



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I423817 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：100105907

(22)申請日：中華民國 92 (2003) 年 10 月 24 日

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

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2002/10/24 美國

60/421,262

(71)申請人：艾伯維生物技術有限責任公司(百慕達) ABBVIE BIOTECHNOLOGY LTD. (BM)
百慕達(72)發明人：卡瑪克蘭 嘉拉 KAYMAKCALAN, ZEHRA (US)；卡曼 羅博特 KAMEN,
ROBERT (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 5698195

US 6015557

US 6423321

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：11 共 0 頁

(54)名稱

人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途USE OF A HUMAN ANTI- TNF α ANTIBODY OR ANTIGEN-BINDING PORTION THEREOF

(57)摘要

本發明提供一種人類抗 TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途，其係用以製備用於治療其 TNF α 活性為致害者之病症之藥物。

Use of a human anti-TNF α antibody or antigen-binding portion thereof in the manufacture of a medicament for treating a disorder in which TNF α activity is detrimental is provided.

(無元件符號說明)

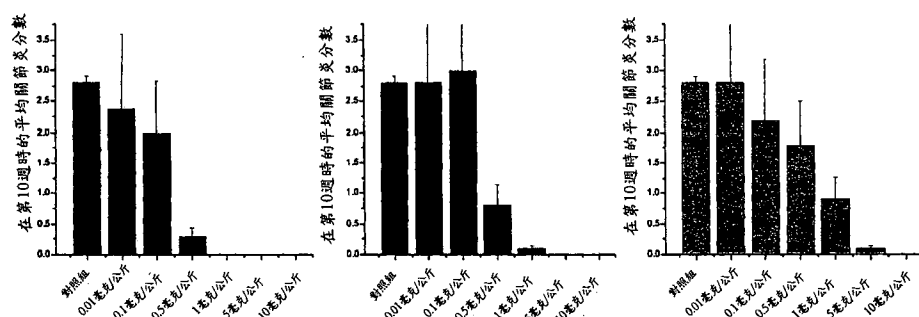


圖 4

公告本
發明專利說明書

修正
102年8月23日
補充

頁

中文說明書替換頁(102年8月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100105907

※ 申請日：100.10.24

※IPC 分類：A61K 39/395
A61P 19/02

一、發明名稱：(中文/英文)

人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途USE OF A HUMAN ANTI-TNF α ANTIBODY OR ANTIGEN-BINDING
PORTION THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明提供一種人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途，其係用以製備用於治療其TNF α 活性為致害者之病症之藥物。

三、英文發明摘要：

Use of a human anti-TNF α antibody or antigen-binding portion thereof in the manufacture of a medicament for treating a disorder in which TNF α activity is detrimental is provided.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(4)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

[相關申請案]

本申請案宣稱優先於2002年10月24日申請之美國臨時申請案第60/421,262號。本申請案係關於美國專利第6,090,382號、6,258,562號和6,509,015號。本申請案亦關於2001年3月7日申請之美國專利申請案第09/801,185號；以及2002年11月22日申請之美國專利申請案第10/302,356號。本申請案亦關於2002年6月5日申請之美國專利申請案第10/163,657號和2002年4月26日申請之美國專利申請案第10/133,715號。此外，本申請案係關於美國專利申請案第10/222,140號和美國臨時申請案第60/403,907號，兩者均於2002年8月16日提出申請。本申請案亦關於2002年7月19日申請之美國臨時申請案第60/397,275號；2002年9月16日申請之美國臨時申請案第60/411,081號；2002年10月10日申請之美國臨時申請案第60/417,490號；以及2003年3月18日申請之美國臨時申請案第60/455,777號。本申請案亦關於美國專利申請案第10/622,932號；10/623,039號；10/623,076號；10/623,065號；10/622,928號；10/623,075號；10/623,035號；10/622,683號；10/622,205號；10/622,210號；10/622,683號，均在2003年7月18日提出申請。將這些專利和專利申請案每一個的完整內容，以引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明描述治療TNF α 病症之方法，其中該方法包括投予低劑量的TNF α 抑制劑。

【先前技術】

腫瘤壞死因子 α (TNF α)是由許多細胞類型產生的細胞激動素，包括單核細胞和巨噬細胞，最初以其誘導某些老鼠腫瘤壞死的能力為基礎而確認之(參見，例如 Old, L. (1985) *Science* 230:630-632)。接著，顯示一種與惡病質有關，叫做惡病質素(cachectin)的因子，是與TNF α 相同的分子。TNF α 已經涉及調解休克(參見，例如 Beutler, B.和 Cerami, A. (1988) *Annu. Rev. Biochem.* 57:505-518； Beutler, B.和 Cerami, A.(1989) *Annu. Rev. Immunol.* 7:625-655)。此外，TNF α 已經涉及各種其他人類疾病和病症的病理生理學，包括敗血症、感染、自體免疫疾病、移植排斥和移植物-對-宿主疾病(參見 Moeller, A.等人(1990) *Cytokine* 2:162-169； Moeller, A.等人的美國專利第 5,231,024號、Moeller, A.等人的歐洲專利公開案第260 610 B1號、Vasilli, P.等人(1992) *Annu. Rev. Immunol.* 10:411-452； Tracey, K.J.和 Cerami, A. (1994) *Annu. Rev. Med.* 45:491-503)。

因為人類TNF α (hTNF α)在各種人類病症中的有害角色，已經設計抑制或抵銷hTNF α 活性的治療策略。特定而言，已經尋找結合並中和hTNF α 的抗體，作為抑制hTNF α 活性的方法。這類抗體中最早的一些是老鼠單株抗體(mAbs)，係由以利用hTNF α 免疫之老鼠的淋巴細胞來製備的融合瘤分泌(參見，例如 Hahn T等人(1985) *Proc Natl Acad Sci USA* 82:3814-3818； Liang, C-M等人(1986) *Biochem. Biophys.*

Res. Commun. 137:847-854 ; Hirai, M. 等人 (1987) J. Immunol. Methods 96:57-62 ; Fendly B.M. 等人 (1987) Hybridoma 6:359-370 ; Moeller, A. 等人 (1990) Cytokine 2:162-169 ; Moeller 等人的美國專利第 5,231,024 號 ; Wallach, D. 的歐洲專利公開案第 186 833 B1 號 ; Old 等人的歐洲專利申請案公開案第 218 868 A1 號 ; Moeller, A. 等人的歐洲專利公開案第 260 610 B1 號)。雖然這些老鼠抗-hTNF α 抗體經常對 hTNF α 顯示出高親和力 (例如 $K_d \leq 10^{-9} M$) , 並能夠中和 hTNF α 活性, 但其在活體內的應用仍受限於與將老鼠抗體投予人類有關的問題, 像是短的血清半衰期, 無法誘發某些人類的效應物功能, 以及在人體中引起不想要的對老鼠抗體的免疫反應 (「人類抗-老鼠抗體」(HAMA) 反應)。

為了嘗試克服與在人類中使用完整-老鼠抗體有關的問題, 已經以遺傳學的方式設計老鼠-抗 hTNF α 抗體, 使其更「像人類」。例如, 已經製備出嵌合型抗體, 其中抗體鏈的可變區是衍生自老鼠的, 而抗體鏈的恆定區則是衍生自人類的 (Knight, D.M. 等人 (1993) Mol. Immunol. 30:1443-1453 ; Daddona, P.E. 等人的 PCT 公開案第 WO 92/16553 號)。此外, 亦已經製備出人類化的抗體, 其中抗體可變區的高變功能部位是衍生自老鼠的, 但可變區的其餘部分和抗體恆定區則是衍生自人類的 (Adair, J.R. 等人的 PCR 公開案第 WO 92/11383 號)。然而, 因為這些嵌合型和人類化的抗體仍然保留一些老鼠的序列, 因此它們仍可能誘發不想要的免疫

反應，人類抗-嵌合型抗體(HACA)反應，尤其是在投藥期延長時，例如為了慢性的適應症，像是風濕性關節炎(參見，例如 Elliott, M.J. 等人(1994) *Lancet* 344:1125-1127；Elliot M.J. 等人(1994) *Lancet* 344:1105-1110)。

對老鼠 mAbs 或其衍生物(例如嵌合型或人類化抗體)而言，較佳的 hTNF α 抑制劑將是完整的人類抗-hTNF α 抗體，因為這類製劑將不會引起 HAMA 反應，即使是長期使用。已經使用人類融合瘤技術，製備對抗 hTNF α 的人類單株自體抗體(Boyle, P. 等人(1993) *Cell. Immunol.* 152:556-568；Boyle, P. 等人(1993) *Cell. Immunol.* 152:569-581；Boyle, P. 等人的歐洲專利申請案公開案第 614 984 A2 號)。然而，報告了這些融合瘤-衍生之單株自體抗體，對 hTNF α 所具有之親和力太低，無法藉著傳統的方法計算，不能與可溶性 hTNF α 結合，且不能中和 hTNF α -誘導之細胞毒性(參見 Boyle 等人；在前)。此外，人類融合瘤技術的成功，依賴產生對 hTNF α 專一之自體抗體的人類周圍血液淋巴細胞的天然存在。某些研究已經在人類個體中檢測到對抗 hTNF α 的血清自體抗體(Fomsgaard, A. 等人(1989) *Scand. J. Immunol.* 30:219-223；Bendtzen, K. 等人(1990) *Prog. Leukocyte Biol.* 10B:447-452)，而其他的則否(Leusch, H-G. 等人(1991) *J. Immunol. Methods* 139:145-147)。

天然存在的人類抗-hTNF α 抗體的另一種選擇，是重組的 hTNF α 抗體。已經描述了與 hTNF α 結合的重組人類抗體，具有相對上較低的親和力(即 K_d 約 10^{-7} M)，和較快的離速

率 (即 K_{off} 約 10^{-2} 秒⁻¹) (Griffiths, A.D. 等人 (1993) EMBO J. 12:725-734)。然而，因為其相對上較快的解離動力學，這些抗體可能不適合治療應用。此外，亦已經描述重組的人類抗-hTNF α 不中和hTNF α 活性，但促進hTNF α 與細胞表面的結合，並促進hTNF α 的內化作用 (Lidbury, A. 等人 (1994) Biotechnol. Ther. 5:27-45；Aston, R. 等人的PCT公開案第WO 92/03145號)。

因此，仍需要以高親和力和低解離動力學與可溶性hTNF α 結合，並能夠治療其中因TNF α 活性致害之病症的人類抗體，像是重組的人類抗體。

【發明內容】

本發明至少一部分係關於投予低劑量TNF α 抑制劑的方法，包括例如抗-TNF α 抗體，來治療其中因TNF α 活性致害的病症。

【實施方式】

本發明至少一部分係關於治療其中因TNF α 活性，例如人類TNF α 活性致害之病症的低劑量方法。該方法包括以低劑量對個體投予有效含量的TNF α 抑制劑，而得以治療該病症。本發明亦關於其中以低劑量投予TNF α 抑制劑，連同其他的治療劑，以及包括TNF α 抑制劑之醫藥組合物，和在藥學上可接受之載劑的方法。

當在本文中使用「人類TNF α 」(在本文中縮寫為huTNF、hTNF α ，或簡稱為hTNF)一詞時，企圖意指以17 kD分泌形式和26 kD膜結合形式存在的人類細胞激動素，其具有

生物活性的形式，由非共價結合之17 kD分子的三聚體所組成。在例如Pennica, D.等人(1984) *Nature* 312:724-729；Davis, J.M.等人(1987) *Biochemistry* 26:1322-1326；和Jones, E.Y.等人(1989) *Nature* 338:225-228中進一步描述了hTNF α 的結構。人類TNF α 一詞企圖包括重組的人類TNF α (rhTNF α)，可藉著標準重組表現方法製備，或購買(R&D Systems, 目錄第210-TA號, Minneapolis, MN)。

「TNF α 抑制劑」一詞包括抑制TNF α 的製劑。TNF α 抑制劑的實例包括依那西普(etanercept)(依那西普, Immunex)、英利昔單抗(infliximab)(英利昔單抗, Johnson and Johnson)、人類抗-TNF單株抗體(D2E7, Knoll Pharmaceuticals)、CDP 571 (Celltech)和CDP 870 (Celltech)，以及其他抑制TNF α 活性的化合物，使得在投予罹患其中因TNF α 活性致害之病症，或有罹患該病症之風險的個體時，治療該病症。該名詞亦包括每個在本文中描述的抗-TNF α 人類抗體和抗體部分，以及在美國專利第6,090,382號和6,258,562 B1中，和在美國專利申請案第09/540,018號和09/801,185號中描述的那些。

當在本文中使用時，「抗體」一詞企圖意指包括四個多肽鏈的免疫球蛋白分子，兩個重(H)鏈和兩個輕(L)鏈，之間藉著二硫鍵連接。每個重鏈由重鏈可變區(在本文中縮寫為HCVR或VH)和重鏈恆定區組成。重鏈恆定區包括三個功能部位CH1、CH2和CH3。每個輕鏈由輕鏈可變區(在本文中縮寫為LCVR或VL)和輕鏈恆定區組成。輕鏈恆定區

包括一個功能部位CL。可將VH和VL區進一步細分成高變區，稱為互補性決定區(CDR)，其間點綴著較受到保留、稱為架構區(FR)的區域。每個VH和VL均由三個CDRs和四個FRs組成，以下列的順序從胺基-終端至羧基-終端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在美國專利第6,090,382號和6,258,562 B1號中，以及在美國專利申請案第09/540,018號和09/801,185號中，進一步詳述了本發明的抗體，全部以引用的方式併入本文中。

當在本文中使用时，抗體的「抗原-結合部分」(或簡稱為「抗體部分」)一詞，意指抗體的一或多個片段，其保留與抗原(例如hTNF α)專一結合的能力。已經顯示抗體的抗原-結合功能，可藉著全長抗體的片段完成。包含在抗體的「抗原-結合部分」一詞內之結合片段的實例，包括(i) Fab片段，由VL、VH、CL和CH1功能部位的單價片段組成；(ii) F(ab')₂片段，由兩個在絞鏈區藉二硫橋連接之Fab片段的二價片段組成；(iii) Fd片段，由VH和CH1功能部位組成；(iv) Fv片段，由抗體單臂的VL和VH功能部位組成；(v) dAb片段(Ward等人，(1989) *Nature* **341**:544-546)，其由VH功能部位組成；以及(vi)經過分離的互補性決定區(CDR)。此外，雖然Fv片段的兩個功能部位VL和VH，可由不同的基因編碼，但可使用重組方法，藉著合成的交聯劑將其連接，而能夠以單一蛋白質鏈來製造它們，其中VL和VH區配對，形成單價的分子(稱為單鏈Fv (scFv)；參見，例如Bird等人(1988) *Science* **242**:423-426；以及Huston等人

(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **85**:5879-5883)。亦企圖將這類單鏈抗體包括在抗體之「抗原-結合部分」一詞內。亦包括其他形式的單鏈抗體，像是微型雙功能抗體(diabodies)。微型雙功能抗體是二價的、雙專一性的抗體，其中在單一的多肽鏈上表現VH和VL功能部位，但使用太短而不容許在同一鏈上兩個功能部位之間配對的交聯劑，藉此迫使功能部位與另一鏈的互補功能部位配對，創造出兩個抗原結合部位(參見，例如 Holliger, P.等人(1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **90**:6444-6448；Poljak, R.J.等人(1994) Structure **2**:1121-1123)。在美國專利第6,090,382號和6,258,562 B1號中，以及在美國專利申請案第09/540,018號和09/801,185號中，進一步詳述了本發明的抗體部分，全部以引用的方式併入本文中。

在本發明的一個具體實施例中，在治療與有害TNF活性有關之病症的低劑量方法中，使用D2E7抗體和抗體部分，與D2E7有關的抗體和抗體部分，以及其他具有與D2E7相等特性之人類抗體和抗體部分，像是與hTNF α 結合的高親和力，具有低解離動力學和高中和能力。在另一個具體實施例中，在治療與有害TNF活性有關之病症的低劑量方法中，使用人類抗體或其抗原-結合部分，其以 1×10^{-8} M或更低之 K_d ，或 1×10^{-3} 秒 $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數，從人類TNF α 中解離，兩者均藉著表面等離子體激光共振判定，且在標準下，在活體外的L929測定中，中和人類TNF α 細胞毒性，具有 1×10^{-7} M或更低的 IC_{50} 。在進一步的具體實施例中，

在治療與有害TNF活性有關之病症的低劑量方法中，使用經過分離的人類抗體或其抗原-結合部分，其以 $5 \times 10^{-4} \text{秒}^{-1}$ 或更低之 K_{off} ，或甚至更佳的是 $1 \times 10^{-4} \text{秒}^{-1}$ 或更低之 K_{off} ，從人類TNF α 中解離。更佳的是，經過分離的人類抗體或其抗原-結合片段，在標準下，在活體外的L929測定中，中和人類TNF α 細胞毒性，具有 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 或更低的 IC_{50} ，再更佳的是 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 或更低的 IC_{50} ，而更佳的是 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 的 IC_{50} 。

當在本文中使用「低劑量」或「低劑量」一詞時，意指投予個體之TNF α 抑制劑的用量，其中該用量實質上低於例行使用的量。「低劑量治療」包括以投予低劑量TNF α 抑制劑為基礎的治療攝生法。在本發明的一個具體實施例中，將低劑量的D2E7投予個體，治療其中因TNF α 致害之病症。在進一步的具體實施例中，使用低劑量的TNF α 抑制劑，包括例如D2E7，來治療風濕性關節炎和與該疾病有關的症狀。例如，可使用D2E7之低劑量療法來治療的症狀包括骨糜爛、軟骨糜爛、炎症和多血管狀態。低劑量之TNF α 抑制劑對許多原因是有利的，包括降低副作用的頻率和嚴重性，其可能與TNF α 抑制劑的正常處方給藥有關。

I. 本發明之TNF α 抑制劑的應用

在一個具體實施例中，本發明提供在罹患其中因TNF α 活性致害之病症的個體中，抑制TNF α 活性的低劑量方法。TNF α 已經涉及許多病症的病理生理學(參見，例如Moeller, A.等人(1990) Cytokine 2:162-169；Moeller, A.等人的美國專利第5,231,024號、Moeller, A.等人的歐洲專利

公開案第260 610 B1號)。本發明提供在患有這類病症之個體中抑制TNF α 活性的方法，該方法包括對該個體投予低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，以便在該個體中抑制TNF α 活性。該TNF α 最好是人類的TNF α ，且該個體最好是人類個體。或者，該個體可以是表現與本發明之抗體有交叉反應之TNF α 的哺乳動物。可為了治療目的，以低劑量(在下文中進一步討論)將本發明之抗體投予人類個體。此外，亦可為了獸醫之目的，或作為人類疾病之動物模式，將低劑量的本發明之抗體投予表現與該抗體有交叉反應之TNF α 的非-人類哺乳動物(例如靈長類、豬或老鼠)。關於後者，可使用這類動物模式來評估本發明之抗體的治療效力(例如測試投藥的劑量和時間過程)。

當在本文中使用时，「其中因TNF α 活性致害之病症」一詞企圖包括其中出現在罹患該病症之個體中的TNF α 已經顯示是，或懷疑其為該病症之病理生理學原因的疾病和其他病症，或促成該病症惡化的因素。為了本發明之目的，治療其中因TNF α 活性致害之病症，包括但不限於減輕與該病症有關之症狀。因此，其中因TNF α 活性致害之病症包括其中預期抑制TNF α 活性可減輕該病症之症狀及/或進行的病症。這類病症可藉著例如在罹患該病症之個體的生物流體中，增加TNF α 的濃度而證明(例如增加TNF α 在個體之血清、血漿、滑囊液等等中的濃度)，其可使用例如上述的抗-TNF α 抗體來檢測。有許多其中因TNF α 活性致害之病症的實例。在下文中將進一步討論低劑量的本發明之抗

體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑，在治療特定病症上的用途。在某些具體實施例中，將低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，與按照下述的其他治療劑一起投予個體。

A. 敗血症

腫瘤壞死因子在敗血症的病理生理學中，具有已確立的角色，具有包括低血壓、心肌抑制、血管漏出徵候群、器官壞死、刺激毒性二級介體的釋放，以及激活凝固階梯的生物學效力(參見，例如 Moeller, A. 等人(1990) Cytokine 2:162-169；Moeller 等人的美國專利第 5,231,024 號；Moeller, A. 的歐洲專利公開案第 260 610 B1 號；Tracey, K.J. 和 Cerami, A. (1994) Annu. Rev. Med. 45:491-503；Russell, D 和 Thompson, R.C. (1993) Curr. Opin. Biotech. 4:714-721)。因此，可在任何其臨床背景中，使用本發明之人類抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑，來治療敗血症，包括敗血性休克、內毒素休克、革蘭氏陰性敗血症和毒性休克徵候群。

此外，欲治療敗血症，可將本發明之抗-hTNF α 抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑與一或多種可進一步減輕敗血症的額外治療劑共同投予，像是介白素-1抑制劑(像是在PCT公開案第 WO 92/16221 號和 WO 92/17583 號中描述的那些)，細胞激動素介白素-6(參見PCT公開案第 WO 93/11793 號)，或血小板激活因子之拮抗劑(參見，例如歐洲專利申請案公開案第 EP 374 510 號)。關於治療敗血症的其他組合

療法，將在細目II中進一步討論。

此外，在一個具體實施例中，將本發明之抗-TNF α 抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑投予在治療時，在具有大於500微微克/毫升，而更加的是1000微微克/毫升之IL-6的血清或血漿濃度之敗血症患者亞組中的人類個體(參見Daum, L.等人的PCT公開案第WO 95/20978號)。

B. 自體免疫疾病

腫瘤壞死因子已經涉及在各種自體免疫疾病的病理生理學上扮演某種角色。例如，在風濕性關節炎中，TNF α 已經涉及激活組織的炎症反應，並引起關節破壞(參見，例如Moeller, A.等人(1990) Cytokine 2:162-169；Moeller等人的美國專利第5,231,024號；Moeller, A.的歐洲專利公開案第260 610 B1號；Tracey和Cerami, 在前；Arend, W.P.和Dayer, J-M.(1995) Arth. Rheum. 38:151-160；Fava, R.A.等人(1993) Clin. Exp. Immunol. 94:261-266)。在糖尿病中，TNF α 亦已經涉及促進胰島細胞的死亡，以及調解胰島素抵抗力(參見，例如Tracey和Cerami, 在前；PCT公開案第WO 94/08609號)。在多發性硬化症中，TNF α 亦已經涉及對寡樹突細胞調解細胞毒性，並誘導炎症斑(參見，例如Tracey和Cerami, 在前)。嵌合型和人類化的老鼠抗-TNF α 抗體已經經歷治療風濕性關節炎的臨床測試(參見，例如Elliott, M.J.等人(1994) Lancet 344:1125-1127；Elliot, M.J.等人(1994) Lancet 344:1105-1110；Rankin, E.C.等人(1995) Br J. Rheumatol. 34:334-342)。

在本發明的一個具體實施例中，可使用低劑量的本發明之抗-TNF α 抗體，來治療風濕性關節炎。藉著減輕與該病症有關的症狀，可使用低劑量的抗-TNF α 抗體來治療風濕性關節炎。通常與風濕性關節炎有關之症狀或跡象的實例，包括但不限於在關節中的骨糜爛、在關節中的軟骨糜爛、在關節中的炎症、在關節中的多血管狀態，及其組合。與風濕性關節炎有關之症狀的其他實例，包括體重增加、關節扭曲、關節腫脹、關節變形、彎曲時的關節黏連、嚴重影響運動，及其組合。

可使用本發明之人類抗體、抗體部分和其他TNF α 抗體治療自體免疫疾病，特別是與炎症有關的那些，包括風濕性關節炎、風濕性脊椎炎、骨關節炎和痛風性關節炎、過敏、多發性硬化症、自體免疫糖尿病、自體免疫葡萄膜炎和腎病徵候群。通常，全身性地投予抗體、抗體部分或其他的TNF α 抑制劑，雖然對某些病症而言，在炎症的地方局部投予抗體、抗體部分或其他的TNF α 抑制劑可能是有益的(例如，在風濕性關節炎中，在關節中局部投藥，或是對糖尿病性潰瘍的局部應用，單獨或與在PCT公開案第WO 93/19751號中描述的環己烷-二烯併用)。本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，亦可與一或多個可用來治療自體免疫疾病的額外治療劑一起投予，如同在II中進一步討論的。

亦可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療多系統的自體免疫疾病，包括類肉瘤病和貝塞特氏

(Behcet's)症。

C. 傳染病

已經觀察到腫瘤壞死因子在各種傳染病中，涉及調解生物影響。例如，在瘧疾中，TNF α 已經涉及調解腦的炎症，以及毛細血管栓塞和梗塞。在腦膜炎中，TNF α 亦已經涉及調解腦的炎症，引起腦-血障礙的瓦解，誘發敗血性休克徵候群，並激活靜脈梗塞。在後天免疫不全徵候群(AIDS)中，TNF α 亦已經涉及引起惡病質，刺激病毒增殖，並調解中樞神經系統傷害。因此，可使用本發明之抗體、抗體片段和其他TNF α 抑制劑來治療傳染病，包括細菌性腦膜炎(參見，例如歐洲專利申請案公開案第EP 585 705號)、腦瘧疾、AIDS和與AIDS有關的徵候群(ARC)(參見，例如歐洲專利申請案公開案第EP 230 574號)，以及繼發於移植的細胞巨大病毒感染(參見，例如Fietze, E.等人(1994) Transplantation 58:675-680)。亦可使用本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，減輕與傳染病有關之症狀，包括歸因於感染(像是流行性感冒)的發燒和肌痛，以及繼發於感染(例如繼發於AIDS或ARC)的惡病質。

D. 移植

當使用針對T細胞受體CD3複合體的大鼠抗體OKT3，來抑制腎臟移植之排斥時，已經暗示腫瘤壞死因子為同種移植排斥和移植物對宿主疾病(GVHD)的關鍵介體，並已經觀察到其調解不利的反應(參見，例如Eason, J.D.等人(1995) Transplantation 59:300-305；Suthanthiran, M.和

Strom, T.B.(1994) New Engl. J. Med. 331:365-375)。因此，可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來抑制移植排斥，包括同種移植和異種移植的排斥，並抑制GVHD。雖然可單獨使用抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，更佳的是與一或多種抑制對抗同種移植之免疫反應，或抑制GVHD的其他製劑併用。例如，在一個具體實施例中，與OKT3一起使用本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，來抑制OKT3-引起的反應。在另一個具體實施例中，與一或多個針對其他涉及調節免疫反應之標靶的抗體，像是細胞表面分子CD25 (介白素-2受體- α)、CD11a (LFA-1)、CD54 (ICAM-1)、CD4、CD45、CD28/CTLA4、CD80 (B7-1)及/或CD86 (B7-2)，併用本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑。在另一個具體實施例中，可與一或多個普通的免疫抑制劑，像是環孢靈A或FK506併用本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑。

E. 惡性腫瘤

在惡性腫瘤中，腫瘤壞死因子已經涉及引起惡病質、刺激腫瘤生長、促進轉移的潛力，並調解細胞毒性。因此，可使用本發明之抗體和抗體部分來治療惡性腫瘤，抑制腫瘤生長或轉移，及/或減輕繼發於惡性腫瘤之惡病質。可將本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑全身性或局部地投予腫瘤的部位。

亦可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療與固體腫瘤及/或白血病和淋巴瘤有關的惡性病

。可利用本發明之抗體治療之固體腫瘤的實例，包括但不限於卵巢癌和結直腸癌。可利用本發明之抗體治療之白血病和淋巴瘤的實例，包括但不限於骨髓發育不良徵候群和多發性骨髓瘤。

F. 肺臟的病症

腫瘤壞死因子已經涉及成人呼吸窘迫徵候群(ARDS)的病理生理學，包括刺激白血球-內皮激活作用、指揮細胞毒性至肺細胞，並引起血管漏出徵候群。因此，可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療各種肺臟的病症，包括成人呼吸窘迫徵候群(參見，例如PCT公開案第WO 91/04054號)、休克肺、慢性肺臟炎症性疾病、肺類肉瘤病、肺纖維變性、矽肺病、氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)，以及特發性肺纖維化。(UIP或間質性肺病)。可將本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑全身性或局部地投予肺臟表面，例如作為氣溶膠。亦可將本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑與一或多個可用來治療肺臟病症的額外治療劑一起投予，如同在細目II中進一步討論的。

G. 腸道的病症

腫瘤壞死因子已經涉及炎症性腸病的病理生理學(參見，例如Tracy, K.J.等人(1986) Science 234:470-474；Sun, X-M.等人(1988) J. Clin. Invest. 81:1328-1331；MacDonald, T.T.等人(1990) Clin. Exp. Immunol. 81:301-305)。嵌合型老鼠抗-hTNF α 抗體已經經歷了治療克隆氏(Crohn's)症的臨床

測試 (van Dullemen, H.M. 等人 (1995) *Gastroenterology* 109:129- 135)。亦可使用本發明之人類抗體、抗體部分和其他 $\text{TNF}\alpha$ 抑制劑來治療腸道的病症，像是特發性炎症性腸病，其包括兩種徵候群，克隆氏症和潰瘍性結腸炎。亦可將本發明之抗體、抗體部分和其他 $\text{TNF}\alpha$ 抑制劑與一或多個可用來治療腸道病症的額外治療劑一起投予，如同在細目 II 中進一步討論的。

H. 心臟的病症

亦可使用本發明之抗體、抗體部分和其他 $\text{TNF}\alpha$ 抑制劑來治療各種心臟病症，包括心臟的局部缺血(參見，例如歐洲專利申請案公開案第 EP 453 898 號)和心臟功能不全(心肌無力)(參見，例如 PCT 公開案第 WO 94/20139 號)。

亦可使用本發明之抗體、抗體部分和其他 $\text{TNF}\alpha$ 抑制劑來治療心血管病症，包括但不限於慢性動脈粥樣硬化、心肌病、鬱血性心衰竭和風濕性心臟病。

I. 神經學的病症

可使用本發明之抗體、抗體部分和其他 $\text{TNF}\alpha$ 抑制劑來治療神經學的病症，包括例如阿茲海默氏徵候群、坐骨神經痛、周圍神經病變和神經病性疼痛。

J. 代謝疾病

在各種代謝疾病中，已經觀察到腫瘤壞死因子涉及調解生物影響。例如，可使用本發明之抗體、抗體部分和其他 $\text{TNF}\alpha$ 抑制劑來治療惡病質。

在糖尿病和與糖尿病有關之併發症中，已經觀察到腫瘤

壞死因子涉及調節生物影響。糖尿病性的病況包括但不限於第1型糖尿病、第2型糖尿病、糖尿病性血管病和神經病性疼痛。

K. 肝臟疾病

在各種肝臟疾病中，已經觀察到腫瘤壞死因子涉及調節生物影響。可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療肝臟疾病，包括例如C型肝炎、硬化性膽管炎、自體免疫性肝炎和慢性肝衰竭。

L. 腎臟疾病

在各種腎臟疾病中，已經觀察到腫瘤壞死因子涉及生物影響。可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療腎臟疾病，包括例如進行性腎衰竭。亦可使用本發明之抗體來治療絲球體性腎炎，包括例如在鏈球菌絲球體性腎炎之後，以及IgA腎病。

M. 炎症性疾病

1. 炎症性關節病

可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療炎症性關節病，包括例如成人斯帝爾氏(Still's)症、幼年風濕性關節炎、斯帝爾氏症、萊特氏(Reiter's)徵候群和脊椎關節病。亦可使用本發明之抗體來治療脊椎關節病。脊椎關節病的實例包括，例如關節黏連的脊椎炎、牛皮顯性關節炎和未分型的脊椎關節病。

2. 炎症性結締組織疾病

可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來

治療炎症性結締組織疾病，包括例如皮膚/多肌炎、硬皮病、混合型結締組織病、復發性多軟骨炎和脈管病(vasculitide)。脈管炎的實例包括維格內氏(Wegener's)肉芽腫病、顱動脈炎(GCA)和風濕性多肌痛、高安氏(Takayasu's)動脈炎、結節性多動脈炎、顯微多脈管炎、裘格-斯壯司(Churg- Strauss)徵候群和川崎氏(Kawasaki)徵候群。

3. 炎症性皮膚和黏膜疾病

可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療炎症性皮膚和黏膜疾病，包括例如牛皮癬、增殖性天疱瘡、迦利屈-赫克斯海默(Jarisch-Herxheimer)反應、壞疽性膿皮症，以及諸如多形紅斑和史蒂芬-強森(Stevens Johnson)徵候群之類的藥物反應。

4. 感覺器官的炎症性疾病

可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療感覺器官的炎症性疾病，包括葡萄膜炎和自體免疫的聽覺喪失。亦可使用本發明之抗體來治療與耳朵有關的炎症性疾病，包括慢性中耳炎，有或無膽硬脂瘤、慢性耳炎反應，以及小兒科耳炎反應。臨床研究已經顯示在患有慢性中耳炎，並有膽硬脂瘤的患者中，細胞激動素，包括TNF α 被向上調節(Yetiser等人(2002) *Otology and Neurotology* 23:647-652)。可使用本發明之抗體來治療與中耳炎有關的炎症和膽硬脂瘤。

5. 其他器官系統的炎症性/自體免疫疾病

可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療其他器官系統的炎症性/自體免疫疾病，包括例如家族性週期性發燒、前列腺炎、菲爾堤氏(Felty's)徵候群、修格倫氏(Sjogren's)徵候群、急性胰臟炎、慢性胰臟炎和睪丸炎。

N. 退化性骨關節病

可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療各種與退化性骨關節病有關的病徵，包括例如假痛風、骨關節炎、牙周病和修復體的鬆脫，例如人工髖關節(股骨的金屬頭等等)，或骨質溶解。

O. 再灌注損傷

可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療各種與再灌注損傷有關的病徵，包括例如中風和心肌梗塞。

P. 其他

亦可使用本發明之抗體和抗體部分來治療各種其中因TNF α 活性致害之病徵。其中TNF α 活性已經涉及病理生理學，並因此可使用本發明之抗體、抗體部分和其他TNF α 抑制劑來治療之其他疾病或病徵的實例，包括炎症性骨病和骨吸收疾病(參見，例如Bertolini, D.R.等人(1986) Nature 319:516-518；Konig, A.等人(1988) J. Bone Miner. Res. 3:621-627；Lerner, U.H.和Ohlin, A.(1993) J. Bone Miner. Res. 8:147-155；以及Shankar, G.和Stern, P.H.(1993) Bone 14: 871-876)、肝炎，包括酒精性肝炎(參見，例如

McClain, C.J.和Cohen, D.A.(1989) *Hepatology* 9:349-351 ; Felver, M.E.等人(1990) *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 14:255-259 ; 以及Hansen, J.等人(1994) *Hepatology* 20:461-474)、病毒性肝炎(Sheron, N.等人(1991) *J. Hepatol.* 12:241-245 ; 以及Hussain, M.J等人(1994) *J. Clin. Pathol.* 47:1112-1115), 以及猛爆性肝炎 ; 凝固障礙(參見, 例如van der Poll, T.等人(1990) *N. Engl. J. Med.* 322:1622-1627 ; 以及van der Poll, T.等人(1991) *Prog. Clin. Biol. Res.* 367:55-60)、燒傷(參見, 例如Giroir, B.P.等人(1994) *Am. J. Physiol.* 267:H118-124 ; 以及Liu, X.S.等人(1994) *Burns* 20:40-44)、再灌注損傷(參見, 例如Scales, W.E.等人(1994) *Am. J. Physiol.* 267:G1122-1127 ; Serrick, C.等人(1994) *Transplantation* 58:1158-1162 ; 以及Yao, Y.M.等人(1995) *Resuscitation* 29:157-168)、瘢痕形成(參見, 例如McCauley, R.L.等人(1992) *J. Clin. Immunol.* 12:300-308), 疤痕組織形成 ; 發熱 ; 牙周病 ; 肥胖和輻射毒性。

其他其中因TNF α 活性致害的病症, 包括但不限於毒肝性、成人斯帝爾氏症、阿茲海默氏徵候群、關節黏連的脊椎炎、氣喘、癌症和惡病質、動脈粥樣硬化、慢性動脈粥樣硬化、慢性疲勞徵候群、肝衰竭、慢性肝衰竭、阻塞性肺病、慢性阻塞性肺病、鬱血性心衰竭、皮膚多肌炎、糖尿病性巨大血管病、子宮內膜炎、家族性週期性發燒、纖維變性、血液透析、迦利屈-赫克斯海默反應、幼年RA、川崎氏徵候群、骨髓發育不良徵候群、心肌梗塞、增殖性

天疱瘡、牙周病、周圍神經病變、多關節的、多肌炎、進行性腎衰竭、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、萊特氏徵候群、類肉瘤病、硬皮病、脊椎關節病、斯帝爾氏症、中風、與徵候群有關之治療、誘導炎症徵候群之治療、投予IL-2之後的炎症性徵候群、胸腹的主動脈動脈瘤修補(TAAA)、維蘇洛(Vasulo)-貝塞特氏症、黃熱病疫苗接種、第1型糖尿病、第2型糖尿病、神經病性疼痛、坐骨神經痛、腦水腫、脊髓中及/或周圍水腫、脈管病、維格內氏肉芽腫病、顱動脈炎、風濕性多肌痛、高安氏動脈炎、結節性多動脈炎、顯微多脈管炎、裘格-斯壯司徵候群、菲爾堤氏徵候群、修格倫氏徵候群、混合型結締組織病、復發性多軟骨炎、假痛風、修復體的鬆脫、自體免疫性肝炎、硬化性膽管炎、急性胰臟炎、慢性胰臟炎、絲球體性腎炎、在鏈球菌絲球體性腎炎之後或IgA腎病、風濕性心臟病、心肌病、睪丸炎、壞疽性膿皮症、多發性骨髓瘤、與週期性徵候群有關的TNF受體[TRAPS]、動脈粥樣硬化、類固醇依賴性巨細胞動脈炎肌炎、葡萄膜炎和藥物反應。

II. 醫藥組合物和藥理學的投藥

可將本發明之抗體、抗體-部分和其他TNF α 抑制劑併入適合以低劑量投予個體的醫藥組合物內。通常，醫藥組合物包括本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，以及在藥學上可接受之載劑。當在本文中使用的「在藥學上可接受之載劑」一詞時，包括任何和所有在生理學上可相容的溶劑、分散介質、塗料、抗細菌劑和抗真菌劑、等張和

吸收延遲劑，及其類似物。在藥學上可接受之載劑的實例包括一或多個水、生理鹽水、磷酸緩衝之生理鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物，以及其組合。在許多案例中，在組合物中最好包括等張劑，例如糖類、多元醇，像是甘露糖醇、山梨糖醇或氯化鈉。在藥學上可接受之載劑可進一步包括微量的輔助物質，像是濕潤劑或乳化劑、防腐劑或緩衝溶液，其提高抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑的儲存壽命或效力。

本發明之組合物可以是各種適合低劑量投藥的形式。這些包括，例如液體、半-固體和固體劑量形式，像是液體溶液(例如注射用和輸液用的溶液)、分散體或懸浮液、錠劑、藥丸、散劑、微脂粒和栓劑。較佳的形式視想要的投藥模式和治療應用而定。較佳的代表性組合物是注射用或可輸液的溶液，像是類似以其他抗體或其他TNF α 抑制劑被動免疫人類之那些的組合物。較佳的投藥模式是非經腸(例如靜脈內、皮下、腹腔內、肌肉內)。在較佳的具體實施例中，藉著靜脈內輸液或注射，投予低劑量的抗體或其他TNF α 抑制劑。在另一個較佳的具體實施例中，藉著肌肉內或皮下注射投予低劑量的抗體或其他TNF α 抑制劑。

治療組合物通常必須是無菌的，且在製造和儲存的條件下是穩定的。可以溶液、微乳劑、分散體、微脂粒之形式，或其他適合高藥物濃度之定購的結構來調配組合物。可藉著以所需之含量，將低劑量的活性化合物併入按照需要帶有一種上文列舉之成分或其組合的適當溶劑中，製備無

菌的注射用溶液，接著過濾滅菌。通常，可藉著將活性化合物併入含有基礎分散介質和來自上文列舉之那些的所需之其他成分的無菌媒劑中，來製備分散體。在製備可供無菌注射用溶液使用之無菌散劑的案例中，較佳的製備方法是真空脫水和冷凍乾燥，產生活性成分加上得自先前從其中滅菌-過濾之溶液的任何額外想要之成分的散劑。例如，可藉著使用諸如卵磷脂之類的塗料，在分散體的案例中藉著維持所需的顆粒尺寸，並藉著使用界面活性劑，來維持溶液的適當流動性。可藉著在組合物中包含延遲吸收的製劑，例如單硬脂酸鹽類和明膠，導致注射用組合物的延長吸收。

本發明亦關於包裝好的醫藥組合物，其包括低劑量的本發明之TNF α 抑制劑，以及使用該抑制劑來治療其中因TNF α 活性致害之特殊病症的說明書，如同上述。

本發明之醫藥組合物可包括「在治療上有效之含量」或「在預防上有效之含量」的本發明之抗體或抗體部分。在治療上有效之含量是任何經過判定為排除該病症或降低及/或減輕該病症之症狀所需的量。在本發明較佳的具體實施例中，「在治療上有效之含量」意指其在低劑量下是有效的，並在所需之期間內達到想要之治療結果的量。抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之在治療上有效的含量，可根據諸如個體之疾病狀態、年齡、性別和體重，以及該抗體、抗體部分、其他TNF α 抑制劑在個體中誘發想要之反應的能力之類的因素而改變。在治療上有效之含量亦為其

中該抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之治療有利的影響勝過其任何毒性或有害影響的含量。

可調整劑量攝生法，以便提供最佳的想要反應(例如治療或預防反應)。例如，可投予單一的團塊，可在一段時間內投予數個分開的低劑量，或可根據由治療狀態之急迫性的指示，按比例降低或增加該低劑量。為了投藥的便易性和給藥的均一性，以低劑量單位形式調配非經腸組合物是特別有利的。當在本文中使用的劑量單位形式時，意指在物理上可分開的單位，適合作為待治療之哺乳動物個體的單一給藥；每個單位含有預定含量的活性化合物，經過計算其可產生想要的治療效果，連同所需的藥學載劑。本發明之劑量單位形式的說明書，係由下列指定並直接依據(a)活性化合物的獨特特徵，和欲達到的特殊治療或預防效果，以及(b)在調製這類活性化合物之技藝中，對於在個體中對治療之敏感性的固有限制。

本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，在治療上或在預防上有效之含量的代表性、非-限制性之範圍是0.01-2.0毫克/公斤。應注意的是該劑量值可隨著欲減輕之病況的類型和嚴重性而改變。更應了解對於任何特殊的個體，應在一段期間內根據個體的需求，以及投藥或監督組合物投藥者的專業判斷，調整特定的劑量攝生法，而在本文中陳述之劑量範圍僅作為例證，並非企圖限制提出申請之化合物的範圍或實施。

在本發明的一個具體實施例中，抗-TNF α 抗體之在治療

上有效的含量是低劑量。在一個具體實施例中，投予罹患其中因TNF α 致害之病症的患者的抗體之低劑量是在大約0.01-2.0毫克/公斤之間，大約0.06-1.9毫克/公斤，大約0.11-1.8毫克/公斤，大約0.16-1.7毫克/公斤，大約0.21-1.6毫克/公斤，大約0.26-1.5毫克/公斤，大約0.31-1.4毫克/公斤，大約0.36-1.3毫克/公斤，大約0.41-1.2毫克/公斤，大約0.46-1.1毫克/公斤，大約0.51-1.0毫克/公斤，大約0.56-0.9毫克/公斤，大約0.61-0.8毫克/公斤，以及大約0.66-0.7毫克/公斤。在較佳的具體實施例中，該抗體為D2E7。亦企圖使在上文列舉之劑量中間的範圍，例如大約0.17-1.65毫克/公斤成為本發明的一部分。例如，企圖包括任何上文列舉之值組合所使用的值的範圍，像上限及/或下限。

可藉著各種此項技藝中已知的方法，投予低劑量的本發明之抗體、抗體-部分和其他TNF α 抑制劑，雖然對許多治療應用而言，較佳的投藥路徑/模式是靜脈內注射或輸液。如同熟諳此藝者所了解的，投藥的路徑及/或模式將依據想要的結果而改變。在某些具體實施例中，可利用將保護該化合物對抗快速釋放之載劑來製備活性化合物，像是控制釋放的調配物，包括植入物、經皮貼片和微包膠的遞送系統。可使用生物可降解的、生物可相容的聚合物，像是乙烯乙酸乙烯酯、聚酞類、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。許多製備這類調配物的方法已取得專利，或為熟諳此藝者普遍已知的。參見，例如持續和控制釋放的藥物遞送系統(Sustained and Controlled Release Drug

Delivery Systems), J.R. Robinson, 編輯, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

在某些具體實施例中，可口服投予低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，例如與惰性稀釋劑或可吸收之食用載劑一起。亦可將化合物(若需要和其他成分)包膠在硬或軟殼的明膠膠囊中、壓製成錠劑，或直接併入個體的飲食中。關於口服治療投藥，可將化合物與賦形劑合併，並以可攝食之錠劑、口含錠、糖錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及其類似物的形式使用。欲藉著非經腸投藥以外的方式投予低劑量的本發明化合物，可能必須以防止其失活之材料塗覆，或與該物質一起投予化合物。

亦可將補充的活性成分併入組合物中。在某些具體實施例中，可將低劑量的本發明之抗體或抗體部分與一或多種可用來治療其中因TNF α 活性致害之病症的額外治療劑共同-調配及/或共同-投予。例如，可將低劑量的本發明之抗-hTNF α 抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑與一或多種結合其他標靶的額外抗體(例如與其他細胞激動素結合，或與細胞表面分子結合的抗體)，一或多種細胞激動素、可溶性TNF α 受體(參見，例如PCT公開案第WO 94/06476號)，及/或一或多個抑制hTNF α 產生或活性的化學製劑(像是在PCT公開案第WO 93/19751號中描述的環己烷-二烯衍生物)共同-調配及/或共同-投予。此外，低劑量的一或多個本發明之抗體或其他TNF α 抑制劑，可與二或多個前述的

治療劑併用。這類組合療法可有利地使用更低劑量的所投予之治療劑，因此避免與各種單一療法有關的可能毒性或併發症。

III. 其他的治療劑

術語「與治療劑併用」包括與治療劑共同-投予低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，先投予低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，接著投予治療劑，以及先投予治療劑，接著投予低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑。通常以待治療之特定病症為基礎，來選擇特殊的治療劑，如同下文討論的。

可與低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑併用之風濕性關節炎治療劑的非限制性實例，包括下列的：非-類固醇消炎藥(NSAIDs)；抑制細胞激動素之消炎藥(CSAIDs)；CDP-571/BAY-10-3356(人類化的抗-TNF α 抗體；Celltech/Bater)；cA2 (嵌合型抗-TNF α 抗體；Centocor)；75Kd TNF受體-IgG融合蛋白質；Immunex；參見，例如 Arthritis & Rheumatism (1994)第37冊，S295；J. Invest. Med. (1996)第44冊，235A)；55 kdTNFR-IgG (55 kD TNF受體-IgG融合蛋白質；Hoffmann-LaRoche)；IDEC-CE9.1/SB 210396 (非-耗盡之靈長類化的抗-CD4抗體；IDEC/SmithKline；參見，例如 Arthritis & Rheumatism(1995)第38冊，S185)；DAB 486-IL-2及/或DAB 389-IL-2 (IL-2融合蛋白質；Seragen；參見，例如 Arthritis & Rheumatism(1993)

第 36 冊，1223)；抗-Tac(人類化之抗-IL-2R α ；Protein Design Labs/Roche)；IL-4(消炎之細胞激動素；DNAX/Schering)；IL-10(SCH 52000；重組的IL-10，消炎之細胞激動素；DNAX/Schering)；IL-4；IL-10及/或IL-4激動劑(例如激動劑抗體)；IL-1RA(IL-1受體拮抗劑；Synergen/Amgen)；TNF-bp/s-TNFR(可溶性TNF結合蛋白質；參見，例如Arthritis & Rheumatism(1996)第39冊，第9期(附錄)，S284；Amer. J. Physiol.-Heart and Circulatory Physiology(1995)第268冊，第37-42頁)；R973401(磷酸二酯酶第IV型抑制劑；參見，例如Arthritis & Rheumatism(1996)第39冊，第9期(附錄)，S282)；MK-966(COX-2抑制劑；參見，例如Arthritis & Rheumatism(1996)第39冊，第9期(附錄)，S81)；伊洛前列素(Iloprost)(參見，例如Arthritis & Rheumatism(1996)第39冊，第9期(附錄)，S82)；胺甲碟呤；沙利度胺(thalidomide)(參見，例如Arthritis & Rheumatism(1996)第39冊，第9期(附錄)，S82)和與沙利度胺有關的藥物(例如希爾根(Celgen))；來氟米特(leflunomide)(消炎和細胞激動素抑制劑；參見，例如Arthritis & Rheumatism(1996)第39冊，第9期(附錄)，S131；Inflammation Research(1996)第45冊，第103-107頁)；氨甲環酸(Tranexamic acid)(血纖維蛋白溶酶原激活作用的抑制劑；參見，例如Arthritis & Rheumatism(1996)第39冊，第9期(附錄)，S284)；T-614(細胞激動素抑制劑；參見，例如Arthritis & Rheumatism(1996)第39冊，第9期(附錄)，S282)；前列腺素E1(參見，例如Arthritis

& Rheumatism (1996)第39冊，第9期(附錄)，S282)；替尼達普(Tenidap)(非類固醇消炎藥；參見，例如 Arthritis & Rheumatism (1996)第39冊，第9期(附錄)，S280)；萘普生(Naproxen)(非類固醇消炎藥；參見，例如 Neuro Report (1996)第7冊，第1209-1213頁)；美洛昔康(Meloxicam)(非類固醇消炎藥)；布洛芬(ibuprofen)(非類固醇消炎藥)；羅昔康(piroxicam)(非類固醇消炎藥)；雙氯芬酸(Diclofenac)(非類固醇消炎藥)；吲哚美辛(Indomethacin)(非類固醇消炎藥)；柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine)(參見，例如 Arthritis & Rheumatism (1996)第39冊，第9期(附錄)，S281)；硫唑嘌呤(Azathioprine)(參見，例如 Arthritis & Rheumatism (1996)第39冊，第9期(附錄)，S281)；ICE抑制劑(酵素介白素-1 β 轉化酵素的抑制劑)；zap-70及/或lck抑制劑(酪胺酸激酶zap-70或lck的抑制劑)；VEGF抑制劑及/或VEGF-R抑制劑(血管內皮細胞生長因子或血管內皮細胞生長因子受體的抑制劑；血管生成作用的抑制劑)；皮質類固醇消炎藥(例如SB203580)；TNF-轉化酶(convertase)抑制劑；抗-IL-12抗體；介白素-11(參見，例如 Arthritis & Rheumatism(1996)第39冊，第9期(附錄)，S296)；介白素-13(參見，例如 Arthritis & Rheumatism (1996)第39冊，第9期(附錄)，S308)；介白素-17抑制劑(參見，例如 Arthritis & Rheumatism (1996)第39冊，第9期(附錄)，S120)；金；青黴胺；氯喹；羥基氯喹；苯丁酸氮芥；環磷醯胺；環孢靈；總淋巴照射；抗-胸腺細胞球蛋白；抗-CD4抗體；CD5-毒素；口服的

肽類和膠原蛋白；氯苯扎利鈉(lobenzarit disodium)；細胞激動素調節劑(CRAs) HP228和HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.)；ICAM-1反義硫代磷酸酯寡脫氧核苷酸(ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性補體受體1 (TP10；T Cell Sciences, Inc.)；強的松；超氧化物歧化酶(orgotein)；葡萄糖胺聚合糖多硫酸鹽；二甲胺四環素；抗-IL2R抗體；海洋和植物脂肪(魚和植物種子脂肪酸；參見，例如 DeLuca 等人 (1995) *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 21:759-777)；金諾芬(auranofin)；保泰松(phenylbutazone)；甲氯芬那酸(meclofenamic acid)；氟芬那酸(flufenamic acid)；靜脈內的免疫球蛋白；齊留通(zileuton)；黴酚酸(RS-61443)；他克羅林(tacrolimus)(FK-506)；斥消靈(sirolimus)(雷帕黴素(rapamycin))；氨普立糖(amiprilose)(塞拉菲汀(therafectin))；克拉君賓(cladribine)(2-氯脫氧腺苷)；以及阿扎立平(azaribine)。

可與低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑併用之炎症性腸病治療劑的非-限制性實例包括下列的：布地奈德(budesonide)；上皮生長因子；皮質類固醇；環孢靈；柳氮磺胺吡啶；胺基水楊酸鹽；6-巰基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝唑(metronidazole)；脂肪氧合酶抑制劑；間-胺基水楊酸(mesalamine)；奧沙拉秦(olsalazine)；巴柳氮(balsalazide)；抗氧化劑；前列凝素抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗-IL-1 β 單株抗體；抗-IL-6單株抗體；生長因子；但性蛋白酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；CDP-571/BAY-10-

3356 (人類化的抗-THF α 抗體；Celltech/Bayer)；cA2 (嵌合型抗-THF α 抗體；Centocor)；75 kDTNFR-IgG (75 kD TNF受體-IgG融合蛋白質；Immunex；參見，例如 Arthritis & Rheumatism (1994)第37冊，S295；J. Invest. Med.(1996)第44冊，235A)；55 kDTNFR-IgG (55 kD TNF受體-IgG融合蛋白質；Hoffmann-LaRoche)；介白素-10 (SCH 52000; Schering Plough)；IL-4；IL-10及/或IL-4激動劑(例如激動劑抗體)；介白素-11；與葡糖苷酸或葡聚糖共軛之強的松龍(prednisolone)、地塞米松或布地奈德的前藥；ICAM-1反義硫代磷酸酯寡脫氧核苷酸(ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性補體受體1 (TP10; T Cell Sciences, Inc.)；緩慢-釋放的間-胺基水楊酸；胺甲碟呤；血小板激活因子(PAF)的拮抗劑；環丙沙星(ciprofloxacin)和立格諾卡因(lignocaine)。

可與低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑併用之多發性硬化症治療劑的非-限制性實例包括下列的：皮質類固醇；強的松龍；甲基強的松龍；硫唑嘌呤；環磷醯胺；環孢靈；胺甲碟呤；4-胺基吡啶；替托尼定(tizanidine)；干擾素- β 1a (AvonexTM; Biogen)；干擾素- β 1b (BetaseronTM; Chiron/Berlex)；共聚物-1(Cop-1; CopaxoneTM; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高壓氧；靜脈內免疫球蛋白；克拉君賓；CDP-571/BAY-10-3356 (人類化的抗-THF α 抗體；Celltech/Bayer)；cA2 (嵌合型抗-THF α 抗體；Centocor)；75 kDTNFR-IgG (75 kD TNF受體-IgG融合蛋白

質；Immunex；參見，例如 Arthritis & Rheumatism (1994) 第 37 冊，S295；J. Invest. Med.(1996) 第 44 冊，235A)；55 kDTNFR-IgG (55 kD TNF 受體-IgG 融合蛋白質；Hoffmann-LaRoche)；IL-10；IL-4；IL-10 及 / 或 IL-4 激動劑 (例如激動劑抗體)。

可與低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他 TNF α 抑制劑併用之敗血症治療劑的非-限制性實例包括下列的：高張的生理鹽水溶液；抗生素；靜脈內的 γ 球蛋白；連續的血液過濾；卡巴培南 (carbapenems) (例如美羅培南 (meropenem))；諸如 TNF α 、IL-1 β 、IL-6 及 / 或 IL-8 之類細胞激動素的拮抗劑；CDP-571/BAY-10-3356 (人類化的抗-THF α 抗體；Celltech/Bayer)；cA2 (嵌合型抗-THF α 抗體；Centocor)；75 kDTNFR-IgG (75 kD TNF 受體-IgG 融合蛋白質；Immunex；參見，例如 Arthritis & Rheumatism (1994) 第 37 冊，S295；J. Invest. Med.(1996) 第 44 冊，235A)；55 kDTNFR-IgG (55 kD TNF 受體-IgG 融合蛋白質；Hoffmann-LaRoche)；細胞激動素調節劑 (CRAs) HP228 和 HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.)；SK&F 107647 (低分子肽；SmithKline Beecham)；四價的脒基脲 CNI-1493 (Picower Institute)；組織因子路徑抑制劑 (TFPI; Chiron)；PHP (化學修改的血紅素；APEX Bioscience)；鐵螯合劑和螯合，包括二亞乙基三胺五乙酸-鐵 (III) 複合物 (DTPA 鐵 (III)；Molichem Medicines)；李索菲萊 (lisofylline) (合成的小分子甲基黃嘌呤；Cell Therapeutics, Inc.)；PGG-聚葡糖 (含水可

溶的 β 1,3聚葡糖；Alpha-Beta Technology)；以脂質重建的脫輔基脂蛋白A-1；手性異羥胺酸(合成的抗細菌劑，其抑制脂質A的生物合成)；抗-內毒素抗體；E5531(合成的脂質A拮抗劑；Eisai America, Inc.)；rBPI₂₁(重組的人類殺菌劑/通透性-增加蛋白質之N-終端片段)；以及合成的抗-內毒素肽(SAEP；BiosYnth Research Laboratories)。

可與低劑量的本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑併用之成人呼吸窘迫徵候群(ARDS)治療劑的非-限制性實例包括下列的：抗-IL-8抗體；界面活性劑置換療法；CDP-571/BAY-10-3356(人類化的抗-THF α 抗體；Celltech /Bayer)；cA2(嵌合型抗-THF α 抗體；Centocor)；75 kdTNFR-IgG(75 kD TNF受體-IgG融合蛋白質；Immunex；參見，例如Arthritis & Rheumatism (1994)第37冊，S295；J. Invest. Med.(1996)第44冊，235A)，以及55 kdTNFR-IgG(55 kD TNF受體-IgG融合蛋白質；Hoffmann-LaRoche)。

其他的治療劑包括可用來治療其中因TNF α 活性致害之特殊病症的化學治療劑、輻射療法、神經保護劑和抗感染劑。

術語「化學治療劑」企圖包括抑制增殖細胞或組織生長的化學試劑，其中這類細胞或組織的生長是不想要的，或另外治療至少一種這類生長所導致的症狀。化學治療劑為此項技藝中已熟知的(參見，例如Gilman A.G.等人，The Pharmacological Basis of Therapeutics，第8版，第12段：1202-1263 (1990))，且經常用來治療贅生物疾病。化學治

療劑的實例包括：博萊黴素、多舍他昔(docetaxel)(剋癌易)、阿黴素(doxorubicin)、依達曲沙(edatrexate)、依托泊苷(etoposide)、非那雄胺(finasteride)(波斯卡(Proscar))、氟他胺(Flutamide)(優樂克辛(Eulexin))、吉西他濱(gemcitabine)(健擇(Gemzar))、乙酸戈舍瑞林(goserelin axetate)(諾雷德(Zoladex))、格拉司瓊(granisetron)(康您適強(Kytril))、伊立替康(irinotecan)(抗癌妥(Campto/Camptosar))、昂丹司瓊(ondansetron)(樞復寧(Zofran))、紫杉醇(paclitaxel)(紫杉醇(Taxol))、培加帕醇素(pegaspargase)(昂卡斯帕(Oncaspar))、匹魯卡品(pilocarpine)鹽酸鹽(塞勒根(Salagen))、卟吩姆鈉(porfimer sodium)(光福林(Photofrin))、介白素-2(普留淨(Proleukin))、利妥昔單抗(rituxumab)(美羅華(Rituxan))、拓撲太肯(topotecan)(癌康定(Hycamtin))、搓杜滋美(trastuzumab)(賀癌平(Herceptin))、維他命A酸(tretinoin)(蕾婷(Retin-A))、屈阿派(Triapine)、長春新鹼和酒石酸長春瑞賓(vinorelbine)(滅癌平(Navelbine))。

化學治療劑的其他實例包括烷基化藥物，像是氮芥(例如(氮芥(Mechlorethamine))(NH₂))、環磷醯胺、異環磷醯胺(Ifosfamide)、苯丙氨酸氮芥(Melphalan)(L-溶肉瘤素(Sarcolysin))、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)等等)；氮丙啶、甲密胺(methylmelamine)(例如六甲密胺(Hexamethylmelamine))、塞替派(Thiotepa)等等)；磺酸烷基酯(例如白消安(Busulfan)等等)、亞硝基脲(例如亞硝基脲氮芥(BCNU)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、司莫司汀(semustine)(甲

基-CCNU)、鏈佐星(Streptozocin)等等)、三啉類(triazenes)(例如氮烯咪胺(decarbazine)(DTIC；二甲基三啉基咪唑羧酰胺(dimethyltriazenoimidazolecarboxamide))、烷化劑(alkylator)(例如順-二氯二氮合鉑II(CDDP))，等等。

化學治療劑的其他實例包括抗代謝物，像是葉酸類似物(例如胺甲喋呤(氮甲喋呤(amethopterin))；嘧啶類似物(例如5-氟尿嘧啶(5-氟尿嘧啶；5-FU)；氟尿苷(floxuridine)(氟脫-氧尿苷)；FUdr；阿糖胞苷(Cytarabine)(阿拉伯糖胞苷)等等)；嘌呤類似物(例如巯基嘌呤(6-巯基嘌呤；6-MP)；硫代鳥嘌呤(6-硫代鳥嘌呤；TG)；以及噴司他丁(pentostatin)(2'-脫氧助間型黴素)等等。

化學治療劑的其他實例亦包括長春花生物鹼(例如長春花鹼(VLB)和長春新鹼)；異構酶抑制劑(例如依托泊苷、替尼泊苷(Teniposide)、喜樹鹼、拓撲太肯、9-胺基-喜樹鹼CPT-11等等)；抗生素(例如放線菌素(放線菌素D)、亞德里亞黴素、道諾紅菌素、阿黴素、博萊黴素、普卡黴素(plicamycin)(光神黴素)、絲裂黴素(絲裂黴素C)、紫杉醇、剋癌易等等)；酵素(例如L-天冬醯胺酶)；以及生物反映的修改劑(例如干擾素-；介白素2等等)。其他的化學治療劑包括順-二氯二氮合鉑II(CDDP)；卡鉑(carboplatin)；蔥二酮(anthracycline)(例如米托蔥醌(Mitoxantrone))；羥基脲；丙卡巴肼(procarbazine)(N-甲基肼)；以及腎上腺皮質抑制劑(例如米托坦(Mitotane)、氮魯米特(aminoglutethimide)等等)。

其他的化學治療劑包括腎上腺皮質類固醇(例如強的松)；

黃體製劑(例如己酸羥孕酮；醋酸甲羥孕酮(Medroxyprogesterone acetate)、醋酸甲地孕酮(Megestrol acetate)等等)；雌激素(例如二乙基己烯雌酚；乙烯基雌二醇等等)；抗雌激素(例如他莫昔芬(tamoxifen)等等)；雄激素(例如丙酸睾酮、氟甲睾酮(Fluoxymesterone)等等)；抗雄激素(例如氟他胺)；以及親性腺釋放荷爾蒙類似物(例如亮丙里德(Leuprolide))。

術語「輻射療法」包括局部和非-局部地對個體應用在遺傳上和體細胞上安全的x-射線含量，以便抑制、降低或防止與癌症或其他不想要之細胞生長有關的症狀。「x-射線」一詞包括在臨床上可接受的放射性元素及其同位素，以及來自其之放射性發射。發射類型的實例包括 α 射線、 β 射線，包括硬 β 、高能量電子和 γ 射線。輻射療法為此項技藝中已熟知的(參見，例如Fishbach, F., Laboratory Diagnostic Tests, 第3版，第10章10:581-644 (1988))，且常用來治療贅生物疾病。

神經保護劑的實例，包括但不限於移除蛋白質組合的化合物(例如格爾德黴素)、消炎藥(例如糖皮質激素、非類固醇消炎藥(例如布洛芬、阿斯匹靈等等)、 ω -3脂肪酸(例如EPA、DHA等等)、二甲胺四環素、德薩那拜諾(dexanabionol)等等)，增加細胞可利用之能量的化合物(例如肌酸、磷酸肌酸、二氯乙酸鹽、菸鹼鹽胺、核黃素、肉鹼等等)、抗-氧化劑(例如，植物萃取物(例如銀杏(ginkgo biloba))、輔酶Q-10、維他命E(α -生育酚)、維他命C(抗壞血酸)、維他命A(β -胡蘿蔔素)、硒、硫辛酸、色雷君

(selegine) 等等)、抗-穀胺酸療法(例如瑞馬司胺(remacemide)、利魯唑(riluzole)、拉莫三嗪(lamotrigine)、加巴噴丁(gabapentin)等等)、GABA-能的療法(例如巴氯芬(Baclofen)、蠅蕈醇(muscimol)等等)、基因轉錄調節劑(例如糖皮質激素、視黃酸等等)、紅血球生成素、TNF- α 拮抗劑、膽鹼酯酶抑制劑、N-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)拮抗劑、類鴉片(opioid)拮抗劑、神經元的膜穩定劑(例如CDP-膽汁素等等)、鈣和鈉通道阻斷劑、強的松等等。

抗感染劑包括此項技藝中已知用來治療病毒、真菌、寄生蟲或細菌感染的那些製劑。

藉著下列的實例進一步解釋本發明，不應將其解釋為限制。將所有在本申請案中提及之參考文獻、專利和已出版之專利申請案的內容，以引用的方式併入本文中。

實例1：研究以低劑量投予D2E7的效力

使用風濕性關節炎(RA)之基因轉殖(Tg197)老鼠模式進行研究，判定低劑量之D2E7、英利昔單抗和依那西普在預防多關節炎上的效力。英利昔單抗是人類-老鼠嵌合型抗體，而伊那西普是p75 TNF受體構築體。D2E7是衍生自人類免疫球蛋白基因庫的完整人類抗體。基因轉殖的老鼠，Tg197攜帶人類TNF α 基因，並自動地發展出類似人類風濕性關節炎的症狀(Keffer, J.等人，1991, EMBO J. 10:4025)。包括風濕性關節炎之關節疾病的症狀，包括較慢的體重增加、關節扭曲和腫脹、關節變形和關節黏連，並損害運動性。組織病理學的發現包括滑囊膜的增生、白血球浸潤

、關節翳形成、關節軟骨和骨的破壞。抗-TNF製劑的投予，以劑量依賴性的方式，防止了多關節炎的發展。

A. 比較D2E7、英利昔單抗和依那西普的結合特徵

英利昔單抗(英利昔單抗)和依那西普(依那西普)是兩種已核准用於風濕性關節炎的抗-TNF藥物。英利昔單抗是人類-老鼠嵌合型IgG₁抗體，而依那西普是由p75 TNF受體的細胞外功能部位和IgG₁分子之恆定區組成的融合蛋白質。D2E7是選自人類免疫球蛋白基因庫之IgG₁，κ類的完整人類抗體。所有三種抗-TNF製劑均與具有相對上類似之效力的人類TNF結合。D2E7、英利昔單抗和依那西普對TNF的固有親和力分別為 8.6×10^{-11} 、 9.5×10^{-11} 和 15.7×10^{-11} M (Kd值)。對D2E7和英利昔單抗、依那西普而言，與TNF結合的動力學是類似的，換句話說，與TNF快速地結合和解離。因此認為依那西普：TNF複合物16分鐘的半衰期，比英利昔單抗和D2E7：TNF複合物分別為184和255分鐘的半衰期更短。

使用BIAcore 3000儀器，引出在人類TNF和抗-TNF製劑之間的結合動力學參數。將生物晶片與山羊抗-人類Fc抗體共價偶聯。然後在晶片上捕捉抗-TNF製劑(D2E7、英利昔單抗和依那西普)，並加入各種濃度的huTNF。分析結合數據，引出動力學參數，在表1中描述之。

表1：D2E7、英利昔單抗或依那西普對人類TNF的結合

製劑	開-速率($M^{-1}s^{-1}$)	關-速率(s^{-1})	Kd (M)
D2E7	5.37×10^5	4.53×10^{-5}	8.56×10^{-11}
英利昔單抗	6.71×10^5	6.29×10^{-5}	9.45×10^{-11}
依那西普	4.47×10^6	7.02×10^{-4}	1.57×10^{-10}

B. 關節炎症狀的預防

使用Tg197老鼠作為研究D2E7、英利昔單抗和依那西普之低劑量攝生法，對減輕通常與風濕性關節炎有關之症狀的影響的模式。藉著PCR確認並證實人類TNF基因轉殖的老鼠。從1週齡不同窩Tg197老鼠的仔鼠中，指派至不同的研究組。與人類TNF基因為異種接合子的Tg197老鼠，每週接受D2E7、英利昔單抗或依那西普的腹腔內給藥。每個藥物治療劑量組由來自單一窩仔鼠所組成。對照組接受磷酸緩衝之生理鹽水稀釋劑，並由來自4窩的老鼠所組成。每週在給藥之前，紀錄在每組中之動物的體重。每組如下每週接受一次腹腔內注射：

媒劑對照組

D2E7, 10毫克/公斤	英利昔單抗, 10毫克/公斤	依那西普, 10毫克/公斤
D2E7, 5毫克/公斤	英利昔單抗, 5毫克/公斤	依那西普, 5毫克/公斤
D2E7, 1毫克/公斤	英利昔單抗, 1毫克/公斤	依那西普, 1毫克/公斤
D2E7, 0.5毫克/公斤	英利昔單抗, 0.5毫克/公斤	依那西普, 0.5毫克/公斤
D2E7, 0.1毫克/公斤	英利昔單抗, 0.1毫克/公斤	依那西普, 0.1毫克/公斤
D2E7, 0.01毫克/公斤	英利昔單抗, 0.01毫克/公斤	依那西普, 0.01毫克/公斤

使用下列的計分系統，每週紀錄每組中的關節炎分數：

0 無關節炎

- 1 輕微的關節炎(關節扭曲)
- 2 中等的關節炎(腫脹、關節變形)
- 3 嚴重的關節炎(在屈曲時關節黏連，並嚴重損害運動性)

治療持續10週。在圖1、2和3中出示得自計分測定的結果。圖4顯示在第10週三種抗體在經過治療之Tg197老鼠中的最終關節炎分數。結果顯示需要較高劑量的依那西普來防止關節炎分數的發展。依那西普的ED₅₀值接近1毫克/公斤；而D2E7和英利昔單抗的ED₅₀值低於0.5毫克/公斤。在這兩個抗體之間，以相同之劑量，D2E7提供比英利昔單抗更多的保護。此外，在以0.5毫克/公斤D2E7治療的老鼠中，延遲了疾病的開始高達5週，而以0.1毫克/公斤劑量之D2E7治療的老鼠則高達4週(圖1)。相反的，在以0.1毫克/公斤或0.5毫克/公斤英利昔單抗治療的老鼠中，疾病開始的延遲僅為3週(圖2)。

總而言之，所有的三種製劑，D2E7、英利昔單抗和依那西普，在Tg197老鼠中均以劑量依賴之方式，防止關節炎的發展。經過治療的老鼠具有比未經治療之老鼠更低的關節炎分數，以及更少的炎症和關節傷害，且增重較多。對於所有三種TNF拮抗劑而言，反應模式是類似的，但在三種製劑中保護的程度是不同的。雖然最高的、飽和的劑量不容許區別這些製劑，但在中等劑量時的保護效力，以D2E7治療之老鼠為最大，其次為英利昔單抗(英利昔單抗)，而最差的是依那西普(依那西普)治療之老鼠。

C. 在經過治療之老鼠中循環huTNF含量的分析

在研究期間的第5和10週時收集血液。製備血清並藉著Medgenix人類TNF套組判定人類TNF的含量。測量治療組中每隻老鼠的TNF含量。在圖6中出示得自研究的結果。對每個治療組，在圖表中指出TNF含量的平均值±標準偏差。為了定位的目的，在每組中以實線畫出2毫微克/毫升的TNF含量。在未經治療組中，血清huTNF含量很低，在第5和10週分別為0.1和0.2毫微克/毫升。每週投予抗-TNF製劑，結果將TNF封存在血清中。對於D2E7或英利昔單抗治療的老鼠而言，血清huTNF的含量是類似的。按照投藥劑量之函數，平均huTNF含量從2減少至0.1毫微克/公斤。另一方面，依那西普治療的老鼠有高很多的血清huTNF，達到20毫微克/公斤的含量。

總而言之，藉著Medgenix ELISA測量人類TNF，其檢測自由和已結合之TNF兩者，指出抗-TNF製劑將TNF封存在複合物內。相對於在未經治療老鼠中極低的含量，在經過治療之老鼠的血清中，有可檢測到的TNF含量。有趣的是，對依那西普而言，未清除之TNF複合物的含量，比在以英利昔單抗或D2E7治療之老鼠中的更高10-倍。已經在公開的動物模式和臨床研究中，注意到依那西普延遲的TNF清除。

D. 經過治療之老鼠的顯微分析

在十週治療之後，犧牲所有的動物。從每個治療組之兩隻老鼠中獲得右和左後肢。將肢體固定在10%中性緩衝的福馬林中，然後脫鈣。將得自每個肢體試樣的三個連續切

片放在玻片上，並將標有密碼的玻片送去給病理學家進行獨立的評估。

以蘇木素/曙紅將玻片染色。病理學家按照1-4之分數，針對血管化、炎症、軟骨和骨糜爛的嚴重性進行評分。在下文表2中出示結果

表2.在Tg197老鼠中，D2E7、英利昔單抗或依那西普防止關節炎之顯微症狀的約略ED₅₀ (毫克/公斤)值

	D2E7 ED ₅₀ ，毫克/公斤	英利昔單抗 ED ₅₀ ，毫克/公斤	依那西普 ED ₅₀ ，毫克/公斤
炎症	0.1	0.5	0.5
血管化	0.1	0.1	1<ED ₅₀ <5
軟骨糜爛	0.01<ED ₅₀ <0.1	0.1<ED ₅₀ <0.5	0.5
骨糜爛	0.01<ED ₅₀ <0.1	0.1<ED ₅₀ <0.5	0.5<ED ₅₀ <1

亦在表5中出示得自本實驗的結果。在圖5中，檢查得自每個肢體的三個玻片；因此，針對組織病理學，計算每隻老鼠6個玻片和每種治療組12個玻片的分數。對每個治療組，在圖表中指出組織病理學分數的平均值±標準偏差。大多數的病變與足踝關節有關，且均顯示是對稱的(即特定老鼠的左和右肢有類似的分數)。軟骨降解大部分起因於骨內膜的糜爛性病變，且通常比骨糜爛更不廣泛。炎症主要是單核細胞，有少數的PMNs，但沒有緻密的PMN位點。

主要是以關節炎關節中疾病活性的顯微症狀，而非按照關節炎分數所測量到之外部表現，來判定在三種抗-TNF製劑之間的差異。藉著0.5毫克/公斤劑量的D2E7，完全廢止了關節中的骨糜爛。為了達到相同的效果，需要高很多的

英利昔單抗或依那西普，5毫克/公斤。藉著0.1毫克/公斤劑量的D2E7，完全廢止了關節中的軟骨糜爛。為了達到相同的效果，需要高很多的英利昔單抗1毫克/公斤或依那西普5毫克/公斤。藉著0.5毫克/公斤劑量的D2E7，完全廢止了關節中的炎症。為了達到相同的效果，需要較高劑量的其他藥物：5毫克/公斤的英利昔單抗和10毫克/公斤的依那西普。藉著0.5毫克/公斤劑量的D2E7，完全廢止了關節中的血管化。為了達到相同的效果，需要高很多的依那西普劑量，5毫克/公斤。

在防止顯微關節損傷上，在D2E7、英利昔單抗和依那西普之間，有明顯的劑量-反應差別。而D2E7以0.5毫克/公斤之劑量，完全防止了骨糜爛、軟骨降解、炎症和血管化，而英利昔單抗和依那西普兩者則需要1或5毫克/公斤之劑量，才達到類似程度的效力。總而言之，在人類TNF基因轉殖的老鼠，Tg197中，D2E7比依那西普或英利昔單抗更有效地防止了多關節炎，尤其是在低劑量時。

相等物

熟諳此藝者將僅使用例行的實驗，認出或能夠探知許多與在本文中描述之本發明的特定具體實施例相當的相等物。企圖將這類相等物包含在下列的申請專利範圍內。將所有在本申請案中提及之參考文獻、專利和專利申請案的內容，以引用的方式併入本文中。將美國專利第6,090,382號和6,258,562 B1號，以及在美國專利申請案第09/540,018號和09/801,185號中的完整內容，全部以引用的方式併入本

文中。

【圖式簡單說明】

圖1顯示在接受不同劑量之D2E7的治療組中，每隻老鼠的關節炎分數。從1週齡開始，每週記錄關節炎分數，對於每個治療組，以圖表表示關節炎分數的平均值±標準偏差。治療組如下：對照組：11隻雌鼠，9隻雄鼠(n=20)；10毫克/公斤劑量組：2隻雌鼠，2隻雄鼠(n=4)；5毫克/公斤劑量組：6隻雌鼠，1隻雄鼠(n=7)；1毫克/公斤劑量組：5隻雌鼠，3隻雄鼠(n=8)；0.5毫克/公斤劑量組：3隻雌鼠，2隻雄鼠(n=5)；0.1毫克/公斤劑量組：3隻雌鼠，3隻雄鼠(n=6)；0.01毫克/公斤劑量組：4隻雌鼠，2隻雄鼠(n=6)；

圖2顯示在接受不同劑量之英利昔單抗(Remicade)的治療組中，每隻老鼠的關節炎分數。從1週齡開始，每週記錄關節炎分數，對於每個治療組，以圖表表示關節炎分數的平均值±標準偏差。治療組如下：對照組：11隻雌鼠，9隻雄鼠(n=20)；10毫克/公斤劑量組：4隻雌鼠，1隻雄鼠(n=5)；5毫克/公斤劑量組：3隻雌鼠，4隻雄鼠(n=7)；1毫克/公斤劑量組：6隻雌鼠，2隻雄鼠(n=8)；0.5毫克/公斤劑量組：4隻雌鼠，2隻雄鼠(n=6)；0.1毫克/公斤劑量組：1隻雌鼠，4隻雄鼠(n=5)；0.01毫克/公斤劑量組：2隻雌鼠，3隻雄鼠(n=5)；

圖3顯示在接受不同劑量之依那西普(Enbrel)的治療組中，每隻老鼠的關節炎分數。從1週齡開始，每週記錄關節炎分數，對於每個治療組，以圖表表示關節炎分數的平均

值±標準偏差。治療組如下：對照組：11隻雌鼠，9隻雄鼠 (n=20)；10毫克/公斤劑量組：3隻雌鼠，2隻雄鼠 (n=5)；5毫克/公斤劑量組：3隻雌鼠，3隻雄鼠 (n=6)；1毫克/公斤劑量組：5隻雌鼠，1隻雄鼠 (n=6)；0.5毫克/公斤劑量組：4隻雌鼠，3隻雄鼠 (n=7)；0.1毫克/公斤劑量組：2隻雌鼠，3隻雄鼠 (n=5)；0.01毫克/公斤劑量組：2隻雌鼠，4隻雄鼠 (n=6)；

圖4顯示在D2E7(左)、英利昔單抗(中)和依那西普(右)處理之十週齡的huTNF-Tg197老鼠中，最後的關節炎分數，該分數如下：

ED ₅₀ ，毫克/公斤	
D2E7	0.1 < ED ₅₀ < 0.5
英利昔單抗	0.1 < ED ₅₀ < 0.5
依那西普	0.5 < ED ₅₀ < 1

圖5A-D顯示從關節炎關節中取出之各種組織的組織病理學評估。5A：炎症；5B：軟骨糜爛；5C：血管化；及5D骨糜爛；及

圖6A、6B和6C顯示在D2E7(6A)、英利昔單抗(6B)和依那西普(6C)處理之huTNF-Tg197老鼠中的循環huTNF含量。

七、申請專利範圍：

1. 一種人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途，其係用以製備用於治療其TNF α 活性為致害者之炎症性腸道病症之藥物，其中該藥物係用於投予0.01-0.1毫克/公斤之低劑量之該人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。
2. 根據請求項1之用途，其中該人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分係以 1×10^{-8} M或更低之 K_d ，及 1×10^{-3} 秒 $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數，從人類TNF α 解離，而兩者均藉著表面等離子體激光共振判定，且於標準活體外L929測定中，以 1×10^{-7} M或更低的 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。
3. 根據請求項1之用途，其中該病症為克隆氏症。
4. 根據請求項1之用途，其中該病症為潰瘍性結腸炎。
5. 根據請求項1至4中任一項之用途，其中該抗TNF α 抗體或其抗原結合部分為D2E7。
6. 一種人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途，其係用以製備用於減輕與其TNF α 活性為致害者之炎症性腸道病症有關之症狀之藥物，其中該藥物係用於投予0.01-0.1毫克/公斤之低劑量之該人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。
7. 根據請求項6之用途，其中該人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分係以 1×10^{-8} M或更低之 K_d ，及 1×10^{-3} 秒 $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數，從人類TNF α 解離，而兩者均藉著表面等離子體激光共振判定，且於標準活體外L929測定中，以 1×10^{-7} M或更低的 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。

8. 根據請求項6之用途，其中該病症為克隆氏症。
9. 根據請求項6之用途，其中該病症為潰瘍性結腸炎。
10. 根據請求項6至9中任一項之用途，其中該抗TNF α 抗體或其抗原結合部分為D2E7。
11. 一種人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途，其係用以製備用於治療其TNF α 活性為致害者之克隆氏症之藥物，其中該藥物係用於投予0.01-0.1毫克/公斤之低劑量之該人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。
12. 根據請求項11之用途，其中該人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分係以 1×10^{-8} M或更低之 K_d ，及 1×10^{-3} 秒 $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數，從人類TNF α 解離，而兩者均藉著表面等離子體激光共振判定，且於標準活體外L929測定中，以 1×10^{-7} M或更低的IC $_{50}$ 中和人類TNF α 細胞毒性。
13. 根據請求項11之用途，其中該抗TNF α 抗體或其抗原結合部分為D2E7。
14. 一種人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途，其係用以製備用於減輕與克隆氏症有關之症狀之藥物，其中該人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分係呈適於以0.01-0.1毫克/公斤之低劑量投予至患者之形式，且以 1×10^{-8} M或更低之 K_d ，及 1×10^{-3} 秒 $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數，從人類TNF α 解離，而兩者均藉著表面等離子體激光共振判定，且於標準活體外L929測定中，以 1×10^{-7} M或更低的IC $_{50}$ 中和人類TNF α 細胞毒性。
15. 根據請求項14之用途，其中該抗TNF α 抗體或其抗原結合

部分為D2E7。

16. 一種人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途，其係用以製備用於治療其TNF α 活性為致害者之潰瘍性結腸炎之藥物，其中該藥物係用於投予0.01-0.1毫克/公斤之低劑量之該人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。
17. 根據請求項16之用途，其中該人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分係以 1×10^{-8} M或更低之 K_d ，及 1×10^{-3} 秒 $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數，從人類TNF α 解離，而兩者均藉著表面等離子體激光共振判定，且於標準活體外L929測定中，以 1×10^{-7} M或更低的IC $_{50}$ 中和人類TNF α 細胞毒性。
18. 根據請求項16之用途，其中該抗TNF α 抗體或其抗原結合部分為D2E7。
19. 一種人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途，其係用以製備用於減輕與潰瘍性結腸炎有關之症狀之藥物，其中該人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分係呈適於以0.01-0.1毫克/公斤之低劑量投予至患者之形式，且以 1×10^{-8} M或更低之 K_d ，及 1×10^{-3} 秒 $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數，從人類TNF α 解離，而兩者均藉著表面等離子體激光共振判定，且於標準活體外L929測定中，以 1×10^{-7} M或更低的IC $_{50}$ 中和人類TNF α 細胞毒性。
20. 根據請求項19之用途，其中該抗TNF α 抗體或其抗原結合部分為D2E7。

八、圖式：

公告本

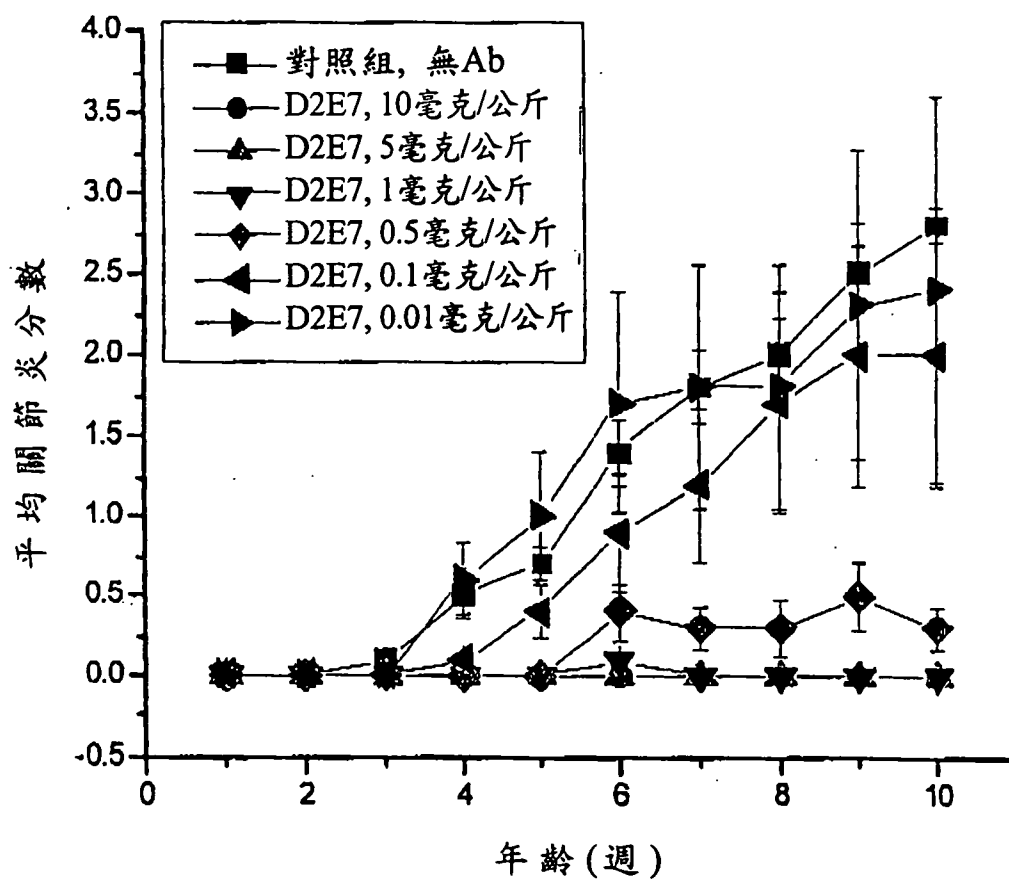


圖 1

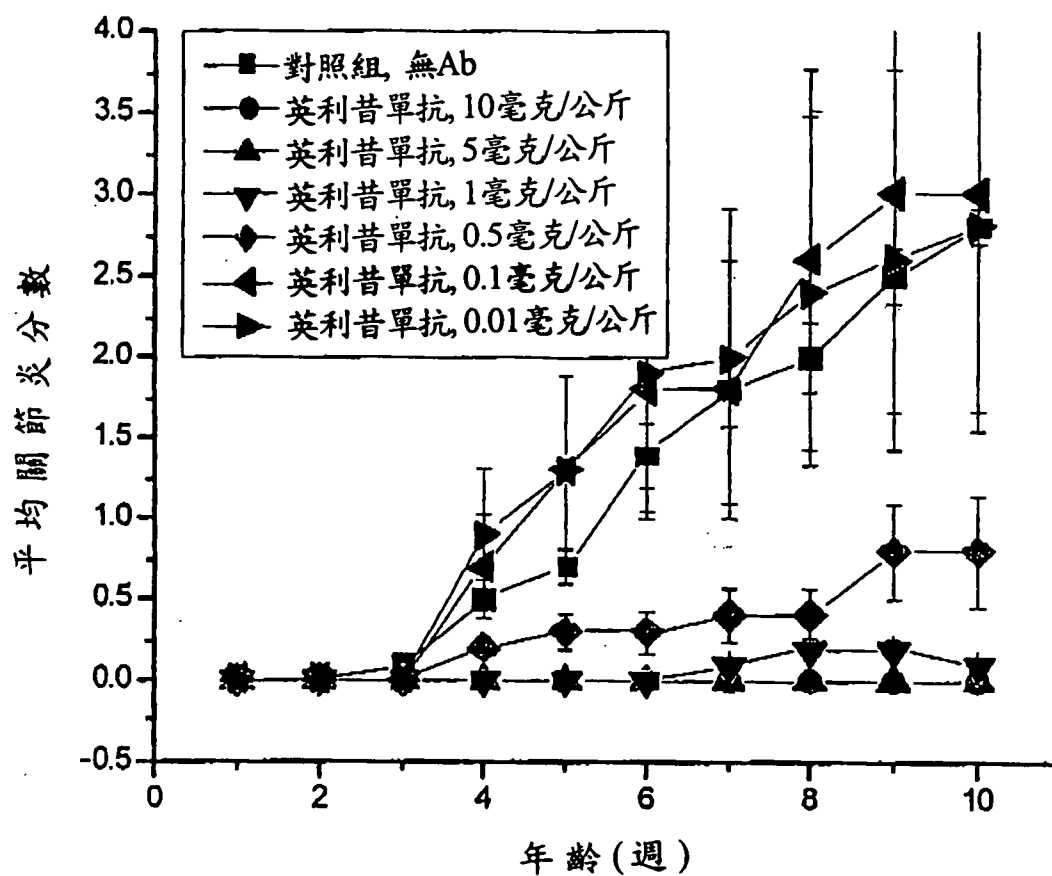


圖 2

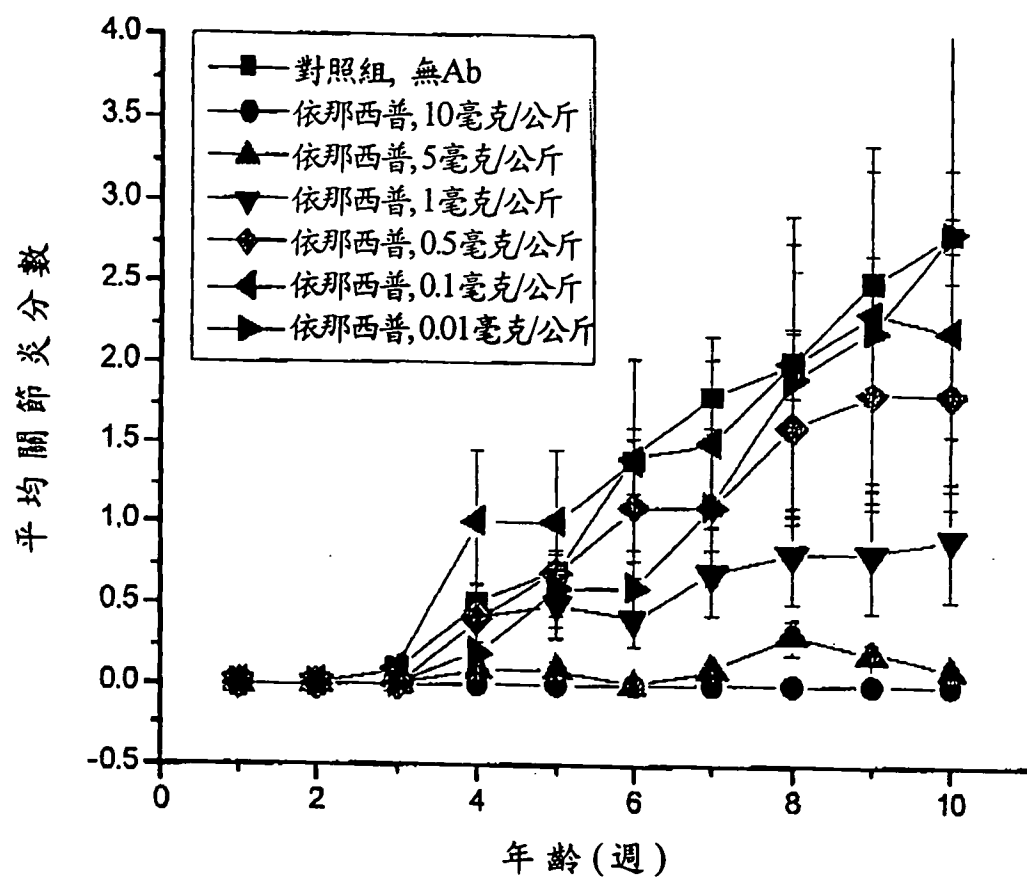


圖 3

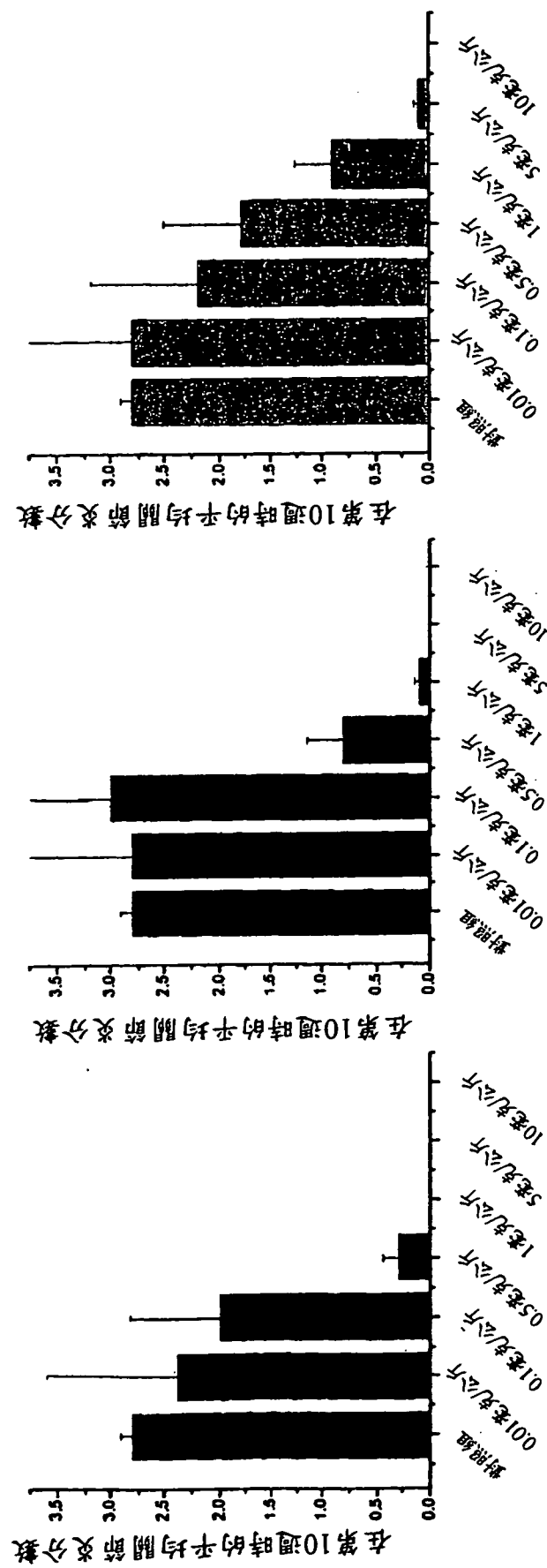


圖4

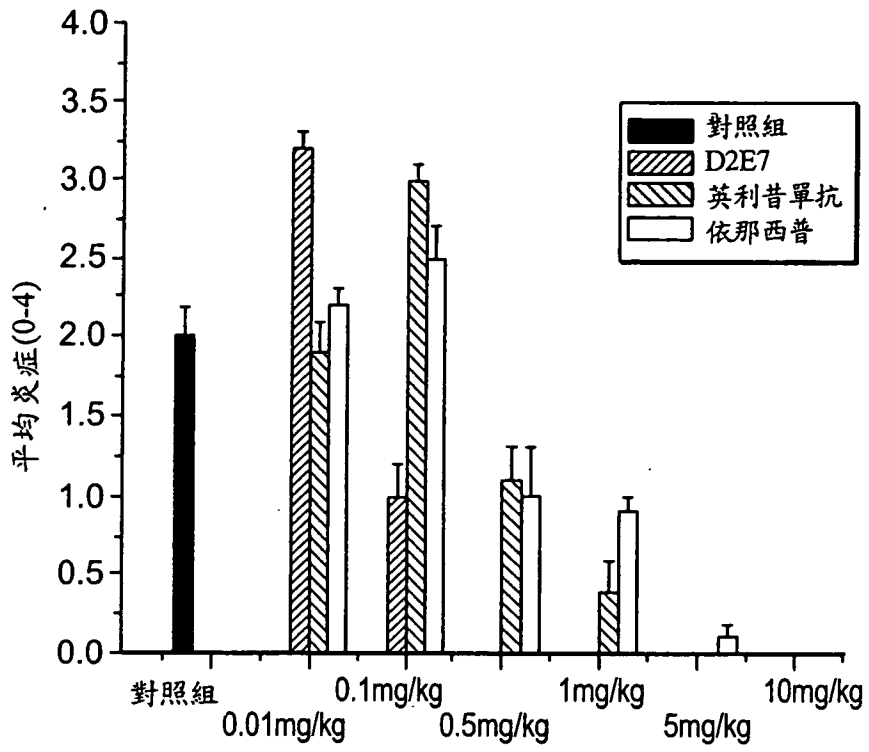


圖 5A

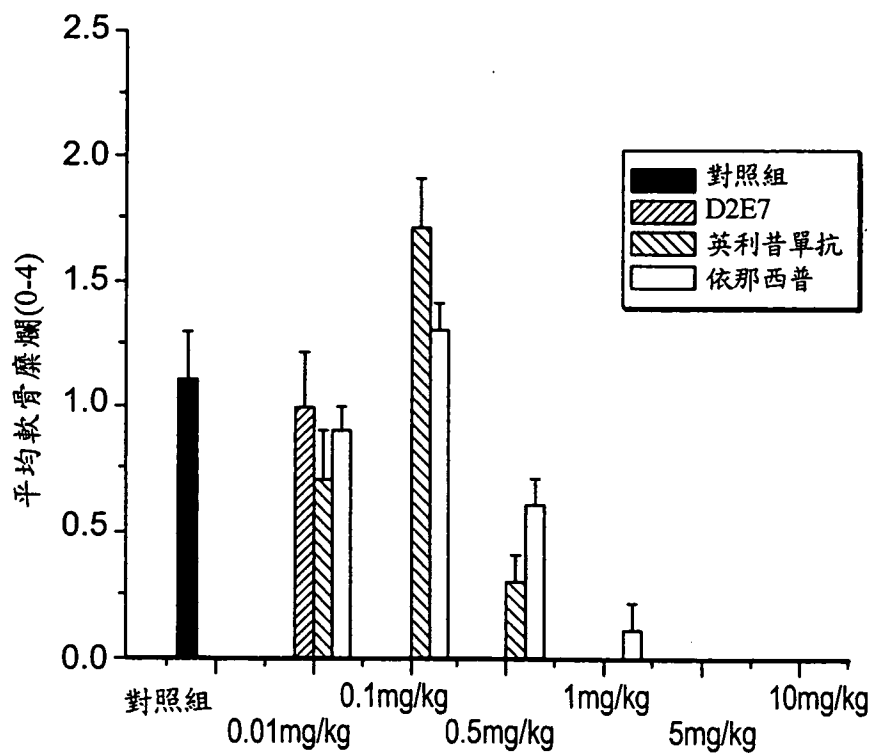


圖 5B

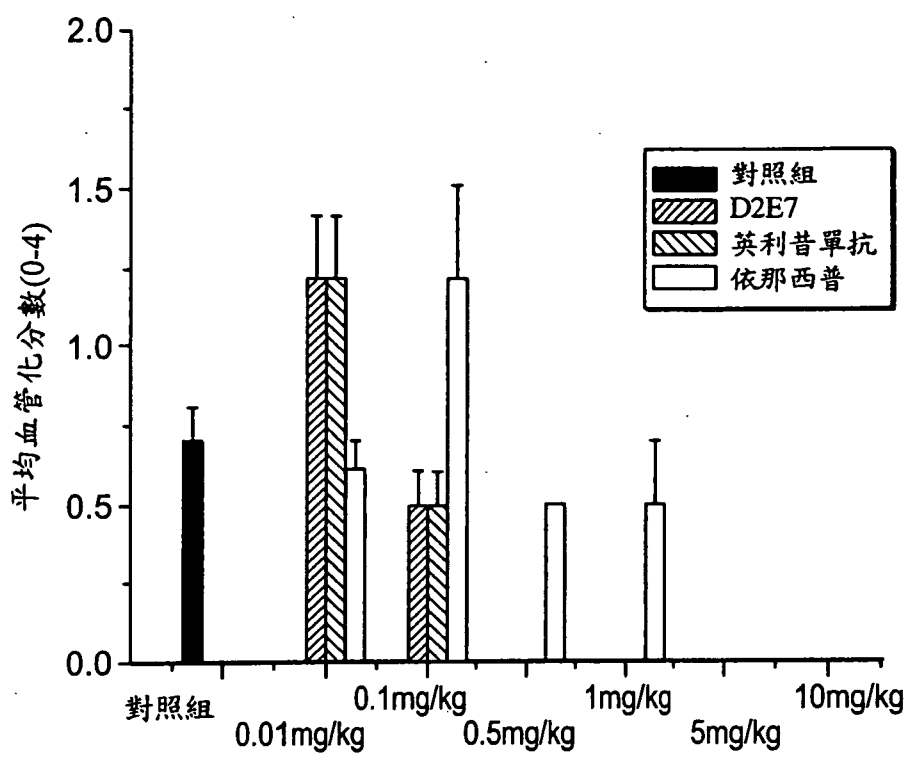


圖 5C

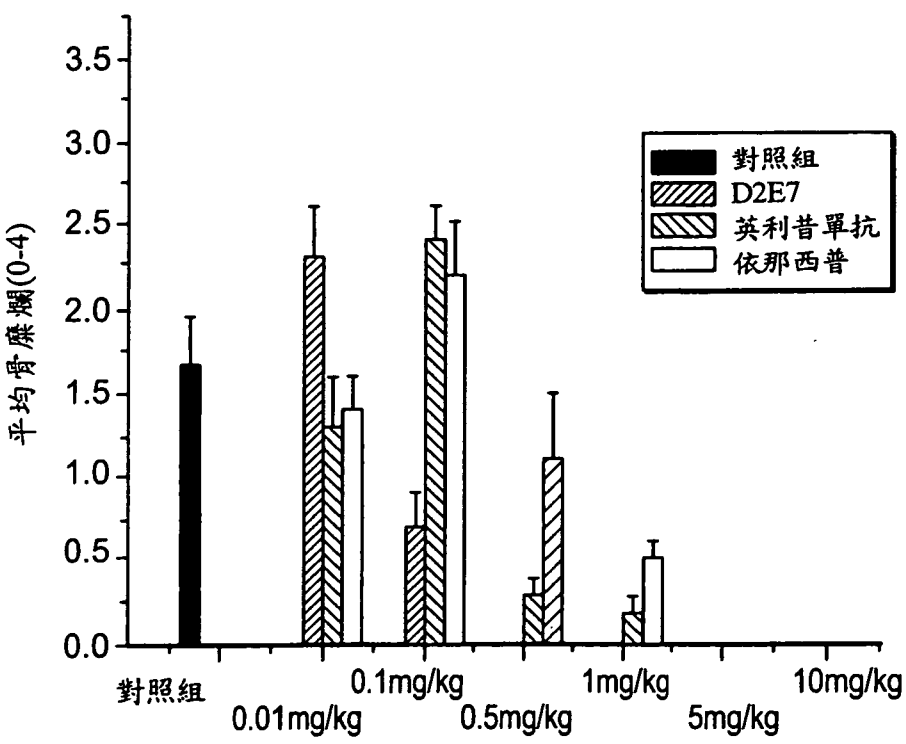


圖 5D

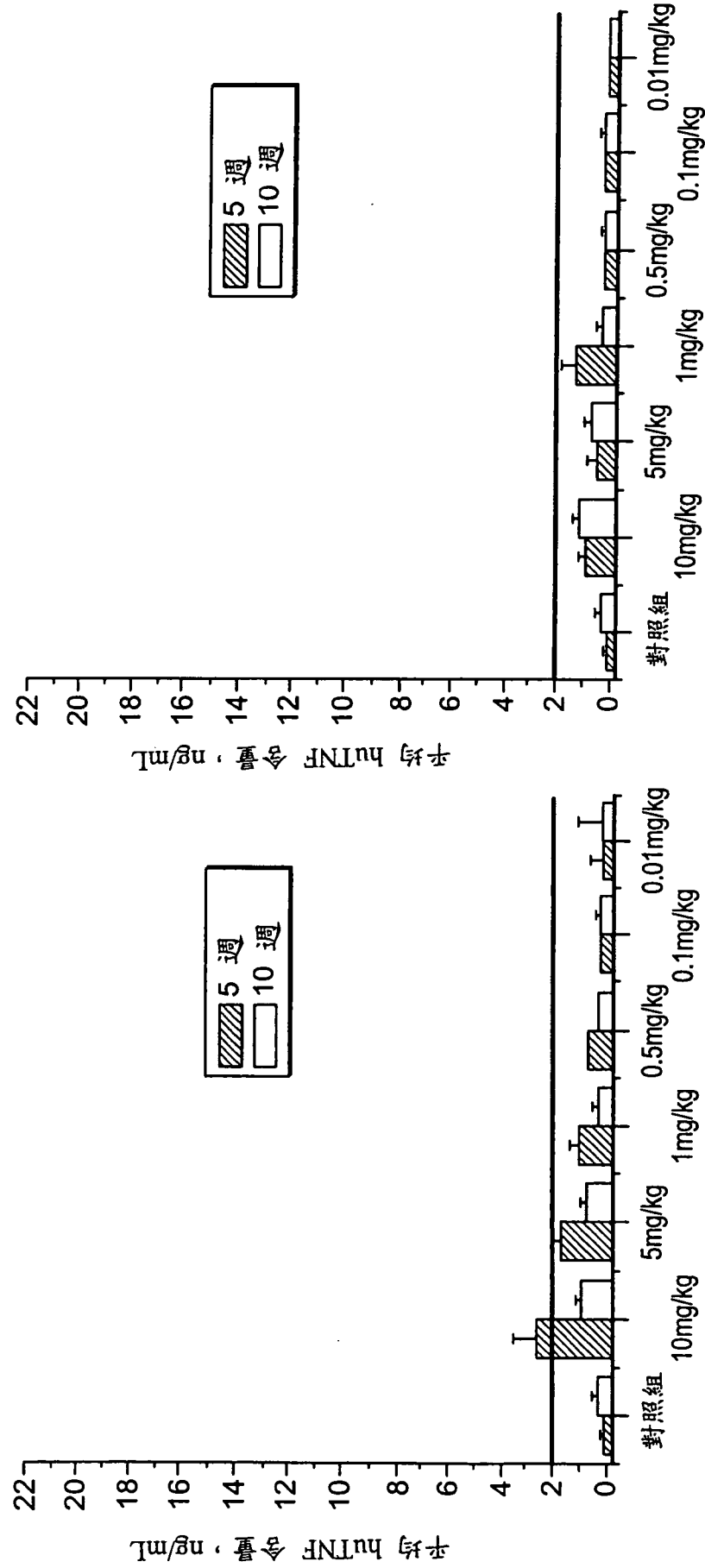


圖 6B

圖 6A

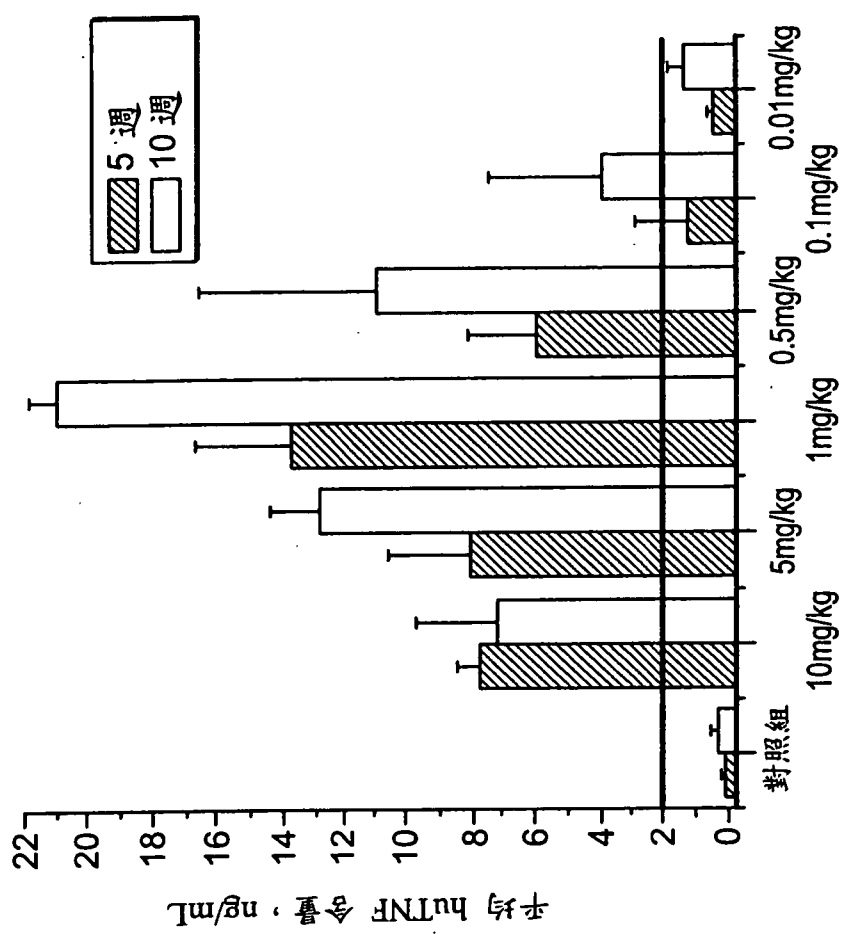


圖 6C