I527603

(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 I527603 B

(45)公告日： 中華民國 105 (2016) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：102139160 (22)申請日： 中華民國 96 (2007) 年 06 月 29 日

(51)Int. Cl.： *A61M5/20 (2006.01)*

(30)優先權：2006/06/30 美國 60/817,849

2006/06/30 美國 60/818,231

2006/08/18 美國 60/838,905

2006/10/06 美國 60/849,967

2007/02/02 美國 60/899,262

2007/03/01 美國 60/904,626

2007/03/14 美國 60/918,174

(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：裘利安 約瑟夫F JULIAN, JOSEPH F. (US)；洛夫 史蒂芬 ROLFE, STEVEN (GB)；畢克奈爾 史蒂芬 BICKNELL, STEPHEN (GB)；馬歇爾 傑瑞米 MARSHALL, JEREMY (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 349026 US 5300030

WO 2006000785A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：27 共 175 頁

(54)名稱

自動注射裝置

AUTOMATIC INJECTION DEVICE

(57)摘要

本發明提供一種用於將一物質皮下注射至一使用者的自動注射裝置，其包含：一個外殼，其具有開放之第一端及第二端；一個注射器，其可移動地安置於該外殼中，該注射器包括一個桶身部分用於承載該物質、一支中空針與該桶身部分形成流體連通以用於自注射器噴射該物質、及一個塞子用於密封該桶身部分及將壓力選擇性地施加至該物質以迫使該物質穿過中空針；一個柱塞，其用於首先將注射器移動朝向第一端使得針自第一端突出且隨後將壓力施加至塞子，該柱塞包括一桿在第一端連接至塞子、一個可壓縮之擴展中心部分、及一凸緣在該桿之第二端與該可壓縮之擴展中心部分之間；及一個偏壓機構，其用於將柱塞偏壓朝向外殼之第一開放端，該偏壓機構安置於凸緣與外殼第二端之間的桿之第二端周圍。本發明亦提供使用一種自動注射裝置之方法及套組，以及用於介紹一種包含藥物之自動注射裝置的方法及套組，其係基於該裝置與一種預填充型注射器相比之有利特性。本發明亦提供用於訓練一接受者使用該自動注射裝置之方法及套組。

The invention provides an automatic injection device for providing a subcutaneous injection of a substance into a user, comprising: a housing having an open first end and a second end; a syringe movably disposed in the housing, the syringe including a barrel portion for holding the substance, a hollow needle in

fluid communication with the barrel portion for ejecting the substance from the syringe, and a bung for sealing the barrel portion and selectively applying pressure to the substance to force the substance through the hollow needle; a plunger for first moving the syringe towards the first end such that the needle projects from the first end and subsequently applying pressure to the bung, the plunger including a rod connected at a first end to the bung, a compressible expanded central portion and a flange between a second end of the rod and the compressible expanded central portion; and a biasing mechanism for biasing the plunger towards the first open end of the housing, the biasing mechanism disposed about the second end of the rod between the flange and the second end of the housing. The present invention also provides methods and kits for using an automatic injection device, and methods and kits for introducing an automatic injection device comprising a medication based on advantageous properties of the device as compared to a pre-filled syringe. The invention also provides methods and kits for training a recipient on use of the automatic injection device.

指定代表圖：

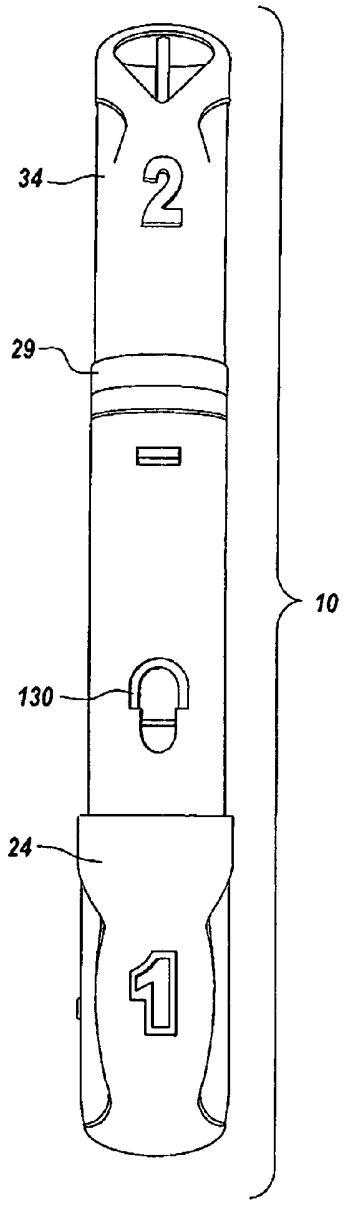



圖1

符號簡單說明：

10・・・自動注射裝置

24・・・最近頂蓋/第一可移除頂蓋

29・・・階梯/擱架

34・・・第二可移除頂蓋

130・・・窗

# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

自動注射裝置

AUTOMATIC INJECTION DEVICE

【技術領域】

本發明係關於一種用於將一物質(諸如一藥品)注射至一患者中的注射裝置。

【先前技術】

其中一種針最普遍的投藥路徑係通過注射(諸如靜脈、皮下或肌肉注射)。使用一含有該藥物之注射器來進行注射，此通常由受過訓練之醫務人員來執行。在某些例子中，訓練一患者使用該注射器以允許自行注射。此外，將某些藥物調配於預填充型注射器中以供患者使用從而避免需要患者來填充該注射器。然而，某些患者可能不喜歡執行自行注射(尤其是在患者害怕針頭的情況下)。

自動注射裝置提供了用於傳遞藥物之注射器之一替代。舉例而言，已在緊急條件下使用自動注射裝置來傳遞藥物，諸如在緊急化學戰爭條件下投予神經毒氣解毒劑或投予腎上腺素以抵消一嚴重之諸如食物過敏的過敏性反應之效應。亦已描述了用於在心臟病發作期間投予抗心律不齊藥物及選擇性溶解血栓劑之自動注射裝置(例如，見美國專利第3,910,260號；第4,004,577號；第4,689,042號；第4,755,169號及第4,795,433號)。亦在以下專利中描述了各種類型之自動注射裝置：例如，美國專利第3,941,130號；第4,261,358號；第5,085,642號；第5,092,843號；第5,102,393號；第5,267,963號；第6,149,626號；第6,270,479號及第6,371,939號。

通常，當操作時，先前之自動注射裝置導致一注射器之針在致動注射器之前向前移動且自一保護性外殼突出以經由該針來噴射一定劑量之液體。注射器移動朝向患者皮膚使得在對位於注射器內部之一液體饋入物加壓之前曝露針，此有助於防止液體在發生實際注射之前滴出針。

此等先前之自動注射裝置具有若干缺陷。舉例而言，先前之裝置包括一曝露之針，患者需要將該針注射至他或她自身中，從而對於大多數患者(尤其是彼等具有"針恐懼症"之患者)而言產生憂慮及擔心。先前之裝置亦使患者難以使用，保持不受污染，及/或提供精確劑量之藥物。另外，經受慢性自身免疫性疾病(諸如類風濕性關節炎)以及上了年紀及殘障患者可能缺乏使用現有之注射裝置來自行施以生物療法所需的敏捷性。因此，存在對此等自行藥物傳遞裝置之需求，患者應能夠安全地使用該等裝置且該等裝置應促進患者對其生物療法方案之遵守。

TNFα抑制劑能有效用於治療自身免疫性病症(諸如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎及克羅恩氏症)。此等抑制劑(包括諸如抗體及抗體融合蛋白質之生物藥劑)通常藉由注射來傳遞。舉例而言，已將TNFα抑制劑阿達木單抗(HUMIRA®; Abbott Laboratories, Lake County, Illinois)作爲一用於由患者進行自行投予之預填充型注射器來銷售且因此其呈現爲一用於一種經改良之自動注射裝置及方法的重要候選物。

【發明內容】

本發明提供將一可注射療法施以一患者的經改良之裝置、其組件及方法。在一實施例中，本發明提供一種自動注射裝置，其用於自一可移動地安置於該裝置之一外殼內的注射器之針來噴射一定劑量之流體藥物。在使用之前，本發明之注射器處於該外殼內之一收縮位

置。在一第一操作階段期間，在藉由致動一啓動按鈕而被起始之後，一致動器將該注射器推向該外殼之一近端以使該注射器之一針自該近端突出。在一第一操作階段期間，當該裝置之近端被固持抵著一注射部位時，一致動器導致該針被插入於使用者皮膚之一皮下區中。在一第二操作階段期間，一第二致動器導致安置於該注射器內之流體被噴射至該皮下區中。

可使用本發明之自動注射裝置來注射一定劑量之腫瘤壞死因子α(TNFα)抑制劑以治療任意數目之疾病(包括類風濕性關節炎、牛皮癬、克羅恩氏症、牛皮癬性關節炎及青少年類風濕性關節炎)。在一實施例中，使用者具有TNFα爲有害之一選自由以下組成之群的病症：類風濕性關節炎、牛皮癬、克羅恩氏症、強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)、牛皮癬性關節炎及青少年類風濕性關節炎。

自動注射裝置可包括一用以允許使用者觀察注射器之內含物及/或內含物含量的窗。另外，該自動注射裝置可包括一用以指示何時完成注射的指示器。亦可提供一"虛設"訓練型自動注射裝置以用於訓練使用者使用該自動注射裝置來注射一物質而實際上並不將一物質注射至使用者。

本發明提供一種用於將一物質皮下注射至一使用者或患者中的自動注射裝置，其包含：

一外殼，其具有一開放之第一端及一第二端；

一注射器，其可移動地安置於該外殼中，該注射器包括一用於承載該物質之桶身部分、一與該桶身部分形成流體連通以用於自注射器噴射該物質之中空針及一用於密封該桶身部分及將壓力選擇性地施加至該物質以迫使該物質穿過中空針的塞子；

一注射器致動組件，其用於首先將注射器移向外殼之第一端使得針自該第一端突出，且用於隨後將壓力施加至塞子，該注射器致動

組件包括一用於將壓力選擇性地施加至塞子之加壓器、一可壓縮之擴展中心部分及一在該桿之一第二端與該可壓縮之擴展中心部分之間的凸緣；及

一第一偏壓機構，其用於將注射器致動組件偏壓朝向外殼之第一開放端，該第一偏壓機構安置於注射器致動組件之凸緣與外殼之第二端之間。

在一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一啓動按鈕，該啓動按鈕安置於該外殼上以用於致動該注射器致動組件。

在另一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一閂鎖，該閂鎖由該啓動按鈕致動以用於在由該啓動按鈕致動之前將注射器致動組件鎖住於一收縮位置中。

本發明亦包括一用於將一物質皮下注射至一使用者中的自動注射裝置，其包含：

一外殼，其具有一開放之第一端及一第二端；

一注射器，其可移動地安置於該外殼中，該注射器包括一用於承載該物質之桶身部分、一與該桶身部分形成流體連通以用於自注射器噴射該物質之中空針及一用於密封該桶身部分及將壓力選擇性地施加至該物質以迫使該物質穿過中空針的塞子；

一致動器，其用於將注射器選擇性地移向外殼之第一端使得針自外殼之開放第一端伸出；

一致動器，其用於在注射器移動朝向外殼之開放第一端之後自注射器排出該物質；

一第一可移除頂蓋，其用於覆蓋外殼之第一端。

在一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一定劑量之裝載於該注射器之桶身部分中的TNF抑制劑。

本發明中包括一用於將一物質皮下注射至一使用者中的自動注

射裝置，其包含：

一外殼，其具有一開放之第一端、一第二端及一安置於一側壁中以用於觀察外殼內部的窗；

一注射器，其可移動地安置於該外殼中，該注射器包括一用於承載該物質之桶身部分、一與該桶身部分形成流體連通以用於自注射器噴射該物質之中空針及一用於密封該桶身部分及將壓力選擇性地施加至該物質以迫使該物質穿過中空針的塞子；

一致動器，其用於將該注射器選擇性地移向外殼之一第一端使得該針自該外殼之第一端伸出；及

一致動器，其用於在將該注射器移動朝向外殼之第一端之後自注射器排出該物質。

在一實施例中，該窗具有一大體上爲鎖孔之形狀。在一進一步之實施例中，該窗包括一位於該窗中之一位置處以用於指示該物質之滿劑量的填充線(fill line)。

本發明進一步提供一用於將一物質皮下注射至一使用者中的自動注射裝置，其包含：

一外殼，其具有一開放之第一端及一第二端；

一注射器，其可移動地安置於該外殼中，該注射器包括一用於承載該物質之桶身部分、一與該桶身部分形成流體連通以用於自注射器噴射該物質之中空針及一用於密封該桶身部分及將壓力選擇性地施加至該物質以迫使該物質穿過中空針的塞子；

一注射器致動組件，其用於將壓力選擇性地施加至塞子，該注射器致動組件包括一經組態以被插入於注射器之桶身部分中的加壓器、一可壓縮之擴展中心部分及一安置於該可壓縮之擴展中心部分與該注射器致動組件之一第二端之間以用於指示注射器之內含物已被排出的情況之指示器。

本發明包括一用於將一物質皮下注射至一使用者中的自動注射裝置，其包含：

一外殼，其具有一開放之第一端、一第二端且具有一形成於其之一側壁中的窗；

一注射器，其可移動地安置於該外殼內以用於儲存該物質及自該開放之第一端選擇性地噴射該物質；及

一指示器，當注射器大體上不含該物質時，該指示器與側壁中之窗對準。

本發明之另一態樣包括一自動注射裝置，其包含：

一外殼，其具有一大體上爲管狀之構形，該構形具有一開放之第一端及一第二端；

一注射器，其可移動地安置於該外殼內，該注射器含有一定劑量之TNF抑制劑，其中該注射器在該外殼內移動以將該TNF抑制劑注射至一使用者中。

在一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一用於指示已自注射器噴射TNF抑制劑的情況之指示器。

在一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一形成於該外殼中以允許觀察外殼內部之窗。

在一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一指示器，當TNF抑制劑已自注射器噴射時，該指示器與窗對準。

本發明之另一態樣係一用於將一物質皮下注射至一使用者中的自動注射裝置，其包含：

一外殼，其具有一開放之第一端及一第二端；

一柱塞，其包括一經組態以在一第一端處連接至一注射器之一塞子的桿、一可壓縮之擴展中心部分及一在該桿之一第二端與該可壓縮之擴展中心部分之間的凸緣；及

一偏壓機構，其用於將該柱塞偏壓朝向外殼之第一開放端，該偏壓機構安置於在凸緣與外殼之第二端之間的桿之第二端周圍。

在一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一安置於該外殼上以用於致動柱塞之啓動按鈕。

在一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一閂鎖，該閂鎖由該啓動按鈕致動以用於在由該啓動按鈕致動之前將柱塞鎖住於一收縮位置中。

在本發明之一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一在該外殼上以用於觀察外殼內部的窗。

在又一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一用於指示該注射器變空的情況之指示器。

在另一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一注射器，該注射器含有一定劑量之待注射至一使用者中的TNF抑制劑。

在又一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一用於覆蓋外殼之第一端及第二端中之一者的可移除頂蓋。

在一實施例中，本發明提供一自動注射裝置，該自動注射裝置進一步包含一針鞘，該針鞘在自注射器噴射該物質之後前進超過突出穿過該第一端之針。

本發明之特徵爲包含一定劑量之一TNFα抑制劑(例如，阿達木單抗)的自動注射裝置。在一實施例中，該自動注射裝置進一步包含一定劑量之一裝載於注射器之桶身部分中的TNF抑制劑。

本發明包括一用於一自動注射裝置之外殼，其包含：

一中空之大體上爲管狀的框，其包括一開放之第一端及一第二端，該中空之大體上爲管狀的框經組態以將一注射器可滑動地接收於其中；

一第一止件，其位於該框之一內表面中以用於限制注射器在一

第一方向上之移動；及

一第二止件，其位於外殼之內表面上以用於限制注射器在一第二方向上之移動。

在一實施例中，該外殼進一步包含一擱架，該擱架形成於開放之第一端與第一止件之間以用於安置一用於將注射器偏壓遠離框之第一端的偏壓機構。在一實施例中，該外殼進一步包含一形成於框之一側壁中以用於允許觀察外殼內部的窗。在一實施例中，該外殼進一步包含一啓動按鈕，該啓動按鈕安置於管狀框之第二端處以用於選擇性地啓動注射器而自一第一、收縮位置移至其中注射器之針自第一端突出的一第二、突出位置，且當該注射器處於第二、突出位置時施加壓力以自注射器噴射一物質。

本發明進一步包括一用於一自動注射裝置中之注射器，其包含：

一用於含有一物質之桶身部分；

一與該桶身部分形成流體連通的中空針；

一用於密封桶身部分之塞子，該塞子可在桶身部分內移動以增加該桶身部分內之壓力從而迫使該物質穿過中空針；

一第一止件，其形成於桶身部分之一中間部分上以用於鄰接一位於自動注射裝置之一外殼中的止件從而限制該注射器在一第一方向上之移動；及

一第二止件，其形成於桶身部分之一遠端上以用於限制注射器在一第二方向上相對於自動注射裝置之外殼的移動。

在一實施例中，該注射器進一步包含一柱塞，該柱塞用於首先選擇性地將注射器移向自動注射裝置之外殼之一開放之第一端，使得針自第一端突出，且隨後將壓力施加至塞子以導致注射器經由中空針噴射該物質。

在一實施例中，該柱塞包含一在一第一端處連接至塞子之桿及一可壓縮之擴展中心部分。在另一實施例中，該柱塞進一步包括一用於指示該注射器已經由中空針而大體上噴射所有物質的情況之指示器。在一實施例中，該注射器進一步包含一定劑量之裝載於注射器之桶身部分中的TNF抑制劑。

本發明進一步提供一用於一注射裝置之注射器致動組件，該注射器致動組件包含一具有一第一端、一第二端及一可壓縮之擴展中心部分的桿及一形成於該桿部分之第一端上以用於將壓力施加至一注射器之一塞子的加壓器。

在一實施例中，該注射器致動組件進一步包含一形成於桿部分之一第二端上以用於將一盤簧錨定至注射器致動組件的錨定部分。在一實施例中，該注射器致動組件進一步包含一形成於一在可壓縮之擴展中心部分與第二端間之固體桿部分中以用於指示一注射之完成的指示器。在一實施例中，該注射器致動組件進一步包含一用於在致動之前將盤簧固持於一壓縮位置中的保持凸緣。在一實施例中，該注射器致動組件進一步包含一用於在錨定端與保持凸緣之間延伸的盤簧之彈簧基底。在一實施例中，該彈簧基底包含在彈簧圈周圍的可撓性支柱。在另一實施例中，錨定端包含自該基底延伸且經組態以可釋放地嚙合一啓動按鈕之突出腳端。

本發明進一步提供一製造物品，其包含：

一自動注射裝置，其具有一含有一定劑量之TNFα抑制劑的預填充型注射器；及

一酒精預備墊，

其封裝有用於藉由使用該自動注射裝置將該劑量注射至一使用者之皮膚中來治療關節炎的指令。

本發明亦包括一製造物品，其包含：一封裝材料；及一自動注

射裝置，其包含一定劑量之TNFα抑制劑。本發明提供一製造物品，其包含一酒精預備件及一劑量托盤，其中該劑量托盤包含一自動注射裝置，該自動注射裝置包含一定劑量之TNFα抑制劑。本發明進一步提供一製造物品，其包含：一封裝材料；及一包含阿達木單抗之自動注射裝置。

本發明亦提供一製造物品，其包含一封裝材料及一包含阿達木單抗之自動注射裝置。在一實施例中，TNFα抑制劑包含阿達木單抗。在一實施例中，阿達木單抗之劑量爲40 mg。

本發明亦包括一種注射一物質之方法，其包含以下步驟：提供一自動注射裝置，該自動注射裝置包含一具有一開放之第一端、一第二端之外殼、一含有該物質之可移動地安置於外殼內的注射器、一覆蓋該第一端之頂蓋及一覆蓋該第二端上之一啓動按鈕的頂蓋；

移除該第一頂蓋；

移除一第二頂蓋以曝露該啓動按鈕；

將該裝置之開放之第一端定位成鄰近於一使用者之皮膚；

致動該啓動按鈕以導致該注射器之一針首先自開放之第一端突出且進入使用者之皮膚中且隨後經由該針噴射該物質至使用者之一皮下區中；及

在噴射該物質之後移除該裝置。

在一實施例中，與該使用者之皮膚成一大約90度之角度來固持自動注射裝置。在一實施例中，當注射器大體上不含物質時，一指示器將一指示提供至使用者。在一實施例中，所裝載及自注射器噴射之物質係一定劑量之TNF抑制劑。

本發明之特徵亦爲一種使一接受者練好對一自動注射裝置之使用的方法。

本發明之一態樣係一用於訓練一使用者使用一自動注射裝置的

裝置，該裝置包含一具有一窗之外殼、一在該外殼之一第一端上的啓動按鈕及一可移動地安置於該外殼內之指示器，其中在一使用者啓動該啓動按鈕之後，該指示器與外殼之窗對準。

在實施例中，該裝置進一步包含一啓動組件，該啓動組件用於選擇性地將指示器自一隱藏位置移動至一與該窗對準之位置。在一實施例中，該啓動組件包含：一桿，其在一第一端上具有一由啓動按鈕選擇性地鎖住之錨定部分；一用於將一偏壓機構保持朝向外殼之第一端的帶凸緣部分，且其中該指示器形成於桿之一第二端與該帶凸緣部分之間。

本發明亦提供一用於使一接受者練好對一自動注射裝置之使用的套組，其中該自動注射裝置包含一針及一藥物，該套組包含：

(a)一示範型自動注射裝置，其沒有針及藥物；及

(b)用於使用該自動注射裝置之指令。

在一實施例中，該等指令向接受者傳達一種用於使用該示範型自動注射裝置的方法，該方法包含：

(a)將該自動注射裝置定位於一注射部位處；

(b)嚙合啓動器機構以開始注射藥物；

(c)在一規定之時間週期中保持該啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物；及

(d)在經過該規定之時間週期之後自注射部位移除該自動注射裝置。

在一實施例中，規定之時間週期爲10秒。在另一實施例中，規定之時間週期爲至少10秒。

在一實施例中，該等指令進一步傳達啓動器機構之初始嚙合係藉由一可聽聲音來實現。在另一實施例中，該等指令進一步傳達藥物注射之完成係伴隨有完成之一可見指示。

在一實施例中，該等指令進一步傳達可在將自動注射裝置定位於注射部位處之前對該注射部位進行消毒。

在一實施例中，該等指令進一步傳達應在將自動注射裝置定位於注射部位處之前針對藥物之恰當劑量及調配來檢查該自動注射裝置。

在一實施例中，該等指令進一步向接受者傳達選自由以下組成之群的至少一訊息：

(a)較一預填充型注射器，患者使用該自動注射裝置之疼痛減少；

(b)與一預填充型注射器相比，患者偏愛於使用該自動注射裝置；

(c)較一預填充型注射器，該自動注射裝置使患者使用起來更容易。

(d)較一預填充型注射器，該自動注射裝置使患者使用起來更方便；

(e)與一預填充型注射器相比，該自動注射裝置減少了害怕針頭之患者的憂慮，因爲該針在該裝置中係看不到的；及

(f)該自動注射裝置被設計爲自初次使用該裝置時便能簡單地加以使用。

在一實施例中，接受者係一開該藥物處方之醫師。在另一實施例中，接受者係一使用該藥物之患者。

本發明亦包括一示範型自動注射裝置，其包含：

一外殼，其具有一開放之第一端、一第二端且具有一形成於其一側壁中的窗；

一注射器，其可移動地安置於該外殼內；

一啓動器機構，其與該注射器相關聯以用於壓下注射器；及

一指示器，當注射器被完全壓下時，該指示器與側壁中之窗對準。

本發明之特徵爲一用於將一包含一藥物之自動注射裝置介紹給一接受者的視聽裝置，其中該裝置向接受者傳達選自由以下組成之群的至少一訊息：

(a)較一預填充型注射器，患者使用該自動注射裝置之疼痛減少；

(b)與一預填充型注射器相比，患者偏愛於使用該自動注射裝置；

(c)較一預填充型注射器，該自動注射裝置使患者使用起來更容易；

(d)較一預填充型注射器，該自動注射裝置使患者使用起來更方便；

(e)與一預填充型注射器相比，該自動注射裝置減少了害怕針頭之患者的憂慮，因爲該針在該裝置中係看不到的；及

(f)該自動注射裝置被設計爲自初次使用該裝置時便能簡單地加以使用。

本發明亦包括一用於使一接受者練好對一自動注射裝置之使用的視聽裝置，其中該自動注射裝置包含一啓動器機構及一藥物，該視聽裝置向接受者傳達指令以便(a)將該自動注射裝置定位於一注射部位處；(b)嚙合該啓動器機構以開始注射藥物；(c)在一規定之時間週期中保持該啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物；及(d)在經過該規定之時間週期之後自注射部位移除該自動注射裝置。

本發明亦包括一用於使一接受者練好對一自動注射裝置之使用的視聽裝置，其中該自動注射裝置包含一啓動器機構及一藥物，該視聽裝置向接受者傳達指令以便(a)將該自動注射裝置定位於一注射部

位處；(b)嚙合該啓動器機構以開始注射藥物；(c)保持該啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物直至偵測到一可見指示器；及(d)一旦偵測到完成之可見指示器，便自注射部位移除該自動注射裝置。

本發明進一步提供一種使一接受者練好對一自動注射裝置之使用的方法，其中該自動注射裝置包含一啓動器機構及一藥物，該方法包含向接受者傳達指令以便：

(a)將該自動注射裝置定位於一注射部位處；

(b)嚙合該啓動器機構以開始注射藥物；

(c)保持該啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物直至偵測到完成之一可見指示器；及

(d)一旦偵測到完成之可見指示器，便自注射部位移除該自動注射裝置。

在一實施例中，該自動注射裝置包含一指示器窗且完成之可見指示器包含一出現於該指示器窗中之彩色指示器(例如，黃色)。

在一實施例中，該等指令進一步傳達啓動器機構之初始嚙合係伴隨有一可聽聲音。

在一實施例中，該等指令進一步傳達在一規定之時間週期(例如，10秒)中保持啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物。在一實施例中，該等指令進一步傳達在將該自動注射裝置定位於注射部位處之前對該注射部位進行消毒。

在一實施例中，該等指令進一步傳達在將自動注射裝置定位於注射部位處之前針對藥物之恰當劑量及調配來檢查該自動注射裝置。

在一實施例中，在一印刷文獻或在一視聽裝置中提供用於使用或介紹該自動注射裝置的指令。在另一實施例中，視聽裝置爲一視訊家庭系統(VHS)錄影帶或一數位視訊光碟(DVD)。在一實施例中，該等指令被口頭傳達至接受者。在一實施例中，該等指令以書面之形式

被傳達至該接受者。在一實施例中，該等指令經由一視聽裝置而被傳達至接受者。

在一實施例中，接受者係一開該藥物處方之醫師。在一實施例中，接受者係一使用該藥物之患者。

本發明亦包括一製造物品，其包含：一封裝材料；一TNFα抑制劑，諸如阿達木單抗；及一包含於該封裝材料內之標籤或封裝插入物，其指示在TNFα抑制劑之研究中使用本發明之自動注射裝置來治療TNFα爲有害之病症(諸如類風濕性關節炎)，最普遍之不利事件(AE)爲支氣管炎、過敏、關節痛、咳嗽及鼻炎。

本發明進一步提供一製造物品，其包含：一封裝材料；一自動注射裝置，例如，一填充有TNFα抑制劑之自動注射器筆；及一包含於該封裝材料內之標籤或封裝插入物，其指示不管注射部位係大腿或腹部，TNFα抑制劑之生物等效性係類似的。

本發明之製造物品可包含一標籤。在一實施例中，本發明之標籤指示如何將TNFα抑制劑(例如，TNF抗體或其抗原結合部分)封裝爲一製造物品。在一實施例中，本發明之標籤指示將TNFα抑制劑(例如，TNF抗體或其抗原結合部分)分配於一含有6個酒精預備件及6個劑量托盤的紙箱中(克羅恩氏症初始封裝)。在另一實施例中，該標籤指示每一劑量托盤由一單次使用型筆組成，每一筆含有1 mL預填充型玻璃注射器，該注射器具有一固定之27 gauge1/2吋之針，從而提供40 mg(0.8 mL)TNFα抑制劑。

本發明係關於用於投予藥物之自動注射裝置且特定言之係關於用於介紹此等裝置之使用的組合物及方法以及用於訓練使用者(例如，患者及醫務人員)使用此等裝置的組合物及方法。本發明係至少部分地基於一將一用於投予阿達木單抗(HUMIRA®)之自動注射裝置與一用於投予阿達木單抗(HUMIRA®)之預填充型注射器相比較的臨

床研究之結果。該研究揭示了自動注射裝置之許多有利特徵，且識別了在訓練某人使用該裝置時應被強調的使用該裝置的特定態樣。

因此，在一態樣中，本發明係關於一種將一包含一藥物之自動注射裝置介紹給一接受者的方法。該方法包含向接受者傳達選自由以下組成之群的至少一訊息：

(a)較一預填充型注射器，患者使用該自動注射裝置之疼痛減少；

(b)與一預填充型注射器相比，患者偏愛於使用該自動注射裝置；

(c)較一預填充型注射器，該自動注射裝置使患者使用起來更容易；

(d)較一預填充型注射器，該自動注射裝置使患者使用起來更方便；

(e)與一預填充型注射器相比，該自動注射裝置減少了害怕針頭之患者的憂慮，因爲使用者在使用該裝置時看不到該針；及

(f)該自動注射裝置被設計爲自初次使用該裝置時便能簡單地加以使用。

在一較佳之實施例中，傳達至使用者之訊息爲，較一預填充型注射器，患者使用該自動注射裝置之疼痛減少，例如，在一臨床試驗中80%的患者評定較一預填充型注射器而言該自動注射裝置之疼痛減少。在另一較佳之實施例中，傳達至接受者之訊息爲，與一預填充型注射器相比，患者偏愛於使用該自動注射裝置，例如，在一臨床試驗中90%的患者較一預填充型注射器而言更偏愛該自動注射裝置。

在某些實施例中，向使用者傳達以下資訊：與一預填充型注射器之三斜面式針相比，該自動注射裝置包含五斜面式針。

在另一態樣中，本發明係關於一用於將一包含一藥物之自動注

射裝置介紹給一使用者的視聽裝置，其中該裝置向使用者傳達上文所提供之訊息中之至少一者。在本發明之方法及組合物中，例如可向接受者口頭傳達介紹性訊息或訓練指令及/或以書面之形式向接受者傳達介紹性訊息或訓練指令。替代或額外地，該視聽裝置可爲(例如)一視訊家庭系統(VHS)錄影帶或一數位視訊光碟(DVD)。

在另一態樣中，本發明係關於一種使一使用者練好對一自動注射裝置之使用的方法，其中該自動注射裝置包含一針及一藥物，該方法包含向使用者提供以下各物：

(a)一示範型自動注射裝置，其沒有針及藥物；及

(b)用於使用該自動注射裝置之指令。

在又一態樣中，本發明係關於一用於使一接受者練好對一包含一針及一藥物之自動注射裝置之使用的套組，該套組包含：

(a)一示範型或"教員"型自動注射裝置，其沒有針及藥物；及

(b)用於使用該自動注射裝置之指令。

在又一態樣中，本發明係關於一種使一接受者練好對一自動注射裝置之使用的方法，其中該自動注射裝置包含一啓動器機構及一藥物。該訓練方法包含向接受者傳達指令以便：

(a)將該自動注射裝置定位於一注射部位處；

(b)嚙合啓動器機構以開始注射藥物；

(c)在一規定之時間週期中保持該啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物；及

(d)在經過該規定之時間週期之後自注射部位移除該自動注射裝置。

用於嚙合啓動器機構之較佳的規定之時間週期包括10秒或嚙合啓動器機構持續至少10秒。在某些實施例中，該等指令進一步傳達啓動器機構之初始嚙合係伴隨有一可聽聲音。在某些實施例中，該等指

令進一步傳達藥物注射之完成係伴隨有完成之一可見指示。在某些其他實施例中，該等指令進一步傳達在將該自動注射裝置定位於注射部位處之前對該注射部位進行消毒。在某些實施例中，該等指令進一步傳達應在將該自動注射裝置定位於注射部位處之前針對藥物之恰當劑量及調配來檢查該自動注射裝置。

在另一態樣中，本發明係關於一種使一接受者練好對一自動注射裝置之使用的方法，其中該自動注射裝置包含一啓動器機構及一藥物。該訓練方法包含向接受者傳達指令以便：

(a)將該自動注射裝置定位於一注射部位處；

(b)嚙合該啓動器機構以開始注射藥物；

(c)保持該啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物直至偵測到一可見指示器；及

(d)一旦偵測到完成之可見指示器，便自注射部位移除該自動注射裝置。

在一較佳之實施例中，該自動注射裝置包含一指示器窗且完成之可見指示器包含一出現於該指示器窗中之彩色指示器。舉例而言，該彩色指示器可爲一黃色指示器。

在本發明之方法中，介紹性訊息或訓練指令之接受者可爲(例如)一開該藥物處方之醫師、一使用該藥物之患者或一護理者。

在本發明之方法及組合物中，較佳地，該自動注射裝置提供藥物之皮下注射。本文中描述了自動注射裝置之較佳實施例。

用於本發明之方法及組合物中之自動注射裝置可包含一物質或藥物，其爲(例如)抗體、細胞激素、疫苗、融合蛋白質或生長因子。在一較佳之實施例中，該藥物係TNFα抑制劑(例如，抗TNF抗體或其抗原結合部分、TNF融合蛋白質或重組TNF結合蛋白質)，諸如英利昔單抗(Remicade™、Centocor, Horsham, PA)、CDP 571、CDP 870、抗

TNF dAb、格利木單抗、阿達木單抗、依那西普(Enbrel™, Amgen, California)、p55TNFRIgG(Lenercept)或r-TBP-1。一用於自動注射裝置中之尤其較佳之藥物係阿達木單抗(HUMIRA®)。另一用於自動注射裝置中之尤其較佳之藥物係一經分離之人類抗體，其以皆由表面電漿共振來判定的$1x10^{-8}$ M之$K_d$及$1x10^{-3}$ $s^{-1}$或更小之$K_{off}$速率常數而自人TNFα解離，且在一標準體外L929檢定中以$1x10^{-7}$ M或更小之$IC_{50}$中和人類TNFα細胞毒性。在一實施例中，該自動注射裝置(包括其之使用及組合物)包含一定劑量之TNFα抑制劑。

在一實施例中，抗TNFα抗體或其抗原結合部分係選自由以下組成之群：嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體及多價抗體。

在一實施例中，抗TNFα抗體係一經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其具有以下特徵：

(a)以如由表面電漿共振所判定之$1x10^{-3}$ $s^{-1}$或更小之$K_{off}$速率常數而自人TNFα分離；

(b)具有一輕鏈CDR3域，該輕鏈CDR3域包含SEQ ID 3號之胺基酸序列，或藉由在位置1、4、5、7或8處之單一丙胺酸取代或藉由在位置1、3、4、6、7、8及/或9處之一至五個保守胺基酸取代而自SEQ ID 3號改質而成；

(c)具有一重鏈CDR3域，該重鏈CDR3域包含SEQ ID 4號之胺基酸序列，或藉由在位置2、3、4、5、6、8、9、10 或11處之單一丙胺酸取代或藉由在位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12處之一至五個保守胺基酸取代而自SEQ ID 4號改質而成。

在一實施例中，抗TNFα抗體係一經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其具有一包含SEQ ID 1號之胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)及一包含SEQ ID 2號之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)。

在一實施例中，抗TNFα抗體或其抗原結合部分係選自由以下組

成之群：英利昔單抗、格利木單抗及阿達木單抗。

在一實施例中，TNFα抑制劑係選自由以下組成之群：英利昔單抗、CDP 571、CDP 870、抗TNF dAb、格利木單抗、阿達木單抗、依那西普、p55TNFRIgG及r-TBP-1。

在一實施例中，被裝載於自動注射裝置中之物質係一包含以下各物之調配物：阿達木單抗、氯化鈉、二水合磷酸二氫鈉、二水合磷酸氫二鈉、檸檬酸鈉、單水合檸檬酸、甘露糖醇、聚山梨酸酯80及水。

在一實施例中，使用該自動注射裝置來將一抗TNFα抗體或其抗原結合部分傳遞至一使用者，其中根據雙週給藥方案或多次可變劑量方案來進行投藥。

**【圖式簡單說明】**

圖1係根據本發明之一說明性實施例之自動注射裝置的透視圖。

圖2係根據本發明之一說明性實施例之自動注射裝置的分解圖。

圖3係本發明之一實施例之自動注射裝置在使用之前的橫截面示意圖；

圖4係圖3之自動注射裝置在一隨後操作階段期間的橫截面示意圖。

圖5係圖3之自動注射裝置在一最後操作階段期間的橫截面示意圖。

圖6說明了根據本發明之一實施例之自動注射裝置的一實施例。

圖7係根據本發明之一說明性實施例的圖6之自動注射裝置之啓動機構總成的分解圖。

圖8A至圖8C係說明當在無啓動按鈕的情況下加以組裝時圖7之啓動機構總成之遠端外殼組件、盤簧及注射器致動組件的不同視圖。

圖9係圖7之啓動機構總成之遠端外殼組件的透視圖。

圖10係圖7之啓動機構總成之注射器致動組件的透視圖。

圖11係根據本發明之一說明性實施例的圖6之自動注射裝置之注射器外殼組件的分解圖。

圖12說明了圖11之注射器外殼總成之注射器載體的一實施例。

圖13說明了圖11之注射器外殼總成之階梯形護罩的一實施例。

圖14說明了圖11之注射器外殼總成之最近頂蓋的一實施例。

圖15a及圖15b分別係根據本發明之一實施例的圖11之經組裝之彈簧外殼總成的透視側視圖及橫截面側視圖。

圖16A及圖16B係彼此偏移90度角之橫截面圖，其說明了一經組裝之自動注射裝置，其中一注射器外殼總成及一啓動機構總成被耦接在一起。

圖17係在本發明之一實施例之自動注射裝置的一注射器外殼總成與一啓動機構總成之間的介面之詳細視圖，其說明了根據本發明之一實施例之注射器致動組件的指示器。

圖18-22係根據本發明之另一實施例之自動注射裝置的橫截面圖。

圖23係根據本發明之一實施例之自動注射裝置之顯示窗的詳細視圖。

圖24說明了使用本發明之一說明性實施例之自動注射裝置將一藥品(諸如TNF抑制劑)注射至一使用者之一皮下區中。

圖25說明了用於自行投予阿達木單抗之自動注射筆的簡圖。

圖26展示了在第3次門診之後的最終患者偏愛調查之結果。

圖27展示了展示轉變至筆之可能性及向其他人推薦該筆之可能性的結果。

**【實施方式】**

本發明提供用於將一物質(諸如一液體藥品)注射至一患者中以管

理或醫治一醫學病況的自動注射裝置、其組件及方法。在一實施例中，該自動注射裝置係筆(亦即，一自動注射器筆或自動注射筆)(本文中可互換使用)。本發明亦提供一示範或"教員"型自動注射裝置，其可用於訓練患者如何使用一自動注射裝置。

本發明亦係關於用於投予物質(本文中亦被稱作藥物)之自動注射裝置且詳言之係關於用於介紹此等裝置之使用之組合物及方法以及用於訓練人們使用此等裝置的組合物及方法。本發明係至少部分地基於一將一用於投予阿達木單抗(HUMIRA®)之自動注射裝置與一用於投予阿達木單抗(HUMIRA®)之預填充型注射器相比較的臨床研究之結果。本文中在實例1及2中予以詳細描述之研究揭示了本發明之自動注射裝置之大量有利特徵且識別了在訓練一接受者使用該裝置時應被強調之使用該裝置的方法之特定態樣。

**I. 定義**

爲了可更容易地理解本發明，將某些術語定義爲如下：

如本文中所使用，"自動注射裝置"(或"自動注射器")意欲指一使得個體(本文中亦被稱作使用者或患者)能夠自行投予一定劑量之一物質(諸如一液體藥物)的裝置，其中該裝置不同於一標準注射器之處在於包括一用於藉由注射而將藥物自動傳遞至個體的機構(當該機構被嚙合時)。

如本文中所使用，術語"預填充型注射器"意欲包含一緊接在將藥物投予個體之前填充有該藥物的注射器，及一填充有藥物且在將該藥物投予個體之前以此預填充形式儲存持續某一時間週期的注射器。

如本文中所使用，"接受者"意欲指任何接收本文中所描述的本發明之方法及組合物之介紹性訊息或訓練指令的人員或個體。較佳之接受者包括開出將由自動注射裝置投予之藥物處方的醫師及使用將由該自動注射裝置投予之藥物的患者及其護理者。

如本文中所使用，術語"傳達至接受者"意欲包含藉以將本文中所描述的本發明之方法及組合物之介紹性訊息或訓練指令傳達至或表達給一接受者的任何方式。用於將一訊息或指令傳達至一接受者之方式的非限制性實例包括口頭傳達、書面傳達及經由一視聽裝置來傳達。

如本文中所使用，術語"該裝置之初次使用"意欲指第一次將自動注射裝置用來將一物質(例如，藥物)投予個體。

如本文中所使用，術語"印刷文件"意欲指任何具有印刷於其上之書面傳達內容的文件。印刷文件之非限制性實例包括小冊子、傳單、產品插頁、廣告傳單、活動掛圖、對折卡片及封裝標籤。

如本文中所使用，術語"視聽裝置"意欲指任何能夠以聽覺及視覺形式來傳達資訊的裝置。視聽裝置之非限制性實例包括視訊家庭系統(VHS)錄影帶、數位視訊光碟(DVD)、CD-ROM、數位視訊錄影帶、8 mm或35 mm膠片及顯示Webcast之電腦。

如本文中所使用，術語"示範型自動注射裝置"或"一用於訓練之裝置"或"教員"意欲指一用以示範使用該自動注射裝置之程序(包括外表及使用該裝置之感覺)的自動注射裝置，但其並不適合用於投予一物質(例如，藥物)，因爲其沒有一或多個用於投予一物質之必需組件(例如，藥物及/或針)。在一較佳之實施例中，與自動注射裝置相比，該示範型自動注射裝置沒有針及物質(例如，藥物)。

**II. 本發明之自動注射裝置**

將在下文相對於某些說明性實施例來描述本發明。儘管關於使用該裝置來皮下注射一定劑量之TNF抑制劑而描述了本發明，但熟習此項技術者將認識到，本發明並不限於該說明性實施例，且可使用該注射裝置來將任何合適之物質注射至使用者中。另外，組件及使用該自動注射裝置之方法並不限於下文所描述之說明性實施例。

如本文中所使用，術語"遠端"係指自動注射裝置或自動注射裝置

中之組件的離使用者之注射部位最遠的部分或末端(當固持該裝置而抵著人員以進行注射或模仿注射時)。術語"近端"係指自動注射裝置或自動注射裝置之組件之在注射期間最接近使用者之注射部位的部分或末端。

圖1及圖2淺顯地說明了根據本發明之一說明性實施例之適合用於將一定劑量之物質(諸如液體藥品)皮下注射至患者中的自動注射裝置10。如下文中予以詳細描述，該自動注射裝置10包括一用於容納一容器(諸如一注射器)之外殼12，該容器含有一定劑量之待被注射至患者中的物質。外殼12較佳具有一管狀構形，但熟習此項技術者將認識到，外殼12可具有任何合適之用於容納一注射器或待注射物質之其他容器的尺寸、形狀及構形。儘管將關於一安裝於外殼12中之注射器來描述本發明，但熟習此項技術者將認識到，自動注射裝置10可利用任何合適之用於儲存及分配一物質的容器。

參看圖2，如下文予以詳細描述，較佳將注射器可滑動地安裝於外殼12中。在一非啓動位置中，使注射器入鞘且縮回於外殼12內。當致動該裝置時，該注射器之針自外殼12之一第一(近端)端20突出以允許一物質自注射器噴射至患者中。如所示，外殼20之第一端(亦即，近端)包括一開口28，該注射器之針在裝置10之致動期間突出穿過該開口28。

繼續參看圖1及圖2，外殼12之一第二(遠端)端30(亦即，遠端)包括一啓動按鈕32，該啓動按鈕32用於致動該注射器以自外殼12內之一入鞘位置移動至一突出位置，且隨後將該物質自針排出而至患者中。

圖1及圖2中所示之說明性自動注射裝置10亦可包括一第一可移除頂蓋24(或針頂蓋)，該第一可移除頂蓋24用於覆蓋外殼12之第一端20以防止在使用之前曝露注射器中之針。在該說明性實施例中，第一頂蓋24可包括一用於在使用者準備啓動裝置10之前鎖住裝置10之內部

組件的軸套26，下文描述了該軸套26之細節。或者，第一頂蓋24可包含一螺紋螺旋部分且在開口28處的外殼12之內表面可包含螺紋。可根據本發明之教示而使用任何合適之配合機構。

一第二可移除頂蓋34(或致動器頂蓋)可覆蓋外殼12之第二端30以防止啓動按鈕32之意外致動。

第二頂蓋34可具有一與眾不同之色彩以區別該裝置之第一端20與第二端30，但熟習此項技術者將認識到，頂蓋34及外殼12可具有任何合適之色彩、尺寸及構形。

在圖1及圖2之說明性實施例中，外殼12及頂蓋24與34可進一步包括用以促進自動注射裝置10之使用的圖形、符號及/或數字。舉例而言，在該說明性實施例中，外殼12包括一在一外表面上之指向該裝置之第一端20的箭頭125，以指示應如何相對於患者來固持裝置10(亦即，使第一端20鄰近於注射部位)，如圖2中所示。另外，第一頂蓋24被標記有"1"以指示一使用者應首先移除該裝置之第一頂蓋24，且第二頂蓋被標記有"2"以指示在預備及隨後使用該說明性自動注射裝置10注射期間應在移除第一頂蓋24之後移除第二頂蓋34。熟習此項技術者將認識到，自動注射裝置10可具有任何用以促進使用者指令的合適之圖形、符號及/或數字，或該自動注射裝置可省略此等圖形、符號及/或數字。

如圖2中所示，外殼12之第一端20可具有一比第二端30寬的直徑。可在該兩個直徑之間的過渡處形成一階梯29以容納第二頂蓋34，從而促進將第二頂蓋34安置於外殼之第二端30上。

如圖1及圖2中所說明，外殼12亦較佳包括一顯示窗130以允許一使用者觀察收容於外殼12內之注射器的內含物，如下文予以詳細描述。窗130可包含一在外殼12之側壁中之開口，或可包含外殼12中之一半透明材料以允許觀察裝置10之內部。

外殼12可由任何合適之外科材料形成，該外科材料包括(但不限於)塑料及其他已知材料。

圖3至圖5係根據本發明之一實施例之自動注射裝置10之內部組件的示意圖。如所示，將一注射器50或其他合適之用於一物質的容器安置於外殼12之內部內。該說明性注射器50包括一用於承載一定劑量之待注射液體物質的中空桶身部分53。該說明性桶身部分53之形狀大體上爲圓柱形，但熟習此項技術者將認識到，該桶身部分可具有任何合適之形狀或構形。一密封件(被說明爲塞子54)將該劑量密封於桶身部分53內。注射器50可進一步包括一連接至桶身部分53且與其形成流體連通的中空針55，可藉由將壓力施加至塞子54而使該劑量噴射穿過該中空針55。中空針55自桶身部分53之一第一、近端延伸。桶身部分53之第二端包括一凸緣56或其他合適之機構以用於鄰接外殼12中之一止件(被示意性地表示爲123)從而限制注射器50在外殼12內之移動，如下文所描述。熟習此項技術者將認識到，本發明並不限於注射器之說明性實施例且可根據本發明之教示而使用任何合適之用於含有一定劑量之待注射物質的容器。在圖3至圖5之說明性實施例中，針55爲一固定之27 gauge 1/2吋之針。該說明性中空針55之尖端可包括5個斜面以促進插入。然而，針55可具有適合用於刺入一使用者之皮膚以將一物質傳遞至一皮下區的任何合適之尺寸、形狀及構形且其並不限於該說明性實施例。合適類型之針在此項技術中已爲吾人所熟知。

圖3至圖5中所示之自動注射裝置10進一步包括一注射器致動器(被說明爲一柱塞70)以用於選擇性地移動及致動注射器50以將該注射器中所含有之劑量注射至一使用者中。該說明性柱塞70包括一具有一第一端之桿部分71，該第一端與塞子54形成一體、連接至塞子54或與塞子54形成流體連通以用於將壓力選擇性地施加至塞子54從而自針55排出該劑量。柱塞70可包括一帶凸緣之第二端72。在圖3至圖5中所說

明之實施例中，彈簧88之最近端88a鄰接柱塞70之帶凸緣之第二端72以選擇性地施加壓力及移動柱塞70。或者，柱塞70延伸穿過彈簧88之圈中心。

藉由一第一偏壓機構而朝裝置10之第一端20來向前偏壓圖3至圖5之柱塞70，該第一偏壓機構被說明爲一安置於柱塞之第二端周圍或之上的盤簧88。在使用裝置10之前，盤簧88(或另一合適之機構)被壓縮於柱塞70與外殼12之間從而儲存了能量。一藉由任何合適之致動構件(諸如圖1及圖2中所示之啓動按鈕32)而被啓動的觸發器91將柱塞70及第一偏壓機構88保持於一收縮、鎖住位置(圖3中所示)直至藉由啓動按鈕32而被啓動。在該說明性實施例中，觸發器91鎖住柱塞70之帶凸緣之第二端72。當一使用者啓動該啓動按鈕32或其他致動構件時，觸發器91釋放柱塞之帶凸緣之第二端72，從而允許將壓力施加至帶凸緣之第二端72的盤簧88將柱塞70推向裝置10之第一端。

一第二偏壓機構(被說明爲圖3至圖5中之盤簧89)在使用之前將注射器50保持於外殼12內之一收縮位置中，如圖1及圖3中所示。在該收縮位置中，針55較佳被完全入鞘於外殼12內。該說明性注射器之盤簧89安置於桶身部分53之近端部分周圍且可安置於一形成於外殼內部內的擱架121中。盤簧89之頂端鄰接注射器50之帶凸緣之第二端56。第二偏壓機構89之彈簧力將注射器50之帶凸緣之第二端56推動遠離外殼12之第一端20，藉此將注射器50固持於收縮位置中直至被啓動爲止。該裝置中之其他組件亦可相對於外殼12來定位注射器50。裝置10中之其他組件亦可相對於外殼12來定位注射器50。

第一偏壓機構及第二偏壓機構可具有適合用於偏壓該裝置之某些組件的任何合適之構形及張力。舉例而言，第一偏壓機構具有適合用於在被釋放時向前移動柱塞70及注射器50的任何合適之尺寸、形狀、能量及特性。第二偏壓機構89具有適合用於在啓動之前收回注射

器50的任何合適之尺寸、形狀、能量及特性。

在圖3至圖5之說明性實施例中，柱塞70進一步包括一可壓縮之擴展中心部分76。在該說明性實施例中，桿71在中心部分中被分割以形成一對界定可壓縮之擴展中心部分76的突出肘管78。可將突出肘管78預成型爲模製柱塞70之部分，或可將突出肘管78單獨附著至柱塞70。該等突出肘管78係可壓縮的，使得其可徑向向內移動以導致該桿之彼部分具有一類似於該桿之剩餘部分的圓周。在兩個大體上獨立之階段中，可壓縮之擴展中心部分76促進注射器50之移動，接著排出該劑量，如下文所描述。

如圖4中所示，當一啓動構件320啓動觸發器91以釋放柱塞70時，盤簧88之彈簧力向前推動柱塞70。在一第一操作階段期間，移動的柱塞70將注射器50推動向前，使得針55之尖端自外殼12之第一端20突出。由柱塞盤簧88所提供之初始偏壓力足以克服注射器盤簧89之偏壓力以允許注射器抵抗注射器盤簧89之向後偏壓力而移動。在第一操作階段期間，柱塞70之擴展區76(由突出肘管78形成)擱置在桶身部分53之第二端56上，從而防止柱塞70行進於注射器桶身部分內。以此方式，來自柱塞盤簧88之所有偏壓力皆被應用於朝裝置10之第一端20向前移動注射器50。

圖3至圖5之啓動構件320可具有適合用於釋放柱塞或以其他方式啓動該裝置的任何合適之尺寸、形狀、構形及位置。舉例而言，如圖2之實施例中所說明，啓動構件320可爲一形成於外殼12之一遠端30上的啓動按鈕32，或可包含另一合適之裝置，諸如閂鎖、扭轉啓動式開關及其他此項技術中已知之裝置。儘管該說明性啓動構件320被設置成朝向裝置10之遠端，但熟習此項技術者將認識到，可將啓動構件定位於裝置10上之任何合適之位置中。

圖3至圖5中所說明之啓動構件320可具有適合用於釋放柱塞70b

或以其他方式啓動裝置10的任何合適之尺寸、形狀、構形及位置。舉例而言，如圖2之實施例中所說明，啓動構件320可爲一形成於外殼12之一遠端30上的啓動按鈕32，或可包含另一合適之裝置，諸如閂鎖、扭轉啓動式開關及其他此項技術中已知之裝置。儘管該說明性啓動構件320被設置成朝向裝置10之遠端30，但熟習此項技術者將認識到，可將啓動構件320定位於裝置10上之任何合適之位置中。

注射器之向前運動(朝向裝置10之近端20)抵抗著盤簧89之偏壓力而繼續，直至桶身部分53之帶凸緣端56鄰接外殼上之一止件123，如圖4中所示。熟習此項技術者將認識到，可利用替代之停止或限制機構且本發明並不限於該所說明之停止機構。

如圖4中所示，第一操作階段推動針55之尖端穿過在該裝置之第一端處的開口28，使得針可刺入患者之皮膚。在此階段期間，注射器桶身部分較佳保持爲密封而不經由針來排出物質。由停止機構56、123所引起之抵觸在隨後之步驟期間將針55保持於一自該裝置之開放近端28延伸的所選位置中。在停止機構56、123停止注射器之移動之前，柱塞70之可壓縮之擴展中心部分防止柱塞70相對於桶身部分53移動。

可相對於開放之第一端20而將止件56、123定位於任何合適之位置處以允許注射器50穿入皮膚之適合進行注射的任何合適深度。

在第二操作階段(其在外殼12絆住帶凸緣部分56或其他停止構件從而停止桶身部分之進一步移動之後開始)中，盤簧88之持續偏壓力繼續相對於外殼12來推動柱塞70，如圖5中所示。該偏壓力導致柱塞之肘管78徑向向內壓縮且滑至桶身部分53之內部中。當組件123與56之間的抵觸將桶身部分53保持於一所選位置(其中針被曝露)中時且肘管78處於一折疊階段時，盤簧88在桶身部分內推動柱塞70。在柱塞70克服了使肘管78壓縮及延伸至桶身部分53中所需要的力之後，柱塞70

將壓力施加至塞子54，從而導致經由突出針55來噴射注射器50之內含物。因爲第一操作階段已將針55移至皮膚中，所以桶身部分53之內含物被直接注射至患者之皮下區中。

參看圖6，在本發明之一實施例中，自動注射裝置10可包含兩個聯鎖組件：一注射器外殼總成121，其含有裝置10之近端組件(亦即，注射器桶身53及其他近端組件)；及一啓動機構總成122，其含有該裝置之遠端組件(亦即，用於致動該注射器之構件)。注射器外殼總成121及啓動機構總成122可經由任何合適之構件來耦接。在該說明性實施例中，啓動機構總成122之一近端122a可經設定尺寸及經組態以被插入於注射器外殼總成121之一遠端121b中。另外，在啓動機構總成122之近端122a上的一或多個貼片127(詳細展示於圖7、圖8A-8C及圖9中)可搭扣配合至注射器外殼總成之遠端121b上的對應開口126中以確保兩個總成121、122及容納於其中之組件之對準並耦接。

圖7係根據本發明之一說明性實施例之啓動機構總成122的分解圖。如所示，啓動機構總成122包括說明性啓動按鈕32、說明性致動器頂蓋34、一說明性遠端外殼組件12b(啓動本體)及一盤簧88或其他偏壓機構(遠端、第一偏壓機構)。說明性啓動機構總成122進一步包括一注射器致動組件700，該注射器致動組件700自遠端外殼組件12b之近端延伸以用於在第一階段中移動注射器且在第二階段中致動注射器以排出其內含物。

圖8A至圖8C說明了當在無啓動按鈕32的情況下加以組裝時的遠端外殼組件12b、盤簧88及注射器致動組件700。圖9係遠端外殼組件12b之透視圖且圖10係根據本發明之說明性實施例之注射器致動組件700的透視圖。

如圖1至圖3及圖7至圖9中所示，遠端外殼組件12b包括一大體上爲管狀之本體，該本體可包括用以促進使用者握持該裝置之輪廓

128。一階梯29可形成於一遠端區30中以促進致動器頂蓋34之安置，如上文所描述。在該階梯之向前處，遠端外殼組件12b具有經組態以被插入於注射器外殼121之遠端中的尺寸及形狀。貼片127經形成以促進將兩個外殼本體12a及12b耦接及/或鎖定在一起。如圖9中所示，貼片127可形成於一在本體12b之最近端之表面上的凹陷區127a中，且亦可或替代地包括用於相對於注射器本體12a而將該等貼片引導至一鎖定位置中的肋狀物127b。熟習此項技術者將認識到，可使用任何合適之用於將該兩個總成耦接在一起的構件且本發明並不受限於所說明之耦接構件。

如圖2及圖8C中所示，遠端外殼組件12b可包括一錨定頂蓋12c，該錨定頂蓋12c耦接至該遠端外殼組件12b之一較小直徑之遠端以用於將用於致動裝置10之啓動機構錨定至遠端外殼組件12b。錨定頂蓋12c與遠端外殼組件12b之介面可形成一槽1234以促進將啓動按鈕32搭扣配合於遠端外殼組件12b之遠端上。

參看圖3及圖10，注射器致動組件700較佳爲一由任何合適之材料(諸如以縮醛爲主之塑料)形成的一體式組件，但亦可使用其他合適之材料。注射器致動組件700包含：一加壓端754，其用於將壓力施加至一對應注射器50之塞子54；一柱塞桿部分70，其具有一可壓縮之擴展中心部分(被說明爲柱塞肘管78)；以及其他組件，諸如用於將盤簧88錨定至注射器致動組件700的組件，如下文所描述。可壓縮之擴展中心部分76在兩個獨立步驟中促進將一對應之注射器50移至一延長位置中及排出注射器50之內含物，如上文所描述。

圖2及圖10之注射器致動組件700可進一步包括一在一固體桿部分70中之遠離肘管78的指示器190。指示器190經組態成，在該裝置之操作期間及在完成注射之後，與外殼12上之窗130對準而指示注射之完成。該指示器較佳具有一與眾不同之色彩或設計以表示注射之完

成。

如圖2、圖7、圖8C及圖10中所示，說明性注射器致動組件700進一步包括一用於在致動之前將致動盤簧88固持於一壓縮位置中的保持凸緣720。該保持凸緣經設定大小、設定尺度且由一種較佳允許注射器致動組件700在該裝置被致動時可滑動地及容易地在外殼12內移動的材料形成。自保持凸緣720而向遠端延伸，注射器致動組件700形成一用於致動盤簧88之基座788。該基座788終止於一觸發器錨定部分789中。該說明性基座788可包含可撓性支柱，彈簧88盤繞於該等可撓性支柱周圍。觸發器錨定部分789可包含突出腳端7891，該等突出腳端7891自基座788延伸且經組態以將一錨定器選擇性地嚙合於錨定頂蓋12c及/或遠端外殼組件12b中。耦接至遠端外殼組件12b之遠端的啓動按鈕32經組態以在啓動之前固持觸發器錨定部分789。當被啓動時，啓動按鈕32在被致動時釋放觸發器錨定部分789，從而允許盤簧在上文所描述之操作中將注射器致動組件700推向裝置10之近端20。

在圖2、圖8C及圖10中所示之一收縮、錨定位置(對應於圖3之示意圖)中，觸發器錨定部分789與外殼12相互作用，此抵抗彈簧88之偏壓力而將突出腳端7891固持於一鎖住位置中，以將注射器致動組件700保持於一收縮位置中。在此位置中，凸緣720向後收縮彈簧88而抵著遠端外殼組件12b之後部、遠端壁712。錨定頂蓋12c中之一開口713允許啓動按鈕32接近錨定部分789。在收縮位置中，注射器致動組件700之加壓器754延伸出一在遠端外殼組件12b之近端228上的開口。當遠端外殼組件12b耦接至一對應之注射器致動機構121時，加壓器754延伸至容納於其中的注射器之桶身部分中。加壓器754可與一容納於裝置10中之注射器50之塞子54形成一體，與該塞子54爲同一組件，連接至該塞子54或以其他方式與該塞子54連通，且該加壓器754可具有適合用於將壓力施加至塞子54的任何合適之尺寸、形狀及構形。在一

實施例中，該加壓器具有一對應於一對應注射器50之桶身53之形狀的橫截面以便實質上密封桶身53，且加壓器754經組態以在桶身53內可滑動地移動從而將壓力施加至塞子54且致動注射器50。

在圖7至圖10之說明性實施例中，注射器致動組件700構成一單一、一體式機構以用於錨定一對應之注射器、彈簧88及其他組件，致動注射器及將該注射器移至一延長位置以及單獨地排出注射器之內含物。

圖11係本發明之一說明性實施例之注射器外殼總成121的分解圖，該注射器外殼總成121經組態以耦接至圖7至圖10之啓動機構總成122且與該啓動機構總成122相互作用。該說明性注射器外殼總成121包括一最近外殼組件12a(注射器外殼本體)、最近頂蓋24、一近端、第二偏壓機構89、一注射器載體500及一在加以組裝時形成外殼12之最近部分20的階梯形護罩12d，且包括最近開口28(如亦在圖2中所示)。組件12a、12d、89、500及24合作以容納一含有待注射物質的注射器50且促進在上文所描述之兩個不同操作階段中裝置10之操作。

圖12、圖13及圖14中分別詳細地展示了注射器載體500、階梯形護罩12d及最近頂蓋24的說明性實施例。圖15a及圖15b分別係根據本發明之一實施例之經組裝之彈簧外殼總成121的透視側視圖及橫截面側視圖。

現參看圖1、圖2、圖11、圖12及圖15b，該說明性實施例之注射器載體500封閉用於裝置10中之注射器50的遠端半部分。注射器50置於載體500中，且該兩者皆被包含於外殼12中。在操作期間，注射器50及載體500在外殼12內向前移動(例如，向近端移動)。外殼12停止及限制載體500之移動，且載體500又停止及限制注射器50之移動。說明性注射器載體500具有一大體上爲管狀之包括窗切口501的結構，該等窗切口501較佳與外殼12a上之窗130對準以允許使用者在操作之前

觀察注射器50之內含物。注射器載體500可包括一帶凸緣之遠端562，該帶凸緣之遠端562經組態以與注射器之一帶凸緣之遠端56(展示於圖3中)建立介面。帶凸緣之遠端562可充當注射器50之阻尼器。注射器載體500可進一步包括一中間凸緣563，在該說明性實施例中，該中間凸緣563形成一用於注射器50之止件，該止件與最近外殼組件12a上之內部止件256(展示於圖15b中)相互作用以限制注射器50之向前運動。該說明性注射器載體500可進一步包括一最近錨定部分503，該最近錨定部分503限制注射器50在一遠端、向後方向上之移動。在該說明性實施例中，最近錨定部分503包括一經組態以嚙合內部止件256的徑向槽。一注射器載體耦接器504向前延伸超過最近錨定部分503以促進注射器載體500與彈簧89之遠端以及階梯形護罩12d的耦接，如圖15b中所示。在一實施例中，注射器載體500在外殼12內係靜止的且注射器50在注射器載體500內及相對於注射器載體500進行選擇性地及可控制地滑動。或者，注射器載體500可滑動地安置於外殼內且將注射器選擇性地攜帶於外殼內。

參看圖13及圖15b，說明性階梯形護罩12d形成外殼12之最近端20。說明性階梯形護罩12d具有一大體上爲管狀之本體，其包括一界定裝置10之最近開口28的最近軸套112，注射器針55在裝置10之操作期間突出穿過該最近軸套112。一自主要管狀本體部分之階梯113形成直徑比階梯形護罩12d之主要部分116小的最近軸套112。如圖15b中所示，階梯113形成彈簧89之一向前止件以限制彈簧89及防止彈簧89向前朝裝置10之最近端20移動。在該說明性實施例(展示於圖15b中)中，階梯形護罩12d之遠端邊緣115鄰接外殼組件12a之止件256的最近側。遠端臂114自階梯形護罩12d延伸以產生一用以防止意外之針刺戳的鎖定護罩12d。參看圖14、圖15a及圖15b，說明性頂蓋24之內部可包括用於接收階梯形護罩12d之突出部分及注射器外殼組件12a的複數

個徑向槽241、243。舉例而言，如最佳於圖15b中所說明，一第一徑向外部槽241收納外殼組件12a之側壁242之一最近端。一第二、徑向內部槽243收納軸套112之最近端。當頂蓋24耦接至外殼12時，頂蓋軸套26延伸至外殼12之內部通道1012中且環繞裝載於其中之注射器50之近端。頂蓋24之一內部針覆蓋物246(展示於圖15b中)使注射器針55入鞘。當移除頂蓋24時，注射器針55被曝露於外殼12之通道1012內。

如上文所描述及圖15a中所示，注射器外殼組件12a中之開口126收納啓動機構總成122之貼片127以促進裝置10之組裝。可在最近外殼組件12a中形成上文所描述之窗130，該窗130用於允許使用者觀察總成121中所含有之注射器之內含物以及觀察一在完成注射之後填充該窗130之指示器190。

圖16A及圖16B係彼此偏移90度角之橫截面圖，其說明了一經組裝之自動注射裝置10，其中注射器外殼總成121及一啓動機構總成122被耦接在一起，使得注射器致動組件700之加壓器754延伸至一容納於注射器外殼總成121中之注射器的桶身53中且與注射器50之塞子54連通。

如圖16b中所示，藉由啓動按鈕32而將注射器致動組件700之觸發器錨定部分789錨定朝向外殼12之遠端。當使用者壓下啓動按鈕32時，連接至啓動按鈕32之驅動臂32a壓縮觸發器錨定部分789之突出腳端7891而釋放注射器致動機構700且釋放彈簧88。在操作之前，注射器致動組件700之可壓縮之擴展中心部分76(被說明爲肘管78)擱置於注射器之凸緣56上以允許該可壓縮之擴展中心部分78在被一所釋放之致動彈簧88推動時將壓力施加至注射器桶身53，藉此在被致動時在外殼12內向前移動注射器。如上文所描述，一旦一止件(諸如圖15b及圖16a中所示之在外殼12a上之止件256)絆住注射器且暫停一突出之注射器50之額外向前運動，彈簧88上之持續之偏壓力便將繼續向前移動注

射器致動組件700從而導致可壓縮之擴展中心部分78壓縮且移動至注射器之桶身部分53中。注射器50之致動組件700在桶身53內之向前運動導致加壓器754將壓力施加至塞子54，從而導致注射器組件向一注射部位中進行排出。

圖17係在本發明之一實施例之自動注射裝置10的一注射器外殼總成121與一啓動機構總成122(參看圖6及圖8a)之間的介面之詳細視圖，其說明了根據本發明之一實施例之注射器致動組件700的指示器190。該指示器可具有一與眾不同之色彩及/或設計以向一使用者指示已完成一注射。亦參看圖2，指示器190經組態成，在注射器致動組件700完成一注射(其中可壓縮之擴展中心部分76被折疊且在注射器桶身53內向前移動)且完全或大體上完全將注射器50之內含物排出針55且至一患者中之後，與外殼12之窗130對準。因此，在裝置10之操作之前，注射器桶身53與窗130對準且可觀察到其中之內含物。在注射之後(其中注射器桶身53移向裝置10之近端20，使得針55自近端20突出而進入一注射區中，且注射器致動組件700在注射器桶身53內向前移動)，指示器190與窗130對準以指示一注射之完成。因此，即使已完成第一操作階段(注射器50移動至一曝露位置且針55突出)，指示器190仍將不與窗130對準或不以其他方式指示完成注射，直至注射器致動組件700已將注射器50之內含物推出桶身53方做此指示。

圖18至圖22係根據本發明之一說明性實施例之經組裝之自動注射裝置10'的橫截面圖。自動注射裝置10'之說明性實施例包括兩個配合之外殼半邊12a、12b。該等管狀外殼半邊12a、12b配合以形成一完整之外殼12。如所示，一形成外殼12之一近端的第一管狀外殼半邊12a收納第二外殼半邊12b之一近端。一合作之突出部312及槽313或複數個合作之突出部312及槽313促進該說明性實施例中之外殼半邊12a、12b的配合。可替代地利用其他合適之配合機構。一形成於第二

遠端外殼半邊12b之一外表面上的擱架29可形成一用於第二可移除頂蓋34之止件。

如所示，啓動按鈕32'可爲一覆蓋第二外殼半邊12b之遠端的頂蓋。該說明性啓動按鈕32'相對於第二外殼半邊12b而滑動以致動柱塞70或注射器致動組件700。一形成於在外殼半邊12b之遠端30附近的第二外殼半邊12b之外表面上的擱架/階梯138允許且限制啓動按鈕32'相對於外殼12b之移動，如圖20及圖22中所示。說明性啓動按鈕32'可釋放地保持柱塞70'之可撓性錨定臂172。當被壓下時，啓動按鈕32'釋放可撓性錨定臂172以允許一第一偏壓機構(被說明爲彈簧88')將柱塞70'推向裝置10'之近端。

在圖18至圖22之實施例中，柱塞70'進一步包括一設置於可壓縮之擴展中間部分78與柱塞桿71'之遠端之間的凸緣72'。第一偏壓機構88'安置於外殼12之一內部遠端與凸緣72'之間以將柱塞70偏壓朝向外殼12'之近端。如上文所描述，當啓動按鈕34'釋放錨定臂172時，盤簧88'或其他合適之偏壓機構將柱塞70'推向裝置10之近端20。

說明性實施例10'進一步包括一形成於凸緣72'與可壓縮之擴展部分76(被說明爲可撓性肘管78')之間的柱塞桿71'之一中間部分處的指示器190。

圖18至圖22之注射器50'可包括突起或其他合適之組件以促進注射器在外殼12'內之受控移動。舉例而言，參看圖18，注射器50'包括一形成一近端突起158之套管157，其用於鄰接一形成於外殼12'之一內表面上之第一突起168之一近端側以用於限制在遠端方向上注射器50'在外殼12'內之移動。套管157亦可形成一凸緣159，該凸緣159可鄰接第一突起168之遠端側以在一注射期間限制注射器50'在近端方向上之移動。

在圖18至圖22之實施例中，第二偏壓機構(被說明爲盤簧89')安置

於注射器50'之一近端部分周圍。一形成於外殼12'之一近端內表面處的擱架169收納盤簧89'之一近端。參看圖19，注射器套管157之近端突起158或另一經適當安置之機構收納盤簧89'之遠端。如上文所描述，第二偏壓機構89'在啓動裝置10之前將注射器50'偏壓於外殼12'內之一收縮位置中。

如圖18至圖22中所示，自動注射裝置10'併入一指示器190以向裝置10之使用者指示已完全或大體上完全噴射來自注射器50之劑量的情況。在該說明性實施例中，指示器190形成於柱塞桿71'之一在可壓縮之擴展中心部分78與凸緣72'之間的部分上。當柱塞桿71在操作期間移動時，指示器190向前前進，且當該劑量自注射器排空時，該指示器190與窗130對準。該指示器(其較佳具有一不同於所注射之物質的色彩或圖案)完全填充窗130以指示已噴射該劑量。可使用任何合適之指示器。

在經由針55自裝置10注射該劑量之後，一可由護罩12d之近端20形成的針鞘可自動前進超過被曝露之自外殼近端20延伸的針以防止意外刺戳。

參看圖23，說明性外殼12包括一窗130，該窗130是穿過外殼12之一側壁而形成以允許使用者觀察注射器之內含物。窗130可包括一填充線135以允許核對注射器內之恰當劑量。

說明性窗130較佳具有一鎖孔形狀。舉例而言，窗130包括一大體上爲線狀之第一端132，且可包括一彎曲之內邊緣132a。窗130之第二端134之形狀可大體上爲半球形且比窗130之第一端132寬。

根據本發明之一實施例，可使用該說明性自動注射裝置來傳遞一定劑量之用於治療關節炎及其他疾病的TNF抑制劑。在一實施例中，注射器50或55'中所含有之溶液含有40毫克藥品(TNFα阻斷劑或抑制劑)、1 mL阿達木單抗：40 mg阿達木單抗、4.93 mg氯化鈉、0.69

mg脫水磷酸二氫鈉、1.22 mg脫水磷酸氫二鈉、0.24 mg檸檬酸鈉、1.04 mg單水合檸檬酸、9.6 mg甘露糖醇、0.8 mg聚山梨酸酯50及水以用於注射，其中根據需要添加USP氫氧化鈉以將pH值調整爲約5.2。

圖24說明了根據本發明之一說明性實施例的將該裝置用於將一定劑量之一物質(諸如TNF抑制劑)傳遞至使用者之皮下區。在一第一步驟中，將一預裝載之自動注射裝置(諸如上文所描述之裝置10或裝置10')提供至使用者。緊接著，使用者選擇及預備一用於將該物質接收於一皮下區中的注射部位400。舉例而言，使用者可使用一合適之可與本發明之裝置10形成一體的清潔裝置(諸如一酒精預備墊)來清潔該注射部位。預備之後，使用者預備用於注射之劑量。舉例而言，使用者可經由窗130來檢查溶液以確保該溶液具有一恰當之顏色及稠度且液體之含量係在填充線處以確保恰當之劑量。在確保預填充型注射器中的恰當之劑量及內含物之後，使用者接著移除該裝置之第一頂蓋及第二頂蓋以曝露第一端上之開口28及第二端上之啓動按鈕32。接著，使用者置放該自動注射裝置而使開放之第一端20鄰近或靠近於注射部位。使用者可擠壓此區域中之皮膚以促進注射。較佳握持該自動注射裝置以與使用者身體成大約90度角來、緊貼皮膚，如圖24中所示。置放之後，使用者按壓啓動按鈕32以起始一注射。啓動按鈕之壓下可實現諸如"咔嗒"之一可聽指示器(噪音)以指示注射之起始。如上文所描述，啓動按鈕之壓下導致該啓動按鈕釋放錨定器(諸如注射器致動組件700之錨定器端)，從而允許一偏壓彈簧推動注射器致動組件且因此將注射器推向該裝置之遠端。在注射器刺入皮膚或以其他方式進入一投予部位之後，注射器之向前移動停止，該注射器致動器機構或其他機構接著推動注射器塞子以排出注射器之內含物。使用者在一預定之時間週期中將該自動注射裝置保持於圖24中所示之位置中。若在自動注射裝置中提供一指示器，則使用者將自動注射器裝置保持於

適當位置直至該指示器填充窗130而指示已注射一完全或大體上完全劑量之物質。之後，使用者移除該裝置而將針拔出皮膚。該針較佳自動入鞘以防止意外紮傷。使用者可接著處理該空的自動注射裝置。

根據本發明之另一實施例，可提供一訓練型自動注射裝置10'以用於訓練使用者如何使用自動注射裝置10。該說明性訓練型注射裝置10'模仿自動訓練裝置10之功能性而不將一物質注射至患者中。該訓練型自動注射裝置可具有大體上類似於上文所描述之自動注射裝置10、10'的組件，但其沒有針及/或藥品。舉例而言，該訓練型自動注射裝置可填充有在被啓動時自注射器桶身部分53排出的空氣。訓練型自動注射裝置之操作使注射器前進且排出空氣或其他良性物質，其較佳不刺穿使用者之皮膚。訓練型自動注射裝置較佳包括一指示器(諸如指示器190)。訓練型自動注射裝置可幫助訓練使用者習慣於自動注射裝置之腳趾處理(toe handling)、聲音、感覺、操作、指示器190之使用及/或計時而不浪費有用資源。本發明提供超越用於投予藥品(尤其爲TNFα抑制劑)之先前方法的顯著優勢。舉例而言，自動注射裝置增強了投予、方便性、疼痛較少、包括一隱藏針從而在一定程度上消除了"害怕針頭"的患者的憂慮及不安而使得恐懼並非一因素。另外，自動注射裝置在安全的同時有效地傳遞了藥物或其他物質。本發明之自動注射裝置亦提供了安全性優勢。不同於傳統注射器，自動注射器不存在針曝露。該自動注射裝置含有一環繞針且在使用之前及使用之後保護患者免受針紮傷的白色針套管。而且，自動注射裝置上之一安全性頂蓋防止意外的誤啓動(預填充型注射器之一潛在發生情況)。一可聽到的"咔嗒聲"宣告注射之開始，且檢測窗中之一與眾不同之指示器向患者展示已完全投予該完整劑量。

本發明之自動注射裝置之使用的實例亦詳細描述於美國臨時申請案第60/818231號中，該申請案之全文以引用之方式被明確併入本

文。自動注射裝置之其他實例描述於PCT/EP2005/002487(其之全文以引用之方式被明確併入本文)中。美國設計專利申請案29/265691及29/265,646亦描述了自動注射裝置，該等案中之每一者亦以引用之方式併入本文。

**III. 用於本發明之組合物及方法中的TNFα抑制劑**

本發明可用於將一定劑量之物質(諸如一液體藥品，例如，TNFα抑制劑)投予一使用者(本文中亦被稱做患者)。在一實施例中，由本發明之自動注射裝置所傳遞之劑量包含一人TNFα抗體或其抗原結合部分。一特定較佳之藥物係TNFα抑制劑。

如本文中所使用，術語"人TNFα"(本文中被簡寫爲hTNFα或簡單地爲hTNF)意欲指一作爲17 kD分泌形式及一26 kD膜相關聯之形式而存在的人細胞激素，其之生物活性形式由非共價結合之17 kD分子之三聚體組成。舉例而言，在以下文獻中進一步描述了hTNFα之結構：Pennica, D.等人之(1984) *Nature* **312**:724-729；Davis, J.M.等人之(1987) *Biochemistry* **26**:1322-1326；及Jones, E.Y.等人之(1989) *Nature* **338**:225-228。術語人TNFα意欲包括重組人TNFα(rhTNFα)，其可藉由標準重組表現方法來製備或可商業購得(R&D系統，目錄號210-TA，Minneapolis，MN)。TNFα亦被稱作TNF。

術語"TNFα抑制劑"係指一種干擾TNFα活性之試劑。該術語亦包括以下各物中之每一者：本文中所描述之抗TNFα人類抗體(本文中與TNFα抗體互換使用)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第09/801185號及第10/302356號中所描述之彼等抗體。在一實施例中，用於本發明中之TNFα抑制劑係一抗TNFα抗體或其之一片段，其包括以下各物：英利昔單抗(Remicade®，Johnson及Johnson；描述於美國專利第5,656,272號中，該專利以引用之方式併入本文)；CDP571(人類化單株抗TNFα

IgG4抗體)；CDP 870(人類化單株抗TNFα抗體片段)；抗TNF dAb (Peptech)；CNTO 148(格利木單抗；Medarex及Centocor，見WO 02/12502)；及阿達木單抗(HUMIRA® Abbott實驗室，人類抗TNF mAb，在US 6,090,382中被描述爲D2E7)。可用於本發明中之額外TNF抗體描述於美國專利第6,593,458號、第6,498,237號、第6,451,983號及第6,448,380號中，該等專利中之每一者以引用之方式併入本文。在另一實施例中，TNFα抑制劑係TNF融合蛋白質，例如，依那西普(Enbrel®，Amgen；描述於以引用之方式併入本文之WO 91/03553及WO 09/406476中)。在另一實施例中，TNFα抑制劑係重組TNF結合蛋白質(r-TBP-I) (Serono)。

如本文中所使用，術語"抗體"意欲指包含四個多肽鏈(藉由雙硫鍵而互相連接之兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈)之免疫球蛋白分子。每一重鏈包含一重鏈可變區(本文中被簡寫爲HCVR或VH)及一重鏈恆定區。該重鏈恆定區包含三個域CH1、CH2及CH3。每一輕鏈包含一輕鏈可變區(本文中被簡寫爲LCVR或VL)及一輕鏈恆定區。該輕鏈恆定區包含一個域CL。可將VH及VL區進一步再分爲被稱爲互補性判定區(CDR)的超可變性區，其與更保守、被稱爲框架區(FR)之區交替。每一VH及VL由三個CDR及四個FR組成，其以以下次序自胺基終點排列至羧基終點：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，該等專利中之每一者之全文以引用之方式併入本文。

如本文中所使用，抗體之術語"抗原結合部分"(或簡單地"抗體部分")係指抗體之一或多個保持特定結合至抗原(例如，hTNFα)之能力的片段。已展示了可藉由一全長度抗體之片段來執行一抗體之抗原結合功能。包含於一抗體之術語"抗原結合部分"內的結合片段之實例包

括：(i)一Fab片段、一由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段；(ii)一$F(ab')_2$片段、一包含兩個藉由鉸鏈區處之二硫橋而連接的Fab片段之二價片段；(iii)一由VH及CH1域組成之Fd片段；(iv)一由抗體之單臂之VL及VH域組成的Fv片段；(v)一dAb片段(Ward等人之(1989) *Nature* **341**:544-546)，其由一VH或VL域組成；(vi)一經分離之互補性判定區(CDR)；及(vii)雙可變域(DVD)抗體。此外，儘管Fv片段之兩個域VL及VH係藉由獨立基因來編碼，但可使用重組方法藉由一合成連接子來接合該兩個域，該合成連接子能夠使該兩個域變爲一單一蛋白質鏈，其中VL及VH區成對以形成單價分子(通稱爲單鏈Fv(scFv)；見(例如)Bird等人之(1988) *Science* **242**:423-426；及Huston等人之(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**:5879-5883)。此等單鏈抗體亦意欲被包含於抗體之術語"抗原結合部分"內。亦包含其他形式之單鏈抗體(諸如雙官能抗體)。雙官能抗體爲二價、雙特異性抗體，其中VH及VL域被表現於單一多肽鏈上，但使用一太短以致於不允許在相同鏈上之兩個域間成對的連接子，藉此迫使該等域與另一鏈之互補域成對且產生兩個抗原結合部位(例如，見Holliger等人之(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**:6444-6448；Poljak等人之(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，該等專利中之每一者之全文以引用之方式併入本文。

在一實施例中，用於本發明之組合物及方法中之TNF抑制劑包括：一TNF融合蛋白質，例如，依那西普(Enbrel®，Amgen；描述於以引用之方式併入本文之WO 91/03553及WO 09/406476中)；以及一重組TNF結合蛋白質(r-TBP-I)(Serono)。

在一實施例中，用於本發明之組合物及方法中之TNF抑制劑包括經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以較高親和力及較低遠離速

率結合至人TNFα且具有一較高之中和能力。較佳地，本發明之人類抗體係重組、中和人類抗hTNFα抗體。本文中將本發明之最佳重組、中和抗體稱作D2E7，其亦被稱作HUMIRA®或阿達木單抗(D2E7 VL區之胺基酸序列展示於美國專利6,090,382之SEQ ID 1號中，D2E7 VH區之胺基酸序列展示於美國專利6,090,382之SEQ ID 2號中)。D2E7(HUMIRA®)之特性描述於Salfeld等人之美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號中，該等專利中之每一者以引用之方式併入本文。TNFα抑制劑之其他實例包括經歷用於治療類風濕性關節炎之臨床測試的嵌合及人類化鼠科抗hTNFα抗體(例如，見Elliott等人之(1994) *Lancet* **344**:1125-1127；Elliot等人之(1994) *Lancet* **344**:1105-1110；Rankin等人之(1995) *Br. J. Rheumatol.* **34**:334-342)。在另一實施例中，用於本發明中之TNFα抑制劑爲抗TNFα抗體或其之一片段，其包含：英利昔單抗(Remicade®，Johnson及Johnson；描述於美國專利第5,656,272號中，該專利以引用之方式併入本文)；CDP571(人類化單株抗TNFα IgG4抗體)；CDP 870(人類化單株抗TNFα抗體片段)；抗TNF dAb(Peptech)；及CNTO 148(格利木單抗；Medarex及Centocor，見WO 02/12502)。

如本文中所使用，術語"重組人類抗體"意欲包括所有藉由重組方式製備、表現、產生或分離之人類抗體，諸如使用一種重組表現載體轉染於一個宿主細胞中所表現的抗體(下文進一步描述)，自一個重組、組合人類抗體庫分離之抗體(下文進一步描述)，自一種人類免疫球蛋白基因轉殖基因之動物(例如老鼠)分離的抗體(參見例如Taylor等人(1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287)，或藉由任何其他涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的方式所製備、表現、產生或分離的抗體。此等重組人類抗體具有人類生殖系(germline)免疫球蛋白序列所衍生的可變區及恆定區。然而，在某些實施例中，此等重組人

類抗體經活體外突變誘發(或者，當使用人類Ig序列轉殖基因之動物時，經活體內體細胞突變誘發)，因此重組抗體之VH及VL區之胺基酸序列可能非天然存在於活體內人類抗體生殖系譜(repertoire)中之序列，雖然彼等係由人類生殖系VH及VL序列衍生且相關。

此等嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體及雙特異性抗體可藉由此項技術中已知之重組DNA技術產生，例如使用下述之方法：PCT國際申請案第PCT/US86/02269號；歐洲專利申請案第184,187號；歐洲專利申請案第171,496號；歐洲專利申請案第173,494號；PCT國際公告第WO 86/01533號；美國專利第4,816,567號；歐洲專利申請案第125,023號；Better等人(1988) *Science* 240:1041-1043；Liu等人(1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 84:3439-3443；Liu等人(1987) *J. Immunol.* 139:3521-3526；Sun等人(1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 84:214-218；Nishimura等人(1987) *Cancer Res.* 47:999-1005；Wood等人(1985) *Nature* 314:446-449；Shaw等人(1988) *J. Natl. Cancer Inst.* 80:1553-1559)；Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207；Oi等人(1986) *BioTechniques* 4:214；美國專利第5,225,539號；Jones等人(1986) *Nature* 321:552-525；Verhoeyan等人(1988) *Science* 239:1534；及Beidler等人(1988) *J. Immunol.* 141:4053-4060, Queen等人*Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 86:10029-10033 (1989), US 5,530,101、US 5,585,089、US 5,693,761、US 5,693,762, Selick等人之WO 90/07861及Winter之US 5,225,539。

如本文中所使用，術語"分離之抗體"意欲指一種抗體大體上不含其他具有不同抗原特異性之抗體(例如，一種特異性結合hTNFα的分離之抗體大體上不含特異性結合非hTNFα之抗原的抗體)。然而，一種特異性結合hTNFα的分離之抗體可能與其他抗原(諸如其他種(species)之TNFα分子)具有交叉反應性。此外，一種分離之抗體可大

體上不含其他細胞物質及/或化學物。

如本文中所使用，一"中和性抗體"(或一"中和hTNFα活性之抗體")意欲指至hTNFα之結合導致抑制hTNFα之生物活性的抗體。可藉由測量hTNFα生物活性之一或多個指示(諸如hTNFα誘導之毒性(體外或體內)、hTNFα誘導之細胞活化及hTNFα至hTNFα受體之結合)來評估此種對HTNFα之生物活性之抑制。可藉由此項技術中已知之若干標準體外或體內檢定中之一或多者來評估hTNFα生物活性之此等指示(見美國專利第6,090,382號)。較佳地，藉由L929細胞之hTNFα誘導之毒性的抑制來評估一抗體中和hTNFα活性之能力。作爲hTNFα活性之一額外或替代性參數，可評估作爲hTNFα誘導之細胞活化之一量度的一抗體抑制HUVEC上之ELAM-1之hTNFα誘導表現的能力。

如本文中所使用，術語"表面電漿共振"係指一允許藉由(例如)使用BIA核心系統(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden及Piscataway, NJ)偵測生物感應器基質內蛋白質濃度之改變來分析即時生物特定相互作用的光學現象。關於進一步描述，見美國專利6,258,562之實例1及Jönsson等人之(1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19；Jönsson等人之(1991) *Biotechniques* 11:620-627；Johnsson等人之(1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125；及Johnnson等人之(1991) *Anal.Biochem.* 198:268。

如本文中所使用，術語"$K_{off}$"意欲指一抗體自抗體/抗原錯合物解離之遠離速率常數。

如本文中所使用，術語"$K_d$"意欲指一特定抗體-抗原相互作用之解離常數。

如本文中所使用，術語"$IC_{50}$"意欲指用以抑制相關生物端點(例如，中和毒性活性)所需之抑制劑之濃度。

如本文中所使用，術語"劑量"係指一定量之一種物質(諸如TNFα

抑制劑)，較佳使用本發明之自動注射裝置而將該物質投予一使用者。在一實施例中，該劑量包含一有效量(例如，包括20 mg、40 mg、80 mg及160 mg)之TNFα抑制劑阿達木單抗。

如本文中所使用，術語"給藥"係指用以達成一治療目的(例如，治療類風濕性關節炎)的一物質(例如，抗TNFα抗體)之投予。

一"給藥方案"描述了一物質(諸如TNFα抑制劑)之治療時程(例如，在一延長之時間週期中及/或整個治療過程中的治療時程)，例如，在第0週投予第一劑量之TNFα抑制劑，接著根據每兩週一次之給藥方案來投予第二劑量之TNFα抑制劑。

如本文中所使用，術語"每兩週一次之給藥方案"、"每兩週一次之給藥"及"每兩週一次之投予"係指將一物質(例如，抗TNFα抗體)投予患者以達成一治療目的的時程(例如，在整個治療過程中)。每兩週一次之給藥方案並不意欲包括每週一次之給藥方案。較佳地，每9-19天投予該物質，更較地，每11-17天投予該物質，甚至更佳地，每13-15天投予該物質，且最佳地，每14天投予該物質。在一實施例中，在治療之第0個星期對患者起始每兩週一次之給藥方案。在另一實施例中，根據每兩週一次之給藥方案來投予一維持劑量。在一實施例中，根據每兩週一次之給藥方案來投予裝載劑量與維持劑量兩者。在一實施例中，每兩週一次之給藥包括一給藥方案，其中在第0週開始每隔一週將TNFα抑制劑之劑量投予一患者。在一實施例中，每兩週一次之給藥包括一給藥方案，其中在一給定之時間週期(例如，4週、8週、16週、24週、26週、32週、36週、42週、48週、52週、56週等等)中連續地每隔一週而將TNFα抑制劑之劑量投予一患者。每兩週一次之給藥方法亦描述於US 20030235585中，其以引用之方式併入本文。

如在短語"組合第二試劑之第一試劑"中的術語"組合"包括：共同

投予第一試劑與第二試劑，該第一試劑及該第二試劑(例如)可溶解或混合於相同之醫藥學上可接受之載劑中；或投予第一試劑，接著投予第二試劑；或投予第二試劑，接著投予第一試劑。

如在短語"伴隨治療性治療"中的術語"伴隨"包括在存在第二試劑的情況下投予一試劑。一種伴隨治療性治療方法包括共同投予第一物質、第二物質、第三物質或額外物質的方法。一種伴隨治療性治療方法亦包括在存在第二或額外物質的情況下投予第一或額外試劑的方法，其中可先前投予第二或額外試劑(例如)。不同患者可逐步執行一種伴隨治療性治療方法。舉例而言，一對象可將第一試劑投予一使用者，且第二對象可將第二物質投予該使用者，且可同時或接近同時或相隔較長時間執行該等投予步驟，只要第一物質(及額外物質)係在存在第二物質(及額外物質)的情況下後來被投予。參與者及使用者可爲相同實體(例如，人)。

如本文中所使用，術語"組合療法"係指兩種或兩種以上之治療物質(例如，抗TNFα抗體及另一藥品)的投予。可伴隨抗TNFα抗體之投予、在抗TNFα抗體之投予之前或在抗TNFα抗體之投予之後來投予其他藥品。

如在本發明之內容內所使用，術語"治療"意謂包括治療學治療以及預防性或抑制性措施以用於治療一病症(諸如TNFα爲有害之病症，例如，類風濕性關節炎)。

在一實施例中，本發明提供用於經由一自動注射裝置來治療TNFα有害之病症的經改良之使用及組合物，例如，使用TNFα抑制劑(例如，人TNFα抗體或其抗原結合部分)來治療類風濕性關節炎。

經由本發明之自動注射裝置所傳遞之物質可爲TNFα抑制劑。TNFα抑制劑包括任何干擾TNFα活性之試劑(或物質)。在一較佳之實施例中，TNFα抑制劑可中和TNFα活性，特別是與TNFα活性爲有害之

病症相關聯的有害之TNFα活性，該等病症包括(但不限於)：類風濕性關節炎、青少年類風濕性關節炎、強直性脊椎炎、克羅恩氏症、牛皮癬及牛皮癬性關節炎。

在一實施例中，用於本發明中之TNFα抑制劑係抗TNFα抗體(本文中亦被稱作TNFα抗體)或其一抗原結合部分，其包括嵌合抗體、人類化抗體及人類抗體。可用於本發明中之TNFα抗體之實例包括(但不限於)：英利昔單抗(Remicade®，Johnson及Johnson；描述於美國專利第5,656,272號中，該專利以引用之方式併入本文)；CDP571 (人類化單株抗TNFα IgG4抗體)；CDP 870(人類化單株抗TNFα抗體片段)；抗TNF dAb(Peptech)；CNTO 148(格利木單抗；Medarex及Centocor，見WO 02/12502)；及阿達木單抗(HUMIRA® Abbott實驗室，人類抗TNF mAb，在US 6,090,382中被描述爲D2E7)。可用於本發明中之額外TNF抗體描述於美國專利第6,593,458號、第6,498,237號、第6,451,983號及第6,448,380號中，該等專利中之每一者以引用之方式併入本文。

可用於本發明之方法及組合物中之TNFα抑制劑之其他實例包括依那西普(Enbrel，描述於WO 91/03553及WO 09/406476中)、可溶性TNF受體類型I、聚乙二醇化可溶性TNF受體類型I(PEG TNF-R1)、p55TNFRlgG(Lenercept)及重組TNF結合蛋白質(r-TBP-I)(Serono)。TNFα抑制劑之實例包括(但不限於)：英利昔單抗(Remicade™)、CDP 571、CDP 870、抗TNF dAb、格利木單抗、阿達木單抗、依那西普(Enbrel™)、p55TNFRlgG(Lenercept)及r-TBP-1。一尤佳之TNFα抑制劑係阿達木單抗(HUMIRA®)。

在一實施例中，術語"TNFα抑制劑"不包括英利昔單抗。在一實施例中，術語"TNFα抑制劑"不包括阿達木單抗。在另一實施例中，術語"TNFα抑制劑"不包括阿達木單抗及英利昔單抗。

在一實施例中，術語"TNFα抑制劑"不包括依那西普且視情況不

包括阿達木單抗、英利昔單抗及阿達木單抗與英利昔單抗。

在一實施例中，術語"TNFα抗體"不包括英利昔單抗。在一實施例中，術語"TNFα抗體"不包括阿達木單抗。在另一實施例中，術語"TNFα抗體"不包括阿達木單抗與英利昔單抗。

在一實施例中，本發明之特徵爲用於治療或判定一用於治療類風濕性關節炎之TNFα抑制劑之功效的用途及組合物，其中TNFα抗體係一經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以較高親和力及較低遠離速率而結合至人TNFα且亦具有一較高之中和能力。較佳地，用於本發明中之人類抗體係重組、中和人類抗hTNFα抗體。本文中將本發明之最佳重組、中和抗體稱作D2E7，其亦被稱作HUMIRA®或阿達木單抗(D2E7 VL區之胺基酸序列展示於SEQ ID 1號中；D2E7 VH區之胺基酸序列展示於SEQ ID 2號中)。D2E7(阿達木單抗/HUMIRA®)之特性描述於Salfeld等人之美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號中，該等專利中之每一者以引用之方式併入本文。亦使用經歷用於治療類風濕性關節炎之臨床測試的嵌合及人類化鼠科抗hTNFα抗體來執行本發明之方法(例如，見Elliott, M.J.等人之(1994) *Lancet* **344**:1125-1127；Elliot, M.J.等人之(1994) *Lancet* **344**:1105-1110；Rankin, E.C.等人之(1995) *Br. J. Rheumatol.* **34**:334-342)。

在一實施例中，本發明之方法包括判定阿達木單抗抗體及抗體部分、與阿達木單抗相關之抗體及抗體部分或其他具有與阿達木單抗等效之特性(諸如結合至hTNFα之較高親和力、較低之解離動力及較高之中和能力)的人類抗體及抗體部分的用於治療類風濕性關節炎的功效。在一實施例中，本發明提供使用一經分離之人類抗體或其抗原結合部分所進行的治療，該抗體或抗原結合部分以皆由表面電漿共振所判定的$1x10^{-8}$ M或更小之$K_d$及$1x10^{-3}$ $s^{-1}$或更小之$K_{off}$速率常數自人TNFα解離，且在一標準體外L929檢定中以$1x10^{-7}$ M或更小之$IC_{50}$來中

和人類TNFα細胞毒性。更佳地，經分離之人類抗體或其抗原結合部分以$5x10^{-4}$ $s^{-1}$或更小之$K_{off}$、或甚至更佳地以$1x10^{-4}$ $s^{-1}$或更小之$K_{off}$而自人TNFα解離。更佳地，經分離之人類抗體或其抗原結合部分在一標準體外L929檢定中以$1x10^{-8}$ M或更小之$IC_{50}$、甚至更佳地以$1x10^{-9}$ M或更小之$IC_{50}$且仍更佳地以$1x10^{-10}$ M或更小之$IC_{50}$來中和人類TNFα細胞毒性。在一較佳之實施例中，該抗體係一經分離之人重組抗體或其抗原結合部分。

在此項技術中已熟知抗體重鏈及輕鏈CDR3域在抗體對抗原之結合特性/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予人類抗體來治療克羅恩氏症，該等人類抗體具有用於與hTNFα相關聯的緩慢之解離動力且具有結構上與D2E7之彼等域相同或與D2E7之彼等域相關的輕鏈及重鏈CDR3域。D2E7 VL CDR3之位置9可由Ala或Thr佔據而大體上並不影響$K_{off}$。因此，D2E7 VL CDR3之一致基元包含胺基酸序列：Q-R-Y-N-R-A-P-Y-(T/A) (SEQ ID 3號)。另外，D2E7 VH CDR3之位置12可由Tyr或Asn佔據而大體上並不影響$K_{off}$。相應地，D2E7 VH CDR3之一致基元包含胺基酸序列：V-S-Y-L-S-T-A-S-S-L-D-(Y/N) (SEQ ID 4號)。此外，如美國專利第6,090,382號之實例2中所論證，D2E7重鏈及輕鏈之CDR3域服從於以單一丙胺酸殘基所進行之取代(在VL CDR3內之位置1、4、5、7或8處或在VH CDR3內之位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處)，而大體上並不影響$K_{off}$。仍進一步，熟練之技工將瞭解，給定D2E7 VL及VH CDR3域對由丙胺酸進行之取代的服從性，在CDR3域內其他胺基酸之取代係可行的，同時仍然保持抗體之較低遠離速率常數(尤其是使用保守胺基酸所進行之取代)。較佳地，在D2E7 VL及/或VH CDR3域內進行不超過1至5次之保守胺基酸取代。更佳地，在D2E7 VL及/或VH CDR3域內進行不超過1至3次之保守胺基酸取代。另外，不應在對於

結合至hTNFα而言具有重要性的胺基酸位置處進行保守胺基酸取代。D2E7 VL CDR3之位置2與5及D2E7 VH CDR3之位置1與7對於與hTNFα之相互作用而言呈現爲具有重要性，且因此，較佳不在此等位置處進行保守胺基酸取代(但在D2E7 VL CDR3之位置5處進行之丙胺酸取代係可接受的，如上文所描述)(見美國專利第6,090,382號)。

因此，在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分較佳含有以下特徵：

(a)以如由表面電漿共振所判定的$1x10^{-3}$ $s^{-1}$或更小之$K_{off}$速率常數而自人TNFα解離；

(b)具有一輕鏈CDR3域，該輕鏈CDR3域包含SEQ ID 3號之胺基酸序列，或藉由在位置1、4、5、7或8處所進行之單一丙胺酸取代或藉由在位置1、3、4、6、7、8及/或9處所進行之一至五個保守胺基酸取代而自SEQ ID 3號改質而成；

(c)具有一重鏈CDR3域，該重鏈CDR3域包含SEQ ID 4號之胺基酸序列，或藉由在位置2、3、4、5、6、8、9、10 或11處所進行之單一丙胺酸取代或藉由在位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12處所進行之一至五個保守胺基酸取代而自SEQ ID 4號改質而成。

更佳地，抗體或其抗原結合部分以$5x10^{-4}$ $s^{-1}$或更小之$K_{off}$而自人TNFα解離。甚至更佳地，抗體或其抗原結合部分以$1x10^{-4}$ $s^{-1}$或更小之$K_{off}$而自人TNFα解離。

在又一實施例中，抗體或其抗原結合部分較佳含有：一具有一CDR3域之輕鏈可變區(LCVR)，該CDR3域包含SEQ ID 3號之胺基酸序列，或藉由在位置1、4、5、7或8處所進行之單一丙胺酸取代而自SEQ ID 3號改質而成；及一具有一CDR3域之重鏈可變區(HCVR)，該CDR3域包含SEQ ID 4號之胺基酸序列，或藉由在位置2、3、4、5、6、8、9、10或11處所進行之單一丙胺酸取代而自SEQ ID 4號改質而

成。較佳地，LCVR進一步具有一包含SEQ ID 5號之胺基酸序列的CDR2域(亦即，D2E7 VL CDR2)，且HCVR進一步具有一包含SEQ ID 6號之胺基酸序列的CDR2域(亦即，D2E7 VH CDR2)。甚至更佳地，LCVR進一步具有包含SEQ ID 7號之胺基酸序列的CDR1域(亦即，D2E7 VL CDR1)，且HCVR具有一包含SEQ ID 8號之胺基酸序列的CDR1域(亦即，D2E7 VH CDR1)。VL之框架區較佳來自$V_{\kappa}I$人生殖系家族，更佳地來自A20人生殖系Vk基因，且最佳地來自美國專利第6,090,382號之圖1A及圖1B中所示之D2E7 VL框架序列。VH之框架區較佳來自$VH^3$人生殖系家族，更佳地來自DP-31人生殖系VH基因，且最佳地來自美國專利第6,090,382號之圖2A及圖2B中所示之D2E7 VH框架序列。

相應地，在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分較佳含有一包含SEQ ID 1號之胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)(亦即，D2E7 VL)及一包含SEQ ID 2號之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)(亦即，D2E7 VH)。在某些實施例中，抗體包含一重鏈恆定區，諸如IgGl、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區。較佳地，該重鏈恆定區係一IgGl重鏈恆定區或一IgG4重鏈恆定區。此外，抗體可包含一輕鏈恆定區，其可爲一κ輕鏈恆定區或一λ輕鏈恆定區。較佳地，抗體包含一κ輕鏈恆定區。或者，抗體部分可爲(例如)一Fab片段或單一鏈Fv片段。

在其他實施例中，本發明包括一經分離之人類抗體或其抗原結合部分(含有與D2E7相關之VL及VH CDR3域)之使用。舉例而言，抗體或其抗原結合部分具有：一具有一CDR3域之輕鏈可變區(LCVR)，該CDR3域包含一選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID 3號、SEQ ID 11號、SEQ ID 12號、SEQ ID 13號、SEQ ID 14號、SEQ ID 15號、SEQ ID 16號、SEQ ID 17號、SEQ ID 18號、SEQ ID 19號、

SEQ ID 20號、SEQ ID 21號、SEQ ID 22號、SEQ ID 23號、SEQ ID 24號、SEQ ID 25號及SEQ ID 26號；或一具有一CDR3域之重鏈可變區(HCVR)，該CDR3域包含一選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID 4號、SEQ ID 27號、SEQ ID 28號、SEQ ID 29號、SEQ ID 30號、SEQ ID 31號、SEQ ID 32號、SEQ ID 33號、SEQ ID 34號及SEQ ID 35號。

可對用於本發明之方法及組合物中之TNFα抗體進行改質以用於改良類風濕性關節炎之治療。在某些實施例中，對TNFα抗體或其抗原結合片段進行化學改質以提供所要之效果。舉例而言，可藉由此項技術中已知之聚乙二醇化反應中之任一者來執行本發明之抗體及抗體片段的聚乙二醇化，如(例如)以下參考文獻中所描述：*Focus on Growth Factors* 3:4-10 (1992)；EP 0 154 316；及EP 0 401 384(其之每一者之全文以引用之方式併入本文)。較佳地，經由與反應性聚乙二醇分子(或類似之反應性水可溶聚合物)之醯化反應或烷基化反應來執行聚乙二醇化。一較佳之用於本發明之抗體及抗體片段之聚乙二醇化的水可溶聚合物係聚乙二醇(PEG)。如本文中所使用，"聚乙二醇"意謂包含任何形式之用於衍生其他蛋白質的PEG，諸如單(C1-C10)烷氧基-或芳氧基-聚乙二醇。

用於製備本發明之經聚乙二醇化之抗體及抗體片段的方法將通常包含以下步驟：(a)在若干條件下使抗體或抗體片段與聚乙二醇(諸如反應性酯或PEG之醛衍生物)反應，藉以該抗體或抗體片段變爲附著至一或多個PEG基團；及(b)獲得反應產物。對於一般熟習此項技術者而言，基於已知參數及所要之結果來選擇最佳反應條件或醯化反應將爲顯而易見的。

通常可藉由投予本文中所描述之TNFα抗體及抗體片段來使用經聚乙二醇化之抗體及抗體片段以治療類風濕性關節炎。通常，如與未

經聚乙二醇化之抗體及抗體片段相比，該等經聚乙二醇化之抗體及抗體片段具有增加之半衰期。可單獨、共同或組合其他醫藥組合物來利用該等經聚乙二醇化之抗體及抗體片段。

在本發明之又一實施例中，可改變TNFα抗體或其片段，其中該抗體之恆定區經改質以相對於一未經改質之抗體來降低至少一恆定區調節生物效應功能。爲對本發明之抗體進行改質使得其顯示出經降低之至Fc受體之結合，可在用於Fc受體(FcR)相互作用所需的特定區域處突變該抗體之免疫球蛋白恆定區區段(例如，見Canfield, S.M.及S.L. Morrison之(1991) *J. Exp. Med.* **173**:1483-1491；及Lund, J.等人之(1991) *J. of Immunol.* **147**:2657-2662)。抗體之FcR結合能力的降低亦可降低其他依賴於FcR相互作用的效應功能，諸如調理及吞噬以及抗原依賴細胞毒性。

可衍生化用於本發明之組合物及方法中的抗體或抗體部分或其可被連接至另一官能分子(例如，另一肽或蛋白質)。因此，本發明之抗體及抗體部分意欲包括經衍生化及以其他方式經改質之形式的本文中所描述之人類抗hTNFα抗體(包括免疫黏著分子)。舉例而言，本發明之抗體或抗體部分可官能地連接(藉由化學偶合、遺傳融合、非共價相關聯或其他方式)至一或多個其他分子實體(諸如另一抗體(例如，雙特異性抗體或雙功能抗體)、一可偵測之試劑、細胞毒素試劑、醫藥試劑及/或可調節該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)之關聯性的蛋白質或肽)。

一種類型之衍生化抗體係藉由交聯兩種或兩種以上之抗體(爲相同類型或不同類型(例如)以產生雙特異性抗體)而產生。合適之交聯劑包括彼等爲異雙官能(具有兩種不同之藉由一適當之間隔劑分離的反應性基團(例如，間-馬來醯亞胺苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯))或同雙官能(例如，辛二酸二琥珀醯亞胺酯)之交聯劑。此等交聯劑可獲自

Pierce Chemical Company, Rockford, IL。

可衍生化本發明之抗體或抗體部分的有用之可偵測試劑包括螢光化合物。例示性螢光可偵測試劑包括螢光素、螢光素異硫氰酸酯、若丹明、5-二甲基胺-1-萘磺醯氯、藻紅蛋白及其類似物。亦可藉由可偵測酶(諸如鹼性磷酸酶、辣根過氧化物酶、葡萄糖氧化酶及其類似物)來衍生化抗體。當藉由一可偵測酶來衍生化一抗體時，其係藉由添加額外試劑來偵測，該酶使用該等額外試劑來產生一可偵測之反應產物。舉例而言，當存在可偵測之試劑辣根過氧化物酶時，添加過氧化氫及二胺基聯苯胺會產生一可偵測之有色反應產物。亦可藉由生物素來衍生化一抗體，且經由非直接測量抗生物素蛋白或抗生蛋白鏈菌素結合來偵測該抗體。

可藉由宿主細胞中之免疫球蛋白輕鏈及重鏈基因的重組表現來製備用於本發明之方法及組合物中之抗體或抗體部分。爲以重組之方式表現抗體，使一宿主細胞轉染有一或多個重組表現載體，該等載體攜帶編碼該抗體之免疫球蛋白輕鏈及重鏈的DNA片段，使得該輕鏈及該重鏈表現於宿主細胞中且較佳地分泌於培養宿主細胞之介質中，抗體可自該介質回收。使用標準重組DNA方法來獲得抗體重鏈及輕鏈基因、將此等基因併入重組表現載體中且將該等載體引入宿主細胞中，諸如彼等描述於以下文獻之方法：Sambrook、Fritsch及Maniatis之(eds), *Molecular Cloning；A Laboratory Manual*，*第二版本*，Cold Spring Harbor, N.Y., (1989)；Ausubel、F.M.等人之(eds.) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates, (1989)；及Boss等人之美國專利第4,816,397號。

爲表現阿達木單抗(D2E7)或一阿達木單抗(D2E7)相關抗體，首先獲得編碼輕鏈及重鏈可變區之DNA片段。可藉由使用聚合酶鏈反應(PCR)來放大及改質生殖系輕鏈及重鏈可變序列而獲得此等DNA。人

重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系DNA序列已在此項技術中爲吾人所知(例如，見"Vbase"人生殖系序列資料庫；亦見Kabat、E.A.等人之(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，*第五版本*，U.S. Department of Health and Human Services，NIH公告號91-3242；Tomlinson, I.M.等人之(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, J.P.L.等人之(1994) "A Directory of Human Germ-line $V_{78}$ Segments Reveals a Strong Bias in their Usage"*Eur. J. Immunol.* **24**:827-836；其之每一者之內容以引用之方式明確併入本文)。爲獲得一編碼D2E7或D2E7相關抗體之重鏈可變區的DNA片段，藉由標準PCR來放大$V_H$[3]家族之人生殖系VH基因中之一成員。最佳地，放大DP-31 VH生殖系序列。爲獲得一編碼D2E7或D2E7相關抗體之輕鏈可變區的DNA片段，藉由標準PCR來放大$V_\kappa$I家族之人生殖系VL基因中之一成員。最佳地，放大A20 VL生殖系序列。可基於前述參考案中所揭示之核苷酸序列使用標準方法來設計適合用於放大DP-31生殖系VH及A20生殖系VL序列的PCR引子。

一旦獲得生殖系VH及VL片段，便可使此等序列突變以編碼本文中所揭示之D2E7或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D2E7相關之VH及VL胺基酸序列相比較以識別D2E7或D2E7相關之序列中不同於生殖系的胺基酸殘基。接著，突變生殖系DNA序列之適當核苷酸，使得經突變之生殖系序列編碼D2E7或D2E7相關之胺基酸序列，其使用遺傳碼來判定應進行哪些核苷酸變化。藉由標準方法來執行生殖系序列之突變誘發，諸如PCR調節之突變誘發(其中突變之核苷酸被併入PCR引子中，使得PCR產物含有該等突變)或定點突變誘發。

此外，應注意，若藉由PCR放大所獲得之"生殖系"序列編碼框架

區中的與真生殖系組態的胺基酸差異(亦即，經放大之序列中與真生殖系序列相比(例如)由體細胞突變所產生的差異)，則可能需要將此等胺基酸差異改變回至真生殖系序列(亦即，框架殘基至生殖系組態的"返回突變")。

一旦獲得(藉由生殖系VH及VL基因之放大及突變，如上文所描述)編碼D2E7或D2E7相關之VH及VL區段的DNA片段，便可藉由標準重組DNA技術來進一步操縱此等DNA片段(例如)以將可變區基因轉化爲全長度抗體鏈基因、Fab片段基因或scFv基因。在此等操縱中，VL-或VH-編碼DNA片段被可操作地連接至編碼另一蛋白質之另一DNA片段，諸如一抗體恆定區或一靈活性連接子。如此內容中所使用，術語"可操作地連接"意欲意謂兩個DNA片段被接合，使得由該兩個DNA片段編碼之胺基酸序列保持於框中。

可藉由將VH編碼DNA可操作地連接至另一編碼重鏈恆定區(CH1、CH2及CH3)之DNA分子而將編碼VH區之經分離之DNA轉化爲一全長度重鏈基因。人重鏈恆定區基因之序列在此項技術中已爲吾人所知(例如，見Kabat, E.A.等人之(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，*第五版本*，U.S. Department of Health and Human Services，NIH公告號91-3242)，且可藉由標準PCR放大來獲得包含此等區之DNA片段。重鏈恆定區可爲IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區，但最佳爲IgG1或IgG4恆定區。對於一Fab片段重鏈基因而言，VH編碼DNA可操作性地連接至另一僅編碼重鏈CH1恆定區的DNA分子。

可藉由將VL編碼DNA可操作地連接至另一編碼輕鏈恆定區CL之DNA分子而將編碼VL區域之經分離之DNA轉化爲一全長度輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人輕鏈恆定區基因之序列已在此項技術中爲吾人所知(例如，見Kabat, E.A.等人之(1991) *Sequences of Proteins of*

*Immunological Interest*，*第五版本*，U.S. Department of Health and Human Services，NIH公告號91-3242)，且可藉由標準PCR放大來獲得包含此等區之DNA片段。輕鏈恆定區可爲一κ或λ恆定區，但最佳爲一κ恆定區。

爲產生一scFv基因，將VH-及VL-編碼DNA片段可操作地連接至另一編碼一靈活性連接子(例如，編碼胺基酸序列$(Gly_4-Ser)_3$)之片段，使得可將VH及VL序列表現爲一鄰接之單鏈蛋白質，其中VL及VH區藉由靈活性連接子而接合(例如，見Bird等人之(1988) *Science* 242:423-426；Huston等人之(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 85:5879-5883；McCafferty等人之*Nature* (1990) 348:552-554)。

爲表現用於本發明中之抗體或抗體部分，將如上文所描述而獲得之編碼部分或全長度輕鏈及重鏈的DNA插入於表現載體中，使得該等基因可操作地連接至轉錄及轉譯控制序列中。在此內容中，術語"可操作地連接"意欲意謂一抗體基因被接合至一載體中，使得該載體內之轉錄及轉譯控制序列起到調節抗體基因之轉錄及轉譯的其預期功能。選擇表現載體及表現控制序列而使其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於獨立載體中，或更通常地，將兩種基因插入於相同之表現載體中。藉由標準方法而將抗體基因插入於表現載體中(例如，將抗體基因片段上之互補限制位點與載體連接，或在不存在限制位點之情況下進行鈍端連接)。在插入D2E7或D2E7相關之輕鏈或重鏈序列之前，表現載體可業已攜帶抗體恆定區序列。舉例而言，一種用以將D2E7或D2E7相關之VH及VL序列轉化爲全長度抗體基因的方法係將其分別插入於業已編碼重鏈恆定及輕鏈恆定區的表現載體中，使得VH區段可操作地連接至該載體內之CH區段且使得VL區段可操作地連接至該載體內之CL區段。另外或替代地，重組表現載體可編碼一促進自一宿主細胞分泌抗體鏈的信號肽。

可將該抗體鏈基因選殖於該載體中，使得信號肽在框中被連接至抗體鏈基因之胺基終點。該信號肽可爲一免疫球蛋白信號肽或一異質信號肽(亦即，一來自非免疫球蛋白蛋白質之信號肽)。

除抗體鏈基因之外，本發明之重組表現載體攜帶控制一宿主細胞中該等抗體鏈基因之表現的調節序列。術語"調節序列"意欲包括促進劑、增強劑及其他控制抗體鏈基因之轉錄或轉譯的表現控制要素(例如，多聚腺嘌呤信號)。此等調節序列描述於(例如)Goeddel之*Gene Expression Technology*: *Methods in Enzymology* 185，Academic 出版社, San Diego，CA (1990)中。熟習此項技術者將瞭解，表現載體之設計(包括調節序列之選擇)可視諸如待轉型之宿主細胞之選擇、所要之蛋白質之表現水平等等的因素而定。用於哺乳動物宿主細胞表現之較佳之調節序列包括在哺乳動物細胞中指導較高水平之蛋白質表現的病毒要素，諸如獲自以下各物之促進劑及/或增強劑：細胞巨化病毒(CMV)(諸如CMV促進劑/增強劑)；類人猿病毒40(SV40)(諸如SV40促進劑/增強劑)；腺病毒(例如，腺病毒主要晚期啓動子(AdMLP))；及多瘤病毒。關於病毒調節要素及其之序列的進一步描述，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，用於本發明中之重組表現載體可攜帶額外序列，諸如調節宿主細胞中該載體之複製的序列(例如，複製源)及可選擇之標記基因。該可選擇之標記基因促進對已被引入有該載體之宿主細胞的選擇(例如，見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，通常該可選擇之標記基因對已被引入有該載體之宿主細胞授予抗藥性(諸如G418、勻黴素或甲胺喋呤)。較佳之可選擇之標記基因包括二氫葉酸還原酶(DHFR)基因(用於dhfr宿主細胞中並具有甲胺喋呤選擇/放大)及

新基因(用於G418選擇)。

爲了輕鏈及重鏈之表現，藉由標準技術而將編碼該輕鏈及該重鏈之表現載體轉染於一宿主細胞中。術語"轉染"之各種形式意欲包含通常用於將外來DNA引入原核或真核宿主細胞中的多種技術(例如，電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-葡聚糖轉染及其類似物)。儘管理論上有可能將本發明之抗體表現於原核或真核宿主細胞中，但在真核細胞(且最佳地哺乳動物宿主細胞)中抗體之表現係最佳的，因爲此等真核細胞(且詳言之，哺乳動物細胞)較原核細胞更有可能組合及分泌一經恰當折疊且具有免疫活性之抗體。已報導抗體基因之原核表現對於生產高產量的活性抗體係無效的(Boss, M.A及Wood, C. R. 之(1985) *Immunology Today* 6:12-13)。

用於表現本發明之重組抗體的較佳之哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)(包括描述於Urlaub及Chasin之(1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220中的dhfr-CHO細胞，其與一DHFR可選擇標記配合使用，(例如)如R.J. Kaufman及P.A. Sharp之(1982) *Mol. Biol.* 159:601-621中所描述)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞及SP2細胞。當將編碼抗體基因之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞時，藉由在一足以允許在宿主細胞中表現抗體或更佳地使抗體分泌於生長宿主細胞之培養基中之時間週期中培養宿主細胞來產生抗體。可使用標準蛋白質純化方法而自該培養基回收抗體。

亦可使用宿主細胞來產生完整抗體之部分(諸如Fab片段或scFv分子)。應理解，以上程序之變化係在本發明之範疇內。舉例而言，可能需要使用編碼本發明之抗體之輕鏈或重鏈(但非兩者)的DNA來轉染一宿主細胞。亦可使用重組DNA技術來移除編碼輕鏈及重鏈中之任一者或兩者的DNA中之一些或全部，其對於結合至hTNFα而言並不需要。自此等截斷DNA分子表現之分子亦由本發明之抗體所包含。另

外，藉由使用標準化學交聯方法而將本發明之一抗體交聯至一第二抗體，可產生雙官能抗體，其中一個重鏈及一個輕鏈係本發明之抗體，且其他重鏈及輕鏈是特定用於除hTNFα之外的抗原。

在一用於本發明之抗體或其抗原結合部分之重組表現的較佳之系統中，藉由磷酸鈣調節轉染而將編碼抗體重鏈及抗體輕鏈的重組表現載體引入dhfr-CHO細胞中。在該重組表現載體內，抗體重鏈及輕鏈基因中之每一者可操作地連接至CMV增強劑/AdMLP促進劑調節要素以驅動該等基因之高水平之轉錄。重組表現載體亦攜帶一DHFR基因，其允許選擇已藉由該載體使用甲胺喋呤選擇/放大而被轉染的CHO細胞。培養所選擇之轉型宿主細胞以允許表現抗體重鏈及輕鏈且自該培養基回收完整抗體。使用標準分子生物學技術來製備重組表現載體、轉染宿主細胞、選擇轉型劑、培養宿主細胞及自培養基回收抗體。

鑒於以上內容，可用於用於本發明中之抗體及抗體部分之重組表現的核酸、載體及宿主細胞組合物包括核酸及包含該等核酸之載體(包含人TNFα抗體阿達木單抗(D2E7))。編碼D2E7輕鏈可變區的核苷酸序列展示於SEQ ID 36號中。LCVR之CDR1域包含核苷酸70-102，CDR2域包含核苷酸148-168，且CDR3域包含核苷酸265-291。編碼D2E7重鏈可變區的核苷酸序列展示於SEQ ID 37號中。HCVR之CDR1域包含核苷酸91-105，CDR2域包含核苷酸148-198，且CDR3域包含核苷酸295-330。熟練技工將瞭解，可使用遺傳碼及標準分子生物學技術而自編碼D2E7 LCVR及HCVR之核苷酸序列來獲得編碼D2E7相關之抗體或其部分(例如，諸如CDR3域之一CDR域)的核苷酸序列。

可藉由篩檢一使用自獲自人淋巴細胞之mRNA製備的人VL及VH cDNA製備而成的重組組合抗體庫(較佳爲一scFv噬菌體呈現庫)來分離除D2E7或其抗原結合部分或本文中所揭示之D2E7相關之抗體之外

的本發明之重組人類抗體。用於製備及篩檢此等庫之方法已在此項技術中爲吾人所知。除用於產生噬菌體呈現庫之市售套組(例如，Pharmacia之*Recombinant Phage Antibody System*，目錄號27-9400-01；及Stratagene之*SurfZAP*$^{TM}$噬菌體呈現套組，目錄號240612)之外，特定可用於產生及篩檢抗體呈現庫的方法及試劑之實例可在以下文獻中找到：例如，Ladner等人之美國專利第5,223,409號；Kang等人之PCT公告第WO 92/18619號；Dower等人之PCT 公告第WO 91/17271號；Winter等人之PCT公告第WO 92/20791號；Markland等人之PCT公告第WO 92/15679號；Breitling等人之PCT 公告第WO 93/01288號；McCafferty等人之PCT公告第WO 92/01047號；Garrard等人之PCT公告第WO 92/09690號；Fuchs等人之(1991) *Bio/Technology* **9**:1370-1372；Hay等人之(1992) *Hum Antibod Hybridomas* **3**:81-65；Huse等人之(1989) *Science* **246**:1275-1281；McCafferty等人之**Nature** (1990) **348**:552-554；Griffiths等人之(1993) *EMBO J* **12**:725-734；Hawkins等人之(1992) *JMol Biol* **226**:889-896；Clackson等人之(1991) *Nature* **352**:624-628；Gram等人之(1992) *PNAS* **89**:3576-3580；Garrard等人之(1991) *Bio/Technology* **9**:1373-1377；Hoogenboom等人之(1991) *Nuc Acid Res* **19**:4133-4137；及Barbas等人之(1991) PNAS **88**:7978-7982。

在一較佳之實施例中，爲以較高親和力及較低之遠離速率常數來分離針對hTNFα之人類抗體，首先使用針對hTNFα之具有較高親和力及較低之遠離速率常數的鼠科抗hTNFα抗體(例如，MAK 195，其之融合瘤具有寄存號ECACC 87 050801)來選擇具有類似之對於hTNFα之結合活性的人重鏈及輕鏈序列，其使用Hoogenboom等人之PCT公告第WO 93/06213號中所描述之抗原決定部位壓印方法。用於此方法中之抗體庫較佳爲如McCafferty等人之PCT公告第WO 92/01047號、McCafferty等人之*Nature* (1990)_**348**:552-554及Griffiths等人之(1993)

*EMBO J* **12**:725-734中所描述而製備及篩檢的scFv庫。較佳將重組人TNFα用作抗原來篩檢該等scFv抗體庫。

一旦選擇初始人VL及VH區段，便執行"混合及匹配"實驗(其中篩檢初始選擇之VL及VH區段之不同配對以用於hTNFα結合)以選擇較佳之VL/VH對組合。另外，爲針對hTNFα結合進一步改良親和力及/或降低遠離速率常數，可在一類似於負責在一自然免疫反應期間進行抗體之親和力突變之體內體細胞突變過程的過程中較佳在VH及/或VL之CDR3區內隨機突變該(等)較佳之VL/VH對之VL及VH區段。可藉由使用分別與VH CDR3或VL CDR3互補之PCR因子來放大VH及VL區而實現此體外親和力成熟，該等引子已在某些位置處"攙入"了四種核苷酸鹼基之一隨機混合物，使得所得PCR產物編碼隨機突變已被引入VH/及/或VL CDR3區中的VH及VL區段。可重新篩檢此等經隨機突變之VH及VL區段以用於結合至hTNFα且可選擇顯示出用於hTNFα結合之較高親和力及較低遠離速率的序列。

在自一重組免疫球蛋白呈現庫篩檢及分離本發明之hTNFα抗體之後，可自呈現封裝(例如，自噬菌體基因組)回收編碼所選擇之抗體的核酸，且藉由標準重組DNA技術而將該核酸次選殖於其他表現載體中。若需要，則可進一步操縱核酸以產生本發明之其他抗體形式(例如，連接至編碼諸如額外恆定區之額外免疫球蛋白域的核酸)。爲了表現一藉由篩檢一組合庫而分離之重組人類抗體，將編碼該抗體之DNA選殖至一重組表現載體中且將其引入至一哺乳動物宿主細胞中，如上文之更詳細描述。

以針對hTNFα之較高親和力及一較低之遠離速率常數來分離人中和抗體的方法描述於美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號中，該等專利中之每一者以引用之方式併入本文。

**IV. 用於自動注射裝置中之物質**

可將本發明之方法及組合物與投予基本上任何適合於藉由注射來投予之物質或藥物的自動注射裝置配合使用。通常，該物質或藥物將呈流體(例如，液體形式)，但呈其他形式(諸如凝膠或半固態、漿料、微粒溶液等等)之藥物亦可適合使用(若該自動注射裝置被設計爲允許投予此等形式之藥物)。

較佳之藥物係生物製劑，諸如抗體、細胞激素、疫苗、融合蛋白質及生長因子。上文描述了產生抗體之方法。

可用作自動注射裝置中之藥物的其他生物製劑之非限制性實例包括(但不限於)：人細胞激素或生長因子之抗體或拮抗劑(例如，TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、1L-8、IL-15、IL-16、IL-18、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF；細胞表面分子之抗體，諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80 (B7.1)、CD86 (B7.2)、CD90、CTLA或其配位體(包括CD154(gp39或CD40L))；TNFα轉化酶(TACE)抑制劑；IL-1抑制劑(介白素-1-轉化酶抑制劑、IL-1RA等等)；介白素11；IL-18拮抗劑，包括IL-18抗體或可溶IL-18受體或IL-18結合蛋白質；非耗盡抗CD4抑制劑；協同刺激路徑CD80(B7.1)或CD86(B7.2)之拮抗劑，其包括抗體、可溶受體或拮抗配位體；藉由前發炎性細胞激素而干擾信號傳輸之試劑，諸如TNFα或IL-1(例如，IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)；IL-1β轉化酶(ICE)抑制劑；T細胞信號傳輸抑制劑，諸如激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；血管收縮素轉化酶抑制劑；可溶細胞激素受體及其之衍生物(例如，可溶p55或p75 TNF受體及衍生物p75TNFRIgG(Enbrel™及p55TNFRIgG(Lenercept))、sIL-lRI、sIL-lRII、sIL-6R)；抗發炎細胞激素(例如，IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGFb)；利妥昔單抗；IL-1 TRAP；MRA；CTLA4-Ig；IL-18 BP；抗IL-18；抗IL15；IDEC-

CE9.1/SB 210396(非耗盡靈長源抗CD4抗體；IDEC/SmithKline；見(例如)*Arthritis & Rheumatism* (1995)，第38卷，S185；DAB 486-IL-2及/或DAB 389-IL-2(IL-2融合蛋白質；Seragen；見(例如)*Arthritis & Rheumatism* (1993)，第**36**卷，1223)；抗Tac(人類化抗IL-2Ra；Protein Design Labs/Roche)；IL-4(抗發炎細胞激素；DNAX/Schering)；IL-10(SCH 52000；重組IL-10、抗發炎細胞激素；DNAX/Schering)；IL-10及/或IL-4拮抗劑(例如，拮抗劑抗體)；IL-1RA(IL-1受體拮抗劑；Synergen/Amgen)；阿那白滯素(Kineret®/Amgen)；TNF-bp/s-TNF(可溶TNF結合蛋白質；見(例如)*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第**39**卷，第9號(附錄)，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；見(例如)*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第39卷，第9號(附錄)，S282)；MK-966(COX-2抑制劑；見(例如)*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第**39**卷，第9號(附錄)，S81)；Iloprost(例如，見*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第39卷，第9號(附錄)，S82)；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)；TNF轉化酶抑制劑；抗IL-12抗體；抗IL-18抗體；介白素-11(例如，見*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第**39**卷，第9號(附錄)，S296)；介白素-13(例如，見*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第**39**卷，第9號(附錄)，S308)；介白素-17抑制劑(例如，見*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第**39**卷，第9號(附錄)，SI20)；抗胸腺細胞球蛋白；抗CD4抗體；CD5毒素；ICAM-1反義硫代磷酸酯寡脫氧核苷酸(ISIS 2302；Isis Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性互補受體1(TP10；T Cell Sciences, Inc.)；及抗IL2R抗體。

可將醫藥組合物裝載於本發明之自動注射裝置中以用於傳遞至

使用者。在一實施例中，可將抗體、抗體部分以及其他TNFα抑制劑併入適合使用本發明之裝置來投予一使用者之醫藥組合物中。通常，該醫藥組合物包含一抗體、抗體部分或其他TNFα抑制劑及一醫藥學上可接受之載劑。如本文中所使用，"醫藥學上可接受之載劑"包括生理上相容之任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗菌劑及抗真菌劑、等張及吸收延遲劑及其類似物。醫藥學上可接受之載劑之實例包括以下中之一或多者：水、鹽水、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物以及其之組合。在許多狀況下，較佳在該組合物中包括等張劑(例如，糖)、多元醇(諸如甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化鈉。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含少量之輔助物質(諸如潤濕或乳化劑、防腐劑或緩衝劑)，其提高抗體、抗體部分或其他TNFα抑制劑之存放期或有效性。

用於本發明之方法及組合物中的組合物可根據經由本發明之裝置所進行之投予而呈多種形式，該等形式包括(例如)液體溶液(例如，可注射及可注入之溶液)、分散液或懸浮液。在一較佳之實施例中，藉由使用本發明之裝置進行皮下注射來投予抗體或其他TNFα抑制劑。在一實施例中，使用者使用本發明之裝置而將TNFα抑制劑投予他自己/她自己，該TNFα抑制劑包括(但不限於)TNFα抗體或其抗原結合部分。

治療組合物通常必須在製造及儲存之條件下爲無菌及穩定的。可將該組合物調配爲溶液、微乳膠、分散液、脂質體或其他適合於較高藥品濃度的有序結構。可根據需要藉由以所需量將活性化合物(亦即，抗體、抗體部分或其他TNFα抑制劑)併入一適當之具有上文所列舉之成份中之一者或一組合的溶劑中來製備無菌可注射溶液，接著對其進行過濾消毒。通常，藉由將該活性化合物併入一無菌媒劑中來製備分散液，該無菌媒劑含有一基本分散介質及所需之不同於彼等上文

所列舉之成份的成份。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的狀況下，較佳之製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，此產生該活性成份加上來自其之先前經無菌過濾之溶液的任何額外所要之成份的粉末。可(例如)藉由使用一塗層(諸如卵磷脂)、藉由在分散液之狀況下保持所需之粒徑及藉由使用界面活性劑來保持溶液之恰當流動性。可藉由在該組合物中包括一延遲吸收之試劑(例如，單硬脂酸鹽及明膠)而引起可注射組合物之延長吸收。

在一實施例中，本發明包括一包含一有效TNFα抑制劑及一醫藥學上可接受之載劑的自動注射裝置(例如，自動注射器筆)。因此，本發明提供一包含一TNFα抑制劑之預填充型自動注射裝置。

在一實施例中，將用於本發明之方法中的抗體或抗體部分併入一醫藥調配物中，如以引用之方式併入本文的PCT/IB03/04502及美國申請案第20040033228號中所描述。此調配物包括濃度爲50 mg/ml之抗體D2E7(阿達木單抗)，其中一自動注射器筆包含40 mg之抗體以用於皮下注射。在一實施例中，本發明之自動注射裝置(或更特定言之，該裝置之注射器)包含具有以下配方的阿達木單抗之一調配物：阿達木單抗、氯化鈉、二水合磷酸二氫鈉、二水合磷酸氫二鈉、檸檬酸鈉、單水合檸檬酸、甘露糖醇、聚山梨酸酯80及水以用於注射。在另一實施例中，該自動注射裝置包含一定量之阿達木單抗，其包括40 mg阿達木單抗、4.93 mg氯化鈉、0.69 mg二水合磷酸二氫鈉、1.22 mg二水合磷酸氫二鈉、0.24 mg檸檬酸鈉、1.04 mg單水合檸檬酸、9.6 mg甘露糖醇、0.8 mg聚山梨酸酯80及水以用於注射。在一實施例中，根據需要而添加氫氧化鈉以調整pH值。

自動注射裝置中之TNFα抑制劑之劑量可根據使用該TNFα抑制劑來治療的病症而變化。在一實施例中，本發明包括一包含一劑量之阿達木單抗之自動注射裝置，該劑量爲約20 mg阿達木單抗、40 mg阿達

木單抗、80 mg阿達木單抗及160 mg阿達木單抗。應注意，對於本文中所描述之所有範圍(包括劑量範圍)而言，在所列舉之值中間的所有數字皆被包括於本發明中(例如，36 mg阿達木單抗、48 mg阿達木單抗等等)。另外，亦包括使用該等數字所列舉之範圍(例如，40至80 mg阿達木單抗)。本文中所列舉之數字並不意欲限制本發明之範疇。

亦可以蛋白質晶體調配物之形式來投予用於本發明中之TNFα抗體及抑制劑，該等調配物包括密封於一聚合載劑內之蛋白質晶體之一組合以形成經塗佈之粒子。蛋白質晶體調配物之經塗佈之粒子可具有一球形形態且爲直徑高達500微米之微球體或其可具有某一其他形態且可爲微粒。蛋白質晶體之經提高之濃度允許皮下傳遞本發明之抗體。在一實施例中，經由一蛋白質傳遞系統來傳遞本發明之TNFα抗體，其中蛋白質晶體調配物或組合物中之一或多者被投予一具有TNFα相關病症的使用者。製備具有全部抗體晶體或抗體片段晶體之穩定化調配物的組合物及方法亦描述於以引用之方式併入本文的WO 02/072636中。在一實施例中，使用本發明之方法，使用一包含在以引用之方式併入本文之PCT/IB03/04502及美國申請案第20040033228號中所描述之結晶化抗體片段的調配物來治療類風濕性關節炎。

亦可將補充活性化合物併入該等組合物中。在某些實施例中，用於本發明之方法中的抗體或抗體部分係與一或多種額外治療劑(包括類風濕性關節炎抑制劑或拮抗劑)共同調配及/或共同投予。舉例而言，抗hTNFα抗體或抗體部分可與以下各物共同調配及/或共同投予：一或多種結合與TNFα相關病症相關聯之其他目標的額外抗體(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TNFα受體(例如，見PCT公告第WO 94/06476號)；及/或一或多種抑制hTNFα產生或活性之化學劑(諸如如PCT公告第WO 93/19751號中所描述之亞環己基衍生物)；或其之任何組合。此外，

可組合前述治療劑中之兩者或兩者以上來使用本發明之一或多種抗體。此等組合療法可有利地利用較低劑量之所投予的治療劑，因此避免了可能之副作用、併發症或與各種單一療法相關聯的患者之低級反應。可組合TNFα抗體或抗體部分而加以使用的額外試劑描述於美國申請案第11/800531號中，該申請案之全文被併入本文。

本發明之自動注射裝置(例如，自動注射器筆)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"係指在必要的劑量下及必要之時間週期中可有效用以達成所要之治療結果的量。抗體或抗體部分或其他TNFα抑制劑之治療有效劑量可根據諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及重量以及該抗體、抗體部分、其他TNFα抑制劑在該個體中引出一所要之反應之能力的因素而變化。治療有效劑量亦爲其中抗體、抗體部分或其他TNFα抑制劑之任何有毒或有害效應被治療有益效應克服的劑量。"預防有效劑量"係指在必要的劑量下及在必要之時間週期中可有效用以達成所要之預防結果的量。通常，因爲在疾病之前或在疾病之較早階段時在患者中使用一預防劑量，所以預防有效劑量將小於治療有效劑量。

**V. 本發明之製造物品**

本發明亦提供一包含本發明之自動注射裝置之製造物品或套組。在本發明之一實施例中，該套組包含一自動注射器裝置(例如，諸如HUMIRA®筆之自動注射器筆)，該自動注射器裝置包含一諸如抗體之液體藥品(例如，TNFα抑制劑)及用於投予該液體藥品之指令。在一實施例中，該套組包含用於使用該自動注射裝置來傳遞TNFα抑制劑以用於治療TNFα爲有害之病症(例如，類風濕性關節炎)的指令。該等指令可描述應如何(例如，皮下)及何時(例如，第0週、第2週、第4週等等)將該劑量之TNFα抑制劑投予患者以用於治療。

一製造物品(本文中亦被稱作套組)係指一包含本發明之自動注射

裝置之已封裝產品。該套組較佳包含一固持該套組之組件(亦即，自動注射裝置)的盒子或容器。在一實施例中，該自動注射裝置(例如，自動注射器筆)被容納於套組或物品內之一劑量托盤中。該套組亦可包括用於使用本發明之自動注射裝置來將一物質(諸如一液體藥品，例如TNFα抗體)投予一患者的指令。使用術語"封裝插入物"來指按慣例被包括於治療產品(包括液體藥品)之市售封裝中的指令，該等指令含有關於涉及此等治療產品之使用的指示、使用、劑量、投予、禁忌及/或警告的資訊。在一實施例中，該封裝插入物係由該套組所提供之治療物質的標籤。

套組或製造物品可包括一標籤或經食品及藥物管理局批准之標籤，該標籤提供一使用該自動注射裝置來投予該物質(例如，TNFα抑制劑)的規程。因此，本發明亦包括將關於自動注射裝置之資訊提供至患者的單獨使用或與製造物品組合使用的標籤，其包括諸如如何使用該裝置、該裝置保持何物質(例如，液體劑量)以用於投予一患者及一旦完成投予如何處置該裝置的資訊。在一實施例中，在一封裝插入物上找到該標籤。在一實施例中，該標籤係一封裝插入物，其包括一患者資訊傳單，該傳單將關於如何使用本發明之自動注射裝置之資訊提供給患者。

本發明之套組或製造物品可含有關於自動注射裝置如何封裝於該套組或物品內的關於該裝置之資訊。該套組可包含一劑量托盤，該劑量托盤包含含有一物質(例如，TNFα抑制劑)的本發明之自動注射裝置。在一實施例中，該劑量托盤係供該裝置之單次使用以用於傳遞該試劑。在另一實例中，該套組可包括2個或2個以上之劑量托盤，每一劑量托盤含有一自動注射裝置(例如，自動注射器筆)。套組或製造物品亦可指示使用自動注射裝置的所需之相關項目(例如，酒精預備件、具有一附著之患者資訊傳單的封裝插入物及/或一患者資訊小冊

子)。可使用此書面材料(例如，具有一附著之患者資訊傳單的封裝插入物及/或一患者資訊小冊子)來向接受者提供關於投予技術、通常之不利事件、處置資訊等等的資訊。在一實施例中，本發明之套組或製造物品以一自該套組或物品之封裝外部可見的方式指示該套組或物品含有2個劑量托盤、2個酒精預備件、一個具有一附著之患者資訊傳單的封裝插入物及一患者資訊小冊子。

本發明之套組或製造物品可在(例如)一標籤上含有關於如何將一液體劑量之藥品(例如，諸如TNFα抗體(阿達木單抗)之TNFα抑制劑)封裝於本發明之自動注射裝置(例如，自動注射器筆)內的資訊。舉例而言，在一實施例中，本發明之標籤可指示阿達木單抗被分散於一含有6個酒精預備件及6個劑量托盤的紙箱(克羅恩氏症初始封裝)中。在一實施例中，該標籤亦可指示每一劑量托盤由單次使用型筆組成，每一筆含有1 mL預填充型玻璃注射器，該注射器具有一固定之27 gauge 1/2吋之針，從而提供40 mg(0.8 mL)HUMIRA®。

在一實施例中，本發明之套組或製造物品包括指示該套組內所提供之自動注射裝置包含一包含人類抗體阿達木單抗(阿達木單抗/HUMIRA® / D2E7)之調配物的資訊，如以引用之方式併入本文的PCT/IB03/04502及美國申請案第10/222140號中所描述。

在一實施例中，本發明之套組或製造物品可(例如)在一標籤上含有資訊，該資訊描述HUMIRA®係作爲一用於皮下投予的無菌、不含防腐劑之阿達木單抗溶液而被供應的。該標籤可進一步描述該藥品係作爲一單次使用、1 mL預填充型玻璃注射器或作爲一單次使用、預填充型筆(HUMIRA®筆)而被供應的。本發明之標籤可指示封閉於該筆中的是單次使用、1 mL預填充型玻璃注射器。本發明之標籤可進一步指示HUMIRA®之溶液係澄清且無色的，且pH值爲約5.2。該標籤亦可指示HUMIRA®(阿達木單抗)係作爲一用於皮下投予之不含防腐

劑、無菌溶液而被供應於預填充型注射器中或預填充型筆中。在一實施例中，該標籤指示含有阿達木單抗的本發明之自動注射裝置被提供於一HUMIRA®筆紙箱中，其中HUMIRA®被分散於一含有兩個酒精預備件及兩個劑量托盤之紙箱中。該標籤可進一步規定每一劑量托盤由至少一單次使用型筆組成，該單次使用型筆含有1 mL預填充型玻璃注射器，該注射器具有一固定之27 gauge 1/2吋之針，提供40 mg(0.8 mL)HUMIRA®。

本發明之套組或製造物品可在(例如)一標籤上含有資訊，該標籤提供關於自動發明裝置應如何出現於套組中及/或該自動注射裝置內所含有之物質(例如，液體藥品)應如何出現的資訊。可提供此資訊以保證將該物質投予患者之安全性，使得患者將知道該套組及/或自動注射裝置是否已被損害及/或該物質是否已被危害而使得不應執行投予。在一實施例中，該標籤指示應在皮下投予之前針對微粒物質及變色而對HUMIRA®筆中之溶液進行仔細的視覺檢測。

本發明之套組或製造物品可(例如)在一標籤上含有資訊，該資訊提供關於如何使用本發明之自動注射裝置(包括保持於該裝置內之物質(例如，液體藥品)之投予)的指令。在一實施例中，該標籤指示應根據患者資訊傳單中所提供之說明而指導使用HUMIRA®筆之患者注射注射器中的完整量(0.8 mL)，其提供40 mg HUMIRA®。

本發明之套組或製造物品可在(例如)一標籤上含有資訊，該資訊提供用於預備使用本發明之筆的指令。舉例而言，該標籤可提供用於使用該筆來準備一注射的指令。在一實施例中，本發明提供一填充有HUMIRA®之筆，其中該筆之標籤可指示患者對於每一劑量將需要以下項目：一HUMIRA®筆及1個酒精預備件(藥簽)。該標籤亦可指示患者應找到一清潔的平坦工作表面。該標籤亦可指示若紙箱之頂部及底部的密封破裂或丟失則不應使用該筆，以及(視情況)若該等密封破裂

則患者應聯繫其藥商的指示。該標籤可向患者指示他應自冰箱(若該物質(例如，液體藥品)需要冷凍)移除一含有(例如)一HUMIRA®筆之劑量托盤。另外，一指示使用填充有HUMIRA®之筆的標籤可指示患者不應使用一被冷凍之筆或若該筆被置於直接太陽光下則患者不應使用該筆。該標籤亦可指示若患者不具有進行一注射所需的所有零件則應打電話給藥商。該標籤亦可指示患者應僅使用該物質(例如，HUMIRA®)所在之箱子中所提供的項目。

對於與一包含阿達木單抗之自動注射器筆相關的本發明之標籤而言，該標籤可指示患者應檢查且確保名稱HUMIRA®出現於劑量托盤及筆標籤上；患者應檢查劑量托盤標籤及筆標籤上之有效期限以確保不會過期，且進一步，若已過期，則患者不應使用筆；以及患者應在附近具有一防刺穿容器以用於處置用過之筆。

該套組或製造物品亦可在封裝內或經由隨附資訊而含有用於治療本文中所描述之病症的材料。在一實施例中，該封裝對於一使用TNFα抗體(例如，阿達木單抗)來加以治療的病症而言係特定的。該套組或製造物品可進一步包括與一第一試劑(如本文中所描述)一起的第二試劑(如本文中所描述)，該第二試劑封裝有用於使用該第二試劑之指令或與該等指令共同引入。

下文及實例中更詳細地描述了用於使用本發明之自動注射裝置的方法。此外，可將本文中所描述之與自動注射裝置相關的方法中之任一者包括於本發明之一標籤中。

## VI. 用於使用一自動注射裝置之方法及組合物

*用於使用一自動注射裝置來傳遞一物質之方法及組合物*

本發明亦提供使用本發明之自動注射裝置以傳遞一物質(例如，藥物或液體劑量之藥品，諸如TNFα抑制劑)的方法。在一實施例中，該自動注射裝置係一自動注射器筆(諸如HUMIRA®筆)。

用於預備使用本發明之自動注射裝置(例如，自動注射器筆)的方法被包括於本發明之方法中。

自動注射裝置之使用可能需要患者首先選擇及預備一注射部位。舉例而言，用於選擇及預備一注射部位以用於使用一自動注射器筆(諸如HUMIRA®筆)進行投予的方法包括首先徹底清洗患者雙手。通常，選擇患者身體之一清潔及健康的部分以接收自該自動注射裝置之注射。在一實施例中，一部位被選擇在患者之大腿或腹部之前部上。若選擇腹部，則患者應避免肚臍周圍2吋的區域。對於使用一自動注射器筆(諸如HUMIRA®筆)進行之注射而言，每次進行一注射時，應選擇一不同部位。應在距先前所使用之部位至少1吋處進行每一新的注射。通常不應將皮膚過敏、青腫、發紅或變硬或存在疤痕或萎縮紋的區域用作注射部位。患者可發現在先前注射之位置上作記號係有幫助的。

一旦選擇了一注射部位，患者便通常清潔該區域。在一實施例中，首先使用一酒精預備件(藥簽)以一圓周運動來擦拭將注射HUMIRA®的部位。一旦被清潔，則在患者準備注射之前不應再次接觸該注射部位區域。

本發明之方法亦包括在自動注射裝置(例如，自動注射器筆)內預備待注射之一定劑量之物質。在一實施例中，固持該自動注射器筆而使第一可移除頂蓋指向上。患者應經由自動注射裝置(例如，自動注射器筆)之側面上的窗來檢查溶液或物質(例如，液體藥品)以確保(例如)液體係澄清且無色的。通常，若液體混濁或變色或其中具有薄片或微粒，則不應使用該自動注射裝置(例如，自動注射器筆)。另外，若一包含阿達木單抗之自動注射裝置(例如，自動注射器筆)被冷凍，則不應使用該自動注射裝置。

一旦已判定自動注射裝置(例如，自動注射器筆)對於使用及注射

而言係令人滿意的，則可固持該裝置而使該第一可移除頂蓋指向下。此動作可用以判定自動注射裝置(例如，自動注射器筆)內液體藥品之含量。

在一實施例中，在注射之前，應進行檢查以確保該自動注射裝置(例如，自動注射器筆)中液體之量與經由窗可見之線相同或接近。在一實施例中，該線表示產品之滿劑量。液體之頂部可彎曲。若自動注射裝置(例如，自動注射器筆)不具有正確之液體量，則不應使用該自動注射器筆且視情況應打電話給藥商。

用於使用本發明之自動注射裝置(例如，自動注射器筆)來傳遞一物質(諸如液體藥品)的注射方法可包括以下內容。用一隻手來固持自動注射裝置(例如，自動注射器筆)。使用患者之另一手來移除並丟棄第一可移除頂蓋。在一實施例中，該第一可移除頂蓋應被直接拉出及/或不應被擰開。在移除該第一可移除頂蓋之後，患者應檢查注射器之針鞘是否與第一可移除頂蓋一起離開。移除之後，內部針覆蓋物被固持於該頂蓋中。不應接觸容納於注射器桶身中的針。在移除第一可移除頂蓋之後，將曝露階梯形護罩之遠端。由於針可被損壞，所以不應重新蓋上第一可移除頂蓋。另外，患者應注意避免跌落或壓碎自動注射裝置(例如，自動注射器筆)，因爲其含有一注射器。

在移除該第一可移除頂蓋之後，移除第二可移除頂蓋(亦被稱作一安全性頂蓋)以曝露頂部之啓動按鈕。患者應將第二可移除頂蓋直接拉出。不應擰開該第二可移除頂蓋。在移除第一及第二可移除頂蓋之後，自動注射裝置(例如，自動注射器筆)現在已準備好使用。患者應知道在移除第二可移除頂蓋之後就啓動了自動注射裝置(例如，自動注射器筆)且另外應知道按下第二可移除頂蓋之下的啓動按鈕將導致排出藥物。患者亦應知道在恰當定位之前不應移除啓動按鈕。另外，此時不應重新蓋上自動注射裝置(例如，自動注射器筆)，因爲此

可導致該單元排出內含物。

一旦患者準備傳遞該注射，便應定位該自動注射裝置(例如，自動注射器筆)使得該窗呈現在眼前。使用患者之空手，可在注射部位處輕輕地擠壓已清潔之皮膚的一相當大的區域，從而產生其上將定位自動注射裝置(例如，自動注射器筆)的平臺。可將自動注射裝置(例如，自動注射器筆)之近端定位成與皮膚平臺呈90度並貼近皮膚平臺。自動注射裝置(例如)使得其將並不會將針插入患者之手指中。爲開始注射，按下啓動按鈕。在一實施例中，使用手指(例如，患者之食指)來按下啓動按鈕以開始注射。或者，在另一實施例中，患者亦可使用拇指來按下啓動按鈕以開始注射。在注射期間，患者應試圖不覆蓋窗。在一實施例中，當按下啓動按鈕時，將存在一可聽指示器(例如，咔嗒聲)。該可聽指示器(例如，咔嗒聲)可指示注射之開始。在一實施例中，一旦按下啓動按鈕，一包含阿達木單抗之自動注射器筆便產生噪音。一旦按下啓動按鈕，患者便應將壓力保持於啓動按鈕上且患者可使用穩定壓力而將自動注射裝置(例如，自動注射器筆)繼續固持於注射部位上直至完成該過程。在一實施例中，按下啓動按鈕以完成注射的過程可花費高達約10秒。就注射而言，在整個時間週期中在注射部位處保持恆定壓力。

使用本發明之自動注射裝置(例如，自動注射器筆)，當窗中之指示器全部出現且停止時患者將知道已完成注射。當完成注射時，自使用者之皮膚拔出自動注射裝置(例如，自動注射器筆)。護罩將自動前進超過針尖端。患者可將一棉球按在注射部位上且固持其(例如)持續10秒。患者不應摩擦注射部位且不應對輕度出血感到驚慌。在注射之後，應處置自動注射裝置(例如，自動注射器筆)，使得患者無法試圖接觸針。針套管防止患者接觸針。

應注意，可將在用於使用本發明之自動注射裝置之方法中所列

舉的指令中之任一者包括於本發明之自動注射裝置(例如，自動注射器筆)的標籤中。

*用於訓練一接受者使用一自動注射裝置之方法及組合物*

本發明之另一態樣係關於用於訓練一接受者使用一自動注射裝置的方法及組合物。基於在臨床研究中使用該裝置的經驗，現已發現用於成功使用該裝置之特別重要的特徵且可將此等特徵併入用於訓練接受者使用自動注射裝置的商業方法中。此等訓練方法及用於此等方法中的組合物對於向該裝置之一最終用戶或一將向一最終用戶介紹、開處方或出售該裝置的團體傳達用於成功使用該裝置的重要特徵是有益的。

此外，使用一模仿真正自動注射裝置之外觀及感覺但無法投予物質或藥物的示範型自動注射裝置或教員型裝置在訓練一接受者成功使用真正自動注射裝置之過程中特別有用，因爲其允許接受者在不會無意中投予藥物的情況下來體驗及實踐該裝置之處理及控制。

因此，在一態樣中，本發明提供一種訓練一接受者練好對一自動注射裝置之使用的方法，其中該自動注射裝置包含一針及一藥物，該方法包含向接受者提供以下各物：

(a)一示範型自動注射裝置，其沒有針及藥物；及

(b)用於使用該自動注射裝置之指令。

在另一態樣中，本發明提供一用於訓練一接受者練好對一自動注射裝置之使用的套組，其中該自動注射裝置包含一針及一藥物，該套組包含：

(a)一示範型自動注射裝置，其沒有針及藥物；及

(b)用於使用該自動注射裝置之指令。

在一較佳之實施例中，該接受者係一開該自動注射裝置內所含有之藥物處方的醫師。在另一實施例中，該接受者係一使用該自動注

射裝置內所含有之藥物的患者。接受者之其他實例包括發放該自動注射裝置之藥劑師、使用該藥物之患者的家族成員或其他護理者及訓練醫師或患者使用該自動注射裝置的代表。

在該方法(包括本文中所描述之訓練方法)之某些實施例中，向接受者口頭傳達用於使用該自動注射裝置的指令。在其他較佳之實施例中，以書面之形式(例如，經由一印刷文獻)或經由一視聽裝置而將指令傳達至接受者。在本發明之套組中，用於使用自動注射裝置之指令通常包含於一印刷文獻或視聽裝置中。較佳之視聽裝置包括VHS錄影帶及DVD。

示範型自動注射裝置經設計而使其外觀及感覺類似於真正自動注射裝置，但其沒有允許由一最終用戶來成功投予一藥物所需的至少一組件且最佳地至少沒有針，使得當使用該示範型自動注射裝置時得以避免無意中之針紮傷。較佳地，該示範型自動注射裝置沒有針及真正自動注射裝置中所含有之藥物兩者。

在另一態樣中，本發明提供一種訓練一接受者練好對一自動注射裝置之使用的方法，其中該自動注射裝置包含一啓動器機構及一藥物，該方法包含向接受者傳達指令以便：

(a)將該自動注射裝置定位於一注射部位處；

(b)嚙合該啓動器機構以開始注射藥物；

(c)在一規定之時間週期中保持該啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物；及

(d)在經過該規定之時間週期之後自注射部位移除該自動注射裝置。

本發明亦提供一用於訓練一接受者練好對一自動注射裝置之使用的視聽裝置，其中該自動注射裝置包含一啓動器機構及一藥物，該視聽裝置向接受者傳達指令以便：

(a)將該自動注射裝置定位於一注射部位處；

(b)嚙合該啓動器機構以開始注射藥物；

(c)在一規定之時間週期中保持該啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物；及

(d)在經過該規定之時間週期之後自注射部位移除該自動注射裝置。

較佳地，該視聽裝置係一VHS錄影帶或一DVD。

在以上之訓練方法及視聽裝置中，該等指令可進一步傳達啓動器機構之初始嚙合係伴隨有一可聽聲音(諸如"咔嗒聲")。可聽聲音之其他實例包括鐘聲、蜂鳴聲或鈴聲。

在以上之訓練方法及視聽裝置的其他實施例中，該等指令可進一步傳達藥物注射之完成係伴隨有完成之一可見指示器及/或該等指令可進一步傳達應在將自動注射裝置定位於注射部位處之前對該注射部位進行消毒。

可在以上之訓練方法及視聽裝置中傳達的指令之其他實例進一步詳細描述於實例4中。

在又一態樣中，本發明提供一種訓練一接受者練好對一自動注射裝置之使用的方法，其中該自動注射裝置包含一啓動器機構及一藥物，該方法包含向接受者傳達指令以便：

(a)將該自動注射裝置定位於一注射部位處；

(b)嚙合該啓動器機構以開始注射藥物；

(c)保持該啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物直至偵測到完成之一可見指示器；及

(d)一旦偵測到完成之可見指示器，便自注射部位移除該自動注射裝置。

本發明亦提供一用於訓練一接受者練好對一自動注射裝置之使

用的視聽裝置，其中該自動注射裝置包含一啓動器機構及一藥物，該視聽裝置向接受者傳達指令以便：

(a)將該自動注射裝置定位於一注射部位處；

(b)嚙合該啓動器機構以開始注射藥物；

(c)保持該啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物直至偵測到完成之一可見指示器；及

(d)一旦偵測到完成之可見指示器，便自注射部位移除該自動注射裝置。

較佳地，該自動注射裝置包含一指示器窗且完成之可見指示器包含一出現於該指示器窗中之彩色指示器。一較佳之彩色指示器係一黃色指示器。合適之彩色指示器之其他實例包括紅色、橙色、藍色、綠色、粉紅色或紫色指示器。完成之可見指示器之其他實例包括：一完成注射便在一指示器窗中出現一符號或設計，及一完成注射便在自動注射裝置上出現一"彈出"按鈕。

在以上之訓練方法及視聽裝置的其他實施例中，該等指令可進一步傳達應在一規定之時間週期中保持啓動器機構之嚙合以繼續注射藥物，及/或該等指令可進一步傳達應在將自動注射裝置定位於注射部位處之前對該注射部位進行消毒。較佳地，該規定之時間週期爲10秒。另一較佳的規定時間週期爲至少10秒。在各種其他實施例中，該規定之時間週期爲1秒、2秒、3秒、4秒、5秒、6秒、7秒、8秒、9秒、11秒、12秒、13秒、14秒、15秒、30秒、45秒或1分鐘。

在以上之訓練方法及視聽裝置的另一實施例中，該等指令進一步傳達應在將自動注射裝置定位於注射部位處之前針對藥物之恰當劑量及調配而檢查該自動注射裝置。此檢查可(例如)藉由經由一存在於自動注射裝置中之允許觀測該裝置中所含有之液體藥物的窗來查看該藥物而完成。針對恰當之劑量及調配物所進行的檢查之實例包括檢查

該藥物是否爲澄清的且無色的(例如，並不混濁且並不含有微粒物質)及檢查藥物之含量是否與該窗中可見之一"填充線"指示相同或接近。

可在以上之訓練方法及視聽裝置中傳達之指令的其他實例進一步詳細描述於實例4中。

**VII. 用於介紹一自動注射裝置之使用的方法及組合物**

本發明之一態樣係關於用於介紹一自動注射裝置之使用的方法及組合物。基於臨床研究之結果，現已發現一自動注射裝置之有利特徵且可將此等特徵併入用於介紹該自動注射裝置之使用的商業方法中。此等介紹性方法及用於此等方法中之組合物對於向該裝置之一最終用戶或將向一最終用戶介紹、開藥方或出售該裝置的團體傳達該裝置之有利特徵係有益的。

因此，在一態樣中，本發明提供一種向一接受者介紹一包含一物質(諸如一藥物)之自動注射裝置的方法，該方法包含向接受者傳達選自由以下組成之群的至少一訊息：

(a)較一預填充型注射器，患者使用該自動注射裝置之疼痛減少；

(b)與一預填充型注射器相比，患者偏愛於使用該自動注射裝置；

(c)較一預填充型注射器，該自動注射裝置使患者使用起來更容易；

(d)較一預填充型注射器，該自動注射裝置使患者使用起來更方便；

(e)與一預填充型注射器相比，該自動注射裝置減少了害怕針頭之患者的憂慮，因爲該針在該裝置中係看不到的；及

(f)該自動注射裝置被設計爲自初次使用該裝置時便能容易地加以使用。

在一較佳之實施例中，將較一預填充型注射器而言患者使用該自動注射裝置之疼痛減少的訊息傳達至接受者。舉例而言，可將一臨床試驗中80%之患者將該自動注射裝置評定爲較一預填充型注射器造成較少疼痛的訊息傳達至接受者。

在另一較佳之實施例中，將與一預填充型注射器相比患者偏愛於使用該自動注射裝置的訊息傳達至接受者。舉例而言，可將一臨床試驗中90%之患者較一預填充型注射器而言更偏愛該自動注射裝置的訊息傳達至接受者。

亦可將該自動注射裝置之特定結構特徵傳達至接受者。舉例而言，可另外將與一用於預填充型注射器之三斜面式針相比較而言該自動注射裝置包含五斜面式針的一訊息傳達至接受者。作爲另一實例，可將在該裝置中看不見針(亦即，當按指示使用該裝置時，該裝置之使用者看不到針)的一訊息傳達至接受者。

在一較佳之實施例中，該接受者係一開該自動注射裝置內所含有之藥物處方的醫師。在另一實施例中，該接受者係一使用該自動注射裝置內所含有之藥物的患者。接受者之其他實例包括發放自動注射裝置的藥劑師、使用該藥物之患者的家族成員或其之護理者及訓練醫師或患者使用該自動注射裝置的代表。

在一較佳之實施例中，向接受者口頭傳達該至少一訊息。在另一較佳之實施例中，以書面之形式(例如，經由一印刷文獻，諸如一封裝插入物)向該接受者傳達該至少一訊息。在又一較佳之實施例中，經由一視聽裝置而將該至少一訊息傳達至該接受者。

在另一態樣中，本發明提供一用於向一接受者介紹一包含一藥物之自動注射裝置的視聽裝置，其中該裝置向該接受者傳達選自由以下組成之群的至少一訊息：

(a)較一預填充型注射器，患者使用該自動注射裝置之疼痛減

少；

(b)與一預填充型注射器相比，患者偏愛於使用該自動注射裝置；

(c)較一預填充型注射器，該自動注射裝置使患者使用起來更容易；

(d)較一預填充型注射器，該自動注射裝置使患者使用起來更方便；

(e)與一預填充型注射器相比，該自動注射裝置減少了害怕針頭之患者的憂慮，因爲該針在該裝置中係看不到的；及

(f)該自動注射裝置被設計爲自初次使用該裝置時便能容易地加以使用。

在一較佳之實施例中，該視聽裝置係一視訊家庭系統(VHS)錄影帶。在另一較佳之實施例中，該視聽裝置係一數位視訊光碟(DVD)。

在一較佳之實施例中，該視聽裝置傳達較一預填充型注射器而言患者使用該自動注射裝置之疼痛減少的訊息。舉例而言，該視聽裝置可傳達一臨床試驗中80%之患者將該自動注射裝置評定爲較一預填充型注射器造成較少疼痛的訊息。

在另一較佳之實施例中，視聽裝置傳達與一預填充型注射器相比較而言患者更偏愛使用該自動注射裝置的訊息。舉例而言，該視聽裝置可傳達一臨床試驗中90%之患者較一預填充型注射器而言更偏愛該自動注射裝置的訊息。

該視聽裝置亦可將該自動注射裝置之特定結構特徵傳達至接受者。舉例而言，該視聽裝置可傳達與一用於一預填充型注射器之三斜面式針相比較而言該自動注射裝置包含五斜面式針的一訊息。作爲另一實例，該視聽裝置可傳達在該裝置中看不見該針(亦即，當按指示使用該裝置時，該裝置之使用者看不到針)的訊息。

在其他實施例中，將先前在此項技術中所描述之自動注射裝置用於與訓練及介紹一自動注射裝置相關的本發明之方法及組合物中。已在此項技術中描述了合適之自動注射裝置，包括(但不限於)美國專利第3,941,130號；第4,261,358號；第5,085,642號；第5,092,843號；第5,102,393號；第5,267,963號；第6,149,626號；第6,270,479號及第6,371,939號中所述的裝置。

**VII. 可使用一自動注射裝置用一TNFα抑制劑來進行治療的TNFα活性爲有害之病症**

可將本發明之自動注射裝置(例如，自動注射器筆)用於治療病症之方法中，在一實施例中，該等病症包括與有害之TNF活性相關聯的病症。在一實施例中，使用該自動注射裝置(例如，自動注射器筆)以將一物質(例如，TNFα抑制劑)傳遞至一患者以用於治療，其中該病症包括(但不限於)：類風濕性關節炎(包括青少年關節炎)、克羅恩氏症、牛皮癬、牛皮癬性關節炎及強直性脊椎炎。

如本文中所使用，術語"TNFα活性爲有害之病症"意欲包括疾病及其他病症，其中在一遭受該病症之患者中TNFα之存在已被展示爲或被懷疑是造成該病症之病理生理異常的原因或爲一促成該病症惡化之因素。因此，TNFα活性爲有害之病症係期待抑制TNFα活性來減輕該病症之症狀及/或發展的病症。此等病症可(例如)藉由遭受該病症之患者之生物流體中TNFα之濃度增加(例如，患者之血清、血漿、滑液等等中TNFα之濃度增加)來證明，此增加可(例如)使用如上文所描述之抗TNFα抗體來偵測。存在TNFα活性爲有害之病症的許多實例，其將在下文予以進一步論述：

A. *自身免疫性疾病*

已暗示腫瘤壞死因子在多種自身免疫性疾病之病理生理學中起作用。舉例而言，TNFα與在類風濕性關節炎中活化組織炎症及導致

關節破壞有牽連(例如，見Moeller, A.等人之(1990) *Cytokine* **2**:162-169；頒與Moeller等人之美國專利第5,231,024號；Moeller, A.之歐洲專利公告第260 610 B1號；上述Tracey及Cerami；Arend, W.P.及Dayer, J-M.之(1995) *Arth. Rheum.* **38**:151-160； Fava, R.A.等人之(1993) *Clin. Exp. Immunol.* **94**:261-266)。TNFα亦與糖尿病中促進胰島細胞之死亡及調節胰島素抵抗力有牽連(例如，見上述之Tracey及Cerami；PCT公告第WO 94/08609號)。TNFα亦與多發性硬化症中調節對少突細胞之細胞毒性及誘發發炎硬化斑有牽連(例如，見上文之Tracey及Cerami)。嵌合及人類化鼠科抗hTNFα抗體已經歷用於治療類風濕性關節炎之臨床測試(例如，見Elliott, M.J.等人之(1994) *Lancet* **344**:1125-1127；Elliot, M.J.等人之(1994) *Lancet* **344**:1105-1110；Rankin, E.C.等人之(1995) *Br. J. Rheumatol.* **34**:334-342)。

可使用TNFα抗體(諸如阿達木單抗)來治療自身免疫性疾病(詳言之彼等與炎症相關聯之疾病)。此等自身免疫性症狀之實例包括類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎及痛風性關節炎、過敏症、多發性硬化症、自身免疫性糖尿病、自身免疫性葡萄膜炎及腎病症候群。自身免疫性症狀之其他實例包括多系統自身免疫性疾病及自身免疫性聽覺喪失。

在本發明之一實施例中，使用TNFα抑制劑來治療自身免疫性病症(諸如狼瘡症)。已知狼瘡症與TNF活性相關聯(Shvidel等人之(2002) *Hematol J.* 3:32；Studnicka-Benke等人之(1996) Br J Rheumatol. 35:1067)。如本文中所使用，術語"狼瘡症"係指一種被稱爲紅斑性狼瘡症之慢性、發炎自身免疫性病症，其可影響許多器官系統(包括皮膚、關節及內部器官)。狼瘡症係一通用術語，其包括許多特定類型之狼瘡症(包括全身性狼瘡症、狼瘡腎炎及狼瘡大腦炎)。在全身性狼瘡症(SLE)中，身體之自然防禦機制攻擊機體，且不正常的免疫細胞

攻擊身體之組織。可能產生對身體之血液細胞、器官及組織作出反應之抗體。此反應導致免疫細胞攻擊受影響之系統，從而產生一慢性疾病。狼瘡腎炎(亦被稱作腎小球性狼瘡症疾病)係通常爲SLE之一併發症的腎病病症，且其特徵爲對腎小球之損害及腎臟功能之進行性喪失。狼瘡大腦炎係指SLE之另一併發症，其爲大腦及/或中樞神經系統之炎症。

另一可使用TNFα抗體來治療的自身免疫性疾病係克羅恩氏症，其在下文之腸道病症部分中予以更詳細的描述。

B. *腸道病症*

腫瘤壞死因子與包括克羅恩氏症的發炎腸道病症之病理生理學有牽涉(例如，見Tracy等人之(1986) *Science* 234:470；Sun等人之(1988) *J. Clin. Invest.* 81:1328；MacDonald等人之(1990) *Clin. Exp. Immunol.* 81:301)。嵌合鼠科抗hTNFα抗體已經歷用於治療克羅恩氏症之臨床測試(van Dullemen等人之(1995) *Gastroenterology* 109:129)。本發明包括使用人類抗體或其抗原結合片段所進行的治療，該治療包含投予一使用本發明之方法而獲得之TNFα抗體來治療腸道病症(諸如自發性發炎腸道疾病)。自發性發炎腸道疾病包括兩個症候群：克羅恩氏症及潰瘍性結腸炎。在一實施例中，亦使用一使用本發明之方法而獲得之抗體來治療通常與IBD及克羅恩氏症相關聯的病症。如本文中可互換使用，使用術語"發炎腸道病症(IBD)相關之病症"或"克羅恩氏症相關之病症"來描述通常與IBD及克羅恩氏症相關聯的症狀及併發症。

本發明亦包括多次可變劑量時程，該時程包含投予一TNFα抗體以治療克羅恩氏症。克羅恩氏症之治療係基於疾病之位置、範圍及嚴重性。藥理介入包括抗發炎劑(水楊酸胺基酯及皮質類固醇)及免疫調節劑(硫唑嘌呤及6-巰基嘌呤[6-MP]、環孢黴素、甲胺喋呤[MTX]、抗

生素劑及生物試劑)。C反應性蛋白質(CRP)及紅血球沈降速率(ESR)水平反映非特定急性階段反應。內視鏡檢法係一診斷克羅恩氏症之主要途徑。藉由鋇檢查來展示克羅恩氏症之放射性特徵，其包括黏膜水腫、鵝口瘡及線性潰瘍、非對稱性變窄及狹窄以及由腸系膜變厚所產生的腸道之鄰近回圈的分離。異常係局部的且爲非對稱的。主要組織損害係鵝口瘡潰瘍。可使用克羅恩氏症活性指數(CDAI)來評估具有克羅恩氏症之對象，該克羅恩氏症活性指數(CDAI)係該疾病嚴重性之一標準量度，其中較高之分數指示更嚴重之疾病活性。

可使用本發明之方法來治療的克羅恩氏症相關之病症的實例包括膀胱、陰道及皮膚中之瘺管；腸道阻塞；膿腫；營養不良；因使用皮質類固醇而產生之併發症；關節之炎症；結節性紅斑；壞疽性膿皮病；及眼睛之損害。其他通常與克羅恩氏症相關聯的病症包括克羅恩氏相關之關節痛、瘻管形成型克羅恩氏症、不確定性結腸炎及慢性腸炎。

C. *脊椎關節病*

TNFα與多種病症之病理生理學有牽涉，該等病症包括諸如脊椎關節病之發炎疾病(例如，見Moeller等人之(1990) *Cytokine* 2:162；美國專利第5,231,024號；歐洲專利公告第260 610號)。本發明提供用於抑制一遭受脊椎關節病之患者中之TNFα活性的多次可變劑量方法，該方法包含將一抗體、抗體部分投予患者，使得遭受脊椎關節病之患者中的TNFα活性得以抑制。

如本文中所使用，使用術語"脊椎關節病"來指影響脊柱關節之若干疾病中之任一者，其中此等疾病共有共同之臨床、放射性及組織特徵。許多脊椎關節病共有遺傳特徵，亦即，其與HLA-B27等位基因相關聯。在一實施例中，使用術語脊椎關節病來指影響脊柱關節之若干疾病中的任一者(不包括強直性脊椎炎)，其中此等疾病共有共同之臨

床、放射性及組織特徵。脊椎關節病之實例包括強直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎/脊椎炎、腸病性關節炎(enteropathic arthritis)、反應性關節炎或賴特氏徵候群及未分化之脊椎關節病。用於研究脊椎關節病之動物模型之實例包括*ank/ank*轉殖基因鼠、HLA-B27轉殖基因鼠(見Taurog等人之(1998) *The Spondylarthritides.* Oxford:Oxford University Press)。

亦可使用多次可變劑量方法，使用本發明之自動注射裝置來治療冒患上脊椎關節病之危險的患者。冒患上脊椎關節病之危險的患者之實例包括遭受關節炎之人。脊椎關節病可與其他形式之關節炎(包括類風濕性關節炎)相關聯。在本發明之一實施例中，將抗體用於多次可變劑量方法中以治療患有與類風濕性關節炎相關聯之脊椎關節病的患者。下文描述了可使用TNFα抗體來加以治療的脊椎關節病之實例：

1. *強直性脊椎炎(AS)*

腫瘤壞死因子與強直性脊椎炎之病理生理學有牽連(見Verjans等人之(1991) *Arthritis Rheum.* 34:486；Verjans等人之(1994) *Clin Exp Immunol.* 97:45；Kaijtzel等人之(1999) *Hum Immunol.* 60:140)。強直性脊椎炎(AS)係一涉及一或多個椎骨之炎症的發炎病症。AS係一影響脊椎骨及/或周邊關節的慢性發炎疾病，該等周邊關節包括脊柱之椎骨之間的關節與髂關節及脊柱與骨盆之間的關節。AS可最終導致受影響之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的發炎腸道疾病(IBD)相關聯。

AS之早期表現可藉由放射線照相測試(包括CT掃描及MRI掃描)測定。AS之早期表現通常包括骶髂(sacroiliac)關節中之骶髂關節炎(sacroiliitis)及改變，如由軟骨下骨骼之皮質邊緣模糊接著腐蝕及硬化

證明。疲乏亦顯示爲AS之一個普遍症狀(Duffy等人(2002) *ACR 66th Annual Scientific Meeting*摘要)。因此，可使用本發明包含投予一種抗體或其抗原結合片段的多次可變劑量方法來治療AS。

在一個實施例中，使用本發明之多次可變劑量方法來治療一種與IBD相關聯的脊椎關節病(包括AS)。通常使用諸如阿司匹林或吲哚美辛(indomethacin)之非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)來治療AS。因此，本發明之多次可變劑量方法中所用的TNFα抗體亦可與通常用於減少一般與強直性脊椎炎相關聯之炎症及疼痛的藥劑組合投予。

2. *牛皮癬性關節炎*

腫瘤壞死因子與牛皮癬性關節炎(PsA)之病理生理學有牽連(Partsch等人(1998) *Ann Rheum Dis.* 57:691；Ritchlin等人(1998) *J Rheumatol.* 25:1544)。如本文中所指，牛皮癬性關節炎或與皮膚相關聯之牛皮癬係指與牛皮癬相關聯之慢性發炎性關節炎，牛皮癬係一種在身體上產生紅色斑紋的常見慢性皮膚症狀。20個患有牛皮癬之個體中大約有1人將發生關節炎與皮膚症狀一起，且在約75%之病例中，牛皮癬先於關節炎。PsA表現爲多種方式，自輕度至重度關節炎，其中關節炎通常影響手指及脊柱。當脊柱受影響時，症狀類似於強直性脊椎炎之症狀，如上述。使用本發明所獲得之TNFα抗體或其抗原結合片段可用於治療PsA。

PsA有時與殘毀性關節炎相關聯。殘毀性關節炎係指特徵爲過多骨腐蝕之病症，導致損害關節之嚴重腐蝕性畸形。在一個實施例中，使用本發明方法所獲得的抗體用於治療殘毀性關節炎。

3. *反應性關節炎/ 賴特氏症候群*

腫瘤壞死因子與反應性關節炎(亦被稱作賴特氏症候群)之病理生理學有牽連(Braun等人之(1999) *Arthritis Rheum.* 42(10):2039)。反應性關節炎(ReA)係指通常在腸或泌尿生殖器感染之後在身體別處併發

感染的關節炎。ReA之特徵通常爲某些臨床症狀，包括關節之炎症(關節炎)、尿道炎、結膜炎及皮膚與黏膜之損害。另外，可在由於性傳播疾病而感染或痢疾感染(包括披衣菌、曲桿菌、沙門氏菌或耶爾森氏菌)之後發生ReA。因此，可將使用本發明之方法而獲得的抗體用於治療ReA。

4. *未分化之脊椎關節病*

在一實施例中，將使用本發明之方法而獲得的抗體用於治療遭受未分化之脊椎關節病的患者(見Zeidler等人之(1992) *Rheum Dis Clin North Am.* 18:187)。其他用於描述未分化之脊椎關節病的術語包括血清反應陰性之少關節型關節炎及未分化之少關節型關節炎。如本文中所使用，未分化之脊椎關節病係指一病症，其中患者僅表現與脊椎關節病相關聯之症狀中的某些症狀。通常在不具有IBD、牛皮癬或者AS或賴特氏症候群之典型症狀的年輕成年人中觀察到此症狀。在某些例子中，未分化之脊椎關節病可爲AS之一早期指示。在一實施例中，本發明包含投予使用所主張之過程而獲得的TNFα抗體或其抗原結合片段來治療未分化之脊椎關節病。

D. *皮膚及指甲病症*

腫瘤壞死因子與皮膚及指甲病症之病理生理學有牽連。如本文中可互換使用，術語"皮膚病症"或"皮膚疾病"係指皮膚之除損傷傷口之外的異常性，其誘發一炎症狀態。在一實施例中，本發明之皮膚病症係一發炎性皮膚病症，其中皮膚之特徵爲毛細管擴張、白細胞滲透、發紅、發熱及/或疼痛。皮膚病症之實例包括(但不限於)牛皮癬、尋常天疱瘡、硬皮病、異位性皮炎、肉狀瘤病、結節性紅斑、化膿性汗腺炎、扁平苔癬、斯威特(Sweet)症候群及白癜風。如本文中所使用，術語"TNFα活性爲有害之皮膚及指甲病症"意欲包括皮膚及/或指甲病症及其他在遭受該病症之患者中TNFα之存在已被展示爲或被懷

疑是造成該病症之病理生理學的原因或爲一促成該病症惡化之因素的病症(例如，牛皮癬)。因此，TNFα活性爲有害之皮膚及指甲病症係期待抑制TNFα活性可減輕該病症之症狀及/或進程的病症。下文進一步論述了本發明之抗體、抗體部分及其他TNFα抑制劑在治療特定之皮膚及指甲病症中的使用。在某些實施例中，組合另一治療試劑來執行本發明之治療方法，如下文所描述。在一實施例中，將使用本發明之方法(包含組合另一治療試劑來投予TNFα抗體)而獲得的抗體用於牛皮癬之治療及與關節炎相關聯之牛皮癬的治療。

1. *牛皮癬*

腫瘤壞死因子與牛皮癬之病理生理學有牽連(Takematsu等人之(1989) *Arch Dermatol Res.* 281:398；Victor及Gottlieb之(2002) *J Drugs Dermatol.* 1:264)。如本文中所使用，術語"牛皮癬"係指與表皮增生相關聯之皮膚病症。牛皮癬之實例包括(但不限於)慢性斑塊牛皮癬、點狀牛皮癬、反相牛皮癬、膿皰型牛皮癬、尋常型牛皮癬及紅皮症型牛皮癬。牛皮癬亦可與其他發炎病症相關聯，該等發炎病症包括發炎腸道疾病(IBD)及類風濕性關節炎(RA)。

將牛皮癬描述爲一皮膚炎症(刺激及發紅)，該皮膚炎症之特徵爲頻繁地發生發紅、發癢及皮膚上之厚、乾燥、銀色鱗屑。詳言之，形成涉及表皮增殖、皮膚之發炎反應及調節分子(諸如淋巴因子及發炎因子)之表現中的初級改變及次級改變的損害。牛皮癬性皮膚在形態學上之特徵爲表皮細胞之轉換增加、表皮變厚、異常之角質化、發炎細胞滲入表皮中及分葉核白細胞與淋巴細胞滲透至表皮層中從而導致基細胞週期增加。牛皮癬通常涉及指甲，其頻繁地顯示出斑蝕、指甲分離、變厚及變色。牛皮癬通常與其他發炎病症(例如包括類風濕性關節炎之關節炎、發炎腸道疾病(IBD)及克羅恩氏症)相關聯。約三分之一的具有牛皮癬之患者亦具有牛皮癬性關節炎(PsA)，如上文所描

述，該牛皮癬性關節炎(PsA)產生僵硬、關節之腫脹、疼痛及運動範圍減小(Greaves等人之(1995) *N. Eng. J. Med.* 332:581)。

牛皮癬之跡象最常見於軀幹、肘部、膝蓋、頭皮、皮膚褶皺或手指甲上，但其可影響皮膚之任何或所有部分。通常，新皮細胞自下層上移至表面花費約1個月。在牛皮癬中，此過程僅花費若干天，從而導致死亡皮膚細胞之累積及較厚鱗屑之形成。牛皮癬之症狀包括：皮膚斑點，其爲乾燥或發紅的，覆蓋有銀色鱗屑、凸起之皮膚斑點，伴有發紅之邊界，其可破裂且變得疼痛，且其通常位於肘部、膝蓋、軀幹、頭皮及手部；皮膚損害，包括膿皰、皮膚破裂及皮膚發紅；關節疼痛或可與關節炎(例如，牛皮癬性關節炎)相關聯之疼痛。

牛皮癬之治療通常包括局部皮質類固醇、維他命D類似物及局部或口服類視色素或其之組合。在一實施例中，組合此等普通治療中之一者或在存在此等普通治療中之一者的情況下投予本發明之TNFα抗體。可與使用本發明之方法而獲得的TNFα抗體組合之用於治療牛皮癬的額外治療劑更詳細地描述於下文中。

牛皮癬之診斷通常係基於皮膚之外觀。另外，可能需要一皮膚活組織檢查或皮膚斑點之刮削及培養來排除其他皮膚病症。若持久存在關節疼痛，則可使用x射線來檢查牛皮癬性關節炎。

患者之牛皮癬之改善可藉由患者之牛皮癬面積及嚴重性指數分數(PASI)來監控。用於判定PASI之方法已描述於Fredriksson及Pettersson之(1978) *Dermatologica* 157:238及Marks等人之(1989) *Arch Dermatol* 125:235中。簡言之，該指數係基於針對紅斑、硬化及脫落而使用5分量表(0=無症狀；1=輕度；2=中度；3=顯著；4=非常顯著)對四個解剖部位(包括頭部、上肢、軀幹及下肢)所作之評估。基於一給定解剖部位中之損害的程度，給受影響之區域指派一數值(0=0；1=<10%；2=10-29%；3=30-49%；4=50-69%；5=70-89%；6=90-

100%)。接著計算PASI分數，其中PASI分數之可能範圍係0.0至72.0，其中最高分數表示最嚴重程度之完全性紅斑。

在本發明之一實施例中，使用一TNFα抗體以用於治療牛皮癬(包括慢性斑塊牛皮癬、點狀牛皮癬、反相牛皮癬、膿皰型牛皮癬、尋常天疱瘡、紅皮症型牛皮癬、與發炎腸道疾病(IBD)相關聯之牛皮癬及與類風濕性關節炎(RA)相關聯之牛皮癬。在另一實施例中，使用TNFα抗體(諸如阿達木單抗)來治療具有組合PsA之牛皮癬的患者)。本發明之治療方法中所包括之特定類型之牛皮癬詳細描述於下文：

a. *慢性斑塊牛皮癬*

腫瘤壞死因子與慢性斑塊牛皮癬之病理生理學有牽連(Asadullah等人之(1999) *Br J Dermatol.*141:94)。慢性斑塊牛皮癬(亦被稱作尋常型牛皮癬)係最普遍形式之牛皮癬。慢性斑塊牛皮癬之特徵爲皮膚之凸起的發紅斑點(範圍自硬幣大小至大得多)。在慢性斑塊牛皮癬中，斑塊可爲單個或多個，其大小可在若干毫米變化至若干公分之間。斑塊通常爲紅色且具有一鱗狀表面，且在輕輕抓撓時反射光從而產生一"銀色"效應。可遍布全身而發生慢性斑塊牛皮癬之損害(通常係對稱的)，但多發於伸肌表面(包括膝蓋、肘部、腰骶區、頭皮及指甲)。偶爾，可在陰莖、外陰及屈側發生慢性斑塊牛皮癬，但通常不存在起鱗。對具有慢性斑塊牛皮癬之患者的診斷通常係基於上文所描述之臨床特徵。詳言之，慢性斑塊牛皮癬之損害的分布、顏色及典型之銀色起鱗係慢性斑塊牛皮癬之特徵。

b. *點狀牛皮癬*

點狀牛皮癬係指某一形式之具有特徵性水滴狀鱗狀斑塊的牛皮癬。點狀牛皮癬之爆發通常係在一感染(最顯著的是鏈球菌咽喉感染)之後。對點狀牛皮癬之診斷通常係基於皮膚之外觀及常常存在最近之喉嚨痛病史的事實。

c. *反相牛皮癬*

反相牛皮癬係一種形式之牛皮癬，其中患者具有光滑、通常潮濕的皮膚區域，該等區域爲發紅及發炎的，反相牛皮癬不同於與斑塊牛皮癬相關聯之起鱗。反相牛皮癬亦被稱作intertiginous牛皮癬或屈側性牛皮癬。主要在腋窩、腹股溝、乳房下部及在生殖器與臀部周圍的其他皮膚褶皺中發生反相牛皮癬，且由於呈現之位置，使得摩擦及出汗可刺激受影響之區域。

d. *膿皰型牛皮癬*

膿皰型牛皮癬(亦被稱作手掌足底型牛皮癬)係一種形式之牛皮癬，其產生充滿膿液之水泡，該等水泡之大小及位置可變化，但通常出現於手及腳上。水泡可爲局部的或分布遍及身體之較大區域。膿皰型牛皮癬可爲過敏的及疼痛的、可導致發燒。

e. *其他牛皮癬病症*

可以使用本發明之方法而獲得的TNFα抗體來治療之牛皮癬性病症的其他實例包括、紅皮症型牛皮癬、尋常型牛皮癬、與IBD相關聯之牛皮癬及與關節炎(包括類風濕性關節炎)相關聯之牛皮癬。

2. *尋常天疱瘡*

尋常天疱瘡係一種嚴重之自身免疫性全身性皮膚病，其常影響口黏膜及皮膚。尋常天疱瘡之發病機理被認爲是一種針對皮膚及口黏膜細胞橋粒的自身免疫性過程。因此，細胞並不附著至彼此。該病症顯現爲較大之填滿流體、易破裂的大水泡，且具有一與眾不同之組織外觀。抗發炎劑係用於此具有較高死亡率之疾病的唯一有效療法。發生於患有尋常天疱瘡之患者中的併發症係難以消除的疼痛、干擾營養及流體損失以及感染。

3. *異位性皮炎/濕疹*

異位性皮炎(亦被稱作濕疹)係一種藉由鱗狀及發癢斑塊來分類的

慢性皮膚病症。具有濕疹之人常具有如哮喘、枯草熱或濕疹之過敏症狀的家族史。異位性皮炎係一出現於皮膚中之過敏性反應(類似於過敏症)從而產生慢性炎症。該炎症導致皮膚變得發癢且成鱗狀。慢性刺激及抓撓可導致皮膚變厚且變得具有類似於皮革之紋理。曝露於環境刺激物下可使症狀惡化，皮膚乾燥、曝露至水、溫度改變及應力也可使症狀惡化。

可藉由某些症狀來識別具有異位性皮炎之對象，該等症狀通常包括強烈之發癢、具有滲出液及痂之水泡、皮膚發紅或水泡周圍之炎症、皮疹、乾燥、類似於皮革之皮膚區域、由於抓撓而產生的皮膚發炎區域及耳液溢/流血。

4. *肉狀瘤病*

肉狀瘤病係肉狀瘤炎症出現於淋巴結　、肺、肝臟、眼睛、皮膚及/或其他組織中的疾病。肉狀瘤病包括皮膚性肉狀瘤病(皮膚之肉狀瘤病)及結節性肉狀瘤病(淋巴結之肉狀瘤病)。可藉由症狀來識別具有肉狀瘤病之患者，該等症狀通常包括全身不適、心神不安或生病感；發燒；皮膚損害。

5. *結節性紅斑*

結節性紅斑係指一種發炎病症，其特徵爲過敏、皮膚下之紅腫結節(通常位於前小腿)。與結節性紅斑相關聯之損害通常以平坦但堅固之熱紅腫疼痛腫塊(寬約1吋)而開始。在若干天內，該等損害可變得略帶紫色，且接著在若干星期內可褪色至帶褐色之平坦斑點。

在某些例子中，結節性紅斑可與感染相關聯，該等感染包括鏈球菌、球黴菌、肺結核、B型肝炎、梅毒、貓抓病、兔熱病、耶爾森氏菌、鉤端螺旋體鸚鵡熱、組織胞漿菌病、單細胞增多症(EBV)。在其他例子中，結節性紅斑可與對某些藥物之敏感性相關聯，該等藥物包括口服避孕藥、盤尼西林、磺胺、碘、巴比妥酸酯、乙內醯脲、非

那西丁、水楊酸鹽、碘化物及孕酮。結節性紅斑通常與其他病症相關聯，該等病症包括白血病、肉狀瘤病、風濕熱及潰瘍性結腸炎。

結節性紅斑之症狀通常呈現在脛骨上，但亦可在身體之其他區域出現損害，該等區域包括臀部、小腿、踝、大腿及上肢。具有結節性紅斑之患者的其他症狀可包括發燒及不適。

6. 化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎係指一種皮膚病症，其中在腹股溝中且有時在臂下及乳房下產生膨脹、疼痛、發炎之損害或腫塊。當頂泌腺出口被汗阻塞或由於不完整之腺發展而無法正常排液時，出現化膿性汗腺炎。腺中所捕獲之分泌物迫使汗及細菌進入周圍組織中從而導致皮下硬化、發炎及感染。化膿性汗腺炎被限定至含有頂泌腺的身體區域。此等區域爲腋窩、乳頭之乳暈、腹股溝、會陰、圍肛及臍周區。

7. *扁平苔癬*

腫瘤壞死因子與扁平苔癬之病理生理學有牽連(Sklavounou等人之(2000) *J Oral Pathol Med.* 29:370)。扁平苔癬係指皮膚及黏膜之病症，其導致發炎、發癢及與眾不同之皮膚損害。扁平苔癬可能與C型肝炎或某些藥物相關聯。

8. *斯威特症候群*

包括腫瘤壞死因子之發炎細胞激素與斯威特症候群之病理生理學有牽連(Reuss-Borst等人之(1993) *Br J Haematol* 84:356)。由R.D. Sweet在1964年所描述之斯威特症候群的特徵爲突然開始發燒、白血球增多及皮膚發疹。發疹由在顯微鏡下展示密集嗜中性滲透的過敏、紅斑性、經良好定界之丘疹及斑塊組成。該等損害可出現於任何地方，但多發於包括臉部之上身。通常將個別損害描述爲僞水泡或僞膿皰，但可實際上爲膿皰、大泡或潰瘍。已在具有斯威特症候群之患者中頻繁地報導了口部及眼部症狀(結膜炎或鞏膜外層炎)。白血病亦與

斯威特症候群相關聯。

9. *白癜風*

白癜風係指一種皮膚症狀，其中存在自皮膚區域之色素損失從而產生具有正常皮膚紋理之不規則白色斑點。白癜風之損害特徵呈現爲平坦之失色素區域。損害之邊緣被清晰地界定但爲不規則的。具有白癜風之患者的頻繁受影響的區域包括臉部、肘部及膝蓋、手及腳以及生殖器。

10. *硬皮病*

腫瘤壞死因子與硬皮病之病理生理學有牽連(Tutuncu等人之(2002) *Clin Exp Rheumatol.* 20(6附錄28):S146；Mackiewicz等人之(2003) *Clin Exp Rheumatol.* 21:41；Murota等人之(2003) *Arthritis Rheum.* 48:1117)。硬皮病係指一種瀰漫結締組織疾病，其特徵爲皮膚、血管、骨骼肌及內部器官的變化。硬皮病亦被稱作CREST症候群或進行性全身性硬化，且通常影響年齡在30-50之間的人。女性較男性更受影響。

硬皮病之原因係未知的。該疾病可產生局部或全身性症狀。該疾病之過程及嚴重性在彼等受影響之人群中差異極大。皮膚及其他器官中的過多膠原蛋白沈積會產生該等症狀。亦發生對皮膚及受影響之器官內之小血管的損害。在皮膚中，可發生潰瘍、鈣化及色素沈著之變化。全身性特徵可包括心臟、肺、腎臟及腸胃道的纖維化及退化。

遭受硬皮病之患者顯示出某些臨床特徵(包括手指及腳趾回應於熱及冷的變白、變青或發紅(雷諾氏現象)、手指及關節之疼痛、僵硬以及腫脹、皮膚變厚及有光澤之手與前臂、食管回流或胃灼熱、吞咽困難及氣短。用於診斷硬皮病之其他臨床症狀包括升高之紅血球沈積速率(ESR)、升高之類風濕性因子(RF)、陽性抗核抗體測試、展示蛋白質及微觀血液之尿分析、可展示纖維化之胸部X射線及展示限制性

肺疾病的肺功能研究)。

11. *指甲病症*

指甲病症包括指甲之任何異常。如本文中所使用，術語"指甲病症"或"指甲疾病"係指手指甲或腳趾甲變成異常顏色、形狀、紋理或厚度之症狀。特定指甲病症包括(但不限於)斑蝕、凹甲、標爾氏線、匙狀指甲、甲癬、黃指甲、翼狀胬肉(見於扁平苔癬)及白甲病。斑蝕之特徵爲在指甲表面存在小型凹陷區。可沿指甲出現脊或線性升高，其發生於"縱向"或"交叉"方向上。標爾氏線爲"交叉"(橫向)發生於手指甲中的線性凹陷區。白甲病描述了指甲上的白色條紋或點。凹甲係手指甲之異常形狀，其中指甲具有凸起之脊且較薄，且凹甲通常與缺鐵相關聯。

可使用本發明之TNFα抗體來治療的指甲病症亦包括牛皮癬性指甲。牛皮癬性指甲包括指甲中可歸因於牛皮癬的變化。在某些例子中，可僅在指甲中且不在身體上之任何其他地方發生牛皮癬。指甲中之牛皮癬性變化的範圍自輕度至重度，其通常反映了甲蓋、指甲基質(亦即，生長指甲之組織)、甲床(亦即，指甲下部之組織)及指甲基部處之皮膚的牛皮癬性症狀之範圍。由膿皰型牛皮癬對甲床造成之損害可導致指甲損失。牛皮癬中之指甲變化可分成可單獨發生或一起發生之一般類別。在一種類別之牛皮癬性指甲中，甲蓋深深地凹下，此可能歸因於由牛皮癬所引起之指甲生長的缺陷。在另一類別中，指甲具有黃色至黃色-粉紅色的變色，此可能歸因於甲床之牛皮癬性症狀。第三分型之牛皮癬性指甲的特徵爲出現於甲蓋下部的白色區域。該等白色區域實際上爲氣泡標記點，在該處甲蓋變得自甲床分離。在指甲周圍亦可存在發紅皮膚。第四類別由甲蓋崩碎成帶黃色片表明(亦即，甲營養不良)，此可能歸因於指甲基質中之牛皮癬性症狀。第五類別之特徵爲指甲全部損失，此歸因於指甲基質及甲床之牛皮癬性症

狀。

亦可將使用本發明而獲得之抗體用於治療通常與扁平苔癬相關聯之指甲病症。患有扁平苔癬之患者的指甲通常展示爲甲蓋之變薄及表面粗糙且具有縱向脊或翼狀贅肉。

可將使用本發明而獲得之抗體用於治療指甲病症(諸如本文中所描述之彼等指甲病症)。通常，指甲病症與皮膚病症相關聯。在一實施例中，本發明使用TNFα抗體來治療指甲病症。在另一實施例中，指甲病症與另一病症(包括諸如牛皮癬之皮膚病症)相關聯。在另一實施例中，與一指甲病症相關聯的病症係關節炎(包括牛皮癬性關節炎)。

12. *其他皮膚及指甲病症*

可將使用本發明之方法而獲得之抗體用於治療其他皮膚及指甲病症(諸如慢性光化性皮炎、大皰性類天疱瘡及斑禿)。慢性光化性皮炎(CAD)亦被稱作光敏性皮炎/光化性類網狀細胞增多症候群(PD/AR)。CAD係皮膚變得發炎(尤其是在曝露至太陽光或人工照明下的區域中)之症狀。通常，CAD患者對某些接觸其皮膚之物質(尤其是各種花、樹木、香水、遮光劑及橡膠化合物)過敏。大皰性類天疱瘡係指一種皮膚病症，其特徵爲在軀幹及四肢上形成大水泡。斑禿係指脫髮，其之特徵爲在頭皮或鬍鬚中完全禿之圓形斑點。

E. *其他TNFα相關病症*

在一實施例中，本發明之特徵爲一種用於治療TNFα活性爲有害之TNFα相關病症的多次可變劑量方法，其包含向患者投予一TNFα抗體，使得該TNFα相關病症得到治療。下文進一步論述了TNFα活性爲有害之TNFα相關病症的實例。

1. *青少年關節炎*

腫瘤壞死因子與青少年關節炎(包括青少年類風濕性關節炎)之病

理生理學有牽連(Grom等人之(1996) *Arthritis Rheum.* 39:1703；Mangge等人之(1995) Arthritis Rheum. 8:211)。在一實施例中，使用本發明之TNFα抗體來治療青少年類風濕性關節炎。

如本文中所使用，術語"青少年類風濕性關節炎"或"JRA"係指一種發生於16歲前的慢性、發炎疾病，其可導致關節或結締組織損害。JRA亦被稱作青少年慢性多發性關節炎及斯蒂爾病症。

JRA在16歲或小於16歲的兒童中產生持續6個星期以上的關節炎症及僵硬。炎症產生發紅、腫脹、發熱及關節酸痛。任何關節可受影響且炎症可限制受影響之關節的可動性。一種類型之JRA亦可影響內部器官。

通常藉由所涉及之關節的數目、症狀及由血液測試所發現之某些抗體的存在或缺失而將JRA分類爲三種類型。此等分類可有助於醫師判定疾病將如何發展及內部器官或皮膚是否受影響。JRA之分類包括以下：

a. 少關節型JRA，其中患者的四個或四個以下之關節受到影響。少關節型係JRA之最普遍形式，且通常影響較大關節(諸如膝蓋)。

b. 多關節型HRA，其中五個或五個以上之關節受到影響。最通常涉及較小關節(諸如手及腳中之彼等關節)，但該疾病亦可影響較大關節。

c. 全身性JRA之特徵爲關節腫脹、發燒、輕微皮疹，且亦可影響內部器官(諸如心臟、肝臟、脾臟及淋巴結)。全身性JRA亦被稱作史提爾氏病。較小百分比之患兒在許多關節中發生關節炎且可具有延續至成人期的嚴重關節炎。

2. *子宮內膜異位症*

腫瘤壞死因子與子宮內膜異位症之病理生理學有牽連，因爲具

有子宮內膜異位症之女性具有升高之腹膜TNF水平(Eisermann等人之(1988) *Fertil Steril* 50:573；Halme (1989) *Am J Obstet Gynecol* 161:1718；Mori等人之(1991) *Am J ReprodImmunol* 26:62；Taketani等人之(1992) *Am J Obstet Gynecol* 167:265；Overton等人之(1996) *Hum Reprod* 1996; 11:380)。在一實施例中，可使用TNFα抗體來治療子宮內膜異位症。如本文中所使用，術語"子宮內膜異位症"係指一症狀，其中通常覆蓋子宮之組織(子宮內膜)在身體之其他區域中生長，從而產生疼痛、不規則出血及頻繁不孕。

3. *前列腺炎*

腫瘤壞死因子與前列腺炎之病理生理學有牽連，因爲具有慢性前列腺炎及慢性骨盆疼痛的男性與對照組相比在精液中具有顯著較高的TNF及IL-1含量(Alexander等人之(1998) *Urology* 52:744；Nadler等人之(2000) *J Urol* 164:214; Orhan et al. (2001) *Int J Urol* 8:495)。此外，在前列腺炎之鼠模型中，與對照組相比，TNF含量亦增加(Asakawa等人之(2001) *Hinyokika Kiyo* 47:459；Harris等人之(2000) *Prostate* 44:25)。在一實施例中，使用本發明之TNFα抗體來治療前列腺炎。

如本文中所使用，術語"前列腺炎"係指一種前列腺炎症。前列腺炎亦被稱作骨盆疼痛症候群。前列腺炎表現爲多種形式，包括非細菌型前列腺炎、急性前列腺炎、細菌型前列腺炎。急性前列腺炎係指一種突然發生之前列腺炎症。急性前列腺炎通常由前列腺之細菌感染所致。慢性前列腺炎係一種逐漸發生之前列腺炎症，其在一延長之週期中繼續且通常具有不明顯症狀。慢性前列腺炎亦通常由細菌感染所致。

4. *脈絡膜新生血管*

腫瘤壞死因子與脈絡膜新生血管之病理生理學有牽連。舉例而

言，在外科切除之脈絡膜新血管膜中，新血管對於TNF及IL-1皆被染色爲陽性(Oh H等人之(1999) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1891)。在一實施例中，使用TNFα抗體來治療脈絡膜新生血管。如本文中所使用，術語"脈絡膜新生血管"係指起源於脈絡膜之新血管經由Bruch膜破裂生長進入視網膜下色素上皮(子RPE)或視網膜下空間。脈絡膜新生血管(CNV)係具有該症狀之患者之視覺喪失的主要原因。

5. *坐骨神經痛*

腫瘤壞死因子與坐骨神經痛之病理生理學有牽連(Ozaktay等人之(2002) *Eur Spine* J. 11:467；Brisby等人之(2002) *Eur Spine* J. 11:62)。在一實施例中，使用本發明之TNFα抗體來治療坐骨神經痛。如本文中所使用，術語"坐骨神經痛"係指一種涉及腿的運動及/或感覺機能障礙的症狀，其由對坐骨神經之損害所致。坐骨神經痛亦通常被稱作坐骨神經之神經病及坐骨神經機能失調。坐骨神經痛係一種形式之周邊神經病。當存在對位於腿背部中之坐骨神經的損害時，發生坐骨神經痛。坐骨神經控制膝蓋及小腿背部之肌肉且提供大腿背部、部分小腿及腳底的感覺。坐骨神經痛可指示另一病症，包括腰椎間盤突出症、脊椎狹窄症、椎間盤退化症、峽部脊椎滑脫症及piniformis症候群。

6. *索格侖氏症候群*

腫瘤壞死因子與索格侖氏症候群之病理生理學有牽連(Koski等人之(2001) *Clin Exp Rheumatol.* 19:131)。在一實施例中，使用本發明之TNFα抗體來治療索格侖氏症候群。如本文中所使用，術語"索格侖氏症候群"係指一種全身性發炎病症，其特徵爲嘴巴乾燥、眼淚減少及其他乾燥之黏膜，且通常與自身免疫性風濕性病症(諸如類風濕性關節炎)相關聯。眼睛及嘴巴之乾燥係此症候群之最普遍症狀。該等症狀可單獨發生、或與和類風濕性關節炎或其他結締組織疾病相關聯之

症狀一起發生。可存在唾液腺之一相關聯之擴張。其他器官可受影響。該症候群可與類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡症、硬皮病、多肌炎及其他疾病相關聯。

7. *葡萄膜炎*

腫瘤壞死因子與葡萄膜炎之病理生理學有牽連(Wakefield及Lloyd之(1992) *Cytokine* 4:1；Woon等人之(1998) *Curr Eye Res.* 17:955)。在一實施例中，使用本發明之TNFα抗體來治療葡萄膜炎。如本文中所使用，術語"葡萄膜炎"係指一種葡萄膜炎症，該葡萄膜爲在鞏膜與視網膜之間的層，其包括虹膜、睫狀體及脈絡膜。葡萄膜炎亦通常被稱作虹膜炎、睫狀體平坦部炎、chroiditis(脈絡膜炎)、脈絡膜視網膜炎、前葡萄膜炎及後葡萄膜炎。葡萄膜炎之最普遍形式係前葡萄膜炎，其涉及在眼睛之前部分(其通常被隔離於虹膜)中的炎症。此症狀通常被稱爲虹膜炎。在一實施例中，術語葡萄膜炎係指一種不包括與自身免疫性疾病相關聯之炎症的葡萄膜炎症(亦即，不包括自身免疫性葡萄膜炎)。

8. *濕黃斑退化症*

腫瘤壞死因子與濕黃斑退化症之病理生理學有牽連。在一實施例中，使用本發明之TNFα抗體來治療濕黃斑退化症。如本文中所使用，術語"濕黃斑退化症"係指一種影響黃斑(眼睛視網膜之中心部分)且導致視敏度降低且可能喪失中心視覺的病症。具有濕黃斑退化症的患者在視網膜下產生新的血管，此產生出血、腫脹及疤痕組織。

9. *骨質疏鬆症*

腫瘤壞死因子與骨質疏鬆症之病理生理學有牽連(Tsutsumimoto等人之(1999) *J Bone Miner Res.* 14:1751)。骨質疏鬆症用於指一種特徵爲骨密度之進行性損失且骨組織變薄的病症。當身體無法形成足夠新骨時或當太多舊骨被身體所吸收時或當發生上述兩者時，發生骨質

疏鬆症。可使用本發明之TNFα抗體或其抗原結合片段來治療骨質疏鬆症。

10. *骨關節炎*

腫瘤壞死因子與骨關節炎之病理生理學有牽連(Venn等人之(1993) *Arthritis Rheum.* 36:819；Westacott等人之(1994) *J Rheumatol.* 21:1710)。骨關節炎(OA)亦被稱作肥厚性骨關節炎、骨關節病及退化性關節疾病。OA係一種在所有年齡之成人中的慢性骨關節退化性疾病，其影響特定關節(通常爲膝蓋、髖部、手關節及脊柱)。OA之特徵爲許多以下表現，包括關節軟骨之退化及變薄，及"潰瘍"或凹坑之相關聯產生、骨贅形成、在邊界處之骨肥大及滑膜之變化以及受影響之關節的增大。此外，骨關節炎伴隨有疼痛及僵硬(尤其是在長時間活動之後)。可使用本發明之抗體或其抗原結合片段來治療骨關節炎。骨關節炎之特徵性射線照相特徵包括關節間距變窄、軟骨下硬化、骨贅病、軟骨下囊形成、鬆散骨體(或"關節鼠")。

用於治療骨關節炎之藥物包括多種非類固醇、抗發炎藥品(NSAID)。另外，亦將COX 2抑制劑(包括Celebrex、Vioxx及Bextra及依託考昔)用於治療OA。亦可使用直接注射至關節中的類固醇來減少炎症及疼痛。在本發明之一實施例中，組合NSAID、COX2抑制劑及/或類固醇來投予本發明之TNFα抗體。

11. *其他*

亦可使用本發明之方法來治療TNFα活性爲有害之各種其他病症。TNFα活性與與病理生理學有牽連且因此可使用本發明之抗體或抗體部分加以治療的其他疾病及病症之實例包括：發炎性骨骼病症、骨骼再吸收疾病、凝血障礙、燒傷、再灌注損傷、瘢痕瘤形成、疤痕組織形成、發熱、牙周病、肥胖、輻射毒性、年齡相關之惡病質、阿茲海默症、腦水腫、發炎性腦損傷、癌症、慢性疲乏症候群、皮肌

炎、藥品反應(諸如史蒂芬-瓊森(Stevens-Johnson)症候群及吉-海反應)、脊髓中及/或周圍之水腫、家族性週期性發熱、費爾蒂症候群、纖維化、絲球體腎炎(例如，鏈球菌感染後腎絲球腎炎或IgA腎炎)、假肢之鬆散、顯微鏡下多血管炎、混合結締組織病症、多發性骨髓瘤、癌症及惡病質、多發性器官病症、脊髓發育不良症候群、睪丸炎性骨質溶解、胰腺炎(包括急、慢性以及胰腺膿腫)、多肌炎、進行性腎衰竭、假性痛風、壞疽性膿皮病、復發性多軟骨炎、風濕性心臟病、肉狀瘤病、硬化型膽管炎、中風、胸腹主動脈重建(TAAA)，TNF受體相關聯之週期性症候群(TRAPS)、與黃熱病接種疫苗相關聯之症狀、與耳朵相關聯之發炎疾病、慢性耳朵炎症、具有或不具有膽硬脂瘤之慢性中耳炎、小兒科耳朵炎症、肌炎、卵巢癌症、結腸直腸癌症、與誘發之發炎症候群相關聯的療法(遵循IL-2投予之症候群)及一與再灌注損傷相關聯之病症。

亦可使用本發明之方法來治療以下疾病：後天性免疫不全疾病症候群、後天性免疫不全相關疾病、後天性惡性貧血、急性冠脈症候群、急性及慢性疼痛(不同形式之疼痛)、急性自發性多神經炎、與器官移植相關聯之急性免疫疾病、與器官移植相關聯之急性或慢性免疫疾病、急性發炎脫髓鞘多發性神經根神經病、急性局部缺血、急性肝臟疾病、急性風濕熱、急性橫向脊髓炎、艾迪生氏病、成人(急性)呼吸窘迫綜合症、成人史提爾氏病、酒精肝硬化、酒精誘發之肝臟損傷、過敏性疾病、過敏症、脫髮、斑禿、阿茲海默氏症、過敏性反應、強直性脊椎炎、與肺疾病相關聯之強直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不良性貧血症、動脈硬化、關節病、哮喘、動脈粥樣化疾病/動脈硬化、動脈粥樣硬化、異位性過敏症、異位性濕疹、異位性皮炎、異位性自身免疫性甲狀腺功能低下、自身免疫性大皰性疾病、自身免疫性皮炎、自身免疫性糖尿病、與鏈球菌感染相關聯之自身免

疫性病症、自身免疫性腸病、自身免疫性溶血性貧血、自身免疫性肝炎、自身免疫性聽覺損失、自身免疫性淋巴增生症候群(ALPS)、自身免疫性調節低血糖症、自身免疫性心肌炎、自身免疫性嗜中性白血球減少症、自身免疫性過早卵巢衰竭、自身免疫性血小板減少症(AITP)、自身免疫性甲狀腺疾病、自身免疫性葡萄膜炎、阻塞性細支氣管炎、貝西氏病、瞼炎、支氣管擴張、大皰性類天疱瘡、惡病質、心血管疾病、災難性抗磷脂症候群、腹腔疾病、頸椎關節強硬、披衣菌、choleosatatis、慢性活性肝炎、慢性嗜伊紅血球肺炎、慢性疲乏症候群、與器官移植相關聯之慢性免疫疾病、慢性局部缺血、慢性肝臟疾病、慢性黏膜與皮膚念珠菌病、瘢痕類天疱瘡、具有多發性硬化症之危險的臨床分離症候群(CIS)、普遍變化之免疫不全症(普遍可變低丙種球蛋白血症)、與間質肺疾病相關聯之結締組織疾病、結膜炎、庫氏試驗陽性溶血性貧血、童年發作之精神病症、慢性障礙性肺病(COPD)、克羅恩氏症、隱發性自身免疫性肝炎、隱發性纖維化牙槽炎、淚囊炎、抑鬱症、皮炎性硬皮病、皮肌炎、與肺病相關聯之皮肌炎/多肌炎、糖尿病性視網膜病、糖尿病、擴張型心肌症、盤狀紅斑狼瘡症、椎間盤脫出、椎間盤突出症、散布型血管內血凝固、藥品誘發之肝炎、藥品誘發之間質性肺病、藥品誘發之免疫性溶血貧血症、心內膜炎、子宮內膜異位症、眼內炎、腸病性滑膜炎、鞏膜外層炎、多形紅斑、嚴重性多形紅斑、女性不孕症、纖維化、纖維化肺病、孕期性類天疱瘡、巨細胞性動脈炎(GCA)、顯微鏡下多血管炎s、甲狀腺腫自身免疫性甲狀腺功能低下(橋本病)、古德巴斯德症候群、痛風性關節炎、移植物抗宿主疾病(GVHD)、格雷氏病、B群鏈球菌(GBS)感染、古立安-白瑞症候群(GBS)、血鐵質沈著症相關肺病、枯草熱、心臟衰竭、溶血性貧血症、亨偌-絲奇恩賴紫癜、B型肝炎、C型肝炎、Hughes症候群、亨廷頓氏舞蹈病、甲狀腺功能亢進

症、甲狀旁腺功能減退症、自發性白血球減少症、自發性血小板減少症、自發性帕金森氏症、自發性間質性肺炎、特異性肝臟疾病、IgE調節過敏症、免疫性溶血性貧血症、包涵體肌炎、傳染性疾病、傳染性眼睛發炎疾病、發炎腸道疾病、發炎髓鞘脫失病、發炎心臟病、發炎腎病、胰島素依賴性糖尿病、間質性局部急性肺炎、IPF/UIP、虹膜炎、青少年慢性關節炎、青少年惡性貧血、青少年類風濕性關節炎、川崎氏病、角膜炎、乾性角膜結膜炎、庫斯莫耳病或庫斯莫耳-麥耶病、蘭德裏癱瘓症、郎格漢斯細胞組織細胞增多病、線性IgA疾病、網狀青斑、萊姆關節炎、淋巴細胞滲透性肺病、黃斑退化症、自發性男性不孕症或NOS、惡性疾病、腎臟之顯微血管炎、顯微多血管炎、混合結締組織病相關肺病、Morbus Bechterev氏病、運動神經元病症、黏膜類天疱瘡、多發性硬化症(所有子類型：原發性進行性、繼發性進行性、復發-緩解型等等)、多發性器官衰竭、肌痛性腦炎/皇家自由病(Royal Free disease)、 重症肌無力、脊髓發育不良症候群、心肌梗塞、心肌炎、腎病症候群、神經根病症、神經病、非酒精性脂肝炎、非A型非B型肝炎、視神經炎、器官移植排斥、骨關節炎、骨質溶解症、卵巢癌、卵巢衰竭、胰腺炎、寄生病、帕金森氏症、少關節型JRA、類天疱瘡、葉狀天疱瘡、尋常天疱瘡、周邊動脈阻塞症(PAOD)、周邊血管病(PVD)、周邊動脈病(PAD)、晶狀體性(phacogenic)葡萄膜炎、靜脈炎、結節性多動脈炎(或結節性動脈周炎)、多軟骨炎、風濕性多肌痛、白髮症、多關節JRA、多內分泌缺乏症候群、多肌炎、多腺缺乏型I及多腺缺乏型II、風濕性多肌痛(PMR)、後傳染性間質性肺病、後發炎性間質性肺病、泵/室/心症候群、過早卵巢衰竭、原發性膽汁性肝硬化、原發性黏液性水腫、原發性帕金森病、原發性硬化型膽管炎、原發性肝硬化、原發性血管炎、前列腺及直腸癌及造血性惡性疾病(白血病及淋巴瘤)、前列腺炎、牛

皮癬、牛皮癬類型1、牛皮癬類型2、牛皮癬性關節炎、牛皮癬性關節病、結締組織病之繼發性肺循環血壓過高、結節性多動脈炎之肺表現、純粹紅細胞發育不全、原發性腎上腺功能不全、放射性纖維化、反應性關節炎、賴特氏疾病、回流性視神經脊髓炎、腎病NOS、再狹窄、類風濕性關節炎、與間質性肺病相關聯之類風濕性關節炎、風濕性心臟病、SAPHO(滑膜炎、粉刺、膿疱病、骨肥厚及骨炎)。肉狀瘤病、精神分裂症、施密特症候群、硬皮病、繼發性澱粉樣變性病、休克性肺病、鞏膜炎、坐骨神經痛、繼發性腎上腺功能不全、膿毒病症候群、敗血性關節炎、敗血性休克、血清反應陰性之關節病、聚矽氧相關聯之結締組織病、索格侖氏病相關聯之肺病、索格侖氏症候群、斯奈登-威爾金森皮膚病、精液自身免疫、脊椎關節病、強直性脊椎炎、偶發性疾病、史蒂芬-瓊森症候群(SJS)、史提爾氏病、中風、交感神經性眼炎、全身性發炎反應症候群、全身性紅斑狼瘡症、全身性紅斑狼瘡症相關聯之肺病、全身性硬化病、全身性硬化相關聯之間質性肺病、高安氏病/動脈炎、顳型動脈炎、Th2類型及Thl類型調節疾病、甲狀腺炎、中毒性休克症候群、弓形蟲視網膜炎、中毒性表皮壞死溶解、橫貫性脊髓炎、TRAPS(腫瘤壞死因子受體、具有黑棘皮病之類型B胰島素抵抗力)、類型1過敏性反應、類型1自身免疫性肝炎(經典之自身免疫性或狼瘡樣肝炎)、類型2自身免疫性肝炎(抗LKM抗體肝炎)、類型II糖尿病、潰瘍性大腸炎性關節病、潰瘍性結腸炎、風疹、常見間質性肺炎(UIP)、葡萄膜炎、血管炎擴散型肺病、血管炎、春季結膜炎、病毒視網膜炎、白癜風、沃格特-小柳-原田症候群(VKH症候群)、韋格納肉牙腫病、濕黃斑退化症、傷口癒合、耶爾森氏菌及沙門氏菌相關聯之關節病。

可用於本發明之方法及組合物中的病症之其他實例可在美國公告第2004-0126372號中找到。

應理解，所有上文所提及之TNFα相關病症包括該疾病之成人及青少年形式兩者(若適當)。亦應理解，所有上文所提及之病症包括該疾病之慢性及急性形式兩者。另外，可將本發明之多次可變劑量方法用於治療上文所提及之TNFα相關之單獨或彼此組合的病症中之每一者(例如，遭受葡萄膜炎及狼瘡症之患者)。

本發明亦包括一製造物品，其包含：一封裝材料；一自動注射裝置(例如，自動注射器筆)，其含有一填充有TNFα抑制劑(諸如阿達木單抗)之注射器；及該封裝材料內所含有之一標籤或封裝插入物，其指示在研究使用本發明之自動注射裝置將TNFα抑制劑用於治療類風濕性關節炎的過程中，最普遍之不利事件(AE)係支氣管炎、過敏症、關節痛、咳嗽及鼻炎。

可使用本發明之自動注射裝置(例如，自動注射器筆)而投予一使用者的生物製劑之其他實例包括(但不限於)：人細胞激素或生長因子之抗體或拮抗劑，例如，TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、1L-8、IL-15、IL-16、IL-18、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF；細胞表面分子之抗體，諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80 (B7.1)、CD86 (B7.2)、CD90、CTLA或其之配位體(包括CD154(gp39或CD40L))；TNFα轉化酶(TACE)抑制劑；IL-1抑制劑(介白素-1-轉化酶抑制劑、IL-1RA等等)；介白素11；IL-18拮抗劑(包括IL-18抗體或可溶性IL-18受體)或IL-18結合蛋白質；非耗盡抗CD4抑制劑；協同刺激路徑CD80(B7.1)或CD86(B7.2)之拮抗劑，其包括抗體、可溶性受體或拮抗配位體；藉由前發炎性細胞激素而干擾信號傳輸之試劑，諸如TNFα或IL-1(例如，IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)；IL-1β轉化酶(ICE)抑制劑；T細胞信號傳輸抑制劑，諸如激酶抑制劑；基金屬蛋白酶抑制劑；血管收縮素轉化酶抑制劑；可溶性細

胞激素受體及其衍生物(例如，可溶性p55或p75 TNF受體及衍生物p75TNFRIgG(Enbrel™ 及 p55TNFRIgG(Lenercept))、sIL-lRI、sIL-lRII、sIL-6R)；抗發炎細胞激素(例如，IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGFb)；利妥昔單抗；IL-1 TRAP；MRA；CTLA4-Ig；IL-18 BP；抗IL-18；抗IL15；IDEC-CE9.1/SB 210396(非耗盡靈長源抗CD4抗體；IDEC/SmithKline；見(例如)*Arthritis & Rheumatism* (1995)，第38卷，S185)；DAB 486-IL-2及/或DAB 389-IL-2(IL-2融合蛋白質；Seragen；見(例如)*Arthritis & Rheumatism* (1993)，第**36**卷，1223)；抗Tac(人類化抗IL-2Ra；Protein Design Labs/Roche)；IL-4(抗發炎細胞激素；DNAX/Schering)；IL-10(SCH 52000；重組IL-10、抗發炎細胞激素；DNAX/Schering)；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(Kineret®/Amgen)；TNF-bp/s-TNF(可溶性TNF結合蛋白質；見(例如)*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第**39**卷，第9號(附錄)，S284；*Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology* (1995)，第**268**卷，第37-42頁)；R973401(第IV型磷酸二酯酶抑制劑；見(例如)*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第39卷，第9號(附錄)，S282)；MK-966(COX-2)抑制劑；(見(例如)*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第**39**卷，第9號(附錄)，S81)；Iloprost(例如，見*Arthritis & Rheumatism* (1996)第**39**卷，第9號(附錄)，S82)；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)；TNF轉化酶抑制劑；抗IL-12抗體；抗IL-18抗體；介白素-11(例如，見*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第**39**卷，第9號(附錄)，S296)；介白素-13(例如，見*Arthritis & Rheumatism* (1996)，第**39**卷，第9號(附錄)，S308)；介白素-17抑制劑(例如，見*Arthritis &*

*Rheumatism* (1996)，第**39**卷，第9號(附錄)，S120)；抗胸腺細胞球蛋白；抗CD4抗體；CD5毒素；ICAM-1反義硫代磷酸酯寡聚脫氧核苷酸(ISIS 2302；Isis Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性互補受體1(TP10；T Cell Sciences, Inc.)、依法利株單抗及抗IL2R抗體，其包括抗IL12抗體(ABT 874)；抗anti-IL18抗體(ABT 325)；LCK之小分子抑制劑；COT之小分子抑制劑；抗ILl抗體；MK2之小分子抑制劑；抗CD 19抗體；CXCR3之小分子抑制劑；CCR5之小分子抑制劑；CCR11抗E/L選擇抗體之小分子抑制劑；P2X7之小分子抑制劑；IRAK-4之小分子抑制劑；糖皮質激素受體之小分子促效劑；抗-C5a受體抗體；C5a受體之小分子抑制劑；抗CD32抗體；及作爲治療性蛋白質的CD32。

可使用該申請案之自動注射裝置(例如，自動注射器筆)而被投予一使用者的生物製劑之其他實例包括(但不限於)：KDR(ABT-123)之小分子抑制劑、Tie-2之小分子抑制劑；甲胺喋呤；潑尼松；塞內昔布；葉酸；羥基氯喹硫酸鹽；羅非考昔；依那西普；英利昔單抗；阿那白滯素(Kineret®/Amgen)；來氟米特；萘普生；伐地昔布；柳氮磺胺吡啶；布洛芬；甲潑尼龍；美儂西康；甲潑尼龍醋酸酯；硫代蘋果酸金鈉；阿司匹林；硫唑嘌呤；曲安奈德；萘磺酸丙氧芬/apap；葉酸鹽；萘丁美酮；雙氯芬酸；吡羅昔康；依託度酸；雙氯芬酸鈉；奧沙普嗪；羥可酮hcl；氫可酮酒石酸氫鹽/apap；雙氯芬酸鈉/米索前列醇；芬太尼；阿那白滯素(人重組)；曲馬多hcl；雙水楊酯；舒林酸；維生素B12/fa/吡哆素；乙醯胺苯酚；阿侖膦酸鈉；潑尼龍；嗎啡硫酸鹽；利多卡因氫氯化物；吲哚美辛；葡糖胺硫酸鹽/軟骨素；環孢黴素；磺胺嘧啶；阿米替林hcl；羥可酮hcl/乙醯胺苯酚；奧洛他定hcl；米索前列醇；萘普生鈉；奧美拉唑；黴酚酸酯；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；IC-485；CDC-801及mesopram、抗生素(包括克拉黴素(Biaxin®)、環丙沙星(Cipro®)及甲硝噠唑(Flagyl®)、美沙拉嗪、潑尼松、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、英利昔單抗、羥潑尼縮松布地奈德、柳氮磺胺吡啶、甲潑尼龍sod succ、地芬諾酯/atrop sulf、洛哌丁胺氫氯化物、甲胺喋呤、奧美拉唑、葉酸鹽、環丙沙星/右旋糖-水、酸式酒石酸氫可酮/apap、四環素氫氯化物、氟輕鬆醋酸酯、甲硝噠唑、硫柳汞/硼酸、硫酸天仙子胺、消膽胺/蔗糖、環丙沙星氫氯化物、哌替啶氫氯化物、咪達唑侖氫氯化物、羥可酮hcl/乙醯胺苯酚、異丙嗪氫氯化物、磷酸鈉、磺胺甲噁唑/三甲氧苄二胺嘧啶、塞內昔布、聚卡波非、萘磺酸丙氧吩、氫可的松、多種維生素、巴柳氮二鈉、磷酸可待因/apap、考來維侖hcl、維生素B12、葉酸、左旋氧氟沙星、細胞黏附因子α4整合素、甲潑尼龍、干擾素γ、沙格司亭(GM-CSF)、非類固醇、抗發炎藥品(NSAID)、COX 2抑制劑(包括Celebrex®、Vioxx®及Bextra®、依託考昔、布洛芬、雙氯芬酸及米索前列醇、萘普生、美儂西康、吲哚美辛、雙氯芬酸、塞內昔布、羅非考昔、柳氮磺胺吡啶、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、羅非考昔；塞內昔布；葉酸；柳氮磺胺吡啶；萘普生；來氟米特；甲潑尼龍醋酸酯；吲哚美辛；羥基氯喹硫酸鹽；舒林酸；潑尼松；強化型二丙酸倍他米松；英利昔單抗；甲胺喋呤；葉酸；曲安奈德；雙氯芬酸；二甲亞碸；吡羅昔康；雙氯芬酸鈉；酮洛芬；美儂西康；潑尼松；甲潑尼龍；萘丁美酮；托美汀鈉；鈣泊三醇；環孢黴素；雙氯芬酸；鈉/米索前列醇；氟輕鬆醋酸酯；葡糖胺硫酸鹽；硫代蘋果酸金鈉；氫可酮；酒石酸氫鹽/apap；布洛芬；利塞膦酸鈉；磺胺嘧啶；硫鳥嘌呤；伐地昔布；阿法賽特；RAPTIVA®(依法利株單抗)、KDR(ABT-123)之小分子抑制劑、Tie-2之小分子抑制劑、鈣泊三醇、氯倍他索丙酸酯、曲安奈

德、鹵倍他索丙酸酯、他紮羅汀、甲胺喋呤、氟輕鬆醋酸酯、強化型二丙酸倍他米松、氟輕鬆、縮丙酮化物、阿曲汀、洗毛水、倍他米松戊酸酯、糠酸莫米松、酮康唑、普莫卡因/氟輕鬆、氫可的松戊酸酯、氟氫縮松、尿素、倍他米松、氯倍他索丙酸酯/emoll、氟替卡松丙酸酯、阿奇黴素、氫可的松、潤濕配方、葉酸、羥潑尼縮松、煤焦油、二醋酸二氟拉松、依那西普、葉酸鹽、乳酸、甲氧補骨脂素、hc/次五倍子酸鉍/znox/resor、甲潑尼龍醋酸酯、潑尼松、防曬劑、水楊酸、哈西縮松、蒽三酚、氯可托龍特戊酸酯、煤提取物、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫；去羥米松、安定、潤膚劑、吡美莫司潤膚劑、氟輕鬆醋酸酯/潤膚劑、礦物油/蓖麻油/na lact、礦物油/花生油、石油/十四烷酸異丙酯、補骨脂素、水楊酸、肥皂/三溴沙侖、硫柳汞/硼酸、塞內昔布、阿法賽特、RAPTIVA®(依法利株單抗)、他克莫司、吡美莫司、PUVA及柳氮磺胺吡啶)。

藉由以下實例來進一步說明本發明，該等實例不應被解釋爲具有限制性。貫穿此申請案所引用之所有參考案、專利及公開之專利申請案的內容以引用之方式併入本文。

以下實例描述了使用本發明之例示性自動注射裝置(例如，自動注射器或自動注射筆)所進行的研究。以下實例中所描述之例示性自動注射器筆含有人TNFα抗體(例如，阿達木單抗(HUMIRA®))且通常在下文被稱作"HUMIRA®筆"。

**實例1:** ***用於投予TNFα抑制劑之自動注射裝置的使用***

*研究之概述/概要*

阿達木單抗係一用於藉由2個生物等效、單次使用型注射裝置進行皮下投予的治療單株抗體，該2個單次使用型注射裝置爲：一備用、預填充型注射器及一經整合之拋棄式傳遞系統(自動注射筆)。儘管筆已被展示爲較注射器更受需要長期皮下投予藥物之患者的偏愛，

但並不存在關於具有慢性發炎疾病之患者的使用生物製劑之偏好及痛感的資料。因此，以下研究(TOUCH研究)之目標爲評估2種阿達木單抗傳遞系統之注射部位疼痛、安全性及患者偏好。

TOUCH研究(HUMIRA自動注射器對預填充型注射器之臨床配置方面的可用性試驗)之目標爲評估類風濕性關節炎患者偏愛哪種傳遞方法：其業已使用之HUMIRA預填充型注射器或新穎之HUMIRA筆。

簡言之，若干具有類風濕性關節炎(RA)之患者參加階段II、多中心、開放標籤、單臂、連續試驗。患者每隔一週在3次受監控之門診中之每一次時皮下自行投予一標準劑量之阿達木單抗：門診1(注射器)、門診2及3(筆)。在每次門診時，患者評定其在2個時間點之疼痛且提供其對每一傳遞系統之印象及偏愛。評估在整個研究及在最終研究劑量之後的70天中的安全性。

總共52位患者參加該試驗且完成所有3次門診。40位患者(76.9%)報告較注射器而言筆造成較少疼痛，4位患者(7.7%)發現注射器造成較少疼痛，且8位患者(15.4%)並無偏愛。在門診2及3時，患者緊接在注射之後(分別爲-1.4及-1.6，$p<0.01$)及在注射之後的15-30分鐘(在兩個時間點爲-0.6，p0.01)中具有注射部位疼痛之顯著平均減少。約90%的患者發現筆使用起來更方便且更容易。患者自門診1至門診2及自門診1至門診3具有注射疼痛分數的統計上的顯著降低。在注射器注射之後的2週時期期間及在2次筆注射之後的4週時期期間AE之類型及累積發生頻率可作比較。5位患者(9.6%)在注射器注射之後報告了AE(包括支氣管炎、過敏症、關節痛、咳嗽及鼻炎)，且8位患者(15.4%)在筆注射之後報告了AE(包括支氣管炎、過敏症、關節痛、咳嗽及鼻炎)。不存在導致停止之AE。因此，兩種傳遞方法皆爲安全的，且未報告任一傳遞系統的不利事件之顯著差異。另外，46位患者(88.5%)偏愛筆，3位患者(5.8%)偏愛注射器，且3位患者(5.8%)無偏愛。總體而

言，患者將筆評估爲使用起來更容易、更方便、注射所需之時間更少且更安全。

總之，患者在經由筆自行投予阿達木單抗時體驗了較少疼痛且與注射器相比更偏愛筆。此外，患者發覺筆使用起來更容易且更方便。並未報告該2個生物等效傳遞系統之間的安全性事件之差異。

*詳細研究*

執行以下研究以評估患者(本文中亦被稱作使用者)偏愛哪種傳遞方法-HUMIRA®(亦被稱作阿達木單抗)預填充型注射器(PFS)還是新穎HUMIRA®筆。亦執行以下研究以比較該兩種投予模式(包括該2種傳遞系統之注射部位疼痛的等級)。

該研究設計包括階段II、多中心、開放標籤研究，其包括具有使用預填充型注射器來投予阿達木單抗之先前經歷的患者。18歲及18歲以上之患者，具有根據1987修訂版美國風濕病學會標準而診斷的RA且已在至少3個月中經由預填充型注射器每隔一週皮下自行投予阿達木單抗40 mg，有合格參加。主要排除標準包括：具有惡性病史之患者；被免疫損害或具有人免疫不全病毒史、髓鞘脫失病或未受良好控制之慢性病的患者；具有需要治療之活性感染的患者；具有活性結核病或在最近6個月內進行陽性純化蛋白質衍生物測試的患者；在30天或5個半衰期內接受活研究性藥品的患者；有規則地使用經由皮下注射所投予之任何藥物(除阿達木單抗)的患者；及懷孕及哺乳的女性。允許此研究中之患者繼續標準抗類風濕藥品療法之預研究劑量。

患者(n=52)在第0週使用HUMIRA®預填充型注射器進行自行注射，接著在第2週及第4週進行HUMIRA®筆之注射從而完成在所有3個時間點的問卷調查。患者針對若干屬性而評定其注射偏愛，該等屬性包括整體偏愛、使用之簡易性、方便性、完成注射之時間、察覺之安全性及疼痛。該研究包括供患者每隔一週自行投予阿達木單抗的3次

研究門診。在每次門診時在健康護理專業人員之監督下投予每一注射。在第1次門診時，患者經由一與皮膚成45度角固持之預填充型注射器而皮下自行投予阿達木單抗40 mg。在第2次門診時，由研究人員就經由筆來恰當投予阿達木單抗及筆之特徵(圖25)而指導患者，該等特徵包括：用於在注射之前觀察藥品溶液的窗及一用以指示完成注射的黃色帶狀物；用以防止意外誤射的安全頂蓋之順序打開；及該裝置之恰當定位、夾持及單觸式啓動。在第2次及第3次門診時，患者經由一與皮膚成90度之角度而固持的筆來自行投予阿達木單抗。患者在第1次門診時選擇在大腿或腹部中進行自行注射且受監控以確保其在第2次及第3次門診時使用相同之身體注射部位(將每次注射保持爲距先前注射部位至少2吋)。

由使用者根據以下規程來使用筆：首先藉由在進行筆注射之前觀看一指導性視訊並閱讀一5步驟小冊子而使患者熟悉該筆。患者亦在進行筆注射之前使用一示範性筆來練習使用該裝置。用於使用HUMIRA®筆之步驟包括裝配該筆，其中自箱子移除筆且藉由將該筆擱置15-20分鐘而允許其適應於室溫。患者接著在注射之前使用酒精藥簽來擦拭其自身。選擇並預備注射部位。使用筆來注射HUMIRA®，使得患者按下啓動按鈕。一旦聽到"咔嗒聲"，便開始注射並持續約10秒。在10秒之後或當黃色物在該窗中停止移動時，便完成注射。

該研究之基線人口統計狀況包括已使用HUMIRA® PFS 3-32個月(平均值爲15.4個月)的患者。患者報告使用PFS進行自行注射的時間也小於1分鐘至5分鐘(平均值爲小於1分鐘)。基線評估包括阿達木單抗治療之持續時間、自行投予阿達木單抗之持續時間、通常之注射部位、注射時間的長度及經由注射器進行阿達木單抗投予的整體印象。在注射之後的兩個時間點根據一自0(無疼痛)變化至10(最疼痛)的11點

數值評分量表來評定注射部位疼痛：緊接注射之後，及在注射之後的15-30分鐘(Huskisson之*Lancet.* 1974;304:1127-1131及Jorgensen等人之*Annals of Pharmacotherapy.* 1996;30:729-732)。在每次注射之後，患者亦將其對於注射器與筆之整體印象評定爲"極力反對"、"反對"、"中立"、"贊成"或"極力贊成"。

在第0週，詢問患者以下資訊：其使用HUMIRA®之時間量、其之典型注射部位、其之典型注射時間及其對注射器之整體印象。最普遍之注射部位係腹部(25/52)及大腿(22/52)。

在最後一次門診之後或在研究之早期終止時執行患者偏愛調查。該調查詢問患者以評定其之整體偏愛(注射器、筆或無偏愛)及其偏愛的理由。亦針對以下類別中之每一者來評定患者偏愛(注射器、筆或無偏愛)：使用之簡易性、方便性、投予注射之時間、安全性及較小之疼痛。亦要求患者評定在可以相同價格獲得之情況下轉用筆的可能性("極不可能"、"不可能"、"中立"、"可能"或"極有可能")及向另一接受阿達木單抗之患者推薦該筆的可能性(與上述相同之評定等級)。在第一次及第三次注射(第2週及第4週)時，要求患者評定使用筆之即時疼痛(0-10之等級，其中0=無疼痛且10=最疼痛)、在15-30分鐘時的疼痛量(0-10等級)、其整體印象、其注射部位、其是否經歷一濕注射或正常注射、其對筆之指令的遵守度及任何額外評論。

在該研究結束時，給予患者一最後之偏愛調查問卷以判定以下屬性：整體偏愛以及理由；與使用之簡易性、方便性、注射之時間、安全性、較小之疼痛相關的特定偏愛；患者是否可能自PFD轉用筆；及患者是否可能向其他使用阿達木單抗的患者推薦該筆。

使用臨床實驗資料及實體檢查發現來評估在基線處之安全性(供參考)及貫穿該研究之安全性。監控關於患者之治療緊急性不利事件(AE)報告(該等報告由患者自發地報告或由調查者報告)。一嚴重性AE

可根據Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA版本9.0)而被界定爲：一致命的或危及生命的AE；需要延長住院病人之住院；導致持續或顯著之殘廢、先天性畸形、先天性缺損、流產或選擇性流產；或需要藥物/外科介入以防止另一嚴重結果。自簽署通知同意直至最後一次研究門診之後的70天(爲所估計之阿達木單抗半衰期的5倍)中報告具有AE之研究患者的數目及百分比。亦分別在注射器及筆之投予之後的第2週時期及第4週時期比較藥品安全性及可容許性的評估。經由鑑定臨床實驗室來進行常規血液學、血清化學及血清學以及尿分析測試。在起始該研究之前獲得實驗室參考範圍且由調查者檢查該等參考範圍以用於篩檢目的。

需要約50位患者之樣本大小來論證在預填充注射器與筆之投予之後注射部位疼痛分數之間的等效性(具有80%之統計能力)，假定一等效界限爲±5、(該等差異之)一標準偏差爲1.25，且1單面、類型I誤差率爲0.025。偏愛及注射部位之疼痛的評估覆蓋所有接受使用一注射器進行之1次注射及使用筆進行之至少1次注射的參與者。使用平均值及百分數來概述基線特徵、偏愛及其他分類資料。計算一"精確"之95% CI以將偏愛筆或不具有任何偏愛之患者與偏愛預填充型注射器的患者進行比較。使用成對學生t測試及95% CI之計算來分析注射部位疼痛的自基線之變化。安全性分析覆蓋所有接受至少1次注射的患者。使用McNemar測試來比較使用每一裝置之AE等級。在0.05等級之統計顯著性下執行所有統計測試。使用版本爲8.2之具有一UNIX版本11.0作業系統的SAS®(SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina)來執行統計分析。

*臨時研究結果*

*臨時研究1*

一臨時研究檢查對自17位患者(11位患者具有所有3次門診且6位

患者具有2次門診)獲得之資訊的統計性及描述性分析。該研究亦檢查基線及來自另外7位患者之第1次門診資料。

整體卓越結果暗示筆較注射器更受偏愛。使用筆或注射器，注射疼痛係相當的，而注射後部位疼痛顯示了差異，大多數患者贊成筆：

- 大多數患者報告在使用兩種裝置進行注射期間無疼痛或最小之疼痛。

- 大多數患者報告使用筆之注射後部位疼痛比使用注射器之注射後部位疼痛小(0-10等級中之平均值：3.6(注射器)；2.4(筆1)；1.9(筆2))。

**偏愛**：實際上，所有患者發現筆在所有評定屬性(諸如整體偏愛、較小之疼痛、使用之簡易性、方便性或安全性)上皆爲較好的。66個答覆中有63個偏愛筆(對11位患者之6個偏愛問題)。

所有11位患者認爲可能(4)或極有可能(7)轉用筆且向其他人推薦筆。

臨時研究1之額外細節包括以下：

下文在表1.1中展示了疼痛資料：(17位患者筆1；11位患者筆2)，其中注射疼痛(等級0-10；平均值)-筆'總是'與注射器之疼痛相等或低於注射器之疼痛。

**表1.1**

| | 注射疼痛(等級0-10；平均值)-筆'總是'與注射器之疼痛相等或低於注射器之疼痛 |
|---|---|
| 注射器 | 0.8 |
| 筆1 | 0.2 |
| 筆2 | 0.1 |

下文表1.2基於表1.1中所描述之不同患者群而展示了研究1之細

節，注射後部位疼痛(等級0-10；平均值)-11位患者報告了使用筆之類似或較小之疼痛，在6位患者中，筆將疼痛自1增加至3-5

| | 注射疼痛(等級0-10；平均值) |
|---|---|
| 注射器 | 3.6 |
| 筆1 | 2.4 |
| 筆2 | 1.9 |

**偏愛資料(EF：極力贊成；F：贊成；N：中立；U：反對；EU：極力反對)**

筆1：整體印象爲大多數EF(7)或F(6)。

筆2：大多數EF(6)或F(4)。患者904在筆2中爲EU，但在筆1中爲EF，但亦'極有可能'轉用且推薦。

*臨時研究2*

一臨時研究(時間上爲在臨時研究1之後)檢查19位進行3次注射的患者。臨時研究1概要專門包括基於自31位患者所獲得之描述性分析(19位具有所有3次門診、5位具有2次門診且7位僅具有第一次門診)的偏愛結果。

整體卓越之結果證實筆較注射器無疑地更受偏愛。實際上，所有患者發現在所有評定屬性(諸如整體偏愛、較小之疼痛、使用之簡易性、方便性或安全性)中筆皆爲較好的。在114個答覆中有106個偏愛筆(對19位患者之6個偏愛問題)。

19位患者中有18位偏愛筆且認爲極有可能或可能轉用筆且向其他人推薦筆。一位患者偏愛注射器、認爲不可能轉用且關於推薦爲中立的。額外細節包括以下：

**對注射器之對象印象：**

n=31

極力贊成= 2(6.5%)

贊成= 8(26%)

中立= 11(35%)

反對= 8(26%)

極力反對= 2(6.5%)

**在第2次門診(第1次筆注射)之後的對象印象**

n=24

極力贊成= 12(50%)

贊成= 8(33.3%)

中立= 2(8.3%)

反對= 1(4.2%)

極力反對= 1(4.2%)

**在第3次門診(第2次筆注射)之後的對象印象**

n=19

極力贊成= 11(57.9%)

贊成= 6(31.6%)

中立= 1(5.3%)

極力反對= 1(5.3%)

**在第3次門診(第2次筆注射)之後的偏愛等級**

n=19

當基於使用HUMIRA®注射器及筆之體驗而被整體詢問偏愛哪一者時，19位對象中有18位偏愛筆。一位對象偏愛注射器。

當就以下內容而被詢問偏愛哪種注射HUMIRA®之方法時：

使用之簡易性-所有19位對象偏愛筆

方便性-18位對象偏愛筆；1位對象報告無偏愛

完成注射之時間-19位對象中有17位偏愛筆；2位對象無偏愛

安全性-19位對象中有17位對象偏愛筆；2位對象無偏愛

較小之疼痛-19位對象中有16位偏愛筆；1位對象偏愛注射器；及2位對象無偏愛

當被詢問"在筆可以與注射器相同之價格購得的情況下使用該筆的可能性"時，12位對象報告"極有可能"；6位對象報告"可能"；及1位對象報告"不可能"。

當被詢問"將該筆推薦給另一HUMIRA®使用者的可能性"時，11位使用者報告"極有可能"；7位使用者報告"可能"；及1位使用者報告"中立"。

**將其偏愛選擇爲筆的使用者所報告的一些評論：**

"簡單且疼痛較小，更快速"

"更安全，更快且更簡單地進行投予而無恐懼因素"

"因爲我不喜歡能實際上看見的針"

"固持/投予更容易"

"疼痛較小、快速且容易"

"它正是你想得到的"

"它免除了監視(tab)自己+及控制注射的麻煩。且它似乎不那麼疼"

"不那麼疼"

"方便"

"疼痛較少且持續較短時期"

**使用者報告之關於爲何其未將注射器選擇作爲其偏愛的一些評論：**

"疼痛"

"更多預備時間，肉體上及精神上"

"注射器花費更長、更多步驟"

"更難使用"

"更慢，更疼痛"

"難以握持/投予"

"在它進入體內時能感覺到刺痛，更疼痛"

"就注射器而言必須在完成之前向下按住，而對照筆，向下按壓一次且觀察黃色貼片直至其停止即可"

"對於我而言，筆更簡單，由我造成的錯誤概率更小"

"因爲筆使用起來更容易且之後疼痛並不多"

"更慢的注射時間，更疼痛"

"緩慢的過程-刺痛"

**來自偏愛注射器之對象的資訊：**

使用之簡易性-偏愛筆；方便性-偏愛筆；完成注射所花費的時間-筆；安全性-筆；較小疼痛-注射器；使用筆之可能性-不可能；推薦筆之可能性-中立

評論-"我似乎能更好地控制注射針。第二次注射感覺的疼痛比注射器造成的疼痛更甚。"

*臨時研究3*

在臨時研究3中，在35位患者之一調查中給出以下回答：

- 就完成注射所花費的時間而言偏愛哪種注射HUMIRA®之方法？筆(n=29)；注射器(n=2)；無偏愛(n=4)
- 就安全性而言偏愛哪種注射HUMIRA®之方法？筆(n=31)；注射器(n=0)；無偏愛(n=4)

*來自完整研究之結果*

*患者意向及基線特徵*

總共52位患者參與該研究且完成所有3次研究門診。在該研究期間沒有患者停止治療。表1.3中包括基線人口統計狀況及基線調查結果。在15.4個月之平均治療持續時間中使用阿達木單抗來治療參與該研究之患者，且在大多數治療時期中該等患者使用一注射器來自行投

予阿達木單抗(自行投予之平均持續時間爲14.9個月)。另外，約655位患者接受伴隨之甲胺喋呤，且35%接受伴隨之類固醇療法。該等患者在通常是將阿達木單抗劑量注射至腹部還是大腿中方面而言被等分，而一小百分數之患者則在部位之間交替。在該研究中，29位患者(55.8%)將其腹部選擇作爲其注射部位，且23位患者(44.2%)將其大腿選擇作爲其注射部位。

**表1.3基線人口統計、臨床特徵及調查回復**

| 特徵 | 整體人群(N=52) |
|---|---|
| 平均年齡(SD) | 53.8(12.1) |
| 類風濕性關節炎之平均持續時間(SD) | 8(7.5) |
| 性別，n(%) | |
| 女性 | 32(61.5) |
| 男性 | 20 (38.5) |
| 種族，n(%) | |
| 白種人 | 46(88.5) |
| 黑種人 | 6(11.5) |
| 其他 | 0(0) |
| 在過去12個月中之RA藥物，n(%) | |
| 阿達木單抗 | 52(100) |
| 依那西普 | 2(3.8) |
| 英利昔單抗 | 2(3.8) |
| 其他 | 1(1.9) |
| 基線調查 | N=52 |
| 阿達木單抗治療之持續時間(mos) | |
| 平均值(SD) | 15.4(9.8) |
| 中間數 | 12.0 |
| 範圍 | 3.0-40.0 |

| | |
|---|---|
| 自行注射阿達木單抗之持續時間(mos) | |
| 平均值(SD) | 14.9(10.0) |
| 中間數 | 12.0 |
| 範圍 | 2.0-40.0 |
| 注射之時間長度(分鐘) | |
| 平均值(SD) | 1.6(4.1) |
| 中間數 | 0.8 |
| 範圍 | 0.2-30.1 |
| 通常之注射部位，n(%) | |
| 腹部 | 25(48.1) |
| 大腿 | 22(42.3) |
| 腹部與大腿兩者 | 5(9.6) |

RA=類風濕性關節炎。

*注射部位疼痛*

表2中包括注射部位疼痛等級。在第一次門診時，緊接在注射器注射之後，平均注射部位疼痛等級爲3.7。緊接在筆注射之後，平均疼痛等級在第2次門診時降低37%而至2.3且在第3次門診時降低46%而至2.0。緊接在第2次門診(筆)及第3次門診(筆)之注射之後的注射部位疼痛之群內變化平均值在統計上自第1次門診(注射器)顯著降低(分別爲P=0.002及P<0.001)(表2)。注射後15-30分鐘的平均疼痛等級在第1次門診時爲0.8、在第2次門診時爲0.2且在第3次門診時爲0.2。類似地，在第2次門診(筆)及在第3次門診(筆)的注射後15-30分鐘的注射部位疼痛之群內變化平均值在統計上自第1次門診(注射器)顯著降低(分別爲P =0.004及P=0.001)(表2)。

**表2. 注射部位疼痛**

| | 完整分析組N=52 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 門診 | 自第1週之群內改變 | | |
| 門診 | 平均值 | 平均值± SE | 95% CI | P值 |
| 緊接在注射後 | | | | |
| 第1次門診(第1週)(注射器) | 3.7 | | | |
| 第2次門診(第3週)(筆) | 2.3 | -1.4 ±0.43 | -2.2, -0.5 | 0.002 |
| 第3次門診(第5週)(筆) | 2.0 | -1.6 ±0.44 | -2.5, -0.8 | <0.001 |
| 注射後之15-30分鐘 | | | | |
| 第1次門診(第1週)(注射器) | 0.8 | | | |
| 第2次門診(第3週)(筆) | 0.2 | -0.6 ±0.19 | -1.0, -0.2 | 0.004 |
| 第3次門診(第5週)(筆) | 0.2 | -0.6 ±0.16 | -0.9, -0.2 | 0.001 |

注意：疼痛評估之可能範圍係0(無疼痛)至10(最疼痛)。

*整體印象*

在第1次門診時，患者在評定對其第一次注射器注射的整體印象方面是等分的。約三分之一的患者將其對注射器注射的印象評定爲"贊成"或"極力贊成"，約三分之一的患者爲"中立"的，且約三分之一的患者將其評定爲"反對"或"極力反對"(表3)。在使用筆之後，80%以上的患者在第2次門診(86.5%)及第3次門診(88.5%)時將其對筆之整體印象評定爲"贊成"或"極力贊成"。

**表3. 對阿達木單抗預填充型注射器及自動注射筆之整體印象**

| 回復 | 注射器，n(%)筆，n(%) | | |
|---|---|---|---|
| | 第1次門診 N=52 | 第2次門診 N=52 | 第3次門診 N=52 |
| 極力贊成 | 2(3.8) | 26 (50.0) | 33 (63.5) |
| 贊成 | 15(28.8) | 19(36.5) | 13(25.0) |
| 中立 | 18(34.6) | 3(5.8) | 3(5.8) |
| 反對 | 14(26.9) | 1(1.9) | 2(3.8) |
| 極力反對 | 3(5.8) | 3(5.8) | 1(1.9) |

*患者偏愛*

在第3次門診之後執行的最終患者偏愛調查整體上展示了88.5%(95% CI 84.1，98.8)的患者偏愛筆，5.8%(95% CI 1.2，15.9)的患者偏愛注射器，且5.8%的患者不具有偏愛(圖26)。患者被要求列舉其偏愛的某些理由。大多數將筆選擇作爲其較佳傳遞系統的患者表示其較注射器使用起來更容易且疼痛較小。患者偏愛筆之其他理由包括以下：注射部位處無瘀傷；更快之投予時間；更少之預備時間及所執行之步驟更少；更好地控制該裝置；所需之力較小；無需推動注射器而將針插入皮膚；觀看不到針；對針儲存及處置之考慮更少；及無需拉回注射器來檢查血液。將注射器選擇作爲其之較佳傳遞系統的患者給出了以下理由：熟悉注射器/無需進行改變；移除筆頂蓋較困難；更好地控制注射針；及較筆而言疼痛減少。

當患者被要求評定其偏愛之特定理由時，由於以下原因，更多患者較注射器而言更偏愛筆(自最大至最小百分數之次序)：使用之簡易性；方便性；整體安全性及整體屬性(相同百分比)；完成注射之時間更少；及疼痛較少(圖2)。94%以上的患者表示在可以與注射器相同之價格購得筆的情況下將可能或極可能使用筆(圖27)。類似地，94%以上之患者表示其將向另一使用阿達木單抗之患者推薦該筆(圖27)。

*療法順應性*

在每次門診時，患者之注射技術由一健康護理專業人員來評估以幫助判定訓練程序之有效性。整體而言，在每一所評估之分量方面(亦即，使用酒精來預備注射部位、檢查藥品含量及品質、按次序移除頂蓋、預備皮膚平臺、在注射期間保持皮膚平臺、正確地定位針、正確地啓動筆、保持恆定壓力而不撤回、在完成之前保持注射及當完成注射時觀察窗中之黃色停止物)，患者預備及注射技術被評定爲98-100%順應(每次門診)。約90%的患者表示由健康護理專業人員所使用

之指導性裝置(視訊或小冊子)提供了充分之訓練。

*安全性評估*

在此研究期間並未觀察到新的安全性信號。阿達木單抗被論證爲通常係安全的及充分耐受的而不管是注射器傳遞還是筆傳遞。就整體AE而言或按照個別MedDRA偏好之項而言，在注射器使用期間所報告之AE與在筆使用期間所報告之AE之間並未觀察到統計上顯著之差異。總共13位患者報告了一治療緊急性AE：5位患者在使用預填充型注射器時(9.6%)及10位患者(19.2%)在2次筆注射之後。兩位患者在注射器使用與筆使用兩者期間都報告了AE。大多數AE是輕度至中度的，且包括支氣管炎、過敏症、關節痛、咳嗽及鼻炎。報告了三例感染及1例藥品過敏反應。兩位患者在使用筆時具有嚴重之AE。在此等患者中，一位具有高血壓史及導致三分流心臟手術之冠狀動脈病的69歲白種男性由於充血性心臟衰竭(最初在1989年診斷出)之加劇而需要住院。此患者一經穩定化及恢復便經由筆而接受第二劑量之阿達木單抗。另一患者爲在開始研究治療之後的約71天中需要住院來治療肺炎的51歲白種男性。在此研究期間並未報告相關之其他TNF拮抗事件(包括惡性疾病、髓鞘脫失事件(包括多發性硬化症)或類似於狼瘡症之反應)。無患者由於治療緊急性AE而放棄該研究，且並未報告裝置故障。

該研究之最終結果展示了52位患者中有46位患者偏愛筆(88.5%)，而5.8%的患者(n=3)不具有偏愛且5.8%的患者偏愛PFS(n=3)。另外，52位患者中有40位患者認爲筆造成之疼痛較少(76.9%)，而15.4%的患者不具有偏愛。僅7.7%的患者認爲PFS造成之疼痛較少。此外，患者回應指示筆使用起來更簡單，因爲52位患者中有49位患者認爲筆使用起來更簡單(94.2%)。最後，筆被認爲更爲方便，因爲52位患者中有48位患者認爲筆更爲方便(92.3%)。

61.5%(n=32)的患者表示其將可能向另一HUMIRA®使用者推薦該筆，而32.7%(n=17)的患者表示其將可能推薦且5.8%(n=3)的患者關於此問題持中立態度。下文在表4-6中展示了來自該研究之額外結果。

**表4：來自調查問卷之關於"剛才所投予之HUMIRA®注射之疼痛如何"的結果(緊接注射之後及在注射之後的15-30分鐘中)**

| 門診 | N | 第1週(注射器)平均值 | 門診平均值 |
|---|---|---|---|
| 緊接注射後 | | | |
| 第3週(筆) | 52 | 3.7 | 2.3@ |
| 第5週(筆) | 52 | 3.7 | 2.0* |
| 注射後之15-30分鐘 | | | |
| 第3週(筆) | 52 | 0.8 | 0.2& |
| 第5週(筆) | 52 | 0.8 | 0.2# |

*P值<0.001

#P值爲0.001

®P值爲0.002

&P值爲0.004

**表5：對象印象:整體印象**

| 印象 | 第1週(注射器)(N=52) n(%) | 第3週(筆)(N=52) n(%) | 第5週(筆)(N=52) n(%) |
|---|---|---|---|
| 極力反對 | 3(5.8) | 3(5.8) | 1(1.9) |
| 反對 | 14(26.9) | 1(1.9) | 2(3.8) |
| 中立 | 18(34.6) | 3(5.8) | 3(5.8) |
| 贊成 | 15(28.8) | 19(36.5) | 13(25.0) |
| 極力贊成 | 2(3.8) | 26(50.0) | 33(63.5) |

表6：在不同狀況下偏愛之方法

| 總共n=52 | 使用之簡易性n(%) | 方便性 n(%) | 完成注射所花費的時間n(%) | 安全性 n(%) | 較少之疼痛 n(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 筆 | 49(94.2) | 48(92.3) | 43(82.7) | 46(88.5) | 40(76.9) |
| 注射器 | 2(3.8) | 1(1.9) | 3(5.8) | 0 | 4(7.7) |
| 無偏愛 | 1(1.9) | 3(5.8) | 6(11.5) | 6(11.5) | 8(15.4) |

在注射器注射之後的2週時期及在2次筆注射之後的4週時期期間的不利事件(AE)之類型及累積頻率係相當的。五位患者(9.6%)在進行注射器注射之後報告了AE(包括支氣管炎、過敏症、關節痛、咳嗽及鼻炎)，且8位患者(15.4%)在進行筆注射之後報告了AE(包括支氣管炎、過敏、關節痛、咳嗽及鼻炎)。不存在導致停止的AE。

儘管筆被設計成向患者提供更大之方便性，但並不清楚是哪些屬性(諸如較少之疼痛)會決定患者之偏愛。此研究展示了個別屬性(較少之注射疼痛、安全性、使用之簡易性、方便性及完成注射之時間)，筆的表現在這些屬性上皆優於注射器。在此研究中，筆展示了關於注射疼痛之一統計上顯著的優勢，注射疼痛在緊接注射之後被減少46%且在注射之後的15-30分鐘中被減少75%。

關於偏愛，患者對注射器之整體印象在5個預先規定之類別(亦即，"極力贊成"、"贊成"、"中立"、"反對"及"極力反對")中等分。然而，在轉用筆之後，患者之整體印象等級顯著地朝"贊成"或"極力贊成"轉移。此外，僅在使用筆進行2次注射之後，大多數患者就表示其"可能"或"極有可能"轉用筆且向另一正使用阿達木單抗來進行治療的患者推薦該筆，從而強調了患者對筆及其特徵之快速接受。

此等結果對於需要長期TNF抑制劑或其他生物療法之患者而言可具有重要的治療啓示。由於患者偏愛與對療法之遵守度的關係(Schwartzman等人之*Arthritis Research & Therapy*. 2004;6(附錄2):S19-

S23)，使得患者對一特定投予路線的偏愛可爲醫師選擇一生物療法之重要因素。此外，對療法之遵守度被認爲係保持TNF拮抗劑療法之長期益處的最重要因素中之一者，且因此遵守度之缺乏可嚴重損害治療之有效性(Schwartzman等人之(2004))。

總之，筆由患者判定爲較一預填充型注射器使用起來更容易。另外，患者發現筆比注射器更爲方便且比預填充型注射器造成更少疼痛。患者在所有評定屬性中均較HUMIRA® PFS更偏愛HUMIRA®筆。約90%的患者報告了與預填充型注射器相比對筆之整體偏愛。10位患者中有8位患者亦將向其他使用阿達木單抗的患者推薦該筆。最後，80%的患者將筆評定爲較PFS造成更少疼痛。

此研究指示患者相信阿達木單抗筆較傳統之預填充型注射器造成顯著較少之疼痛。另外，經歷阿達木單抗之RA患者較使用預填充型注射器進行注射而言偏愛於使用一自動注射筆來皮下注射阿達木單抗。患者認爲筆使用起來更容易、更方便、更安全及所需之注射時間更少。關於安全性概況，在該2個傳遞系統中並未觀測到明顯差異。患者對自動注射筆裝置之整體偏愛可導致對療法之遵守度增加，且該遵守度之增加又在使用自行投予之生物療法的長期療法期間改良了臨床效果。

**實例2：對*經由自動注射器筆及預填充型注射器所投予之單劑量阿達木單抗之相對生物可用性、安全性及耐受性的評估***

類風濕性關節炎(RA)係一種需要長期安全及有效之療法的慢性衰弱病。當前之生物藥品傳遞工具(預填充型注射器)係疼痛的且爲麻煩的。預填充型、拋棄式、自動注射器筆(如以下實例中所描述之彼等筆)允許更方便之給藥。

以下實例之目的係將經由一自動注射器筆及經由一預填充型注射器所皮下投予之阿達木單抗的生物可用性、安全性及耐受性相比

較。

*研究設計*

在此階段I、開放標籤、並行組、多中心研究中，經由該筆及一預填充型注射器而將阿達木單抗注射至健康成年自願者的腹部或大腿中。方案A包括經由自動注射器筆所進行的40-mg皮下劑量之阿達木單抗，而方案B包括經由預填充型注射器所進行的40-mg皮下劑量之阿達木單抗。

在以下時間點藉由靜脈穿刺來收集血液樣本：給藥之前(0小時)；在4小時、12小時、24小時、36小時、48小時、60小時、72小時、84小時、96小時、108小時、120小時、132小時、144小時、168小時、192小時、240小時、288小時、336小時及360小時；及在給藥之後的第3週、第4週、第5週、第6週、第7週及第8週。使用經驗證之雙抗原免疫檢定來判定阿達木單抗之血清濃度。該檢定在經稀釋之血清中具有3.125 ng/mL之量化下限。

主要包括標準包括年齡爲18-55歲且患者大體上身體健康。主要排除標準包括懷孕及陽性PPD皮試史。藥物動力學分析包括分析使用非間隔方法所估計之藥物動力學(PK)參數。所包括之PK參數爲：最大觀測之血清濃度(Cmax)；至Cmax之時間(Tmax)；自0-360小時的血清濃度-時間曲線(AUC)下的區域(AUC-360)；及自0-1344小時之AUC(AUC0-1344)。

使用以下考慮事項來執行統計分析。就作爲因數之方案、注射部位、研究中心及性別來針對Tmax及AUC與Cmax之對數而執行四途徑協方差分析(ANCOVA)。體重爲共變數。爲評估該等方案之生物等效性，經由90%信賴區間來執行針對AUC及Cmax的雙向單側測試程序以獲得方案中心值之比率。方案中心值之比率對應於ANCOVA模型中方案主要效應之差異。

基於對不利事件(AE)、物理檢查、生命徵象及實驗室測試之評估來評估安全性。

總共295位男性及女性健康自願者參加該研究。在此等自願者中，146位自願者經由一自動注射器筆來接受40-mg劑量之阿達木單抗，且149位對象經由一預填充型注射器來接受40-mg劑量之阿達木單抗。表7含有人口統計參數的概括性統計數據。

**表7. 基線人口統計變數**

| 特徵 | 所有經隨機化之自願者(N=295) |
|---|---|
| 年齡(歲數) | 37.5 ± 10.6 |
| 重量(kg) | 72.4 ±10.9 |
| 高度(cm) | 168.9 ±9.8 |
| BMI | 25.3 ±2.7 |
| %男性 | 49 |
| %高加索人種 | 81 |

除百分數之外，所有值均爲平均值± SD。

在該兩個方案中平均血清阿達木單抗濃度-時間概況係類似的。在兩個注射部位(大腿及腹部)之間筆及預填充型注射器之藥物動力學概況亦爲相當的。

在投予該兩種方案中之每一者之後阿達木單抗之藥物動力學參數係類似的(表8)。用於筆之Tmax、經對數轉換之Cmax、AUC0-360及AUC0-1344的中心值在統計上並非顯著不同於預填充型注射器之彼等Tmax、經對數轉換之Cmax、AUC0-360及AUC0-1344的中心值(表8)。

**表8. 自動注射器筆及預填充型注射器中之阿達木單抗藥物動力學參數**

**方案**

| 藥物動力學參數 | 經由自動注射器筆之阿達木單抗(N=146) | 經由預填充型注射器之阿達木單抗(N=147)* |
|---|---|---|
| Tmax(小時) | 142.3 ± 76.2 | 151.4 ± 88.5 |
| Cmax(μg/mL) | 4.8 ± 1.5 | 4.8 ± 1.5 |
| AUC0-360 (μg.hr/mL) | 1260 ± 352 | 1276 ± 373 |
| AUC0-1344 (μg.hr/mL) | 2454 ± 815 | 2544 ± 952 |

*N =146係針對AUC0-360及AUC0-1344。

在兩個方案中，皮下投予單一40-mg劑量之阿達木單抗。

所有值均爲平均值± SD。

經對數轉換之AUC0-360、AUC0-1344及Cmax的90%信賴區間包含在0.80至1.25之範圍內，其指示在兩個皮下位置(大腿及腹部)處自動注射器測試方案A與預填充型注射器參考方案B係生物等效的(表9)。

**表9.按照注射部位之生物等效性評估的相對生物可用性及90%信賴區間**

| 方案A對照B | PK參數 | 中心值* 筆† (N=146) | 中心值* 預填充型注射器† (N=149) | 相對生物可用性 點估計‡ | 相對生物可用性 90% 信賴區間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 腹部 | Cmax | 4.43 | 4.38 | 1.012 | 0.922-1.111 |
| | AUC0-360 | 1166 | 1138 | 1.025 | 0.931-1.129 |
| | AUC0-1344 | 2169 | 2242 | 0.968 | 0.858-1.091 |
| 大腿 | Cmax | 4.62 | 4.89 | 0.944 | 0.860-1.037 |
| | AUC0-360 | 1205 | 1319 | 0.914 | 0.829-1.007 |
| | AUC0-1344 | 2332 | 2547 | 0.915 | 0.812-1.033 |

*對數之最小均方的逆對數。

†方案A：經由一自動注射器來皮下注射40 mg阿達木單抗。

方案B：經由一預填充注射器來皮下注射40 mg阿達木單抗。

‡對數之最小均方之差(筆減去預填充型注射器)的逆對數。

在此研究中自動注射器具有良好耐受性，其具有一可與預填充型注射器之安全性概況相當的安全性概況(表10)。

**表10. 群中之不利事件≥2%**

| | 自動注射器或筆<br>N=146<br>n(%) | 預填充型注射器<br>N=149<br>n(%) |
|---|---|---|
| 任何AE | 70(48) | 60(40) |
| 頭痛 | 29(20) | 28(19) |
| 上呼吸道感染 | 9(6) | 13(9) |
| 鼻充血 | 9(6) | 7(5) |
| 疼痛(四肢) | 2(1) | 7(5) |
| 便秘 | 7(5) | 2(1) |

在該研究期間沒有發生由於不利事件所導致的死亡或停止。一位自願者報告了需要在研究日20進行手術及住院的闌尾炎之嚴重性不利事件。該對象在出院之後請求繼續參與該研究，且被允許繼續參與一完整之醫學評估。大多數治療緊急性不利事件被調查員評估爲與研究藥品無關或可能相關及嚴重性輕微。

結論是，自動注射器筆與預填充型注射器係生物等效的。在每一注射部位(腹部及大腿)處該兩個方案亦爲生物等效的。筆之安全性概況與預填充型注射器之安全性概況係相當的。

**實例3**：*與一用於傳遞HUMIRA®之預填充型注射器相對照的對一HUMIRA®自動注射裝置之介紹*

一HUMIRA®代表拜訪先前已開HUMIRA® PFS處方給患者的醫師。該代表口頭向醫師描述了TOUCH研究及其結果(關於TOUCH研

究，見(例如)上文之實例1)。詳言之，該代表告知醫師90%的患者報告與PFS相比對HUMIRA®筆之一整體偏愛，10位患者中有8位患者將向其他HUMIRA®患者推薦該筆且80%的患者將該筆評定爲較PFS造成較少疼痛。另外，該代表向醫師提供了活動掛圖及DVD，該活動掛圖及該DVD中之每一者描述了TOUCH研究且傳達90%的患者報告與PFS相比對HUMIRA®筆之一整體偏愛，10位患者中有8位患者將向其他HUMIRA®患者推薦該筆且80%的患者將該筆評定爲較PFS造成較少疼痛。

**實例4**：*訓練使用一HUMIRA®自動注射裝置的方法*

一HUMIRA®代表拜訪一先前已開HUMIRA® PFS處方給患者的醫師。該代表口頭向該醫師描述如何使用HUMIRA®筆來將一定劑量之HUMIRA®傳遞至使用者。此描述包括用以執行以下步驟的指令：

(i)在注射之前的15至20分鐘自冰箱取出HUMIRA®筆；

(ii)在大腿或胃上選擇一注射部位(其中該部位應距一先前注射部位至少1吋及距肚臍至少2吋)且使用酒精藥簽來擦拭該注射部位；

(iii)經由HUMIRA®筆中之一窗來檢查該筆中的HUMIRA®溶液以保證該液體係澄清的且爲無色的。又，固持該筆使得針端指向下，檢查以確保液體含量與經由該窗可見之線相同或接近(以確保存在恰當之劑量)；

(iv)自筆之針端及啓動器按鈕端移除頂蓋。輕輕地擠壓經清潔之皮膚的一相當大的區域且置放筆而使其與皮膚呈90度角度並貼近皮膚。按下啓動器按鈕，保持該筆緊靠在皮膚上且計數至10秒。確保顯示窗中之黃色指示器全部出現且停止；及

(v)將該筆處置於一適當之容器(例如，Sharps容器)中。

另外，該代表向醫師提供傳達用以執行如上文所陳述之步驟(i)至(v)之指令的活動掛圖及DVD。另外，該代表向醫師提供一訓練套

組，其中該套組包括：(1)一示範型自動注射裝置，其模仿HUMIRA®筆，但其沒有針及HUMIRA®劑量；(2)一小冊子，其傳達用以執行如上文所陳述之步驟(i)至(v)的指令；及(3)一視聽裝置(VHS錄影帶或DVD)，其傳達用以執行如上文所陳述之步驟(i)至(v)的指令。

**等效物**

熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗來確定本文中所描述的本發明之特定實施例之許多等效物。此等等效物意欲由以下申請專利範圍所包含。貫穿此申請案所引用之所有參考案、專利、專利申請案及公開之專利申請案的內容以引用之方式併入本文。

**【符號說明】**

| | |
|---|---|
| 10 | 自動注射裝置 |
| 10' | 自動注射裝置 |
| 12 | 外殼 |
| 12' | 外殼 |
| 12a | 半邊 |
| 12b | 半邊 |
| 12c | 錨定頂蓋 |
| 12d | 梯狀護罩 |
| 20 | 第一端 |
| 24 | 最近頂蓋/第一可移除頂蓋 |
| 26 | 頂蓋軸套 |
| 28 | 開口 |
| 29 | 階梯 |
| 30 | 第二端 |
| 32 | 啓動按鈕 |
| 32' | 啓動按鈕 |

| | |
|---|---|
| 32a | 驅動臂 |
| 34 | 第二可移除頂蓋 |
| 34' | 啓動按鈕 |
| 50 | 注射器 |
| 50' | 注射器 |
| 53 | 注射器桶身部分 |
| 54 | 塞子 |
| 55 | 中空針 |
| 56 | 凸緣 |
| 70 | 柱塞 |
| 70' | 柱塞 |
| 71 | 桿部分 |
| 71' | 柱塞桿 |
| 72 | 帶凸緣之第二端 |
| 72' | 凸緣 |
| 76 | 可壓縮之擴展中心部分 |
| 78 | 可壓縮之擴展中心部分 |
| 78' | 可撓性肘管 |
| 88 | 彈簧 |
| 88' | 彈簧/第一偏壓機構 |
| 88a | 最近端 |
| 89 | 盤簧 |
| 89' | 盤簧 |
| 91 | 觸發器 |
| 112 | 最近軸套 |
| 113 | 階梯 |

| | |
|---|---|
| 114 | 遠端臂 |
| 115 | 遠端邊緣 |
| 116 | 主要部分 |
| 121 | 注射器外殼總成 |
| 121b | 遠端 |
| 122 | 啓動機構總成 |
| 122a | 近端 |
| 125 | 箭頭 |
| 126 | 開口 |
| 127 | 貼片 |
| 127a | 凹陷區 |
| 127b | 肋狀物 |
| 130 | 窗 |
| 132 | 第一端 |
| 132a | 內邊緣 |
| 134 | 第二端 |
| 135 | 填充線 |
| 157 | 套管 |
| 158 | 近端突起 |
| 159 | 凸緣 |
| 168 | 第一突起 |
| 169 | 擱架 |
| 172 | 可撓性錨定臂 |
| 190 | 指示器 |
| 228 | 近端 |
| 241 | 徑向槽 |

| | |
|---|---|
| 242 | 側壁 |
| 243 | 徑向槽 |
| 246 | 內部針覆蓋物 |
| 256 | 內部止件 |
| 312 | 突出部 |
| 313 | 槽 |
| 320 | 啓動構件 |
| 400 | 注射部位 |
| 500 | 注射器載體 |
| 501 | 窗切口 |
| 503 | 最近錨定部分 |
| 504 | 注射器載體耦接器 |
| 562 | 帶凸緣之遠端 |
| 563 | 中間凸緣 |
| 700 | 注射器致動組件 |
| 712 | 遠端壁 |
| 713 | 開口 |
| 720 | 凸緣 |
| 754 | 加壓器 |
| 788 | 基座 |
| 789 | 觸發器錨定部分 |
| 1234 | 槽 |
| 7891 | 突出腳端 |

# 【序列表】

<110> 百慕達商亞培生物科技公司

<120> 自動注射裝置

<130> BBI-249CPTW

<140> Concurrently herewith
<141> Concurrently herewith

<150> 096123923
<151> 2007-06-29

<150> 60/817,849
<151> 2006-06-30

<150> 60/838,905
<151> 2006-08-18

<150> 60/899,262
<151> 2007-02-02

<150> 60/849,967
<151> 2006-10-06

<150> 60/904,626
<151> 2007-03-01

<150> 60/918,174
<151> 2007-03-14

<160> 37

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 阿達木單抗輕鏈可變區

<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>阿達木單抗重鏈可變區

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

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213>人工序列

<220>
<223>阿達木單抗輕鏈可變區 CDR3

<221> VARIANT
<222> 9
<223> Xaa = Thr 或 Ala

<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>阿達木單抗重鏈可變區 CDR3

<221> VARIANT
<222> 12
<223> Xaa = Tyr 或 Asn

<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> 阿達木單抗輕鏈可變區 CDR2

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

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 阿達木單抗重鏈可變區 CDR2

<400> 6
Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu
1 5 10 15
Gly

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 阿達木單抗輕鏈可變區 CDR1

<400> 7
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 阿達木單抗重鏈可變區 CDR1

<400> 8
Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2SD4 輕鏈可變區

<400> 9
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 10
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2SD4 重鏈可變區

<400> 10
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Lys Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2SD4 輕鏈可變區 CDR3

<400> 11
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Ala
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EP B12 輕鏈可變區 CDR3

<400> 12
Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL10E4 輕鏈可變區 CDR3

<400> 13
Gln Lys Tyr Gln Arg Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL100A9 輕鏈可變區 CDR3

<400> 14
Gln Lys Tyr Ser Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLL100D2 輕鏈可變區 CDR3

<400> 15
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLL0F4 輕鏈可變區 CDR3

<400> 16
Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LOE5 輕鏈可變區 CDR3

<400> 17
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Tyr
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOG7 輕鏈可變區 CDR3

<400> 18
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Asn
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOG9 輕鏈可變區 CDR3

<400> 19
Gln Lys Tyr Thr Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOH1 輕鏈可變區 CDR3

<400> 20
Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Asn
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOH10 輕鏈可變區 CDR3

<400> 21
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Ala Tyr Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL1B7 輕鏈可變區 CDR3

<400> 22
Gln Gln Tyr Asn Ser Ala Pro Asp Thr
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL1C1 輕鏈可變區 CDR3

<400> 23
Gln Lys Tyr Asn Ser Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 24
<211> 9

<212> PRT
<213>人工序列

<220>
<223> VL0.1F4 輕鏈可變區 CDR3

<400> 24
Gln Lys Tyr Ile Ser Ala Pro Tyr Thr
 1               5

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213>人工序列

<220>
<223> VL0.1H8 輕鏈可變區 CDR3

<400> 25
Gln Lys Tyr Asn Arg Pro Pro Tyr Thr
 1               5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LOE7.A 輕鏈可變區 CDR3

<400> 26
Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala
 1               5

<210> 27
<211> 12
<212> PRT
<213>人工序列

<220>
<223> 2SD4 重鏈可變區 CDR3

<400> 27
Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asn
 1               5                  10

<210> 28
<211> 12
<212> PRT
<213>人工序列

<220>
<223> VH1B11 重鏈可變區 CDR3

<400> 28
Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Lys
 1               5                  10

<210> 29
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH1D8 重鏈可變區 CDR3

<400> 29
Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 30
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH1A11 重鏈可變區 CDR3

<400> 30
Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 31
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH1B12 重鏈可變區 CDR3

<400> 31
Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Phe Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 32
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH1E4 重鏈可變區 CDR3

<400> 32
Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu His Tyr
1 5 10

<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH1F6 重鏈可變區 CDR3

<400> 33
Ala Ser Phe Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Glu Tyr
1 5 10

<210> 34
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 3C-H2 重鏈可變區 CDR3

<400> 34
Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Glu Tyr
1 5 10

<210> 35
<211> 12
<212> PRT
<213>人工序列

<220>
<223> VH1-D2.N 重鏈可變區 CDR3

<400> 35
Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 36
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223>阿達木單抗輕鏈可變區

<400> 36
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcaagtca gggcatcaga aattacttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctacagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaagg tataaccgtg caccgtatac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 37
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223>阿達木單抗重鏈可變區

<400> 37
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ccggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcgg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagct atcacttgga atagtggtca catagactat 180
gcggactctg tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggat acggccgtat attactgtgc gaaagtctcg 300
taccttagca ccgcgtcctc ccttgactat tggggccaag gtaccctggt caccgtctcg 360
agt 363

公告本

# 發明摘要

※申請案號：102139160(由96102923分割)

※申請日：96.6.29　※IPC 分類：A61M 5/20 (2006.01)

【發明名稱】

自動注射裝置

AUTOMATIC INJECTION DEVICE

【中文】

本發明提供一種用於將一物質皮下注射至一使用者的自動注射裝置，其包含：一個外殼，其具有開放之第一端及第二端；一個注射器，其可移動地安置於該外殼中，該注射器包括一個桶身部分用於承載該物質、一支中空針與該桶身部分形成流體連通以用於自注射器噴射該物質、及一個塞子用於密封該桶身部分及將壓力選擇性地施加至該物質以迫使該物質穿過中空針；一個柱塞，其用於首先將注射器移動朝向第一端使得針自第一端突出且隨後將壓力施加至塞子，該柱塞包括一桿在第一端連接至塞子、一個可壓縮之擴展中心部分、及一凸緣在該桿之第二端與該可壓縮之擴展中心部分之間；及一個偏壓機構，其用於將柱塞偏壓朝向外殼之第一開放端，該偏壓機構安置於凸緣與外殼第二端之間的桿之第二端周圍。本發明亦提供使用一種自動注射裝置之方法及套組，以及用於介紹一種包含藥物之自動注射裝置的方法及套組，其係基於該裝置與一種預填充型注射器相比之有利特性。本發明亦提供用於訓練一接受者使用該自動注射裝置之方法及套組。

【英文】

The invention provides an automatic injection device for providing a subcutaneous injection of a substance into a user, comprising: a housing having an open first end and a second end; a syringe movably disposed in the housing, the syringe including a barrel portion for holding the substance, a hollow needle in fluid communication with the barrel portion for ejecting the substance from the syringe, and a bung for sealing the barrel portion and selectively applying pressure to the substance to force the substance through the hollow needle; a plunger for first moving the syringe towards the first end such that the needle projects from the first end and subsequently applying pressure to the bung, the plunger including a rod connected at a first end to the bung, a compressible expanded central portion and a flange between a second end of the rod and the compressible expanded central portion; and a biasing mechanism for biasing the plunger towards the first open end of the housing, the biasing mechanism disposed about the second end of the rod between the flange and the second end of the housing. The present invention also provides methods and kits for using an automatic injection device, and methods and kits for introducing an automatic injection device comprising a medication based on advantageous properties of the device as compared to a pre-filled syringe. The invention also provides methods and kits for training a recipient on use of the automatic injection device.

# 申請專利範圍

1. 一種用於一自動注射裝置之外殼，其包含：

一個中空之大體上管狀的外殼，包括開放之第一端及第二端，該中空之大體上管狀的外殼經配置以將一個注射器可滑動地接收於其中；

第一止件，位於該外殼之一內表面中，用於限制該注射器在第一方向之移動；

第二止件，位於該外殼之該內表面中，用於限制該注射器在第二方向之移動；及

一窗，其形成於該外殼之一側壁中用於允許觀察該外殼之內部及觀察在注射之前保持在該注射器內之一物質。

2. 如請求項1之外殼，其進一步包含一擱架形成於該開放之第一端與該第一止件之間，用於安置一個偏壓機構以將該注射器偏壓遠離該外殼之第一端。

3. 如請求項1之外殼，其進一步包含一窗形成於該外殼之一側壁中用於允許觀察該外殼之內部。

4. 如請求項1之外殼，其進一步包含一個啓動按鈕與該管狀外殼之第二端耦接，用於選擇性地啓動該注射器自第一收縮位置移動至第二突出位置，其中該注射器之一針自該第一端突出，且當該注射器處於該第二突出位置時，施加壓力以自該注射器噴射一物質。

5. 一種用於具有一外殼之一自動注射裝置之使用的注射器及載體單元，其包括：

一桶身部分，其用於包含儲存在一載體套管之一物質；

一與該桶身部分流體連通之中空針；

一用於密封該桶身部分之塞子，該塞子可在該桶身部分內移動以增加該桶身部分內之壓力以迫使該物質穿過該中空針；

一第一止件，其形成於該桶身部分之一中間部分上，用於鄰接該自動注射裝置之外殼中的一第一止件而限制該桶身部分相對該外殼在一第一方向之移動；

一第二止件，其形成於該桶身部分之一遠端，用於鄰接該外殼中的一第二止件而限制該桶身部分在一第相反二方向上相對於該自動注射裝置之該外殼的移動；及

一個柱塞，該柱塞用於選擇性地將該注射器移向該自動注射裝置之該外殼之開放第一端，使得該針自該第一端突出，且隨後將壓力施加至該塞子以導致該注射器經由該中空針噴射該物質，該柱塞包含一桿可在一第一端連接至該塞子及具有一個徑向可壓縮之擴展中心部分，該中心部分係縱向地設置在該桿之一第一固體部份及一第二固體部份之間。

6. 如請求項5之注射器及載體單元，其中該柱塞進一步包括一指示器，其用於指示何時該注射器已大致將所有之該物質通過該中空針噴射。

7. 如請求項5之注射器及載體單元，進一步包含一劑量裝載於該注射器之該桶身部分的TNF抑制劑。

8. 如請求項5之注射器及載體單元，其進一步包含一劑量之阿達木單抗在一調配物中，其中該調配物包含阿達木單抗、氯化鈉、二水合磷酸二氫鈉、二水合磷酸氫二鈉、檸檬酸鈉、單水合檸檬酸、甘露糖醇、聚山梨酸酯80及水。

9. 如請求項8之注射器及載體單元，其進一步包含一40 mg劑量之阿達木單抗。

10. 如請求項7或8之注射器及載體單元，其進一步包含氫氧化鈉。

# 圖式

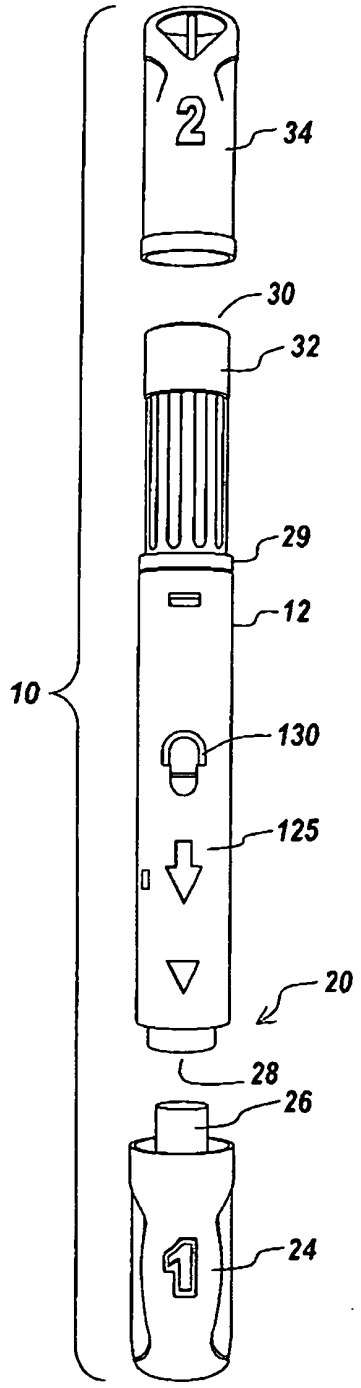



圖2

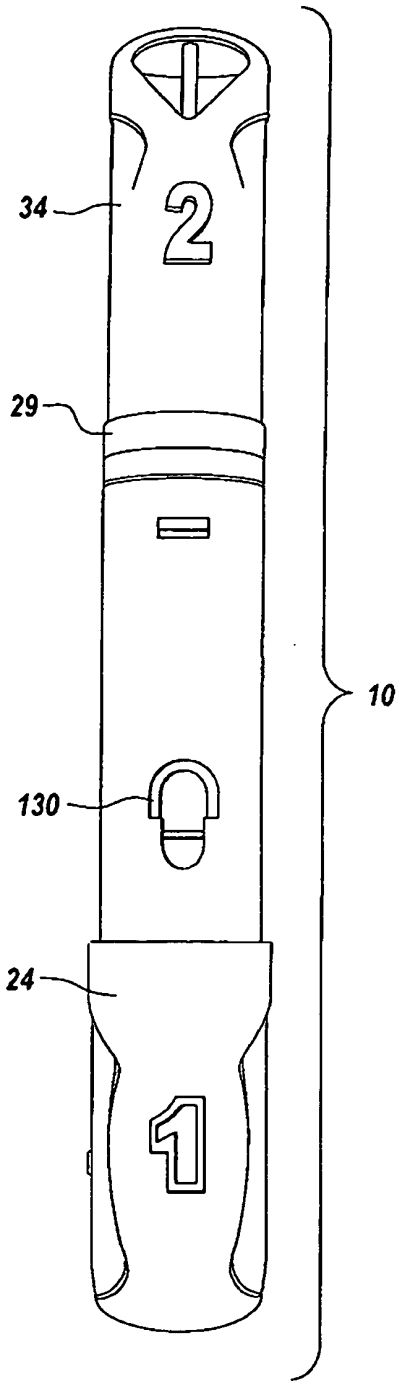



圖1

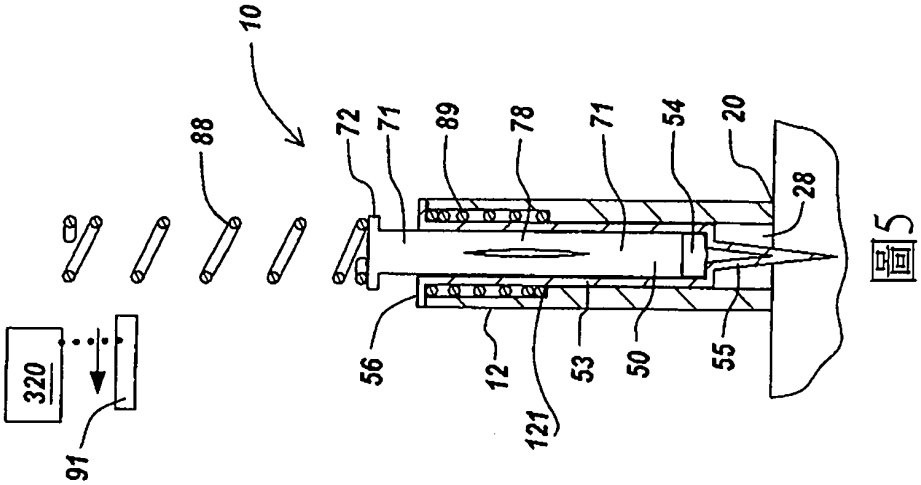

10
88
72
71
89
78
71
54
20
28
320
91
56
12
121
53
50
55

圖5

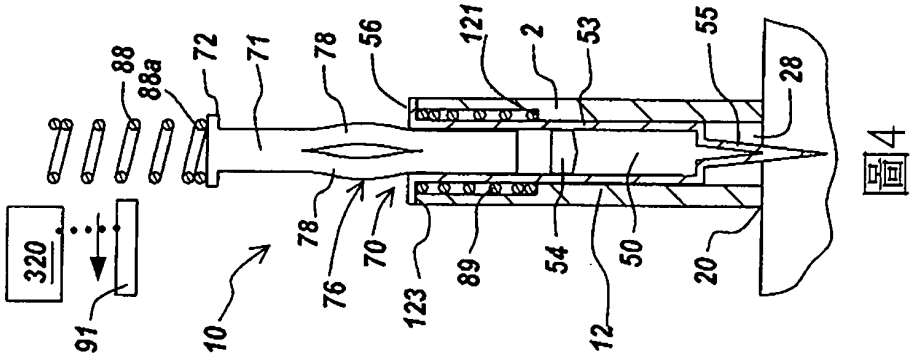

88
88a
72
71
78
56
121
2
53
55
28
320
91
10
78
76
70
123
89
54
50
12
20

圖4

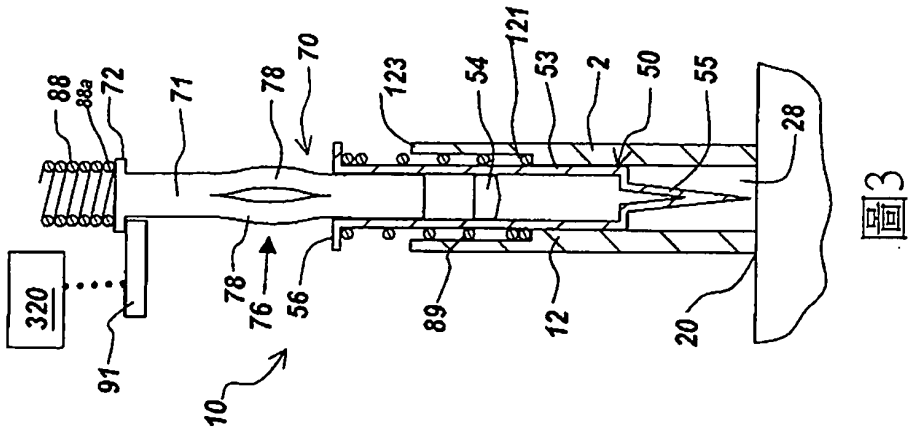

88
88a
72
71
78
70
123
54
121
53
2
50
55
28
320
91
10
78
76
56
89
12
20

圖3

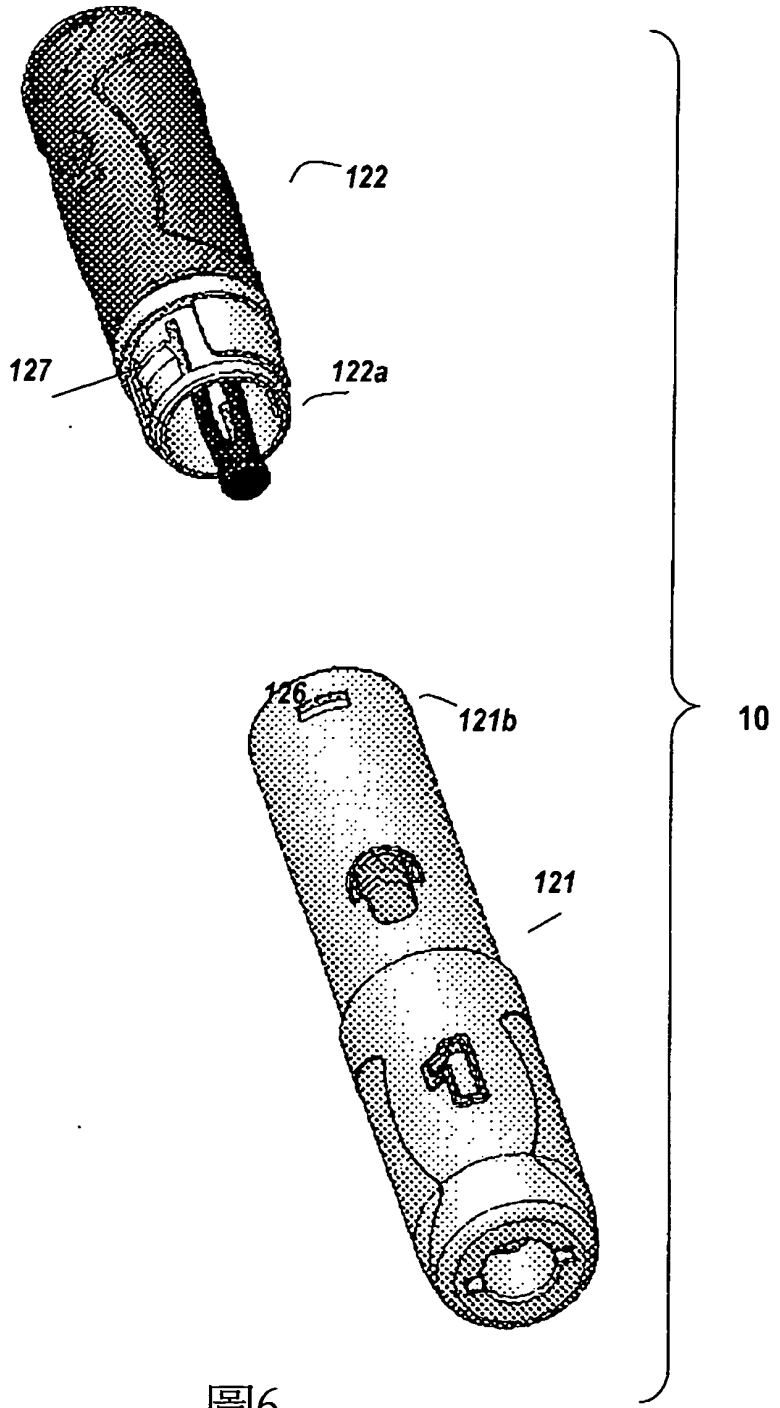



圖6

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | AJ-0774 | 34 | POLYPROP | ISPLEN P |
| 1 | AJ-0775 | Plunger - Overmoulded indicator | Acetal | HOSTAFC |
| 1 | AJ-0734 | Plunger Premould | Acetal | HOSTAFC |

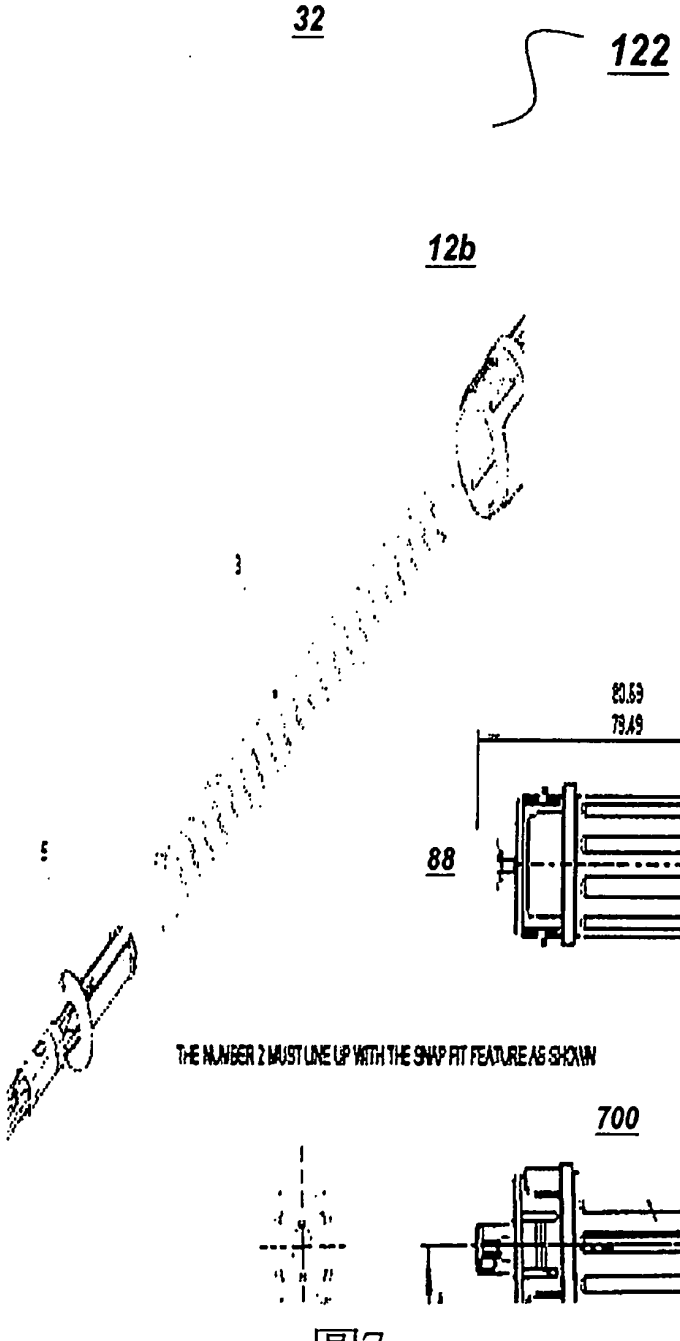



圖7

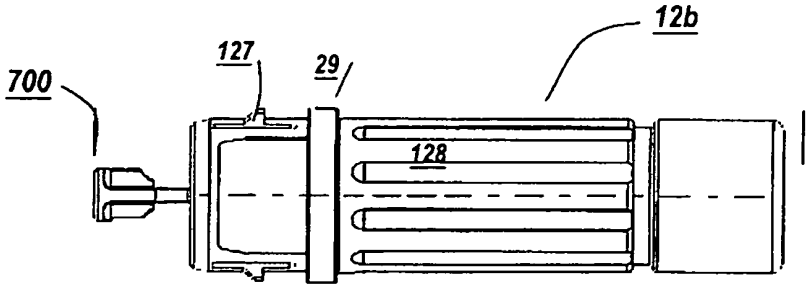

12b
127
29
700
128

圖8A

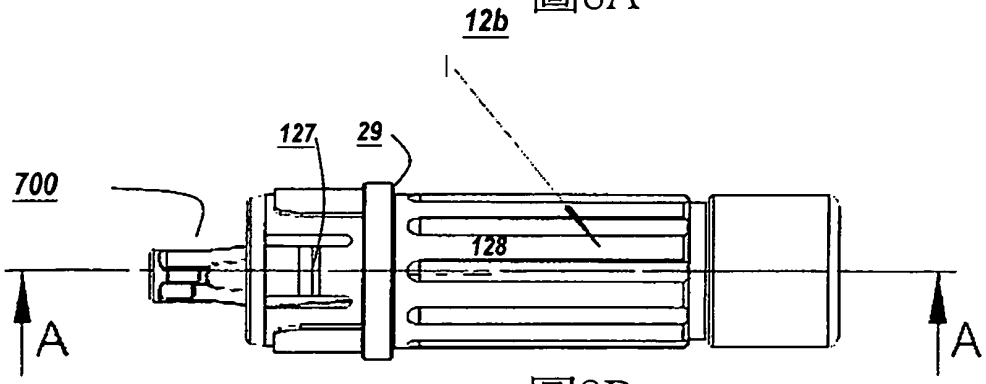

12b
127
29
700
128
A
A

圖8B

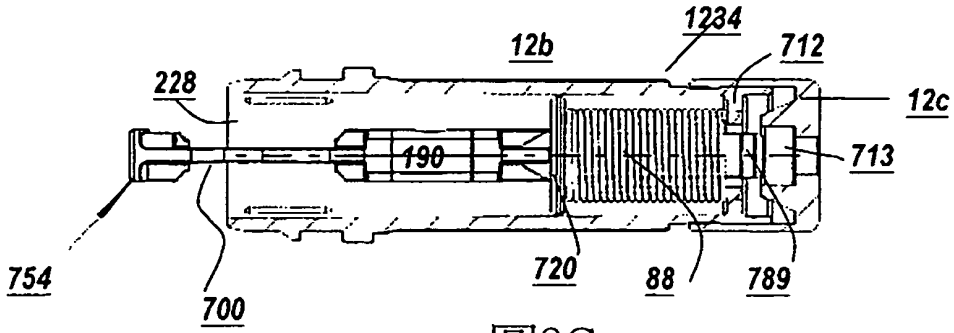

1234
12b
712
228
12c
190
713
754
700
720
88
789

圖8C

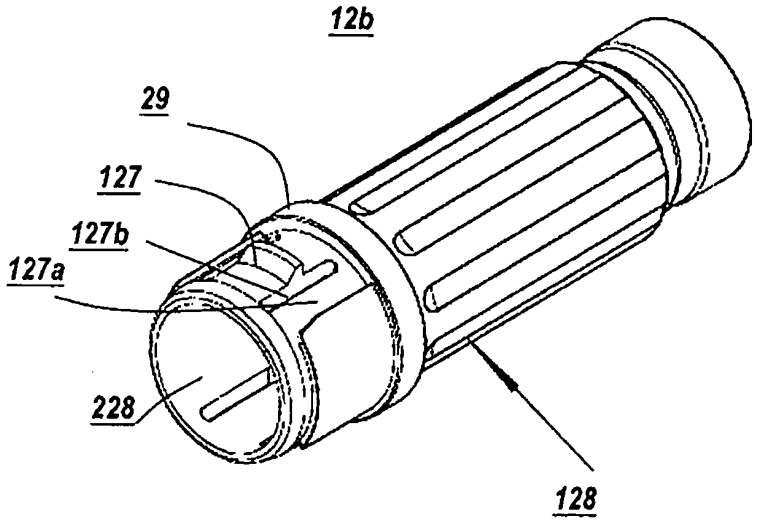



圖9

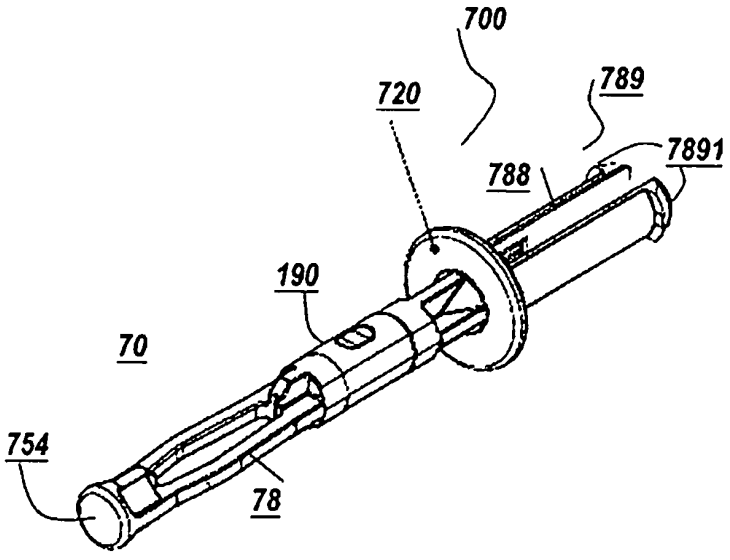



圖10

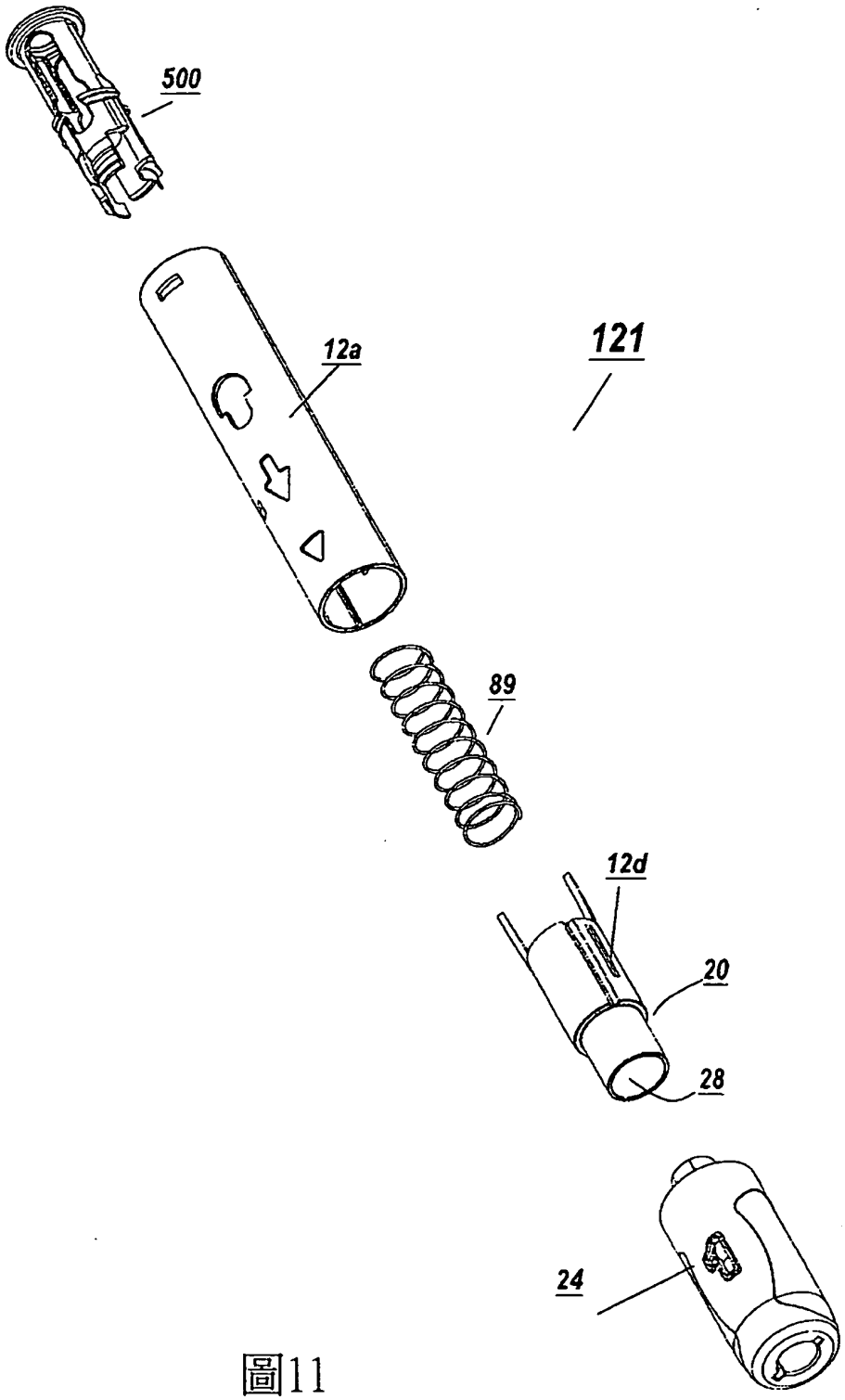



圖11

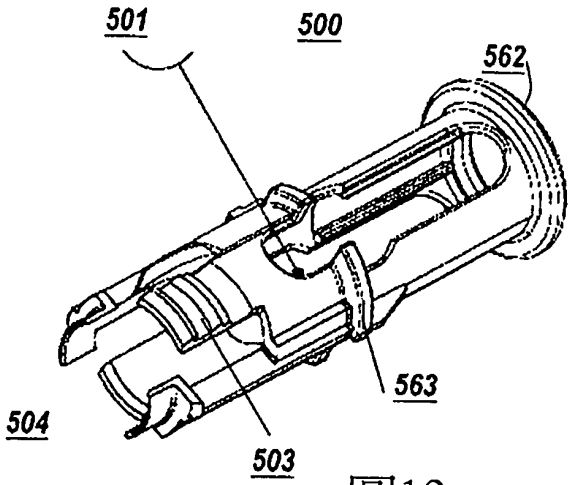



圖12

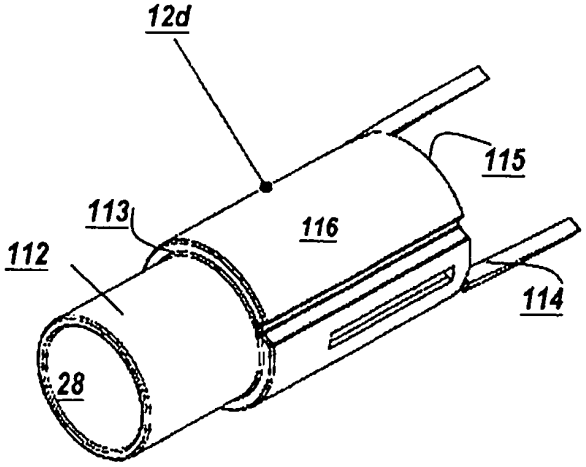



圖13

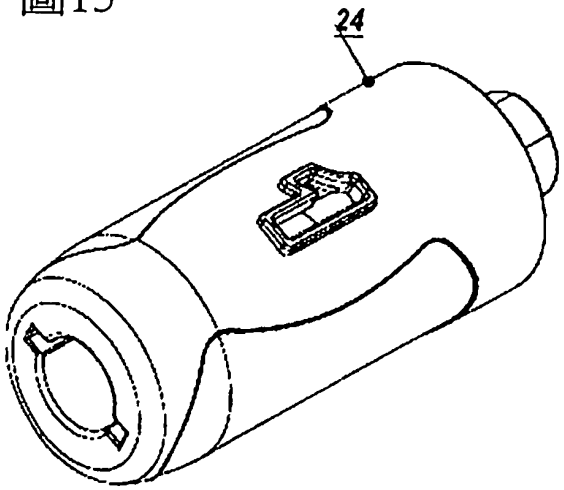



圖14

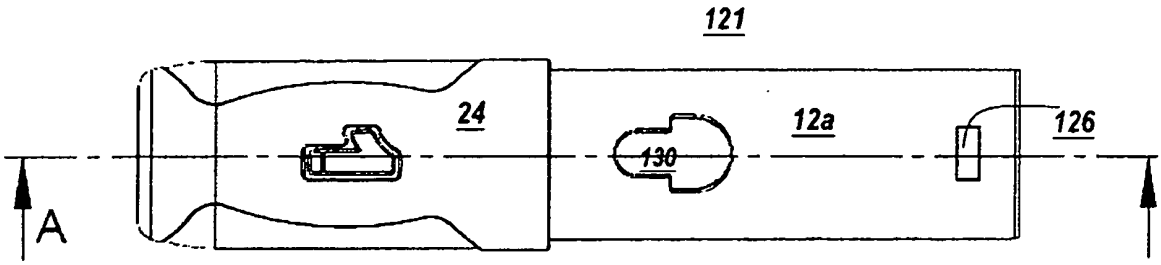

121
24
12a
126
130
A

圖15a

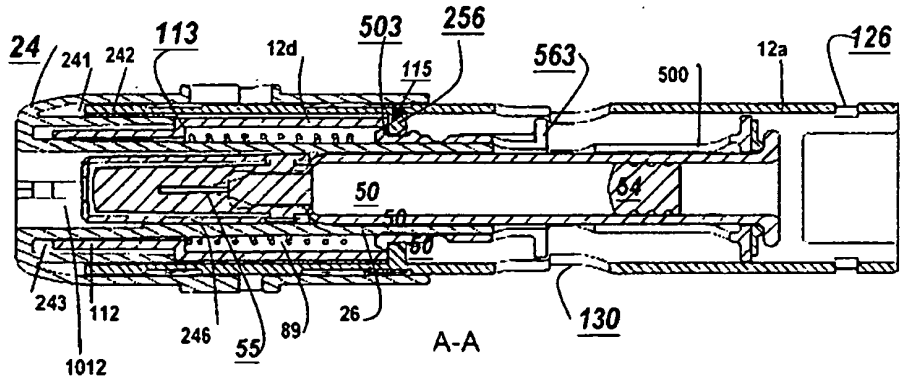

24
241
242
113
12d
503
256
115
563
500
12a
126
50
64
243
112
1012
246
55
89
26
130
A-A

圖15b

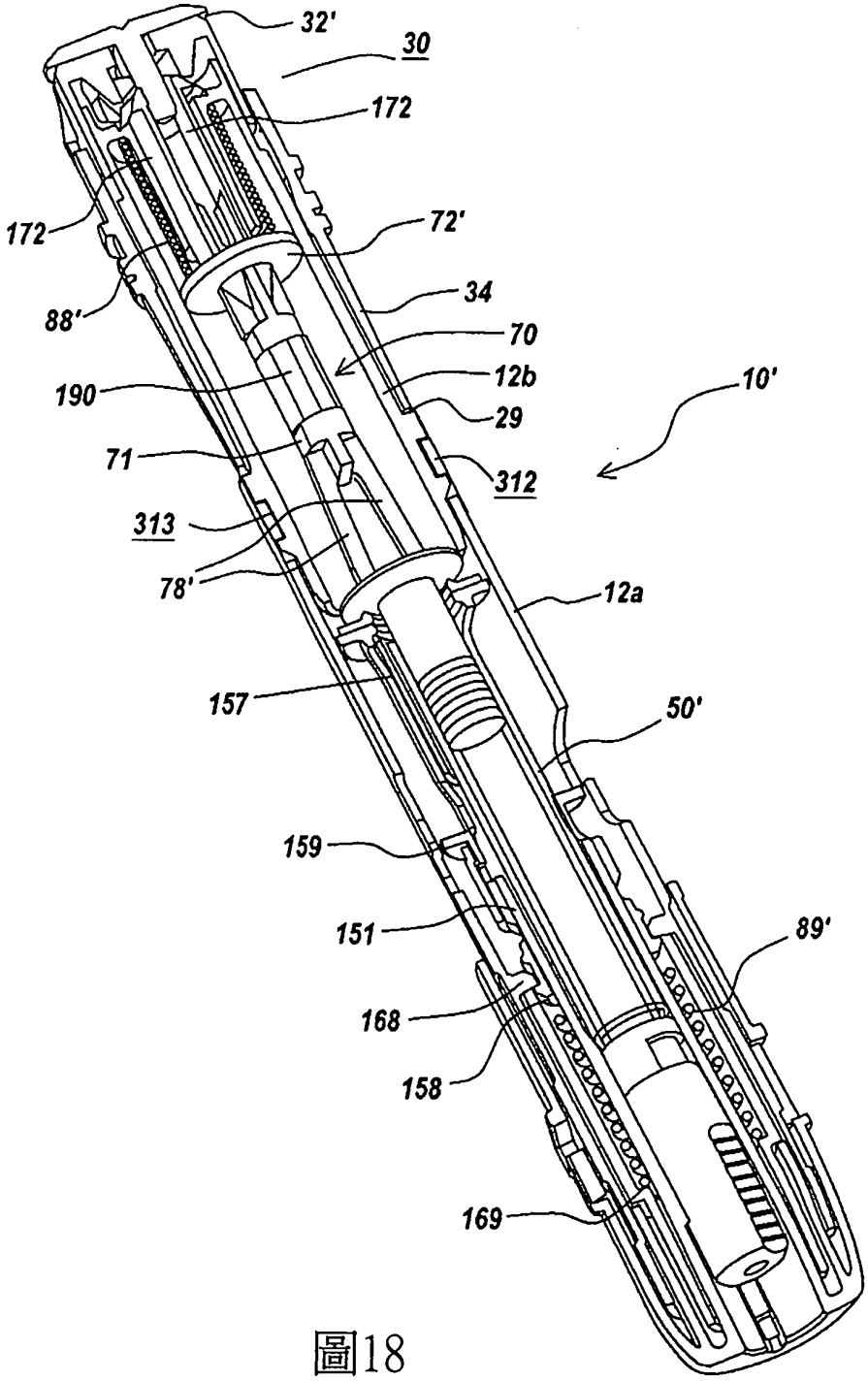

32'
30
172
172
72'
34
88'
70
12b
190
10'
29
71
312
313
78'
12a
157
50'
159
151
89'
168
158
169

圖18

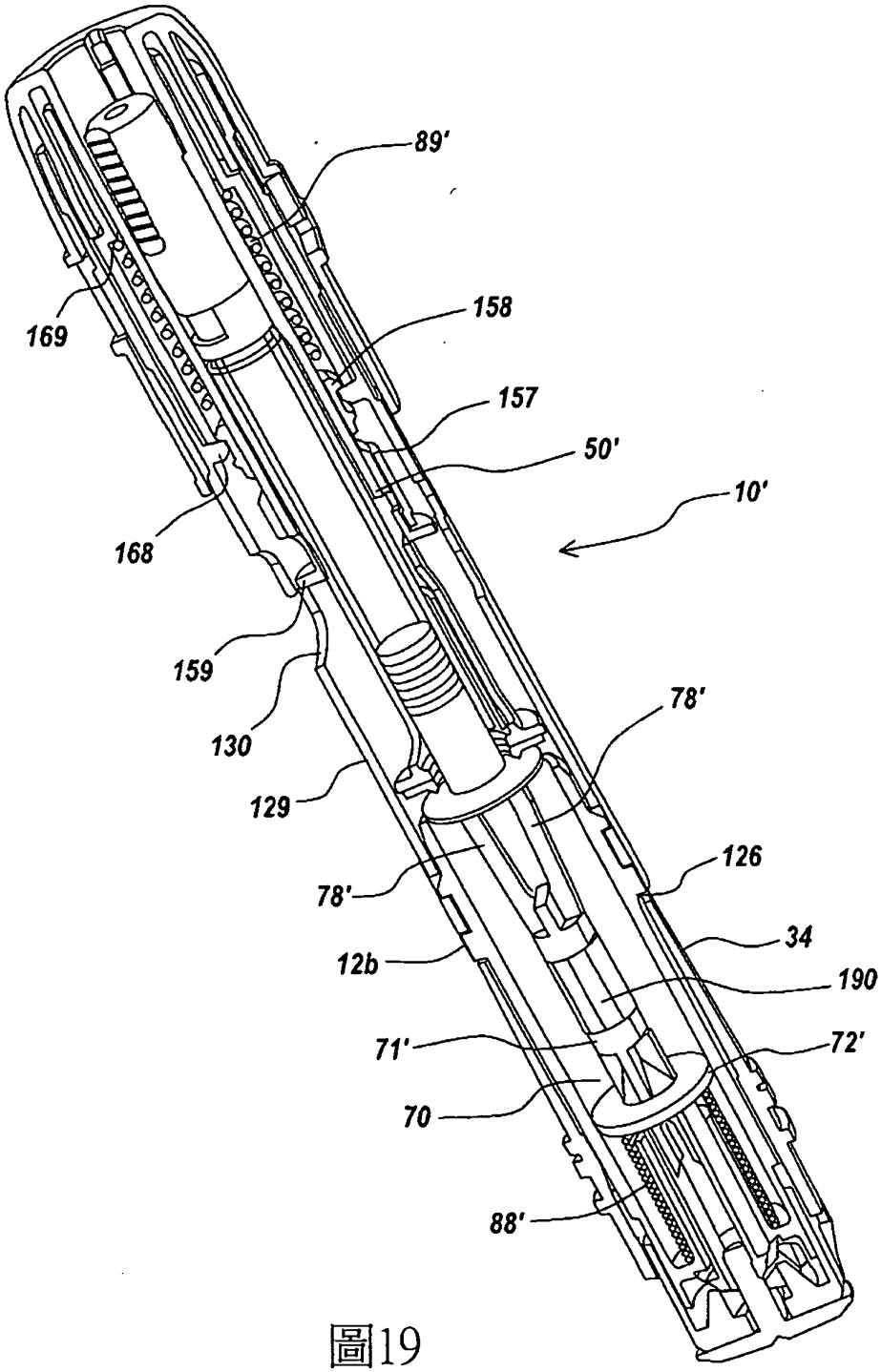

89'
158
169
157
50'
10'
168
159
130
78'
129
126
78'
34
12b
190
71'
72'
70
88'

圖19

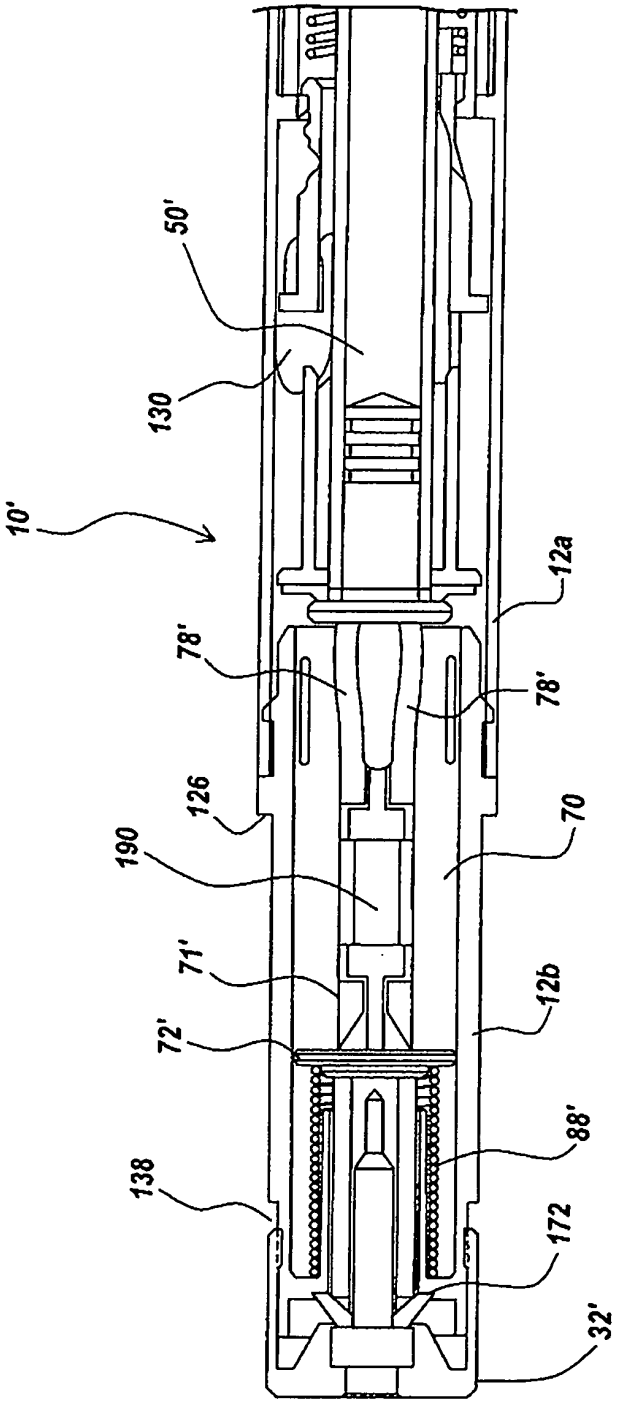



圖20

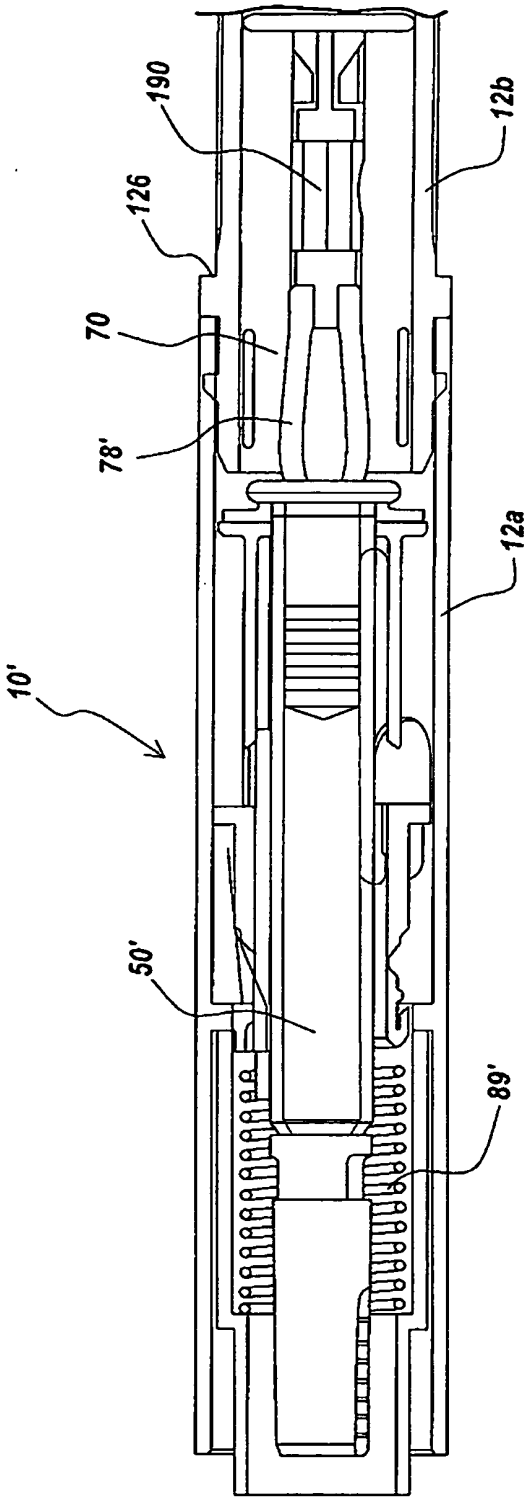



圖21

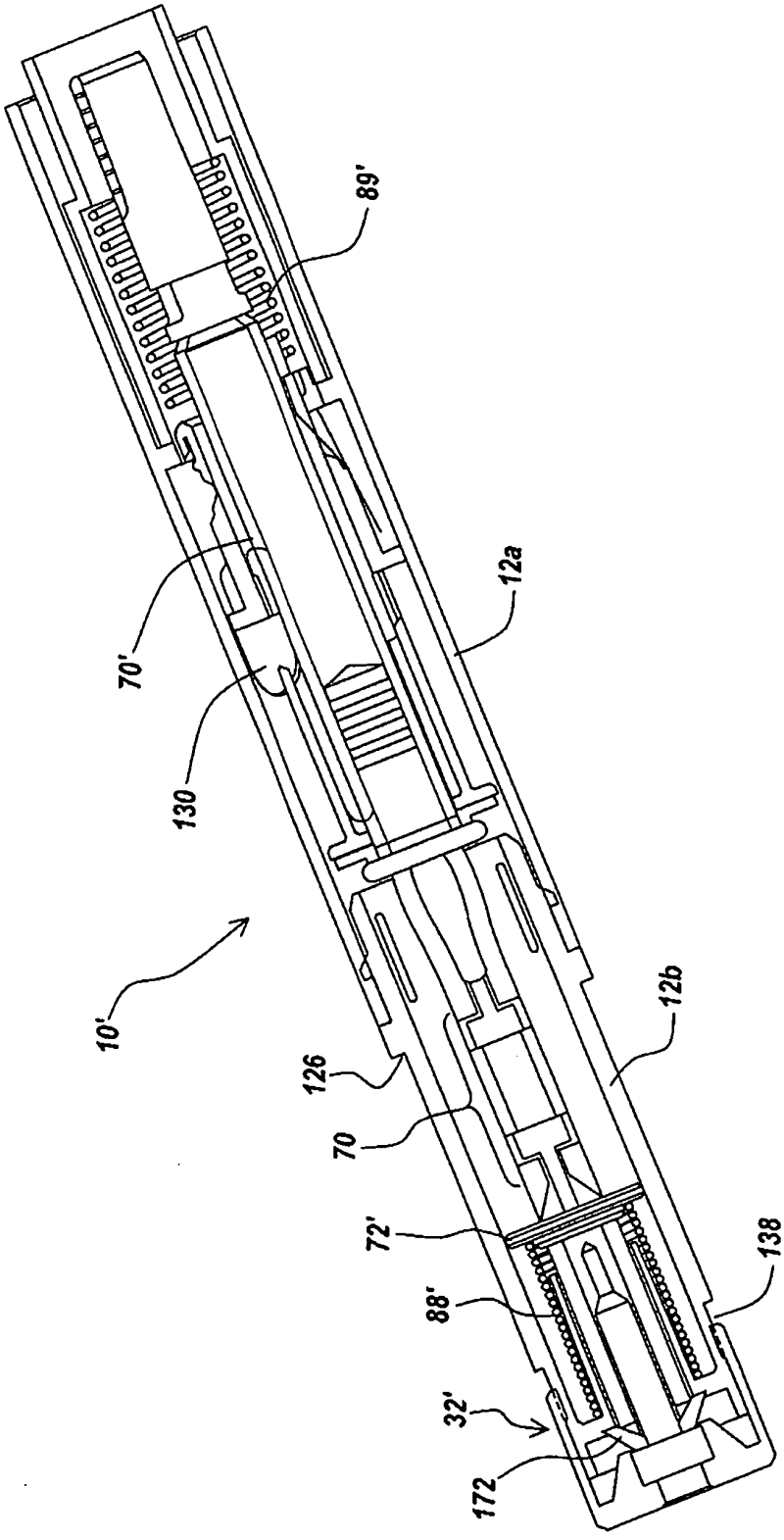



圖22

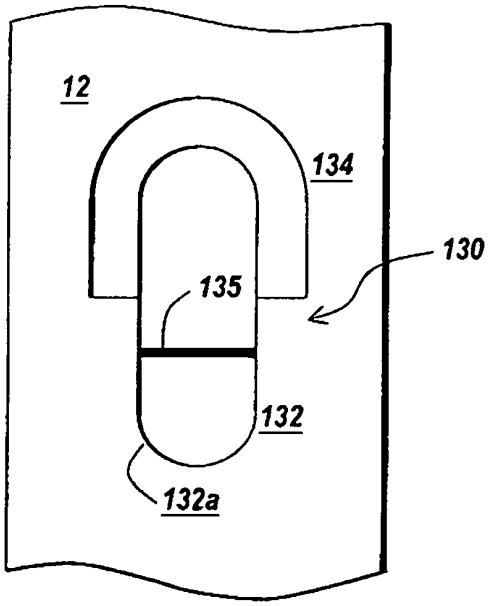



圖23

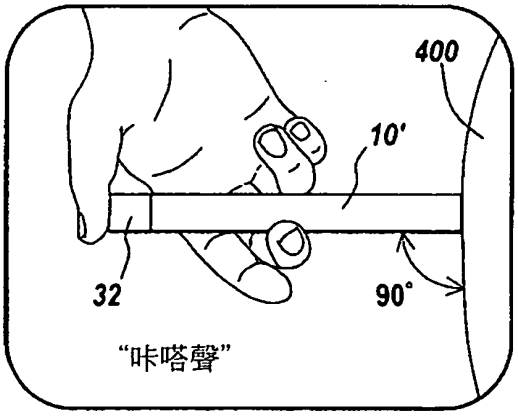



圖24

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

| | |
|---|---|
| 10 | 自動注射裝置 |
| 24 | 最近頂蓋/第一可移除頂蓋 |
| 29 | 階梯/擱架 |
| 34 | 第二可移除頂蓋 |
| 130 | 窗 |

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)