



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0000757
(43) 공개일자 2011년01월05일

(51) Int. Cl.

A61K 38/19 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7026478(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년10월24일

심사청구일자 2010년12월27일

(62) 원출원 특허 10-2005-7007014

원출원일자(국제출원일자) 2003년10월24일

심사청구일자 2008년06월12일

(85) 번역문제출일자 2010년11월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/033973

(87) 국제공개번호 WO 2004/037205

국제공개일자 2004년05월06일

(30) 우선권주장

60/421,262 2002년10월24일 미국(US)

(71) 출원인

애보트 바이오테크놀로지 리미티드

버뮤다 해밀턴 에이취엠 11 처어치 스트리트 2 클라렌던 하우스

(72) 발명자

카이마크칼란 제라

미국 매사추세츠주 01581 웨스트보로우 피카딜리웨이 4

카멘 로버트

미국 매사추세츠주 01776 서드버리 우드미어 드라이브 60

(74) 대리인

장훈

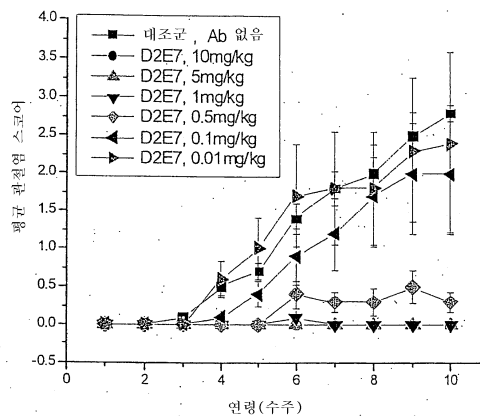
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) TNF α 활성이 유해한 장애를 치료하기 위한 저용량 방법

(57) 요약

본 발명은 저용량의 TNF α 억제제를 투여함을 포함하는, TNF α 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

저용량 치료법에서 유효량의 TNF α 억제제를 대상체에 투여하여 장애를 치료함을 포함하는, TNF α 활성이 유해한 장애를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 장애가 관절염인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 장애가 류마티스 관절염인 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 골 미란, 연골 미란, 염증 및 혈관염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 증상이 치료되는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 D2E7인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 에타너셉트(Etanercept) 또는 레미카데(Remicade)인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 0.01 내지 2.0mg/kg을 포함하는 저용량으로 투여되는 방법.

청구항 8

증상이 치료될 정도의 저용량의 TNF α 억제제를 TNF α 활성이 유해한 장애를 앓는 환자에게 투여함을 포함하는, TNF α 활성이 유해한 장애와 연관된 증상을 경감시키는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 장애가 관절염인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 장애가 류마티스 관절염인 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 증상이 골 미란, 연골 미란, 염증 및 혈관염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 D2E7인 방법.

청구항 13

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 에타너셉트 또는 레미카데인 방법.

청구항 14

제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 0.01 내지 2.0mg/kg을 포함하는 저용량으로 투여되는 방법.

청구항 15

저용량 치료법에서 관절염이 치료되기에 유효량의 TNF α 억제제를 대상체에 투여함을 포함하는, 관절염을 치료하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 관절염이 류마티스 관절염인 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 관절염이 골 미란, 연골 미란, 염증 및 혈관염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 증상을 경감시킴에 의해 치료되는 방법.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 D2E7인 방법.

청구항 19

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 에타너셉트 또는 레미카데인 방법.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 0.01 내지 2.0mg/kg을 포함하는 저용량으로 투여되는 방법.

청구항 21

증상이 경감되기에 유효한 저용량의 TNF α 억제제를 대상체에 투여함을 포함하는, 관절염과 연관된 증상을 치료하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 관절염이 류마티스 관절염인 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 증상이 골 미란, 연골 미란, 염증 및 혈관염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 증상이 관절 변형, 부종, 관절 기형, 굴곡 부위의 관절 강직 및 심각하게 손상된 운동성으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 D2E7인 방법.

청구항 26

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 에타너셉트 또는 레미카데인 방법.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 0.01 내지 2.0mg/kg을 포함하는 저용량으로 투여되

는 방법.

청구항 28

저용량의 TNF α 억제제를 대상체에 투여함에 의해, TNF α 활성이 유해한 장애를 앓는 대상체에서 TNF α 를 복합체로 결합시키는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, TNF α 혈청 수준이 TNF α 활성이 유해한 장애를 앓고 있지 않는 대상체에서의 TNF α 혈청 수준보다 높은 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, TNF α 억제제가 D2E7인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, TNF α 억제제가 추가의 치료제와 함께 투여되는 방법.

명세서

기술 분야

관련 출원

본 출원은 2002년 10월 24일자로 출원된 미국 가출원 번호 제60/421,262호에 대한 우선권을 주장한다. 본 출원은 미국 특허 제6,090,382호, 제6,258,562호 및 제6,509,015호와 관련되어 있다. 본 출원은 또한 2001년 3월 7일자로 출원된 미국 특허원 제09/801,185호 및 2002년 11월 22일자로 출원된 미국 특허원 제10/302,356호와 관련되어 있다. 본 출원은 또한 2002년 6월 5일자로 출원된 미국 특허원 제10/163,657호 및 2002년 4월 26일자로 출원된 미국 특허원 제10/133,715호와 관련되어 있다. 추가로, 본 출원은 모두 2002년 8월 16일자로 출원된 미국 특허원 제10/222,140호 및 미국 가출원 번호 제60/403,907호와 관련되어 있다. 본 출원은 또한 2002년 7월 19일자로 출원된 미국 가출원 번호 제60/397,275호, 2002년 9월 16일자로 출원된 미국 가출원 번호 제60/411,081호, 2002년 10월 10일자로 출원된 미국 가출원 번호 제60/417490호 및 2003년 3월 18일자로 출원된 미국 가출원 번호 제60/455777호와 관련되어 있다. 본 출원은 또한 각각 2003년 7월 18일자로 출원된 미국 특허원 제10/622,932호, 제10/623,039호, 제10/623076호, 제10/623065호, 제10/622928호, 제10/623075호, 제10/623035호, 제10/622683호, 제10/622205호, 제10/622210호 및 제10/622683호와 관련되어 있다. 당해 특허 및 특허원 각각의 전반적인 내용은 본원에 참조로서 인용된다.

배경 기술

종양 괴사 인자- α (TNF- α)는 본래 특정 마우스 종양의 괴사를 유도하는 이의 능력을 기반으로 동정되었던 단핵구 및 대식세포를 포함하는 많은 세포 유형에 의해 생산되는 사이토킨이다[문헌참조: Old, L. (1985) Science 230:630-632]. 이어서 악액질과 관련된 카케틴(cachectin)으로 호칭되는 인자는 TNF- α 와 동일한 분자인 것으로 밝혀졌다. TNF- α 는 쇼크를 매개하는데 관여한다[문헌참조: Beutler, B. and Cerami, A. (1988) Annu. Rev. Biochem. 57:505-518; Beutler, B. and Cerami, A. (1989) Annu. Rev. Immunol. 7:625-655]. 추가로, TNF- α 는 패혈증, 감염, 자가면역 질환, 이식 거부 및 이식 대 숙주 질환을 포함하는 다양한 기타 사람 질환 및 장애의 병리에 연루되어 있다[문헌참조: Moeller, A., et al. (1990) Cytokine 2:162-169; U.S. Patent No. 5,231,024 to Moeller et al.; European Patent Publication No. 260 610 B1 by Moeller, A., et al. Vasilli, P. (1992) Annu. Rev. Immunol. 10:411-452; Tracey, K.J. and Cerami, A. (1994) Annu. Rev. Med. 45:491-503].

다양한 사람 장애에서 사람 TNF- α (hTNF α)의 역할이 해롭기 때문에 치료 전략은 hTNF α 활성을 억제하거나 이에 대항하도록 디자인되었다. 특히, hTNF- α 에 결합하거나 이를 중화시키는 항체는 hTNF- α 활성을 억제하는 수단으로서 모색되었다. 초창기의 몇몇 당해 항체는 hTNF α 로 면역화된 마우스의 림프구로부터 제조된 하이브리도마에 의해 분비되는 마우스 모노클로날 항체(mAb)였다[문헌참조: Hahn T; et al., (1985) Proc Natl Acad

Sci USA 82: 3814-3818; Liang, C-M., et al. (1986) Biochem. Biophys. Res. Commun. 137:847-854; Hirai, M., et al. (1987) J. Immunol. Methods 96:57-62; Fendly, B.M., et al. (1987) Hybridoma 6:359-370; Moeller, A., et al. (1990) Cytokine 2:162-169; U.S. Patent No. 5,231,024 to Moeller et al.; European Patent Publication No. 186 833 B1 by Wallach, D.; European Patent Application Publication No. 218 868 A1 by Old et al.; European Patent Publication No. 260 610 B1 by Moeller, A., et al.]. 당해 마우스 항-hTNF α 항체는 흔히 hTNF α 에 대해 높은 친화성(예를 들어, $K_d \leq 10^{-9}$ M)을 나타내어 hTNF α 활성을 중화시킬 수 있었지만 생체내에서의 이의 용도는, 짧은 혈청 반감기, 특정 사람 이펙터 기능을 유발하는 능력의 부재 및 사람에서 마우스 항체에 대한 원치않는 면역 반응의 유발("사람 항-마우스 항체"(HAMA)반응)과 같은 사람에게 마우스 항체를 투여하는 것과 연관된 문제점들에 의해 제한될 수 있다.

[0005] 사람에서 온전한 쥐 항체의 사용과 연관된 문제점들을 극복하기 위해, 쥐 항-hTNF α 항체는 유전학적으로 조작되어 사람과 보다 유사하게 되었다. 예를 들어, 항체쇄의 가변 영역이 쥐 유래이고 항체쇄의 불변 영역이 사람 유래인 키메라 항체가 제조되었다[문헌참조: Knight, D.M, et al. (1993) Mol. Immunol. 30:1443-1453; PCT Publication No. WO 92/16553 by Daddona, P.E., et al.]. 추가로, 항체 가변 영역의 추가변 도메인이 쥐 유래이지만 가변 영역의 나머지 부분과 항체 불변 영역이 사람 유래인 사람화된 항체가 또한 제조되었다[문헌참조: PCT Publication No. WO 92/11383 by Adair, J.R., et al.]. 그러나 이들 키메라 및 사람화된 항체는 여전히 몇몇 쥐 서열을 보유하고 있기 때문에, 이들은 특히, 류마티스 관절염과 같은 만성 징후에 대해 장기간동안 투여되는 경우, 여전히, 원치않는 면역 반응, 즉 사람 항-키메라 항체(HACA) 반응을 유발할 수 있다[문헌참조: Elliott, M.J., et al. (1994) Lancet 344:1125-1127; Elliot, M.J., et al. (1994) Lancet 344:1105-1110].

[0006] 쥐 mAb 또는 이의 유도체(예를 들어, 키메라 또는 사람화된 항체)에 대한 hTNF α 억제제는, 장기간동안 사용한 후에도 HAMA 반응을 유발하지 않아야 하기 때문에 완전한 사람 항-hTNF α 항체인 것이 바람직하다. hTNF α 에 대한 사람 모노클로날 자가항체는 사람 하이브리도마 기술을 사용하여 제조되어 왔다[문헌참조: Boyle, P., et al. (1993) Cell. Immunol. 152:556-568; Boyle, P., et al. (1993) Cell. Immunol. 152:569-581; European Patent Application Publication No. 614 984 A2 by Boyle, et al.]. 그러나, 당해 하이브리도마 유래 모노클로날 자가항체는 통상적인 방법으로 계산될 수 없을 정도로 hTNF α 에 대한 친화성이 너무 낮은 것으로 보고되었고 가용성 hTNF α 와는 결합할 수 없고 hTNF α 유도된 세포독성을 중화시킬 수 없었다[문헌참조: Boyle, et al.; supra]. 더욱이, 사람 하이브리도마 기술의 성공 여부는 사람 말초 혈액중에 hTNF α 에 특이적인 자가항체를 생산하는 림프구가 천연적으로 존재하느냐에 달려있다. 특정 연구는 사람 대상체에서 hTNF α 에 대한 혈청 자가항체를 검출한 반면[문헌참조: Fomsgaard, A., et al. (1989) Scand. J. Immunol. 30:219-223; Bendtzen, K., et al. (1990) Prog. Leukocyte Biol. 10B:447-452], 또 다른 연구는 이를 검출하지 못하였다[문헌참조: Leusch, H-G., et al. (1991) J. Immunol. Methods 139:145-147].

[0007] 천연적으로 존재하는 사람 항-hTNF α 항체를 대신하는 또 다른 항체는 재조합 hTNF α 항체이다. 비교적 낮은 친화성(즉, K_d 약 10^{-7} M) 및 신속한 해리 속도(K_{off} 약 $10^{-2}/\text{sec}^{-1}$)로 hTNF α 와 결합하는 재조합 사람 항체가 보고되었다[문헌참조: Griffiths, A.D., et al.(1993) EMBO J. 12:725-734]. 그러나, 이들의 비교적 신속한 해리 동역학때문에 당해 항체는 치료 용도로 적합하지 않을 수 있다. 추가로, 재조합 사람 항-hTNF α 는 hTNF α 활성을 중화시키지 않고 오히려 hTNF α 의 세포 표면으로의 결합을 증진시켜 hTNF α 의 내부화를 증진시키는 것으로 또한 보고되었다[문헌참조: Lidbury, A., et al. (1994) Biotechnol. Ther. 5:27-45; PCT Publication No. WO 92/03145 by Aston, R. et al.].

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 따라서, 높은 친화성 및 느린 해리 동역학으로 가용성 hTNF α 와 결합하고 TNF α 활성이 유해한 장애를 치료하는 능력을 갖는 재조합 사람 항체와 같은 사람 항체가 여전히 요구되고 있다.

[0009] 본 발명은 적어도 부분적으로, 예를 들어, 항-TNF α 항체를 포함하는 TNF α 억제제를 저용량으로 투여하여 TNF α 활성이 유해한 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명은 적어도 부분적으로 TNF α 활성, 예를 들어, 사람 TNF α 활성이 유해한 장애를 치료하기 위한 저용량 방법에 관한 것이다. 당해 방법은 저용량으로 장애가 치료될 정도의 유효량의 TNF α 억제제를 대상체에 투여함을 포함한다. 본 발명은 또한 TNF α 억제제가 기타 치료제와 병용되어 저용량으로 투여되는 방법 및 TNF α 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0011] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "사람 TNF α " (본원에서 huTNF, hTNF α 또는 단순히 hTNF로서 언급됨)는, 생리학적 활성 형태가 비공유적으로 결합된 17kD 분자의 삼량체로 이루어진, 17kD의 분비 형태 및 26kD 막 연합 형태로서 존재하는 사람 사이토킨을 언급한다. hTNF α 의 구조는 추가로 예를 들어, 문헌[참조: Pennica, D., et al. (1984) Nature 312:724-729; Davis, J.M., et al. (1987) Biochemistry 26:1322-1326; and Jones, E.Y., et al. (1989) Nature 338:225-228]에 기재되어 있다. 용어 사람 TNF α 는 표준 제조합 발현 방법에 의해 제조될 수 있거나 시판되는(R & D Systems, Catalog No. 210-TA, Minneapolis, MN) 제조합 사람 TNF α (rhTNF α)를 포함한다.
- [0012] "TNF α 억제제"란 용어는 TNF α 를 억제하는 제제를 포함한다. TNF α 억제제의 예로는 에타너셉트(etanercept)(엔브렐, Immunex), 인플릭시마브(infliximab)(레미카데, Johnson and Johnson), 사람 항-TNF 모노클로날 항체(D2E7, Knoll pharmaceutical), CDP 571(Celltech), CDP 870(Celltech), 및 TNF α 활성이 유해한 장애를 앓고 있거나 앓을 위험이 있는 대상체에게 투여했을 때, 당해 장애가 치료되도록 TNF α 활성을 억제하는 기타 화합물이 포함된다. 또한, 당해 용어는 본원에 기술된 항-TNF α 사람 항체 및 항체 부분 뿐만 아니라 미국 특허 제6,090,382호, 제6,258,562 B1호 및 미국 특허원 제09/540,018호 및 제09/801,185호에 기술된 것들을 포함한다.
- [0013] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항체"는 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄가 서로 디설파이드 결합에 의해 연결되어 있는 4개의 폴리펩타이드 쇠로 이루어진 면역글로불린 분자를 언급한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 VH로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 CH1, CH2 및 CH3과 같은 3개의 도메인으로 이루어진다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 VL로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인 CL로 이루어진다. VH 및 VL 영역은, 골격 영역(FR)으로 호칭되는 산재하는 보다 보존된 영역과 상보성 결정 영역(CDR)으로 호칭되는 추가변성 영역으로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어지고 이들은 아미노 말단에서 카복시 말단까지 하기의 순서로 배열되어 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 발명의 항체는 추가로 본원에 참조 문헌으로서 인용된 미국 특허 제6,090,382호 및 제6,258,562 B1호 및 미국 특허원 제09/540,018호 및 제09/801,185호에 상세하게 기재되어 있다.
- [0014] 본원에 사용된 바와 같은 용어 항체의 "항원 결합 부분"(또는 단순히 "항체 부분")는 특이적으로 항원(예를 들어, hTNF α)에 결합하는 능력을 보유하고 있는 항체의 하나 이상의 단편을 언급한다. 항체의 항원 결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 용어 항체의 "항원 결합 부분"내에 포함되는 결합 단편의 예는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편, (ii) 힌지(hinge) 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, (iv) 단일 암(arm)의 항체의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 이루어진 dAb 단편[문헌참조: Ward et al., (1989) Nature 341:544-546] 및 (vi) 분리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 추가로, Fv 단편의 2개의 도메인인 VL 및 VH가 분리된 유전자에 의해 암호화되어 있지만, 이들은 제조합 방법을 사용하여 VL 및 VH 영역이 서로 쌍을 이루어 1가 분자(단일쇄 Fv(ScFv)로서 공지됨)[문헌참조: Bird et al. (1988) Science 242:423-426; and Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883]를 형성하는 단일 단백질 쇠로서 제조될 수 있도록 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다. 당해 단일쇄 항체는 또한 용어 항체의 "항원 결합 부분"내에 포함되는 것으로 의도된다. 이특이적 항체 단편(diabody)과 같은 단일쇄 항체의 기타 형태가 또한 포함된다. 이특이적 항체 단편은 2가 이특이적 항체이고 여기서 VH 및 VL 도메인은 단일 폴리펩타이드 쇠로 발현되지만 동일한 쇠상에 2개의 도메인 사이가 쌍을 이루기에는 너무 짧은 링커를 사용하여 도메인이 기타 쇠의 상보성 도메인과 쌍을 이루도록 하여 2개의 항원 결합 부위를 생성한다[문헌참조: Holliger, P., et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R.J., et al. (1994) Structure 2:1121-1123]. 본 발명의 항체 부분은 이의 전반적인 내용이 본원에 참조로서 인용되는 미국 특허 제6,090,382호 및 제6,258,562 B1호 및 미국 특허원 제09/540,018호 및 제09/801,185호에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0015] 본 발명의 한 양태에서, D2E7 항체 및 이의 항체 부분, D2E7 관련 항체 및 이의 항체 부분 및 D2E7과 동등한 성

질(예를 들어, 낮은 해리 동력학 및 높은 중화 능력으로 hTNF α 와 결합하는 고친화성)을 갖는 기타 사람 항체 및 항체 부분이 유해한 TNF 활성화와 연관된 장애를 치료하는 저용량 방법에 사용된다. 또 다른 한 양태에서, 모두 표면 플라스몬 공명에 의해 결정되는 바와 같이, 1×10^{-8} M 이하의 K_d 및 $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 이하의 K_{off} 속도 상수로 사람 TNF α 로부터 해리하고 표준 시험관내 L929 분석에서 1×10^{-7} M 이하의 IC_{50} 으로 사람 TNF α 세포독성을 중화시키는 사람 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 유해한 TNF 활성화와 연관된 장애를 치료하는 저용량 방법에 사용된다. 추가의 양태에서, $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ 이하, 보다 바람직하게는 $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ 이하의 K_{off} 속도 상수로 사람 TNF α 로부터 해리하는 분리된 사람 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 유해한 TNF 활성화와 연관된 장애를 치료하는 저용량 방법에 사용된다. 보다 바람직하게, 분리된 사람 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 표준 시험관내 L929 분석에서 1×10^{-8} M 이하, 보다 바람직하게는 1×10^{-9} M 이하 및 보다 바람직하게는 5×10^{-10} M 이하의 IC_{50} 으로 사람 TNF α 세포 독성을 중화시킨다.

[0016] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "저용량" 또는 "저투여량"은 대상체에 투여되는 TNF α 억제제의 양을 언급하고 이 때 당해 양은 통상적으로 사용되는 양보다 상당히 적다. "저용량 치료법"은 저용량의 TNF α 억제제의 투여를 기초로 하는 치료 계획을 포함한다. 본 발명의 한 양태에서, 저용량의 D2E7은 유해한 TNF α 연관된 장애를 치료하기 위해 대상체에 투여된다. 추가의 양태에서, 예를 들어, D2E7을 포함하는 저용량의 TNF α 억제제는 류마티스 관절염 및 당해 질환과 연관된 증상을 치료하는데 사용된다. 예를 들어, D2E7의 저용량 치료법을 사용하여 치료될 수 있는 증상은 골 미란, 연골 미란, 염증 및 혈관염을 포함한다. 저용량의 TNF α 억제제는, 통상적으로 처방되는 용량의 TNF α 억제제와 연관될 수 있는 부작용의 횟수 및 중증도를 감소시킴을 포함하는 다수의 이유 때문에 유리하다.

[0017] I. 본 발명의 TNF α 억제제의 용도

[0018] 특정 양태에서, 본 발명은 TNF α 활성이 유해한 장애를 앓는 대상체의 TNF α 활성을 억제하는 저용량 방법을 제공한다. TNF α 는 다양한 장애의 병리에 연루되어 있다[문헌참조: Moeller, A., *et al.* (1990) *Cytokine* 2:162-169; U.S. Patent No. 5,231,024 to Moeller *et al.*; European Patent Publication No. 260 610 B1 by Moeller, A]. 본 발명은 당해 장애를 앓는 대상체에서 TNF α 활성을 억제하는 방법을 제공하고 당해 방법은 대상체에 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제를 투여하여 대상체내 TNF α 활성이 억제되도록 함을 포함한다. 바람직하게, TNF α 는 사람 TNF α 이고 대상체는 사람 대상체이다. 또한, 당해 대상체는 본 발명의 항체가 교차 반응하는 TNF α 를 발현하는 포유동물일 수 있다. 본 발명의 항체는 치료목적을 위해 저용량(추가로 하기에서 논의됨)으로 투여될 수 있다. 더욱이, 저용량의 본 발명의 항체는 항체가 교차 반응하는 TNF α 를 발현하는 사람의 포유동물(예를 들어, 영장류, 돼지 또는 마우스)에게 수의학적 목적 또는 사람 질환의 동물 모델로서 투여될 수 있다. 후자에 관하여, 당해 동물 모델은 본 발명의 항체의 치료학적 효능을 평가(예를 들어, 투여량 및 투여 시간 경과에 대한 시험)하기 위해 유용할 수 있다.

[0019] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "TNF α 활성이 유해한 장애"는 당해 장애를 앓는 대상체내 TNF α 가 존재하는 것으로 나타나거나 당해 장애의 병리에 관여하는 것으로 의심되거나 장애의 악화에 기여하는 인자인 것으로 나타나는 질환 및 기타 장애를 포함함을 의미한다. 본 발명의 목적을 위해, TNF α 활성이 유해한 장애를 치료하는 방법은 당해 장애와 연관된 증상을 완화시키는 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 따라서, TNF α 활성이 유해한 장애는 TNF α 활성의 억제가 당해 장애의 증상 및/또는 진행을 완화시킬 것으로 예상되는 장애이다. 당해 장애는 예를 들어, 상기된 바와 같이 항-TNF α 항체를 사용하여 검출될 수 있는 당해 장애를 앓는 대상체의 생물학적 유체중의 TNF α 의 농도 증가(예를 들어, 대상체의 혈청, 혈장, 활액등중에 TNF α 의 농도 증가)에 의해 입증될 수 있다. TNF α 활성이 유해한 장애에 대한 수많은 예가 있다. 특정 장애의 치료에 있어서 본 발명의 저용량 항체, 항체 부분 및 기타 TNF α 억제제의 사용은 하기에서 추가로 논의된다. 특정 양태에서, 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 하기된 바와 같이 또 다른 치료학적 제제와 병용하여 환자에게 투여된다.

[0020] A. 패혈증

[0021] 중양 괴사 인자는 저혈압, 심근 경색, 혈관 누출 증후군, 기관 괴사, 독성 2차 매개인자의 방출 자극 및 응고 연속 반응의 활성화를 포함하는 생물학적 효과를 갖는 패혈증의 병리에 확립된 역할을 갖는다[문헌참조:

Moeller, A., *et al.* (1990) *Cytokine* 2:162-169; U.S. Patent No. 5,231,024 to Moeller *et al.*; European Patent Publication No. 260 610 B1 by Moeller, A.; Tracey, K.J. and Cerami, A. (1994) *Annu. Rev. Med.* 45:491-503; Russell, D and Thompson, R.C. (1993) *Curr. Opin. Biotech.* 4:714-721]. 따라서, 본 발명의 사람 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 그람 음성 패혈증 및 독성 쇼크 증후군을 포함하는, 임의의 임상 세팅에서 패혈증을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0022] 추가로, 패혈증을 치료하기 위해, 본 발명의 항-hTNF α 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 인터류킨-1 억제제(예를 들어, PCT 공개번호 WO 제92/16221호 및 WO 제92/17583호), 사이토킨 인터류킨-6(예를 들어, PCT 공개번호 WO 제93/11793호) 또는 혈소판 활성화 인자의 길항제(예를 들어, 유럽 특허원 공개번호 제EP 374 510 호)와 같은, 패혈증을 추가로 경감시킬 수 있는 하나 이상의 추가의 치료제와 동시에 투여될 수 있다.

[0023] 추가로, 특정 양태에서, 본 발명의 항-TNF α 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 치료 시점에 IL-6의 혈청 또는 혈장 농도가 500pg/ml을 초과하고 보다 바람직하게는 1000pg/ml인 패혈증 환자의 서브그룹에 속하는 사람 대상체에게 투여된다[문헌참조: PCT 공개번호 WO 제95/20978호(Daum, L., *et al.*)].

[0024] B. 자가면역 질환

[0025] 종양 괴사 인자는 다양한 자가면역 질환의 병리에 역할을 수행하는데 연루되어 있다. 예를 들어, TNF α 는 조직 염증을 활성화시키고 류마티스 관절염에서 관절을 파괴하는데 관여한다[문헌참조: Moeller, A., *et al.* (1990) *Cytokine* 2:162-169; U.S. Patent No. 5,231,024 to Moeller *et al.*; European Patent Publication No. 260 610 B1 by Moeller, A.; Tracey and Cerami, *supra*; Arend, W.P. and Dayer, J-M. (1995) *Arth. Rheum.* 38:151-160; Fava, R.A., *et al.* (1993) *Clin. Exp. Immunol.* 94:261-266]. 또한 TNF α 는 섬 세포의 사멸을 촉진시키고 당뇨병에서 인슐린 내성을 매개하는데 관여한다[문헌참조: Tracey and Cerami, *supra*; PCT 공개번호 WO 제94/08609호]. TNF α 는 또한 세포독성을 펩티고세포로 매개하고 다발성 경화증에서 염증 플라크를 유도하는데 관여한다[문헌참조: Tracey and Cerami, *supra*]. 키메라 및 사람화된 쥐 항-hTNF α 항체는 류마티스 관절염 치료를 위해 임상적 시험에 적용되었다[문헌참조: Elliott, M.J., *et al.* (1994) *Lancet* 344:1125-1127; Elliot, M.J., *et al.* (1994) *Lancet* 344:1105-1110; Rankin, E.C., *et al.* (1995) *Br. J. Rheumatol.* 34:334-342].

[0026] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 저용량의 항-TNF α 항체를 사용하여 류마티스 관절염을 치료할 수 있다. 저용량의 항-TNF α 항체를 사용하여 당해 장애와 연관된 증상을 완화시킴에 의해 류마티스 관절염을 치료할 수 있다. 류마티스 관절염과 일반적으로 연관된 증상 또는 징후에 대한 예는 관절내 골 미란, 관절내 연골 미란, 관절내 염증, 관절내 혈관염 및 이의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 류마티스 관절염과 연관된 증상의 또 다른 예는 체중 증가, 관절 변형, 관절 부종, 관절 기형, 굴곡 부위의 관절 강직, 심각하게 손상된 운동성 및 이의 조합을 포함한다.

[0027] 본 발명의 사람 항체, 이의 항체 부분 및 기타 TNF α 억제제를 사용하여, 자가면역 질환, 특히, 류마티스 관절염, 류마티스 척추염, 골관절염 및 통풍성 관절염, 알레르기, 다발성 경화증, 자가면역 당뇨병, 자가면역 포도막염 및 신증후군을 포함하는 염증과 관련된 것들을 치료할 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 항체, 이의 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 전신적으로 투여되지만 특정 장애에 대해서는 염증 부위에 당해 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제를 국소적으로 투여(예를 들어, 단독으로 또는 PCT 공개 번호 제WO 93/19751호에 기재된 바와 같은 사이클로헥산-일리덴 유도체와 병용하여 류마티스 관절염에서 관절내 국소 투여 또는 당뇨병 케양에 대한 국소 투여)하는 것이 이로울 수 있다. 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 또한 서브섹션 II에서 추가로 논의되는 바와 같이 자가면역 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0028] 본 발명의 항체, 항체 부분 및 기타 TNF α 억제제를 또한 사용하여 유육종증 및 베체트 질환을 포함한 다중계 자가면역 질환을 치료할 수 있다.

[0029] C. 감염성 질환

[0030] 종양 괴사 인자는 다양한 감염성 질환에서 관찰되는 생물학적 효과를 매개하는데 관여한다. 예를 들어, TNF α 는 뇌 염증 및 말라리아에서 모세관 혈전증 및 경색에 관여한다. TNF α 는 또한 뇌 염증을 매개하고, 혈뇌 장벽의 파괴를 유도하고, 패혈증 쇼크 증후군을 유발하고 수막염에서 정맥 경색증을 활성화시키는데 관여한다. TNF α 는 또한 악액질을 유도하고 바이러스 증식을 자극하고 후천성 면역 결핍 증후군(AIDS)에서 중추 신경계 손상을 매개하는데 관여한다. 따라서, 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 세균성 수막염(문헌참

조: 유럽 특허원 공개번호 제EP 585 705호], 뇌성 말라리아, AIDS 및 AIDS 관련 합병증(ARC)(문헌참조: 유럽 특허원 공개번호 제EP 230 574호) 뿐만 아니라 이식에 수반되는 사이토메갈로바이러스 감염[문헌참조: Fietze, E., et al. (1994) Transplantation 58: 675-680]을 포함하는 감염성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 또한 감염에 의한 발열 및 근통 (예를 들어, 인플루엔자) 및 감염에 수반되는 악액질(AIDS 또는 ARC에 수반되는)을 포함하는 감염 질환과 연관된 증상을 경감시키는데 사용될 수 있다.

[0031] D. 이식

[0032] 종양 괴사 인자는 동종이식 거부 및 이식편 대 숙주 질환(GVHD)의 주요 매개인자로서 및 T 세포 수용체 CD3 복합체에 대해 유도된 랫트 항체 OKT3이 신장 이식의 거부를 억제하는데 사용되는 경우, 관찰되는 역반응을 매개하는데 관여한다[문헌참조: Eason, J.D., et al. (1995) Transplantation 59:300-305; Suthanthiran, M. and Strom, T.B. (1994) New Engl. J. Med. 331:365-375] 따라서, 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 동종이식 거부 및 이종이식 거부를 포함하는 이식 거부를 억제하고 GVHD를 억제하는데 사용될 수 있다. 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제가 단독으로 사용될 수 있지만, 보다 바람직하게는 동종이식에 대한 면역반응을 억제하거나 GVHD를 억제하는 하나 이상의 기타 제제와 병용하여 사용된다. 예를 들어, 한 양태에서, 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 OKT-3 유도된 반응을 억제하기 위해 OKT3과 병용하여 사용된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 세포 표면 분자 CD25(인터류킨-2 수용체- α), CD11a(LFA-1), CD54(ICAM-1), CD4, CD45, CD28/CTLA4, CD80(B7-1) 및/또는 CD86(B7-2)와 같은 면역 반응을 조절하는데 관여하는 기타 표적물에 대해 유도된 하나 이상의 항체와 병용하여 사용된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 사이클로스포린 A 또는 FK506과 같은 하나 이상의 일반적인 면역억제제와 병용하여 사용된다.

[0033] E. 악성 암

[0034] 종양 괴사 인자는 악액질을 유도하고, 종양 성장을 자극하고, 전이 잠재력을 증진시키고 악성 암에서의 세포독성을 매개하는데 관여한다. 따라서, 본 발명의 항체 및 항체 부분은 종양 성장 또는 전이를 치료하고/하거나 악성 암에 부수적인 악액질을 경감시킴으로써 악성 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 전신적으로 투여되거나 종양 부위로 국소적으로 투여될 수 있다.

[0035] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 또한 충실성 종양 및/또는 백혈병 및 림프종과 연관된 악성 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 항체로 치료될 수 있는 충실성 종양의 예는 난소암 및 결장직장암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 항체로 치료될 수 있는 백혈병 및 림프종의 예는 골수 이형성 증후군 및 다발성 골수종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0036] F. 폐 장애

[0037] 종양 괴사 인자는 백혈구-내피 활성화의 자극, 세포 독성의 폐 세포로의 전달 및 혈관 누출 증후군의 유도를 포함하는 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS)의 병리에 관여한다. 따라서, 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 성인 호흡 곤란 증후군[문헌참조: PCT 공개 번호 WO 제91/04054호], 쇼크 폐, 만성 폐 염증 질환, 폐 사르코이드증, 폐 섬유증 및 규소폐증, 천식, 만성 폐색성 폐 질환(COPD) 및 특발성 폐 섬유증(UIP 또는 간질성 폐 질환)을 포함하는 다양한 폐 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 전신적으로 투여되거나 예를 들어, 에어로졸로서 폐 표면에 국소적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 또한 서브섹션 II에서 추가로 논의되는 바와 같이 폐 장애의 치료에 유용한 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0038] G. 장 장애

[0039] 종양 괴사 인자는 염증 장 장애의 병리에 관여한다[문헌참조: Tracy, K.J., et al. (1986) Science 234:470-474; Sun, X-M., et al. (1988) J. Clin. Invest. 81:1328-1331; MacDonald, T.T., et al. (1990) Clin. Exp. Immunol. 81:301-305]. 키메라 쥐 항-hTNF α 항체는 크론 질환의 치료를 위한 임상 시험에 적용하였다[문헌참조: van Dullemen, H.M., et al. (1995) Gastroenterology 109:129-135]. 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 또한 크론 질환 및 궤양성 결장염의 2개의 증후군을 포함하는 특발성 염증 장 질환과 같은 장 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 또한 서브섹션 II에서 추가로 논의되는 바와 같이 장 장애의 치료에 유용한 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다.

- [0040] H. 심장 장애
- [0041] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 또한 심장 허혈(문헌참조: 유럽 특허원 공개번호 제EP 453 898] 및 심장 부전(심근의 허약)(문헌참조: PCT 공개번호 WO 제94/20139호)을 포함하는 다양한 심장 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0042] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 또한 만성 동맥경화증, 심근병증, 울혈성 심부전증 및 류마티스 심장 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 심혈관 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0043] I. 신경 장애
- [0044] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 예를 들어, 알츠하이머, 좌골신경통, 말초 신경병증 및 신경병성 통증을 포함한 신경 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0045] J. 대사 질환
- [0046] 종양 괴사 인자는 다수의 대사 질환에서 관찰되는 생물학적 효과를 매개하는데 관여하여 왔다. 예를 들어, 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 악액질을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0047] 종양 괴사 인자는 또한 당뇨병 및 당뇨병과 연관된 합병증에서 관찰되는 생물학적 효과를 매개하는데 관여하여 왔다. 당뇨병증은 1형 진성당뇨병, 2형 진성당뇨병, 당뇨 혈관병증 및 신경병성 통증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0048] K. 간 질환
- [0049] 종양 괴사 인자는 다양한 간 질환에서 관찰되는 생물학적 효과를 매개하는데 관여하여 왔다. 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 예를 들어, C형 간염, 경화성 담관염, 자가면역 간염 및 만성 간 부전증을 포함하는 간 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0050] L. 신장 질환
- [0051] 종양 괴사 인자는 다양한 신장 질환에서 관찰되는 생물학적 효과를 매개하는데 관여하여 왔다. 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 예를 들어, 진행성 신부전증을 포함하는 신장 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 항체는 또한 예를 들어, 연쇄상구균 감염 후 사구체신염 및 IgA 신증을 포함하는 사구체신염을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0052] M. 염증 질환
- [0053] 1. 염증 관절 질환
- [0054] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 또한 예를 들어, 성인 스틸씨 질환, 어린이 류마티스 관절염, 스틸씨 질환, 라이터 증후군 및 척추관절염을 포함하는 염증 관절 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 항체는 또한 척추관절염을 치료하는데 사용될 수 있다. 척추관절염의 예는 예를 들어, 강직성 척추염, 건선성 관절염 및 미분화 척추관절염을 포함한다.
- [0055] 2. 염증 연결 조직 질환
- [0056] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 예를 들어, 피부근염, 피증, 혼합 연결 조직 장애, 재발성 다발연골염 및 혈관염을 포함하는 염증 연결 조직 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 혈관염의 예는 베게너육아종증, 측두 동맥염(GCA) 및 류마티스성 다발성 근육통, 다카야스 동맥염, 다발성 동맥염, 현미경적 다발성 혈관염, 추르그(Churg)-스트라우스(Strauss) 증후군 및 가와사키 증후군을 포함한다.
- [0057] 3. 염증 피부 및 점막 질환
- [0058] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 또한 예를 들어, 건선, 심상성 천포창, 야리시헤르스하이머 반응(Jarisch-Herxheimer reaction), 농피증 및 다형 홍반 및 스티븐 존슨 증후군과 같은 약물 반응을 포함하는 염증 피부 및 점막 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0059] 4. 감각 기관의 염증 질환
- [0060] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 포도막염 및 자가면역 청력 상실을 포함하는 감각 기관의 염증 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 항체는 또한 진주종의 부재 또는 존재의 만성 중이염, 만

성 귀 염증 및 소아 귀 염증을 포함하는 귀 관련 염증 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 임상 연구는 TNF α 를 포함하는 사이토킨이 진주종 존재의 만성 중이염을 앓는 환자에서 상향조절되는 것으로 밝혔다[문헌참조: Yetiser *et al.* (2002) *Otology and Neurotology* 23: 647-652]. 본 발명의 항체는 중이염과 관련된 염증 및 진주종을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0061] 5. 기타 기관계의 염증/자가면역 질환

[0062] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 예를 들어, 가계성 주기적 발열, 전립선염, 펠티 증후군, 쇼그렌 증후군, 급성 췌장염, 만성 췌장염 및 고환염을 포함하는 기타 기관계의 염증/자가면역 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0063] N. 퇴행성 골 및 관절 질환

[0064] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 예를 들어, 가성통풍, 골관절염, 치주 질환 및 보철, 예를 들어, 인공 고관절(대퇴부의 금속성 헤드등)의 느슨해짐 또는 골용해를 포함하는 퇴행성 골 및 관절 질환과 연관된 다양한 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0065] O. 재관류 손상

[0066] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 예를 들어, 발작 및 심근 경색을 포함하는 재관류 손상과 연관된 다양한 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0067] P. 기타

[0068] 본 발명의 항체 및 항체 부분은 또한 TNF α 활성이 유해한 다양한 기타 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. TNF α 활성이 병리에 관여함에 따라 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제를 사용하여 치료될 수 있는 기타 질환 및 장애의 예는 염증 골 장애 및 골 흡수 질환[문헌참조: Bertolini, D.R., *et al.* (1986) *Nature* 319:516-518; Konig, A., *et al.* (1988) *J. Bone Miner. Res.* 3:621-627; Lerner, U.H. and Ohlin, A. (1993) *J. Bone Miner. Res.* 8:147-155; and Shankar, G. and Stern, P.H. (1993) *Bone* 14:871-876], 알콜성 간염[문헌참조: McClain, C.J. and Cohen, D.A. (1989) *Hepatology* 9:349-351; Felver, M.E., *et al.* (1990) *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 14:255-259; and Hansen, J., *et al.* (1994) *Hepatology* 20:461-474] 및 바이러스성 간염[문헌참조: Sheron, N., *et al.* (1991) *J. Hepatol.* 12:241-245; and Hussain, M.J., *et al.* (1994) *J. Clin. Pathol.* 47:1112-1115]을 포함하는 간염 및 전격성 감염, 응고 장애[문헌참조: van der Poll, T., *et al.* (1990) *N. Engl. J. Med.* 322:1622-1627; and van der Poll, T., *et al.* (1991) *Prog. Clin. Biol. Res.* 367:55-60], 화상[문헌참조: Giroir, B.P., *et al.* (1994) *Am. J. Physiol.* 267:H118-124; and Liu, X.S., *et al.* (1994) *Burns* 20:40-44], 재관류 손상[문헌참조: Scales, W.E., *et al.* (1994) *Am. J. Physiol.* 267:G1122-1127; Serrick, C., *et al.* (1994) *Transplantation* 58:1158-1162; and Yao, Y.M., *et al.* (1995) *Resuscitation* 29:157-168], 켈로이드 형성[문헌참조: McCauley, R.L., *et al.* (1992) *J. Clin. Immunol.* 12:300-308], 흉터 조직 형성; 발열; 치주 질환; 비만 및 방사선 독성을 포함한다.

[0069] TNF α 활성이 유해한 기타 장애는 성인 스틸씨 질환, 알츠하이머 질환, 강직 척추염, 천식, 암 및 악액질, 동맥 경화증, 만성 동맥경화증, 만성 피로 증후군, 간 부전증, 만성 간 부전증, 폐색 폐 질환, 만성 폐색 폐 질환, 울혈성 심부전증, 피부근염, 당뇨병성 거대혈관병증, 자궁내막증, 가계 주기성 발열, 섬유증, 혈액투석, 야리시 헤르스하이머 반응, 어린이 RA, 가와사키 증후군, 골수형성이상 증후군, 심근경색, 판시아티컬러 여드름, 치주 질환, 말초 신경병증, 다발성 관절염, 다발근육염, 진행성 신부전증, 건선, 건선 관절염, 라이터 증후군, 사르 코이드증, 피부경화증, 척추골관절병증, 스틸씨 질환, 발작, 치료 연관 증후군, 치료 유도된 염증 증후군, IL-2 투여 후 염증 증후군, 흉복부 대동맥 동맥류 복구(TAAA), 바슬로-베체 질환, 황열 백신 처리, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 신경병증 통증, 좌골신경통, 뇌성 부종, 척수내 및/또는 주변 부종, 혈관염, 베그너 육아종증, 측두 동맥염, 류마티스성 다발성 근육통, 다카야스 동맥염, 결절다발동맥염, 현미경적 다발혈관염, 추르그-스트라우스 증후군, 펠티 증후군, 쇼그렌 증후군, 복합 연결 조직 장애, 재발다발연골염, 가성통풍, 보철의 해리, 자가면역 간염, 경화담관염, 급성 췌장염, 만성 췌장염, 사구체신염, 연쇄상구균 감염 후 사구체신염 또는 IgA 신경병증, 류마티스성 심장 질환, 심근병증, 고환염, 피사성 농피증, 다발성 골수종, TNF 수용체 관련 주기적 증후군[TRAPS], 죽상동맥경화증, 스테로이드 의존성 거대 세포 동맥근염, 포도막염 및 약물 반응을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0070] II. 약제학적 조성물 및 약제학적 투여

- [0071] 본 발명의 항체와 항체 부분, 및 기타 TNF α 억제제는 본원에 기술된 방법으로 대상체에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물중에 혼입될 수 있다. 통상적으로, 약제학적 조성물은 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본원에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 담체"는 모든 용매, 분산 매질, 피복제, 항균제 및 항진균제, 등장성 흡수 지연제 및 생리학적으로 적합하고 본원에서 기술된 방법으로 대상체에게 투여하기에 적합한 것 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예에는 하나 이상의 물, 식염수, 인산 완충 식염수, 텍스토로스, 글리세롤, 에탄올 등 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함한다. 많은 경우에, 당해 조성물중에 등장제, 예를 들어 당, 폴리알코올, 예를 들어 만니톨, 소르비톨 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 약제학적으로 허용되는 담체는 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제의 저장수명 또는 효과를 증가시키는 소량의 보조 물질, 예를 들어 습윤제, 유화제, 방부제 또는 완충제가 추가로 포함할 수 있다.
- [0072] 본 발명의 조성물은 저용량 투여를 위해 적합한 다양한 형태로 존재할 수 있다. 이들은 예를 들어, 액체, 반고체 및 고체 투여 형태, 예를 들어 액체 용제(예: 주사액 및 주입액), 분산제 또는 현탁제, 정제, 환제, 산제, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 바람직한 형태는 투여 방식 및 치료 용도에 따라 결정된다. 통상적으로 바람직한 조성물은 주사 또는 주입 액체, 예를 들어 다른 항체 또는 다른 TNF α 억제제를 이용한 사람의 수동 면역에 사용되는 것과 유사한 조성물 형태이다. 바람직한 투여 방식은 비경구(예: 정맥내, 피하, 복강내, 근육내) 투여이다. 바람직한 양태에서, 항체 또는 TNF α 억제제는 정맥내 주입 또는 주사로 투여한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 항체는 근육내 또는 피하 주사로 투여된다.
- [0073] 치료학적 조성물은 전형적으로 제조 및 보관 조건하에 멸균성이고 안정적이어야 한다. 당해 조성물은 액체, 미세유제, 분산제, 리포솜, 또는 고농도 약물에 적합한 기타 정연한 구조로서 제형화될 수 있다. 멸균 주사액은, 저용량의 활성 화합물(즉, 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제)을 필요에 따라 상기 열거한 하나 이상의 성분과 함께 적당한 용매에 혼입한 후, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산제는 기본적인 분산 매질 및 상기 기재한 것중에서 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균 비히클 속에 활성 화합물을 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사용 액제를 제조하기 위한 멸균 산제의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 방법으로서, 이를 통해 미리 멸균-여과한 용액으로부터 활성 성분 및 모든 추가적인 목적 성분의 산제를 수득한다. 액체의 적당한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 피복제를 사용하거나, 분산제의 경우 필요한 입자 크기를 유지하거나, 계면활성제를 사용하여 유지할 수 있다. 주사용 조성물의 장기간의 흡수는, 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 당해 조성물중에 포함시킴으로써 달성된다.
- [0074] 본 발명은 또한 본 발명의 저용량의 TNF α 억제제 및 상기된 바와 같이 TNF α 활성이 유해한 특정 장애를 치료하는데 있어서 억제제의 사용에 대한 지침서를 포함하는 팩키징된 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0075] 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 항체 또는 항체 부분의 "치료학적 유효량" 또는 "예방학적 유효량"을 포함할 수 있다. "치료학적 유효량"은 당해 장애를 제거하거나 당해 장애의 증상을 감소시키고/시키거나 경감시키는데 요구되는 임의의 양이다. 바람직한 양태에서, "치료학적 유효량"은 목적하는 치료 결과를 달성하는데 필요한 기간 동안 저용량으로 효과적인 양을 의미한다. 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제의 치료학적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 체중, 및 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제가 개체에서 목적하는 반응을 유도할 수 있는 능력에 따라 달라질 수 있다. 또한, 치료학적 유효량은 치료학적으로 유리한 효과가 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제의 독성 또는 유해 효과를 능가하는 양이다.
- [0076] 투여 계획은 목적하는 최적 반응(예: 치료학적 또는 예방학적 반응)을 제공하기 위하여 조정될 수 있다. 예를 들어, 단발 일시주사(single bolus)로 투여하거나, 수개의 분할된 용량으로 시간 경과에 따라 투여하거나, 투여량을 치료 상황의 긴급성에 의해 지시되는 바에 따라 비례적으로 감소시키거나 증가시킬 수 있다. 이는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 비경구용 조성물을 제형화하는데 특히 유리하다. 본원에서 사용된 투여 단위 형태는 치료될 포유동물 대상체를 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 의미하며; 각 단위는 필요한 약제학적 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 계산된 예정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 대한 내역은 (a) 활성 화합물의 특유 특징 및 달성하고자 하는 특정 치료 또는 예방 효과, 및 (b) 개체의 민감성을 치료하기 위한 상기한 활성 화합물을 혼입하는 기술상의 고유 한계에 의해 영향을 받고 이에 직접적으로 의존한다.
- [0077] 본 발명의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제의 치료학적 또는 예방학적 유효량에 대한 예시적 비제한적 범위는 0.01 내지 2.0mg/kg이다. 투여량 값이 완화시키고자 하는 상태의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있다는 점에 유의해야 한다. 또한, 특정 대상체의 경우, 구체적 투여 계획이 개체의 요구 및 당해 조성물을 투여

하거나 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 의거하여 시간에 따라 조정되어야 하며, 본원에서 설정된 투여량 범위는 단지 예시적인 것이며 청구된 조성물의 범위 또는 실행을 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0078] 본 발명의 한 양태에서, 치료학적 유효량의 항-TNF α 항체는 저용량이다. 한 양태에서, TNF α 가 유해한 장애를 앓는 대상체에 투여되는 항체의 저용량은 약 0.01 내지 2.0mg/kg, 약 0.06 내지 1.9mg/kg, 약 0.11 내지 1.8mg/kg, 약 0.16 내지 1.7mg/kg, 약 0.21 내지 1.6mg/kg, 약 0.26 내지 1.5mg/kg, 약 0.31 내지 1.4mg/kg, 약 0.36 내지 1.3mg/kg, 약 0.41 내지 1.2mg/kg, 약 0.46 내지 1.1mg/kg, 약 0.51 내지 1.0mg/kg, 약 0.56 내지 0.9mg/kg, 약 0.61 내지 0.8mg/kg 및 약 0.66 내지 0.7mg/kg이다. 바람직한 양태에서, 항체는 D2E7이다. 당해 언급된 투여량의 중간 범위, 예를 들어, 약 0.17 내지 1.65mg/kg은 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다. 예를 들어, 상한치 및 하한치의 상기 언급된 값의 어느 하나를 조합하여 사용한 값의 범위가 포함되는 것으로 의도된다.

[0079] 본 발명의 저용량의 항체, 항체-부분 및 기타 TNF α 억제제는 당해 기술 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 투여될 수 있지만 많은 치료학적 적용을 위해 바람직한 투여 경로/방식은 정맥내 주사 또는 주입이다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 다양하다. 특정 양태에서, 활성 화합물은 신속한 방출로부터 화합물을 보호하는 담체와 함께 제조될 수 있고, 이식체, 경피 패치 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 방출 조절 제형을 예로 들 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생적합성 중합체가 사용될 수 있다. 당해 제형을 제조하기 위한 많은 방법이 특허되었거나 일반적으로 당업자에게 공지되어 있다[문헌참조: *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978].

[0080] 특정 양태에서, 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제는 예를 들어, 불활성 희석제 또는 동화성 식용 담체와 함께 경구적으로 투여될 수 있다. 당해 화합물(및 경우에 따라 기타 성분)은 또한 경질 또는 연질 셀 젤라틴 캡슐중에 밀봉되거나 타정될 수 있거나 직접 대상체의 음식물에 혼입될 수 있다. 치료학적 경구 투여를 위해 당해 화합물은 부형제와 함께 혼입되고 소화 가능한 정제, 협측 정제, 트로키제, 캡셀제, 엘릭시르제, 현탁제, 시럽 및 웨이퍼등의 형태로 사용될 수 있다. 비경구 투여 외에 본 발명의 저용량 화합물을 투여하기 위해, 당해 화합물을, 이의 불활성화를 막는 재료로 피복하거나 당해 화합물을 이와 동시에 투여할 필요가 있을 수 있다.

[0081] 보충적 활성 화합물을 당해 조성물에 혼입시킬 수도 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 저용량의 항체 또는 항체 부분은 TNF α 활성이 유해한 장애를 치료하는데 유용한 하나 이상의 추가 치료제와 함께 동시제형화하고/하거나 동시투여한다. 예를 들어, 본 발명의 저용량의 항-hTNF α 항체, 항체 부분 또는 기타 hTNF α 억제제는, 다른 표적에 결합하는 하나 이상의 추가 항체(예: 다른 사이토킨에 결합하는 항체 또는 세포 표면 분자에 결합하는 항체), 하나 이상의 사이토킨, 가용성 TNF α 수용체[참조: PCT 공개공보 WO 94/06476] 및/또는 hTNF α 생성 또는 활성을 억제하는 하나 이상의 화학적 제제(예: PCT 공개공보 WO 93/19751에 기술된 사이클로헥산일리덴 유도체)와 함께 동시제형화되고/되거나 동시투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 저용량의 하나 이상의 항체 또는 기타 TNF α 억제제는 2개 이상의 상기한 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 이러한 병용 치료요법은 유리하게도, 투여된 치료제를 보다 적은 투여량으로 이용할 수 있으므로, 각종 단일치료요법과 관련된 가능한 독성 또는 합병증을 피할 수 있다.

[0082] III. 기타 치료제

[0083] 용어 치료제와 "병용된"이란 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제와 특정 치료제의 동시 투여, 먼저 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제를 투여한 후 치료제를 투여하는 것과, 먼저 치료제를 투여한 후 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 특이적 치료제는 하기에서 논의되는 바와 같이 일반적으로 치료될 특정 장애를 기준으로 선택된다.

[0084] 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제와 병용될 수 있는 류마티스 관절염을 위한 치료제의 비제한적 예는 아래와 같다: 비-스테로이드계 항-염증성 약물(들)(NSAID); 사이토킨 억제성 항-염증성 약물(들)(CSAID); CDP-571/BAY-10-3356(사람화된 항-TNF α 항체; Celltech/Bayer); cA2(키메라 항-TNF α 항체; Centocor); 75kd TNFR-IgG(75kd TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Immunex; 참조: *Arthritis & Rheumatism* (1994) Vol. 37, S295; *J. Invest. Med.* (1996) Vol. 44, 235A); 55kd TNFR-IgG (55 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396 [비-고갈성 영장류화된 항-CD4 항체; IDEC/SmithKline; 참조: *Arthritis & Rheumatism* (1995) Vol. 38, S 185]; DAB 486-IL-2 및/또는 DAB 389-IL-2 [IL-2 융합 단백질;

Seragen; 참조: Arthritis & Rheumatism (1993) Vol. 36, 1223]; 항-Tac(사람화된 항-IL-2R α ; Protein Design Labs/Roche); IL-4(항-염증성 사이토킨; DNAX/Schering); IL-10(SCH 52000; 재조합 IL-10, 항-염증성 사이토킨; DNAX/Schering); IL-4 ; IL-10 및/또는 IL-4 효능제 (예: 효능제 항체); IL-1RA(IL-1 수용체 길항제; Synergen/Angen); TNF-bp/s-TNFR[가용성 TNF 결합 단백질; 참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S284; Amer. J. Physiol.-Heart and Circulatory Physiology (1995) Vol. 268, pp. 37-42]; R973401[포스포디에스테라제 IV형 억제제; 참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S282]; MK-966[COX-2 억제제; 참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S81]; 일로프로스트(Iloprost) [참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S82]; 메토크세이트; 탈리도미드[참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S282] 및 탈리도미드-관련 약물(예: Celgen); 레플루노미드[항-염증성 및 사이토킨 억제제; 참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S131 ; Inflammation Research (1996) Vol. 45, pp. 103-107]; 트라넥삼산[플라스미노겐 활성의 억제제; 참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S284]; T-614[사이토킨 억제제; 참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No.9 (supplement), S282]; 프로스타글란딘 E1 [참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No.9 (supplement), S282]; 테니답(Tenidap)(비-스테로이드 항-염증제; 참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No.9 (supplement), S280]; 나프록센(Naproxen)(비-스테로이드 항-염증제; 참조: Neuro Report (1996) Vol. 7, pp. 1209-1213); 멜록시캄(Meloxicam) (비-스테로이드 항-염증제); 이부프로펜(Ibuprofen)(비-스테로이드 항-염증제); 피록시캄(Piroxicam)(비-스테로이드 항-염증제); 디클로페낙(Diclofenac)(비-스테로이드 항-염증제); 인도메타신(Indomethacin)(비-스테로이드 항-염증제); 설파살라진(Sulfasalazine)[참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S281]; 아자티오프린(Azathioprine)[참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No.9 (supplement), S281]; ICE 억제제(효소 인터류킨-1 β 전환 효소의 억제제); zap-70 및/또는 Ick 억제제(티로신 키나제 zap-70 또는 Ick의 억제제); VEGF 억제제 및/또는 VEGF-R 억제제(혈관 내피 세포 성장 인자 또는 혈관 내피 성장 인자 수용체의 억제제; 혈관형성의 억제제); 코르티코스테로이드 항-염증제(예: SB203580); TNF-전환효소 억제제; 항-IL-12 항체; 인터류킨-11[참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S296]; 인터류킨-13[참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No.9 (supplement), S308]; 인터류킨-17 억제제[참조: Arthritis & Rheumatism (1996) Vol.39, No.9 (supplement), S120]; 금; 페니실라민; 클로로퀸; 하이드록시클로로퀸; 클로르암부실; 사이클로포스파미드; 사이클로로스포린; 전체 림프계 방사선조사; 항-흉선세포 글로불린; 항-CD4 항체; CD5-독소; 경구-투여되는 펩티드 및 콜라겐; 로벤자리트 이나트륨; 사이토킨 조절제(CRA) HP228 및 HP466(Houghten Pharmaceuticals, Inc.); ICAM-1 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오타이드(ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); 가용성 보체 수용체 1(TP10; T Cell Sciences, Inc.); 프레드니손; 오르코테인; 글리코사미노글리칸 폴리설페이트; 미노사이클린; 항-IL2R 항체; 해양성 및 식물성 지질[어류 및 식물 종자 지방산; 참조: DeLuca et al. (1995) Rheum. Dis. Clin. North Am. 21: 759-777]; 아우라노핀; 페닐부타존; 메클로페남산; 플루페남산; 정맥내 면역글로불린; 질레우톤; 미코페놀산(RS-61443); 타크롤리무스(FK-506); 시롤리무스(라파마이신); 아미프릴로스(테라팩틴); 클라드리빈(2-클로로데옥시아데노신); 및 아자리빈.

[0085] 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제와 병용될 수 있는 염증성 장 질환에 대한 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 부데노사이드; 상피 성장 인자; 코르티코스테로이드; 사이클로스포린, 설파살라진; 아미노살리실레이트; 6-머캅토프린; 아자티오프린; 메트로니다졸; 리폭시게나제 억제제; 메살라민; 올살라진; 발살라지드; 산화방지제; 트롬복산 억제제; IL-1 수용체 길항제; 항-IL-1 β 모노클로날 항체; 항-IL-6 모노클로날 항체; 성장 인자; 엘라스타제 억제제; 피리디닐-이미다졸 화합물; CDP-571/BAY-10-3356(사람화된 항-TNF α 항체; Celltech/Bayer); cA2(키메라 항-TNF α 항체; Centocor); 75 KdTNFR-IgG(75kd TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Immunex; Arthritis & Rheumatism(1994) Vol. 37, S295; J. Invest. Med.(1996) Vol. 44, 235A); 55kdTNFR-IgG(55kd TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Hoffmann-LaRoche); 인터류킨-10(SCH 52000; Schering Plough); IL-4; IL-10 및/또는 IL-4 효능제(예를 들어, 효능제 항체); 인터류킨-11; 프레드니솔론, 텍사메타손 또는 부데노사이드의 글루코코르티코이드- 또는 텍스트란-접합된 프로드럭; ICAM-1 안티센스 포스포로티올레이트 올리고데옥시뉴클레오타이드(ISIS 2302; Isis Pharmaceutical, Inc.); 가용성 보체 수용체 1(TP10; T Cell Sciences, Inc.); 서방출 메살라진; 메토크세이트; 혈소판 활성화 인자(PAF)의 길항제; 시프로플록사신 및 리그노카인.

[0086] 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제와 병용될 수 있는 다발성 경화증에 대한 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 코르티코스테로이드; 프레드니솔론; 메틸프레드니솔론; 아자티오프린; 사이

클로포스파미드; 사이클로스포린; 메토크세이트; 4-아미노피리딘; 티자디딘; 인터페론- β 1a(AvonexTM; Biogen); 인터페론- β 1b(BetaseronTM; Chiron/Berlex); 공중합체 1 (Cop-1; CopaxoneTM; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); 고압 산소; 정맥내 면역글로불린; 클라브리딘; CDP-571/BAY-10-3356 (사람화된 항-TNF α 항체; Celltech/Bayer); cA2 (키메라 항-TNF α 항체; Centocor); 75 kDTNFR-IgG (75 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Immunex; see e.g., *Arthritis & Rheumatism* (1994) Vol. 37, S295; *J. Invest. Med.* (1996) Vol. 44, 235A); 55 kDTNFR-IgG (55 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Hoffmann-LaRoche); IL-10; IL-4; 및 IL-10 및/또는 IL-4 효능제 (예를 들어, 효능제 항체).

[0087] 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제와 병용될 수 있는 패혈증에 대한 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 고장성 식염 용액; 항생제; 정맥내 감마 글로불린; 연속 혈액여과; 카바페넴 (예를 들어, 메로페넴); TNF α , IL-1b, IL-6 및/또는 IL-8와 같은 사이토킨의 길항제; CDP-571/BAY-10-3356 (사람화된 항-TNF α 항체; Celltech/Bayer); cA2 (키메라 항-TNF α 항체; Centocor); 75 kDTNFR-IgG (75 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Immunex; see e.g., *Arthritis & Rheumatism* (1994) Vol. 37, S295; *J. Invest. Med.* (1996) Vol. 44, 235A); 55 kDTNFR-IgG (55 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Hoffmann-LaRoche); 사이토킨 조절제 (CRAs) HP228 및 HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.); SK&F 107647 (저분자량의 펩타이드; SmithKline Beecham); 4가 구아닐하이드로존 CNI-1493 (Picower Institute); 조직 인자 경로 억제제(TFPI; Chiron); PHP (화학적으로 변형된 헤모글로빈; APEX Bioscience); 디에틸렌트리아민 펜타아세트산-철(III) 착물을 포함하는 (DTPA 철 (III); Molichem Medicines); 리소필린(합성 소형 분자 메틸크산틴; Cell Therapeutics, Inc.); PGG-글루칸 (수용성 b1,3 글루칸; Alpha-Beta Technology); 지질로 재구성된 아포지단백질 A-1; 키랄 하이드록삼산 (지질 A 생합성을 억제하는 합성 항세균제); 항-내독소 항체; E5531 (합성 지질 A 길항제; Eisai America, Inc.); rBPI₂₁ (사람 세균억제제/투과성 증가 단백질의 재조합 N-말단 단편); 및 합성 항-내독소 펩타이드 (SAEP; BiosYnth Research Laboratories).

[0088] 본 발명의 저용량의 항체, 항체 부분 또는 기타 TNF α 억제제와 병용될 수 있는 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS)에 대한 치료제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 항-IL-8 항체; 계면활성제 대체 요법; CDP-571/BAY-10-3356 (사람화된 항-TNF α 항체; Celltech/Bayer); cA2 (키메라 항-TNF α 항체; Centocor); 75 kDTNFR-IgG (75 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Immunex; see e.g., *Arthritis & Rheumatism* (1994) Vol. 37, S295; *J. Invest. Med.* (1996) Vol. 44, 235A); and 55 kDTNFR-IgG (55 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질; Hoffmann-LaRoche).

[0089] 기타 치료제는 TNF α 활성이 유해한 특정 장애의 치료를 위해 유용할 수 있는 화학치료제, 방사선 치료, 신경보호제 및 감염억제제를 포함한다.

[0090] 용어 "화학치료제"는 세포 또는 조직의 성장이 바람직하지 않은 당해 증식 세포 또는 조직의 성장을 억제하거나 당해 성장으로 인한 하나 이상의 증상을 치료하는 화학적 제제를 포함하는 것으로 의도된다. 화학치료제는 당 업계에 널리 공지되어 있고(문헌참조: Gilman A.G., et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th Ed., Sec 12:1202-1263 (1990)) 전형적으로 신생물 질환을 치료하는데 사용된다. 화학치료제의 예는 다음을 포함한다: 블레오마이신, 도세탁셀 (탁소테레), 독소루비신, 에다트렉세이트, 에토포사이드, 피나스테라이드 (프로스카), 플루타미드(에울렉신), 겐시타빈 (겐자르), 고세렐린 아세테이트 (졸라텍스), 그라니세트론 (기트릴), 이리노테칸 (캄프토/캄프토사르), 온단세트론(조프란), 파클리탁셀 (탁술), 페가스파르가세(온카스파르), 필로카핀 하이드로클로라이드 (살라겐), 포르피머 나트륨 (포토프린), 인터류킨-2 (프로류킨), 리툭시마브 (리툭산), 토포테칸 (히캄틴), 트라스투주마브 (헤르세프틴), 트레티노인 (레틴-A), 트리아핀, 빈크리스틴 및 비노렐빈 타르트레이트 (나벨빈).

[0091] 화학치료제의 또 다른 예는 알킬화 약물[예를 들어, 니트로젠 머스타드(예를 들어, 메클로레타민 (HN₂), 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 (L-사르코라이신) 및 클로람부실등)]; 에틸렌이민, 메틸멜라민 (예를 들어, 헥사메틸멜라민 및 티오테파등); 알킬 설포네이트 (예를 들어, 부설파등), 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴 (BCNU), 로무스틴 (CCNU), 세무스틴 (메틸-CCNU), 스트렙토조신 (스트렙토조신)등), 트리아젠 (예를 들어, 데카바진 (DTIC; 디메틸트리아제노이미-다졸레카복스아미드)), 알킬화제(예를 들어, 시스-디아민디클로로플라티늄 II (CDDP))등을 포함한다.

[0092] 화학치료제의 또 다른 예는 폴산 유사체(예를 들어, 메토크세이트(아메토프테린))과 같은 대사 억제제; 피리미딘 유사체(예를 들어, 플루오로우라실 (5'-플루오로우라실; 5-FU); 플록스우리딘 (플루오로드-옥시우리딘); 푸드르; 사이타라빈(사이오신 아라비노사이드)등); 퓨린 유사체(예를 들어, 머캅토피린 (6-머캅토피린; 6-MP);

티오구아닌 (6-티오구아닌; TG); 및 펜토스타틴 (2'-데옥시코포마이신))등을 포함한다.

[0093] 화학치료제의 또 다른 예는 또한 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴 (VLB) 및 빈크리스틴); 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 에토포사이드, 테니포사이드, 캄프토테신, 토포테칸, 9-아미노-캄프토테신 CPT-11등); 항생제 (예를 들어, 다크티노마이신 (액티노마이신 D), 아드리아마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신 (미트라마이신), 미토마이신 (미토마이신 C), 탁술, 탁소테레등); 효소 (예를 들어, L-아스파라기나제); 및 생물학적 반응 변형제 (예를 들어, 인터페론-; 인터류킨 2등)를 포함한다. 기타 화학치료제는 시스-디아민디클로로플라티늄 II (CDDP); 카보플라틴; 안트라센디온 (예를 들어, 미톡산트론); 하이드록시우레아; 프로카바진 (N-메틸하이드라진); 및 부신피질 억제제 (예를 들어, 미토탄, 아미노글루테티미드등)을 포함한다.

[0094] 기타 화학치료제는 아드레노코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손); 프로게스틴(예를 들어, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트; 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트등); 에스트로겐(예를 들어, 디에틸stil베스트롤; 에테닐 에스트라디올등); 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜등); 안드로겐 (예를 들어, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론등); 항안드로겐 (예를 들어, 플루타미드); 및 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체(예를 들어, 류프롤리드)를 포함한다.

[0095] 용어 "방사선 치료"는 유전학적으로 및 체세포적으로 안전한 수준의 x선을 포함하고 이 둘다는 대상체에 국소적으로 및 비국소적으로 적용되어 암 또는 기타 목적하지 않은 세포 성장과 연관된 증상 또는 상태를 억제하거나 감소시키거나 예방한다. 용어 "x선"은 임상적으로 허용되는 방사화성 요소 및 이의 동위원소 뿐만 아니라 이로 부터의 방사화성 방출물을 포함한다. 당해 방출물 유형의 예는 알파선, 하드 베타를 포함하는 베타선, 고에너지 전자 및 감마선을 포함한다. 방사선 치료는 당업계에 널리 공지되어 있고(문헌참조: Fishbach, F., *Laboratory Diagnostic Tests*, 3rd Ed., Ch. 10: 581-644 (1988)) 전형적으로 신생물 질환을 치료하는데 사용된다.

[0096] 신경보호제의 예는 단백질 증가를 제거하는 화합물(예를 들어, 젤다나마이신), 소염제(예를 들어, 글루코코르티코이드, 비스테로이드 소염 약물(예를 들어, 이부프로펜, 아스피린등), 오메가-3 지방산 (예를 들어, EPA, DHA 등), 미노사이클린, 텍산아비놀등), 세포에게 유용한 에너지를 증가시키는 화합물(예를 들어, 크레아틴, 크레아틴 포스페이트, 디클로로아세테이트, 니코틴아미드, 리보플라빈, 카르니틴등), 항산화제(예를 들어, 식물 추출물(예를 들어, 은행나무), 조효소 Q-10, 비타민 E (알파-토코페롤), 비타민 C (아스코르브산), 비타민 A (베타-카로틴), 셀레늄, 리포산, 셀레진등), 항-글루타메이트 치료 (예를 들어, 레마세미드, 릴루졸, 라모트리진, 가바펜틴등), GABA-ergic 치료(예를 들어, 바클로펜, 무스시물등), 유전자 전사 조절인자(예를 들어, 글루코코르티코이드, 레티노산등), 에리트로포이에틴, TNF α 길항제, 콜린에스테라제 억제제, N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 길항제, 오피오이드 길항제, 신경막 안정화제(예를 들어, CDP-콜린등), 칼슘 및 나트륨 채널 차단제, 프레드니손등을 포함한다.

[0097] 감염억제제는 바이러스, 진균류, 기생충 또는 세균 감염을 치료하기 위해 당업계에 공지된 제제를 포함한다.

[0098] 본 발명은 추가로, 하기의 실시예에서 설명하고 이는 발명을 추가로 제한하는 것으로 해석되지 말아야한다. 본원 전반에 걸쳐 언급된 모든 참조문헌, 계류중인 특허원 및 공고된 특허문헌의 내용은 참조문헌으로서 명백하게 인용된다.

도면의 간단한 설명

[0099] 도 1은 상이한 용량의 D2E7을 투여받은 처리 그룹에서 각각의 마우스의 관절염 스코어를 나타낸다. 관절염 스코어는 1주 연령에서 개시하여 매주 기록하였다. 각각의 처리 그룹에 대해, 관절염 스코어의 평균 \pm 표준 오차는 그래프로 나타낸다. 처리 그룹은 다음과 같다: 대조군 그룹: 11마리의 암컷, 9마리의 수컷 마우스(n = 20); 10mg/kg 용량 그룹: 2마리의 암컷, 2마리의 수컷 마우스(n = 4); 5mg/kg 용량 그룹: 6마리의 암컷, 1마리의 수컷 마우스(n=7); 1mg/kg 용량 그룹: 5마리의 암컷, 3마리의 수컷 마우스(n=8); 0.5mg/kg 용량 그룹: 3마리의 암컷, 2마리의 수컷 마우스(n=5); 0.1mg/kg 용량 그룹: 3마리의 암컷, 3마리의 수컷 마우스 (n = 6); 0.01mg/kg 용량 그룹: 4마리의 암컷, 2마리의 수컷 마우스(n=6).

도 2는 상이한 용량의 레미카데(Remicade)를 투여받은 처리 그룹에서 각각의 마우스의 관절염 스코어를 나타낸다. 관절염 스코어는 1주 연령에서 개시하여 매주 기록하였다. 각각의 처리 그룹에 대해, 관절염 스코어의 평균 \pm 표준 오차는 그래프로 나타낸다. 처리 그룹은 다음과 같다: 대조군 그룹: 11마리의 암컷, 9마리의 수컷 마우스(n = 20); 10mg/kg 용량 그룹: 4마리의 암컷, 1마리의 수컷 마우스(n = 5); 5mg/kg 용량 그룹: 3마리의

암컷, 4마리의 수컷 마우스(n=7); 1mg/kg 용량 그룹: 6마리의 암컷, 2마리의 수컷 마우스(n=8); 0.5mg/kg 용량 그룹: 4마리의 암컷, 2마리의 수컷 마우스(n=6); 0.1mg/kg 용량 그룹: 1마리의 암컷, 4마리의 수컷 마우스 (n = 5); 0.01mg/kg 용량 그룹: 2마리의 암컷, 3마리의 수컷 마우스(n=5).

도 3은 상이한 용량의 엔브렐(Enbrel)을 투여받은 처리 그룹에서 각각의 마우스의 관절염 스코어를 나타낸다. 관절염 스코어는 1주 연령에서 개시하여 매주 기록하였다. 각각의 처리 그룹에 대해, 관절염 스코어의 평균 \pm 표준 오차는 그래프로 나타낸다. 처리 그룹은 다음과 같다: 대조군 그룹: 11마리의 암컷, 9마리의 수컷 마우스 (n = 20); 10mg/kg 용량 그룹: 3마리의 암컷, 2마리의 수컷 마우스(n = 5); 5mg/kg 용량 그룹: 3마리의 암컷, 3마리의 수컷 마우스(n=6); 1mg/kg 용량 그룹: 5마리의 암컷, 1마리의 수컷 마우스(n=6); 0.5mg/kg 용량 그룹: 4마리의 암컷, 3마리의 수컷 마우스(n=7); 0.1mg/kg 용량 그룹: 2마리의 암컷, 3마리의 수컷 마우스 (n = 5); 0.01mg/kg 용량 그룹: 2마리의 암컷, 4마리의 수컷 마우스(n=6).

도 4는 10주 연령에서 D2E7, 레미카데 및 엔브렐 처리된 huTNF-Tg197 마우스에서 최종 관절염 스코어를 나타낸다.

도 5A 내지 5D는 관절로부터 채취한 다양한 조직에 대한 조직병리학적 평가를 나타낸다.

도 6A, 6B 및 6C는 D2E7, 레미카데 및 엔브렐 처리된 huTNF-Tg197 마우스에서 huTNF의 순환 수준을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0100] 실시예 1: 저용량으로 투여되는 D2E7의 효능에 관한 연구

[0101] 본 연구를 수행하여 류마티스 관절염(RA)에 대한 유전자전이(Tg 197) 쥐 모델을 사용하여 저용량에서의 다발성 관절염을 예방하는 D2E7, 인플릭시마브 및 에타너셉트의 효능을 측정하였다. 인플릭시마브는 사람-마우스 키메라 항체이고 에타너셉트는 p75 TNF 수용체 작제물이다. D2E7은 사람 면역글로불린 유전자 라이브러리로부터 유래된 완전한 사람 항체이다. 유전자 전이 마우스 Tg197은 사람 TNF α 유전자를 갖고 자발적으로 사람 류마티스 관절염과 유사한 질환이 발병된다[문헌참조: Keffer, J. et al, 1991, EMBO J. 10:4025]. 류마티스 관절염을 포함하는 관절 질환의 징후는 느린 체중 증가, 관절 변형 및 부종, 관절 기형 및 관절 강직 및 손상된 운동을 포함한다. 조직병리학적 발견은 활액막의 과형성, 백혈구 침투, 판누스 형성, 관절 연골 및 골 파괴를 포함한다. 항-TNF 제제의 투여는 용량 의존 방식으로 다발성 관절염의 발병을 예방한다.

[0102] A. D2E7, 레미카데 및 엔브렐의 결합 특성 비교

[0103] 인플릭시마브(레미카데) 및 에타너셉트(엔브렐)는 류마티스 관절염에 대해 승인된 2개의 항-TNF 약물이다. 레미카데는 사람-마우스 키메라 IgG₁ 항체이고 엔브렐은 p75 TNF 수용체의 세포외 도메인 및 IgG₁ 분자의 불변 영역으로 이루어진 융합 단백질이다. D2E7은 사람 면역글로불린 유전자 라이브러리로부터 선택되는 IgG₁ 카파 부류의 완전한 사람 항체이다. 모든 3개의 항-TNF 제제는 상대적으로 유사한 효능으로 사람 TNF와 결합한다. TNF에 대한 D2E7, 레미카데 및 엔브렐의 고유 친화성은 각각 8.6×10^{-11} , 9.5×10^{-11} 및 15.7×10^{-11} M(Kd 값)이다. TNF와 결합하는 동력학은 D2E7 및 레미카데 항체에서 유사하다. 한편 엔브렐은 TNF와 결합하고 TNF로부터 신속하게 해리된다. 따라서, 엔브렐:TNF 복합체의 16분의 반감기는 레미카데 및 D2E7:TNF에 대한 184분 및 255분 반감기보다 상당히 단축된 것이다.

[0104] BIA코어 3000 장치를 사용하여 사람 TNF와 항-TNF 제제와의 결합 역학 계수를 유도하였다. 바이오센서 칩은 염소 항-사람 Fc 항체와 공유 결합시켰다. 항-TNF 제제(D2E7, 레미카데 및 엔브렐)는 이어서 칩상에 포획되고 다양한 농도의 huTNF를 첨가하였다.

[0105] 결합 데이터를 분석하여 표 1에 기재된 역학 계수를 유도하였다.

표 1

[0106] 사람 TNF에 대한 D2E7, 레미카데 또는 엔브렐의 결합

제제	결합율($M^{-1}s^{-1}$)	해리율(s^{-1})	Kd(M)
D2E7	5.37×10^5	4.53×10^{-5}	8.56×10^{-11}
레미카데	6.71×10^5	6.29×10^{-5}	9.45×10^{-11}

엔브렐	4.47×10^6	7.02×10^{-4}	1.57×10^{-10}
-----	--------------------	-----------------------	------------------------

[0107] B. 관절 증상의 예방

[0108] Tg197 마우스를 D2E7, 레미카테 및 엔브렐의 저용량 투여 계획에서 통상적으로 류마티스 관절염과 연관된 증상을 경감시키는 효과를 연구하기 위한 모델로서 사용하였다. 사람 TNF 유전자 전이 마우스를 PCR로 동정하고 입증하였다. 1주 연령의 별도의 Tg197 마우스 새끼를 상이한 연구 그룹에 할당하였다. 사람 TNF 유전자에 대해 이중접합성인 Tg197 마우스에 매주 복강내로 D2E7, 레미카테 또는 엔브렐을 투여하였다. 각각의 약물 치료 투여 그룹은 단일 새끼의 마우스로 이루어진다. 대조군 그룹에는 인산 완충 식염 희석제를 투여하고 4마리 새끼의 마우스로 이루어진다. 각각의 그룹에서 동물의 체중은 매주 투여 전에 기록하였다. 각각의 그룹에는 다음과 같은 성분을 주마다 1회 복강내 주사하였다.

[0109] 비히클 대조군

[0110] D2E7, 10mg/kg 레미카테, 10mg/kg 엔브렐, 10mg/kg

[0111] D2E7, 5mg/kg 레미카테, 5mg/kg 엔브렐, 5mg/kg

[0112] D2E7, 1mg/kg 레미카테, 1mg/kg 엔브렐, 1mg/kg

[0113] D2E7, 0.5mg/kg 레미카테, 0.5mg/kg 엔브렐, 0.5mg/kg

[0114] D2E7, 0.1mg/kg 레미카테, 0.1mg/kg 엔브렐, 0.1mg/kg

[0115] D2E7, 0.01mg/kg 레미카테, 0.01mg/kg 엔브렐, 0.01mg/kg

[0116] 각각의 그룹내 관절 스코어는 다음의 스코어 시스템을 사용하여 매주 기록하였다.

[0117] 0 관절염 부재

[0118] 1 약한 관절염(관절 변형)

[0119] 2 중간정도의 관절염(부종, 관절 기형)

[0120] 3 중증 관절염(굴곡 부위에 관절 강직 및 심각하게 손상된 운동성)

[0121] 치료는 10주동안 계속하였다. 스코어 분석으로부터의 결과는 도 1, 2 및 3에 나타낸다. 도 4는 10주째에 처리된 Tg197 마우스에서 3개의 항체에 대한 최종 관절염 스코어를 나타낸다. 당해 결과는 관절염 스코어의 발생을 차단하기 위해 고용량의 엔브렐이 요구됨을 보여준다. 엔브렐에 대한 ED₅₀ 값은 1mg/kg에 근사치인 반면 D2E7 및 레미카테에 대한 ED₅₀ 값은 0.5mg/kg 미만이었다. 2개의 항체중에서 D2E7이 동일 용량에서 레미카테 보다 크게 보호하였다. 추가로, 발병의 개시는 5주까지 0.5mg/kg의 D2E7으로 처리된 마우스 및 4주까지 0.1mg/kg의 D2E7 용량으로 처리된 마우스에서 지연되었다(도 1). 대조적으로, 발병의 개시는 3주동안 레미카테 0.1mg/kg 또는 0.5mg/kg중 어느 하나로 처리된 마우스에서 지연되었다(도 2).

[0122] 요약하여, 모든 3개의 제제, D2E7, 레미카테 및 엔브렐은 용량 의존 방식으로 Tg197 마우스에서 관절염의 발병을 예방하였다. 처리된 마우스는 비처리된 마우스보다 낮은 관절염 스코어를 갖고 염증 및 관절 손상이 적었으며 체중이 증가하였다. 반응 패턴은 모든 3개의 TNF 길항제에 대해 유사하였지만 보호 정도는 3개의 제제마다 다양하였다. 가장 높은 포화 용량에서는 제제마다 큰 특징을 나타내지 않았지만 중간 용량에서 보호 효능은 인플릭시마브(레미카테) 보다 D2E7 처리된 마우스에 가장 우수하였고 엔타너셉트(엔브렐) 처리된 마우스에서 가장 적었다.

[0123] C. 처리된 마우스에서 huTNF 순환 수준의 분석

[0124] 연구동안에 5주 및 10주째에 채혈하였다. 혈청을 제조하고 사람 TNF 수준을 Medgenix 사람 TNF ELISA 키트로 측정하였다. TNF 수준은 처리 그룹에서 각각의 마우스에 대해 측정하였다. 당해 연구 결과는 도 6에 나타낸다. 각각의 처리 그룹에 대한 평균 ±표준 오차는 그래프에 나타낸다. 각각의 그래프에서 실선은 배향 목적을 위해 2ng/ml의 TNF 수준에서 나타낸 것이다. 비처리된 그룹에서, 혈청 huTNF 수준은 낮았고 5주 및 10주째에 각각 0.1 및 0.2ng/ml이었다. 항 TNF 제제의 주간 투여는 혈청중에 TNF를 고갈시켰다. 혈청 huTNF 수준은 D2E7 또는 레미카테 처리된 마우스에서 유사하였다. 투여된 용량의 함수로서 평균 huTNF 수준은 2에서

0.1ng/ml로 감소하였다. 한편 엔브렐 처리된 마우스는 20ng/ml 수준에 달하여 혈청 huTNF가 훨씬 높게 나타났다.

[0125] 요약하여, 유리되고 결합된 TNF 둘다를 검출하는 Medgenix ELISA에 의한 사람 TNF의 측정은 항 TNF 제제가 TNF를 복합체로 결합(sequester)시키는 것으로 나타났다. 비처리된 마우스에서는 수준이 매우 낮은 것과는 대조적으로 처리된 마우스의 혈청에서는 TNF 수준이 검출가능하였다. 흥미롭게도, 에타너셉트에 있어 제거되지 않은 TNF 복합체의 수준은 인플릭시마브 또는 D2E7으로 처리된 마우스에서 보다 10배 높았다. 에타너셉트를 사용한 지연된 TNF 제거는 공개된 동물 모델 및 임상 연구에서 보고되었다.

[0126] D. 처리된 마우스의 현미경 분석

[0127] 10주 처리 후, 모든 마우스를 희생시켰다. 오른쪽 및 왼쪽의 뒷쪽 다리를 각각의 처리 그룹에서 2마리의 마우스로부터 수거하였다. 당해 다리를 10% 중성 완충 포르말린에 고정시킴에 이어서 칼슘을 제거하였다. 각각의 다리 샘플로부터 3개의 연속 섹션을 슬라이드위에 올려 놓고 코드된 슬라이드는 독립적 평가를 위해 병리학자에게 맡겨졌다.

[0128] 슬라이드를 헤마톡실린/에오신으로 염색하였다. 병리학자는 혈관염, 염증, 연골 및 골 미란의 중증도 측면에서 1 내지 4의 스코어로 각각의 슬라이드에 스코어를 부여하였다. 결과는 하기 표 2에 나타낸다.

표 2

[0129] Tg 197 마우스에서 관절염의 현미경적 징후의 방지를 위한 D2E7, 레미카데 또는 엔브렐의 대략적인 ED₅₀ (mg/kg) 값

	D2E7 ED ₅₀ , mg/kg	레미카데 ED ₅₀ , mg/kg	엔브렐 ED ₅₀ , mg/kg
염증	0.1	0.5	0.5
혈관염	0.1	0.1	1<ED ₅₀ <5
연골 미란	0.01<ED ₅₀ <0.1	0.1<ED ₅₀ <0.5	0.5
골 미란	0.01<ED ₅₀ <0.1	0.1<ED ₅₀ <0.5	0.5<ED ₅₀ <1

[0130] 본 실험 결과는 또한 도 5에 나타낸다. 도 5에서, 각각의 다리에 대한 3개의 슬라이드를 조사하였다. 따라서, 마우스당 6개의 슬라이드 및 처리 그룹당 12개의 슬라이드를 조직병리학적으로 스코어하였다. 각각의 처리 그룹에 대해, 병리학적 스코어의 평균 ±표준 오차는 그래프로 나타낸다. 병변 대부분은 발목 관절과 연관되어 있고 모두 대칭(즉, 소정의 마우스에 대한 왼쪽 및 오른쪽 다리에 대해 유사한 스코어)적으로 나타났다. 연골 분해는 대부분 골내 미란 병변으로부터 비롯된 것이고 일반적으로 골 미란 보다는 협소적이었다. 염증 세포는 극소수 PMN을 갖지만 밀집된 PMN 부위를 갖지 않은 단핵 세포였다.

[0131] 3개의 항-TNF 제제간에 차이점은 관절 스코어로서 관찰되는 외부 증상 보다는 관절에서의 질환 활성화에 대한 현미경적 징후에서 가장 명백하게 나타났다. 관절에서 골 미란은 0.5mg/kg의 D2E7 용량에서 완전히 제거되었다. 동일한 효과를 성취하기 위해서는 훨씬 높은 5mg/kg의 레미카데 또는 엔브렐 용량이 요구되었다. 관절에서 연골 미란은 0.1mg/kg의 D2E7의 용량에서 완전히 제거되었다. 동일한 효과를 성취하기 위해서는 훨씬 높은 1mg/kg의 레미카데 또는 5mg/kg의 엔브렐 용량이 요구되었다. 관절내 염증은 0.5mg/kg의 D2E7의 용량으로 완전히 제거되었다. 동일한 효과를 성취하기 위해서는 훨씬 높은 용량의 기타 약물이 요구되었다: 5mg/kg의 레미카데 및 10mg/kg의 엔브렐. 관절내 혈관염은 0.5mg/kg의 D2E7 또는 레미카데의 용량으로 완전히 제거되었다. 동일한 효과를 성취하기 위해서는 훨씬 높은 5mg/kg의 엔브렐 용량이 요구되었다.

[0132] 현미경적 관절 손상의 예방에서 D2E7, 인플릭시마브 및 에타너셉트간에는 명백한 용량 반응 특징이 있었다. D2E7은 0.5mg/kg 용량에서 골 미란, 연골 분해, 염증 및 혈관염을 완전히 차단한 반면 인플릭시마브 및 에타너셉트는 유사한 수준의 효능에 도달하기 위해서는 1 또는 5mg/kg의 용량이 요구되었다. 요약하여, 사람 TNF 유전자 전이 마우스 Tg197에서, D2E7은 에타너셉트 또는 인플릭시마브 보다 특히, 저용량에서 보다 효능적으로 다발성 관절염을 예방하였다.

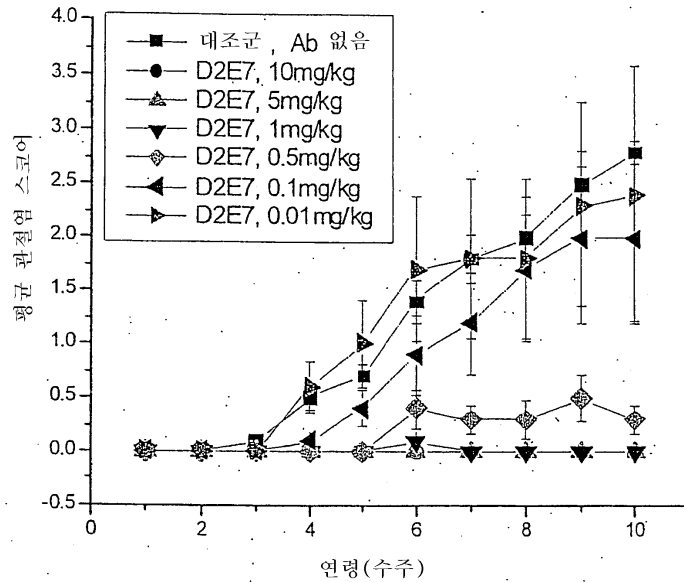
[0133] 유사한 양태

[0134] 당업자는 과도한 실험 없이도 본원에 기재된 발명의 특정 양태에 대한 많은 유사한 양태를 인지하거나 확인할 수 있다. 당해 유사한 양태는 하기의 청구항에 포함되는 것으로 의도된다. 본원에 전반적으로 인용된 모든 참

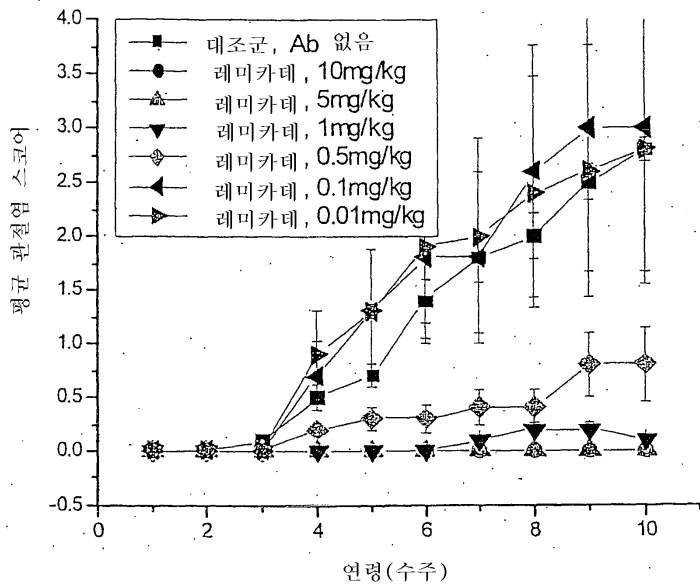
조문헌, 특허 및 특허 출원의 내용은 본원에 참조로서 인용된다. 미국 특허 제6,090,382호 및 제6,258,562 B1호 및 미국 특허원 제09/540,018호 및 제09/801,185호의 전체 내용은 전반적으로 본원에 참조로서 인용된다.

도면

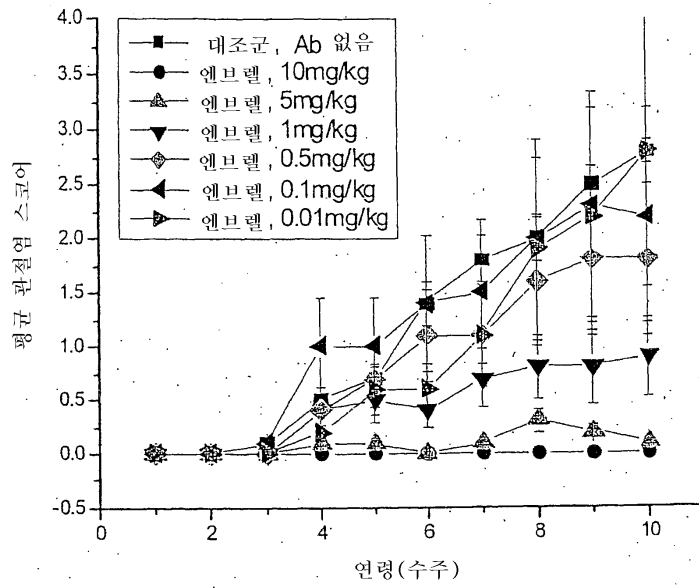
도면1



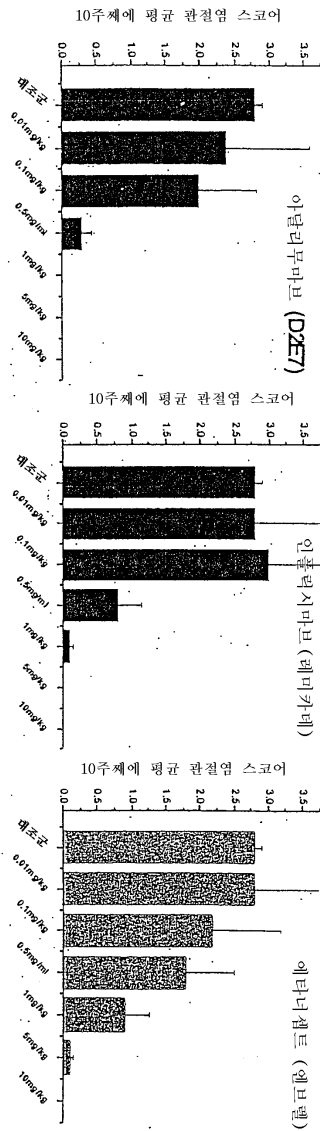
도면2



도면3



도면4



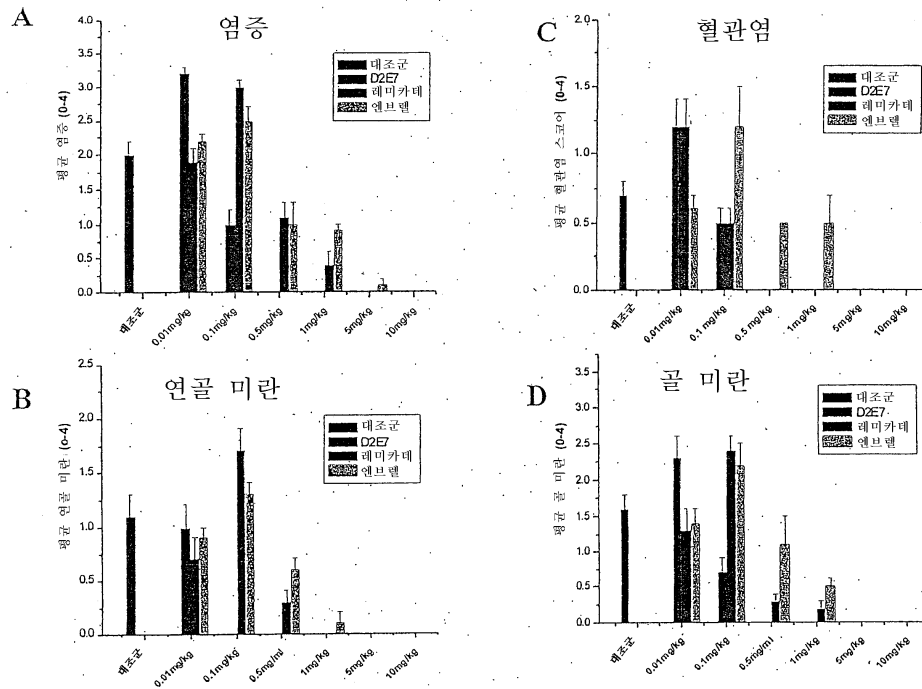
$ED_{50}, mg/kg$

D2E7 $0.1 < ED_{50} < 0.5$

레미카데 $0.1 < ED_{50} < 0.5$

엔브렐 $0.5 < ED_{50} < 1$

도면5



도면6

