



(21) 申請案號：099128705

(22) 申請日：中華民國 95 (2006) 年 05 月 16 日

(51) Int. Cl. : C07K16/24 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

(30) 優先權：2005/05/16 美國

60/681,645

(71) 申請人：亞培生物科技公司 (百慕達) ABBOTT BIOTECHNOLOGY LTD. (BM)
百慕達(72) 發明人：霍夫曼 蕾貝卡 S HOFFMAN, REBECCA S. (US) ; 韋伯格 馬克 WEINBERG,
MARK (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 6509015A

US 6509015B2

Ogilvie, A.L.J .Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor-[alpha] antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. British Journal of Dermatology. 144(3):587-589, March 2001

審查人員：顏逸瑜

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：5 共 0 頁

(54) 名稱

TNF α 抑制劑於治療侵蝕型多發性關節炎之用途USE OF TNF α INHIBITOR FOR TREATMENT OF EROSIIVE POLYARTHRITIS

(57) 摘要

本發明描述治療侵蝕型多發性關節炎之方法，其包含投與 TNF α 抗體或其抗原結合部分。本發明亦描述一種測試 TNF α 抗體或其抗原結合部分治療侵蝕型多發性關節炎之功效的方法。

The invention describes methods of treating erosive polyarthritis comprising administering a TNF α antibody, or antigen-binding portion thereof. The invention also describes a method for testing the efficacy of a TNF α antibody, or antigen-binding portion thereof, for the treatment of erosive polyarthritis.

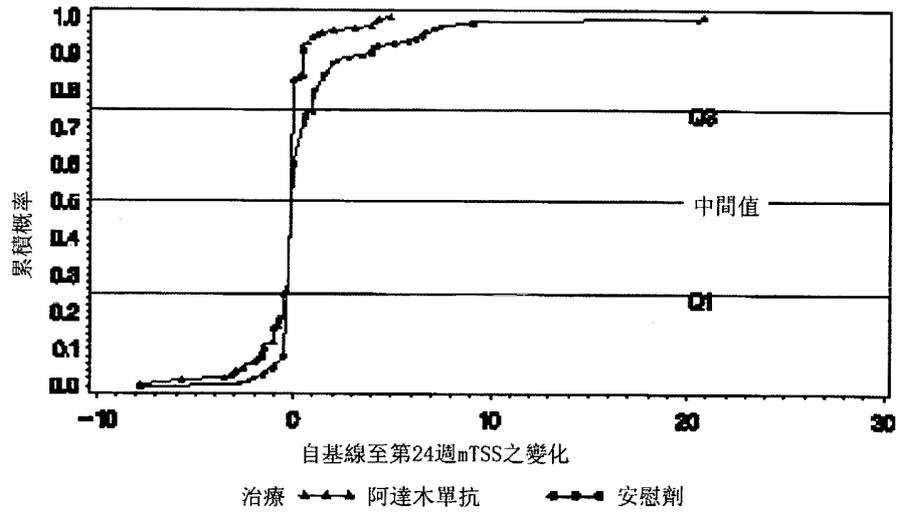


圖2

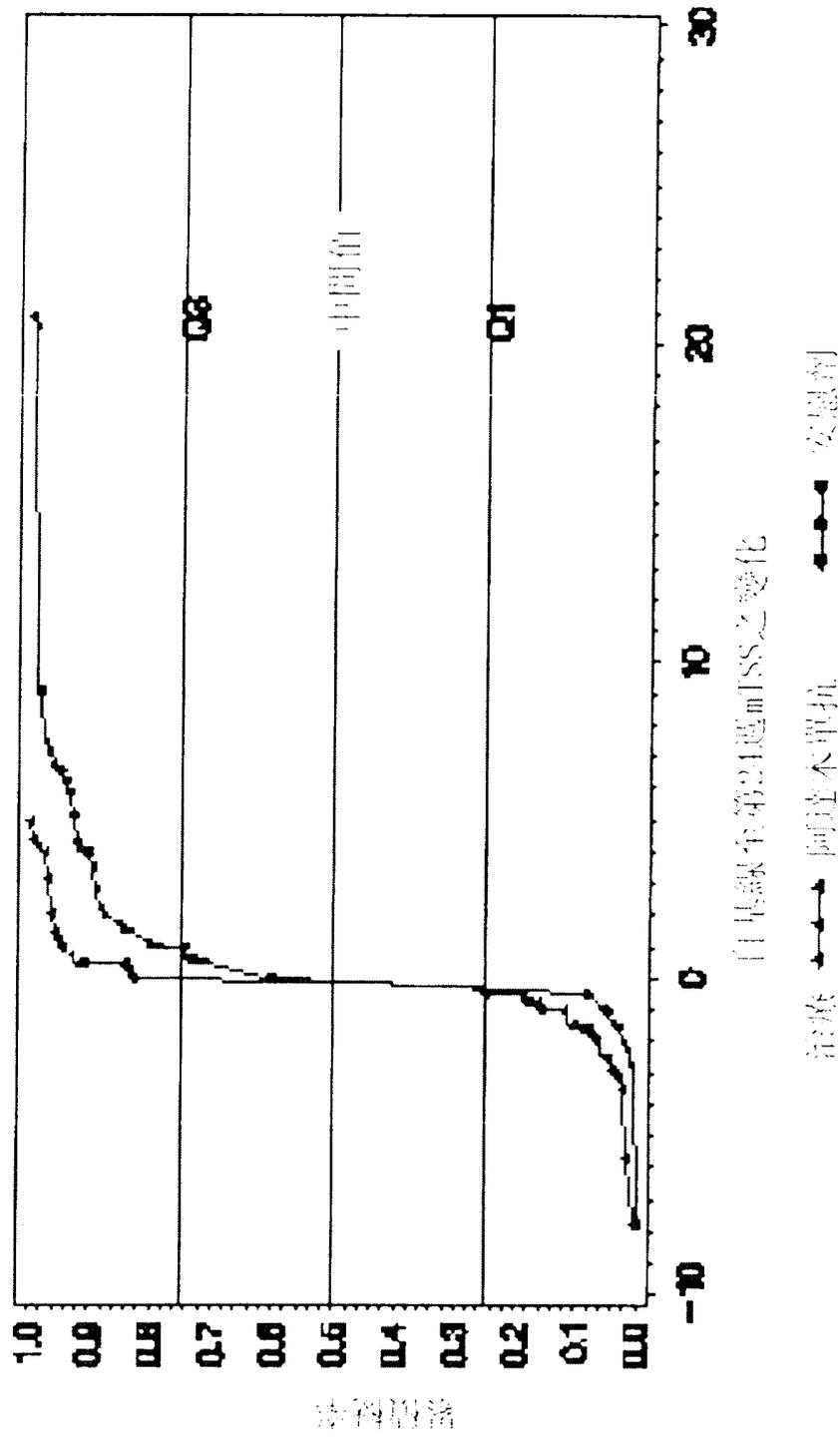


圖2

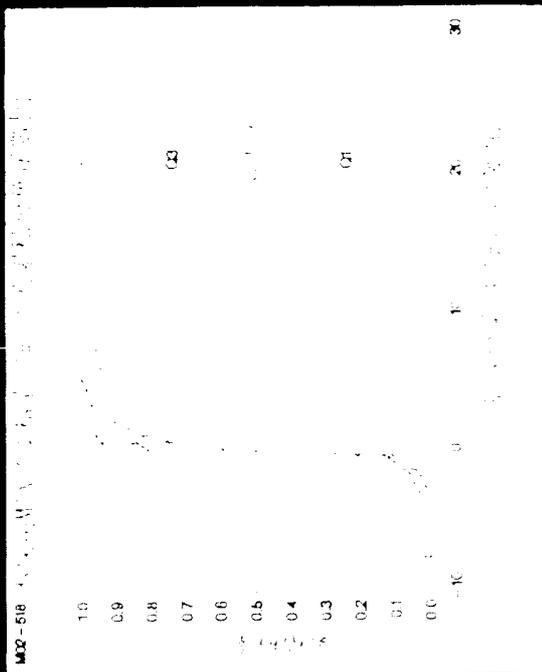
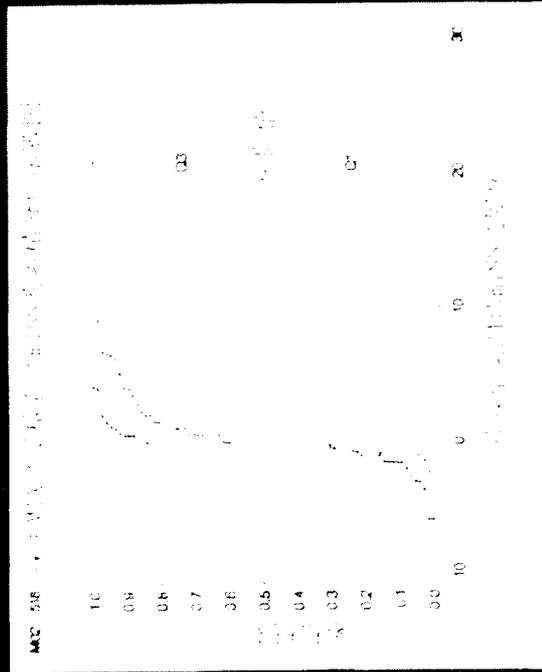


圖3a: 採用圖x之受檢者 圖3b: 不採用圖x之受檢者

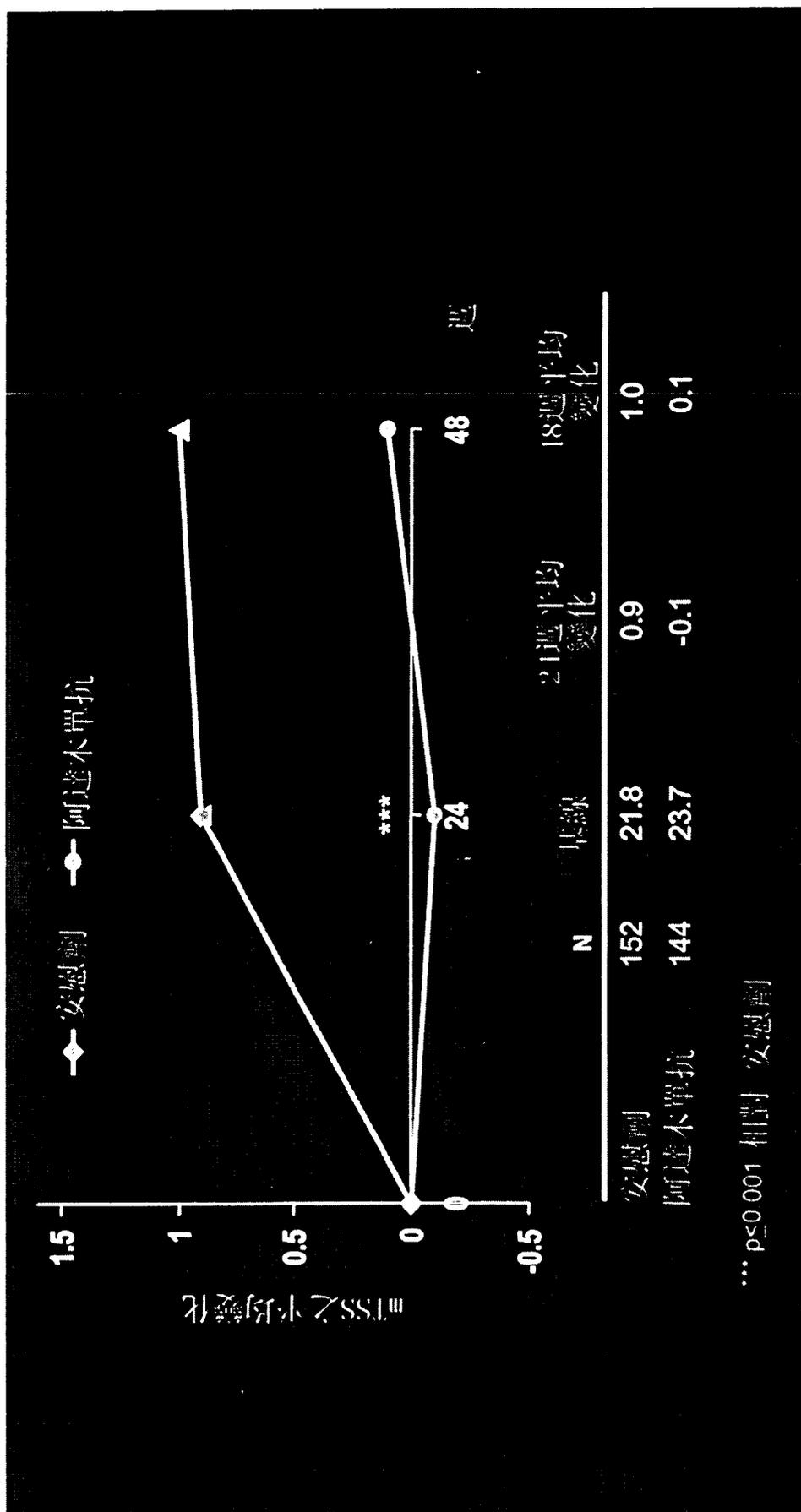


圖4

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於TNF α 抑制劑於治療侵蝕型多發性關節炎之用途。

【先前技術】

多發性關節炎可為侵蝕型或糜爛型(erosive)；或非侵蝕型或非糜爛型(non-erosive)的。在侵蝕型形式中，基本疾病過程侵蝕軟骨；在非侵蝕型形式中，軟骨不受影響。侵蝕型多發性關節炎為關節之發炎性疾病，其導致受影響關節內組織毀壞及侵蝕。侵蝕型多發性關節炎發生於許多患有包括牛皮癬性關節炎、脊椎關節炎症(諸如僵直性脊椎炎及幼年型類風濕性關節炎)發炎性病症之患者中。表現為侵蝕型多發性關節炎之病症的許多當前治療未能集中於減少關節疾病之放射線擴展(radiographic progression)。

【發明內容】

需要採用安全且有效之方式治療侵蝕型多發性關節炎。儘管諸如投與DMARD之侵蝕型多發性關節炎之習知治療可延緩疾病擴展，然而習知治療見效緩慢，可隨時間失去功效，且可與潛在嚴重毒性作用相關。本發明提供一種安全且有效治療侵蝕型多發性關節炎及減緩節疾病擴展的方法。

本發明包括治療侵蝕型多發性關節炎之方法，其包含投與TNF抑制劑。本發明亦提供一種治療患有侵蝕型多發性關節炎之人類受檢者之方法，其包含將抗TNF α 抗體投與

至該受檢者從而治療侵蝕型多發性關節炎。本發明亦包括包含TNF α 抑制劑之套組及製造物品。

在一實施例中，TNF α 抑制劑係選自由以下各物組成之群：抗TNF α 抗體或其抗原結合部分、TNF融合蛋白或重組TNF結合蛋白。在一實施例中，該TNF融合蛋白為依那西普(etanercept)。在另一實施例中，該抗TNF α 抗體或其抗原結合部分係選自由人源化抗體、嵌合抗體及多價抗體組成之群。在一實施例中，該抗TNF α 抗體或其抗原結合部分為英利昔單抗(infliximab)、格裏木單抗(golimumab)或阿達木單抗(adalimumab)。在另一實施例中，該抗TNF α 抗體或其抗原結合部分為人類抗體。

本發明提供一種治療患有侵蝕型多發性關節炎之人類受檢者之方法，其包含將TNF α 抗體或其抗原結合部分投與至該受檢者從而治療侵蝕型多發性關節炎。

在一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分係選自由人源化抗體、嵌合抗體及多價抗體組成之群的抗體。在另一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分為英利昔單抗或格裏木單抗。

在一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分為人類抗體。在一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分以藉由表面電漿共振測定之 1×10^{-8} M或更低之 K_d 與 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數自人類TNF α 解離，並在標準活體外L929分析中以 1×10^{-7} M或更低之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。在另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分具有

以下特徵：

a)以如藉由表面電漿共振測定之 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數自人類TNF α 解離；

b)具有一輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或在位置1、4、5、7或8處藉由單一丙胺酸取代或在位置1、3、4、6、7、8及/或9處藉由1至5個保守胺基酸取代而自SEQ ID NO: 3修飾之胺基酸序列；

c)具有一重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列或在位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處藉由單一丙胺酸取代或在位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12處藉由1至5個保守胺基酸取代而自SEQ ID NO: 4修飾之胺基酸序列。

在另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分包含一輕鏈可變區(LCVR)，其具有一包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或在位置1、4、5、7或8處藉由單一丙胺酸取代而自SEQ ID NO: 3修飾之胺基酸序列的CDR3域；且包含一重鏈可變區(HCVR)，其具有一包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列或在位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處藉由單一丙胺酸取代而自SEQ ID NO: 4修飾之胺基酸序列的CDR3域。在另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分包含一包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)及一包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)。在一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分為阿達木單抗。

在一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分以兩週一次之給藥方式投與至受檢者。

在一實施例中，該受檢者患有TNF α 活性為有害之病症。在一實施例中，該TNF α 活性為有害之病症係選自由牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎及幼年型類風濕性關節炎組成之群。在另一實施例中，該TNF α 活性為有害之病症為牛皮癬性關節炎。在另一實施例中，該TNF α 活性為有害之病症為類風濕性關節炎。

在一實施例中，本發明包括進一步包含將額外治療劑投與至受檢者。在一實施例中，該額外治療劑為甲胺喋呤(methotrexate)。在另一實施例中，該額外治療劑為改變病情抗類風濕藥物(DMARD)或非類固醇抗發炎藥物(NSAID)或類固醇或其任意組合。

本發明包括一種測試TNF α 抗體或其抗原結合部分降低與侵蝕型多發性關節炎相關之關節疾病之放射線擴展之功效的方法。在一實施例中，測試TNF α 抗體或其抗原結合部分之功效的方法包含：使用患有與侵蝕型多發性關節炎相關之關節疾病之患者群體的經修改總間隙分值(modified Total Sharp Score)(mTSS)及投與TNF α 抗體或其抗原結合部分之後患者群體的mTSS來測定TNF α 抗體或其抗原結合部分的功效，其中mTSS不變或降低表示TNF α 抗體或其抗原結合部分有效降低與侵蝕型多發性關節炎相關之關節疾病之放射線擴展。在一實施例中，mTSS降低約-0.2。

在一實施例中，該患者群體亦患有TNF α 活性為有害之

病症。在一實施例中，該TNF α 活性為有害之病症係選自由牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎及幼年型類風濕性關節炎組成之群。

在一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分係選自由人源化抗體、嵌合抗體及多價抗體組成之群的抗體。在一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分為英利昔單抗或格裏木單抗。在另一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分為人類抗體。在一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分以藉由表面電漿共振測定之 1×10^{-8} M或更低之 K_d 與 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數自人類TNF α 解離，並在標準活體外L929分析中以 1×10^{-7} M或更低之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。

在另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分具有以下特徵：

a)以如藉由表面電漿共振測定之 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數自人類TNF α 解離；

b)具有一輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或在位置1、4、5、7或8處藉由單一丙胺酸取代或在位置1、3、4、6、7、8及/或9處藉由1至5個保守胺基酸取代而自SEQ ID NO: 3修飾之胺基酸序列；

c)具有一重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列或在位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處藉由單一丙胺酸取代或在位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12處藉由1至5個保守胺基酸取代而自SEQ ID NO: 4修飾之胺

基酸序列。在另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分包含一輕鏈可變區(LCVR)，其具有一包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或在位置1、4、5、7或8處藉由單一丙胺酸取代而自SEQ ID NO: 3修飾之胺基酸序列的CDR3域；且包含一重鏈可變區(HCVR)，其具有一包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列或在位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處藉由單一丙胺酸取代而自SEQ ID NO: 4修飾之胺基酸序列的CDR3域。

在另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分包含一包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)及一包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)。在本發明之另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分為阿達木單抗。

在本發明之一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分以兩週一次之給藥方式投與至受檢者。在一實施例中，該抗體或其抗原結合部分與包括(例如)甲胺喋呤之額外治療劑組合投藥。

本發明描述一種監測TNF α 抗體或其抗原結合部分治療人類受檢者之侵蝕型多發性關節炎之有效性的方法，其包含使用患有侵蝕型多發性關節炎之患者群體之總間隙分值(mTSS)基線及投與TNF α 抗體或其抗原結合部分之後患者群體之mTSS來測定TNF α 抗體或其抗原結合部分之有效性，其中選自由約9-27%的患者群體mTSS減少；約65-73%的患者群體mTSS不變；及約9-28%的患者群體mTSS增加

組成之群的結果表明，該TNF α 抗體或其抗原結合部分在治療侵蝕型多發性關節炎中有效。

在本發明之一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分係選自由人源化抗體、嵌合抗體及多價抗體組成之群的抗體。在一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分為英利昔單抗或格裏木單抗。在另一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分為人類抗體。

在另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分以藉由表面電漿共振測定之 1×10^{-8} M或更低之 K_d 與 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數自人類TNF α 解離，並在標準活體外L929分析中以 1×10^{-7} M或更低之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。在另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分為阿達木單抗。

本發明亦包括一種測試TNF α 抗體或其抗原結合部分用以治療與牛皮癬性關節炎相關之侵蝕型多發性關節炎之功效的方法，其包含使用患有侵蝕型多發性關節炎之患者群體之經修改總間隙分值(mTSS)基線及牛皮癬面積及嚴重度指數(PASI)分值基線或ACR分值基線與投與TNF α 抗體或其抗原結合部分之後患者群體之mTSS及PASI或ACR分值相比較來測定TNF α 抗體或其抗原結合部分的功效，其中mTSS不變或降低及在至少約57%的患者群體中達成ACR20反應或在至少約75%的患者群體中達成PASI 50反應表明該TNF α 抗體或其抗原結合部分在治療與牛皮癬性關節炎相關之侵蝕型多發性關節炎中有效。在一實施例中，ACR50

反應在至少約39%的患者群體中達成。在另一實施例中，ACR70反應在至少約23%的患者群體中達成。在另一實施例中，PASI75反應在至少約59%的患者群體中達成。在另一實施例中，PASI90反應在至少約42%的患者群體中達成。在一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分為阿達木單抗。

本發明描述一種治療侵蝕型多發性關節炎之方法，其包含以兩週一次之給藥方式將阿達木單抗投與至患有侵蝕型多發性關節炎之受檢者。在一實施例中，阿達木單抗之劑量為約40 mg。

本發明亦包括一種套組，其包含包含TNF α 抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物及用於投與該供治療侵蝕型多發性關節炎用之醫藥組合物的用法說明。在一實施例中，該醫藥組合物包含TNF α 抗體或其抗原結合部分阿達木單抗。在一實施例中，醫藥組合物包含約40 mg阿達木單抗。在另一實施例中，該套組進一步包含額外治療劑。在一實施例中，該額外治療劑為甲胺喋呤。

本發明描述一種製造物品，其包含封裝材料、TNF α 抗體或其抗原結合部分及封裝材料內所含之說明該TNF α 抗體或其抗原結合部分可用於治療侵蝕型多發性關節炎之標籤或包裝插頁。

本發明亦包括一種製造物品，其包含封裝材料、TNF α 抗體或其抗原結合部分及封裝材料內所含之說明該TNF α

抗體或其抗原結合部分可用於抑制關節疾病之放射線擴展之標籤或包裝插頁。

在一實施例中，該製造物品包含選自由人源化抗體、嵌合抗體及多價抗體組成之群的抗體。

在一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分為英利昔單抗或格裏木單抗。在另一實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合部分為人類抗體。在一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分以藉由表面電漿共振測定之 1×10^{-8} M或更低之 K_d 與 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數自人類TNF α 解離，並在標準活體外L929分析中以 1×10^{-7} M或更低之IC $_{50}$ 中和人類TNF α 細胞毒性。在另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分為阿達木單抗。

【實施方式】

I. 定義

為使本發明更易於理解首先定義某些術語。

如本文中所使用之術語"人類TNF α "(本文中縮寫為hTNF α 或簡寫為hTNF)係指以17 kD分泌形式及26 kD膜相關形式存在之人類細胞激素，其生物活性形式由非共價結合之17 kD分子之三聚體組成。hTNF α 之結構進一步描述於(例如)Pennica, D.等人(1984) *Nature* 312:724-729; Davis, J.M.等人(1987) *Biochemistry* 26:1322-1326; 及 Jones, E.Y.等人(1989) *Nature* 338:225-228中。術語人類TNF α 意欲包括重組人類TNF α (rhTNF α)，其可藉由標準重組表現方法製備或商業購買(R & D Systems，目錄第210-

TA號，Minneapolis, MN)。TNF α 亦稱作TNF。

術語"TNF α 抑制劑"係指干擾TNF α 活性之藥劑。該術語亦包括本文中所述之各抗TNF α 人類抗體及抗體部分以及美國專利第6,090,382號、第6,258,562號、第6,509,015號及美國專利申請案序號09/801185及10/302356中所述之彼等抗TNF α 人類抗體及抗體部分。在一實施例中，用於本發明之TNF α 抑制劑為抗TNF α 抗體或其片段，其包括英利昔單抗(Remicade[®], Johnson and Johnson；描述於美國專利第5,656,272號中，該案以引用的方式併入本文中)、CDP571(人源化單株抗TNF α IgG4抗體)、CDP 870(人源化單株抗TNF α 抗體片段)、抗TNF dAb(Peptech)、CNTO 148(格裏木單抗；Medarex and Centocor，參見WO 02/12502)及阿達木單抗(Humira[®] Abbott Laboratories，人類抗TNF mAb，美國6,090,382中描述為D2E7)。在另一實施例中，該TNF α 抑制劑為TNF融合蛋白，例如依那西普(Enbrel[®], Amgen；描述於WO 91/03553及WO 09/406476中，該案以引用的方式併入本文中)。在另一實施例中，該TNF α 抑制劑為重組TNF結合蛋白(r-TBP-I)(Serono)。

如本文中所使用之術語"抗體"意指包含4條多肽鏈(藉由二硫鍵相互連接之2條重(H)鏈及2條輕(L)鏈)之免疫球蛋白分子。各重鏈包含一重鏈可變區(本文中縮寫為HCVR或VH)及一重鏈恆定區。該重鏈恆定區包含3個域(CH1、CH2及CH3)。各輕鏈包含一輕鏈可變區(本文中縮寫為LCVR或VL)及一輕鏈恆定區。該輕鏈恆定區包含1個域CL。VH及

VL區可進一步再分為高變異區，稱作互補判定區(CDR)，其中散佈更保守之區，稱作構架區(FR)。VH及VL各包含3個CDR及4個FR，按以下次序自胺基末端至羧基末端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。本發明之抗體進一步詳細描述於美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號中，各案之全文均以引用的方式併入本文中。

如本文中所使用之術語抗體之"抗原結合部分"(或簡稱為"抗體部分")係指保持特異性結合至抗原(例如hTNF α)之能力之抗體之一或多個片段。已顯示抗體之抗原結合功能可藉由全長抗體之片段執行。術語抗體之"抗原結合部分"內包含之結合片段的實例包括(i)Fab片段，由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段；(ii)F(ab')₂片段，包含在鉸鏈區藉由二硫橋連接之2個Fab片段的二價片段；(iii)由VH及CH1域組成之Fd片段；(iv)由抗體之單臂VL域及VH域組成的Fv片段，(v)dAb片段(Ward等人(1989) *Nature* 341:544-546)，其由VH域組成；及(vi)分離之互補判定區(CDR)。此外，儘管Fv片段之2個域(VL及VH)藉由各自基因編碼，但是其可使用重組方法藉由能使其成為單一蛋白鏈之合成連接子連接，其中VL及VH區成對以形成單價分子(稱為單鏈Fv(scFv)；參見例如Bird等人(1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。該單鏈抗體亦意欲包含於術語抗體之"抗原結合部分"中。亦包含單鏈抗體之其他形式，諸如雙功

能抗體。雙功能抗體為二價、雙重特異性抗體，其中VH及VL域表現於單一多肽鏈上，但使用太短而不能使其在相同鏈上之兩個域之間成對的连接子，因此使該等域與另一鏈之互補域成對並形成兩個抗原結合位點(參見例如Holliger等人(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448；Poljak等人(1994) *Structure* 2:1121-1123)。本發明之抗體部分進一步詳細描述於美國專利第6,090,382號、第6,258,562號、第6,509,015號中，各案之全文以引用的方式併入本文中。

結合片段係藉由重組DNA技術或藉由完整免疫球蛋白之酶或化學裂解而產生。結合片段包括Fab、Fab'、F(ab')₂、Fabc、Fv、單鏈及單鏈抗體。除了"雙重特異性"或"雙功能"免疫球蛋白或抗體之外，應瞭解免疫球蛋白或抗體其各結合位點相同。"雙重特異性"或"雙功能"抗體為具有2對不同重/輕鏈對及2個不同結合位點之人工雜交抗體。雙重特異性抗體可藉由包括融合雜交瘤或連接Fab'片段之多種方法而產生。參見(例如)Songsivilai & Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321 (1990)；Kostelny等人，*J. Immunol.* 148, 1547-1553 (1992)。

如本文中所使用之"保守胺基酸取代"為一胺基酸殘基經由具有類似側鏈之另一胺基酸殘基取代。具有類似側鏈之胺基酸殘基家族已在先前技術中定義，該等側鏈包括鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電之極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯

胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、酰胺酸、酪胺酸、半光胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、 β -分枝側鏈(例如酰胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。

如本文中所使用之術語"人類抗體"意欲包括具有自人類生殖系免疫球蛋白序列衍生之可變區及恆定區的抗體。例如在CDR中且尤其在CDR3中，本發明之人類抗體可包括並非藉由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或特定位點突變或藉由活體內體細胞突變引起之突變)。然而，如本文中所使用之術語"人類抗體"並非意欲包括其中自諸如小鼠之另一哺乳物種之生殖系衍生之CDR序列已被移植於人類構架序列上之抗體。

如本文中所使用之術語"重組人類抗體"意欲包括藉由重組方式製備、表現、創造或分離之所有人類抗體，諸如使用轉染至宿主細胞(以下進一步描述)內之重組表現載體表現之抗體；自重組、組合人類抗體庫(以下進一步描述)分離之抗體；自對於人類免疫球蛋白基因而言為轉基因之動物(例如小鼠)分離之抗體(參見例如Taylor等人(1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287)；或藉由包含拼接人類免疫球蛋白基因序列至其他DNA序列之任意其他方式製備、表現、創造或分離之抗體。該等重組人類抗體具有自人類生殖系免疫球蛋白序列衍生之可變區及恆定區。然而，在某些實施例中，該等重組人類抗體經受活體外突變(或當使用對於人

類Ig序列而言為轉基因之動物時之活體內體細胞突變)，且因此重組抗體之VH及VL區的胺基酸序列為當衍生自人類生殖系VH及VL序列且與人類生殖系VH及VL序列相關時可並非活體內天然存在於人類抗體生殖系所有組成部分內之序列。

如本文中所使用之"經分離抗體"意指大體上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(例如特異性結合hTNF α 之經分離抗體大體上不含特異性結合除hTNF α 之外之抗原的抗體)。然而，特異性結合hTNF α 之經分離抗體可對諸如來自其他物種(以下進一步詳細描述)之TNF α 分子之其他抗原具有交叉反應性。此外，經分離抗體可大體上不含其他細胞物質及/或化學物質。

如本文中所使用之"中和抗體"(或"中和hTNF α 活性之抗體")意指其與hTNF α 結合導致hTNF α 之生物活性受抑制之抗體。此hTNF α 之生物活性的抑制可藉由量測一或多種hTNF α 生物活性指標(諸如hTNF α 誘導之細胞毒性(活體外或活體內)、hTNF α 誘導之細胞活化及hTNF α 對hTNF α 受體之結合)而評估。該等hTNF α 生物活性指標可藉由一或多種此項技術中已知之若干活體外或活體內標準分析進行評估(參見美國專利第6,090,382號)。較佳地，抗體中和hTNF α 活性之能力係藉由抑制hTNF α 誘導之L929細胞的細胞毒性而評估。作為hTNF α 活性之額外或替代性參數，可評估作為hTNF α 誘導之細胞活化之量測的抗體抑制hTNF α 誘導之ELAM-1在HUVEC上表現之能力。

如本文中所使用之術語"表面電漿共振"係指例如使用 BIAcore 系統 (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, NJ) 藉由偵測生物感應器基質內蛋白質濃度改變從而分析實時生物特異性相互作用的光學現象。進一步描述參見美國專利第 6,258,562 號之實例 1 及 Jönsson 等人 (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19 ; Jönsson 等人 (1991) *Biotechniques* 11:620-627 ; Johnson 等人 (1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125 及 Johnson 等人 (1991) *Anal. Biochem.* 198:268。

如本文中所使用之術語 " K_{off} " 意指抗體自抗體/抗原複合物解離之脫離速率常數。

如本文中所使用之術語 " K_d " 意指特異性抗體-抗原相互作用之解離常數。

如本文中所使用之術語 " IC_{50} " 意指抑制所關注生物端點 (例如中和細胞毒性活性) 所需要之抑制劑的濃度。

如本文中所使用之術語 "核酸分子" 意欲包括 DNA 分子及 RNA 分子。核酸分子可為單股或雙股，但較佳為雙股 DNA。

如本文關於編碼結合 hTNF α 之抗體或抗體部分 (例如 VH、VL、CDR3) 之核酸使用之術語 "經分離核酸分子" 意指以下核酸分子，其中編碼抗體或抗體部分之核苷酸序列不含編碼結合除 hTNF α 之外之抗原之抗體或抗體部分的其他核苷酸序列，其他序列可在人類基因組 DNA 中天然地側接核酸。因此，舉例而言，編碼抗 hTNF α 抗體之 VH 區之本發明的經分離核酸不含編碼結合除 hTNF α 之外之抗原之

其他VH區的其他序列。

如本文中所使用之術語"載體"意指能轉運另一已連接之核酸的核酸分子。一種類型之載體為"質體"，其指額外DNA片段可接合至其中之環狀雙股DNA環。另一類載體為病毒載體，其中額外DNA片段可接合至病毒基因組內。某些載體能在其導入之宿主細胞內自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離型哺乳動物載體)可在導入宿主細胞中時而整合到宿主細胞之基因組內，且因此隨宿主基因組一起複製。此外，某些載體能將基因表現定位於其有效連接之處。在本文中該等載體被稱作"重組表現載體"(或簡稱"表現載體")。一般而言，用於重組DNA技術中之表現載體經常以質體形式存在。在本說明書中，"質體"與"載體"可互換使用，因為質體為載體之最常用形式。然而，本發明意欲包括表現載體之該等其他形式，諸如起等效作用之病毒載體(例如複製缺陷型反轉錄病毒、腺病毒及與腺相關之病毒)。

如本文中所使用之術語"重組宿主細胞"(或簡稱為"宿主細胞")意指已將重組表現載體導入其中之細胞。應瞭解該等術語不僅意指特定受檢者細胞而且指該細胞之子代。由於在後代中因突變作用或環境影響可發生某些改變，因此事實上該子代可不同於親代細胞，但仍包括於本文中所使用之術語"宿主細胞"之範疇內。

如本文中所使用之術語"劑量"係指投與至受檢者之

TNF α 抑制劑之量。

術語"可多重變化劑量"包括出於治療目的投與至受檢者之TNF α 抑制劑的不同劑量。"可多重變化劑量療法"或"可多重變化劑量治療"描述基於在整個治療過程中不同時間點投與不同量的TNF α 抑制劑的治療方案。在一實施例中，本發明描述一種治療侵蝕型多發性關節炎之可多重變化劑量的方法，其包含誘導階段及治療階段，其中在誘導階段期間採用比治療階段高之劑量投與TNF α 抑制劑。可多重變化劑量療法描述於PCT申請案第PCT/US05/12007號中。

如本文中所使用之術語"給藥"係指投與物質(例如抗TNF α 抗體)以達成治療目的(例如治療侵蝕型多發性關節炎)。

如本文中所使用之術語"兩週一次給藥方式"、"兩週一次給藥"及"兩週一次投藥"係指投與物質(例如抗TNF α 抗體)至受檢者以達成治療目的(例如治療侵蝕型多發性關節炎)之時間進程。兩週一次給藥方式並不意欲包括每週一次給藥方式。較佳每隔9-19天、更佳每隔11-17天、甚至更佳每隔13-15天及最佳每隔14天投與該物質。

如短語"與第二藥劑組合之第一藥劑"中之術語"組合"包括共同投與第一藥劑及第二藥劑，例如其可溶解於或混合於相同醫藥學上可接受之載劑中，或投與第一藥劑隨後投與第二藥劑，或投與第二藥劑隨後投與第一藥劑。因此，本發明包括組合治療之方法及組合醫藥組合物。在一實施

例中，本發明提供一種用於治療侵蝕型多發性關節炎之組合療法，其包含投與抗TNF抗體。

如在短語"伴隨治療"中之術語"伴隨"包括在第二藥劑存在下投與藥劑。伴隨治療方法包括共同投與第一、第二、第三或額外藥劑之方法。伴隨治療方法亦包括在第二或額外藥劑存在下投與第一或額外藥劑之方法，其中該第二或額外藥劑(例如)可得以預先投與。伴隨治療方法可藉由不同參與者逐步執行。舉例而言，一參與者可將第一藥劑投與至受檢者且第二參與者可將第二藥劑投與至該受檢者，且投藥步驟可同時或幾乎同時或間隔時間下執行，只要該第一藥劑(及額外藥劑)係在該第二藥劑(及額外藥劑)存在之後投與即可。參與者與受檢者可為相同實體(例如人類)。

如本文中所使用之術語"組合療法"係指投與兩種或兩種以上治療物質，例如抗TNF α 抗體及另一藥物。該(等)其他藥物可與抗TNF α 抗體同時投與、在其之前或在其之後投與。

如本文中所使用之術語"套組"係指包含組份之封裝產品或製造物品。該套組較佳包含裝有套組組份之盒或容器。該盒或容器附有標籤或食品與藥品管理局(Food and Drug Administratio)批准之協定。該盒或容器裝有較佳包含於塑料、聚乙烯、聚丙烯、乙烯或丙烯容器內之本發明的組份。該等容器可為帶蓋管或瓶。套組亦可包括投與TNF α 抗體或其抗原結合部分的用法說明。在一實施例中，本發

明之套組包括包含人類抗體 D2E7 之調配物，如 PCT/IB03/04502 及美國申請案第 10/222140 號中所述。

本發明之各種態樣在本文中進一步詳細描述。

II. TNF α 抑制劑

本發明提供一種治療侵蝕型多發性關節炎之方法，其中有益的是投與 TNF α 抑制劑例如 TNF α 抗體或其抗原結合部分。在一實施例中，該等方法包括投與以高親和力及低脫離速率結合至人類 TNF α 並具有高中和能力之經分離人類抗體或其抗原結合部分。較佳地，本發明之人類抗體為重組、中和人類抗 hTNF α 抗體。

在一實施例中，本發明中所使用之 TNF α 抑制劑為抗 TNF α 抗體或其片段，包括英利昔單抗 (Remicade[®], Johnson and Johnson；描述於美國專利第 5,656,272 號中，該案以引用的方式併入本文中)、CDP571(人源化單株抗 TNF α IgG4 抗體)、CDP 870(人源化單株抗 TNF α 抗體片段)、抗 TNF dAb (Peptech)、CNTO 148(格裏木單抗；Medarex and Centocor，參見 WO 02/12502) 及阿達木單抗 (Humira[®] Abbott Laboratories，人類抗 TNF mAb，US 6,090,382 中描述為 D2E7)。

本發明中所使用之最佳重組、中和抗體在本文中稱作 D2E7，亦稱作 HUMIRA[®] 及阿達木單抗 (D2E7 VL 區之胺基酸序列顯示於 SEQ ID NO: 1 中；D2E7 VH 區之胺基酸序列顯示於 SEQ ID NO: 2 中)。D2E7 (HUMIRA[®]) 之性質已描述於 Salfeld 等人，美國專利第 6,090,382 號、第 6,258,562 號及

第 6,509,015 號中，各案均以引用的方式併入本文中。TNF α 抑制劑之其他實例包括已進行治療類風濕性關節炎之臨床測試的嵌合及人源化鼠科抗 hTNF α 抗體(參見例如 Elliott 等人(1994) *Lancet* 344:1125-1127; Elliot 等人(1994) *Lancet* 344:1105-1110 ; Rankin 等人 (1995) *Br. J. Rheumatol.* 34:334-342)。在另一實施例中，該抗 TNF α 抗體為多價的。

在一實施例中，本發明之治療侵蝕型多發性關節炎之方法包括投與 D2E7 抗體及抗體部分、與 D2E7 相關之抗體及抗體部分及具有與 D2E7 等效性質(諸如以低解離動力學高度親和結合於 hTNF α 及高中和能力)之其他人類抗體及抗體部分。在一實施例中，本發明提供一種以經分離人類抗體或其抗原結合部分治療侵蝕型多發性關節炎之方法，該經分離人類抗體或其抗原結合部分以藉由表面電漿共振測定之 1×10^{-8} M 或更低之 K_d 與 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數自人類 TNF α 解離，並在標準活體外 L929 分析中以 1×10^{-7} M 或更低之 IC_{50} 中和人類 TNF α 細胞毒性。更佳地，該經分離人類抗體或其抗原結合部分以 5×10^{-4} s $^{-1}$ 或更低之 K_{off} ，或甚至更佳以 1×10^{-4} s $^{-1}$ 或更低之 K_{off} 自人類 TNF α 解離。更佳地，該經分離人類抗體或其抗原結合部分在標準活體外 L929 分析中以 1×10^{-8} M 或更低之 IC_{50} ，甚至更佳以 1×10^{-9} M 或更低之 IC_{50} 及仍更佳以 1×10^{-10} M 或更低之 IC_{50} 中和人類 TNF α 細胞毒性。在一較佳實施例中，該抗體為經分離人類重組抗體或其抗原結合部分。

此項技術中熟知抗體重鏈及輕鏈CDR3域在抗體對抗原之結合特異性/親和力中起重要作用。因此，在另一態樣中，本發明係關於藉由投與具有與hTNF α 相關之低解離動力學且具有結構上與D2E7相同或相關之輕鏈及重鏈CDR3域的人類抗體治療侵蝕型多發性關節炎之方法。D2E7 VL CDR3之位置9可藉由Ala或Thr佔據而不會顯著影響K_{off}。因此，D2E7 VL CDR3之一致主結構包含胺基酸序列：Q-R-Y-N-R-A-P-Y-(T/A)(SEQ ID NO: 3)。另外，D2E7 VH CDR3之位置12可藉由Tyr或Asn佔據而不會顯著影響K_{off}。因此，D2E7 VH CDR3之一致主結構包含胺基酸序列：V-S-Y-L-S-T-A-S-S-L-D-(Y/N)(SEQ ID NO: 4)。此外，如美國專利第6,090,382號之實例2中所闡述，D2E7重鏈及輕鏈之CDR3域服從於以單一丙胺酸殘基(在VL CDR3內之位置1、4、5、7或8或在VH CDR3內之位置2、3、4、5、6、8、9、10或11)取代而不會顯著影響K_{off}。另外，熟習此項技術者應瞭解，倘若D2E7 VL及VH CDR3域服從於經丙胺酸取代，則CDR3域內其他胺基酸之取代可可能，同時仍保持抗體之低脫離速率常數，尤其為經保守胺基酸取代。較佳地，D2E7 VL及/或VH CDR3域內以不超過1至5個保守胺基酸取代。更佳地，D2E7 VL及/或VH CDR3域內以不超過1至3個保守胺基酸取代。另外，保守胺基酸取代不應在對結合hTNF α 而言並非關鍵之胺基酸位置上進行。D2E7 VL CDR3之位置2及5及D2E7 VH CDR3之位置1及7看來對與hTNF α 之相互作用並非為關鍵的且因此保守胺基酸取代

較佳不在該等位置上進行(儘管如上所述可接受在D2E7 VL CDR3之位置5上進行丙胺酸取代)(參見美國專利第6,090,382號)。

因此，在另一實施例中，本發明提供藉由投與經分離人類抗體或其抗原結合部分治療侵蝕型多發性關節炎之方法。該抗體或其抗原結合部分較佳含有以下特徵：

a)以如藉由表面電漿共振測定之 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或更低之 K_{off} 速率常數自人類TNF α 解離；

b)具有一輕鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或在位置1、4、5、7或8處藉由單一丙胺酸取代或在位置1、3、4、6、7、8及/或9處藉由1至5個保守胺基酸取代而自SEQ ID NO: 3修飾的胺基酸序列；

c)具有一重鏈CDR3域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列或在位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處藉由單一丙胺酸取代或在位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12處藉由1至5個保守胺基酸取代而自SEQ ID NO: 4修飾的胺基酸序列。

更佳地，該抗體或其抗原結合部分以 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或更低之 K_{off} 自人類TNF α 解離。甚至更佳地，該抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或更低之 K_{off} 自人類TNF α 解離。

在另一實施例中，本發明提供一種藉由投與經分離人類抗體或其抗原結合部分治療侵蝕型多發性關節炎之方法。該抗體或其抗原結合部分較佳含有一輕鏈可變區(LCVR)，其具有一包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或在位

置1、4、5、7或8處藉由單一丙胺酸取代而自SEQ ID NO: 3修飾之胺基酸序列的CDR3域；且含有一重鏈可變區(HCVR)，其具有一包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列或在位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處藉由單一丙胺酸取代而自SEQ ID NO: 4修飾之胺基酸序列的CDR3域。較佳地，該LCVR進一步具有一包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的CDR2域(即D2E7 VL CDR2)且該HCVR進一步具有一包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的CDR2域(即D2E7 VH CDR2)。甚至更佳地，該LCVR進一步具有包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的CDR1域(即D2E7 VL CDR1)且該HCVR具有包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的CDR1域(即D2E7 VH CDR1)。VL之構架區較佳來自V_κI人類生殖系家族，更佳來自A20人類生殖系Vk基因且最佳來自美國專利第6,090,382號之圖1A及1B中所示之D2E7 VL構架序列。VH之構架區較佳來自V_H3人類生殖系家族，更佳來自DP-31人類生殖系VH基因且最佳來自美國專利第6,090,382號之圖2A及2B中所示之D2E7 VH構架序列。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種藉由投與經分離人類抗體或其抗原結合部分以治療侵蝕型多發性關節炎之方法。該抗體或其抗原結合部分較佳含有一包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之輕鏈可變區(LCVR)(即D2E7 VL)及一包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區(HCVR)(即D2E7 VH)。在某些實施例中，該抗體包含一重鏈恆定區，諸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、

IgM或IgD恆定區。較佳地，該重鏈恆定區為IgG1重鏈恆定區或IgG4重鏈恆定區。此外，該抗體可包含一輕鏈恆定區， κ 輕鏈恆定區或 λ 輕鏈恆定區。較佳地，該抗體包含一 κ 輕鏈恆定區。或者，該抗體部分可為(例如)Fab片段或單鏈Fv片段。

在其他實施例中，本發明描述一種投與抗TNF α 抗體治療侵蝕型多發性關節炎之方法，其中該抗體為經分離人類抗體或其抗原結合部分。該抗體或其抗原結合部分較佳含有與D2E7相關之VL及VH CDR3域，例如抗體或其抗原結合部分具有一具有包含選自由以下各序列組成之群之胺基酸序列的CDR3域的輕鏈可變區(LCVR)：SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26；或具有一具有包含選自由以下各序列組成之群之胺基酸序列的CDR3域的重鏈可變區(HCVR)：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34及SEQ ID NO: 35。

本發明中所使用之TNF α 抗體亦可經修飾。在一些實施例中，該TNF α 抗體或其抗原結合片段為經化學修飾，以提供所要的效應。舉例而言，本發明抗體及抗體片段之聚

乙二醇化作用可藉由此項技術中已知之任意聚乙二醇化反應進行，如(例如)以下參考文獻中所述：*Focus on Growth Factors* 3:4-10 (1992)；EP 0 154 316；及EP 0 401 384(各案之全文均以引用的方式併入本文中)。較佳地，以反應性聚乙二醇分子(或類似反應性水可溶聚合物)經由醞化反應或烷基化反應進行聚乙二醇化作用。用於本發明之抗體及抗體片段之聚乙二醇化作用的較佳水可溶聚合物為聚乙二醇(PEG)。如本文中所使用，"聚乙二醇"意謂包含已用以衍生化其他蛋白質之任意形式的PEG，諸如單(C1-C10)烷氧基聚乙二醇或芳氧基聚乙二醇。

製備本發明之聚乙二醇化抗體及抗體片段之方法通常應包含以下步驟：(a)在藉以抗體或抗體片段連接於一或多個PEG基團之條件下使抗體或抗體片段與諸如PEG之反應性酯或醛衍生物之聚乙二醇反應，及(b)獲得反應產物。普通熟習此項技術者應顯而易見基於已知參數及所要結果選擇最佳反應條件或醞化反應。

聚乙二醇化抗體及抗體片段通常可用以治療侵蝕型多發性關節炎及本發明之與TNF α 相關之病症，此藉由投與本文中所述之TNF α 抗體及抗體片段達成。通常與未聚乙二醇化抗體及抗體片段相比，聚乙二醇化抗體及抗體片段半衰期增加。聚乙二醇化抗體及抗體片段可單獨使用、一同使用或與其他醫藥組合物組合使用。

在本發明之另一實施例中，TNF α 抗體或其片段可經改變，其中該抗體之恆定區經修飾以相對於未經修飾之抗體

減少至少一種恆定區調節之生物效應功能。為修飾本發明之抗體從而使其顯示出對Fc受體降低之結合，可使抗體之免疫球蛋白恆定區片段在對Fc受體(FcR)相互作用所必需之特定區突變(參見例如 Canfield and Morrison (1991) *J. Exp. Med.* 173:1483-1491；及 Lund 等人 (1991) *J. of Immunol.* 147:2657-2662)。降低抗體之FcR結合力亦可減少依賴於FcR相互作用之其他效應功能，諸如調理作用及噬菌作用及抗原依賴性細胞毒性。

可使本發明之抗體或抗體部分衍生化或連接於另一功能分子(例如另一肽或蛋白)。因此，本發明之抗體及抗體部分意欲包括本文中所述之人類抗hTNF α 抗體之衍生化及其他經修飾形式，包括免疫附著分子。舉例而言，本發明之抗體或抗體部分可(藉由化學偶合、基因融合、非共價締合或其他)功能性連接於一或多種其他分子實體，諸如另一抗體(例如雙重特異性抗體或雙功能抗體)、可偵測劑、細胞毒素劑、藥劑及/或可調節抗體或抗體部分與另一分子(諸如抗生蛋白鏈菌素核心區或聚組胺酸標記)締合的蛋白或肽。

一種類型之衍生化抗體藉由使兩種或兩種以上(相同種類或不同種類)抗體交聯(例如以得到雙重特異性抗體)而產生。適當之交聯劑包括具有藉由適當間隔基分開之兩種不同反應性基團之異雙功能交聯劑(例如間-馬來醯亞胺苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯)或同雙功能交聯劑(例如辛二酸二琥珀醯亞胺酯)。該等交聯劑購自Pierce Chemical

Company, Rockford, IL。

可用來使本發明之抗體或抗體部分衍生化之有用可偵測劑包括螢光化合物。示範性螢光可偵測劑包括螢光素、螢光素異硫氰酸酯、若丹明(rhodamine)、5-二甲胺-1-萘磺醯氯、藻紅蛋白及其類似物。亦可以諸如鹼性磷酸酶、辣根過氧化物酶、葡萄糖氧化物酶及其類似物之可偵測酶使抗體衍生化。當以可偵測酶使抗體衍生化時，藉由添加額外試劑偵測使用酶而生成之可偵測反應產物。舉例而言，當存在可偵測劑辣根過氧化物酶時，添加過氧化氫及二胺基聯苯胺導致生成可偵測之有色反應產物。亦可採用生物素使抗體衍生化，並經由間接量測抗生物素蛋白或抗生蛋白鏈菌素結合使其得以偵測。

本發明之抗體或抗體部分可藉由在宿主細胞中重組表現免疫球蛋白輕鏈及重鏈基因而製備。為重組表現抗體，將宿主細胞以一或多種攜帶編碼抗體之免疫球蛋白輕鏈及重鏈之DNA片段的重組表現載體轉染使得輕鏈及重鏈在宿主細胞內得以表現且較佳地分泌至培養宿主細胞之培養基中，抗體可自該培養基回收。標準重組DNA方法係用以獲得抗體重鏈及輕鏈基因，將該等基因併入重組表現載體中且將該等載體導入宿主細胞內，諸如 Sambrook、Fritsch及 Maniatis(編)，*Molecular Cloning ; A Laboratory Manual*，第2版，Cold Spring Harbor, N.Y., (1989), Ausubel等人(編)*Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates, (1989)及 Boss 等人之美國專利第

4,816,397號中所述之彼等標準重組DNA方法。

為表現D2E7或與D2E7相關之抗體，首先獲得編碼輕鏈及重鏈可變區之DNA片段。該等DNA可藉由使用聚合酶鏈反應(PCR)擴增及修飾生殖系輕鏈及重鏈可變序列而獲得。人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系DNA序列在此項技術中已知(參見例如"Vbase"人類生殖系序列資料庫；亦參見 Kabat 等人 (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版，美國健康與人類服務部 (U.S. Department of Health and Human Services), NIH Publication 第 91-3242 號；Tomlinson 等人 (1992)"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；及 Cox 等人 (1994)"A Directory of Human Germ-line V_H Segments Reveals a Strong Bias in their Usage"*Eur. J. Immunol.* 24:827-836；各文獻之內容均以引用的方式明確地併入本文中)。為獲得編碼D2E7或與D2E7相關之抗體之重鏈可變區的DNA片段，藉由標準PCR擴增人類生殖系VH基因之V_H3家族成員。最佳地，擴增DP-31 VH生殖系序列。為獲得編碼D2E7或與D2E7相關之抗體之輕鏈可變區的DNA片段，藉由標準PCR擴增人類生殖系VL基因之V_KI家族成員。最佳地，擴增A20 VL生殖系序列。適用於擴增DP-31生殖系VH及A20生殖系VL序列之PCR引子可基於先前引用之文獻中所揭示之核苷酸序列使用標準方法進行設計。

一旦獲得生殖系 VH 及 VL 片段，則可使該等序列突變以編碼本文中所揭示之 D2E7 或與 D2E7 相關之胺基酸序列。首先將藉由生殖系 VH 及 VL DNA 序列編碼之胺基酸序列與 D2E7 或與 D2E7 相關之 VH 及 VL 胺基酸序列比較以識別與生殖系不同之 D2E7 或與 D2E7 相關之序列中之胺基酸殘基。隨後，使用遺傳密碼測定應進行哪些核苷酸改變使生殖系 DNA 序列之適當核苷酸突變從而使經突變之生殖系序列編碼 D2E7 或與 D2E7 相關之胺基酸序列。生殖系序列之突變藉由諸如 PCR 調節之突變(其中經突變核苷酸得以併入 PCR 引子使得 PCR 產物含有突變)或定位突變之標準方法而進行。

一旦(如上所述藉由擴增及突變生殖系 VH 及 VL 基因)獲得編碼 D2E7 或與 D2E7 相關之 VH 及 VL 片段的 DNA 片段，則該等 DNA 片段可藉由標準重組 DNA 技術進一步操作處理，例如使可變區基因轉變為全長抗體鏈基因、Fab 片段基因或 scFv 基因。在該等操作處理中，編碼 VL 或 VH 之 DNA 片段得以有效連接於諸如抗體恆定區或可撓性連接子之編碼另一蛋白的另一 DNA 片段。如本發明內容中所使用之術語"有效連接"意謂使兩個 DNA 片段連接使得藉由該等兩個 DNA 片段編碼之胺基酸序列保持同框。

編碼 VH 區之經分離 DNA 可藉由使編碼 VH 之 DNA 有效連接於另一編碼重鏈恆定區(CH1、CH2 及 CH3)之 DNA 分子而轉變為全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因之序列在此項技術中已知(參見例如 Kabat 等人(1991) *Sequences of*

Proteins of Immunological Interest, 第5版, 美國健康與人類服務部, NIH Publication 第91-3242號)且包含該等區之DNA片段可藉由標準PCR擴增獲得。重鏈恆定區可為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區, 但最佳為IgG1或IgG4恆定區。對於Fab片段重鏈基因而言, 編碼VH之DNA可有效連接於另一僅編碼重鏈CH1恆定區之DNA分子。

編碼VL區之經分離DNA可藉由使編碼VL之DNA有效連接於另一編碼輕鏈恆定區(CL)之DNA分子而轉變為全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因之序列在此項技術中已知(參見例如Kabat等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, 美國健康與人類服務部, NIH Publication第91-3242號)且包含該等區之DNA片段可藉由標準PCR擴增獲得。輕鏈恆定區可為 κ 或 λ 恆定區, 但最佳為 κ 恆定區。

為得到scFv基因, 將編碼VH及VL之DNA片段有效連接於另一編碼可撓性連接子(例如編碼胺基酸序列(Gly₄-Ser)₃)之片段, 使得VH及VL序列可表現為鄰近之單鏈蛋白, 且VL及VH區藉由可撓性連接子連接(參見例如Bird等人(1988) *Science* 242:423-426; Huston等人(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; McCafferty等人, *Nature* (1990) 348:552-554)。

為表現本發明之抗體或抗體部分, 將如上所述獲得之編碼部分或全長輕鏈及重鏈之DNA插入表現載體內使得該等

基因有效連接於轉錄及轉譯控制序列。在本發明內容中，術語"有效連接"意謂將抗體基因接合至載體內使得載體內之轉錄及轉譯控制序列起調節抗體基因之轉錄及轉譯之預期作用。選擇表現載體及表現控制序列以使其可與所使用之表現宿主細胞相容。可將抗體輕鏈基因及抗體重鏈基因插入各自載體中，或更通常地將兩種基因均插入相同表現載體中。藉由標準方法(例如連接抗體基因片段及載體上之互補限制性位點或若不存在限制性位點則鈍端連接)將抗體基因插入表現載體中。在插入D2E7或與D2E7相關之輕鏈或重鏈序列之前，該表現載體可已攜帶抗體恆定區序列。舉例而言，一種使D2E7或與D2E7相關之VH及VL序列轉變為全長抗體基因的方法係將其分別插入已編碼重鏈恆定區及輕鏈恆定區之表現載體中，使得VH片段有效連接於該載體內之CH片段且VL片段有效連接於該載體內之CL片段。另外或或者，重組表現載體可編碼促進抗體鏈自宿主細胞分泌之訊號肽。可將抗體鏈基因選殖入載體中使得該訊號肽得以同框連接於抗體鏈基因之胺基末端。訊號肽可為免疫球蛋白訊號肽或異源訊號肽(即來自非免疫球蛋白之訊號肽)。

除抗體鏈基因之外，本發明之重組表現載體攜帶控制抗體鏈基因在宿主細胞內表現之調節序列。術語"調節序列"意欲包括控制抗體鏈基因轉錄或轉譯之啟動子、強化子及其他表現控制元件(例如多聚腺嘌呤訊號)。該等調節序列描述於(例如)Goeddel; *Gene Expression Technology*:

Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)中。熟習此項技術者應瞭解包括選擇調節序列之表現載體的設計可取決於諸如待轉化之宿主細胞之選擇、所要的蛋白表現水平等該等因素。用於哺乳動物宿主細胞表現之較佳調節序列包括在哺乳動物細胞內導向高水平蛋白表現之病毒元件，諸如自以下病毒衍生之啟動子及/或強化子：細胞巨化病毒(CMV)(諸如CMV啟動子/強化子)、猿猴病毒40(SV40)(諸如SV40啟動子/強化子)、腺病毒(例如腺病毒主要晚期啟動子(AdMLP))及多瘤病毒。為進一步描述病毒調節元件及其序列，參見例如Stinski之美國專利第5,168,062號、Bell等人之美國專利第4,510,245號及Schaffner等人之美國專利第4,968,615號。

除抗體鏈基因及調節序列之外，本發明之重組表現載體可攜帶額外序列，諸如調節載體在宿主細胞內複製之序列(例如複製起點)及可選擇之標記基因。可選擇之標記基因有助於選擇已導入載體之宿主細胞(參見例如均為Axel等人之美國專利第4,399,216號、第4,634,665號及第5,179,017號)。舉例而言，通常可選擇之標記基因賦予已導入載體之宿主細胞對諸如G418、潮黴素或甲胺喋呤之藥物的抵抗性。較佳之可選擇標記基因包括二氫葉酸還原酶(DHFR)基因(用甲胺喋呤選擇/擴增在dhfr⁻宿主細胞中使用)及neo基因(用於G418選擇)。

為表現輕鏈及重鏈，藉由標準技術將編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至宿主細胞內。術語"轉染"之各種形式意欲

包含通常用於將外源DNA導入原核或真核宿主細胞的大量技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-葡聚糖轉染及其類似技術。儘管在原核或真核宿主細胞內表現本發明之抗體在理論上係可能的，然而抗體最佳表現在真核細胞且最佳為哺乳動物宿主細胞內，因為該等真核細胞且尤其為哺乳動物細胞比原核細胞更有可能組裝且分泌經適當折疊並具有免疫活性之抗體。已報導抗體基因之原核表現對於活性抗體之高產量生產不起作用 (Boss and Wood (1985) *Immunology Today* 6:12-13)。

用於表現本發明之重組抗體的較佳哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)(包括dhfr-CHO細胞，描述於 Urlaub and Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220，與DHFR可選擇之標記一起使用，例如，如 Kaufman and Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621中所述)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞及SP2細胞。當使編碼抗體基因之重組表現載體導入哺乳動物宿主細胞時，抗體藉由培養宿主細胞達足以使抗體在宿主細胞內表現或更佳為使抗體分泌至宿主細胞於其中生長之培養基內的一段時間而產生。抗體可使用標準蛋白純化方法自培養基回收。

宿主細胞亦可用以產生完整抗體之部分，諸如Fab片段或scFv分子。應瞭解關於以上程序之變體在本發明之範疇內。舉例而言，可需要以編碼本發明之抗體之輕鏈或重鏈(但並非二者同時)的DNA轉染宿主細胞。重組DNA技術亦可用以移除編碼對於結合hTNF α 並非必需之輕鏈及重鏈之

任一或兩者的一些或全部DNA。自該等經截斷DNA分子表現之分子亦包含於本發明之抗體中。此外，可藉由標準化學交聯方法使本發明之抗體與第二抗體交聯產生雙功能抗體，其中一條重鏈及一條輕鏈為本發明之抗體且另一條重鏈及輕鏈對除hTNF α 之外之抗原具有特異性。

在用於重組表現本發明之抗體或其抗原結合部分的較佳系統中，藉由磷酸鈣調節之轉染使編碼抗體重鏈與抗體輕鏈之重組表現載體導入dhfr-CHO細胞。在重組表現載體內，抗體重鏈及輕鏈基因各自有效連接於CMV強化子/AdMLP啟動子調節元件以驅動高水平的基因轉錄。重組表現載體亦攜帶DHFR基因，其允許選擇已使用甲胺喋呤選擇/擴增用載體轉染之CHO細胞。培養經選擇之轉化株宿主細胞以表現抗體重鏈及輕鏈且自培養基回收完整抗體。使用標準分子生物學技術以製備重組表現載體、轉染宿主細胞、選擇轉化株、培養宿主細胞且自培養基回收抗體。

除本文中所揭示之D2E7或其抗原結合部分或與D2E7相關之抗體之外的本發明之重組人類抗體可藉由篩選使用由衍生自人類淋巴細胞之mRNA製備之人類VL及VH cDNA製備的重組組合抗體庫、較佳為scFv噬菌體呈現庫而分離。製備及篩選該等庫之方法在此項技術中已知。除商業上可購得之用於產生噬菌體呈現庫之套組(例如Pharmacia *Recombinant Phage Antibody System*，目錄號27-9400-01；及Stratagene *SurfZAP*TM噬菌體呈現套組，目錄號240612)

之外，尤其適用於產生及篩選抗體呈現庫之方法及試劑的實例可發現於(例如)Ladner等人美國專利第5,223,409號；Kang等人PCT公開案第WO 92/18619號；Dower等人PCT公開案第WO 91/17271號；Winter等人PCT公開案第WO 92/20791號；Markland等人PCT公開案第WO 92/15679號；Breitling等人PCT公開案第WO 93/01288號；McCafferty等人PCT公開案第WO 92/01047號；Garrard等人PCT公開案第WO 92/09690號；Fuchs等人(1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372；Hay等人(1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85；Huse等人(1989) *Science* 246:1275-1281；McCafferty等人，*Nature* (1990) 348:552-554；Griffiths等人(1993) *EMBO J* 12:725-734；Hawkins等人(1992) *J Mol Biol* 226:889-896；Clackson等人(1991) *Nature* 352:624-628；Gram等人(1992) *PNAS* 89:3576-3580；Garrard等人(1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377；Hoogenboom等人(1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137；及Barbas等人(1991) *PNAS* 88:7978-7982中。

在一較佳實施例中，為分離對hTNF α 具有高親和力及低脫離速率常數之人類抗體，首先使用Hoogenboom等人，PCT公開案第WO 93/06213號中所述之抗原決定基印記方法使用對hTNF α 具有高親和力及低脫離速率常數之鼠科抗hTNF α 抗體(例如MAK 195，寄存號為ECACC 87 050801之融合瘤)以選擇對hTNF α 具有類似結合活性之人類重鏈及輕鏈序列。此方法中所使用之抗體庫較佳為如McCafferty

等人，PCT公開案第WO 92/01047號、McCafferty等人，*Nature* (1990) 348:552-554及Griffiths等人，(1993) *EMBO J* 12:725-734中所述製備並篩選之scFv庫。scFv抗體庫較佳使用重組人類TNF α 作為抗原進行篩選。

一旦選擇初始人類VL及VH片段，則進行"混合及匹配"試驗(其中篩選不同對的初始選擇之VL及VH片段用於hTNF α 結合)以選擇較佳的VL/VH對組合。另外，為進一步改善對hTNF α 結合之親和力及/或降低對hTNF α 結合之脫離速率常數，較佳VL/VH對之VL及VH片段可在類似於天然免疫反應過程中造成抗體親和力成熟之活體內體細胞突變過程之過程中隨機突變，較佳在VH及/或VL之CDR3域內突變。此活體外親和力成熟可使用分別與VH CDR3或VL CDR3互補之PCR引子藉由擴增VH及VL區而達成，該等引子已採用四種核苷酸鹼基之隨機混合物在特定位置"刺突"使所得PCR產物編碼VH及VL片段，其中隨機突變作用已被導入VH及/或VL CDR3域。可再次篩選用於結合hTNF α 之該等經隨機突變之VH及VL片段且可選擇顯示對於hTNF α 結合而言高親和力及低脫離速率的序列。

自重組免疫球蛋白呈現庫篩選且分離本發明之抗hTNF α 抗體之後，可將編碼經選擇之抗體的核酸自呈現封裝(例如自噬菌體基因組)回收並藉由標準重組DNA技術次選殖入其他表現載體中。若須要，則可將核酸進一步操作處理以得到本發明之其他抗體形式(例如連接於編碼諸如額外恆定區之額外免疫球蛋白域的核酸)。如以上進一步詳細

描述，為表現藉由篩選組合庫而分離之重組人類抗體，將編碼抗體之DNA選殖入重組表現載體並導入哺乳動物宿主細胞。

分離對hTNF α 具有高親和力及低脫離速率常數之人類抗體的方法亦描述於美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號中，各案均以引用的方式併入本文中。

該TNF α 抑制劑亦可為TNF融合蛋白，例如依那西普(Enbrel[®], Amgen；描述於WO 91/03553及WO 09/406476中，該等案以引用的方式併入本文中)。在另一實施例中，該TNF α 抑制劑為重組TNF結合蛋白(r-TBP-I)(Serono)。

III. 侵蝕型多發性關節炎之治療

本發明提供治療侵蝕型多發性關節炎之方法，其包含將包括例如TNF α 抗體之TNF α 抑制劑投與至患有侵蝕型多發性關節炎之受檢者。本發明亦描述測定TNF α 抑制劑治療侵蝕型多發性關節炎之功效的方法。較佳地，該TNF α 為人類TNF α 且該受檢者為人類受檢者。在一實施例中，該TNF α 抑制劑為阿達木單抗，亦稱作HUMIRA[®]或D2E7。下文進一步論述利用包括抗體及抗體部分之TNF α 抑制劑治療侵蝕型多發性關節炎的用途以及測定TNF α 抑制劑治療侵蝕型多發性關節炎之功效的方法。

術語"多發性關節炎"通常係指在受檢者之兩個或兩個以上關節處之發炎，即腫脹、壓痛或發熱。

如本文中所使用之術語"侵蝕型多發性關節炎"係指受檢

者所患之對關節造成損傷之多發性關節炎。

本發明提供一種治療侵蝕型多發性關節炎之方法，其包含投與包括例如 TNF α 抗體之 TNF α 抑制劑。本發明亦提供一種抑制與侵蝕型多發性關節炎相關之關節疾病之放射線擴展的方法。下文更詳細地描述投與 TNF α 抗體或其抗原結合部分用於治療侵蝕型多發性關節炎的方法。

本發明提供一種測定抗 TNF α 治療侵蝕型多發性關節炎之功效的方法。測定該功效之量測包括測定治療後關節毀壞或侵蝕是否改善的測試。舉例而言，受檢者之經修改總間隙分值 (mTSS) 可用以測定受檢者體內侵蝕型多發性關節炎之改善。mTSS 亦可用作測定治療侵蝕型多發性關節炎之功效的分析。

外觀分值 (Sharp score) 為如藉由骨侵蝕及關節腔狹窄評估之總關節損傷之變化的 x 射線量測 (Sharp 等人 (1971) *Arthritis & Rheumatism* 14:706; Sharp 等人 (1985) *Arthritis & Rheumatism* 28:16)。mTSS 為基於評估患者之手及足之 x 射線對關節損傷程度及嚴重性的量測。關於關節侵蝕與關節腔狹窄將關節計分。mTSS 為侵蝕分值 (ES) 與關節腔狹窄 (JSN) 分値之和，且具有例如約 0 至約 398 之範圍，其中 0 = 無損傷。ES 為對 46 個關節收集之關節分値之和且具有例如約 0 至約 230 之範圍。JSN 為為 42 個關節收集之關節分値之和且具有例如約 0 至約 168 之範圍。分値 0 表示無變化。在本發明之一實施例中，mTSS 藉由結合具有約 0-192 之範圍之關節腔狹窄分値及具有約 0-378 之範圍之侵蝕分値而

測定。

mTSS改善或不變證明TNF α 抑制劑對治療侵蝕型多發性關節炎有效。在一實施例中，TNF α 抑制劑治療侵蝕型多發性關節炎之功效藉由關節疾病未擴展而證明，例如在患有侵蝕型多發性關節炎之受檢者體內隨著時間推移外觀分值、mTSS不變。在另一實施例中，TNF α 抑制劑治療侵蝕型多發性關節炎之功效藉由關節疾病之放射線擴展降低而證明，例如在患有侵蝕型多發性關節炎之受檢者體內隨著時間推移外觀分值、mTSS降低。

在一實施例中，基線與用TNF α 抑制劑治療之後一段時間之間mTSS的總間隙在約0.9與約-0.2之間。在另一實施例中，基線與用TNF α 抑制劑治療之後一段時間之間mTSS的總間隙在約0.5與約-0.2之間。在另一實施例中，基線與用TNF α 抑制劑治療之後一段時間之間mTSS的總間隙在約0.2與約-0.2之間。

應注意到上述分值中間之範圍(例如約-0.1至約0.3)亦希望為本發明之一部分。舉例而言，希望包括使用任意上述數值之組合作為上限及/或下限的數值範圍。

雖然以抗發炎藥劑治療發炎性疾病在治療後可得到臨床改善，但是仍會存在由侵蝕型多發性關節炎引起之進行性關節損傷(Gladman等人(1990) *J Rheumatol* 17:809; Hanly等人(1988) *Ann Rheum Dis* 47:386)。因此，本發明之一特徵為提供一種治療可與另一病症相關之侵蝕型多發性關節炎的方法。在一較佳實施例中，本發明包括與包括但不限

於以下病症之TNF α 活性為有害之病症相關之侵蝕型多發性關節炎的治療：類風濕性關節炎(包括幼年型類風濕性關節炎)、克羅恩氏(Crohn's)症、牛皮癬、牛皮癬性關節炎及僵直性脊椎炎。侵蝕型多發性關節炎亦可與多源性網狀組織細胞增生症(MRH)相關(Santilli等人(2002) *Ann Rheum Dis* 61: 485)。

如本文中所使用之術語"TNF α 活性為有害之病症"意欲包括其中患有病症之受檢者體內TNF α 之存在已顯示為或懷疑為造成病症之病理生理學之原因或導致病症惡化之因素的疾病及其他病症。因此，TNF α 活性為有害之病症為預期抑制TNF α 活性可減輕病症之症狀及/或擴展的病症。該等病症可(例如)藉由可(例如)使用如上所述抗TNF α 抗體偵測之患有病症受檢者之生物流體內TNF α 濃度增加(例如受檢者之血清、血漿、滑液等中TNF α 濃度增加)而證實。存在大量TNF α 活性為有害之病症的實例。下文進一步論述利用TNF α 抑制劑治療與特定病症相關之侵蝕型多發性關節炎的用途：

A. 自體免疫疾病

在一實施例中，本發明包括治療與自體免疫疾病相關之侵蝕型多發性關節炎。在患有包括諸如類風濕性關節炎及幼年型類風濕性關節炎之關節炎形式之自體免疫疾病的患者中可發現侵蝕型多發性關節炎(Verloes (1998) *Med Genet.* 35:943)。

諸如阿達木單抗之TNF α 抗體可用以治療自體免疫疾

病，尤其與侵蝕型多發性關節炎相關之彼等自體免疫疾病。該等自體免疫疾病之實例包括類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎及痛風關節炎、過敏症、多發性硬化症、自體免疫糖尿病、自體免疫葡萄膜炎及腎病症候群。自體免疫疾病之其他實例包括多重系統自體免疫疾病及自體免疫聽覺損耗。自體免疫疾病之其他實例描述於美國申請案第10/622932號中，該案以引用的方式併入本文中。

幼年型類風濕性關節炎

腫瘤壞死因子已牽涉在包括幼年型類風濕性關節炎之幼年型關節炎的病理生理學中(Grom等人(1996) *Arthritis Rheum.* 39:1703; Mangge等人(1995) *Arthritis Rheum.* 8:211)。在一實施例中，本發明之TNF α 抗體用以治療幼年型類風濕性關節炎。

如本文中所使用之術語"幼年型類風濕性關節炎"或"JRA"係指發生在16歲之前可導致關節或結締組織損傷之慢性、發炎性疾病。JRA亦被稱作幼年型慢性多發性關節炎及史提爾氏(Still's)病。

JRA導致在16歲或年齡更小之兒童體內關節發炎及硬化6週以上。發炎導致關節發紅、腫脹、發熱及疼痛。任意關節均可受影響且發炎可限制受影響關節之移動性。一種類型之JRA亦可影響內臟器官。

通常藉由所涉及之關節數、症狀及藉由血液測試所發現之某些抗體是否存在將JRA分為三類。該等分類有助於醫

師判定疾病如何發展及內臟器官或皮膚是否受影響。JRA 之分類包括以下：

a. 少關節型 JRA，其中患者有 4 個或少於 4 個關節受影響。少關節型為最常見的 JRA 形式，且通常影響大關節，諸如膝。

b. 多關節型 HRA，其中 5 個或 5 個以上關節受影響。最常包括諸如手及足中之彼等小關節的小關節，但該疾病亦可影響大關節。

c. 全身型 JRA，其特徵在於關節腫脹、發燒、輕度皮疹且其亦可影響內臟器官，諸如心臟、肝臟、脾及淋巴結。全身型 JRA 亦稱作史提爾氏病。一小部分該等兒童許多關節逐漸患有關節炎且可患有延續至成人之嚴重關節炎。

B. 脊椎關節病

在一實施例中，本發明包括治療與脊椎關節病相關之侵蝕型多發性關節炎。在患有諸如與有害的 $\text{TNF}\alpha$ 活性相關之脊椎關節病之發炎性疾病之患者中可發現侵蝕型多發性關節炎(參見例如 Moeller 等人(1990) *Cytokine* 2:162；美國專利第 5,231,024 號；歐洲專利申請案第 260 610 號)。

如本文中所使用之術語"脊椎關節病"係用以指若干影響脊骨關節之疾病的任意一種，其中該等疾病共有普通臨床、放射學及組織學之特徵。許多脊椎關節病共有遺傳特徵，即其與 HLA-B27 等位基因相關。在一實施例中，術語脊椎關節病係用以指除僵直性脊椎炎外，還指若干影響脊骨關節之疾病的任意一種，其中該等疾病共有普通臨床、

放射學及組織學之特徵。脊椎關節病之實例包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎/脊椎炎、腸道性關節炎、反應性關節炎或瑞特氏(Reiter's)症侯群及未分化型脊椎關節病。用以研究脊椎關節病之動物模型的實例包括 *ank/ank* 轉基因小鼠、HLA-B27 轉基因大鼠(參見 Taurog 等人(1998) *The Spondylarthritides*. Oxford:Oxford University Press)。

處於患脊椎關節病之風險中之受檢者的實例包括患有關節炎之人類。脊椎關節病可與包括類風濕性關節炎之關節炎的形式相關。在本發明之一實施例中，TNF α 抑制劑係用以治療患有與侵蝕型多發性關節炎相關之脊椎關節病的受檢者。可用 TNF α 抑制劑治療之脊椎關節病之實例描述如下：

僵直性脊椎炎(AS)

在一實施例中，本發明包括使用 TNF α 抗體或其抗原結合部分治療與僵直性脊椎炎相關之侵蝕型多發性關節炎。腫瘤壞死因子已牽涉在僵直性脊椎炎之病理生理學中(參見 Verjans 等人(1991) *Arthritis Rheum.* 34:486; Verjans 等人(1994) *Clin Exp Immunol.* 97:45; Kaijtz 等人(1999) *Hum Immunol.* 60:140)。僵直性脊椎炎(AS)為包含一或多處椎骨發炎之發炎性病徵。AS 為影響包括脊骨之椎骨與骶髂關節之間之關節及脊骨與骨盆之間之關節的軸向骨骼及/或周邊關節的慢性發炎性疾病。AS 最終可導致受影響的椎骨融合或生長在一起。包括 AS 之脊椎關節病可與牛皮癬性關節炎(PsA)及/或包括潰瘍性結腸炎及克羅恩氏症之炎症性

腸病 (IBD) 相關。

AS之早期表現可藉由包括CT掃描及MRI掃描之放射線測試測定。AS之早期表現通常包括薦腸關節炎 (sacroiliitis) 及如藉由軟骨下骨頭之皮質邊緣模糊，隨後為侵蝕及硬化而證實之骶髂關節變化。疲乏亦已被看作AS之常見症狀 (Duffy等人(2002) *ACR 66th Annual Scientific Meeting* 摘要)。

牛皮癬性關節炎

在一實施例中，本發明包括使用TNF α 抗體或其抗原結合部分治療與牛皮癬性關節炎相關之侵蝕型多發性關節炎。腫瘤壞死因子已牽涉在牛皮癬性關節炎 (PsA) 之病理生理學中 (Partsch等人(1998) *Ann Rheum Dis.* 57:691; Ritchlin等人(1998) *J Rheumatol.* 25:1544)。如本文中所指之牛皮癬性TNF α 已牽涉在類風濕性關節炎之活化組織發炎且導致關節毀壞中 (參見例如 Moeller, A. 等人(1990) *Cytokine* 2:162-169 ; Moeller 等人之美國專利第 5,231,024 號 ; Moeller, A. 之歐洲專利申請案第 260 610 B1 號 ; Tracey 及 Cerami, *supra*; Arend, W.P. 及 Dayer, J-M. (1995) *Arth. Rheum.* 38:151-160; Fava, R.A. 等人 (1993) *Clin. Exp. Immunol.* 94:261-266)。TNF α 亦牽涉在促進糖尿病中之胰島細胞死亡及調節胰島素抗性中 (參見例如 Tracey 及 Cerami, *supra*; PCT 公開案第 WO 94/08609 號)。TNF α 亦牽涉在多發性硬化症中之調節對寡突細胞之細胞毒性及誘導發炎性色斑中 (參見例如 Tracey 及 Cerami, *supra*)。已對嵌

合及人源化鼠科抗hTNF α 抗體進行治療類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)。

牛皮癬性關節炎係指與牛皮癬(一種在身體上導致紅斑之常見慢性皮膚病)相關之慢性發炎性關節炎。20個牛皮癬患者中約有1人將發展伴隨有皮膚病之關節炎,且在約75%的情況中,牛皮癬先於關節炎發生。PsA本身以多種方式顯示,從輕微關節炎至嚴重關節炎,其中該關節炎通常影響手指及脊骨。當脊骨受影響時,症狀與如上所述之僵直性脊椎炎之彼等症狀類似。TNF α 抗體或其抗原結合片段可用於治療與PsA相關之侵蝕型多發性關節炎。

PsA有時與關節嚴重磨損相關。關節嚴重磨損係指特徵為過量骨侵蝕導致損壞關節之全部侵蝕型畸形的病症。

PsA之特徵性放射線特徵包括關節侵蝕、關節腔狹窄、包括關節周圍及骨體骨膜炎之骨增生、包括"鉛筆帽"畸形及末端骨質溶解症之骨質溶解症、骨黏連、骨刺形成及脊椎炎(Wassenberg等人(2001) *Z Rheumatol* 60:156)。與類風濕性關節炎(RA)不同,PsA中之關節侵犯通常為不對稱的且可為寡關節的;骨質疏鬆症為非典型的。儘管早期PsA中之侵蝕型變化與RA中之侵蝕型變化一樣在邊緣出現,然而其隨著疾病擴展由於靠近侵蝕處之骨膜骨形成而變得不規則且不正常界定。在嚴重的情況中,侵蝕型變化可發

展為形成鉛筆帽畸形或全部骨質溶解(Gold等人(1988) *Radiol Clin North Am* 26:1195; Resnick等人(1977) *J Can Assoc Radiol* 28:187)。不對稱侵蝕在腕骨內及在手之掌部指骨(MCP)、近端指骨之間(PIP)及遠側指骨之間(DIP)關節內用放射線可見，但DIP關節通常先受影響。在指骨叢及在腱及韌帶與骨之連接位置處可見到異常。DIP侵蝕型變化之存在可提供敏感域特定的放射線結果以支持PsA診斷。又，手趨向於受牽涉之頻率比足高得多，兩者之比率接近2:1。

脊椎關節病之其他實例描述於美國申請案第10/622932號中，該案以引用的方式併入本文中。

C. 皮膚及指甲病症

在一實施例中，本發明包括治療與皮膚及指甲病症相關之侵蝕型多發性關節炎。如本文中所使用之術語"TNF α 活性為有害之皮膚及指甲病症"意欲包括其中患有病症之受檢者體內TNF α 之存在已顯示為或懷疑為造成病症之病理生理學之原因或導致病症惡化之因素的皮膚及/或指甲病症及其他病症，例如牛皮癬。因此，TNF α 活性為有害之皮膚及指甲病症為預期抑制TNF α 活性可減輕病症之症狀及/或擴展的病症。下文中進一步論述利用抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑治療特定皮膚及指甲病症的用途。在某些實施例中，將本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑與如下文中所述之另一治療劑組合投與至受檢者。在一實施例中，將TNF α 抗體與另一治療劑組合投

與至受檢者用於治療與牛皮癬相關之侵蝕型多發性關節炎及治療與關節炎相關之牛皮癬。

牛皮癬

腫瘤壞死因子已牽涉在牛皮癬之病理生理學中 (Takematsu等人(1989) *Arch Dermatol Res.* 281:398; Victor及Gottlieb (2002) *J Drugs Dermatol.* 1(3):264)。牛皮癬被描述為皮膚炎症(刺激及發紅)，其特徵為經常伴隨有皮膚發紅、發癢及厚乾銀色鱗屑。詳言之，形成包含在表皮增殖、皮膚之發炎性反應及諸如淋巴因子及發炎性因子之調節分子之表現中之初級及二級改變的病變。牛皮癬性皮膚之形態學特徵為表皮細胞更換增加、表皮變厚、異常角質化、發炎性細胞滲透入表皮及多形核白細胞及淋巴細胞滲透入表皮層導致基底細胞循環增加。牛皮癬通常涉及指甲，其常常顯示為凹陷、指甲分離、變厚及變色。牛皮癬通常與例如關節炎(包括類風濕性關節炎)、炎症性腸病(IBD)及克羅恩氏症之其他發炎性病變相關。

雖然牛皮癬之跡象最常見於軀幹、肘、膝、頭皮、皮褶或手指甲上，但其可影響皮膚之任意或所有部分。通常，新皮膚細胞自底層向上移至表面需要約一個月。在牛皮癬中，此過程僅需要幾天，從而導致死皮細胞疊加及厚鱗屑形成。牛皮癬之症狀包括：覆蓋有銀色鱗屑之乾或紅皮膚斑、伴隨有紅色邊界之可裂開及變癢且通常在肘、膝、軀幹、頭皮及手上呈雜綠色之皮膚凸斑；包括膿瘡之皮膚病變、皮膚裂開及皮膚發紅；可與例如牛皮癬性關節炎之關

節炎相關之關節疼或痛。

牛皮癬之治療通常包括局部皮質類固醇、維生素D類似物及局部或口服類視色素或其組合。在一實施例中，本發明之TNF α 抑制劑以與該等常用治療之一者組合之形式或在該等常用治療之一者存在下投與。亦可與TNF α 抑制劑組合用於治療牛皮癬之額外治療劑在下文中更詳細地描述。

牛皮癬之診斷通常基於皮膚外觀。另外可需要皮膚活組織檢查或皮膚斑之碎屑或培養物以排除其他皮膚病症。若關節疼痛存在並持續存在則可用x射線檢查牛皮癬性關節炎。

在本發明一個實施例中，TNF α 抑制劑係用以治療牛皮癬，包括慢性斑狀牛皮癬、點狀牛皮癬、反式牛皮癬、膿皰型牛皮癬、尋常天疱瘡、紅皮症型牛皮癬、與炎症性腸病(IBD)相關之牛皮癬及與類風濕性關節炎(RA)相關之牛皮癬。包括於本發明治療方法中之特定類型之牛皮癬包括慢性斑狀牛皮癬、點狀牛皮癬、反式牛皮癬及膿皰型牛皮癬。牛皮癬及其他類型的皮膚及指甲病症的其他實例描述於美國申請案第10/622932號，該案以引用的方式併入本文中參考。

測定TNF α 抑制劑治療與TNF α 活性為有害之病症相關之侵蝕型多發性關節炎之功效的方法包括量測包括關節腔狹窄及/或關節侵蝕之關節毀壞程度的任一分析。在一個實施例中，係使用放射線照相術量測關節毀壞。該等分析可

藉由測定在以TNF α 抑制劑治療之受檢者或患者群體中是否得到改善而用以檢查TNF α 抑制劑之功效。一般而言，測定改善狀況係藉由比較以TNF α 抑制劑治療之前測定之分值基線與以TNF α 抑制劑治療之後之某時測定之分值。

關節炎疾病(諸如Ra、PsA及JRA)之額外改善可以量測ACR反應加以測定。例如ACR20、ACR50、ACR70之ACR臨限值可用於界定RA及PsA之改善，並顯示7種疾病活性量測之改善百分比。標準包括脆弱及腫脹關節計數之改善百分比及以下至少3種標準之改善：患者疼痛評估、患者整體評估、醫師整體評估、患者自我評估障礙或疾病活性(即紅血球沈降速率或C-反應性蛋白水平)之實驗室量測(Felson等人(1993) *Arthritis Rheum.* 36(6):729)。

其它用以測定針對治療RA、JRA及PsA之特定療法之改善之分析包括EULAR反應、DAS分值、FACIT-F、HAQ分值及SJC及/或TJC計數。

EULAR標準係使用DAS來界定反應。反應界定為：(a)疾病活性自基線之變化與(b)追蹤過程中所達之疾病活性水平。用以界定DAS之標準包括：裏奇(Ritchie)關節指標、腫脹關節計數(44個關節計數)、紅血球沈降速率及健康評估調查問卷。DAS標準之經修改變體(DAS28)對於腫脹及脆弱關節使用28個關節計數。反應界定為自基線之顯著變化與所獲得之疾病活性水平之組合。良好反應界定為DAS顯著降低(>1.2)及低水平疾病活性(小於或等於2.4)。無反應界定為降低小於或等於0.6，或在達成DAS>3.7的情況下

DAS降低大於0.6及小於或等於1.2。任意其他分值均則被看視為適度反應。

DAS為基於裏奇關節指標、44個腫脹關節計數、ESR及對VAS之整體健康評估之分值。範圍自1至9變化。DAS及DAS28之連續量測為身體障礙及放射線擴展之強有力預測，且兩種指標均為具有高與低疾病活性之患者之間及活性與安慰劑治療之患者群之間的靈敏鑒別器。

FACIT-F(慢性疾病療法之功能性評估-疲乏)為設計為量測患者之疲乏-慢性疾病中之相關因素之評估的有效調查問卷(參見 Cella 及 Webster (1997) *Oncology (Huntingt)*. 11:232及 Lai 等人(2003) *Qual Life Res.* 12(5):485)。

健康評估調查問卷(HAQ)為經設計以評估患者進行日常生活活動之能力的有效調查問卷，尤其在成人關節炎患者中。手段由HAQ障礙指標(20項)、疼痛等級(1項)及量測障礙/身體機能及生活品質之全身健康狀況(1項)組成(Fries 等人(1982) *J Rheumatol.* 9(5):789)。

腫脹及脆弱關節(SJC及TJC)為RA之最具特徵性的特徵，且疾病嚴重性直接關係到腫脹及脆弱關節之數量。計數腫脹及脆弱關節為臨床評估RA之關鍵部分。

PsA及牛皮癬之改善亦可使用PASI反應、DLQI及BSA分值測定。DLQI(皮膚病學生活品質指標)為廣泛用於包括PsA及牛皮癬之多種皮膚疾病之與健康相關之生活品質量測。體表面積(BSA)分值提供基於身高及體重並以 m^2 表現之表面積量測。PASI(牛皮癬面積及嚴重度指數)為對於特

定患者而言紅斑、硬化、脫皮及受牛皮癬影響之體表面積的複合量測。對於頭、軀幹、上肢及下肢侵犯而評估患者。分值範圍為自0(無缺陷)至72(最嚴重)。

治療中PsA之改善亦可使用PsARC(牛皮癬性關節炎反應標準)量測，其提供脆弱及腫脹關節分值變化的臨床量測以及疾病活性的一系列全面評估。

AS之改善可藉由使用任意數量的手段評估各種AS症狀而量測。一些常用等級包括僵直性脊椎炎(ASAS)、巴斯(Bath)僵直性脊椎炎病情活動指標(BASDAI)(Garrett等人(1994) *J Rheumatol* 21:2286)、巴斯僵直性脊椎炎度量指標(BASMI)(Jenkinson等人(1994) *J Rheumatol* 21:1694)及巴斯僵直性脊椎炎功能指標(BASFI)(Calin等人(1994) *J Rheumatol* 21:2281)中之評估。該等指標可用以隨時間監測患者並測定改善。評估AS之改善之額外描述量測描述於美國申請案第10/622932號，該案以引用的方式併入本文中。

IV. 醫藥組合物及醫藥投藥

A. 組合物及投藥

用於本發明之方法中之抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑可併入適於投與至患有侵蝕型多發性關節炎之受檢者之醫藥組合物中。通常，該醫藥組合物包含本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑及醫藥學上可接受之載劑。如本文中所使用之"醫藥學上可接受之載劑"包括生理上相容之任意及所有溶劑、分散介質、衣料、抗菌劑及抗

真菌劑、等張劑及吸收延緩劑及其類似物。醫藥學上可接受之載劑的實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物的一或多種及其組合。在許多情況中，較佳地組合物中包括等張劑，例如糖、諸如甘露醇、山梨糖醇之多元醇或氯化鈉。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含微量輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑，其增加抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之存放期或有效性。

用於本發明之方法中之組合物可以多種形式存在。該等形式包括(例如)液體、半固體及固體藥劑形式，諸如液體溶液(例如可注射及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、粉劑、脂質體及栓劑。較佳之形式取決於預期之投藥模式及治療應用。通常，較佳之組合物呈可注射或可輸注溶液形式，諸如類似於以其他抗體或其他TNF α 抑制劑用於人類之被動免疫的彼等組合物的組合物。較佳之投藥模式為非經腸(例如靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)模式。在一實施例中，抗體或其他TNF α 抑制劑藉由靜脈內輸注或注射投與。在另一實施例中，抗體或其他TNF α 抑制劑藉由肌肉內或皮下注射投與。

治療組合物在製造及儲存條件下通常必須為無菌且穩定的。可將該組合物調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或適於高藥物濃度之其他有序結構。無菌可注射溶液可藉由採用以上列舉之成份之一種或組合將活性化合物(即抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑)以所需要之量併入適當

溶劑中並視需要隨後過濾滅菌而製備。一般而言，分散液藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自以上列舉之彼等成份之所需其他成份的無菌媒劑中而製備。在無菌粉劑用於製備無菌可注射溶液之情況中，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其生成活性成份加上來自其先前無菌過濾之溶液的任意額外所要成份的粉劑。溶液之適當流動性可(例如)藉由使用諸如卵磷脂之衣料，藉由在分散液情況中保持所需粒徑及藉由使用界面活性劑而得以保持。可注射組合物之延時吸收可藉由將例如硬脂酸鹽及明膠之延緩吸收試劑包括於組合物中而達成。

補充活性化合物亦可併入組合物中。在某些實施例中，用於本發明之方法中之抗體或抗體部分與一或多種包括侵蝕型多發性關節炎抑制劑或拮抗劑之額外治療劑共調配及/或共投與。舉例而言，本發明之抗hTNF α 抗體或抗體部分可與一或多種結合與侵蝕型多發性關節炎相關之其他靶位的額外抗體(例如結合其他細胞激素或結合細胞表面分子之抗體)、一或多種細胞激素、可溶性TNF α 受體(參見例如PCT公開案第WO 94/06476號)及/或一或多種抑制hTNF α 生成或活性之化學藥劑(諸如如PCT公開案第WO 93/19751號中所述之環己烷-亞基衍生物)或其任意組合共調配及/或共投與。此外，本發明之一或多種抗體可與兩種或兩種以上上述治療劑組合使用。該等組合療法可有利地利用以更低劑量投與之治療劑，因此避免由於與各種單一療法相關之患者可能出現的副作用、併發症或低水平反應。

在一實施例中，本發明包括包含有效劑量的TNF α 抑制劑及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其中該有效劑量的TNF α 抑制劑可有效治療侵蝕型多發性關節炎。在一實施例中，將用於本發明之方法中之抗體或抗體部分併入醫藥調配物中，如PCT/IB03/04502及美國申請案第10/222140號中所述，該等案以引用的方式併入本文中。此調配物包括濃度為50 mg/ml的抗體D2E7，其中一預先填充之注射器含有40 mg的抗體用於皮下注射。在另一實施例中，本發明之調配物包括D2E7。

儘管對於許多治療應用而言較佳之投藥路徑/模式為皮下注射，但是本發明之抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑可藉由此項技術中已知之多種方法投與。在另一實施例中，投藥經由靜脈內注射或輸注進行。如熟習此項技術者所瞭解，投藥路徑及/或模式可取決於所要結果而改變。在某些實施例中，活性化合物可用諸如控釋調配物之保護化合物不會快速釋放之載劑(包括植入物、經皮貼片及微膠囊傳遞系統)而製備。可使用生物可降解、生物可相容之聚合物，諸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。製備該等調配物之許多方法已申請專利或通常為熟習此項技術者所瞭解。參見例如 *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Robinson編，Dekker, Inc., New York, 1978。

TNF α 抗體亦可以包括蛋白晶體之組合的蛋白晶體調配物形式投與，該等蛋白晶體得以包裹於聚合載劑內以形成

包覆顆粒。蛋白晶體調配物之包覆顆粒可具有球體形態且為直徑高達500微米之微球體或其可具有一些其他形態且可為微粒。蛋白晶體之增加的濃度使得本發明之抗體可以皮下方式傳遞。在一實施例中，本發明之TNF α 抗體經由蛋白傳遞系統傳遞，其中將一或多種蛋白晶體調配物或組合物投與至患有與TNF α 相關之病症的受檢者。組合物及製備全部抗體晶體或抗體片段晶體之穩定調配物之方法亦描述於WO 02/072636中，該案以引用的方式併入本文中。在一實施例中，描述於PCT/IB03/04502及美國申請案第10/222140號中之包含晶體化抗體片段之調配物係用以使用本發明之治療方法治療侵蝕型多發性關節炎。

在某些實施例中，本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑可口服投藥，例如與惰性稀釋劑或可吸收可食用之載劑一起投藥。該化合物((若須要)及其他成份)亦可裝入硬殼或軟殼明膠膠囊壓縮成錠劑，或直接併入患者之飲食中。對於口服治療投藥而言，可將化合物與賦形劑一起併入且可以可攝取錠劑、口腔錠劑、口含錠、膠囊、酒劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及其類似物形式使用。為藉由除非經腸投藥之外之形式投與本發明之化合物，必需以防止其失活之物質塗覆化合物或與化合物共投與。

本發明之醫藥組合物可包括"治療有效劑量"或"預防有效劑量"的本發明之抗體或抗體部分。"治療有效劑量"係指在劑量上及對於所需要之時間段而言對達成所要治療結果有效之量。抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之治療

有效劑量可根據諸如個體之病況、年齡、性別及體重及抗體、抗體部分、其他TNF α 抑制劑在個體內引起所要反應之能力的因素而變化。治療有效劑量亦為其中治療有益效果超過抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之任意有毒或有害效果之量。"預防有效劑量"係指在劑量上及對於所需要之時間段而言對達成所要預防結果有效之量。通常，由於預防劑量在疾病之較早期階段之前或在疾病之較早期階段時用於受檢者，因此預防有效劑量比治療有效劑量要小。

可調節給藥方式以提供最適宜的所要反應(例如治療或預防反應)。舉例而言，可投與單個大丸劑，可隨時間以若干分開劑量投與或在顯示緊急治療狀況時可成比例地減少或增加劑量。尤其有利的是調配易於投與及劑量均一之劑量單位形式的非經腸組合物。如本文中所使用之劑量單位形式係指適用於待治療之哺乳動物受檢者之單位劑量的實體離散單位；各單位含有經計算以與所需醫藥載劑產生所要治療效果的預定量的活性化合物。本發明之劑量單位形式之規格藉由以下規定且直接視以下而定：(a)活性化合物之獨特特徵及待達成之特定治療或預防效果，及(b)在混配該活性化合物用於治療個體之敏感性的技術中之固有限制。

在一實施例中，本發明提供一種治療侵蝕型多發性關節炎的單劑量方法，其包含向需要治療之受檢者投與單劑量之諸如人類抗體之TNF α 抑制劑。在一實施例中，該TNF α

抑制劑為抗TNF α 抗體阿達木單抗。該TNF α 抑制劑之單劑量可為任意治療或預防有效劑量。在一實施例中，將20 mg、40 mg或80 mg單劑量的阿達木單抗(亦稱作D2E7)投與至受檢者。單劑量可經由包括(例如)皮下投藥之任意路徑投與。兩週一次給藥方式可用以治療侵蝕型多發性關節炎且其進一步描述於美國申請案第10/163657號中。治療或預防之可多重變化劑量方法亦可用以治療侵蝕型多發性關節炎且其進一步描述於PCT申請案第PCT/US05/012007號中。

應注意，劑量值可隨待減輕之疾病類型及嚴重性而變化。進一步應瞭解對於任意特定受檢者而言，應根據個體需要及投與或監督組合物投與之人士的專業判斷隨時間調整特定給藥方式，且本文中所提出之劑量範圍僅為示範性且並不意欲限制所主張之組合物的範疇或實施。亦應注意到，本發明關於治療侵蝕型多發性關節炎之方法，包括疾病之急性處理及慢性處理。

本發明亦係關於用於投與本發明之抗TNF抗體以治療侵蝕型多發性關節炎之經封裝醫藥組合物或套組。在本發明之一實施例中，該套組包含諸如抗體之TNF α 抑制劑、包含額外治療劑之第二醫藥組合物及用於投藥以治療侵蝕型多發性關節炎之用法說明。該等用法說明可描述如何(例如經皮下)及何時(例如在第0週及第2週)將不同劑量的TNF α 抑制劑及/或額外治療劑投與至受檢者用於治療。

本發明之另一態樣係關於含有包含抗TNF α 抗體及醫藥

學上可接受之載劑之醫藥組合物及各包含適用於治療侵蝕型多發性關節炎之藥物及醫藥學上可接受之載劑之一或多種醫藥組合物的套組。或者，該套組包含包含抗TNF α 抗體、一或多種適用於治療侵蝕型多發性關節炎之藥物及醫藥學上可接受之載劑的單一醫藥組合物。該套組含有用於給與醫藥組合物以治療侵蝕型多發性關節炎的用法說明。

該封裝或套組可含有TNF α 抑制劑且可將其促進以(在封裝內或經由隨附說明)使用或治療本文中所述之病症。經封裝醫藥或套組另外可包括以使用第二藥劑(如本文中所述)以及第一藥劑(如本文中所述)之用法說明一同封裝或共促進之第二藥劑。

B. 額外治療劑

本發明亦描述治療侵蝕型多發性關節炎之方法，其包含將TNF α 抑制劑與額外治療劑組合投與。本發明亦係關於醫藥組合物及使用其與額外治療劑組合治療侵蝕型多發性關節炎之方法。該醫藥組合物包含治療侵蝕型多發性關節炎之第一藥劑。該醫藥組合物亦可包含為活性醫藥成份之第二藥劑；換言之，該第二藥劑為治療性的且其功能為非惰性成份，所述惰性成分諸如為醫藥載劑、防腐劑、稀釋劑或緩衝劑。在一實施例中，該第二藥劑可適用於治療或預防侵蝕型多發性關節炎。在另一實施例中，該第二藥劑可減少或治療至少一種與例如牛皮癬性關節炎之與侵蝕型多發性關節炎相關之病症相關之症狀。在另一實施例中，該額外藥劑適用於治療侵蝕型多發性關節炎與額外病症。

第一及第二藥劑可藉由類似或無關之作用機制發揮其生物效應；或第一與第二藥劑之任一或兩者可藉由多重作用機制發揮其生物效應。醫藥組合物亦可包含第三化合物或甚至更多化合物，其中該第三(及第四，等)化合物具有與第二藥劑相同之特徵。

應瞭解，對於各個所述實施例而言，本文中所述之醫藥組合物含有在相同醫藥學上可接受之載劑中或不同醫藥學上可接受之載劑中之第一及第二藥劑、第三或額外藥劑。進一步應瞭解，在所述實施例中，第一藥劑、第二藥劑、第三藥劑及額外藥劑可同時或相繼投與。或者，第一及第二藥劑可同時投與，且第三或額外藥劑可在先前兩種藥劑之前或之後投與。

本文中所述之方法及醫藥組合物中所使用之藥劑的組合可待治療病症或疾病具有額外或協同治療效果。本文中所述之方法或醫藥組合物中所使用之藥劑的組合亦可減少當單獨投與或無特定醫藥組合物之其他藥劑時與至少一種藥劑相關之有害作用。舉例而言，一種藥劑之毒性副作用可藉由組合物之另一藥劑削弱，因此允許更高劑量、改善患者順應性且改善治療結果。組合物之額外或協同效應、益處及優勢關係到治療劑之種類(結構或功能類)或個別化合物本身。

補充活性化合物亦可併入組合物中。在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分與一或多種適用於治療侵蝕型多發性關節炎之額外治療劑共調配及/或共投與。舉例而

言，本發明之抗hTNF α 抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑可與一或多種結合其他靶位之額外抗體(例如結合其他細胞激素或結合細胞表面分子之抗體)、一或多種細胞激素、可溶性TNF α 受體(參見例如PCT公開案第WO 94/06476號)及/或一或多種抑制hTNF α 生成或活性之化學藥劑(諸如如PCT公開案第WO 93/19751號中所述之環己烷-亞基衍生物)共調配及/或共投與。此外，一或多種本發明之抗體或其他TNF α 抑制劑可與兩種或兩種以上之上述治療劑組合使用。該等組合療法有利地可利用更低劑量的經投與治療劑，因此避免與各種單一療法相關之可能的毒性或併發症。

本文中所述之例如TNF α 抗體或其抗原結合部分之TNF α 抑制劑可與額外治療劑組合使用以治療侵蝕型多發性關節炎。較佳地，其他藥物為改變病情之抗類風濕藥物(DMARD)或非類固醇抗發炎藥物(NSAID)或類固醇或其任意組合。DMARD之較佳實例為羥化氯喹、來氟米特(leflunomide)、甲胺喋呤、非經腸金(parenteral gold)、口服金(oral gold)及柳氮磺吡啶(sulfasalazine)。

亦可與例如TNF α 抗體或其抗原結合部分之TNF α 抑制劑組合使用以治療侵蝕型多發性關節炎的非限制性額外藥劑包括(但不限於)以下藥劑：非類固醇抗發炎藥物(NSAID)；細胞激素抑制抗發炎藥物(CSAID)；CDP-571/BAY-10-3356(人源化抗TNF α 抗體；Celltech/Bayer)；cA2/英利昔單抗(嵌合抗TNF α 抗體；Centocor)；75

kdTNFR-IgG/依那西普(75 kD TNF受體-IgG融合蛋白； Immunex；參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1994) 第37卷，S295； *J. Invest. Med.* (1996) 第44卷，235A)；55 kdTNF-IgG (55 kD TNF受體-IgG融合蛋白； Hoffmann-LaRoche)； IDEC-CE9.1/SB 210396(非消耗靈長類化抗CD4抗體； IDEC/SmithKline；參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1995) 第38卷，S185)； DAB 486-IL-2及/或DAB 389-IL-2(IL-2融合蛋白； Seragen；參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1993) 第36卷，1223)；抗Tac(人源化抗IL-2R α ； Protein Design Labs/Roche)； IL-4(抗發炎性細胞激素； DNAX/Schering)； IL-10(SCH 52000；重組IL-10，抗發炎性細胞激素； DNAX/Schering)； IL-4、IL-10及/或IL-4促效劑(例如促效劑抗體)； IL-1RA(IL-1受體拮抗劑； Synergen/Amgen)；阿那白滯素(anakinra)(Kineret[®]/Amgen)； TNF-bp/s-TNF(可溶性TNF結合蛋白；參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷，第9期(增刊)，S284； *Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology* (1995) 第268卷，第37-42頁)； R973401(IV型磷酸二酯酶抑制劑；參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷，第9期(增刊)，S282)； MK-966(COX-2抑制劑；參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷，第9期(增刊)，S81)；伊洛前列素(Iloprost)(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷，第9期(增刊)，S82)；甲胺喋呤；沙立度胺(thalidomide)(參見例如 *Arthritis &*

Rheumatism (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S282)及與沙立度胺相關之藥物(例如賽爾金(Celgen)); 來氟米特(抗發炎及細胞激素抑制劑; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S131; *Inflammation Research* (1996) 第45卷, 第103-107頁); 抗凝血酸(tranexamic acid)(血漿素原活化之抑制劑; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S284); T-614(細胞激素抑制劑; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S282); 前列腺素E1(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S282); 替尼達普(Tenidap)(非類固醇抗發炎藥物; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S280); 萘普生(Naproxen)(非類固醇抗發炎藥物; 參見例如 *Neuro Report* (1996) 第7卷, 第1209-1213頁); 美羅昔康(Meloxicam)(非類固醇抗發炎藥物); 布洛芬(Ibuprofen)(非類固醇抗發炎藥物); 吡羅昔康(Piroxicam)(非類固醇抗發炎藥物); 雙氯芬酸(Diclofenac)(非類固醇抗發炎藥物); 吲哚美辛(Indomethacin)(非類固醇抗發炎藥物); 柳氮磺吡啶(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S281); 硫唑嘌呤(Azathioprine)(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S281); ICE抑制劑(酶介白素-1 β 轉化酶之抑制劑); zap-70及/或lck抑制劑(酪胺酸激酶 zap-70或lck之抑制劑); 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之抑制劑；血管生成之抑制劑)；皮質類固醇抗發炎藥物(例如SB203580)；TNF-轉化酶抑制劑；抗IL-12抗體；抗IL-18抗體；介白素-11(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S296)；介白素-13(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S308)；介白素-17抑制劑(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S120)；金(gold)；青黴胺(penicillamine)；氯喹(chloroquine)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；羥化氯喹(hydroxychloroquine)；環孢菌素(cyclosporine)；環磷醯胺(cyclophosphamide)；全淋巴照射(total lymphoid irradiation)；抗胸腺細胞球蛋白；抗CD4抗體；CD5-毒素；經口服投與之肽及膠原蛋白；氯苯紫利二鈉(lobenzarit disodium)；細胞激素調節劑(CRA)HP228及HP466(Houghten Pharmaceuticals, Inc.)；ICAM-1反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸(ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性補充受體1(TP10；T Cell Sciences, Inc.)；潑尼松(prednisone)；奧古蛋白(orgotein)；聚硫酸葡萄糖胺聚糖；二甲胺四環素(minocycline)；抗IL2R抗體；海洋及植物脂質(魚及植物種子脂肪酸；參見例如 DeLuca等人(1995) *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 21:759-777)；金諾芬(auranofin)；苯基丁氮酮；甲氯胺苯酸(meclofenamic acid)；氟滅酸(flufenamic acid)；靜脈內免疫球蛋白；齊留通(zileuton)；阿紫立平

(azaribine)；黴酚酸(mycophenolic acid)(RS-61443)；他克莫司(tacrolimus)(FK-506)；西羅莫司(sirolimus)(雷帕黴素(rapamycin))；氨普立糖(amiprilose)(賽拉夫汀(therafectin))；克拉屈濱(cladribine)(2-氯去氧腺苷)；甲胺喋呤；抗病毒藥；及免疫調節劑。任意以上提及之藥劑均可與包括TNF α 抗體之TNF α 抑制劑組合投與以治療侵蝕型多發性關節炎或抑制關節疾病之放射線照相擴展。

在一實施例中，將例如TNF α 抗體或其抗原結合部分之TNF α 抑制劑與以下之藥劑之一者組合投與以治療類風濕性關節炎：KDR之小分子抑制劑(ABT-123)、Tie-2之小分子抑制劑；甲胺喋呤；潑尼松；賽利克西(celecoxib)；葉酸；硫酸羥化氯喹；羅非考昔(rofecoxib)；依那西普；英利昔單抗；來氟米特；萘普生；伐地考昔(valdecoxib)；柳氮磺吡啶；甲潑尼龍；布洛芬；美羅昔康；醋酸甲潑尼龍；硫代蘋果酸金鈉(gold sodium thiomalate)；阿斯匹林(aspirin)；硫唑喋呤；曲安奈德(triamcinolone acetonide)；萘磺酸右丙氧芬(propoxyphene napsylate)/apap；葉酸鹽(或酯)；萘丁美酮(nabumetone)；雙氯芬酸(diclofenac)；吡羅昔康；依託度酸(etodolac)；雙氯芬酸鈉；噁丙嗪；鹽酸羥考酮(oxycodone hcl)；二酒石酸氫可酮(hydrocodone bitartrate)/apap；雙氯芬酸鈉/米索前列醇(misoprostol)；芬太尼(fentanyl)；阿那白滯素，人類重組；鹽酸曲馬多；雙水楊酸酯(salsalate)；舒林酸(sulindac)；氰基鈷胺素/fa/吡哆醇；乙醯胺苯酚；阿倫膦酸鈉；潑尼龍；硫酸嗎啡

鹼；鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)；吲哚美辛(indomethacin)；硫酸葡糖胺/軟骨素；環孢菌素；鹽酸阿密曲替林(amitriptyline hcl)；磺胺嘧啶；鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚；鹽酸奧洛他定(olopatadine hcl)；米索前列醇；萘普生鈉；奧美拉唑(omeprazole)；徵酚酸酯；環磷醯胺；利妥昔單抗；IL-1 TRAP；MRA；CTLA4-IG；IL-18 BP；ABT-874；ABT-325(抗IL 18)；抗IL 15；BIRB-796；SCIO-469；VX-702；AMG-548；VX-740；羅氟司特(Roflumilast)；IC-485；CDC-801；及美索普拉(mesopram)。在另一實施例中，本發明之TNF α 抗體與以上提及用於治療類風濕性關節炎之藥劑之一者組合投與治療與TNF α 相關之病症。

在一實施例中，例如TNF α 抗體或其抗原結合部分之TNF α 抑制劑與用以治療克羅恩氏症或與克羅恩氏症相關之病症的藥物組合使用。可用以治療克羅恩氏症之治療劑的實例包括美沙拉嗪(mesalamine)、潑尼松、硫唑嘌呤、巰基嘌呤(mercaptopurine)、英利昔單抗、布地奈德(budesonide)、柳氮磺吡啶、甲潑尼龍丁二酸鈉(methylprednisolone sod succ)、苯乙哌啶(diphenoxylate)/硫酸阿托品(atrop sulf)、鹽酸咯派丁胺(loperamide hydrochloride)、甲胺喋呤、奧美拉唑、葉酸鹽(或酯)、環丙沙星(ciprofloxacin)/右旋糖-水、二酒石酸氫可酮/apap、鹽酸四環素(tetracycline hydrochloride)、氟輕鬆(flucinonide)、甲硝噻唑(metronidazole)、硫柳汞(thimerosal)/硼酸、消膽胺(cholestyramine)/蔗糖、鹽酸環丙沙星、硫酸天仙子胺(hyoscyamine sulfate)、鹽酸麥佩裏

定 (meperidine hydrochloride)、鹽酸咪達唑侖 (midazolam hydrochloride)、鹽酸羶考酮/乙醯胺苯酚、鹽酸異丙嗪 (promethazine hydrochloride)、磷酸鈉、磺胺甲噁唑 (sulfamethoxazole)/甲氧苄啶 (trimethoprim)、賽利克西、聚卡波菲 (polycarbophil)、萘磺酸丙氧芬 (propoxyphene napsylate)、氫化可的松 (hydrocortisone)、多種維生素劑、巴柳氮 (balsalazide) 二鈉、磷酸可待因 (codeine phosphate)/apap、鹽酸考來維侖 (colesevelam hcl)、氰基鈷胺素、葉酸、左氧氟沙星 (levofloxacin)、甲潑尼龍、那他珠單抗 (natalizumab) 及干擾素- γ 。

在一實施例中，例如 TNF α 抗體或其抗原結合部分之 TNF α 抑制劑與通常用以治療脊椎關節病之諸如 AS 之藥劑組合投與。該等藥劑之實例包括非類固醇抗發炎藥物 (NSAID)、包括 Celebrex[®]、Vioxx[®] 及 Bextra[®] 之 COX 2 抑制劑及埃特考昔 (etoricoxib)。物理療法亦常用以治療脊椎關節病，通常與非類固醇抗發炎藥物結合進行治療。

在一實施例中，例如 TNF α 抗體或其抗原結合部分之 TNF α 抑制劑與額外治療劑組合投與以治療僵直性脊椎炎。可用以減輕或抑制僵直性脊椎炎之症狀之藥劑的實例包括布洛芬、雙氯芬酸及米索前列醇、萘普生、美羅昔康、吲哚美辛、雙氯芬酸、賽利克西、羅非考昔、柳氮磺吡啶、潑尼松、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、二甲胺四環素、潑尼松、依那西普及英利昔單抗。

在一實施例中，例如 TNF α 抗體或其抗原結合部分之

TNF α 抑制劑與額外治療劑組合投與以治療牛皮癬性關節炎。可用以減輕或抑制牛皮癬性關節炎之症狀之藥劑的實例包括甲胺喋呤；依那西普；羅非考昔；賽利克西；葉酸；柳氮磺吡啶；萘普生；來氟米特；醋酸甲潑尼龍；吡哌美辛；硫酸羥化氯喹；舒林酸；潑尼松；強化倍他米松 (betamethasone) 二丙酸酯；英利昔單抗；甲胺喋呤；葉酸鹽(或酯)；曲安奈德；雙氯芬酸；二甲亞砷；吡羅昔康；雙氯芬酸鈉；酮洛芬(ketoprofen)；美羅昔康；潑尼松；甲潑尼龍；萘丁美酮；托麥汀(tolmetin)鈉；鈣泊三醇(calcipotriene)；環孢菌素；雙氯芬酸；鈉/米索前列醇；氟輕鬆；硫酸葡糖胺；硫代蘋果酸金鈉；氫可酮；酒石酸氫鹽/apap；布洛芬；利塞膦酸鈉(risedronate sodium)；磺胺嘧啶；硫鳥嘌呤(thioguanine)；伐地考昔；埃法賽布(alefacept)及埃法利組單抗(efalizumab)。

在一實施例中，例如TNF α 抗體或其抗原結合部分之TNF α 抑制劑與局部皮質類固醇、維生素D類似物及局部或口服類視色素或其組合組合投與以治療牛皮癬。此外，本發明之TNF α 抗體與以下藥劑之一者組合投與以治療牛皮癬：KDR之小分子抑制劑(ABT-123)、Tie-2之小分子抑制劑、鈣泊三醇、氟倍他索(clobetasol)丙酸酯、曲安奈德、鹵倍他索(halobetasol)丙酸酯、他紮羅汀(tazarotene)、甲胺喋呤、氟輕鬆、強化倍他米松二丙酸酯、氟輕鬆(flucinolone)、縮丙酮化物(acetonide)、阿曲汀(acitretin)、潔毛液(tar shampoo)、戊酸倍他米松、莫美他松糠酸酯

(mometasone furoate)、酮康唑、普莫卡因(pramoxine)/ 氟輕鬆、戊酸氫化可的松、丙酮縮氟氫羥龍(flurandrenolide)、尿素、倍他米松、氟倍他索丙酸酯/emoll、氟替卡松(fluticasone)丙酸酯、阿奇黴素(azithromycin)、氫化可的松、增濕分子、葉酸、地奈德(desonide)、煤焦油、二醋酸雙氟拉松(diflorasone diacetate)、依那西普、葉酸鹽(或酯)、乳酸、甲氧沙林(methoxsalen)、hc/bismuth subgal/znox/resor、醋酸甲潑尼龍、潑尼松、防曬劑、水楊酸、哈西奈德(halcinonide)、蒽林(anthralin)、新戊酸氟可托龍(clocortolone pivalate)、煤提取物、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫、去羥米松(desoximetasone)、安定(diazepam)、潤膚劑、吡美莫司(pimecrolimus)潤膚劑、氟輕鬆/潤膚劑、礦物油/蓖麻油/乳酸鈉(na lact)、礦物油/花生油、石油/十四烷酸異丙酯、補骨脂素、水楊酸、脂肪酸鹽/三溴沙侖(tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、賽利克西、英利昔單抗、埃法賽布、埃法利組單抗、他克莫司、吡美莫司、PUVA、UVB及柳氮磺吡啶。

例如 TNF α 抗體或其抗原結合部分之抗體、抗體部分或其他 TNF α 抑制劑可與其他藥劑組合使用以治療皮膚病症。舉例而言，本發明之抗體、抗體部分或其他 TNF α 抑制劑與 PUVA 療法組合。PUVA 為補骨脂素(P)與用以治療許多不同皮膚病症之長波紫外輻射(UVA)之組合。本發明之抗體、抗體部分或其他 TNF α 抑制劑亦可與吡美莫司結合。在另一實施例中，本發明之抗體用以治療牛皮癬，其

中該等抗體與他克莫司組合投與。在另一實施例中，他克莫司及TNF α 抑制劑與甲胺喋呤及/或環孢菌素組合投與。在另一實施例中，本發明之TNF α 抑制劑以準分子雷射療法投與以治療牛皮癬。

可與例如TNF α 抗體或其抗原結合部分之TNF α 抑制劑組合以治療皮膚或指甲病症之其他治療劑的非限制性實例包括UVA及UVB光療法。可與TNF α 抑制劑組合使用之其他非限制性實例包括抗IL-12及抗IL-18治療劑，包括抗體。

可將任一以上提及之治療劑(單獨或與其組合)與包括TNF α 抗體或其抗原結合部分之TNF α 抑制劑組合投與至患有侵蝕型多發性關節炎之受檢者。TNF α 抗體或其抗原結合部分可與已知對患有侵蝕型多發性關節炎之受檢者之急慢性處理有效之額外治療劑組合使用。TNF α 抗體或其抗原結合部分亦可與已知對患有侵蝕型多發性關節炎之受檢者之處理有效之額外治療劑組合使用。

本發明藉由以下並非限制性實例進一步闡述。貫穿此申請案中所引用之所有參考文獻、專利及公開之專利申請案的內容均以引用的方式併入本文中。

實例

使用TNF抑制劑治療患有牛皮癬性關節炎之患者中之侵蝕型多發性關節炎

相當大比例的患有牛皮癬性關節炎(PsA)之患者中發生侵蝕型多發性關節炎。通常，非生物DMARD並未顯示出對此疾病中關節損傷之放射線擴展具有有效抑制作用。

進行以下研究以評估TNF抑制劑，更具體言之為抗TNF抗體阿達木單抗治療侵蝕型多發性關節炎之功效。進行該研究以評估阿達木單抗在抑制患有中度至嚴重PsA之患者中與侵蝕型多發性關節炎相關之關節疾病的放射線擴展方面是否有效。

對用NSAID療法失敗之患有中度至嚴重活性PsA(大於等於3腫脹關節及大於等於3脆弱關節)之成年患者進行24週雙盲隨機安慰劑控制試驗。根據甲胺喋呤(MTX)使用(是/否)及牛皮癬程度(小於3%或大於等於3%體表面積[BSA])將患者分級。除具有大於等於3腫脹關節及大於等於3脆弱關節之外，內含標準包括對NSAID療法之不充分反應、牛皮癬病史及年齡大於等於18歲。排除標準包括以下標準：預先抗TNF療法、研究開始前12週內以埃法賽布治療、研究開始前6週內以其他生物製劑治療、研究開始前4週內對牛皮癬進行全身性療法及研究開始前2週內進行光療法及局部療法。

患者每隔一週(eow)隨機皮下獲得阿達木單抗40 mg或安慰劑歷時24週。完成24週試驗之患者得以進行開放標記延長(OLE)研究，其中所有患者均每隔一週獲得阿達木單抗。採用開放標記治療12週之後，未滿足預先規定之標準的患者得以每週獲得40 mg。

在盲法研究部分(第0及24週)與看方標記治療部分(第48週)間進行放射線評估。手及足之放射線照片藉由經修改總間隙分值(mTSS)評估其中加入PsA中通常所涉及之額外

關節以更好地量化PsA中發生之顯著骨質溶解，數值範圍得以擴大。mTSS藉由將關節腔狹窄分值(0-192)與侵蝕分值(0-378)組合而測定，如圖1a中所示。亦評估與PsA相關之臨床結果例如鉛筆帽變化。用於此研究中之mTSS圖及與PsA相關之放射線照相結果分別顯示於圖1a及1b中。

放射線照片讀取程序包括以下內容。所有膠片均藉由對治療及膠片次序毫不知情之兩位獨立讀取者讀取。讀取號1為基線及第24週膠片之評估。讀取號2為基線、第24週及第48週膠片之評估。

利用若干靈敏度分析以評估缺失放射線照片之影響(歸因於零改變、最差級變化、基於具有類似基線分值之患者的50/75百分數變化及當可得到多張放射線照片時之線性外推)。

第24週分析包括以下內容：第24週分析中包含所需要之基線與第24週膠片，其中可評估至少50%的關節。第48週分析包括以下內容：來自第24週分析之所有患者均進行第48週分析。若不可獲得第48週膠片(或可評估小於50%的關節)，則進行以下原因分析：若安慰劑初始隨機化則歸因於0改變；且若阿達木單抗初始隨機化則使用開始兩張膠片進行線性外推。

基線人口統計及疾病嚴重程度特徵與中度至嚴重PsA一致且在治療方式之間良好匹配(阿達木單抗N=151，安慰劑N=162；平均值±SD)：年齡 49.0 ± 11.8 歲；PsA持續時間 9.5 ± 8.5 年；SJC (76) 14 ± 12 ；TJC (78) 25 ± 18 ；HAQ

1.0±0.6；mTSS 20.8±40.9；51%服用伴隨物甲胺喋呤。總計，296名患者在基線及第24週照射X射線，且265名患者亦在第48週照射X射線。

如先前研究中所報導，對於以阿達木單抗治療之患者而言在第24週之ACR20、ACR50及ACR70反應及PASI50、PASI75及PASI90反應顯著優於安慰劑。在第24週之ACR及PASI反應顯示於以下表1及2中(所有結果 $p \leq 0.001$ 安慰劑對阿達木單抗)：

表1：ACR反應：患者%

	ACR20	ACR50	ACR70
安慰劑(N=162)	15	6	1
阿達木單抗(N=151)	57	39	23

表2：PASI反應：患者%

	PASI50	PASI75	PASI90
安慰劑(N=69)	12	1	0
阿達木單抗(N=69)	75	59	42

在盲法研究階段(24週)過程中，阿達木單抗患者mTSS擴展顯著少於安慰劑患者之mTSS擴展(mTSS平均改變為-0.2對1.0， $p < 0.001$ ，ANCOVA等級)。在所有靈敏度分析中均保持統計顯著性。圖2顯示mTSS分値之分佈，其表明與以安慰劑治療的患者相比，在24週治療過程中更少的以阿達木單抗治療之患者結構損傷增加。分佈差異藉由在第24週所看到的平均分値及研究過程中外觀分値增加之患者數量及百分數而觀察(參見表3)。在起初24週治療過程中，

mTSS增加(大於0.5單位)之患者中以安慰劑治療之患者為以阿達木單抗治療之患者的約3倍。

表3：第24週時經修改總間隙分值之變化*

	安慰劑	阿達木單抗
	N=152	N=144
	n(%)	n(%)
外觀分值降低	8(5.3%)	27(18.8%)
外觀分值不變	100(65.8%)	104(72.2%)
外觀分值增加	44(28.9%)	13(9.0%)

$p \leq 0.001$ 使用 CMH 測試安慰劑對阿達木單抗

* 變化定義為大於0.5單位 mTSS 分值

在以阿達木單抗與安慰劑治療之受檢者之間對於侵蝕分值與關節狹窄分值($p \leq 0.001$ 使用 ANACOVA 等級)均觀察到統計顯著差異。在第24週，侵蝕分值之變化(自基線變化)對於安慰劑患者而言為0.6及對於阿達木單抗患者而言為0.0($p < 0.001$, ANCOVA 等級)，及關節腔狹窄分值之變化(自基線變化)對於安慰劑患者而言為0.4及對於阿達木單抗患者而言為-0.2($p < 0.001$, ANCOVA 等級)。

進行說明缺失的患者膠片之靈敏度分析且以所有分析之結果均保持統計顯著性。排除足及DIP之事後靈敏度分析為如下：排除足及DIP進行一分析並排除所有DIP關節進行第二分析。在兩種分析中均保持統計顯著性。

在以阿達木單抗與安慰劑治療之受檢者之間不論是否使

用伴隨物 MTX 均觀察到統計顯著差異。對於服用伴隨物 MTX 之患者而言平均差異稍高。採用單一療法之患者顯示對於阿達木單抗 (n=68) 自基線變化 -0.1 而對於安慰劑 (n=74) 自基線變化 0.9 ($p \leq 0.001$ 使用 ANACOVA 等級)。採用伴隨物 MTX 之患者顯示對於阿達木單抗 (n=76) 自基線變化 -0.3 而對於安慰劑 (n=78) 自基線變化 1.2 ($p \leq 0.001$ 使用 ANACOVA 等級)。圖 3a 及 3b 顯示採用及不採用 MTX 之受檢者之 mTSS 的累積分佈函數圖。

48 週放射線照片分析說明在阿達木單抗患者中在第 24 週觀察到之未擴展 (mTSS 不變) 保持到第 48 週 (參見圖 4)。以安慰劑治療 24 週之患者在開放標記期間並未有疾病之放射線擴展。無治療方式證明與 PsA 相關之特徵顯著擴展。與 PsA 相關之結果之流行情況顯示於表 4 中。在基線處各組之間未發現顯著差異，在 24 週研究期間在任一組中未發現顯著擴展。

表 4：與 PsA 相關之結果之流行情況

	全部患者 (N=313)n(%)
關節腔變寬	38(12.1%)
全部骨質溶解	60(19.2%)
不全脫位	49(15.7%)
鉛筆帽	9(2.9%)
近關節骨膜炎	247(78.9%)
骨體骨膜炎	140(44.7%)
指骨叢再吸收	224(71.6%)

此外，如先前報導阿達木單抗通常具有良好耐受性。

與安慰劑相比，在24週階段期間阿達木單抗抑制放射線疾病擴展更有效。在服用伴隨物甲胺喋呤之患者中與服用阿達木單抗作為單一療法之彼等患者中，阿達木單抗顯示出相對於安慰劑之差異。在以阿達木單抗治療之患者中在24週所觀察到的結構損傷擴展的抑制作用保持1年。總之，此研究說明阿達木單抗在亦患有中度至嚴重活性PsA之患者中有效治療侵蝕型多發性關節炎及放射線疾病擴展達1年以上。

均等物

熟習此項技術者應認識到或能僅僅使用常規試驗確定本文所述之本發明之特定實施例的許多均等物。該等均等物意欲包括於以下申請專利範圍中。貫穿本申請案中所引用之所有參考文獻、專利及公開之專利申請案的內容均以引用的方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

圖1a及1b顯示經修改總間隙分值(mTSS)圖(圖1a)及與PsA相關之放射線照相結果(圖1b)。

圖2顯示經修改總間隙分值(mTSS)之累積分佈函數圖。該圖採用基線與第24週之放射線相片顯示受檢者之基線至第24週之變化。

圖3a及3b顯示採用甲胺喋呤(mtx)(圖3a)及不採用甲胺喋呤(mtx)(圖3b)之受檢者之mTSS的累積分佈函數圖。

圖4顯示在第48週mTSS之平均變化圖。

序列表

<120> TNF α 抑制劑於治療侵蝕型多發性關節炎之用途

<130> BBI-224CPPC

<140> 095117300

<141> 2006-0516

<150> 60/681,645

<151> 2005-05-16

<160> 37

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> D2E7 輕鏈可變區

<400> 1

```

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

```

<210> 2

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> D2E7 重鏈可變區

<400> 2

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1                               5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
                20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35 40 45
Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
      50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
 85 90 95
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

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

<220>
 <223> D2E7 輕鏈可變區 CDR3

<221> VARIANT
 <222> 9
 <223> Xaa = 任意胺基酸

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

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

<220>
 <223> D2E7 重鏈可變區 CDR3

<221> VARIANT
 <222> 12
 <223> Xaa = 任意胺基酸

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

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

<220>
 <223> D2E7 輕鏈可變區 CDR2

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

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

公告本

101年12月28日修(更)正本

發明專利說明書

中文說明書替換本(101年12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：099128705

※ 申請日期：95.5.16

※IPC 分類：C07K 16/24

原申請案號：095117300

A 61K 39/395

一、發明名稱：(中文/英文)

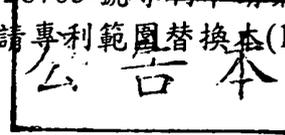
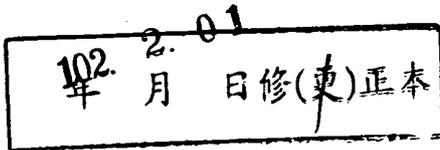
TNF α 抑制劑於治療侵蝕型多發性關節炎之用途USE OF TNF α INHIBITOR FOR TREATMENT OF EROSIIVE
POLYARTHRITIS

二、中文發明摘要：

本發明描述治療侵蝕型多發性關節炎之方法，其包含投與TNF α 抗體或其抗原結合部分。本發明亦描述一種測試TNF α 抗體或其抗原結合部分治療侵蝕型多發性關節炎之功效的方法。

三、英文發明摘要：

The invention describes methods of treating erosive polyarthritis comprising administering a TNF α antibody, or antigen-binding portion thereof. The invention also describes a method for testing the efficacy of a TNF α antibody, or antigen-binding portion thereof, for the treatment of erosive polyarthritis.



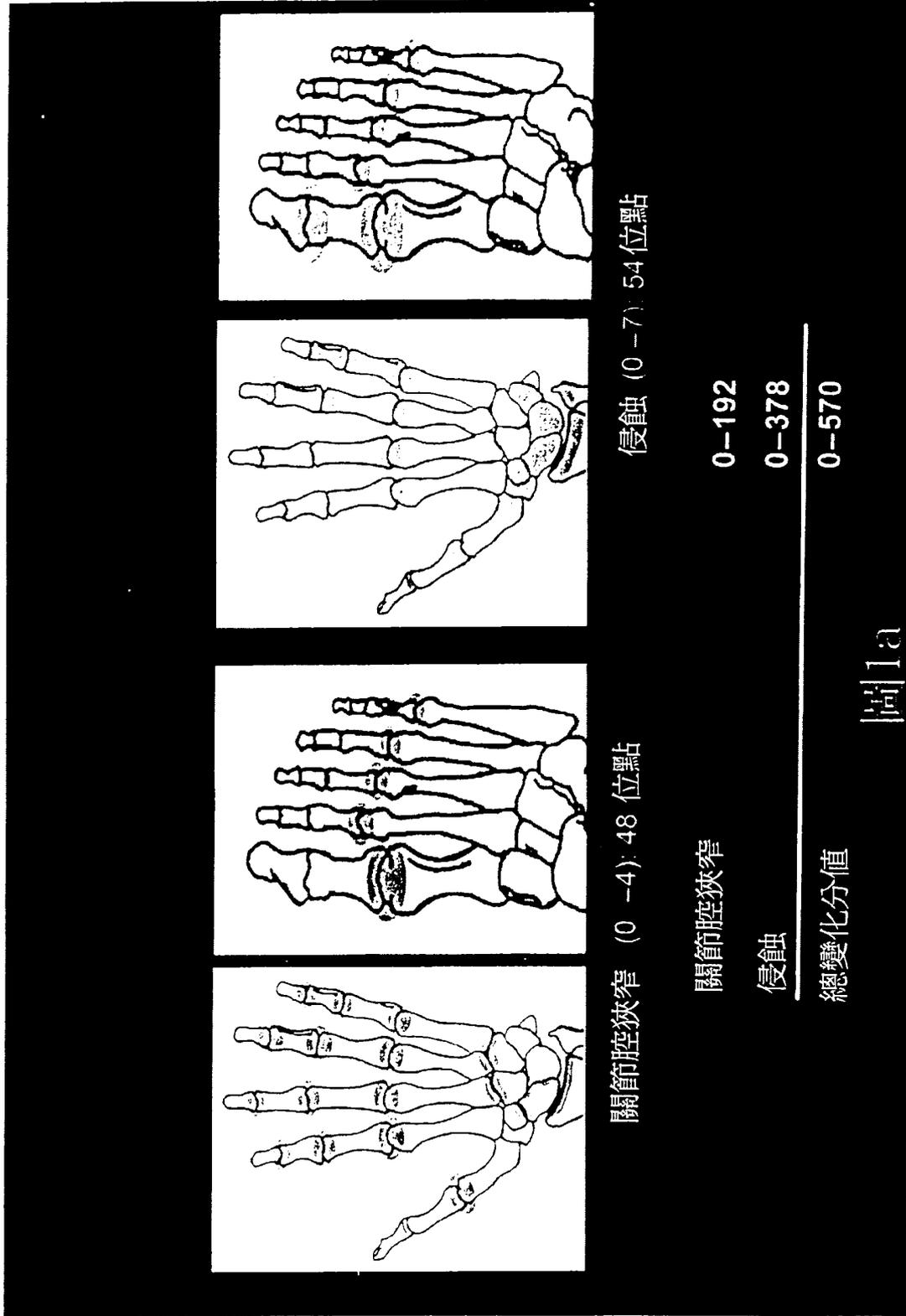
七、申請專利範圍：

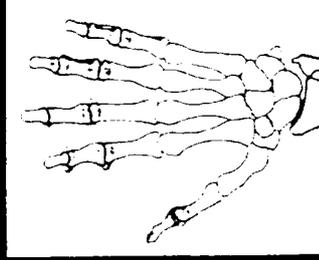
1. 一種經分離之人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分之用途，其係用於製造減少患有與侵蝕型多發性關節炎(erosive polyarthritis)有關之關節疾病之受檢者之放射線進展(radiographic progression)之藥物，其中該抗體或其抗原結合部分包含含有 CDR3 域之輕鏈可變區(LCVR)，該 CDR3 域包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，或在位置 1、4、5、7 或 8 處經單一丙胺酸取代或在位置 1、3、4、6、7、8 及/或 9 處經 1 至 5 個保守胺基酸取代之修飾自 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列、包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 CDR2 域、及包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列的 CDR1 域；及
包含 CDR3 域之重鏈可變區(HCVR)，該 CDR3 域包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，或在位置 2、3、4、5、6、8、9、10 或 11 處經單一丙胺酸取代或在位置 2、3、4、5、6、8、9、10、11 及/或 12 處經 1 至 5 個保守胺基酸取代之修飾自 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列、包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 CDR2 域、及包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的 CDR1 域。
2. 如請求項 1 之用途，其中該 TNF α 抗體或其抗原結合部分係多價抗體。
3. 如請求項 1 之用途，其中該人類 TNF α 抗體或其抗原結合部分包含輕鏈可變區(LCVR)，該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；及重鏈可變區(HCVR)，該重鏈可

變區包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。

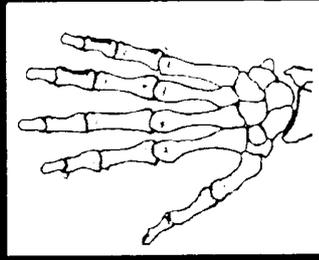
4. 如請求項1之用途，其中該人類TNF α 抗體或其抗原結合部分為阿達木單抗(adalimumab)。
5. 如請求項1至4中任一項之用途，其中該藥物係以兩週一次之給藥方式投與。
6. 如請求項1至4中任一項之用途，其中該受檢者患有其中TNF α 活性為有害之病症。
7. 如請求項6之用途，其中該TNF α 活性為有害之病症係選自由牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎及幼年型類風濕性關節炎組成之群。
8. 如請求項6之用途，其中該TNF α 活性為有害之病症為牛皮癬性關節炎。
9. 如請求項1至4中任一項之用途，其中該藥物進一步包含額外治療劑。
10. 如請求項9之用途，其中該額外治療劑為甲胺喋呤(methotrexate)。
11. 一種阿達木單抗之用途，其係用以製備用於減少與侵蝕型多發性關節炎有關之關節疾病之放射線進展之醫藥組合物，其中以兩週一次之給藥方式投與該組合物。
12. 如請求項11之用途，其中該組合物包含約40毫克之阿達木單抗。

八、圖式：

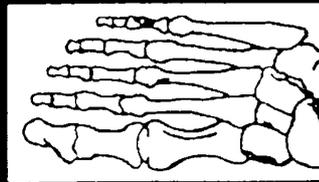




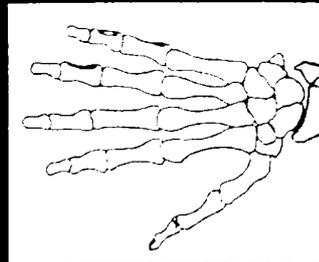
鉛筆肘：18 位點



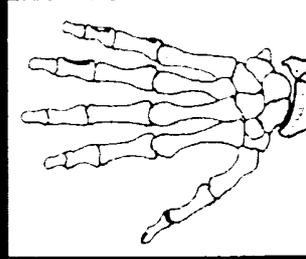
不全腕位：26 位點



指骨豎再吸收：12 位點



骨膜炎：38 位點



遠關節骨膜炎：52 位點

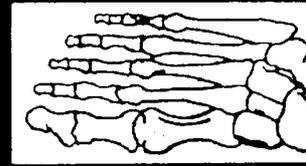


圖1b

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)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)