398; Victor 及 Gottlieb (2002) *J Drugs Dermatol.* 1(3):264)。

1. 牛皮癬

本發明之調配物及方法可用於治療患有牛皮癬之個體, 包括患有斑塊型牛皮癬之個體。腫瘤壞死因子與牛皮癬之病理生理學有關 (Takematsu 等人, (1989) *Arch Dermatol*

Res. 281:398 ; Victor及Gottlieb (2002) J Drugs Dermatol. 1(3):264)。將牛皮癬描述為皮膚炎症(刺激及發紅)，其特徵為經常伴隨有皮膚發紅、發癢及厚乾銀色鱗屑。詳言之，形成涉及表皮增殖、皮膚發炎性反應及諸如淋巴因子及炎性因子之調控分子表現中之初級及二級改變的病變。牛皮癬性皮膚之形態學特徵為表皮細胞更換增加、表皮變厚、異常角質化、炎性細胞滲透入表皮及多形核白細胞及淋巴細胞滲透入表皮層導致基底細胞週期增加。牛皮癬通常涉及指甲，其經常展示為凹陷、指甲分離、變厚及變色。牛皮癬通常與以下其他發炎病症有關，例如關節炎(包括類風濕性關節炎)、發炎性腸病(IBD)及克羅恩氏病。

牛皮癬之跡象最常見於軀幹、肘、膝、頭皮、皮褶或手指甲上，但其可影響皮膚之任意或所有部分。通常，新皮膚細胞自底層向上移至表面需要約一個月。在牛皮癬中，此過程僅需要幾天，從而導致死皮細胞積累及厚鱗屑形成。牛皮癬症狀包括：覆蓋有銀色鱗屑之乾或紅皮膚斑點；伴隨有紅色邊界之可裂開及變疼且通常混雜在肘、膝、軀幹、頭皮及手上之皮膚凸斑；包括膿皰、皮膚裂開及皮膚發紅之皮膚病變；可與例如牛皮癬性關節炎之關節炎相關之關節疼痛。

牛皮癬之療法通常包括局部皮質類固醇、維生素D類似物及局部或口服類視色素或其組合。在一個實施例中，本發明之TNF α 抑制劑與該等普通療法中之一者共同投與或在該等普通療法中之一者存在下投與。

牛皮癬之診斷通常基於皮膚外觀。此外可需要皮膚活組織檢查、或刮下及培養皮膚斑塊以排除其他皮膚病症。若存在關節疼痛且持續，則可使用x射線來檢查牛皮癬性關節炎。

在本發明之一個實施例中，使用TNF α 抑制劑來治療牛皮癬，包括慢性斑塊型牛皮癬，點狀牛皮癬、反轉型牛皮癬、膿皰型牛皮癬、尋常天疱瘡、紅皮症型牛皮癬、與發炎性腸病(IBD)相關之牛皮癬及與類風濕性關節炎相關之牛皮癬(RA)。本發明之治療方法中所包括之特定牛皮癬類型詳細描述於下文中：

a. 慢性斑塊型牛皮癬

本發明之調配物及方法可用於治療患有慢性斑塊型牛皮癬之個體腫瘤壞死因子與慢性斑塊型牛皮癬之病理生理學有關(Asadullah等人，(1999) Br J Dermatol. 141:94)。慢性斑塊型牛皮癬(亦稱為尋常型牛皮癬)為最常見形式之牛皮癬。慢性斑塊型牛皮癬特徵在於硬幣大小至更大的凸起發紅之皮膚塊斑。在慢性斑塊型牛皮癬中，斑塊可為單個或多個，其大小可為數毫米至若干公分不等。斑塊通常發紅，具有鱗狀表面，且在輕輕刮擦時反射光，產生「銀色」效應。慢性斑塊型牛皮癬之病變(其通常為對稱的)出現於身體各處，但偏向於伸肌表面，包括膝、肘、腰骶區、頭皮及指甲。慢性斑塊型牛皮癬可出現於陰莖、陰戶及曲側上，但通常不存在起鱗(scaling)。慢性斑塊型牛皮癬患者之診斷通常係基於上述臨床特徵。詳言之，慢性斑

塊型牛皮癬中病變之分佈、顏色及典型銀色起鱗為慢性斑塊型牛皮癬之特徵。

b. 點狀牛皮癬

本發明之調配物及方法可用於治療患有點狀牛皮癬之個體。點狀牛皮癬係指具有特徵性水滴形鱗狀斑塊之牛皮癬形式。點狀牛皮癬之發作一般在感染(最顯著為鏈球菌咽喉感染)之後。點狀牛皮癬之診斷通常係基於皮膚外觀，以及通常存在近期喉嚨痛病史之事實。

c. 反轉型牛皮癬

本發明之調配物及方法可用於治療患有反轉型牛皮癬之個體。反轉型牛皮癬為患者具有光滑、通常潮濕之發紅且發炎之皮膚區域的牛皮癬形式，其與斑塊型牛皮癬相關之起鱗不同。反轉型牛皮癬亦稱為對磨型牛皮癬或曲側型牛皮癬。反轉型牛皮癬通常出現於腋窩中、腹股溝中、乳房下方及生殖器及腘部周圍之其他皮膚褶皺中，且由於呈現位置，摩擦及出汗會刺激受影響區域。

d. 膿皰性牛皮癬

本發明之調配物及方法可用於治療患有膿皰性牛皮癬之個體。膿皰性牛皮癬為引起大小及位置不同(但通常發生於手及腳上)之含膿水泡之牛皮癬形式。該等水泡可局部化，或散佈於較大身體區域。膿皰型牛皮癬可為觸痛且疼痛的，會引起發熱。

e. 其他牛皮癬病症

可用本發明之調配物及方法治療的牛皮癬病症之其他實

例包括紅皮症型牛皮癬、尋常型牛皮癬、與IBD有關之牛皮癬及與關節炎(包括類風濕性關節炎)有關之牛皮癬。

2. 尋常天疱瘡

本發明之調配物及方法可用於治療患有尋常天疱瘡之個體。尋常天疱瘡為通常影響口黏膜及皮膚之嚴重自體免疫全身性皮膚病。認為尋常天疱瘡之病因為在皮膚及口黏膜細胞間橋體處引導之自體免疫過程。後果為細胞不彼此黏著。病症顯示為大型液體填充之不穩定大疱且具有獨特組織外觀。消炎劑為此高死亡率疾病之唯一有效療法。尋常天疱瘡患者中出現之併發症為難以醫治之疼痛、營養干擾及流體損耗以及感染。

3. 異位性皮膚炎/濕疹

本發明方法調配物及方法可用於治療患有異位性皮膚炎之個體。異位性皮膚炎(亦稱為濕疹)為藉由鱗狀及瘙癢斑塊分類之慢性皮膚病。濕疹患者通常具有家族性過敏性病狀史，例如哮喘、花粉熱或濕疹。異位性皮膚炎為存在於皮膚中之過敏性反應(與過敏類似)，其引起慢性炎症。炎症引起皮膚發癢及呈鱗狀。慢性刺激及抓撓會引起皮膚變厚且具有皮狀機理。暴露於環境刺激物(如皮膚乾燥、暴露於水、溫度變化及應力)會使症狀惡化。

可藉由某些症狀鑑別患有異位性皮膚炎之個體，通常包括強烈瘙癢、溢膿及結殼之水泡、皮膚發紅或水泡周圍具有炎症、皮疹、皮膚乾燥、皮革狀皮膚區域、由抓撓引起之皮膚粗糙區域及耳溢液/出血。

4. 類肉瘤病

本發明之調配物及方法可用於治療患有類肉瘤病之個體。類肉瘤病為淋巴結、肺、肝、眼睛、皮膚及/或其他組織中存在肉芽腫性炎症之疾病。類肉瘤病包括皮膚類肉瘤病(皮膚之類肉瘤病)及結節性類肉瘤病(淋巴結類肉瘤病)。可由症狀鑑別類肉瘤病患者，通常包括全身不適、不安或惡感；發熱；皮膚病灶。

5. 結節性紅斑

本發明之調配物及方法可用於治療患有結節性紅斑之個體。結節性紅斑係指由皮膚下觸痛、紅色結節(通常在小腿前部)表徵之發炎性病變。與結節性紅斑有關之病變通常以平坦但堅硬的熱的紅色疼痛腫塊(約1吋大小)開始。在幾天內，病灶可變為略帶紫色，且接著經幾個星期褪色為淡褐色平坦斑點。

在一些情況下，結節性紅斑可與感染有關，包括鏈球菌病、球孢子菌病、肺結核、B型肝炎、梅毒、貓抓病、兔熱病、耶爾森氏菌病(yersinia)、端螺旋體病、鸚鵡熱、組織漿菌病、單核白血球增多症(EBV)。在其他情況下，結節性紅斑可與對某些藥物敏感有關，包括口服避孕藥、青黴素、磺醯胺、砒、巴比妥酸鹽、乙內醯脲、非那西汀(phenacetin)、水楊酸鹽、碘化物及孕酮。結節性紅斑通常與其他病症有關，包括白血病、類肉瘤病、風濕熱及潰瘍性結腸炎。

結節性紅斑之症狀通常呈現於脛骨上，但病灶亦可發生

於身體其他區域上，包括腕部、小腿、踝部、大腿及上肢。患有結節性紅斑之個體中之其他症狀可包括發熱及不適。

6. 化膿性汗腺炎

本發明之調配物及方法可用於治療患有化膿性汗腺炎之個體。化膿性汗腺炎係指腹股溝中且有時手臂下及乳房下產生腫脹、疼痛、發炎病灶或腫塊之皮膚病。化膿性汗腺炎在頂泌腺出口變為由排汗阻塞或通常由於腺體發育不全而不能排泄時發生。腺體中截留之分泌物迫使汗液及細菌進入圍繞組織中，引起皮下硬結、炎症及感染。化膿性汗腺炎限於含有頂泌腺之身體區域。該等區域為腋窩、乳暈、腹股溝、會陰、肛門周圍及臍周區域。

7. 扁平苔癬

本發明之調配物及方法可用於治療患有扁平苔癬之個體。腫瘤壞死因子與扁平苔癬之病理生理學有關 (Sklavounou等人，(2000) J Oral Pathol Med. 29:370)。扁平苔癬係指引起炎症、瘙癢及獨特皮膚病灶之皮膚及黏膜病症。扁平苔癬可與C型肝炎或某些藥物有關。

8. 斯威特氏症候群(Sweet's Syndrome)

本發明之調配物及方法亦可用於治療患有斯威特氏症候群之個體。發炎性細胞激素(包括腫瘤壞死因子)與斯威特氏症候群之病理生理學有關(Reuss-Borst等人，(1993) Br J Haematol. 84:356)。由R. D. Sweet於1964年描述之斯威特氏症候群之特徵在於發熱、白細胞增多及皮疹之突然發

作。皮疹由觸痛、紅斑狀、良好分界之丘疹及斑塊組成，其在顯微鏡下展示密集嗜中性浸潤物。病灶可出現於任何部位，但通常出現於上體，包括面部。個別病灶通常描述為偽水泡或偽膿皰，但可為真的膿皰、水泡或潰瘍。斯威特氏症候群患者中亦頻繁報導口部及眼部症狀(結膜炎或上鞏膜炎)。白血病亦與斯威特氏症候群有關。

9. 白斑病

本發明之調配物及方法可用於治療患有白斑病之個體。白斑病係指色素自皮膚區域流失從而產生具有正常肌理之不規則白斑之皮膚病狀。白斑病之病灶特性呈現為平坦褪色區域。病灶邊緣明顯的界定但不規則。個體中常受白斑病影響之區域包括面部、肘部及膝部、手及腳以及生殖器。

10. 硬皮病

本發明之調配物及方法可用於治療患有硬皮病之個體。腫瘤壞死因子與硬皮病之病理生理學有關(Tutuncu Z等人，(2002) Clin Exp Rheumatol. 20(6 Suppl 28):S146-51；Mackiewicz Z等人，(2003) Clin Exp Rheumatol. 21(1):41-8；Murota H等人，(2003) Arthritis Rheum. 48(4):1117-25)。硬皮病係指由皮膚、血管、骨骼肌及內臟之變化表徵之彌漫性結締組織疾病。硬皮病亦稱為CREST症候群或進行性全身性硬化且通常影響年齡介於30-50週歲之間的人群。女性相比於男性更常受到影響。

硬皮病之起因尚未知。疾病可產生局部或全身症狀。該

等受影響個體中疾病之病程及嚴重性廣泛不同。皮膚及其他器官中過量膠原蛋白沈積物可產生症狀。亦發生皮膚及受影響器官內小型血管受損。皮膚中可發生潰瘍、鈣化及色素沈著變化。全身特徵可包括心臟、肺、腎及胃腸道纖維化及退化。

硬皮病患者呈現某些臨床特徵，包括回應於熱及冷而手指及腳趾發白、發藍或發紅(雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon))、疼痛、僵硬及手指及關節腫脹、皮膚變厚及手及前臂發光澤、食道逆流或胃灼熱、吞嚥困難及呼吸急促。用於診斷硬皮病之其他臨床症狀研究包括紅血球沈降速率(ESR)升高、類風濕因子(RF)升高、陽性抗核抗體測試、展示蛋白質及細微血液(microscopic blood)之尿檢、可展示纖維化之胸部X射線及展示限制性肺疾病之肺功能研究。

11. 指甲病症

本發明之調配物及方法可用於治療患有指甲病症之個體。指甲病症包括任何指甲異常。特定指甲病症包括(但不限於)凹陷、凹甲、博氏線(Beau's lines)、反甲、甲鬆離、黃甲、翼狀贅肉(在扁平苔癬中發現)及白甲病。凹陷之特徵在於指甲表面上存在小型凹坑。凸紋或直線隆腫可以「縱向」或「橫向」方向沿指甲發展。博氏線為手指甲中「橫向」(橫斷)產生之直線凹坑。白甲病描述指甲上白色條紋或斑點。凹甲為手指甲之異常形狀，其中指甲脊升高且變薄且凹陷。凹甲通常與缺鐵症有關。

可用本發明之TNF α 抗體治療之指甲病症亦包括牛皮癬性指甲。牛皮癬性指甲包括由牛皮癬引起之指甲變化。在一些情況下，牛皮癬可僅在指甲中且不在身體上任何其他部位發生。指甲中之牛皮癬性變化分為輕度至重度，通常反映指甲板、甲母質(亦即指甲藉以生長之組織)、甲床(亦即指甲下組織)及甲底處之皮膚受牛皮癬影響之程度。膿皰型牛皮癬引起之甲床損害會引起指甲損耗。牛皮癬引起之指甲變化屬於可單獨或同時發生之一般類別。在一種類別之牛皮癬性指甲中，指甲板深凹，可能由於由牛皮癬引起之指甲生長中之疵點。在另一種類別中，指甲由黃色變為黃色-粉紅色，可能由於甲床受到牛皮癬影響。牛皮癬性指甲之第三次型之特徵在於指甲板下出現白色區域。白色區域實際為標記斑點之氣泡，其中指甲板變為與甲床分離。指甲周圍皮膚亦可能變紅。第四種類別顯示為指甲板碎裂為淺黃色碎片，亦即甲變形，可能由於甲母質受到牛皮癬影響。第五種類別之特徵在於由於甲母質(nail matrix)及甲床受到牛皮癬影響導致指甲完全喪失。

本發明之調配物及方法亦可用於治療通常與扁平苔癬有關之指甲病症。患有扁平苔癬之個體中之指甲通常顯示指甲板變薄且表面粗糙同時具有縱脊或翼狀贅肉。

本發明之調配物及方法可用於治療指甲病症，諸如本文中所描述之指甲病症。通常指甲病症與皮膚病有關。在一個實施例中，本發明包括用TNF α 抗體治療指甲病症之方法。在另一實施例中，指甲病症與另一種病症(包括皮膚

病，諸如牛皮癬)有關。在另一實施例中，與指甲病症有關之病症為關節炎，包括牛皮癬關節炎。

12. 其他皮膚病及指甲病症

本發明之調配物及方法可用於治療其他皮膚病及指甲病症，諸如慢性光化性皮炎、大皰性類天疱瘡及斑形脫髮。慢性光化性皮炎(CAD)亦稱為光敏感性皮炎/光化性類網狀細胞增多症候群(PD/AR)。CAD為其中皮膚發炎(尤其在暴露於日光或人工光之區域中)之病狀。通常，CAD患者對某些接觸其皮膚之物質具有過敏性，尤其各種花、樹木、香料、防曬劑及橡膠化合物。大皰性類天疱瘡係指由軀幹及手足上形成大型水泡表徵之皮膚病。斑形脫髮係指由頭皮或鬍鬚中圓形斑狀完全光禿表徵之毛髮喪失。

K. 代謝失調

本發明之調配物及方法可用於治療代謝疾病。TNF α 與多種病症之病理生理學有關，包括代謝失調，諸如糖尿病及肥胖症(Spiegelman及Hotamisligil (1993) *Cell* 73:625；Chu等人，(2000) *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24:1085；Ishii等人，(2000) *Metabolism.* 49:1616)。

代謝失調影響身體處理執行生理機能所需之物質之方式。本發明中多種代謝失調共有某些特性，亦即其與胰島素抗性、調節血糖能力缺乏、體重增加及身體質量指數增加相關。代謝失調之實例包括糖尿病及肥胖症。糖尿病之實例包括I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病性神經病變、周邊神經病變、糖尿病性視網膜病、糖尿病性潰瘍、視網膜

病性潰瘍、糖尿病性大血管病變及肥胖症。可用本發明之調配物及方法治療之代謝失調之實例更詳細地描述於下文中：

1. 糖尿病

本發明之調配物及方法可用於治療糖尿病。腫瘤壞死因子與糖尿病之病理生理學有關(參見例如Navarro J.F., Mora C., Maca, *Am J Kidney Dis.* 2003年7月;42(1):53-61; Daimon M等人, *Diabetes Care.* 2003年7月;26(7):2015-20; Zhang M等人, *J Tongji Med Univ.* 1999;19(3):203-5; Barbieri M等人, *Am J Hypertens.* 2003年7月;16(7):537-43)。舉例而言, TNF α 與胰島素抗性之病理生理學有關。已發現胃腸道癌症患者中之血清TNF含量與胰島素抗性有關(參見例如McCall, J. *et al.* *Br. J. Surg.* 1992; 79: 1361-3)。

糖尿病包括兩種最常見病症類型, 亦即I型糖尿病及II型糖尿病, 其均由身體無法調節胰島素引起。胰島素為由胰腺回應於血液中血糖(葡萄糖)含量增加而釋放之激素。

如本文中所用之術語「I型糖尿病」係指在胰腺產生過少胰島素不足以適當調節血糖含量時發生之慢性病。I型糖尿病亦稱為胰島素依賴性糖尿病、IDDM、幼發型糖尿病及糖尿病-I型。I型糖尿病之結果為胰臟 β -細胞之進行性自體免疫損壞及後續胰島素缺乏。

術語「II型糖尿病」係指在胰腺不產生足以保持血糖含量正常之胰島素(通常因為身體不對胰島素良好反應)時發

生之慢性病。II型糖尿病亦稱為非胰島素依賴性糖尿病、NDDM及糖尿病-II型。

可藉由執行葡萄糖耐受性測試來診斷糖尿病。臨床上，糖尿病通常分為若干種基本類別。該等類別之原發性實例包括自體免疫性糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病(I型NDDM)、胰島素依賴性糖尿病(II型IDDM)、非自體免疫性糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病(II型NIDDM)及年輕人成年型糖尿病(MODY)。另一種類別(通常稱為繼發性)係指由一些可識別之病狀(其引起或允許糖尿病症候群發展)引起之糖尿病。繼發性類別之實例包括由胰臟疾病、激素異常引起之糖尿病；藥物或化學物質誘發之糖尿病；由胰島素受體異常引起之糖尿病；與遺傳症候群有關之糖尿病；及其他起因引起之糖尿病(例如Harrison's (1996) 第14版，New York, McGraw-Hill)。

糖尿病以前述類別表現自身且會引起若干種下文中論述之併發症。因此，本發明之抗體或其抗原結合片段可用於治療糖尿病。在一個實施例中，使用本發明之TNF α 抗體或其抗原結合片段治療與以上鑑別之類別有關之糖尿病。

通常藉由飲食、投與胰島素及本文中所描述之多種藥物治療糖尿病。因此，本發明調配物亦可與通常用於治療通常與糖尿病有關之代謝失調及疼痛的藥劑組合投與。

糖尿病以與糖尿病有關之多種併發症及病狀表現自身，包括以下類別：

- a. 糖尿病性神經病變及周邊神經病變

本發明之調配物及方法可用於治療糖尿病性神經病變或周邊神經病變。腫瘤壞死因子與糖尿病性神經病變及周邊神經病變之病理生理學有關(參見Benjafeld等人，(2001) *Diabetes Care*. 24:753；Qiang, X.等人，(1998) *Diabetologia*. 41:1321-6；Pfeiffer等人，(1997) *Horm Metab Res*. 29: 111)。

如本文中所用之術語「神經病變」亦稱為糖尿病性神經損傷，係指其中由高血糖(高血糖含量)引起神經損傷之常見糖尿病併發症。發現多種糖尿病性神經病變，諸如末梢感覺運動多發性神經病變、病灶性運動神經病變及自發性神經病變。

如本文中所用之術語「周邊神經病變」亦稱為末梢神經炎及糖尿病性神經病變，係指神經無法將資訊載運至腦部及脊髓及自腦部及脊髓載運資訊。周邊神經病變產生諸如疼痛、知覺喪失及無法控制肌肉之症狀。在一些情況下，神經無法控制血管、腸道功能及其他器官會引起血壓異常、消化異常及其他基本非自主活動喪失。周邊神經病變可涉及對單一神經或神經群之損害(單神經病變)或可影響多個神經(多發性神經病變)。

影響交感神經及副交感神經之小型有髓及無髓纖維之神經病變稱為「周邊神經病變」。此外，周邊神經病變(亦稱為末梢神經炎及糖尿病性神經病變)之相關病症係指神經無法將資訊載運至腦部及脊髓及自腦部及脊髓載運資訊。此產生諸如疼痛、知覺喪失及無法控制肌肉之症狀。在一

些情況下，神經無法控制血管、腸道功能及其他器官會引起血壓異常、消化異常及其他基本非自主活動喪失。周邊神經病變可涉及對單一神經或神經群之損害(單神經病變)或可影響多個神經(多發性神經病變)。

術語「糖尿病性神經病變」係指其中由高血糖(高血糖含量)引起神經損傷之常見糖尿病併發症。糖尿病性神經病變亦稱為神經病變及神經損傷-糖尿病性。發現多種糖尿病性神經病變，諸如末梢感覺運動多發性神經病變、病灶性運動神經病變及自發性神經病變。

b. 糖尿病性視網膜病

本發明之調配物及方法可用於治療糖尿病性視網膜病。腫瘤壞死因子與糖尿病性視網膜病之病理生理學有關(Scholz等人，(2003) *Trends Microbiol.* 11:171)。如本文中所示之術語「糖尿病性視網膜病」係指由長期糖尿病引起之眼睛視網膜之進行性損害。糖尿病性視網膜病包括增生性視網膜病。增生性神經病變亦包括新血管生成、視網膜出血及視網膜脫落。

在晚期視網膜病中，視網膜表面上發生小型血管增生。該等血管脆弱、易於出血且會引起視網膜前出血。出血會使視覺模糊，且由於出血再吸收，纖維組織變為易感染視網膜脫落及視覺喪失。此外，糖尿病性視網膜病包括增生性視網膜病，其包括新血管生成、視網膜出血及視網膜脫落。糖尿病性視網膜病亦包括「背景性視網膜病」，其與視網膜層之變化有關。

c. 糖尿病性潰瘍及視網膜病性潰瘍

本發明之調配物及方法可用於治療糖尿病性潰瘍或視網膜病性潰瘍。腫瘤壞死因子與糖尿病性潰瘍之病理生理學有關(參見 Lee 等人, (2003) *Hum Immunol.* 64:614; Navarro 等人, (2003) *Am J Kidney Dis.* 42:53; Daimon 等人, (2003) *Diabetes Care.* 26:2015; Zhang 等人, (1999) *J Tongji Med Univ.* 19:203; Barbieri 等人, (2003) *Am J Hypertens.* 16:537; Venn 等人, (1993) *Arthritis Rheum.* 36:819; Westacott 等人, (1994) *J Rheumatol.* 21:1710)。

如本文中所示之術語「糖尿病性潰瘍」係指由糖尿病併發症引起之潰瘍。潰瘍為皮膚或黏膜上由發炎性、傳染性、惡性病狀或代謝失調引起之火山口狀病灶。通常,糖尿病性潰瘍可見於肢體及四肢上,更通常見於腳上。該等由糖尿病性病狀(諸如神經病變及血管功能不全)引起之潰瘍會引起局部缺血及傷口癒合不良。更大規模潰瘍可發展為骨髓炎。一旦發展為骨髓炎,可能難以僅用抗體根除且可能需要截肢。

如本文中所示之術語「視網膜病性潰瘍」係指引起或產生對眼睛及眼部視網膜之損害的潰瘍。視網膜病性潰瘍可包括諸如視網膜出血之病狀。

d. 糖尿病性大血管病變

本發明之調配物及方法可用於治療糖尿病性大血管病變。腫瘤壞死因子與糖尿病性大血管病變之病理生理學有關(Devaraj 等人, (2000) *Circulation.* 102:191; Hattori Y 等

人，(2000) *Cardiovasc Res.* 46:188；Clausell N等人，(1999) *Cardiovasc Pathol.* 8:145)。如本文中所示之術語「糖尿病性大血管病變」亦稱為「大血管疾病」，係指由糖尿病引起之血管疾病。當例如脂肪及血塊在大血管中積聚且黏著至血管壁時發生糖尿病性大血管病變併發症。糖尿病性大血管病變包括諸如冠狀動脈硬化性心臟病、腦血管疾病及周邊血管疾病、多糖症及心血管疾病以及中風之疾病。

2. 肥胖症

本發明之調配物及方法可用於治療肥胖症。腫瘤壞死因子與肥胖症之病理生理學有關(參見例如 Pihlajamaki J等人，(2003) *Obes Res.* 11:912；Barbieri等人，(2003) *Am J Hypertens.* 16:537；Tsuda等人，(2003) *J Nutr.* 133:2125)。肥胖症增加個體罹患由糖尿病、中風、冠狀動脈病、高血壓、高膽固醇以及腎病及膽囊病症引起之疾病及死亡之風險。肥胖症亦可增加一些類型之癌症之風險，且可為發展骨關節炎及睡眠呼吸暫停症之風險因素。可用本發明抗體單獨治療肥胖症或治療肥胖症與其他代謝失調(包括糖尿病)之組合。

L. 血管炎

本發明之調配物及方法可用於治療患有血管炎之個體。TNF α 與多種血管炎之病理生理學有關(參見例如 Deguchi等人，(1989) *Lancet.* 2:745)。如本文中所示，術語「TNF α 活性有害之血管炎」意欲包括其中患病個體中TNF α 之存

在已證實為或懷疑為病症之病理生理學起因或促使病症惡化之因素的血管炎。該等病症可例如由患病個體之生物流體中TNF- α 之濃度增加(例如個體之血清、血漿、滑液等中TNF- α 之濃度增加)證明，其可例如使用如上文所描述之抗TNF- α 抗體偵測。

存在多種TNF α 活性有害之血管炎之實例，包括貝塞特氏病。下文進一步論述本發明之調配物及方法在治療特定血管炎中之用途。在某些實施例中，抗體或抗體部分與如下文所描述之另一治療劑組合投與個體。

本發明之調配物及方法可用於治療TNF α 活性有害之血管炎，其中預期抑制TNF α 活性可緩和血管炎之症狀及/或進程或預防血管炎。可經臨床症狀及測試鑑別罹患血管炎或具有發展血管炎之風險的個體。舉例而言，罹患血管炎之個體通常發展針對嗜中性白血球之細胞質中某些蛋白質之抗體，即抗嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)。因此，在一些情況下，血管炎可由量測ANCA存在之測試(例如ELISA)證明。

血管炎及其後果可僅為疾病症狀或可為另一原發性疾病之繼發性組分。血管炎可限於單一器官中或其可同時影響若干個器官，且視症狀而定，會影響所有尺寸之動脈及靜脈。血管炎會影響體內任何器官。

在血管炎中，容器內腔通常受損，其與由相關血管供養之組織之局部缺血有關。可由此過程引起之廣泛範圍之病症係歸因於可涉及任何類型、尺寸及位置之血管(例如動

脈、靜脈、小動脈、小靜脈、毛細管)之事實。如下文所描述，通常根據所影響血管之尺寸對血管炎進行分類。應注意，一些小型及大型血管之血管炎可能涉及中型動脈；但大型及中型血管之血管炎不涉及小於動脈之血管。大型血管疾病包括(但不限於)巨細胞性動脈炎(亦稱為顛動脈炎或顛動脈炎)、風濕性多肌痛及高安氏病或動脈炎(Takayasu's disease or arteritis)，其亦稱為主動脈弧症候群、年青女性動脈炎及無脈症。中型血管疾病包括(但不限於)典型結節性多動脈炎及川崎氏病(Kawasaki's disease)，亦稱為黏膜皮膚淋巴腺症候群。小型血管疾病之非限制性實例為貝塞特氏症候群、韋格納氏肉芽腫(Wegner's granulomatosis)、顯微型多血管炎、超敏性血管炎(亦稱為皮膚血管炎)、小型血管炎、亨-舍二氏紫癍(Henoch-Schonlein purpura)、過敏性肉芽腫病及血管炎(亦稱為徹奇-斯全司症候群(Churg Strauss syndrome))。其他血管炎包括(但不限於)分離之中樞神經系統血管炎及血栓閉塞性血管炎(亦稱為柏格氏病(Buerger's disease))。典型結節性多動脈炎(PAN)、顯微型PAN及過敏性肉芽腫亦通常集合在一起且稱為全身性壞死性血管炎。下文描述為血管炎之其他說明：

1. 大型血管之血管炎

在一個實施例中，使用本發明之調配物及方法治療患有大型血管之血管炎之個體。如本文中所用之術語「大型血管」係指主動脈及導向主要身體區域之最大支脈。大型血

管包括(例如)主動脈及其支脈及相應靜脈，例如鎖骨下動脈；頭臂動脈；頸總動脈；無名靜脈；內頸靜脈及外頸靜脈；肺動脈及肺靜脈；腔靜脈；腎動脈及腎靜脈；股動脈及股靜脈；及頸動脈。以下描述大型血管之血管炎之實例。

a. 巨細胞性動脈炎(GCA)

本發明之調配物及方法可用於治療巨細胞性動脈炎。腫瘤壞死因子與巨細胞性動脈炎之病理生理學有關(Sneller, M.C. (2002) *Cleve. Clin. J. Med.* 69:SII40-3；Schett, G.等人，(2002) *Ann. Rheum. Dis.* 61:463)。巨細胞性動脈炎(GCA)係指與炎症及血管損害有關之血管炎，尤其自頸外動脈分支之大型或中型動脈。GCA亦稱為顱動脈炎或顱動脈炎，且為老年人中最常見原發性血管炎。其幾乎僅影響50歲以上個體，然而，具有良好文獻記載之40歲及更年輕患者之情況。GCA通常影響顱外動脈。GCA可影響頸動脈之支脈，包括顱顱動脈。GCA亦為可涉及多個位置之動脈的全身疾病。

在組織病理學上，GCA為血管壁內存在發炎性單核細胞浸潤物且頻繁形成郎罕氏型巨細胞(Langhans type giant cell)之全動脈炎。存在內膜增生、肉芽腫性炎症及內彈性膜破碎。器官中之病理學檢驗結果為與相關血管有關之局部缺血之結果。

罹患GCA之患者呈現某些臨床症狀，包括發熱、頭痛、貧血及高紅血球沈降速率(ESR)。GCA之其他典型適應症

包括頷跛行或舌跛行、頭皮壓痛、全身症狀、蒼白視乳頭水腫(尤其「粉白色」視盤水腫)及視覺障礙。藉由顳顬動脈活組織檢驗確認診斷。

b. 風濕性多肌痛

本發明之調配物及方法可用於治療風濕性多肌痛。腫瘤壞死因子與風濕性多肌痛之病理生理學有關(Straub, R.H. 等人, (2002) *Rheumatology* (Oxford) 41:423; Uddhammar, A. 等人, (1998) *Br. J. Rheumatol.* 37:766)。風濕性多肌痛係指與頸部、肩部及髖部中之中度至重度肌肉疼痛及僵硬有關之風濕病, 在早晨最顯著。亦在風濕性多肌痛患者中之大部分循環單核細胞中偵測到IL-6及IL-1 β 表現。風濕性多肌痛可單獨發生, 或其可與GCA(其為血管炎症)共同發生或在GCA之前發生。

c. 高安氏動脈炎

本發明之調配物及方法可用於治療高安氏動脈炎。腫瘤壞死因子與高安氏動脈炎之病理生理學有關(Kobayashi, Y. 及 Numano, F. (2002) *Intern. Med.* 41:44; Fraga, A. 及 Medina F. (2002) *Curr. Rheumatol. Rep.* 4:30)。高安氏動脈炎係指由主動脈及其主要支脈之炎症表徵之血管炎。高安氏動脈炎(亦稱為主動脈弧症候群、年青女性動脈炎及無脈症)影響胸部及腹部主動脈及其主要支脈或肺部動脈。主動脈壁及其支脈(例如頸動脈、無名動脈及鎖骨下動脈)之纖維化增厚會引起起因於主動脈弧之血管內腔大小減小。此病狀亦通常影響腎動脈。

高安氏動脈炎主要影響年輕婦女，通常介於20-40週歲，尤其亞洲血統，且可由不適、關節痛及肢端跛行逐漸發作證明。大部分患者具有不對稱地降低之脈衝，通常伴有手臂中血壓差。可發生冠狀動脈及/或腎動脈狹窄。

高安氏動脈炎之臨床特徵可分為早期發炎疾病特徵及隨後疾病特徵。高安氏疾病(Takayasu's disease)之早期發炎性階段之臨床特徵為：不適、低熱、體重減輕、肌痛、關節痛及多形性紅斑。高安氏疾病之隨後階段由動脈之纖維化狹窄及血栓症表徵。主要所得臨床特徵為缺血現象(例如動脈脈衝虛弱及不對稱)、手臂間血壓差、視力障礙(例如暗點及單側盲)、其他神經病學特徵，包括眩暈及暈厥、輕偏癱或中風。臨床特徵由歸因於動脈狹窄及血栓症之局部缺血引起。

2. 中型血管疾病

本發明之調配物及方法可用於治療患有中型血管之血管炎之個體。術語「中型血管」用於指代主要內臟動脈血管。中型血管之實例包括腸系膜動脈及靜脈、腸骨動脈及靜脈以及上頷動脈及靜脈。以下描述中型血管之血管炎之實例。

a. 結節性多動脈炎

本發明之調配物及方法可用於治療結節性多動脈炎。腫瘤壞死因子與結節性多動脈炎之病理生理學有關(DiGirolamo, N.等人，(1997) *J. Leukoc. Biol.* 61:667)。結節性多動脈炎或結節性動脈周圍炎係指重度血管疾病血管

炎，其中小型及中型動脈由於受不良免疫細胞攻擊而變腫脹及受損。與兒童相比，結節性多動脈炎通常更頻繁地影響成年人。其損害由受影響動脈供氧之組織，因為該等組織在無適當血液供給下未接收足夠氧氣及營養。

結節性多動脈炎患者中呈現之症狀通常由受影響器官(通常為皮膚、心臟、腎及神經系統)受損引起。結節性多動脈炎之一般症狀包括發熱、疲勞、虛弱、食慾不振及體重減輕。常見肌肉隱痛(肌痛)及關節隱痛(關節痛)。患有結節性多動脈炎之個體之皮膚亦可能出現皮疹、腫脹、潰瘍及腫塊(結節性病灶)。

典型PAN(結節性多動脈炎)為小型至中型肌肉動脈炎之全身性動脈炎，其中通常涉及腎動脈及內臟動脈。50% PAN患者之腹部血管中具有動脈瘤或閉塞。典型PAN不涉及肺部動脈，但可能涉及支氣管血管。肉芽腫、顯著嗜曙紅細胞增多及過敏素質不為症候群之部分。儘管可涉及任何器官系統，但最常見症狀包括周邊神經病變、多發性神經炎、腸道局部缺血、腎缺血、睪丸疼痛及網狀青斑。

b. 川崎氏病

本發明之調配物及方法可用於治療川崎氏病。腫瘤壞死因子與川崎氏病之病理生理學有關(Sundel, R.P. (2002) *Curr. Rheumatol. Rep.* 4:474; Gedalia, A.(2002) *Curr. Rheumatol. Rep.* 4:25)。儘管川崎氏病之起因尚未知，但其與急性冠狀動脈炎症有關，表明與此疾病有關之組織損傷可由促發炎試劑(諸如TNF α)介導。川崎氏病係指影響黏

膜、淋巴結、血管內層及心臟之血管炎。川崎氏病通常亦稱為黏膜皮膚淋巴腺症候群、黏膜皮膚淋巴結疾病及嬰兒型多動脈炎。受川崎氏病折磨之個體發展通常涉及冠狀動脈之血管炎，其會引起心肌炎及心包炎。通常隨著急性炎症減少，冠狀動脈會顯現動脈瘤、血栓症，且引起心肌梗塞。

川崎氏病為發熱性全身性血管炎，其與手部及腳底水腫、頸部淋巴結腫大、唇裂及「草莓舌」有關。儘管在全身血管中發現發炎性反應，但最終器官損害之最常見位點為冠狀動脈。川崎氏病顯著影響5週歲以下兒童。在日本發病率最高，但在西方亦越來越常見且現為美國兒童中後天性心臟病之主要起因。川崎氏病之最嚴重的併發症為冠狀動脈炎及動脈瘤形成，其在三分之一的未經治療之患者中發生。

3. 小型血管疾病

本發明之調配物及方法可用於治療小型血管疾病。在一個實施例中，使用本發明之TNF α 抗體治療患有小型血管之血管炎之個體。術語「小型血管」用於指代小動脈、小靜脈及毛細管。小動脈為僅含1層或2層平滑肌細胞且端接至毛細管網及與毛細管網相連之動脈。小靜脈將血液自毛細管網運至靜脈且毛細管連接小動脈與小靜脈。以下描述小型血管之血管炎之實例。

a. 貝塞特氏病

本發明之調配物及方法可用於治療貝塞特氏病。腫瘤壞

死因子與貝塞特氏病之病理生理學有關 (Sfikakis, P.P. (2002) *Ann. Rheum. Dis.* 61:ii51-3; Dogan, D. and Farah, C. (2002) *Oftalmologia.* 52:23)。貝塞特氏病為涉及全身血管炎症之慢性病。貝塞特氏病亦會引起各種類型的皮膚病灶、關節炎、腸炎及腦膜炎(腦膜及脊髓炎症)。作為貝塞特氏病之結果，患病個體可在全身組織及器官中具有炎症，包括胃腸道、中樞神經系統、血管系統、肺及腎。男性中貝塞特氏病發病率比女性高3倍且在地中海東部及日本更常見。

b. 韋格納氏肉芽腫

本發明之調配物及方法可用於治療韋格納氏肉芽腫。腫瘤壞死因子與韋格納氏肉芽腫之病理生理學有關 (Marquez, J.等人，(2003) *Curr. Rheumatol. Rep.* 5:128；Harman, L.E. 及 Margo, C.E. (1998) *Surv. Ophthalmol.* 42:458)。韋格納氏肉芽腫係指引起上呼吸道(鼻、鼻竇、耳朵)、肺及腎中血管炎症之血管炎。韋格納氏肉芽腫亦稱為中線肉芽腫病。韋格納氏肉芽腫包括涉及呼吸道之肉芽腫性炎症及影響小型至中型血管之壞死性脈管炎。患有韋格納氏肉芽腫之個體通常亦患有關節炎(關節發炎)。受影響個體中亦可能存在絲球體腎炎，但實質上可涉及任何器官。

c. 徹奇-斯全司症候群

本發明之調配物及方法可用於治療徹奇-斯全司症候群。腫瘤壞死因子與徹奇-斯全司症候群之病理生理學有關 (Gross, W.L (2002) *Curr. Opin. Rheumatol.* 14:11；

Churg, W.A.(2001) *Mod. Pathol.* 14:1284)。徹奇-斯全司症候群係指全身性且展示哮喘及嗜曙紅細胞增多之早期症狀跡象之血管炎。徹奇-斯全司症候群亦稱為過敏性肉芽腫及脈管炎，且以過敏性鼻炎、哮喘及嗜曙紅細胞增多之集合形式發生。徹奇-斯全司症候群中亦存在竇炎及肺部浸潤，主要影響肺及心臟。常見周邊神經病變、冠狀動脈炎及胃腸道症狀。

M. 其他疾病

本發明之調配物及方法可用於治療TNF α 活性有害之多種其他病症。其中TNF α 活性與病理生理學有關且因此可使用本發明之抗體或抗體部分治療之其他疾病及病症之實例包括發炎性骨骼病症及骨骼再吸收疾病(參見例如 Bertolini, D. R.等人，(1986) *Nature* 319:516-518；Konig, A.等人，(1988) *J. Bone Miner. Res.* 3:621-627；Lerner, U. H.及Ohlin, A. (1993) *J. Bone Miner. Res.* 8:147-155；及Shanlar, G.及Stem, P. H. (1993) *Bone* 14:871-876)；肝炎，包括酒精性肝炎(參見例如 McClain, C. J.及Cohen, D. A. (1989) *Hepatology* 9:349-351；Felver, M. E.等人，(1990) *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 14:255-259；及Hansen, J.等人，(1994) *Hepatology* 20:461-474)、病毒性肝炎(Sheron, N.等人，(1991) *J. Hepatol.* 12:241-245；及Hussain, M. J.等人，(1994) *J. Clin. Pathol.* 47:1112-1115)及暴發性肝炎；凝血障礙(參見例如 van der Poll, T.等人，(1990) *N. Engl. J. Med.* 322:1622-1627；及 van der Poll, T.等人，(1991)

Prog. Clin. Biol. Res. 367:55-60)；燒傷(參見例如 Giroir, B. P.等人，(1994) Am. J. Physiol. 267:H 118-124；及 Liu. X. S.等人，(1994) Burns 20:40-44)；再灌注損傷(參見例如 Scales. W. E.等人，(1994) Am. J Physiol. 267:G1122-1127；Serrick, C.等人，(1994) Transplantation 58:1158-1162；及 Yao, Y. M.等人，(1995) Resuscitation 29:157-168)；癥痕瘤形成(參見例如 McCauley, R. L.等人，(1992) J. Clin. Immunol. 12:300-308)；疤痕組織形成；發熱；牙周病；肥胖症；及放射毒性。

其他可用本發明之調配物及方法治療之病症之實例描述於 US20040126372 及 US6258562 中，該等文獻均以引用的方式併入本文中。

在一個實施例中，使用本發明之調配物及方法治療類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或僵直性脊椎炎。可根據有效治療類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或僵直性脊椎炎之給藥流程及劑量投與人類個體包含分離之人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如阿達木單抗)之本發明調配物。在一個實施例中，每隔一週投與人類個體含約 40 mg 劑量之人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如阿達木單抗)之本發明調配物(例如 0.4 mL 的 100 mg/mL 本發明調配物)以用於治療類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或僵直性脊椎炎。在一個實施例中，每月一次投與人類個體含約 80 mg 劑量之人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如阿達木單抗)之本發明調配物(例如 0.8 mL 的 100 mg/mL 本發明調配物)以用於治

療類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或僵直性脊椎炎。在一個實施例中，每隔一週（亦稱為每兩週一次，參見US20030235585中描述之投藥方法，該文獻以引用的方式併入本文中）皮下投與調配物以用於治療類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎或牛皮癬關節炎。在一個實施例中，每月一次皮下投與調配物以用於治療類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎或牛皮癬關節炎。

在一個實施例中，使用本發明調配物治療克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎。可根據有效治療克羅恩氏病之給藥流程及劑量投與人類個體包含分離之人類TNF α 抗體或其抗原結合部分（例如阿達木單抗）之本發明調配物。在一個實施例中，在約第1天時投與人類個體含約160 mg劑量之人類TNF α 抗體或其抗原結合部分（例如阿達木單抗）之本發明調配物（例如1.6 mL的100 mg/mL本發明調配物），接著兩週後投與80 mg抗體（例如0.8 mL的100 mg/mL本發明調配物）之後續劑量，接著每隔一週投與約40 mg（例如0.4 mL的100 mg/mL本發明調配物）以用於治療克羅恩氏病。在一個實施例中，根據包含誘導劑量及維持劑量之多種可變劑量療法（參見例如美國專利公開案第US20060009385號及第US20090317399號）皮下投與調配物以用於治療克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎。在一個實施例中，每兩週一次或每月一次皮下投與調配物以用於治療克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎。在一個實施例中，每月一次投與人類個體含約80 mg劑量之人類TNF α 抗體或其抗原結合部分（例如阿達木單抗）

之本發明調配物(例如 0.8 mL 的 100 mg/mL 本發明調配物)以用於治療克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎。

在一個實施例中，使用本發明調配物治療牛皮癬。可根據有效治療牛皮癬之給藥流程及劑量投與人類個體包含分離之 TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如阿達木單抗)之本發明調配物。在一個實施例中，投與人類個體含約 80 mg 初期劑量之人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如阿達木單抗)之本發明調配物(例如 0.8 mL 的 100 mg/mL 本發明調配物)，接著在投與初期劑量後 1 週開始每隔一週投與 40 mg 抗體(例如 0.4 mL 的 100 mg/mL 本發明調配物)的後續劑量。在一個實施例中，根據包含誘導劑量及維持劑量之多種可變劑量療法(參見例如 US 20060009385 及 WO 2007/120823，其均以引用的方式併入本文中)皮下投與調配物以用於治療牛皮癬。在一個實施例中，每兩週一次或每月一次皮下投與調配物以用於治療牛皮癬。在一個實施例中，每月一次投與人類個體含約 80 mg 劑量之人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如阿達木單抗)之本發明調配物(例如 0.8 mL 的 100 mg/mL 本發明調配物)以用於治療牛皮癬。

在一個實施例中，使用本發明調配物治療幼年特發性關節炎(JIA)。可根據有效治療 JIA 之給藥流程及劑量投與人類個體包含分離之人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如阿達木單抗)之調配物。在一個實施例中，每隔一週投與體重為 15 kg(約 33 lbs)至小於 30 kg(66 lbs)之個體含 20 mg

人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分之本發明調配物(例如 0.2 mL 的 100 mg/mL 本發明調配物)以用於治療 JIA。在另一實施例中，投與每隔一週投與體重超過或等於 30 kg (66 lbs) 之個體含 40 mg 人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分之本發明調配物(例如 0.4 mL 的 100 mg/mL 本發明調配物)以用於治療 JIA。在一個實施例中，根據基於體重之固定劑量(參見例如美國專利公開案第 20090271164 號，其以引用的方式併入本文中)皮下投與調配物以用於治療 JIA。在一個實施例中，每兩週一次或每月一次皮下投與調配物以用於治療 JIA。

在一個實施例中，可根據每月一次給藥時程投與人類個體分離之人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如阿達木單抗)以用於治療與有害 TNF α 活性有關之病症，藉此每月一次或每四週一次投與抗體。如上文所描述，可使用本發明之調配物及方法根據每月一次給藥時程治療的病症之實例包括(但不限於)類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、JIA、牛皮癬、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、化膿性汗腺炎、巨細胞性動脈炎、貝塞特氏病、類肉瘤病、糖尿病性視網膜病或牛皮癬關節炎。因此，可根據每月一次給藥時程投與人類個體包含分離之人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如阿達木單抗)之本發明調配物以用於治療與有害 TNF α 活性有關之病症。在一個實施例中，投與患有與有害 TNF α 活性有關之病症的個體含 80 mg 人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分之本發明調配物(例如 0.8 mL 的 100 mg/mL 本發明調

配物)。在一個實施例中，每月一次或兩週一次投與個體含80 mg人類TNF α 抗體或其抗原結合部分之本發明調配物(例如0.8 mL的100 mg/mL本發明調配物)以用於治療與有害TNF α 活性有關之病症。

本文中所描述之劑量可以單次劑量傳遞(例如含40 mg抗體之0.4 mL調配物或含80 mg抗體之0.8 mL調配物的單次劑量)或可以多次劑量傳遞(例如4次40 mg劑量或2次80 mg劑量以傳遞160 mg劑量)。

包含分離之人類TNF α 抗體或其抗原結合部分(例如阿達木單抗)之本發明調配物亦可與其他治療劑組合投與個體。在一個實施例中，調配物與甲胺喋呤或其他疾病修飾抗風濕藥物(DMARD)組合投與人類個體以用於治療類風濕性關節炎。在另一實施例中，調配物與甲胺喋呤或其他疾病修飾抗風濕藥物(DMARD)組合投與人類個體以用於治療JIA。其他組合療法描述於美國專利第6,258,562號及第7,541,031號；及美國專利公開案第US20040126372號中，其均以全文引用的方式併入本文中。

包含人類TNF α 抗體或其抗原結合部分之本發明調配物亦可用於治療先前TNF抑制劑療法失敗之個體，例如對英利昔單抗失去反應或不耐受之個體。

進一步用以下實例說明本發明，但該等實例不應被視為形成進一步的限制。

實例

實例1：高濃度抗TNF α 抗體調配物減少注射疼痛

已有關於與皮下投與人類抗TNF α 抗體(例如阿達木單抗)有關之疼痛的報導。在安慰劑控制試驗中，與14%接受安慰劑之患者顯現注射部位反應(紅斑及/或瘙癢、出血、疼痛或腫脹)相比，20%經阿達木單抗治療之患者顯現該等注射部位反應。大部分注射部位反應為輕度反應且通常無需停止用藥。

與阿達木單抗有關之注射疼痛存在兩個主要組分：與針刺有關之疼痛及與注射藥物於組織中有關之疼痛。注射相關疼痛可與阿達木單抗調配物及/或藥物體積有關。以下研究檢驗多種調配物是否對皮下傳遞阿達木單抗後之注射疼痛有影響。

物質及方法

研究設計

此研究之主要目標為比較處於PHYSIOLIS™預裝藥品之注射器中的三種高濃度(100 mg/mL)阿達木單抗調配物與處於當前預裝藥品之注射器中的當前市售阿達木單抗調配物(50 mg/mL)之注射相關疼痛；及評估三種高濃度(100 mg/mL)阿達木單抗調配物相比於當前市售阿達木單抗調配物(50 mg/mL)之生物可用性。此研究之次要目標為評估所有四種阿達木單抗調配物之安全性及可耐受性。

募集200名符合研究合格準則之健康成年男性及女性個體參與研究。通常，根據隨機化平行組設計進行研究。較佳自所有200名個體獲得疼痛評估資料。僅對前約100名個體進行藥物動力學(PK)評估。

來自各治療組之個體計劃經由預裝藥品之注射器接受一次40 mg阿達木單抗之皮下注射。存在四個治療組，一個治療組使用四種調配物中之每一者，如以下表1中闡述。在滿足選擇準則後，將個體以大致相等之數目隨機分配至表1中展示之四個治療組中的一組。

三種高濃度調配物(F1、F3及F4)，各處於PHYSIOLIS™預裝藥品之注射器中於0.4 mL溶液中含有40 mg阿達木單抗。將F1、F3及F4與處於當前預裝藥品之注射器中於0.8 mL溶液中含40 mg阿達木單抗之當前市售阿達木單抗調配物進行比較。各調配物之成分描述於以下表1中。表1中描述之調配物亦係指以下實例2-7中描述之調配物。

表1 治療組

治療組	個體數目	研究第1天SC注射	調配物
A	50	高濃度調配物1(F1)(含40 mg/0.4 mL之PHYSIOLIS™預裝藥品之注射器)	阿達木單抗、甘露醇、單水合檸檬酸、檸檬酸鈉、二水合磷酸二鈉、聚山梨醇酯80、注射用水，視需要添加氫氧化鈉以調節pH值
B	50	高濃度調配物3(F3)(含40 mg/0.4 mL之PHYSIOLIS™預裝藥品之注射器)	阿達木單抗、甘露醇、聚山梨醇酯80、注射用水
C	50	高濃度調配物4(F4)(含40 mg/0.4 mL之PHYSIOLIS™預裝藥品之注射器)	阿達木單抗、聚山梨醇酯80、注射用水
D	50	當前市售調配物(含40 mg/0.8 mL之當前預裝藥品之注射器)	阿達木單抗、甘露醇、單水合檸檬酸、檸檬酸鈉、二水合磷酸二鈉、二水合磷酸二氫鈉、氯化鈉、聚山梨醇酯80、注射用水，視需要添加氫氧化鈉以調節pH值

滿足所有加入準則且參與研究之前約100名個體隨機分至4個治療組(各組中人數大致相等)且作為群組1或群組2參與。滿足所有加入準則且參與研究之後約100名個體隨機分至4個治療組(各組中人數大致相等)且作為群組3-5參與。群組編號指定個體接受藥物動力學(PK)及疼痛評估或僅接受疼痛評估，如以下表2中所描述。

表2 研究個體之分配

群組	總數	評估	個體數目			
			A	B	C	D
1	50	PK及疼痛評估	13	12	13	12
2	44	PK及疼痛評估	11	12	10	11
3	38	疼痛評估	9	9	10	10
4	39	疼痛評估	10	10	10	9
5	29	疼痛評估	7	7	7	8

對約100名患者之前兩個群組(群組1及2)中的所有個體進行藥物動力學樣品收集及疼痛評估。群組3-5中之個體僅參與疼痛評估，且未收集該等個體之藥物動力學樣品。在所有5個群組之所有個體中評估安全性及可耐受性。在研究第1天，每一個體隨機指定接受1次阿達木單抗注射。由適當站點研究工作人員根據合適注射方法經由預裝藥品之注射器皮下投與各劑量之研究藥物。在腹部肚臍右側2吋處皮下注射。由與執行注射之個體不同的研究工作人員給與問卷(儘可能頻繁給與)。

群組1及2中之個體(藥物動力學及疼痛評估)限制於研究站點且監督約10天(9個夜晚)。對每一個體之限制在研究

第-1天(給藥當天的前1天)開始且在研究第9天收集192小時血樣及進行預訂研究程序後結束。在給藥後收集返回接受門診訪問之個體之連續血樣直至研究第57天。研究中始終評估安全性及可耐受性。群組3-5中之個體(僅疼痛評估)限制於研究站點且監督約3天(2個夜晚)。對每一個體之限制在研究第-1天(給藥當天的前1天)開始且在研究第2天研究程序完成後結束。研究中始終評估安全性及可耐受性。

除生物可用性及AAA檢定外，可耐受性較佳如下評估：

1)在研究第1天注射後立即進行：由個體完成疼痛評估模組。

2)在研究第1天注射後約10分鐘進行：由合格站點研究工作人員評估德雷策量表(出血、皮下血斑、紅斑、水腫及瘙癢)。

3)在研究第1天注射後約15分鐘進行：由個體完成疼痛評估模組。

4)在研究第1天注射後約30分鐘進行：分別由個體及合格站點研究工作人員完成疼痛評估模組及德雷策量表評估。

治療組中個體之人數統計如以下表3中展示。

表 3 患者人數統計

變數	高濃度調配物 1(N=50)	高濃度調配物 3(N=50)	高濃度調配物 4(N=50)	市售調配物 (N=50)
年齡(週歲)	29.6±8.7	29.5±9.4	30.0±8.9	30.3±9.7
體重(kg)	68.3±13.9	69.6±9.6	67.0±8.4	68.5±10.0
性別	31 F(62%)，19 M(38%)	25 F(50%)，25 M(50%)	31 F(62%)，19 M(38%)	30 F(60%)，20 M(40%)
種族	37名白種人 (74%)，9名黑人 (18%)，4名其他 種族(8%)	45名白種人 (90%)，3名黑人 (6%)，2名其他 種族(4%)	36名白種人 (72%)，10名黑 人(20%)，4名其 他種族(8%)	40名白種人 (80%)，8名黑 人(16%)，2名 其他種族(4%)

調配物

與市售 50 mg/mL 阿達木單抗調配物相比較地研究三種新穎高濃度調配物(本文中分別稱為調配物 1、3 或 4；或 F1、F3 或 F4)。該等調配物中之每一者之組合物列舉於以下表 4-7 中。

表 4：調配物 1(F1)

本體溶液之組成

1 mL 本體溶液含有

成分名稱	濃度[mg]
活性物質	
阿達木單抗(A-765865)*	100.00
賦形劑	
甘露醇	42.00
單水合檸檬酸	1.31
檸檬酸鈉	0.31
二水合磷酸二鈉	1.53
二水合磷酸二氫鈉	0.86
聚山梨醇酯 80	1.00
氫氧化鈉	適量

注射用水	添加1,041.00
氮	---

溶液密度：1.041 g/mL

*以濃縮物形式使用。

表 5：調配物 3(F3)

本體溶液之組成

1 mL本體溶液含有

成分名稱	濃度[mg]
活性物質	
阿達木單抗(A-765865)*	100
賦形劑	
甘露醇	42.00
聚山梨醇酯80	1.00
注射用水	添加1,040.00
氮	---

*以濃縮物形式使用。

溶液密度：1.040 g/mL

表 6：調配物 4(F4)

本體溶液之組成

1 mL本體溶液含有

成分名稱	濃度[mg]
活性物質	
阿達木單抗(A-765865)*	100.00
賦形劑	
聚山梨醇酯80	1.00
注射用水	添加1,026.00
氮	---

*以濃縮物形式使用。

溶液密度：1.026 g/mL

表 7：市售 50 mg/mL 阿達木單抗調配物

本體溶液之組成

1 mL 本體溶液含有

成分名稱	濃度 [mg]
活性物質	
阿達木單抗(A-765865)*	50.00
賦形劑	
甘露醇	12.00
單水合檸檬酸	1.30
檸檬酸鈉	0.30
二水合磷酸二鈉	1.53
二水合磷酸二氫鈉	0.86
聚山梨醇酯80	1.00
氫氧化鈉	適量
注射用水	添加約1,000
氯化鈉	6.16
氮	---

研究藥物投藥

在研究第 1 天早晨第 0 小時投與含研究藥物(阿達木單抗)之各種調配物。四個治療組在以上表 1 中闡述為組 A、B、C 及 D。經由預裝藥品之注射器向各治療組中之個體皮下注射僅單一阿達木單抗調配物。

此研究中使用兩種注射器；當前市售玻璃預裝藥品之注射器(「當前預裝藥品之注射器」)用於參考當前阿達木單抗市售調配物(含 40 mg 阿達木單抗之 0.8 mL 溶液)且 PHYSIOLIS™ 預裝藥品之注射器用於三種高濃度測試調配物(含 40 mg 阿達木單抗之 0.4 mL 溶液)。PHYSIOLIS™ 預裝藥品之注射器具有第 29 號量規(29 gauge)注射針(當前預裝

藥品之注射器具有第27號量規1/2吋長度固定注射針)、不含乳膠之針套及柱塞擋止器(其經塗佈以使浸出最小化)。

疼痛測試：疼痛量表

使用疼痛視覺類比量表定量評估痛覺。根據以下說明評估疼痛視覺類比量表(VAS)：

在注射後三個不同時間投與個體疼痛量表：在研究第1天注射後立即投與，在注射後15分鐘時投與及在注射後30分鐘時投與。向個體展示及閱讀疼痛量表，要求個體沿疼痛量表中之線置放一個垂直標記以指示其注射部位處之當前疼痛程度(例如參見下文)。示數0表示無疼痛，而最高分(10)表示「能想像到的最嚴重的疼痛」。用於研究之說明性疼痛量表展示如下：

你的注射部位處之當前疼痛程度？

0

10

無疼痛

能想像到的最嚴重的疼痛

疼痛定性評估

在疼痛量表完成後，在注射後三個時間投與疼痛定性評估：在研究第1天注射後立即投與，注射後15分鐘時投與及注射後30分鐘時投與。用於研究之例示性疼痛定性評估展示如下：

選擇描述你注射部位處當前疼痛程度之所有選項：

閃痛

劇痛

刺疼

麻木

不適

壓迫感

疼痛

酸痛

局部灼燒感

其他 _____

或

當前注射部位無不適感

針刺疼痛評估

在疼痛定性評估完成後，在注射後立即投與針刺疼痛評估。用於研究之例示性針刺疼痛評估展示如下：

你是否能夠分辨出針刺入皮膚引起之疼痛與注射溶液引起之疼痛之間的不同？

是

否

a. 若是，則大部分疼痛由針刺入皮膚引起或大部分引起由注射溶液引起？

大部分疼痛由針刺引起

大部分疼痛由注射溶液引起

德雷策量表

由合格研究工作人員在研究第1天注射後約10分鐘及30分鐘時對每一個體完成此評估。

注射部位處出血/皮下血斑：

- 0：無
- 1：分離；至多5個皮下血斑
- 2：分離但>5個皮下血斑
- 3：許多皮下血斑，一些皮下血斑聚結
- 4：表面上出現血斑
- 5：明顯出血

注射部位處紅斑：

- 0：無紅斑
- 1：極輕微(勉強可覺察)紅斑
- 2：輪廓分明的紅斑
- 3：中度至重度紅斑
- 4：重度紅斑(甜菜紅)

注射部位處水腫：

- 0：無水腫
- 1：極輕微(勉強可覺察)水腫
- 2：輕微水腫(區域邊緣由於稍微腫起而輪廓分明)
- 3：中度水腫(腫起約1 mm)
- 4：重度水腫(腫起>1 mm，延伸超越注射區域)

注射部位處癢癢：

- 0：無癢癢
- 1：偶爾癢癢
- 2：持續癢癢

結果

為確定是否可改良阿達木單抗之傳遞，研發新穎高濃度調配物。與當前市售阿達木單抗調配物相比，以下展示之調配物F1、F3及F4具有一半體積(亦即0.4 mL對比0.8 mL)及2倍蛋白質濃度(100 mg/mL對比50 mg/mL)且其亦具有不同賦形劑組合物。本文中所描述之實驗經設計以評估新穎調配物中之任一者是否優於當前市售阿達木單抗調配物。

選擇疼痛視覺類比量表評估注射部位疼痛且用於評估調配物組合物對痛覺之影響。此外，比較多種新穎阿達木單抗調配物(100 mg/mL)與當前市售調配物(調配物D，50 mg/mL阿達木單抗調配物)之可耐受性。此實例中之資料支持新穎調配物(尤其調配物3(F3))與當前市售調配物相比顯著降低疼痛之意外結果。意外的是，F3與調配物F1及F4相比亦顯著降低疼痛。

特定地，圖1展示與其他治療組(F4及當前市售調配物)相比，投與高濃度調配物1及3引起注射後所有時間點時(即刻、15分鐘及30分鐘)疼痛評估顯著降低。以下展示之表8概述個體資料且展示F1、F3及F4調配物與0.8 mL，50 mg/mL市售調配物之比較。

顯然，與當前市售調配物相比，與注射調配物3有關之疼痛顯著減少。特定地，平均疼痛值(如注射後立即由疼痛視覺類比量表(VAS)評估)由當前市售調配物情況下的平均值3.29降至調配物3情況下的0.56，顯著降低83%。實情為，與調配物3有關之疼痛減少極其顯著，其與次最佳調配物(根據疼痛程度)，即調配物1(1.79)相比降低69%。

類似地，調配物 1 之平均疼痛量表降至 1.79，與當前市售調配物之疼痛量表 3.29 相比降低 45%。

表 8 疼痛視覺類比量表 (VAS)

注射後即刻						
療法	N	平均值(SD)	LS平均值&	與當前調配物比較&		
				估計值	P值#	95% CI
高濃度調配物1	50	1.79(2.08)	1.79	-1.50	<0.001	-2.31, -0.69
高濃度調配物3	50	0.56(0.56)	0.58	-2.71	<0.001	-3.52, -1.90
高濃度調配物4	50	4.12(2.50)	4.11	0.82	0.976	0.01, 1.63
當前調配物	50	3.29(2.57)	3.29			

在以上表 8 中，在測試調配物之平均值大於或等於當前調配物之平均值之虛無假設下由單邊檢定測定 P 值。

所有四種調配物在研究期間均良好耐受。初期不良事件 (AE) 資料之概述展示於以下表 9 中。

表 9 初期不良事件 (AE)

	高濃度調配物 1(N=50)	高濃度調配物 3(N=50)	高濃度調配物 4(N=50)	當前調配物 (N=50)
任何AE	7(14%)	7(14%)	6(12%)	3(6%)
任何至少可能與藥物有關之AE	3(6%)	3(6%)	2(4%)	1(2%)
任何重度AE	0	0	0	0
任何嚴重AE	0	0	0	0
任何引起研究中 止之AE	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

因此，資料表明新穎 100 mg/mL 調配物 (尤其調配物 1 及調配物 3) 良好耐受且與當前市售阿達木單抗調配物相比在

皮下注射類似治療性劑量後有效降低注射部位疼痛。調配物F3與其他測試調配物相比具有尤其較低VAS分數。

使用VAS分數表示之疼痛減少與注射針大小差異無關(27G針用於投與當前阿達木單抗市售調配物且29G針用於投與調配物F1、F3及F4)。詳言之，針刺引起即刻疼痛反應，而VAS量表量測之疼痛反應表示歷時若干分鐘之長期持續疼痛，表明注射溶液自身促進大部分反應。此外，即使使用相同大小注射針注射所有測試調配物(F1、F3及F4)，但F1、F3及F4仍具有顯著不同的VAS分數，進一步表明調配物促進疼痛作用且此與用於投與調配物之注射針大小無關。

實例2：高濃度抗TNF α 抗體調配物增加人類中生物可用性

以下實例描述健康志願者中之1期、單盲、單劑量、平行組設計隨機研究(相同研究描述於以上實例1中)。此研究之主要目標為比較Physiolis PFS中三種高濃度(100 mg/mL)阿達木單抗調配物與當前PFS中當前(50 mg/mL)阿達木單抗(修美樂)調配物之注射相關疼痛(參見實例1)，及評估三種高濃度(100 mg/mL)阿達木單抗調配物相比於當前市售(50 mg/mL)阿達木單抗(修美樂)調配物之生物可用性。此研究之次要目標為評估所有四種阿達木單抗調配物之安全性及可耐受性。

研究設計

200名健康志願者參與此研究(表10)。自所有200名個體獲得疼痛評估資料。在前100名個體中評估阿達木單抗藥

物動力學。調配物之描述提供於以上表1中。

表10. 治療組

治療組	研究個體 數目	獲得藥物動力學 資料之個體數目	研究第1天 SC注射
A	50	24	1號高濃度阿達木單抗調配物(含40 mg/0.4 mL之Physiolis PFS)
B	50	24	3號高濃度阿達木單抗調配物(含40 mg/0.4 mL之Physiolis PFS)
C	50	23	4號高濃度阿達木單抗調配物(含40 mg/0.4 mL之Physiolis PFS)
D	50	23	當前市售修美樂調配物(含40 mg/0.8 mL之當前PFS)

*關於調配物組成，參見表4-7。

在研究第1天，來自各治療組之個體經PFS接受一次40 mg阿達木單抗之皮下注射。由適當研究工作人員根據如方案中所描述之合適注射方法皮下投與各劑量之研究藥物。在腹部肚臍右側2吋處皮下注射。由與執行注射之個體不同的研究工作人員給與問卷(儘可能頻繁給與)。

結果

藥物動力學結果及結論

在單次皮下投與阿達木單抗後，治療組A、B(分別投與高濃度阿達木單抗調配物1及3)及D(當前市售修美樂調配物)之藥物動力學參數、 T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-360} 及 AUC_{0-1344} 之中心值類似。在單次劑量投藥後，治療組C(高濃度阿達木單抗調配物4)與治療組D相比率先達到平均 T_{max} (圖2及3)。與治療組D相比，治療組C之 C_{max} 及 AUC_{0-360} 值之中心值較大($p < 0.05$)。

治療組A、B及C(阿達木單抗高濃度調配物)相比於治療組

D(市售修美樂調配物)之生物可用性/生物等效性

對於治療組A對治療組D，治療組A與治療組B之 C_{max} 、 AUC_{0-360} 及 AUC_{0-1344} 中心值之比率之點估算值幾乎一致，且90%信賴區間處於0.80至1.25範圍內。對於治療組B對治療組D， C_{max} 及 AUC_{0-360} 中心值之比率之點估算值幾乎一致，且90%信賴區間處於0.80至1.25範圍內。對於 AUC_{0-1344} ，治療組B對治療組D之90%信賴區間之上界高於1.25。對於治療組C對治療組D， C_{max} 、 AUC_{0-360} 及 AUC_{0-1344} 中心值之比率之點估算值分別為1.429、1.309及1.170，表明治療C(調配物4)之生物可用性相對較大。

表 11. 相對生物可用性 & 生物等效性評估之 90% 信賴區間

治療組 [£]	PK參數	中心值		相對生物可用性	
		測試組	參考組	點估算值	90%信賴區間
A對D	C_{max}	4.47	4.39	1.018	0.859-1.207
	AUC_{0-360}	1192.14	1192.23	1.000	0.860-1.163
	AUC_{0-1344}	2306.91	2387.28	0.966	0.814-1.147
B對D	C_{max}	4.52	4.39	1.029	0.868-1.219
	AUC_{0-360}	1222.24	1192.23	1.025	0.882-1.192
	AUC_{0-1344}	2547.95	2387.28	1.067	0.899-1.266
C對D	C_{max}	6.28	4.39	1.429	1.202-1.699
	AUC_{0-360}	1561.05	1192.23	1.309	1.123-1.527
	AUC_{0-1344}	2794.29	2387.28	1.170	0.983-1.394

£ 治療組A、B或C分別使用Physiolis PFS以單次皮下注射形式投與單次劑量之高濃度阿達木單抗調配物1、3或4(40 mg/0.4 mL)。

治療組D：使用現有玻璃PFS以單次皮下注射形式投與

單次劑量之當前修美樂調配物(40 mg/0.8 mL)。

PK=藥物動力學。

藥物動力學結論

基於藥物動力學結果，治療組A及B之相對生物可用性與治療組D(當前市售修美樂調配物)類似。治療組C之相對生物可用性大於治療組D。治療組C之生物可用性意外增加表明投與個體之有效劑量可降低。

免疫原性結論

12名個體在研究中始終具有陽性AAA樣品，根據預定義規則，僅2名個體測定為AAA陽性。由於樣本容量較小且AAA陽性樣品之數目相對類似，無法作出關於治療組之間免疫原性之結論。

安全性結論

所測試之治療通常被個體良好耐受。在研究過程中未觀測到臨床顯著生命徵象、ECG或實驗室量測。經研究者評估，大部分不良事件可能與研究藥物無關或與研究藥物無關且為嚴重性為輕度。無不良事件評估為重度。

研究期間未發生死亡、嚴重不良事件或因不良時間引起之中止。

所有治療組之其他安全性分析結果(包括生命徵象、ECG及實驗室量測之個別個體變化及潛在臨床有效值)均不顯著。

可耐受性

所進行之可耐受性評估包括完成疼痛評估模組(疼痛視

覺類比量表 [VAS]、疼痛定性評估及針刺疼痛評估)及德雷策量表。

實例 3：臨床前模型中高濃度抗 TNF α 抗體調配物增加生物可用性

以下研究之目標為評估阿達木單抗調配物 F4 相比於市售阿達木單抗調配物 (關於調配物之描述，參見以上表 7) 之藥物動力學概況。

在雄性及雌性米格魯犬中 (2 隻/性別/皮下投藥及 2 隻雄性/靜脈內投藥，) 在單次皮下 (s.c.) 注射修美樂市售調配物 (阿達木單抗) 及對應於先前實例之調配物 F4 之修美樂測試調配物 (阿達木單抗) 以及靜脈內 (i.v.) 注射作為對照之修美樂市售調配物後研究修美樂 (阿達木單抗) 之藥物動力學概況。投與劑量為 40 毫克/犬 (在 100 mg/mL F4 及 50 mg/mL 市售調配物情況下)。

為測定阿達木單抗血清暴露量，在投藥後 (p.a.) 0.083、4、24、48、96、168、240、312、384、456、528 及 864 小時採集血樣。檢驗參數為臨床症狀 (每週兩次) 及死亡率。

除對照組中 1 隻雄性動物出現黏液便 (mucous feces) 外，未觀測到相關臨床症狀。臨床症狀發病率概述於以下表 14 及 15 中。

此研究之藥物動力學結果 (以下表 12 中描述) 表明皮下給藥後之生物可用性為約 80% 且皮下給藥後雌性動物中之暴露量似乎高於雄性動物。在雄性動物中，與皮下投與市售調配物相比，存在皮下投與測試調配物後出現較高暴露量

之趨勢。

表 12：藥物動力學結果

治療組	性別	動物編號	AUC _{0-528 h} (微克*小時/毫升)	AUC/劑量(微克*小時/毫升/毫克/公斤)	Vdss(mL)	T _{1/2} (小時)
測試調配物 (皮下投藥)	雄性	1001	9020	226	708	39.3
		1003	11400	286	870	187.2
		平均值	10200±1680	256±42.4	789±115	113.3±104.6
	雌性	1002	15400	384	388	55.5
		1004	15800	395	469	54.5
		平均值	15600±283	390±7.78	429±57.3	55±0.7
市售調配物 (皮下投藥)	雄性	2001	8010	200	692	21.4
		2003	8230	206	695	72.7
		平均值	8120±156	203±4.24	694±2.12	47.1±36.3
	雌性	2002	12700	319	385	34.0
		2004	17200	431	477	119.0
		平均值	15000±3180	375±79.2	431±65.1	76.5±60.1
市售調配物 (靜脈內投藥)	雄性	3001	9360	234	548	45.5
		3003	11900	298	407	22.2
		平均值	10600±1800	266±45.3	478±99.7	33.9±16.5

表 13：動物識別

動物編號	刺紋編號	性別
1001	1246730	雄性
1003	1230230	雄性
1002	1282302	雌性
1004	1288688	雌性
2001	1284879	雄性
2003	1298951	雄性
2002	1297237	雌性
2004	1280491	雌性
3001	1285514	雄性
3003	1290143	雄性

表 14：雄性中臨床觀測結果概要

劑量組：	2	3	1	
檢驗之動物：	4	4	2	
正常動物數目：	3	3	2	
類別，觀測結果	a	b	a	b
排泄，糞便	1	4	0	0

註釋：a=所觀測之動物數目

b=所觀測天數

表 15：雌性中臨床觀測結果概要

劑量組：	2	3	1
檢驗之動物：	2	2	2
正常動物數目：	2	2	2

類別，觀測結果

註釋：a=所觀測之動物數目

b=所觀測天數

實例 4：高濃度抗 TNF α 抗體調配物針對冷凍/解凍應力之穩定性

以下實例比較高濃度調配物 F1、F3 及 F4 與市售阿達木單抗調配物之穩定性。使用冷凍/解凍測試檢驗穩定性。

實驗設置

如以上實例 1，表 1 中所描述製備高濃度人類抗 TNF α 抗體調配物。

化合物溶液分別經無菌過濾且在 8×30 mL PETG 瓶中以

20 mL等分試樣。目測檢驗中溶液實際上不含顆粒。

T0之樣品直接置放入2-8°C冷凍機中。其他瓶子放入-80°C立方體中冷凍。

第二天，瓶子分別在溫度為25°C或37°C之水浴中解凍。

重複冷凍/解凍循環5次。在T0(任何冷凍-解凍循環之前)、T1(1次冷凍-解凍循環後)、(3次冷凍-解凍循環後)及T5(5次冷凍-解凍循環後)時對樣品進行分析且儲存於2-8°C冷凍機中。

→ n=1/拉點(pullpoint)(來自4個樣品)

→ 樣品體積：20 mL

→ 冷凍/解凍：-80°C/25°C+37°C

→ 冷凍/解凍循環：5

在循環後，在實驗室中使用以下量測中之每一者分析樣品：光學外觀(在每時間點時)；340 nm下吸收作用；用顯微鏡方可見之顆粒(GGDDA)；光子相關光譜學(PCS)；尺寸排阻層析(SEC)；及離子交換層析(IEC)。

用顯微鏡方可見之顆粒

用Klotz顆粒量測裝置量測用顯微鏡方可見之顆粒。結果展示於表16中。

表 16：顆粒計數 $\geq 1 \mu\text{m}$ ， $\geq 10 \mu\text{m}$ ，及 $\geq 25 \mu\text{m}$

時間點	樣品	溫度	電荷	顆粒 \geq		
				1 μm	10 μm	25 μm
T0	HC F1	(25°C)	E161118001CL	9	1	0
T0	HC F1	(37°C)	E161118001CL	7	2	1
T1	HC F1	25°C	E161118001CL	3	0	0
T1	HC F1	37°C	E161118001CL	33	1	0
T3	HC F1	25°C	E161118001CL	3	0	0
T3	HC F1	37°C	E161118001CL	20	1	0
T5	HC F1	25°C	E161118001CL	4	0	0
T5	HC F1	37°C	E161118001CL	94	0	0
T0	HC F3	(25°C)	E161119001CL	6	3	1
T0	HC F3	(37°C)	E161119001CL	12	2	0
T1	HC F3	25°C	E161119001CL	4	1	0
T1	HC F3	37°C	E161119001CL	7	2	0
T3	HC F3	25°C	E161119001CL	3	1	0
T3	HC F3	37°C	E161119001CL	9	2	1
T5	HC F3	25°C	E161119001CL	7	0	0
T5	HC F3	37°C	E161119001CL	5	0	0
T0	HC F4	(25°C)	E161120001CL	5	1	1
T0	HC F4	(37°C)	E161120001CL	7	1	0
T1	HC F4	25°C	E161120001CL	6	1	0
T1	HC F4	37°C	E161120001CL	5	1	0
T3	HC F4	25°C	E161120001CL	12	1	1
T3	HC F4	37°C	E161120001CL	60	0	0
T5	HC F4	25°C	E161120001CL	13	0	0
T5	HC F4	37°C	E161120001CL	22	1	0
T0	市售	(25°C)	E161121001CL	464	2	1
T0	市售	(37°C)	E161121001CL	198	0	0
T1	市售	25°C	E161121001CL	143	1	0
T1	市售	37°C	E161121001CL	285	0	0
T3	市售	25°C	E161121001CL	108	0	0
T3	市售	37°C	E161121001CL	224	0	0

T5	市售	25°C	E161121001CL	39	0	0
T5	市售	37°C	E161121001CL	151	0	0

$\geq 1 \mu\text{m}$ 顆粒資料展示 T5 時市售修美樂及高濃度 (HC) F1 之較高顆粒負載之明顯趨勢，反映含有緩衝鹽或氯化鈉之阿達木單抗調配物之特性。

$\geq 10 \mu\text{m}$ 及 $\geq 25 \mu\text{m}$ 之用顯微鏡方可見之顆粒計數極低。冷凍/解凍循環不引起用顯微鏡方可見之顆粒數目增加，表明測試調配物具有良好穩定性。

尺寸排阻層析 (SEC)

SEC 結果展示於表 17 中。表 17 說明 T0 (任何冷凍-解凍循環前)、T1 (1 次冷凍-解凍循環後)、T3 (3 次冷凍-解凍循環後) 及 T5 (5 次冷凍-解凍循環後) 時各溶液中 SEC 聚集體、單體及片段之百分比。該等結果表明調配物 1、3 及 4 中之每一者展示與市售調配物類似之穩定性。

表 17：由 SEC 評估之冷凍-解凍循環之前及之後聚集體、單體及片段之百分比

樣品名稱	聚集體總和	單體	片段總和
T0, HC F1, 25°C	0,42	99,50	0,09
T0, HC F1, 37°C	0,43	99,46	0,11
T0, HC F3, 25°C	0,39	99,54	0,07
T0, HC F3, 37°C	0,41	99,50	0,09
T0, HC F4, 25°C	0,43	99,46	0,11
T0, HC F4, 37°C	0,42	99,48	0,11
T0, 市售, 25°C	0,36	99,55	0,09
T0, 市售, 37°C	0,35	99,56	0,09
T1, HC F1, 25°C	0,43	99,47	0,10
T1, HC F1, 37°C	0,44	99,48	0,08

T1, HC F3, 25°C	0,38	99,53	0,09
T1, HC F3, 37°C	0,37	99,54	0,09
T1, HC F4, 25°C	0,44	99,47	0,09
T1, HC F4, 37°C	0,44	99,46	0,10
T1, 市售, 25°C	0,35	99,56	0,08
T1, 市售, 37°C	0,35	99,56	0,10
T3, HC F1, 25°C	0,42	99,47	0,10
T3, HC F1, 37°C	0,42	99,48	0,11
T3, HC F3, 25°C	0,40	99,48	0,12
T3, HC F3, 37°C	0,40	99,52	0,08
T3, HC F4, 25°C	0,48	99,41	0,11
T3, HC F4, 37°C	0,44	99,48	0,08
T3, 市售, 25°C	0,36	99,54	0,10
T3, 市售, 37°C	0,34	99,55	0,11
T5, HC F1, 25°C	0,43	99,48	0,09
T5, HC F1, 37°C	0,45	99,45	0,10
T5, HC F3, 25°C	0,41	99,48	0,11
T5, HC F3, 37°C	0,39	99,48	0,13
T5, HC F4, 25°C	0,47	99,43	0,10
T5, HC F4, 37°C	0,49	99,40	0,11
T5, 市售, 25°C	0,36	99,56	0,08
T5, 市售, 37°C	0,40	99,47	0,13

離子交換層析(IEC)

離子交換層析未顯示測試溶液之不同敏感性。未觀測到顯著降解。

然而，隨著冷凍/解凍循環次數增加，在25°C下解凍之樣品在5次循環後展示第二酸性區域中之較高量。

IEC結果展示於表18中。

表 18：冷凍-解凍循環之前及之後的 IEC 量測

樣品名稱	溶素峰 總和	第一酸 性區域	第二酸 性區域	溶素0	溶素1	其間 峰值	溶素2
T0, HC F1, 25°C	86,74	2,09	10,51	68,63	16,72	0,99	0,40
T0, HC F3, 25°C	87,29	1,89	10,22	66,35	16,16	0,91	3,87
T0, HC F4, 25°C	87,35	1,85	10,20	66,46	16,15	0,89	3,85
T0, 市售, 25°C	87,18	1,93	10,22	66,25	16,12	0,94	3,88
T1, HC F1, 25°C	87,17	1,98	10,18	66,24	16,11	0,94	3,87
T1, HC F3, 25°C	87,30	1,81	10,24	66,39	16,13	0,90	3,88
T1, HC F4, 25°C	87,21	1,88	10,25	66,31	16,11	0,90	3,88
T1, 市售, 25°C	87,19	2,01	10,20	66,27	16,11	0,93	3,88
T3, HC F1, 25°C	87,23	1,94	10,20	66,34	16,12	0,91	3,87
T3, HC F3, 25°C	87,27	1,86	10,25	66,37	16,14	0,88	3,88
T3, HC F4, 25°C	87,26	1,82	10,27	66,34	16,15	0,88	3,88
T3, 市售, 25°C	87,20	1,88	10,28	66,29	16,11	0,91	3,89
T5, HC F1, 25°C	87,39	1,74	10,21	66,43	16,18	0,89	3,88
T5, HC F3, 25°C	87,27	1,79	10,32	66,42	16,15	0,84	3,86
T5, HC F4, 25°C	87,33	1,69	10,32	66,49	16,14	0,85	3,85
T5, 市售, 25°C	87,05	1,95	10,38	66,17	16,10	0,89	3,88
T0, HC F1, 37°C	87,25	1,94	10,19	66,36	16,13	0,90	3,86
T0, HC F3, 37°C	87,42	1,82	10,19	66,54	16,16	0,85	3,87
T0, HC F4, 37°C	87,38	1,89	10,11	66,52	16,14	0,86	3,86
T0, 市售, 37°C	87,25	1,86	10,24	66,34	16,12	0,91	3,88
T1, HC F1, 37°C	87,21	1,98	10,17	66,27	16,11	0,95	3,88
T1, HC F3, 37°C	87,32	1,91	10,12	66,40	16,13	0,90	3,88
T1, HC F4, 37°C	87,27	1,98	10,13	66,36	16,14	0,91	3,86
T1, 市售, 37°C	87,28	1,97	10,14	66,34	16,12	0,93	3,88
T3, HC F1, 37°C	87,27	1,95	10,15	66,36	16,11	0,94	3,86
T3, HC F3, 37°C	87,18	2,03	10,11	66,29	16,13	0,90	3,87
T3, HC F4, 37°C	87,21	1,95	10,15	66,35	16,09	0,92	3,85
T3, 市售, 37°C	87,31	1,95	10,21	66,50	16,09	0,91	3,81
T5, HC F1, 37°C	87,29	2,01	10,06	66,40	16,11	0,93	3,85
T5, HC F3, 37°C	87,25	2,07	10,06	66,37	16,10	0,92	3,87

T5, HC F4, 37°C	87,28	2,04	10,02	66,42	16,11	0,93	3,83
T5, 市售, 37°C	87,53	1,91	10,02	66,72	16,11	0,88	3,83

實例 5：高濃度抗 TNF α 抗體調配物針對攪拌應力之穩定性

以下實例描述使用攪拌應力測試檢驗 F1、F3 及 F4 調配物之穩定性的研究。在某一 pH 值位準範圍內測試各調配物。

材料

- 修美樂 HC F1 pH 4.2
100 mg/mL pH 4.7
 pH 5.7
 pH 6.2
- 修美樂 HC F3 pH 4.2
100 mg/mL pH 4.7
 pH 5.7
 pH 6.2
- 修美樂 HC F4 pH 4.2
100 mg/mL pH 4.7
 pH 5.7
 pH 6.2

程序

小瓶、攪拌棒及阻塞器在使用前經蒸汽滅菌。

在以下實驗配置下進行攪拌實驗：

- 蛋白質溶液：修美樂 HC F1、F3、F4，各在 pH 4.2、4.7、5.7、6.2 下，100 mg/mL；修美樂 HC F3 pH 5.2，100 mg/mL；來自 Vetter 之修美樂，50 mg/mL，
- 5 mL 填充體積 / 6R 小瓶
- n=3 → 2 次攪拌 (7×2 mm 磁棒)，1 種未經攪拌之對照

物(無磁棒)

- 磁性攪拌器多點HP：550 rpm
- 環境溫度
- 樣品拉點：t=0，t=1小時，t=4小時，t=24小時，
t=48小時

向三個6R小瓶中填充5 mL各蛋白質溶液且用阻塞器密封。2個小瓶配備有磁性攪拌棒。

小瓶保持在5°C下隔夜。次日早晨，用濁度計對樣品(每種蛋白質溶液一個樣品，因為開始時其全部相同)進行量測。將經量測之溶液填充回小瓶中，隨後開始實驗。1、4、24及48小時後，獲得樣品且測定混濁度。

僅在時間點0及48小時時量測未經攪拌之樣品。

對於修美樂HC F3 pH 5.2，亦測定所有時間點時之用顯微鏡方可見之顆粒。

結果

混濁度

經受0、1、4、24或48小時攪拌應力之樣品以及48小時未經攪拌之對照物之混濁度結果展示於表19中。

表19：經受攪拌應力之樣品之混濁度(NTU)

樣品	0小時	1小時	4小時	24小時	48小時
市售阿達木單抗	20.90	23.90	31.20	98.05	176.00
修美樂HC F3 pH 5.2	6.13	6.69	8.92	18.05	29.50
修美樂HC F1 4.2	8.62	8.89	9.40	6.48	15.05
修美樂HC F1 4.7	14.00	15.50	20.05	10.88	81.40
修美樂HC F1 5.7	30.70	33.25	36.40	23.40	100.40

修美樂HC F1 6.2	38.00	40.95	52.60	32.65	168.00
修美樂HC F3 4.2	3.20	3.35	3.72	4.88	6.69
修美樂HC F3 4.7	4.81	5.20	6.09	9.54	18.70
修美樂HC F3 5.7	8.75	10.03	11.30	25.90	46.10
修美樂HC F3 6.2	9.24	-	13.05	22.60	37.30
修美樂HC F4 4.2	3.44	3.74	3.80	6.48	9.79
修美樂HC F4 4.7	5.13	5.67	6.60	10.88	17.00
修美樂HC F4 5.7	9.23	10.15	12.50	23.40	32.20
修美樂HC F4 6.2	10.30	11.65	15.55	32.65	56.75

對於所有測試調配物(T0/未經攪拌及經攪拌樣品)，pH值增加與混濁度增加有關。此效應在調配物1中最明顯。又，在所有pH值(除4.2外)下48小時後，調配物1之混濁度增加最高。調配物3及4展示類似性質且所有時間點時之混濁度值相當。

修美樂HC(100 mg/mL)，F3，pH 5.2之混濁度僅隨時間稍微增加。相反，市售修美樂溶液展示顯著較高初值且混濁度隨時間顯著增加。因此，調配物3之混濁度低於市售修美樂調配物。

經攪拌樣品之混濁度高於未經攪拌之對照物。與0小時樣品相比，未經攪拌之對照物之混濁度保持幾乎恆定，表明在室溫下進行實驗不會使結果出現偏差。

用顯微鏡方可見之顆粒

表20展示用顯微鏡方可見之顆粒數目的結果。

表 20：攪拌應力之前及之後用顯微鏡方可見之顆粒計數

修美樂HC F3 pH 5.2	用顯微鏡方可見之顆粒		
	$\geq 1 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
0小時	103	3	1
1小時	194	4	0
4小時	202	4	0
24小時	262	2	0
48小時	192	3	0
48小時(未攪拌)	80	1	0

顆粒 $\geq 1 \mu\text{m}$

攪拌誘導用顯微鏡方可見之顆粒計數 $\geq 1 \mu\text{m}$ 稍微增加。未經攪拌之對照物與 0 小時樣品相當。

顆粒 $\geq 10 \mu\text{m}$

攪拌對顆粒計數 $\geq 10 \mu\text{m}$ 無顯著影響。未經攪拌之對照物與 0 小時樣品相當。

顆粒 $\geq 25 \mu\text{m}$

攪拌對顆粒計數 $\geq 25 \mu\text{m}$ 無顯著影響。未經攪拌之對照物與 0 小時樣品相當。

總而言之，實例 5 中呈現之實驗結果表明當經受攪拌應力時，與市售修美樂溶液相比，調配物 3 意外地保持穩定。根據混濁度量測，調配物 3 對攪拌應力保持穩固，且攪拌調配物 3 亦對形成用顯微鏡方可見之顆粒影響極小或無影響。

實例 6：高濃度抗 TNF α 抗體之長期儲存穩定性

以下實例描述檢驗 F1、F3 及 F4 調配物之長期儲存穩定性 (長達 24 個月) 之研究。

在長期儲存之前(初始)及儲存3、6、9、12、18及24個月後測試調配物F1、F3及F4。使用以下儲存條件：(1)5°C，(2)25°C/60%相對濕度(R.H.)，及(3)40°C/75% R.H.。在儲存期間，將樣品封裝於1 ml預裝藥品之注射器(無色，I型玻璃，Ph.Eur.)，即具有灰色DB Hypak 4023/50 Fluorotec阻塞器之BD Hypak注射器BD 260中。使用以下量測評估儲存穩定性：微粒污染：可見顆粒；澄清度及乳白光；溶液顏色(目視)；活體外TNF α 中和作用；陽離子交換層析(CEX-HPLC)，尺寸排阻層析(SE-HPLC)；微粒污染-用顯微鏡方可見之顆粒；容器密封完整性；pH值；及微生物品質。

所測試之所有調配物均在2-8°C之測試儲存條件下穩定。

結果

調配物F1之結果呈現於表21中。

表21：調配物F1之穩定性概要報導

\\測試項目	組分	說明	測試持續時間	儲存條件[°C/% r.H.]		
				5°C	25°C/60% R.H.	40°C/75% R.H.
微粒污染： 可見顆粒	可見顆粒	NMT 4.5	初始	0.0	0.0	0.0
			3個月	0.0	0.0	0.0
			6個月	0.0	0.1	0.0
			9個月	0.0	-	-
			12個月	0.0	-	-
			18個月	0.0	-	-
			24個月	0.0	-	-

\\測試項目	組分	說明	測試持續時間	儲存條件[°C/% r.H.]		
				5°C	25°C/60% R.H.	40°C/75% R.H.
澄清度及乳白光	評估	乳白光強度不超過參考懸浮液IV	初始	<=RS III	<=RS III	<=RS III
			3個月	<=RS III	<=RS III	<=RS IV
			6個月	<=RS III	<=RS III	<=RS IV
			9個月	<=RS IV	-	-
			12個月	<=RS III	-	-
			18個月	<=RS III	-	-
			24個月	<=RS III	-	-
溶液顏色(目視)	BY量表	報導值	初始	<=BY 7	<=BY 7	<=BY 7
			3個月	<=BY 7	<=BY 7	<=BY 7
			6個月	<=BY 7	<=BY 7	<=BY 6
			9個月	<=BY 7	-	-
			12個月	<=BY 7	-	-
			18個月	<=BY 7	-	-
			24個月	<=BY 7	-	-
活體外 TNF 中和作用	(細胞毒性測試)[%]	參考標準物之中和能力之 80% 至 125%	初始	99	99	99
			3個月	97	110	97
			6個月	87	81	68
			9個月	88	-	-
			12個月	110	-	-
			18個月	97	-	-
			24個月	111	-	-
	誤差 (p=0.95) 下 限之置信 界限[%]	NLT 64	初始	96.1	96.1	96.1
			3個月	91.1	104.7	93.2
			6個月	84.2	76.3	64.4
			9個月	84.3	-	-
			12個月	105.2	-	-
			18個月	95.3	-	-
			24個月	108.9	-	-

\\測試項目	組分	說明	測試持續時間	儲存條件[°C/% r.H.]		
				5°C	25°C/60% R.H.	40°C/75% R.H.
	誤差 (p=0.95) 上限之置信界限[%]	NMT 156	初始	101.3	101.3	101.3
			3個月	101.9	115.5	100.1
			6個月	90.8	85.9	71.2
			9個月	90.8	-	-
			12個月	114.2	-	-
			18個月	98.8	-	-
			24個月	113.5	-	-
陽離子交換層析(CEX-HPLC)	離胺酸變體總和[%]	NLT 75	初始	86.8	86.8	86.8
			3個月	86.2	74.7	26.0
			6個月	85.9	65.0	11.9
			9個月	85.2	-	-
			12個月	85.2	-	-
			18個月	84.1	-	-
			24個月	83.9	-	-
尺寸排阻層析(SE-HPLC)	主要峰(單體)[%]	NLT 98	初始	99.6	99.6	99.6
			3個月	99.5	99.0	96.4
			6個月	99.4	98.5	92.9
			9個月	99.4	-	-
			12個月	99.4	-	-
			18個月	99.3	-	-
			24個月	99.3	-	-
微粒污染-用顯微鏡方可見之顆粒*	顆粒 ≥ 10 μm [/容器]	NMT 6000	初始	11	11	11
			3個月	8	37	55
			6個月	33	102	98
			9個月	32	-	-
			12個月	58	-	-
			18個月	44	-	-
			24個月	11	-	-
	顆粒 ≥ 25 μm [/容器]	NMT 600	初始	0	0	0
			3個月	0	0	1
			6個月	0	2	2
			9個月	0	-	-
			12個月	0	-	-
			18個月	1	-	-
			24個月	0	-	-

\\測試項目	組分	說明	測試持續時間	儲存條件[°C/% r.H.]		
				5°C	25°C/60% R.H.	40°C/75% R.H.
容器密封完整性	評估	密封	初始	合格	合格	合格
			6個月	合格	合格	合格
			12個月	合格	-	-
			18個月	合格	-	-
			24個月	合格	-	-
pH	單值	4.7至5.7	初始	5.3	5.3	5.3
			3個月	5.2	5.2	5.2
			6個月	5.3	5.3	5.3
			9個月	5.3	-	-
			12個月	5.3	-	-
			18個月	5.3	-	-
			24個月	5.3	-	-
微生物品質	無菌藥物產品	未發現微生物生長跡象	初始	合格	合格	合格

上述結果表明當在5°C下儲存24個月時，調配物F1未顯示可見微粒污染，澄清度及乳白光≤RS III，且目視顏色≤BY7(褐黃色7)。調配物F1之TNF中和能力為參考標準物之111%且亦顯示83.9%離胺酸變體、99.3%單體、11個顆粒≥10 μm且無顆粒≥25 μm。此外，F1保持穩定pH值5.3且未顯示微生物生長跡象。當在25°C/60% R.H.下儲存6個月時，調配物F1顯示0.1可見顆粒，澄清度及乳白光≤RS III，目視顏色≤BY7，TNF中和能力為參考標準物之81%，65%離胺酸變體，98.5%單體，102個顆粒≥10 μm，2個顆粒≥25 μm，穩定pH值5.3且無微生物生長跡象。當在45°C/75% R.H.下儲存6個月時，調配物F1未顯示可見顆粒，澄清度及乳白光≤RS IV，目視顏色≤BY6，

TNF中和能力為參考標準物之68%，11.9%離胺酸變體，92.9%單體，98個顆粒 $\geq 10\ \mu\text{m}$ ，2個顆粒 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 且無微生物生長跡象。調配物F3之結果呈現於表22中。

表22：調配物F3之穩定性概要報導

\\測試項目	組分	說明	測試持續時間	儲存條件[°C/% r.H.]		
				5°C	25°C/60% R.H.	40°C/75% R.H.
微粒污染： 可見顆粒	可見顆粒	NMT 4.5	初始	0.0	0.0	0.0
			3個月	0.0	0.0	0.2
			6個月	0.2	0.1	0.0
			9個月	0.0	-	-
			12個月	0.0	-	-
			18個月	0.0	-	-
			24個月	0.0	-	-
澄清度及乳 白光	評估	乳白光強度不超過 參考懸浮液IV	初始	\leq RS II	\leq RS II	\leq RS II
			3個月	\leq RS II	\leq RS II	\leq RS II
			6個月	\leq RS II	\leq RS II	\leq RS II
			9個月	\leq RS II	-	-
			12個月	\leq RS II	-	-
			18個月	\leq RS II	-	-
			24個月	\leq RS II	-	-
溶液顏色(目 視)	BY量表	報導值	初始	\leq BY 7	\leq BY 7	\leq BY 7
			3個月	\leq BY 7	\leq BY 7	\leq BY 7
			6個月	\leq BY 7	\leq BY 7	\leq BY 6
			9個月	\leq BY 7	-	-
			12個月	\leq BY 7	-	-
			18個月	\leq BY 7	-	-
			24個月	\leq BY 7	-	-

活體外TNF 中和作用	(細胞毒性 測試)[%]	參考標準 物之中和 能力之 80% 至 125%	初始	87	87	87
			3個月	101	106	89
			6個月	100	101	90
			9個月	98	-	-
			12個月	96	-	-
			18個月	96	-	-
			24個月	98	-	-
	誤差 (p=0.95)下 限之置信 界限[%]	NLT 64	初始	85.4	85.4	85.4
			3個月	92.9	88.1	80.6
			6個月	98.3	97.4	86.5
			9個月	97.0	-	-
			12個月	93.3	-	-
			18個月	93.9	-	-
			24個月	96.7	-	-
	誤差 (p=0.95)上 限之置信 界限[%]	NMT 156	初始	88.5	88.5	88.5
			3個月	110.5	122.2	97.9
			6個月	101.7	103.8	92.6
			9個月	99.8	-	-
			12個月	99.2	-	-
			18個月	98.1	-	-
			24個月	99.6	-	-
陽離子交換 層析(CEX- HPLC)	離胺酸變 體總和[%]	NLT 75	初始	86.8	86.8	86.8
			3個月	86.6	77.8	32.8
			6個月	86.4	70.1	16.5
			9個月	86.0	-	-
			12個月	86.2	-	-
			18個月	85.2	-	-
			24個月	85.1	-	-
尺寸排阻層 析(SE- HPLC)	主要峰(單 體)[%]	NLT 98	初始	99.7	99.7	99.7
			3個月	99.6	99.2	96.9
			6個月	99.5	98.8	93.8
			9個月	99.5	-	-
			12個月	99.5	-	-
			18個月	99.4	-	-
			24個月	99.4	-	-

微粒污染-用顯微鏡方可見之顆粒*	顆粒 ≥ 10 μm [/容器]	NMT 6000	初始	10	10	10
			3個月	12	45	73
			6個月	22	157	275
			9個月	50	-	-
			12個月	54	-	-
			18個月	45	-	-
			24個月	14	-	-
	顆粒 ≥ 25 μm [/容器]	NMT 600	初始	0	0	0
			3個月	0	0	1
			6個月	0	2	9
			9個月	0	-	-
			12個月	1	-	-
			18個月	0	-	-
			24個月	0	-	-
容器密封完整性	評估	密封	初始	合格	合格	合格
			6個月	合格	合格	合格
			24個月	合格	-	-
pH	單值	4.7至5.7	初始	5.2	5.2	5.2
			3個月	5.3	5.3	5.3
			6個月	5.2	5.2	5.3
			9個月	5.3	-	-
			12個月	5.4	-	-
			18個月	5.2	-	-
			24個月	5.1	-	-
微生物品質	無菌藥物產品	未發現微生物生長跡象	初始	合格	合格	合格

表 22 中提供之結果表明當在 5°C 下儲存 24 月個時，調配物 F3 未顯示可見微粒污染，澄清度及乳白光 \leq RS II，且目視顏色 \leq BY7。調配物 F3 之 TNF 中和能力為參考標準物之 98% 且顯示 85.1% 離胺酸變體，99.4% 單體，14 個顆粒 $\geq 10 \mu\text{m}$ 且無顆粒 $\geq 25 \mu\text{m}$ 。pH 值變化極小且不存在微生物生長跡象。

當在 25°C/60% R.H. 下儲存 6 個月時，調配物 F3 未顯示可

見顆粒，澄清度及乳白光 \leq RS II，且目視顏色 \leq BY7。又，調配物F3之TNF中和能力為參考標準物之101%且顯示97.4%離胺酸變體，70.1%單體，157個顆粒 \geq 10 μ m且2個顆粒 \geq 25 μ m。pH值穩定且不存在微生物生長跡象。

當在45°C/75% R.H.下儲存6個月時，調配物F3未顯示可見顆粒，澄清度及乳白光 \leq RS II，且目視顏色 \leq BY6。又，調配物F3之TNF中和能力為參考標準物之90%且顯示16.5%離胺酸變體，93.8%單體，275個顆粒 \geq 10 μ m且9個顆粒 \geq 25 μ m。pH值極穩定且不存在微生物生長跡象。

調配物F4之結果呈現於表23中。

表23：調配物F4之穩定性概要報導

\\測試項目	組分	說明	測試持續時間	儲存條件[°C/% r.H.]		
				5°C	25°C/60% R.H.	40°C/75% R.H.
外觀	可見顆粒	NMT 4.5	初始	0.0	0.0	0.0
			3個月	0.0	0.0	0.0
			6個月	0.0	0.0	0.0
			9個月	0.0	-	-
			12個月	0.0	-	-
			18個月	0.0	-	-
澄清度	評估	乳白光強度不超過參考懸浮液IV	初始	\leq RS II	\leq RS II	\leq RS II
			3個月	\leq RS II	\leq RS II	\leq RS II
			6個月	\leq RS II	\leq RS II	\leq RS II
			9個月	\leq RS II	-	-
			12個月	\leq RS II	-	-
			18個月	\leq RS II	-	-
顏色	BY量表		初始	\leq BY 7	\leq BY 7	\leq BY 7
			3個月	\leq BY 6	\leq BY 6	\leq BY 6
			6個月	\leq BY 7	\leq BY 7	\leq BY 6
			9個月	\leq BY 7	-	-

\\測試項目	組分	說明	測試持續時間	儲存條件[°C/% r.H.]		
				5°C	25°C/60% R.H.	40°C/75% R.H.
			12個月	<=BY 7	-	-
			18個月	<=BY 7	-	-
活體外TNF中和作用(細胞毒性測試)	(細胞毒性測試)[%]	參考標準物之中和能力之80%至125%	初始	111	111	111
			3個月	105	101	80
			6個月	97	101	76
			9個月	112	-	-
			12個月	97	-	-
			18個月	104	-	-
	誤差(p=0.95)下限之置信界限[%]	NLT 64	初始	105.2	105.2	105.2
			3個月	103.2	100.1	79.2
			6個月	92.9	97.5	74.7
			9個月	109.3	-	-
			12個月	90.2	-	-
			18個月	101.2	-	-
	誤差(p=0.95)上限之置信界限[%]	NMT 156	初始	116.3	116.3	116.3
			3個月	106.2	102.7	80.4
			6個月	101.1	103.5	78.1
			9個月	113.9	-	-
			12個月	104.9	-	-
			18個月	107.5	-	-
陽離子交換層析(CEX-HPLC)	離胺酸變體總和[%]	NLT 75	初始	85.5	85.5	85.5
			3個月	85.8	76.8	31.6
			6個月	85.4	68.7	15.7
			9個月	85.2	-	-
			12個月	84.5	-	-
			18個月	84.4	-	-
尺寸排阻層析(SE-HPLC)	主要峰(單體)[%]	NLT 98	初始	99.7	99.7	99.7
			3個月	99.6	99.1	96.5
			6個月	99.6	98.8	93.1
			9個月	99.5	-	-
			12個月	99.5	-	-
			18個月	99.4	-	-
微粒污染-用顯微鏡方可見之顆粒	顆粒 ≥10 μm [/容器]	NMT 6000	初始	17	17	17
			3個月	51	174	207
			6個月	39	144	218

			9個月	82	-	-		
			12個月	57	-	-		
			顆粒 ≥ 25 μm [/容器]	NMT 600	初始	0	0	0
					3個月	0	1	5
					6個月	0	1	1
					9個月	1	-	-
					12個月	2	-	-
容器密封完整性	評估	必須滿足 (無藍色著色)	初始	合格	合格	合格		
			6個月	合格	合格	合格		
pH	單值	4.7至5.7	初始	5.1	5.1	5.1		
			3個月	5.2	5.2	5.1		
			6個月	5.2	5.1	5.2		
			9個月	5.2	-	-		
			12個月	5.2	-	-		
			18個月	5.1	-	-		
微生物品質	無菌藥物 產品	未發現微生物生長跡象	初始	合格	合格	合格		

表 23 中提供之結果表明當在 5°C 下儲存 18 個月時，調配物 F4 未顯示可見微粒污染，澄清度及乳白光 $\leq \text{RS II}$ ，且目視顏色 $\leq \text{BY7}$ 。調配物 F4 之 TNF 中和能力為參考標準物之 104% 且展示 84.4% 離胺酸變體及 99.4% 單體。此外，pH 值穩定且不存在微生物生長跡象。

當在 $25^{\circ}\text{C}/60\%$ R.H. 下儲存 6 個月時，調配物 F4 未顯示可見顆粒，澄清度及乳白光 $\leq \text{RS II}$ ，且目視顏色 $\leq \text{BY7}$ 。調配物 F4 之 TNF 中和能力為參考標準物之 101% 且顯示 68.7% 離胺酸變體，98.8% 單體，144 個顆粒 $\geq 10 \mu\text{m}$ 且 1 個顆粒 $\geq 25 \mu\text{m}$ 。此外，pH 值極穩定且不存在微生物生長跡象。

當在 $45^{\circ}\text{C}/75\%$ R.H. 下儲存 6 個月時，調配物 F4 未顯示可見顆粒，澄清度及乳白光 $\leq \text{RS II}$ ，且目視顏色 $\leq \text{BY6}$ 。調

配物 F4 之 TNF 中和能力為參考標準物之 76% 且顯示 15.7% 離胺酸變體，93.1% 單體，218 個顆粒 $\geq 10 \mu\text{m}$ 且 1 個顆粒 $\geq 25 \mu\text{m}$ 。此外，pH 值極穩定且不存在微生物生長跡象。

總而言之，長期穩定實驗之結果(如表 21-23 中呈現)表明當長期儲存時，高濃度調配物 F1、F3 及 F4 極其穩定。該等調配物之穩定性與市售調配物類似。在長期儲存至少 24 個月後，調配物 F1 及 F3 展示與市售調配物類似之穩定性。在長期儲存至少 18 個月後，調配物 F4 展示與市售調配物類似之穩定性。

實例 7：高濃度抗 TNF α 抗體之室溫儲存穩定性

含有治療性抗體之液體醫藥產品通常需要在 2-8°C 下儲存直至存放期結束。因此，患者亦需要在自購買藥品至使用之間的時間段冷卻藥品。視所提議之給藥方案而定，此在自行投與藥物情況下會使得患者負責之儲存時間可能長達數週。

因此，無需在冷凍條件下儲存之藥物可顯著增加家用護理產品之患者便利性且減少儲存不當情況下之藥物品質問題，藉此減少抱怨率及溫度偏移研究 (temperature excursion investigation)。

在較高蛋白質濃度下成功地重新調配當前市售之含有阿達木單抗之產品(修美樂)，如以上實例 1-6 中所描述。穩定性資料表明針對蛋白質降解之穩定性得到改良。在 25°C 下量測之所得降解動力學符合環境儲存長達 3 個月之要求。

關於與在 25°C 下儲存有關之一般長期穩定性資料，參見

實例 6。

下文中之資料表明即使在 2-5°C 下長期儲存 18 個月及 24 個月後，仍可接受在 25°C/30°C 下繼續儲存。

表 24：在 2-8°C 下儲存器 24 個月，接著在加速條件 (accelerated condition) 下 (25°C，30°C) 7 天 / 4 天。

測試準則	說明	特性	t0(代碼 09039 24M 5°C)	+7 天		+14 天	
				25°C	30°C/65%R.H.	25°C	30°C/65%R.H.
外觀	無色至輕微黃色溶液		合格	合格	合格	合格	合格
可見顆粒*	單個小瓶 ≤ 2 => 實際上不含可見微粒物質，1 個小瓶 > 10 =>		0.0	每位分析員之值：3×0；單個小瓶 ≤ 2 => 幾乎不含可見微粒物質			
尺寸排阻 HPLC	單體 NLT 純度百分比 98%	取集體	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
		單體	99.4	99.3	99.3	99.3	99.2
陽離子交換 HPLC		片段	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3
	NMT 8%	第一酸區	2.7	2.8	3.0	2.9	3.3
	NMT 16%	第二酸區	10.5	10.9	11.4	11.6	12.7
	NLT 75%	離胺酸變體總和	85.1	84.2	83.4	83.0	81.2
	NMT 4%	離胺酸 1 與離胺酸 2 之間的峰	1.5	1.7	1.9	1.6	1.8
PCS	報導值 [%]	離胺酸 2 後之峰	0.2	0.4	0.4	0.9	1.0
	報導值 [%]	Z-平均值	1.390	1.365	1.395	1.397	1.420
		PdI	0.193	0.176	0.188	0.175	0.210

表 25：在 2-8°C 下儲存器 18 個月，接著在加速條件下 (25°C，30°C) 7 天 / 14 天

測試準則	說明	特性	+7 天		+14 天	
			25°C	30°C/65% R.H.	25°C	30°C/65% R.H.
外觀	無色至輕微黃色溶液		合格	合格	合格	合格
可見顆粒*	單個小瓶 ≤ 2 ⇒ 實際上不含可見微粒物質，1 個小瓶 > 10 ⇒ 通知實驗室管理員		每位分析員之值：3×0；單個小瓶 ≤ 2 ⇒ 實際上不含可見微粒物質	每位分析員之值：3×0；單個小瓶 ≤ 2 ⇒ 幾乎不含可見微粒物質	每位分析員之值：3×0；單個小瓶 ≤ 2 ⇒ 幾乎不含可見微粒物質	每位分析員之值：3×0；單個小瓶 ≤ 2 ⇒ 幾乎不含可見微粒物質
微粒污染，用顯微鏡方可見之顆粒*	顆粒 ≤ 10 μm：≤ 6000 個 顆粒 / 容器 顆粒 ≤ 25 μm：≤ 600 個顆粒 / 容器	≤ 1 μm / 1ml ≤ 10 μm / 1ml ≤ 25 μm / 1ml	2250 6 0	5623 7 0	9355 39 0	10252 45 1
尺寸排阻 HPLC	單體 NLT 純度百分比 98%	聚集體 單體 片段				
陽離子交換 HPLC	NMT 8%	第一酸區				
	NMT 16%	第二酸區				
	NLT 75%	離胺酸變體總和				
	NMT 4%	離胺酸 1 與離胺酸 2 之間的??				
PCS	報導值 [%]	離胺酸 2 後之峰				
	報導值 [%]	Z-平均值 PdI	2.378 0.102	2.344 0.077	2.353 0.077	2.358 0.077

實例 8：高濃度抗 TNF α 抗體調配物之電導率

使用 InoLab Cond Level2 WTW 裝置(經校正至 25°C)測定高濃度抗 TNF α 抗體調配物 F3 及 F4(參見以上實例 1-6)之電導率。表 26 展示非離子性賦形劑對各種阿達木單抗調配物之電導率的影響。

表 26. 調配物 F3 及 F4 之電導率

樣品	溫度[°C]	電導率[μ S/cm]	
阿達木單抗 DP F3			
1	22.4	663	
2	22.4	651	
3	23.8	660	
4	21.4	715	
5	21.7	691	
6	23.1	680	
7	23.3	644	
8	22.9	647	
阿達木單抗 DP F4			
1	22.0	797	
2	22.9	746	

如以上表 26 中所描述，調配物 F3 及 F4 之平均電導率均小於 2 mS/cm。

實例 9：高濃度抗 TNF α 抗體調配物之動態光散射 (DLS)

使用稀釋溶液之動態光散射分析來評估流體動力直徑(報導為平均值或 Z-平均大小，由經 DLS 量測之強度自相關函數及顆粒粒徑分佈之多分散性指數(PDI)之累積量分析計算)。DLS 量測特定地用於偵測粒徑分佈中少量的較高分子量物質(例如聚集體)，因為該等物質具有較高散射強度(與 d^6 成比例)且因此將顯著影響 Z 平均值及多分散性指數

(PDI)(其作為Z平均粒徑分佈之指標)。

使用DLS量測調配物F3及F4(參見以上實例1-6)中之每一者之150 μL樣品以分析平均顆粒大小(Z-平均值)及多分散性指數(PDI)(粒徑分佈之「寬度」之指標)。結果展示於下文中。DLS資料未展示任何形成較高分子量聚集體之跡象，因為多分散性指數(少量較高分子量子群之敏感指標)未顯著增加。

調配物F3

樣品編號	Z平均值(nm)	PDI
1	2.4	n.a.
2	2.3	0.08
3	2.3	0.14
4	2.3	0.09

調配物F4

樣品編號	Z平均值(nm)	PDI
1	1.3	n.a.
2	2.5	n.a.

如上文所描述，F3及F4之Z平均值量測結果均小於4 nm。此低流體動力直徑表明調配物F3及F4均不含除聚山梨醇酯或聚山梨醇酯及多元醇以外的其他賦形劑之事實。

實例10：影響高濃度抗TNF α 抗體調配物之穩定性的因素

檢驗在水中改變甘露醇濃度及聚山梨醇酯濃度對阿達木單抗穩定性之影響。

製備於水中含有100 mg/mL阿達木單抗之調配物。隨

後，在一定濃度範圍內添加各種濃度之甘露醇或聚山梨醇酯以測定各賦形劑對調配物穩定性之影響，如由聚集及斷裂情況所衡量。聚山梨醇酯及甘露醇之濃度分別在0.1至1.0 mg/mL及0-72 mg/mL範圍內，如圖3A及圖3B中所示。如圖3A所示，自約12 mg/ml至約72 mg/ml改變甘露醇濃度對阿達木單抗穩定性影響極小。類似地，自約0.1 mg/ml至約1.0 mg/ml改變聚山梨醇酯80濃度對阿達木單抗穩定性無影響。

以引用方式併入

可能貫穿本申請案引用之所有引用之參考物(包括例如參考文獻、專利案、專利申請案及網站)的內容據此以全文引用的方式明確地併入以用於任何目的。除非另有說明，否則本發明之實踐將採用此項技術中熟知的蛋白質調配物之習知技術。

等效形式

在不偏離本發明之精神或基本特徵的情況下可以其他特定形式體現本發明。因此，就各方面而言上述實施例應視為說明性的而非限制本文所述之本發明。因此，本發明之範疇由隨附申請專利範圍而非前述描述指示，且因此本文意欲涵蓋屬於申請專利範圍等效形式之含義及範圍內的所有變化。

【圖式簡單說明】

圖1為展示與其他治療組(F4及當前市售調配物)相比，投與高濃度調配物1(F1)及2(F2)使得注射後所有時間點(即

刻、15分鐘及30分鐘)時之疼痛評估值顯著減小的一組圖。

圖2以線性標度展示在單次投與40 mg SC劑量阿達木單抗後56天時間週期內阿達木單抗血清濃度之平均值及標準偏差。

圖3A及圖3B為展示根據調配物中之聚集體總數(3A)或在一定範圍之聚山梨醇酯或一定範圍之多元醇存在下之聚集體總數(3B)評估的多種阿達木單抗調配物之穩定性的圖。

序列表

<110> 百慕達商亞培生物科技公司
 <120> 具有增進高濃度之抗-TNF α 抗體之液體調配物
 <130> 117813-01063
 <140> 100141387
 <141> 2011-11-11
 <150> 61/412,728
 <151> 2010-11-11
 <150> 61/413,960
 <151> 2010-11-15
 <160> 53
 <170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類抗體

<400> 1
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 2
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類抗體

<400> 2
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類抗體

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (9)
 <223> Xaa = Thr或Ala

<400> 3
 Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Xaa
 1 5

<210> 4
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類抗體

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (12)
 <223> Xaa = Tyr或Asn

<400> 4
 Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Xaa
 1 5 10

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類抗體

<400> 5
 Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 6
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類抗體

<400> 6
 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu
 1 5 10 15
 Gly

<210> 7
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類抗體

<400> 7
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 8
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類抗體

<400> 8
 Asp Tyr Ala Met His
 1 5

<210> 9
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 2SD4輕鏈可變區

<400> 9
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
 85 90 95
 Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 10
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 2SD4重鏈可變區

<400> 10

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

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 2SD4輕鏈可變區CDR3

<400> 11

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Ala
 1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> EP B12輕鏈可變區CDR3

<400> 12

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala
 1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL10E4輕鏈可變區CDR3

<400> 13

Gln Lys Tyr Gln Arg Ala Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL100A9輕鏈可變區CDR3

<400> 14
Gln Lys Tyr Ser Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLL100D2輕鏈可變區CDR3

<400> 15
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLL0F4輕鏈可變區CDR3

<400> 16
Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LOE5輕鏈可變區CDR3

<400> 17
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Tyr
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOG7輕鏈可變區CDR3

<400> 18
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Asn
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOG9輕鏈可變區CDR3

<400> 19
Gln Lys Tyr Thr Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOH1輕鏈可變區CDR3

<400> 20
Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Asn
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOH10輕鏈可變區CDR3

<400> 21
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Ala Tyr Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL1B7輕鏈可變區CDR3

<400> 22
Gln Gln Tyr Asn Ser Ala Pro Asp Thr
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL1C1輕鏈可變區CDR3

<400> 23
Gln Lys Tyr Asn Ser Asp Pro Tyr Thr

1

5

<210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VL0.1F4輕鏈可變區CDR3

<400> 24
 Gln Lys Tyr Ile Ser Ala Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VL0.1H8輕鏈可變區CDR3

<400> 25
 Gln Lys Tyr Asn Arg Pro Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LOE7.A輕鏈可變區CDR3

<400> 26
 Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala
 1 5

<210> 27
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 2SD4重鏈可變區CDR3

<400> 27
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asn
 1 5 10

<210> 28
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VH1B11重鏈可變區CDR3

<400> 28
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Lys
 1 5 10

<210> 29
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VH1D8重鏈可變區CDR3

<400> 29
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 30
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VH1A11重鏈可變區CDR3

<400> 30
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asp
 1 5 10

<210> 31
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VH1B12重鏈可變區CDR3

<400> 31
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Phe Ser Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 32
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VH1E4重鏈可變區CDR3

<400> 32
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu His Tyr
 1 5 10

<210> 33
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> VH1F6重鏈可變區CDR3

<400> 33

Ala Ser Phe Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Glu Tyr
 1 5 10

<210> 34

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C-H2重鏈可變區CDR3

<400> 34

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Glu Tyr
 1 5 10

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH1-D2.N重鏈可變區CDR3

<400> 35

Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Asn
 1 5 10

<210> 36

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 阿達木單抗輕鏈可變區

<400> 36

gacatccaga tgaaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcaagtca gggcatcaga aattacttag cctgggatca gcaaaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctacagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaagg tataaccgtg cacogtatac ttttggccag 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 37

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 阿達木單抗重鏈可變區

<400> 37

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge ttggtacagc ccggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcyg cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagct atcacttga atagtggta catagactat 180

gcggaactctg tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggat acggccgtat attactgtgc gaaagtctcg 300
 taccttagca ccgcgtctc ccttgactat tggggccaag gtaccctggt cacctctcg 360
 agt 363

<210> 38
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 38
 His Gly Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 39
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 39
 Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 40
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 40
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 41
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 41
 Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 42
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 42
 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 43
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 43

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 44

<211> 115

<212> PRT

<213> 智人

<400> 44

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

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

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

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

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

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

Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 45

<211> 112

<212> PRT

<213> 智人

<400> 45

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80

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

His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 46
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 46
 Ser Ile His Asn Arg Gly Thr Ile Phe Tyr Leu Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 47
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 47
 Gly Arg Ser Asn Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 48
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 48
 Arg Ser Thr Gln Thr Leu Val His Arg Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu
 1 5 10 15

<210> 49
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 49
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 50
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 51
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 51
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
 1 5 10 15 20
 Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 25 30

<210> 52
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52
Trp Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 53
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
1 5 10 15 20
Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
25 30

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：10014/387

※申請日：100.11.11

※IPC 分類：

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61M 5/178 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具有增進高濃度之抗-TNF α 抗體之液體調配物

IMPROVED HIGH CONCENTRATION ANTI-TNF α ANTIBODY
LIQUID FORMULATIONS

二、中文發明摘要：

本發明提供包含人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分之液體水性醫藥調配物，與注射包含至少一種鹽及/或至少一種緩衝液之其他相同調配物相比，其使個體與注射有關之疼痛減少至少約 50%。本發明亦提供在皮下投與個體時具有增加之生物可用性的包含人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分之液體水性醫藥調配物。該調配物可包含治療性蛋白質，諸如人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分，或其生物類似物(biosimilar)。

三、英文發明摘要：

The invention provides a liquid aqueous pharmaceutical formulation comprising a human anti-TNF α antibody, or antigen-binding portion thereof, which reduces pain associated with injection in a subject by at least about 50% when compared to injecting an otherwise identical formulation comprising at least one salt and/or at least one buffer. The invention also provides a liquid aqueous pharmaceutical formulation comprising a human anti-TNF α antibody, or antigen-binding portion thereof, having increased bioavailability upon subcutaneous administration into a subject. The formulation may comprise a therapeutic protein, such as a human anti-TNF-alpha antibody, or an antigen-binding portion thereof, or a biosimilar thereof.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種液體水性醫藥調配物，其基本上由以下組成：
 - (1) 100 mg/ml之阿達木單抗(adalimumab)；
 - (2) 1 mg/ml之聚山梨醇酯80；
 - (3) 42 mg/ml之甘露醇；及
 - (4) 水，其中該調配物具有4.7至5.7的pH。
2. 一種液體水性醫藥調配物，其由以下組成：
 - (1) 100 mg/ml之阿達木單抗；
 - (2) 1 mg/ml之聚山梨醇酯80；
 - (3) 42 mg/ml之甘露醇；及
 - (4) 水，其中該調配物具有4.7至5.7的pH。
3. 如請求項1或2之調配物，其中該調配物在達約30°C保持穩定至少6天。
4. 如請求項1或2之調配物，其中該調配物在達約30°C保持穩定10天。
5. 如請求項1或2之調配物，其其中該調配物具有選自由以下組成之群的特性：
 - a) 電導率小於約2 mS/cm；
 - b) 在既定濃度下該蛋白質之流體動力直徑(D_h)比該蛋白質在緩衝溶液中之 D_h 小至少約50%；及
 - c) 流體動力直徑(D_h)小於約4 nm。
6. 一種預裝藥品之注射器或自動注射器裝置，其包含如請

求項1至5中任一項之調配物。

7. 一種如請求項1至5中任一項之調配物的用途，係用於製備藥劑，該藥劑用於治療患有選自由類風濕性關節炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、牛皮癬關節炎、牛皮癬、幼年特發性關節炎、僵直性脊椎炎、潰瘍性結腸炎及化膿性汗腺炎組成之群病況之個體。
8. 如請求項7之用途，其中該藥物係根據選自由每週一次、每兩週一次、每三週一次及每月一次組成之群的週期性投與該個體。
9. 如請求項8之用途，其中該藥物被自行投藥。