(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2012-184242
(P2012-184242A)
(43)公開日　平成24年9月27日(2012.9.27)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	ZNAN	4B024
A61K 31/519	(2006.01)	A61K	39/395	Y	4C084
A61K 38/00	(2006.01)	A61K	31/519		4C085
A61P 31/04	(2006.01)	A61K	37/02		4C086
A61P 37/02	(2006.01)	A61P	31/04		4H045

審査請求 有　請求項の数 16　ＯＬ　（全 45 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2012-105690 (P2012-105690)
(22)出願日　平成24年5月7日 (2012.5.7)
(62)分割の表示　特願2009-54241 (P2009-54241)の分割
原出願日　平成14年6月5日 (2002.6.5)
(31)優先権主張番号　60/296,961
(32)優先日　平成13年6月8日 (2001.6.8)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　503448572
アボツト・バイオテクノロジー・リミテツド
英国領バーミユーダ、ハミルトン・エイチ・エム・１１、チヤーチ・ストリート・２、クラレンドン・ハウス
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(72)発明者　ケンペニ，ヨアヒム
ドイツ国、６７４３３・ノイシユタツト、ギムメルデインガー・ストリート・７５
(72)発明者　ワイス，ロバータ
アメリカ合衆国、ペンシルバニア・１９０９６、ウインウツド、クローバー・ヒル・ロード・９３６

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗－ＴＮＦα抗体の投与方法

(57)【要約】
【課題】ＴＮＦα活性が有害となる疾患に関する新規治療方法の提供。
【解決手段】ヒト腫瘍壊死因子α（ｈＴＮＦα）に特異的に結合するヒト抗体、好ましくは組換えヒト抗体を隔週皮下投与する。メトトレキサートと一緒に投与してもよい。抗体はｈＴＮＦαに対して高いアフィニティー（例えば、K_d＝10^{-8}Ｍ以下）及び遅いｈＴＮＦα解離オフレート（K_{off}＝10^{-3}ｓｅｃ$^{-1}$以下）を有し、インビトロ及びインビボでｈＴＮＦα活性を中和する。抗体は完全長抗体またはその抗原結合部分である。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト患者におけるＴＮＦα抗体で治療可能な疾患の治療方法であつて、治療を要するヒト患者に対して抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分を含む組成物を前記疾患を治療するような隔週投薬レジメで投与することを特徴とする前記方法。
【請求項２】
投与が皮下注射によることを特徴とする請求の範囲第１項に記載の方法。
【請求項３】
抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分がヒト抗－ＴＮＦα抗体であることを特徴とする請求の範囲第１項に記載の方法。
【請求項４】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が、いずれも表面プラズモン共鳴で測定して1×10^{-8}Ｍ以下のK_d及び$1\times10^{-3}s^{-1}$以下のK_{off}速度定数でヒトＴＮＦαから解離し、標準インビトロＬ９２９アッセイでヒトＴＮＦα細胞毒性を1×10^{-7}Ｍ以下のIC_{50}で中和することを特徴とする請求の範囲第３項に記載の方法。
【請求項５】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が$5\times10^{-4}s^{-1}$以下のK_{off}速度定数でヒトＴＮＦαから解離することを特徴とする請求の範囲第３項に記載の方法。
【請求項６】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が$1\times10^{-4}s^{-1}$以下のK_{off}速度定数でヒトＴＮＦαから解離することを特徴とする請求の範囲第３項に記載の方法。
【請求項７】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が標準インビトロＬ９２９アッセイでヒトＴＮＦα細胞毒性を1×10^{-8}Ｍ以下のIC_{50}で中和することを特徴とする請求の範囲第３項に記載の方法。
【請求項８】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が標準インビトロＬ９２９アッセイでヒトＴＮＦα細胞毒性を1×10^{-9}Ｍ以下のIC_{50}で中和することを特徴とする請求の範囲第３項に記載の方法。
【請求項９】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が標準インビトロＬ９２９アッセイでヒトＴＮＦα細胞毒性を1×10^{-10}Ｍ以下のIC_{50}で中和することを特徴とする請求の範囲第３項に記載の方法。
【請求項１０】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が組換え抗体またはその組換え抗原結合部分であることを特徴とする請求の範囲第３項に記載の方法。
【請求項１１】
ＴＮＦα活性が有害な疾患を患っているヒト患者におけるヒトＴＮＦα活性の阻害方法であって、前記ヒト患者に対してヒト抗－ＴＮＦα抗体を含む組成物を隔週投薬レジメで投与することを含み、前記ヒト抗体またはその抗原結合部分は、
ａ）表面プラズモン共鳴で測定して$1\times10^{-3}s^{-1}$以下のK_{off}速度定数でヒトＴＮＦαから解離する；
ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号３のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．１、４、５、７または８において単一アラニン置換することにより、または位置Ｎｏ．１、３、４、６、７、８及び／または９において１～５個同類アミノ酸置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３ドメインを有する；
ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号４のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０または１１において単一アラニン置換することにより、または位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０、１１及び／または１２において１～５個同類アミノ酸置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ

３ドメインを有する；
という特徴を有することを特徴とする前記方法。
【請求項１２】
投与が皮下によることを特徴とする請求の範囲第１１項に記載の方法。
【請求項１３】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が５×１０$^{-4}$ｓ$^{-1}$以下のＫ$_{off}$速度定数でヒトＴＮＦαから解離することを特徴とする請求の範囲第１１項に記載の方法。
【請求項１４】
ＴＮＦα活性が有害な疾患を患っているヒト患者におけるヒトＴＮＦα活性の阻害方法であって、前記ヒト患者に対してヒト抗－ＴＮＦα抗体を含む組成物を隔週投薬レジメで皮下投与することを含み、前記ヒト抗体またはその抗原結合部分は、配列番号３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号３のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．１、４、５、７または８において単一アラニン置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を有し且つ配列番号４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号４のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０または１１において単一アラニン置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有することを特徴とする前記方法。
【請求項１５】
ヒト抗体またはその抗原結合部分のＬＣＶＲが更に配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメインを有し、ＨＣＶＲが更に配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメインを有することを特徴とする請求の範囲第１４項に記載の方法。
【請求項１６】
ヒト抗体またはその抗原結合部分のＬＣＶＲが更に配列番号７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメインを有し、ＨＣＶＲが更に配列番号８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメインを有することを特徴とする請求の範囲第１４項に記載の方法。
【請求項１７】
ＴＮＦα活性が有害な疾患を患っているヒト患者におけるヒトＴＮＦα活性の阻害方法であって、前記ヒト患者に対してヒト抗－ＴＮＦα抗体を含む組成物を隔週投薬レジメで皮下投与することを含み、前記ヒト抗体またはその抗原結合部分は配列番号１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）及び配列番号２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有することを特徴とする前記方法。
【請求項１８】
ヒト抗体がＩｇＧ１重鎖定常領域を有することを特徴とする請求の範囲第１７項に記載の方法。
【請求項１９】
ヒト抗体がＩｇＧ４重鎖定常領域を有することを特徴とする請求の範囲第１７項に記載の方法。
【請求項２０】
ヒト抗体がＦａｂ断片であることを特徴とする請求の範囲第１７項に記載の方法。
【請求項２１】
ヒト抗体が単鎖Ｆｖ断片であることを特徴とする請求の範囲第１７項に記載の方法。
【請求項２２】
ＴＮＦα活性が有害な疾患を患っているヒト患者におけるヒトＴＮＦα活性の阻害方法であって、前記ヒト患者に対してヒト抗－ＴＮＦα抗体を含む組成物を隔週投薬レジメで皮下投与することを含み、前記ヒト抗体またはその抗原結合部分が配列番号３、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５及び配列番号２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を有し、または配列番号４、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１

、配列番号３２、配列番号３３及び配列番号３４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有することを特徴とする前記方法。

【請求項２３】

ＴＮＦα活性が有害な疾患を患っているヒト患者におけるヒトＴＮＦα活性の阻害方法であって、前記ヒト患者に対してヒト抗－ＴＮＦα抗体を含む組成物を隔週投薬レジメで皮下投与することを含み、前記ヒト抗体が抗体Ｄ２Ｅ７またはその抗原結合部分であることを特徴とする前記方法。

【請求項２４】

ａ）抗－ＴＮＦα抗体及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物、及びｂ）抗－ＴＮＦα抗体またはその結合部分がその治療に有効な疾患を治療するために前記医薬組成物の隔週投薬を指示する使用説明書を含む製剤を含むことを特徴とするキット。

【請求項２５】

抗体が請求の範囲第２項～第２２項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合部分からなることを特徴とする請求の範囲第２４項に記載のキット。

【請求項２６】

抗－ＴＮＦα抗体及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物が収容されていることを特徴とする前充填注射器。

【請求項２７】

ヒト抗体が請求の範囲第２項～第２２項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合部分からなることを特徴とする請求の範囲第２６項に記載の注射器。

【請求項２８】

抗－ＴＮＦα抗体またはその結合部分がその治療に有効な疾患の治療方法であって、前記疾患を治療するように前記ヒト患者に対して抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分及びメトトレキサートを含む組成物を皮下投与することを特徴とする前記方法。

【請求項２９】

メトトレキサートを抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分の投与と同時に投与することを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。

【請求項３０】

メトトレキサートを抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分を投与する前に投与することを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。

【請求項３１】

メトトレキサートを抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分を投与した後に投与することを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。

【請求項３２】

抗－ＴＮＦα抗体がヒト抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分であることを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。

【請求項３３】

ヒト抗体またはその抗原結合部分が、いずれも表面プラズモン共鳴で測定して1×10^{-8}Ｍ以下のK_d及び$1\times10^{-3}s^{-1}$以下のK_{off}速度定数でヒトＴＮＦαから解離し、標準インビトロＬ９２９アッセイでヒトＴＮＦα細胞毒性を1×10^{-7}Ｍ以下のIC_{50}で中和することを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。

【請求項３４】

ヒト抗体またはその抗原結合部分が$5\times10^{-4}s^{-1}$以下のK_{off}速度定数でヒトＴＮＦαから解離することを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。

【請求項３５】

ヒト抗体またはその抗原結合部分が$1\times10^{-4}s^{-1}$以下のK_{off}速度定数でヒトＴＮＦαから解離することを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。

【請求項３６】

ヒト抗体またはその抗原結合部分が標準インビトロＬ９２９アッセイでヒトＴＮＦα細

胞毒性を１×１０$^{-8}$Ｍ以下のＩＣ$_{50}$で中和することを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。
【請求項３７】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が標準インビトロＬ９２９アッセイでヒトＴＮＦα細胞毒性を１×１０$^{-9}$Ｍ以下のＩＣ$_{50}$で中和することを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。
【請求項３８】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が標準インビトロＬ９２９アッセイでヒトＴＮＦα細胞毒性を１×１０$^{-10}$Ｍ以下のＩＣ$_{50}$で中和することを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。
【請求項３９】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が組換え抗体またはその抗原結合部分であることを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。
【請求項４０】
ヒト抗体またはその抗原結合部分がヒト臍静脈内皮細胞でのＥＬＡＭ－１のヒトＴＮＦα誘導発現を抑制することを特徴とする請求の範囲第２８項に記載の方法。
【請求項４１】
ＴＮＦα活性が有害な疾患を患っているヒト患者におけるヒトＴＮＦα活性の阻害方法であって、前記ヒト患者に対してメトトレキサートを投与し、ヒト抗－ＴＮＦα抗体を皮下投与することを含み、前記ヒト抗体またはその抗原結合部分は、
ａ）表面プラズモン共鳴で測定して１×１０$^{-3}$ｓ$^{-1}$以下のＫ$_{off}$速度定数でヒトＴＮＦαから解離する；
ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号３のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．１、４、５、７または８において単一アラニン置換することにより、または位置Ｎｏ．１、３、４、６、７、８及び／または９において１～５個同類アミノ酸置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３ドメインを有する；
ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号４のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０または１１において単一アラニン置換することにより、または位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０、１１及び／または１２において１～５個同類アミノ酸置換することにより修飾してなる配列番号４のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３ドメインを有する；
という特徴を有することを特徴とする前記方法。
【請求項４２】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が５×１０$^{-4}$ｓ$^{-1}$以下のＫ$_{off}$速度定数でヒトＴＮＦαから解離することを特徴とする請求の範囲第４１項に記載の方法。
【請求項４３】
ヒト抗体またはその抗原結合部分が１×１０$^{-4}$ｓ$^{-1}$以下のＫ$_{off}$速度定数でヒトＴＮＦαから解離することを特徴とする請求の範囲第４１項に記載の方法。
【請求項４４】
ＴＮＦα活性が有害な疾患を患っているヒト患者におけるヒトＴＮＦα活性の阻害方法であって、前記ヒト患者に対してメトトレキサートを投与し、ヒト抗－ＴＮＦα抗体を皮下投与することを含み、前記ヒト抗体またはその抗原結合部分は配列番号３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号３のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．１、４、５、７または８において単一アラニン置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を有し且つ配列番号４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号４のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０または１１において単一アラニン置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有することを特徴とする前記方法。
【請求項４５】
ヒト抗体またはその抗原結合部分のＬＣＶＲが更に配列番号５のアミノ酸配列を含むＣ

ＤＲ２ドメインを有し、ＨＣＶＲが更に配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメインを有することを特徴とする請求の範囲第４４項に記載の方法。
【請求項４６】
ヒト抗体またはその抗原結合部分のＬＣＶＲが更に配列番号７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメインを有し、ＨＣＶＲが更に配列番号８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメインを有することを特徴とする請求の範囲第４４項に記載の方法。
【請求項４７】
ＴＮＦα活性が有害な疾患を患っているヒト患者におけるヒトＴＮＦα活性の阻害方法であって、前記ヒト患者に対してメトトレキサートを投与し、ヒト抗－ＴＮＦα抗体を皮下投与することを含み、前記ヒト抗体またはその抗原結合部分は配列番号１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を有し且つ配列番号２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有することを特徴とする前記方法。
【請求項４８】
ヒト抗体がＩｇＧ１重鎖定常領域を有することを特徴とする請求の範囲第４７項に記載の方法。
【請求項４９】
ヒト抗体がＩｇＧ４重鎖定常領域を有することを特徴とする請求の範囲第４７項に記載の方法。
【請求項５０】
ヒト抗体がＦａｂ断片であることを特徴とする請求の範囲第４７項に記載の方法。
【請求項５１】
ヒト抗体が単鎖Ｆｖ断片であることを特徴とする請求の範囲第４７項に記載の方法。
【請求項５２】
ＴＮＦα活性が有害な疾患を患っているヒト患者におけるヒトＴＮＦα活性の阻害方法であって、前記ヒト患者に対してメトトレキサートを投与し、ヒト抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分を皮下投与することを含み、前記ヒト抗体またはその抗原結合部分が配列番号３、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５及び配列番号２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を有し、または配列番号４、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３及び配列番号３４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有することを特徴とする前記方法。
【請求項５３】
ＴＮＦα活性が有害な疾患を患っているヒト患者におけるヒトＴＮＦα活性の阻害方法であって、前記ヒト患者に対してメトトレキサートを投与し、ヒト抗－ＴＮＦα抗体を皮下投与することを含み、前記ヒト抗体が抗体Ｄ２Ｅ７またはその抗原結合部分であることを特徴とする前記方法。
【請求項５４】
ａ）抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分、メトトレキサート及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物、及びｂ）ＴＮＦα活性が有害な疾患を治療するために患者に対して前記医薬組成物の皮下投薬を指示する使用説明書を含む製剤を含むことを特徴とするキット。
【請求項５５】
抗体が請求の範囲第３２項～第５１項のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分からなることを特徴とする請求の範囲第５４項に記載のキット。
【請求項５６】
抗－ＴＮＦα抗体、メトトレキサート及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物が収容されていることを特徴とする前充填注射器。

【請求項５７】
抗体が請求の範囲第３２項～第５２項のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合部分からなることを特徴とする請求の範囲第５６項に記載の注射器。
【請求項５８】
疾患が敗血症であることを特徴とする請求の範囲第１項または第２８項に記載の方法。
【請求項５９】
ヒト患者に対して抗体をサイトカインインターロイキン－６（ＩＬ－６）と一緒に投与するかまたはヒト患者に対して抗体を５００ｐｇ／ｍｌ以上の血清または血漿濃度のＩＬ－６と一緒に投与することを特徴する請求の範囲第１項または第２８項に記載の方法。
【請求項６０】
疾患が自己免疫疾患であることを特徴とする請求の範囲第１項または第２８項に記載の方法。
【請求項６１】
自己免疫疾患が関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎及び痛風関節炎からなる群から選択されることを特徴とする請求の範囲第６０項に記載の方法。
【請求項６２】
自己免疫疾患が関節リウマチであることを特徴とする請求の範囲第６１項に記載の方法。
【請求項６３】
自己免疫疾患がアレルギー、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、自己免疫性ブドウ膜炎及びネフローゼ症候群からなる群から選択されることを特徴とする請求の範囲第６０項に記載の方法。
【請求項６４】
疾患が感染症であることを特徴とする請求の範囲第１項または第２８項に記載の方法。
【請求項６５】
疾患が移植片拒絶または移植片対宿主病であることを特徴とする請求の範囲第１項または第２８項に記載の方法。
【請求項６６】
疾患が悪性疾患であることを特徴とする請求の範囲第１項または第２８項に記載の方法。
【請求項６７】
疾患が肺疾患であることを特徴とする請求の範囲第１項または第２８項に記載の方法。
【請求項６８】
疾患が腸疾患であることを特徴とする請求の範囲第１項または第２８項に記載の方法。
【請求項６９】
疾患が心疾患であることを特徴とする請求の範囲第１項または第２８項に記載の方法。
【請求項７０】
疾患が炎症性骨疾患、骨吸収疾患、アルコール性肝炎、ウイルス肝炎、凝固障害、火傷、再灌流障害、ケロイド形成、瘢痕組織形成及び発熱からなる群から選択されることを特徴とする請求の範囲第１項または第２８項に記載の方法。
【請求項７１】
ａ）抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物、ｂ）メトトレキサート及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物、及びｃ）患者に対して抗－ＴＮＦα抗体医薬組成物を皮下投薬し、前記抗－ＴＮＦα抗体医薬組成物の投与前、同時またはその後にメトトレキサート医薬組成物の投薬を指示する使用説明書を含むことを特徴とするキット。
【請求項７２】
抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分がＤ２Ｅ７またはその抗原結合部分であることを特徴とする請求の範囲第７１項に記載のキット。
【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】

【背景技術】
【０００２】
腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα）は単核細胞やマクロファージを含めた多数の細胞型より産生されるサイトカインであり、元々あるマウス腫瘍の壊死を誘発する能力に基づいて同定された（例えばＬ．Ｏｌｄ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３０：６３０－６３２（１９８５）参照）。その後、悪液質に関連するカケクチンと称される因子がＴＮＦαと同一分子であることが分かった。ＴＮＦαはショックの媒介に関与している（例えばＢ．Ｂｅｕｔｌｅｒ及びＡ．Ｃｅｒａｍｉ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，５７：５０５－５７８（１９８８）及びＢ．Ｂｅｕｔｌｅｒ及びＡ．Ｃｅｒａｍｉ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，７：６２５－６５５（１９８９）参照）。更に、ＴＮＦαは、敗血症、感染症、自己免疫疾患、移植片拒絶及び移植片－宿主病を含めた他の各種ヒト疾患及び障害の病態生理に関わっている（例えばＰ．Ｖａｓｉｌｌｉ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１０：４１１－４５２（１９９２）；Ｋ．Ｊ．Ｔｒａｃｅｙ及びＡ．Ｃｅｒａｍｉ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｍｅｄ．，４５：４９１－５０３（１９９４）参照）。
【０００３】
ヒトＴＮＦα（ｈＴＮＦα）が各種のヒト疾患において有害な役割を示すので、ｈＴＮＦα活性を阻害または拮抗するための治療方法が設計されてきた。特に、ｈＴＮＦα活性の阻害手段としてｈＴＮＦαに結合し、中和する抗体が求められてきた。最初に開発された幾つかの抗体は、ｈＴＮＦαで免疫化したマウスのリンパ球から作成したハイブリドーマより産生されるマウスモノクローナル抗体（ｍＡｂ）であった（例えばＴ．Ｈａｈｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：３８１４－３８１８（１９８５）；Ｃ－Ｍ．Ｌｉａｎｇら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，１３７：８４７－５８４（１９８６）；Ｍ．Ｈｉｒａｉら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，９６：５７－６２（１９８７）；Ｂ．Ｍ．Ｆｅｎｄｌｙら，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ，６：３５９－３７０（１９８７）；Ａ．Ｍｏｌｌｅｒら，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ，２：１６２－１６９（１９９０）；Ｍｏｅｌｌｅｒらの米国特許第５，２３１，０２４号明細書；Ｄ．Ｗａｌｌａｃｈの欧州特許第１８６　８３３号明細書；Ｏｌｄらの欧州特許出願公開第２１８８６８号明細書；Ａ．Ｍｏｅｌｌｅｒらの欧州特許第２６０６１０号明細書参照）。前記したマウス抗－ｈＴＮＦα抗体はしばしばｈＴＮＦαに対して高いアフィニティー（例えば、$K_d \leqq 10^{-9}$Ｍ）を示し、ｈＴＮＦα活性を中和することができたが、マウス抗体のヒトへの投与に関連する問題、例えば血清半減期が短い、幾つかのヒトエフェクター機能をトリガーできない及びヒトにおけるマウス抗体に対する望ましくない免疫応答（"ヒト抗－マウス抗体"（ＨＡＭＡ）反応）があるために前記マウス抗体をインビボで使用することは制限されている。
【０００４】
完全マウス抗体のヒトにおける使用に関連する問題を解消する試みにおいて、より"ヒト様"とすべくマウス抗－ｈＴＮＦα抗体を遺伝工学処理してきた。例えば、抗体鎖の可変領域がマウス由来であり、抗体鎖の定常領域がヒト由来であるキメラ抗体を作成した（Ｄ．Ｍ．Ｋｎｉｇｈｔら，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，３０：１４４３－１４５３（１９９３）；Ｐ．Ｅ．Ｄａｄｄｏｎａらの国際特許出願公開第９２／１６５５３号）。更に、抗体可変領域の超可変ドメインがマウス由来であり、残りの可変領域及び抗体の定常領域がヒト由来であるヒト化抗体も作成された（Ｊ．Ｒ．Ａｄａｉｒらの国際特許出願公開第９２／１１３８３号）。しかしながら、これらのキメラ抗体及びヒト化抗体は依然として幾つかのマウス配列を保持しているので、これらの抗体は例えば関節リウマチのような慢性疾患のために特に長期間投与したときに望ましくない免疫反応を惹起する恐れがある（例えばＭ．Ｊ．Ｅｌｌｉｏｔｔら，Ｌａｎｃｅｔ，３４４：１１２５－１１２７（１９９４）；Ｍ．Ｊ．Ｅｌｌｉｏｔら，Ｌａｎｃｅｔ，３４４：１１０５－１１１０（１９９４

）参照）。
【０００５】
マウスｍＡｂまたはその誘導体（例えば、キメラまたはヒト化抗体）に対する好ましいｈＴＮＦα阻害剤はたとえ長期間使用したときでもＨＡＭＡ反応を惹起してはならないので、前記阻害剤は好ましくは完全にヒト抗－ｈＴＮＦα抗体である。ｈＴＮＦαに対するヒトモノクローナル抗体はヒトハイブリドーマ方法を用いて作成されている（Ｐ．Ｂｏｙｌｅら，Ｃｅｌｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５２：５５６－５６８（１９９３）；Ｐ．Ｂｏｙｌｅら，Ｃｅｌｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５２：５６９－５８１（１９９３）；Ｂｏｙｌｅらの欧州特許出願公開第６１４９８４号明細書）。しかしながら、これらのハイブリドーマ由来モノクローナル抗体はｈＴＮＦαに対して慣用の方法により計算するには余りに低すぎるアフィニティーしか有していないと報告されており、可溶性ｈＴＮＦαに結合できず、ｈＴＮＦα誘導性細胞毒性を中和できない（上掲したＢｏｙｌｅら参照）。更に、ヒトハイブリドーマ技術の成功はｈＴＮＦαに対して特異的な自己抗体を産生するリンパ球がヒト末梢血中に自然に存在しているかに依存している。ある研究では、ヒト患者においてｈＴＮＦαに対する血清自己抗体が検出され（Ａ．Ｆｏｍｓｇａｒｒｄら，Ｓｃａｎｄ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，３０：２１９－２２３（１９８９）；Ｋ．Ｂｅｎｄｔｚｅｎら，Ｐｒｏｇ．Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ Ｂｉｏｌ．，１０Ｂ：４４７－４５２（１９９０））、他の研究では検出されなかった（Ｈ－Ｇ，Ｌｅｕｓｃｈら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，１３９：１４５－１４７（１９９１））。
【０００６】
天然に存在するヒト抗－ｈＴＮＦα抗体に代わるものは組換えｈＴＮＦα抗体であろう。比較的低いアフィニティー（すなわち、K_d～10^{-7}Ｍ）及び早いオフレート（すなわち、K_{off}～10^{-2}ｓｅｃ$^{-1}$）でｈＴＮＦαに結合する組換えヒト抗体は公知である（Ａ．Ｄ．Ｇｒｉｆｆｉｔｈら，ＥＭＢＯ Ｊ．，１２：７２５－７３４（１９９３））。しかしながら、この抗体はその解離速度が比較的速いために治療に使用するのには適さないことがある。更に、ｈＴＮＦα活性を中和せず、むしろ細胞の表面へのｈＴＮＦαの結合を高め、ｈＴＮＦαの内部移行を高める組換えヒト抗－ｈＴＮＦも公知である（Ａ．Ｌｉｄｂｕｒｙら，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｔｈｅｒ．，５：２７－４５（１９９４）；Ｒ．Ａｓｔｏｎらの国際特許出願公開第９２／０３１４５号）。
【０００７】
可溶性ｈＴＮＦαに高いアフィニティー及び遅い解離速度で結合し、（インビトロ及びインビボでの）ｈＴＮＦα誘導性細胞毒性及びｈＴＮＦα誘導性細胞活性化を含めたｈＴＮＦα活性を中和する能力を有する組換えヒト抗体も公知である（例えば米国特許第６，０９０，３８２号明細書）。典型的なプロトコルでは、抗体を毎週静脈投与する。抗体及び／または薬物の毎週投薬はコストがかかり、面倒で、投与回数が多いために副作用の数が増加する。静脈投与には、通常医学的トレーニングを受けた人しか投与できないという制限もある。
【発明の概要】
【０００８】
本発明は、ＴＮＦα関連疾患を治療するための、好ましくは皮下ルートを介する隔週投薬レジメン方法を提供する。隔週投薬は毎週投薬に比して総注射回数が少ない、注射部位の反応（例えば、局所痛及び腫脹）の数が少ない、（注射回数を減らしたことにより）患者のコンプライアンスの改善、患者及び医療従事者のコスト負担の軽減を含めた多くの点で有利であり、利点はこれらに限定されない。皮下投薬は治療薬（例えば、ヒトＴＮＦα抗体）を患者自身が投与し得るので有利である。自己投与は患者にとっても医療従事者にとっても便利である。
【０００９】
本発明はＴＮＦα活性が害となっている疾患の治療方法を提供する。この方法は患者に対する抗体の隔週皮下注射を含む。好ましくは、前記抗体はヒトＴＮＦαに特異的に結合する組換えヒト抗体である。本発明は更にＴＮＦα活性が害となっている疾患の治療方法

を提供する。この方法は、患者に対してヒト抗体を別の治療薬、例えば他の標的に結合する１つ以上の追加抗体（例えば、他のサイトカインに結合する抗体または細胞表面分子に結合する抗体）、１つ以上のサイトカイン、可溶性ＴＮＦα受容体（例えば国際特許出願公開第９４／０６４７６号参照）及び／またはｈＴＮＦα産生または活性を阻害する１つ以上の化学物質（例えば、国際特許出願公開第９３／１９７５１号に記載されているシクロヘキサン－イリデン誘導体）、好ましくはメトトレキサートと共に投与する併用療法を利用する。好ましくは、前記抗体はヒトＴＮＦαに特異的に結合する組換えヒト抗体である。本発明の抗体はｈＴＮＦαに対して高いアフィニティー及び遅い解離速度で結合し、ｈＴＮＦα誘導性細胞毒性（インビトロ及びインビボで）及びｈＴＮＦα誘導性細胞活性化を含めたｈＴＮＦα活性を中和するという特徴を有する。本発明の抗体は完全長抗体（例えば、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４抗体）であり得、または抗原結合部分（例えば、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦｖ断片または単一ドメイン）のみを含み得る。本発明の最も好ましい組換え抗体はＤ２Ｅ７と称されるもので、配列番号３のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３ドメイン及び配列番号４のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲドメインを有する（後記配列表参照）。好ましくは、Ｄ２Ｅ７抗体は配列番号１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）及び配列番号２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有する。この抗体は援用により本明細書に含まれるとする米国特許第６，０９０，３８２号明細書に記載されている。

【００１０】

１実施態様で、本発明はＴＮＦα活性が害となっている疾患の治療方法を提供する。この方法は前記疾患を治療するように抗－ＴＮＦα抗体を隔週皮下投与することによりヒトＴＮＦα活性を阻害することを含む。前記疾患は、例えば敗血症、自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、アレルギー、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、自己免疫性ブドウ膜炎及びネフローゼ症候群）、感染症、悪性疾患、移植片拒絶、移植片－宿主病、肺疾患、骨疾患、腸疾患または心疾患であり得る。

【００１１】

別の実施態様で、本発明はＴＮＦα活性が害となっている疾患の治療方法を提供する。この方法は前記疾患を治療するように抗－ＴＮＦα抗体及びメトトレキサートを皮下投与することによりヒトＴＮＦα活性を阻害することを含む。１つの態様で、メトトレキサートは抗－ＴＮＦα抗体と同時に投与される。別の態様で、メトトレキサートは抗－ＴＮＦα抗体の投与前に投与される。別の態様では、メトトレキサートは抗－ＴＮＦα抗体の投与の後に投与される。

【００１２】

好ましい実施態様で、ＴＮＦα活性が害となっている疾患を治療するために使用される抗－ＴＮＦα抗体はヒト抗－ＴＮＦα抗体である。更に好ましくは、治療は単離ヒト抗体またはその抗原結合部分を隔週皮下投与することにより実施される。好ましくは、前記抗体またはその抗原結合部分はいずれも表面プラズモン共鳴で測定して1×10^{-8}Ｍ以下のK_d及び$1\times10^{-3}s^{-1}$以下のK_{off}速度定数でヒトＴＮＦαから解離し、標準インビトロＬ９２９アッセイにおいてヒトＴＮＦα細胞毒性を1×10^{-7}Ｍ以下のIC_{50}で中和する。より好ましくは、単離ヒト抗体またはその抗原結合部分は$5\times10^{-4}s^{-1}$以下のK_{off}、更に好ましくは$1\times10^{-4}s^{-1}$以下のK_{off}でヒトＴＮＦαから解離する。より好ましくは、単離ヒト抗体またはその抗原結合部分は標準インビトロＬ９２９アッセイにおいてヒトＴＮＦα細胞毒性を1×10^{-8}Ｍ以下のIC_{50}、より好ましくは1×10^{-9}Ｍ以下のIC_{50}、更に好ましくは1×10^{-10}Ｍ以下のIC_{50}で中和する。

【００１３】

別の実施態様で、本発明は患者に対してヒト抗体またはその抗原結合部分を隔週皮下投与することを含むＴＮＦα活性が害となっている疾患の治療方法を提供する。前記抗体またはその抗原結合部分は好ましくは、

ａ）表面プラズモン共鳴で測定して$1\times10^{-3}s^{-1}$以下のK_{off}でヒトＴＮＦαか

ら解離する；
ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号３のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．１、４、５、７または８において単一アラニン置換することにより、または位置Ｎｏ．１、３、４、６、７、８及び／または９において１～５個の同類アミノ酸置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３ドメインを有する；
ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号４のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０または１１において単一アラニン置換することにより、または位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０、１１及び／または１２において１～５個の同類アミノ酸置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３ドメインを有する；
という特徴を有する。

【００１４】

より好ましくは、抗体またはその抗原結合部分は５×１０$^{-4}$ｓ$^{-1}$以下のＫ$_{off}$でヒトＴＮＦαから解離する。更に好ましくは、抗体またはその抗原結合部分は１×１０$^{-4}$ｓ$^{-1}$以下のＫ$_{off}$でヒトＴＮＦαから解離する。

【００１５】

更に別の態様で、本発明はＴＮＦα活性が害となっている疾患の治療方法を提供する。前記方法は患者に対してヒト抗体またはその抗原結合部分を隔週皮下投与することを含む。好ましくは、前記抗体またはその抗原結合部分は、配列番号３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号３のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．１、４、５、７または８において単一アラニン置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有するＬＣＶＲ及び配列番号４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号４のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０または１１において単一アラニン置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有するＨＣＶＲを含む。より好ましくは、ＬＣＶＲは更に配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメインを有し、ＨＣＶＲは更に配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメインを有する。更に好ましくは、ＬＣＶＲは更に配列番号７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメインを有し、ＨＣＶＲは更に配列番号８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメインを有する。

【００１６】

更に別の態様で、本発明は単離ヒト抗体またはその抗原結合部分を患者に対して隔週皮下投与することを含むＴＮＦα活性が害となっている疾患の治療方法を提供する。好ましくは、前記抗体またはその抗原結合部分は配列番号１のアミノ酸配列を含むＬＣＶＲ及び配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＣＶＲを含む。ある実施態様では、抗体はＩｇＧ１重鎖定常領域またはＩｇＧ４定常領域を有する。更に別の実施態様では、抗体はＦａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片または単鎖Ｆｖ断片である。

【００１７】

更に別の態様で、本発明は１つ以上の抗－ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分を患者に対して隔週皮下投与することを含む抗－ＴＮＦα抗体の投与が有効な疾患の治療方法を提供する。好ましくは、前記抗体またはその抗原結合部分は配列番号３、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５及び配列番号２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有するＬＣＶＲ、または配列番号４、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４及び配列番号３５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有するＨＣＶＲを含む。

【００１８】

本発明の更に別の態様は、医薬組成物を含む製剤を含むキットに関する。前記キットは抗－ＴＮＦα抗体及び薬学的に許容され得る担体を含む。前記キットは抗－ＴＮＦα抗体の投与が有効である疾患の治療のために医薬組成物の隔週皮下投薬を指示する使用説明書

を含む。別の態様で、本発明は抗－ＴＮＦα抗体、メトトレキサート及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を含む製剤を含むキットに関する。前記キットは抗－ＴＮＦα抗体の投与が有効である疾患の治療のために医薬組成物の隔週皮下投薬を指示する使用説明書を含む。

【００１９】

本発明の更に別の態様は、抗－ＴＮＦα抗体及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を収容してなる前充填注射器を提供する。更に別の態様で、本発明は抗－ＴＮＦα抗体、メトトレキサート及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を収容してなる前充填注射器を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

【図１】抗体Ｄ２Ｅ７を合計で１２週間毎週皮下投薬した後（１Ａ）または抗体Ｄ２Ｅ７及びメトトレキサートを合計で２４週間隔週皮下投薬した後（１Ｂ）の関節リウマチ（ＲＡ）患者のアメリカリウマチ学会２０（ＡＣＲ２０）及びＡＣＲ５０応答を示す。これらのデータは隔週投薬が毎週投薬と同じくらい有効であることを示す。

【図２】抗体Ｄ２Ｅ７及びメトトレキサートを２４週間隔週皮下投薬した後のＲＡ患者のＡＣＲ２０、ＡＣＲ５０及びＡＣＲ７０応答を指す。

【図３】抗体Ｄ２Ｅ７及びメトトレキサートを２４週間隔週皮下投薬した後のＲＡ患者の２４週間にわたる圧痛のある関節カウント（３Ａ）及び腫脹関節カウント（３Ｂ）の経時的変化を示す。

【図４】抗体Ｄ２Ｅ７及びメトトレキサートを２４週間隔週皮下投薬した後のＲＡ患者の短健康調査（ＳＦ－３６）の結果を示す。ＲＰ＝肉体的役割；ＰＦ＝肉体的機能；ＢＰ＝身体痛み；ＧＨ＝全身健康状態；Ｖ＝生命力；ＳＦ＝社会的機能；ＲＥ＝感情的役割；ＭＥ＝精神的健康。

【図５】ＲＡ患者に抗体Ｄ２Ｅ７及びメトトレキサートを１回静注後のＡＣＲ応答者のパーセンテージを示す。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

（発明の詳細説明）

本発明は、抗－ＴＮＦ－α抗体の投与が有効な疾患を治療するようにヒトＴＮＦ－αに対して高いアフィニティー、低いオフレート及び高い中和能力で結合する単離ヒト抗体またはその抗原結合部分を投与することを含む前記疾患の治療方法に関する。本発明の各種態様は抗体及び抗体断片並びにその医薬組成物を用いる治療に関する。

【００２２】

本発明をより深く理解するために、まず幾つかの用語を定義する。

【００２３】

本明細書中、「投薬」は、治療目的を達成する（例えば、ＴＮＦα関連疾患を治療する）ための物質（例えば、抗－ＴＮＦα抗体）の投与を指す。

【００２４】

本明細書中、「隔週投薬レジメン」、「隔週投薬」及び「隔週投与」は、治療目的を達成する（例えば、ＴＮＦα関連疾患を治療する）ための物質（例えば、抗－ＴＮＦα抗体）の投与クールを指す。隔週投薬レジメンには毎週投薬レジメンは含まれない。好ましくは、物質は９～１９日毎、より好ましくは１１～１７日毎、更に好ましくは１３～１５日毎、最も好ましくは１４日毎に投与される。

【００２５】

本明細書中、「併用療法」は、２つ以上の治療薬、例えば抗－ＴＮＦα抗体とメトトレキサートの投与を指す。メトトレキサートは抗－ＴＮＦα抗体の投与と同時、またはその前またはその後に投与され得る。

【００２６】

本明細書中、「ヒトＴＮＦα（本明細書中では、ｈＴＮＦαと略記し、または単にｈＴ

ＮＦと略記する）」は、１７ｋＤ分泌型及び２６ｋＤ膜結合型として存在し、その生物学的活性形は非共有結合した１７ｋＤ分子のトリマーからなる、ヒトサイトカインを指す。ＴＮＦαの構造は例えばＤ．Ｐｅｎｎｉｃａら，Ｎａｔｕｒｅ，３１２：７２４－７２９（１９８４）；Ｊ．Ｍ．Ｄａｖｉｓら，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２６：１３２２－１３２６（１９８７）；及びＥ．Ｙ．Ｊｏｎｅｓら，Ｎａｔｕｒｅ，３３８：２２５－２２８（１９８９）に記載されている。ヒトＴＮＦαには、一般的組換え発現法により製造され得たり市販されている組換えヒトＴＮＦα（ｒｈＴＮＦα）（ミネソタ州ミネアポリスに所在のR&D　Ｓｙｓｔｅｍｓ，カタログ番号２１０－ＴＡ）も含まれると意図される。

【００２７】

本明細書中、「抗体」は、２本の重鎖（Ｈ）及び２本の軽鎖（Ｌ）がジスルフィド結合により相互に連結している４本のポリペプチド鎖から構成される免疫グロブリン分子を指す。各重鎖は重鎖可変領域（本明細書中、ＨＣＶＲまたはＶＨと略記する）及び重鎖定常領域からなる。重鎖定常領域は３つのドメイン、すなわちＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３からなる。各軽鎖は軽鎖可変領域（本明細書中、ＬＣＶＲまたはＶＬと略記する）及び軽鎖定常領域からなる。軽鎖定常領域は１つのドメイン、すなわちＣＬからなる。ＶＨ領域及びＶＬ領域は更に相補性決定領域（ＣＤＲ）と称される複数の超可変領域に細分され、前記ＣＤＲ領域はフレームワーク領域（ＦＲ）と称されるより保存性の領域と散在している。ＶＨ及びＶＬはそれぞれ３つのＣＤＲ及び４つのＦＲから構成され、これらはアミノ末端からカルボキ末端に向かってＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４の順で配置されている。

【００２８】

本明細書中、抗体の「抗原結合部分」（または、単に抗体部分と言う）は、抗原（例えば、ｈＴＮＦα）に特異的に結合する能力を保持している抗体の１つ以上の断片を指す。抗体の抗原結合機能は完全長抗体の断片により発揮され得る。抗体の「抗原結合部分」に包含される結合断片の例には、（ｉ）ＶＬドメイン、ＶＨドメイン、ＣＬドメイン、ＣＨ１ドメインから構成される一価断片であるＦａｂ断片、（ｉｉ）ヒンジ領域でジスルフィド橋により結合されている２つのＦａｂ断片から構成される二価断片であるＦ（ａｂ’）$_2$断片、（ｉｉｉ）ＶＨドメイン及びＣＨ１ドメインから構成されるＦｄ断片、（ｉｖ）抗体の単アームのＶＬドメイン及びＶＨドメインから構成されるＦｖ断片、（ｖ）ＶＨドメインから構成されるｄＡｂ断片（Ｗａｒｄら，Ｎａｔｕｒｅ，３４１：５４４－５４６（１９８９））、及び（ｖｉ）単離相補性決定領域（ＣＤＲ）が含まれる。更に、Ｆｖ断片の２つのドメイン、すなわちＶＬドメイン及びＶＨドメインは、別々の遺伝子によりコードされるが、組換え方法を用いて、それらをＶＬ領域及びＶＨ領域が対をなして一価分子を形成する単一タンパク質鎖として作成し得る合成リンカーにより結合され得る（単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として公知；例えばＢｉｒｄら，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４２：４２３－４２６（１９８８）及びＨｕｓｔｏｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８５：５８７９－５８８３（１９８８）参照）。そのような単鎖抗体も抗体の「抗原結合部分」の範囲に包含されると意図される。ダイアボディ（diabody）のような別の形態の単鎖抗体も含まれる。ダイアボディ（diabody）は、ＶＨドメイン及びＶＬドメインが１本のポリペプチド鎖上で発現するが、同じ鎖上の２つのドメインを対とするには短すぎるリンカーを用いて、前記ドメインと別の鎖の相補性ドメインとの対を形成させ、２つの抗原結合部位を生成する二価両特異性抗体である（例えばＰ．Ｈｏｌｌｉｇｅｒら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：６４４４－６４４８（１９９３）；Ｒ．Ｊ．Ｐｏｌｊａｋら，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，２：１１２１－１１２３（１９９４）参照）。

【００２９】

更に、抗体またはその抗原結合部分は、前記抗体または抗体部分を１つ以上の他のタンパク質またはペプチドと共有または非共有結合させて形成したより大きな免疫付着分子の一部であり得る。前記免疫付着分子の例には、テトラマーｓｃＦｖ分子を作成するための

ストレプトアビジンコア領域の使用（Ｓ．Ｍ．Ｋｉｐｒｉｙａｎｏｖら，Ｈｕｍａｎ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ，６：９３－１０１（１９９５））及び二価のビオチン化ｓｃＦｖ分子を作成するためのシステイン残基、マーカーペプチド及びＣ末端ポリヒスチジンタグの使用（Ｓ．Ｍ．Ｋｉｐｒｉｙａｎｏｖら，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，３１：１０４７－１０５８（１９９４））が含まれる。Ｆａｂ及びＦ（ａｂ’）$_2$断片のような抗体部分は慣用の技術、例えば全抗体のそれぞれパパインまたはペプシン消化を用いて全抗体から作成され得る。更に、抗体、抗体部分及び免疫付着分子は本明細書に記載されているように一般的組換えＤＮＡ技術を用いて得ることができる。

【００３０】

本明細書中、「ヒト抗体」には、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列由来の可変領域及び定常領域を有する抗体が含まれると意図される。本発明のヒト抗体は、例えばＣＤＲ、特にＣＤＲ３中の生殖細胞系免疫グロブリン配列（例えば、インビトロでのランダムまたは部位特異的突然変異によるかまたはインビボでの体細胞突然変異により導入される突然変異）によりコードされないアミノ酸残基を含み得る。しかしながら、本明細書中、「ヒト抗体」はマウスのような別の哺乳動物種の生殖細胞系由来のＣＤＲ配列がヒトフレームワーク配列にグラフトされている抗体を含まないと意図される。

【００３１】

本明細書中、「組換えヒト抗体」には、組換え手段により産生、発現、作成または単離されるすべてのヒト抗体、例えば（以下のセクションＩＩに詳記する）宿主細胞にトランスフェクトした組換え発現ベクターを用いて発現させた抗体、組換え体から単離した抗体、（以下のセクションＩＩＩに詳記する）コンビナトリアルヒト抗体ライブラリー、ヒト免疫グロブリン遺伝子に対してトランスジェニックな動物（例えば、マウス）から単離した抗体（例えばＬ．Ｄ．Ｔａｙｌｏｒら，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，２０：６２８７－６２９５（１９９２）参照）；またはヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のＤＮＡへのスプライシングを含む他の手段により産生、発現、作成または単離される抗体が含まれると意図される。前記組換えヒト抗体はヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列由来の可変領域及び定常領域を有する。しかしながら、ある実施態様では、前記組換えヒト抗体をインビトロ突然変異（または、ヒトＩｇ配列に対してトランスジェニックな動物を使用するときにはインビボ体細胞突然変異）にかけ、よって組換え抗体のＶＨ及びＶＬ領域のアミノ酸配列はヒト生殖細胞系ＶＨ及びＶＬ配列に由来し、それらに関連するが、インビボのヒト抗体生殖レパートリーに元々存在しないことがあり得る配列である。

【００３２】

本明細書中、「単離抗体」は、別の抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えば、ｈＴＮＦαに特異的に結合する単離抗体はｈＴＮＦα以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。しかしながら、ｈＴＮＦαに特異的に結合する単離抗体は（以下に詳記する）他の種由来のＴＮＦα分子のような他の抗原に対する交差反応性を有し得る。更に、単離抗体は他の培養材料及び／または化学物質を実質的に含まないことがある。

【００３３】

本明細書中、「中和抗体」（または、ｈＴＮＦα活性を中和した抗体）は、ｈＴＮＦαに結合するとｈＴＮＦαの生物学的活性を阻害する抗体を指す。ｈＴＮＦαの生物学的活性の阻害は１つ以上のｈＴＮＦα生物学的活性インジケーター、例えば（インビトロまたはインビボでの）ｈＴＮＦα誘導性細胞毒性、ｈＴＮＦα誘導性細胞活性化及びｈＴＮＦα受容体へのｈＴＮＦα結合を測定することにより評価され得る。前記したｈＴＮＦα生物学的活性インジケーターは当業界で公知の一般的な幾つかのインビトロまたはインビボアッセイの１つ以上を用いて評価され得る（実施例４参照）。好ましくは、ｈＴＮＦα活性を中和する抗体の能力はＬ９２９細胞に対するｈＴＮＦα誘導性細胞毒性の阻害により評価される。ｈＴＮＦα活性の追加または代替パラメーターとして、ｈＴＮＦα誘導性細胞活性化の尺度としてのＨＵＶＥＣでのＥＬＡＭ－１のｈＴＮＦα誘導性発現を抑制し得る抗体の能力を評価し得る。

【００３４】
本明細書中、「表面プラズモン共鳴」は、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化を例えばＢＩＡｃｏｒｅシステム（スウェーデン国ウプサラ及びニュージャージー州ピスカタウェーに所在のＰｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ　ＡＢ）を用いて検出することによりリアルタイム生物特異的相互作用を分析し得る光学現象を指す。詳しい説明については、実施例１及びＵ．Ｊｏｎｓｓｏｎら，Ａｎｎ．Ｂｉｏｌ．Ｃｌｉｎ．，５１：１９－２６（１９９３）；Ｕ．Ｊｏｎｓｓｏｎら，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，１１：６２０－６２７（１９９１）；Ｂ．Ｊｏｈｎｓｓｏｎら，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｒｅｃｏｇｎｉｔ．，８：１２５－１３１（１９９５）；及びＢ．Ｊｏｈｎｎｓｏｎら，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１９８：２６８－２７７（１９９１）を参照されたい。

【００３５】
本明細書中、「K_{off}」は抗体／抗原複合体からの抗体の解離のオフレート（オフ速度）定数を指す。

【００３６】
本明細書中、「K_d」は特定の抗体－抗原相互作用の解離定数を指す。

【００３７】
本明細書中、「核酸分子」にはＤＮＡ分子及びＲＮＡ分子が含まれる。核酸分子は一本鎖または二本鎖のいずれでもよいが、好ましくは二本鎖ＤＮＡである。

【００３８】
本明細書中、ｈＴＮＦに結合する抗体または抗体部分（例えば、ＶＨ、ＶＬ、ＣＤＲ３）をコードする核酸に関連して使用される「単離核酸分子」は、前記抗体または抗体部分をコードするヌクレオチド配列がｈＴＮＦα以外の抗原に結合する抗体または抗体部分をコードし、天然でヒトゲノムＤＮＡ中の核酸に隣接し得る他のヌクレオチド配列を含まない核酸分子を指す。よって、例えば抗－ｈＴＮＦα抗体のＶＨ領域をコードする本発明の単離核酸はｈＴＮＦα以外の抗原に結合する他のＶＨ領域をコードする他の核酸を含まない。

【００３９】
本明細書中、「ベクター」は、連結している他の核酸を輸送し得る核酸分子を指す。１タイプのベクターは"プラスミド"であり、これは別のＤＮＡセグメントが連結し得る環状二本鎖ＤＮＡループを指す。別のタイプのベクターはウイルスベクターであり、ここでは別のＤＮＡセグメントがウイルスゲノムに連結し得る。あるベクター（例えば、細菌性複製起点を有する細菌ベクター及びエピソーム哺乳動物ベクター）は該ベクターを導入した宿主細胞において自己複製し得る。他のベクター（例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター）は宿主細胞への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込まれ得、よって宿主ゲノムに沿って複製され得る。更に、あるベクターは作動的に連結されている遺伝子を発現し得る。本明細書中、そのようなベクターを「組換え発現ベクター」（または、単に「発現ベクター」）と呼ぶ。通常、組換えＤＮＡ技術で使用される発現ベクターはしばしばプラスミドの形態である。本明細書中、「プラスミド」及び「ベクター」は、プラスミドが最も一般的に使用されているベクター形態であるので同義的に使用され得る。しかしながら、本発明において同等の機能を有する他の形態の発現ベクター、例えばウイルスベクター（例えば、複製欠陥レトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ関連ウイルス）が含まれる。

【００４０】
本明細書中、「組換え宿主細胞」（または、単に「宿主細胞」）は、組換え発現ベクターを導入した細胞を指すと意図される。前記用語は特定細胞のみならずその細胞の子孫を指すと理解されるべきである。突然変異または環境の影響のために後続世代である修飾が起こり得るので、前記子孫は実際親細胞と同一でないかもしれないが、これも本明細書中の「宿主細胞」の範囲に含まれる。

【００４１】
本発明の各種態様を以下に詳記する。

【００４２】

Ｉ．ヒトＴＮＦαに結合するヒト抗体

本発明は、抗－ｈＴＮＦα抗体の投与が有効である疾患の治療方法を提供する。この方法は、ヒトｈＴＮＦαに対して高いアフィニティー、低いオフレート及び高い中和能力で結合する単離ヒト抗体またはその抗原結合部分の隔週皮下投与を含む。好ましくは、本発明のヒト抗体は組換え中和ヒト抗－ｈＴＮＦα抗体である。本発明の最も好ましい組換え中和抗体は本明細書においてＤ２Ｅ７（Ｄ２Ｅ７　ＶＬ領域のアミノ酸配列は配列番号１に示す通りであり、Ｄ２Ｅ７　ＶＨ領域のアミノ酸配列は配列番号２に示す通りである）と呼ばれる。Ｄ２Ｅ７の特性は、援用により本明細書に含まれるとするＳａｌｆｅｌｄらの米国特許第６，０９０，３８２号明細書に記載されている。

【００４３】

１つの態様で、本発明は抗－ｈＴＮＦα抗体の投与が有効である疾患の治療に関する。この治療はＤ２Ｅ７抗体及び抗体部分、Ｄ２Ｅ７関連抗体及び抗体部分、並びにＤ２Ｅ７と同等の特性（例えば、低い解離速度及び高い中和能力並びにｈＴＮＦαに対する高いアフィニティー結合）を有する他のヒト抗体及び抗体部分の隔週皮下投与を含む。１つの実施態様で、本発明は、いずれも表面プラズモン共鳴で測定して1×10^{-8}Ｍ以下のK_d及び$1\times10^{-3}s^{-1}$のK_{off}速度定数でヒトＴＮＦαから解離し且つ標準インビトロＬ９２９アッセイにおいてヒトＴＮＦα細胞毒性を1×10^{-7}Ｍ以下のIC_{50}で中和する単離ヒト抗体またはその抗原結合部分を用いる治療を提供する。より好ましくは、単離ヒト抗体またはその抗原決定部分は$5\times10^{-4}s^{-1}$以下のK_{off}、更に好ましくは$1\times10^{-4}s^{-1}$以下のK_{off}でヒトＴＮＦαから解離する。より好ましくは、単離ヒト抗体またはその抗原決定部分は標準インビトロＬ９２９アッセイにおいてヒトＴＮＦα細胞毒性を1×10^{-8}Ｍ以下のIC_{50}、より好ましくは1×10^{-9}Ｍ以下のIC_{50}、更に好ましくは1×10^{-10}Ｍ以下のIC_{50}で中和する。好ましい実施態様では、抗体は単離ヒト組換え抗体またはその抗原結合部分である。

【００４４】

抗体重鎖及び軽鎖ＣＤＲ３ドメインが抗原に対する抗体の結合特異性／アフィニティーにおいて重要な役割を果たすことは当業界で周知である。従って、別の態様で、本発明は、ｈＴＮＦαの解離について遅い解離速度を有し且つ構造的にＤ２Ｅ７と同一またはＤ２Ｅ７に関連する軽鎖及び重鎖ＣＤＲ３ドメインを有するヒト抗体を皮下投与することを含む抗－ｈＴＮＦα抗体の投与が有効である疾患の治療方法に関する。Ｄ２Ｅ７　ＶＬ　ＣＤＲ３のＮｏ．９はK_{off}を実質的に変化させることなくＡｌａまたはＴｈｒで占められ得る。従って、Ｄ２Ｅ７　ＶＬ　ＣＤＲ３のコンセンサスモチーフはＱ－Ｒ－Ｙ－Ｎ－Ｒ－Ａ－Ｐ－Ｙ－（Ｔ／Ａ）（配列番号３）のアミノ酸配列を含む。更に、Ｄ２Ｅ７　ＶＨ　ＣＤＲ３のＮｏ．１２はK_{off}を実質的に変化させることなくＴｙｒまたはＡｓｎで占められ得る。従って、Ｄ２Ｅ７　ＶＨ　ＣＤＲ３のコンセンサスモチーフはＶ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｓ－Ｔ－Ａ－Ｓ－Ｓ－Ｌ－Ｄ－（Ｙ／Ｎ）（配列番号４）のアミノ酸配列を含む。更に、実施例２に示すように、Ｄ２Ｅ７重鎖及び軽鎖のＣＤＲ３ドメインはK_{off}を実質的に変化させることなく（ＶＬ　ＣＤＲ３の位置Ｎｏ．１、４、５、７または８、またはＶＨ　ＣＤＲ３の位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０または１１を）１つのアラニン残基で置換され得る。更に、当業者には自明のように、Ｄ２Ｅ７　ＶＬ及びＶＨ　ＣＤＲ３ドメインがアラニンで置換され得ることを考えれば、抗体の低いオフレート定数をなお維持しながらＣＤＲドメイン内の他のアミノ酸を置換すること、特に同類アミノ酸置換することが可能である。本明細書中、「同類アミノ酸置換」は、１つのアミノ酸残基を類似の側鎖を有する別のアミノ酸残基で置換することを指す。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当業界で定義されており、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非帯電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β－分枝側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラ

ニン、トリプトファン、ヒスチジン）が含まれる。好ましくは、Ｄ２Ｅ７　ＶＬ及び／またはＶＨ　ＣＤＲ３ドメイン内で１～５個の同類アミノ酸置換を実施する。より好ましくは、Ｄ２Ｅ７　ＶＬ及び／またはＶＨ　ＣＤＲ３ドメイン内で１～３個の同類アミノ酸置換を実施する。更には、同類アミノ酸置換はｈＴＮＦαに結合に重要なアミノ酸の位置で実施してはならない。Ｄ２Ｅ７　ＶＬ　ＣＤＲ３のＮｏ．２及び５並びにＤ２Ｅ７　ＶＨ　ＣＤＲ３のＮｏ．１及び７がｈＴＮＦαとの相互作用のために重要であるとみられ、よって同類アミノ酸置換はこれらの位置で実施しない（ただし、上記したようにＤ２Ｅ７　ＶＬ　ＣＤＲ３のＮｏ．５のアラニン置換は許容され得る）（米国特許第６，０９０，３８２号明細書）。

【００４５】

従って、別の態様で、本発明は単離ヒト抗体またはその抗原決定部分を隔週皮下投与することにより抗－ＴＮＦα抗体の投与が有効な疾患を治療する方法を提供する。前記抗体またはその抗原結合部分は、好ましくは

ａ）表面プラズモン共鳴で測定して$1\times10^{-3}s^{-1}$以下のK_{off}速度定数でヒトＴＮＦαから解離する；

ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号３のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．１、４、５、７または８において単一アラニン置換することにより、または位置Ｎｏ．１、３、４、６、７、８及び／または９において１～５個同類アミノ酸置換することにより修飾してなる配アミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ３ドメインを有する；

ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号４のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０または１１において単一アラニン置換することにより、または位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０、１１及び／または１２において１～５個同類アミノ酸置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ３ドメインを有する；

という特徴を有する。

【００４６】

より好ましくは、抗体またはその抗原決定部分は$5\times10^{-4}s^{-1}$以下のK_{off}でヒトＴＮＦαから解離する。更に好ましくは、抗体またはその抗原決定部分は$1\times10^{-4}s^{-1}$以下のK_{off}でヒトＴＮＦαから解離する。

【００４７】

更に別の実施態様で、本発明は単離ヒト抗体またはその抗原決定部分を隔週皮下投与することにより抗－ＴＮＦα抗体の投与が有効な疾患を治療する方法を提供する。好ましくは、前記抗体またはその抗原結合部分は好ましくは配列番号３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号３のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．１、４、５、７または８において単一アラニン置換することにより修飾されてなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を有し、配列番号４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号４のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０または１１を単一アラニン置換することにより修飾してなる配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有する。好ましくは、ＬＣＶＲは更に配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメイン（すなわち、Ｄ２Ｅ７　ＶＬ　ＣＤＲ２）を有し、ＨＣＶＲは更に配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメイン（すなわち、Ｄ２Ｅ７　ＶＨ　ＣＤＲ２）を有する。更に好ましくは、ＬＣＶＲは更に配列番号７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメイン（すなわち、Ｄ２Ｅ７　ＶＬ　ＣＤＲ１）を有し、ＨＣＶＲは更に配列番号８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメイン（すなわち、Ｄ２Ｅ７　ＶＨ　ＣＤＲ１）を有する。ＶＬのフレームワーク領域は好ましくはV_{κ}Ｉヒト生殖細胞系ファミリー、より好ましくはＡ２０ヒト生殖細胞系V_{κ}遺伝子、最も好ましくは米国特許第６，０９０，３８２号明細書の図１Ａ及び１Ｂに示すＤ２Ｅ７　ＶＬフレームワーク配列に由来する。ＶＨのフレームワーク領域は好ましくはV_{H}３ヒト生殖細胞系ファミリー、より好ましくはＤＰ－３１ヒト生殖細胞系ＶＨ遺伝子、最も好ましくは米国特許第６，０９０，３８２号明細書の図２Ａ及び２Ｂに示すＤ２Ｅ７　ＶＨフレームワーク配列に由来す

る。

【００４８】

更に別の実施態様では、本発明は単離ヒト抗体またはその抗原決定部分を隔週皮下投与することにより抗－ＴＮＦα抗体の投与が有効な疾患を治療する方法を提供する。好ましくは、前記抗体またはその抗原結合部分は配列番号１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）（すなわち、Ｄ２Ｅ７　ＶＬ）及び配列番号２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）（すなわち、Ｄ２Ｅ７　ＶＨ）を含む。ある実施態様では、抗体はＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＭまたはＩｇＤ定常領域のような重鎖定常領域を含む。好ましくは、重鎖定常領域はＩｇＧ１重鎖定常領域またはＩｇＧ４重鎖定常領域である。更に、抗体はκ軽鎖定常領域またはλ軽鎖定常領域のいずれかの軽鎖定常領域を含み得る。好ましくは、抗体はκ軽鎖定常領域を含む。或いは、抗体部分は例えばＦａｂ断片または単鎖Ｆｖ断片であり得る。

【００４９】

他の実施態様で、本発明は単離ヒト抗体またはその抗原決定部分を隔週皮下投与することにより抗－ＴＮＦα抗体の投与が有効な疾患を治療する方法を提供する。好ましくは、前記抗体またはその抗原結合部分は配列番号３、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５及び配列番号２６からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）を有するか、または配列番号４、配列番号２７、配列番号２８、配列番号２９、配列番号３０、配列番号３１、配列番号３２、配列番号３３、配列番号３４及び配列番号３５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメインを有する重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有するＤ２Ｅ７関連ＶＬ及びＶＨ　ＣＤＲ３ドメイン、例えば抗体またはその抗原結合部分を含む。

【００５０】

本発明の抗体または抗体部分は別の機能分子（例えば、別のペプチドまたはタンパク質）に誘導体化または連結され得る。従って、本発明の抗体及び抗体部分には本明細書に記載されているヒト抗－ｈＴＮＦα抗体の誘導体形態及び他の方法で修飾されてなる形態（免疫付着分子を含む）が含まれる。例えば、本発明の抗体または抗体部分は１つ以上の他の分子部分、例えば別の抗体（二重特異性抗体またはダイアボディ（diabody））、検出可能物質、細胞毒性剤、薬剤、及び／または抗体または抗体部分と別の分子（例えば、ストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジンタグ）の結合を媒介し得るタンパク質またはペプチドに（化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合または他の方法により）機能的に結合され得る。

【００５１】

１タイプの誘導体化抗体は、例えば二重特異性抗体を作成するために同一タイプまたは異なるタイプの２つ以上の抗体を架橋させることにより作成される。好適な架橋剤には、適当なスペーサーにより分離される２つの別々の反応基を有するヘテロ二官能性である架橋剤（例えば、ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル）、またはホモ二官能性である架橋剤（例えば、ジスクシンイミジルスベレート）が含まれる。前記結合剤はイリノイ州ロックフォードに所在のＰｉｅｒｃｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙから市販されている。

【００５２】

本発明の抗体または抗体部分を誘導体化するために有用な検出可能物質には蛍光化合物が含まれる。蛍光検出可能物質の例には、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、５－ジメチルアミン－１－ナフタレンスルホニルクロリド、フィコエリトリン等が含まれる。抗体は検出可能酵素、例えばアルカリホスファターゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ等を用いても誘導体化され得る。抗体を検出可能酵素を用いて誘導体化するとき、検出可能な反応生成物を生成するために酵素を用いる追加試薬を添加することにより、誘導体が検出される。例えば、検出可能

物質としてホースラディッシュペルオキシダーゼが存在するとき、過酸化水素及びジアミノベンジジンの添加により検出可能な発色反応生成物が生ずる。抗体はビオチンを用いても誘導体化され、アビジンまたはストレプトアビジン結合の間接測定により検出し得る。

【００５３】

ＩＩ．抗体の発現

本発明の抗体または抗体部分は、宿主細胞において免疫グロブリン軽鎖及び重鎖遺伝子を組換え発現することにより産生し得る。抗体を組換え発現するためには、軽鎖及び重鎖が宿主細胞中で発現し、好ましくは宿主細胞を培養する培地に分泌するように抗体の免疫グロブリン軽鎖及び重鎖をコードするＤＮＡ断片を有する組換え発現ベクターの１つ以上を宿主細胞にトランスフェクトする。抗体は前記培地から回収し得る。Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｆｒｉｔｓｃｈ及びＭａｎｉａｔｉｓ編，「分子クローニング：実験マニュアル(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)」，第２版，ニューヨークに所在のＣｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ（１９８９年）発行；Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌら編，「分子生物学における現在のプロトコル(Current Protocols in Molecular Biology)」，Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ（１９８９年）発行；及びＢｏｓｓらの米国特許第４，８１６，３９７号明細書に記載されているような一般的組換えＤＮＡ方法を用いて、抗体軽鎖及び重鎖遺伝子を得、前記遺伝子を組換え発現ベクターに加え、前記ベクターを宿主細胞に導入する。

【００５４】

ＤＥ７またはＤＥ７関連抗体を発現させるためには、軽鎖及び重鎖可変領域をコードするＤＮＡ断片をまず得る。これらのＤＮＡは、生殖細胞系軽鎖及び重鎖可変配列をポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を用いて増幅及び修飾することにより得ることができる。ヒト軽鎖及び重鎖可変領域遺伝子由来の生殖細胞系ＤＮＡ配列は当業界で公知である（例えば、いずれも援用により本明細書に含まれるとする、"Ｖｂａｓｅ"ヒト生殖細胞系配列データーベース；Ｅ．Ａ．Ｋａｂａｔら，「免疫学的に興味深いタンパク質の配列(Sequence of Proteins of Immunological Interest)」，第５版，米国保健福祉省，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２；Ｉ．Ｍ．Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎら，「ヒト生殖細胞系V_H配列レパートリーは約５０群の異なる超可変ループを有するV_H配列を示す(The Repertoire of Human Germline V_H Sequences Reveals about Fifty Groups of V_H Segments with Different Hypervariable Loops))」，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：７７６－７９８（１９９２）；Ｊ．Ｐ．Ｌ．Ｃｏｘら，「ヒト生殖細胞系V_{78}セグメントのディレクトリーはその使用において強いバイアスを示す(A Directory of Human Germ-line V_{78} Segments Reveals a Strong Bias in their Usage)」，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２４：８２７－８３６（１９９４）も参照）。ＤＥ７またはＤＥ７関連抗体の重鎖可変領域をコードするＤＮＡを得るためには、ヒト生殖細胞系ＶＨ遺伝子のV_H３ファミリーのメンバーを一般的ＰＣＲにより増幅させる。最も好ましくは、ＤＰ－３１ ＶＨ生殖細胞系配列を増幅させる。ＤＥ７またはＤＥ７関連抗体の軽鎖可変領域をコードするＤＮＡ断片を得るためには、ヒト生殖細胞系ＶＨ遺伝子のV_k１ファミリーのメンバーを一般的ＰＣＲにより増幅させる。最も好ましくは、Ａ２０ＶＬ生殖細胞系配列を増幅させる。ＤＰ－３１生殖細胞系ＶＨ及びＡ２０生殖細胞系ＶＬ配列を増幅させる際に使用するのに適したＰＣＲプライマーは上掲した文献に記載されているヌクレオチド配列に基づいて一般的方法を用いて設計し得る。

【００５５】

生殖細胞系ＶＨ及びＶＬ断片が得られたら、本明細書に記載されているＤＥ７またはＤＥ７関連アミノ酸配列をコードするように前記配列を変異させる。生殖細胞系ＶＨ及びＶＬ ＤＮＡ配列によりコードされるアミノ酸をまずＤＥ７またはＤＥ７関連ＶＨ及びＶＬアミノ酸配列と比較して、生殖細胞系と異なるＤＥ７またはＤＥ７関連配列中のアミノ酸残基を同定する。次に、変異させた生殖細胞系配列がＤＥ７またはＤＥ７関連アミノ酸配列をコードするように生殖細胞系ＤＮＡ配列の適当なヌクレオチドを、いずれのヌクレオチドを変化させるべきかを決定するために遺伝子コードを用いて突然変

異させる。生殖細胞系の変異誘発はＰＣＲ媒介変異誘発（ＰＣＲ産物が変異を含むように変異ヌクレオチドをＰＣＲプライマーに加える）または部位特異的変異誘発のような一般的方法により実施する。

【００５６】

（上記したように生殖細胞系ＶＨ及びＶＬ遺伝子を増幅及び変異誘発させることにより）Ｄ２Ｅ７またはＤ２Ｅ７関連ＶＨ及びＶＬセグメントをコードするＤＮＡ断片が得られたら、これらのＤＮＡ断片を一般的組換えＤＮＡ技術により更に工作して、例えば可変領域遺伝子を完全長抗体鎖遺伝子、Ｆａｂ断片遺伝子またはｓｃＦｖ遺伝子に変換する。こうした工作では、ＶＬ－またはＶＨ－コード化ＤＮＡ断片を抗体定常領域または可変リンカーのような別のタンパク質をコードする別のＤＮＡ断片に作動的に連結する。本明細書中、「作動的に連結」は、２つのＤＮＡ断片によりコードされるアミノ酸配列がインフレームを保つようにこれらの２つのＤＮＡ断片が連結されていることを意味する。

【００５７】

ＶＨ領域をコードする単離ＤＮＡは、ＶＨ－コード化ＤＮＡを重鎖定常領域（ＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３）をコードする別のＤＮＡ分子に作動的に連結することにより完全長重鎖遺伝子に変換し得る。ヒト重鎖定常領域遺伝子の配列は当業界で公知である（例えばＥ．Ａ．Ｋａｂａｔら，「免疫学的に興味深いタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Intetest)」，第５版，米国保健福祉省，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２参照）。これらの領域を含むＤＮＡ断片は一般的ＰＣＲ増幅により得ることができる。重鎖定常領域はＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＭまたはＩｇＤ定常領域であり得るが、最も好ましくはＩｇＧ１またはＩｇＧ４定常領域である。Ｆａｂ断片重鎖遺伝子の場合には、ＶＨ－コード化ＤＮＡを重鎖ＣＨ１定常領域のみをコードする別のＤＮＡ分子に作動的に連結する。

【００５８】

ＶＬ領域をコードする単離ＤＮＡは、ＶＬ－コード化ＤＮＡを軽鎖定常領域ＣＬをコードする別のＤＮＡ分子に作動的に連結することにより完全長軽鎖遺伝子（及びＦａｂ軽鎖遺伝子）に変換し得る。ヒト軽鎖定常領域遺伝子の配列は当業界で公知である（例えばＥ．Ａ．Ｋａｂａｔら，「免疫学的に興味深いタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Intetest)」，第５版，米国保健福祉省，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２参照）。これらの領域を含むＤＮＡ断片は一般的ＰＣＲ増幅により得ることができる。軽鎖定常領域はκまたはλ定常領域であり得るが、最も好ましくはκ定常領域である。

【００５９】

ｓｃＦｖ遺伝子を作成するためには、ＶＨ及びＶＬ配列が隣接単鎖タンパク質として発現され得るように、可変リンカーをコードする、例えばアミノ酸配列（Gly_4－Ser）$_3$をコードする別の断片にＶＨ－及びＶＬ－コード化ＤＮＡ断片を作動的に連結させる。この場合、ＶＬ及びＶＨ領域は可変リンカーにより連結される（例えばＢｉｒｄら，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４２：４２３－４２６（１９８８）；Ｈｕｓｔｏｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８５：５８７９－５８８３（１９８８）；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙら，Ｎａｔｕｒｅ，３４８：５５２－５５４（１９９０）参照）。

【００６０】

本発明の抗体または抗体部分を発現させるためには、遺伝子を転写及び翻訳調節配列に作動的に連結するように上記のようにして得た部分または完全長軽鎖及び重鎖をコードするＤＮＡを発現ベクターに挿入する。本明細書中、「作動的に連結」は、ベクター内の転写及び翻訳調節配列が抗体遺伝子の転写及び翻訳を調節するという所期の機能を発揮するように抗体遺伝子がベクターに連結されていることを意味する。発現ベクター及び発現調節配列は使用する発現宿主と相容性であるように選択される。抗体軽鎖遺伝子及び抗体重鎖遺伝子を別々のベクターに挿入してもよいが、より一般的には両遺伝子を同じ発現ベクターに挿入する。抗体遺伝子を一般的方法（例えば、抗体遺伝子断片及びベクター上の相補的制限部位の連結、または制限部位が存在しないならば平滑末端連結）により発現ベク

ターに挿入する。ＤＥ７またはＤＥ７関連軽鎖または重鎖配列を挿入する前に、発現ベクターが既に抗体定常領域配列を有していてもよい。例えば、ＤＥ７またはＤＥ７関連ＶＨ及びＶＬ配列を完全長抗体遺伝子に変換させるための１つの方法は、ＶＨセグメントがベクター内のＣＨセグメントに作動的に連結し、ＶＬセグメントがベクター内のＣＬセグメントに作動的に連結するように重鎖定常領域及び軽鎖定常領域をコードしている発現ベクターに前記配列を挿入することである。この方法に加えて、またはこの方法の代わりに、組換え発現ベクターは宿主細胞からの抗体鎖の分泌を促進する単一ペプチドをコードし得る。シグナルペプチドが抗体鎖遺伝子のアミノ末端にインフレームで連結するように抗体鎖遺伝子をベクターにクローン化し得る。シグナルペプチドは免疫グロブリンシグナルペプチドまたは異種単一ペプチド（すなわち、非免疫グロブリンタンパク質由来のシグナルペプチド）であってもよい。

【００６１】

本発明の組換え発現ベクターは、抗体鎖遺伝子に加えて宿主細胞における抗体鎖遺伝子の発現を調節する調節配列を有し得る。「調節配列」にはプロモーター、エンハンサー、及び抗体鎖遺伝子の転写または翻訳を調節する他の発現調節要素（例えば、ポリアデニル化信号）が含まれると意図される。前記調節配列は、例えばＧｏｅｄｄｅｌ，「遺伝子発現方法：酵素学の方法(Gene Expression Technology: Methods in Enzymology)１８５」，カリフォルニア州サンジェゴに所在のＡｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ（１９９０年）発行に記載されている。当業者には自明のように、調節配列の選択を含めて発現ベクターの設計は形質転換させる宿主細胞の選択、所望するタンパク質の発現レベル等の因子に依存する。哺乳動物宿主細胞発現のための好ましい調節配列には哺乳動物細胞においてタンパク質を高レベルで発現させるウイルス要素、例えばサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）（例えば、ＣＭＶプロモーター／エンハンサー）、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）（例えば、ＳＶ４０プロモーター／エンハンサー）、アデノウイルス（例えば、アデノウイルス主要後期プロモーター（ＡｄＭＬＰ））及びポリオーマ由来のプロモーター及び／エンハンサーが含まれる。ウイルス調節要素及びその配列の詳細については、例えばＳｔｉｎｓｋｉの米国特許第５，１６８，０６２号明細書、Ｂｅｌｌらの米国特許第４，５１０，２４５号明細書及びＳｃｈａｆｆｎｅｒらの米国特許第４，９６８，６１５号明細書を参照されたい。

【００６２】

本発明の組換え発現ベクターは、抗体鎖遺伝子及び調節配列に加えて別の配列、例えば宿主細胞におけるベクターの複製を調節する配列（例えば、複製起源）及び選択マーカー遺伝子を有し得る。選択マーカー遺伝子により、ベクターを導入した宿主細胞の選択が容易となる（例えば、いずれもＡｘｅｌらの米国特許第４，３９９，２１６号明細書、同第４，６３４，６６５号明細書及び同第５，１７９，０１７号明細書参照）。例えば、通常選択マーカー遺伝子により、薬物（例えば、Ｇ４１８、ヒグロマイシンまたはメトトレキサート）に対する耐性がベクターが導入されている宿主細胞に対して付与される。好ましい選択マーカー遺伝子には、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（ＤＨＦＲ）遺伝子（メトトレキサート選択／増幅でｄｈｆｒ－宿主細胞において使用するため）及びｎｅｏ遺伝子（Ｇ４１８選択のため）が含まれる。

【００６３】

軽鎖及び重鎖を発現させるためには、重鎖及び軽鎖をコードする発現ベクターを一般的方法により宿主細胞にトランスフェクトする。各種形態のトランスフェクションには、外来性ＤＮＡを原核または真核細胞に導入するために慣用されている各種技術、例えばエレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈殿、ＤＥＡＥデキストラントランスフェクション等が含まれると解される。理論的には本発明の抗体を原核または真核細胞で発現させることは可能であるが、抗体を真核細胞、最も好ましくは哺乳動物宿主細胞において発現させることが最も好ましい。なぜならば、真核細胞、特に哺乳動物細胞は原核細胞よりも適正に折りたたまれた免疫学的に活性な抗体を集合、分泌させる可能性が高いからである。活性抗体を高収率で産生させるためには抗体遺伝子の原核細胞発現が有効でないことは報

告されている（Ｍ．Ａ．Ｂｏｓｓ及びＣ．Ｒ．Ｗｏｏｄ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ，６：１２－１３（１９８５））。

【００６４】

本発明の組換え抗体を発現するための好ましい哺乳動物宿主細胞には、（例えばＲ．Ｊ．Ｋａｕｆｍａｎ及びＰ．Ａ．Ｓｈａｒｐ，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１５９：６０１－６２１（１９８２）に記載されているようにＤＨＦＲ選択マーカーと一緒に使用される、Ｕｒｌａｕｂ及びＣｈａｓｉｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４２１６－４２２０（１９８０）に記載されているｄｈｆｒ－ＣＨＯ細胞を含めた）チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ細胞）、ＮＳ０ミエローマ細胞、ＣＯＳ細胞及びＳＰ２細胞が含まれる。抗体遺伝子をコードする組換え発現ベクターを哺乳動物宿主細胞に導入するとき、宿主細胞において抗体を発現するのに十分な時間、またはより好ましくは宿主細胞を増殖させる培地に抗体を分泌させるのに十分な時間宿主細胞を培養することにより抗体が産生される。前記抗体は一般的タンパク質精製方法を用いて培地から回収され得る。

【００６５】

宿主細胞は、Ｆａｂ断片またはｓｃＦｖ分子のような、無傷の抗体の一部を産生するためにも使用され得る。上記方法に対する改変も本発明の範囲内であると理解されたい。例えば、本発明の抗体の軽鎖または重鎖のいずれか（ただし、両方ではない）をコードするＤＮＡを宿主細胞にトランスフェクトすることが望ましいことがある。ｈＴＮＦαに結合させるのに必要でない軽鎖及び／または重鎖をコードするＤＮＡの一部または全部を除去するためにも組換えＤＮＡ技術が使用され得る。切端ＤＮＡ分子から発現させた分子も本発明の抗体に包含される。加えて、１本の重鎖及び１本の軽鎖が本発明の抗体である二価抗体並びに１本の重鎖及び１本の軽鎖がｈＴＭＦα以外の抗原に対して特異的である二価抗体は、本発明の抗体を一般的化学架橋法により第２抗体に架橋させることにより産生される。

【００６６】

本発明の抗体またはその抗原結合部分を組換え発現させるための好ましい系では、抗体重鎖及び抗体軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターをリン酸カルシウム媒介トランスフェクションによりｄｈｆｒ－ＣＨＯ細胞に導入する。組換え発現ベクター内で、抗体重鎖遺伝子及び軽鎖遺伝子をそれぞれＣＭＶエンハンサー／ＡｄＭＬＰプロモーター調節要素に作動的に連結させて、遺伝子を高レベルで転写させる。組換え発現ベクターはＤＨＦＲ遺伝子をも有し、これにより、ベクターをトランスフェクトしたＣＨＯ細胞をメトトレキサート選択／増幅を用いて選択し得る。選択した形質転換宿主細胞を抗体重鎖及び軽鎖を発現し得るように培養し、無傷の抗体を培地から回収する。一般的な分子生物学的技術を使用して、組換え発現ベクターを作成し、宿主細胞にトランスフェクトし、形質転換体を選択し、宿主細胞を培養し、抗体を培地から回収する。

【００６７】

ＩＩＩ．組換えヒト抗体の選択

本発明の組換えヒト抗体は、Ｄ２Ｅ７抗体またはその抗原結合部分、または本明細書に記載されているＤ２Ｅ７関連抗体に加えて、ヒトリンパ球由来のｍＲＮＡから作成したヒトＶＬ及びＶＨ ｃＤＮＡを用いて構築した組換えコンビナトリアル抗体ライブラリー、好ましくはｓｃＦｖファージディスプレイライブラリーをスクリーニングすることにより単離し得る。前記ライブラリーの構築及びスクリーニング方法は当業界で公知である。ファージディスプレイライブラリーを構築するための市販キット（例えば、Ｐｈａｒｍａｃｉａの組換えファージ抗体システム(Recombinant Phage Antibody System)のカタログ番号２７－９４００－０１及びＳｔｒａｔａｇｅｎｅ ＳｕｒｆＺＡＰ™ファージディスプレイキットのカタログ番号２４０６１２）に加えて、抗体ディスプレイライブラリーを構築及びスクリーニングする際に使用するために特に改変した方法及び試薬は、例えばＬａｄｎｅｒらの米国特許第５，２２３，４０９号明細書；Ｋａｎｇらの国際特許出願公開第９２／１８６１９号；Ｄｏｗｅｒらの国際特許出願公開第９１／１７２７１号；Ｗｉｎｔｅｒらの国際特許出願公開第９２／２０７９１号；Ｍａｒｋｌａｎｄらの国際特許出願

公開第９２／１５６７９号；Ｂｒｅｉｔｌｉｎｇらの国際特許出願公開第９３／０１２８８号；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙらの国際特許出願公開第９２／０１０４７号；Ｇａｒｒａｒｄらの国際特許出願公開第９２／０９６９０号；Ｆｕｃｈｓら，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，９：１３７０－１３７２（１９９１）：Ｈａｙら，Ｈｕｍ．Ａｎｔｉｂｏｄ．Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ，３：８１－８５（１９９２）；Ｈｕｓｅら，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４６：１２７５－１２８１（１９８９）；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙら，Ｎａｔｕｒｅ，３４８：５５２－５５４（１９９０）；Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓら，ＥＭＢＯ Ｊ．，１２：７２５－７３４（１９９３）；Ｈａｗｋｉｎｓら，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２６：８８９－８９６（１９９２）；Ｃｌａｃｋｓｏｎら，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）；Ｇｒａｍら，ＰＮＡＳ，８０９：３５７６－３５８０（１９９２）；Ｇａｒｒａｒｄら，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，９：１３７３－１３７７（１９９１）；Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍら，Ｎｕｃ．Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．，１９：４１３３－４１３７（１９９１）；及びＢａｒｂａｓら，ＰＮＡＳ，８８：７９７８－７９８２（１９９１）に見つけることができる。

【００６８】

好ましい実施態様では、ｈＴＮＦαに対して高いアフィニティー及び低いオフレートを有するヒト抗体を単離するために、ｈＴＮＦαに対して高いアフィニティー及び低いオフレートを有するマウス抗－ｈＴＮＦα抗体（例えば、ＥＣＡＣＣ ８７ ０５０８０１の寄託番号が付与されているバイブリドーマのＭＡＫ １９５）をまず使用して、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍらの国際特許出願公開第９３／０６２１３号に記載されているエピトープ刷込み方法を用いてｈＴＮＦαに対して同様の結合活性を有するヒト重鎖及び軽鎖配列を選択する。この方法で使用する抗体ライブラリーとしては、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙらの国際特許出願公開第９２／０１０４７号；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙら，Ｎａｔｕｒｅ，３４８：５５２－５５４（１９９０）；Ｇｒｉｆｆｔｈｓら，ＥＭＢＯ Ｊ．，１２：７２５－７３４（１９９３）に記載されているように構築し、スクリーニングしたｓｃＦｖライブラリーが好ましい。前記ｓｃＦｖライブラリーは好ましくは抗原として組換えヒトＴＮＦαを用いてスクリーニングされる。

【００６９】

最初のヒトＶＬ及びＶＨセグメントを選択したら、最初に選択したＶＬ及びＶＨセグメントの種々の対をｈＴＮＦα結合についてスクリーニングする"混合及び整合(mix and match)"実験を実施して、好ましいＶＬ／ＶＨ対組合せを選択する。更に、ｈＴＮＦα結合に対するアフィニティーを改善及び／またはオフレートを低下させるために、好ましいＶＬ／ＶＨ対のＶＬ及びＶＨセグメントを自然免疫応答中の抗体のアフィニティー突然変異に関与するインビボ体細胞突然変異と同様の方法で、好ましくはＶＨ及び／またはＶＬのＣＤＲ３領域の範囲内でランダムに突然変異させる。このインビボアフィニティー突然変異は、ＶＨ ＣＤＲ３またはＶＬ ＣＤＲ３に相補性であるＰＣＲプライマーを用いてＶＨ及びＶＬ領域を増幅することにより実施され得る。前記プライマーには生じたＰＣＲ産物がランダム突然変異をＶＨ及び／またはＶＬ ＣＤＲ３領域に導入したＶＨ及びＶＬセグメントをコードするようにある位置の４つのヌクレオチド塩基のランダム混合物を予めスパイクしてある。前記のランダム突然変異したＶＨ及びＶＬセグメントをｈＴＮＦαに対する結合について再度スクリーニングにかけ、ｈＴＮＦα結合に対して高いアフィニティー及び低いオフレートを示す配列を選択することができる。

【００７０】

組換え免疫グロブリンディスプレイライブラリーから本発明の抗－ｈＴＮＦα抗体をスクリーニングし、単離したら、特定抗体をコードする核酸を（例えば、ファージゲノム由来の）ディスプレイパッケージから回収し、一般的なＤＮＡ技術を用いて他の発現ベクターにサブクローン化する。所望により、核酸を更に工作して、（例えば、別の免疫グロブリンドメイン、例えば別の定常領域をコードする核酸に結合させた）本発明の他の抗体形態を作成してもよい。コンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることにより単離した組換えヒト抗体を発現するために、セクションＩＩに詳記したように前記抗体をコ

ードするＤＮＡを組換え発現ベクターにクローン化し、哺乳動物宿主細胞に導入する。

【００７１】

ＩＶ．医薬組成物及び医薬投与

本発明の抗体及び抗体部分は、本明細書に記載されている方法（例えば、隔週皮下投薬）のために患者に投与するのに適した医薬組成物に配合され得る。通常、医薬組成物は本発明の抗体（または、抗体部分）及び／またはメトトレキサートに加えて薬学的に許容され得る担体を含む。本明細書中、「薬学的に許容され得る担体」には、生理学的に相容性であり且つ本明細書に記載されている方法のために患者に投与するのに適しているすべての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌・抗真菌剤、等張性吸収遅延剤等が含まれる。薬学的に許容され得る担体の例には水、食塩液、リン酸緩衝食塩液、デキストロース、グリセロール、エタノール等の１つ以上及びその組合せが含まれる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば糖、ポリアルコール（例えば、マンニトール）、ソルビトールまたは塩化ナトリウムを配合することが好ましい。薬学的に許容され得る担体は更に前記抗体または抗体部分の貯蔵寿命または有効性を延長させる補助物質、例えば湿潤または乳化剤、保存剤または緩衝剤を少量含み得る。

【００７２】

本発明の組成物は各種形態を採り得る。前記形態としては液体、半固体または固体剤型が例示され、例えば溶液（例えば、注射液または注入液）、分散液、懸濁液、錠剤、ピル剤、散剤、リポソーム及び座剤が含まれる。好ましい形態は意図する投与モード及び治療用途に依存する。典型的な好ましい組成物は、他の抗体を用いてヒトを受動免疫するために使用されているものに類似している組成物のような注射液または注入液の形態である。好ましい投与モードは非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。好ましい実施態様では、抗体は静脈内注射または注入により投与される。別の好ましい実施態様では、抗体は筋肉注射により投与される。特に好ましい実施態様では、抗体は皮下注射（例えば、隔週皮下注射）により投与される。

【００７３】

治療用組成物は通常、製造及び貯蔵条件下で無菌且つ安定でなければならない。前記組成物は溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポゾーム、または高い薬物濃度に適した他の秩序構造として調製され得る。無菌注射液は、必要量の活性化合物（すなわち、抗体または抗体部分）と所要により上記した成分と組み合わせて適当な溶媒に配合し、その後濾過滅菌することにより調製され得る。通常、分散液は塩基性分散媒体及び上記した中からの所要の他の成分を含む滅菌ビヒクル中に活性化合物を配合することにより調製される。無菌注射液を調製するための無菌粉末の場合に好ましい調製方法は、活性成分及び追加の所望成分の粉末を生ずるような予め滅菌濾過した溶液の真空乾燥及び凍結乾燥である。溶液の適当な流動性は、コーティング（例えば、レシチン）を使用することにより、分散液の場合には所要粒径を維持することにより、界面活性剤を使用することにより維持され得る。注射用組成物の吸収性は、組成物中に吸収を遅延させる物質（例えば、モノステアレート塩及びゼラチン）を添加することにより延長し得る。

【００７４】

本発明の抗体及び抗体部分は当業界で公知の各種方法により投与され得るが、多くの治療用途に対して好ましい投与ルート／モードは皮下注射である。当業者には自明のように、投与ルート／モードは所望する結果に応じて異なる。ある実施態様では、活性化合物は該化合物を急速放出から保護する担体と一緒に、例えばインプラント、経皮パッチ及びマイクロカプセル化デリバリーシステムを含めた徐放性製剤として調製され得る。生分解性・生体適合性ポリマー、例えばエチレン－酢酸ビニル、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル及びポリ乳酸が使用され得る。前記製剤を製造するための多くの方法が特許付与されているか通常当業者に公知である。例えば、Ｊ．Ｒ．Ｒｏｂｉｎｓｏｎ編，「持続性及び徐放性ドラッグデリバリーシステム(Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems)」，ニューヨークに所在のＭａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．（１９７８年）発行参照。

【００７５】
ある実施態様では、本発明の抗体または抗体部分は、例えば不活性希釈剤または同化性食用担体と一緒に経口投与され得る。化合物（及び、所望により他の成分）を硬質または軟質ゼラチンカプセルに封入したり、錠剤に圧縮したり、または患者の食事に直接配合してもよい。治療のために経口投与するためには、化合物は賦形剤と一緒に配合され、摂取可能錠剤、バッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、カシェ剤等の形態で使用され得る。本発明の化合物を非経口以外のルートで投与する場合、前記化合物を該化合物の不活化を防ぐ物質でコートしてもまたは前記化合物及び前記物質を一緒に投与してもよい。

【００７６】
補助活性化合物も組成物中に配合し得る。ある実施態様では、本発明の抗体または抗体部分を１つ以上の追加治療薬と共に処方及び／または投与される。例えば、本発明の抗－ｈＴＮＦα抗体または抗体部分はメトトレキサート、他の標的に結合する１つ以上の追加抗体（例えば、他のサイトカインに結合する抗体または細胞表面分子に結合する抗体）、１つ以上のサイトカイン可溶性ＴＮＦα受容体（例えば国際特許出願公開第９４／０６４７６号参照）及び／またはｈＴＮＦα産生または活性を阻害する１つ以上の化学物質（例えば国際特許出願公開第９３／１９７５１号に記載されているシクロヘキサン－イリデン誘導体）と共に処方及び／または投与される。更に、１つ以上の本発明の抗体を前記した治療薬の２つ以上と併用してもよい。有利には、前記併用療法により投与する治療薬の用量を減量し、よって各種単一治療薬に伴って起こり得る毒性または合併症を避け得る。本発明の抗体または抗体部分と他の治療薬との併用はサブセクションＩＶにおいて更に検討する。

【００７７】
本発明の抗体または抗体部分と併用され得る関節リウマチ治療薬の非限定例には、非ステロイド消炎剤（ＮＳＡＩＤ）；サイトカイン抑制消炎剤（ＣＡＳＩＤ）；ＣＤＰ－５７１／ＢＡＹ－１０－３３５６（ヒト化抗－ＴＮＦ－α抗体；Ｃｅｌｌｔｅｃｈ／Ｂａｙｅｒ）；ｃＡ２（キメラ抗－ＴＮＦ－α抗体；Ｃｅｎｔｏｃｏｒ）；７５ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ（７５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｉｍｍｕｎｅｘ；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３７：Ｓ２９５（１９９４）；Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｍｅｄ．，４４：２３５Ａ（１９９６）参照）；５５ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ（５５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｈｏｆｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）；ＩＤＥＣ－ＣＥ９．１／ＳＢ　２１０３９６（非枯渇霊長類化抗－ＣＤ４－抗体；ＩＤＥＣ／ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３８：Ｓ１８５（１９９４）参照）；ＤＡＢ　４８６－ＩＬ－２及び／またはＤＡＢ　３８９－ＩＬ－２（ＩＬ－２融合タンパク質；Ｓｅｒａｇｅｎ；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３６：１２２３（１９９３）参照）；抗－Ｔａｃ（ヒト化抗－ＩＬ－２Ｒα；Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄｅｓｉｇｎ　Ｌａｂｓ／Ｒｏｃｈｅ）；ＩＬ－４（消炎サイトカイン；ＤＮＡＸ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ）；ＩＬ－１０（ＳＣＨ－５２０００；組換えＩＬ－１０，消炎サイトカイン；ＤＮＡＸ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ）；ＩＬ－４；ＩＬ－１０及び／またはＩＬ－１アゴニスト（例えば、アゴニスト抗体）；ＩＬ－１ＲＡ（ＩＬ－１受容体アンタゴニスト；Ｓｙｎｅｒｇｅｎ／Ａｍｇｅｎ）；ＴＮＦ－ｂｐ／ｓ－ＴＮＦＲ（可溶性ＴＮＦ結合タンパク質；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ２８４（１９９６）；Ａｍｅｒ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．，「心臓及び循環生理学(Heart and Circulatory Physiology)」，２６８：３７－４２（１９９５）参照）；Ｒ９７３４０（ホスホジエステル型ＩＶ阻害剤；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ２８２（１９９６）参照）；ＭＫ－９６６（ＣＯＸ－２阻害剤；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ８１（１９９６）参照）；イロプロスト（例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ８２（１９９６）参照）；メトトレキサート；サリドマイド（例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３

９：９（付録），Ｓ２８２（１９９６）参照）及びサリドマイド関連薬（例えば、セルゲン）；レフルノミド（消炎サイトカイン阻害剤；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ１３１（１９９６）；Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，４５：１０３－１０７（１９９６）参照）；トラネキサム酸（プラスミノーゲン活性剤阻害剤；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ２８４（１９９６）参照）；Ｔ－６１４（サイトカイン阻害剤；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ２８２（１９９６）参照）；プロスタグランジンＥ１（例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ２８２（１９９６）参照）；テニダップ（非ステロイド消炎剤；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ２８０（１９９６）参照）；ナプロキセン（非ステロイド消炎剤；例えば、Ｎｅｕｒｏ．Ｒｅｐｏｒｔ，７：１２０９－１２１３（１９９６）参照）；メロキシカム（非ステロイド消炎剤）；イブプロフェン（非ステロイド消炎剤）；ピロキシカム（非ステロイド消炎剤）；ジクロフェナク（非ステロイド消炎剤）；インドメタシン（非ステロイド消炎剤）；スルファサリジン（例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ２８１（１９９６）参照）；アザチオプリン（例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ２８１（１９９６）参照）；ＩＣＥ阻害剤（酵素インターロイキン－１β変換酵素の阻害剤）；ｚａｐ－７０及び／またはｌｃｋ阻害剤（チロシンキナーゼｚａｐ－７０またはｌｃｋの阻害剤）；ＶＥＧＦ阻害剤及び／またはＶＥＧＦ－Ｒ阻害剤（血管内皮細胞成長因子または血管内皮細胞成長因子受容体の阻害剤；血管形成抑制剤）；コルチコステロイド消炎剤（例えば、ＳＢ２０３５８０）；ＴＮＦ－変換酵素阻害剤；抗－ＩＬ－１２抗体；インターロイキン－１１（例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ２９６（１９９６）参照）；インターロイキン－１３（例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ３０８（１９９６）参照）；インターロイキン－１７阻害剤（例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３９：９（付録），Ｓ１２０（１９９６）参照）；金；ペニシラミン；クロロキン；ヒドロキシクロロキン；クロラムブシル；シクロホスファミド；シクロスポリン；全リンパ系照射；抗胸腺細胞グロブリン；抗－ＣＤ４抗体；ＣＤ５－毒素；経口投与されるペプチド及びコラーゲン；ロベンザリットジナトリウム；サイトカイン調節剤（ＣＲＡ）ＨＰ２２８及びＨＰ４６６（Ｈｏｕｇｈｔｅｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．）；ＩＣＡＭ－１アンチセンスホスホロチオエートオリゴデオキシヌクレオチド（ＩＳＩＳ ２３０２；Ｉｓｉｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）；可溶性補体受容体１（ＴＰ１０；Ｔ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．）；プレドニゾン；オルゴテイン；グリコサミノグリカンポリスルフェート；ミノサイクリン；抗－ＩＬ－２Ｒ抗体；海洋及び植物脂質（魚及び植物種子脂肪酸；例えばＤｅＬｕｃａら，Ｒｈｅｕｍ．Ｄｉｓ．Ｃｌｉｎ．Ｎｏｒｔｈ Ａｍ．，２１：７５９－７７７（１９９５）参照）；オーラノフィン；フェニルブタゾン；メクロフェナム酸；フルフェナム酸；静脈投与免疫グロブリン；ジレウトン；マイコフェノール酸（ＲＳ－６１４４３）；タクロリムス（ＦＫ－５０６）；シロリムス（ラパマイシン）；アミプリロース（テラフェクチン）；クラドリビン（２－クロロデオキシアデノシン）；及びアザリジンが含まれる。

【００７８】

本発明の抗体または抗体部分と併用され得る炎症性腸疾患治療薬の非限定例には、ブデノシド；上皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン；スルファサラジン；アミノサリチレート；６－メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リポキシゲナーゼ阻害剤；メサラジン；オルサラジン；バルサラジド；酸化防止剤；トロンボキサン阻害剤；ＩＬ－１受容体アンタゴニスト；抗－ＩＬ－１βモノクローナル抗体；抗－ＩＬ－６モノクローナル抗体；成長因子；エラスターゼ阻害剤；ピリジニル－イミダゾール化合物；ＣＤＰ－５７１／ＢＡＹ－１０－３３５６（ヒト化抗－ＴＮＦα抗体；Ｃｅｌｌｔｅｃｈ／Ｂａｙｅｒ）；ｃＡ２（キメラ抗－ＴＮＦα抗体；Ｃｅｎｔｏｃｏｒ）；７５

ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ（７５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｉｍｍｕｎｅｘ；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３７：Ｓ２９５（１９９４）；Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｍｅｄ．，４４：２３５Ａ（１９９６）参照）；５５ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ（５５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｈｏｆｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）；インターロイキン－１０（ＳＣＨ　５２０００；Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　Ｐｌｏｕｇｈ）；ＩＬ－４；ＩＬ－１０及び／またはＩＬ－４アゴニスト（例えば、アゴニスト抗体）；インターロイキン－１１；プレドニゾロン、デキサメタゾンまたはブデソニドのグルクロニド－またはデキストラン－コンジュゲートプロドラッグ；ＩＣＡＭ－１アンチセンスホスホロチオエートオリゴデオキシヌクレオチド（ＩＳＩＳ　２３０２；Ｉｓｉｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）；可溶性補体受容体１（ＴＰ１０；ＴＣｅｌｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．）；徐放性メサラジン；メトトレキサート；血小板活性化因子（ＰＡＦ）のアンタゴニスト；シプロフロキシン；及びリグノカインが含まれる。

【００７９】

本発明の抗体または抗体部分と併用され得る多発性硬化症治療薬の非限定例には、コルチコステロイド；プレドニソロン；メチルプレドニソロン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；４－アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン－β１ａ（Ａｖｏｎｅｘ（登録商標）；Ｂｉｏｇｅｎ）；インターフェロン－β１ｂ（Ｂｅｔａｓｅｒｏｎ（登録商標）；Ｃｈｉｒｏｎ／Ｂｅｒｌｅｘ）；コポリマー１（Ｃｏｐ－１；Ｃｏｐａｘｏｎｅ（登録商標）；Ｔｅｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）；高圧酸素；静脈注射免疫グロブリン；クラブリビン；ＣＤＰ－５７１／ＢＡＹ－１０－３３５６（ヒト化抗－ＴＮＦα抗体；Ｃｅｌｌｔｅｃｈ／Ｂａｙｅｒ）；ｃＡ２（キメラ抗－ＴＮＦα抗体；Ｃｅｎｔｏｃｏｒ）；７５ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ（７５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｉｍｍｕｎｅｘ；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３７：Ｓ２９５（１９９４）；Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｍｅｄ．，４４：２３５Ａ（１９９６）参照）；５５ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ（５５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｈｏｆｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）；ＩＬ－１０；ＩＬ－４；並びにＩＬ－１０及び／またはＩＬ－４アゴニスト（例えば、アゴニスト抗体）が含まれる。

【００８０】

本発明の抗体または抗体部分と併用され得る敗血症治療薬の非限定例には、高張性食塩液；抗生物質；静脈注射γ－グロブリン；連続血液濾過；カルバペネム（例えば、メロペネム）；ＴＮＦα、ＩＬ－１β、ＩＬ－６及び／またはＩＬ－８のようなサイトカインのアンタゴニスト；ＣＤＰ－５７１／ＢＡＹ－１０－３３５６（ヒト抗－ＴＮＦα抗体：Ｃｅｌｌｔｅｃｈ／Ｂａｙｅｒ）；ｃＡ２（キメラ抗ＴＮＦα抗体；Ｃｅｎｔｏｃｏｒ）；７５ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ（７５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｉｍｍｕｎｅｘ；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３７：Ｓ２９５（１９９４）；Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｍｅｄ．，４４：２３５Ａ（１９９６）参照）；５５ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ（５５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｈｏｆｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）；サイトカイン調節剤（ＣＲＡ）ＨＰ２２８及びＨＰ４６６（Ｈｏｕｇｈｔｅｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）；ＳＫ&Ｆ　１０７６４７（低分子ペプチド；ＳｍｉｔｈＫｌｅｉｎｅ　Ｂｅｅｃｈａｍ）；四価グアニルヒドラゾンＣＮＩ－１４９３（Ｐｉｃｏｗｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）；組織因子経路阻害剤（ＴＦＰＩ；Ｃｈｉｒｏｎ）；ＰＨＰ（化学改質したヘモグロブリン；ＡＰＥＸ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）；ジエチレントリアミンペンタ酢酸－鉄（ＩＩＩ）複合体（ＤＴＰＡ鉄（ＩＩＩ）；Ｍｏｌｉｃｈｅｍ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ）を含めた鉄キレーター及びキレート；リソフィリン（合成小分子メチルキサンチン；Ｃｅｌｌ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．）；ＰＧＧ－グルカン（水溶性β１，３グルカン；Ａｌｐｈａ－Ｂｅｔａ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）；脂質で再構成したアポリポタンパク質Ａ－１；キラルヒドロキサム酸（脂質Ａ生合成を抑制する合成抗菌剤）；抗－内毒素抗体；Ｅ５５３１（合成脂質Ａアンタゴ

ニスト；Ｅｉｓａｉ Ａｍｅｒｉｃａ，Ｉｎｃ．）；ｒＢＰＩ$_{21}$（ヒト殺菌剤／浸透性増加タンパク質の組換えＮ末端断片）；及び合成抗－エンドトキシンペプチド（ＳＡＥＰ；Ｂｉｏｓ Ｙｎｔｈ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）が含まれる。

【００８１】

本発明の抗体または抗体部分と併用され得る成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）治療薬の非限定例には、抗－ＩＬ－８抗体；界面活性剤補充療法；ＣＤＰ－５７１／ＢＡＹ－１０－３３５６（ヒト化抗－ＴＮＦα抗体；Ｃｅｌｌｔｅｃｈ／Ｂａｙｅｒ）；ｃＡ２（キメラ抗－ＴＮＦα抗体；Ｃｅｎｔｏｃｏｒ）；７５ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ（７５ｋＤ ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｉｍｍｕｎｅｘ；例えばＡｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３７：Ｓ２９５（１９９４）；Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｍｅｄ．，４４：２３５Ａ（１９９６）参照）；及び５５ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ（５５ｋＤ ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｈｏｆｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）が含まれる。

【００８２】

本発明の医薬組成物は「治療有効量」または「予防有効量」の本発明の抗体または抗体部分を含み得る。「治療有効量」は必要な用量及び期間所望の治療結果を得るために有効な量を指す。前記抗体または抗体部分の治療有効量は病気の状態、患者の年令、性別及び体重、患者において所望応答を惹起する抗体または抗体部分の能力のような各種因子により変更され得る。治療有効量は、抗体または抗体部分の治療効果がその有毒または有害効果を越える量でもある。「予防有効量」は必要な用量及び期間所望の予防結果を得るために有効な量を指す。典型的には、予防有効量は病気の発症前または初期段階に患者に使用するので、予防有効量は治療有効量よりも少ない。

【００８３】

投薬レジメンは最適な所望応答（例えば、治療または予防応答）を与えるように調節され得る。例えば、大量用量を１回投与してもよく、分割量を時間をかけて複数回投与してもよく、または用量を治療状況の緊急性に応じて減量または増量させてもよい。投与を容易とし、用量を均一性とするための剤型で非経口組成物を処方することが特に有利である。本明細書中、単位剤型は治療しようとする哺乳動物患者の単位用量として適当な物理的にばらばらの単位を指す。各単位剤型は所望の治療効果を得るように算出した所定量の活性化合物及び所要の医薬担体を含む。本発明の単位剤型の仕様は、（ａ）活性化合物の独自特性及び達成しようとする特定の治療または予防効果並びに（ｂ）患者の感受性の治療のための活性化合物のようにコンパウンディングの分野に固有の制限により決められ、これらに直接依存する。

【００８４】

本発明の抗体または抗体部分の治療または予防有効量の非限定例は１０～１００ｍｇ、より好ましくは２０～８０ｍｇ、最も好ましくは約４０ｍｇである。用量は改善しようとする状態のタイプ及び重篤度により変更し得ることに注目されたい。更に、任意の特定の患者について、患者の必要性及び組成物を投与するかまたはその投与を監督している人の専門的判断に従って特定の投薬レジメンを経時的に調節することができること及び本明細書に記載されている投薬レジメンは単なる例示にすぎず、本発明の組成物の範囲を限定しないことを理解されたい。

【００８５】

Ｖ．本発明の抗体の使用

ｈＴＮＦαへの結合能力に基づいて、本発明の抗－ｈＴＮＦα抗体またはその一部は（例えば、血清または血漿のような生物学的サンプル中の）ｈＴＮＦαを酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）または組織免疫組織化学のような慣用のイムノアッセイを用いて検出するために使用することができる。本発明は、生物学的サンプルを本発明の抗体または抗体部分と接触させ、ｈＴＮＦαに結合する抗体（または抗体部分）または非結合抗体（または抗体部分）を検出して生物学的サンプル中のｈＴＮＦαを検出することを含む生物学的サンプル中のｈＴＮＦαの検出方法を提供する。結合または非結合抗体の検出を容易にするために前記抗体を直接または間接的に検出可

能物質で標識する。好適な検出可能物質には各種酵素、接合団、蛍光材料、発光材料及び放射性材料が含まれる。好適な酵素の例にはホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼまたはアセチルコリンエストラーゼが含まれ、好適な結合団複合体の例にはストレプトアビジン／ビオチン及びアビジン／ビオチンが含まれ、好適な蛍光材料の例にはウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンが含まれ、好適な発光材料の例にはルミノールが含まれ、好適な放射性材料の例には^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓまたは^{3}Ｈが含まれる。

【００８６】

抗体を標識する代わりに、検出可能物質で標識したｒｈＴＮＦα標準及び非標識抗－ｈＴＮＦα抗体を用いる競合イムノアッセイにより生物学的流体中のｈＴＮＦαをアッセイすることができる。このアッセイでは、生物学的サンプル、標識ｒｈＴＮＦα標準及び抗－ｈＴＮＦα抗体を混合し、非標識抗体に結合した標識ｒｈＴＮＦα標準の量を測定する。生物学的サンプル中のｈＴＮＦαの量は抗－ｈＴＮＦα抗体に結合した標識ｒｈＴＮＦα標準の量に逆比例する。

【００８７】

本発明のＤ２Ｅ７抗体はいずれかのＴＮＦαに結合し得るので、このＤ２Ｅ７はヒト以外の種のＴＮＦα、特に霊長類（例えば、チンパンジー、ヒヒ、マーモセット、カニクイザル及びアカゲザル）、ブタ及びマウスのＴＮＦαを検出するためにも使用し得る。

【００８８】

本発明の抗体及び抗体部分はインビトロ及びインビボでｈＴＮＦα活性を中和し得る（米国特許第６，０９０，３８２号明細書参照）。更に、本発明の少なくとも幾つかの抗体、例えばＤ２Ｅ７は他の種のｈＴＮＦα活性を中和し得る。従って、本発明の抗体及び抗体部分は、例えばｈＴＮＦαを含む細胞培養物、ヒト、または本発明の抗体と交差反応するＴＮＦαを有する他の哺乳動物（例えば、チンパンジー、ヒヒ、マーモセット、カニクイザル、アカゲザル、ブタまたはマウス）においてｈＴＮＦα活性を阻害するために使用され得る。１実施態様で、本発明は、ＴＮＦα活性が阻害されるようにＴＮＦαを本発明の抗体または抗体部分と接触させることを含むＴＮＦα活性の阻害方法を提供する。好ましくは、ＴＮＦαはヒトＴＮＦαである。例えば、ＴＮＦαを含有するかまたは含有すると疑われる細胞培養物では、本発明の抗体または抗体部分を培地に添加して培養物中のｈＴＮＦαを阻害することができる。

【００８９】

好ましい実施態様では、本発明は、抗－ＴＮＦα抗体の投与が有効である疾患が治療されるように患者に対して本発明の抗体または抗体部分を隔週皮下投与することを含む前記疾患の治療方法を提供する。特に好ましい実施態様では、前記抗体は隔週スケジュールで皮下投与する。別の特に好ましい実施態様では、抗体をメトトレキサートの投与前、その間またはその後に皮下投与する。好ましくは、患者はヒト患者である。或いは、患者は本発明の抗体と交差反応するＴＮＦαを発現する哺乳動物であり得る。更に、患者は（例えば、ｈＴＮＦαを投与するかまたはｈＴＮＦα導入遺伝子を発現させることにより）ｈＴＮＦαを導入した哺乳動物であり得る。本発明の抗体は（以下に詳記する）治療目的でヒト患者に投与され得る。更に、本発明の抗体は獣医目的またはヒト疾患の動物モデルとして抗体と交差反応するＴＮＦαを発現する非ヒト哺乳動物（例えば、霊長類、ブタまたはマウス）に投与され得る。後者に関して、前記動物モデルは本発明の抗体の治療効果を評価する（例えば、投与量及び投与計画を試験する）ために使用され得る。

【００９０】

本明細書中、「抗－ＴＮＦα抗体の投与が有効である疾患」は、病気を患っている患者におけるＴＮＦαの存在が判明していたりまたはＴＮＦαの存在が病気の病態生理に関与するかまたは病気を悪化させる因子であると疑われている疾患または他の病気、または別の抗－ＴＮＦα抗体またはその生物学的活性部分が疾患を治療するために使用して成功したことが判明している疾患または他の病気を含むと意図される。従って、ＴＮＦα活性が

有害である疾患とはＴＮＦα活性を阻害すると病気の症状及び／または進行を改善すると予想される疾患である。前記疾患は、例えば病気を患っている患者の生体流中のＴＮＦα濃度の増加（例えば、患者の血清、血漿、滑液等のＴＮＦα濃度の増加）により明らかとなり得る。こうしてＴＮＦα濃度の増加は例えば上記した抗－ＴＮＦα抗体を用いて検出し得る。ＴＮＦα活性が害となっている疾患は多数ある。特定疾患の治療における本発明の抗体及び抗体部分の使用について以下検討する。

【００９１】

（Ａ）敗血症

腫瘍壊死因子は、緊張低下、心筋抑圧、血管漏出症候群、臓器壊死、毒性二次メディエータの放出の刺激及び凝固カスケードの活性化を含む生物学的効果を示し、敗血症の生理病態生理において確立された役割を有している（例えばＫ．Ｊ．Ｔｒａｃｅｙ及びＡ．Ｃｅｒａｍｉ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｍｅｄ．，４５：４９１－５０３（１９９４）；Ｄ．Ｒｕｓｓｅｌｌ及びＲ．Ｃ．Ｔｈｏｍｐｓｏｎ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．，４：７１４－７２１（１９９３）参照）。従って、本発明のヒト抗体及び抗体部分は敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性菌敗血症及び毒素ショック症候群を含めた臨床状態の敗血症を治療するために使用することができる。

【００９２】

更に、敗血症を治療するために、本発明の抗－ＴＮＦα抗体または抗体部分を敗血症を更に回復させ得る追加治療薬の１つ以上、例えばインターロイキン－１阻害剤（例えば国際特許出願公開第９２／１６２２１号及び同第９２／１７５８３号に記載されているもの）、サイトカインインターロイキン－６（例えば国際特許出願公開第９３／１１７９３号参照）または血小板活性化因子アンタゴニスト（例えば欧州特許出願公開第３７４５１０号明細書参照）と共に投与し得る。

【００９３】

加えて、好ましい実施態様において、本発明の抗－ＴＮＦα抗体または抗体部分は治療時に５００ｐｇ／ｍｌ以上、より好ましくは１０００ｐｇ／ｍｌ以上のＩＬ－６血清または血漿濃度を有する敗血症患者のサブグループ内のヒト患者に投与される（Ｌ．Ｄａｕｍらの国際特許出願公開第９５／２０９７８号参照）。

【００９４】

（Ｂ）自己免疫疾患

腫瘍壊死因子は各種自己免疫疾患の病態生理における役割に関与している。例えば、ＴＮＦαは関節リウマチにおける組織炎症の活性化及び関節の破壊に関与している（例えば上掲したＴｒａｃｅｙ及びＣｅｒａｍｉ；Ｗ．Ｐ．Ａｒｅｎｄ及びＪ－Ｍ．Ｄａｙｅｒ，Ａｒｔｈ．Ｒｈｅｕｍ．，３８：１５１－１６０（１９９５）；Ｒ．Ａ．Ｆａｖａら，Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，９４：２６１－２６６（１９９３）参照）。ＴＮＦαはまた糖尿病において膵島細胞の死の促進及びンスリン耐性の媒介に関与している（例えば上掲したＴｒａｃｅｙ及びＣｅｒａｍｉ；国際特許出願公開第９４／０８６０９号参照）。ＴＮＦαはまた多発性硬化症において乏突起神経膠細胞への細胞毒性の媒介及び炎症性プラークの誘発に関与している（例えば上掲したＴｒａｃｅｙ及びＣｅｒａｍｉ参照）。キメラ及びヒト化マウス抗－ＴＮＦα抗体は関節リウマチの治療についての臨床試験を受けている（例えばＭ．Ｊ．Ｅｌｌｉｏｔｔら，Ｌａｎｃｅｔ，３４４：１１２５－１１２７（１９９４）；Ｍ．Ｊ．Ｅｌｌｉｏｔｔら，Ｌａｎｃｅｔ，３４４：１１０５－１１１０（１９９４）；Ｅ．Ｃ．Ｒａｎｋｉｎら，Ｂｒ．Ｊ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．，３４：３３４－３４２（１９９５）参照）。

【００９５】

本発明のヒト抗体及び抗体部分は自己免疫疾患、特に炎症を伴う自己免疫疾患、例えば関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、痛風関節炎、アレルギー、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、自己免疫性ブドウ膜炎及びネフローゼ症候群を治療するために使用され得る。典型的には、抗体または抗体部分は全身に投与されるが、ある疾患に対しては抗体または抗体部分の炎症部位への局所投与（例えば、単独でまたは国際特許出願公開第９

３／１９７５１号に記載されているシクロヘキサン－イリデン誘導体と組み合わせて、関節リウマチの関節への局所投与または糖尿病性潰瘍への局所投与）が有効であり得る。

【００９６】

（Ｃ）感染症

腫瘍壊死因子は各種感染症で見られる生物学的効果の媒介に関与している。例えば、ＴＮＦαはマラリアにおいて脳炎症、毛細血管血栓及び梗塞の媒介に関与している（例えば上掲したＴｒａｃｅｙ及びＣｅｒａｍｉ参照）。ＴＮＦαはまた髄膜炎における脳炎症の媒介、血管－脳関門の損傷の誘発、敗血症ショック症候群の引き金及び静脈梗塞の活性化に関与している（例えば上掲したＴｒａｃｅｙ及びＣｅｒａｍｉ参照）。ＴＮＦαはまた後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）における悪液質の誘導、ウイルス増殖の刺激及び中枢神経系損傷の媒介に関与している（例えば上掲したＴｒａｃｅｙ及びＣｅｒａｍｉ参照）。従って、本発明の抗体及び抗体部分は、細菌性髄膜炎（例えば欧州特許出願公開第５８５７０５号明細書参照）、大脳マラリア、ＡＩＤＳ及びＡＩＤＳ関連複合症候群（ＡＲＣ）（例えば欧州特許出願公開第２３０５７４号明細書）を含めた感染症及び移植に続発するサイトメガロウイルス感染（例えばＥ．Ｆｉｅｔｚｅら，Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ，５８：６７５－６８０（１９９４）参照）の治療に使用し得る。本発明の抗体及び抗体部分はまた感染（例えば、インフルエンザ）による発熱や筋肉痛、インフルエンザ）及び感染に続発する（例えば、ＡＩＤＳまたはＡＲＣに続発する）悪液質を含めた感染症に関連する症状を緩和するために使用し得る。

【００９７】

（Ｄ）移植

腫瘍壊死因子は、同種移植片拒絶及び移植片対宿主疾患（ＧＶＨＤ）の主要メディエーターとして、及びＴ細胞受容体ＣＤ３複合体に対するラット抗体ＯＫＴ３を腎移植片の拒絶を抑えるために使用したときに見られる副作用の媒介に関与している（例えば上掲したＴｒａｃｅｙ及びＣｅｒａｍｉ；Ｊ．Ｄ．Ｅａｓｏｎら，Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ，５９：３００－３０５（１９９５）；Ｍ．Ｓｕｔｈａｎｔｈｉｒａｎ及び；Ｔ．Ｂ．Ｓｔｒｏｍ，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３３１：３６５－３７５（１９９４）参照）。従って、本発明の抗体及び抗体部分は、同種移植片や異種移植片の拒絶を含めた移植片拒絶を抑制するために、及びＧＶＨＤを抑制するために使用し得る。前記抗体または抗体部分は単独でも使用し得るが、同種移植片に対する免疫応答を抑制したりＧＶＨＤを抑制する他の薬物の１つ以上と組合せて使用し得る。例えば、１実施態様では、本発明の抗体または抗体部分はＯＫＴ３－誘発反応を抑制するためにＯＫＴ３と併用される。別の実施態様では、前記抗体または抗体部分は免疫応答の調節に関わる他の標的に対する１つ以上の抗体、例えば細胞表面分子ＣＤ２５（インターロイキン－２受容体α）、ＣＤ１１ａ（ＬＦＡ－１）、ＣＤ５４（ＩＣＡＭ－１）、ＣＤ４、ＣＤ４５、ＣＤ２８／ＣＴＬＡ４、ＣＤ８０（Ｂ７－１）及び／またはＣＤ８６（Ｂ７－２）と併用される。別の実施態様では、本発明の抗体または抗体部分は１つ以上の一般的な免疫抑制剤、例えばシクロスポリンＡまたはＦＫ５０６と併用される。

【００９８】

（Ｅ）悪性疾患

腫瘍壊死因子は、悪性疾患において悪液質の誘導、腫瘍増殖の刺激、転移可能性の上昇及び細胞毒性の媒介に関与している（例えば上掲したＴｒａｃｅｙ及びＣｅｒａｍｉ参照）。従って、本発明の抗体及び抗体部分は悪性疾患の治療、腫瘍増殖または転移の抑制及び／または悪性疾患に続発する悪液質の緩和の際に使用し得る。前記抗体または抗体部分は腫瘍部位に対して全身的または局所的に投与し得る。

【００９９】

（Ｆ）肺疾患

腫瘍壊死因子は、白血球－内皮細胞活性化の刺激、肺細胞への細胞毒性の指向及び血管漏出症候群の誘発を含めて、成人呼吸窮迫症候群の病態生理に関与している（例えば上掲したＴｒａｃｅｙ及びＣｅｒａｍｉ参照）。従って、本発明の抗体及び抗体部分は成人呼

吸窮迫症候群（例えば国際特許出願公開第９１／０４０５４号参照）、ショック肺、慢性肺炎症性疾患、肺サルコイドーシス、肺線維症及びケイ肺症を含めた各種肺疾患を治療するために使用し得る。前記抗体または抗体部分は肺表面に対して全身的または局所的、例えばエアゾールとして投与し得る。

【０１００】

（Ｇ）腸疾患

腫瘍壊死因子は炎症性腸疾患の病態生理に関与している（例えばＫ．Ｊ．Ｔｒａｃｙら，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３４：４７０－４７４（１９８６）；Ｘ－Ｍ，Ｓｕｎら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．，８１：１３２８－１３３１（１９８８）；Ｔ．Ｔ．ＭａｃＤｏｎａｌｄら，Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，８１：３０１－３０５（１９９０）参照）。キメラマウス抗－ｈＴＮＦα抗体はクローン病の治療についての臨床試験を受けている（Ｈ．Ｍ．ｖａｎＤｕｌｌｅｍｅｎら，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ，１０９：１２９－１３５（１９９５））。本発明のヒト抗体及び抗体部分はまたクローン病や潰瘍性結腸炎の２つの症候群を含む腸疾患、例えば突発性炎症性腸疾患を治療するためにも使用し得る。

【０１０１】

（Ｈ）心疾患

本発明の抗体及び抗体部分はまた虚血性心疾患（例えば欧州特許出願公開第４５３８９８号明細書参照）及び心不全（心筋の衰弱）（例えば国際特許出願公開第９４／２０１３９号参照）を含めた各種心疾患を治療するために使用し得る。

【０１０２】

（Ｉ）その他

本発明の抗体及び抗体部分はＴＮＦα活性が有害である各種の他の疾患を治療するためにも使用し得る。ＴＮＦα活性が病態生理に関与し、よって本発明の抗体または抗体部分を用いて治療され得る他の疾患及び病気の例には、炎症性骨疾患及び骨吸収疾患（例えばＤ．Ｒ．Ｂｅｒｔｏｌｉｎｉら，Ｎａｔｕｒｅ，３１９：５１６－５１８（１９８６）；Ａ．Ｋｏｎｉｇら，Ｊ．Ｂｏｎｅ Ｍｉｎｅｒ．Ｒｅｓ．，３：６２１－６２７（１９８８）；Ｕ．Ｈ．Ｌｅｒｎｅｒ及びＡ．Ｏｈｌｉｎ，Ｊ．Ｂｏｎｅ Ｍｉｎｅｒ．Ｒｅｓ．，８：１４７－１５５（１９９３）；及びＧ．Ｓｈａｎｋａｒ及びＰ．Ｈ．Ｓｔｅｒｎ，Ｂｏｎｅ，１４：８７１－８７６（１９９３）参照）；アルコール性肝炎（例えばＣ．Ｊ．ＭｃＣｌａｉｎ及びＤ．Ａ．Ｃｏｈｅｎ，Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ，９：３４９－３５１（１９８９）；Ｍ．Ｅ．Ｆｅｌｖｅｒら，Ａｌｃｏｈｏｌ．Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｒｅｓ．，１４：２５５－２５９（１９９０）；及びＪ．Ｈａｎｓｅｎら，Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ，２０：４６１－４７４（１９９４）参照）及びウイルス肝炎（例えばＮ．Ｓｈｅｒｏｎら，Ｊ．Ｈｅｐａｔｏｌ．，１２：２４１－２４５（１９８１）；Ｍ．Ｊ．Ｈｕｓｓａｉｎら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐａｔｈｏｌ．，４７：１１１２－１１１５（１９９１）参照）を含めた肝炎；凝固障害（例えばＴ．ｖａｎ ｄｅｒ Ｐｏｌｌら，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３２２：１６２２－１３５７（１９９０）；及びＴ．ｖａｎ ｄｅｒ Ｐｏｌｌら，Ｐｒｏｇ．Ｃｌｉｎ．Ｂｉｏｌ．Ｒｅｓ．，３６７：５５－６０（１９９１）参照）；火傷（例えばＢ．Ｐ．Ｇｉｒｏｉｒら，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．，２６７：Ｈ１１８－１２４（１９９４）及びＸ．Ｓ．Ｌｉｕら，Ｂｕｒｎｓ，２０：４０－４４（１９９４）参照）；再灌流障害（例えばＷ．Ｅ．Ｓｃａｌｅｓら，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．，２６７：Ｇ１１２２－１１２７（１９９４）；Ｃ．Ｓｅｒｒｉｃｋら，Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎｓ，５８：１１５８－１１６２（１９９４）及びＹ．Ｍ．Ｙａｏら，Ｒｅｓｕｓｃｉｔａｔｉｏｎ，２９：１５７－１６８（１９９５）参照）；ケロイド形成（例えばＲ．Ｌ．ＭｃＣａｕｌｅｙら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１２：３００－３０８参照）；瘢痕組織形成；及び発熱が含まれる。

【実施例】

【０１０３】

下記実施例により本発明を更に説明する。これらの実施例は限定的に解釈されるべきで

はない。本明細書中で引用した参考文献、特許明細書及び特許出願公開明細書すべての開示内容は援用により本明細書に含まれるとする。

【実施例１】

【０１０４】

抗－ＴＮＦα抗体を用いる治療

皮下投与後のＤ２Ｅ７効果：

本研究では、２４人の活動性ＲＡ患者に０．５ｍｇ／ｋｇのＤ２Ｅ７（ｎ＝１８）またはプラセボ（ｎ＝６）を３ヶ月間毎週皮下注射することにより治療した。本研究に参加した患者は、平均１０．１年間罹患しており、病気活動度スコア（ＤＡＳ）は４．８７であり、及び研究開始前のＤＭＡＲＤ（疾患修飾性抗リウマチ薬）の経験は平均３．４種類であり、これらはかなりの病気活動度を反映する。応答者（レスポンダー）はＤ２Ｅ７による非盲検治療を継続したが、０．５ｍｇ／ｋｇ用量に応答しなかったり０．５ｍｇ／ｋｇ用量でＤＡＳ応答を失った患者には研究の第１２週目以降に１ｍｇ／ｋｇに増量し皮下注射した。

【０１０５】

最初に参加した患者は薬物を最高６０回注射され、よって６０週間投薬治療を受けた。皮下注射による効果は静注による効果と同等であった。治療の第１週の間に、患者の７８％までがＤＡＳ及びＡＣＲ２０応答に達した。０．５ｍｇ／ｋｇ／週のＤ２Ｅ７を皮下投与すると１２週間でベースラインに比較して腫脹関節（ＳＷＪ）カウントは５４％、圧痛のある関節カウント（ＴＪＣ）は６１％、ＣＲＰは３９％低下した。これに対して、プラセボ群ではすべてのパラメーターが増加した。本研究のプラセボーコントロール期間の終了後、患者は最高１４ヶ月まで効果を持続させながら治療を継続した。これらの結果から、０．５ｍｇ／ｋｇ／週のＤ２Ｅ７の皮下投与は良好な局所許容度で安全に自己投与し得ることが分かる。

【０１０６】

Ｄ２Ｅ７及びメトトレキサートの投与：

本研究では、患者に対して、進行中のメトトレキサート（ＭＴＸ）による治療に加えてプラセボまたは１ｍｇ／ｋｇ用量のＤ２Ｅ７を皮下または静脈注射した。５４人の患者が本研究に参加し、１８人の患者にＤ２Ｅ７を静脈投与及びプラセボを皮下投与し、１８人の患者にプラセボを静脈投与及びＤ２Ｅ７を皮下投与し、１８人の患者にプラセボを静脈投与及び皮下投与した。これらの患者には、１回目の投薬から４週間経過後に盲検での応答状態を失った後にのみ２回目の投薬を行った。その後、すべての患者に対して非盲検的にＤ２Ｅ７を隔週皮下投与した。

【０１０７】

本研究の研究患者群は、人口統計学的には平均１１．１年のＲＡ罹患期間、平均３．６種類のＤＭＡＲＤ（ＭＴＸ以外）への事前暴露及び研究開始時４．８１の平均ＤＡＳを有していた。２９日目までにＤＡＳ基準による応答に達したのはＤ２Ｅ７を静脈注射した患者の７２％及びＤ２Ｅ７を皮下注射した患者の４４％であったのに対して、プラセボ治療患者ではたった２８％であった（図５参照）。本研究の応答者のうち、プラセボ治療患者の２８％がＡＣＲ２０応答を２９日目まで維持したのに対して、Ｄ２Ｅ７を静脈注射した患者の７２％及びＤ２Ｅ７を皮下注射した患者６７％がＡＣＲ２０応答を２９日目まで維持し、これらの患者は１～３月間応答を維持した。

【実施例２】

【０１０８】

皮下投与した抗－ＴＮＦα抗体の全身用量

Ｄ２Ｅ７の毎週皮下投与：

本研究には２８４人のＲＡ患者が参加し、皮下投与されるＤ２Ｅ７の最適全身用量を決定するために計画された。無作為に割り当てた患者に対し、１２週間にわたり毎週２０、４０若しくは８０ｍｇのＤ２Ｅ７またはプラセボを投与した。その後、プラセボ治療患者には４０ｍｇ　Ｄ２Ｅ７／週の投与に盲検的に切り替えた。

【０１０９】
２０ｍｇでは患者の約４９％がＡＣＲ２０に達し、４０ｍｇでは患者の５５％がＡＣＲ２０に達し、８０ｍｇでは患者の５４％がＡＣＲ２０に達したのに対して、プラセボ投与患者では１０％のみがＡＣＲ２０に達した（図１Ａ参照）。２０ｍｇでは患者の約２３％がＡＣＲ５０に達し、４０ｍｇでは患者の２７％がＡＣＲ５０に達し、８０ｍｇでは患者の２０％がＡＣＲ５０に達したのに対して、プラセボ投与患者では２％のみがＡＣＲ５０に達した。これらのデータは、Ｄ２Ｅ７の皮下投与、特に４０ｍｇ／週の皮下投与により良好な応答が得られることを示している。
【実施例３】
【０１１０】
抗ＴＮＦα抗体の隔週皮下投与
Ｄ２Ｅ７の隔週皮下投与：
ＭＴＸに対して部分応答を示したＲＡ患者に対してＭＴＸ治療を継続させると共にプラセボまたは各種の用量レベルのＤ２Ｅ７を最高２４週間隔週皮下投与した後の臨床効果、安全性、免疫原性及び耐性を調べた。
【０１１１】
研究計画：
ＭＴＸに対して不十分な効果または耐性を示したＲＡ患者を対象に、プラセボ対照二重盲検無作為化多施設研究を実施した。トライアルの過程中、患者には下記の選択基準（インクルージョン クライテリア）で特定した用量と共に安定用量のＭＴＸの投与を継続した。
【０１１２】
本研究は２つの部分、すなわち１）ＤＭＡＲＤ（ＭＴＸを除く）を退薬させるための1回目の投薬前の４週間の"ウオッシュアウト期間"及び２）プラセボまたは（全身用量として）２０、４０もしくは８０ｍｇのＤ２Ｅ７を最高２４週間隔週皮下投与するように６７人の患者を４群の１つに無作為に割り当てる"プラセボ対照期間"から構成した。各用量の治験薬を１．６ｍｌずつ２回皮下注射して投与した。患者への1回目の投薬は患者のトレーニングの一部として医療従事者が投与した。その後、患者は、研究において、トレーニングを受けた人の直接監視下で、最初の４週間、自己投与した。その後、研究場所以外の場所で、患者、患者が指定したトレーニングを受けた人または医療従事者が、投薬を実施した。４または５週間分の薬剤を、各臨床評価後に調剤した。患者の関節を１、２、３、４、６、８、１２、１６、２０及び２４週目に連続して検査した。この検査は治療担当医とは別の盲検査定者により行った。
【０１１３】
本研究には２７１人のＲＡ患者が参加した。本研究の集団は北米の中程度乃至重篤なＲＡ患者の代表であり、約７０％が女性で、４０歳以上が優勢であった。前記集団は当業者に公知の所定の選択基準及び除外基準を用いて選択した。例えば、患者はアメリカリウマチ学会（American College of Rheumatology；ＡＣＲ)基準（表Ａ参照）の１９８７年改定版に規定するＲＡの診断を受けていなければならない。
【０１１４】
結果：
図１Ｂ及び図２～４は、２４週間でＲＡの兆候及び症状を軽減させる点でメトトレキサートと組み合わせたＤ２Ｅ７の隔週皮下治療がプラセボに比して非常に優れていることを示している。３種すべての用量のＤ２Ｅ７は毎週投与したプラセボに比して統計上有意により有効であった。更に、４０ｍｇ及び８０ｍｇのＤ２Ｅ７は２０ｍｇの用量に比してより有効であった。
【０１１５】
均等物
当業者は、日常の試験を用いて本明細書に記載されている本発明の特定実施態様に対する多くの均等物を認識したり、確認することができるであろう。前記均等物は上記請求の

範囲に包含されると解される。

【０１１６】

【表１】

表Ａ

ＲＡのＡＣＲ定義

関節リウマチに対する分類樹形基準及び機能（１９８７年）

基準項目	定　義
１　３ヶ所以上の関節領域の関節炎	医者によって確認される少なくとも３ヶ所の関節領域に同時に軟組織腫脹または関節液があること（骨増殖だけでは不可）。１４ヶ所の考えられる関節領域は両側ＰＩＰ、ＭＤＰ、手首、肘、膝、足首及びＭＴＰ関節である
２　手の諸関節の関節炎 手首 ＭＣＰ ＭＣＰまたは手首 ＭＣＰ及び手首	医者によって確認される特定領域に軟組織腫脹または関節液があること（骨増殖だけでは不可）。２領域のときには同時に冒されていなければならない
３　対称性の腫脹（関節炎）	身体両側における同一関節領域が１に定義されるように同時に冒されていること。ＰＩＰ、ＭＣＰまたはＭＴＰに関しては完全に対称的に冒されていなくてもよい
４　血清リウマトイド因子	正常人コントロールで５％未満しか陽性反応を示さない任意の方法により、異常量の血清リウマトイド因子を示す
５　関節リウマチのＸ線写真像の変化	手及び手首の正面Ｘ線写真像で罹患関節またはその最も顕著な近傍に局在化するビランまたは明らかな骨脱灰を含めた関節リウマチに典型的な変化（変形性関節症の変化のみ適さない）

＊ 表７にリストされている５ＲＡ項目の１つに含まれ、担当医により臨床的にＲＡと診断されたならば、患者はＲＡを罹患していると言える。基準項目１、２及び３は少なくとも６週間存続していなければならない。

Ａｒｔｈｒｉｓｉｓ　ａｎｄ　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，３３：３（１９８８年３月）

【０１１７】

【化１】

配列番号：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
```

配列番号：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
```

配列番号：３

```
Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Xaa
1               5
```

配列番号：4

```
Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Xaa
1               5                   10
```

配列番号：5

```
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1               5
```

配列番号：6

```
Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu
1               5                   10                  15

Gly
```

配列番号：7

```
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

配列番号：8

```
Asp Tyr Ala Met His
1               5
```

配列番号：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
```

配列番号：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 Ser Leu Asp Asn Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

配列番号：11

```
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Ala
1               5
```

配列番号：12

```
Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala
1               5
```

配列番号：13

```
Gln Lys Tyr Gln Arg Ala Pro Tyr Thr
1               5
```

配列番号：14

```
Gln Lys Tyr Ser Ser Ala Pro Tyr Thr
1               5
```

配列番号：15

```
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1               5
```

配列番号：16

```
Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr
```

1 5

配列番号：17

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Tyr
1 5

配列番号：18

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Asn
1 5

配列番号：19

Gln Lys Tyr Thr Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

配列番号：20

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Asn
1 5

配列番号：21

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Ala Tyr Ser
1 5

配列番号：22

Gln Gln Tyr Asn Ser Ala Pro Asp Thr
1 5

配列番号：23

Gln Lys Tyr Asn Ser Asp Pro Tyr Thr
1 5

配列番号：24

Gln Lys Tyr Ile Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

配列番号：25

Gln Lys Tyr Asn Arg Pro Pro Tyr Thr
1 5

配列番号：26

Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala
1 5

配列番号：27

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

配列番号：28

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Lys
1 5 10

配列番号：29

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

配列番号：30

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

配列番号：31

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

配列番号：32

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

配列番号：33

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

配列番号：34

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

配列番号：35

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

配列番号：36

GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGGGA CAGAGTCACC 60

ATCACTTGTC GGGCAAGTCA GGGCATCAGA AATTACTTAG CCTGGTATCA GCAAAAACCA 120

GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGCT GCATCCACTT TGCAATCAGG GGTCCCATCT 180

CGGTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG CCTACAGCCT 240

GAAGATGTTG CAACTTATTA CTGTCAAAGG TATAACCGTG CACCGTATAC TTTTGGCCAG 300

GGGACCAAGG TGGAAATCAA A 321

配列番号：37

GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CCGGCAGGTC CCTGAGACTC 60

TCCTGTGCGG CCTCTGGATT CACCTTTGAT GATTATGCCA TGCACTGGGT CCGGCAAGCT 120

CCAGGGAAGG GCCTGGAATG GGTCTCAGCT ATCACTTGGA ATAGTGGTCA CATAGACTAT 180

GCGGACTCTG TGGAGGGCCG ATTCACCATC TCCAGAGACA ACGCCAAGAA CTCCCTGTAT 240

CTGCAAATGA ACAGTCTGAG AGCTGAGGAT ACGGCCGTAT ATTACTGTGC GAAAGTCTCG 300

TACCTTAGCA CCGCGTCCTC CCTTGACTAT TGGGGCCAAG GTACCCTGGT CACCGTCTCG 360

AGT 363

【図１】

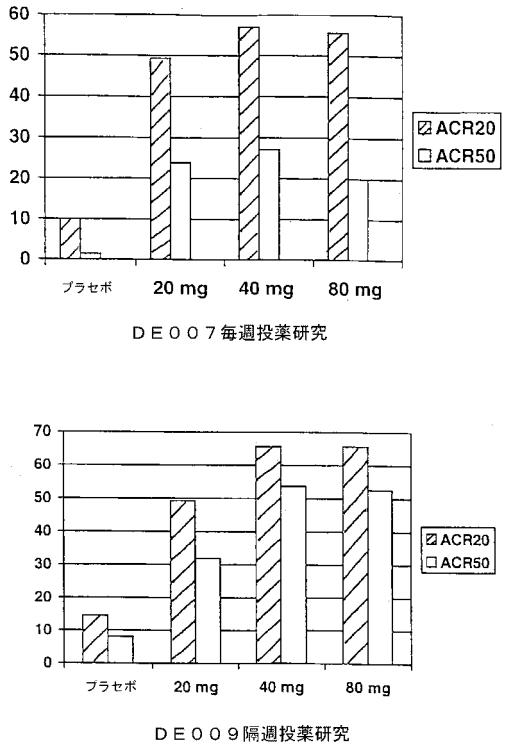


FIGURE 1

【図２】

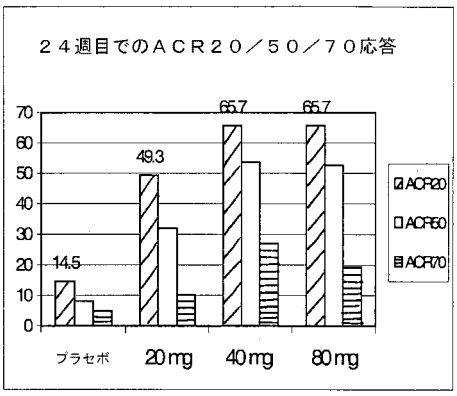


FIGURE 2

【図３】

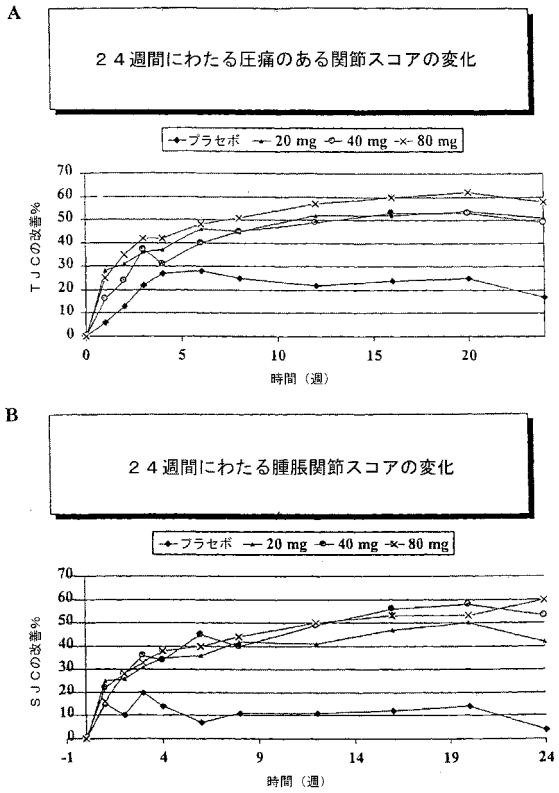


FIGURE 3

【図４】

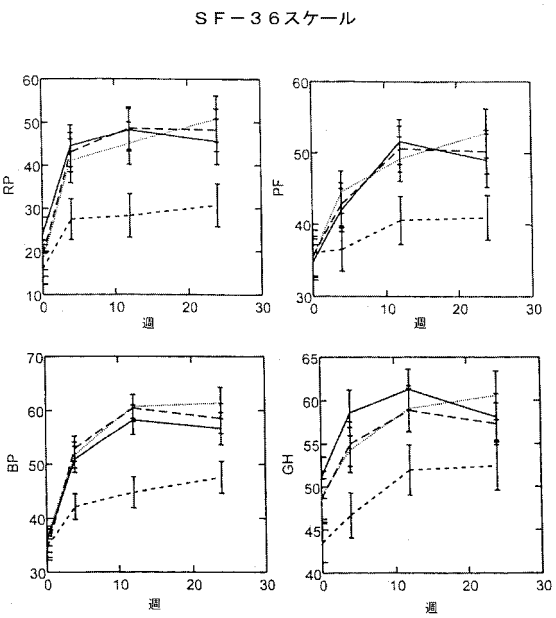


FIGURE 4

【図５】

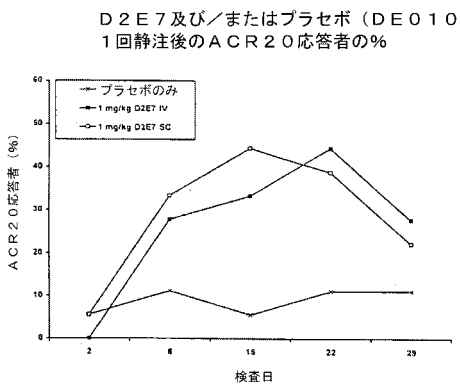


FIGURE 5

【配列表】
2012184242000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成24年6月5日(2012.6.5)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
全身用量が２０～８０ｍｇの単離されたヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分を含み、隔週での投与計画で皮下投与されるように用いられることを特徴とする、腸疾患の治療用組成物：
ここで、該ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分は、
配列番号３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号３のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．１、４、５、７若しくは８において１つのアラニンで置換することにより、または位置Ｎｏ．１、３、４、６、７、８及び／若しくは９において１～５個の同類アミノ酸置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメイン、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメイン、及び配列番号７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメイン、を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）、及び
配列番号４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号４のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０若しくは１１において１つのアラニンで置換することにより、または位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０、１１及び／若しくは１２において１～５個の同類アミノ酸置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメイン、配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメイン、及び配列番号８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメイン、を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）、
を含む。
【請求項２】
ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分が、配列番号１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）及び配列番号２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有することを特徴とする請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分が、抗体Ｄ２Ｅ７またはその抗原結合部分であることを特徴とする請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分が、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４重鎖定常領域を有することを特徴とする請求項１または２に記載の組成物。
【請求項５】
ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分が、Ｆａｂ断片または単鎖Ｆｖ断片であることを特徴とする請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分の全身用量が、４０ｍｇであることを特徴とする請求項１～５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
全身用量が２０～８０ｍｇのヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分を含み、隔週での投与計画で皮下投与されるように用いられることを特徴とする、腸疾患を有する患者におけるＴＮＦα活性を阻害するための医薬組成物：
ここで、該ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分は、
配列番号３のアミノ酸配列を含むか、または配列番号３のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．

１、４、５、７若しくは８において１つのアラニンで置換することにより、または位置Ｎｏ．１、３、４、６、７、８及び／若しくは９において１～５個の同類アミノ酸置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメイン、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメイン、及び配列番号７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメイン、を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）、及び

配列番号４のアミノ酸配列を含むか、または配列番号４のアミノ酸配列を、位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０若しくは１１において１つのアラニンで置換することにより、または位置Ｎｏ．２、３、４、５、６、８、９、１０、１１及び／若しくは１２において１～５個の同類アミノ酸置換することにより修飾してなるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３ドメイン、配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２ドメイン、及び配列番号８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１ドメイン、を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）、

を含む。

【請求項８】

ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分が、配列番号１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）及び配列番号２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）を有することを特徴とする請求項７に記載の組成物。

【請求項９】

ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分が、抗体Ｄ２Ｅ７またはその抗原結合部分であることを特徴とする請求項７に記載の組成物。

【請求項１０】

ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分が、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４重鎖定常領域を有することを特徴とする請求項７または８に記載の組成物。

【請求項１１】

ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分が、Ｆａｂ断片または単鎖Ｆｖ断片であることを特徴とする請求項７～９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１２】

ヒト抗ＴＮＦα抗体またはその抗原結合部分の全身用量が、４０ｍｇであることを特徴とする請求項７～９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１３】

追加治療薬と組み合わせて投与されることを特徴とする請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１４】

追加治療薬を含むことを特徴とする請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１５】

腸疾患が、炎症性腸疾患であることを特徴とする請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１６】

炎症性腸疾患が、クローン病または潰瘍性結腸炎であることを特徴とする請求項１５に記載の組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*19/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*37/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/06		
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08		
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*31/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*19/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00		
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/08		
Ａ６１Ｐ	*7/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/04		
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02		
Ａ６１Ｐ	*29/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ｃ１２Ｎ	*15/09*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/02		
Ｃ０７Ｋ	*16/24*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/00	Ａ	
			Ｃ０７Ｋ	16/24		

(72)発明者　フイツシユコフ，ステイーブン・エイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０７８、シヨート・ヒルズ、カヌー・ブルツク・ロード・５

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 CA04 DA02 GA11
4C084 AA02 BA44 DA18 MA02 NA05 ZA021 ZA331 ZA361 ZA531 ZA591
ZA661 ZA751 ZA961 ZB071 ZB081 ZB111 ZB131 ZB151 ZB261 ZB321
ZB351 ZC311 ZC351 ZC411
4C085 AA14 BB36 BB41 CC23 DD62 GG04
4C086 AA01 AA02 CB09 MA02 MA04 NA05 ZA02 ZA33 ZA36 ZA53
ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15
ZB26 ZB32 ZB35 ZC31 ZC35 ZC41
4H045 BA10 CA40 DA76 EA20 FA74