



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I873632 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：112117892

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

C07K16/24 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/27 日本

2015-037933

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA
(JP)

日本

(72)發明人：笥高裕 KAKEHI, TAKAHIRO (JP)；山田暁律 YAMADA, AKINORI (JP)；石田潔
正 ISHIDA, YOSHIMASA (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201302219A

US 2011/0245473A1

期刊 T.Igawa.ET AL. " pH-dependent antigen-binding antibodies as a
novel therapeutic modality" Biochimica et Biophysica Acta 1844
20140812 1943-1950

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：3 共 47 頁

(54)名稱

IL-6 受體抗體用於製備醫藥組成物的用途

(57)摘要

本發明之醫藥組成物係以 IL-6 抑制劑作為有效成份之用於治療 IL-6 相關疾病的醫藥組成物，歷經以與通常投藥量相同的投藥量且以較通常投藥間隔為更短的間隔投藥之短間隔投藥期間後，進行通常投藥為其特徵。



I873632

【發明摘要】

【中文發明名稱】 IL-6受體抗體用於製備醫藥組成物的用途

【中文】

本發明之醫藥組成物係以IL-6抑制劑作為有效成份之用於治療IL-6相關疾病的醫藥組成物，歷經以與通常投藥量相同的投藥量且以較通常投藥間隔為更短の間隔投藥之短間隔投藥期間後，進行通常投藥為其特徵。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 IL-6受體抗體用於製備醫藥組成物的用途

【技術領域】

【0001】 本發明係關於使用於IL-6相關疾病之治療的醫藥組成物或投藥方案。

【先前技術】

【0002】 介白素6(IL-6)被稱為B細胞刺激因子2(BSF2)或干擾素 β 2之細胞激素。IL-6係經發現為相關於B淋巴球系細胞的活化的分化因子(非專利文獻1)，之後，了解到其為影響及於各種細胞功能的多功能細胞激素(非專利文獻2)。IL-6被報導誘導T淋巴球系細胞的成熟化(非專利文獻3)。

IL-6係於細胞上經由二種蛋白質而傳遞其生物學的活性。其一為IL-6結合之分子量約80kDa的配體結合性蛋白質的IL-6受體(非專利文獻4及5)。IL-6受體除了貫通細胞膜並表現於細胞膜上之膜結合型外，主要亦存在作為由其細胞外區域構成的可溶性IL-6。

另一者為關於非配體結合性之信號傳遞之分子量約130kD的蛋白質gp130。IL-6與IL-6受體形成IL-6/IL-6受體複合體，之後藉由與gp130的結合，使IL-6的生物學活性傳遞至細胞內(非專利文獻6)。

IL-6抑制劑為抑制IL-6的生物學活性的傳遞的物質。時至今日，已知對於IL-6的抗體(抗IL-6抗體)、對於IL-6受體的抗體(抗IL-6受體抗體)、對於gp130的抗體(抗gp130抗體)、IL-6變異體、IL-6或IL-6受體之部分肽等。

關於抗IL-6受體抗體，有數個報告(非專利文獻7、8、專利文獻1至3)。已知其一者為藉由將小鼠抗體PM-1(非專利文獻9)的互補性決定區域(CDR:

第1頁，共35頁(發明說明書)

15296X1AAPTWF

complementarity determining region)對人類抗體移植而獲得人源化PM-1抗體（專利文獻1）。

目前對於IL-6受體的抗體之托西珠單抗(TOCILIZUMAB)係使用於類風濕性關節炎、卡斯爾曼(Castleman)症等發炎性疾病的治療（非專利文獻10）、進一步亦確認於視神經脊髓炎(NMO)類疾病中的效果（非專利文獻11）。

再者，亦報導藉由IL-6抗體對重症肌無力症之治療效果（非專利文獻12）。

【0003】 托西珠單抗類之人源化抗體為第1代的抗體醫藥，改良第1代抗體醫藥使之改善藥效・便利性・成本的第2代的抗體醫藥目前正開發中（專利文獻2）。作為第2代的抗體醫藥，提升效應子功能、抗原結合能力、藥物動態、安定性，或適應使免疫源性風險降低等的改良技術的新抗-IL-6受體抗體之SA237，已進入臨床試驗。

【0004】 再者，目前雖有多數的經由抗體的治療進行中，但於阿侖單抗(alemtuzumab)確認到因對抗抗體的產生之治療效果的減弱，作為壓抑該等之手段，已報導重點為經由高投藥量之投予免疫耐受性替代物之可高投藥量投藥之非細胞結合性的變異體為有效（非專利文獻13）。

又，與本身請之發明相關之先前技術文獻情報顯示如下。

先前技術文獻

非專利文獻

【0005】 非專利文獻1: Hirano, T. et al., Nature (1986) 324, 73-76

非專利文獻1: Hirano, T. et al., Nature (1986) 324, 73-76

非專利文獻2: Akira, S. et al., Adv. in Immunology (1993) 54, 1-78

非專利文獻3: Lotz, M. et al., J. Exp. Med. (1988) 167, 1253-1258

非專利文獻4: Taga, T. et al., J. Exp. Med. (1987) 166, 967-981

非專利文獻5: Yamasaki, K. et al., Science (1988) 241, 825-828

非專利文獻6: Taga, T. et al., Cell (1989) 58, 573-581

非專利文獻7: Novick, D. et al., Hybridoma (1991) 10, 137-146

非專利文獻8: Huang, Y. et al., Hybridoma (1993) 12, 621-630

非專利文獻9: Hirata, Y. et al., J. Immunol. (1989) 143, 2900-2906

非專利文獻10: Nishimoto N. et al., Blood. 2005 Oct 15; 106(8): 2627-32.

非專利文獻11: Araki, et al., Mod Rheumatol. (2013) 23(4), 827-831

非專利文獻12: Aricha, R. et al., J. Autoimmun. (2011) 36(2), 135-141

非專利文獻13: Charlotte L. et al., Nature Reviews Rheumatology (2010) 6, 558-559

專利文獻

【0006】 專利文獻1: 國際專利申請公開號WO 92-19759

專利文獻2: 國際專利申請公開號WO2010/035769案

【發明內容】

發明欲解決的課題

【0007】 即使經使用減低免疫原性技術之SA237（具有序列編號: 3的重鏈與序列編號: 4的輕鏈的抗體），於以健康成人男性為對象經投藥120 mg的SA237之第I期單次皮下投藥試驗（SA-001 JP試驗）中，觀察到抗SA237抗體的表現為54.2%（72個案中有39個案），產生免疫原性的問題。本發明係以提供抑制對抗抗體的產生、更有效地使用於IL-6相關疾病的醫藥組成物或投藥方案為目的。

用於解決課題的手段

【0008】 本發明者們，為了解決上述課題，著眼於免疫耐受，發現藉由規定的投藥方法、投藥量進行投藥，抑制對抗抗體的產生。

亦即，本發明者們發現，藉由使用經由規定的投藥量、投藥方法進行投藥

的醫藥組成物，抑制對抗抗體的產生，並可治療IL-6相關疾病，而完成本發明。

【0009】 本發明具體包含下述者。

[1] 一種醫藥組成物，其係以IL-6抑制劑作為有效成分之用於治療IL-6相關疾病的醫藥組成物，歷經以與通常投藥量為相同的投藥量且以較通常投藥間隔為更短の間隔複數次投藥之短間隔投藥期間後，使其進行通常投藥。

[2] 前述通常投藥間隔為3至5週之[1]所記載的醫藥組成物。

[3] 前述通常投藥間隔為4週之[1]所記載的醫藥組成物。

[4] 前述以較通常投藥間隔為更短の間隔複數次投藥之短間隔投藥期間的投藥間隔為1至2週之[1]至[3]之任一項所記載的醫藥組成物。

[5] 前述以較通常投藥間隔為更短の間隔複數次投藥之短間隔投藥期間的投藥間隔為2週之[1]至[3]之任一項所記載的醫藥組成物。

[6] 前述短間隔投藥期間為自初次投藥開始時之4週之[1]至[5]之任一項所記載的醫藥組成物。

[7] 前述通常投藥之投藥量為50至800mg/次之[1]至[6]之任一項所記載的醫藥組成物。

[8] 前述通常投藥之投藥量為120mg/次之[1]至[7]之任一項所記載的醫藥組成物。

[9] 前述IL-6抑制劑為IL-6受體抗體之[1]至[8]之任一項所記載的醫藥組成物。

[10] 前述IL-6受體抗體為嵌合抗體、人源化抗體或人類抗體之任一者之[9]所記載的醫藥組成物。

[11] 前述IL-6抗體受體為包含具有序列編號:1之序列的重鏈可變區域及具有序列編號:2之序列的輕鏈可變區域的抗體之[9]所記載的醫藥組成物。

[12] 前述IL-6抗體受體為包含具有序列編號:3之序列的重鏈及具有序列編

號:4之序列的輕鏈的抗體之[9]所記載的醫藥組成物。

[13] 前述IL-6受體抗體為SA237之[9]所記載的醫藥組成物。

[14] 前述IL-6相關疾病為類風濕性關節炎、幼年性特發性關節炎、全身型幼年性特發性關節炎、卡斯爾曼(Castleman)症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、狼瘡腎炎、克隆氏症、淋巴瘤(lymphoma)、潰瘍性大腸炎、貧血、血管炎、川崎氏症、史迪爾氏(Still)症、澱粉樣沉積症、多發性硬化症、移植、老年黃斑部病變、僵直性脊椎炎、乾癬、乾癬性關節炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、IgA腎病、變形性關節炎、氣喘、糖尿病性腎病、GVHD、子宮內膜炎、肝炎(NASH)、心肌梗塞、動脈硬化、敗血症、骨質疏鬆症、糖尿病、多發性骨髓瘤、前列腺癌、腎癌、非何杰金氏B細胞淋巴瘤、胰癌、肺癌、食道癌、大腸癌、癌惡病質、癌神經浸潤、心肌梗塞、近視性脈絡膜血管新生、特發性脈絡膜血管新生、葡萄膜炎、慢性甲狀腺炎、延遲性過敏症、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、間皮瘤、多發性肌炎、皮膚肌炎、泛葡萄膜炎、前部葡萄膜炎、中間部葡萄膜炎、鞏膜炎、角膜炎、眼窩炎症、視神經炎、糖尿病視網膜症、增殖水晶體視網膜症、乾眼症、術後炎症、視神經脊髓炎、重症肌無力症、或肺高血壓症之[1]至[13]中任一項所記載之醫藥組成物。

[15] 為皮下投藥製劑之[1]至[14]中任一項所記載之醫藥組成物。

[16] 一種治療IL-6相關疾病的方法，包含投藥IL-6抑制劑的步驟，其特徵在於歷經以與通常投藥量為相同的投藥量且以較通常投藥間隔為更短の間隔複數次投藥之短間隔投藥期間後，使其進行通常投藥。

[17] 一種用於治療IL-6相關疾病的IL-6抑制劑，其特徵在於歷經以與通常投藥量為相同的投藥量且以較通常投藥間隔為更短の間隔複數次投藥之短間隔投藥期間後，使其進行通常投藥。

[18] 一種用於製造IL-6相關疾病治療劑之IL-6抑制劑的用途，其特徵在於歷

經以與通常投藥量為相同的投藥量且以較通常投藥間隔為更短的間隔複數次投藥之短間隔投藥期間後，使其進行通常投藥。

發明的效果

【0010】 藉由本發明之醫藥組成物或方案，可提供解除免疫原性問題之抗藥物抗體的產生，由於不暴露於高投藥量而患者的負擔少的醫藥組成物。

【圖式簡單說明】

【0011】

[圖1] 係顯示血清中SA237濃度的平均值（及標準偏差）的推移的圖式。圖1a係顯示於主要評估期間之SA237濃度的推移，圖1b係顯示繼續投藥期間之SA237濃度的推移，圖1c係顯示至8週之血清中SA237動的推移。

[圖2] 係顯示成為SA237之藥物動力學評估之指標之血清中sIL-6R濃度的平均值（及標準偏差）的推移的圖式。圖2a係顯示主要評估期間之sIL-6R濃度的推移，圖2b係顯示係顯示繼續投藥期間之血清中之sIL-6R濃度的推移。

[圖3] 係顯示成為SA237之藥物動力學評估之指標之血清中CRP濃度的平均值（及標準偏差）的推移的圖式。圖3a係顯示主要評估期間之CRP濃度的推移，圖3b係顯示係顯示繼續投藥期間之CRP濃度的推移。

【實施方式】

【0012】 以下，詳細地說明本發明。

本發明係關於用於IL-6相關疾病治療的醫藥組成物或投藥方案。

【0013】 本發明之「IL-6抑制劑」，為阻斷經由IL-6之信號傳遞，抑制IL-6之生物學活性的物質。IL-6抑制劑，較佳為對於IL-6、IL-6受體及gp130之任一者的結合具有抑制作用的物質。

作為本發明之IL-6抑制劑，例如可列舉抗IL-6抗體、抗IL-6受體抗體、抗gp130抗體、IL-6變異體、可溶性IL-6受體變異體或IL-6或IL-6受體的部分胜肽、以及與該等顯示同樣活性的低分子物質，但並無特別限定。作為本發明之IL-6抑制劑，較佳可列舉辨識IL-6受體的抗體。

【0014】 本發明之抗體的來源並無特別限定，可列舉較佳為源自哺乳動物，更佳為源自人類的抗體。

本發明中所使用之抗IL-6抗體，可使用習知的手段以多株抗體或單株抗體獲得。作為本發明中所使用之抗IL-6抗體，特別是源自哺乳動物的單株抗體較佳。作為源自哺乳動物的單株抗體，為藉由融合瘤所產生者，以及藉由經由基因工程方法以包含抗體基因的表現載體轉形的宿主所產生者。該抗體經由與IL-6結合，抑制IL-6對IL-6受體的結合而阻斷IL-6的生物學活性對細胞內的傳遞。

作為該等抗體，可列舉MH166(Matsu, T et al., Eur. J. Immunol. (1998) 18, 951-956)或SK2抗體(Sato, K. et al.,第21回 日本免疫學會總會，學術記錄(1991)21, 166)等。

【0015】 產生抗IL-6抗體之融合瘤，基本上使用習知技術，可依據以下方式製作。亦即，使用IL-6作為敏化抗原，將其依一般的免疫方法進行免疫，所得免疫細胞藉由一般的細胞融合法與習知的親代細胞融合，經由一般的篩選法，藉由篩選產生單株抗體的細胞而製作。

具體而言，製作抗IL-6抗體可進行如下的方式。例如，作為抗體取得之敏化抗原所使用之人類IL-6，可藉由使用揭示於Eur. J. Biochem (1987) 168, 543-550，J. Immunol. (1988) 140, 1534-1541或Agr. Biol. Chem. (1990) 54, 2685-2688之IL-6基因序列/胺基酸序列而獲得。

亦可將IL-6的基因序列插入至習知的表現載體系統而將其轉形至適當的宿主細胞後，由該宿主細胞中或由培養上清液以習知的方法精製目的之IL-6蛋白

質，將該精製IL-6蛋白質使用作為敏化抗原。再者，亦可使用IL-6蛋白質與其他蛋白質的融合蛋白質作為敏化抗原。

【0016】 本發明中所使用的抗IL-6受體抗體，可使用習知的手段以多株抗體或單株抗體獲得。作為本發明中所使用之抗IL-6受體抗體，特別是源自哺乳動物的單株抗體較佳。作為源自哺乳動物的單株抗體，為藉由融合瘤所產生者，以及藉由經由基因工程方法以包含抗體基因的表現載體轉形之宿主所產生者。該抗體經由與IL-6受體結合，抑制IL-6對IL-6受體的結合而阻斷IL-6的生物學活性對細胞內的傳遞。

作為該等抗體，可列舉MR16-1抗體(Tamura, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90, 11924-11928)、PM-1抗體(Hirata, Y. et al., J. Immunol. (1989) 143, 2900-2906)、AUK12-20抗體、AUK-64-7抗體或AUK-146-51抗體(國際專利申請公開號WO 92-19759)等。該等之中，作為對人類IL-6受體之較佳單株抗體可例示PM-1抗體，而作為對於小鼠IL-6受體之較佳單株抗體可列舉MR16-1抗體。

【0017】 產生抗IL-6受體單株抗體的融合瘤，基本上使用習知技術，依據以下方式製作。亦即，使用IL-6受體作為敏化抗原，將其依一般的免疫方法進行免疫，所得免疫細胞藉由一般的細胞融合法與習知的親代細胞融合，經由一般的篩選法，藉由篩選產生單株抗體的細胞而製作。

具體而言，製作抗IL-6受體抗體可進行如下的方式。例如，作為抗體取得之敏化抗原所使用之人類IL-6受體可藉由使用歐洲專利申請公開號EP 325474所揭示之，小鼠IL-6受體可使用日本專利申請公開號特開平3-155795所揭示之IL-6受體基因序列/胺基酸序列而獲得。

【0018】 IL-6受體蛋白質，有表現於細胞膜上者與自細胞膜脫離者（可溶性IL-6受體）(Yasukawa, K. et al., J. Biochem. (1990) 108, 673-676)二種。可溶性IL-6受體係由結合於細胞膜之IL-6受體的實質上細胞外區域所構成，就缺乏細胞膜貫

穿區域或細胞膜貫穿區域與細胞內區域之點而言，與結合型IL-6受體蛋白質不同。IL-6受體蛋白質，以能於本發明中使用作為抗IL-6受體抗體的製作的敏化抗原為限，可使用任一種的IL-6受體。

亦可將IL-6受體的基因序列插入至習知的表現載體系統而將其轉形至適當的宿主細胞後，由該宿主細胞中或由培養上清液以習知的方法精製目的之IL-6受體蛋白質，將該精製IL-6受體蛋白質使用作為敏化抗原。再者，亦可使用IL-6受體蛋白質與其他蛋白質的融合蛋白質作為敏化抗原。

【0019】 本發明中所使用之抗gp130抗體，可使用習知的手段以多株抗體或單株抗體獲得。作為本發明中所使用之抗gp130抗體，特別是源自哺乳動物的單株抗體較佳。作為源自哺乳動物的單株抗體，為藉由融合瘤所產生者，以及藉由經由基因工程方法以包含抗體基因的表現載體轉形之宿主所產生者。該抗體經由與gp130結合，抑制IL-6/IL-6受體複合物對gp130的結合而阻斷IL-6的生物學活性對細胞內的傳遞。

作為該等抗體，可列舉AM64抗體（日本專利特開平3-219894）、4B11抗體及2H4抗體(US 5571513)B-S12抗體及B-P8抗體（日本專利特開平8-291199）等。

【0020】 產生抗gp130單株抗體的融合瘤，基本上使用習知技術，依據以下方式製作。亦即，使用gp130作為敏化抗原，將其依一般的免疫方法進行免疫，所得免疫細胞藉由一般的細胞融合法與習知的親代細胞融合，經由一般的篩選法，藉由篩選產生單株抗體的細胞而製作。

具體而言，製作單株抗體可進行如下的方式。例如，作為抗體取得之敏化抗原所使用之gp130，可藉由使用歐洲專利申請公開號EP 411946所揭示之gp130基因/胺基酸序列而獲得。

亦可將gp130的基因序列插入至習知的表現載體系統而將其轉形至適當的宿主細胞後，由該宿主細胞中或由培養上清液以習知的方法精製目的之gp130蛋

白質，將該精製gp130蛋白質使用作為敏化抗原。再者，亦可使用表現gp130的細胞或gp130但白質與其他蛋白質的融合蛋白質作為敏化抗原。

【0021】 作為以敏化抗原使其免疫之哺乳動物，並無特別限定者，較佳考慮與使用於細胞融合的親代細胞的適合性而予以選擇，使用一般的齧齒類動物，例如，小鼠、大鼠、倉鼠等。

敏化抗原對動物的免疫，以習知的方法進行。例如，作為一般的方法，藉由將敏化抗原注射至哺乳動物的腹腔內或皮下而進行。具體而言，敏化抗原以PBS（磷酸鹽-緩衝鹽水）或生理食鹽水等稀釋為適當量，經懸濁之物根據期望而適量混合通常的佐劑，例如，弗氏完全佐劑，乳化後，對哺乳動物每4至21日數次投藥為較佳。再者，敏化抗原免疫時可使用適當的擔體。

依此方式免疫，確認血清中所期望的抗體濃度上升後，由哺乳動物取出免疫細胞，進行細胞融合。作為進行細胞融合的較佳免疫細胞，特別可列舉脾臟細胞。

【0022】 作為與前述免疫細胞融合的另一親代細胞之哺乳動物的骨髓瘤細胞，既有的習知各種細胞株，例如，適宜使用P3X63Ag8.653(Kearney, J. F. et al. J. Immunol. (1979) 123, 1548-1550)、P3X63Ag8U.1(Current Topics in Microbiology and Immunology (1978) 81, 1-7)、NS-1(Kohler, G. and Milstein, C. Eur. J. Immunol. (1976) 6, 511-519)、MPC-11(Marguilles, D. H. et al., Cell (1976) 8, 405-415)、SP2/0(Shulman, M. et al. Nature (1978) 276, 269-270)、FO(de St. Groth, S. F. et al., J. Immunol. Methods (1980) 35, 1-21)、S194(Trowbridge, I. S. J. Exp. Med. (1978) 148, 313-323)、R210(Galfre, G. et al., Nature (1979) 277, 131-133)等。

【0023】 前述免疫細胞與骨髓瘤細胞的細胞融合可根據基本上為習知的方法，例如，米爾斯坦等人的方法(Kohler, G. and Milstein, C, Methods (1981) 73, 3-46)等而進行。

更具體而言，前述融合細胞係例如，於細胞融合促進劑的存在下於通常的營養培養液中實施。作為融合促進劑，例如使用聚乙二醇(PEG)、仙台病毒(HVJ)等，進一步地如所期望的为了提高融合效率，亦可添加使用二甲基亞碲等輔助劑。

【0024】 免疫細胞與骨髓瘤細胞的使用比例，例如，相對於骨髓瘤細胞使免疫細胞為1至10倍較佳。作為使用於前述細胞融合之培養液，例如，適合於前述骨髓瘤細胞株增殖的RPM1640培養液、MEM培養液之外，可使用於該種細胞培養中所使用之通常培養液，再者，亦可併用胎牛血清(FCS)等血清補助液。

【0025】 細胞融合係將前述免疫細胞與骨髓瘤細胞與規定量於前述培養液中充分混合，以預先加溫至37°C的PEG溶液，例如，平均分子量1000至6000左右的PEG溶液，通常以30至60%(w/v)的濃度添加，混合而使目的之融合細胞(融合瘤)形成。接著，藉由逐次添加適當的培養液，離心去除上清液的重複操作而可去除對於融合瘤的生長不佳的細胞融合劑等。

該融合瘤係藉由以通常的選擇培養液，例如，HAT培養液(包含次黃嘌呤、氨基蝶呤及胸苷的培養液)培養而選擇。於該HAT培養液之培養，係持續目的之融合瘤以外的細胞(非融合細胞)為死亡的充分時間，通常為數日至數週間。亦即，實施通常的連續稀釋法，進行產生目的之抗體的融合瘤的篩選及選殖。

【0026】 再者，於人類以外的動物以抗原免疫可獲得上述融合瘤之外，將淋巴球於in vitro以所期望的抗原蛋白質或抗原表現細胞敏化，將敏化之B淋巴球，與人類骨髓瘤細胞，例如U266融合，可獲得對於所期望的抗原或抗原表現細胞具有結合活性的所期望的人類抗體(參照日本專利特公平1-59878)。進一步地，亦可對具有人類基因全系統的基因轉殖動物投藥抗原或抗原表現細胞，根據前述方法取得所期望的人類抗體(參照國際專利申請公開號WO 93/12227、WO 92/03918、WO94/02602、WO 94/25585、WO 96/34096、WO 96/33735)。

藉此所製作的產生單株抗體的融合瘤，可於通常的培養液中繼代培養，或可於液態氮中長期保存。

【0027】 由該融合瘤取得單株抗體，係採用將該融合瘤依據通常的方法培養，可得其培養上清液的方法，或將融合瘤投藥至與其有適合性的哺乳動物而使其增殖，可獲得其腹水的方法。前者的方法係適合於獲得高純度的抗體，另一方面，後者的方法係適合於抗體的大量生產。

例如，產生抗IL-6受體抗體的融合瘤的製作，可藉由日本專利特開平3-139293所揭示的方法進行。可進行產生PM-1抗體的融合瘤注入BALB/c小鼠的腹腔內獲得腹水，由該腹水精製PM-1抗體的方法，與將本融合瘤以適當的培養基，例如，含有10%胎牛血清、5%BM-Condimed H1(Boehringer Mannheim製)之RPMI1640培養基，融合瘤SF培養基(GIBCOL-BRL製)，PFHM-II培養基(GIBCOL-BRL製)等培養，由該培養上清液精製PM-1的方法。

【0028】 本發明中，作為單株抗體，可使用由融合瘤選殖抗體基因，組裝至適當的載體，將其導入至宿主，使用基因重組技術所產生之重組型抗體（例如，參照Borrebaeck C. A. K. and Larrick J. W. THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1999）。

具體而言，目的之產生抗體的細胞，例如自融合瘤，藉由單離編碼抗體的可變(V)區的mRNA。mRNA的單離，藉由習知的方法，例如，梯度超離心法(Chirgwin, J. M. et al., Biochemistry (1979) 18, 5294-5299)、AGPC法(Chomczynski, P. et al., Anal. Biochem. (1987) 162, 156-156)等調製全RNA，使用mRNA Purification Kit(Pharmacia製)等調製mRNA。再者，藉由使用QuickPrep mRNA Purification Kit(Pharmacia製)可直接調製mRNA。

【0029】 由所得mRNA使用反轉錄酵素合成抗體V區域的cDNA。cDNA的

第 12 頁，共 35 頁(發明說明書)

15296X1AAPTWF

合成可使用AMV Reverse Trranscription First-strand cDNA Synthesis Kit等進行。再者，進行cDNA的合成及擴增時，可使用5'-AmpliFINDER RACE Kit(Clontech製)以及PCR使用之5'-RACE法(Frohman, M. A. et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA(1988)85, 8998-9002；Belyavsky, A. et al., Nucleic Acids Res. (1989)17, 2919-2932)。由所得之PCR產物精製目的之DNA片段，與載體DNA連結。進一步地，藉此製作重組載體，導入至大腸菌等選擇選殖株調製所期望的重組載體。目的之DNA的鹼基序列，藉由習知的方法，例如，二去氧(dideoxy)法而確認。

獲得編碼目的之抗體的V區域的DNA，將其與編碼所期望的抗體恆定區（C區域）的DNA連結，將其組裝至表現載體。又，編碼抗體V區域的DNA，亦可組裝至包含抗體C區域的DNA的表現載體。

【0030】 製造本發明中所使用抗體時，如後述方式將抗體基因組裝至表現調控區域，例如，增強子、啟動子的調控下而表現之表現載體。其次，藉由該表現載體轉形宿主細胞，可使抗體表現。

【0031】 本發明中，作為使相對於人類的異種抗原性降低等目的，可使用經人為改變的基因重組型抗體，例如，嵌合(Chimeric)抗體、人源化(Humanized)抗體、人類(Human)抗體。該等改變抗體，可使用已知的方法製造。

【0032】 嵌合抗體，可藉由將前述所得之編碼抗體V區域的DNA與編碼人類抗體C區域的DNA連結，將其組裝至表現載體後導入至宿主而使其產生(參照歐洲專利申請公開號EP 125023、國際專利申請公開號WO 92-19759)。使用該已知的方法，可獲得對本發明有用的嵌合抗體。

【0033】 人源化抗體，亦稱為重構型(reshaped)人類抗體或人類型化抗體，係將人類以外的哺乳動物，例如小鼠抗體的互補性決定區域(CDR)移植至人類抗體的互補性決定區域者，其一般性的基因重組手法亦為已知（參照歐洲專利申請公開號EP 125023，國際專利申請公開號WO 92-19759）。

具體而言，將小鼠抗體的CDR與人類抗體的框架區域(FR ; framework region)連結的方式所設計的DNA序列，由在末端具部分有重疊部分的方式製作數個寡核苷酸，經由PCR法合成。所得DNA與編碼人類抗體C區域的DNA連結，之後，組裝至表現載體，藉由將其導入至宿主使其產生而獲得（參照歐洲專利申請公開號EP 239400，國際專利申請公開號WO 92-19759）。

經由CDR連結人類抗體的FR，係選擇互補性決定區域為形成良好的抗原結合部位者。視需要，亦可以重構型人類抗體的互補性決定區域係形成適當的抗原結合部位的方式，置換抗體可變區域的框架區域的胺基酸(Sato, K. et al., Cancer Res. (1993) 53, 851-856)。

【0034】 嵌合抗體、人源化抗體中，係使用人類抗體C區域。作為人類抗體C區域，可列舉C γ ，例如，可使用C γ 1、C γ 2、C γ 3或C γ 4。再者，為了改善抗體或其產生之安定性，亦可修飾人類抗體C區域。

嵌合抗體係由源自人類以外的哺乳動物抗體的可變區域與源自人類抗體的C區域所構成，而人源化係由源自人類以外的哺乳動物的互補性決定區域與源自人類的框架區域及C區域所構成，由於二者於人類體內之抗原性降低，作為本發明所使用之抗體是有用的。

【0035】 作為本發明所使用之人源化抗體的較佳具體例，可列舉人源化PM-1抗體（參照國際專利申請公開號WO 92-15759）。

再者，作為人類抗體的取得方法，除了前文所述的方法之外，亦已知使用人類抗體庫，經由重複篩選(panning)取得人類抗體的技術。例如，可將人類抗體的可變區域作為單鏈抗體(scFv)經由噬菌體表現法表現於噬菌體表面，選擇結合至抗原的噬菌體。只要解析所選擇之噬菌體的基因，可決定編碼結合至抗原的人類抗體的可變區域的DNA序列。清楚明白結合至抗原的scFv的DNA序列的話，可製作包含該序列之適當的表現載體，取得人類抗體。該等方法已為周知，

可參照WO 92/01047、WO 92/20791、WO 93/06213、WO 93/11236、WO 93/19172、WO 95/01438、WO 95/15388。

【0036】 如前述方式所構築的抗體基因，可經由習知的方法表現。使用哺乳類細胞時，可經由常用的有用啟動子、表現抗體基因、與其3'下游側的多A信號經功能性結合的DNA或包含其之載體而表現。例如啟動子/增強子。可列舉人類巨細胞病毒前期啟動子/增強子(human cytomegalovirus immediate early promoter/enhancer)。

再者，作為其他之本發明所使用之抗體表現中可使用啟動子/增強子，亦可使用反轉錄病毒、多瘤病毒、腺病毒、猿猴空泡病毒40(SV40)等病毒的啟動子/增強子與人類延伸因子1 α (HEF1 α)等源自哺乳動類細胞的啟動子/增強子。

例如，使用SV40啟動子/增強子的情況，根據Mulligan等人的方法(Mulligan, R. C. et al., Nature (1979) 277, 108-114)，再者，使用HEF1 α 啟動子/增強子的情況，根據Mizushima等人的方法(Mizushima, S. and Nagata, S. Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322)而可容易地實施。

【0037】 大腸菌的情況，可使常用之有用的啟動子、抗體分泌用的信號序列、表現的抗體基因功能性結合而使其表現。例如作為啟動子，可列舉lacZ啟動子、araB啟動子。使用lacZ啟動子的情況，可根據Ward等人的方法(Ward, E. S. et al., Nature (1989) 341, 544-546；Ward, E. S. et al., FASEB J. (1992) 6, 2422-2427)，使用araB啟動子的情況，可根據Better等人的方法(Better, M. et al., Science (1988) 240, 1041-1043)。

作為抗體分泌用的信號序列，使其產生於大腸菌的週質(epiplasm)的情況，可使用pelB信號序列(Lei, S. P. et al J. Bacteriol. (1987) 169, 4379-4383)。分離經產生至週質的抗體後，適當地重摺疊(refold)抗體的構造而使用（例如，參照WO 96/30394）。

【0038】 作為複製起源，可使用源自SV40、多瘤病毒、腺病毒、牛乳突病毒(BPV)等者，再者，為了宿主細胞中基因套數擴增，表現載體可包含作為選擇標記之類胺基糖苷磷酸轉移酶(APH)基因、胸苷激酶(TK)基因、大腸菌'黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(Ecogpt)基因、二氫葉酸還原酵素(dhfr)基因等。

【0039】 為了本發明所使用之抗體的製造，可使用任意的產生系統。抗體製造用的產生系統，有in vitro與in vivo產生系統。作為in vitro的產生系統，可列舉使用真核細胞的產生系統與使用原核細胞的產生系統。

【0040】 使用真核細胞的情況，有使用動物細胞、植物細胞或真菌細胞的產生系統。作為動物細胞，已知(1)哺乳類細胞，例如，CHO、COS、骨髓瘤、BHK（倉鼠胎腎）、HeLa、Vero等，(2)兩棲類細胞，例如，非洲爪蟾卵母細胞，或(3)昆蟲細胞，例如，sf9、sf21、Tn5等。作為植物細胞，已知源自菸草(Nicotiana tabacum)的細胞，亦可將此為癒創組織(callus)培養。作為真菌細胞，已知酵母，例如，酵母菌(Saccharomyces)屬，例如釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)、絲狀菌，例如，麴黴菌(Aspergillus)屬，例如黑黴菌(Aspergillus niger)等。

【0041】 使用原核細胞的情況，有使用細菌細胞的產生系統。作為細菌細胞，已知大腸菌(E. coli)、枯草桿菌。

【0042】 於該等細胞中，經由轉形導入目的之抗體基因，藉由in vitro培養經轉形的細胞可獲得抗體。培養係根據習知的方法進行。例如，作為培養液，可使用DMEM、MEM、RPMI1640、IMDM，亦可併用胎牛血清(FCS)等血清輔助液。再者，藉由將經導入抗體基因的細胞移入動物的腹腔等，亦可於in vivo產生抗體。

【0043】 另一方面，作為in vivo的產生系統，可列舉使用動物的產生系統與使用植物的產生系統。使用動物的情況，有使用哺乳類動物、昆蟲的產生系統。

作為哺乳動物，可使用山羊、豬、綿羊、小鼠、牛等(Vicki Glaser, SPECTRUM Niotechnology Appliocation, 1993)。再者，作為昆蟲，可使用蠶。使用植物的情況，例如可使用菸草。

抗體基因導入至該等動物或植物，於動物或植物的體內產生抗體、回收。例如，將抗體基因插入至編碼如山羊 β 酪蛋白之固有產生於乳汁中之蛋白質的基因中間，而調製作為融合基因。將包含經插入抗體基因的融合基因的DNA片段注入至山羊胚胎，將該胚胎導入至雌性山羊。由接受胚胎的山羊所生的基因轉殖山羊或其後代所產生的乳汁可獲得所期望的抗體。為增加包含由基因轉殖山羊產生所期望的抗體的乳剂量，亦可於基因轉殖山羊使用適宜的激素(Ebert, K. M. et al., Bio/Technology (1994) 12, 699-702)。

再者，使用蠶的情況，以經插入目的之抗體基因的棒狀病毒感染蠶，可由該蠶的體液獲得所期望的抗體(Waeda, S. et al., Nature (1985) 315, 592-594)。再者，使用菸草的情況，將目的之抗體基因插入至植物表現用載體，例pMON530，將該載體導入如根瘤農桿菌(*Agrobacterium tumefaciens*)之細菌。將該細菌感染菸草，例如菸草(*Nicotiana tabacum*)，由本菸草葉可獲得所期望的抗體(Julian, K. – C. Ma et al., Eur. J. Immunol. (1994)24, 131-138)。

【0044】 如上所述，以in vitro或in vivo的產生系統產生抗體的情況，可將編碼抗體重鏈（H鏈）或輕鏈（L鏈）的DNA分別組裝至表現載體而同時使其轉形宿主，或者亦可將編碼H鏈或L鏈的DNA組裝至單一的表現載體，使其轉形宿主（參照國際專利申請公開號WO 94/11523）。

【0045】 本發明所使用之抗體，以可適合使用於本發明為限，可為抗體的片段與其修飾物。例如，作為抗體的片段，可列舉Fab、F(ab')₂、Fv或H鏈與L鏈的Fv以適當的連結子(linker)連結之單鏈Fv(scFv)。

具體而言，抗體以酵素，例如，木瓜酵素(papain)、胃蛋白酶(pepsin)處理而

生成抗體片段，或構築編碼該等抗體片段之基因，將其導入至表現載體後，以適當的宿主細胞使其表現（例如，參照Co, M. S. et al., *I. Immunol.* (1994) 152, 2968-2976，Better, M. & Horwitz, A. H. *Methods in Enzymology* (1989) 178, 476-496，Plueckthun, A. & Skerra, A. *Methods in Enzymology* (1989) 178, 497-515，Lamoyi, E. *Methods in Enzymology* (1989) 121, 652-663)，Rousseaux, J. et al., *Methods in Enzymology* (1989) 121, 663-66，Bird, R. E. et al., *TIBTECH* (1991) 9, 132-137）。

【0046】 scFv可藉由連結抗體的H鏈V區域與L鏈V區域而獲得。該scFv中，H鏈V區域與L鏈V區域係經由連結子，較佳為肽連結子連結(Huston, J. S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1988) 85, 5879-5883)。scFv之H鏈V區域及L鏈V區域，可為源自作為上述抗體所記載者之任一者。作為連結V區域之肽連結子，例如使用由胺基酸12至19個殘基的任一單鏈肽。

【0047】 編碼scFv的DNA，可藉由將編碼前述抗體的H鏈或H鏈V區域的DNA，以及編碼L鏈及L鏈V區域的DNA作為模板，使用其兩端規定的引子對經由PCR法擴增該等序列之中編碼所期望的胺基酸序列的DNA部分，之後組合使各H鏈、L鏈連結之規定的引子對擴增編碼肽連結子部分的DNA及其兩端而獲得。

再者，一旦製作編碼scFv的DNA，可根據慣用方法獲得含有該DNA之表現載體，以及經表現載體轉形之宿主，再者，根據慣用方法使用該宿主，可獲得scFv。

該等抗體的片段，可與前述同樣方式取得該基因使其表現，經由宿主使其產生。本發明之「抗體」亦包含該等抗體的片段。

【0048】 作為抗體的修飾物，可使用與聚乙二醇(PEG)等各種分子結合的抗體。本發明之「抗體」亦包含該等抗體修飾物。要得到這樣的抗體修飾物，

可藉由於所得抗體施行化學性修飾而獲得。該等方法已於此項技術領域中確立。

【0049】 如前述方式所產生、表現的抗體，可由細胞內外、宿主均一地分離而精製。本發明中所使用抗體的分離、精製可經由親和層析進行。作為親和層析所使用的管柱，例如，可列舉蛋白質A管柱、蛋白質G管柱。作為蛋白質A管柱使用的擔體，例如，可列舉HyperD、POROS、Spharose F.F.等。此外，可使用通常蛋白質中所使用之分離、精製方法，並無任何特別限定。

例如，適宜選擇、組合上述親和層析以外的層析、過濾、超過濾、鹽析、透析等，可分離、精製本發明中所使用之抗體。作為層析，例如，可列舉離子交換層析、疏水層析、凝膠過濾等。該等層析可適用於HPLC(高效液相層析(High performance liquid chromatography))。再者，亦可使用逆向HPLC(reverse phase HPLC)。

【0050】 上述所得抗體的濃度測定可經由吸光度的測定或ELISA等而進行。亦即，經由吸光度的測定的情況，以PBS(-)適當稀釋後，測定280nm的吸光度，以1mg/ml作為1.35OD算出。再者，經由ELISA的情況可如以下的方式測定。亦即，以0.1M碳酸氫鹽緩衝液(pH9.6)稀釋山羊抗人類IgG (TAG製)為1μg/ml，添加100μl至96孔盤(Nunc製)，於4℃培養一夜，固相化抗體。封閉(block)後，添加100μl之經適宜稀釋之本發明中所使用的抗體或包含抗體的樣品，或作為標準品的IgG(CAPPEL製)，於室溫培養1小時。

【0051】 洗淨後，添加100μl之經5000倍稀釋的鹼性磷酸酶標識抗人類IgG(BIO SOURCE製)，於室溫培養1小時。洗淨後，加入受質溶液培養後，使用MICROPLATE READER Model 3550(Bio-Rad製)測定450nm的吸光度，算出目的抗體的濃度。

【0052】 本發明所使用之IL-6變異體，係具有與IL-6受體的結合活性，且不傳遞IL-6生物學活性的物質。亦即，IL-6變異體對於IL-6受體為與IL-6競爭性

結合，但由於不傳遞IL-6的生物學活性，阻斷來自IL-6的信號傳遞。

【0053】 IL-6變異體係經由置換IL-6的胺基酸序列的胺基酸殘基，導入變異而製作。雖然不論IL-6變異體原本之IL-6其來源，但考慮抗原性等，較佳為人類IL-6。

具體而言，IL-6的胺基酸序列使用習知的分子模型程式，例如WHATIF(Vriend et al., J. Mol. Graphics (1990) 8, 52-56)預測其二級結構，進一步地經由評估置換胺基酸殘基對於全體的影響來進行。決定適當的置換胺基酸殘基後，以包含編碼人類IL-6基因的鹼基序列的載體作為模板，經由通常進行的PCR法而置換胺基酸的方式而導入變異，可獲得編碼IL-6變異體的基因。必要時將其組裝至適當的表現載體，可依據前述重組型抗體的表現、產生及精製方法獲得IL-6變異體。

作為IL-6變異體的具體例，揭示於Brakenhoff et al., J. Biol. Chem. (1994) 269, 86-93及Savino et al., EMBO J. (1994) 13, 1357-1367、WO 96-18648、WO 96-17869。

【0054】 本發明中所使用之IL-6部分肽或IL-6受體部分肽，係各具有與IL-6受體或IL-6的結合活性，且不傳遞IL-6生物學活性的物質。亦即，IL-6部分肽或IL-6受體部分肽係與IL-6受體或IL-6結合，藉由捕捉這些而特異性地抑制IL-6對IL-6受體的結合。其結果，由於不傳遞IL-6的生物學活性，阻斷來自IL-6的信號傳遞。

【0055】 IL-6部分肽或IL-6受體部分肽，係由在IL-6或IL-6受體的胺基酸序列中之IL-6與IL-6受體結合相關區域的一部分或全部的胺基酸序列構成的胜肽。該等胜肽通常由10至80個，較佳為20至50個，更佳為20至40個胺基酸殘基所構成。

【0056】 IL-6部分胜肽或IL-6受體部分胜肽，係於IL-6或IL-6受體的胺基酸序列中，特定IL-6與IL-6受體的及和相關區域，該經特定之區域的一部分或全

部的胺基酸序列為基準，經由通常已知的方法，例如基因工程學的手法或胜肽合成法而可製作。

【0057】 經由基因工程學的手法製作IL-6部分胜肽或IL-6受體部分胜肽時，將編碼所期望的胜肽的DNA序列組裝至表現載體，可依據前述重組型抗體的表現、產生及精製方法獲得。

【0058】 IL-6部分胜肽或IL-6受體部分胜肽經由胜肽合成法製作時，可使用胜肽合成中通常使用的方法，例如固相合成法或液相合成法。

具體而言，亦可依據「續醫藥品的開發 第14卷 肽合成（監修：矢島治明，廣川書店，1991年）」記載的方法進行。作為固相合成法，例如使用以合成於有機溶劑為不溶性的支持體的方式使對應於胜肽C末端的胺基酸結合， α -胺基及側鏈官能基以適當的保護基保護的胺基酸，由C末端向N末端方向的順序為1的胺基酸使其逐個縮合的反應，以及使經結合於樹脂上的胺基酸或胜肽的 α -胺基的該保護基脫離的反應，交互重複而使胜肽鏈伸長的方法。固相肽合成法，依據所使用之保護基大致分類為Boc法及Fmoc法。

【0059】 此方式之合成目的肽後，進行脫保護反應及由胜肽鏈的支持體之切斷反應。與胜肽鏈的切斷反應中，於Boc法通常可使用氟化氫或三氟甲磺酸，於Fmoc法通常可使用TFA。於Boc法，例如於氟化氫中將上述保護胜肽樹脂於苯甲醚的存在下處理。其次，進行保護基的脫離及由支持體的切斷而回收肽。經由將其冷凍乾燥，可得粗製肽。另一方面，於Fmoc法，例如可於TFA中與上述同樣方式進行脫保護反應及肽鏈由支持體的切斷反應。

【0060】 所得粗製肽，可經由適用之HPLC分離、精製。在其溶出時，使用蛋白質的精製中通常使用之水-乙腈系溶劑於最適條件下進行即可。分取相當於所得層析分布的波峰之分液，將其冷凍乾燥。關於藉此所精製之肽分液，經由以質譜分析之分子量解析、胺基酸組成分析、或胺基酸序列解析等而鑑定。

IL-6 部分胜肽及 IL-6 受體部分肽的具體例，揭示於日本專利特開平 2-188600、特開平 7-324097、特開平 8-311098 及美國專利公報 US5210075。

【0061】 使用於本發明之抗體，亦可為經與聚乙二醇(PEG)、放射性物質、毒素等各種分子結合的接合(conjugate)抗體。該等接合抗體可藉由對所得抗體施用化學性修飾而獲得。又，抗體的修飾方法已於此項技術領域中確立。本發明之「抗體」亦包含該等接合抗體。

【0062】 本發明之「IL-6 相關疾病」，為 IL-6 相關的疾病，例如可列舉類風濕性關節炎、幼年性特發性關節炎、全身型幼年性特發性關節炎、卡斯爾曼(Castleman)症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、狼瘡腎炎、克隆氏症、淋巴瘤(Lymphoma)、潰瘍性大腸炎、貧血、血管炎、川崎氏症、史迪爾氏(Still)症、澱粉樣沉積症、多發性硬化症、移植、老年黃斑部病變、僵直性脊椎炎、乾癬、乾癬性關節炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、IgA 腎病、變形性關節病、氣喘、糖尿病性腎病、GVHD、子宮內膜炎、肝炎(NASH)、心肌梗塞、動脈硬化、敗血症、骨質疏鬆症、糖尿病、多發性骨髓瘤、前列腺癌、腎癌、非何杰金氏 B 細胞淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphoma)、胰癌、肺癌、食道癌、大腸癌、癌惡病質、癌神經浸潤、心肌梗塞、近視性脈絡膜血管新生、特發性脈絡膜血管新生、葡萄膜炎、慢性甲狀腺炎、延遲性過敏症、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、間皮瘤、多發性肌炎、皮膚肌炎、泛葡萄膜炎、前部葡萄膜炎、中間部葡萄膜炎、鞏膜炎、角膜炎、眼窩炎症、視神經炎、糖尿病視網膜症、增殖水晶體視網膜症、乾眼症、術後炎症、視神經脊髓炎、重症肌無力症、或肺高血壓症等。

【0063】 本發明之「通常間隔投藥」，可列舉該醫藥品（本發明之醫藥組成物）中通常使用之投藥間隔，例如可列舉仿單等「以後，以 4 週的間隔進行投藥」所記載的方式，穩定的投藥為主所記載的投藥間隔。作為本發明之通常間隔投藥，雖無特別限定，例如可列舉 1 日至 24 週，較佳為 2 週至 8 週，更佳為 3 至 5

週，再佳為4週。通常投藥間隔亦可具有一定的間隔寬度。

【0064】 本發明之「通常投藥量」，可列舉該醫藥品（本發明之醫藥組成物）中通常使用之投藥量，例如可列舉仿單等「通常，每1 kg體重每次的投藥量為8 mg」所記載的方式，通常投藥為主所記載的投藥量。作為本發明之通常投藥量，雖無特別限定，例如可列舉每1次的投藥，IL-6抑制劑相當於每1kg體重為2至20 mg（2至20 mg/kg），或IL-6抑制劑為50至800 mg，可列舉較佳為IL-6抑制劑相當於每1 kg體重為2至8 mg(2至8 mg/kg)，或IL-6抑制劑為80至160 mg，可列舉再佳為IL-6抑制劑相當於每1 kg體重為8 mg(8 mg/kg)，或IL-6抑制劑為120 mg。

【0065】 本發明之「短間隔投藥期間」，意指為了壓抑因免疫源性之抗藥物抗體的生成，對藥物（本發明之醫藥組成物）用來誘導免疫耐受的投藥期間。本發明之短間隔投藥期間經由以與通常投藥量為相同的投藥量且以較通常間隔更短的間隔複數次投藥的期間，只要為免疫耐受受到誘導的期間則無特別限定，較佳為自初次投藥起1至8週，更佳最初次投藥起4週。與通常投藥量相同的投藥量，亦包含與經投藥通常投藥量時呈現同程度的IL-6抑制劑的血中濃度的情況。比通常投藥間隔更短的間隔，只要為比通常投藥間隔更短的期間則無特別限定，較佳為通常投藥間隔的一半的期間，例如通常投藥間隔為4週的情況，則為2週。例如，短間隔投藥其間亦可為具有一定間隔寬度，例如亦可為1至2週。複數次投藥，意指包含初次投藥為2次以上的投藥，較佳為包含初次投藥為2至5次，更佳為包含初次投藥為3次。免疫耐受是否經誘導可經由抗藥物抗體的產生是否受到壓抑而判斷。

【0066】 本發明之「通常投藥」，意指該醫藥品（本發明之醫藥組成物）中通常所使用之投藥，例如以上述之「通常投藥量」、「通常投藥間隔」投藥。

【0067】 作為本發明之「IL-6受體抗體」的較佳例，可列舉人源化抗IL-6受體-IgG1抗體之托西珠單抗，以及進行托西珠單抗的可變區域及恆定區域的改

變的人源化抗IL-6受體抗體，具體而言可列舉包含具有序列編號: 1之序列的重鏈可變區域及具有序列編號: 2之序列的輕鏈可變區域的抗體。更佳地，為包含具有序列編號: 3之序列的重鏈(SA237的重鏈)及具有序列編號: 4之序列的輕鏈(SA237的輕鏈)的抗體。特佳為SA237。

【0068】 該等抗體可根據，例如WO 2010/35769、WO 2010/107108、WO 2010/106812等所揭示的方法取得。具體而言，可基於上述IL-6受體抗體的序列，使用所屬技術領域中具有通常知識者習知的基因重組技術而製作（例如，參照Borrebaeck CAK and Larrick JW, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990）。重組型抗體，可將編碼其之DNA由融合瘤或產生抗體的敏化淋巴球等抗體產生細胞選殖，組裝至適當的載體，將其導入宿主（宿主細胞）而使其產生。

【0069】 該等抗體的分離、精製，只要使用通常抗體的精製中所使用的分離、精製方法即可，並無任何限定。例如，可適宜選擇、組合層析管柱、過濾、超過濾、鹽析、溶劑沉澱、溶劑萃取、蒸餾、免疫沉澱、SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳、等電點電泳、透析、再結晶等分離、精製抗體。

【0070】 本發明中，通常投藥期間係由短間隔投藥期間的最後投藥開始。亦即，從短間隔投藥期間的最後投藥歷經通常投藥間隔後，進行通常投藥期間的最初投藥。

【0071】 本發明之醫藥組成物，較佳係於短間隔投藥期間中自初次投藥以1至3週間隔並以2至5次與通常投藥量相同的投藥量來投藥IL-6抑制劑後，自短間隔投藥期間的最後投藥以2至8週間隔、以通常投藥量之每次50至800 mg的IL-6抑制劑進行投藥的醫藥組成物，更佳為於短間隔投藥期間自初次投藥以2週間隔、將SA237以與通常投藥量相同的投藥量投藥3次（亦即於0週、2週、4週投藥）後，自短間隔投藥期間的最後投藥以8週間隔（亦即，自短間隔投藥期間的初次

投藥以12週、20週、28週之8週間隔持續)、以通常投藥量之每次120 mg的SA237進行投藥的通常投藥之醫藥組成物。

【0072】 關於IL-6抑制劑的較佳投藥計畫表,亦可一邊觀察病狀的觀察及血液檢查值的動向,一邊調整延長適宜投藥間隔等。

【0073】 治療或預防目的所使用之本發明的醫藥組成物,根據需要,可混合調製適當的藥學上所容許的擔體、媒介物等,作成冷凍乾燥製劑或溶液製劑。作為適當的藥學上所容許的擔體、媒介物,例如,可列舉滅菌水或生理食鹽水、安定劑、賦形劑、抗氧化劑(抗壞血酸等)、緩衝劑(磷酸、檸檬酸、組胺酸、其他有機酸等)、防腐劑、界面活性劑(PEG、Tween等)、螯合劑(EDTA等)、結合劑等。再者,亦可包含其他的低分子量多肽、血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白等蛋白質,甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、麩胺酸、天冬胺酸、甲硫胺酸、精胺酸及離胺酸等胺基酸,多糖及單糖等之糖類與碳水化合物,甘露醇及山梨醇等之糖醇。作為注射用水溶液的情況,例如亦可併用生理食鹽水、包含葡萄糖與其他輔助劑的等張液、例如,可列舉D-山梨醇、D-甘露糖、D-甘露醇、氯化鈉等,適當的溶解輔助劑,例如醇(乙醇等)、多元醇(丙二醇、PEG等)、非離子性界面活性劑(聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、波洛姆-188、HCO-50)。再者,藉由於製劑中混合透明質酸酶(hyaluronidase),可將更大液量進行皮下投藥(Expert Opin Drug Deliv. 2007 Jul;4(4): 427-40)。再者,本發明之醫藥組成物亦可預先填入至注射筒。又,溶液製劑可根據WO 2011/09088記載的方法製作。

【0074】 再者,根據需要本發明之醫藥組成物也可封入微膠囊(羥甲基纖維素、明膠、聚[甲基丙烯酸甲酯]等微膠囊),作成膠體藥物遞送系統(微脂體、白蛋白微球體、微乳化物、奈米粒子及奈米膠囊等))(參照“Ramington's Pharmaceutical Science 16th edition”, Oslo Ed. (1980)等)。進一步地,將藥劑作成緩釋性藥劑的方法亦為習知,本發明之醫藥組成物可適用(Langer et al., J.

Biomed. Mater. Res. 15: 267-277 (1981); Langer, Chemtech. 12: 98-105 (1982); 美國專利第3,773,919號; 歐洲專利申請公開(EP)第58,481號; Sidman et al., Biopolymers 22: 547-556 (1983); EP第133,988號)。

【0075】 本發明之醫藥組成物的投藥，可經由任意的合適途徑投藥至患者。例如，作為濃注劑(bolus)或歷經一定期間之持續注入而藉由靜脈內、肌肉內、腹腔內、腦脊髓內、經皮、皮下、關節內、舌下、滑液內、經口、吸入、局部或外用之途徑投藥至患者。較佳為靜脈內或皮下投藥。

【0076】 又，本說明書中所引用之全部先前文獻，以參照方式併入本文。

實施例

【0077】 以下，雖藉由實施例具體地說明本發明，但本發明不限制為該等實施例。

【0078】 實施例1：IL-6抑制劑的調整

專利文獻(WO 2010/035769)所揭示之IL-6受體抗體之SA237（包含專利文獻WO 2010/035769中之具有序列編號: 26（本說明書中為序列編號: 3）的序列的重鏈及具有序列編號: 29（本說明書中為序列編號: 4）的序列的輕鏈的抗體），以前述專利文獻所揭示的方法製作。使用所得抗體，依據專利文獻WO 2011/09008所揭示的方法調整作為皮下投藥製劑。

【0079】 實施例2：日本人及白人的健康成人男性為對象之經由單次皮下投藥的試驗（SA001JP試驗）

確認將SA237皮下投藥至對象之日本人及白人健康成人男性時的安全性、耐受性、藥物動態及生物利用率。本試驗中，對48例的日本人實施SA237的皮下或點滴靜脈內投藥，對24例的白人實施SA237的皮下投藥。24例的SA237單次投藥時的安全性及耐受性大致良好。60 mg及120 mg的皮下投藥時的絕對生物利用率分別為64.6%及69.4%。經SA237投藥之72例中的39例中確認抗SA237抗體的產

生。

【0080】 實施例3：日本人的類風濕性關節炎患者為對象之經由重複皮下投藥之非盲檢平行群間比較試驗（SA-105JP試驗）

滿足以下基準的患者作為受驗者

(1) 根據美國風濕症學會(ACR)之1987年分類基準經診斷為類風濕性關節炎(RA)的患者

(2) RA的罹病期間為6個月以上的患者

(3) 試驗藥投藥開始前2週以內的檢查中之CRP（C反應性蛋白質）超過正常基準值上限的患者

(4) 同意書取得時的年齡為20歲以上的患者

(5) 以書面由本人取得受試參加同意的患者

(6) 試驗藥投藥開始前16週以後未實施經由MTX（滅殺除癌(methotrexate)）治療的患者

(7) 試驗藥投藥開始前12週以後（經實施標準的考來烯胺(cholestyramine)療法或經由活性碳之藥劑去除的情況中，為試驗藥投藥開始前4週以後）未實施經由來氟米德(leflunomide)治療的患者

(8) 試驗藥投藥開始前4週以後未實施經由上述以外的DMARD或免疫抑制劑的治療的患者

(9) 試驗藥投藥開始前2週以後未實施潑尼松隆(prednisolone)換算每日超過10 mg的治療的患者

【0081】 依據中央登錄法隨機配置3群組（群組A、B、C），實施非盲檢平行群間比較試驗（參照表1）。配置時以體重作為因子，本試驗包含主要評估期間、繼續投藥期間及後觀察期間。

主要評估期間中，SA237 120 mg於0、2、4週投藥，8週以後群組A、B、C

第 27 頁，共 35 頁(發明說明書)

15296X1AAPTWF

分別以4週間隔投藥120、60、30 mg至16週為止，之後，實施以群組A、B、C分別血清中SA237濃度成為未達檢出界限為原則所推測之32、28、24週時為止的觀察（包含抗SA237抗體測定）。

繼續投藥期間中，SA237 120 mg於0、2、4週投藥，8週以後以4週間隔投藥120 mg至20週為止，實施至32週時為止的觀察。

再者，試驗藥係於1小瓶中填充含有120 mg之SA237的液體1.0 mL者。作為添加劑，含有L-組胺酸、L-精胺酸、L-天門冬胺酸及聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇(Polyoxyethylene (160)Polyoxypropylene(30) Glycol)，pH為5.5至6.5。

再者，投藥原則上進行對腹部的皮下投藥。

【0082】 [表1]

病例數				
	群組 A	群組 B	群組 C	合計
目標例數	10	10	10	30
登録例數	11	11	11	33
配置例	11	11	11	33
投藥例	11	11	11	33
藥物動態解析對象例	11	11	11	33
有效性解析對象集團(FAS)	11	11	11	33
有效性解析對象集團(PPS)	9	9	9	27
安全性解析對象例	11	11	11	33

【0083】 以RA患者作為對象而重複投藥SA237時的藥物動態、藥物動力學的評估、有效性(FAS對象)及安全性的研究中，成為解析對象之各群組11例，合計33例的受驗者背景為，年齡為59.0至65.0歲（各群組的中間值的範圍，以下相同），體重為50.30至57.90 kg。女性的比例高，群組A為81.8%（9/11例），群組B為90.9%（10/11例），群組C為63.6%（7/11例）。試驗藥經投藥至主要評估期間的最後為止的受驗者，群組A10/11例(90.9%)，群組B為10/11例(90.9%)以及群組C為9/11例(81.8%)，全期間（主要評估期間及繼續投藥期間）被觀察的受驗

者，群組A為10/11例(90.9%)，群組B為7/11例(63.6%)以及群組C為7/11例(63.6%)。

【0084】 (1) 藥物動態

評估方法：觀察、檢查係根據表2及表3進行觀察、檢查。無特別規定的情況係於試驗藥投藥前實施。即使既定的主要評估期間未完成，在繼續投藥期間初次投藥後或繼續投藥期間的初次投藥同日的情況，不需要實施以後的主要評估期間的觀察、檢查。又，關於試驗期間，係如以下方式定義。

主要評估期間：由試驗藥的初次投藥，以群組A、B、C分別血清中SA237濃度消失為原則所推測之32、28、24週時為止的觀察、檢查。惟，在此以前的血清中SA237濃度確認為未達檢出界限而開始繼續投藥的情況中，進行至繼續投藥期間的初次投藥前的觀察、檢查為止。

繼續投藥期間：主要評估期間的結束後，從繼續投藥的初次投藥開始日，進行至繼續投藥期間24週時的觀察、檢查為止。

後觀察期間：從繼續投藥期間的24週時的觀察、檢查結束後，進行至32週時為止。

【0085】 [表2]

觀察、檢查排程（主要評估期間）												
週	0	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32
日	1	4	8	15	29	57	85	113	141	169	197	225
容許範圍		±1	±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
SA237 投藥	●			●	●	●	●	●				
有害事項	←											→
妊娠檢查（血清或尿）	●				●	●	●	●	●	●	●	●
抗 CCP 抗體 類風濕性因子	●								●			
生命徵象	●			●	●	●	●	●	●			
體重	●								●			
心電圖	●		●						●			
胸部 X 光 （或胸部 CT）									●			
壓痛及腫脹關節數	●				●	●	●	●	●			
VAS 受驗者/醫師	●				●	●	●	●	●			
JHAQ	●				●	●	●	●	●			
CRP	●			●	●	●	●	●	●	●	●	●
ESR	●				●	●	●	●	●			
MMP-3	●				●	●	●	●	●			
血液學檢查	●			●	●	●	●	●	●			
血液凝固系檢查	●			●	●	●	●	●	●			
血液生化學檢查	●			●	●	●	●	●	●			
尿檢查	●			●	●	●	●	●	●			
補體價	●				●	●	●	●	●			
抗 SA237 抗體	●				●	●	●	●	●	●	●	●
藥物動態	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
IL-6	●			●	●	●	●	●	●			
可溶性 IL-6 受體	●			●	●	●	●	●	●	●	●	●

【0086】 [表3]

觀察、檢查排程（繼續投藥期間及後觀察期間）

週	0	0	1	2	4	8	12	16	20	24	32
日	1	4	8	15	29	57	85	113	141	169	225
容許範圍		±1	±2	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
SA237 投藥	●			●	●	●	●	●	●		
有害事項	←										→
妊娠檢查（血清或尿）	●				●	●	●	●	●	●	
抗 CCP 抗體 類風濕性因子										●	
生命徵象	●			●	●	●	●	●	●	●	
體重	●									●	
心電圖	●									●	
胸部 X 光 （或胸部 CT）										●	
壓痛及腫脹關節數	●				●	●	●	●	●	●	
VAS 受驗者/醫師	●				●	●	●	●	●	●	
JHAQ	●				●	●	●	●	●	●	
CRP	●			●	●	●	●	●	●	●	●
ESR	●				●	●	●	●	●	●	
MMP-3	●				●	●	●	●	●	●	
血液學檢查	●			●	●	●	●	●	●	●	●
血液凝固系檢查	●			●	●	●	●	●	●	●	●
血液生化學檢查	●			●	●	●	●	●	●	●	●
尿檢查	●			●	●	●	●	●	●	●	●
抗 SA237 抗體	●				●	●	●	●	●	●	●
藥物動態	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
IL-6	●			●	●	●	●	●	●	●	●
可溶性 IL-6 受體	●			●	●	●	●	●	●	●	●

【0087】 結果：本試驗中藥物動態圖顯示於圖1。血清中SA237濃度的谷值(trough value)，於主要評估期間的群組A及繼續投藥期間中，兩期間皆於4週以後幾乎固定。另一方面，主要評估前間的群組B及群組C的血清中SA237濃度為，8週時以後降低。由於無法確認8週時為止的血清中SA237濃度及AUC_{0-2w}於主要評估期間與繼續投藥期間有大的差異，1度中止SA237的投藥後即使開始再投

藥，藥物動態無變動。

【0088】 (2) 藥物動力學的評估

結果：本試驗中藥物動力學的評估圖顯示於圖2、圖3中。血清中SA237濃度保持固定的主要評估期間的群組A的8週時至20週時以及繼續投藥8週時至24週時中，血清中sIL-6R濃度幾乎維持固定。另一方面，主要評估期間的群組B及群組C的8週時以後，伴隨SA237濃度的降低，IL-6抑制的PD標記之血清中sIL-6R濃度降低。

主要評估期間的IL-6抑制的PD標記之CRP，於群組A中由4週時至20週時為止，半數左右的受驗者中未達定量下限值(0.005 mg/dL)，平均值亦推移至0.01 mg/dL附近的低值。群組B中為16週時以後，群組C中為8週時以後，上升至0.1 mg/dL以上。在CRP標準化（0.3 mg/dL以下）的比例中，也是與平均值的推移有同樣傾向，4週時各群組中成為81.8至90.9%後，與8週時相比，20週時，群組A沒有改變地為100%，群組B為從81.8%至80.0%之同程度，群組C中從90.9%減少為33.3%。幾乎所有受驗者，於時點中，只要血清中SA237濃度為可定量濃度(0.2 µg/mL)以上，可考慮CRP係由基線值降低。

【0089】 (3) 有效性

評估方法：DAS28(Modified disease activity score based on 28 joint counts)為評估類風濕性關節炎的活動性的指標，使用觀察對象的28關節中之壓痛關節數(TJC)、腫脹關節數(SJC)、以及ESR、「依據受驗者的全面評估」，由以下的算式算出，研究從投藥開始至最終觀察日為止的推移。算出每群組、每時期之總結統計量（平均值、標準偏差、中間值、最小值、最大值）。再者，算出臨床的緩解率。

DAS28 的觀察對象的關節

關節部位	關節數
肩關節	2
肘關節	2
手關節	2
手指(DIP 關節除外)	20
膝關節	2

根據 28 關節總數之經修飾的 DAS=DAS28

$$DAS28 = 0.56 \sqrt{TJC} + 0.28 \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln ESR + 0.014 \times GH$$

ACR20%、50%、70%改善基準係以下述方式評估。

ACR 改善基準

下述 7 個項目內，腫脹關節數及壓痛關節數為 20%以上改善，且確認殘餘的 5 個項目中的 3 個項目為 20%以上的改善的病例，作為 ACR 基準 20%以上改善。50%及 70%改善係將上述的 20%改善部分分別為 50%、70%改善的患者。

- ① 腫脹關節數（66 關節）
- ② 壓痛關節數（66 關節）
- ③ 根據患者之疼痛評估
- ④ 根據患者之全面評估
- ⑤ 根據醫師之全面評估
- ⑥ 根據患者之日常生活動作的評估(JHAQ)
- ⑦ CRP 或 ESR

【0090】 結果：本試驗中顯示有效性之主要評估期間的DAS28評分的變化量的推移顯示於以下的表4

【0091】 [表4]

各門診之 DAS28 的統計值	群組 A 120 mg (N=11)	群組 B 60 mg (N=11)	群組 C 30 mg (N=11)
由基線的變化			
4 週時			
n	11	11	11
平均值	-1.85	-1.95	-1.46
標準偏差	0.71	1.06	0.71
8 週時			
n	11	11	11
平均值	-2.73	-2.93	-2.35
標準偏差	1.12	1.40	0.74
12 週時			
n	11	11	11
平均值	-2.94	-2.67	-2.19
標準偏差	1.22	1.59	1.15
16 週時			
n	11	11	11
平均值	-3.13	-2.56	-1.66
標準偏差	1.33	1.79	1.68
20 週時			
n	11	11	11
平均值	-3.29	-2.63	-1.25
標準偏差	1.34	1.92	1.73

【0092】 DAS28確認於8週時改善。在主要評估期間投藥不同的量開始（8週時）後，群組A中DAS28更為改善，群組B未認定有大的變動，群組C中則認定回到基線值的傾向。

【0093】 ACR20%改善頻率為於8週時之各群組中為70.0至81.8%，50%改善頻率為40.0至50.0%，70%改善頻率為18.2至30.0%。與8週時相比，20週時為20%改善頻率為群組A及群組B維持，但群組C減少。20週時為50%及70%改善頻度，於群組A分別為72.7%（8/11例）()及4.5%（6/11例），與8週時相比雖然增加，但於群組B及群組C未確認大的變動。

【0094】 (4) 免疫原性及抗體陽性例的藥物動態、藥物動力學的評估、有效性及安全性

經確認抗SA237抗體為群B及群C各1例計為2/33例。該2例中，抗SA237抗體檢出後的繼續投藥期間中的血清中的SA237濃度未達定量下限值，抗體經檢出以後，未確認由於SA237投藥之可溶性IL-6受體(sIL-6R)濃度上升及CRP濃度降低，DAS28、CDA1及SDA1則上升。再者，該2例中經確認抗體檢出後之有害事項為重症度或輕度的糖尿病1件。本事項不是過敏反應，而係併發症的惡化。兩受驗者雖然均接受抗體檢出後的重複SA237的投藥，但確認沒有安全性上的問題。

【0095】 (5) 結論

以RA患者作為對象，以2週間隔3次投藥SA237 120 mg後，8週時以後以4週間隔3次投藥120 mg時，4週時至最終投藥4週後為止，維持安定的血清中藥物濃度，藉此，確認包含血清中sIL-6R濃度的高值及CRP的低值，以及DAS28之任一者的有效性評估項目的安定的改善。本試驗全體之抗SA237抗體檢出頻率為6.1%（2/33例），抗SA237抗體檢出例中，抗SA237抗體檢出時以後，雖確認血清中SA237濃度降低，但確認無安全性的問題，為可容許的範圍。由上述可知，本投藥方法確認無安全性上顧慮的問題。

產業上可利用性

【0096】 經由本發明的醫藥組成物或治療方案，可提供解除免疫源性問題之抗藥物抗體的產生，同時減低副作用，治療效果更高，由於未暴露於高投藥量而患者的負擔少的醫藥組成物。

【符號說明】

無。

【序列表】

<110> 中外製藥股份有限公司 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)

<120> IL-6 受體抗體用於製備醫藥組成物的用途

<150> JP 2015-037933

<151> 2015-02-27

<160> 4

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的多胜肽序列

<400> 1

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly His Ser Ile Ser His Asp
20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val 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

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 人工合成的多胜肽序列

<400> 2

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

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His
20 25 30

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

Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 3

<211> 443
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 人工合成的多胜肽序列

<400> 3

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly His Ser Ile Ser His Asp
20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val 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

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	
				165					170					175		
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	
			180					185					190			
Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	
		195					200					205				
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	
	210						215				220					
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	
225					230					235					240	
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	
				245					250					255		
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	
			260					265					270			
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	
		275					280					285				
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	
	290						295				300					
Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	
305					310					315					320	
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	
				325					330					335		
Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	
			340					345					350			

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 4
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 人工合成的多胜肽序列

<400> 4

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

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His
20 25 30

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

Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種IL-6受體抗體用於製備醫藥組成物的用途，其中該醫藥組成物係以該IL-6受體抗體作為一有效成分之用於治療IL-6相關疾病的醫藥組成物，其中該IL-6受體抗體為SA237，該醫藥組成物於以與通常投藥量為相同的投藥量且以較通常投藥間隔為更短の間隔複數次投藥之短間隔投藥期間之後，被通常投藥，該通常投藥間隔為4週，該通常投藥之投藥量為120mg/次，且該以較通常投藥間隔為更短の間隔複數次投藥之短間隔投藥期間的投藥間隔為2週。

【請求項2】 如請求項1之用途，其中，該短間隔投藥期間為自初次投藥起之4週。

【請求項3】 如請求項1之用途，其中，該IL-6相關疾病為類風濕性關節炎、幼年性特發性關節炎、卡斯爾曼症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、狼瘡腎炎、克隆氏症、淋巴瘤、潰瘍性大腸炎、貧血、血管炎、川崎氏症、史迪爾氏症、澱粉樣沉積症、多發性硬化症、移植、老年黃斑部病變、僵直性脊椎炎、乾癬、乾癬性關節炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、IgA腎病、變形性關節炎、氣喘、糖尿病性腎病、GVHD、子宮內膜炎、肝炎(NASH)、動脈硬化、敗血症、骨質疏鬆症、糖尿病、多發性骨髓瘤、前列腺癌、腎癌、非何杰金氏B細胞淋巴瘤、胰癌、肺癌、食道癌、大腸癌、癌惡病質、癌神經浸潤、心肌梗塞、近視性脈絡膜血管新生、特發性脈絡膜血管新生、葡萄膜炎、慢性甲狀腺炎、延遲性過敏症、接觸性皮炎、異位性皮炎、間皮瘤、多發性肌炎、皮膚肌炎、鞏膜炎、角膜炎、眼窩炎症、視神經炎、糖尿病視網膜症、增殖水晶體視網膜症、乾眼症、術後炎症、視神經脊髓炎、重症肌無力症、或肺高血壓症。

【請求項4】 如請求項3之用途，其中，該幼年性特發性關節炎為全身型幼年性特發性關節炎。

【請求項5】 如請求項3之用途，其中，該葡萄膜炎為泛葡萄膜炎、前部

葡萄膜炎或中間部葡萄膜炎。

【請求項6】 如請求項1之用途，其中，該醫藥組成物為一皮下投藥製劑。

【發明圖式】

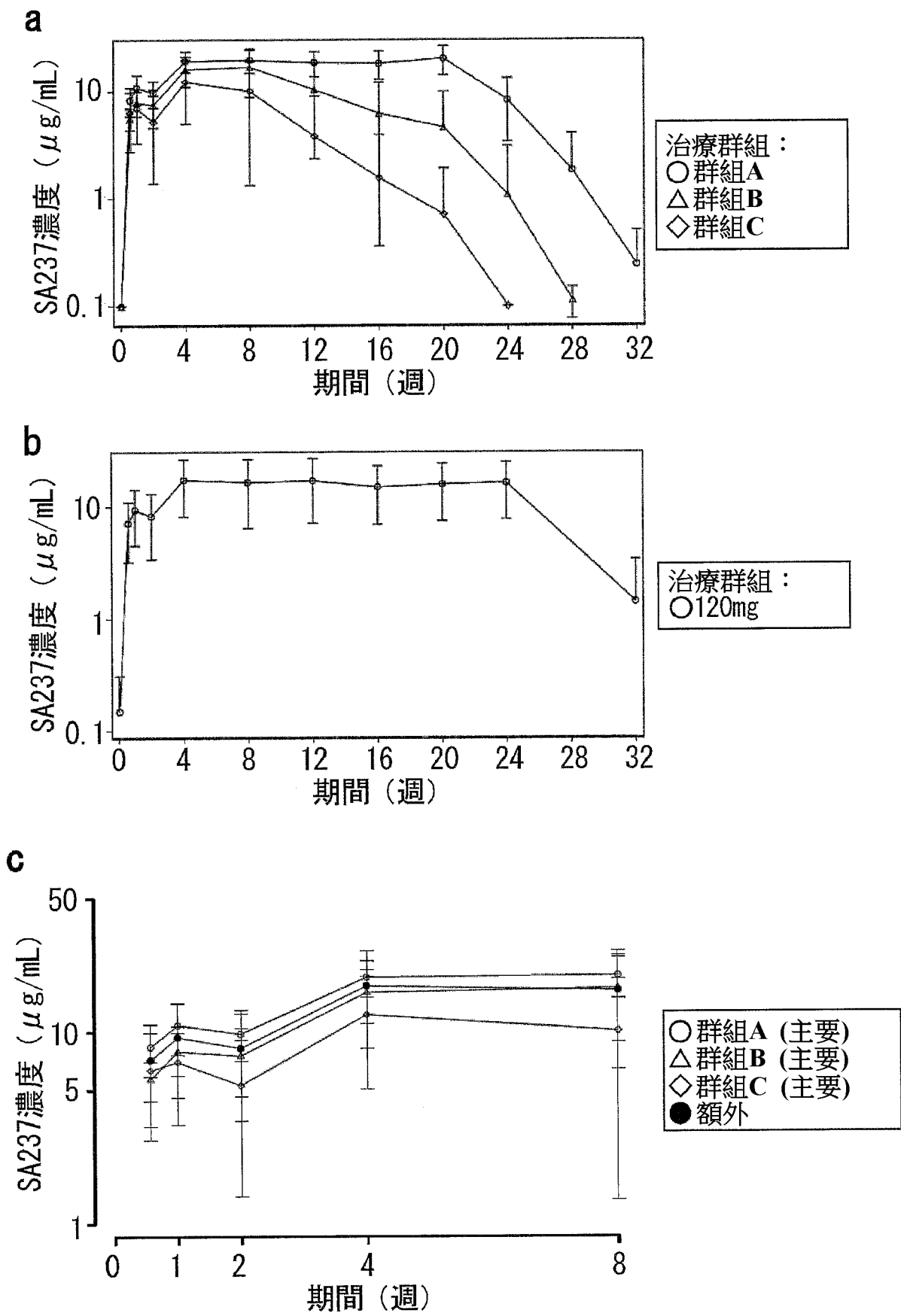


圖1

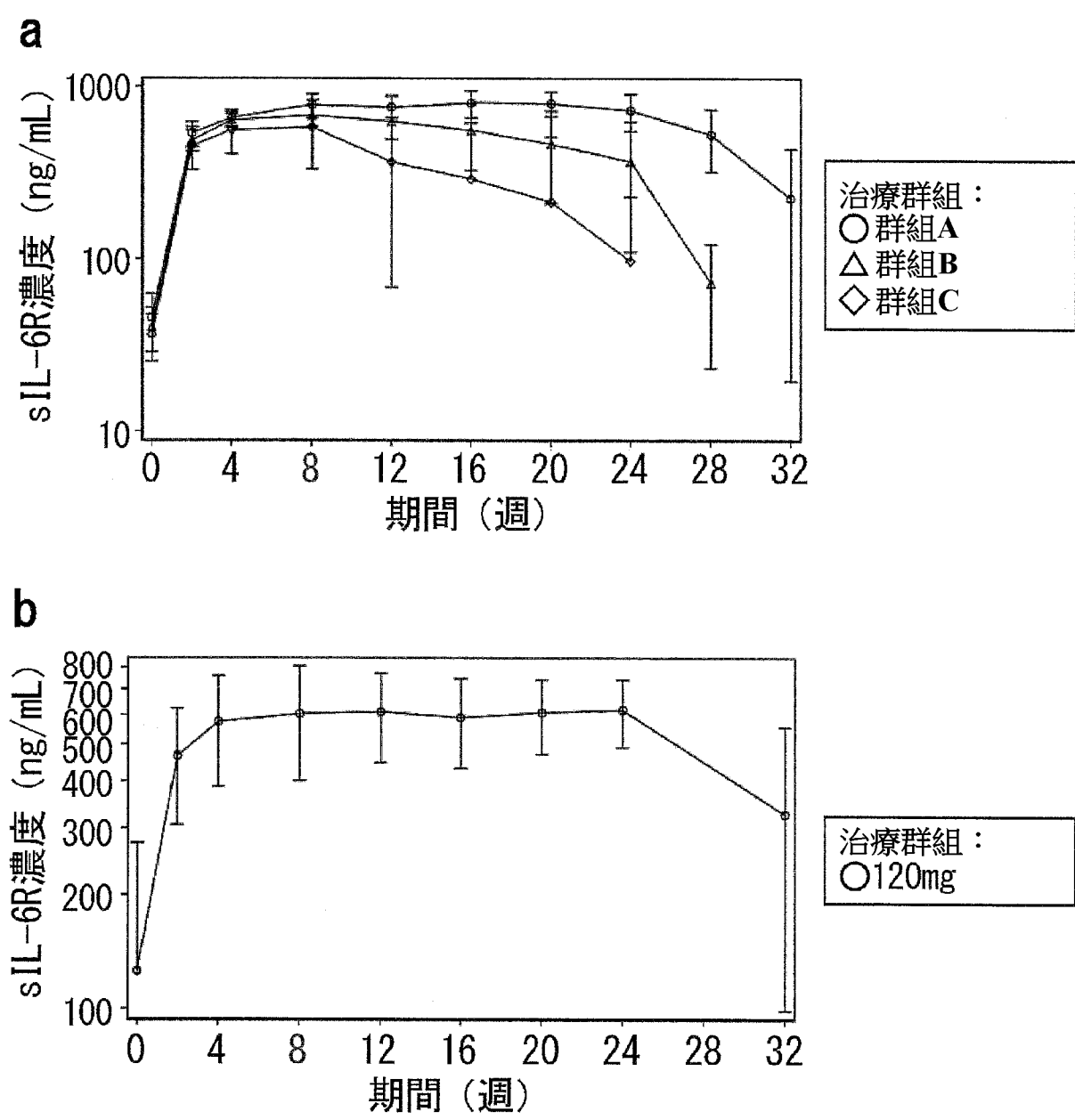


圖2

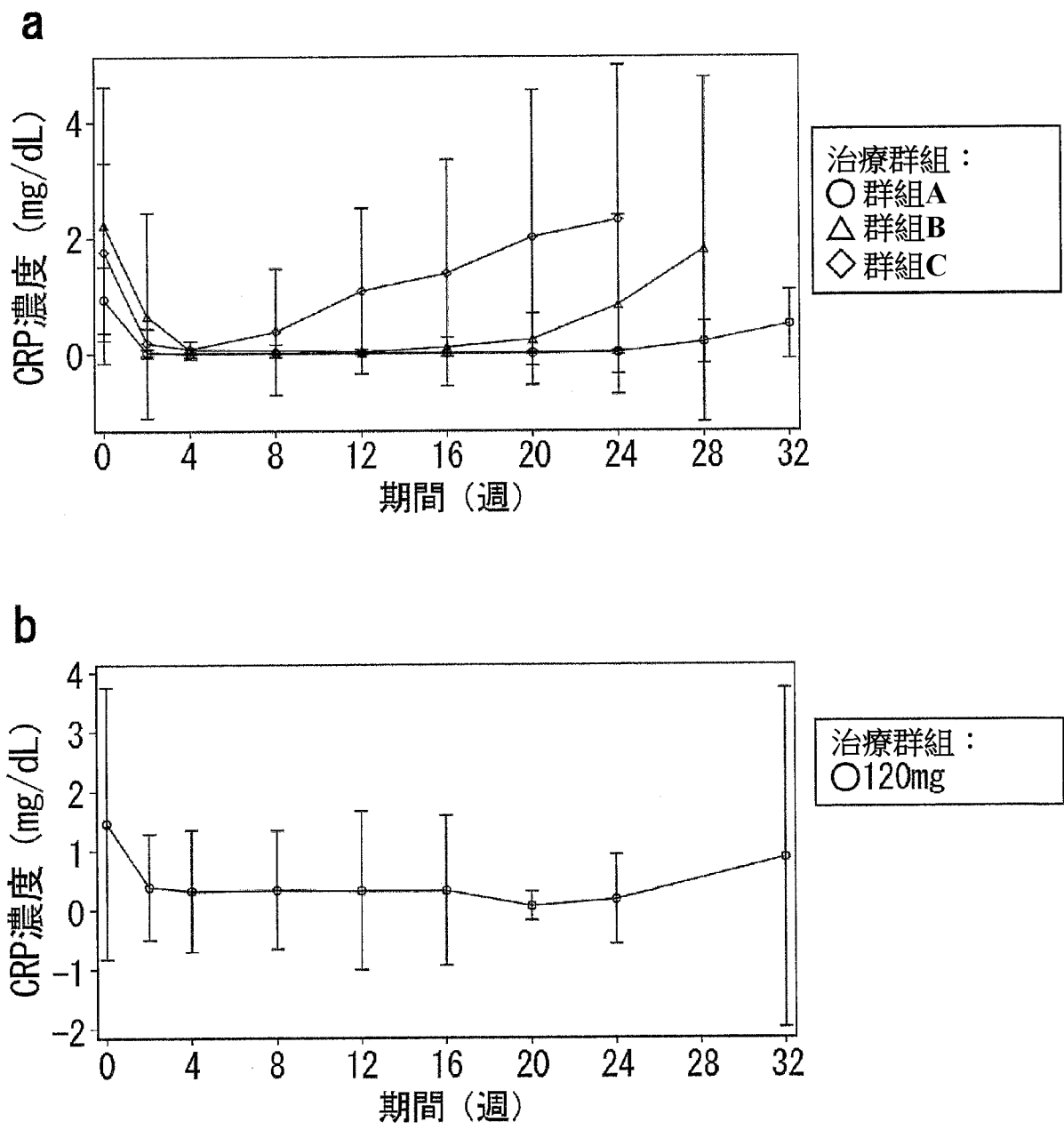


圖3