

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-46524
(P2012-46524A)

(43) 公開日 平成24年3月8日(2012.3.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00 Z N A	4 C O 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 I 1 1	4 H O 4 5
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	

審査請求 有 請求項の数 89 O L 外国語出願 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-202171 (P2011-202171)	(71) 出願人	503448572
(22) 出願日	平成23年9月15日 (2011. 9. 15)		アボット・バイオテクノロジー・リミテツド
(62) 分割の表示	特願2007-507540 (P2007-507540) の分割		英国領パーミューダ、ハミルトン・エイチ・エム・11、チャーチ・ストリート・2、クラレンドン・ハウス
原出願日	平成17年4月11日 (2005. 4. 11)	(74) 代理人	100062007
(31) 優先権主張番号	60/561, 139		弁理士 川口 義雄
(32) 優先日	平成16年4月9日 (2004. 4. 9)	(74) 代理人	100140523
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 渡邊 千尋
(31) 優先権主張番号	60/561, 710	(74) 代理人	100103920
(32) 優先日	平成16年4月12日 (2004. 4. 12)		弁理士 大崎 勝真
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/569, 100		
(32) 優先日	平成16年5月7日 (2004. 5. 7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TNF α 関連障害を治療するための複数可変投薬計画

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 TNF 活性が有害であるクローン病などのように TNF 関連障害の治療するため投与方法の提供。

【解決手段】 TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるように TNF 阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、続いて、TNF 阻害剤の少なくとも1回の治療投与量を治療期内に前記対象に投与することを含む、TNF 活性が有害である障害を治療するための複数可変投与方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるようにTNF 阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、及び

続いて、治療のために、TNF 阻害剤の少なくとも1回の治療投与量を治療期内に前記対象に投与すること

を含む、TNF 活性が有害である障害を治療するための複数可変投与方法。

【請求項 2】

TNF 阻害剤がヒトTNF 抗体又はその抗原結合性フラグメントである、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

抗体が、共に表面プラズモン共鳴によって測定して 1×10^{-8} M以下の K_d 及び $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離し、及び標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞傷害性を 1×10^{-7} M以下の IC_{50} で中和する単離ヒト抗体又はその抗原結合部である、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

抗体が以下の諸特性、すなわち、

a) 表面プラズモン共鳴によって測定して $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離し、

b) 配列番号3の、あるいは位置1、4、5、7若しくは8における単一のアラニン置換によって、又は位置1、3、4、6、7、8及び/又は9における1から5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号3から改変されたアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3ドメインを有し、

20

c) 配列番号4の、あるいは位置2、3、4、5、6、8、9、10若しくは11における単一のアラニン置換によって、又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/又は12における1から5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号4から改変されたアミノ酸配列を含む重鎖CDR3ドメインを有する、を有する、請求項2に記載の方法。

【請求項 5】

抗体が、配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)と配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)とを有する、請求項2に記載の方法。

30

【請求項 6】

抗体がD2E7である、請求項2に記載の方法。

【請求項 7】

TNF 阻害剤がエタネルセプト又はインフリキシマブである、請求項1に記載の方法

。

【請求項 8】

障害が、自己免疫疾患、感染症、移植拒絶又は移植片対宿主疾患、悪性腫瘍、肺疾患、腸疾患、心疾患、敗血症、脊椎関節症、代謝障害、貧血、とう痛、肝疾患、皮膚疾患、爪の障害及び血管炎からなる群から選択される、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9】

自己免疫異常が、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、痛風性関節炎、アレルギー、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、自己免疫性ブドウ膜炎及びネフローゼ症候群からなる群から選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項 10】

障害が、ベーチェット病、強直性脊椎炎、ぜん息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、特発性肺線維症(IPF)、再狭窄、糖尿病、貧血、とう痛、クローン病関連障害、若年性関節リウマチ(JRA)、C型肝炎ウイルス感染症、乾せん性関節炎、乾せん性関節炎と合併した乾せん及び慢性ブランク乾せんからなる群から選択される、請求項1から7のい

50

ずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1】

障害がクローン病である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

障害が潰瘍性大腸炎である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

障害が乾せんである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

治療投与量が誘導投与量の 40 から 60 % である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 5】

誘導投与量が約 20 から約 200 mg である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

誘導投与量が約 80 から約 160 mg である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

治療投与量が約 20 から約 120 mg である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

治療投与量が約 40 から約 80 mg である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 9】

誘導投与量が約 160 mg である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

治療投与量が約 80 mg である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 1】

誘導投与量が約 80 mg である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

治療投与量が約 40 mg である、請求項 1 9 に記載の方法。

30

【請求項 2 3】

治療投与量が誘導投与量後約 2 週間投与される、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

TNF 阻害剤が皮下投与される、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

TNF 阻害剤が、メトトレキサートと組み合わせて投与される、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

メトトレキサートが約 2.5 mg から 30 mg の投与量で投与される、請求項 2 5 に記載の方法。

40

【請求項 2 7】

TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるように TNF 阻害剤の少なくとも 1 回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、及び
続いて、治療のために、TNF 阻害剤の少なくとも 1 回の治療投与量を治療期内に前記対象に投与すること
を含む、クローン病を治療するための複数可変投与方法。

【請求項 2 8】

TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるように TNF 阻害剤の少なくとも 1 回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、及び

50

続いて、治療のために、TNF 阻害剤の少なくとも1回の治療投与量を治療期前に前記対象に投与することを含む、乾せを治療するための複数可変投与方法。

【請求項29】

TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるようにTNF 阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、及び

続いて、治療のために、TNF 阻害剤の少なくとも1回の治療投与量を治療期前に前記対象に投与することを含む、乾せん性関節炎と合併した乾せを治療するための複数可変投与方法。

【請求項30】

TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるようにTNF 阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、及び

続いて、治療のために、TNF 阻害剤の少なくとも1回の治療投与量を治療期前に前記対象に投与することを含む、クローン病の寛解をもたらす複数可変投与方法。

【請求項31】

TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるようにTNF 阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、及び

続いて、治療のために、TNF 阻害剤の少なくとも1回の治療投与量を治療期前に前記対象に投与することを含む、乾せんプラークを減少させる複数可変投与方法。

【請求項32】

TNF 阻害剤がヒトTNF 抗体又はその抗原結合性フラグメントである、請求項27から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

抗体が、共に表面プラズモン共鳴によって測定して 1×10^{-8} M以下の K_d 及び $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離し、及び標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞傷害性を 1×10^{-7} M以下の IC_{50} で中和する単離ヒト抗体又はその抗原結合部である、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

抗体が以下の諸特性、すなわち、

a) 表面プラズモン共鳴によって測定して $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離し、

b) 配列番号3の、あるいは位置1、4、5、7若しくは8における単一のアラニン置換によって、又は位置1、3、4、6、7、8及び/又は9における1から5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号3から改変されたアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3ドメインを有し、

c) 配列番号4の、あるいは位置2、3、4、5、6、8、9、10若しくは11における単一のアラニン置換によって、又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/又は12における1から5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号4から改変されたアミノ酸配列を含む重鎖CDR3ドメインを有する、を有する、請求項32に記載の方法。

【請求項35】

抗体が、配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)と配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)とを有する、請求項32に記載の方法。

【請求項36】

抗体がD2E7である、請求項32に記載の方法。

【請求項37】

TNF 阻害剤がエタネルセプト又はインフリキシマブである、請求項27から31のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 38】

しきい値レベルが、対象のクローン病活動性指数 (CDAI) スコアの低下によって求められる、請求項 27 又は請求項 30 に記載の方法。

【請求項 39】

しきい値レベルが、乾せんブランクの減少、対象の乾せん面積重症度指数 (Psoriatic Area Severity Index) (PASI) の改善及び対象の医師の包括的評価 (Physician's Global Assessment) (PGA) スコアの改善からなる群から選択される治療効果として求められる、請求項 28 又は 29 に記載の方法。

【請求項 40】

治療投与量が誘導投与量の約 40 から 60 % である、請求項 27 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

誘導投与量が約 20 から約 200 mg である、請求項 27 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

誘導投与量が約 80 から約 160 mg である、請求項 27 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

治療投与量が約 20 から約 120 mg である、請求項 27 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

治療投与量が約 40 から約 80 mg である、請求項 27 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

誘導投与量が約 160 mg である、請求項 27 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

治療投与量が約 80 mg である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

誘導投与量が約 80 mg である、請求項 27 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

治療投与量が約 40 mg である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

治療投与量が誘導投与量後 2 週間投与される、請求項 25 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

TNF 阻害剤が皮下投与される、請求項 27 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

TNF 阻害剤が、メトトレキセートと組み合わせて投与される、請求項 27 から 50 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

メトトレキセートが約 2.5 mg から 30 mg の投与量で投与される、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるように D2E7 の少なくとも 1 回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、及び

続いて、治療のために、D2E7 の少なくとも 1 回の治療投与量を治療期内に前記対象に投与すること

を含む、クローン病の寛解をもたらす複数可変投与方法。

【請求項 54】

10

20

30

40

50

T N F 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるように D 2 E 7 の少なくとも 1 回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、及び

続いて、治療のために、D 2 E 7 の少なくとも 1 回の治療投与量を治療期内に前記対象に投与することを含む、乾せんブランクを減少させる複数可変投与方法。

【請求項 5 5】

治療投与量が誘導投与量の 4 0 から 6 0 % である、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

誘導投与量が約 2 0 から約 2 0 0 m g である、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 7】

誘導投与量が約 8 0 から約 1 6 0 m g である、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 8】

治療投与量が約 2 0 から約 1 2 0 m g である、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 9】

治療投与量が約 4 0 から約 8 0 m g である、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 0】

誘導投与量が約 1 6 0 m g である、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 1】

治療投与量が約 8 0 m g である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

誘導投与量が約 8 0 m g である、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 3】

治療投与量が約 4 0 m g である、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

D 2 E 7 がメトトレキセートと組み合わせて投与される、請求項 5 3 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

メトトレキセートが約 2 . 5 m g から 3 0 m g の投与量で投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

治療投与量が誘導投与量後約 2 週間投与される、請求項 5 3 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 7】

D 2 E 7 が皮下投与される、請求項 5 3 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

a) T N F 阻害剤の誘導投与量を含む少なくとも 1 個のコンテナ、
b) 治療投与量 T N F 阻害剤を含む少なくとも 1 個のコンテナ、及び
c) 誘導期内の誘導投与量及び治療期内の T N F 阻害剤の治療投与量の投与の説明書を含む、T N F 活性が有害である障害の治療用キット。

【請求項 6 9】

誘導期内の誘導投与量の投与の説明書が同梱された、T N F 阻害剤の誘導投与量を含む少なくとも 1 個のコンテナを含む、T N F 活性が有害である障害の治療用キット。

【請求項 7 0】

治療期内の治療投与量の投与の説明書が同梱された、T N F 阻害剤の治療投与量を含む少なくとも 1 個のコンテナを含む、T N F 活性が有害である障害の治療用キット。

【請求項 7 1】

障害が、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾せん性関節炎と合併した乾せん及び乾せんからなる群から選択される、請求項 6 8 から 7 0 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 7 2】

T N F 阻害剤がヒト T N F 抗体又はその抗原結合性フラグメントである、請求項 6

10

20

30

40

50

8 から 70 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 73】

抗体が、共に表面プラズモン共鳴によって測定して 1×10^{-8} M 以下の K_d 及び $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒト TNF から解離し、及び標準インビトロ L929 アッセイにおいてヒト TNF 細胞傷害性を 1×10^{-7} M 以下の IC_{50} で中和する単離ヒト抗体又はその抗原結合部である、請求項 72 に記載のキット。

【請求項 74】

抗体が以下の諸特性、すなわち、

a) 表面プラズモン共鳴によって測定して $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒト TNF から解離し、

b) 配列番号 3 の、あるいは位置 1、4、5、7 若しくは 8 における単一のアラニン置換によって、又は位置 1、3、4、6、7、8 及び / 又は 9 における 1 から 5 個の保存的アミノ酸置換によって配列番号 3 から改変されたアミノ酸配列を含む軽鎖 CDR3 ドメインを有し、

c) 配列番号 4 の、あるいは位置 2、3、4、5、6、8、9、10 若しくは 11 における単一のアラニン置換によって、又は位置 2、3、4、5、6、8、9、10、11 及び / 又は 12 における 1 から 5 個の保存的アミノ酸置換によって配列番号 4 から改変されたアミノ酸配列を含む重鎖 CDR3 ドメインを有する、

請求項 72 に記載のキット。

【請求項 75】

抗体が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (LCVR) と配列番号 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (HCVR) とを有する、請求項 72 に記載のキット。

【請求項 76】

抗体が D2E7 である、請求項 72 に記載のキット。

【請求項 77】

TNF 阻害剤がエタネルセプト又はインフリキシマブである、請求項 68 から 70 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 78】

治療投与量が誘導投与量の約 40 から 60 % である、請求項 68 及び 71 から 77 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 79】

誘導投与量が約 20 から約 200 mg である、請求項 68 又は 71 から 77 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 80】

誘導投与量が約 80 から約 160 mg である、請求項 68 又は 71 から 77 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 81】

治療投与量が約 20 から約 120 mg である、請求項 68、70 又は 72 から 77 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 82】

治療投与量が約 40 から約 80 mg である、請求項 68、70 又は 72 から 77 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 83】

誘導投与量が約 160 mg である、請求項 68 又は 71 から 77 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 84】

治療投与量が約 80 mg である、請求項 83 に記載のキット。

【請求項 85】

誘導投与量が約 80 mg である、請求項 68 又は 71 から 77 のいずれか一項に記載のキット。

10

20

30

40

50

【請求項 86】

治療投与量が約 40 mg である、請求項 85 に記載のキット。

【請求項 87】

コンテナが、あらかじめ充填されたシリンジである、請求項 68 から 86 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 88】

TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるように、D2E7 の約 80 から約 160 mg の少なくとも 1 回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、及び

続いて、治療のために、D2E7 の約 40 から約 80 mg の少なくとも 1 回の治療投与量を治療期内に前記対象に投与することを含む、クローン病の寛解をもたらす複数可変投与方法。

10

【請求項 89】

TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるように、D2E7 の約 80 から約 160 mg の少なくとも 1 回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること、及び

続いて、治療のために、D2E7 の約 40 から約 80 mg の少なくとも 1 回の治療投与量を治療期内に前記対象に投与することを含む、乾せんブランクを減少させる複数可変投与方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2004年4月9日に出願された米国仮出願第60/561,139号、2004年4月12日に提出された米国仮出願第60/561,710号及び2004年5月7日に提出された米国仮出願第60/569,100号の利益を主張するものである。これらの特許出願の各々の内容全体を参照により本明細書に組込む。

【0002】

本願は米国特許第6,090,382号、同6,258,562号及び同6,509,015号に係る。また、本願は、2001年3月7日に提出された米国特許出願第09/801,185号、2002年11月22日に提出された米国特許出願第10/302,356号、2002年6月5日に提出された米国特許出願第10/163657号、2002年4月26日に提出された米国特許出願第10/133715号、2002年8月16日に提出された米国特許出願第10/222140号、2003年10月24日に提出された米国特許出願第10/693233号、2003年7月18日に提出された米国特許出願第10/622932号、2003年7月18日に提出された米国特許出願第10/623039号、2003年7月18日に提出された米国特許出願第10/623076号、2003年7月18日に提出された米国特許出願第10/623065号、2003年に7月18日出願された米国特許出願第10/622928号、2003年7月18日に提出された米国特許出願第10/623075号、2003年7月18日に提出された米国特許出願第10/623035号、2003年7月18日に提出された米国特許出願第10/622683号、2003年7月18日に提出された米国特許出願第10/622205号、2003年7月18日に提出された米国特許出願第10/622210号、2003年7月18日に提出された米国特許出願第10/623318号及び2003年4月24日に提出された米国特許出願第10/422287号にも関係する。これらの特許及び特許出願の各々の内容全体を参照により本明細書に組込む。

30

40

【背景技術】

【0003】

インターロイキン-1(IL-1)、腫瘍壊死因子(TNF)などのサイトカインは、炎症プロセスの媒介物質として特定された、単球、マクロファージなどのさまざまな細

50

胞によって産生される分子である。TNFを含めたサイトカインは、傷害又は感染によって生じる炎症反応の強度及び期間を調節する。高レベルのTNFは、病的炎症において重要な役割を果たす。(TNF)とも称されるTNFは、敗血症、感染症、自己免疫疾患、移植拒絶及び移植片対宿主疾患を含めて、さまざまなヒト疾患及び障害の病態生理に関係している(例えば、Moeller et al. (1990) Cytokine 2 : 162、Moeller他の米国特許第5,231,024号、Moeller, A.他の欧州特許公報第260 610号B1、Vasilli (1992) Annu. Rev. Immunol. 10 : 411、Tracey and Cerami (1994) Annu. Rev. Med. 45 : 491を参照されたい。)

【0004】

TNFは乾せんと関係がある。TNF誘導タンパク質の発現、及び無関係な皮膚を除いた乾せんプラーク中の活性Tリンパ球の存在は、疾患原因にそれらが関与していることを示唆している。乾せんには、皮膚の徴候によって、プラーク乾せん、滴状乾せん、紅皮症乾せん、汎発性膿ほう性乾せん、限局性膿ほう性乾せんなどいくつかのタイプがある。しかし、プラーク乾せんが最も一般的なタイプである。乾せんの治療は、疾患の程度によって決まる。局所的コルチコステロイドは、軽度から中度の限局性症例に一般に使用される。角質溶解剤及びコールタールも局所的薬物療法に使用され、光線療法はより広汎性の疾患に一般に使用される。メトトレキサートシクロスポリン、合成レチノイドなどの他の全身的治療は有効であるが、累積的な毒性作用の恐れがあるので、順繰りに投与されることが多い。

【0005】

TNFはクローン病にも関係する。クローン病は、臨床、内視鏡検査、X線撮影及び組織学の各判定基準に基づいて診断される。クローン病の治療は困難である。治療は、疾患の場所、程度及び重症度に基づく。現行の化合物及び投薬計画は炎症プロセスを完全には軽減せず、かなりの副作用がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第6,090,382号

【特許文献1】米国特許第6,258,562号

【特許文献1】米国特許第6,509,015号

【特許文献1】米国特許第5,231,024号

【特許文献1】欧州特許公報第260 610号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Vasilli (1992) Annu. Rev. Immunol. 10 : 411

【非特許文献2】Tracey and Cerami (1994) Annu. Rev. Med. 45 : 491

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

TNF活性が有害であるTNF関連障害を安全かつ有効に治療することが求められている。本発明は、TNF活性が有害であるTNF関連障害の治療を改善するための複数可変投与方法を含む。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、TNF阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるようにTNF阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること及び続いて、治療のために、TNF阻害剤の少なくとも1回の治療投与量を治療期内に対象に投与する

10

20

30

40

50

ことを含む、TNF 活性が有害である障害を治療するための複数可変投与方法を記述する。

【0010】

本発明は、TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるようにTNF 阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること及び続いて、治療のために、TNF 阻害剤の少なくとも1回の治療投与量を治療期内に対象に投与することを含む、クローン病を治療するための複数可変投与方法も記述する。本発明の複数可変投与方法は、潰瘍性大腸炎又は乾せんの治療にも使用することができる。別の実施形態においては、本発明の複数可変投与方法を乾せん性関節炎と合併した乾せんの治療に使用する。

10

【0011】

本発明は、TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるようにTNF 阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること及び続いて、治療のために、TNF 阻害剤の少なくとも1回の治療投与量を治療期内に対象に投与することを含む、クローン病の寛解をもたらす複数可変投与方法を含む。

【0012】

さらに別の実施形態においては、本発明は、TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるようにTNF 阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること及び続いて、治療のために、TNF 阻害剤の少なくとも1回の治療投与量を治療期内に対象に投与することを含む、乾せんブランクを減少させる複数可変投与方法を含む。

20

【0013】

一実施形態においては、TNF 阻害剤はエタネルセプト又はインフリキシマブである。

【0014】

本発明の一実施形態においては、TNF 阻害剤はTNF 抗体又はその抗原結合性フラグメントである。本発明の別の実施形態においては、TNF 阻害剤はヒトTNF 抗体又はその抗原結合性フラグメントである。一実施形態においては、抗体は、表面プラズモン共鳴によって測定して 1×10^{-8} M以下の K_d 及び 1×10^{-3} s⁻¹以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離する単離ヒト抗体又はその抗原結合部であって、標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞傷害性を 1×10^{-7} M以下のIC₅₀で中和する単離ヒト抗体又はその抗原結合部である。別の実施形態においては、抗体は、以下の諸特性、すなわち、

30

a) 表面プラズモン共鳴によって測定して 1×10^{-3} s⁻¹以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離し、

b) 配列番号3のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3ドメイン、位置1、4、5、7若しくは8における単一のアラニン置換によって配列番号3から改変された軽鎖CDR3ドメイン、又は位置1、3、4、6、7、8及び/又は9における1から5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号3から改変された軽鎖CDR3ドメインを有し、

c) 配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3ドメイン、位置2、3、4、5、6、8、9、10若しくは11における単一のアラニン置換によって配列番号4から改変された重鎖CDR3ドメイン、又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/又は12における1から5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号4から改変された重鎖CDR3ドメインを有する。

40

【0015】

さらに別の実施形態においては、抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)と配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)とを有する。さらに別の実施形態においては、抗体はD2E7である。

【0016】

本発明の方法は、自己免疫疾患、感染症、移植拒絶又は移植片対宿主疾患、悪性腫瘍

50

、肺疾患、腸疾患、心疾患、敗血症、脊椎関節症、代謝障害、貧血、とう痛、肝疾患、皮膚疾患、爪の障害及び血管炎からなる群から選択されるTNF 関連障害の治療に使用することができる。一実施形態においては、自己免疫異常は、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、痛風性関節炎、アレルギー、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、自己免疫性ブドウ膜炎及びネフローゼ症候群からなる群から選択される。別の実施形態においては、TNF 関連障害は、炎症性骨障害、骨吸収疾患、アルコール性肝炎、ウイルス性肝炎、劇症肝炎、凝固障害、火傷、再かん流傷害、ケロイド形成、はん痕組織形成、発熱、歯周病、肥満及び放射毒性からなる群から選択される。さらに別の実施形態においては、TNF 関連障害は、ベーチェット病、強直性脊椎炎、ぜん息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性肺線維症（IPF）、再狭窄、糖尿病、貧血、とう痛、クローン病関連障害、若年性関節リウマチ（JRA）、C型肝炎ウイルス感染症、乾せん性関節炎及び慢性ブランク乾せんからなる群から選択される。

10

【0017】

本発明の一実施形態においては、TNF 関連障害はクローン病である。別の実施形態においては、障害は潰瘍性大腸炎である。さらに別の実施形態においては、障害は乾せんである。さらに別の実施形態においては、障害は乾せん性関節炎（PsA）と合併した乾せんである。さらに別の実施形態においては、TNF 関連障害はリウマチ様関節炎である。

【0018】

一実施形態においては、治療投与量は誘導投与量の40から60%である。

20

【0019】

一実施形態においては、本発明の複数可変投薬計画に使用する誘導投与量は約20から200mgである。別の実施形態においては、誘導投与量は約80から160mgである。

【0020】

一実施形態においては、本発明の複数可変投薬計画に使用する治療投与量は約20から120mgである。別の実施形態においては、治療投与量は約40から80mgである。

【0021】

本発明の一実施形態においては、誘導投与量は約160mgである。別の実施形態においては、治療投与量は約80mgである。

30

【0022】

本発明の一実施形態においては、誘導投与量は約80mgである。さらに別の実施形態においては、治療投与量は約40mgである。

【0023】

一実施形態においては、本発明の複数可変投薬計画に使用する誘導投与量は20から200mgである。別の実施形態においては、誘導投与量は80から160mgである。一実施形態においては、本発明の複数可変投薬計画に使用する治療投与量は20から120mgである。別の実施形態においては、治療投与量は40から80mgである。

【0024】

本発明のさらに別の実施形態においては、誘導投与量は160mgである。さらに別の実施形態においては、治療投与量は80mgである。

40

【0025】

本発明の一実施形態においては、誘導投与量は80mgである。さらに別の実施形態においては、治療投与量は40mgである。

【0026】

一実施形態においては、治療投与量は誘導投与量後約2週間投与される。

【0027】

一実施形態においては、TNF 阻害剤は皮下投与される。別の実施形態においては、TNF 阻害剤はメトトレキセートと組み合わせて投与される。メトトレキセートは、例えば、2.5mgから30mgの投与量で投与することができる。

50

【0028】

一実施形態においては、クローン病治療の複数回投与方法のしきい値レベルは、対象のクローン病活動性指数（CDAI）スコアの減少によって求められる。

【0029】

一実施形態においては、乾せん治療の複数回投与方法のしきい値レベルは、乾せんブラークの減少、対象の乾せん面積重症度指数（PASI）の改善及び対象の医師の包括的評価（PGA）スコアの改善からなる群から選択される治療効果として求められる。

【0030】

本発明は、TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるようにD2E7の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること及び続いて、治療のために、D2E7の少なくとも1回の治療投与量を治療期内に対象に投与することを含む、クローン病の寛解をもたらす複数可変投与方法を記述する。

10

【0031】

別の実施形態においては、本発明は、TNF 阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるようにD2E7の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること及び続いて、治療のために、D2E7の少なくとも1回の治療投与量を治療期内に対象に投与することを含む、乾せんブラークを減少させる複数可変投与方法を含む。

【0032】

本発明は、

a) TNF 阻害剤の誘導投与量を含む少なくとも1個のコンテナと、

b) 治療投与量TNF 阻害剤を含む少なくとも1個のコンテナと、

c) 誘導期内の誘導投与量及び治療期内のTNF 阻害剤の治療投与量の投与の説明書と

20

を含む、TNF 活性が有害である障害の治療用キットを提供する。

【0033】

本発明は、誘導期内の誘導投与量の投与の説明書が同梱された、TNF 阻害剤の誘導投与量を含む少なくとも1個のコンテナを含む、TNF 活性が有害である障害の治療用キットも記述する。

【0034】

本発明は、治療期内の治療投与量の投与の説明書が同梱された、TNF 阻害剤の治療投与量を含む少なくとも1個のコンテナを含む、TNF 活性が有害である障害の治療用キットも記述する。

30

【0035】

本発明の一実施形態においては、キットを、自己免疫疾患、感染症、移植拒絶又は移植片対宿主疾患、悪性腫瘍、肺疾患、腸疾患、心疾患、敗血症、脊椎関節症、代謝障害、貧血、とう痛、肝疾患、皮膚疾患、爪の障害及び血管炎からなる群から選択される障害の治療に使用する。一実施形態においては、自己免疫異常は、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、痛風性関節炎、アレルギー、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、自己免疫性ブドウ膜炎及びネフローゼ症候群からなる群から選択される。さらに別の実施形態においては、TNF 関連障害は、ベーチェット病、強直性脊椎炎、ぜん息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性肺線維症（IPF）、再狭窄、糖尿病、貧血、とう痛、クローン病関連障害、若年性関節リウマチ（JRA）、C型肝炎ウイルス感染症、乾せん性関節炎及び慢性ブラーク乾せんからなる群から選択される。

40

【0036】

本発明の一実施形態においては、キットを、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾せん性関節炎と合併した乾せん及び乾せんからなる群から選択される障害の治療に使用する。

【0037】

別の実施形態においては、キット中のTNF 阻害剤はTNF 抗体又はその抗原結合性フラグメントである。一実施形態においては、抗体は、表面プラズモン共鳴によって測定して 1×10^{-8} M以下の K_d 及び 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒト

50

TNF から解離する単離ヒト抗体又はその抗原結合部であって、標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞傷害性を 1×10^{-7} M以下のIC₅₀で中和する単離ヒト抗体又はその抗原結合部である。別の実施形態においては、抗体は以下の諸特性、すなわち、

a) 表面プラズモン共鳴によって測定して $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下のK_{off}速度定数でヒトTNF から解離し、

b) 配列番号3のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3ドメイン、位置1、4、5、7若しくは8における単一のアラニン置換によって配列番号3から改変された軽鎖CDR3ドメイン、又は位置1、3、4、6、7、8及び/又は9における1から5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号3から改変された軽鎖CDR3ドメインを有し、

c) 配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3ドメイン、位置2、3、4、5、6、8、9、10若しくは11における単一のアラニン置換によって配列番号4から改変された重鎖CDR3ドメイン、又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/又は12における1から5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号4から改変された重鎖CDR3ドメインを有する。

【0038】

さらに別の実施形態においては、抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)と配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)とを有する。さらに別の実施形態においては、抗体はD2E7である。

【0039】

一実施形態においては、本発明のキットのTNF 阻害剤はエタネルセプト又はインフリキシマブである。

【0040】

一実施形態においては、キットにおいて提供される治療投与量は誘導投与量の40から60%である。

【0041】

一実施形態においては、キットにおいて提供される誘導投与量は約20から200mgである。別の実施形態においては、キットにおいて提供される誘導投与量は80から160mgである。

【0042】

一実施形態においては、キットにおいて提供される治療投与量は約20から120mgである。別の実施形態においては、キットにおいて提供される治療投与量は約40から80mgである。

【0043】

一実施形態においては、本発明のキットにおいて提供される誘導投与量は約160mgである。別の実施形態においては、治療投与量は約80mgである。さらに別の実施形態においては、誘導投与量は約80mgである。さらに別の実施形態においては、治療投与量は約40mgである。

【0044】

一実施形態においては、本発明のキットにおいて提供される誘導投与量は160mgである。別の実施形態においては、治療投与量は80mgである。さらに別の実施形態においては、誘導投与量は80mgである。さらに別の実施形態においては、治療投与量は40mgである。

【0045】

さらに別の実施形態においては、コンテナは、あらかじめ充填されたシリンジである。さらに別の実施形態においては、キットは、治療投与量を誘導投与量後2週間投与する説明書を含む。

【0046】

本発明は、障害が治療されるように、TNF 阻害剤の単回投与量をそれを必要とする対象に投与することを含む、TNF 活性が有害である障害を治療する方法も提供する。

10

20

30

40

50

一実施形態においては、TNF 阻害剤は抗TNF 抗体又はその抗原結合部である。別の実施形態においては、TNF 阻害剤は、例えばヒト抗体又はその抗原結合部を含めて、ヒト抗TNF 抗体又はその抗原結合部であり、表面プラズモン共鳴によって測定して $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ 以下の K_d 及び $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離し、標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞傷害性を $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 以下の IC_{50} で中和する。一実施形態においては、ヒト抗体又はその抗原結合部は、 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離する。別の実施形態においては、ヒト抗体又はその抗原結合部は、 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離する。さらに別の実施形態においては、ヒト抗体又はその抗原結合部は、標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞傷害性を $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ 以下の IC_{50} で中和する。さらに別の実施形態においては、ヒト抗体又はその抗原結合部は、標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞傷害性を $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ 以下の IC_{50} で中和する。さらに別の実施形態においては、ヒト抗体又はその抗原結合部は、標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF 細胞傷害性を $1 \times 10^{-10} \text{ M}$ 以下の IC_{50} で中和する。ヒト抗体又はその抗原結合部は、組換え抗体又はその組換え抗原結合部とすることもできる。一実施形態においては、ヒト抗体又はその抗原結合部はD2E7である。別の実施形態においては、単回投与量は約80mg、40mg及び20mgからなる群から選択される。さらに別の実施形態においては、投与は皮下注射による。本発明の一実施形態においては、TNF 関連障害はクローン病である。別の実施形態においては、障害は潰瘍性大腸炎である。さらに別の実施形態においては、障害は乾せんである。さらに別の実施形態においては、障害は乾せん性関節炎(PsA)と合併した乾せんである。さらに別の実施形態においては、TNF 関連障害はリウマチ様関節炎である。

【図面の簡単な説明】

【0047】

【図1】複数可変投薬計画によってクローン病が寛解した(CDAI < 150)患者の経時的割合を示す結果である。

【図2】複数可変投薬計画を受けたクローン病患者の平均CDAIスコアの経時的減少を示すグラフである。

【図3A】複数可変投与治療を受けたクローン病患者における寛解及び臨床反応を示すグラフである。図3Aは、4週間で70ポイントのCDAI減少を示した患者の割合を示すグラフである。p値はプラセボ群との比較である。図3Bは、CDAI減少が70である患者の経時的割合を示すグラフである。* p = 0.015対プラセボ及び** p = 0.008対プラセボ。

【図3B】複数可変投与治療を受けたクローン病患者における寛解及び臨床反応を示すグラフである。図3Aは、4週間で70ポイントのCDAI減少を示した患者の割合を示すグラフである。p値はプラセボ群との比較である。図3Bは、CDAI減少が70である患者の経時的割合を示すグラフである。* p = 0.015対プラセボ及び** p = 0.008対プラセボ。

【図4A】複数可変投与治療を受けたクローン病患者における寛解及び臨床反応を示すグラフである。図4Aは、4週間で100ポイントのCDAI減少を示した患者の割合を示すグラフである(p値はプラセボ群との比較である。)。図4Bは、CDAI減少が100である患者の経時的割合を示すグラフである。* p = 0.002対プラセボ。

【図4B】複数可変投与治療を受けたクローン病患者における寛解及び臨床反応を示すグラフである。図4Aは、4週間で100ポイントのCDAI減少を示した患者の割合を示すグラフである(p値はプラセボ群との比較である。)。図4Bは、CDAI減少が100である患者の経時的割合を示すグラフである。* p = 0.002対プラセボ。

【図5】複数可変治療を受けたクローン病患者とプラセボのCRP中央値レベルを示す結果である。

【図6】4週間のIBDQスコアによって測定した、クローン病治療における複数可変投

薬計画の有効性を示す結果である（p値はプラセボ群との比較である。）。

【図7】各複数可変D2E7投与及びプラセボによる治療後第12週にPASI50/75/90応答を示す乾せん患者の割合を示すグラフである。

【図8】12週間の治療による平均PASI（乾せん面積及び重症度指数）百分率の改善結果である（eow = 隔週；* = p < 0.001対プラセボ）。

【図9】乾せん及びPsA患者の第12週及び第24週の有効性反応の比較グラフである。

【図10】PsAでない乾せん患者の第12週及び第24週の有効性反応の比較グラフである。

【発明を実施するための形態】

10

【0048】

I. 定義

本発明をより容易に理解することができるように、いくつかの用語をまず定義する。

【0049】

本明細書では（hTNF又は単にhTNFと略記する）「ヒトTNF」という用語は、17kDの分泌形態及び26kDの膜結合形態として存在するヒトサイトカインを指すものとする。このヒトサイトカインの生物活性形態は、非共有結合17kD分子の3量体で構成される。hTNFの構造は、例えば、Pennica, D., et al. (1984) Nature 312: 724-729、Davis, J.M., et al. (1987) Biochemistry 26: 1322-1326及びJones, E.Y., et al. (1989) Nature 338: 225-228にさらに詳細に記載されている。ヒトTNFという用語は、組換えヒトTNF（rhTNF）を含むものとする。組換えヒトTNFは、標準組換え発現方法によって調製することができ、又は市販品（R&D Systems, Catalog No. 210-TA, Minneapolis, MN）を購入することができる。TNFはTNFとも表される。

20

【0050】

「TNF阻害剤」という用語は、TNF活性を妨害する薬剤を含む。TNF阻害剤の例としては、エタネルセプト（エンブレル（登録商標）、Amgen）、インフリキシマブ（レミケード（登録商標）、Johnson and Johnson）、ヒト抗TNFモノクローナル抗体（D2E7/HUMIRA（登録商標）、Abbott Laboratories）、CDP 571（Celltech）及びCDP 870（Celltech）、並びにTNF活性が有害である障害に罹った対象又は罹る恐れのある対象に投与したときに障害が治療されるようにTNF活性を抑制する他の化合物が挙げられる。この用語は、本明細書に記載した抗TNFヒト抗体及び抗体部分並びに参照により本明細書に組込む、米国特許第6,090,382号、同6,258,562号、同6,509,015号、米国特許出願第09/801185号及び同10/302356号に記載された抗TNFヒト抗体及び抗体部分の各々も含む。

30

【0051】

本明細書では「抗体」という用語は、ジスルフィド結合によって相互に連結された4本のポリペプチド鎖、すなわち2本の重（H）鎖と2本の軽（L）鎖とからなる免疫グロブリン分子を指すものとする。各重鎖は、（HCVR又はVHと略記する）重鎖可変領域と重鎖定常領域からなる。重鎖定常領域は3個のドメイン、すなわちCH1、CH2及びCH3からなる。各軽鎖は、（LCVR又はVLと略記する）軽鎖可変領域と軽鎖定常領域からなる。軽鎖定常領域は1個のドメインCLからなる。VH及びVL領域は、枠組み領域（FR）と称されるより保存的である領域が散在する、相補性決定領域（CDR）と称される超可変性領域にさらに細分することができる。各VH及びVLは、アミノ末端からカルボキシ末端に以下の順序、すなわちFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4の順序で整列する3個のCDRと4個のFRで構成される。本発明の抗体は、各々を参照によりその全体を本明細書に組込む、米国特許第6,090,382号

40

50

、同6, 258, 562号及び同6, 509, 015号並びに米国特許出願第09/801185号及び同10/302356号にさらに詳細に記載されている。

【0052】

本明細書では、抗体の「抗原結合部」（又は単に「抗体部分」）という用語は、抗原（例えば、hTNF）に特異的に結合する能力を保持する1個以上の抗体断片を指す。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片によって発揮され得ることが示された。抗体の「抗原結合部」という用語に包含される結合断片の例としては、(i) Fab断片、すなわちVL、VH、CL及びCH1ドメインからなる一価の断片、(ii) F(ab')₂断片、ヒンジ領域においてジスルフィド架橋によって連結された2個のFab断片を含む二価の断片、(iii) VHとCH1ドメインからなるFd断片、(iv) 抗体の単一の腕のVLとVHドメインからなるFv断片、(v) VHドメインからなるdAb断片(Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546)及び(vi) 単離された相補性決定領域(CDR)が挙げられる。また、Fv断片の2個のドメインVLとVHは別々の遺伝子によってコードされるが、VLとVHは、VL領域とVH領域が1対になって一価の分子を形成する単一タンパク質鎖(単鎖Fv(scFv))として知られる。例えば、Bird et al. (1988) Science 242: 423-426及びHouston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883を参照されたい。)として生成させることができる合成リンカーを用いて組換え方法によって連結することができる。かかる単鎖抗体も、抗体の「抗原結合部」という用語に包含されるものとする。二重特異性抗体などの単鎖抗体の他の形態も包含される。二重特異性抗体は二価の二重特異的な抗体であり、VHドメインとVLドメインが単一のポリペプチド鎖上で発現されるが、短すぎて同じ鎖上の2個のドメインの対形成が不可能であるリンカーを用いることによって、これらのドメインを別の鎖の相補的ドメインと対形成させ、2個の抗原結合部位を生成させる(例えば、Holliger, P., et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448; Poljak, R. J., et al. (1994) Structure 2: 1121-1123を参照されたい。)。本発明の抗体部分は、各々を参照によりその全体を本明細書に組込む、米国特許第6,090,382号、同6,258,562号、同6,509,015号並びに米国特許出願第09/801185号及び同10/302356号にさらに詳細に記載されている。

10

20

30

【0053】

結合断片は、組換えDNA技術によって又は完全な免疫グロブリンの酵素若しくは化学切断によって生成される。結合断片としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fabc、Fv、単鎖、単鎖抗体などが挙げられる。「二重特異的」又は「二機能性」免疫グロブリン又は抗体以外は、免疫グロブリン又は抗体はその結合部位の各々が同一であると理解される。「二重特異的」又は「二機能性抗体」は、2個の異なる重鎖/軽鎖対と2個の異なる結合部位とを有する人工ハイブリッド抗体である。二重特異的抗体は、ハイブリドーマの融合又はFab'断片の連結を含めてさまざまな方法によって作製することができる。例えば、Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321 (1990); Kostelny et al., J. Immunol. 148, 1547-1553 (1992)を参照されたい。

40

【0054】

本明細書では「保存的アミノ酸置換」は、1個のアミノ酸残基が、類似の側鎖を有する別のアミノ酸残基で置換されるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基ファミリーは、塩基性側鎖(例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、ベータ分枝側鎖(例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン)及び芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を含めて、

50

当分野で定義されている。

【0055】

本明細書では「ヒト抗体」という用語は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の可変領域及び定常領域を有する抗体を含むものとする。本発明のヒト抗体は、例えばCDR中及び特にCDR3中に、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基を含むことができる（例えば、インビトロでの無作為若しくは部位特異的変異誘発によって、又はインビボでの体細胞変異によって、導入される変異。）。しかし、本明細書では「ヒト抗体」という用語は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖系列に由来するCDR配列がヒト枠組み配列上に接合された抗体は含まないものとする。

【0056】

本明細書では「組換えヒト抗体」という用語は、（以下に詳細を記述する）宿主細胞に形質移入された組換え発現ベクターを用いて発現される抗体、（以下に詳細を記述する）組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリから単離された抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子を導入したトランスジェニック動物（例えば、マウス）から単離された抗体（例えば、Taylor, L. D. et al. (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287を参照されたい。）、他のDNA配列へのヒト免疫グロブリン遺伝子配列のスプライシングを含む任意の他の手段によって調製され、発現され、作製され又は単離された抗体など、組換え手段によって調製され、発現され、作製され又は単離されたすべてのヒト抗体を含むものとする。かかる組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の可変及び定常領域を有する。しかし、ある実施形態においては、かかる組換えヒト抗体は、インビトロでの変異誘発（又はヒトIg配列を導入したトランスジェニック動物を使用するときには、インビボでの体細胞変異誘発）を受け、したがって組換え抗体のVH及びVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VH及びVL配列に由来し、関係するものの、インビボでのヒト抗体生殖系列レパートリーに天然には存在し得ない配列である。

【0057】

本明細書では「単離抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指すものとする（例えば、hTNFに特異的に結合する単離抗体は、hTNF以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない。）。しかし、hTNFに特異的に結合する単離抗体は、（さらに詳細に以下で考察する）他の種由来のTNF分子などの他の抗原に対して交差反応性を有することができる。さらに、単離抗体は、他の細胞物質及び/又は化学物質を実質的に含まない場合もある。

【0058】

本明細書では「中和抗体」（又は「hTNF活性を中和した抗体」）は、hTNFと結合することによってhTNFの生物活性を抑制する抗体を指すものとする。このhTNFの生物活性の抑制は、hTNF誘導細胞傷害性（インビトロ又はインビボ）、hTNF誘導細胞活性化、hTNF受容体へのhTNFの結合など、hTNF生物活性の1つ以上の指標を測定することによって評価することができる。これらのhTNF生物活性指標は、当分野で公知のいくつかの標準インビトロ又はインビボアッセイの1つ以上によって評価することができる（米国特許第6,090,382号を参照されたい。）。抗体のhTNF活性中和能力は、L929細胞のhTNF誘導細胞傷害性の阻害によって評価されることが好ましい。hTNF活性の追加のパラメータ又は代替りのパラメータとして、HUVEC上でのELAM-1のhTNF誘導発現を阻害する抗体の能力をhTNF誘導細胞活性化の尺度として評価することができる。

【0059】

本明細書では「表面プラズモン共鳴」という用語は、例えばBIAcoreシステム（Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden及びPiscataway, NJ）を用いて、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化を検出することによって、実時間での生体分子特異的相互作用の分析を可能にする光学現象を指す。さらに詳細な説明は、米国特許第6,258,562号の実施例1及び

10

20

30

40

50

Joensson et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19; Joensson et al. (1991) Biotechniques 11:620-627; Johnson et al. (1995) J Mol. Recognit. 8:125及びJohnson et al. (1991) Anal. Biochem. 198:268を参照されたい。

【0060】

本明細書では「 K_{off} 」という用語は、抗体/抗原複合体からの抗体の解離の off 速度定数を指すものとする。

【0061】

本明細書では「 K_d 」という用語は、特定の抗体-抗原相互作用の解離定数を指すものとする。

10

【0062】

本明細書では「 IC_{50} 」という用語は、目的とする生物学的エンドポイントを阻害するのに、例えば細胞傷害活性を中和するのに必要な阻害剤濃度を指すものとする。

【0063】

本明細書では「核酸分子」という用語は、DNA分子及びRNA分子を含むものとする。核酸分子は一本鎖でも二本鎖でもよいが、好ましくは二本鎖DNAである。

【0064】

hTNF に結合する抗体又は抗体部分(例えば、VH、VL、CDR3)をコードする核酸に関して本明細書で使用する「単離核酸分子」という用語は、抗体又は抗体部分をコードするヌクレオチド配列が、hTNF 以外の抗原に結合する抗体又は抗体部分をコードする他のヌクレオチド配列を含まない核酸分子を指すものとする。この他の配列は、ヒトゲノムDNA中の核酸に天然に隣接することができる。したがって、例えば、抗hTNF 抗体のVH領域をコードする本発明の単離核酸は、hTNF 以外の抗原に結合する他のVH領域をコードする他の配列を含まない。

20

【0065】

本明細書では「ベクター」という用語は、それが結合した別の核酸を輸送することができる核酸分子を指すものとする。ベクターの1タイプは「プラスミド」であり、これは、追加のDNAセグメントを連結することができる環状二重鎖DNAループである。ベクターの別のタイプはウイルスベクターであり、追加のDNAセグメントをウイルスゲノムに連結することができる。ある種のベクターは、ベクターが導入された宿主細胞中で自己複製することができる(例えば、細菌の複製開始点を有する細菌ベクター及びエピソード哺乳動物ベクター)。他のベクター(例えば、非エピソード哺乳動物ベクター)は、宿主細胞に導入すると宿主細胞のゲノム中に組み込むことができ、それによって宿主ゲノムと一緒に複製される。さらに、ある種のベクターは、それらが作用可能に連結された遺伝子の発現を誘導することができる。かかるベクターを本明細書では「組換え発現ベクター」(又は単に「発現ベクター」と称する。一般に、組換えDNA技術に有用な発現ベクターはプラスミドの形態であることが多い。本明細書においては、プラスミドが最も一般に使用するベクター形態であるので、「プラスミド」と「ベクター」を区別なく使用することができる。しかし、本発明は、ウイルスベクター(例えば、複製欠陥レトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス)など、等価な機能を果たす発現ベクターの他の形態も含むものとする。

30

40

【0066】

本明細書では「組換え宿主細胞」(又は単に「宿主細胞」という用語は、組換え発現ベクターを導入した細胞を指すものとする。かかる用語は、特定の対象細胞だけでなくかかる細胞の子孫も指すものであることを理解すべきである。ある種の改変は変異又は環境の影響のために後継世代に起こり得るので、かかる子孫は、親細胞と実際には同一でないこともあるが、それでも本明細書では「宿主細胞」という用語の範囲内に含まれる。

【0067】

本明細書では「投与量」という用語は、対象に投与するTNF 阻害剤の量を指す。

50

【0068】

「複数可変投与量」という用語は、治療処置のために対象に投与するTNF阻害剤の異なる投与量を含む。「複数可変投薬計画」又は「複数可変投与治療」は、治療過程を通してさまざまな時点においてTNF阻害剤の異なる量を投与することに基づく治療スケジュールを指す。一実施形態においては、本発明は、TNF阻害剤を治療期よりも誘導期中に高投与量で投与する、誘導期及び治療期を含む複数可変投与治療方法である。

【0069】

本明細書では「誘導期」又は「負荷期」という用語は、しきい値レベルを得るためにTNF阻害剤を対象に投与することを含む治療の期間を指す。誘導期中、TNF阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量を、TNFが有害である障害に罹った対象に投与する。

10

【0070】

本明細書では「しきい値レベル」という用語は、対象におけるTNF阻害剤の治療上有効なレベルを指す。しきい値レベルは、治療の誘導期中に少なくとも1回の誘導投与量を投与することによって得られる。TNF阻害剤のしきい値レベルを得るために誘導投与量を何回でも投与することができる。しきい値レベルが得られた後、治療期が始まる。

【0071】

「誘導投与量」又は「負荷投与量」という用語は、本明細書では区別なく使用され、維持量又は治療投与量よりも多いTNF阻害剤の第1投与量を指す。誘導投与量は、単回投与でも投与量の1セットでもよい。誘導投与量は、体内の薬物を定常状態量にするために使用することが多く、維持薬物レベルを迅速に得るために使用することができる。その後、誘導投与量に続いてTNF阻害剤のより少量、すなわち治療投与量を投与する。誘導投与量は、治療の誘導期中に投与される。本発明の一実施形態においては、誘導投与量は、所与の治療投与量の少なくとも2倍である。本発明の別の実施形態においては、D2E7の誘導投与量は160mgである。別の実施形態においては、D2E7の誘導投与量は80mgである。

20

【0072】

本明細書では「治療期」又は「維持期」という用語は、所望の治療効果を維持するためにTNF阻害剤を対象に投与することを含む治療の期間を指す。治療期は、誘導期に続くものであり、したがって、しきい値レベルが得られた後に始まる。

【0073】

「治療投与量」又は「維持量」という用語は、所望の治療効果を維持又は継続するために対象によって摂取されるTNF阻害剤の量である。治療投与量は、誘導投与量に続いて投与される。治療投与量は、単回投与でも投与量の1セットでもよい。治療投与量は、治療期中に投与される。治療投与量は、誘導投与量よりも少量であり、連続して投与するときには等量とすることができる。一実施形態においては、本発明は、D2E7約160mgの少なくとも1回の誘導投与量と、それに続く約80mgの少なくとも1回の治療投与量を記述する。別の実施形態においては、本発明は、D2E7約80mgの少なくとも1回の誘導投与量と、それに続く約40mgの少なくとも1回の治療投与量を記述する。さらに別の実施形態においては、治療投与量を誘導投与量後少なくとも2週間投与する。

30

【0074】

「投与計画」又は「投薬計画」は、決定した投与量セットに基づく治療計画を含む。一実施形態においては、本発明は、D2E7を誘導投与量としてまず投与し、次いで誘導投与量よりも少量の治療投与量を投与する、クローン病治療の投与計画を記述する。

40

【0075】

本明細書では「投薬」という用語は、治療目的（例えば、TNF関連障害の治療）を達成するための物質（例えば、抗TNF抗体）の投与を指す。

【0076】

本明細書では「隔週投薬計画」、「隔週投薬」及び「隔週投与」という用語は、治療目的（例えば、TNF関連障害の治療）を達成するために対象に物質（例えば、抗TNF抗体）を投与する時間経過を指す。隔週投薬計画は、毎週の投薬計画を含むものではな

50

い。好ましくは、物質を9から19日ごと、より好ましくは11から17日ごと、さらにより好ましくは13から15日ごと、最も好ましくは14日ごとに投与する。

【0077】

「第2の薬剤と組み合わせた第1の薬剤」におけるように「組み合わせ」という用語は、例えば薬剤として許容される同じ担体に溶解又は混合することができる、第1の薬剤と第2の薬剤の同時投与、第1の薬剤の投与とそれに続く第2の薬剤の投与、又は第2の薬剤の投与とそれに続く第1の薬剤の投与を含む。したがって、本発明は、組み合わせ治療処置方法及び組み合わせ薬剤組成物を含む。

【0078】

「共存治療処置」におけるように「共存」という用語は、ある薬剤を第2の薬剤の存在下で投与することを含む。共存治療処置方法は、第1、第2、第3又は追加の薬剤を同時投与する方法を含む。共存治療処置方法は、第1又は追加の薬剤を第2又は追加の薬剤の存在下で投与する方法も含み、例えば、該第2又は追加の薬剤をあらかじめ投与することができる。共存治療処置方法は、異なる行為者によって段階的に実施することができる。第1の薬剤（及び追加の薬剤）が第2の薬剤（及び追加の薬剤）の存在下での投与後である限り、例えば、ある行為者が第1の薬剤を対象に投与することができ、第2の行為者が第2の薬剤を対象に投与することができ、投与段階は、同時に、ほぼ同時に、又は離れた時間を実施することができる。行為者及び対象は、同じ実体（例えば、ヒト）とすることができる。

10

【0079】

本明細書では「併用療法」という用語は、2種類以上の治療物質、例えば、抗TNF抗体とDMARD、NSAIDなどの別の薬物との投与を指す。他方の薬物は、抗TNF抗体の投与と同時に、投与前に、又は投与後に投与することができる。

20

【0080】

「TNF 媒介症状」又は「TNF 関連障害」という用語は、TNF が、症状の発現をもたらす主要媒介物質である、局所的及び/又は全身的生理学的障害を指す。

【0081】

本明細書では「キット」という用語は、TNF 関連障害の治療のために本発明のTNF 抗体と一緒に投与する成分を含むパッケージ製品を指す。キットは、好ましくは、キットの成分を保持する箱又はコンテナを含む。箱又はコンテナには、ラベル又は米国食品医薬品局によって承認された手順書が添付されている。箱又はコンテナは、好ましくはプラスチック、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン又はプロピレン容器に入れられた本発明の成分を保持する。容器は、蓋付きの管又はビンとすることができる。キットは、本発明のTNF 抗体を投与するための説明書も含むことができる。一実施形態においては、本発明のキットは、PCT/IB03/04502及び米国出願第10/222140号に記載のヒト抗体D2E7を含む製剤を含む。

30

【0082】

本発明のさまざまな態様をより詳細に記述する。

【0083】

II. 本発明のTNF 阻害剤

40

本発明は、TNF 阻害剤の投与が有益であるTNF 関連障害を治療する複数可変投与方法を提供する。一実施形態においては、これらの方法は、高親和性及び低off速度でヒトTNF に結合し、高い中和能を有する単離ヒト抗体又はその抗原結合部の投与を含む。本発明のヒト抗体は、組換え中和ヒト抗hTNF 抗体であることが好ましい。本発明の最も好ましい組換え中和抗体は、本明細書ではD2E7と称し、HUMIRA（登録商標）及びアダリムマブとも称する（D2E7 VL領域のアミノ酸配列を配列番号1で示し、D2E7 VH領域のアミノ酸配列を配列番号2で示す。）。D2E7（HUMIRA（登録商標））の諸特性は、各々を参照により本明細書に組込む、Salfeld他、米国特許第6,090,382号、同6,258,562号及び同6,509,015号に記載されている。TNF 阻害剤の他の例は、リウマチ様関節炎治療の臨床試験を

50

受けたキメラ及びヒト化ネズミ抗hTNF抗体である(例えば、Elliott, M J., et al. (1994) Lancet 344: 1125-1127; Elliott, M. J., et al. (1994) Lancet 344: 1105-1110; Rankin, E. C., et al. (1995) Br. J. Rheumatol. 34: 334-342を参照されたい。)

【0084】

一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法は、D2E7抗体及び抗体部分、D2E7関連抗体及び抗体部分並びに低解離速度及び高中和能でのhTNFへの高親和性結合などD2E7と等価な諸特性を有する他のヒト抗体及び抗体部分の投与を含む。一実施形態においては、本発明は、表面プラズモン共鳴によって測定して 1×10^{-8} M以下の K_d 及び $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNFから解離する単離ヒト抗体又はその抗原結合部であって、標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF細胞傷害性を 1×10^{-7} M以下の IC_{50} で中和する単離ヒト抗体又はその抗原結合部を用いた、複数可変投与治療を提供する。より好ましくは、単離ヒト抗体又はその抗原結合部は、 $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ 以下の K_{off} で、さらにより好ましくは $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ 以下の K_{off} でヒトTNFから解離する。より好ましくは、単離ヒト抗体又はその抗原結合部は、標準インビトロL929アッセイにおいてヒトTNF細胞傷害性を 1×10^{-8} M以下の IC_{50} で、さらにより好ましくは 1×10^{-9} M以下の IC_{50} で、さらにより好ましくは 1×10^{-10} M以下の IC_{50} で中和する。好ましい実施形態においては、抗体は、単離ヒト組換え抗体又はその抗原結合部である。

10

20

【0085】

抗体重鎖及び軽鎖CDR3ドメインが、抗原に対する抗体の結合特異性/親和性に重要な役割を果たすことは当分野で周知である。したがって、別の態様においては、本発明は、hTNFとの結合に対して低解離速度を有し、D2E7のそれらと構造的に同一である、又は関係する軽鎖及び重鎖CDR3ドメインを有するヒト抗体を投与することによって、TNF活性が有害であるTNF関連障害を治療する複数可変投与方法に関する。D2E7 VL CDR3の位置9は、 K_{off} に実質的な影響を及ぼさずにAla又はThrが占めることができる。したがって、D2E7 VL CDR3のコンセンサスモチーフは、アミノ酸配列：Q-R-Y-N-R-A-P-Y-(T/A)(配列番号3)を含む。また、D2E7 VH CDR3の位置12は、 K_{off} に実質的な影響を及ぼさずにTyr又はAsnが占めることができる。したがって、D2E7 VH CDR3のコンセンサスモチーフは、アミノ酸配列：V-S-Y-L-S-T-A-S-S-L-D-(Y/N)(配列番号4)を含む。さらに、米国特許第6,090,382号の実施例2に示されるように、D2E7重鎖及び軽鎖のCDR3ドメインは、 K_{off} に実質的な影響を及ぼさずに(VL CDR3内の位置1、4、5、7若しくは8又はVH CDR3内の位置2、3、4、5、6、8、9、10若しくは11において)単一のアラニン残基で置換されやすい。さらに、当業者は、D2E7 VL及びVH CDR3ドメインがアラニンによる置換を受け易いことから、抗体の低 off 速度定数を依然として保持しつつ、CDR3ドメイン内の他のアミノ酸の置換、特に保存的アミノ酸による置換も起こり得ることを理解されたい。1から5個以下の保存的アミノ酸置換がD2E7 VL及び/又はVH CDR3ドメイン内でなされることが好ましい。1から3個以下の保存的アミノ酸置換がD2E7 VL及び/又はVH CDR3ドメイン内でなされることがより好ましい。また、保存的アミノ酸置換は、hTNFとの結合にきわめて重要なアミノ酸位置においてなされてはならない。D2E7 VL CDR3の位置2及び5並びにD2E7 VH CDR3の位置1及び7は、hTNFとの相互作用にきわめて重要であると考えられ、したがって、保存的アミノ酸置換は、これらの位置において行われなことが好ましい(D2E7 VL CDR3の位置5におけるアラニン置換は、上述したように許容される。)(米国特許第6,090,382号参照)。

30

40

【0086】

したがって、別の実施形態においては、本発明は、単離ヒト抗体又はその抗原結合部を

50

投与することによってTNF 関連障害を治療する複数可変投与方法を提供する。抗体又はその抗原結合部は、好ましくは、以下の諸特性、すなわち、

a) 表面プラズモン共鳴によって測定して $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} 速度定数でヒトTNF から解離し、

b) 配列番号3のアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3ドメイン、位置1、4、5、7若しくは8における単一のアラニン置換によって配列番号3から改変された軽鎖CDR3ドメイン、又は位置1、3、4、6、7、8及び/又は9における1から5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号3から改変された軽鎖CDR3ドメインを有し、

c) 配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖CDR3ドメイン、位置2、3、4、5、6、8、9、10若しくは11における単一のアラニン置換によって配列番号4から改変された重鎖CDR3ドメイン、又は位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及び/又は12における1から5個の保存的アミノ酸置換によって配列番号4から改変された重鎖CDR3ドメインを有する。

【0087】

より好ましくは、抗体又はその抗原結合部は、 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} でヒトTNF から解離する。さらにより好ましくは、抗体又はその抗原結合部は、 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 以下の K_{off} でヒトTNF から解離する。

【0088】

さらに別の実施形態においては、本発明は、単離ヒト抗体又はその抗原結合部を投与することによってTNF 関連障害を治療する複数可変投与方法を提供する。抗体又はその抗原結合部は、好ましくは、配列番号3のアミノ酸配列又は位置1、4、5、7若しくは8における単一のアラニン置換によって配列番号3から改変されたアミノ酸配列を含むCDR3ドメインを有する軽鎖可変領域(LCVR)と、配列番号4のアミノ酸配列又は位置2、3、4、5、6、8、9、10若しくは11における単一のアラニン置換によって配列番号4から改変されたアミノ酸配列を含むCDR3ドメインを有する重鎖可変領域(HCVR)とを含む。LCVRは、配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR2ドメイン(すなわち、D2E7 VL CDR2)をさらに含み、HCVRは、配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR2ドメイン(すなわち、D2E7 VH CDR2)をさらに含むことが好ましい。さらにより好ましくは、LCVRは、配列番号7のアミノ酸配列を含むCDR1ドメイン(すなわち、D2E7 VL CDR1)をさらに含み、HCVRは、配列番号8のアミノ酸配列を含むCDR1ドメイン(すなわち、D2E7 VH CDR1)をさらに含む。VLの枠組み領域は、好ましくはV_KIヒト生殖系列ファミリー、より好ましくはA20ヒト生殖系列V_k遺伝子、最も好ましくは米国特許第6,090,382号の図1A及び1Bに示されたD2E7 VL枠組み配列に由来する。VHの枠組み領域は、好ましくはV_H3ヒト生殖系列ファミリー、より好ましくはDP-31ヒト生殖系列VH遺伝子、最も好ましくは米国特許第6,090,382号の図2A及び2Bに示されたD2E7 VH枠組み配列に由来する。

【0089】

したがって、別の実施形態においては、本発明は、単離ヒト抗体又はその抗原結合部を投与することによってTNF 関連障害を治療する複数可変投与方法を提供する。抗体又はその抗原結合部は、好ましくは、配列番号1のアミノ酸配列(すなわち、D2E7 VL)を含む軽鎖可変領域(LCVR)と配列番号2のアミノ酸配列(すなわち、D2E7 VH)を含む重鎖可変領域(HCVR)とを含む。ある実施形態においては、抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM、IgD定常領域などの重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、IgG1重鎖定常領域又はIgG4重鎖定常領域であることが好ましい。また、抗体は、カッパ軽鎖定常領域又はラムダ軽鎖定常領域の軽鎖定常領域を含むことができる。抗体はカッパ軽鎖定常領域を含むことが好ましい。或いは、抗体部分は、例えば、Fab断片又は単鎖Fv断片とすることができる。

【0090】

さらに別の実施形態においては、本発明は、抗TNF 抗体の投与が単離ヒト抗体又は

10

20

30

40

50

その抗原結合部の有利な投与である、TNF 関連障害を治療する複数可変投与方法を提供する。抗体又はその抗原結合部は、好ましくは、D2E7関連VL及びVH CDR3ドメイン、例えば、抗体又はその抗原結合部と、配列番号3、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25及び配列番号26からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3ドメインを有する軽鎖可変領域(LCVR)又は配列番号4、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34及び配列番号35からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3ドメインを有する重鎖可変領域(HCVR)とを含む。

10

【0091】

別の実施形態においては、本発明のTNF 阻害剤は、(国際公開第91/03553号及び国際公開第09/406476号に記載の)エタネルセプト、(米国特許第5,656,272号に記載の)インフリキシマブ、CDP571(ヒト化モノクローナル抗TNF-アルファIgG4抗体)、CDP870(ヒト化モノクローナル抗TNF-アルファ抗体断片)、D2E7(ヒト抗TNFmAb)、可溶性TNF I型受容体又はペグ化可溶性TNF I型受容体(PEG TNF-R1)である。

【0092】

本発明のTNF 抗体は改変することができる。一部の実施形態においては、TNF 抗体又はその抗原結合断片を化学的に改変して所望の効果を付与する。例えば、本発明の抗体及び抗体断片のペグ化は、例えば以下の参考文献、すなわち、Focus on Growth Factors 3:4-10(1992)、EP 0 154 316及びEP 0 401 384(これらの各々を参照によりその全体を本明細書に組込む。)に記載された、当分野で公知のペグ化反応のいずれかによって実施することができる。ペグ化は、反応性ポリエチレングリコール分子(又は類似の反応性水溶性ポリマー)とのアシル化反応又はアルキル化反応によって実施することが好ましい。本発明の抗体及び抗体断片のペグ化に好ましい水溶性ポリマーはポリエチレングリコール(PEG)である。本明細書では「ポリエチレングリコール」は、モノ(C1-C10)アルコキシ-又はアリーロキシ-ポリエチレングリコールなど他のタンパク質を誘導体化するために使用するPEGの形態のすべてを包含するものとする。

20

30

【0093】

本発明のペグ化抗体及び抗体断片を調製する方法は、一般に、(a)抗体又は抗体断片を、抗体又は抗体断片が1個以上のPEG基に結合する条件下で、PEGの反応性エステル又はアルデヒド誘導体などのポリエチレングリコールと反応させる段階及び(b)反応生成物を得る段階を含む。既知のパラメータ及び所望の結果に基づいて最適な反応条件又はアシル化反応を選択することは当業者には明らかである。

【0094】

ペグ化抗体及び抗体断片は、一般に、本明細書に記載したTNF 抗体及び抗体断片を投与することによって本発明のTNF 関連障害を治療するのに使用することができる。一般に、ペグ化抗体及び抗体断片は、非ペグ化抗体及び抗体断片よりも半減期が長い。ペグ化抗体及び抗体断片は、単独で、一緒に、又は他の薬剤組成物と組み合わせて使用することができる。

40

【0095】

本発明のさらに別の実施形態においては、TNF 抗体又はその断片を変化させることができ、少なくとも1つの定常領域媒介生物学的エフェクター機能が未改変抗体よりも少なくなるように抗体の定常領域を改変する。Fc受容体との結合が抑制されるように本発明の抗体を改変するために、抗体の免疫グロブリン定常領域セグメントを、Fc受容体(FcR)相互作用に必要な特定の領域において変異させることができる(例えば、Canfield, S.M. and S.L. Morrison(1991) J Exp. Med, 173:1483-1491及びLund, J. et al.(1991) J

50

。 of Immunol. 147:2657-2662を参照されたい。)。抗体のFcR結合能力の低下は、オプソニン作用、食作用、抗原依存性細胞傷害活性などFcR相互作用に依拠する他のエフェクター機能も低下させ得る。

【0096】

本発明の抗体若しくは抗体部分は、誘導体化することができ、又は別の機能分子（例えば、別のペプチド又はタンパク質）と連結することができる。したがって、本発明の抗体及び抗体部分は、免疫接着分子を含めて、本明細書に記載したヒト抗hTNF抗体の誘導体化され、さもなければ改変された形態を含むものとする。例えば、本発明の抗体若しくは抗体部分は、別の抗体（例えば、二重特異的抗体又は二重特異性抗体）、検出可能薬剤、細胞毒性薬、薬剤、及び/又は抗体若しくは抗体部分と（ストレプトアビジンコア領域、ポリヒスチジンタグなどの）別の分子との結合を媒介することができるタンパク質若しくはペプチドなどの1種類以上の他の分子実体と（化学カップリング、遺伝子融合、非共有結合などによって）機能的に連結することができる。

10

【0097】

誘導体化抗体の1タイプは、（例えば二重特異的抗体を作製するために、同じタイプ又は異なるタイプの）2個以上の抗体を架橋することによって生成される。適切な架橋剤としては、適切なスペーサーによって分離された2個のきわめて反応性の高い基を有するヘテロ二官能性架橋剤（例えば、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル）、ホモ二官能性架橋剤（例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル）などが挙げられる。かかるリンカーはPierce Chemical Company, Rockford, ILから入手可能である。

20

【0098】

本発明の抗体又は抗体部分を誘導体化することができる有用な検出可能薬剤としては蛍光性化合物などが挙げられる。例示的な蛍光性検出可能薬剤としては、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ローダミン、塩化5-ジメチルアミン-1-ナフタレンスルホニル、フィコエリトリンなどが挙げられる。抗体は、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼなどの検出可能な酵素を用いて誘導体化することもできる。抗体を検出可能酵素で誘導体化するときには、検出可能な反応生成物を生成するために酵素が使用する追加の試薬を添加することによって抗体を検出する。例えば、検出可能薬剤の西洋ワサビペルオキシダーゼが存在するときには、過酸化水素及びジアミノベンジジンを添加することによって、検出可能な着色反応生成物がもたらされる。抗体は、ビオチンを用いて誘導体化することもでき、アビジン又はストレプトアビジン結合を間接的に測定することによって検出することができる。

30

【0099】

本発明の抗体又は抗体部分は、宿主細胞中での免疫グロブリン軽鎖及び重鎖遺伝子の組換え発現によって調製することができる。抗体を組換えによって発現させるためには、軽鎖及び重鎖が宿主細胞中で発現され、好ましくは、宿主細胞を培養する培地中に分泌され、この培地から抗体を回収することができるように、抗体の免疫グロブリン軽鎖及び重鎖をコードするDNA断片を含む1個以上の組換え発現ベクターを宿主細胞に形質移入する。抗体重鎖及び軽鎖遺伝子を手し、これらの遺伝子を組換え発現ベクターに組み込み、該ベクターを宿主細胞に導入するために、Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989)、Ausubel, F.M. et al. (eds.) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates, (1989)及びBosch他、米国特許第4,816,397号に記載の方法などの標準組換えDNA方法を使用する。

40

【0100】

D2E7又はD2E7関連抗体を発現させるために、軽鎖及び重鎖可変領域をコードす

50

るDNA断片をまず入手する。これらのDNAは、ポリメラーゼ連鎖反応法(PCR)を用いた生殖系列軽鎖及び重鎖の各可変配列の増幅及び改変によって得ることができる。ヒト重鎖及び軽鎖可変領域遺伝子の生殖系列DNA配列は当分野で公知である(例えば、"Vbase" human germline sequence databaseを参照されたい。Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Tomlinson, I. M., et al. (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及びCox, J. P. L. et al. (1994) "A Directory of Human Germ-line V₇₈ Segments Reveals a Strong Bias in their Usage" Eur. J. Immunol. 24: 827-836も参照されたい。これらの各々の内容を参照により本明細書に明確に組込む。)。D2E7又はD2E7関連抗体の重鎖可変領域をコードするDNA断片を得るために、ヒト生殖系列V_H遺伝子のV_H3ファミリーのメンバーを標準PCRによって増幅する。最も好ましくは、DP-31 V_H生殖系列配列を増幅する。D2E7又はD2E7関連抗体の軽鎖可変領域をコードするDNA断片を得るために、ヒト生殖系列V_L遺伝子のV_KIファミリーのメンバーを標準PCRによって増幅する。最も好ましくは、A20 V_L生殖系列配列を増幅する。DP-31生殖系列V_H及びA20生殖系列V_L配列の増幅に使用するのに適切なPCRプライマーは、標準方法を用いて、上記参考文献に開示されたヌクレオチド配列に基づいて設計することができる。

【0101】

生殖系列V_H及びV_L断片を得た後に、本明細書に開示するD2E7又はD2E7関連アミノ酸配列をコードするようにこれらの配列を変異させることができる。生殖系列V_H及びV_L DNA配列によってコードされるアミノ酸配列を、D2E7又はD2E7関連配列中の生殖系列と異なるアミノ酸残基を特定するために、D2E7又はD2E7関連V_H及びV_L アミノ酸配列とまず比較する。次いで、変化させるべきヌクレオチドを決定する遺伝コードを用いて、変異生殖系列配列がD2E7又はD2E7関連アミノ酸配列をコードするように、生殖系列DNA配列の適切なヌクレオチドを変異させる。生殖系列配列の変異誘発を、PCR媒介変異誘発(変異ヌクレオチドは、PCR産物が変異を含むようにPCRプライマー中に組み込まれる。)、部位特異的変異誘発などの標準方法によって実施する。

【0102】

(上述したように生殖系列V_H及びV_L遺伝子の増幅及び変異誘発によって)D2E7又はD2E7関連V_H及びV_LセグメントをコードするDNA断片を得た後、例えば可変領域遺伝子を完全長抗体鎖遺伝子に、Fab断片遺伝子に、又はscFv遺伝子に転化するために、これらのDNA断片を標準組換えDNA技術によってさらに操作することができる。これらの操作においては、V_L又はV_HをコードするDNA断片を、抗体定常領域、柔軟なリンカーなどの別のタンパク質をコードする別のDNA断片に作用可能に連結する。本明細書では「作用可能に連結する」という用語は、2個のDNA断片によってコードされるアミノ酸配列がインフレームのままであるように2個のDNA断片を連結することを意味するものとする。

【0103】

V_H領域をコードする単離DNAは、V_HをコードするDNAを重鎖定常領域(CH1、CH2及びCH3)をコードする別のDNA分子に作用可能に連結することによって、完全長重鎖遺伝子に転化することができる。ヒト重鎖定常領域遺伝子の配列は当分野で公

知であり（例えば、Kabata, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照されたい。）、これらの領域を含むDNA断片は、標準PCR増幅によって得ることができる。重鎖定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM又はIgD定常領域とすることができるが、最も好ましくはIgG1又はIgG4定常領域である。Fab断片重鎖遺伝子の場合、VHをコードするDNAを、重鎖CH1定常領域のみをコードする別のDNA分子に作用可能に連結することができる。

10

【0104】

VL領域をコードする単離DNAは、VLをコードするDNAを軽鎖定常領域CLをコードする別のDNA分子に作用可能に連結することによって、完全長軽鎖遺伝子（及びFab軽鎖遺伝子）に転化することができる。ヒト軽鎖定常領域遺伝子の配列は当分野で公知であり（例えば、Kabata, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照されたい。）、これらの領域を含むDNA断片は、標準PCR増幅によって得ることができる。軽鎖定常領域はカッパ又はラムダ定常領域とすることができるが、最も好ましくはカッパ定常領域である。

20

【0105】

scFv遺伝子を生成するためには、VH及びVL配列が、VL領域とVH領域が柔軟なリンカーで連結された連続単鎖タンパク質として発現されるように、VH及びVLをコードするDNA断片を、柔軟なリンカーをコードする、例えばアミノ酸配列(Gly₄-Ser)₃をコードする別の断片に作用可能に連結する（例えば、Bird et al. (1988) Science 242:423-426; Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., Nature (1990) 348:552-554を参照されたい。）。

30

【0106】

本発明の抗体又は抗体部分を発現させるために、上述したように得られた、部分又は完全長軽鎖及び重鎖をコードするDNAを、遺伝子が転写及び翻訳調節配列に作用可能に連結されるように発現ベクターに挿入する。本明細書では「作用可能に連結する」という用語は、ベクター内の転写及び翻訳調節配列が、抗体遺伝子の転写及び翻訳を調節する所期の機能を果たすように、抗体遺伝子をベクターに連結することを意味するものとする。発現ベクター及び発現制御配列は、使用する発現宿主細胞に適合するように選択される。抗体軽鎖遺伝子と抗体重鎖遺伝子は別個のベクターに挿入ことができ、又はより典型的には、両方の遺伝子を同じ発現ベクターに挿入する。抗体遺伝子を、標準方法（例えば、抗体遺伝子断片とベクター上の各相補的制限酵素切断部位の連結、又は制限酵素切断部位がない場合には平滑末端連結）によって発現ベクターに挿入する。D2E7又はD2E7関連軽鎖若しくは重鎖配列を挿入する前に、発現ベクターは抗体定常領域配列をすでに含んでいてもよい。例えば、D2E7又はD2E7関連VH及びVL配列を完全長抗体遺伝子に転化する1手法は、VHセグメントがベクター内のCHセグメントに作用可能に連結され、VLセグメントがベクター内のCLセグメントに作用可能に連結されるように、それぞれ重鎖定常及び軽鎖定常領域をすでにコードする発現ベクターにこれらの配列を挿入することである。これに加えて、又はこれとは別に、組換え発現ベクターは、宿主細胞由来の抗体鎖の分泌を促進するシグナルペプチドをコードすることができる。抗体鎖遺伝子は、シグナルペプチドが抗体鎖遺伝子のアミノ末端にインフレームで連結されるように、ベクター中にクローン化することができる。シグナルペプチドは、免疫グロブリンシグナ

40

50

ルペプチド又は異種シグナルペプチド（すなわち、非免疫グロブリンタンパク質由来のシグナルペプチド）とすることができる。

【0107】

抗体鎖遺伝子に加えて、本発明の組換え発現ベクターは、宿主細胞中で抗体鎖遺伝子の発現を制御する制御配列を有する。「制御配列」という用語は、プロモーター、エンハンサー、及び抗体鎖遺伝子の転写又は翻訳を制御する他の発現調節領域（例えば、ポリ阿德ニレーションシグナル）を含むものとする。かかる制御配列は、例えば、Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)に記載されている。制御配列の選択を含めて、発現ベクターの設計は、形質転換すべき宿主細胞の選択、所望のタンパク質発現レベルなどの要因によって左右され得ることを当業者は理解されたい。哺乳動物宿主細胞発現の好ましい制御配列としては、(CMVプロモーター/エンハンサーなどの)サイトメガロウイルス(CMV)、(SV40プロモーター/エンハンサーなどの)シミアンウイルス40(SV40)、アデノウイルス、(例えば、アデノウイルス主要後期プロモーター(AdMLP))及びポリオーマに由来するプロモーター及び/又はエンハンサーなど、哺乳動物細胞中で高レベルのタンパク質発現を誘導するウイルス要素などが挙げられる。ウイルスの調節エレメント及びその配列の詳細については、例えば、Stinski、米国特許第5,168,062号、Bell他、米国特許第4,510,245号及びSchaffner他、米国特許第4,968,615号を参照されたい。

10

20

【0108】

抗体鎖遺伝子及び制御配列に加えて、本発明の組換え発現ベクターは、宿主細胞中でベクターの複製を調節する配列（例えば、複製開始点）、選択可能な標識遺伝子などの追加の配列を含むことができる。選択可能な標識遺伝子は、ベクターを導入した宿主細胞の選択を容易にする（例えば、Axel他の米国特許第4,399,216号、同4,634,665号及び同5,179,017号を参照されたい。）。例えば、一般に、選択可能な標識遺伝子は、ベクターを導入した宿主細胞にG418、ハイグロマイシン、メトトレキセートなどの薬物に対する耐性を付与する。好ましい選択可能な標識遺伝子としては、(メトトレキセート選択/増幅を用いたdhfr宿主細胞用)ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)遺伝子、(G418選択用)neo遺伝子などが挙げられる。

30

【0109】

軽鎖及び重鎖の発現の場合、重鎖及び軽鎖をコードする発現ベクターを標準技術によって宿主細胞に形質移入する。「形質移入」という用語のさまざまな形態は、外因性DNAを原核生物又は真核生物宿主細胞に導入するのに一般に使用される多種多様な技術、例えば、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈殿、DEAE-デキストラン形質移入などを包含するものとする。原核生物又は真核生物宿主細胞のどちらでも本発明の抗体を発現することは理論的に可能であるが、真核細胞、最も好ましくは哺乳動物宿主細胞における抗体の発現が最も好ましい。というのは、かかる真核細胞、特に哺乳動物細胞は、適切に折り畳まれた免疫学的に活性な抗体を組み立て、分泌する可能性が原核細胞よりも高いからである。抗体遺伝子の原核生物発現は、活性な抗体を高収率で産生するには効果的でないことが報告された(Boss, M. A. and Wood, C. R. (1985) Immunology Today 6:12-13)。

40

【0110】

本発明の組換え抗体を発現するのに好ましい哺乳動物宿主細胞としては、(例えば、R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621に記載のDHFR選択可能マーカールと一緒に使用される、Urlaub and Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220に記載のdhfr-CHO細胞を含めた)チャイニーズハムスター卵巣(CHO細胞)、NSO骨髄腫細胞、COS細胞、SP2細胞などが挙げられる。抗体遺伝子をコードする組換え発現ベクターを哺乳動物宿主細胞に導入すると

50

きには、抗体は、宿主細胞中での抗体の発現に十分な期間、より好ましくは宿主細胞が成長する培地中に抗体を分泌するのに十分な期間、宿主細胞を培養することによって産生される。抗体は、標準タンパク質精製方法によって培地から回収することができる。

【0111】

宿主細胞は、Fab断片、scFv分子など完全抗体の一部を産生するのにも使用することができる。上記手順を変更した手順も本発明の範囲内であることを理解されたい。例えば、本発明の抗体の軽鎖又は重鎖（ただし、両方ではない）をコードするDNAを宿主細胞に形質移入することが望ましいこともある。組換えDNA技術を使用して、hTNFとの結合に不必要である、軽鎖及び重鎖の一方又は両方をコードするDNAの一部又は全部を除去することができる。かかる切断型DNA分子から発現される分子も本発明の抗体に包含される。また、一方の重鎖と一方の軽鎖が本発明の抗体であり、他方の重鎖と軽鎖がhTNF以外の抗原に特異的である二機能性抗体は、本発明の抗体を標準化学架橋法によって第2の抗体に架橋することによって生成することができる。

10

【0112】

本発明の抗体又はその抗原結合部の組換え発現の好ましい系においては、抗体重鎖と抗体軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターをリン酸カルシウムによる形質移入によってdhfr-CHO細胞に導入する。組換え発現ベクター内では、抗体重鎖及び軽鎖遺伝子は、高レベルの遺伝子転写をもたらすCMVエンハンサー/AdMLPプロモーター調節エレメントに各々作用可能に連結される。組換え発現ベクターは、ベクターに形質移入されたCHO細胞をメトトレキセート選択/増幅によって選択することができるDHFR遺伝子も含む。選択した形質転換体宿主細胞を、抗体重鎖及び軽鎖を発現させるために培養し、完全抗体を培地から回収する。標準分子生物学技術を使用して、組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞に形質移入し、形質転換体を選択し、宿主細胞を培養し、抗体を培地から回収する。

20

【0113】

本明細書に開示するD2E7若しくはその抗原結合部又はD2E7関連抗体に加えて、本発明の組換えヒト抗体は、ヒトリンパ球由来のmRNAから調製されたヒトVL及びVH cDNAを用いて調製された、組換えコンビナトリアル抗体ライブラリ、好ましくはscFvファージディスプレイライブラリのスクリーニングによって単離することができる。かかるライブラリの調製及びスクリーニング方法は当分野で公知である。ファージディスプレイライブラリを作製する市販キット（例えば、Pharmacia Recombinant Phage Antibody System、カタログ番号27-9400-01及びStratagene SurfZAP（登録商標）ファージディスプレイキット、カタログ番号240612）に加えて、抗体ディスプレイライブラリの作製及びスクリーニング用に特に適している方法及び試薬の例は、例えば、Ladner他、米国特許第5,223,409号；Kang他、国際公開第92/18619号；Dower他、国際公開第91/17271号；Winter他、国際公開第92/20791号；Markland他、国際公開第92/15679号；Breitling他、国際公開第93/01288号；McCafferty他、国際公開第92/01047号；Garrard他、国際公開第92/09690号；Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372；Hay et al. (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85；Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281；McCafferty et al., Nature (1990) 348:552-554；Griffiths et al. (1993) EMBO J 12:725-734；Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896；Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628；Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580；Garrard et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377；Hoogenboom et al. (1991) Nuc Aci

30

40

50

d Res 19:4133-4137及びBarbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982に見出すことができる。

【0114】

好ましい実施形態においては、hTNF に対して高親和性及び低off速度定数を有するヒト抗体を単離するために、hTNF に対して高親和性及び低off速度定数を有するネズミ抗hTNF 抗体(例えば、MAK 195、寄託番号E C A C C 87 0 5 0 8 0 1のハイブリドーマ)をまず用いて、Hoogenboom他、国際公開第93/06213号に記載のエピトープ刷り込み方法によって、hTNF に対して類似の結合活性を有するヒト重鎖及び軽鎖配列を選択する。この方法に使用する抗体ライブラリは、McCafferty他、国際公開第92/01047号、McCafferty et al., Nature (1990) 348:552-554及びGriffiths et al., (1993) EMBO J 12:725-734に記載のとおり調製され、スクリーニングされたscFvライブラリであることが好ましい。scFv抗体ライブラリは、組換えヒトTNF を抗原として用いてスクリーニングすることが好ましい。

10

【0115】

最初のヒトVL及びVHセグメントを選択した後、最初に選択したVLセグメントとVHセグメントの異なる対をhTNF 結合についてスクリーニングする「ミックスマッチ(mix and match)」実験を実施して好ましいVL/VH対の組み合わせを選択する。また、hTNF 結合に対する親和性のさらなる改善及び/又はより低いoff速度定数のために、好ましいVL/VH対のVL及びVHセグメントを、自然免疫応答中の抗体の親和性成熟の原因であるインビボ体細胞変異プロセスに類似のプロセスにおいて、好ましくはVH及び/又はVLのCDR3領域内で、無作為に変異させることができる。このインビボでの親和性成熟は、それぞれVH CDR3又はVL CDR3に好意的な(complementary)PCRプライマーを用いてVH及びVL領域を増幅することによって実施することができる。これらのプライマーは、得られるPCR産物が、無作為な変異をVH及び/又はVL CDR3領域に導入するVH及びVLセグメントをコードするように、特定の位置に4個のヌクレオチド塩基の無作為混合物が「加えられて(spiked)」いる。これらの無作為変異VH及びVLセグメントを、hTNF との結合について再スクリーニングし、hTNF 結合に対して高親和性及び低off速度を示す配列を選択することができる。

20

30

【0116】

本発明の抗hTNF 抗体を組換え免疫グロブリンディスプレイライブラリからスクリーニング及び単離した後、選択した抗体をコードする核酸をディスプレイパッケージから(例えば、ファージゲノムから)回収することができ、標準組換えDNA技術によって他の発現ベクターにサブクローニングすることができる。必要に応じて、核酸をさらに操作して(例えば、追加の定常領域などの追加の免疫グロブリンドメインをコードする核酸に連結された)本発明の他の抗体形態を作製することができる。コンビナトリアルライブラリのスクリーニングによって単離した組換えヒト抗体を発現させるために、上で詳述したとおり、この抗体をコードするDNAを組換え発現ベクターにクローン化し、哺乳動物宿主細胞に導入する。

40

【0117】

hTNF に対して高親和性及び低off速度定数を有するヒト抗体を単離する方法は、各々を参照により本明細書に組込む、米国特許第6,090,382号、同6,258,562号及び同6,509,015号にも記載されている。

【0118】

III. 本発明のTNF 阻害剤の使用

本発明は、TNF 活性が有害である障害に罹った対象においてTNF 活性を抑制する複数可変投与方法を提供する。TNF は、多種多様な障害の病態生理に関係する(例えば、Moeller, A., et al. (1990) Cytokine 2:16

50

2 - 169 ; Moeller 他、米国特許第 5 , 231 , 024 号 ; Moeller , A . .、欧州特許公報第 260 610 号 B1 を参照されたい。)。TNF は、敗血症、感染症、自己免疫疾患、移植拒絶及び移植片対宿主疾患を含めて、多種多様な TNF 関連障害の病態生理に係る (例えば、Moeller , A . , et al . (1990) Cytokine 2 : 162 - 169 ; Moeller 他、米国特許第 5 , 231 , 024 号 ; Moeller , A . 他、欧州特許公報第 260 610 号 B1、Vasilili , P . (1992) Annu . Rev . Immunol . 10 : 411 - 452 ; Tracey , K . J . and Cerami , A . (1994) Annu . Rev . Med , 45 : 491 - 503 を参照されたい。)。本発明は、TNF 関連障害に罹った対象において、TNF 活性を抑制するように、初期の誘導投与量を対象に投与し、続いて抗体、抗体部分又は他の TNF 阻害剤の治療投与量を投与する、TNF 活性を抑制する複数可変投与方法を提供する。TNF はヒト TNF であり、対象はヒト対象であることが好ましい。一実施形態においては、TNF 阻害剤は HUMIRA (登録商標) (アダリムマブ) とも称される D2E7 である。

10

20

30

40

50

【0119】

本明細書では「TNF 活性が有害である障害」という用語は、この障害に罹った対象における TNF の存在が、障害の病態生理の原因又は障害の悪化に寄与する要因であることが判明した、又はその疑いがある、疾患及び他の障害を含むものとする。したがって、TNF 活性が有害である障害は、TNF 活性を抑制することによって障害の症候及び/又は進行が軽減されると予想される障害である。かかる障害は、例えば、障害に罹った対象の体液中の TNF 濃度の上昇 (例えば、対象の血清、血しょう、滑液などの TNF 濃度の上昇) によって明らかにすることができる。これは、例えば、上述した抗 TNF 抗体を使用して検出することができる。TNF 活性が有害である障害の例は多数ある。複数可変投与治療による具体的障害の治療における、本発明の抗体及び抗体部分を含めた TNF 阻害剤の使用を以下にさらに考察する。

【0120】

A . 敗血症

腫瘍壊死因子は、低血圧、心筋の抑制、血管漏出症候群、器官壊死、毒性第二媒介物質の放出の刺激及び凝固カスケードの活性化を含む生物学的効果と一緒に、敗血症の病態生理において確立した役割を有する (例えば、Moeller , A . , et al . (1990) Cytokine 2 : 162 - 169 ; Moeller 他、米国特許第 5 , 231 , 024 号 ; Moeller , A .、欧州特許公報第 260 610 号 B1、Tracey , K . J . and Cerami , A . (1994) Annu . Rev . Med , 45 : 491 - 503、Russell , D and Thompson , R . C . (1993) Curr . Opin . Biotech . 4 : 714 - 721 を参照されたい。)。本発明の複数可変投与方法は、敗血症ショック、内毒素ショック、グラム陰性菌敗血症及び毒素性ショック症候群を含めたその臨床状況のいずれかにおいて敗血症を治療するのに使用することができる。

【0121】

また、敗血症を治療するために、本発明の抗 hTNF 抗体又は抗体部分を、(国際公開第 92 / 16221 号及び国際公開第 92 / 17583 号に記載のものなどの) インターロイキン - 1 阻害剤、サイトカインインターロイキン - 6 (例えば、国際公開第 93 / 11793 号参照) 又は血小板活性化因子の拮抗物質 (例えば、欧州特許公報 EP 374 510 参照) など、敗血症をさらに軽減し得る 1 種類以上の追加の治療薬と同時投与することができる。敗血症治療のための複数可変投与療法を含めて他の併用療法をサブセクション IV でさらに考察する。好ましい実施形態においては、抗 TNF 抗体又は抗体部分を、治療時の IL - 6 の血清又は血しょう中濃度が 500 pg / ml、より好ましくは 1000 pg / ml を超える敗血症患者サブグループ内のヒト対象に投与する (Daum , L . 他、国際公開第 95 / 20978 号参照)。

【0122】

B. 自己免疫疾患

腫瘍壊死因子は、さまざまな自己免疫疾患の病態生理にある役割を果たすことに関係している。例えば、TNF は、リウマチ様関節炎において組織炎症を促進し、関節破壊を起こすことに関係している（例えば、Moeller, A., et al. (1990) *Cytokine* 2:162-169; Moeller 他、米国特許第5,231,024号; Moeller, A., 欧州特許公報第260610号B1; Tracey and Cerami、同上; Arend, W.P. and Dayer, J-M. (1995) *Arth. Rheum.* 38:151-160; Fava, R.A., et al. (1993) *Clin. Exp. Immunol.* 94:261-266を参照されたい。)。TNF は、糖尿病においてすい臓細胞死を促進し、インスリン抵抗性を媒介することにも関係する（例えば、Tracey and Cerami、同上; 国際公開第94/08609号を参照されたい。）。TNF は、多発性硬化症において乏突起膠細胞への細胞傷害性を媒介し、炎症性プラークの誘発を媒介することにも関係する（例えば、Tracey and Cerami、同上を参照されたい。）。TNF は、多発性硬化症において乏突起膠細胞への細胞傷害性を媒介し、炎症性プラークの誘発を媒介することにも関係する（例えば、Tracey and Cerami、同上を参照されたい。）。キメラ及びヒト化ネズミ抗hTNF 抗体は、リウマチ様関節炎治療の臨床試験を受けた（例えば、Elliott, M.J., et al. (1994) *Lancet* 344:1125-1127; Elliott, M.J., et al. (1994) *Lancet* 344:1105-1110; Rankin, E.C., et al. (1995) *Br. J. Rheumatol.* 34:334-342を参照されたい。）。

【0123】

D2E7などのヒト抗体及び抗体部分を含めて、TNF 阻害剤は、自己免疫疾患、特に炎症に伴う自己免疫疾患を治療する複数可変投与方法に使用することができる。かかる自己免疫症状の例としては、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎及び痛風性関節炎、アレルギー、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、自己免疫性ブドウ膜炎及びネフローズ症候群が挙げられる。自己免疫症状の他の例としては、多系統自己免疫疾患及び自己免疫聴覚損失が挙げられる。

【0124】

一般に、抗体又は抗体部分は全身投与されるが、ある種の障害では、炎症部位における抗体又は抗体部分の局所投与が有益な場合もある（例えば、単独の又は国際公開第93/19751号に記載のシクロヘキサン-イリデン誘導体と組み合わせた、リウマチ様関節炎の関節における局所投与又は糖尿病性潰瘍への局所適用。）。サブセクションIVにさらに考察するように、D2E7などのヒト抗体及び抗体部分を含めて、TNF 阻害剤は、自己免疫疾患の複数可変投与治療に有用である1種類以上の追加の治療薬と一緒に投与することもできる。

【0125】

本発明の一実施形態においては、ヒトTNF 抗体を、ループスなどの自己免疫異常を治療する複数可変投与治療に使用する。ループスは、TNF 活性と関連することが判明している（Shvidel et al. (2002) *Hematol J.* 3:32; Studnicka-Benke et al. (1996) *Br J Rheumatol.* 35:1067）。本明細書では「ループス」という用語は、皮膚、関節及び内臓を含めて多数の臓器系で発症し得るエリテマトーデスと呼ばれる慢性炎症性自己免疫異常を指す。ループスは、全身的ループス、ループス腎炎及びループス脳炎を含めてループスのいくつかの具体的タイプを含む一般用語である。全身的ループス(SLE)においては、体の自然防御が体に反抗し、不良免疫細胞が体の組織を攻撃する。体の血球、器官及び組織に対して反応することができる抗体が産生されることもある。この反応は、患部の系を攻撃する免疫細胞をもたらす、慢性疾患を起こす。ループス腎炎は、ループス系球体疾患とも称され、通常はSLEの合併症である腎臓障害であり、系球体の損傷及び進行性

の腎機能損失を特徴とする。ループス脳炎は、脳及び/又は中枢神経系の炎症である、SLEの別の合併症を指す。

【0126】

本発明の複数可変投与治療によって治療することができる別の自己免疫疾患はクローン病である。クローン病については、下記腸疾患セクションにおいてより詳細に記述する。

【0127】

C. 感染症

腫瘍壊死因子は、さまざまな感染症において認められる生物学的効果の媒介に関係する。例えば、TNFは、マラリアにおける脳炎及び毛細管血栓症及び梗塞の媒介に関係する。TNFは、髄膜炎における脳炎の媒介、血液脳関門の破壊の誘発、敗血症ショック症候群の惹起及び静脈梗塞の促進にも関係する。TNFは、後天性免疫不全症候群(AIDS)における悪液質の誘発、ウイルス増殖の刺激及び中枢神経系傷害の媒介にも関係する。したがって、TNFに対する抗体及び抗体部分は、細菌性髄膜炎(例えば、欧州特許公報EP 585 705を参照されたい。)、脳マラリア、AIDS及びエイズ関連症候群(ARC)(例えば、欧州特許公報EP 230 574を参照されたい。)並びに移植後に続発するサイトメガロウイルス感染(例えば、Fietze et al. (1994) Transplantation 58:675を参照されたい。)を含めて、感染症の複数可変投与治療に使用することができる。本発明の抗体及び抗体部分は、(インフルエンザなどの)感染症による熱及び筋肉痛並びに感染後に続発する(例えば、AIDS又はARC後に続発する)悪液質を含めて、感染症に伴う症候の軽減に使用することもできる。

10

20

【0128】

D. 移植

腫瘍壊死因子は、同種移植片拒絶及び移植片対宿主病(GVHD)の鍵となる媒介物質として意味づけられ、T細胞受容体CD3複合体に対するラット抗体OKT3を腎臓移植片拒絶の抑制に使用するとき認められる有害反応の媒介に関係する(例えば、Eason et al. (1995) Transplantation 59:300; Suthanthiran and Strom (1994) New Engl. J. Med. 331:365を参照されたい。)。したがって、本発明の抗体及び抗体部分は、同種移植片及び異種移植片の拒絶を含めて、複数可変投与治療によって移植拒絶を阻害するのに使用することができ、GVHDを阻害するのに使用することができる。抗体又は抗体部分は単独でも使用することができるが、より好ましくは、同種移植片に対する免疫応答を阻害する、又はGVHDを阻害する1種類以上の他の薬剤と組み合わせて使用する。例えば、一実施形態においては、本発明の抗体又は抗体部分を、OKT3誘導反応を阻害するためにOKT3と組み合わせて使用する。別の実施形態においては、本発明の抗体又は抗体部分を、細胞表面分子CD25(インターロイキン-2受容体)、CD11a(LFA-1)、CD54(ICAM-1)、CD4、CD45、CD28/CTLA4、CD80(B7-1)及び/又はCD86(B7-2)など免疫応答の調節に關与する他の標的に対する1種類以上の抗体と組み合わせて使用する。さらに別の実施形態においては、本発明の抗体又は抗体部分をシクロスポリンA、FK506などの1種類以上の一般的な免疫抑制剤と組み合わせて使用する。

30

40

【0129】

E. 悪性腫瘍

腫瘍壊死因子は、悪性腫瘍における悪液質の誘発、腫瘍増殖の刺激、転移能の亢進及び細胞傷害性の媒介に関係する。したがって、TNFに対する抗体及び抗体部分は、腫瘍の増殖又は転移を阻害する、及び/又は悪性腫瘍に続発する悪液質を軽減する、悪性腫瘍の複数可変投与治療に使用することができる。抗体又は抗体部分は、全身的に又は腫瘍部位に局所的に投与することができる。

【0130】

F. 肺疾患

50

腫瘍壊死因子は、白血球 - 内皮活性化の刺激、肺細胞への細胞傷害性の誘導及び血管漏洩症候群の誘発を含めて、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) の病態生理に関係する。本発明の複数可変投与方法は、複数可変投与治療による成人呼吸窮迫症候群 (例えば、国際公開第 91/04054 号を参照されたい。)、ショック肺、慢性肺炎症性疾患、肺サルコイドーシス、肺線維症及びケイ肺症を含めて、さまざまな肺疾患の治療に使用することができる。抗体又は抗体部分は、例えばエアゾール剤として、全身的に又は肺表面に局所的に投与することができる。サブセクション IV にさらに考察するように、抗体又は抗体部分は、肺疾患の複数可変投与治療に有用である 1 種類以上の追加の治療薬と一緒に投与することもできる。

【0131】

TNF が病態生理に関係する肺疾患の他の例としては、特発性間質性肺疾患及び慢性閉塞性気道障害が挙げられる (例えば、Piquet et al. (1989) J Exp Med. 170:655; Whyte et al. (2000) Am J Respir Crit Care Med. 162:755; Anticevich et al. (1995) Eur J Pharmacol 284:221 を参照されたい。) 本発明は、さらに、かかる肺疾患に罹った対象において TNF 活性を処理する方法を提供する。この方法は、特発性間質性肺疾患又は慢性閉塞性気道障害に罹った対象における TNF 活性を抑制するように、複数可変投薬計画によって抗体、抗体部分又は他の TNF 阻害剤を対象に投与することを含む。TNF 活性が有害である特発性間質性肺疾患及び慢性閉塞性気道障害の例を以下でさらに考察する。

【0132】

1. 特発性間質性肺疾患

一実施形態においては、本発明の TNF 抗体を、特発性間質性肺疾患患者を治療する複数可変投与治療計画に使用する。「特発性肺線維症」又は「IPF」という用語は、深部肺組織の炎症及び最終的な癒痕化を特徴とし呼吸促進をもたらす障害グループを指す。IPF における肺胞 (肺胞嚢) 及びその支持構造 (間質) の癒痕化は、機能的肺胞単位の損失及び空気から血液への酸素輸送の減少を最終的にもたらす。IPF は、びまん性実質肺疾患、肺胞炎、特発性線維化肺胞炎 (CPA)、特発性間質性肺炎 (IPP) 及び通常型間質性肺炎 (UIP) とも称される。IPF は、UIP と同じ意味で使用されることが多い (「IPF/UIP」)。というのは、UIP は、IPF の病理学的診断において見られる最も一般的な細胞パターンであるからである。

【0133】

特発性間質性肺疾患は、3通りの様式で肺に影響を及ぼす。まず、既知又は未知の様式で肺組織が損傷を受ける。次に、肺胞嚢の壁が炎症を起こす。最後に、間質 (又は肺胞嚢間の組織) において癒痕化 (又は線維化) が始まり、肺が硬化する。特発性間質性肺疾患の例としては特発性肺線維症 (IPF) が挙げられる。腫瘍壊死因子は、特発性肺線維症 (IPF) の病態生理に関係する (Piquet et al. (1989) J Exp Med. 170:655; Whyte et al. (2000) Am J Respir Crit Care Med 162:755 Corbett et al. (2002) Am J Respir Crit Care Med. 165:690 を参照されたい。)。例えば、IPF 患者は、マクロファージ及び II 型上皮細胞において、TNF 発現レベルが増大することが見出された (Piquet et al. (1993) Am J Pathol 143:651; Nash et al. (1993) Histopathology 22:343; Zhang et al. (1993) J Immunol 150:4188)。ある種の遺伝的多型も TNF 発現の増大と関連し、IPF 及びケイ肺症においてある役割を果たすことに関係している (Whyte et al.、同上; Corbett et al.、同上)。

【0134】

IPF 患者は、乾性咳、胸痛及び / 又は呼吸促進を含めてある種の症候を示すことが多い。IPF の治療に一般に使用される薬物はプレドニゾン及びサイトキサンであるが、こ

10

20

30

40

50

これらの薬物を連続して使用しても患者のほんの一部しか改善しない (American Thoracic Society (2000) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161:646)。肺の酸素投与及び移植は、別の治療選択肢である。一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法に使用する抗体を特発性肺線維症治療用の別の治療薬、例えば酸素と組み合わせて使用することができる。

【0135】

特発性間質性肺疾患及び慢性閉塞性気道障害を研究するために使用される動物モデルの例としては、卵白アルブミン (OVA) 誘導アレルギー性ぜん息マウス及びタバコの煙によって誘導される慢性閉塞性肺疾患マウスが挙げられる (Hessel et al. (1995) Eur J Pharmacol. 293:401; Keast et al. (1981) J. Pathol. 135:249 参照)。

10

【0136】

2. 慢性閉塞性気道障害

一実施形態においては、TNF 抗体を、慢性閉塞性気道障害患者を治療する複数可変投与治療計画に使用する。これらの疾患においては、気流閉塞は、慢性及び持続性又は偶発性及び再発性であり得る。気流閉塞は、通常、最大呼気中の経時吐出体積を記録する努力呼気肺活量測定によって判定される。気流が閉塞されていない対象においては、十分な努力呼気には通常3から4秒かかる。気流が閉塞した慢性閉塞性気道障害患者では、十分な努力呼気には、通常、最高15から20秒かかり、息こらえ時間によって制限され得る。正常な1秒量の努力呼気体積 (FEV_1) は容易に測定され、年齢、性別及び身長に基づいて正確に予測される。 FEV_1 と努力肺活量の比 (FEV_1 / FVC) は通常0.75を超える。強制呼気とそれに続く強制吸気中の容積に対する気流の記録 (流量-容積ループ) も、主に下気道狭小化から上気道狭小化を区別するために有用である。慢性閉塞性気道障害の例を以下に記述する。

20

【0137】

a. ぜん息

腫瘍壊死因子は、ぜん息の病態生理に関係する (Anticevich et al. (1995) Eur J Pharmacol. 284:221; Thomas et al. 1995. Am J Respir Crit Care Med. 152:76; Thomas and Heywood (2002) Thorax. 57:774)。例えば、急性ぜん息発作は、肺好中球増多及びBAL TNFレベルの上昇と関連することが見出された (Ordonez et al. (2000) Am J Respir Crit Care Med. 161:1185)。ぜん息症候の重症度は、ハウスダスト中の内毒素レベルと相関することが見出された。ラットでは、抗TNF抗体は、内毒素によって誘発される気道変化を抑制した (Kips et al. (1992) Am Rev Respir Dis. 145:332)。

30

【0138】

本明細書では「ぜん息」という用語は、気道の炎症によって肺への気流及び肺からの気流が制限される障害を指す。ぜん息は、気管支ぜん息、運動誘発性気管支ぜん息 (asthma-bronchial) 及び反応性気道疾患 (RAD) とも称される。ぜん息は、アレルギーと関連がある場合もあり、家族性である場合もあり、その両方である場合もある。ぜん息は、気管支気道の直径又は内径の短期間の広範な変動を特徴とし、肺機能の変化をもたらす症状を含む。その結果生じる、気流に対する抵抗の増大は、息切れ (呼吸困難)、胸部の締めつけ又は「圧迫感」及びぜい鳴を含めて、患者における症候をもたらす。

40

【0139】

ぜん息患者は、NIH指針によって特徴づけられ、軽度間欠性、軽度持続性、中度持続性及び重度持続性として表現される (NAEPP Expert Panel Report Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Update on Selected Topi

50

cs 2002. JACI 2002; 110: S141-S209; Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication 97-4051, July 1997 参照)。中度持続性ぜん息と診断された患者は、吸入コルチコステロイドによる治療を受けることが多い。重度持続性ぜん息と診断された患者は、高用量の吸入コルチコステロイド及びp.o.コルチコステロイドによる治療を受けることが多い。

【0140】

b. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

腫瘍壊死因子は、慢性閉塞性肺疾患の病態生理に関係する (Keatings (2000) Chest. 118: 971; Sakao et al. (2001) Am J Respir Crit Care Med. 163: 420; Sakao et al. (2002) Chest. 122: 416)。本明細書では区別なく使用する「慢性閉塞性肺疾患」又は「COPD」という用語は、不十分な気流を特徴とする肺疾患群を指し、肺胞囊膨大及び肺組織破壊の程度は変動する。COPDという用語は、慢性気管支炎 (杯細胞粘膜下腺肥大を伴う粘液分泌過多)、慢性閉塞性気管支炎、気腫 (気道実質組織の破壊) 又はこれらの症状の組み合わせを含む。気腫及び慢性気管支炎は、慢性閉塞性肺疾患の最も一般的な形態である。COPDは不可逆的気流閉塞によって規定される。

10

【0141】

COPDにおいては、慢性炎症は、末梢気道の一定の狭小化並びに肺実質組織及び肺胞壁の破壊 (気腫) をもたらす。これは、肺胞マクロファージ、好中球及び細胞傷害性Tリンパ球の数の増加並びに複数の炎症伝達物質 (脂質、ケモカイン、サイトカイン、増殖因子) の放出を特徴とする。この炎症は、末梢気道の狭小化及び肺実質組織の破壊を伴う線維症をもたらす。この炎症を増幅し得る、高レベルの酸化的ストレスも存在する。

20

【0142】

G. 腸疾患

腫瘍壊死因子は、クローン病を含めて、炎症性腸疾患の病態生理に関係する (例えば、Tracy et al. (1986) Science 234: 470; Sun et al. (1988) J Clin. Invest. 81: 1328; MacDonald et al. (1990) Clin. Exp. Immunol. 81: 301を参照されたい。)。キメラネズミ抗hTNF抗体は、クローン病治療の臨床試験を受けた (van Dullemen et al. (1995) Gastroenterology 109: 129)。本発明は、ヒト抗体又はその抗原結合性フラグメントを用いた特発性炎症性腸疾患などの腸疾患を治療するために、TNF阻害剤を投与することを含む複数可変投薬計画を含む。特発性炎症性腸疾患としては、2種類の症候群、すなわちクローン病と潰瘍性大腸炎が挙げられる。一実施形態においては、本発明の複数可変投薬計画を、IBD及びクローン病に伴うことが多い障害の治療にも使用する。本明細書で区別なく使用する「炎症性腸疾患 (IBD) 関連障害」又は「クローン病関連障害」という用語は、IBD及びクローン病に一般に関連する症状及び合併症の記述に使用する。

30

40

【0143】

本発明は、クローン病を治療するためにTNF阻害剤を投与することを含む複数可変投薬計画を含む。クローン病治療は、疾患の場所、程度及び重症度に基づく。薬理学的介入としては、抗炎症剤 (アミノサリチル酸塩及びコルチコステロイド)、免疫調節剤 (アザチオプリン及び6-メルカプトプリン [6-MP]、シクロスポリン、メトトレキサート [MTX]、抗生物質及び生物学的薬剤) などが挙げられる。C反応性タンパク質 (CRP) 及び赤血球沈降速度 (ESR) レベルは、非特異的急性期反応を反映している。内視鏡検査は、クローン病を診断する主要な手段である。クローン病の放射線学的特徴は、バリウム試験によって示され、粘膜浮腫、アフタ性及び線状潰瘍形成、非対称的な狭小化及び狭窄並びに腸間膜肥厚化に起因する隣接する腸の離隔を含む。異常は、限局的で非

50

対称である。主要な組織学的病変はアフタ性潰瘍である。クローン病患者は、疾患重症度の標準尺度であるクローン病活動性指数（CDAI）によって評価することができる。スコアが高いほど疾患の活動性が高い。

【0144】

本発明の方法によって治療することができるクローン病関連障害の例としては、ぼうこう、膣及び皮膚のろう孔；腸閉塞症；膿瘍；栄養欠乏；コルチコステロイド使用による合併症；関節の炎症；結節性紅斑；壊壊性膿皮症及び眼の病変が挙げられる。クローン病に通常関連する他の障害としては、クローン病関連関節痛、ろう孔型クローン、未定型結腸炎、嚢炎などが挙げられる。

【0145】

H. 心疾患

本発明の複数可変投与方法は、心臓虚血（例えば、欧州特許公報EP 453 898を参照されたい。）及び心不全（心筋の虚弱）（例えば、国際公開第94/20139号を参照されたい。）を含めてさまざまな心疾患又は冠動脈障害の治療に使用することもできる。TNFは、再狭窄の病態生理にも関係する（例えば、Claussell et al. (1994)、同上；Medall et al. (1997) Heart 78:273を参照されたい。）。

【0146】

本明細書では「TNF活性が有害である心疾患」という用語は、この障害に罹った対象におけるTNFの存在が、心血管障害、例えば再狭窄を含めた障害の病態生理の原因又は障害の悪化に寄与する要因であることが判明した、又はその疑いがある、冠動脈及び循環器疾患を含むものとする。本明細書では区別なく使用する「心血管障害」又は「冠動脈障害」という用語は、心血管系、例えば、心臓、血管及び/又は血液を含むテタニー、障害又は状態を指す。冠動脈障害は、一般に、血液及び酸素を心臓に供給する血管（冠動脈）の狭小化を特徴とする。冠動脈疾患は、脂肪物質及びプラークの堆積に起因し得る。冠動脈が狭くなると、心臓への血流が遅くなる恐れがあり、又は停止する恐れがある。本発明の冠動脈障害は、構造的異常、組織学的異常、生化学的異常又は任意の他の異常であるうと、あらゆる動脈異常にあてはまる。冠動脈心疾患の例は再狭窄である。一実施形態においては、冠動脈障害は、心臓虚血及び心不全を除いて、心血管系を含むあらゆる疾患、障害又は状態を指す。

【0147】

TNF活性が有害である冠動脈障害は、動脈の閉塞に起因することが多い。かかる閉塞は、アテローム性動脈硬化症に通常関係する変化によって以前に狭くなった冠動脈において通常形成される血餅によって引き起こされ得る。例えば、動脈壁内部のアテローム硬化型プラークが裂けた場合、血栓又は血餅の形成を惹起する。かかる障害は、例えば、障害に罹った対象の体液中のTNF濃度の上昇（例えば、対象の血清、血しょう、滑液などのTNF濃度の上昇）によって明らかにすることができる。これは、例えば、上述した抗TNF抗体を使用して検出することができる。冠動脈障害は、動脈圧の不均衡、心臓の機能不全又は例えば血栓による血管の閉塞にも起因し得る。冠動脈障害は、冠動脈疾患と末梢血管疾患の両方を含む。

【0148】

再狭窄を含めて、TNF活性が有害である心疾患の例は多数ある。具体的冠動脈障害の治療のための複数可変投薬計画における抗体、抗体部分及び他のTNF阻害剤の使用を以下でさらに考察する。ある実施形態においては、以下に示すように、抗体、抗体部分又は他のTNF阻害剤を別の治療薬と組み合わせて対象に投与する。

【0149】

本発明は、心疾患患者においてTNF活性を抑制する複数可変投与方法を提供する。本発明は、対象におけるTNF活性が抑制又は低下されるように、本発明の抗体若しくは抗体部分又は他のTNF阻害剤を対象に投与することを含む、冠動脈障害を有する対象においてTNF活性を抑制又は低下させる複数可変投与方法を提供する。好ましくは

10

20

30

40

50

、TNF はヒトTNF であり、対象はヒト対象である。或いは、対象は、本発明の抗体が交差反応するTNF を発現する哺乳動物とすることができる。さらに、対象は、(例えば、hTNF の投与又はhTNF 導入遺伝子の発現によって)hTNF を導入した哺乳動物とすることができる。本発明の抗体は、ヒト対象に治療目的で投与することができる。

【0150】

さらに、本発明の抗体は、獣医学目的で又はヒト疾患の動物モデルとして、抗体が交差反応するTNF を発現する非ヒト哺乳動物(例えば、霊長類、ブタ又はマウス)に投与することができる後者に関して、かかる動物モデルは、複数可変投与治療有効性を評価するのに有用であり得る(例えば、投与量及び投与の時間的経過の試験。)。再狭窄を含めて、冠動脈障害を研究するために一般に使用される動物モデルとしては、ラット又はマウス頸動脈連結モデル及び頸動脈傷害モデルなどが挙げられる(Ferns et al. (1991) Science 253:1129; Clowes et al. (1983) Lab. Invest. 49:208; Lindner et al. (1993) Circ Res. 73:792)。頸動脈連結モデルにおいて、動脈血流は遠位分岐(bifurcation)近くの血管の連結によって乱される。Clowes et al.に記載のとおり、頸動脈傷害モデルは、外頸動脈を通して導入したバルーンカテーテルの血管内経路によって総頸動脈から内皮が剥離されるように実施される。頸動脈は、平滑筋細胞の収縮のために2週間で著しく狭くなるが、2から12週間で内膜の厚さが2倍になり、血管サイズが減少する。これらのモデルのいずれも、ヒトにおける再狭窄の予防及び治療における本発明のTNF 抗体の潜在的治療作用を明らかにするのに使用することができる。

10

20

【0151】

本発明は、TNF 活性が有害である心血管障害の治療のための複数可変投薬計画を含む。TNF 活性を抑制することによって、冠動脈疾患の症候及び/又は進行が軽減され、又は冠動脈疾患が防止されると予想される。冠動脈障害に罹った対象又は冠動脈障害を発症する恐れのある対象は、臨床症状によって確認することができる。冠動脈疾患の臨床症状は、胸痛、呼吸促迫、衰弱、失神発作、意識の変化、四肢のとう痛、発作性夜間呼吸困難、一過性脳虚血発作及び患者が経験する他のかかる現象を含むことが多い。冠動脈疾患の臨床徴候としては、EKG異常、末梢脈拍の変化、動脈雑音、異常心音、心拍数及びぜい鳴、頸静脈怒張、神経変容(neurological alterations)並びに臨床家によって認められる他のかかる所見も挙げることができる。冠動脈障害は、例えば、この障害に罹った対象の体液中のTNF 濃度の上昇(例えば、対象の血清、血しょう、滑液などのTNF 濃度の上昇)によって明らかにすることもできる。

30

40

【0152】

心血管障害の例としては、冠動脈疾患、狭心症、心筋梗塞、心停止に起因する心血管組織損傷、心臓バイパスに起因する心血管組織損傷、心臓性ショック及び高血圧、アテローム性動脈硬化症、冠動脈けいれん、冠動脈疾患、弁膜症、不整脈及び心筋症が挙げられるが、これらだけに限定されない。心血管疾患の治療のための複数可変投薬計画における抗体、抗体部分及び他のTNF 阻害剤の使用を以下でさらに考察する。ある実施形態においては、以下のセクションIVに示すように、抗体、抗体部分又は他のTNF 阻害剤を別の治療薬と組み合わせて対象に投与する。

【0153】

1. 再狭窄

本明細書では「再狭窄」という用語は、動脈の狭小化又は収縮である狭窄の再発を指す。再狭窄は、患部血管における再建処置後に発生する閉塞前病変として起こることが多い。この用語は、既存の狭窄の再発だけでなく、血管バイパス後に部分的に閉塞ようになった、以前には正常であった血管にも適用される。別の実施形態においては、本発明は、再狭窄を有する対象又は再狭窄を起こす恐れのある対象に本発明の抗体又はその抗原結合部を投与することを含む、再狭窄を治療する方法を提供する。

50

【0154】

TNF は、再狭窄の病態生理に関係する (Zhou et al. (2002) *Atherosclerosis* 161:153; Javed et al. (2002) *Exp and Mol Pathol* 73:104 参照)。例えば、ネズミワイヤー頸動脈 (wire carotid) モデルにおいて、TNF- α -マウスは、野生型マウスの1/7の初期過形成を示した (Zimmerman et al. (2002) *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R505)。再狭窄は、冠動脈血管系でも末梢でもあらゆる血管再建タイプの結果として起こり得る (Colburn and Moore (1998) *Myointimal Hyperplasia* pp. 690-709 in *Vascular Surgery: A Comprehensive Review Philadelphia: Saunders*)。例えば、研究によって冠動脈再建術後に30から50%の症候性再狭窄率が報告されている (Berk and Harris (1995) *Adv. Intern. Med.* 40:455)。さらなる例として、頸動脈内膜切除術後、試験患者の20%が50%を超える血管狭小化を示した (Clagett et al. (1986) *J. Vasc. Surg.* 3:10)。再狭窄は、関与する血管の性質、残留疾患の程度及び局所的血行力学を含めた要素の組み合わせのために、解剖場所が異なると閉塞前病変部に付随する総体的症状の程度が異なる。

10

【0155】

本明細書では「狭窄」は、閉塞性障害又は再狭窄において見られる動脈の狭小化を指す。狭窄は、狭い動脈セグメントを通り過ぎた血流の減少を反映する症候を伴うことがあり、この場合、狭窄をもたらす障害を疾患 (すなわち、閉塞性疾患又は再狭窄疾患) と称する。狭窄は血管中に無症候性で存在することがあり、血管造影、血管検査などの診断処置によってのみ検出される。

20

【0156】

本発明の複数可変投与方法は、再狭窄を起こした対象又は再狭窄を起こす恐れのある対象の治療に使用することができる。再狭窄を起こす恐れのある対象としては、PTCAを受けた対象などが挙げられる。再狭窄を防止するために対象にステントを挿入する場合もある。TNF 抗体は、循環器疾患患者における狭窄の再発を防止するために単独で又はステントと組み合わせて使用することができる。

30

【0157】

2. うっ血性心不全

TNF は、うっ血性心不全の病態生理に関係する (Zhou et al. (2002) *Atherosclerosis* 161:153 参照)。血清TNF レベルは、うっ血性心不全患者においては疾患の重症度に直接比例して上昇する (Levine et al. (1990) *N Engl J Med* 323:236; Torre-Amione et al. (1996) *J Am Coll Cardiol* 27:1201)。また、TNF 阻害剤は、うっ血性心不全症候を改善することも示された (Chung et al. (2003) *Circulation* 107:3133)。

40

【0158】

本明細書では「うっ血性心不全」という用語は、体の酸素要求量を供給する心臓の能力低下を特徴とする症状を含む。うっ血性心不全の症候及び徴候としては、体のさまざまな組織への血流減少、さまざまな器官における過剰な血液蓄積、例えば、大静脈によって心臓に戻った血液を心臓が吐出できないとき、労作性呼吸困難、疲労及び/又は四肢浮腫、例えば、左心室機能不全に起因する四肢浮腫などが挙げられる。うっ血性心不全は急性の場合も慢性の場合もある。うっ血性心不全は、通常、心機能の一時的損失又は永久損失を共有するさまざまな心臓又は全身的障害に続いて起こる。かかる障害の例としては、高血圧、冠動脈疾患、弁膜症及び心筋症、例えば、肥大型、拡張型又は拘束型心筋症が挙げられる。

50

【0159】

「うっ血性心不全を有する対象又はうっ血性心不全に罹った対象」は、代謝組織の要件に対応した血液を心臓が供給できない、又は充填圧力の上昇によってのみ心臓が血液を供給することができる、心臓ポンピング障害の共通項によって結びつけられる多様な原因の臨床症候群を含む障害を有する対象である。「うっ血性心不全を起こす恐れのある対象」は、対象の心血管系に影響を及ぼすある種の要因のためにうっ血性心不全を発症する傾向のある対象である。これらの対象におけるうっ血性心不全の発症リスクを低下させ、又は発症を防止することが望まれる。「うっ血性心不全を有する」という句は、危険因子を有することによって、まだ罹患していない場合でも一般集団よりもこの症状に罹る恐れのある患者を含む。例えば、未治療の高血圧患者は、うっ血性心不全に罹っていないとしても、その高血圧症状のためにリスクがある。本発明の一実施形態においては、抗体D2E7を、うっ血性心不全を起こす恐れのある対象を複数可変投与治療によって治療するのに使用する。

10

【0160】

3. 急性冠動脈症候群

TNF は、急性冠動脈症候群の病態生理に関係する(Libby(1995)Circulation 91:2844参照)。急性冠動脈症候群は、十分な酸素が心臓に到達しない血流制限のために対象が胸痛を経験する障害を含む。研究によれば、TNFは急性冠動脈症候群においてある役割を果たす。例えば、下流血行力学作用(downstream hemodynamic effects)の非存在下で心筋梗塞を誘発することができる新規ラット異所性心臓移植-冠動脈連結モデルにおいて、キメラ可溶性TNF受容体(sTNFR)を投与すると、一過性のLVリモデリング及び機能不全が消失した(Nakamura, et al.(2003)J Cardiol. 41:41)。急性心筋梗塞(AMI)実験ラットにおいて、sTNFR発現プラスミドを心筋に直接注射すると梗塞サイズが減少することも判明した(Sugano et al.(2002)FASEB J 16:1421)。

20

【0161】

一実施形態においては、TNF抗体を、対象における急性冠動脈症候群の治療又は予防のための複数可変投与方法に使用する。ここで、急性冠動脈症候群は心筋梗塞又はアンギナである。

30

【0162】

本明細書では「心筋梗塞」又は「MI」という用語は心臓発作を指す。心筋梗塞は、心臓の一領域への不十分な酸素供給によるその領域の壊死又は永久損傷を含む。この壊死は、一般に、アテローム性動脈硬化症又は塞栓症(embolism)に起因する冠動脈の閉塞によって生じる。本発明のTNF抗体によって治療されるMIは、Q波と非Q波心筋梗塞の両方を含む。ほとんどの心臓発作は、冠動脈(血液及び酸素を心筋に運ぶ血管)の1本を遮断する血餅によって起こる。例えば、冠動脈中の血餅は、心筋への血液及び酸素の流れを中断し、その領域の心臓細胞を死滅させる。損傷を受けた心筋は、その収縮能力を永久に失い、残りの心筋がそれを補う必要がある。MIは、個体における極度のストレスによっても生じ得る。

40

【0163】

「アンギナ」という用語は、けいれん性胸痛、息苦しい胸痛又は窒息性胸痛を指し、特に、ほとんどの場合は心筋の酸素欠乏による発作性の胸部痛である狭心症を指す。アンギナは異型狭心症と労作性狭心症の両方を含む。アンギナ患者は、左腕に沿って左肩部に発散することが多い突然の激しい圧迫性胸骨下痛として現れる虚血性心疾患を有する。TNFはアンギナに関係する。TNFレベルは、MIと安定狭心症の両方の患者において上昇する(Balbay et al.(2001)Angiology 52:109)。

【0164】

4. アテローム性動脈硬化症

50

本明細書では「アテローム性動脈硬化症」は、脂肪物質が動脈壁に沿って付着する症状を指す。この脂肪物質は、肥厚し、硬化し、最終的に動脈を遮断し得る。アテローム性動脈硬化症は、動脈硬化症、動脈の硬化及び動脈プラーク堆積も指す。TNF に対するポリクローナル抗体は、ウサギアテローム硬化型モデルにおいて炎症及び再狭窄をもたらすTNF 活性を中和するのに有効であることが判明した (Zhou et al.、同上)。したがって、TNF 抗体は、アテローム性動脈硬化症に悩む対象又はそのリスクがある対象を本発明の複数可変投与方法によって治療又は予防するのに使用することができる。

【0165】

5. 心筋症

本明細書では「心筋症」という用語は、心臓の筋肉、すなわち、心筋が衰弱し、通常、不十分な心臓ポンピングをもたらす心筋の疾患を定義するのに使用する。心筋症は、ウイルス感染症、心臓発作、アルコール依存症、長期の重篤な高血圧(高い血圧)又は自己免疫原因によって引き起こされ得る。

【0166】

心不全患者の約75から80%において、冠動脈疾患は、心筋症の根本的原因であり、「虚血性心筋症」と称される。虚血性心筋症は心臓発作によって引き起こされ、心臓の筋肉、すなわち、心筋に瘢痕を残す。次いで、患部心筋は、心臓ポンピング機能に寄与することができなくなる。瘢痕が大きいほど、又は心臓発作が多いほど、虚血性心筋症を起こす確率が高い。

【0167】

根底にある冠動脈疾患に起因しない心筋症は「非虚血性心筋症」と称される。非虚血性心筋症としては、特発性心筋症、肥大型心筋症、アルコール性心筋症、拡張型心筋症、産じょく性心筋症及び拘束型心筋症などが挙げられるが、これらだけに限定されない。

【0168】

I. 脊椎関節症

TNF は、脊椎関節症などの炎症性疾患を含めて、多種多様な障害の病態生理に関係する(例えば、Moeller et al. (1990) Cytokine 2:162; 米国特許第5,231,024号; 欧州特許公報第260610号を参照されたい)。本発明は、脊椎関節症に罹った対象においてTNF 活性を抑制する複数可変投与方法を提供する。この方法は、脊椎関節症に罹った対象におけるTNF 活性が抑制されるように、抗体、抗体部分又は他のTNF 阻害剤を最初に誘導投与量で、続いて治療投与量で対象に投与することを含む。

【0169】

本明細書では「脊椎関節症」という用語を、脊椎の接合部で発症するいくつかの疾患のいずれか1つを表すために使用する。かかる疾患は、共通の臨床的、放射線医学的及び組織学的特徴を有する。いくつかの脊椎関節症は遺伝子特性を共有する。すなわち、それらは、HLA-B27対立遺伝子と関連がある。一実施形態においては、脊椎関節症という用語を、強直性脊椎炎を除いて、脊椎の接合部で発症するいくつかの疾患のいずれか1つを表すために使用する。かかる疾患は、共通の臨床的、放射線医学的及び組織学的特徴を有する。脊椎関節症の例としては、強直性脊椎炎、乾せん性関節炎/脊椎炎、腸疾患に基づく関節炎、反応性関節炎又はライター症候群及び未分化脊椎関節症が挙げられる。脊椎関節症を研究するための動物モデルの例としては、ank/ankトランスジェニックマウス、HLA-B27トランスジェニックラットが挙げられる (Taurog et al. (1998) The Spondylarthritides. Oxford: Oxford University Press 参照)。

【0170】

本発明の複数可変投与方法は、脊椎関節症を起こす恐れのある対象を複数可変投与方法によって治療するのにも使用することができる。脊椎関節症を起こす恐れのある対象の例としては、関節炎に罹ったヒトが挙げられる。脊椎関節症は、リウマチ様関節炎を含めて

10

20

30

40

50

他の関節炎形態と関連し得る。本発明の一実施形態においては、抗体を、リウマチ様関節炎に付随する脊椎関節症に罹った対象を治療する複数可変投与方法に使用する。TNF抗体を用いて本発明の複数可変投与方法によって治療することができる脊椎関節症の例を以下に記述する。

【0171】

1. 強直性脊椎炎 (AS)

腫よう壊死因子は、強直性脊椎炎の病態生理に関係する (Verjans et al. (1991) *Arthritis Rheum.* 34:486; Verjans et al. (1994) *Clin Exp Immunol.* 97:45; Kaijtz et al. (1999) *Hum Immunol.* 60:140 参照)。強直性脊椎炎 (AS) は、1個以上の椎骨の炎症を含む炎症性障害である。ASは、脊椎骨間の関節、仙腸関節及び脊椎と骨盤の間の関節を含めて、中軸骨格及び/又は末梢関節で発症する慢性炎症性疾患である。ASによって、最終的に、患部椎骨は融着し、又は一緒に成長する。ASを含めて脊椎関節症は、乾せん性関節炎 (PsA) 及び/又は潰よう性大腸炎及びクローン病を含めた炎症性腸疾患 (IBD) と関連がある。

10

【0172】

ASの初期症状は、CTスキャン及びMRIスキャンを含めて、放射線透過試験によって判定することができる。ASの初期症状は、仙腸骨炎 (sacroiliitis) 及び肋軟骨下 (subchondral) 骨の皮質縁部の不鮮明化によって明らかな仙腸関節の変化、それに続くびらん及び硬化症を含むことが多い。疲労もASの一般的症候として注目される (Duffy et al. (2002) *ACR 66th Annual Scientific Meeting Abstract*)。したがって、本発明の抗体又はその抗原結合性フラグメントを投与することを含む複数可変投与方法をASの治療に使用することができる。

20

【0173】

一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法を、ASを含めてIBDに付随する脊椎関節症の治療に使用する。ASは、アスピリン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症性薬物療法 (NSAID) によって治療されることが多い。したがって、本発明の複数可変投与方法に使用するTNF抗体を、強直性脊椎炎に一般に付随する炎症及びとう痛を軽減するために一般に使用される薬剤と組み合わせて投与することもできる。

30

【0174】

2. 乾せん性関節炎

腫よう壊死因子は、乾せん性関節炎 (PsA) の病態生理に関係する (Partsch et al. (1998) *Ann Rheum Dis.* 57:691; Ritchlin et al. (1998) *J Rheumatol.* 25:1544)。本明細書では、乾せん性関節炎又は皮膚に関連する乾せんは、体表面に赤斑を生じる一般的な慢性皮膚症状である乾せんと関連がある慢性炎症性関節炎を指す。乾せん患者約20人のうち1人はこの皮膚症状と一緒に関節炎を発症し、症例の約75%において関節炎の前に乾せんが起こる。PsAは軽度から重度の関節炎のさまざまな様式で出現する。関節炎は、通常、指及び脊椎で発症する。脊椎で発症したとき、その症候は、上述した強直性脊椎炎の症候に類似している。本発明のTNF抗体又はその抗原結合性フラグメントは、PsAの複数可変投与方法に使用することができる。

40

【0175】

PsAは破壊性関節炎を伴うことがある。破壊性関節炎は、関節を損なう肉眼的びらん性変形をもたらす過剰な骨びらんを特徴とする障害を指す。一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法を破壊性関節炎の治療に使用することができる。

【0176】

3. 反応性関節炎/ライター症候群

腫よう壊死因子は、ライター症候群とも称される反応性関節炎の病態生理に関係する (Braun et al. (1999) *Arthritis Rheum.* 42(10

50

) : 2039)。反応性関節炎 (ReA) は、腸管感染症又は泌尿生殖器感染症に続くことが多い、体内の他の場所での感染症を併発する関節炎を指す。ReA は、関節の炎症 (関節炎)、尿道炎、結膜炎並びに皮膚及び粘膜の病変を含めて、ある種の臨床症状を特徴とすることが多い。また、ReA は、クラミジア (chlamydia)、カンピロバクター (Campylobacter)、サルモネラ (salmonella) 又はエルシニア (yersinia) を含めて、性感染症又は赤痢感染に続いて起こり得る。したがって、本発明の複数可変投与方法は、本発明の複数可変投与方法による ReA の治療に使用することができる。

【0177】

4. 未分化脊椎関節症

一実施形態においては、本発明の本発明の複数可変投与方法を未分化脊椎関節症患者の治療に使用する (Zeidler et al. (1992) Rheum Dis Clin North Am. 18:187 参照)。未分化脊椎関節症を記述するのに使用する他の用語としては、血清陰性オリゴ関節炎、未分化オリゴ関節炎などが挙げられる。本明細書では未分化脊椎関節症は、対象が脊椎関節症に関連する症候の一部のみしか示さない障害を指す。この症状は、通常、IBD、乾せんを示さない若年成人又は AS 若しくはライター症候群の古典的症状を示さない若年成人において認められる。未分化脊椎関節症は、AS の初期徴候である場合もある。一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法は、未分化脊椎関節症の治療のために TNF 抗体又はその抗原結合断片の異なる投与量を投与することを含む。

【0178】

J. 代謝障害

TNF は、糖尿病、肥満などの代謝障害を含めて、多種多様な障害の病態生理に関係する (Spiegelman and Hotamisligil (1993) Cell 73:625; Chu et al. (2000) Int J Obes Relat Metab Disord. 24:1085; Ishii et al. (2000) Metabolism. 49:1616)。本明細書では「代謝障害」という用語は、生理機能を果たすのに必要な物質を体が処理する方法に影響を及ぼす疾患又は障害を指す。代謝障害の例としては、糖尿病及び肥満が挙げられるが、これらだけに限定されない。本発明の一実施形態においては、「代謝障害」という用語を、自己免疫性糖尿病を除いて、生理機能を果たすのに必要な物質を体が処理する方法に影響を及ぼす障害を指すのに使用する。

【0179】

本発明は、かかる代謝障害に罹った対象において TNF 活性を抑制する複数可変投与方法を提供する。この方法は、代謝障害に罹った対象における TNF 活性が抑制されるように、抗体、抗体部分又は他の TNF 阻害剤の誘導投与量と、それに続く治療投与量を対象に投与することを含む。TNF 抗体は、代謝障害を起こす恐れのある対象を本発明の複数可変投薬計画によって治療するのに使用することもできる。

【0180】

代謝障害は、リウマチ様関節炎を含めた関節炎に付随することが多い。一実施形態においては、抗体などの TNF 阻害剤を、リウマチ様関節炎に付随する代謝障害に罹った対象における複数可変投薬計画に使用する。別の実施形態においては、本発明の複数可変投与治療は、糖尿病又は肥満に関連する障害を治療するために TNF 抗体を投与することを含む。

【0181】

代謝障害の治療に TNF 抗体を用いた複数可変投薬計画の有効性を評価する動物モデルの例としては、NOD トランスジェニックマウス、Akita マウス、NSY トランスジェニックマウス及び ob/ob マウスが挙げられる (Baeder et al. (1992) Clin Exp Immunol. 89:174; Haseyama et al. (2002) Tohoku J Exp Med. 198:233; Maki

10

20

30

40

50

no et al. (1980) : Exp. Anim. 29 : 1 ; Kolb (1987) Diabetes / Metabolism Reviews 3 : 751 ; Hamada et al. (2001) Metabolism. 50 : 1282 ; Coleman, (1978) Diabetologia, 14 : 141 ; Bailey et al. (1982) Int. J. Obesity 6 : 11 参照)。血管炎を研究するための動物モデルの例としては、マウスHSVモデル(ベーチェット病)、マウスL.カゼイ(casei)モデル(川崎病)及びマウスANCAモデル(川崎病)が挙げられる。他の血管炎モデルとしては、マウスのMch5-lpr/lpr系統(Nose et al. (1996) Am. J. Path. 149 : 1763)及びSCG/Kj系統(Kinjoh et al (1993) Proc. Natl. Acad. Sci, USA 90 : 3413)などが挙げられる。これらのマウス系統は、半月体形成性系球体腎炎並びにひ臓、胃、心臓、子宮及び卵巣の小動脈及び細動脈の壊死性血管炎を自然に発症する。これらの動物は、高ガンマグロブリン血症に罹り、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)と反応するANCA自己抗体を発生する。また、ヒトMPOによるラットの免疫化は、ANCA関連壊死性半月体形成性系球体腎炎をもたらす(Brouwer et al. (1993) J. Exp. Med. 177 : 905)

10

20

30

40

50

【0182】

代謝障害は、生理機能を果たすのに必要な物質を体が処理する方法に影響を及ぼす。本発明のいくつかの代謝障害は、ある種の特性を共有する。すなわち、これらの代謝障害は、インスリン抵抗性、血糖調節の欠如、体重増加及び肥満度指数の増加と関連する。代謝障害の例としては糖尿病及び肥満が挙げられる。糖尿病の例としては、1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性潰瘍形成、網膜症潰瘍形成(retinopathy ulceration)、糖尿病性マクロ血管症(macrovasculopathy)及び肥満が挙げられる。TNF抗体の投与を含む複数可変投与方法によって治療することができる代謝障害の例を以下により詳細に記述する。

【0183】

1. 糖尿病

腫瘍壊死因子は、糖尿病の病態生理に関係する(例えば、Navarro et al. (2003) Am J Kidney Dis. 42 : 53 ; Daimon et al. (2003) Diabetes Care. 26 : 2015 ; Zhang et al (1999) J Tongji Med Univ. 19 : 203 ; Barbieri et al. (2003) Am J Hypertens. 16 : 537を参照されたい。)例えば、TNFはインスリン抵抗性の病態生理に関係する。消化器癌患者の血清TNFレベルはインスリン抵抗性と相関があることが見出された(例えば、McCall et al. (1992) Br. J. Surg. 79 : 1361を参照されたい。)

【0184】

本明細書では区別なく使用する「糖尿病」又は「糖尿病性障害」又は「真性糖尿病」という用語は、血中糖(グルコース)レベルの上昇によって特徴づけられる疾患を指す。糖尿病は、少な過ぎるインスリン(すい臓によって産生される、血糖を調節する化学物質)、インスリン抵抗性又はこれら両方に起因し得る。糖尿病は2つの最も一般的な障害タイプ、すなわちI型糖尿病とII型糖尿病を含み、どちらも体がインスリンを調節できないことから生じる。インスリンは、血中の血糖(グルコース)レベルの上昇に応じてすい臓によって放出されるホルモンである。

【0185】

本明細書では「1型糖尿病」という用語は、すい臓の産生するインスリンが少な過ぎて血糖レベルを適切に調節することができないときに起こる慢性疾患を指す。1型糖尿病は、インスリン依存性糖尿病、IDDM、若年発症糖尿病及び糖尿病I型とも称される。1型糖尿病は、すい臓細胞の進行性自己免疫破壊とそれに続くインスリン欠乏の結果であ

る。

【0186】

「2型糖尿病」という用語は、すい臓が、血糖値を正常に維持するのに十分なインスリンを産生しないときに起こる慢性疾患を指す。これは、体がインスリンに十分に応答しないためであることが多い。2型糖尿病は、非インスリン依存性糖尿病、NDDM及び糖尿病II型とも称される。

【0187】

糖尿病は、グルコース負荷試験を行うことによって診断することができる。臨床的に、糖尿病は、いくつかの基本カテゴリーに分類されることが多い。これらのカテゴリーの主要な例としては、自己免疫性糖尿病、非インスリン依存性糖尿病（1型NDDM）、インスリン依存性糖尿病（2型IDDM）、非自己免疫性糖尿病、非インスリン依存性糖尿病（2型NIDDM）及び若年発症型成人型糖尿病（MODY）が挙げられる。続発性と称されることが多いさらなるカテゴリーは、糖尿病性症候群を起こす、又は起こすことができる、特定可能な症状によってもたらされる糖尿病を指す。続発性カテゴリーとしては、すい臓疾患に起因する糖尿病、ホルモン異常、薬物又は化学物質によって誘発される糖尿病、インスリン受容体異常に起因する糖尿病、遺伝的症候群に関連する糖尿病、他の原因の糖尿病などが挙げられる（例えば、Harrison's (1996) 14th ed., New York, McGraw-Hillを参照されたい。）。

10

【0188】

糖尿病は、食事制限、インスリン投与及び本明細書に記載したさまざまな薬物療法によって治療されることが多い。したがって、TNF抗体を、本発明の複数可変投与方法において、糖尿病に一般に関連する代謝障害及びとう痛を治療するために一般に使用される薬剤と組み合わせて投与することもできる。

20

【0189】

また、本明細書では「糖尿病に関連する障害」という句は、糖尿病に一般に関連する、又は関係する、症状及び他の疾患を指す。糖尿病に関連する障害としては、例えば、高血糖、高インスリン血症、高脂血症、インスリン抵抗性、糖代謝障害、肥満、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、糖尿病性神経障害、勃起不全、月経前症候群、血管再狭窄、潰瘍性大腸炎、冠動脈心疾患、高血圧、狭心症、心筋梗塞、発作、皮膚及び結合組織障害、足部潰瘍形成、代謝性アシドーシス、関節炎及び骨粗しょう症が挙げられる。一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法を、糖尿病に関連する障害の治療に使用することができる。

30

【0190】

糖尿病は上記カテゴリーで出現し、以下のセクションで考察するいくつかの合併症を引き起こし得る。したがって、本発明の抗体又はその抗原結合性フラグメントは、糖尿病の治療に使用することができる。一実施形態においては、TNF抗体又はその抗原結合性フラグメントを、上記カテゴリーに関連する糖尿病を本発明の複数可変投与方法によって治療するのに使用する。別の実施形態においては、本発明は、糖尿病に関連する障害を治療するためにTNF抗体を投与することを含む複数可変投薬計画を含む。糖尿病は、以下のカテゴリーを含めて、多数の合併症及び糖尿病に関連する症状として出現する。

40

【0191】

a. 糖尿病性神経障害及び末梢神経障害

腫瘍壊死因子は、糖尿病性神経障害及び末梢神経障害の病態生理に関係する。（Benjafield et al. (2001) Diabetes Care. 24: 753; Qiang et al. (1998) Diabetologia. 41: 1321; Pfeiffer et al. (1997) Horm Metab Res. 29: 111参照）。

【0192】

糖尿病性神経損傷とも称される「神経障害」という用語は、本明細書では、神経が高血糖（高血糖レベル）の結果として損傷を受ける一般的な糖尿病合併症を指す。遠位知覚運

50

動性 (sensorimotor) 多発性神経障害、局所運動神経障害 (focal motor neuropathy)、自律神経障害などのさまざまな糖尿病性神経障害が認められている。

【0193】

末梢神経炎及び糖尿病性神経障害としても知られる「末梢神経障害」という用語は、本明細書では、脳及び脊髄に並びに脳及び脊髄から情報を運ぶ神経の不全を指す。末梢神経障害は、とう痛、感覚喪失、筋肉制御不能などの症候をもたらす。血管、腸機能及び他の器官を制御する神経の不全は、異常な血圧、消化及び他の基本的不随意プロセスの損失をもたらす場合がある。末梢神経障害は、単一の神経若しくは神経群への損傷 (単神経障害) を含むことができ、又は複数の神経で発症し得る (多発性神経障害)。

10

【0194】

交感神経及び副交感神経の小さな有髄線維及び無髄線維で発症する神経障害は「末梢神経障害」として知られる。また、末梢神経炎及び糖尿病性神経障害としても知られる末梢神経障害の関連障害は、脳及び脊髄に並びに脳及び脊髄から情報を運ぶ神経の不全を指す。この関連障害は、とう痛、感覚喪失、筋肉制御不能などの症候をもたらす。血管、腸機能及び他の器官を制御する神経の不全は、異常な血圧、消化及び他の基本的不随意プロセスの損失をもたらす場合がある。末梢神経障害は、単一の神経若しくは神経群への損傷 (単神経障害) を含むことができ、又は複数の神経で発症し得る (多発性神経障害)。

【0195】

「糖尿病性神経障害」という用語は、神経が高血糖 (高血糖レベル) の結果として損傷を受ける一般的な糖尿病合併症を指す。糖尿病性神経障害は、神経障害及び糖尿病性神経損傷とも称される。遠位知覚運動性多発性神経障害、局所運動神経障害、自律神経障害などのさまざまな糖尿病性神経障害が認められている。

20

【0196】

b. 糖尿病性網膜症

腫瘍壊死因子は、糖尿病性網膜症の病態生理に関係する (Scholz et al. (2003) Trends Microbiol. 11:171)。本明細書では「糖尿病性網膜症」という用語は、長期の糖尿病に起因する眼の網膜の進行性損傷を指す。糖尿病性網膜症としては増殖性網膜症などが挙げられる。増殖性神経障害としては、新血管新生、網膜前出血 (peritinal hemorrhage)、網膜剥離などが挙げられる。

30

【0197】

進行型網膜症においては小血管が網膜表面で増殖する。これらの血管は脆く、出血しやすく、網膜前出血 (periretinal hemorrhage) を起こし得る。出血は視野を不明瞭にする。出血は再吸収されるので、網膜剥離及び視力喪失の素因となる線維組織が形成される。また、糖尿病性網膜症としては増殖性網膜症などが挙げられ、増殖性網膜症は新血管新生、網膜前出血及び網膜剥離を含む。糖尿病性網膜症としては、網膜の各層と一緒に起こる変化を含む「バックグラウンド網膜症 (background retinopathy)」も挙げられる。

【0198】

c. 糖尿病性潰瘍形成及び網膜症潰瘍形成

腫瘍壊死因子は、糖尿病性潰瘍形成の病態生理に関係する (Lee et al. (2003) Hum Immunol. 64:614; Navarro et al. (2003) Am J Kidney Dis. 42:53; Daimon et al. (2003) Diabetes Care. 26:2015; Zhang et al. (1999) J Tongji Med Univ. 19:203; Barberi et al. (2003) Am J Hypertens. 16:537; Venn et al. (1993) Arthritis Rheum. 36:819; Westacott et al. (1994) J Rheumatol. 21:1710 参照)。

40

50

【0199】

本明細書では「糖尿病性潰瘍形成」という用語は、糖尿病合併症として生じる潰瘍を指す。潰瘍は、炎症性、感染性、悪性症状又は代謝障害に起因する、皮膚又は粘膜上のクレーター状病変である。一般に、糖尿病性潰瘍は、手足及び四肢、より典型的には足に見られる。神経障害、血管不全などの糖尿病性症状に起因するこれらの潰瘍は、虚血及び不十分な創傷治癒をもたらし得る。より広範な潰瘍形成は、骨髄炎に進行し得る。骨髄炎を発症すると、抗生物質 (antibiotics) だけで根絶することは困難になることがあり、切断が必要になり得る。

【0200】

本明細書では「網膜症潰瘍形成」という用語は、眼及び眼の網膜に損傷を起こす、又はもたらす潰瘍を指す。網膜症潰瘍形成は、網膜出血 (retinoathic hemorrhage) を含む症状を含み得る。

10

【0201】

d. 糖尿病性マクロ血管障害

腫瘍壊死因子は、糖尿病性マクロ血管障害の病態生理に関係する (Devaraj et al. (2000) *Circulation*. 102:191; Hattori et al. (2000) *Cardiovasc Res*. 46:188; Clausell et al. (1999) *Cardiovasc Pathol*. 8:145)。「マクロ血管疾患」とも称される「糖尿病性マクロ血管障害」という用語は、本明細書では、糖尿病に起因する血管疾患を指す。糖尿病性マクロ血管障害合併症は、例えば、脂肪及び血餅が大きな血管中に堆積し、血管壁に付着するとき起こる。糖尿病性マクロ血管疾患としては、冠動脈疾患、脳血管疾患及び末梢血管疾患、高血糖症及び循環器疾患、発作などの疾患が挙げられる。

20

【0202】

2. 肥満

腫瘍壊死因子は、肥満の病態生理に関係する (例えば、Pihlajamaki J et al. (2003) *Obes Res*. 11:912; Barbieri et al. (2003) *Am J Hypertens*. 16:537; Tsuda et al. (2003) *J Nutr*. 133:2125を参照されたい。)。本明細書では「肥満」という用語は、対象が除脂肪体重に比較して過剰の体脂肪を有する状態を指す。一実施形態においては、肥満は、個体の体重が、身長に対する望ましい最大値の少なくとも約20%以上である状態を指す。成体が100ポンド(45kg)過体重であるときに、彼又は彼女は「病的肥満」であるとみなされる。別の実施形態においては、肥満を、30kg/m²を超えるBMI(肥満度指数)として定義する。肥満は、糖尿病、発作、冠動脈疾患、高血圧、高コレステロール並びに腎臓及び胆嚢障害による疾病及び死亡のリスクを高める。肥満は、癌の一部のタイプでもリスクを高めることがあり、骨関節炎及び睡眠時無呼吸を発症する危険因子となり得る。肥満は、本発明の複数可変投与方法によって治療することができる。

30

【0203】

K. 貧血

TNF は、多種多様な貧血の病態生理に関係する (例えば、Jongen-Lavrencic et al. (1997) *J Rheumatol*. 24:1504; Demeter et al. (2002) *Ann Hematol* 81:566; DiCato (2003) *The Oncologist* 8(suppl 1):19を参照されたい。)。本発明は、貧血に罹った対象においてTNF活性を抑制する複数可変投与方法を提供する。この方法は、貧血に罹った対象におけるTNF活性が抑制されるように、TNF阻害剤の誘導投与量と、それに続く治療投与量を対象に投与することを含む。TNF阻害剤は抗体、抗体部分である。一実施形態においては、貧血はリウマチ様関節炎と関連がある。

40

【0204】

50

本明細書では「貧血」という用語は、異常に低い循環赤血球数又は低い血中ヘモグロビン濃度を指す。リウマチ様関節炎に係る貧血の例としては、例えば、慢性疾患の貧血、鉄欠乏性貧血及び自己免疫性溶血性貧血が挙げられる。一実施形態においては、本発明は、例えば、リウマチ様関節炎に係る貧血、感染症及び慢性炎症性疾患の貧血、鉄欠乏性貧血、自己免疫性溶血性貧血、骨髄ろう性貧血、再生不良性貧血、低形成性貧血、腎不全又は内分泌障害に関連する赤芽球ろう及び貧血、巨赤芽球性貧血、ヘム又はグロビン合成不良、赤血球の構造上の欠陥に起因する貧血、例えば、鎌状赤血球貧血、及び鉄芽球性貧血などの原因不明の貧血、マラリア、トリパノソーマ症、HIV、肝炎ウイルス、他のウイルスなどの慢性感染症に関連する貧血、並びに髄の欠乏に起因する骨髄ろう性貧血、に係る貧血を治療する方法を提供する。

10

【0205】

貧血の研究に使用される動物モデルの例としては、ペプチドールグリカン (peptidoglycan) - 多糖ポリマーを接種されたラットが挙げられる (Coccia et al., (2001) Exp Hematology. 29:1201-1209 参照)。とう痛の研究に使用される動物モデルの例は当分野で周知であり、ラット坐骨神経結さつモデル、ラット分節脊髄神経結さつモデルなどが挙げられる (Bennett and Zie, (1988) Pain. 33:87-107; Kim and Chung, (1992) Pain 50:355-363 参照)。

【0206】

L. とう痛

TNF は、多種多様なとう痛症候群の病態生理に係る (例えば、Sorkin (1997) Neuroscience. 81:255; Huygen et al. (2002) Mediators Inflamm. 11:47; Parada et al. (2003) Eur J Neurosci 17:1847を参照されたい。)。本明細書では「とう痛」という用語は、すべてのとう痛タイプを指す。この用語は、神経因性とう痛及び術後とう痛、慢性腰痛、群発性頭痛、ヘルペス神経痛、幻肢痛、中枢性とう痛、歯痛、オピオイド耐性とう痛、内臓痛、外科的とう痛、骨傷害とう痛、陣痛と分娩中のとう痛、日焼けを含めた火傷によるとう痛、分娩後とう痛、片頭痛、アンギナとう痛、ぼうこう炎を含めた尿生殖路関連とう痛などの急性及び慢性痛を指すものとする。この用語は、侵害性とう痛又は痛覚も含む。

20

30

【0207】

本発明は、かかるとう痛障害に罹った対象においてTNF 活性を抑制する複数可変投与方法を提供する。この方法は、とう痛障害に罹った対象におけるTNF 活性が抑制されるように、抗体、抗体部分又は他のTNF 阻害剤の誘導投与量と、それに続く治療投与量を対象に投与することを含む。とう痛は、侵害性とう痛及び神経因性とう痛を含めてさまざまな方法で定義されている。最も一般的に経験するとう痛形態は、大脳に活動電位を伝達する、神経終末に対する刺激効果として定義することができる。とう痛は、例えばリウマチ様関節炎を含めて、炎症性障害にも一般に関連する。一実施形態においては、本発明の抗体を、リウマチ様関節炎に関連するとう痛に苦しむ対象を治療するのに使用する。TNF 活性が有害であるとう痛障害の例を以下でさらに考察する。

40

【0208】

1. 神経因性とう痛

腫よう壊死因子は、神経因性とう痛の病態生理に係る (Sommer (1999) Schmerz. 13:315; Empl et al., (2001) Neurology. 56:1371; Schafers et al. (2003) J Neurosci. 23:3028)。本明細書では「神経因性とう痛」という用語は、神経、脊髄又は脳への傷害に起因するとう痛を指し、神経過敏を含むことが多い。神経因性とう痛の例としては、慢性腰痛、関節炎に関連するとう痛、癌関連とう痛、ヘルペス神経痛、幻肢痛、中枢性とう痛、オピオイド耐性神経因性とう痛、骨傷害とう痛及び陣痛と分娩中のとう痛が挙げられる。神経因性とう痛の他の例としては、術後とう痛、群発性頭痛、歯痛

50

、外科的とう痛、重度の、例えば第三度の火傷によるとう痛、分娩後とう痛、アンギナとう痛、ぼうこう炎を含めた尿生殖路関連とう痛が挙げられる。

【0209】

神経因性とう痛は、侵害性とう痛とは区別される。侵害性機序を含むとう痛は、通常、期間が組織修復期間に限られ、一般に、入手可能な鎮痛剤又はオピオイドによって軽減される(Myers(1995) Regional Anesthesia 20:173)。神経因性とう痛は、一般に、持続性又は慢性であり、最初の急性組織傷害後数日又は数ヵ月起こることが多い。神経因性とう痛は、持続性自発痛及び通常は有痛性でない刺激に対する有痛性応答である異痛症を含むことができる。神経因性とう痛は、痛覚過敏によって特徴づけることができる。痛覚過敏では、ピン刺しなど通常はささいな有痛性刺激に対する応答が強調される。侵害性とう痛と異なり、神経因性とう痛は、一般に、オピオイド治療に耐性がある(Myers、同上、1995)。したがって、本発明の複数可変投与方法は、神経因性とう痛の治療に使用することができる。

10

【0210】

2. 侵害性とう痛

本明細書では「侵害性とう痛」という用語は、無傷のニューロン経路を伝わりとう痛、すなわち体の傷害に起因するとう痛を指す。侵害性とう痛は、とう痛の体性感覚及び正常機能を含み、対象に切迫した組織損傷を知らせる。侵害性経路は、対象を保護するために存在する(例えば、火傷に応じて経験するとう痛)。侵害性とう痛としては、骨痛、内臓痛、軟部組織に関連するとう痛などが挙げられる。

20

【0211】

腫瘍壊死因子は、内臓痛の病態生理に係する(Coelho et al.(2000) Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 279:G781; Coelho et al.(2000) Brain Res Bull. 52:223参照)。内臓痛は、A線維及びC神経線維上の受容体によって媒介される侵害性とう痛を指すのに使用される。A線維及びC神経線維は、皮膚、骨、結合組織、筋肉及び内臓にある。内臓痛は、分布が漠然とし、本質的にけいれん性となる可能性があり、通常、本質的に深部のうずき、締めつけるせん痛として記述される。内臓痛の例としては、心臓発作に関連するとう痛(内臓痛は腕、首及び/又は背中に感じるができる。)及び肝被膜痛(内臓痛は背中及び/又は右肩部に感じるができる。)が挙げられる。したがって、本発明の複数可変投与方法は、内臓痛の治療に使用することができる。

30

【0212】

M. 肝疾患

TNFは、多種多様な肝疾患の病態生理に係する(例えば、Colletti et al.(1990) J Clin Invest. 85:1936; Tiegs(1997) Acta Gastroenterol Belg. 60:176; Fernandez et al.(2000) J Endotoxin Res. 6:321を参照されたい。)。本発明は、かかる肝疾患に罹った対象においてTNF活性を抑制する複数可変投与方法を提供する。

40

【0213】

本明細書では「TNF活性が有害である肝疾患」という用語は、この障害に罹った対象におけるTNFの存在が、障害の病態生理の原因又は障害の悪化に寄与する要因であることが判明した、又はその疑いがある、肝臓の疾患及び他の障害又は肝細胞傷害若しくは胆道障害に関連する症状を含むものとする。したがって、TNF活性が有害である肝疾患は、TNF活性の抑制が障害の症候及び/又は進行を軽減すると予想される肝疾患である。一実施形態においては、肝疾患は、肝炎、アルコール性肝炎及びウイルス性肝炎を除いて、肝細胞傷害又は胆道障害に関連するヒト肝疾患又は症状を指す。

【0214】

複数可変投与方法による肝疾患治療のための薬剤の治療有効性を評価するのに使用する

50

動物モデルの例としては、チンパンジーC型肝炎ウイルスモデルが挙げられる (Shimizu et al. (1990) Proc Natl Acad Sci USA 87:6441 参照)。皮膚及び爪の障害を研究するのに使用される動物モデルの例としては、例えば、重症複合免疫不全 (SCID) マウスモデル (乾せん) 及び Smith 系 (SL) ヒヨコ及び脱色マウス (白斑) が挙げられる (Nickoloff (2000) Invest Dermatol Symp Proc. 5:67; Austin et al. (1995) Am J Pathol. 146:1529; Lerner et al. (1986) J Invest Dermatol. 87:299 参照)。

【0215】

肝疾患は、肝機能が不適切に機能する、又は機能を停止した、多数の疾患及び障害を含む。肝細胞傷害としては、アルコール性肝硬変、 α_1 抗トリプシン欠乏症、自己免疫性肝硬変、特発性肝硬変、劇症肝炎、B型及びC型肝炎、脂肪性肝炎などが挙げられる。胆道障害の例としては、嚢胞性線維症、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎及び胆管閉塞症が挙げられる (Wiesner (1996) "Current Indications, Contra Indications and Timing for Liver Transplantation" in Transplantation of the Liver, Saunders (publ.); Busuttill and Klintmalm (eds.) Chapter 6; Klein (1998) Partial Hypertension: The Role of Liver Transplantation, Musby (publ.) in Current Surgical Therapy 6. sup. th Ed. Cameron, J. (ed)。

【0216】

「肝炎」という用語は、肝臓の炎症を指す。C型肝炎は、細菌、ウイルス (A型、B型、C型肝炎など) 又は寄生生物を含めてさまざまな生物による感染によって起こり得る。アルコールなどの化学毒素、薬物又は毒キノコも肝臓に損傷を与え、炎症を起こし得る。肝炎の稀ではあるがきわめて危険な原因は、アセトアミノフェン (タイレノール) の過量投与であり、死に至ることもある。また、体内の免疫細胞は、肝臓を攻撃し、自己免疫性肝炎を起こし得る。肝炎は、急速に回復する場合もあれば (急性肝炎)、長期疾患 (慢性肝炎) を起こす場合もある。進行性肝障害又は肝不全になる場合もある。肝炎の発生率及び重症度は、患者における肝障害及び任意の根本的疾患の原因を含めて多数の要因に応じて変わる。

【0217】

一実施形態においては、本発明は、TNF 活性が有害である肝臓障害が治療されるように、TNF 阻害剤の有効量を誘導投与量とそれに続く治療投与量として対象に投与することを含む、障害を治療する複数可変方法を特徴とする。一実施形態においては、肝疾患は、C型肝炎ウイルス、自己免疫性肝炎、脂肪肝疾患、B型肝炎ウイルス、肝毒性及び非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD) を含めた非アルコール性肝炎からなる群から選択される。肝疾患の例を以下にさらに記述する。

【0218】

1. C型肝炎ウイルス (HCV)

腫瘍壊死因子は、C型肝炎ウイルスの病態生理に関係する (Gonzalez-Amaro. (1994) J Exp Med. 179:841; Nelson et al. (1997) Dig Dis Sci 42:2487; Kallinowski et al. (1998) Clin Exp Immunol. 111:269 参照)。「C型肝炎ウイルス」又は「HCV」という用語は、非A型、非B型肝炎の病原体である肝炎ウイルスを記述するのに使用する。C型肝炎ウイルスは肝臓の炎症を引き起こす。HCV感染はC型肝炎を引き起こす。急性期のC型肝炎は、一般にB型肝炎よりも穏やかであるが、かかる感染のより大きな割合が慢性になる。HCVは、肝硬変及び肝臓癌を含めて、急性肝炎及び慢性肝疾患の主原因である。HCVは、ウイルス性肝炎症例の大部

10

20

30

40

50

分を占めるウイルス（A、B、C、D及びE）の1種類である。HCVは、狭い宿主域を有すると考えられるフラビウイルス科（flaviviridae）の、外被に包まれたRNAウイルスである。このウイルスの重要な特徴は、そのゲノムの相対変異性である。この相対変異性は、慢性感染を誘発する傾向が高い（80%）こととおそらく関係している。HCVは、疾患の重症度及び治療に対する応答を決定するのに重要になり得るいくつかの異なる遺伝子型を形成する。一実施形態においては、本発明は、HCVを治療するための複数可変投与方法を提供する。

【0219】

2. 自己免疫性肝炎（AIH）

腫よう壊死因子は、自己免疫性肝炎の病態生理に関係する（Cookson et al., (1999) *Hepatology* 30:851; Jazrawi et al., (2003) *Liver Transpl.* 9:377参照）。本明細書では「自己免疫性肝炎」とは、肝臓の正常細胞を外來組織又は病原体（疾患を引き起こす媒介物）と間違ふ不良免疫細胞に起因する肝臓の炎症を特徴とする肝疾患を指す。自己免疫性肝炎は、肝実質の進行性破壊の原因であることが多く、未治療の場合には死亡率が高い（Johnson et al., (1993) *Hepatology*, 18:998）。自己免疫性肝炎の諸特性の1つは、患者の血清のほぼ90%に循環自己抗体が存在することである。かかる抗体は、自己免疫性肝炎患者を特定するのに使用することができる。

10

【0220】

患者間の臨床的及び血清学的相違によって、AIHは2つのタイプに分類される。1型は、患者の血清中の抗平滑筋抗体（SMA）及び/又は抗核抗体（ANA）の存在を特徴とするのに対して、II型患者の血清は、抗肝腎ミクロソーム抗体1型（LKM1）を示す（Homborg et al., (1987) *Hepatology*, 7:1333; Maggiore et al., (1993) *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 17:376）。血清学的マーカー、抗肝細胞質ゾル（anti-liver cytosol）I型抗体（LC1）は、AIH II型患者の30%において同定された。また、LC1は、試験患者の10%において唯一の血清学的マーカーであることが判明した（Martini et al., (1988) *Hepatology*, 8:1662）。一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法をAIHの治療に使用する。

20

30

【0221】

3. 脂肪肝疾患

腫よう壊死因子は、脂肪肝疾患の病態生理に関係する（Valenti et al., (2002) *Gastroenterology* 122:274; Li et al., (2003) *Hepatology* 37:343参照）。脂肪肝疾患とは、脂肪（肝細胞）が肝臓中に過剰に蓄積する疾患を指す。脂肪肝疾患は、過栄養、アルコールの過剰摂取、糖尿病及び薬剤投与による副作用に起因すると考えられる。脂肪肝疾患は、慢性肝炎、肝硬変などの重篤な疾患を引き起こし得る。脂肪肝疾患患者においては、脂質、特に中性脂肪が、その量が生理学的許容範囲を超える程度に、肝細胞中に蓄積する。生化学的観点から、脂肪肝の判定基準は、中性脂肪重量が肝臓組織の湿重量の約10%（100mg/g湿重量）以上であることである。一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法を脂肪肝疾患の治療に使用する。

40

【0222】

4. B型肝炎ウイルス（HBV）

腫よう壊死因子は、B型肝炎ウイルスの病態生理に関係する（Kasahara et al., (2003) *J. Virol* 77:2469; Wang (2003) *World J Gastroenterol* 9:641; Biermer et al., (2003) *J. Virol*, 77:4033参照）。「B型肝炎ウイルス」（HBV）という用語は、ヒトにおいてウイルス性B型肝炎を発症させるウイルス（血清肝炎ウイルス）を記述するのに使用する。これは、潜伏期間が短いA型肝炎ウイルス（感染性肝炎

50

ウイルス)に対して、潜伏期間が長い(約50から160日)ウイルス性疾患である。B型肝炎ウイルスは、通常、感染血液若しくは血液製剤の注射によって、又は汚染された針、ランセット若しくは他の器具の単なる使用によって伝染する。臨床的及び病理学的に、この疾患はウイルス性A型肝炎と類似しているが、交差防御免疫(cross-protective immunity)は存在しない。ウイルス抗原(HBAg)が感染後の血清中に見られる。

【0223】

B型肝炎ウイルスは、きわめて高い率でヒトに感染する。B型肝炎に感染した大部分の人は、6ヵ月以内にこのウイルスが除去される。短い感染は、「急性」B型肝炎として知られる。少なくとも約3億人がHBVの慢性保菌者であると推定される。このウイルス感染は、インフルエンザに似た軽症から死亡までを含めて広範な臨床症状をもたらす。一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法をHBV感染の治療に使用する。

10

【0224】

5. 肝毒性

腫よう壊死因子は、肝毒性の病態生理に関係する(Bruccoleri et al. (1997) Hepatology 25:133; Luster et al. (2000) Ann NY Acad Sci. 919:214; Simeonova et al. (2001) Toxicol Appl Pharmacol 177:112参照)。肝毒性という用語は、薬物療法及び他の化学物質又は薬物に起因する肝障害を指す。対象における肝臓毒性を確認する最良の指標は、AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)、GOT(グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)など特定の血中酵素の測定値の上昇である。

20

【0225】

肝毒性は、永久傷害及び死をもたらす得る。肝毒性の初期症候は、急性胃腸症状、例えば、重度の下痢を含み得る。肝毒性の第二相は症候の減少を特徴とする。この見かけ上の沈静中に、肝傷害の生化学的証拠が出現する。乏尿(尿量の減少)は、通常、第二相中である。明白な肝損傷の第三相は、化学物質の摂取後3から5日に黄だんの出現とともに臨床的に明らかになる。腎不全も起こり得る。化学物質によって誘発された(薬物性)肝炎の症候は、感染性肝炎の症候と類似している。一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法を肝毒性の治療に使用する。

30

【0226】

6. 肝不全(例えば慢性肝不全)

腫よう壊死因子は、肝不全(例えば慢性肝不全)の病態生理に関係する(Takenaka et al., (1998) Dig Dis Sci 43:887; Nagaki et al. (1999) J Hepatol 31:997; Streetz et al., (2000) Gastroenterology. 119:446参照)。慢性肝不全を含めた肝不全は、通常、数年にわたって発症し、肝臓に対して徐々に損傷を与える(アルコール中毒、肝炎ウイルス感染などの)傷害の繰り返しによって引き起こされる。あまり一般的ではないが、肝不全は急性であり、数日又は数週間発症する。急性肝不全の原因としては、肝炎ウイルス感染、薬物、妊娠、自己免疫疾患、肝臓への突然の血流減少などが挙げられる。一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法を肝不全の治療に使用する。

40

【0227】

7. NASHを含めた非アルコール性肝炎

腫よう壊死因子は、非アルコール性脂肪性肝炎を含めた非アルコール性肝炎の病態生理に関係する(Crespo et al., (2001) Hepatology. 34:1158; Pessayre et al., (2002) 282(2):G193参照)。「非アルコール性脂肪性肝炎」又は「NASH」という用語は、アルコール中毒のない状態で、過剰なアルコール摂取によって誘発される組織変化に類似した肝臓組織変化が発生することを指す。NASHは、大滴性脂肪肝及び/又は小滴性脂肪肝、小葉及び門脈

50

の炎症を特徴とし、線維症及び肝硬変に付随するマロリー小体の場合によっては特徴とする。NASHは、高脂血症、肥満及びII型糖尿病にも一般に関連する。

【0228】

肝臓脂肪症及び炎症を特徴づけるさらに別の臨床症状としては、過剰な絶食、空腸回腸バイパス、完全静脈栄養、慢性C型肝炎、ウィルソン病並びにコルチコステロイド、カルシウムチャンネル遮断薬、高用量合成エストロゲン、メトトレキセート及びアミオダロンによる薬物副作用などの薬物副作用などが挙げられる。したがって、「非アルコール性脂肪性肝炎」という用語は、(a)かなりのアルコール消費量、(b)以前の減量手術、(c)脂肪性肝炎に関連する薬物使用歴、(d)遺伝的肝疾患の形跡及び(e)慢性C型肝炎感染がなく、上記生検所見を示す患者の記述に使用することができる(例えば、Ludwig et al., (1980) Mayo Clin. Proc. 55:434; Powell et al. (1990) Hepatol. 11:74を参照されたい。)。

一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法をNASHの治療に使用する。

10

【0229】

N. 皮膚及び爪の障害

腫瘍壊死因子は、皮膚及び爪の障害の病態生理に関係する。一実施形態においては、TNF 抗体の誘導投与量と、それに続く治療投与量を投与することを含む本発明の複数可変投与方法を皮膚及び爪の障害の治療に使用することができる。本明細書では区別なく使用する「皮膚疾患」又は「皮膚病」という用語は、炎症状態を誘発した皮膚の、傷害以外の異常を指す。一実施形態においては、本発明の皮膚疾患は、皮膚が毛細管拡張、白血球浸潤、発赤、熱及び/又はとう痛を特徴とする炎症性皮膚疾患である。皮膚疾患の例としては、乾せん、尋常性天疱瘡、強皮症、アトピー性皮膚炎、サルコイドーシス、結節性紅斑、化膿性汗腺炎、扁平苔せん、スウィート症候群及び白斑症が挙げられるが、これらだけに限定されない。本明細書では「TNF 活性が有害である、皮膚及び爪の障害」という用語は、この障害に罹った対象におけるTNF の存在が、障害、例えば、乾せんの病態生理の原因又は障害の悪化に寄与する要因であることが判明した、又はその疑いがある、皮膚及び/又は爪の障害及び他の障害を含むものとする。したがって、TNF 活性が有害である皮膚及び爪の障害は、TNF 活性の抑制が障害の症候及び/又は進行を軽減すると予想される障害である。具体的な皮膚及び爪の障害の治療における本発明の抗体、抗体部分及び他のTNF 阻害剤の使用を以下でさらに考察する。ある実施形態においては、本発明による治療方法を、以下のセクションIVに示すように、別の治療薬と組み合わせて実施する。一実施形態においては、別の治療薬と組み合わせてTNF 抗体を投与することを含む本発明の複数可変投与方法を、乾せんの治療及び関節炎に関連する乾せんの治療に使用する。

20

30

【0230】

1. 乾せん

腫瘍壊死因子は、乾せんの病態生理に関係する(Takematsu et al. (1989) Arch Dermatol Res. 281:398; Victor and Gottlieb (2002) J Drugs Dermatol. 1:264)。本明細書では「乾せん」という用語は、表皮過形成に関連する皮膚疾患を指す。乾せんの例としては、慢性プラーク乾せん、滴状乾せん、逆性乾せん(inverse psoriasis)、膿ほう性乾せん、尋常性乾せん及び紅皮症乾せんが挙げられるが、これらだけに限定されない。乾せんは、炎症性腸疾患(IBD)及びリウマチ様関節炎(RA)を含めて、他の炎症性障害にも関連し得る。

40

【0231】

乾せんは、皮膚上の発赤、掻痒感及び乾燥した銀白色の厚い鱗屑の頻繁な出現を特徴とする皮膚炎症(刺激及び発赤)として記述される。特に、表皮増殖の原発性及び続発性変化、皮膚の炎症反応及びリンホカイン、炎症因子などの調節性分子の発現を伴う病変部が形成される。乾せん皮膚は、基本細胞周期の増加をもたらす、表皮細胞の代謝回転の増加、厚い表皮、異常な角質化、表皮中への炎症細胞浸潤並びに表皮層への多形核白血球及

50

びリンパ球の浸潤を形態学的特徴とする。乾せんは、爪を含むことが多く、くぼみ、爪の分離、肥厚化及び変色が頻繁に起こる。乾せんは、他の炎症性障害、例えばリウマチ様関節炎を含めた関節炎、炎症性腸疾患（IBD）及びクローン病に付随することが多い。乾せん患者の約1/3は、上述したように、硬直、関節の腫脹、とう痛、及び可動域の減少を起こす乾せん性関節炎（PsA）にも罹っている（Greaves et al. (1995) N. Eng. J. Med. 332:581）。

【0232】

乾せんの証拠は、最も一般的には、体幹、肘、膝、頭皮、皮膚のしわ又は爪に見られるが、皮膚の任意又はすべての部分で発症し得る。通常、新しい皮膚細胞が下層から表面に移動するには約1ヵ月かかる。乾せんでは、このプロセスがほんの数日しかかからず、死んだ皮膚細胞が堆積し、厚い鱗を形成する。乾せんの症候としては、乾燥した又は赤い、銀白色の鱗で覆われ、皮膚の斑点を生じ、縁部が赤く、割れて有痛性となり得る、通常は肘関節、膝、体幹、頭皮及び手にできる皮膚斑点；膿ほう、皮膚のひび割れ及び皮膚の発赤を含めた皮膚病変部；関節炎、例えば、乾せん性関節炎に付随し得る関節痛又はうずきなどが挙げられる。

10

【0233】

乾せんの治療は、局所的コルチコステロイド、ビタミンDアナログ及び局所的若しくは経口レチノイド又はこれらの組み合わせを含むことが多い。一実施形態においては、本発明のTNF阻害剤を、これらの一般的治療と組み合わせて、又はその存在下で、投与する。乾せんの治療に本発明のTNF阻害剤と組み合わせることができる追加の治療薬をセクションIVにより詳細に記述する。

20

【0234】

乾せんの診断は、通常、皮膚の外観に基づく。さらに、皮膚生検又は皮膚斑点の擦過標本及び培養物が、他の皮膚疾患を除外するために必要になり得る。x線は、関節痛があり、持続する場合に、乾せん性関節炎の検査に使用することができる。

【0235】

対象における乾せんの改善は、対象の乾せん面積及び重症度指数スコア（Psoriasis Area and Severity Index Score）（PASI）によって監視することができる。PASIを決定する方法は、Fredriksson and Pettersson (1978) Dermatologica 157:238及びMarks et al. (1989) Arch Dermatol 125:235に記載されている。手短に述べると、この指数は、頭部、上肢、体幹及び下肢を含めた4箇所の解剖部位の紅斑、硬結及び落屑についての5段階評価（0 = 無症候；1 = わずか；2 = 中度；3 = 顕著；4 = きわめて顕著）による評価に基づく。所与の解剖部位における病変部の程度に基づいて、患部に数値を割り当てる（0 = 0；1 = < 10%；2 = 10 - 29%；3 = 30 - 49%；4 = 50 - 69%；5 = 70 - 89%；6 = 90 - 100%）。次いで、PASIスコアを計算する。ここで、PASIスコアの可能な範囲は0.0から72.0であり、最高スコアは、最も重度の完全な紅皮症を表す。

30

【0236】

本発明の一実施形態においては、TNF阻害剤を、慢性プラーク乾せん、滴状乾せん、逆性乾せん、膿ほう性乾せん、尋常性天疱瘡、紅皮症乾せん、炎症性腸疾患（IBD）に付随する乾せん及びリウマチ様関節炎（RA）に付随する乾せんを含めた乾せんの複数可変投与治療に使用する。別の実施形態においては、D2E7などのTNF阻害剤を、PsAと一緒に乾せんを有する対象を治療する複数可変投薬計画に使用する。本発明の治療方法に含まれる具体的乾せんタイプを以下に詳細に記述する。

40

【0237】

a. 慢性プラーク乾せん

腫瘍壊死因子は、慢性プラーク乾せんの病態生理に係る（Asadullah et al. (1999) Br J Dermatol. 141:94）。（尋常性乾せんとも称される）慢性プラーク乾せんは最も一般的な乾せん形態である。慢性プラーク

50

乾せんは、コインサイズからはるかに大きなものまでの膨れた赤い皮膚斑点を特徴とする。慢性プラーク乾せんにおいては、プラークは、単一の場合も複数の場合もあり、数ミリメートルから数センチメートルまで大きさが変動し得る。プラークは、通常、赤い鱗状表面であり、軽くひっかくと光を反射し、「銀白色」効果を示す。慢性プラーク乾せん由来の（対称的であることが多い）病変部は、体全面に生じるが、膝、肘、腰仙部、頭皮及び爪を含めて伸態様に好発する。慢性プラーク乾せんは、時折、陰茎、外陰部及び弯曲部に発生し得るが、鱗は通常ない。慢性プラーク乾せん患者の診断は、通常、臨床上の上記特徴に基づく。特に、慢性プラーク乾せんの病変部の分布、色及び典型的な銀白色の鱗屑は、慢性プラーク乾せんに特徴的である。

【0238】

10

b. 滴状乾せん

滴状乾せんとは、特徴的な水滴形状の鱗状プラークを有する乾せん形態を指す。滴状乾せんの発赤は、一般に、感染、最も顕著には連鎖球菌性咽頭感染後に起こる。滴状乾せんの診断は、通常、皮膚の外観、及び最近の咽頭炎の病歴がある場合が多いという事実に基づく。

【0239】

c. 逆性乾せん

逆性乾せんは、患者が、赤く炎症を起こした滑らかで通常は湿った皮膚領域を有する乾せん形態であり、プラーク乾せんに伴随する鱗とは異なる。逆性乾せんは、間擦性（*intertriginous*）乾せん又は間擦疹型乾せんとも称される。逆性乾せんは、大部分が腋化、鼠径部、乳房の下並びに生殖器及びでん部周囲の他の皮膚のしわに発生し、その発生場所の結果として、こすこと及び発汗は患部を刺激する。

20

【0240】

d. 膿ほう性乾せん

膿ほう性乾せんは、手掌足底乾せんとも称され、大きさ及び場所が変わるが、手足に発生することが多い膿ほうを生じる乾せん形態である。ほう疹は、局所的である場合もあれば、体の大きな領域に広がる場合もある。膿ほう性乾せんは、圧痛があり、有痛性であり、発熱し得る。

【0241】

e. 他の乾せん障害

本発明のTNF抗体によって治療することができる乾せん障害の他の例としては、紅皮症乾せん、尋常性、IBDに伴随する乾せん及びリウマチ様関節炎を含めた関節炎に伴随する乾せんが挙げられる。

30

【0242】

2. 尋常性天疱瘡

尋常性天疱瘡は、口腔粘膜及び皮膚で発症することが多い重度の自己免疫性全身性皮膚疾患である。尋常性天疱瘡の原因は、皮膚及び口腔粘膜接着斑をもたらす自己免疫性プロセスであると考えられる。結果として、細胞は互いに接着しない。この障害は、体液で満たされた破裂しやすい大きな水ほうとして現れ、特有の組織外観を有する。抗炎症剤は、死亡率の高いこの疾患の唯一の有効な療法である。尋常性天疱瘡患者が発症する合併症は、難治性とう痛、栄養摂取及び体液喪失の妨害並びに感染症である。

40

【0243】

3. アトピー性皮膚炎/湿疹

（湿疹とも称される）アトピー性皮膚炎は、掻よう感のある鱗状のプラークによって分類される慢性皮膚疾患である。湿疹を有する人は、ぜん息、枯草熱又は湿疹のようなアレルギー性症状の家族歴を有することが多い。アトピー性皮膚炎は、皮膚において起こる（アレルギーに類似の）過敏性反応であり、慢性炎症を引き起こす。この炎症は、皮膚に掻よう感を生じ、皮膚を鱗状にする。慢性刺激及び引っ掻きによって、皮膚が厚くなり、革のような肌理を生じ得る。環境刺激物は、皮膚の乾燥、水への暴露、温度変化及びストレス同様、症候を悪化し得る。

50

【0244】

アトピー性皮膚炎患者は、激しい掻痒感、滲出及び痂皮形成を伴う疱疹、疱疹周囲の皮膚の発赤又は炎症、発疹、乾燥、革のような皮膚領域、引っ掻きによって皮膚のむけた領域並びに耳漏/出血を含むことが多い特定の症候によって確認することができる。

【0245】

4. サルコイドーシス

サルコイドーシスは、肉芽腫性炎症がリンパ節、肺、肝臓、眼、皮膚及び/又は他の組織において発生する疾患である。サルコイドーシスとしては、皮膚サルコイドーシス(皮膚のサルコイドーシス)、結節性サルコイドーシス(リンパ節のサルコイドーシス)などが挙げられる。サルコイドーシス患者は、全般的な不快感、不安又は悪感情;熱;皮膚病変部を含むことが多い症候によって確認することができる。

10

【0246】

5. 結節性紅斑

結節性紅斑とは、一般に前側下腿の、皮膚の下の圧痛がある赤い小結節を特徴とする炎症性障害を指す。結節性紅斑に関連する病変部は、扁平だが堅く熱い赤い有痛性の塊(直径約1インチ)として始まることが多い。数日以内に病変部は紫がかり、次いで数週間で退色して茶色がかった扁平斑点になる。

【0247】

結節性紅斑は、ストレプトコッカス(*Streptococcus*)、コクシジウム症、結核、B型肝炎、梅毒、ネコ引っ掻き病、野兎病、エルシニア、レプトスピラ症、オウム病、ヒストプラズマ症、単核球症(EBV)を含めた感染症に付随する場合もある。結節性紅斑は、経口避妊薬、ペニシリン、スルホンアミド、スルホン、バルビツール酸塩、ヒダントイン、フェナセチン、サリチル酸塩、ヨウ化物及びプロゲステロンを含めたある種の薬物療法に対する感受性に関連がある場合もある。結節性紅斑は、白血病、サルコイドーシス、リウマチ熱及び潰瘍性大腸炎を含めた他の障害と関連があることが多い。

20

【0248】

結節性紅斑の症候は、通常はすねに出現するが、病変部は、でん部、ふくらはぎ、足首、大腿及び上肢を含めて、体の他の領域でも発生し得る。結節性紅斑患者における他の症候としては、熱、倦怠感などが挙げられる。

【0249】

6. 化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎とは、腫脹した有痛性の炎症性病変部又は塊が鼠径部並びに肘関節の下及び乳房の下に発生する皮膚疾患を指す。化膿性汗腺炎は、アポクリン腺出口が発汗によって遮断されたとき、又は通常は腺の不完全な発達のために、排膿できないときに起こる。腺中に閉じ込められた分泌物は、汗及び細菌を周囲の組織に押し込み、皮下硬結、炎症及び感染を引き起こす。化膿性汗腺炎は、アポクリン腺を含む体の領域に限られる。これらの領域は、えきか、乳輪、鼠径部、会陰、肛門周囲及びへそ周囲領域である。

30

【0250】

7. 扁平苔せん

腫瘍壊死因子は、扁平苔せんの病態生理に関係する(*Sklavounou et al. (2000) J Oral Pathol Med. 29:370*)。扁平苔せんとは、炎症、掻痒感及び特有の皮膚病変部をもたらす、皮膚及び粘膜の障害である。扁平苔せんは、C型肝炎又はある種の薬物療法と関連があり得る。

40

【0251】

8. スウィート症候群

腫瘍壊死因子を含めた炎症性サイトカインは、スウィート症候群の病態生理に関係する(*Reuss-Borst et al. (1993) Br J Haematol. 84:356*)。R. D. Sweetによって1964年に記述されたスウィート症候群は、熱の突然発症、白血球増多症及び皮疹を特徴とする。皮疹は、顕微鏡的に高密度の好中球浸潤を示し、圧痛があり、紅斑性で境界の明瞭な丘疹及びプラークからなる。この

50

病変部はどこにでも出現し得るが、顔を含めた上体に多い。個々の病変部は、偽性小胞 (pseudovesicular) 又は偽性膿ほう (pseudopustular) として記述されることが多いが、率直には、膿ほう、水ほう又は潰瘍性であり得る。口腔及び眼の関与 (結膜炎又は上強膜炎) もスウィート症候群患者では頻りに報告されている。白血病もスウィート症候群と関連がある。

【0252】

9. 白斑症

白斑症とは、皮膚領域から色素が失われ、正常な皮膚の肌理を有する不規則な白斑が生じる皮膚症状を指す。白斑症に特徴的な病変部は扁平脱色領域として出現する。病変部の縁部は鋭く画定されているが不規則である。白斑患者において頻りに罹患する領域としては、顔、肘及び膝、手足、生殖器などが挙げられる。

10

【0253】

10. 強皮症

腫瘍壊死因子は、強皮症の病態生理に係る (Tutuncu et al. (2002) Clin Exp Rheumatol. 20 (6 Suppl 28) : S146; Mackiewicz et al. (2003) Clin Exp Rheumatol. 21 : 41; Murota et al. (2003) Arthritis Rheum. 48 : 1117)。強皮症とは、皮膚、血管、骨格筋及び内臓の変化を特徴とするびまん性結合組織病を指す。強皮症は、CREST症候群又は進行性全身性硬化症とも称され、通常、30から50歳の人が発症する。女性は男性よりも発症しやすい。

20

【0254】

強皮症の原因は不明である。この疾患は、局所的又は全身的症候を生じ得る。疾患の経過及び重症度は患者によって広範に変わる。過剰のコラーゲンが皮膚に堆積し、他の器官が症候を生じる。皮膚内及び患部器官内の微小血管の損傷も起こる。皮膚においては、潰瘍形成、石灰化、及び色素沈着の変化が起こり得る。全身的特徴としては、線維症、心臓、肺、腎臓及び消化管の変性などが挙げられる。

【0255】

強皮症患者は、熱及び寒さ (レイノー現象) に応じた指及びつま先の白化、青味又は発赤、指及び関節のとう痛、硬直及び腫脹、皮膚の肥厚化、光沢のある手及び前腕、食道逆流又は胸やけ、えん下障害及び呼吸促迫を含めた特定の臨床上的特徴を示す。強皮症の診断に使用される他の臨床症状としては、高い赤血球沈降速度 (ESR)、高いリウマチ因子 (RF)、陽性の抗核抗体試験、タンパク質及び微視的な血液を示す尿検査、線維症を示し得る胸部 X 線、拘束性肺疾患を示す肺機能試験などが挙げられる。

30

【0256】

11. 爪の障害

爪の障害は爪のあらゆる異常を含む。本明細書では「爪の障害」又は「爪の疾患」という用語は、指の爪又は足指爪が異常な色、形、肌理又は厚さである症状を指す。具体的な爪の障害としては、くぼみ、匙状爪、ポー線、スプーン状爪、爪甲剥離症、黄色爪、(扁平苔せんにおいて見られる) 表皮爪膜、爪甲白斑などが挙げられるが、これらだけに限定されない。くぼみは、爪表面の小さな凹みの存在を特徴とする。隆線又は線状隆起が爪に沿って発生し、「長手方向」又は「横方向」に生じる。ポー線は、指の爪の「横方向」(横断方向) に生じる線状の凹みである。爪甲白斑は、爪の上の白色の筋又は点である。匙状爪は、爪が盛り上がった隆線を有し、薄い凹状である指の爪の異常形状である。匙状爪は、鉄欠乏に関連することが多い。

40

【0257】

本発明の TNF 抗体によって治療することができる爪の障害は、乾せん爪も含む。乾せん爪は、乾せんに起因し得る爪の変化を含む。乾せんは、爪のみに生じ、体の他の部分には生じないことがある。乾せんによる爪の変化は軽度から重度に及び、爪体、爪母基、すなわちそこから爪が成長する組織、爪床、すなわち爪の下の組織及び爪の基部の皮膚が

50

乾せんに関与する程度を一般に反映している。膿ほう型乾せんによる爪床の損傷は、爪の損失をもたらし得る。乾せんにおける爪の変化は、単独で、又はすべて一緒に起こり得る、一般的カテゴリーに分類される。乾せん爪の1カテゴリーにおいては、おそらくは乾せん起因する爪の成長の欠陥のために、爪体に深くぼみができる。別のカテゴリーにおいては、おそらくは爪床に乾せんが関与するために、爪は黄色から黄 - 淡紅色に変色する。乾せん爪の第3のサブタイプは、爪体の下に出現する白色領域を特徴とする。この白色領域は、実際には、爪体が爪床から剥離した点を示す気泡である。爪の周囲には赤くなった皮膚が存在する場合もある。第4のカテゴリーは、おそらくは爪母基に乾せんが関与するために、黄色がかった断片に崩壊した爪体、すなわち、爪ジストロフィーによって示される。第5のカテゴリーは、爪母基及び爪床に乾せんが関与するために、爪全体の損失を特徴とする。

10

【0258】

本発明の複数可変投与治療方法は、扁平苔せんに関連することが多い爪の障害を治療するためにも使用することができる。扁平苔せん患者の爪は、長軸方向の隆線又は表皮爪膜を有する爪体の薄化及び表面荒れを示すことが多い。

【0259】

本発明の複数可変投与治療方法は、本明細書に記載したものなどの爪の障害の治療に使用することができる。爪の障害は、皮膚疾患と関連があることが多い。一実施形態においては、本発明は、TNF 抗体を用いて爪の障害を治療する複数可変投与方法を含む。別の実施形態においては、爪の障害は、乾せんなどの皮膚疾患を含めた別の障害と関連がある。別の実施形態においては、爪の障害に関連する障害は、乾せん性関節炎を含めた関節炎である。

20

【0260】

12. 他の皮膚及び爪の障害

本発明の複数可変投与治療方法は、慢性光線性皮膚炎、水ほう性類天ほうそう、円形脱毛症などの他の皮膚及び爪の障害の治療に使用することができる。慢性光線性皮膚炎(CAD)は、光過敏性皮膚炎/光線性類細網症症候群(PD/AR)とも称される。CADは、皮膚が、特に太陽光又は人工光に曝された領域において、炎症を起こす症状である。一般に、CAD患者は、皮膚と接触するある種の物質、特にさまざまな花、木、香料、日焼け止め及びゴム化合物に対してアレルギーを有する。水ほう性類天ほうそうとは、体幹及び四肢表面の大きなほう疹の形成を特徴とする皮膚疾患を指す。円形脱毛症とは、頭皮又は髭における完全にはげた円形部分を特徴とする脱毛を指す。

30

【0261】

O. 脈管炎(Vasculitides)

TNF は、さまざまな脈管炎の病態生理に関係する(例えば、Deguchi et al. (1989) Lancet. 2:745を参照されたい。)。一実施形態においては、本発明は、TNF 活性が有害である血管炎に罹った対象においてTNF 活性を抑制する複数可変投与方法を提供する。

【0262】

本明細書では区別なく使用する「血管炎」又は「脈管炎」という用語は、血管の炎症を特徴とする障害群を指す。体内で最大の血管(大動脈)から皮膚中の最小血管(毛細血管)まですべての大きさの血管が発症し得る。患部血管の大きさは、具体的血管炎タイプに応じて変わる。本明細書では「TNF 活性が有害である血管炎」という用語は、この障害に罹った対象におけるTNF の存在が、障害の病態生理の原因又は障害の悪化に寄与する要因であることが判明した、又はその疑いがある、血管炎を含むものとする。かかる障害は、例えば、障害に罹った対象の体液中のTNF 濃度の上昇(例えば、対象の血清、血しょう、滑液などのTNF 濃度の上昇)によって明らかにすることができる。これは、例えば、上述した抗TNF 抗体を使用して検出することができる。

40

【0263】

ベーチェット病を含めて、TNF 活性が有害である脈管炎の例は多数ある。具体的脈

50

管炎の本発明の複数可変投与治療のための抗体、抗体部分及び他のTNF阻害剤の使用を以下でさらに考察する。ある実施形態においては、以下に示すように、本発明の抗体、抗体部分又は他のTNF阻害剤を別の治療薬と組み合わせて対象に投与する。

【0264】

本発明の複数可変投薬計画は、TNF活性が有害である血管炎の治療に使用することができる。TNF活性を抑制することによって、血管炎の症候及び/又は進行が軽減され、又は冠動脈疾患が防止されると予想される。血管炎に罹った対象又は血管炎を発症する恐れのある対象は、臨床症状及び試験によって確認することができる。例えば、脈管炎患者は、好中球の細胞質中のあるタンパク質に対する抗体、すなわち、抗好中球細胞質抗体(ANCA)を産生することが多い。したがって、脈管炎は、ANCAの存在を測定する試験(例えば、ELISA)によって明らかにできる場合もある。

10

【0265】

血管炎及びその結果は、疾患が単独で発現するだけの場合もあれば、別の原疾患の二次成分となる場合もある。血管炎は、単一の器官に限定される場合もあれば、いくつかの器官で同時に発症する場合もある。症候群に応じて、すべての大きさの動脈及び静脈が発症し得る。血管炎は、体内のあらゆる器官で発症し得る。

【0266】

血管炎においては、関与する血管による供給を受ける組織の虚血に関連する管腔が通常損なわれる。このプロセスに起因し得る障害が広範囲にわたるのは、血管(例えば、動脈、静脈、細動脈、細静脈、毛細血管)のあらゆるタイプ、大きさ及び場所が関与し得るためである。脈管炎は、一般に、以下に示すように患部血管の大きさに応じて分類される。いくつかの小血管及び大血管の脈管炎は中サイズの動脈に関与し得るが、大血管及び中血管の脈管炎は、動脈よりも小さい血管に関与しないことに留意されたい。大血管の疾患としては、側頭動脈炎又は頭蓋動脈炎としても知られる巨細胞性動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、高安病、すなわち大動脈弓症候群、若年女性の動脈炎及び脈なし病としても知られる動脈炎などが挙げられるが、これらだけに限定されない。中血管疾患としては、古典的結節性多発性動脈炎、皮膚粘膜リンパ節症候群としても知られる川崎病などが挙げられるが、これらだけに限定されない。小血管疾患の非限定的な例は、ベーチェット症候群、ウェグナー肉芽腫症(Wegner's granulomatosis)、顕微鏡的多発性血管炎、皮膚血管炎としても知られる過敏性血管炎、小血管血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、チャグ・ストラウス症候群としても知られるアレルギー性の肉芽腫症(allergic granulomatosis)及び血管炎である。他の脈管炎としては、孤立性中枢神経系血管炎、バージャー病としても知られる閉塞性血栓性血管炎などが挙げられるが、これらだけに限定されない。古典的結節性多発性動脈炎(PAN)、顕微鏡的PAN及びアレルギー性肉芽腫症と一緒にグループ化されることも多く、全身的壊死性脈管炎と呼ばれる。血管炎を以下にさらに説明する。

20

30

【0267】

1. 大血管血管炎

一実施形態においては、本発明のTNF抗体を大血管血管炎患者の治療に使用する。本明細書では「大血管」という用語は、大動脈及び体の主要な領域に向かう最大の枝を指す。大血管としては、例えば、大動脈並びにその枝及び対応する静脈、例えば、鎖骨下動脈、腕頭動脈、総頸動脈、無名静脈、内頸静脈及び外頸静脈、肺動脈及び静脈、大静脈、腎動脈及び静脈、大腿動脈及び静脈並びに頸動脈が挙げられる。大血管脈管炎の例を以下に記述する。

40

【0268】

a. 巨細胞性動脈炎(GCA)

腫瘍壊死因子は、巨細胞性動脈炎の病態生理に関係する(Snellier(2002) Cleve. Clin. J. Med. 69: SII40; Schett et al. (2002) Ann. Rheum. Dis. 61: 463)。巨細胞性動脈炎(GCA)とは、血管、特に首の外頸動脈から分枝する、大動脈又は中動脈の炎症及び損傷を含

50

む血管炎を指す。G C A は、側頭動脈炎又は頭蓋動脈炎とも称され、高齢者における最も一般的な原発性血管炎である。G C A は、50歳を超える個体がもっぱら発症するが、40歳以下の患者の症例も十分記録されている。G C A は、通常、頭蓋外動脈で発症する。G C A は、側頭動脈を含めて、頸動脈の枝で発症し得る。G C A は、複数の場所の動脈を含み得る全身性疾患である。

【0269】

組織病理学的に、G C A は、血管壁内の炎症性単核球浸潤を含む汎動脈炎であり、ラングハンス型巨細胞が頻りに形成される。内膜が増殖、肉芽腫性炎症及び内弾性板の分裂がある。器官の病理所見は、関与する血管に係する虚血の結果である。

【0270】

G C A 患者は、熱、頭痛、貧血及び高い赤血球沈降速度 (E S R) を含めて、特定の臨床症状を示す。G C A の他の典型的な徴候としては、顎又は舌の不規則運動、頭皮の圧痛、全身症状、蒼白い視神経乳頭浮腫 (特に「チョコクのように白い」視神経乳頭浮腫) 、視覚障害などが挙げられる。診断は、側頭動脈の生検によって確認される。

【0271】

b . リウマチ性多発筋痛症

腫瘍壊死因子は、リウマチ性多発筋痛症の病態生理に係する (S t r a u b e t a l . (2 0 0 2) R h e u m a t o l o g y (O x f o r d) 4 1 : 4 2 3 ; U d d h a m m a r e t a l . (1 9 9 8) B r . J . R h e u m a t o l . 3 7 : 7 6 6) 。リウマチ性多発筋痛症とは、中度から重度の筋痛及び最も顕著には朝における、首、肩部及びでん部の凝りを伴うリウマチ性障害を指す。I L - 6 及び I L - 1 の発現も、リウマチ性多発筋痛症患者の循環単球の大部分で検出される。リウマチ性多発筋痛症は、独立に起こる場合もあれば、血管の炎症である G C A と共存する、又はそれに先行する場合もある。

【0272】

c . 高安動脈炎

腫瘍壊死因子は、高安動脈炎の病態生理に係する (K o b a y a s h i a n d N u m a n o (2 0 0 2) I n t e r n . M e d . 4 1 : 4 4 ; F r a g a a n d M e d i n a (2 0 0 2) C u r r . R h e u m a t o l . R e p . 4 : 3 0) 。高安動脈炎とは、大動脈及びその主要な枝の炎症を特徴とする血管炎を指す。(大動脈弓症候群、若年女性の動脈炎及び脈なし病としても知られる)高安動脈炎は、胸部大動脈、腹部大動脈及びその主要な枝又は肺動脈で発症する。大動脈壁及びその枝(例えば、頸動脈、無名 (i n o m i n a t e) 動脈及び鎖骨下動脈)の線維肥厚化によって、大動脈弓から生じる血管の管腔サイズが減少し得る。この症状は、一般に腎動脈でも発生する。

【0273】

高安動脈炎は、主として、特にアジア系の、通常20から40歳の若年女性が発症し、倦怠感、関節痛及びは行の漸進的発症によって顕在化し得る。大部分の患者は、脈拍が非対称的に減少し、通常は両腕の血圧が異なる。冠動脈及び/又は腎動脈狭窄が起こり得る。

【0274】

高安動脈炎の臨床上の特徴は、初期の炎症性疾患の特徴と後期の疾患の特徴に分けることができる。高安病の初期炎症期の臨床上の特徴は、倦怠感、微熱、体重減少、筋痛、関節痛及び多形性紅斑である。高安病の後期は、動脈の線維性狭窄及び血栓形成を特徴とする。主に生じる臨床上の特徴は、虚血性現象、例えば弱く非対称な動脈拍動、両腕の血圧の相違、視力障害、例えば暗点及び半盲、めまい及び失神、半身麻痺又は発作を含めた他の神経学的特徴である。臨床上の特徴は、動脈狭窄及び血栓形成による虚血に由来する。

【0275】

2 . 中血管疾患

一実施形態においては、本発明の T N F 抗体を中血管血管炎患者の治療に使用する。「中血管」という用語は、主要な内臓動脈である血管を指すのに使用する。中血管の例と

10

20

30

40

50

しては、下腸間膜動脈及び静脈、腸骨動脈及び静脈並びに顎動脈及び静脈が挙げられる。中血管脈管炎の例を以下に記述する。

【0276】

a. 結節性多発性動脈炎

腫瘍壊死因子は、結節性多発性動脈炎の病態生理に関係する (DiGirolamo et al. (1997) J. Leukoc. Biol. 61:667)。結節性多発性動脈炎又は結節性動脈周囲炎とは、小動脈及び中動脈が不良免疫細胞による攻撃のために腫脹し、損傷を受ける、重篤な血管疾患である血管炎を指す。結節性多発性動脈炎は、通常、子供よりも大人がより頻繁に発症する。結節性多発性動脈炎は、患部動脈による供給を受ける組織に損傷を与える。というのは、組織は、適切な血液供給なしでは十分な酸素及び栄養を受け取らないからである。

10

【0277】

結節性多発性動脈炎患者が示す症候は、一般に、患部器官、多くは皮膚、心臓、腎臓及び神経系に対する損傷に起因する。結節性多発性動脈炎の全身症状としては、熱、疲労、衰弱、食欲不振、体重減少などが挙げられる。筋肉の痛み(筋痛)及び関節の痛み(関節痛)が一般的である。結節性多発性動脈炎患者の皮膚は、発疹、腫脹、潰瘍及び塊(結節性病変)を示すこともある。

【0278】

古典的 PAN (結節性多発性動脈炎) は、腎臓及び内臓動脈の関与が一般的である小さい筋肉から中程度の筋肉の動脈炎の全身性動脈炎である。腹部血管は、PAN患者の50%において動脈りゅう又は閉塞を有する。古典的 PANでは、肺動脈は関与しないが、気管支血管は関与し得る。肉芽腫、有意な好酸球増加症及びアレルギー素質は、症候群の一部ではない。あらゆる臓器系が関与し得るが、最も一般的な徴候としては、末梢神経障害、多発単神経炎、腸虚血、腎虚血、精巣痛、網状皮斑などが挙げられる。

20

【0279】

b. 川崎病

腫瘍壊死因子は、川崎病の病態生理に関係する (Sundel (2002) Curr. Rheumatol. Rep. 4:474; Gedalia (2002) Curr. Rheumatol. Rep. 4:25)。川崎病の原因は不明であるが、冠動脈の急性炎症と関連があり、この疾患に付随する組織損傷がTNFなどの炎症誘発物によって媒介されることが示唆される。川崎病とは、粘膜、リンパ節、血管内膜及び心臓で発症する血管炎を指す。川崎病は、皮膚粘膜リンパ節症候群、皮膚粘膜リンパ節疾患及び乳児性多発性動脈炎と称されることも多い。川崎病患者は、心筋炎及び心外膜炎をもたらし得る、冠動脈が関与することが多い血管炎を発症する。急性炎症が減少するにつれ、冠動脈は、動脈りゅう、血栓症を生じ、心筋梗塞に至ることが多い。

30

【0280】

川崎病は、手掌及び足底に浮腫を伴う熱性全身的血管炎であり、頸部リンパ節の腫脹、唇の割れ及び「莓舌」を呈する。炎症反応は体全体の血管に見られるが、最も一般的な終末器官損傷部位は冠動脈である。川崎病は、主に5歳未満の子供が発症する。発生率が最も高いのは日本であるが、西側諸国でも次第に認知されてきており、米国の子供においては今では後天性心疾患の第1位の原因である。川崎病の最も重篤な合併症は、未治療患者の1/3で起こる冠動脈炎及び動脈りゅう形成である。

40

【0281】

3. 小血管疾患

一実施形態においては、本発明のTNF抗体を小血管血管炎患者の治療に使用する。「小血管」という用語は、細動脈、細静脈及び毛細血管を指すのに使用される。細動脈は、平滑筋細胞を1又は2層しか含まない動脈であり、毛細血管網との境界にあり、毛細血管網と連続している。細静脈は毛細血管網から静脈に血液を運び、毛細血管は細動脈と細静脈を接続する。小血管脈管炎の例を以下に記述する。

【0282】

50

a ベーチェット病

腫よう壊死因子は、ベーチェット病の病態生理に係る (Sfikakis (2002) Ann. Rheum. Dis. 61: ii51-3; Dogan and Farah (2002) Ophthalmologia. 52: 23)。ベーチェット病は、体全体の血管の炎症を含む慢性障害である。ベーチェット病は、皮膚病変、関節炎、腸炎及び髄膜炎 (脳膜及び脊髄膜の炎症) のさまざまなタイプも引き起こし得る。ベーチェット病の結果として、この障害を有する対象は、消化管、中枢神経系、脈管系、肺及び腎臓を含めて、体全体の組織及び器官において炎症を起こし得る。ベーチェット病は、男性が女性の3倍起こり、地中海東岸及び日本においてより一般的である。

【0283】

ベーチェット病患者は、(口内びらん)に似た)再発性口腔潰瘍、再発性生殖器潰瘍及び眼の炎症を含めた臨床症状を示すことがある。ベーチェット患者ではTNF、IL-8、IL-1、IL-6、INF-及びIL-12の血清レベルが上昇し、ベーチェット患者の単球においてはこれらの因子の産生が増大することが判明している(例えば、Inflammatory Disease of Blood Vessels (2001) Marcel Dekker, Inc., eds. G.S. Hoffman and C.M. Weyand, p. 473を参照されたい。)

【0284】

b. ウェゲナー肉芽腫症

腫よう壊死因子は、ウェゲナー肉芽腫症の病態生理に係る (Marquez et al. (2003) Curr. Rheumatol. Rep. 5: 128; Harman and Margo (1998) Surv. Ophthalmol. 42: 458)。ウェゲナー肉芽腫症とは、上気道(鼻、洞、耳)、肺及び腎臓の血管の炎症を起こす血管炎である。ウェゲナー肉芽腫症は、正中線肉芽腫症とも称される。ウェゲナー肉芽腫症としては、気道を含む肉芽腫性炎症、小血管から中血管で発症する壊死性血管炎などが挙げられる。ウェゲナー肉芽腫症患者は、関節炎(関節の炎症)を有することも多い。患者においては、糸球体腎炎も起こり得るが、実質的にあらゆる器官が関与し得る。

【0285】

ウェゲナー肉芽腫症患者は、一般に、再発性副鼻腔炎又は鼻出血、粘膜潰瘍形成、中耳炎、咳、かつ血及び呼吸困難を含む臨床症状を示す。ウェゲナー肉芽腫症の第1の症候は、上気道症候、関節痛、衰弱及び疲労を含むことが多い。

【0286】

c. チャーグ・ストラウス症候群

腫よう壊死因子は、チャーグ・ストラウス症候群の病態生理に係る (Gross (2002) Curr. Opin. Rheumatol. 14: 11; Churg (2001) Mod. Pathol. 14: 1284)。チャーグ・ストラウス症候群とは、全身性の血管炎であり、ぜん息及び好酸球増加症の初期症状を示す。チャーグ・ストラウス症候群は、アレルギー性肉芽腫症及び脈管炎とも称され、アレルギー性鼻炎、ぜん息及び好酸球増加症の状況において発症する。チャーグ・ストラウス症候群では副鼻腔炎及び肺浸潤も起こり、主として肺及び心臓で発症する。末梢神経障害、冠動脈炎及び胃腸の関与が一般的である。

【0287】

チャーグ・ストラウス症候群患者は、米国リウマチ学会 (ACR) によって確立された判定基準に従って診断することができる。これらの判定基準は、CSSを他の血管炎形態から区別しようとするものであった。すべての患者がすべての判定基準を満たすわけではない。実際、一部の患者は、2つ又は3つの判定基準しか満たさないこともあるが、それでもチャーグ・ストラウス症候群に分類される。ACRは、6つの疾患特徴(判定基準)を、チャーグ・ストラウス症候群を他の脈管炎から最もよく識別する特徴として選択した。これらの判定基準は、1)ぜん息、2)[白血球数が>10%異なる]好酸球増加症、3)単神経障害、4)胸部X線による一過性肺浸潤、5)副鼻腔異常及び6)血管外好酸

10

20

30

40

50

球を含む血管の生検を含む。

【0288】

P. 他のTNF 関連障害

一実施形態においては、本発明は、TNF 活性が有害であるTNF 関連障害が治療されるように、TNF 阻害剤の誘導投与量とそれに続く治療投与量を対象に投与することを含む、TNF 関連障害を治療するための複数可変投与方法を特徴とする。TNF 活性が有害であるTNF 関連障害の例を以下でさらに考察する。

【0289】

1. 若年性関節炎

腫瘍壊死因子は、若年性関節リウマチを含めた若年性関節炎の病態生理に関係する (Grom et al. (1996) Arthritis Rheum. 39:1703; Mangge et al. (1995) Arthritis Rheum. 8:211)。一実施形態においては、本発明のTNF 抗体を若年性関節リウマチの治療に使用する。

10

【0290】

本明細書では「若年性関節リウマチ」又は「JRA」という用語は、関節又は結合組織に損傷を与え得る、16歳未満で発症する慢性炎症性疾患を指す。JRAは、若年性慢性多発性関節炎及びスティル病とも称される。

【0291】

JRAは、16歳以下の子供において6週間を超える関節の炎症及び硬直を引き起こす。炎症は、関節における発赤、腫脹、ほてり及び痛みを引き起こす。あらゆる関節で発症する可能性があり、炎症は患部関節の移動度を制限し得る。JRAの1タイプは、内臓でも発症し得る。

20

【0292】

JRAは、関与する関節数、症候及び血液検査によって見られるある種の抗体の有無によって3タイプに分類されることが多い。これらの分類は、医師が、疾患の進行の仕方及び内臓又は皮膚が発症しているかどうかを決定するのに役立つ。JRAの分類は以下を含む。

【0293】

a. 患者の4個以下の関節が発症する少関節性JRA。少関節性は、最も一般的なJRA形態であり、一般に膝などの大きい関節が発症する。

30

【0294】

b. 5個以上の関節が発症する多関節性HRA。手足の関節などの小関節が最も一般的には関与するが、この疾患は大きい関節でも発症し得る。

【0295】

c. 全身的JRAは、関節腫脹、熱、軽度の皮疹を特徴とし、心臓、肝臓、ひ臓などの内臓及びリンパ節でも発症し得る。全身的JRAはスティル病とも称されるこれらの子供のうちわずかな割合が、多数の関節における関節炎を発症し、成人期まで続く重篤な関節炎を有しうる。

【0296】

40

2. 子宮内膜症

子宮内膜症の女性は腹膜のTNFレベルが上昇するので、腫瘍壊死因子は子宮内膜症の病態生理に関係する (Eisermann et al. (1988) Fertil Steril 50:573; Halme (1989) Am J Obstet Gynecol 161:1718; Mori et al. (1991) Am J Reprod Immunol 26:62; Taketani et al. (1992) Am J Obstet Gynecol 167:265; Overton et al. (1996) Hum Reprod 1996; 11:380)。一実施形態においては、本発明のTNF 抗体を子宮内膜症の治療に使用する。本明細書では「子宮内膜症」という用語は、通常は子宮を覆う組織(子宮内膜)が体の他の領域において成

50

長し、とう痛、不規則な出血を引き起こし、しばしば不妊を引き起こす症状を指す。

【0297】

3. 前立腺炎

慢性前立腺炎及び慢性骨盤痛の男性は、対照よりも精液中のTNF及びIL-1レベルがかなり高いので、腫瘍壊死因子は前立腺炎の病態生理に関係する(Alexander et al. (1998) *Urology* 52:744; Nadler et al. (2000) *J Urol* 164:214; Orhan et al. (2001) *Int J Urol* 8:495)。また、前立腺炎のラットモデルにおいても、TNFレベルが対照よりも増加した(Asakawa et al. (2001) *Hinyokika Kyo* 47:459; Harris et al. (2000) *Prostate* 44:25)。一実施形態においては、本発明のTNF抗体を前立腺炎の治療に使用する。

10

【0298】

本明細書では「前立腺炎」という用語は、前立腺の炎症を指す。前立腺炎は、骨盤痛症候群とも称される。前立腺炎は、非細菌性前立腺炎、急性前立腺炎、細菌性前立腺炎及び急性前立腺炎を含めてさまざまな形態で出現する。急性前立腺炎とは、突然発症する前立腺の炎症を指す。急性前立腺炎は、通常、前立腺の細菌感染によって引き起こされる。慢性前立腺炎は、徐々に発達し、長期間続き、一般にわずかな症候しか示さない前立腺炎である。慢性前立腺炎も、通常、細菌感染によって引き起こされる。

20

【0299】

4. 脈絡膜新生血管新生

腫瘍壊死因子は、脈絡膜新生血管新生の病態生理に関係する。例えば、外科的に切除された脈絡膜新生血管膜においては、新生血管はTNFとIL-1の両方で陽性染色された(Oh H et al. (1999) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1891)。一実施形態においては、本発明のTNF抗体を脈絡膜新生血管新生の治療に使用する。本明細書では「脈絡膜新生血管新生」という用語は、脈絡膜からブルッフ膜の裂け目を通して網膜下色素上皮(sub-RPE)又は網膜下腔中に生じる新生血管の成長を指す。脈絡膜新生血管新生(CNV)は、この症状を有する患者における視力喪失の主原因である。

30

【0300】

5. 坐骨神経症

腫瘍壊死因子は、坐骨神経症の病態生理に関係する(Ozaktay et al. (2002) *Eur Spine J.* 11:467; Brisby et al. (2002) *Eur Spine J.* 11:62)。一実施形態においては、本発明のTNF抗体を坐骨神経症の治療に使用する。本明細書では「坐骨神経症」という用語は、坐骨神経の損傷によって引き起こされる、脚の運動障害及び/又は感覚障害を含む症状を指す。坐骨神経症は、一般に、坐骨神経の神経障害及び坐骨神経機能不全とも称される。坐骨神経症は、末梢神経障害の一形態である。坐骨神経症は、脚の背面にある坐骨神経が損傷を受けたときに起こる。坐骨神経は、膝及び下腿の背面の筋肉を制御し、大腿の背面、下腿の一部及び足底に感覚を付与する。坐骨神経症は、腰部椎間板ヘルニア、脊髄狭窄、変性円板疾患、峡部脊椎すべり症(isthmia spondyloisthesia)及び梨状筋症候群(piniformis syndrome)を含めた別の障害の徴候となり得る。

40

【0301】

6. シェーグレン症候群

腫瘍壊死因子は、シェーグレン症候群の病態生理に関係する(Koski et al. (2001) *Clin Exp Rheumatol.* 19:131)。一実施形態においては、本発明のTNF抗体をシェーグレン症候群の治療に使用する。本明細書では「シェーグレン症候群」という用語は、口内乾燥、流涙の減少及び他の乾燥粘膜を特徴とする全身性炎症性障害を指し、リウマチ様関節炎などの自己免疫性リウマチ性障害と

50

関連することが多い。眼及び口の乾燥は、この症候群の最も一般的な症候である。これらの症候は、単独で起こる場合もあれば、リウマチ様関節炎又は他の結合組織病に関連した症候と一緒に起こる場合もある。唾液腺の腫脹を伴うこともある。他の器官も発症し得る。この症候群は、リウマチ様関節炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎及び他の疾患と関連し得る。

【0302】

7. ブドウ膜炎

腫瘍壊死因子は、ブドウ膜炎の病態生理に関係する (Wakefield and Lloyd (1992) Cytokine 4:1; Woon et al. (1998) Curr Eye Res. 17:955)。一実施形態においては、本発明の TNF 抗体をブドウ膜炎の治療に使用する。本明細書では「ブドウ膜炎」という用語は、ブドウ膜の炎症を指す。ブドウ膜は、強膜と網膜の間の層であり、虹彩、毛様体及び脈絡膜を含む。ブドウ膜炎は、一般に虹彩炎、扁平部炎、脈絡膜炎、脈絡網膜炎、前部ブドウ膜炎及び後部ブドウ膜炎とも称される。ブドウ膜炎の最も一般的な形態は前部ブドウ膜炎である。前部ブドウ膜炎は、眼の前部における炎症を含み、通常、虹彩に特異的である。この症状は、虹彩炎と呼ばれることが多い。一実施形態においては、ブドウ膜炎という用語はブドウ膜の炎症を指す。これは、自己免疫疾患に関連する炎症、すなわち、自己免疫性ブドウ膜炎を含まない。

10

【0303】

8. 湿性黄斑変性症

腫瘍壊死因子は、湿性黄斑変性症の病態生理に関係する。一実施形態においては、本発明の TNF 抗体を湿性黄斑変性症の治療に使用する。本明細書では「湿性黄斑変性症」という用語は、網膜黄斑 (眼の網膜の中心部) で発症する障害を指し、視力の低下をもたらす、中心視覚の喪失をもたらす得る。湿性黄斑変性症患者では、網膜下に新しい血管が発生し、これは、出血、腫脹及びはん痕組織をもたらす。

20

【0304】

9. 骨粗しょう症

腫瘍壊死因子は、骨粗しょう症の病態生理に関係する (Tsumimoto et al. (1999) J Bone Miner Res. 14:1751)。骨粗しょう症は、進行性の骨密度の減少及び骨組織の薄化を特徴とする障害を指すのに使用される。骨粗しょう症は、体が新しい骨を十分に形成しないとき、又は過剰の古い骨が体に再吸収されるとき、又はこれら両方のときに起こる。本発明の TNF 抗体又はその抗原結合性フラグメントは、骨粗しょう症の治療に使用することができる。

30

【0305】

10. 骨関節炎

腫瘍壊死因子は、骨関節炎の病態生理に関係する (Venn et al. (1993) Arthritis Rheum. 36:819; Westacott et al. (1994) J Rheumatol. 21:1710)。骨関節炎 (OA) は、肥厚性骨関節炎、骨関節症及び変形性関節症とも称される。OA は、骨格関節の慢性変性疾患であり、すべての年齢の成体において、特定の関節、一般には膝、腰部、手関節及び脊椎で発症する。OA は、「潰瘍」又はクレーターの発生を伴う関節軟骨の変性及び薄化、骨増殖体形成、縁部の骨の肥厚化並びに滑膜の変化及び患部関節の腫脹を含めて、いくつかの以下の徴候を特徴とする。また、骨関節炎は、特に長期間の活動後のとう痛及び硬直を伴う。本発明の抗体又はその抗原結合性フラグメントは、骨関節炎の治療に使用することができる。骨関節炎の X 線写真の特徴としては、関節腔の狭小化、軟骨下硬化、骨増殖症、肋軟骨下嚢胞形成、関節遊離体 (loose osseous body) (又は「関節マウス」) などが挙げられる。

40

【0306】

骨関節炎の治療に使用される薬物療法としては、さまざまな非ステロイド性抗炎症性薬物 (NSAID) などが挙げられる。また、セレブレックス、バイオックス、ベクストラ

50

及びエトリコキシブを含めたCOX 2阻害剤もOAの治療に使用される。炎症及びとう痛を軽減するために関節に直接注射するステロイドも使用することができる。本発明の一実施形態においては、本発明のTNF抗体をNSAID、COX2阻害剤及び/又はステロイドと組み合わせて投与する。

【0307】

11. その他

本発明の方法は、TNF活性が有害であるさまざまな他の障害の治療に使用することもできる。TNF活性が病態生理に関係し、したがって本発明の抗体又は抗体部分を用いて治療することができる他の疾患及び障害の例としては、炎症性骨障害、骨吸収疾患、凝固障害、火傷、再かん流傷害、ケロイド形成、はん痕組織形成、発熱、歯周病、肥満、放射毒性、年齢関連性悪液質、アルツハイマー病、脳浮腫、炎症性脳傷害、癌、慢性疲労症候群、皮膚筋炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、ヤリッシュ・ヘルクスハイマー反応などの薬物反応、脊髄中及び/又は脊髄周囲の浮腫、家族性周期熱、フェルティ症候群、線維症、糸球体腎炎(glomerulonephritides)(例えば溶連菌感染後糸球体腎炎又はIgA腎症)、プロテゼのゆるみ、顕微鏡的多発性血管炎、混合性結合組織病、多発性骨髄腫、癌及び悪液質、多臓器障害、骨髄異形成症候群、辜丸炎骨溶解(orchitism osteolysis)、急性、慢性及びすい膿ようを含めたすい炎、多発性筋炎、進行性腎不全、偽痛風、壊索性膿皮症、再発性多発性軟骨炎、リウマチ性心疾患、サルコイドーシス、硬化性胆管炎、発作、胸腹部大動脈りゅう修復(TAAA)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、黄熱病ワクチン接種に係する症候、耳に関連する炎症性疾患、耳の慢性炎症、胆脂腫のある慢性中耳炎又は胆脂腫のない慢性中耳炎、小児の耳の炎症、筋炎(myotosis)、卵巣癌、結腸直腸癌、誘発された炎症性症候群(例えば、IL-2投与後の症候群)に関連する治療並びに再かん流傷害に関連する障害が挙げられる。

10

20

【0308】

上記TNF関連障害のすべては、必要に応じて、疾患の成体型と若年型の両方を含むと理解される。上記障害のすべては、疾患の慢性型と急性型の両方を含むとも理解される。また、本発明の複数可変投与方法は、上記TNF関連障害の各々の治療に単独で、又は互いに組み合わせて、例えばブドウ膜炎とループスの患者に、使用することができる。

30

【0309】

IV. 薬剤組成物及び薬剤投与

A. 組成物及び投与

本発明の複数可変投与方法に使用する抗体、抗体部分及び他のTNF阻害剤は、対象への投与に適切な薬剤組成物に混合することができる。一般に、薬剤組成物は、本発明の抗体、抗体部分又は他のTNF阻害剤と薬剤として許容される担体とを含む。本明細書では「薬剤として許容される担体」は、生理学的に適合する、任意及びすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張化剤及び吸収遅延剤などを含む。薬剤として許容される担体の例としては、水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、デキストロース、グリセリン、エタノールなどの1つ以上及びこれらの組み合わせが挙げられる。組成物中に等張化剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール又は塩化ナトリウムを含むことが好ましい場合が多い。薬剤として許容される担体は、さらに、抗体、抗体部分又は他のTNF阻害剤の品質保持期間又は有効性を向上させる、湿潤剤又は乳化剤、防腐剤又は緩衝剤などの補助物質の少量を含むことができる。

40

【0310】

本発明の方法に使用する組成物はさまざまな形態をとることができる。これらは、例えば、溶液(例えば、注射液及び注入液)、分散液又は懸濁液、錠剤、ピル剤、散剤、リポソーム、坐剤などの液体、半固体及び固体剤形を含む。好ましい形態は、意図する投与方法及び治療用途によって決まる。典型的な好ましい組成物は、他の抗体又は他のTNF阻害剤と一緒にヒトの受動免疫に使用される組成物と類似した組成物などの注射液又は注入液の形態である。好ましい投与方法は非経口(例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内

50

)である。好ましい実施形態においては、抗体又は他のTNF阻害剤を静脈内注入又は注射によって投与する。別の好ましい実施形態においては、抗体又は他のTNF阻害剤を筋肉内又は皮下注射によって投与する。

【0311】

治療用組成物は、一般に、製造及び貯蔵条件下で無菌かつ安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散物、リポソーム、又は高薬物濃度に適切な他の秩序構造(ordered structure)として処方することができる。無菌注射液は、必要量の活性化化合物(すなわち、抗体、抗体部分又は他のTNF阻害剤)を上記成分の1種類又は組み合わせを含む適切な溶媒に混合し、必要に応じて、続いて過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散物は、基本的分散媒と上記成分から選択される他の必要成分とを含む無菌ビヒクル中に活性化化合物を混合することによって調製する。無菌注射液を調製するための無菌散剤の場合、好ましい調製方法は真空乾燥及び凍結乾燥であり、活性成分と所望の追加成分との粉末を、あらかじめ無菌ろ過したその溶液から生成する。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することによって、分散物の場合に必要な粒径を維持することによって、また、界面活性剤を使用することによって、維持することができる。注射用組成物の長時間吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩及びゼラチンを組成物中に入れることによってもたすことができる。

10

【0312】

補充の活性化化合物を組成物に混合することもできる。ある実施形態においては、本発明の方法に使用する抗体若しくは抗体部分を1種類以上の追加の治療薬と一括処方及び/又は同時投与する。例えば、本発明の抗hTNF抗体若しくは抗体部分は、1種類以上のDMARD若しくは1種類以上のNSAID、又は他の標的に結合する1種類以上の追加の抗体(例えば、他のサイトカインに結合する抗体又は細胞表面分子に結合する抗体。)、1種類以上のサイトカイン、可溶性TNF受容体(例えば、国際公開第94/06476号を参照されたい。)、及び/又は(国際公開第93/19751号に記載のシクロヘキサン-イリデン誘導体などの)hTNF産生若しくは活性を抑制する1種類以上の化学薬品、又はこれらの任意の組み合わせと、一括処方及び/又は同時投与することができる。また、本発明の1種類以上の抗体を上記治療薬の2種類以上と組み合わせて使用することができる。かかる併用療法は、投与治療薬のより少ない投与量を有利に利用することができ、したがってさまざまな単独療法に付随して起こり得る副作用、合併症又は患者の低応答レベルを回避することができる。

20

30

【0313】

一実施形態においては、本発明は、TNF阻害剤の有効量と薬剤として許容される担体とを含む薬剤組成物を含む。TNF阻害剤の有効量は、複数可変投薬計画において、例えばクローン病を含めて、TNF関連障害の治療に有効となり得る。一実施形態においては、本発明の複数可変投与方法に使用する抗体又は抗体部分を、参照により本明細書に組込むPCT/IB03/04502及び米国出願第10/222140号に記載の薬剤に混合する。この処方は、抗体D2E7の濃度50mg/mlを含む。あらかじめ充填された1本のシリンジは皮下注射用抗体40mgを含む。

40

【0314】

本発明の抗体、抗体部分及び他のTNF阻害剤は、当分野で公知のさまざまな方法によって投与することができるが、多くの治療用途では、好ましい経路/投与方法は皮下注射である。別の実施形態においては、投与は静脈内注射又は注入による。当業者には明らかのように、経路及び/又は投与方法は所望の結果に応じて変わる。ある実施形態においては、活性化化合物は、移植片、経皮貼付及びマイクロカプセル送達系を含めた制御放出剤などの急速放出に対して該化合物を保護する担体と一緒に調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などの生分解性生体適合性ポリマーを使用することができる。かかる製剤を調製する多数の方法が特許化され、又は当業者に一般に知られている。例えば、Sustain

50

ed and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照されたい。

【0315】

本発明のTNF抗体は、被覆粒子を形成するために重合体担体に封入されたタンパク質結晶の組み合わせを含むタンパク質結晶製剤の形で投与することもできる。タンパク質結晶製剤の被覆粒子は、球状形態を有することができ、直径500マイクロメートル以下のマイクロスフェアとすることができ、又は他の形態を有することができ、微粒子とすることができる。タンパク質結晶濃度を高くすることによって、本発明の抗体を皮下に送達することができる。一実施形態においては、本発明のTNF抗体をタンパク質送達系によって送達する。タンパク質結晶製剤又は組成物の1種類以上をTNF関連障害患者に投与する。抗体全体の結晶又は抗体断片の結晶の組成物及びその安定な製剤を調製する方法は、参照により本明細書に組込む国際公開第02/072636号にも記載されている。一実施形態においては、参照により本明細書に組込むPCT/IB03/04502及び米国出願第10/222140号に記載の結晶化抗体断片を含む製剤を、本発明の複数可変投与方法を用いたTNF関連障害の治療に使用する。

10

【0316】

ある実施形態においては、本発明の抗体、抗体部分又は他のTNF阻害剤を、例えば不活性希釈剤又は同化できる食用担体と一緒に、経口投与することができる。本化合物（及び必要に応じて他の成分）は、硬又は軟ゼラチンカプセルに封入することもでき、圧縮して錠剤とすることもでき、又は対象の食事に直接混合することもできる。経口治療投与の場合、本化合物は、賦形剤と一緒に混合することができ、摂取可能な錠剤、パッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、ウェーハなどの形態で使用することができる。本発明の化合物を非経口投与以外で投与するために、その不活性化を防止する材料で該化合物を被覆することが必要な場合もあり、又はその不活性化を防止する材料と該化合物を同時投与することが必要な場合もある。

20

【0317】

本発明の薬剤組成物は、本発明の抗体又は抗体部分の「治療有効量」又は「予防有効量」を含むことができる。「治療有効量」とは、必要な投与量及び期間で、治療上の所望の結果を得るのに有効な量を指す。抗体、抗体部分又は他のTNF阻害剤の治療有効量は、個体の病態、年齢、性別及び体重並びに抗体、抗体部分、他のTNF阻害剤が個体において所望の応答を誘発する能力などの要因に応じて変わり得る。治療有効量は、抗体、抗体部分又は他のTNF阻害剤の任意の毒性効果又は有害効果よりも治療上有益な効果がまさる量でもある。「予防有効量」とは、必要な投与量及び期間で、所望の予防結果を得るのに有効な量を指す。一般に、予防投与量は疾患前又は初期に対象に使用されるので、予防有効量は治療有効量よりも少ない。

30

【0318】

投与計画は、所望の最適応答（例えば、治療応答又は予防応答）が得られるように調節することができる。例えば、単一ボラスを投与することができ、いくつかの分割用量のある期間にわたって投与することができ、又は投与量を治療状況の緊急性に比例して増減することができる。投与を容易にし、投与量を均一にするために非経口組成物を単位用量形態で処方することが特に有利である。本明細書では単位用量形態とは、治療すべき哺乳動物対象に対する単位投与量として適切な物理的に分離した単位を指す。各単位は、必要な薬剤担体に付随して、所望の治療効果をもたらすように計算された活性化化合物の所定量を含む。本発明の単位用量形態の仕様は、（a）活性化化合物の独特な特性及び達成すべき特定の治療又は予防効果と、（b）個体における感受性の治療のためにかかる活性化化合物を配合する技術に固有の制約とに従い、かつこれらに直接依存する。

40

【0319】

本発明の抗体又は抗体部分の治療又は予防有効量の例示的非限定的範囲は、10から200mg、より好ましくは20から160mg、より好ましくは40から80mg、最も

50

好ましくは80mgである。一実施形態においては、本発明の方法に使用する抗体又はその部分の治療有効量は約20mgである。別の実施形態においては、本発明の方法に使用する抗体又はその部分の治療有効量は約40mgである。さらに別の実施形態においては、本発明の方法に使用する抗体又はその部分の治療有効量は約80mgである。一実施形態においては、本発明の方法に使用する抗体又はその部分の治療有効量は約120mgである。さらに別の実施形態においては、本発明の方法に使用する抗体又はその部分の治療有効量は約160mgである。上記投与量の間際の範囲、例えば約78.5から約81.5、約15から約25、約30から約50、約60から約100、約90から約150、約120から約200も本発明の一部とする。例えば、上記値のいずれかの組み合わせを上限及び/又は下限として用いた範囲が含まれるものとする。

10

【0320】

本発明は、TNF阻害剤のしきい値レベルが誘導期内に得られるように、ヒト抗体などのTNF阻害剤の少なくとも1回の誘導投与量をそれを必要とする対象に投与すること及び続いて、治療のために、該ヒト抗体の治療投与量を治療期内に対象に投与することを含む、TNF活性が有害である障害を治療するための複数可変投与方法を提供する。

【0321】

本発明による複数可変投与方法は、治療薬を誘導期に投与すること及びそれに続いて該治療薬のより少ない量を治療中に投与することを含む。一実施形態においては、誘導投与量は160mg又は80mgである。別の実施形態においては、誘導投与量は、TNF阻害剤の約20から約200mgである。

20

より好ましくは、誘導投与量は、TNF阻害剤の約40から約160mgである。最も好ましくは、誘導投与量は、TNF抗体の約80から約160mgである。誘導期は、治療薬がしきい値レベルに達した後に終了する。誘導期は、単一誘導投与量、又は治療薬の同じ若しくは異なる量を使用する多回誘導投与量を含むことができる。1回を超える誘導投与量を誘導期中に投与することができる。例えば、1時間置き、1日置き、1週間置き、2週間置きなどを含めて、誘導投与量の時間間隔を任意に決定することができる。TNF阻害剤のしきい値レベルを得るために使用する本発明の誘導期治療の例としては、以下の投薬計画、すなわち、投与量160mgとそれに続く投与量80mg、投与量160mgの少なくとも1回の投与、投与量80mgの少なくとも1回の投与、投与量80mgの少なくとも2回の投与及び1週間間隔で2回の誘導投与量80mgが挙げられる。

30

【0322】

しきい値レベルは、所定の治療効果に達すると得られる。例えば、クローン病治療用TNF阻害剤のしきい値レベルは、治療誘導期中に対象のCDAI指数を監視することによって決定することができる。他の例においては、乾せん治療用TNF阻害剤のしきい値レベルは、乾せんプラークの減少、患者の乾せん面積重症度指数(PASI)スコアの改善又は医師の包括的評価(PGA)スコアの改善によって決定することができる。さらに別の例においては、TNF関連障害治療用TNF阻害剤のしきい値レベルを、TNF阻害剤の安定な血液血しょう血清濃度の達成によって決定する。

【0323】

しきい値レベルが得られた後、治療期が始まる。少なくとも1回の治療投与量を治療中に投与する。1回を超える治療投与量を治療中に投与することができる。例えば、1時間置きに、1日置きに、1週間置きに、2週間置きになどを含めて、誘導投与量の時間間隔を任意に決定することができる。一実施形態においては、治療投与量は、TNF阻害剤の約20から約120mgである。最も好ましくは、治療投与量は、TNF阻害剤の約40から約80mgである。一実施形態においては、治療期は、TNF阻害剤40mgの投与を含む。別の実施形態においては、治療期は、TNF阻害剤80mgの投与を含む。

40

【0324】

本明細書に記載した複数可変投与方法は、TNF阻害剤の少なくとも2回の異なる投与量の投与を含む治療計画に基づく。誘導投与量は、治療投与量よりも多い複数回とする

50

ことができる。例えば、誘導投与量は、治療投与量よりも多い2回とすることができる。本発明の一実施形態においては、誘導投与量は160mgであり、治療投与量は80mgである。別の実施形態においては、誘導投与量は80mgであり、治療投与量は40mgである。さらに別の実施形態においては、誘導投与量は70mgであり、治療投与量は35mgである。他の例においては、治療投与量は誘導投与量の40%から60%である。例えば、誘導投与量は160mgであり、治療投与量は64mgから96mgであり、又は誘導投与量は80mgであり、治療投与量は32mgから48mgである。

【0325】

投与量は、軽減すべき症状のタイプ及び重症度とともに変わり得ることに留意されたい。さらに、任意特定の対象に対して、具体的投与計画は、個々の必要性に従って、また、組成物を投与する人又は組成物の投与を管理する人の専門的判断に従って、経時的に調節すべきであり、本明細書に記載する投与量範囲は単なる例示にすぎず、特許請求の範囲に記載の組成物の範囲又は実施を限定するものではないことを理解されたい。

10

【0326】

本発明は、本発明の複数可変投薬計画を管理するためのパッケージされた薬剤組成物又はキットにも関する。本発明の一実施形態においては、キットは、抗体などのTNF阻害剤と複数可変投与治療方法による投与説明書とを含む。一実施形態においては、本発明のキットは、TNF活性が有害である特定の障害を治療するための誘導投与量及び/又は治療投与量を含む。キットは、誘導及び/又は治療投与量の投与に関係した説明書も含むことができる。説明書は、TNF阻害剤の異なる投与量を治療のために対象に投与すべき方法(例えば、皮下)及び時期(例えば、第0週及び2週)を記載することができる。説明書は、複数可変投与治療の誘導期及び治療期中のTNF阻害剤の投与を記載することもできる。

20

【0327】

本発明の方法に使用するキットは、複数可変投薬計画を実施するために部分的に、全体的に、又は互いに組み合わせて使用することができるTNF阻害剤の個々の投与量を含むことができる。例えば、キットは、TNF抗体D2E7を含むあらかじめ充填されたいくつかのシリンジを備えることができ、各シリンジはTNF阻害剤の投与量40mgを含む。一実施形態においては、複数可変投与治療は、クローン病を治療するために、D2E7の誘導投与量160mgの投与、続いて誘導投与量の投与から少なくとも2週間後のD2E7の投与量80mgの投与を含む。かかる場合には、説明書は、誘導投与量用D2E7の4本のシリンジの投与、続いて少なくとも2週間後のD2E7の2本のシリンジの投与を記載することができる。クローン病治療用の本発明のキットは、D2E7と組み合わせて投与するメトトレキサートの投与量を含むこともできる。

30

【0328】

他の例においては、本発明のキットは、乾せんの複数可変投与治療のためのD2E7の投与量を含むことができる。一実施形態においては、キットは、D2E7 80mgの少なくとも1回の誘導投与量及びD2E7 40mgの少なくとも1回の維持量を含むことができる。乾せん治療のためのD2E7の投与説明書は、例えば、1回の投与量80mg、1週間後の第2の投与量80mg及び1週間後とそれに続く隔週の投与量40mgを投与する指示を含むことができる。他の例においては、説明書は、D2E7の単一投与量80mg、続いて1週間後とそれに続く隔週の治療投与量40mgの指示を含むことができる。

40

【0329】

本発明の別の態様は、抗TNF抗体及び薬剤として許容される担体を含む薬剤組成物と、TNF関連障害の治療に有用である薬物及び薬剤として許容される担体を各々が含む1種類以上の薬剤組成物とを含むキットに関する。或いは、キットは、抗TNF抗体と、TNF関連障害の治療に有用である1種類以上の薬物と、薬剤として許容される担体とを含む単一の薬剤組成物を含む。キットは、クローン病、乾せんなど、抗TNF抗体の投与が有益であるTNF関連障害の治療用薬剤組成物の投薬説明書を含む。

50

【0330】

或いは、パッケージ又はキットはTNF阻害剤を含むことができ、本明細書に記載した用途又は障害の治療に対して、パッケージ内で又は添付の情報によって、使用を推奨することができる。パッケージされた薬剤又はキットは、さらに、(本明細書に記載した)第2の薬剤を(本明細書に記載した)第1の薬剤と一緒に使用するための説明書と同梱された、又は該説明書によって同時推奨された、第2の薬剤を含むことができる。

【0331】

一実施形態においては、本発明は、ヒト抗体などのTNF阻害剤の単回投与量をそれを必要とする対象に投与することを含む、TNF活性が有害である障害を治療する単回投与方法も提供する。一実施形態においては、TNF阻害剤は抗TNF抗体D2E7である。TNF阻害剤の単回投与は、任意の治療有効量又は予防有効量とすることができる。一実施形態においては、対象にD2E7の単回投与約20mg、40mg又は80mgを投与する。単回投与は、例えば皮下投与を含めて、任意の経路によって投与することができる。

10

【0332】

B. 追加の治療薬

本発明は、複数可変投薬計画によるTNF関連障害の治療用薬剤組成物及びその使用方法に関する。薬剤組成物は、TNF関連障害を予防又は抑制する第1の薬剤を含む。薬剤組成物及び使用方法は、活性な薬剤成分である第2の薬剤を含むことができる。すなわち、第2の薬剤は治療に役立ち、その機能は薬剤担体、防腐剤、希釈剤、緩衝剤などの不活性成分の機能を超える。第2の薬剤は、TNF関連障害の治療又は予防に有用であり得る。第2の薬剤は、標的疾患に付随する少なくとも1つの症候を軽減又は治療することができる。第1の薬剤と第2の薬剤はその生物学的効果を類似した若しくは無関係な作用機序によって発揮することができ、又は第1の薬剤と第2の薬剤の一方若しくは両方はその生物学的効果を多数の作用機序によって発揮することができる。薬剤組成物は、第3の化合物、さらにはそれ以上の化合物も含むことができ、第3(及び第4など)の化合物は第2の薬剤と同じ特性を有する。

20

【0333】

本明細書に記載した薬剤組成物は、記載した各実施形態では、薬剤として許容される同じ担体又は薬剤として許容される異なる担体中の第1及び第2、第3又は追加の薬剤を含むことができることを理解すべきである。また、第1、第2、第3及び追加の薬剤は、記載した実施形態内で同時に又は逐次投与できることも理解されたい。或いは、第1及び第2の薬剤は同時に投与ことができ、第3又は追加の薬剤は最初の2種類の薬剤の前又は後に投与することができる。

30

【0334】

本明細書に記載した方法及び薬剤組成物に使用する薬剤の組み合わせは、治療対象の症状又は疾患に対して治療上の相加効果又は相乗効果を有し得る。本明細書に記載した方法及び薬剤組成物に使用する薬剤の組み合わせは、該薬剤の少なくとも1種類を、単独で又は特定の該薬剤組成物の他の薬剤なしで、投与したときにそれに付随する有害効果を低減することもできる。例えば、ある薬剤の副作用毒性を組成物の別の薬剤によって減弱することができる、したがって投与量を多くし、患者の服薬遵守を改善し、治療成果を向上させることができる。組成物の相加効果又は相乗効果、利益及び利点は、各治療薬クラス、構造クラス若しくは機能クラス又は個々の化合物自体に当てはまる。

40

【0335】

補充の活性化合物を組成物に混合することもできる。ある実施形態においては、本発明の抗体又は抗体部分を、TNF活性が有害であるTNF関連障害の治療に有用である1種類以上の追加の治療薬と一括処方及び/又は同時投与する。例えば、本発明の抗hTNF抗体、抗体部分又は他のTNF阻害剤は、他の標的に結合する1種類以上の追加の抗体(例えば、他のサイトカインに結合する抗体又は細胞表面分子に結合する抗体。)、1種類以上のサイトカイン、可溶性TNF受容体(例えば、国際公開第94/064

50

76号を参照されたい。)及び/又は(国際公開第93/19751号に記載のシクロヘキサン-イリデン誘導体などの)hTNF 産生若しくは活性を抑制する1種類以上の化学薬品と一括処方及び/又は同時投与することができる。また、本発明の1種類以上の抗体又は他のTNF 阻害剤を上記治療薬の2種類以上と組み合わせ使用することができる。かかる併用療法は、投与治療薬のより低い投与量を有利に利用することができ、したがってさまざまな単独療法に付随して起こり得る毒性又は合併症を回避することができる。具体的治療薬は、以下に考察するように、一般に、治療する特定のTNF 関連障害に基づいて選択される。

【0336】

本発明の複数可変投与治療方法において、抗体、抗体部分又は他のTNF 阻害剤と組み合わせることができる治療薬の非限定的な例としては、以下、すなわち、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID); サイトカイン抑制性抗炎症薬(CSAID); CDP-571/BAY-10-3356(ヒト化抗TNF 抗体; Celltech/Bayer); cA2/インフリキシマブ(キメラ抗TNF 抗体; Centocor); 75kd TNFR-IgG/エタネルセプト(75kd TNF受容体-IgG融合タンパク質; Immunex; 例えば、Arthritis & Rheumatism(1994) Vol. 37, S295; J. Invest. Med. (1996) Vol. 44, 235Aを参照されたい。); 55kd TNF-IgG(55kd TNF受容体-IgG融合タンパク質; Hoffmann-La Roche); IDEC-CE9.1/SB210396(非枯渇(non-depleting) 霊長類化抗CD4抗体; IDEC/SmithKline; 例えば、Arthritis & Rheumatism(1995) Vol. 38, S185を参照されたい。); DAB 486-IL-2及び/又はDAB 389-IL-2(IL-2融合タンパク質; Seragen; 例えば、Arthritis & Rheumatism(1993) Vol. 36, 1223を参照されたい。); 抗Tac(ヒト化抗IL-2R; Protein Design Labs/Roche); IL-4(抗炎症性サイトカイン; DNAX/Schering); IL-10(SCH 52000; 組換えIL-10、抗炎症性サイトカイン; DNAX/Schering); IL-4; IL-10及び/又はIL-4作用物質(例えば、アゴニスト抗体); IL-1RA(IL-1受容体拮抗物質; Synergen/Amgen); アナキンラ(キネレット(登録商標)/Amgen); TNF-bp/s-TNF(可溶性TNF結合タンパク質; 例えば、Arthritis & Rheumatism(1996) Vol. 39, No. 9(supplement), S284; Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology(1995) Vol. 268, pp. 37-42を参照されたい。); R973401(ホスホジエステラーゼIV型阻害剤; 例えば、Arthritis & Rheumatism(1996) Vol. 39, No. 9(supplement), S282を参照されたい。); MK-966(COX-2阻害剤; 例えば、Arthritis & Rheumatism(1996) Vol. 39, No. 9(supplement), S81を参照されたい。); イロprost(例えば、Arthritis & Rheumatism(1996) Vol. 39, No. 9(supplement), S82を参照されたい。); メトトレキセート; サリドマイド(例えば、Arthritis & Rheumatism(1996) Vol. 39, No. 9(supplement), S282を参照されたい。)及びサリドマイド関連薬物(例えば、Celgen); レフルノミド(抗炎症及びサイトカイン阻害剤; 例えば、Arthritis & Rheumatism(1996) Vol. 39, No. 9(supplement), S131; Inflammation Research(1996) Vol. 45, pp. 103-107を参照されたい。); トラネキサム酸(プラスミノゲン活性化阻害剤; 例えば、Arthritis & Rheumatism(1996) Vol. 39, No. 9(supplement), S284を参照されたい。); T-614(サイトカイン阻害剤; 例えば、Arthritis & R

heumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S 282 を参照されたい。) ; プロスタグランジン E1 (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S 282 を参照されたい。) ; テニダップ (非ステロイド性抗炎症剤 ; 例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S 280 を参照されたい。) ; ナプロキセン (非ステロイド性抗炎症剤 ; 例えば、Neuro Report (1996) Vol. 7, pp. 1209 - 1213 を参照されたい。) ; メロキシカム (非ステロイド性抗炎症剤) ; イブプロフェン (非ステロイド性抗炎症剤) ; ピロキシカム (非ステロイド性抗炎症剤) ; ジクロフェナク (非ステロイド性抗炎症剤) ; インドメタシン (非ステロイド性抗炎症性薬物) ;
 10
 スルファサラジン (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S 281 を参照されたい。) ; アザチオプリン (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S 281 を参照されたい。) ; IC E 阻害剤 (酵素インターロイキン - 1 変換酵素阻害剤) ; zap - 70 及び / 又は l c k 阻害剤 (チロシンキナーゼ zap - 70 又は l c k 阻害剤) ; V E G F 阻害剤及び / 又は V E G F - R 阻害剤 (血管内皮細胞増殖因子又は血管内皮細胞増殖因子受容体阻害剤 ; 血管形成阻害剤) ; コルチコステロイド抗炎症薬 (例えば、S B 2 0 3 5 8 0) ; T N F - コンターゼ阻害剤 ; 抗 I L - 1 2 抗体 ; 抗 I L - 1 8 抗体 ; インターロイキン - 1
 20
 1 (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S 296 を参照されたい。) ; インターロイキン - 13 (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S 308 を参照されたい。) ; インターロイキン - 17 阻害剤 (例えば、Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, No. 9 (supplement), S 120 を参照されたい。) ; 金 ; ペニシラミン ; クロロキン ; ヒドロキシクロロキン ; クロランブシル ; シクロスポリン ; シクロホスファミド ; 全身リンパ組織照射 ; 抗胸腺細胞グロブリン ; 抗 C D 4 抗体 ; C D 5 毒素 ; 経口投与ペプチド及びコラーゲン ; ロベンザリットニナトリウム ; サイトカイン調節剤 (C R A) H P 2 2 8 及び H P 4 6 6 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.) ; I C A M - 1 アンチセンスホスホロチオエートオリゴ
 30
 デオキシヌクレオチド (I S I S 2 3 0 2 ; Isis Pharmaceuticals, Inc.) ; 可溶性補体受容体 1 (T P 1 0 ; T Cell Sciences, Inc.) ; プレドニゾン ; オルゴテイン ; グリコサミノグリカンポリサルファート ; ミノサイクリン ; 抗 I L 2 R 抗体 ; 海産及び植物脂質 (魚及び植物種子脂肪酸 ; 例えば、De Luca et al. (1995) Rheum. Dis. Clin. North Am. 21 : 759 - 777 を参照されたい。) ; オーラノフィン ; フェニルブタゾン ; メクロフェナム酸 ; フルフェナム酸 ; 静脈内免疫グロブリン ; ジロートン ; アザリピン ; ミコフェノール酸 (R S - 6 1 4 4 3) ; タクロリムス (F K - 5 0 6) ; シロリムス (ラバマイシン) ; アミプリロース (セラフェクチン (therafectin)) ; クラドリピン (2 - クロロデオキシアデノシン) ; メトトレキセート ; 抗ウイルス薬並びに免疫調
 40
 節剤が挙げられる。上記薬剤のいずれも、本発明の複数可変投与治療方法又は単回投与治療方法によって T N F 関連障害を治療するために、本発明の T N F 抗体と組み合わせ
 て投与することができる。

【0337】

一実施形態においては、本発明の T N F 抗体を、本発明の複数可変投与治療方法によるリウマチ様関節炎治療のために以下の薬剤、すなわち、K D R (A B T - 1 2 3) の小分子阻害剤、T i e - 2 の小分子阻害剤 ; メトトレキセート ; プレドニゾン ; セレコキシブ ; 葉酸 ; 硫酸ヒドロキシクロロキン ; ロフェコキシブ ; エタネルセプト ; インフリキシマブ ; アナキンラ (キネレット (登録商標) / Amgen) ; レフルノミド ; ナプロキセン ; パルデコキシブ ; スルファサラジン ; イブプロフェン ; メチルプレドニゾン ; メロ
 50

キシカム；酢酸メチルプレドニゾロン；金チオリンゴ酸ナトリウム；アスピリン；アザチオプリン；トリアムシノロンアセトニド；ナブシル酸プロボキシフェン（propoxyphene）/apap；葉酸塩；ナブメトン；ジクロフェナク；ピロキシカム；エトドラク；ジクロフェナクナトリウム；オキサプロジン；オキシコドンhcl；ヒドロコドン酒石酸水素塩/apap；ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール；フェンタニル；アナキンラ、ヒト組換え；トラマドールhcl；サルサレート；スリンダク；シアノコバラミン/fa/ピリドキシン；アセトアミノフェン；アレンドロネートナトリウム；プレドニゾロン；硫酸モルヒネ；塩酸リドカイン；インドメタシン；硫酸グルコサミン/コンドロイチン；シクロスポリン；スルファジアジン；アミトリプチリンhcl；オキシコドンhcl/アセトアミノフェン；オロパタジンhcl；ミソプロストール；ナプロキセンナトリウム；オメプラゾール；ミコフェノール酸モフェチル；シクロホスファミド；リツキシマブ；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；ロフルミラスト；IC-485；CDC-801及びメソプラムの1種類と組み合わせて投与する。別の実施形態においては、本発明のTNF抗体を、TNF関連障害の複数可変投与治療方法によって、上記リウマチ様関節炎治療薬の1種類と組み合わせて投与する。別の実施形態においては、上記追加の薬剤を本発明の単回投与治療方法においてTNF抗体と併用する。

10

【0338】

一実施形態においては、本発明のTNF抗体を、複数可変投薬計画によって、TNF活性が有害であるTNF関連障害の以下の治療薬、すなわち、抗IL12抗体（ABT-874）；抗IL18抗体（ABT-325）；LCKの小分子阻害剤；COTの小分子阻害剤；抗IL1抗体；MK2の小分子阻害剤；抗CD19抗体；CXCR3の小分子阻害剤；CCR5の小分子阻害剤；CCR11の小分子阻害剤；抗E/Lセレクチン抗体；P2X7の小分子阻害剤；IRAK-4の小分子阻害剤；グルココルチコイド受容体の小分子作用物質；抗C5a受容体抗体；C5a受容体の小分子阻害剤；抗CD32抗体及び治療タンパク質としてのCD32の1種類と組み合わせて投与する。

20

【0339】

さらに別の実施形態においては、本発明のTNF抗体を複数可変投薬計画によって抗生物質又は抗感染症薬と組み合わせて投与する。抗感染症薬としては、ウイルス、真菌、寄生虫又は細菌感染症を治療する、当分野で公知の薬剤などが挙げられる。本明細書では「抗生物質」という用語は、微生物の増殖を阻害する、又は微生物を死滅させる化学物質を指す。この用語は、微生物によって産生される抗生物質及び当分野で公知の合成抗生物質（例えば、アナログ）を包含する。抗生物質としては、クラリスロマイシン（ピアキシン（登録商標））、シプロフロキサシン（シプロ（登録商標））、メトロニダゾール（フラジール（登録商標））などが挙げられる。

30

【0340】

別の実施形態においては、本発明のTNF抗体を複数可変投薬計画によって追加の坐骨神経症又はとう痛治療薬と組み合わせて投与する。坐骨神経症又はとう痛の症候を軽減又は抑制するのに使用することができる薬剤の例としては、ヒドロコドン酒石酸水素塩/apap、ロフェコキシブ、シクロベンザプリンhcl、メチルプレドニゾロン、ナプロキセン、イブプロフェン、オキシコドンhcl/アセトアミノフェン、セレコキシブ、バルデコキシブ、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、リン酸コデイン/apap、トラマドールhcl/アセトアミノフェン、メタキサロン、メロキシカム、メトカルバモール、塩酸リドカイン、ジクロフェナクナトリウム、ガバペンチン、デキサメタゾン、カリソプロドール、ケトロラクトロメタミン、インドメタシン、アセトアミノフェン、ジアゼパム、ナブメトン、オキシコドンhcl、チザニジンhcl、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、ナブシル酸プロボキシフェン/apap、asa/オキシコドン/オキシコドンter、イブプロフェン/ヒドロコドンbit、トラマドールhcl、エトドラク、プロボキシフェンhcl、アミトリプチリンhcl、カリソプロドール/コデ

40

50

インフオサ、硫酸モルヒネ、マルチビタミン剤、ナプロキセンナトリウム、クエン酸オルフェナドリン及びテマゼパムが挙げられる。

【0341】

さらに別の実施形態においては、TNF 関連障害を、複数可変投薬計画によって、血液透析と組み合わせた本発明のTNF 抗体を用いて治療する。

【0342】

別の実施形態においては、本発明のTNF 抗体を、本発明の複数可変投薬計画において、クローン病又はクローン病関連障害の治療薬と組み合わせて使用する。クローン病の治療に使用することができる治療薬としては、メサラミン、プレドニゾン、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、ブデソニド、スルファサラジン、メチルプレドニゾンsod succ、ジフェノキシラート/atrop sulf、塩酸ロペラミド、メトトレキセート、オメプラゾール、葉酸塩、シプロフロキサシン/デキストロース-水、ヒドロコドン酒石酸水素塩/apap、塩酸テトラサイクリン、フルオシノニド、メトロニダゾール、チメロサル/ホウ酸、硫酸ヒヨスチアミン、コレステラミン/スクロース、塩酸シプロフロキサシン、塩酸メペリジン、塩酸ミダゾラム、オキシコドンhcl/アセトアミノフェン、塩酸プロメタジン、リン酸ナトリウム、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、セレコキシブ、ポリカルボフィル、ナブシル酸プロボキシフェン、ヒドロコルチゾン、マルチビタミン剤、バルサラジド二ナトリウム、リン酸コデイン/apap、コレセベラムhcl、シアノコバラミン、葉酸、レボフロキサシン、ナタリズマブ、メチルプレドニゾン、インターフェロン-ガンマ、サルグラモスチム(GM-CSF)などが挙げられる。一実施形態においては、メトトレキセートをクローン病治療のために投与量2.5mgから30mg/週で投与する。

10

20

【0343】

別の実施形態においては、TNF 抗体を、本発明の複数可変投薬計画において追加のぜん息治療薬と組み合わせて投与する。ぜん息の症候を軽減又は抑制するのに使用することができる薬剤の例としては、以下、すなわち、アルブテロール；サルメテロール/フルチカゾン；ナトリウム；プロピオン酸フルチカゾン；ブデソニド；プレドニゾン；キシナホ酸サルメテロール；レバルブテロールhcl；スルファート/イプラトロピウム；リン酸プレドニゾンナトリウム；トリアムシノロンアセトニド；ジプロピオン酸ベクロメタゾン；臭化イプラトロピウム；アジスロマイシン；酢酸ピルブテロール；プレドニゾン；無水テオフィリン；ザフィルルカスト；メチルプレドニゾンsod succ；クラリスロマイシン；フマル酸フォルモテロール；インフルエンザウイルスワクチン；メチルプレドニゾン；三水和物；アレルギー注射；クロモリンナトリウム；セフプロジル；塩酸フェキソフェナジン；フルニソリド/メントール；レボフロキサシン；アモキシシリン/クラブラナート、吸入補助装置、グアイフェネシン、デキサメタゾンsodホスファート；モキシフロキサシンhcl；ヒクラート(hyclate)；グアイフェネシン/d-メトルファン；ガチフロキサシン；ペフェドリン(pephedrine)/cod/chlrophenir；塩酸セチリジン；フランカルボン酸モメタゾン；キシナホ酸サルメテロール；ベンゾナタート；セファレキシン；pe/ヒドロコドン/chlrophenir；セチリジンhcl/pseudoephed；フェニレフリン/cod/プロメタジン；コデイン/プロメタジン；フルニソリド；デキサメタゾン；グアイフェネシン/プソイドエフェドリン；クロルフェニラミン/ヒドロコドン；ネドクロミルナトリウム；硫酸テルブタリン；エピネフリン及びメチルプレドニゾン、硫酸メタプロテレノールが挙げられる。

30

40

【0344】

別の実施形態においては、本発明のTNF 抗体を、本発明の複数可変投薬計画において追加のCOPD治療薬と組み合わせて投与する。COPDの症候を軽減又は抑制するのに使用することができる薬剤の例としては、以下、すなわち、硫酸アルブテロール/イプラトロピウム；臭化イプラトロピウム；サルメテロール/フルチカゾン；アルブテロール；サルメテロール；キシナホアート；プロピオン酸フルチカゾン；プレドニゾン；無水テ

50

オフィリン；レボフロキサシン；メチルプレドニゾロン *s o d s u c c*；モンテルカストナトリウム；ブデソニド；フマル酸フォルモテロール；トリアムシノロンアセトニド；グアイフェネシン；アジスロマイシン；ベクロメタゾン；ジプロピオナート；レバルブテロール *h c l*；フルニソリド；ナトリウム；三水和物；ガチフロキサシン；ザフィルルカスト；フロ酸塩；アモキシシリン/クラブラン酸塩；フルニソリド/メントール；クロルフェニラミン/ヒドロコドン；硫酸メタプロテレノール；メチルプレドニゾロン；エフェドリン/*c o d / c h l o r p h e n i r*；酢酸ビルブテロール；-エフェドリン/ロラタジン；硫酸テルブタリン；臭化チオトロピウム；(R, R) - フォルモテロール；T g A A T；シロミラスト及びロフルミラストが挙げられる。

【0345】

別の実施形態においては、本発明のTNF抗体を、本発明の複数可変投薬計画において追加のIPF治療薬と組み合わせて投与する。IPFの症候を軽減又は抑制するのに使用することができる薬剤の例としては、プレドニゾン；アザチオプリン；アルブテロール；コルヒチン；スルファート；ジゴキシン；ガンマイインターフェロン；メチルプレドニゾロン *s o d s u c c*；フロセミド；リシノプリル；ニトログリセリン；スピロノラクトン；シクロホスファミド；臭化イプラトロピウム；アクチノマイシン *d*；アルテプラゼ；プロピオン酸フルチカゾン；レボフロキサシン；硫酸メタプロテレノール；硫酸モルヒネ；オキシコドン *h c l*；塩化カリウム；トリアムシノロンアセトニド；無水タクロリムス；カルシウム；インターフェロン - アルファ；メトトレキセート；ミコフェノール酸モフェチルが挙げられる。

【0346】

本発明の一実施形態においては、TNF抗体を、本発明の複数可変投薬計画において脊椎関節症の治療に一般に使用される薬剤と組み合わせて投与する。かかる薬剤の例としては、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、セレブレックス(登録商標)、バイオックス(登録商標)及びベクストラ(登録商標)及びエトリコキシブを含めたCOX-2阻害剤が挙げられる。理学療法も、通常、非ステロイド性炎症性薬物(*n o n - s t e o i d a l i n f l a m m a t o r y d r u g*)と組み合わせて、脊椎関節症の治療に一般に使用される。

【0347】

別の実施形態においては、本発明のTNF抗体を、本発明の複数可変投薬計画において追加の強直性脊椎炎治療薬と組み合わせて投与する。強直性脊椎炎の症候を軽減又は抑制するのに使用することができる薬剤の例としては、イブプロフェン、ジクロフェナク及びミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、プレドニゾン、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、エタネルセプト及びインフリキシマブが挙げられる。

【0348】

別の実施形態においては、本発明のTNF抗体を、本発明の複数可変投薬計画において追加の乾せん性関節炎治療薬と組み合わせて投与する。乾せん性関節炎の症候を軽減又は抑制するのに使用することができる薬剤の例としては、メトトレキセート；エタネルセプト；ロフェコキシブ；セレコキシブ；葉酸；スルファサラジン；ナプロキセン；レフルノミド；酢酸メチルプレドニゾロン；インドメタシン；硫酸ヒドロキシクロロキン；スリダク；プレドニゾン；増強(*a u g m e n t e d*)ベタメタゾン *d i p r o p*；インフリキシマブ；メトトレキセート；葉酸塩；トリアムシノロンアセトニド；ジクロフェナク；ジメチルスルホキシド；ピロキシカム；ジクロフェナクナトリウム；ケトプロフェン；メロキシカム；プレドニゾン；メチルプレドニゾロン；ナブメトン；トルメチンナトリウム；カルシポトリエン；シクロスポリン；ジクロフェナク；ナトリウム/ミソプロストール；フルオシノニド；硫酸グルコサミン；金チオリンゴ酸ナトリウム；ヒドロコドン；酒石酸水素塩/*a p a p*；イブプロフェン；リセドロネートナトリウム；スルファジアジン；チオグアニン；バルデコキシブ；アレファセプト及びエファリツマブが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0349】

一実施形態においては、TNF 阻害剤を、本発明の複数可変投薬計画において、冠動脈心疾患を治療する初期手順の後に投与する。かかる手順の例としては、冠動脈バイパス術(CABG)、経皮的冠動脈パルーン形成術(PTCA)、血管形成術が挙げられるが、これらだけに限定されない。一実施形態においては、狭窄の再発を防止するためにTNF 阻害剤を投与する。本発明の別の実施形態においては、再狭窄を予防又は治療するためにTNF 阻害剤を投与する。本発明は、冠動脈心疾患の治療処置を受ける対象の動脈中にステントを挿入する前に、挿入するのと一緒に、又は挿入した後に、TNF 阻害剤を投与する、治療方法も提供する。一実施形態においては、CABG又はPTCAの後にステントを施す。

10

【0350】

本発明では、所望の治療の部位及び性質に応じて、多種多様なステントグラフトを利用することができる。ステントグラフトは、例えば、二股又は環状グラフト、円柱状又は先端細型、自動拡張式又は風船拡張式、単体構造(unibody)又はモジュールとすることができる。さらに、ステントグラフトは、遠位末端のみにおいて、又はステントグラフトの本体全体に沿って、薬物を放出するようになされている。本発明のTNF 阻害剤は、ステント上で投与することもできる。一実施形態においては、例えばD2E7/HUMIRA(登録商標)を含めた本発明のTNF 抗体を薬物溶出(drug-eluting)ステントによって投与する。

20

【0351】

TNF 抗体は、本発明の複数可変投薬計画において追加の再狭窄治療薬と組み合わせる投与することができる。再狭窄の治療又は予防に使用することができる薬剤の例としては、シロリムス、パクリタキセル、エベロリムス、タクロリムス、ABT-578及びアセトアミノフェンが挙げられる。

【0352】

本発明のTNF 抗体は、本発明の複数可変投薬計画において追加の心筋梗塞治療薬と組み合わせる投与することができる。心筋梗塞の治療又は予防に使用することができる薬剤の例としては、アスピリン、ニトログリセリン、酒石酸メトプロロール、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、硫酸水素クロピドグレル、カルベジロール、アテノロール、硫酸モルヒネ、コハク酸メトプロロール、ワルファリンナトリウム、リシノプリル、一硝酸イソソルビド、ジゴキシン、フロセミド、シンバスタチン、ラミプリル、テネクテプラゼ、マレイン酸エナラプリル、トルセミド、レテプラゼ、ロサルタンカリウム、キナプリルhcl/mag carb、ブメタニド、アルテプラゼ、エナラプリラート、塩酸アミオダロン、チロフィバンhcl m-水和物、塩酸ジルチアゼム、カプトプリル、イルベサルタン、バルサルタン、塩酸プロプラノロール、フォシノプリルナトリウム、塩酸リドカイン、エプチフィパチド、セファゾリンナトリウム、硫酸アトロピン、アミノカプロン酸、スピロラクトン、インターフェロン、塩酸ソタロール、塩化カリウム、ドクサートナトリウム、ドブタミンhcl、アルブラゾラム、プラバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、塩酸ミダゾラム、塩酸メペリジン、二硝酸イソソルビド、エピネフリン、塩酸ドパミン、ピバリルジン、ロスバスタチン、エゼチマイブ/シンバスタチン、アバシミベ(avasimibe)、アブシキシマブ及びカリポリドが挙げられる。

30

40

【0353】

本発明のTNF 抗体は、本発明の複数可変投薬計画において追加のアンギナ治療薬と組み合わせる投与することができる。アンギナの治療又は予防に使用することができる薬剤の例としては、アスピリン、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、アテノロール、コハク酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール、ベシル酸アムロジピン、ジゴキシン、塩酸ジルチアゼム、二硝酸イソソルビド、硫酸水素クロピドグレル、ニフェジピン、アトルバスタチンカルシウム、塩化カリウム、シンバスタチン、ベラパミルhcl、フロセミド、プロプラノロールhcl、カルベジロ(carvedilol)、リシノプリル、スプ

50

リオラクトン (sprionolactone)、ヒドロクロロチアジド、マレイン酸エナラプリル、マドロール (madolol)、ラミプリル、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、バルサルタン、塩酸ソタロール、フェノフィブラート、エゼチマイブ、ブメタニド、ロサルタンカリウム、リシノプリル/ヒドロクロロチアジド、フェロジピン、カプトプリル及びフマル酸ビソプロロールが挙げられる。

【0354】

本発明の一実施形態においては、TNF 抗体を、本発明の複数可変投薬計画においてC型肝炎ウイルスの治療に一般に使用される薬剤と組み合わせて投与する。かかる薬剤の例としては、インターフェロン - alpha - 2a、インターフェロン - アルファ - 2b、インターフェロン - アルファcon1、Interfero - alpha - n1、ペグ化インターフェロン - アルファ - 2a、ペグ化インターフェロン - アルファ - 2b、リバビリン、ペグインターフェロンアルファ - 2b及びリバビリン、ウルソデオキシコール酸、グリチルリジン酸、チマルファシン、マクサミン (Maxamine) 及びVX - 497が挙げられる。

10

【0355】

本発明のTNF 抗体は、本発明の複数可変投薬計画における乾せん治療のために、局所的コルチコステロイド、ビタミンDアナログ及び局所若しくは経口レチノイド又はこれらの組み合わせと組み合わせて投与される。また、本発明のTNF 抗体は、以下の乾せん治療薬剤、すなわち、KDR (ABT - 123) の小分子阻害剤、Tie - 2の小分子阻害剤、カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキセート、フルオシノニド、増強ベタメタゾン diprop、フルオシノロン、アセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、フランカルボン酸モメタゾン、ケトコナゾール、プラモキシノン/フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール/emol1、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿剤、葉酸、デソニド、コールタール、酢酸ジフロラゾン、エタネルセプト、葉酸塩、乳酸、メトキサレン、hc/ビスマス subgal/znox/resor、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、日焼け止め、サリチル酸、ハルシノニド、アントラリン、ピバル酸クロコルトロン、石炭抽出物、コールタール/サリチル酸、コールタール/サリチル酸/硫黄、デスオキシメタゾン、ジアゼパム、皮膚軟化薬、ピメクロリムス皮膚軟化薬、フルオシノニド/皮膚軟化薬、鉱物油/ヒマシ油/nalact、鉱物油/落花生油、石油/ミリスチン酸イソプロピル、ソラレン、サリチル酸、石鹸/トリプロムサラン、チメロサル/ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、アレファセプト、エファリツマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、PUVA、UVB及び他の光線療法並びにスルファサラジンの1種類と組み合わせて投与される。

20

30

【0356】

本発明の抗体、抗体部分又は他のTNF 阻害剤は、本発明の複数可変投薬計画において、皮膚症状を治療する他の薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、本発明の抗体、抗体部分又は他のTNF 阻害剤をPUVA治療と組み合わせる。PUVAは、多種多様な皮膚症状の治療に使用される、ソラレン(p)と長波長紫外線(UVA)の組み合わせである。本発明の抗体、抗体部分又は他のTNF 阻害剤は、ピメクロリムスと組み合わせることもできる。別の実施形態においては、本発明の抗体を、該抗体をタクロリムスと組み合わせて投与する、乾せん治療に使用する。さらなる実施形態においては、タクロリムス及びTNF 阻害剤をメトトレキセート及び/又はシクロスポリンと組み合わせて投与する。さらに別の実施形態においては、本発明のTNF 阻害剤を、乾せん治療のためにエキシマレーザー治療と組み合わせて投与する。

40

【0357】

皮膚又は爪の障害を治療するためにTNF 阻害剤を組み合わせることができる他の治療薬の非限定的な例としては、本発明の複数可変投薬計画におけるUVA及びUVB光線療法が挙げられる。TNF 阻害剤と併用することができる他の非限定的な例としては、

50

抗体を含めて抗 I L - 1 2 及び抗 I L - 1 8 治療薬が挙げられる。

【 0 3 5 8 】

一実施形態においては、本発明の T N F 抗体を、本発明の複数可変投薬計画において追加のベーチェット病治療薬と組み合わせて投与する。ベーチェット病の治療に使用することができる追加の治療薬としては、プレドニゾン、シクロホスファミド（サイトキサン）、（イムランとも呼ばれるアザチオプリン、メトトレキセート、チメトプリム / （バクトリム又はセプトラとも呼ばれる）スルファメトキサゾール、葉酸などが挙げられるが、これらだけに限定されない。

【 0 3 5 9 】

上記治療薬のいずれか 1 種類を、単独で又は組み合わせて、本発明の複数可変投与治療計画によって T N F 抗体と組み合わせて、T N F が有害である T N F 関連障害の患者に投与することができる。一実施形態においては、上記治療薬のいずれか 1 種類を、単独で又は組み合わせて、T N F 関連障害を治療するために、T N F 抗体に加えて、リウマチ様関節炎患者に投与することができる。追加の治療薬は、上記併用療法に使用することができるが、有益な効果が望まれる、本明細書に記載の他の適応症にも使用できることを理解すべきである。

10

【 0 3 6 0 】

上記追加の薬剤は、本発明の単回投与治療方法によって T N F 関連障害を治療するために、T N F 阻害剤、例えば T N F 抗体と組み合わせて使用できることも理解されたい。

20

【 0 3 6 1 】

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、これらの実施例を限定的なものとして解釈すべきではない。本願を通して引用するすべての参考文献、特許及び特許出願公報を参照により本明細書に組込む。

実施例

【 実施例 1 】

【 0 3 6 2 】

クローン病の複数回投与治療の有効性に関する試験

D 2 E 7 によるクローン病の複数可変投与治療

クローン病治療に対する T N F 阻害剤、すなわち（アダリムマブ及び H u m i r a （登録商標）とも称される）D 2 E 7 の複数可変投薬計画の有効性を判定するために試験を実施した。活動的なクローン病患者の治療における D 2 E 7 の有効性及び耐容性を無作為二重盲検プラセボ対照多施設試験で評価した。

30

【 0 3 6 3 】

この試験では、以前に T N F 拮抗物質に暴露されておらず、活動性クローン病に罹った 2 9 9 人の患者を選択した。各患者のクローン病を内視鏡検査又は放射線学的評価によって確認した。対象を 4 つの投与群（3 つの投与群と 1 つのプラセボ群）の 1 つに均等に無作為化した。適格な対象には、4 ヶ月を超えるクローン病の診断を受けた 1 8 歳から 7 5 歳までの男性及び女性が含まれた。また、選択された患者は、2 2 0 から 4 5 0 ポイントのクローン病活動性指数（C D A I）スコアとして定義される活動的なクローン病に罹っていた。

40

【 0 3 6 4 】

ベースライン（第 0 週）において対象に D 2 E 7 の負荷投与量を投与し、続いて第 2 週に治療投与量を投与した。治療投与量は、最初の負荷投与量よりも少量であった。患者は、第 0 週（ベースライン）と第 2 週（第 0 週 / 第 2 週）に以下の複数可変投与治療計画、すなわち、1 6 0 m g / 8 0 m g D 2 E 7 ; 8 0 m g / 4 0 m g D 2 E 7 ; 4 0 m g / 2 0 m g D 2 E 7 又はプラセボ / プラセボの 1 つを受けた。患者に D 2 E 7 又はプラセボ治療を皮下投与した。

【 0 3 6 5 】

試験を、初期 2 週間のスクリーニング期間、4 週間の治療期間（第 0 週から第 4 週）及

50

び4週間の追跡期間を含めて最高10週間実施した。参加者を、第4週における <150 のCDAIスコアとして定義される、クローン病の臨床的寛解が誘導されたかどうか評価した。CDAIベースラインの読み >70 [70] 又は >100 ポイント [100]) に対するCDAIの減少として定義した臨床反応も参加者において評価した。複数可変投薬計画の有効性を、さらに、患者の炎症性腸疾患質問表 (IBDQ) スコアの改善及び排液性ろう孔の改善又は寛解によって測定した。ろう孔の寛解を、少なくとも2回の連続した来診における、ベースラインにおいて排液していた全ろう孔の閉鎖として定義した。ろう孔の改善を、少なくとも2回の連続した来診における排液性ろう孔数の $>50\%$ の減少として定義した。C反応性タンパク質 (CRP) レベルも測定した。というのは、CRPレベルは体内炎症を反映しているからである。

10

【0366】

試験結果によれば、複数可変D2E7投与治療は、クローン病の寛解を誘導するのに有効である。表1は、投薬計画第4週において臨床的寛解 (CDAI <150) を示した患者の割合である。表1に示すように、D2E7 80/40mg又は160/80mgを投与した患者の30パーセントが臨床的寛解に至ったのに対して、プラセボは12%であった ($p=0.004$)。最大投与量群160/80mgの患者は、プラセボの率12%に対して統計的に有意な寛解率36%であった。

【0367】

【表1】

表1 : D2E7は、第4週において投与群の臨床的寛解をもたらす

20

	プラセブ	40/20 mg	80/40 mg	160/80 mg
CDAI ≤ 150	12%	18%	24%	36%*

(* $p=0.001$ を示す)

(プラセブ n=74; 20 mg n=74; 40 mg n=75; 80 mg n=76)

【0368】

各投与量群の (CDAI <150 として測定される) クローン病寛解の結果を図1にも示す (図1及び図2 - 6の投与量は治療投与量を表す。すなわち、40mgは80/40治療計画を表す。)

30

【0369】

各投与量群のCDAI指数の4週間の変化の中央値 (ベースラインと第4週の両方におけるデータポイント) は以下のとおりであった: プラセボ、 -47 ($n=67$); 20mg、 -73 ($n=70$); 40mg、 -90 ($n=70$) 及び80mg、 -101 ($n=73$)。D2E7の複数可変投与治療を受けた患者のCDAI指数の減少を図2にも示す。4週間でベースラインからCDAI 70ポイント及び100ポイント減少した臨床反応結果をそれぞれ図3及び4に示す。すなわち、D2E7の複数可変投与量を受けた患者、特に80/40mg及び160/80mgを投与されたクローン病患者は、CDAI指数が減少し、クローン病が寛解した。また、図5に示すように、160/80mg投薬計画を受けた患者は、CRPレベルが最も減少し、プラセボ群は最も減少しなかった。患者は、図6に示すように、IBDQスコアも全体的に改善した。また、複数可変投薬計画の結果、治療の初期に持続的な血清D2E7濃度に達した。

40

【0370】

有害事象 (AE) の全発生率は低く、群間で違いはなかった。最も一般的なAEは注射部位の反応であり、その大部分は軽度であった。統計的に有意な結果は、ベースラインCRP濃度に無関係であった。

【0371】

要約すると、D2E7の複数可変投与量によって、クローン病患者における疾患の寛解頻度が有意に増加した。併せて、80/40mg及び160/80mgのD2E7投与を

50

受けた対象の30%が寛解したのに対して、プラセボ対象ではわずか12%であった。隔週40mg及び80mgの治療投与量の臨床反応(CDAI指数の減少70ポイント)及びIBDQスコアもプラセボと比較して有意に増加した。隔週80mgのD2E7治療投与量を投与された投与群においては、対象の49%で臨床反応(CDAI減少100ポイント)が得られた。

【実施例2】

【0372】

クローン病の複数回投与治療の有効性に関する追加試験

D2E7によるクローン病の複数可変投与治療

異なるTNF阻害剤を以前に投与され、応答した大人のクローン病患者において、TNF阻害剤、具体的にはD2E7を用いた複数可変投与治療の耐受性及び臨床上の利点を評価するために試験を実施した。試験は、キメラ抗TNF抗体インフリキシマブを以前に投与されたが、インフリキシマブに対して持続的応答及び/又は寛容性をもはや示さない患者を含んだ。

10

【0373】

応答性を喪失した患者又は不耐性となった患者(急性又は遅延注入反応)を、第0週にD2E780mg及び第2週に40mgを用いて治療した。すべての治療は皮下であった。インフリキシマブに対する抗体(ATI)をベースラインにおいて測定した(Prometheus Laboratories, San Diego, CA)。クローン病活動性指数(CDAI)スコア、ろう孔の存在及びC反応性タンパク質(CRP)濃度を第0週及び第4週に測定した。臨床反応(CDAIの減少 $>/=100$ ポイント)、臨床的寛解(CDAI $</=150$ ポイント)、ろう孔改善(開いたろう孔の閉鎖 $>/=50\%$)、ろう孔の完全閉鎖並びに急性及び遅発性過敏反応を試験を通して記録した。

20

【0374】

24人の患者が参加し、4週間の複数可変投与治療を完了した。16人の患者のうち4人(25%)はATIに対して陽性であった。第0週のCDAIスコア $>/=220$ である13人の患者のうち、6人(46%)は臨床反応が得られ、1人(8%)は第4週で寛解した。肛門周囲及び/又は直腸腔のろう孔を有する6人の患者のうち、4人(67%)はろう孔が改善し、3人(50%)は第4週でろう孔が完全に閉じた。6人の患者(38%)のみCRP値が正常範囲よりも高かった。全患者の中で、平均 $+/-SD$ CRP濃度は、第0週の $17.0 +/- 29.3$ mg/Lから第4週の $11.3 +/- 17.3$ mg/Lに減少した。(治療を制限する(treatment-limiting)急性過敏反応を以前に経験した8人及びインフリキシマブによる遅発性過敏反応を以前に経験した3人を含めて)D2E7治療中に急性又は遅発性過敏反応を経験した患者はいなかった。

30

【0375】

要約すると、D2E7を用いた複数可変投与治療は、インフリキシマブを以前に投与され応答したが、インフリキシマブに対して持続的応答をもはや示さない、又は寛容ではない、クローン病患者において、耐受性が良好であり、臨床的に有益であった。

40

【実施例3】

【0376】

乾せん治療に対するTNF阻害剤を用いた複数回投与治療の有効性

D2E7による乾せんの複数可変投与治療

乾せん治療に対するD2E7の複数可変投薬計画の有効性を判定するために試験を実施した。中度から重度の慢性ブランク乾せん患者の治療におけるD2E7の有効性及び耐受性を無作為二重盲検プラセボ対照多施設試験で評価した。

【0377】

この試験では、複数可変投与治療を受ける、中度から重度の乾せんの診断を少なくとも1年間受けた148人の成体患者を選択した。患者は、患部体表面積(BSA) $>5\%$ に基づいても選択された。対象を3群(2つの投与群と1つのプラセボ群)の1つに均等に

50

無作為化した。

【0378】

ベースライン（第0週）において、両方の投与群の患者にD2E7誘導投与量80mgを投与した。続いて、第1投与群の患者に第1週でD2E7治療投与量40mgを、続いて第3週から隔週（eow）で40mgを投与した。第2投与群の対象には、（第0週最初の80mg投与量に続いて）第1週にD2E7誘導投与量80mg投与量を、続いて第2週から毎週D2E7治療投与量40mgを投与した。プラセボ群には、ベースラインから開始してプラセボのみを毎週投与した。すべての治療は、あらかじめ充填されたシリンジを用いた皮下（sc）投与であった。さまざまな投薬計画を下記表2に要約する。

【0379】

10

【表2】

表2：乾せん試験投薬計画

投薬計画	詳細な説明
A	第0週（ベースライン）にD2E7 80mgをsc投与し、第1週から第11週にD2E7 40mgを隔週でsc投与し、プラセボを交互週投与した。
B	第0週（ベースライン）と第1週にD2E7 80mgをsc投与し（80/80）、第2週から第11週にD2E7 40mgを毎週sc投与した。
C	ベースラインに、次いで第11週まで毎週、プラセボをsc投与し、第1週と第1週に2回注射する。

20

【0380】

盲検試験を維持するために、ベースラインと第1週において合計2回の注射を全対象に施した。試験の残りの期間中（第2週から第12週）、対象に毎週1回の注射を施した。注射1回当たりの治療投与量は、各対象に無作為に割り当てられた投薬計画と関連した。

【0381】

複数可変投薬計画の参加者のPASIを標準方法によって求めた（Fredriksson and Pettersson、同上及びMarls et al.、同上を参照されたい。）。試験の主要評価項目（primary efficacy endpoint）は、第12週におけるPASIスコア（PASI 75）の少なくとも75%の減少によって定義される臨床反応が得られた対象の割合であった。

30

【0382】

二次的有効性基準（secondary efficacy measures）は、第12週における「完治（clear）」又は「ほぼ完治」の静的な医師の包括的評価（PGA）であった。PGAを、医師の評価の際に乾せんの重症度測定に使用した7段階評価によって決定した。使用した疾患の記述は以下のとおりである：重度＝きわめて顕著なプラーク隆起、落屑及び/又は紅斑；中度から重度＝顕著なプラーク隆起、落屑及び/又は紅斑；中度＝中度のプラーク隆起、落屑及び/又は紅斑；軽度から中度＝中度と軽度の中間；軽度＝わずかなプラーク隆起、落屑及び/又は紅斑；ほぼ完治＝軽度と完治の中間及び完治＝乾せんの徴候なし。

40

【0383】

これらの結果によれば、第12週において、プラセボ治療よりも統計的に有意なより多くの割合の患者がD2E7に対してPASI 75以上の応答を示した。D2E7治療投与量40mg eowを投与された患者では、53%が75以上のPASIを示した。また、D2E7治療投与量40mgを毎週投与された患者の80%はPASI 75以上であったのに対して、プラセボ投与群ではわずか4%であった（ $p < 0.001$ 対プラセボ）。D2E7の両方の投薬計画に対する第12週の応答率は、図7に示すように、プラセボよりも統計的に有意に大きかった。

【0384】

全体的に見て、D2E7複数可変投与治療に対する患者のPASIスコアの平均百分率

50

変化はプラセボよりも統計的に有意に大きかった。図8に示すように、変化は、初回量後の早くも第1週で明らかであった。第12週では、D2E7 40mg eowを投与した患者の49%及びD2E7 40mgを毎週投与した患者の76%が「完治」又は「ほぼ完治」なPGAを示したのに対して、プラセボ患者では2%であった。

【0385】

試験に参加した148人の成体患者のうち、29%は乾せん性関節炎(PsA)の病歴も持っていた。両方のD2E7投与量は、PsA患者と非PsA患者の両方において乾せんの治療に有効であった。PsA患者は、D2E7に対して非PsA患者と類似した有効性反応を示した。PsAサブグループと非PsAサブグループの両方で、第12週においてPASI 75以上の応答を示した患者の割合は、プラセボと比較してeow群(PsA、47%;非PsA、57%)及び毎週治療群(PsA、58%;非PsA、87%)で統計的に有意であった。eow群(PsA、53%;非PsA、70%)では有効性の改善が24週連続して見られた。PsA患者及び非PsA患者の第12週及び第24週における有効性反応をそれぞれ図9及び10に示す。

10

【0386】

結論として、12週間投与したD2E7は、中度から重度の慢性ブランク乾せんの治療に有効であった。40mg eowの患者の53%はPASI 75であったのに対して、プラセボでは4%であった。毎週40mgの患者の80%はPASI 75であった。D2E7 40mg eow及び毎週40mgの患者のそれぞれ49%及び76%は、乾せんが「完治」又は「ほぼ完治」した。また、D2E7は、PsA及び非PsA乾せん患者の治療に等しく有効であった。

20

【実施例4】

【0387】

D2E7単回投与治療の有効性

リウマチ様関節炎(RA)治療に対するD2E7の単回投薬計画の有効性を判定するために試験を実施した。試験目的は、日本人及びコーカサス人RA患者において、3通りのD2E7皮下(sc)投与量(20、40又は80mg)の単回投与の安全性及び有効性を判定し、比較することであった。

【0388】

同様に設計された(非盲検並行群)2つの別個の臨床試験において、中度から重度のベースライン重症度で整合の取れた(日本国内の)40人の日本人と(米国内の)36人のコーカサス人のRA患者にD2E7を単一sc投与量(20、40又は80mg)で投与した。試験1、15及び29日に、安全性評価は、理学的検査、生命徴候、及び有害事象(AE)を判定する検査室評価を含み、有効性評価は、CRP、医師及び対象の疾患活動性評価、対象のとう痛評価、健康評価質問票の障害指数(Disability Index of the Health Assessment Questionnaire)(DIHAQ)並びに圧痛及び腫脹関節数を含んだ。

30

【0389】

試験結果によれば、すべての日本人投与群は、第15日及び第29日の(DIHAQを除く)全ACR要素が第1日よりも統計的に有意に改善された。3人のコーカサス人投与群では、80mg投与群のみが第29日においてDIHAQを除く個々のすべてのACR要素が第1日よりも統計的に有意に改善された。試験期間はわずか29日であったが、日本人患者の47.5%(19/40)及びコーカサス人患者の30.6%(11/36)でACR20応答が得られた。また、投与群間でAEを報告した対象の頻度の差は、各試験内では臨床的に関連がなかった。興味深いことに、日本人対象におけるAEの発生率が高かった。これは、報告に対する人種的差異又は研究者の文化的傾向を反映しているのかもしれない。

40

【0390】

これらの結果によれば、単回投与治療によるこの短期試験において、両方の群におけるRAの徴候及び症候が同程度に改善される。これらの結果は、日本人とコーカサス人対象

50

におけるADAの単回s.c投与の安全性が類似していることも示唆している。

【0391】

添付の配列表は本開示の一部を成す。その内容を下表に要約する。

【0392】

【表3】

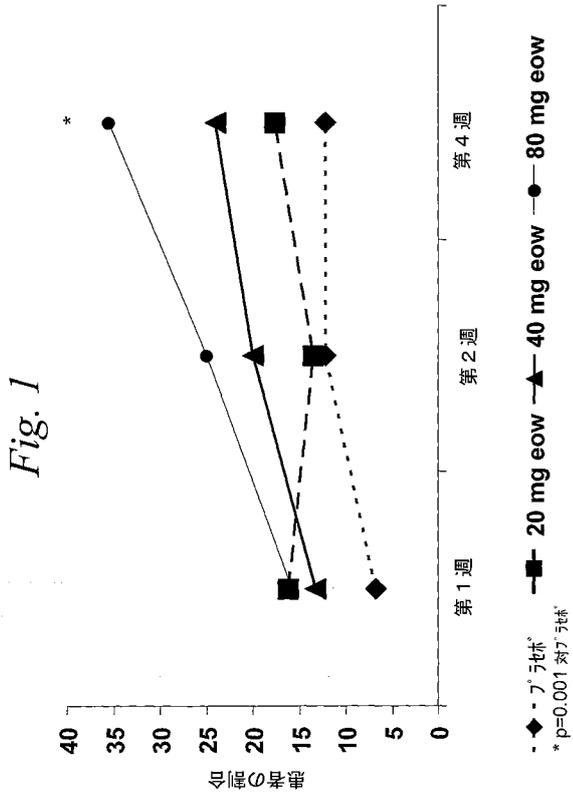
配列番号	抗体鎖	領域	配列タイプ
1	D2E7	VL	アミノ酸
2	D2E7	VH	アミノ酸
3	D2E7	VL CDR3	アミノ酸
4	D2E7	VH CDR3	アミノ酸
5	D2E7	VL CDR2	アミノ酸
6	D2E7	VH CDR2	アミノ酸
7	D2E7	VL CDR1	アミノ酸
8	D2E7	VH CDR1	アミノ酸
9	2SD4	VL	アミノ酸
10	2SD4	VH	アミノ酸
11	2SD4	VL CDR3	アミノ酸
12	EP B12	VL CDR3	アミノ酸
13	VL10E4	VL CDR3	アミノ酸
14	VL100A9	VL CDR3	アミノ酸
15	VLL100D2	VL CDR3	アミノ酸
16	VLL0F4	VL CDR3	アミノ酸
17	LOE5	VL CDR3	アミノ酸
18	VLLOG7	VL CDR3	アミノ酸
19	VLLOG9	VL CDR3	アミノ酸
20	VLLOH1	VL CDR3	アミノ酸
21	VLLOH10	VL CDR3	アミノ酸
22	VL1B7	VL CDR3	アミノ酸
23	VL1C1	VL CDR3	アミノ酸
24	VL0.1F4	VL CDR3	アミノ酸
25	VL0.1H8	VL CDR3	アミノ酸
26	LOE7.A	VL CDR3	アミノ酸
27	2SD4	VH CDR3	アミノ酸
28	VH1B11	VH CDR3	アミノ酸
29	VH1D8	VH CDR3	アミノ酸
30	VH1A11	VH CDR3	アミノ酸
31	VH1B12	VH CDR3	アミノ酸
32	VH1E4	VH CDR3	アミノ酸
33	VH1F6	VH CDR3	アミノ酸
34	3C-H2	VH CDR3	アミノ酸
35	VH1-D2.N	VH CDR3	アミノ酸
36	D2E7	VL	核酸
37	D2E7	VH	核酸

【0393】

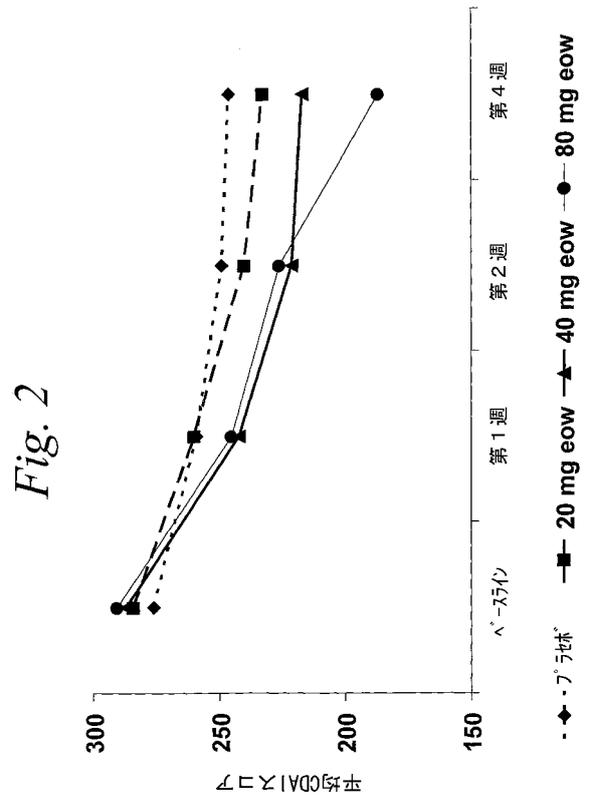
均等形態

当業者は、本明細書に記載した本発明の具体的実施形態の多数の均等形態をせいぜい定常的な実験法によって認識し、又は確認することができる。かかる均等形態は以下の特許請求の範囲に包含されるものとする。

【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 A 】

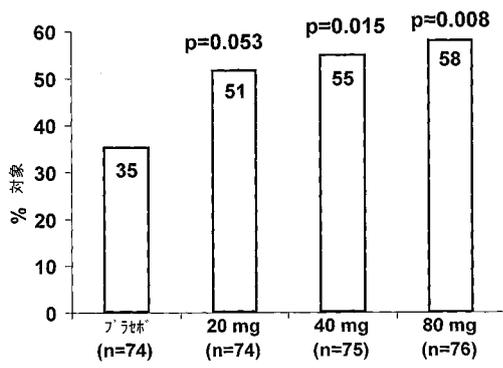


Fig. 3A

【 図 3 B 】

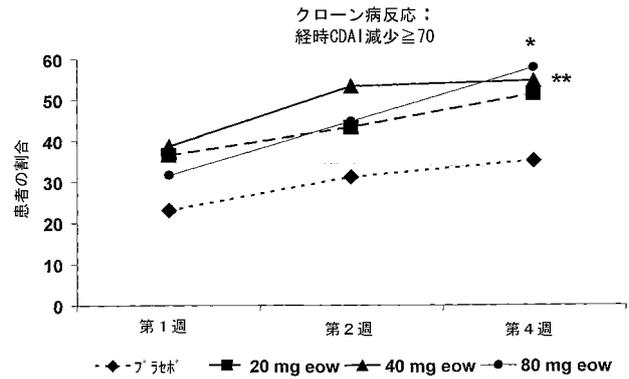


Fig. 3B

【 図 4 A 】

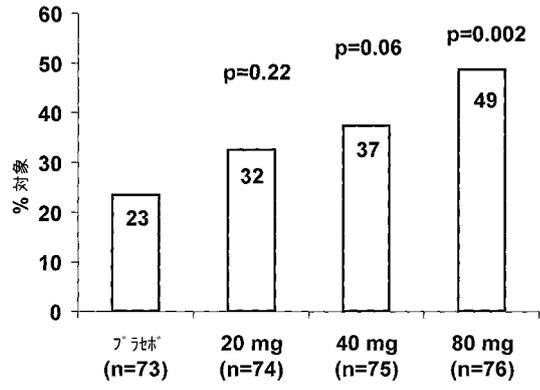


Fig. 4A

【 図 4 B 】

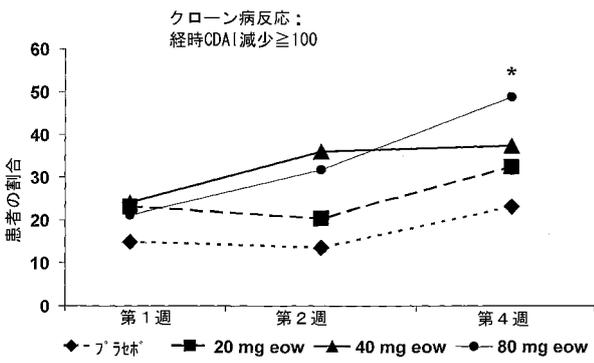


Fig. 4B

【 図 6 】

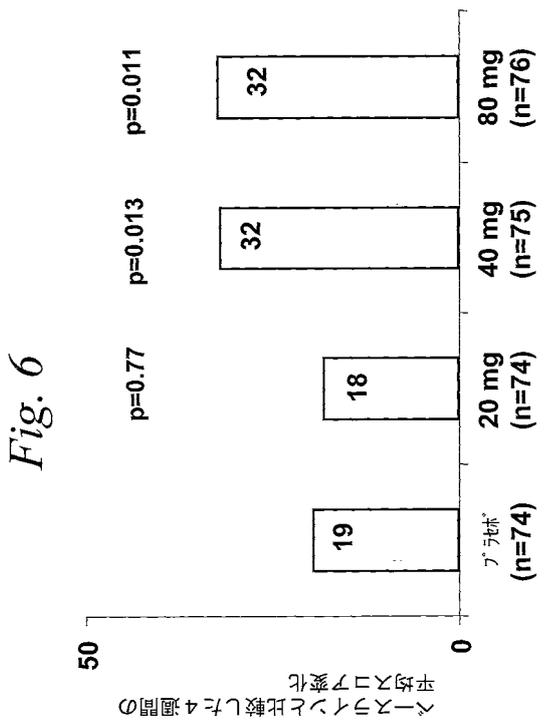


Fig. 6

【 図 5 】

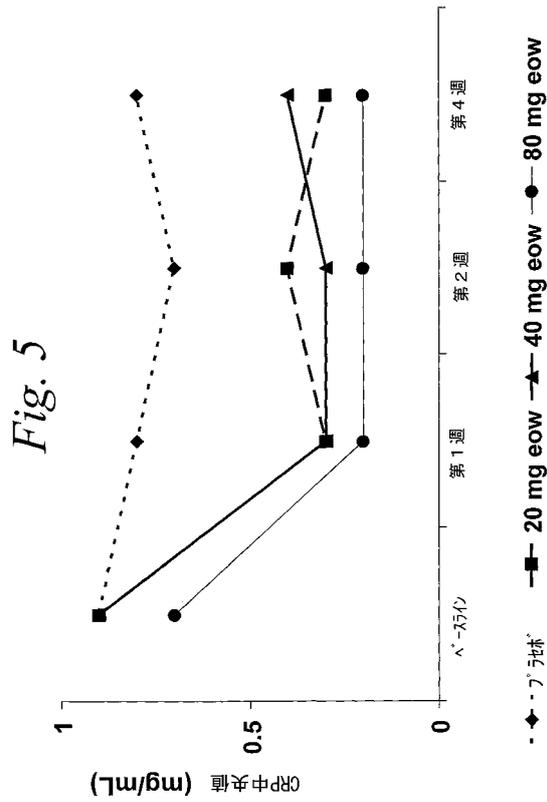


Fig. 5

【 図 7 】

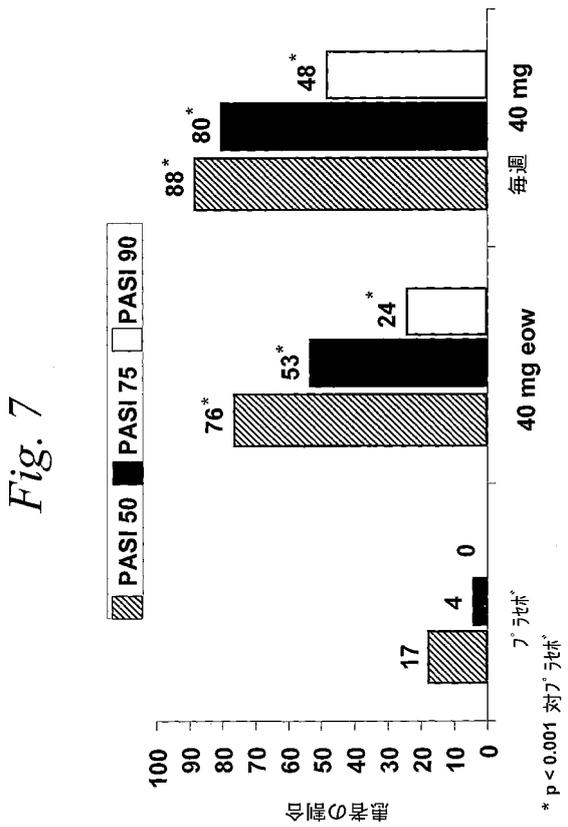
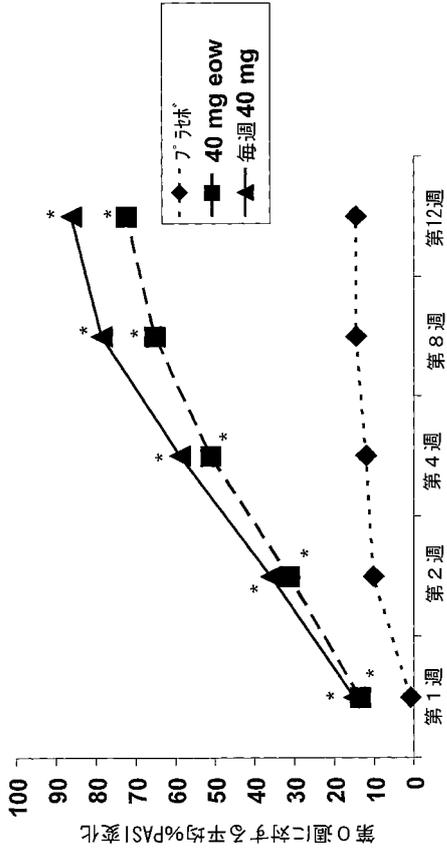


Fig. 7

* p < 0.001 対 プラセボ

【 図 8 】

Fig. 8



【 図 9 】

Fig. 9

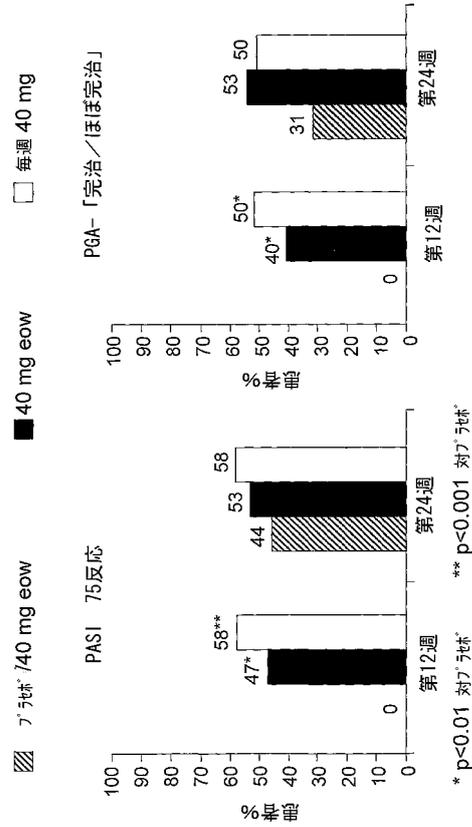
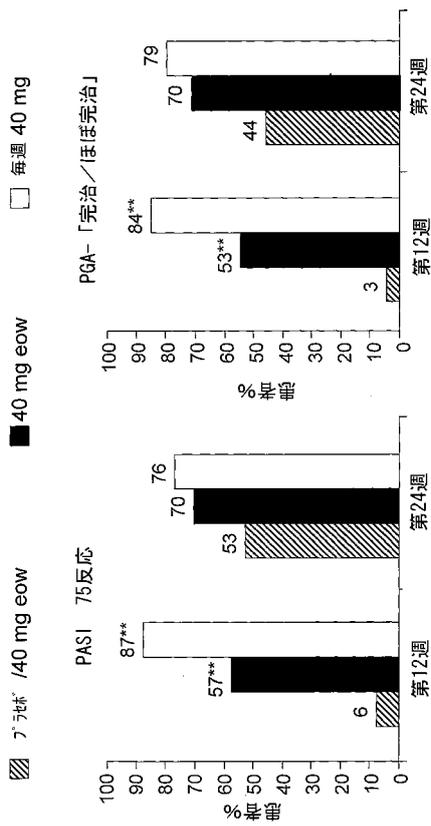


Fig. 9

【 図 10 】

Fig. 10



** p<0.001 対7.5 mg

【配列表】

2012046524000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	39/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	39/00	
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
C 0 7 K	16/24 (2006.01)	A 6 1 P	31/14	
		C 0 7 K	16/24	

- (72)発明者 レベツカ・エス・ホフマン
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 9 1、ウイルメット、エルムウツド・アベニュー・1 3 0 0
- (72)発明者 エリオット・チャータツシユ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 8 6 9、ランドルフ、エディンバラ・ドライブ・2 8
- (72)発明者 ローリ・ケイ・テイラー
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 8 3、ワツズワース、ウエスト・クラブアツプル・ドライブ・1 4 5 7 6
- (72)発明者 ジョージ・リチャード・グランネマン
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 6、リンデンハースト、ノースゲート・ロード・3 9 1
- (72)発明者 フィリップ・ヤン
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 1、バーノン・ヒルズ、オールド・クリーク・ロード・3 6 8
- F ターム(参考) 4C084 AA17 NA10 ZA022 ZA082 ZA332 ZA362 ZA542 ZA552 ZA592 ZA622
ZA662 ZA672 ZA702 ZA752 ZA812 ZA892 ZA962 ZB082 ZB132 ZB152
ZB262 ZB312 ZB332 ZB352 ZC212 ZC352 ZC372 ZC412
4H045 AA11 AA30 DA76 EA20 FA74

【外国語明細書】

2012046524000001.pdf