



(21)申請案號：103101889

(22)申請日：中華民國 94 (2005) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2004/04/09 美國 60/561,139
2004/04/12 美國 60/561,710
2004/05/07 美國 60/569,100

(71)申請人：艾伯維生物技術有限責任公司(百慕達) ABBVIE BIOTECHNOLOGY LTD. (BM)
百慕達

(72)發明人：霍夫曼 羅貝卡 S HOFFMAN, REBECCAS.(US)；柴特斯 艾莉特 K CHARTASH,
ELLIOT K.(US)；泰勒 羅莉 K TAYLOR, LORI K.(US)；葛藍曼 喬治 R
GRANNEMAN, GEORGE R.(US)；嚴 菲利浦 YAN, PHILIP (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：10 共 147 頁

(54)名稱

用於治療 TNF α 相關失調症之多重可變劑量療法

MULTIPLE-VARIABLE DOSE REGIMEN FOR TREATING TNF α -RELATED DISORDERS

(57)摘要

本發明描述用於治療 TNF α 相關失調症(包括克隆氏病(Crohn's disease)及牛皮癬)之多重可變劑量方法，其包含投予 TNF α 抑制劑，包括 TNF α 抗體。多重可變劑量方法包括在誘導或負載期投予 TNF 抑制劑，接著在維持或治療期投予該藥劑，其中該 TNF 抑制劑係在誘導期間以較高劑量投予。

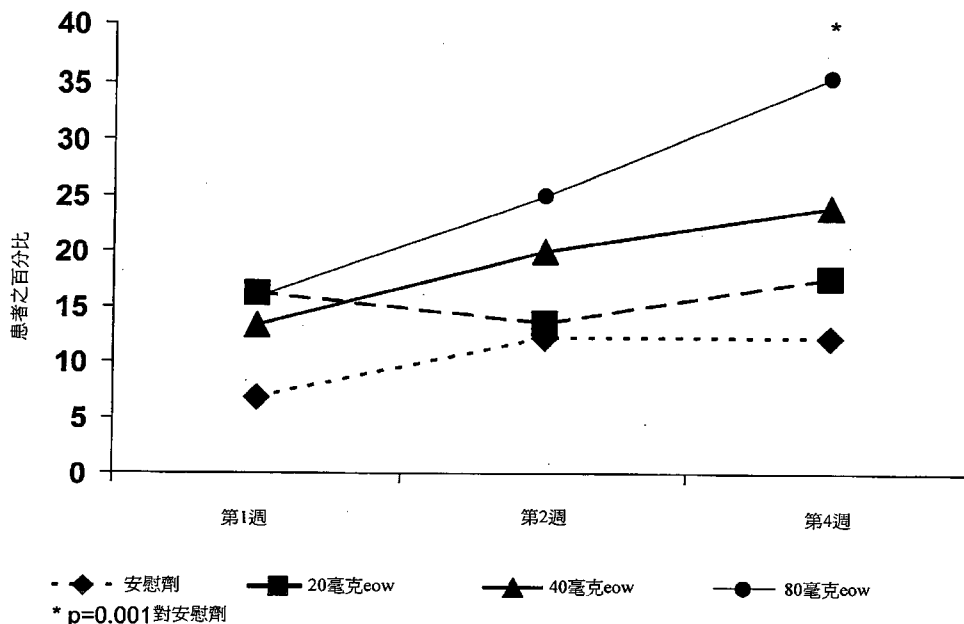


圖1



(21)申請案號：103101889

(22)申請日：中華民國 94 (2005) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2004/04/09 美國 60/561,139
2004/04/12 美國 60/561,710
2004/05/07 美國 60/569,100

(71)申請人：艾伯維生物技術有限責任公司(百慕達) ABBVIE BIOTECHNOLOGY LTD. (BM)
百慕達

(72)發明人：霍夫曼 羅貝卡 S HOFFMAN, REBECCAS.(US)；柴特斯 艾莉特 K CHARTASH,
ELLIOT K.(US)；泰勒 羅莉 K TAYLOR, LORI K.(US)；葛藍曼 喬治 R
GRANNEMAN, GEORGE R.(US)；嚴 菲利浦 YAN, PHILIP (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：10 共 147 頁

(54)名稱

用於治療 TNF α 相關失調症之多重可變劑量療法

MULTIPLE-VARIABLE DOSE REGIMEN FOR TREATING TNF α -RELATED DISORDERS

(57)摘要

本發明描述用於治療 TNF α 相關失調症(包括克隆氏病(Crohn's disease)及牛皮癬)之多重可變劑量方法，其包含投予 TNF α 抑制劑，包括 TNF α 抗體。多重可變劑量方法包括在誘導或負載期投予 TNF 抑制劑，接著在維持或治療期投予該藥劑，其中該 TNF 抑制劑係在誘導期間以較高劑量投予。

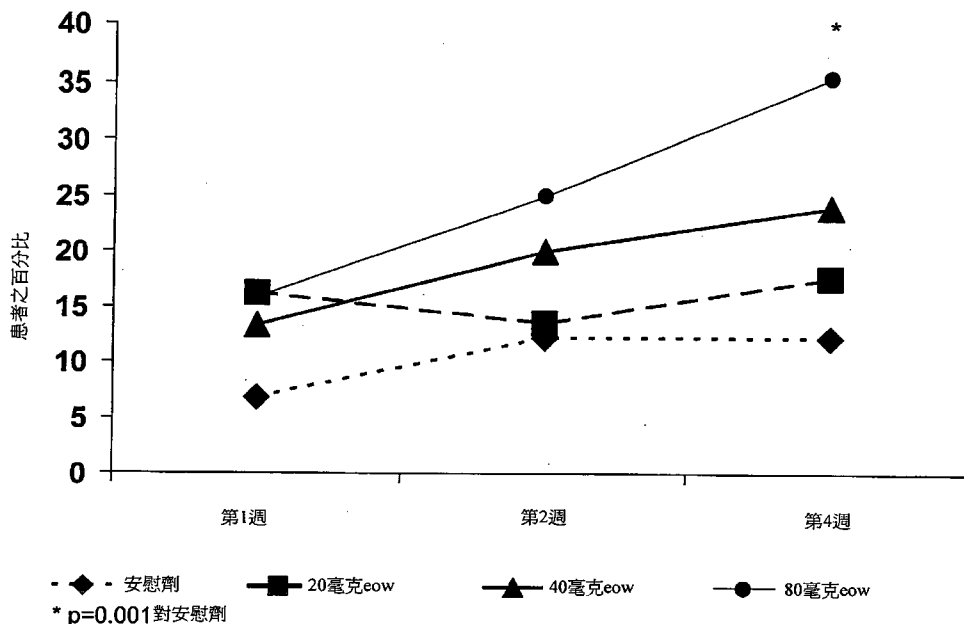


圖1

發明摘要

※ 申請案號：103101889 (由94111276分割)

※ 申請日：94.4.8

※ IPC 分類：A61K 39/25 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

AGP 39/60 (2006.01)

AGP 9/00 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量療法

MULTIPLE-VARIABLE DOSE REGIMEN FOR TREATING TNF α -RELATED DISORDERS

○ 【中文】

本發明描述用於治療TNF α 相關失調症(包括克隆氏病(Crohn's disease)及牛皮癬)之多重可變劑量方法，其包含投予TNF α 抑制劑，包括TNF α 抗體。多重可變劑量方法包括在誘導或負載期投予TNF抑制劑，接著在維持或治療期投予該藥劑，其中該TNF抑制劑係在誘導期間以較高劑量投予。

【英文】

Multiple-variable dose methods for treating TNF α -related disorders, including Crohn's disease and psoriasis, comprising administering TNF α inhibitors, including TNF α antibodies, are described. Multiple-variable dose methods include administration of a TNF-inhibitor in an induction or loading phase followed by administration of the agent in a maintenance or treatment phase, wherein the TNF-inhibitor is administered in a higher dosage during the induction phase.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量療法

MULTIPLE-VARIABLE DOSE REGIMEN FOR TREATING TNF α -
RELATED DISORDERS

【技術領域】

本發明包括以一種安全且有效之方式來治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症。本發明包括用於改良性治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症的多重可變劑量方法。

相關申請案

本申請案主張2004年4月9日提出申請之美國臨時申請案第60/561,139號、2004年4月12日提出申請之美國臨時申請案第60/561,710號及2004年5月7日提出申請之美國臨時申請案第60/569,100號之權益。各此等專利及專利申請案之全部內容均據此以引用的方式併入本文中。

本申請案與美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號相關。本申請案亦與以下相關：2001年3月7日提出申請之美國專利申請案第09/801,185號；2002年11月22日提出申請之美國專利申請案第10/302,356號；2002年6月5日提出申請之美國專利申請案第10/163657號；2002年4月26日提出申請之美國專利申請案第10/133715號；2002年8月16日提出申請之美國專利申請案第10/222140號；2003年10月24日提出申請之美國專利申請案第10/693233號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/622932號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/623039號；2003年7月18日提

出申請之美國專利申請案第10/623076號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/623065號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/622928號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/623075號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/623035號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/622683號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/622205號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/622210號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/623318號；及2003年4月24日提出申請之美國專利申請案第10/422287號。各此等專利與專利申請案之全部內容均據此以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

細胞激素，諸如介白素-1(IL-1)及腫瘤壞死因子(TNF)，係為由諸如單核細胞及巨噬細胞之多種細胞產生之分子，其已經鑑別為發炎過程之介體。細胞激素(包括TNF)調節由於損傷或感染而出現之發炎反應的強度及持續時間。TNF含量升高在病理性炎症中起重要作用。TNF(亦稱為(TNF α))與多種人類疾病及失調症之病理生理學有關聯，包括敗血症、感染、自體免疫疾病、移植排斥反應及移植物抗宿主疾病(參見例如Moeller等人, (1990) *Cytokine* 2:162；Moeller等人之美國專利第5,231,024號；Moeller, A.等人之歐洲專利公開案第260 610 B1號；Vasilli (1992) *Annu. Rev. Immunol.* 10:411；Tracey及Cerami (1994) *Annu. Rev. Med.* 45:491)。

TNF與牛皮癬有關聯。TNF所誘導之蛋白質表現及經活化T淋巴細胞存在於牛皮癬斑塊中、但不存在於未涉及之皮膚中，表明TNF與該疾病之發病機制有關。根據皮膚表像，有數種類型之牛皮癬：斑塊牛皮癬、點狀牛皮癬、紅皮症型牛皮癬、全身性膿疱及局部性膿疱型牛皮癬。然而，斑塊牛皮癬為最常見類型。牛皮癬之治療取決於疾病

程度。外用皮質類固醇常用於輕度至中度局部化病例。角質溶解劑及煤焦油亦作為外用藥物使用，而光療法常用於較廣範圍疾病。其他系統療法(諸如甲胺喋呤環孢靈(cyclosporine)與合成類視黃素)為有效的，但由於其可能之累積毒性作用而通常交替投予。

TNF亦與克隆氏病有關聯。克隆氏病係以臨床、內視鏡檢查、射線照相及組織學準則為基礎作診斷。克隆氏病之治療具有挑戰性。治療係基於疾病之位置、程度及嚴重性。現行化合物及療法並未完全減退發炎過程，且具有顯著副作用。

【發明內容】

需要以一種安全且有效之方式來治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症。本發明包括用於改良性治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症的多重可變劑量方法。

本發明描述一種用於治療其中TNF α 活性為有害之失調症的多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投予至少一個治療劑量之TNF α 抑制劑，以致發生治療。

本發明亦描述一種用於治療克隆氏病之多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投予至少一個治療劑量之TNF α 抑制劑，以致發生治療。本發明之多重可變劑量方法亦可用於治療潰瘍性結腸炎或牛皮癬，以及牛皮癬與牛皮癬性關節炎。

本發明包括一種誘導克隆氏病緩解之多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投

予至少一個治療劑量之TNF α 抑制劑，以致發生治療。

於另一實施例中，本發明包括一種減少牛皮癬斑塊之多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投予至少一個治療劑量之TNF α 抑制劑，以致發生治療。

於一實施例中，TNF α 抑制劑為依那西普(etanercept)或英利昔單抗(infliximab)。

於本發明之一實施例中，TNF α 抑制劑為TNF α 抗體或其抗原結合片段。於本發明之另一實施例中，TNF α 抑制劑為人類TNF α 抗體或其抗原結合片段。於一實施例中，抗體為經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之IC $_{50}$ 中和人類TNF α 細胞毒性。於另一實施例中，該抗體具有下列特徵：

a)以 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離，如藉由表面電漿子共振所測定；

b)具有輕鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代或於位置1、3、4、6、7、8及/或9經一至五個保守胺基酸取代；

c)具有重鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代或於位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12經一至五個保守胺基酸取代。

於另一實施例中，抗體具有輕鏈可變區(LCVR)，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列；及重鏈可變區(HCVR)，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。於另一實施例中，抗體為D2E7。

本發明之方法可用於治療TNF α 相關失調症，其選自由以下組成之群：自體免疫疾病、感染性疾病、移植排斥反應或移植物抗宿主疾病、惡性疾病、肺病、腸失調症、心臟病、敗血症、脊椎關節病、代謝失調症、貧血、疼痛、肝病、皮膚病症、指甲病症及血管炎。於一實施例中，自體免疫失調症係選自由類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風性關節炎、過敏症、多發性硬化、自體免疫糖尿病、自體免疫葡萄膜炎及腎病症候群組成之群。於另一實施例中，TNF α 相關失調症係選自由發炎性骨病、骨骼再吸收疾病、酒精性肝炎、病毒性肝炎、爆發性肝炎、凝血障礙、灼傷、再灌注損傷、癥痕瘤形成、疤痕組織形成、發熱、牙周病、肥胖症及輻射毒性組成之群。於另一實施例中，TNF α 相關失調症係選自由白塞氏病(Behcet's disease)、僵直性脊椎炎、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特發性肺纖維化(IPF)、再狹窄、糖尿病、貧血、疼痛、克隆氏病相關失調症、幼年型類風濕性關節炎(JRA)、C型肝炎病毒感染、牛皮癬性關節炎及慢性斑塊牛皮癬組成之群。

於本發明之一實施例中，TNF α 相關失調症為克隆氏病。於另一實施例中，失調症為潰瘍性結腸炎。於另一實施例中，失調症為牛皮癬。於另一實施例中，失調症為牛皮癬與牛皮癬性關節炎(PsA)。

於本發明之一實施例中，誘導劑量包含約160毫克。於另一實施例中，治療劑量包含約80毫克。

於本發明之一實施例中，誘導劑量包含約80毫克。於另一實施例中，治療劑量包含約40毫克。

於一實施例中，TNF α 抑制劑係以皮下方式投予。於另一實施例

中，TNF α 抑制劑係與甲胺喋呤組合投予。甲胺喋呤可例如以約2.5毫克至30毫克之劑量投予。

本發明描述一種誘導克隆氏病緩解之多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之D2E7，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投予至少一種治療劑量之D2E7，以致發生治療。

於另一實施例中，本發明包括一種減少牛皮癬斑塊之多重可變劑量方法，其包含：對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之D2E7，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投予至少一個治療劑量之D2E7，以致發生治療。

本發明提供一種治療其中TNF α 活性為有害之失調症之套組，其包含：

- a)至少一個容器，其包含誘導劑量之TNF α 抑制劑；
- b)至少一個容器，其包含治療劑量之TNF α 抑制劑；及
- c)關於在誘導期內投予誘導劑量之TNF α 抑制劑及在治療期內投予治療劑量之TNF α 抑制劑的說明書。

本發明亦描述一種治療其中TNF α 活性為有害之失調症之套組，其包含至少一個包含誘導劑量之TNF α 抑制劑的容器，該容器與關於在誘導期內投予誘導劑量之說明書包裝在一起。

本發明描述一種治療其中TNF α 活性為有害之失調症之套組，其包含至少一個包含治療劑量之TNF α 抑制劑的容器，該容器與關於在治療期內投予治療劑量之說明書包裝在一起。

於本發明之一實施例中，套組係用於治療失調症，其係選自由克隆氏病、潰瘍性結腸炎、牛皮癬與牛皮癬性關節炎及牛皮癬組成之群。

於另一實施例中，套組中之TNF α 抑制劑為TNF α 抗體或其抗原結

合片段。於一實施例中，抗體為經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s⁻¹或 1×10^{-3} s⁻¹以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之IC₅₀中和人類TNF α 細胞毒性。於另一實施例中，抗體具有下列特徵：

a)當藉由表面電漿子共振測定，其以 1×10^{-3} s⁻¹或 1×10^{-3} s⁻¹以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離；

b)具有輕鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代或於位置1、3、4、6、7、8及/或9經一至五個保守胺基酸取代；

c)具有重鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代或於位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12經一至五個保守胺基酸取代。

於另一實施例中，抗體具有輕鏈可變區(LCVR)，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列；及重鏈可變區(HCVR)，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。於另一實施例中，抗體為D2E7。

於一實施例中，本發明套組之TNF α 抑制劑為依那西普或英利昔單抗。

於一實施例中，在本發明套組中所提供之誘導劑量包含約160毫克。於另一實施例中，治療劑量包含約80毫克。於另一實施例中，誘導劑量包含約80毫克。於另一實施例中，治療劑量包含約40毫克。於另一實施例中，容器為預填充注射器。

本發明亦提供治療其中TNF α 活性為有害之失調症之方法，其包含對有需要之個體投予單一劑量之TNF α 抑制劑，以便治療該失調

症。於一實施例中，TNF α 抑制劑為抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。於另一實施例中，TNF α 抑制劑為人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分，包括例如人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。於一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分以 5×10^{-4} s $^{-1}$ 或 5×10^{-4} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離。於另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分以 1×10^{-4} s $^{-1}$ 或 1×10^{-4} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離。於另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。於另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。於另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。人類抗體或其抗原結合部分亦可為重組抗體或其重組抗原結合部分。於一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分為D2E7。於另一實施例中，單一劑量係選自由80毫克、40毫克及20毫克組成之群。於另一實施例中，投藥係藉由皮下注射。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

I. 定義

為使本發明可更容易理解，首先定義某些術語。

於本文中使用的術語“人類TNF α ”(於本文中縮寫成hTNF α ，或簡寫成hTNF)意指人類細胞激素，其以17kD分泌形式及26kD膜締合形式

存在，其生物活性形式係由非共價結合17kD分子之三聚體組成。hTNF α 之結構進一步描述於例如 Pennica, D. 等人, (1984) *Nature* 312:724-729；Davis, J.M. 等人, (1987) *Biochemistry* 26:1322-1326；及 Jones, E.Y. 等人, (1989) *Nature* 338:225-228中。術語人類TNF α 意欲包括重組人類TNF α (rhTNF α)，其可藉由標準重組表現方法製備，或市購而得(R&D Systems, 目錄號210-TA, Minneapolis, MN)。TNF α 亦稱為TNF。

術語“TNF α 抑制劑”包括干擾TNF α 活性之藥劑。TNF α 抑制劑之實例包括依那西普(Enbrel[®], Amgen)、英利昔單抗(Remicade[®], Johnson and Johnson)、人類抗TNF單株抗體(D2E7/HUMIRA[®], Abbott Laboratories)、CDP 571(Celltech)及CDP870(Celltech)，以及其他抑制TNF α 活性之化合物，以使得當投予患有其中TNF α 活性為有害之失調症或處於患有該失調症之風險下之個體時，該失調症經治療。該術語亦包括本文中所述之各抗TNF α 人類抗體及抗體部分，以及在美國專利第6,090,382號、第6,258,562號、第6,509,015號中，及在美國專利申請案第09/801185號及第10/302356號中所述者，各案以引用的方式併入本文中。

於本文中使用的術語“抗體”意指免疫球蛋白分子，其包含四個多肽鏈，兩個重(H)鏈與兩個輕(L)鏈，藉由二硫化物鍵互連。各重鏈包含一個重鏈可變區(於本文中縮寫成HCVR或VH)與一個重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個結構域CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含一個輕鏈可變區(於本文中縮寫成LCVR或VL)與一個輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個結構域CL。VH與VL區可進一步再細分成高可變性區域，稱為互補決定區(CDR)，散佈著較保守之區域，稱為構架區(FR)。各VH及VL係由三個CDR與四個FR所組成，自胺基末端至羧基末端以下列順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。本發明

之抗體更詳細描述於美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號以及美國專利申請案第09/801185號及第10/302356號中，其各自以全文引用的方式併入本文中。

於本文中使用的術語抗體之“抗原結合部分”(或簡稱為“抗體部分”)係指抗體之一或多個片段，其保留特異性結合至抗原(例如hTNF α)之能力。已顯示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段施行。涵蓋於術語抗體之“抗原結合部分”內之結合片段的實例包括：

- (i) Fab片段，一種由VL、VH、CL及CH1結構域組成之單價片段；
- (ii) F(ab')₂片段，一種二價片段，包含兩個Fab片段，藉由二硫橋鍵在鉸鏈區連接；
- (iii) Fd片段，由VH與CH1結構域組成；
- (iv) Fv片段，由抗體單臂之VL與VH結構域組成；
- (v) dAb片段(Ward等人，(1989) *Nature* 341:544-546)，其由VH結構域組成；及
- (vi) 經分離之互補決定區(CDR)。再者，雖然Fv片段之兩個結構域(VL與VH)係由各別基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接子接合，該連接子使得該等結構域能夠成為單一蛋白質鏈，其中VL與VH區成對形成單價分子(稱為單鏈Fv(scFv)；參見例如Bird等人，(1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人，(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。該等單鏈抗體亦意欲涵蓋於術語抗體之“抗原結合部分”中。單鏈抗體之其他形式，諸如雙功能抗體，亦涵蓋在內。雙功能抗體為二價雙特異性抗體，其中VH與VL結構域表現於單一多肽鏈上，但使用一種連接子，其太短以致不允許相同鏈上之兩個結構域之間配對，進而迫使此等結構域與另一個鏈之互補結構域成對並產生兩個抗原結合位點(參見例如Holliger, P.等人，(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448；Poljak, R.J.等人，(1994) *Structure* 2:1121-1123)。本發明之抗體部分更詳細描述於美國專利第6,090,382號、第6,258,562號、第6,509,015號以及美國專利申請案第09/801185號及第10/302356號中，其各自以全

文引用的方式併入本文中。

結合片段係藉由重組DNA技術，或藉由完整免疫球蛋白之酶促或化學分裂而產生。結合片段包括Fab、Fab'、F(ab')₂、Fabc、Fv、單鏈及單鏈抗體。除“雙特異性”或“雙官能性”免疫球蛋白或抗體以外，應瞭解免疫球蛋白或抗體之各結合位點相同。“雙特異性”或“雙官能性抗體”為具有兩個不同重/輕鏈對及兩個不同結合位點之人工雜交抗體。雙特異性抗體可藉由多種方法產生，包括融合瘤之融合或Fab'片段之連接。參見例如Songsivilai & Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321 (1990)；Kostelny 等人, *J. Immunol.* 148, 1547-1553 (1992)。

於本文中使用之“保守胺基酸取代”為其中一個胺基酸殘基經另一個具有類似側鏈之胺基酸殘基置換。具有類似側鏈之胺基酸殘基之家族已於此項技術中定義，包括鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、β-分枝側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。

於本文中使用之術語“人類抗體”意欲包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區與恆定區之抗體。本發明之人類抗體可包括未經人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外之隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變所引入之突變)，例如在CDR且特別是CDR3中。但是，於本文中使用之術語“人類抗體”並不意欲包括其中衍生自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系之CDR序列已接枝於人類構架序列上之抗體。

於本文中使用之術語“重組人類抗體”意欲包括藉由重組方式製

備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如使用經轉染至宿主細胞中之重組表現載體所表現之抗體(進一步描述於下文)；分離自重組、組合人類抗體文庫之抗體(進一步描述於下文)；分離自人類免疫球蛋白基因之轉殖基因動物(例如小鼠)之抗體(參見例如Taylor, L.D.等人, (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287)；或藉由任何涉及人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列之其他方式製備、表現、產生或分離之抗體。該等重組人類抗體具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區與恆定區。但是，在某些實施例中，該等重組人類抗體經受活體外突變誘發(或當使用人類Ig序列之轉殖基因動物時為活體內體細胞突變誘發)，且因此重組抗體之VH與VL區之胺基酸序列為雖然衍生自且相關於人類生殖系VH與VL序列，但可能不會天然存在於活體內人類抗體生殖系譜系內之序列。

於本文中使用了“經分離抗體”意指一種抗體，其實質上不含其他具有不同抗原特異性之抗體(例如特異性地結合hTNF α 之經分離抗體實質上不含特異性結合除hTNF α 以外之抗原的抗體)。但是，特異性結合hTNF α 之經分離抗體可具有對其他抗原(諸如來自其他物種之TNF α 分子)之交叉反應性(更詳細討論於下文)。再者，經分離抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學品。

於本文中使用了“中和抗體”(或“中和hTNF α 活性之抗體”)意指與hTNF α 結合導致hTNF α 之生物活性得以抑制之抗體。hTNF α 生物活性之此種抑制可藉由量測hTNF α 生物活性之一或多項指標進行評估，諸如hTNF α 誘發之細胞毒性(活體外或活體內)、hTNF α 誘發之細胞活化作用及hTNF α 與hTNF α 受體之結合。hTNF α 生物活性之此等指標可藉由此項技術中已知之數種標準活體外或活體內檢定中之一或多者進行評估(參見美國專利第6,090,382號)。較佳藉由抑制L929細胞之由hTNF α 誘發之細胞毒性來評估抗體中和hTNF α 活性之能力。作為

hTNF α 活性之另一個或替代參數，可評估抗體抑制 hTNF α 誘發之 ELAM-1 在 HUVEC 上表現之能力，作為 hTNF α 誘發之細胞活化作用之一種度量方式。

於本文中使用的術語“表面電漿子共振”係指一種光學現象，其允許例如使用 BIAcore 系統 (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden 及 Piscataway, NJ)，藉由在生物感測器矩陣內偵測蛋白質濃度之改變，分析即時生物特異性相互作用。關於進一步描述，參見美國專利 6,258,562 之實例 1，及 Jönsson 等人，(1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19；Jönsson 等人，(1991) *Biotechniques* 11:620-627；Johnson 等人，(1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125；及 Johnson 等人，(1991) *Anal. Biochem.* 198:268。

於本文中使用的術語“ K_{off} ”意指關於抗體自抗體/抗原複合物解離之脫離速率常數。

於本文中使用的術語“ K_d ”意指特定抗體-抗原相互作用之解離常數。

於本文中使用的術語“ IC_{50} ”意指抑制相關生物學終點 (biological endpoint) (例如中和細胞毒性活性) 所需之抑制劑濃度。

於本文中使用的術語“核酸分子”意欲包括 DNA 分子及 RNA 分子。核酸分子可為單股或雙股，但較佳為雙股 DNA。

於本文中關於編碼結合 hTNF α 之抗體或抗體部分 (例如 VH、VL、CDR3) 之核酸所使用的術語“經分離核酸分子”意指一種核酸分子，其中編碼抗體或抗體部分之核苷酸序列不含其他編碼結合除 hTNF α 以外之抗原之抗體或抗體部分的核苷酸序列，該等其他序列可天然地側接人類基因組 DNA 中之核酸。因此，舉例而言，編碼抗 hTNF α 抗體之 VH 區之本發明經分離核酸不含編碼結合除 hTNF α 以外之抗原之其他 VH 區的其他序列。

於本文中使用的術語“載體”意指能夠轉運已連接之另一核酸之核酸分子。載體之一種類型為“質體”，其係指環狀雙股DNA環，於其中可連接其他DNA區段。載體之另一種類型為病毒載體，其中可使其他DNA區段連接至病毒基因組中。某些載體能夠在其經引入之宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體，及游離基因體(episomal)哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離基因體(non-episomal)哺乳動物載體)在引入宿主細胞中時可整合至宿主細胞之基因組中，進而伴隨著宿主基因組經複製。再者，某些載體能夠引導可操作性地連接至其上之基因之表現。該等載體於本文中稱為“重組表現載體”(或簡稱為“表現載體”)。一般而言，在重組DNA技術中有效用之表現載體通常呈質體形式。在本說明書中，“質體”與“載體”可互換使用，因為質體為載體之最常用形式。但是，本發明意欲包括此種其他形式之表現載體，諸如病毒載體(例如複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)，其提供等效功能。

於本文中使用的術語“重組宿主細胞”(或簡稱為“宿主細胞”)意指已引入重組表現載體之細胞。應瞭解，此種術語意欲不僅指代特定標的細胞，而且指代該細胞之後代。因為由於突變或環境影響所致在後續世代中可能發生某些變性，故此種後代事實上可能與母細胞不相同，但仍包括在本文中使用的術語“宿主細胞”之範圍內。

於本文中使用的術語“劑量”係指經投予個體之TNF α 抑制劑之量。

術語“多重可變劑量”包括經投予個體以用於治療性處理之TNF α 抑制劑之不同劑量。“多重可變劑量療法(multiple-variable dose regimen/multiple-variable dose therapy)”描述一種治療時程，其係基於在整個治療過程內之不同時間點下投予不同量之TNF α 抑制劑。於一實施例中，本發明描述多重可變劑量治療方法，其包含誘導期及治療

期，其中在誘導期內所投予TNF α 抑制劑之劑量高於在治療期內所投予TNF α 抑制劑之劑量。

於本文中使用的術語“誘導期”或“負載期”係指一段治療時期，其包含對個體投予TNF α 抑制劑以達到臨限含量。在誘導期內，將至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑投予患有其中TNF α 為有害之失調症之個體。

於本文中使用的術語“臨限含量”係指TNF α 抑制劑在個體中之治療有效含量。臨限含量係在治療之誘導期間，藉由投予至少一個誘導劑量而達成。可投予任何數目之誘導劑量以達到TNF α 抑制劑之臨限含量。一旦達到臨限含量，即開始治療期。

可於本文中互換使用之術語“誘導劑量”或“負載劑量”係指TNF α 抑制劑之第一劑量，其與維持或治療劑量相比較大。誘導劑量可為單一劑量，或者一組劑量。誘導劑量經常用於使藥物在身體中達到穩態量，且可用於迅速地達到維持藥物含量。誘導劑量隨後接著是投予TNF α 抑制劑之較小劑量，亦即治療劑量。誘導劑量係在療法之誘導期間投藥。於本發明之一實施例中，誘導劑量為治療劑量之既定量之至少兩倍。於本發明之另一實施例中，D2E7之誘導劑量為約160毫克。於另一實施例中，D2E7之誘導劑量為約80毫克。

於本文中使用的術語“治療期”或“維持期”係指一段治療時期，其包含對個體投予TNF α 抑制劑以維持所要之治療作用。治療期跟隨在誘導期之後，且因此，一旦達到臨限含量，即開始治療期。

術語“治療劑量”或“維持劑量”為由個體所服用以維持或持續所要治療作用之TNF α 抑制劑之量。治療劑量係於誘導劑量之後投予。治療劑量可為單一劑量，或者一組劑量。治療劑量係在療法之治療期間投予。治療劑量小於誘導劑量且當連續投予時可能彼此相等。於一實施例中，本發明描述D2E7之至少一個誘導劑量為約160毫克，接著至

少一個治療劑量為約80毫克。於另一實施例中，本發明描述D2E7之至少一個誘導劑量為80毫克，接著至少一個治療劑量為40毫克。於另一實施例中，治療劑量係於誘導劑量後至少兩週投予。

“劑量療法”或“給藥療法”包括一種基於一組確定劑量之治療療法。於一實施例中，本發明描述治療克隆氏病之劑量療法，其中D2E7首先以誘導劑量投予，隨後以低於該誘導劑量之治療劑量投予。

於本文中使用的術語“給藥”係指投予物質(例如抗TNF α 抗體)以達成治療目的(例如治療TNF α 相關失調症)。

於本文中使用的術語“兩週一次給藥療法”、“兩週一次給藥”及“兩週一次投藥”係指對個體投予物質(例如抗TNF α 抗體)以達成治療目的(例如治療TNF α 相關失調症)之時間過程。兩週一次給藥療法並不意欲包括每週一次給藥療法。較佳每9-19天、更佳每11-17天、甚至更佳每13-15天且最佳每14天投予物質。

如在短語“第一藥劑與第二藥劑之組合”中之術語“組合”包括第一藥劑與第二藥劑之共同投予，例如可使其溶解或互混於相同的醫藥學上可接受之載劑中，或先投予第一藥劑且接著投予第二藥劑，或先投予第二藥劑且接著投予第一藥劑。因此，本發明包括組合治療性處理之方法，及組合醫藥組合物。

如在短語“共存治療性處理”中之術語“共存”包括在第二藥劑存在下投予一種藥劑。共存治療性處理方法包括將第一藥劑、第二藥劑、第三藥劑或其他藥劑共同投予之方法。共存治療性處理方法亦包括將第一藥劑或其他藥劑於第二藥劑或其他藥劑存在下投予之方法，其中該第二藥劑或其他藥劑例如可能已經預先投予。共存治療性處理方法可逐步由不同實行者執行。舉例而言，一個實行者可將第一藥劑投予個體，而第二個實行者可將第二藥劑投予該個體，且投藥步驟可同時

或接近同時或在相距較遠之時間下執行，只要第一藥劑(與其他藥劑)係於第二藥劑(與其他藥劑)存在下投藥後即可。實行者與個體可為相同實體(例如人類)。

於本文中使用的術語“組合療法”係指投予兩種或兩種以上治療物質，例如抗TNF α 抗體與另一種藥物，諸如DMARD或NSAID。其他藥物可在投予抗TNF α 抗體同時、之前或之後投予。

術語“TNF α 介導之病狀”或“TNF α 相關失調症”係指其中TNF α 為導致失調症表像之主要介體之局部及/或系統生理學失調症。

於本文中使用的術語“套組”係指包含用以投予本發明之TNF α 抗體以治療TNF α 相關失調症之組分的包裝產品。套組較佳包含容納套組組分之盒子或容器。該盒子或容器附有標籤或美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration)核准之擬案。盒子或容器容納本發明之組分，其較佳包含在聚乙烯、聚丙烯、乙烯或丙烯塑膠容器中。容器可為加蓋管或瓶。套組亦可包括投予本發明之TNF α 抗體之說明書。於一實施例中，本發明之套組包括包含人類抗體D2E7之調配物，如PCT/IB03/04502及美國申請案第10/222140號中所述。

本發明之多個態樣更詳細描述於本文中。

II. 本發明之TNF α 抑制劑

本發明提供一種治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其中投予TNF α 抑制劑為有利的。於一實施例中，此等方法包括投予經分離人類抗體或其抗原結合部分，其以高親和力及低脫離速率結合至人類TNF α ，且具有高中和能力。本發明之人類抗體較佳為重組、中和人類抗hTNF α 抗體。本發明之最佳重組中和抗體，於本文中稱為D2E7，亦稱為HUMIRA[®]及阿達木單抗(adalimumab)(D2E7 VL區之胺基酸序列以SEQ ID NO: 1顯示；D2E7 VH區之胺基酸序列以SEQ ID NO: 2顯示)。D2E7(HUMIRA[®])之性質已描述於Salfeld等人，美國專利

第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號中，各專利以引用的方式併入本文中。TNF α 抑制劑之其他實例包括經嵌合與人類化之鼠類抗hTNF α 抗體，其已進行關於類風濕性關節炎治療之臨床測試(參見例如Elliott, M.J.等人, (1994) *Lancet* 344:1125-1127; Elliot, M.J.等人, (1994) *Lancet* 344:1105-1110; Rankin, E.C.等人, (1995) *Br. J. Rheumatol.* 34:334-342)。

於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法包括投予D2E7抗體及抗體部分、D2E7相關抗體及抗體部分，及具有與D2E7相當性質(諸如結合至hTNF α 之親和力高且解離動力學低及高中和能力)之其他人類抗體及抗體部分。於一實施例中，本發明提供以經分離之人類抗體或其抗原結合部分進行多重可變劑量治療，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。更佳情況是，經分離之人類抗體或其抗原結合部分以 5×10^{-4} s $^{-1}$ 或 5×10^{-4} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 或甚至更佳 1×10^{-4} s $^{-1}$ 或 1×10^{-4} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 與人類TNF α 解離。更佳情況是，經分離之人類抗體或其抗原結合部分在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 IC_{50} 、甚至更佳以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之 IC_{50} 且更佳以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。於一較佳實施例中，抗體為經分離之人類重組抗體或其抗原結合部分。

此項技術中熟知抗體重鏈及輕鏈CDR3結構域，其在抗體對抗原之結合特異性/親和力中起重要作用。因此，於另一態樣中，本發明係關於治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其係藉由投予對於與hTNF α 締合具有緩慢解離動力學且具有結構上與D2E7相同或相關之輕鏈及重鏈CDR3結構域的人類抗體。D2E7

VL CDR3之位置9可由Ala或Thr佔據，而不會實質上影響 K_{off} 。因此，D2E7 VL CDR3之共同基元包含胺基酸序列：Q-R-Y-N-R-A-P-Y-(T/A)(SEQ ID NO: 3)。此外，D2E7 VH CDR3之位置12可由Tyr或Asn佔據，而不會實質上影響 K_{off} 。因此，D2E7 VH CDR3之共同基元包含胺基酸序列：V-S-Y-L-S-T-A-S-S-L-D-(Y/N)(SEQ ID NO: 4)。再者，如美國專利第6,090,382號之實例2中所証實，D2E7重鏈及輕鏈之CDR3結構域易於經單一丙胺酸殘基取代(在VL CDR3內之位置1、4、5、7或8，或在VH CDR3內之位置2、3、4、5、6、8、9、10或11)而不會實質上影響 K_{off} 。又再者，熟習此項技術者將明瞭，鑒於D2E7 VL及VH CDR3結構域對於經丙胺酸取代之可接受性下，其他胺基酸在CDR3結構域內之取代為可能的，同時仍保留抗體之低脫離速率常數，特別是經保守胺基酸取代。在D2E7 VL及/或VH CDR3結構域內較佳進行不超過一至五個保守胺基酸取代。在D2E7 VL及/或VH CDR3結構域內更佳進行不超過一至三個保守胺基酸取代。此外，不應在結合hTNF α 之關鍵胺基酸位置進行保守胺基酸取代。D2E7 VL CDR3之位置2與5及D2E7 VH CDR3之位置1與7似乎對於與hTNF α 之相互作用為關鍵的，且因此，較佳不在此等位置上進行保守胺基酸取代(但在D2E7 VL CDR3之位置5進行丙胺酸取代可接受，如上所述)(參見美國專利第6,090,382號)。

因此，於另一實施例中，本發明提供治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其係藉由投予經分離之人類抗體或其抗原結合部分。抗體或其抗原結合部分較佳含有下列特徵：

a)當藉由表面電漿子共振測定，其以 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離；

b)具有輕鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單

一丙胺酸取代或於位置1、3、4、6、7、8及/或9經一至五個保守胺基酸取代；

c)具有重鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代或於位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12經一至五個保守胺基酸取代。

更佳情況是，抗體或其抗原結合部分以 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 以下之 K_{off} 與人類TNF α 解離。甚至更佳情況是，抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 以下之 K_{off} 與人類TNF α 解離。

於另一實施例中，本發明提供治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其係藉由投予經分離之人類抗體或其抗原結合部分。抗體或其抗原結合部分較佳含有輕鏈可變區(LCVR)，其具有CDR3結構域，該CDR3結構域包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代；及重鏈可變區(HCVR)，其具有CDR3結構域，該CDR3結構域包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代。較佳情況是，LCVR進一步具有CDR2結構域，其包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列(亦即D2E7 VL CDR2)，且HCVR進一步具有CDR2結構域，其包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列(亦即D2E7 VH CDR2)。甚至更佳情況是，LCVR進一步具有CDR1結構域，其包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列(亦即D2E7 VL CDR1)，且HCVR具有CDR1結構域，其包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列(亦即D2E7 VH CDR1)。VL之構架區較佳來自V κ I人類生殖系家族，更佳來自A20人類生殖系Vk基因，且最佳來自D2E7 VL構架序列，展示於美國專利第6,090,382號之圖1A及圖1B中。VH之構架區較佳來自V $_H$ 3人類生殖系家族，更佳來自DP-31人類

生殖系 VH 基因，且最佳來自 D2E7 VH 構架序列，展示於美國專利第 6,090,382 號之圖 2A 及圖 2B 中。

因此，於另一實施例中，本發明提供治療 TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其係藉由投予經分離之人類抗體或其抗原結合部分。抗體或其抗原結合部分較佳含有輕鏈可變區 (LCVR)，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列 (亦即 D2E7 VL)；及重鏈可變區 (HCVR)，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列 (亦即 D2E7 VH)。在某些實施例中，抗體包含重鏈恆定區，諸如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM 或 IgD 恆定區。重鏈恆定區較佳為 IgG1 重鏈恆定區或 IgG4 重鏈恆定區。再者，抗體可包含輕鏈恆定區， κ 輕鏈恆定區或 λ 輕鏈恆定區。抗體較佳包含 κ 輕鏈恆定區。或者，抗體部分可為例如 Fab 片段或單鏈 Fv 片段。

於其他實施例中，本發明提供治療 TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其中投予抗 TNF α 抗體為有利的，其係藉由投予經分離之人類抗體或其抗原結合部分。抗體或其抗原結合部分較佳含有 D2E7 相關 VL 及 VH CDR3 結構域，例如抗體或其抗原結合部分具有輕鏈可變區 (LCVR)，其具有包含選自由以下組成之群之胺基酸序列的 CDR3 結構域：SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25 及 SEQ ID NO: 26；或具有重鏈可變區 (HCVR)，其具有包含選自由以下組成之群之胺基酸序列的 CDR3 結構域：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34 及 SEQ ID NO: 35。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抑制劑為依那西普(描述於WO91/03553及WO09/406476中)、英利昔單抗(描述於美國專利第5,656,272號中)、CDP571(人類化單株抗TNF- α IgG4抗體)、CDP870(人類化單株抗TNF- α 抗體片段)、D2E7(人類抗TNF mAb)、I型可溶性TNF受體或經聚乙二醇化之I型可溶性TNF受體(PEG TNF-R1)。

本發明之TNF α 抗體可經修飾。在一些實施例中，TNF α 抗體或其抗原結合片段以化學方式經修飾以提供所要作用。舉例而言，可藉由此項技術中已知之任何聚乙二醇化反應對本發明之抗體及抗體片段進行聚乙二醇化，如例如下列參考文獻中所述：*Focus on Growth Factors* 3:4-10 (1992)；EP 0 154 316；及EP 0 401 384(其各自以全文引用的方式併入本文中)。較佳以反應性聚乙二醇分子(或類似反應性水溶性聚合物)經由醯化反應或烷基化反應進行聚乙二醇化。用於本發明之抗體及抗體片段之聚乙二醇的較佳水溶性聚合物為聚乙二醇(PEG)。於本文中使用的“聚乙二醇”意欲涵蓋已用以衍生其他蛋白質之任何形式之PEG，諸如單(C1-C10)烷氧基-聚乙二醇或芳氧基-聚乙二醇。

製備本發明之經聚乙二醇化抗體及抗體片段之方法一般應包括以下步驟：(a)使抗體或抗體片段與聚乙二醇(諸如PEG之反應性酯或醛衍生物)在使得抗體或抗體片段藉此連接至一或多個PEG基團之條件下反應；及(b)獲得反應產物。一般技術者將明瞭基於已知參數及所要結果選擇最佳反應條件或醯化反應。

經聚乙二醇化之抗體及抗體片段一般可用於治療本發明之TNF α 相關失調症，其係藉由投予本文所述之TNF α 抗體及抗體片段。一般而言，經聚乙二醇化之抗體及抗體片段與未經聚乙二醇化之抗體及抗體片段相比具有增加之半衰期。經聚乙二醇化之抗體及抗體片段可

單獨、一起或與其他醫藥組合物組合使用。

於本發明之另一實施例中，TNF α 抗體或其片段可經改變，其中抗體之恆定區經修飾以相對於未經修飾之抗體降低至少一個恆定區介導之生物效應功能。為修飾本發明之抗體以使其顯示降低對Fc受體之結合，可使該抗體之免疫球蛋白恆定區區段在Fc受體(FcR)相互作用所必需之特定區域處突變(參見例如Canfield, S.M.及S.L. Morrison (1991) *J. Exp. Med.* 173:1483-1491；及Lund, J.等人，(1991) *J. Immunol.* 147:2657-2662)。降低抗體之FcR結合能力亦可降低依賴FcR相互作用之其他效應功能，諸如助噬作用(opsonization)與吞噬作用，及抗原依賴性細胞毒性。

本發明之抗體或抗體部分可經衍生或連接至另一官能性分子(例如另一肽或蛋白質)。因此，本發明之抗體及抗體部分意欲包括本文中所述人類抗hTNF α 抗體之經衍生及以其他方式修飾之形式，包括免疫黏連分子。舉例而言，本發明之抗體或抗體部分可官能性連接(藉由化學偶合、基因融合、非共價締合或其他方式)至一或多個其他分子實體，諸如另一抗體(例如雙特異性抗體或雙功能抗體)、可偵測藥劑、細胞毒性劑、醫藥劑及/或可介導抗體或抗體部分與另一分子締合之蛋白質或肽(諸如抗生蛋白鏈菌素核心區域或多組胺酸標記物)。

一類經衍生抗體係藉由使兩種或兩種以上抗體(具有相同類型或不同類型，例如為產生雙特異性抗體)交聯而產生。適合的交聯劑包括具有兩個由適當間隔基分隔之不同反應性基團的異型雙官能性交聯劑(例如間-順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基丁二醯亞胺酯)，或同型雙官能性交聯劑(例如辛二酸二丁二醯亞胺酯)。該等連接子可得自Pierce Chemical公司(Rockford, IL)。

可使本發明之抗體或抗體部分進行衍生之適用可偵測藥劑包括螢光化合物。例示性螢光可偵測藥劑包括螢光素、螢光素異硫氰酸

酯、若丹明 (rhodamine)、5-二甲胺-1-萘磺醯氨、藻紅素 (phycoerythrin)及其類似物。抗體亦可以可偵測酶衍生，諸如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶、葡萄糖氧化酶及其類似物。當抗體以可偵測酶衍生時，該可偵測酶係藉由添加其他試劑以使得該酶使用其產生可偵測之反應產物而偵測。舉例而言，當存在可偵測試劑辣根過氧化酶時，添加過氧化氫與二胺基聯苯胺會產生可偵測之有色反應產物。抗體亦可以生物素衍生，且經由間接量測抗生物素蛋白或抗生蛋白鏈菌素結合而偵測。

本發明之抗體或抗體部分可藉由免疫球蛋白輕鏈及重鏈基因在宿主細胞中之重組表現而製得。為以重組方式表現抗體，將宿主細胞以一或多種帶有編碼抗體之免疫球蛋白輕鏈及重鏈之DNA片段的重組表現載體轉染，以致使該等輕鏈及重鏈表現於宿主細胞中，且較佳分泌至培養宿主細胞之培養基中，可自該培養基回收抗體。使用標準重組DNA方法以獲得抗體重鏈及輕鏈基因，使此等基因併入重組表現載體中且將載體引入宿主細胞中，諸如在 Sambrook, Fritsch及 Maniatis (編), *Molecular Cloning; A Laboratory Manual*, 第二版, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989); Ausubel, F.M.等人(編) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates, (1989); 及 Boss 等人之美國專利第4,816,397號中所述者。

為表現D2E7或D2E7相關抗體，首先獲得編碼輕鏈及重鏈可變區之DNA片段。此等DNA可使用聚合酶鏈反應(PCR)藉由生殖系輕鏈及重鏈可變序列之擴增及修飾獲得。人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系DNA序列為此項技術中已知(參見例如“Vbase”人類生殖系序列資料庫；亦參見 Kabat, E.A. 等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, 美國衛生及人類服務部 (U.S. Department of Health and Human Services), NIH公開案第91-3242號；

Tomlinson, I.M.等人, (1992)“The Repertoire of Human Germline V_H Sequences Reveals about Fifty Groups of V_H Segments with Different Hypervariable Loops”, *J.Mol.Biol.* 227:776-798 ; 及 Cox, J.P.L.等人, (1994)“A Directory of Human Germ-line V_{78} Segments Reveals a Strong Bias in their Usage”*Eur. J. Immunol.* 24:827-836 ; 其每一者之內容明確地以引用的方式併入本文中)。為獲得編碼D2E7或D2E7相關抗體之重鏈可變區之DNA片段，藉由標準PCR使人類生殖系VH基因之 V_H3 家族成員擴增。最佳使DP-31 VH生殖系序列擴增。為獲得編碼D2E7或D2E7相關抗體之輕鏈可變區之DNA片段，藉由標準PCR使人類生殖系VL基因之 $V_{\kappa}1$ 家族成員擴增。最佳使A20 VL生殖系序列擴增。可使用標準方法，基於上文所引用參考文獻中揭示之核苷酸序列來設計適用於使DP-31生殖系VH及A20生殖系VL序列擴增之PCR引子。

一旦獲得生殖系VH及VL片段，即可使此等序列突變，以編碼本文中所揭示之D2E7或D2E7相關胺基酸序列。首先將由生殖系VH及VL DNA序列編碼之胺基酸序列與D2E7或D2E7相關之VH及VL胺基酸序列進行比較，以鑑別D2E7或D2E7相關序列中不同於生殖系之胺基酸殘基。隨後，使生殖系DNA序列之適當核苷酸突變，以使得已突變之生殖系序列編碼D2E7或D2E7相關胺基酸序列，使用遺傳密碼以確定應施行何種核苷酸改變。藉由標準方法進行生殖系序列之突變誘發，諸如PCR介導之突變誘發(其中經突變之核苷酸併入PCR引子中，以使得PCR產物含有突變)或定點突變誘發。

一旦獲得編碼D2E7或D2E7相關VH及VL區段之DNA片段(如上所述，藉由生殖系VH及VL基因之擴增及突變誘發)，即可藉由標準重組DNA技術進一步操控此等DNA片段，例如使可變區基因轉化成全長抗體鏈基因、Fab片段基因或scFv基因。在此等操控中，編碼VL或編碼VH之DNA片段係可操作性地連接至編碼另一蛋白質之另一DNA片

段，諸如抗體恆定區或可撓性連接子。於本文中使用的術語“可操作性地連接”意謂兩個DNA片段經接合，以使得由該兩個DNA片段編碼之胺基酸序列仍然同框。

經分離的編碼VH區之DNA可藉由將編碼VH之DNA可操作性地連接至另一編碼重鏈恆定區(CH1、CH2及CH3)之DNA分子而轉化成全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因之序列在此項技術中為已知的(參見例如Kabat, E.A.等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, 美國衛生及人類服務部, NIH公開案第91-3242號), 且涵蓋此等區域之DNA片段可藉由標準PCR擴增而獲得。重鏈恆定區可為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區, 但最佳為IgG1或IgG4恆定區。對於Fab片段重鏈基因, 編碼VH之DNA可操作性地連接至另一種僅編碼重鏈CH1恆定區之DNA分子。

經分離的編碼VL區之DNA可藉由將編碼VL之DNA可操作性地連接至另一編碼輕鏈恆定區CL之DNA分子而轉化成全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因之序列在此項技術中為已知的(參見例如Kabat, E.A.等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, 美國衛生及人類服務部, NIH公開案第91-3242號), 且涵蓋此等區域之DNA片段可藉由標準PCR擴增而獲得。輕鏈恆定區可為 κ 或 λ 恆定區, 但最佳為 κ 恆定區。

為產生scFv基因, 將編碼VH及編碼VL之DNA片段可操作性地連接至另一編碼可撓性連接子之片段, 例如編碼胺基酸序列(Gly₄-Ser)₃, 以使得VH及VL序列可以鄰接單鏈蛋白質形式表現, 其中VL區與VH區係藉由可撓性連接子接合(參見例如Bird等人, (1988) *Science* 242:423-426; Huston等人, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; McCafferty等人, *Nature* (1990) 348:552-554)。

為表現本發明之抗體或抗體部分, 將如上所述獲得之編碼部分

或全長輕鏈及重鏈之DNA插入表現載體中，以使得該等基因可操作性地連接至轉錄與轉譯控制序列。就此而論，術語“可操作性地連接”意謂抗體基因經連接至載體，以使得載體中之轉錄與轉譯控制序列發揮其調節抗體基因之轉錄與轉譯的預期功能。表現載體及表現控制序列經選擇以與所使用之表現宿主細胞相容。可將抗體輕鏈基因與抗體重鏈基因插入各別載體中，或更通常將兩種基因插入相同表現載體中。抗體基因係藉由標準方法插入表現載體中(例如，抗體基因片段與載體上之互補限制位點之連接，或若無限制位點存在則為鈍端連接)。在插入D2E7或D2E7相關之輕鏈或重鏈序列之前，表現載體可能已帶有抗體恆定區序列。舉例而言，使D2E7或D2E7相關VH及VL序列轉化成全長抗體基因之一種方法為將其插入已分別編碼重鏈恆定區及輕鏈恆定區之表現載體中，以使得VH區段可操作性地連接至載體內之CH區段，且VL區段可操作性地連接至載體內之CL區段。或者或另外，重組表現載體可編碼信號肽，該信號肽有助於抗體鏈自宿主細胞分泌。可將抗體鏈基因選殖於載體中，以使得信號肽同框連接至抗體鏈基因之胺基末端。信號肽可為免疫球蛋白信號肽或異源信號肽(亦即來自非免疫球蛋白之信號肽)。

除了抗體鏈基因以外，本發明之重組表現載體帶有控制抗體鏈基因在宿主細胞中之表現的調節序列。術語“調節序列”意欲包括控制抗體鏈基因之轉錄或轉譯的啟動子、強化子及其他表現控制元件(例如聚腺苷酸化信號)。該等調節序列描述於例如Goeddel; *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)中。熟習此項技術者應瞭解，表現載體之設計(包括調節序列之選擇)可取決於諸如待轉化宿主細胞之選擇、所要蛋白質之表現量等因素。哺乳動物宿主細胞表現之較佳調節序列包括在哺乳動物細胞中引導高蛋白質表現量之病毒元件，諸如源自巨細胞病

毒(CMV)之啓動子及/或強化子(諸如CMV啓動子/強化子)、源自猿病毒40(SV40)之啓動子及/或強化子(諸如SV40啓動子/強化子)、源自腺病毒之啓動子及/或強化子(例如腺病毒主要晚期啓動子(AdMLP))及源自多瘤病毒之啓動子及/或強化子。關於病毒調節元件及其序列之進一步描述，參見例如Stinski之美國專利第5,168,062號；Bell等人之美國專利第4,510,245號；及Schaffner等人之美國專利第4,968,615號。

除了抗體鏈基因與調節序列以外，本發明之重組表現載體可帶有其他序列，諸如調節宿主細胞中載體之複製(例如複製起點)之序列及可選擇標記基因。可選擇標記基因有助於其中已引入載體之宿主細胞之選擇(參見例如Axel等人之美國專利第4,399,216號、第4,634,665號及第5,179,017號)。舉例而言，通常可選擇標記基因對於已引入載體之宿主細胞賦予對藥物(諸如G418、潮黴素(hygromycin)或甲胺喋呤)之抗性。較佳的可選擇標記物基因包括二氫葉酸酯還原酶(DHFR)基因(供使用於具有甲胺喋呤選擇/擴增之 $dhfr^-$ 宿主細胞中)及 neo 基因(供G418選擇)。

關於輕鏈及重鏈之表現，藉由標準技術使編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至宿主細胞中。術語“轉染”之各種形式意欲涵蓋常用於引入外源DNA至原核或真核宿主細胞中之多種技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-聚葡萄糖轉染及其類似技術。雖然理論上本發明之抗體可能在原核或真核宿主細胞中表現，但抗體在真核細胞且最佳在哺乳動物宿主細胞中表現為最佳，因為該等真核細胞且尤其是哺乳動物細胞比原核細胞更可能組裝且分泌經適當摺疊且具免疫學活性之抗體。抗體基因之原核細胞表現已經報導無法用於產生高產率之活性抗體(Boss, M.A.及Wood, C.R. (1985) *Immunology Today* 6:12-13)。

用於表現本發明重組抗體之較佳哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)(包括 $dhfr$ -CHO細胞，描述於Urlaub及Chasin, (1980)

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220中，與DHFR可選擇標記一起使用，例如在R.J. Kaufman及P.A. Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621中所述)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞及SP2細胞。當將編碼抗體基因之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，藉由培養宿主細胞，歷經一段足以允許抗體在宿主細胞中表現或更佳允許抗體分泌至宿主細胞所生長之培養基中之時間而產生抗體。可使用標準蛋白質純化方法自培養基回收抗體。

宿主細胞亦可用於產生完整抗體之一部分，諸如Fab片段或scFv分子。應瞭解，對於上述程序之改變在本發明之範疇內。舉例而言，可能需要以編碼本發明抗體之輕鏈或重鏈(但並非兩者)之DNA來轉染宿主細胞。重組DNA技術亦可用於移除一些或全部對於結合至hTNF α 並非必需的編碼輕鏈及重鏈中之任一者或兩者之DNA。自該等截短DNA分子表現之分子亦為本發明抗體所涵蓋。此外，亦可藉由利用標準化學交聯方法使本發明之抗體與第二抗體交聯而產生雙官能性抗體，其中一個重鏈與一個輕鏈為本發明之抗體，而另一重鏈及輕鏈對除hTNF α 以外之抗原具特異性。

在本發明抗體或其抗原結合部分之較佳重組表現系統中，藉由磷酸鈣介導之轉染將編碼抗體重鏈與抗體輕鏈兩者之重組表現載體引入dhfr-CHO細胞中。在重組表現載體內，抗體重鏈及輕鏈基因各自可操作性地連接至CMV強化子/AdMLP啟動子調節元件，以驅動基因之高轉錄量。重組表現載體亦帶有DHFR基因，其允許使用甲胺喋呤選擇/擴增選擇已經載體轉染之CHO細胞。將經選擇之轉化株宿主細胞培養，以允許抗體重鏈及輕鏈之表現，且自培養基回收完整抗體。使用標準分子生物學技術來製備重組表現載體，轉染宿主細胞，選擇轉化株，培養宿主細胞，及自培養基回收抗體。

本發明之重組人類抗體，除了本文中所揭示之D2E7或其抗原結

合部分或D2E7相關抗體以外，可藉由篩選重組組合抗體文庫、較佳為scFv噬菌體呈現文庫而分離，該文庫係使用由源自人類淋巴細胞之mRNA製得之人類VL及VH cDNA製備。製備及篩選該等文庫之方法在此項技術中為已知的。除了用於產生噬菌體呈現文庫之市售套組(例如Pharmacia *重組噬菌體抗體系統*，目錄號27-9400-01；及Stratagene *SurfZAP™*噬菌體呈現套組，目錄號240612)以外，尤其可用於產生與篩選抗體呈現文庫之方法及試劑的實例可參見例如Ladner等人之美國專利第5,223,409號；Kang等人之PCT公開案第WO 92/18619號；Dower等人之PCT公開案第WO 91/17271號；Winter等人之PCT公開案第WO 92/20791號；Markland等人之PCT公開案第WO 92/15679號；Breitling等人之PCT公開案第WO 93/01288號；McCafferty等人之PCT公開案第WO 92/01047號；Garrard等人之PCT公開案第WO 92/09690號；Fuchs等人，(1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372；Hay等人，(1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85；Huse等人，(1989) *Science* 246:1275-1281；McCafferty等人，*Nature* (1990) 348:552-554；Griffiths等人，(1993) *EMBO J* 12:725-734；Hawkins等人，(1992) *J Mol Biol* 226:889-896；Clackson等人，(1991) *Nature* 352:624-628；Gram等人，(1992) *PNAS* 89:3576-3580；Garrard等人，(1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377；Hoogenboom等人，(1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137；及Barbas等人，(1991) *PNAS* 88:7978-7982。

於一較佳實施例中，為分離對於hTNF α 具有高親和力與低脫離速率常數之人類抗體，首先使用對於hTNF α 具有高親和力與低脫離速率常數之鼠類抗hTNF α 抗體(例如MAK195，其為具有寄存編號ECACC 87 050801之融合瘤)，以使用Hoogenboom等人，PCT公開案第WO 93/06213號中所述之抗原決定基印記方法，來選擇針對hTNF α 具有類似結合活性之人類重鏈及輕鏈序列。於此方法中所使用之抗體文庫較

佳為按照McCafferty等人，PCT公開案第WO 92/01047號；McCafferty等人，*Nature* (1990) 348:552-554；及Griffiths等人，(1993) *EMBO J* 12:725-734中所述製備並篩選之scFv文庫。scFv抗體文庫較佳係使用重組人類TNF α 作為抗原加以篩選。

一旦初始人類VL與VH區段經選擇，即進行“混合與匹配”實驗，其中不同成對之最初經選擇之VL與VH區段係針對hTNF α 結合進行篩選，以選擇較佳的VL/VH對組合。此外，為進一步改良對於hTNF α 結合之親和力及/或降低脫離速率常數，較佳VL/VH對之VL與VH區段可以類似在天然免疫反應期間負責抗體親和力成熟之活體內體細胞突變過程之方法，隨機地突變，較佳在VH及/或VL之CDR3區域內突變。此活體外親和力成熟可藉由使用分別與VH CDR3或VL CDR3互補之PCR引子來擴增VH區與VL區而實現，該等引子已在某些位置處以四種核苷酸鹼基之任意混合物“釘上”，以使得所得PCR產物編碼已在VH及/或VL CDR3區域內引入隨機突變的VH與VL區段。此等隨機突變之VH與VL區段可針對hTNF α 結合進行再篩選，且可選擇對hTNF α 結合展示高親和力與低脫離速率之序列。

在本發明抗hTNF α 抗體自重組免疫球蛋白呈現文庫中篩選並分離之後，可自呈現套裝(例如自噬菌體基因組)回收編碼所選抗體之核酸且藉由標準重組DNA技術將其選殖於其他表現載體中。必要時，核酸可經進一步操控以產生本發明之其他抗體形式(例如連接至編碼其他免疫球蛋白結構域(諸如其他恆定區)之核酸)。為表現藉由篩選組合文庫而分離之重組人類抗體，如上文進一步詳述，將編碼抗體之DNA選殖至重組表現載體中且引入哺乳動物宿主細胞中。

對於hTNF α 具有高親和力與低脫離速率常數之人類抗體的分離方法亦描述於美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號中，其各自以引用的方式併入本文中。

III. 本發明TNF α 抑制劑之用途

本發明提供在患有其中TNF α 活性為有害之失調症個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法。TNF α 已牽連極多種失調症之病理生理學(參見例如Moeller, A.等人, (1990) *Cytokine* 2:162-169 ; 頒予Moeller等人之美國專利第5,231,024號 ; Moeller, A.之歐洲專利公開案第260 610 B1號)。TNF α 已牽連極多種TNF α 相關失調症之病理生理學, 包括敗血症、感染、自體免疫疾病、移植排斥反應及移植物抗宿主疾病(參見例如Moeller, A.等人, (1990) *Cytokine* 2:162-169 ; 頒予Moeller等人之美國專利第5,231,024號 ; Moeller, A.等人之歐洲專利公開案第260 610 B1號 ; Vasilli, P. (1992) *Annu. Rev. Immunol.* 10:411-452 ; Tracey, K.J.及Cerami, A., (1994) *Annu. Rev. Med.* 45:491-503)。本發明提供在患有TNF α 相關失調症之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法, 該方法包含對個體投予初始誘導劑量且接著投予治療劑量之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑, 以致使TNF α 活性得以抑制。較佳情況是TNF α 為人類TNF α , 且個體為人類個體。於一實施例中, TNF α 抑制劑為D2E7, 亦稱為HUMIRA[®](阿達木單抗)。

於本文中使用的術語“其中TNF α 活性為有害之失調症”意欲包括在患有失調症之個體中TNF α 之存在已顯示為或疑似為造成該失調症之病理生理學或促進該失調症惡化之因素的疾病及其他失調症。因此, 其中TNF α 活性為有害之失調症為其中TNF α 活性之抑制預期會緩和此失調症之症狀及/或進展之失調症。該等失調症可藉由例如增加TNF α 在患有該失調症之個體之生物流體中的濃度(例如增加TNF α 在個體之血清、血漿、滑液等中之濃度)而証實, 其可使用例如上述抗TNF α 抗體而偵測。其中TNF α 活性為有害之失調症有許多實例。本發明之TNF α 抑制劑(包括抗體及抗體部分)在使用多重可變劑量療法治療特定失調症中之用途進一步討論於下文:

A. 敗血症

腫瘤壞死因子在敗血症之病理生理學上具有公認作用，存在一些生物學作用，包括低血壓、心肌壓抑、血管滲漏症候群、器官壞死、刺激毒性二級介體之釋放及凝血級聯之活化作用(參見例如 Moeller, A.等人, (1990) *Cytokine* 2:162-169；頒予Moeller等人之美國專利第5,231,024號；Moeller, A.之歐洲專利公開案第260 610 B1號；Tracey, K.J.及Cerami, A. (1994) *Annu. Rev. Med.* 45:491-503；Russell, D及Thompson, R.C. (1993) *Curr. Opin. Biotech.* 4:714-721)。本發明之多重可變劑量方法可在任何其臨床環境中用以治療敗血症，包括敗血性休克、內毒素休克、革蘭氏陰性敗血症及毒性休克症候群。

再者，為治療敗血症，本發明之抗hTNF α 抗體或抗體部分可與一或多種可進一步減輕敗血症之其他治療劑共同投予，諸如介白素-1抑制劑(諸如在PCT公開案第WO 92/16221號及第WO 92/17583號中所述者)、細胞激素介白素-6(參見例如PCT公開案第WO 93/11793號)或血小板活化因子拮抗劑(參見例如歐洲專利申請公開案第EP 374 510號)。包括多重可變劑量療法以治療敗血症之其他組合療法進一步討論於分節IV中。於一較佳實施例中，抗TNF α 抗體或抗體部分經投予敗血症患者亞組內之人類個體，其在治療時IL-6之血清或血漿濃度高於500皮克/毫升，且更佳為1000皮克/毫升(參見Daum, L.等人之PCT公開案第WO 95/20978號)。

B. 自體免疫疾病

腫瘤壞死因子已涉及在多種自體免疫疾病之病理生理學中起作用。舉例而言，TNF α 已涉及在類風濕性關節炎中活化組織發炎且造成關節破壞(參見例如Moeller, A.等人, (1990) *Cytokine* 2:162-169；頒予Moeller等人之美國專利第5,231,024號；Moeller, A.之歐洲專利公開案第260 610 B1號；Tracey及Cerami, 同上；Arend, W.P.及Dayer, J-M.

(1995) *Arth. Rheum.* 38:151-160 ; Fava, R.A.等人, (1993) *Clin. Exp. Immunol.* 94:261-266) 。 TNF α 亦已涉及在糖尿病中促進胰島細胞死亡且介導胰島素抗性(參見例如Tracey及Cerami, 同上 ; PCT公開案第WO 94/08609號) 。 TNF α 亦已涉及在多發性硬化中介導對寡樹突膠質細胞之細胞毒性且誘發炎性斑塊(參見例如Tracey及Cerami, 同上) 。 嵌合且人類化之鼠類抗hTNF α 抗體已進行關於治療類風濕性關節炎之臨床測試(參見例如Elliott, M.J.等人, (1994) *Lancet* 344:1125-1127 ; Elliot, M.J.等人, (1994) *Lancet* 344:1105-1110 ; Rankin, E.C.等人, (1995) *Br. J. Rheumatol.* 34:334-342) 。

TNF α 抑制劑(包括人類抗體及抗體部分, 諸如D2E7)可使用於多重可變劑量方法中以治療自體免疫疾病, 尤其與發炎相關之自體免疫疾病。該等自體免疫病狀之實例包括類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎及痛風性關節炎、過敏症、多發性硬化、自體免疫糖尿病、自體免疫葡萄膜炎及腎病症候群。自體免疫病狀之其他實例包括多系統自體免疫疾病及自體免疫聽覺喪失。

通常抗體或抗體部分係全身性投予, 但對於某些失調症, 抗體或抗體部分在發炎部位上局部投予可為有利的(例如, 在類風濕性關節炎中於關節內局部投藥, 或表面施用至糖尿病性潰瘍, 單獨或組合亞環己烷基衍生物, 如PCT公開案第WO 93/19751號中所述)。TNF α 抑制劑(包括人類抗體及抗體部分, 諸如D2E7)亦可與一或多種可用於自體免疫疾病之多重可變劑量治療之其他治療劑一起投予, 如進一步在分節IV中所討論。

於本發明之一實施例中, 將人類TNF α 抗體使用於多重可變劑量療法中, 以治療自體免疫失調症, 諸如狼瘡。狼瘡已顯示與TNF活性有關(Shvidel等人, (2002) *Hematol J.* 3:32 ; Studnicka-Benke等人, (1996) *Br J Rheumatol.* 35:1067)。於本文中使用的術語“狼瘡”係指一

種稱為紅斑性狼瘡之慢性、發炎性自體免疫失調症，其可影響許多器官系統，包括皮膚、關節及內部器官。狼瘡為一般術語，其包括許多特定類型之狼瘡，包括全身性狼瘡、狼瘡腎炎及狼瘡腦炎。在全身性狼瘡(SLE)中，身體之自然防禦與身體為敵且無賴免疫細胞攻擊身體組織。可產生抗體，其可反應以抵抗身體之血球、器官及組織。此反應會導致免疫細胞攻擊受侵襲之系統，產生慢性疾病。亦稱為狼瘡腎小球疾病之狼瘡腎炎為腎臟失調症，其通常為SLE之併發症，且其特徵為對腎小球之損害及腎功能之漸進損失。狼瘡腦炎係指SLE之另一種併發症，其為腦部及/或中樞神經系統之炎症。

可使用本發明之多重可變劑量治療來治療之另一種自體免疫疾病為克隆氏病，其在下文更詳細地描述於腸失調症部分中。

C. 感染性疾病

腫瘤壞死因子已涉及介導多種感染性疾病中所觀測之生物學作用。舉例而言，TNF α 已涉及在瘧疾中介導腦部發炎與毛細管血栓形成及梗塞形成。TNF α 亦已涉及在腦膜炎中介導腦部發炎，誘發血-腦障壁之崩解，觸發敗血性休克症候群及活化靜脈梗塞形成。TNF α 亦已涉及在後天免疫缺乏症候群(AIDS)中誘發惡病質、刺激病毒增殖及介導中樞神經系統損傷。因此，針對TNF之抗體及抗體部分可用於感染性疾病之多重可變劑量治療，包括細菌性腦膜炎(參見例如歐洲專利申請公開案第EP 585 705號)、腦型瘧疾、AIDS及AIDS相關複合症(ARC)(參見例如歐洲專利申請公開案第EP 230 574號)，以及移植所繼發之巨細胞病毒感染(參見例如Fietze等人，(1994) *Transplantation* 58:675)。本發明之抗體及抗體部分亦可用以減輕與感染性疾病有關之症狀，包括由於感染(諸如流行性感冒)所致之發熱與肌痛，及感染所繼發(例如AIDS或ARC所繼發)之惡病質。

D. 移植

腫瘤壞死因子已涉及作為同種移植排斥反應及移植物抗宿主疾病(GVHD)之關鍵介體，且涉及介導當使用針對T細胞受體CD3複合物之大鼠抗體OKT3以抑制腎移植物排斥反應時所觀測之不良反應(參見例如Eason等人, (1995) *Transplantation* 59:300; Suthanthiran及Strom, (1994) *New Engl. J. Med.* 331:365)。因此，本發明之抗體及抗體部分可使用多重可變劑量治療，用以抑制移植排斥反應，包括同種移植與異種移植排斥反應，及抑制GVHD。雖然抗體或抗體部分可單獨使用，但更佳係與一或多種會抑制免疫反應以抵抗同種移植或抑制GVHD之其他藥劑組合使用。舉例而言，於一實施例中，本發明之抗體或抗體部分係與OKT3組合使用以抑制OKT3誘發之反應。於另一實施例中，本發明之抗體或抗體部分與一或多種針對涉及調節免疫反應之其他標靶之抗體組合使用，該等標靶諸如細胞表面分子CD25(介白素-2受體- α)、CD11a(LFA-1)、CD54(ICAM-1)、CD4、CD45、CD28/CTLA4、CD80(B7-1)及/或CD86(B7-2)。於另一實施例中，本發明之抗體或抗體部分與一或多種一般免疫抑制劑(諸如環孢靈A或FK506)組合使用。

E. 惡性疾病

腫瘤壞死因子已在惡性疾病中涉及誘發惡病質、刺激腫瘤生長、增強癌轉移可能性及介導細胞毒性。因此，針對TNF之抗體及抗體部分可用於惡性疾病之多重可變劑量治療中，其中治療會抑制腫瘤生長或癌轉移及/或減輕惡性疾病繼發之惡病質。抗體或抗體部分可全身性或局部地投予腫瘤部位。

F. 肺病

腫瘤壞死因子已涉及成人呼吸窘迫症候群(ARDS)之病理生理學，包括刺激白血球-內皮活化、引導細胞毒性至肺細胞及誘發血管滲漏症候群。本發明之多重可變劑量方法可用以治療各種肺病，包括

成人呼吸窘迫症候群(使用多重可變劑量治療(參見例如PCT公開案第WO 91/04054號))、休克肺、慢性肺部發炎性疾病、肺肉狀瘤病、肺纖維化及矽肺病。抗體或抗體部分可全身性或局部地投予肺臟表面，例如以氣霧劑形式。抗體或抗體部分亦可與一或多種可用於肺病之多重可變劑量治療之其他治療劑一起投予，如進一步於分節IV中所討論。

其中TNF α 已牽連病理生理學之肺病的其他實例包括特發性間質性肺病及慢性阻塞性氣管病症(參見例如Piquet等人, (1989) *J Exp Med.* 170:655; Whyte等人, (2000) *Am J Respir Crit Care Med.* 162:755; Anticevich等人, (1995) *Eur J Pharmacol.* 284:221)。本發明進一步提供在患有此種肺病之個體中治療TNF α 活性之方法，該方法包含對該個體投予抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，以使得在患有特發性間質性肺病或慢性阻塞性氣管病症之個體中的TNF α 活性得以抑制。其中TNF α 活性為有害之特發性間質性肺病及慢性阻塞性氣管病症之實例進一步討論於下文。

1. 特發性間質性肺病

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係使用於多重可變劑量治療療法中，以治療患有特發性間質性肺病之個體。術語“特發性肺纖維化”或“IPF”係指特徵為深肺臟組織發炎及最終形成疤痕且導致呼吸短促的一組失調症。在IPF中肺泡(alveoli/air sac)及其支撐結構(間質組織)之疤痕形成最後會導致功能性肺泡單元之喪失，及減少氧自空氣轉移至血液。IPF亦稱為彌漫性實質性肺病；肺泡炎；隱原纖維化肺泡炎(CFA)；特發性肺炎(IPP)；及一般間質性肺炎(UIP)。IPF通常與UIP(“IPF/UIP”)同義地使用，因為UIP為在IPF病理學診斷上最常見之細胞型式。

特發性間質性肺病以三種方式影響肺臟：首先，肺臟組織以某

種已知或未知方式受到損害；其次，肺臟中之肺泡壁變得發炎；及最後，間質(或肺泡之間的組織)中開始形成疤痕(或纖維化)，且肺臟變得僵硬。特發性間質性肺病之實例包括特發性肺纖維化(IPF)。腫瘤壞死因子已涉及特發性肺纖維化(IPF)之病理生理學(參見Piquet等人, (1989) *J Exp Med.* 170:655；Whyte等人, (2000) *Am J Respir Crit Care Med* 162:755；Corbett等人, (2002) *Am J Respir Crit Care Med.* 165:690)。舉例而言，已發現IPF患者於巨噬細胞與II型上皮細胞中之TNF表現量增加(Piquet等人, (1993) *Am J Pathol* 143:651；Nash等人, (1993) *Histopathology* 22:343；Zhang等人, (1993) *J Immunol* 150:4188)。某些基因多形現象亦與增加之TNF表現有關聯，且涉及在IPF及矽肺病中起作用(Whyte等人, 同上；Corbett等人, 同上)。

患有IPF之病人通常展現某些症狀，包括乾咳、胸痛及/或呼吸短促。治療IPF之常用藥物為潑尼松(prednisone)及環磷醯胺(cytoxan)，但只有少部分患者隨著持續使用此等藥物而改善(美國胸廓學會(American Thoracic Society)(2000) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161:646)。肺臟之氧投予與移植為治療之其他選擇。於一實施例中，使用於本發明多重可變劑量方法中之抗體可與另一治療劑(例如氧)組合使用，以治療特發性肺纖維化。

用以研究特發性間質性肺病及慢性阻塞性氣管病症之動物模型之實例包括卵白蛋白(OVA)所誘發之過敏性哮喘小鼠與香菸煙霧所誘發之慢性阻塞性肺病小鼠(參見Hessel等人, (1995) *Eur J Pharmacol.* 293:401；Keast等人, (1981) *J. Pathol.* 135:249)。

2. 慢性阻塞性氣管病症

於一實施例中，TNF α 抗體係使用於多重可變劑量治療療法中以治療患有慢性阻塞性氣流失調症之個體。在此等疾病中，氣流阻塞可為慢性且持久，或偶發及復發。氣流阻塞通常藉由強制呼氣肺量測定

法測定，其為在最大呼氣期間呼氣體積相對於時間之記錄。在未具有阻塞氣流之個體中，完全強制呼氣通常花費3秒至4秒。在具有慢性阻塞性氣流失調症之患者中，其中氣流經阻塞，其通常花費高達15至20秒，且可能由屏息時間所限制。在呼氣第一秒中之正常強制呼氣體積(FEV₁)容易量測，且基於年齡、性別及身高可精確地預測。FEV₁與強制肺活量之比率(FEV₁/FVC)通常超過0.75。記錄強制呼氣期間空氣流量相對於體積之變化，及後續強制吸氣--流量體積循環--亦有用，主要是為區別上氣管與下氣管狹窄。慢性阻塞性氣管病症之實例描述於下文。

a. 哮喘

腫瘤壞死因子涉及哮喘之病理生理學(Anticevich等人, (1995) *Eur J Pharmacol.* 284:221 ; Thomas等人, 1995. *Am J Respir Crit Care Med.* 152:76 ; Thomas及Heywood (2002) *Thorax.* 57:774)。舉例而言，已發現急性哮喘發作與肺嗜中性白血球及BAL TNF含量升高有關(Ordenez等人, (2000) *Am J Respir Crit Care Med* 161:1185)。已發現哮喘症狀之嚴重性與室內粉塵中之內毒素含量有相互關聯。在大鼠中，抗TNF抗體會降低內毒素誘發之氣管變化(Kips等人, (1992) *Am Rev Respir Dis* 145:332)。

於本文中使用的術語“哮喘”係指其中氣管之發炎會造成進入與離開肺臟之氣流受到限制之失調症。哮喘亦稱為支氣管哮喘，運動誘發之支氣管哮喘，及反應性氣管疾病(RAD)。於一些情況中，哮喘與過敏症有關聯及/或為家族性的。哮喘包括特徵為支氣管之直徑或管徑於短期時間內廣泛波動從而導致肺功能變化之病狀。所造成的氣流阻力增加在受侵襲個體中產生症狀，包括透不過氣(呼吸困難)、胸部收縮或“收緊”及喘鳴。

根據NIH準則，患有哮喘之患者特徵描述為輕度間歇性、輕度持

續性、中度持續性及重度持續性(參見哮喘診斷與管理之NAEPP專業小組報導指引-關於選擇論題之更新(NAEPP Expert Panel Report Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update on Selected Topics), 2002. JACI2002 ; 110: S141-S209 ; 哮喘診斷與管理之準則(Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma), NIH 公開案97-4051, 1997年7月)。經診斷患有中度持續性哮喘之患者通常以吸入型皮質類固醇治療。經診斷患有重度持續性哮喘之患者通常以高劑量吸入型皮質類固醇與口服皮質類固醇治療。

b. 慢性阻塞性肺病(COPD)

腫瘤壞死因子涉及慢性阻塞性肺病之病理生理學(Keatings (2000) *Chest.* 118:971 ; Sakao 等人, (2001) *Am J Respir Crit Care Med.*163:420 ; Sakao等人, (2002) *Chest.* 122:416)。於本文中可互換使用之術語“慢性阻塞性肺病”或“COPD”係指一組特徵為氣流隨著可變程度之氣囊腫大與肺臟組織破壞而受限制之肺病。術語COPD包括慢性支氣管炎(黏液過度分泌, 與杯狀細胞黏膜下腺增生)、慢性阻塞性支氣管炎或肺氣腫(氣管實質之破壞)或此等病狀之組合。肺氣腫與慢性支氣管炎為慢性阻塞性肺病之最常見形式。COPD經定義為不可逆氣流阻塞。

在COPD中, 慢性發炎會導致小氣管與肺臟實質之固定變窄, 及肺泡壁破壞(肺氣腫)。其特徵為肺泡巨噬細胞、嗜中性白血球及細胞毒性T淋巴細胞之數目增加, 且釋放多種炎性介體(脂質、趨化激素、細胞激素、生長因子)。此發炎會導致伴有小氣管變窄及肺臟實質破壞之纖維化。亦有高程度之氧化應力, 其可擴大此發炎。

G. 腸失調症

腫瘤壞死因子涉及發炎性腸失調症之病理生理學, 包括克隆氏病(參見例如Tracy等人, (1986) *Science* 234:470 ; Sun等人, (1988) *J.*

Clin. Invest. 81:1328 ; MacDonald等人, (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 81:301)。嵌合小鼠抗hTNF α 抗體已進行關於治療克隆氏病之臨床測試 (van Dullemen等人, (1995) *Gastroenterology* 109:129)。本發明包括多重可變劑量療法，使用人類抗體或其抗原結合片段，以治療腸失調症，諸如特發性發炎性腸病。特發性發炎性腸病包括兩種症候群，克隆氏病與潰瘍性結腸炎。於一實施例中，本發明之多重可變劑量療法係用以治療通常與IBD及克隆氏病有關聯之失調症。可於本文中互換使用之術語“發炎性腸失調症(IBD)相關失調症”或“克隆氏病相關失調症”係用以描述通常與IBD及克隆氏病有關聯之病狀與併發症。

克隆氏病之治療係基於疾病之位置、程度及嚴重性。藥理學介入包括消炎劑(胺基水楊酸鹽及皮質類固醇)與免疫調節劑(硫唑嘌呤(azathioprine)與6-巰基嘌呤[6-MP]、環孢靈、甲胺喋呤[MTX]、抗生素及生物劑)。C反應性蛋白(CRP)及紅血球沈降速率(ESR)程度反映出非特異性急性期反應。內視鏡檢法為診斷克隆氏病之主要方式。克隆氏病之放射學特徵係藉由鋇檢查顯示，包括黏膜水腫、口瘡與線性潰瘍、不對稱性變窄與狹窄及因腸系膜變厚所造成之腸相鄰圈環之分離。異常具病灶性與不對稱性。初期組織學病變為口瘡潰瘍。具有克隆氏病之個體可使用克隆氏病活性指數(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)評估，其為疾病嚴重性之標準度量方式，其中較高評分表示較嚴重疾病活性。

可使用本發明方法治療之克隆氏病相關失調症之實例包括：膀胱、陰道及皮膚中之癩管；腸阻塞；膿腫；營養不足；來自皮質類固醇使用之併發症；關節發炎；結節性紅斑；壞疽性膿皮病；及眼睛損傷。通常與克隆氏病相關之其他失調症包括克隆氏病相關之關節痛、形成癩管之克隆氏病、不確定結腸炎及囊炎。

H. 心臟病症

本發明之多重可變劑量方法亦可用以治療各種心臟或冠狀動脈失調症，包括心臟缺血(參見例如歐洲專利申請公開案第EP 453 898號)與心臟機能不全(心臟肌肉虛弱)(參見例如PCT公開案第WO 94/20139號)。TNF α 亦已涉及再狹窄之病理生理學(參見例如Clausell等人, (1994), 同上; Medall等人, (1997) *Heart* 78:273)。

於本文中使用的術語“其中TNF α 活性為有害之心臟病”意欲包括冠狀動脈與心血管疾病，其中TNF α 存在於患有此失調症之個體中已顯示或疑似造成此失調症之病理生理學，或為促進此失調症惡化之因素，包括心血管失調症，例如再狹窄。可於本文中互換使用之術語“心血管失調症”或“冠狀動脈失調症”係指涉及心血管系統，例如心臟、血管及/或血液之任何疾病、失調症或狀態。冠狀動脈失調症一般特徵為供應血液與氧至心臟之血管(冠狀動脈)變窄。冠狀動脈疾病可由於脂肪物質與斑塊之堆積所造成。當冠狀動脈狹窄時，血液至心臟之流動可能會減緩或停止。本發明之冠狀動脈失調症可適用於動脈之任何異常，無論是結構、組織學、生物化學或任何其他異常。冠狀動脈心臟疾病之實例為再狹窄。於一實施例中，冠狀動脈失調症係指涉及心血管系統之任何疾病、失調症或狀態，不包括心臟缺血及心臟機能不全。

其中TNF α 活性為有害之冠狀動脈失調症通常由動脈堵塞造成。此種堵塞可因凝血塊所造成，其通常在已於先前因通常與動脈粥樣硬化相關之變化所變窄之冠狀動脈中形成。舉例而言，若動脈壁內側之動脈粥樣硬化斑龜裂，則其可觸發血栓或凝血塊形成。該等失調症可藉由例如TNF α 在患有此失調症之個體之生物流體中的濃度增加(例如TNF α 在個體之血清、血漿、滑液等中之濃度增加)而証實，其可例如使用上述抗TNF α 抗體而偵測。冠狀動脈失調症亦可因動脈壓力之平衡缺失、心臟之功能障礙或血管堵塞(例如因血栓)而造成。冠狀動脈

失調症包括冠狀動脈疾病與周邊血管疾病。

有許多其中TNF α 活性為有害之心臟病之實例，包括再狹窄。抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑在多重可變劑量療法中用於治療特定冠狀動脈失調症之用途進一步討論於下文。於某些實施例中，抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑係與如下述之另一治療劑組合投予個體。

本發明提供在患有心臟病之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法。本發明提供在患有冠狀動脈失調症之個體中抑制或降低TNF α 活性之多重可變劑量方法，其包含對該個體投予本發明之抗體或抗體部分或其他TNF α 抑制劑，以使得該個體中之TNF α 活性得以抑制或降低。較佳情況是，TNF α 為人類TNF α ，而個體為人類個體。或者，個體可為表現TNF α 之哺乳動物，其中本發明之抗體與TNF α 交叉反應。再者，個體可為已引入hTNF α (例如藉由投予hTNF α 或藉由hTNF α 轉殖基因之表現)之哺乳動物。可將本發明之抗體投予人類個體，供治療目的用。

再者，可將本發明之抗體投予表現TNF α (該抗體與TNF α 交叉反應)之非人類哺乳動物(例如靈長類動物、豬或小鼠)，供獸醫目的用或作為人類疾病之動物模型。關於後者，此種動物模型可用於評估多重可變劑量治療功效(例如投藥之劑量與時間過程之測試)。用於研究冠狀動脈失調症(包括再狹窄)之常用動物模型包括大鼠或小鼠頸動脈連接模型與頸動脈損傷模型(Ferns等人, (1991) *Science* 253:1129; Clowes等人, (1983) *Lab. Invest.* 49:208; Lindner等人, (1993) *Circ Res.* 73:792)。在頸動脈連接模型中，動脈血液流動係藉由接近周邊分叉血管之連接而被瓦解。如在Clowes等人中所述，施行頸動脈損傷模型，以致使共同頸動脈藉由經外部頸動脈引入之氣脹導管之管腔內通路，造成內皮之剝裸。於2週時，頸動脈係由於平滑肌細胞收縮而顯

著地變窄，但在2週與12週之間，血管內膜於厚度加倍，導致管腔尺寸減小。任何此等模型均可用以測定本發明TNF α 抗體在人類再狹窄之預防與治療中之潛在治療作用。

本發明包括用於治療其中TNF α 活性為有害之心血管失調症之多重可變劑量療法，其中預期TNF α 活性之抑制會緩和冠狀動脈疾病之症狀及/或進展，或預防冠狀動脈疾病。患有冠狀動脈失調症或處於患上冠狀動脈失調症風險中之個體，可經由臨床症狀確認。冠狀動脈疾病中之臨床症狀通常包括胸痛、呼吸短促、虛弱、昏厥不適、意識改變、肢端疼痛、陣發性夜間呼吸困難、短暫缺血性發作及患者所經歷之其他此種現象。冠狀動脈疾病之臨床症候亦可包括EKG異常、改變周邊脈搏、動脈嘈聲、異常心音、速率及喘鳴、頸靜脈膨脹、神經學改變及為臨床醫師所辨識之其他此種發現。冠狀動脈失調症亦可例如藉由TNF α 在患有此失調症之個體之生物流體中的濃度增加(例如TNF α 在個體之血清、血漿、滑液等中之濃度增加)而証實。

心血管失調症之實例包括(但不限於)冠狀動脈疾病、心絞痛、心肌梗塞、因心跳驟停所造成之心血管組織損傷、因心臟繞道所造成之心血管組織損傷、心源性休克及高血壓、動脈粥樣硬化、冠狀動脈痙攣、冠狀動脈疾病、瓣膜疾病、心律不整及心肌病。抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑在多重可變劑量療法中於治療特定心血管疾病之用途進一步討論於下文。在某些實施例中，抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑係與另一治療劑組合投予個體，如下文部分IV中所述。

1. 再狹窄

於本文中使用的術語“再狹窄”係指狹窄之復發，其為動脈之變窄或收縮。當在患病血管中之改造程序之後出現預閉塞病灶時，經常會發生再狹窄。該術語不僅應用於先前存在狹窄之復發，而且應用於先前正常而在血管繞道之後變得部分堵塞之血管。於另一實施例中，本

發明提供一種治療再狹窄之方法，其包含對具有再狹窄或處於患上再狹窄風險中之個體投予本發明之抗體或其抗原結合部分。

TNF α 涉及再狹窄之病理生理學(參見 Zhou 等人, (2002) *Atherosclerosis*.161:153 ; Javed 等人, (2002) *Exp and Mol Pathol* 73:104)。舉例而言，在鼠類導線頸動脈模型中，TNF-/-小鼠與野生型小鼠相比，証實血管內膜增生降低七倍(Zimmerman等人, (2002) *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R505)。再狹窄可由於冠狀動脈血管結構中或周邊中任何類型之血管重建而發生(Colburn及 Moore, (1998) *Myointimal Hyperplasia*, 第 690-709 頁, *Vascular Surgery: A Comprehensive Review* Philadelphia: Saunders)。舉例而言，研究已報導在冠狀動脈血管成形術後症狀再狹窄率為 30-50%(參見 Berk 及 Harris, (1995) *Adv. Intern. Med.* 40:455)。於頸動脈動脈內膜切除術後，作為另一實例，20%經研究之患者中管腔變窄大於 50%(Clagett 等人, (1986) *J. Vasc. Surg.* 3:10)。再狹窄係以不同程度之症狀學証實，其伴隨著不同解剖學位置上之預閉塞病灶，此係由於一些因素之組合所致，包括所涉及血管之性質，殘留疾病程度及局部血液動力學。

於本文中使用之“狹窄”係指動脈變窄，正如在閉塞失調症中或於再狹窄中所見。狹窄可伴隨著反映通過變窄動脈區段之血液流量降低之症狀，於此種情況中，會導致狹窄之失調症稱為疾病(亦即閉塞疾病或再狹窄疾病)。狹窄可無症狀地存在於血管中，僅由諸如血管造影術或血管實驗室研究之診斷介入偵測。

本發明之多重可變劑量方法可用以治療患有再狹窄或處於患上再狹窄風險中之個體。處於患上再狹窄風險中之個體包括已進行 PTCA 之個體。個體亦可能已插入血管支架來預防再狹窄。TNF α 抗體可單獨使用或與血管支架組合使用以預防狹窄在患有心血管疾病之個體中再發生。

2. 充血性心臟衰竭

TNF α 涉及充血性心臟衰竭之病理生理學(參見Zhou等人, (2002) *Atherosclerosis* 161:153)。TNF α 之血清含量在患有充血性心臟衰竭之患者中升高, 其方式與疾病之嚴重性成正比(Levine等人, (1990) *N Engl J Med* 323:236; Torre-Amione等人, (1996) *J Am Coll Cardiol* 27:1201)。此外, TNF α 之抑制劑亦已顯示會改善充血性心臟衰竭症狀(Chung等人, (2003) *Circulation* 107:3133)。

於本文中使用的術語“充血性心臟衰竭”包括特徵為心臟供應身體之氧需求的能力降低之病狀。充血性心臟衰竭之症狀與症候包括至身體不同組織之血流減少、過量血液積聚在不同器官中(例如當心臟不能夠泵出藉由大靜脈返回其中之血液時)、用力呼吸困難、疲勞及/或周邊水腫(例如由左心室機能障礙造成之周邊水腫)。充血性心臟衰竭可為急性或慢性。充血性心臟衰竭之表像通常發生於多種心臟或系統失調症之後期, 其共有心臟功能之暫時或永久喪失。該等失調症之實例包括高血壓、冠狀動脈疾病、瓣膜疾病及心肌病, 例如肥厚性、擴張性或限制性心肌病。

“具有或正患有充血性心臟衰竭之個體”為具有涉及各種不同病因之臨床症候群之失調症的個體, 該等病因係由受損心臟泵送之共同特性所連接, 其中心臟不能夠泵送與生物代謝組織需要量相當之血液, 或只有提高充盈壓才可泵送與生物代謝組織需要量相當之血液。“處於患上充血性心臟衰竭風險下之個體”為由於某些影響個體之心血管系統之因素而具有患上充血性心臟衰竭傾向之個體。需要在此等個體中降低充血性心臟衰竭之風險或預防患上充血性心臟衰竭。短語“具有充血性心臟衰竭”包括相對於一般群體, 由於展現風險因數而處於患有此病狀風險下之患者, 即使其可能尚未患有該失調症。舉例而言, 患有未經治療高血壓之患者可能尚未患有充血性心臟衰竭, 但由

於其高血壓病狀，故處於風險中。於本發明之一實施例中，抗體D2E7係使用多重可變劑量治療用以治療處於患上充血性心臟衰竭之風險中之個體。

3. 急性冠狀動脈症候群

TNF α 涉及急性冠狀動脈症候群之病理生理學(參見Libby (1995) *Circulation* 91:2844)。急性冠狀動脈症候群包括其中個體由於血流限制而造成不足氧抵達心臟而經歷疼痛之失調症。研究已發現TNF α 在急性冠狀動脈症候群中起作用。舉例而言，在能夠於下游血液動力作用不存在下誘發心肌梗塞之新穎大鼠異養心臟移植-冠狀動脈連接模型中，投予嵌合的可溶性TNF受體(sTNFR)消除短暫LV重塑作用及機能障礙(Nakamura等人, (2003) *J. Cardiol.* 41:41)。亦已發現直接注射sTNFR表現質體至心肌，在急性心肌梗塞(AMI)實驗大鼠中造成梗塞大小之降低(Sugano等人, (2002) *FASEB J* 16:1421)。

於一實施例中，TNF α 抗體係使用於多重可變劑量方法中以在個體中治療或預防急性冠狀動脈症候群，其中急性冠狀動脈症候群為心肌梗塞或絞痛。

於本文中使用的術語“心肌梗塞”或“MI”係指心臟病發作。心肌梗塞涉及心臟之一個區域之壞死或永久性損傷，此係由於不充分供應氧至該區域所致。此壞死通常係由來自動脈粥樣硬化或栓塞之冠狀動脈阻塞造成。藉由本發明之TNF α 抗體治療之MI包括Q波與非Q波心肌梗塞。大部分心臟病發作係因凝血塊所造成，其會阻斷冠狀動脈(將血液與氧帶至心臟肌肉之血管)之一。舉例而言，在冠狀動脈中之凝血塊會中斷血液與氧流動至心臟肌肉，導致該區域中之心臟細胞死亡。受損之心臟肌肉會永久地失去其收縮能力，且其餘心臟肌肉必須彌補之。MI亦可因個體中之無法抵抗壓力所造成。

術語“絞痛”係指痙攣性、閉塞性或窒息性疼痛，且尤其是當表示

心絞痛時，其為陣發性胸廓疼痛，最常由於心肌缺氧所致。絞痛包括變異型絞痛與勞力型絞痛。具有絞痛之個體具有缺血性心臟疾病，其表現為突然性嚴重的壓迫性胸骨下疼痛，經常會輻射至左肩且沿著左臂。TNF α 與絞痛有關，因為TNF α 含量在患有MI與穩定型絞痛之患者中經上調(Balbay等人, (2001) *Angiology* 52:109)。

4. 動脈粥樣硬化

於本文中使用的“動脈粥樣硬化”係指其中脂肪物質沿著動脈壁沈積之病狀。此脂肪物質會稠化、硬化及最後可能阻塞動脈。動脈粥樣硬化亦稱為動脈硬化、動脈之硬固及動脈斑堆積。針對TNF α 之多株抗體已顯示在兔子動脈粥樣硬化模型中對於中和會造成發炎與再狹窄之TNF α 活性上為有效的(Zhou等人, 同上)。因此，TNF α 抗體可使用本發明之多重可變劑量方法用以治療或預防患有動脈粥樣硬化或處於具有動脈粥樣硬化風險中之個體。

5. 心肌病

於本文中使用的術語“心肌病”係用以定義心肌疾病，其中心臟肌肉或心肌經弱化，經常造成不充分心臟泵送。心肌病可因病毒感染、心臟病發作、酒精中毒、長期重度高血壓(高血液壓力)或因自體免疫原因所造成。

在大約75-80%之心臟衰竭患者中，冠狀動脈疾病為心肌病之潛在病因，且稱為“缺血性心肌病”。缺血性心肌病係因心臟病發作所造成，其在心臟肌肉或心肌中留下疤痕。於是，受侵襲之心肌不能夠貢獻心臟泵送功能。疤痕愈大或心臟病發作愈多，則患上缺血性心肌病之機率愈高。

未歸因於潛在冠狀動脈疾病之心肌病，稱為“非缺血性心肌病”。非缺血性心肌病包括(但不限於)特發性心肌病、肥厚性心肌病、酒精性心肌病、擴張型心肌病、圍產期心肌病及限制性心肌病。

I. 脊椎關節病

TNF α 涉及極多種失調症之病理生理學，包括發炎性疾病，諸如脊椎關節病(參見例如Moeller等人, (1990) *Cytokine* 2:162；美國專利第5,231,024號；歐洲專利公開案第260 610號)。本發明提供多重可變劑量方法，以在患有脊椎關節病之個體中抑制TNF α 活性，該方法包含最初以誘導劑量向該個體投予抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，接著為治療劑量，以使得在患有脊椎關節病之個體中之TNF α 活性經抑制。

於本文中使用的術語“脊椎關節病”用以指代數種影響脊椎關節疾病之任一種，其中該等疾病共有一般臨床、放射學及組織學特徵。許多脊椎關節病共有基因特徵，亦即其與HLA-B27對偶基因有關。於一實施例中，術語脊椎關節病係用於指代數種影響脊椎關節疾病之任一種，不包括僵直性脊椎炎，其中該等疾病共有一般臨床、放射學及組織學特徵。脊椎關節病之實例包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎/脊椎炎、腸病性關節炎、反應性關節炎或萊特氏症候群(Reiter's syndrome)，及未分化之脊椎關節病。用以研究脊椎關節病之動物模型之實例包括 *ank/ank* 轉殖基因小鼠、HLA-B27轉殖基因大鼠(參見 Taurog等人, (1998) *The Spondylarthritides*. Oxford:Oxford University Press)。

本發明之多重可變劑量方法亦可使用多重可變劑量方法用以治療處於發展脊椎關節病風險下之個體。處於具有脊椎關節病風險下之個體之實例包括患有關節炎之人類。脊椎關節病可與其他形式之關節炎有關聯，包括類風濕性關節炎。於本發明之一實施例中，抗體係在多重可變劑量方法中用以治療患有與類風濕性關節炎有關之脊椎關節病之個體。可使用本發明多重可變劑量方法用TNF α 抗體治療之脊椎關節病的實例描述於下文：

1. 僵直性脊椎炎(AS)

腫瘤壞死因子涉及僵直性脊椎炎之病理生理學(參見Verjans等人, (1991) *Arthritis Rheum.* 34:486 ; Verjans 等人, (1994) *Clin Exp Immunol.* 97:45 ; Kaijtzet等人, (1999) *Hum Immunol.* 60:140)。僵直性脊椎炎(AS)為涉及一或多個椎骨發炎之發炎性病徵。AS為慢性發炎性疾病, 其侵襲主軸骨骼及/或周邊關節, 包括在脊椎椎骨間之關節, 與髋關節, 及在脊椎與骨盆間之關節。AS最後可造成受侵襲之椎骨融合或生長在一起。脊椎關節病(包括AS)可能與牛皮癬性關節炎(PsA)及/或發炎性腸病(IBD)(包括潰瘍性結腸炎及克隆氏病)有關。

AS之早期表像可藉由射線照相測試測得, 包括CT掃描及MRI掃描。AS之早期表像通常包括髋關節炎, 及髋關節之變化, 如由軟骨下骨頭皮質邊緣模糊、繼而糜爛及硬化而証實。亦已注意到疲勞為AS之常見症狀(Duffy等人, (2002) *ACR第66屆年度科學會議(ACR 66th Annual Scientific Meeting)*摘要)。因此, 本發明之多重可變劑量方法可用以治療AS, 其包含投予本發明之抗體或其抗原結合片段。

於一實施例中, 本發明之多重可變劑量方法係用以治療與IBD有關之脊椎關節病, 包括AS。AS通常以非類固醇消炎藥療法(NSAID)治療, 諸如阿斯匹靈(aspirin)或吲哚美辛(indomethacin)。因此, 本發明之多重可變劑量方法中所使用之TNF α 抗體亦可與常用於減少通常與僵直性脊椎炎之發炎及疼痛有關的藥劑組合投予。

2. 牛皮癬性關節炎

腫瘤壞死因子涉及牛皮癬性關節炎(PsA)之病理生理學(Partsch等人, (1998) *Ann Rheum Dis.* 57:691 ; Ritchlin等人, (1998) *J Rheumatol.* 25:1544)。當於本文中提及時, 牛皮癬性關節炎或與皮膚有關之牛皮癬係指與牛皮癬有關之慢性發炎性關節炎, 其為會在身體上造成紅色斑點之常見慢性皮膚病狀。在具有牛皮癬之20名個體中約有1個將伴

隨著皮膚病狀患上關節炎，而在約75%病例中，牛皮癬先行於關節炎。PsA本身以多種方式展現，涵蓋之範圍自輕度至重度關節炎，其中關節炎通常會侵襲手指與脊椎。當脊椎受侵襲時，症狀類似於僵直性脊椎炎，如上所述。本發明之TNF抗體或其抗原結合片段可使用於PsA之多重可變劑量治療中。

PsA有時與殘毀性關節炎有關。殘毀性關節炎係指特徵為過度骨頭糜爛而造成總體糜爛變形之病症，其會使關節殘毀。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法可用以治療殘毀性關節炎。

3. 反應性關節炎/萊特氏症候群

腫瘤壞死因子涉及反應性關節炎之病理生理學，反應性關節炎亦稱為萊特氏症候群 (Braun 等人, (1999) *Arthritis Rheum.* 42(10):2039)。反應性關節炎(ReA)係指會使身體中別處併發感染之關節炎，通常是在腸或泌尿生殖器感染之後。ReA通常特徵為某些臨床症狀，包括關節發炎(關節炎)、尿道炎、結膜炎及皮膚與黏膜之損傷。此外，ReA可發生於被性傳播疾病感染或痢疾感染之後，包括衣原體屬(chlamydia)、彎曲桿菌屬(campylobacter)、沙門氏菌屬(salmonella)或耶氏菌屬(yersinia)。因此，本發明之多重可變劑量方法可使用本發明之多重可變劑量方法用以治療ReA。

4. 未分化之脊椎關節病

於一實施例中，本發明之多重劑量方法係用以治療患有未分化脊椎關節病之個體(參見Zeidler等人, (1992) *Rheum Dis Clin North Am.* 18:187)。用以描述未分化脊椎關節病之其他術語包括血清陰性寡關節炎及未分化之寡關節炎。於本文中使用了未分化脊椎關節病係指其中個體僅顯示出一部分與脊椎關節病有關之症狀之失調症。此病狀通常於不具有IBD、牛皮癬、或AS或萊特氏症候群之典型症狀之年輕成人中觀測到。於一些情況中，未分化之脊椎關節病可為AS之早期徵

兆。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法包含投予不同劑量之TNF α 抗體或其抗原結合片段，以治療未分化之脊椎關節病。

J. 代謝失調症

TNF α 涉及極多種失調症之病理生理學，包括代謝失調症，諸如糖尿病及肥胖症(Spiegelman及Hotamisligil, (1993) *Cell* 73:625；Chu等人, (2000) *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24:1085；Ishii等人, (2000) *Metabolism.* 49:1616)。於本文中使用的術語“代謝失調症”係指會影響身體如何處理用以進行生理功能所需要物質之疾病或失調症。代謝失調症之實例包括(但不限於)糖尿病與肥胖症。於本發明之一實施例中，術語“代謝失調症”用於指代會影響身體如何處理用以進行生理功能所需要物質之失調症，不包括自體免疫糖尿病。

本發明提供在患有此種代謝失調症之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法，該方法包含對該個體投予誘導劑量、接著治療劑量之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，以使得TNF α 活性在患有代謝失調症之個體中得以抑制。TNF α 抗體亦可使用本發明之多重可變劑量療法用以治療處於發展代謝失調症風險下之個體。

代謝失調症通常與關節炎(包括類風濕性關節炎)有關。於一實施例中，TNF α 抑制劑(諸如抗體)係在患有與類風濕性關節炎有關之代謝失調症之個體中，使用於多重可變劑量療法中。於另一實施例中，本發明之多重可變劑量治療包含投予TNF α 抗體以治療與糖尿病或肥胖症有關之失調症。

評估使用TNF α 抗體治療代謝失調症之多重可變劑量療法功效之動物模型的實例包括NOD轉殖基因小鼠、Akita小鼠、NSY轉殖基因小鼠及ob/ob小鼠(參見Baeder等人, (1992) *Clin Exp Immunol.* 89:174；Haseyama等人, (2002) *Tohoku J Exp Med.* 198:233；Makino等人, (1980): *Exp. Anim.* 29:1；Kolb (1987) *Diabetes/Metabolism Reviews*

3:751 ; Hamada等人, (2001) *Metabolism*. 50:1282 ; Coleman, (1978) *Diabetologia*, 14:141 ; Bailey等人, (1982) *Int. J. Obesity* 6:11)。用以研究血管炎之動物模型之實例包括小鼠HSV模型(白塞氏病)、小鼠乾酪乳桿菌(*L. casei*)模型(川崎氏病(Kawasaki's disease))及小鼠ANCA模型(川崎氏病)。血管炎之其他模型包括小鼠之McH5-*lpr/lpr*品系(Nose等人, (1996) *Am. J. Path.* 149:1763)及SCG/Kj品系(Kinjoh等人, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 90:3413)。此等小鼠品系會自發性地發展脾臟、胃、心臟、子宮及卵巢之小動脈與微動脈之新月形絲球體腎炎與壞死性血管炎。此等動物會發展高 γ 球蛋白血症, 及會與髓過氧化酶(MPO)反應之ANCA自體抗體。此外, 具有人類MPO之大鼠之免疫作用會造成與ANCA有關之壞死性新月形絲球體腎炎(Brouwer等人, (1993) *J. Exp. Med.* 177:905)。

代謝失調症會影響身體如何處理進行生理功能所需要之物質。本發明之許多代謝失調症共有某些特徵, 亦即其伴隨著胰島素抗性、缺乏調節血糖之能力、體重增加及身體質量指數增加。代謝失調症之實例包括糖尿病及肥胖症。糖尿病之實例包括第1型糖尿病、第2型糖尿病、糖尿病性神經病、周邊神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性潰瘍、視網膜病潰瘍、糖尿病性大血管病變及肥胖症。可使用包括投予TNF α 抗體之多重可變劑量方法來治療之代謝失調症的實例更詳細描述於下文：

1. 糖尿病

腫瘤壞死因子涉及糖尿病之病理生理學(參見例如Navarro等人, (2003) *Am J Kidney Dis.* 42:53 ; Daimon等人, (2003) *Diabetes Care.* 26:2015 ; Zhang等人, (1999) *J Tongji Med Univ.* 19:203 ; Barbieri等人, (2003) *Am J Hypertens.* 16:537)。舉例而言, TNF α 涉及胰島素抗性之病理生理學。已發現在患有胃腸癌之患者中之血清TNF含量與胰島素

抗性有關(參見例如McCall等人, (1992) *Br. J. Surg.* 79:1361)。

可於本文中互換使用之術語“糖尿病”或“糖尿失調症”或“糖尿疾病”係指特徵為血液中糖(葡萄糖)含量升高之疾病。糖尿病可因胰島素過少(由胰臟產生之化學物質, 以調節血糖)、對胰島素之抗性或兩者所造成。糖尿病包括此失調症之兩種最常見類型, 亦即第I型糖尿病與第II型糖尿病, 此兩者均由於身體無法調節胰島素而造成。胰島素為由胰臟釋放以回應血液中之血糖(葡萄糖)含量升高的激素。

於本文中使用的術語“第1型糖尿病”係指當胰臟產生過少胰島素以致不能適當調節血糖含量時, 所發生之慢性疾病。第1型糖尿病亦稱為胰島素依賴性糖尿病、IDDM、幼年發病型糖尿病及第I型糖尿病。第1型糖尿病為胰臟 β 細胞之進行性自體免疫破壞且繼而胰島素不足之結果。

術語“第2型糖尿病”係指當胰臟未能製造足夠胰島素以保持正常血糖含量時所發生之慢性疾病, 其通常是由於身體未能良好地回應胰島素所造成。第2型糖尿病亦稱為非胰島素依賴性糖尿病、NDDM及第II型糖尿病。

糖尿病可藉由施以葡萄糖耐量測試而診斷出。臨床上, 通常將糖尿病分成數個基本類別。此等類別之主要實例包括自體免疫糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病(第1型NDDM)、胰島素依賴性糖尿病(第2型IDDM)、非自體免疫糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病(第2型NIDDM)及年輕人之成熟期發病型糖尿病(MODY)。另一類別通常稱為繼發性, 其係指因某種可確認之病狀所產生之糖尿病, 該病狀會造成或允許糖尿病症候群發展。繼發性類別之實例包括因胰臟疾病、激素異常所造成之糖尿病、藥物或化學品所誘發之糖尿病、因胰島素受體異常所造成之糖尿病、與遺傳症候群有關之糖尿病, 及其他原因之糖尿病(參見例如Harrison (1996) 第14版, New York, McGraw-Hill)。

糖尿病通常以食物療法、胰島素劑量及本文中所述之各種藥療法治療。因此，TNF α 抗體亦可與常用於治療代謝失調症及常與糖尿病有關之疼痛之藥劑在本發明之多重可變劑量方法中組合投予。

此外，於本文中使用了短語“與糖尿病有關之失調症”係指通常與糖尿病有關或相關之病狀及其他疾病。與糖尿病有關之失調症之實例包括例如高血糖、高胰島素血症、高脂質血症、胰島素抗性、受損葡萄糖代謝、肥胖症、糖尿病性視網膜病、黃斑變性、白內障、糖尿病性腎病、腎小球硬化、糖尿病性神經病、勃起機能障礙、經前症候群、血管再狹窄、潰瘍性結腸炎、冠狀動脈心臟疾病、高血壓、心絞痛、心肌梗塞、中風、皮膚與結締組織失調症、足部潰瘍、代謝性酸中毒、關節炎及骨質疏鬆症。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法可用以治療與糖尿病有關之失調症。

糖尿病自身體現在前述類別中，且可造成數種併發症，其討論於下文部分中。因此，本發明之抗體或其抗原結合片段可用以治療糖尿病。於一實施例中，TNF α 抗體或其抗原結合片段係使用本發明之多重可變劑量方法用以治療與上文所確認之類別有關聯之糖尿病。於另一實施例中，本發明包括多重可變劑量療法，其包含投予TNF α 抗體，以治療與糖尿病有關之失調症。糖尿病自身體現在許多與糖尿病有關之併發症及病狀中，包括下述類別：

a. 糖尿病性神經病與周邊神經病

腫瘤壞死因子涉及糖尿病性神經病與周邊神經病之病理生理學(參見 Benjafeld 等人, (2001) *Diabetes Care*. 24:753 ; Qiang 等人, (1998) *Diabetologia*. 41:1321 ; Pfeiffer 等人, (1997) *Horm Metab Res*. 29:111)。

於本文中使用了術語“神經病”亦稱為糖尿病性神經損傷，其係指糖尿病之常見併發症，其中神經係由於高血糖(高血糖含量)而受損。

已識別多種糖尿病性神經病，諸如末梢感覺與運動多神經病、病灶運動神經病及自主神經病。

於本文中使用的術語“周邊神經病”亦稱為周邊神經炎及糖尿病性神經病，其係指神經未能攜帶資訊往返腦部與脊髓。周邊神經病會產生一些症狀，諸如疼痛、感覺喪失及無法控制肌肉。在一些情況中，神經未能控制血管、腸功能及其他器官，會造成血壓、消化異常，及喪失其他基本不隨意過程。周邊神經病可能涉及對單一神經或神經組之損傷(單神經病)，或可影響多重神經(多神經病)。

影響交感與副交感神經之小型有髓鞘與無髓鞘纖維之神經病被稱為“周邊神經病”。再者，周邊神經病之相關失調症(亦稱為周邊神經炎及糖尿病性神經病)係指神經未能攜帶資訊往返腦部與脊髓。這會產生一些症狀，諸如疼痛、感覺喪失及無法控制肌肉。在一些情況中，神經未能控制血管、腸功能及其他器官，會造成血壓、消化異常，及喪失其他基本不隨意過程。周邊神經病可能涉及對單一神經或神經組之損傷(單神經病)或可能影響多重神經(多神經病)。

術語“糖尿病性神經病”係指糖尿病之常見併發症，其中神經由於高血糖(高血糖含量)而受損。糖尿病性神經病亦稱為神經病及糖尿病性神經損傷。已識別多種糖尿病性神經病，諸如末梢感覺與運動多神經病、病灶運動神經病及自主神經病。

b. 糖尿病性視網膜病

腫瘤壞死因子涉及糖尿病性視網膜病之病理生理學(Scholz等人, (2003) *Trends Microbiol.* 11:171)。於本文中使用的術語“糖尿病性視網膜病”係指因長期糖尿病所造成對眼睛視網膜之進行性損傷。糖尿病性視網膜病包括增生性視網膜病。增生性神經病又包括新血管生成、視網膜周圍出血及視網膜脫離。

在晚期視網膜病中，小血管於視網膜表面上增生。此等血管為

脆性的，易於出血，且可能會造成視網膜周圍出血。此出血會遮蔽視力，而當此出血為再吸收之纖維組織形式時，會傾向於視網膜脫離與視力喪失。此外，糖尿病性視網膜病包括增生性視網膜病，其包括新血管生成、視網膜周圍出血及視網膜脫離。糖尿病性視網膜病亦包括“背景視網膜病”，其涉及伴隨著視網膜層出現之變化。

c. 糖尿病性潰瘍與視網膜病潰瘍

腫瘤壞死因子涉及糖尿病性潰瘍之病理生理學(參見Lee等人, (2003) *Hum Immunol.* 64:614; Navarro等人, (2003) *Am J Kidney Dis.* 42:53; Daimon等人, (2003) *Diabetes Care.* 26:2015; Zhang等人, (1999) *J Tongji Med Univ.* 19:203; Barbieri等人, (2003) *Am J Hypertens.* 16:537; Venn等人, (1993) *Arthritis Rheum.* 36:819; Westacott等人, (1994) *J Rheumatol.* 21:1710)。

於本文中使用的術語“糖尿病性潰瘍”係指由於糖尿病之併發症所造成之潰瘍。潰瘍為在皮膚或黏膜上因發炎性、感染性、惡性病狀或代謝失調症所造成之彈坑狀損傷。糖尿病性潰瘍通常可發現於四肢與端部上，更通常為足部。因糖尿病性病狀(諸如神經病與血管機能不全)所造成之此等潰瘍，可能會導致局部缺血及傷口癒合不良。更廣泛之潰瘍可發展成骨髓炎。一旦發展成骨髓炎，其可能難以單獨使用抗生素根除，而可能必須截斷。

於本文中使用的術語“視網膜病潰瘍”係指會使得或造成對眼睛與眼睛視網膜損傷之潰瘍。視網膜病潰瘍可包括諸如視網膜病出血之病狀。

d. 糖尿病性大血管病變

腫瘤壞死因子涉及糖尿病性大血管病變之病理生理學(Devaraj等人, (2000) *Circulation.* 102:191; Hattori等人, (2000) *Cardiovasc Res.* 46:188; Clausell等人, (1999) *Cardiovasc Pathol.* 8:145)。於本文中使

用之術語“糖尿病性大血管病變”亦稱為“大血管疾病”，其係指由於糖尿病所造成之血管疾病。當例如脂肪與血凝塊堆積在大血管中且黏附至血管壁時，發生糖尿病性大血管病變併發症。糖尿病性大血管病變包括諸如冠狀動脈疾病、腦血管疾病與周邊血管疾病、高血糖與心血管疾病、及中風之疾病。

2. 肥胖症

腫瘤壞死因子涉及肥胖症之病理生理學(參見例如Pihlajamaki J等人, (2003) *Obes Res.* 11:912 ; Barbieri等人, (2003) *Am J Hypertens.* 16:537 ; Tsuda等人, (2003) *J Nutr.* 133:2125)。於本文中使用的術語“肥胖症”係指其中個體相對於瘦體質之體脂肪過量的病狀。於一實施例中，肥胖症係指其中個體體重超過其身高所要之最大值至少約20%或20%以上的病狀。當成人超重100磅以上時，其被視為“病態肥胖”。於另一實施例中，肥胖症經定義為BMI(身體質量指數)超過30公斤/平方公尺。肥胖症會增加人們由於糖尿病、中風、冠狀動脈疾病、高血壓、高膽固醇及腎臟與膽囊失調症所致患病與死亡之風險。肥胖症亦可增加某些類型癌症之風險，且可為發展骨關節炎與睡眠呼吸暫停之風險因數。肥胖症可使用本發明之多重可變劑量方法來治療。

K. 貧血

TNF α 涉及極多種貧血之病理生理學(參見例如Jongen-Lavrencic等人, (1997) *J. Rheumatol.* 24:1504 ; Demeter等人, (2002) *Ann Hematol.* 81:566 ; DiCato (2003) *The Oncologist* 8(增刊1):19)。本發明提供在患有貧血之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法，此方法包含對該個體投予誘導劑量、接著治療劑量之TNF α 抑制劑，其中TNF α 抑制劑為抗體、抗體部分，以使得TNF α 活性在患有貧血之個體中經抑制。於一實施例中，貧血與類風濕性關節炎有關聯。

於本文中使用的術語“貧血”係指循環紅血球數目異常低或血液中之血紅素濃度降低。與類風濕性關節炎有關之貧血之實例包括例如慢性疾病之貧血、鐵缺乏性貧血及自體免疫溶血性貧血。於一實施例中，本發明提供治療相關性貧血之方法，例如與類風濕性關節炎相關之貧血、感染與慢性發炎性貧血、鐵缺乏性貧血、自體免疫溶血性貧血、髓質萎縮性貧血、再生障礙性貧血、發育不全貧血、純紅血球發育不全，及與腎衰竭或內分泌失調症有關聯之貧血、巨紅血球貧血、於血質或血球蛋白合成上之缺陷，因紅血球結構缺陷所造成之貧血(例如鐮狀細胞貧血)，及未知起源之貧血(諸如鐵胚紅血球貧血)、與慢性感染(諸如瘧疾、錐蟲病、HIV、肝炎病毒或其他病毒)有關之貧血，及因骨髓缺失所造成之髓質萎縮性貧血。

用於研究貧血之動物模型之實例包括以肽聚糖-多醣聚合物接種之大鼠(參見Coccia等人, (2001) *Exp Hematology*. 29:1201-1209)。用於研究疼痛之動物模型之實例為此項技術中所熟知，且包括大鼠坐骨神經連接模型與大鼠區段脊髓神經連接模型(參見Bennett及Zie, (1988) *Pain*. 33:87-107；Kim及Chung, (1992) *Pain* 50:355-363)。

L. 疼痛

TNF α 涉及極多種疼痛症候群之病理生理學(參見例如Sorkin等人, (1997) *Neuroscience*. 81:255；Huygen等人, (2002) *Mediators Inflamm.* 11:47；Parada等人, (2003) *Eur J Neurosci*. 17:1847)。於本文中使用的術語“疼痛”係指所有類型之疼痛。此術語係指急性與慢性疼痛，諸如神經病性疼痛與手術後疼痛、慢性下背痛、叢集性頭痛、疱疹神經痛、幻肢痛、中樞疼痛、牙痛、類鴉片抗性疼痛、內臟疼痛、手術疼痛、骨骼損傷疼痛、生產與分娩期間之疼痛，由灼傷(包括曬傷)造成之疼痛、分娩後疼痛、偏頭痛、絞痛，及泌尿生殖道相關疼痛，包括膀胱炎。該術語亦包括傷痛刺激疼痛或傷痛刺激。

本發明提供在患有此種疼痛失調症之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法，該方法包含對該個體投予誘導劑量、接著治療劑量之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，以使得TNF α 活性在患有疼痛之個體中得以抑制。疼痛已以多種方式定義，包括傷痛刺激疼痛與神經病性疼痛。最常經歷之疼痛形式可定義為刺激在神經周邊上之作用，其會造成脈衝傳遞至大腦。疼痛亦常與發炎性失調症有關聯，包括例如類風濕性關節炎。於一實施例中，本發明之抗體係用以治療患有與類風濕性關節炎有關之疼痛之個體。其中TNF α 活性為有害之疼痛失調症之實例進一步討論於下文。

1. 神經病性疼痛

腫瘤壞死因子涉及神經病性疼痛之病理生理學(參見 Sommer, (1999) *Schmerz*. 13:315 ; Empl等人, (2001) *Neurology*. 56:1371 ; Schafers等人, (2003) *J Neurosci*. 23:3028)。於本文中使用的術語“神經病性疼痛”係指由於對神經、脊髓或腦部之損傷所造成，且通常涉及神經過敏性。神經病性疼痛之實例包括慢性下背痛、與關節炎有關聯之疼痛、與癌症有關之疼痛、疱疹神經痛、幻肢痛、中樞疼痛、類鴉片抗性神經病性疼痛、骨骼損傷疼痛及生產與分娩期間之疼痛。神經病性疼痛之其他實例包括手術後疼痛、叢集性頭痛、牙痛、手術疼痛、由於嚴重(例如三級)灼傷所造成之疼痛、分娩後疼痛、絞痛、泌尿生殖道相關疼痛，及包括膀胱炎。

神經病性疼痛與傷痛刺激疼痛有區別。涉及傷痛刺激機制之疼痛通常在持續時間上限於組織修復之時期，且一般因可採用之止痛劑或類鴉片而減輕(Myers (1995) *Regional Anesthesia*, 20:173)。神經病性疼痛通常為長期持續性或慢性，且通常在最初急性組織損傷之後發展數天或數月。神經病性疼痛可涉及持續性、自發性疼痛，以及異常疼痛，其為對通常不會疼痛之刺激之疼痛回應。神經病性疼痛之特徵

亦可為痛覺過敏，其中對通常微不足道之疼痛刺激(諸如針刺)有加重之回應。與傷痛刺激疼痛不同，神經病性疼痛通常對類鴉片療法具抗性(Myers, 同上, 1995)。因此，本發明之多重可變劑量方法可用以治療神經病性疼痛。

2. 傷痛刺激疼痛

於本文中使用的術語“傷痛刺激疼痛”係指經傳遞越過完整神經元路徑之疼痛，亦即因對身體損傷所造成之疼痛。傷痛刺激疼痛包括疼痛之體細胞感覺與正常功能，且通知個體迫近之組織損傷。存在對個體保護之傷痛刺激路徑，例如回應灼傷所經歷之疼痛。傷痛刺激疼痛包括骨骼疼痛、內臟疼痛及與軟組織有關之疼痛。

腫瘤壞死因子涉及內臟疼痛之病理生理學(參見Coelho等人, (2000) *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 279:G781; Coelho等人, (2000) *Brain Res Bull.* 52:223)。內臟疼痛係用於指代藉由A- δ 及C神經纖維上之受體介導之傷痛刺激疼痛。A- δ 及C-神經纖維係位於皮膚、骨骼、結締組織、肌肉及內臟中。內臟疼痛可於分佈上為模糊，於本性上為痙攣性，且在性質上通常被描述為深入、疼痛、擠壓及絞痛。內臟疼痛之實例包括與心臟病發作有關之疼痛，其中內臟疼痛可在手臂、頸部及/或背部中感覺到；及肝囊疼痛，其中內臟疼痛可在背部及/或右肩中感覺到。因此，本發明之多重可變劑量方法可用以治療內臟疼痛。

M. 肝病

TNF α 涉及極多種肝病之病理生理學(參見例如Colletti等人, (1990) *J Clin Invest.* 85:1936; Tiegs (1997) *Acta Gastroenterol Belg.* 60:176; Fernandez等人, (2000) *J Endotoxin Res.* 6:321)。本發明提供在患有此種肝病之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法。

於本文中使用的術語“其中TNF α 活性為有害之肝病”意欲包括肝

臟之疾病及其他失調症，或與肝細胞損傷有關之病狀或膽道失調症，其中在患有該失調症之個體中TNF α 之存在已顯示為或疑似為造成該失調症之病理生理學或促進該失調症惡化之因素。因此，其中TNF α 活性為有害之肝病為其中預期TNF α 活性之抑制會緩和肝病之症狀及/或進展之失調症。於一實施例中，肝病係指人類肝臟疾病或與肝細胞損傷有關之病狀或膽道失調症，不包括肝炎、酒精性肝炎及病毒性肝炎。

用於評估使用多重可變劑量方法治療肝病之藥劑之治療功效的動物模型實例包括黑猩猩C型肝炎病毒模型(參見Shimizu等人, (1990) *Proc Natl Acad Sci. USA* 87:6441)。用以研究皮膚與指甲病症之動物模型之實例包括例如嚴重合併之免疫缺乏(SCID)小鼠模型(牛皮癬)與史密斯系(Smith line, SL)雞及脫色素小鼠(白斑病)(參見Nickoloff, (2000) *Investig Dermatol Symp Proc.* 5:67; Austin等人, (1995) *Am J Pathol.* 146:1529; Lerner等人, (1986) *J Invest Dermatol.* 87:299)。

肝病包括許多疾病與失調症，其中肝臟不當地發揮功用或停止發揮功用。肝細胞損傷可包括酒精性肝硬化、 α 1抗胰蛋白酶不足、自體免疫肝硬化、隱原肝硬化、爆發性肝炎、B型與C型肝炎及脂肪變性肝炎。膽道失調症之實例包括囊腫性纖維化、原發性膽硬化、硬化性膽管炎及膽管阻塞(Wiesner (1996) “肝臟移植之現行適應症、禁忌症及時機選擇(Current Indications, Contra Indications and Timing for Liver Transplantation)”，肝臟移植(*Transplantation of the Liver*), Saunders(出版); Busuttil與Klintmalm(編), 第6章; Klein (1998) 部分高血壓：肝臟移植之作用(Partial Hypertension: The Role of Liver Transplantation), Musby(出版), 現行手術療法(*Current Surgical Therapy*), 第6增補版, Cameron,J.(編))。

術語“肝炎”係指肝臟炎症。肝炎可因感染各種生物體引起，包括

細菌、病毒(A、B、C型肝炎等)或寄生蟲。諸如酒精、藥物或毒菇之化學毒素亦可損傷肝臟，並造成其發炎。肝炎之罕見但極危險之原因係由乙醯胺苯酚(acetaminophen)(泰諾(Tylenol))劑量過量所造成，其可為致命的。此外，身體中之免疫細胞可攻擊肝臟，並造成自體免疫肝炎。肝炎可快速地消褪(急性肝炎)或造成長期疾病(慢性肝炎)。於一些情況中，可造成進行性肝臟損傷或肝臟衰竭。肝炎之發生率與嚴重性依許多因素而變化，包括肝臟損傷之原因及患者中之任何潛在疾病。

於一實施例中，本發明提供用於治療其中TNF α 活性為有害之肝病之多重可變方法，其包含以誘導劑量且接著以治療劑量對該個體投予有效量之TNF α 抑制劑，以便治療該失調症。於一實施例中，肝病係選自由C型病毒肝炎、自體免疫肝炎、脂肪肝疾病、B型病毒肝炎、肝毒性及非酒精性肝炎(包括非酒精性脂肪變性肝炎(NASH))組成之群。肝病之實例係進一步描述於下文。

1.C型肝炎病毒(HCV)

腫瘤壞死因子涉及C型肝炎病毒之病理生理學(參見 Gonzalez-Amaro. (1994) *J Exp Med.* 179:841; Nelson等人, (1997) *Dig Dis Sci* 42:2487; Kallinowski等人, (1998) *Clin Exp Immunol.* 111:269)。術語“C型肝炎病毒”或“HCV”用於描述肝炎病毒，其為非A型、非B型肝炎之病原體。C型肝炎病毒會造成肝臟發炎。HCV感染會造成C型肝炎。在急性期中之C型肝炎一般比B型肝炎溫和，但較大比例之此種感染變成慢性。HCV為急性肝炎與慢性肝病(包括肝硬化與肝癌)之一項主要原因。HCV為病毒(A、B、C、D及E)之一，其一起是造成病毒性肝炎之絕大多數病例的原因。其為一種黃病毒科中之包膜RNA病毒，其似乎具有狹窄宿主範圍。該病毒之一項重要特徵為其基因組具有相對可突變性，其轉而可能與誘發慢性感染之高傾向性(80%)有

關。HCV群集成數種不同基因型，其在決定疾病之嚴重性及對治療之回應上可為重要的。於一實施例中，本發明提供用於治療HCV之多重可變劑量方法。

2.自體免疫肝炎(AIH)

腫瘤壞死因子涉及自體免疫肝炎之病理生理學(參見Cookson等人, (1999) *Hepatology* 30:851 ; Jazrawi等人, (2003) *Liver Transpl.* 9:377)。於本文中使用之“自體免疫肝炎”係指特徵為由無賴免疫細胞造成肝臟發炎之肝病，該等無賴免疫細胞將肝臟之正常細胞誤認為外來組織或病原(病原體)。自體免疫肝炎通常造成肝臟實質之進行性破壞，若任其未經治療則具有高死亡率(Johnson等人, (1993) *Hepatology*, 18:998)。自體免疫肝炎特徵之一為循環自體抗體存在於幾乎90%之患者血清中。該等抗體可用以鑑別具有自體免疫肝炎之個體。

患者間之臨床與血清學差異導致AIH分成兩種類型。第I型之特徵為抗平滑肌(SMA)及/或抗核抗體(ANA)存在於患者血清中，而來自第II型患者之血清顯示第1型抗肝腎微粒體抗體(LKM1)(Homberg等人, (1987) *Hepatology*, 7:1333 ; Maggiore等人, (1993) *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.*, 17:376)。已在30%的患有第II型AIH之患者中鑑別出一種血清學標記物，第I型抗肝細胞溶質抗體(LC1)。此外，LC1在10%之受測試患者中証實為唯一的血清學標記物(Martini等人, (1988) *Hepatology*, 8:1662)。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用以治療AIH。

3.脂肪肝疾病

腫瘤壞死因子涉及脂肪肝疾病之病理生理學(參見Valenti等人, (2002) *Gastroenterology* 122:274 ; Li等人, (2003) *Hepatology* 37:343)。脂肪肝疾病係指其中脂肪(肝細胞)在肝臟中過度積聚之疾病。威信脂

肪肝疾病係因營養過度、酒精攝取過多、糖尿病及由於醫藥投予之副作用所造成。脂肪肝疾病可能會造成嚴重疾病，諸如慢性肝炎與肝硬化。在患有脂肪肝疾病之患者中，脂質、尤其是中性脂肪積聚在肝細胞中，其程度達超過生理學上可容許範圍之量。自生物化學觀點看來，脂肪肝判斷之標準在於中性脂肪之重量為肝組織濕重之約10%(100毫克/公克濕重)或10%以上。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用於治療脂肪肝疾病。

4. B型肝炎病毒(HBV)

腫瘤壞死因子涉及B型肝炎病毒之病理生理學(參見Kasahara等人, (2003) *J Virol.* 77:2469 ; Wang (2003) *World J Gastroenterol.* 9:641 ; Biermer等人, (2003) *J Virol.* 77:4033)。術語“B型肝炎病毒”(HBV)係用以描述在人類中產生B型病毒性肝炎之病毒(血清肝炎病毒)。與具有短潛伏期之A型肝炎病毒(感染性肝炎病毒)相比，其為具有長潛伏期(約50至160天)之病毒性疾病。B型肝炎病毒通常藉由受感染血液或血液衍生物之注射或僅藉由受污染之針頭、刺血針或其他儀器傳播。於臨床上與病理學上，該疾病類似於A型病毒性肝炎；但是，不存在交叉保護性免疫。感染後，於血清中發現病毒抗原(HBAG)。

B型肝炎病毒以極高速率感染人類。大多數感染B型肝炎之人會在6個月內除去病毒，其中短期感染稱為B型肝炎之“急性”病例。據估計至少約3億人為慢性HBV帶原者。經該病毒感染會產生多種臨床症狀，包括輕微之流行性感冒樣症狀至死亡。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用於治療HBV感染。

5. 肝毒性

腫瘤壞死因子涉及肝毒性之病理生理學(參見Bruccoli等人, (1997) *Hepatology* 25:133 ; Luster等人, (2000) *Ann NY Acad Sci.*

919:214 ; Simeonova等人, (2001) *Toxicol Appl Pharmacol.* 177:112)。
術語肝毒性係指因藥療法及其他化學品或藥物所造成之肝臟損傷。鑑別個體中之肝臟毒性之最好指標為血液中某些酶量測值升高，諸如AST(天冬胺酸轉胺酶)、ALT(丙胺酸轉胺酶)及GOT(麩胺酸草醯乙酸轉胺酶)。

肝毒性可能會造成永久損傷與死亡。肝毒性之最初症狀可包括急性胃腸症狀，例如嚴重腹瀉。肝毒性第二階段之特徵為症狀緩減。在此明顯消退期間，呈現肝損傷之生物化學證據。少尿症(尿液輸出量減少)在第二階段期間很常見。具有明顯肝損傷之第三階段，在化學品攝取後3至5天在臨床上變得明顯，具有黃疸之外觀。亦可能發生腎衰竭。以化學方式誘發(藥物誘發)之肝炎之症狀與感染性肝炎類似。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用於治療肝毒性。

6. 肝衰竭(例如慢性肝衰竭)

腫瘤壞死因子涉及肝衰竭(例如慢性肝衰竭)之病理生理學(參見Takenaka等人, (1998) *Dig Dis Sci.* 43:887 ; Nagaki等人, (1999) *J Hepatol.* 31:997 ; Streetz等人, (2000) *Gastroenterology.* 119:446)。
肝衰竭(包括慢性肝衰竭)通常歷經數年時期發展，且係因對肝臟之重複傷害(諸如酒精濫用或感染肝炎病毒)所造成，其緩慢地損傷該器官。肝衰竭較不常為急性，而是歷經數天或數週時期發生。急性肝衰竭之原因包括肝炎病毒感染、藥物、懷孕、自體免疫疾病及突發低血液流動至肝臟。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用以治療肝衰竭。

7. 非酒精性肝炎，包括NASH

腫瘤壞死因子涉及非酒精性肝炎(包括非酒精性脂肪變性肝炎)之病理生理學(參見Crespo等人, (2001) *Hepatology.* 34:1158 ; Pessayre等人, (2002) 282(2):G193)。
術語“非酒精性脂肪變性肝炎”或“NASH”係

指與過度酒精攝入所誘發情況相當、但在不存在酒精濫用之情況下在肝臟中產生組織學變化。NASH之特徵為巨泡囊及/或微泡囊脂肪變性、小葉性與肝門發炎及有時是具有纖維化與肝硬化之麥洛利氏小體(Mallory body)。NASH亦常伴隨著高脂質血症、肥胖症及第II型糖尿病。

其他表現肝脂肪變性與發炎特徵之臨床病狀包括過度禁食、空腸迴腸繞道、全靜脈營養、慢性C型肝炎、威爾遜氏病(Wilson's disease)及藥物不良作用，諸如來自皮質類固醇、鈣離子通道阻斷劑、高劑量合成雌激素、甲胺喋呤及胺碘酮(amiodarone)之藥物不良作用。因此，術語“非酒精性脂肪變性肝炎”可用以描述展現此等活組織檢查研究結果之患者，伴隨著不存在(a)顯著酒精消耗、(b)關於體重減輕之先前手術、(c)與脂肪變性肝炎有關之藥物使用史、(d)遺傳肝病之證據或(e)慢性C型肝炎感染(參見例如Ludwig等人, (1980) *Mayo Clin. Proc.* 55:434; Powell等人, (1990) *Hepatol.* 11:74)。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用以治療NASH。

N.皮膚與指甲病症

腫瘤壞死因子涉及皮膚與指甲病症之病理生理學。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法，包含投予誘導劑量之TNF α 抗體，接著投予後續治療劑量，其可用以治療皮膚與指甲病症。可於本文中互換使用之術語“皮膚病症”或“皮膚疾病”係指已誘發發炎狀態之除損傷以外之皮膚異常。於一實施例中，本發明之皮膚病症為發炎性皮膚病症，其中皮膚之特徵為毛細管擴張、白血球浸潤、發紅、發熱及/或疼痛。皮膚病症之實例包括(但不限於)牛皮癬、尋常天疱瘡、硬皮病、異位性皮炎、肉狀瘤病、結節性紅斑、化膿性汗腺炎、扁平苔蘚、斯威特氏症候群(Sweet's syndrome)及白斑病。於本文中使用的術語“其中TNF α 活性為有害之皮膚與指甲病症”意欲包括其中在患有失

調症之個體中TNF α 之存在已顯示為或疑似為造成該失調症之病理生理學或促進該失調症惡化之因素的皮膚及/或指甲病症及其他失調症，例如牛皮癬。因此，其中TNF α 活性為有害之皮膚與指甲病症為其中預期TNF α 活性之抑制會緩和該失調症之症狀及/或進展之失調症。本發明之抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑在治療特定皮膚與指甲病症中之用途進一步討論於下文。於某些實施例中，本發明之治療方法係與另一治療劑組合實施，如下文在部分IV中所述。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法，其包含組合投予TNF α 抗體與另一治療劑，係用於治療牛皮癬及治療與關節炎有關之牛皮癬。

1. 牛皮癬

腫瘤壞死因子涉及牛皮癬之病理生理學(Takematsu等人, (1989) *Arch Dermatol Res.* 281:398 ; Victor 及 Gottlieb, (2002) *J drugs Dermatol.* 1:264)。於本文中使用的術語“牛皮癬”係指與表皮增生有關之皮膚病。牛皮癬之實例包括(但不限於)慢性斑塊牛皮癬、點狀牛皮癬、反轉型牛皮癬、膿疱型牛皮癬、尋常型牛皮癬及紅皮症型牛皮癬。牛皮癬亦可與其他發炎性失調症有關聯，包括發炎性腸病(IBD)與類風濕性關節炎(RA)。

牛皮癬經描述為皮膚發炎(刺激與發紅)，其特徵為不斷偶發之發紅、搔癢，及皮膚上有濃厚、乾燥的銀色鱗片。特定言之，形成病灶，其涉及表皮增生之原發性與繼發性變化、皮膚之發炎反應，及諸如淋巴因子及炎性因子之調節分子之表現。牛皮癬皮膚於形態學上之特徵為表皮細胞之轉換增加、表皮增厚、角質化異常、炎性細胞浸潤至表皮中，及多形核白血球與淋巴細胞浸潤至表皮層中，導致基底細胞週期增大。牛皮癬通常涉及指甲，其常常展現凹坑、指甲分離、增厚及脫色。牛皮癬通常伴隨著其他發炎性失調症，例如關節炎(包括類風濕性關節炎)、發炎性腸病(IBD)及克隆氏病。大約三分之一患有

牛皮癬之個體亦具有牛皮癬性關節炎(PsA)，其如上文所述，會造成僵硬、關節腫脹、疼痛及動作範圍減小(Greaves等人, (1995) *N. Eng. J. Med.* 332:581)。

牛皮癬之證據最常見於軀幹、肘部、膝部、頭皮、皮膚褶皺處或手指甲上，但其可影響皮膚之任何或所有部分。正常情況下，新皮膚細胞自下層發展至表面需花費約一個月時間。在牛皮癬中，此過程只花費數天，導致死亡皮膚細胞堆積及形成厚鱗片。牛皮癬之症狀包括：皮膚斑點，其為乾燥或發紅且以銀色鱗片覆蓋的凸起之皮膚斑點，伴隨著發紅邊緣，其可龜裂且變得疼痛，及其通常位於肘部、膝部、軀幹、頭皮及雙手上；皮膚病灶，包括膿胞、皮膚龜裂及皮膚發紅；關節疼痛或痠痛，其可能與關節炎有關聯，例如牛皮癬性關節炎。

關於牛皮癬之治療，通常包括外用皮質類固醇、維生素D類似物、及外用或口服類視黃素，或其組合。於一實施例中，本發明之TNF α 抑制劑係組合此等常用治療或於此等常用治療之一存在下投予。亦可與本發明TNF α 抑制劑組合以治療牛皮癬之其他治療劑更詳細描述於部分IV中。

牛皮癬之診斷通常以皮膚外觀為基礎。此外，可能需要進行皮膚活組織檢查或皮膚斑點之刮削與培養，以排除其他皮膚病症。若關節疼痛存在且持續，則可使用X射線檢查牛皮癬性關節炎。

個體中牛皮癬之改善可藉由個體之牛皮癬面積與嚴重性指數評分(PASI)進行監測。用於測定PASI之方法已描述於Fredriksson及Pettersson, (1978) *Dermatologica* 157:238；及Marks等人, (1989) *Arch Dermatol* 125:235中。簡言之，該指數係基於對包括頭部、上肢端、軀幹及下肢端之四個解剖學位置關於紅斑、硬結及脫屑之評估，使用5點等級(0=無症狀；1=輕微；2=中等；3=顯著；4=極顯著)。基於既

定解剖學部位中之損傷程度，賦予受侵襲面積某一數值(0=0；1=<10%；2=10-29%；3=30-49%；4=50-69%；5=70-89%；6=90-100%)。隨後計算PASI評分，其中PASI評分之可能範圍為0.0至72.0，其中最高評分代表最嚴重程度之完全紅膚症。

於本發明之一實施例中，TNF α 抑制劑係以多重可變劑量治療用於牛皮癬，包括慢性斑塊牛皮癬、點狀牛皮癬、反轉型牛皮癬、膿胞型牛皮癬、尋常天疱瘡、紅皮症型牛皮癬、與發炎性腸病(IBD)有關之牛皮癬，及與類風濕性關節炎(RA)有關之牛皮癬。於另一實施例中，TNF α 抑制劑(諸如D2E7)係用於治療具有牛皮癬與PsA之個體。包括於本發明治療方法中之特定牛皮癬類型詳細描述於下文：

a. 慢性斑塊牛皮癬

腫瘤壞死因子涉及慢性斑塊牛皮癬之病理生理學(Asadullah等人, (1999) *Br J Dermatol.* 141:94)。慢性斑塊牛皮癬(亦被稱為尋常型牛皮癬)為牛皮癬之最常見形式。慢性斑塊牛皮癬之特徵為皮膚之凸起發紅斑點，範圍自硬幣大小至遠遠較大尺寸。在慢性斑塊牛皮癬中，此斑塊可為單一或多重，其大小可自數毫米至數公分之間變化。斑塊通常為紅色，具有鱗狀表面，且當輕微刮搔時會反射光線，產生“銀色”效果。來自慢性斑塊牛皮癬之病灶(其經常為對稱的)發生於整個身體，但更偏愛伸肌表面，包括膝部、肘部、腰骶區域、頭皮及指甲。有時慢性斑塊牛皮癬可發生於陰莖、女陰及彎曲處，但通常不存在起鱗。患有慢性斑塊牛皮癬之患者之診斷通常以上述臨床特徵為基礎。特定言之，在慢性斑塊牛皮癬中之病灶之分佈、顏色及典型銀色起鱗為慢性斑塊牛皮癬之特徵。

b. 點狀牛皮癬

點狀牛皮癬係指具有特徵性水滴形鱗狀斑塊之牛皮癬形式。點狀牛皮癬之激化通常係在感染之後，最值得注意的是鏈球菌咽喉感

染。點狀牛皮癬之診斷通常係基於皮膚外觀及通常存在近來喉嚨痛病史之事實。

c. 反轉型牛皮癬

反轉型牛皮癬為牛皮癬之一種形式，其中患者具有平滑且通常潮濕的發紅並發炎之皮膚區域，其不同於與斑塊牛皮癬有關之起鱗。反轉型牛皮癬亦稱為擦爛牛皮癬或撓曲牛皮癬。反轉型牛皮癬主要發生在腋窩、腹股溝、乳房下方，及生殖器與臀部附近之其他皮膚褶皺處，且由於呈現位置之故，摩擦與出汗可刺激受侵襲區域。

d. 膿胞型牛皮癬

膿胞型牛皮癬亦稱為手掌足掌牛皮癬，其為會造成膿充填水胞之牛皮癬形式，其大小與位置會變化，但通常發生在雙手與雙腳上。水胞可為局部的或擴散於較大身體區域上。膿胞型牛皮癬可為觸痛且疼痛的，可能會造成發熱。

e. 其他牛皮癬性失調症

可以本發明之TNF α 抗體治療之其他牛皮癬性失調症實例包括紅皮症型牛皮癬、尋常型牛皮癬、與IBD有關之牛皮癬，及與關節炎(包括類風濕性關節炎)有關之牛皮癬。

2. 尋常天疱瘡

尋常天疱瘡為嚴重的自體免疫系統皮膚疾病，其通常會影響口腔黏膜與皮膚。尋常天疱瘡之發病機制被認為是自體免疫過程，其經引導於皮膚與口腔黏膜橋粒上。因而，細胞不會彼此黏連。該失調症表現為經流體填充之易破裂之大水胞，且具有獨特的組織學外觀。消炎劑為此疾病之唯一有效療法，該疾病具有高死亡率。在患有尋常天疱瘡之患者中出現的併發症為難治性疼痛、干擾營養與流體損失，及感染。

3. 異位性皮炎/濕疹

異位性皮炎(亦稱為濕疹)為藉由鱗狀與癢斑分類之慢性皮膚病症。具有濕疹之人們通常具有過敏性病狀家族病史，如哮喘、乾草熱或濕疹。異位性皮炎為過敏性反應(類似於過敏症)，其發生於皮膚上，會造成慢性發炎。此發炎會造成皮膚變得很癢且為鱗狀。慢性刺激與抓癢可造成皮膚變厚，且變成皮革狀紋理。曝露至環境刺激物可使症狀惡化，例如可為皮膚乾燥，曝露至水、溫度改變及壓力。

具有異位性皮炎之個體可藉由某些症狀鑑別，其通常包括強烈搔癢、具有徐滲與結痂之水皰、水皰附近之皮膚發紅或發炎、皮疹、乾燥、皮革狀皮膚區域、因抓癢造成之皮膚粗糙區域及耳部流膿/流血。

4. 肉狀瘤病

肉狀瘤病為其中肉芽腫發炎發生於淋巴結、肺臟、肝臟、眼睛、皮膚及/或其他組織中之疾病。肉狀瘤病包括皮肉狀瘤病(皮膚之肉狀瘤病)與結狀肉狀瘤病(淋巴結之肉狀瘤病)。患有肉狀瘤病之患者可藉由一些症狀鑑別，其通常包括全身不舒服、不適或生病感覺；發熱；皮膚病灶。

5. 結節性紅斑

結節性紅斑係指發炎性失調症，其特徵為觸痛，於皮膚下方之紅色結節，通常在腿部前面下方上。與結節性紅斑有關之病灶通常以平坦但牢固之發熱發紅疼痛腫塊(直徑大約一寸)開始。在數天內，病灶可能變成略帶紫色，隨後歷經數週褪色成褐色平坦斑點。

於一些情況中，結節性紅斑可能與感染有關，包括鏈球菌屬、球黴菌病、結核病、B型肝炎、梅毒、貓抓疾病、土勒病(tularemia)、耶氏菌屬、細螺旋體病(leptospirosis)、鸚鵡病(psittacosis)、組織漿菌病、單核球增多症(EBV)。在其他情況中，結節性紅斑可能與對於某些藥物之敏感性有關，包括口服避孕藥、青黴

素、磺醯胺類、砒類、巴比妥酸鹽、乙內醯脲、非那西汀(phenacetin)、水楊酸鹽、碘化物及助孕素(progesterin)。結節性紅斑通常與其他失調症有關，包括白血病、肉狀瘤病、風濕熱及潰瘍性結腸炎。

結節性紅斑之症狀本身通常存在於脛部上，但病灶亦可發生在身體之其他區域上，包括臀部、小腿、踝部、大腿及上肢端。在具有結節性紅斑之個體中之其他症狀可包括發熱與不舒服。

6. 化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎係指於腹股溝中且有時在手臂下方及乳房下方產生腫脹、疼痛、發炎病灶或腫塊之皮膚病症。化膿性汗腺炎係發生於泌離腺出口變得被汗水阻塞或由於不完全腺發育而不能夠正常排汗時。截留於腺中之分泌物迫使汗水與細菌進入周圍組織中，造成皮下硬結、發炎及感染。化膿性汗腺炎侷限於含有泌離腺之身體區域。此等區域為腋部、乳暈、腹股溝、會陰、肛周圍及臍周圍區域。

7. 扁平苔蘚

腫瘤壞死因子涉及扁平苔蘚之病理生理學(Sklavounou等人, (2000) *J Oral Pathol Med.* 29:370)。扁平苔蘚係指皮膚與黏膜之失調症，造成發炎、搔癢及獨特皮膚病灶。扁平苔蘚可與C型肝炎或某些藥物有關。

8. 斯威特氏症候群

發炎性細胞激素(包括腫瘤壞死因子)與斯威特氏症候群之病理生理學有關(Reuss-Borst等人, (1993) *Br J Haematol.* 84:356)。斯威特氏症候群由R.D.Sweet在1964年描述，其特徵為發熱、白血球增多及皮膚出疹之突然發作。此出疹包括觸痛、紅斑、良好分界之丘疹及斑點，其在微觀上顯示濃密的嗜中性白血球浸潤。病灶可出現在任何位置，但偏愛上半身，包括臉部。個別病灶通常描述為假水泡或假膿

胞，但可為顯著膿胞、大水胞或潰瘍。在患有斯威特氏症候群之患者中亦已常常報導涉及口腔與眼睛(結膜炎或上鞏膜炎)。白血病亦與斯威特氏症候群有關。

9. 白斑病

白斑病係指一種皮膚病狀，其中有色素自皮膚區域損失，而造成具有正常皮膚紋理之不規則白色斑點。白斑病之病灶特徵以平坦的脫色區域呈現。病灶之邊緣清晰地界定，但不規則。具有白斑病之個體中之通常受侵襲區域包括臉部、肘部與膝部、雙手與雙腳，及生殖器。

10. 硬皮病

腫瘤壞死因子涉及硬皮病之病理生理學(Tutuncu等人, (2002) *Clin Exp Rheumatol.* 20(6增刊28):S146；Mackiewicz等人, (2003) *Clin Exp Rheumatol.* 21:41；Murota等人(2003)*ArthritisRheum.* 48:1117)。硬皮病係指彌漫性結締組織疾病，其特徵為皮膚、血管、骨骼肌肉及內部器官之變化。硬皮病亦稱為CREST症候群或進行性全身性硬化，且通常侵襲年齡在30至50歲之間的人們。女性比男性更常受侵襲。

硬皮病之病因為未知的。該疾病可產生局部或全身症狀。該疾病之過程與嚴重性在受感染處廣泛地改變。過量膠原蛋白沈積物在皮膚及其他器官中產生症狀。對皮膚及受侵襲器官中之小血管之損傷亦會發生。在皮膚中，可發生潰瘍、鈣化作用及色素沈著之改變。全身性特徵可包括纖維化，及心臟、肺臟、腎臟及胃腸道之變性。

患有硬皮病之患者展現某些臨床特徵，包括手指與腳趾回應熱與冷而出現之變白、變藍或變紅(雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon))；手指與關節之疼痛、僵硬及腫脹；皮膚增厚及雙手與前臂發亮；食管逆流或心口灼熱；吞咽困難；及呼吸短促。用於診斷硬皮病之其他臨床症狀包括紅血球沈降速率(ESR)升高、類風濕因子

(RF)升高、陽性抗核抗體測試、顯示蛋白質與微觀血液之尿分析法、可顯示纖維化之胸部X射線，及顯示限制性肺病之肺功能研究。

11. 指甲病症

指甲病症包括指甲之任何異常。於本文中使用的術語“指甲病症”或“指甲疾病”係指指甲或趾甲變成異常顏色、形狀、紋理或厚度之病狀。特定指甲病症包括(但不限於)凹坑、凹甲(koilonychia)、博氏線(Beau's lines)、匙狀甲(spoon nails)、甲剝離(onycholysis)、黃甲(yellow nails)、翼狀贅肉(ptyerygium)(見於扁平苔蘚中)，及白甲病(leukonychia)。凹坑之特徵為指甲表面上存在小凹陷。隆起或線性升高可沿著指甲發展，以“縱向”或“橫向”方向發生。博氏線為“橫向地”(橫向)出現於指甲中之線性凹陷。白甲病描述指甲上之白色條痕或斑點。凹甲為手指甲之形狀異常，其中指甲具有凸起之背脊，且為薄與凹的。凹甲通常與鐵缺乏有關。

可以本發明之TNF α 抗體治療之指甲病症亦包括牛皮癬性指甲。牛皮癬性指甲包括可歸因於牛皮癬之指甲變化。於一些情況中，牛皮癬可僅發生於指甲中，而在身體之別處皆無。牛皮癬性指甲變化涵蓋範圍自輕度至重度，一般反映指甲板、指甲基質(亦即指甲自其生長之組織)、指甲床(亦即指甲下方之組織)及在指甲基底處之皮膚中的牛皮癬涉及程度。膿疱型牛皮癬對指甲床之傷害可造成指甲損失。牛皮癬中之指甲變化分成數個一般類別，其可單獨出現或全部一起出現。在牛皮癬性指甲之一種類別中，指甲板深深凹陷，可能係由於牛皮癬所造成之指甲生長缺陷所致。在另一類別中，指甲具有黃色至黃粉紅色褪色，可能係由於牛皮癬涉及到指甲床。牛皮癬性指甲之第三種亞型的特徵為白色區域，其出現在指甲板下方。白色區域實際上為氣泡標記點，其中指甲板正變得與指甲床脫離。亦可以有發紅皮膚環繞指甲。第四類別係顯現為微黃色斑點中之指甲板碎裂，亦即爪甲營養不

良，其可能係由於牛皮癬涉及到指甲基質所致。第五類別之特徵為指甲喪失其整體性，此係由於牛皮癬涉及到指甲基質與指甲床所致。

本發明之多重可變劑量治療方法亦可用於治療通常與扁平苔蘚有關之指甲病症。具有扁平苔蘚之個體中之指甲通常顯示指甲板變薄與表面粗糙，具有縱向隆起或翼狀贅肉。

本發明之多重可變劑量治療方法可用於治療諸如本文中所述之指甲病症。指甲病症通常與皮膚病症有關。於一實施例中，本發明包括一種使用TNF α 抗體治療指甲病症之多重可變劑量方法。於另一實施例中，指甲病症與另一種失調症有關，包括皮膚病症，諸如牛皮癬。於另一實施例中，與指甲病症有關之失調症為關節炎，包括牛皮癬性關節炎。

12. 其他皮膚與指甲病症

本發明之多重可變劑量治療方法可用以治療其他皮膚與指甲病症，諸如慢性光化皮膚炎、大疱型類天疱瘡及斑形脫髮。慢性光化皮膚炎(CAD)亦稱為光敏性皮膚炎/光化網狀症候群(PD/AR)。CAD為皮膚變得發炎、尤其在曝露至陽光或人造光之區域中發炎的病狀。通常，CAD患者對於與其皮膚接觸之某些物質，尤其是各種花卉、樹木、香水、防曬劑及橡膠化合物，具有過敏反應。大疱型類天疱瘡係指特徵為在軀幹與肢端上形成大水疱之皮膚病症。斑形脫髮係指特徵為頭皮或鬚中全禿之圓斑的毛髮減少。

O. 血管炎

TNF α 涉及多種血管炎之病理生理學(參見例如Deguchi等人，(1989) Lancet. 2:745)。於一實施例中，本發明提供一種在患有其中TNF α 活性為有害之血管炎之個體中抑制TNF α 活性的多重可變劑量方法。

於本文中可互換使用之術語“血管炎”或“血管炎症”係指一組特徵

為血管發炎之失調症。所有大小之血管均可受侵襲，範圍包括身體中之最大血管(主動脈)至皮膚中之最小血管(毛細管)。受侵襲血管之大小根據特定類型之血管炎而變化。於本文中使用的術語“其中TNF α 活性為有害之血管炎”意欲包括其中在患有失調症之個體中TNF α 之存在已顯示為或疑似為造成該失調症之病理生理學或促進該失調症惡化之因素的血管炎。該等失調症可例如藉由TNF α 在患有該失調症之個體之生物流體中的濃度增加(例如TNF α 在個體之血清、血漿、滑液等中之濃度增加)而証實，其可例如使用如上所述之抗TNF α 抗體來偵測。

存在許多其中TNF α 活性為有害之血管炎之實例，包括白塞氏病。本發明之抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑用於特定血管炎之本發明多重可變劑量治療之用途，進一步討論於下文。在某些實施例中，本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑係與如下文所述之另一治療劑組合投予個體。

本發明之多重可變劑量療法可用於治療其中TNF α 活性為有害之血管炎，其中預期TNF α 活性之抑制會緩和血管炎之症狀及/或進展，或預防血管炎。患有血管炎或處於發展血管炎風險下之個體可經由臨床症狀及測試鑑別。舉例而言，具有血管炎之個體通常在嗜中性白血球之細胞質中產生對某些蛋白質之抗體，抗嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)。因此，於一些情況中，血管炎可藉由量測ANCA存在之測試(例如ELISA)証實。

血管炎及其後果可為疾病之單獨表像，或其可為另一種原發性疾病之繼發成分。血管炎可侷限於單一器官，或其可同時侵襲數種器官，且依症候群而定，所有大小之動脈與靜脈均可受侵襲。血管炎可侵襲身體中之任何器官。

在血管炎中，血管腔通常受損傷，其與所涉及血管所供給之組織的缺血有關。可由此過程造成之失調症的寬廣範圍係由於任何類

型、大小及位置之血管(例如動脈、靜脈、小動脈、小靜脈、毛細管)均可能涉及。血管炎一般根據受侵襲血管之大小分類，如下文所述。應注意的是，一些小血管與大血管血管炎可涉及中等大小之動脈；但大血管與中等大小之血管的血管炎不會涉及小於動脈之血管。大血管疾病包括(但不限於)巨細胞動脈炎，亦稱為顛動脈炎或顛動脈炎、風濕性多肌痛、及高安氏病(Takayasu's disease)或動脈炎(其亦稱為主動脈弓症候群)、年輕女性動脈炎及無脈病(Pulseless disease)。中等血管疾病包括(但不限於)典型結節性多動脈炎與川崎氏病(Kawasaki's disease)，亦稱為黏膜與皮膚淋巴結症候群。小血管疾病之非限制性實例為白塞氏症候群(Behcet's Syndrome)、韋格納氏肉芽腫(Wegner's granulomatosis)、顯微性多血管炎，過敏性血管炎(亦稱為皮膚血管炎)、小血管血管炎、亨諾-絲奇恩賴紫癍(Henoch-Schonlein purpura)、過敏性肉芽腫與血管炎(亦稱為徹奇-斯全司症候群(Churg Strauss syndrome))。其他血管炎包括(但不限於)分離之中樞神經系統血管炎及血栓閉塞性血管炎(亦稱為柏格氏病(Buerger's disease))。典型結節性多動脈炎(PAN)、顯微性PAN及過敏性肉芽腫亦通常群集在一起，且稱為全身性壞死性血管炎。血管炎之進一步說明描述於下文：

1.大血管血管炎

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療具有大血管血管炎之個體。於本文中使用的術語“大血管”係指導向主要身體區域之主動脈與最大分支。大血管包括例如主動脈，及其分支與相應靜脈，例如鎖骨下動脈；頭臂動脈；共用頸動脈；無名靜脈；內部與外部頸靜脈；肺動脈與靜脈；腔靜脈；腎動脈與靜脈；股動脈與靜脈；及頸動脈。大血管血管炎之實例描述於下文。

a.巨細胞動脈炎(GCA)

腫瘤壞死因子涉及巨細胞動脈炎之病理生理學(Sneller (2002) *Cleve. Clin. J. Med.* 69:SII40 ; Schett等人, (2002) *Ann. Rheum. Dis.* 61:463)。巨細胞動脈炎(GCA)係指涉及血管、尤其是自頸部之外部頸動脈分支之大或中等動脈之發炎及損傷的血管炎。GCA亦稱為顱動脈炎或顱動脈炎，且為年長者中之最常見原發性血管炎。其幾乎只會侵襲年齡超過50歲之個體，但是，有40歲及更年輕患者之充分記載之病例。GCA通常侵襲顱外動脈。GCA可侵襲頸動脈之分支，包括顱動脈。GCA亦為全身性疾病，其可涉及多個位置中之動脈。

於組織病理學上，GCA為全動脈炎，其中發炎性單核細胞浸潤在血管壁內，伴隨著不斷形成郎罕氏型(Langhans type)巨細胞。存在血管內膜增生、肉芽腫發炎，及內部彈性層之斷裂。於器官中之病理學研究結果為與所涉及血管有關之局部缺血的結果。

患有GCA之患者展現某些臨床症狀，包括發熱、頭痛、貧血及高紅血球沈降速率(ESR)。GCA之其他典型適應症包括頷或舌跛、頭皮觸痛、全身症狀、蒼白視神經盤水腫(特別是“白堊白色”盤水腫)及視力障礙。診斷係藉由顱動脈活組織檢查確認。

b. 風濕性多肌痛

腫瘤壞死因子涉及風濕性多肌痛之病理生理學(Straub等人, (2002) *Rheumatology* (Oxford) 41:423 ; Uddhammar等人, (1998) *Br. J. Rheumatol.* 37:766)。風濕性多肌痛係指涉及中度至重度肌肉疼痛及頸部、肩部及髖部僵硬(最顯著是在早晨)之風濕性失調症。亦已在患有風濕性多肌痛之患者之大部分循環單核細胞中偵測出IL-6與IL-1 β 表現。風濕性多肌痛可獨立地發生，或可與GCA共存或在GCA之前，GCA為血管炎症。

c. 高安氏動脈炎

腫瘤壞死因子涉及高安氏動脈炎之病理生理學(Kobayashi及

Numano, (2002) *Intern. Med.* 41:44 ; Fraga 及 Medina, (2002) *Curr. Rheumatol. Rep.* 4:30)。高安氏動脈炎係指特徵為主動脈及其主要分支發炎的血管炎。高安氏動脈炎(亦稱為主動脈弓症候群、年輕女性動脈炎及無脈病)會侵襲胸與腹主動脈及其主要分支或肺動脈。主動脈壁及其分支(例如頸動脈、無名及鎖骨下動脈)之纖維化增厚會導致由主動脈弓而出現之血管腔尺寸減小。此病狀通常亦會侵襲腎動脈。

高安氏動脈炎主要侵襲通常年齡為20至40歲之年輕女性，特別是具有亞洲人血統者，且可表現為不舒服、關節痛及肢端跛行之逐漸發作。大部分患者已不對稱性地減少脈搏，通常伴隨著兩臂中之血壓差。可發生冠狀動脈及/或腎動脈狹窄。

高安氏動脈炎之臨床特徵可分成早期發炎性疾病之特徵與後期疾病之特徵。高安氏病之早期發炎性階段之臨床特徵為：不舒服、輕度發熱、體重減輕、肌痛、關節痛及多形紅斑。高安氏病後期階段之特徵為動脈之纖維化狹窄與血栓形成。主要造成之臨床特徵為缺血性現象，例如動脈脈搏微弱且不對稱、兩臂間之血壓不一致、視力障礙(例如暗點與半盲)、其他神經學特徵，包括眩暈與暈厥、半身輕癱或中風。該等臨床特徵係由於動脈狹窄與血栓形成所致之局部缺血所造成。

2. 中等血管疾病

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療具有中等血管血管炎之個體。術語“中等血管”用以指代此等血管為主要內臟動脈。中等血管之實例包括腸系膜動脈與靜脈、髂動脈與靜脈，及上頷動脈與靜脈。中等血管血管炎之實例描述於下文。

a. 結節性多動脈炎

腫瘤壞死因子涉及結節性多動脈炎之病理生理學(DiGirolamo等人, (1997) *J. Leukoc. Biol.* 61:667)。結節性多動脈炎或結節性動脈周

圍炎係指小型與中等大小的動脈由於受無賴免疫細胞攻擊而變得腫脹且受到損傷之血管炎，其為一種嚴重的血管疾病。結節性多動脈炎通常侵襲成人比侵襲兒童之頻率更高。其會損傷由受侵襲動脈所供給之組織，因其若無適當血液供應，則不會得到足夠氧與營養。

在患有結節性多動脈炎之患者中所展現之症狀一般係由於對受侵襲器官之損傷所造成，該等器官通常為皮膚、心臟、腎臟及神經系統。結節性多動脈炎之一般化症狀包括發熱、疲勞、虛弱、食慾喪失及體重減輕。肌肉痠痛(肌痛)與關節痠痛(關節痛)為常見的。具有結節性多動脈炎之個體之皮膚亦可顯示皮疹、腫脹、潰瘍及腫塊(結節性病灶)。

典型PAN(結節性多動脈炎)為小至中等肌動脈炎之全身性動脈炎，其中涉及腎臟與內臟動脈為常見的。在50%的PAN患者中腹部血管具有動脈瘤或閉塞。典型PAN並未涉及肺動脈，但可能涉及支氣管血管。肉芽腫、顯著嗜伊紅血球增多及過敏性素質並非該症候群之一部分。雖然可涉及任何器官系統，但最常見表像包括周邊神經病、多發性單神經炎、腸缺血、腎缺血、睪丸疼痛及網狀青斑。

b. 川崎氏病

腫瘤壞死因子涉及川崎氏病之病理生理學(Sundel (2002) *Curr. Rheumatol. Rep.* 4:474; Gedalia (2002) *Curr. Rheumatol. Rep.* 4:25)。雖然川崎氏病之病因為未知，但其與冠狀動脈之急性發炎有關，表明與此疾病有關之組織損傷可由諸如TNF α 之促炎劑介導。川崎氏病係指侵襲黏膜、淋巴結、血管襯裡及心臟之血管炎。川崎氏病亦通常稱為黏膜與皮膚淋巴結症候群、黏膜與皮膚淋巴結疾病及幼兒多動脈炎。罹患川崎氏病之個體會患上通常涉及冠狀動脈之血管炎，其可能導致心肌炎與心包炎。通常當急性發炎減退時，冠狀動脈可能發展動脈瘤、血栓形成，及導致心肌梗塞。

川崎氏病為與手掌與腳底中之水腫有關聯之發熱性全身性血管炎，伴隨著頸淋巴結腫大、裂唇及“莓狀舌”。雖然發炎反應見於全身之血管中，但最終器官損傷之最常見部位為冠狀動脈。川崎氏病主要侵襲5歲以下之兒童。最高發病率在日本，但正變得漸增地在西方被察覺，且目前為在美國兒童中後天心臟疾病之主要原因。川崎氏病之最嚴重併發症為冠狀動脈炎與動脈瘤形成，其發生於三分之一未經治療之患者中。

3.小血管疾病

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療具有小血管血管炎之個體。術語“小血管”係用於指代小動脈、小靜脈及毛細管。小動脈為僅含有1或2層平滑肌細胞且為毛細管網狀組織之末端並與其連續之動脈。小靜脈攜帶血液自毛細管網狀組織至靜脈，且毛細管連接小動脈與小靜脈。小血管血管炎之實例描述於下文。

a.白塞氏病

腫瘤壞死因子涉及白塞氏病之病理生理學(Sfikakis (2002) *Ann. Rheum. Dis.* 61:ii51-3；Dogan及Farah (2002) *Oftalmologia.* 52:23)。白塞氏病為涉及全身血管發炎之慢性失調症。白塞氏病亦可造成各種類型之皮膚損傷、關節炎、腸發炎及腦膜炎(腦部與脊髓細胞膜之發炎)。由於白塞氏病，具有該失調症之個體可在全身之組織與器官(包括胃腸道、中樞神經系統、血管系統、肺臟及腎臟)中具有發炎。白塞氏病在男性中比在女性中更常見三倍，且在東地中海與日本中較常見。

具有白塞氏病之個體可顯示以下臨床症狀，包括復發性口腔潰瘍(類似口壞疽潰爛)、復發性生殖器潰瘍及眼睛發炎。TNF α 、IL-8、IL-1、IL-6、INF- γ 及IL-12之血清含量在白塞氏病患者中升高，且此等因子之產生已顯示在白塞氏病患者之單核細胞中升高(參見例如

Inflammatory Disease of Blood Vessels (2001) Marcel Dekker, Inc., G.S. Hoffman及C.M. Weyand編, 第473頁)。

b. 韋格納氏肉芽腫

腫瘤壞死因子涉及韋格納氏肉芽腫之病理生理學(Marquez等人, (2003) *Curr. Rheumatol. Rep.* 5:128 ; Harman及Margo (1998) *Surv. Ophthalmol.* 42:458)。韋格納氏肉芽腫係指會造成上呼吸道(鼻子、竇、耳部)、肺臟及腎臟中之血管發炎之血管炎。韋格納氏肉芽腫亦稱為中線肉芽腫。韋格納氏肉芽腫包括涉及呼吸道之肉芽腫發炎, 及會侵襲小至中等大小血管之壞死性血管炎。具有韋格納氏肉芽腫之個體通常亦具有關節炎(關節發炎)。絲球體腎炎亦可存在於受侵襲個體中, 但實際上任何器官均可能涉及。

罹患韋格納氏肉芽腫之患者通常顯示以下臨床症狀, 包含復發性竇炎或鼻出血、黏膜潰瘍、中耳炎、咳嗽、咳血及呼吸困難。韋格納氏肉芽腫之最初症狀通常包括上呼吸道症狀、關節疼痛、虛弱及疲倦。

c. 徹奇-斯全司症候群

腫瘤壞死因子涉及徹奇-斯全司症候群之病理生理學(Gross (2002) *Curr. Opin. Rheumatol.* 14:11 ; Churg (2001) *Mod. Pathol.* 14:1284)。徹奇-斯全司症候群係指全身性血管炎, 且顯示哮喘與嗜伊紅血球增多之早期表像徵候。徹奇-斯全司症候群亦稱為過敏性肉芽腫與血管炎, 且發生於過敏性鼻炎、哮喘及嗜伊紅血球增多之環境中。竇炎與肺浸潤亦發生於徹奇-斯全司症候群中, 主要是侵襲肺臟與心臟。周邊神經病、冠狀動脈炎及胃腸涉及為常見的。

罹患徹奇-斯全司症候群之患者可根據由美國風濕病學院(American College of Rheumatology, ACR)所確立之準則進行診斷。此等準則意欲區別CSS與其他形式之血管炎。並非所有患者均滿足每

一項準則。事實上，有些可能僅具有2或3項準則，而其仍然歸類為徹奇-斯全司症候群。ACR選擇6種疾病特徵(準則)作為與其他血管炎最佳區別之徹奇-斯全司症候群。此等準則包括：1)哮喘；2)嗜伊紅血球增多[於差別WBC計數上>10%]；3)單神經病；4)於胸部X射線上之短暫肺浸潤；5)鼻旁竇異常；及6)含有具有血管外嗜伊紅血球之血管的活組織檢查。

P. 其他TNF α 相關失調症

於一實施例中，本發明提供一種用於治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其包含對個體投予誘導劑量之TNF α 抑制劑及後續治療劑量，以便治療該TNF α 相關失調症。其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症之實例進一步討論於下文。

1. 幼年型關節炎

腫瘤壞死因子涉及幼年型關節炎(包括幼年型類風濕性關節炎)之病理生理學(Grom等人, (1996) *Arthritis Rheum.* 39:1703; Mangge等人, (1995) *Arthritis Rheum.* 8:211)。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療幼年型類風濕性關節炎。

於本文中使用的術語“幼年型類風濕性關節炎”或“JRA”係指一種發生於16歲之前的慢性、發炎性疾病，其可造成關節或結締組織損傷。JRA亦稱為幼年型慢性多關節炎與斯蒂爾氏病(Still's disease)。

JRA會在16歲或16歲以下年齡的兒童中造成關節發炎與僵硬，持續6週以上。發炎會在關節中造成發紅、腫脹、溫熱及疼痛。任何關節均可受侵襲，且發炎可限制受侵襲關節之靈活性。JRA之一種類型亦可侵襲內部器官。

JRA通常根據所涉及關節之數目、症狀及由血液測試所發現之某些抗體之存在或不存在，而分成三種類型。此等分類有助於醫師判定疾病將如何進展，及內部器官或皮膚是否受侵襲。JRA之分類包括下

列：

a.少關節JRA，其中患者具有四個或四個以下關節受侵襲。少關節為JRA之最常見形式，且通常會侵襲大關節，諸如膝部。

b.多關節HRA，其中五個或五個以上關節受侵襲。最常涉及小關節，諸如雙手與雙腳中之小關節，但該疾病亦可侵襲大關節。

c.全身性JRA之特徵為關節腫脹、發熱、輕微皮疹，且亦可侵襲內部器官，諸如心臟、肝臟、脾臟及淋巴結。全身性JRA亦稱為斯蒂爾氏病。較小百分比之此等兒童會在許多關節中發展關節炎，且可具有重度關節炎，持續至成人期。

2. 子宮內膜異位

腫瘤壞死因子涉及子宮內膜異位之病理生理學，因具有子宮內膜異位之婦女中的TNF腹膜含量升高(Eisermann等人, (1988) *Fertil Steril* 50:573；Halme (1989) *Am J Obstet Gynecol* 161:1718；Mori等人, (1991) *Am J Reprod Immunol* 26:62；Taketani等人, (1992) *Am J Obstet Gynecol* 167:265；Overton等人, (1996) *Hum Reprod* 1996；11:380)。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療子宮內膜異位。於本文中使用的術語“子宮內膜異位”係指其中通常做為子宮內襯(子宮內膜)之組織在身體之其他區域中生長，而造成疼痛、不規則出血及通常為不孕之病狀。

3. 前列腺炎

腫瘤壞死因子涉及前列腺炎之病理生理學，因具有慢性前列腺炎與慢性骨盆疼痛之男性與對照組相比，其精液中具有顯著較高含量之TNF與IL-1(Alexander等人, (1998) *Urology* 52:744；Nadler等人, (2000) *J Urol* 164:214；Orhan等人, (2001) *Int J Urol* 8:495)。再者，於前列腺炎之大鼠模型中，與對照組相比，TNF含量亦增加(Asakawa等人, (2001) *Hinyokika Kyo* 47:459；Harris等人, (2000) *Prostate*

44:25)。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療前列腺炎。

於本文中使用的術語“前列腺炎”係指前列腺之發炎。前列腺炎亦稱為骨盆疼痛症候群。前列腺炎本身以多種形式顯現，包括非細菌性前列腺炎、細菌前列腺炎及急性前列腺炎。急性前列腺炎係指突然發展之前列腺發炎。急性前列腺炎通常因前列腺之細菌感染所造成。慢性前列腺炎為逐漸發展之前列腺發炎，持續較長時期，且通常具有微妙症狀。慢性前列腺炎亦通常因細菌感染所造成。

4. 脈絡膜新血管生成

腫瘤壞死因子涉及脈絡膜新血管生成之病理生理學。舉例而言，在以手術方式切除脈絡膜新血管細胞膜時，新血管陽性地沾染TNF與IL-1(Oh H等人, (1999) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1891)。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療脈絡膜新血管生成。於本文中使用的術語“脈絡膜新血管生成”係指新血管之生長，其係源自脈絡膜，經由Bruch細胞膜中之一個中斷，進入視網膜下色素上皮(下RPE)或視網膜下空間中。脈絡膜新血管生成(CNV)為在患有該病狀之患者中視力損失之一項主要原因。

5. 坐骨神經痛

腫瘤壞死因子涉及坐骨神經痛之病理生理學(Ozaktay等人, (2002) *Eur Spine J.* 11:467; Brisby等人, (2002) *Eur Spine J.* 11:62)。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療坐骨神經痛。於本文中使用的術語“坐骨神經痛”係指涉及因對於坐骨神經之損傷所造成的腿中動作及/或知覺受損的病狀。坐骨神經痛亦常稱為坐骨神經之神經病，及坐骨神經機能障礙。坐骨神經痛為周邊神經病之一種形式。其發生在對於位於腿背面中之坐骨神經有損傷時。坐骨神經控制膝部背面及腿部下方之肌肉，且對大腿背面、腿部下方之一部分及足底提供知覺。坐骨神經痛可指示另一種失調症，包括腰椎間盤突出、椎骨狹

窄、椎間盤退化疾病、缺血性脊椎滑脫症及梨狀肌症候群(piniformis syndrome)。

6. 休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)

腫瘤壞死因子涉及休格連氏症候群之病理生理學(Koski等人, (2001) *Clin Exp Rheumatol.* 19:131)。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療休格連氏症候群。於本文中使用的術語“休格連氏症候群”係指一種全身性發炎性失調症，其特徵為口乾、流淚減少及其他乾燥黏膜，且通常與自體免疫風濕性失調症(諸如類風濕性關節炎)有關。眼睛與嘴巴乾燥為此症候群之最常見症狀。該等症狀可單獨發生，或伴隨著與類風濕性關節炎或其他結締組織疾病有關之症狀。可存在伴隨之唾液腺腫大。其他器官可變得受侵襲。該症候群可與類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、多肌炎及其他疾病有關。

7. 葡萄膜炎

腫瘤壞死因子涉及葡萄膜炎之病理生理學(Wakefield及Lloyd, (1992) *Cytokine* 4:1；Woon等人, (1998) *Curr Eye Res.* 17:955)。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療葡萄膜炎。於本文中使用的術語“葡萄膜炎”係指葡萄膜發炎，葡萄膜為介於鞏膜與視網膜間之層，其包括虹膜、睫狀體及脈絡膜。葡萄膜炎亦常稱為虹膜炎、睫狀體平坦部炎(pars planitis)、脈絡膜炎、脈絡膜視網膜炎、前葡萄膜炎及後葡萄膜炎。葡萄膜炎之最常見形式為前葡萄膜炎，其涉及眼睛前方部分之發炎，其通常與虹膜分離。此病狀通常稱為虹膜炎。於一實施例中，術語葡萄膜炎係指葡萄膜之發炎，其不包括與自體免疫疾病有關之發炎，亦即不包括自體免疫葡萄膜炎。

8. 濕性黃斑變性

腫瘤壞死因子涉及濕性黃斑變性之病理生理學。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療濕性黃斑變性。於本文中使用的

術語“濕性黃斑變性”係指會侵襲黃斑(眼睛視網膜之中樞部分)且造成視力敏度降低及可能之中樞視力損失之失調症。患有濕性黃斑變性之患者在視網膜下方形成新血管，其會造成出血、腫脹及疤痕組織。

9. 骨質疏鬆症

腫瘤壞死因子涉及骨質疏鬆症之病理生理學(Tsutsumimoto等人, (1999) *J Bone Miner Res.* 14:1751)。骨質疏鬆症係用於指代特徵為骨骼密度漸進性損失與骨組織變薄之失調症。骨質疏鬆症發生於身體未能形成足夠新骨質時，或當過多舊骨質由身體再吸收時，或兩者。本發明之TNF α 抗體或其抗原結合片段可用於治療骨質疏鬆症。

10. 骨關節炎

腫瘤壞死因子涉及骨關節炎之病理生理學(Venn等人, (1993) *Arthritis Rheum.* 36:819 ; Westacott等人, (1994) *J Rheumatol.* 21:1710)。骨關節炎(OA)亦稱為肥厚性骨關節炎、骨關節病及退化性關節疾病。OA為骨骼關節之慢性退化性疾病，其會在所有年齡之成人中侵襲特定關節，通常為膝部、髖部、手關節及脊椎。OA之特徵為多種下列表像，包括關節軟骨之退化與變薄，且伴隨著發展“潰瘍”或坑口，骨贅形成，骨骼在邊緣處肥大，及滑液膜變化，以及受侵襲關節腫大。再者，骨關節炎伴隨著疼痛與僵硬，尤其在長期活動之後。本發明之抗體或其抗原結合片段可用於治療骨關節炎。骨關節炎之特徵性射線照相特徵包括關節空間變窄、軟骨下硬化、骨贅形成、軟骨下囊腫形成、鬆散骨性身體(或“關節小鼠”)。

用於治療骨關節炎之藥物包括多種非類固醇消炎藥(NSAID)。此外，包括希樂葆(Celebrex)、偉克適(Vioxx)及貝斯曲(Bextra)與依託考昔(Etoricoxib)之COX2抑制劑亦用於治療OA。直接注射至關節中之類固醇亦可用於減少發炎與疼痛。於本發明之一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與NSAID、COX2抑制劑及/或類固醇組合投予。

11. 其他

本發明之方法亦可用於治療其中TNF α 活性為有害之各種其他失調症。其中TNF α 活性與其病理生理學有關且因此其可使用本發明之抗體或抗體部分治療之其他疾病與失調症的實例包括發炎性骨病、骨骼再吸收疾病、凝血障礙、灼傷、再灌注損傷、癥痕瘤形成、疤痕組織形成、發熱、牙周病、肥胖症、放射毒性、年齡相關之惡病質、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、腦水腫、發炎性腦損傷、癌症、慢性疲勞症候群、皮膚炎，藥物反應(諸如史蒂芬-瓊森症候群(Stevens-Johnson syndrome)及雅里希-赫克斯海默反應(Jarisch-Herxheimer reaction))、脊髓中及/或脊髓周圍之水腫，家族性週期性發熱、費爾替氏症候群(Felty's syndrome)、纖維化、絲球體腎炎(例如鏈球菌感染後絲球體腎炎或IgA腎病)、假器鬆動、顯微性多血管炎、混合結締組織失調症、多發性骨髓瘤、癌症與惡病質、多重器官失調症、脊髓發育不良症候群、睪丸骨組織崩解，胰臟炎(包括急性、慢性及胰臟膿腫)、多肌炎、進行性腎衰竭、假痛風、壞疽性膿皮病、復發性多軟骨炎、風濕性心臟病、肉狀瘤病、硬化性膽管炎、中風、胸腹主動脈瘤修復(TAAA)、TNF受體相關之週期性症候群(TRAPS)、與黃熱病疫苗接種有關之症狀、與耳部有關之發炎性疾病、慢性耳部發炎、具有或未具有膽硬脂瘤之慢性中耳炎、兒科耳部發炎、肌炎、卵巢癌、結腸直腸癌、療法相關誘發之發炎性症候群(例如在IL-2投藥後之症候群)，及與再灌注損傷有關之失調症。

應瞭解，所有上文所提及之TNF α 相關失調症，在適當情況下均包括該疾病之成人與幼年形式兩者。亦應瞭解，所有上文所提及之失調症均包括該疾病之慢性與急性形式。此外，本發明之多重可變劑量方法可用於治療各上文所提及之單獨或彼此組合之TNF α 相關失調症，例如患有葡萄膜炎與狼瘡之個體。

IV.醫藥組合物與藥物投予

A.組合物與投藥

用於本發明之多重可變劑量方法中之抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑可併入適合投予個體之醫藥組合物中。通常，該醫藥組合物包含本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，及醫藥學上可接受之載劑。於本文中使用的“醫藥學上可接受之載劑”包括生理學上可相容之任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌劑與抗真菌劑、等滲與吸收延遲劑及其類似物。醫藥學上可接受載劑之實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝之鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物中之一或多者，以及其組合。在許多情況中，較佳在組合物中包括等滲劑，例如糖類、多元醇類，諸如甘露糖醇、山梨糖醇或氯化鈉。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含少量輔助物質，諸如濕潤或乳化劑、防腐劑或緩衝劑，其會提高抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之存放期或有效性。

供使用於本發明方法中之組合物可呈多種形式。其包括例如液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如可注射與可灌注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。較佳形式取決於預期投藥模式及治療應用。典型的較佳組合物呈可注射或可輸注溶液形式，諸如類似於用其他抗體或其他TNF α 抑制劑使人類被動免疫之組合物。較佳投藥模式為非經腸(例如靜脈內、皮下、腹膜內、肌內)。於一較佳實施例中，抗體或其他TNF α 抑制劑係藉由靜脈內輸注或注射投予。在另一較佳實施例中，抗體或其他TNF α 抑制劑係藉由肌內或皮下注射投予。

治療組合物在製造與儲存條件下通常應為無菌且穩定的。該組合物可調配成溶液、微乳液、分散液、脂質體或適於高藥物濃度之其他有序結構。無菌可注射溶液可藉由將所需量之活性化合物(亦即抗

體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑)與可能需要之上文所列舉成分之一或組合一起併入適當溶劑中，接著過濾滅菌而製成。一般而言，分散液係藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自上文所列舉之所需其他成分之無菌媒劑中而製成。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，較佳製備方法為真空乾燥與冷凍乾燥，其自其先前無菌過濾之溶液得到活性成分加上任何其他所要成分之粉末。可例如藉由使用諸如卵磷脂之塗層、在分散液之情況中藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持溶液之適當流動性。可藉由在組合物中包括延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)而產生可注射組合物之延長吸收。

亦可將補充性活性化合物併入組合物中。在某些實施例中，將使用於本發明方法中之抗體或抗體部分與一或多種其他治療劑共同調配及/或共同投予。舉例而言，本發明之抗hTNF α 抗體或抗體部分可與以下共同調配及/或共同投予：一或多種DMARD或一或多種NSAID或一或多種結合其他標靶之其他抗體(例如結合其他細胞激素或結合細胞表面分子之抗體)、一或多種細胞激素、可溶性TNF α 受體(參見例如PCT公開案第WO 94/06476號)及/或一或多種抑制hTNF α 產生或活性之化學劑(諸如亞環己烷基衍生物，如PCT公開案第WO 93/19751號中所述)或其任何組合。再者，可將本發明之一或多種抗體與兩種或兩種以上前述治療劑組合使用。該等組合療法宜利用較低劑量之所投予治療劑，因此避免與各種單一療法有關之可能副作用、併發症或低程度之患者回應。

於一實施例中，本發明包括醫藥組合物，其包含有效量之TNF α 抑制劑與醫藥學上可接受之載劑，其中有效量之TNF α 抑制劑可有效治療TNF α 相關失調症，包括例如克隆氏病。於一實施例中，使用於本發明方法中之抗體或抗體部分經併入醫藥調配物中，如

PCT/IB03/04502及美國專利申請案第10/222140號中所述，其係以引用的方式併入本文中。此調配物包括濃度為50毫克/毫升之抗體D2E7，其中一個預填充注射器含有40毫克供皮下注射之抗體。

本發明之抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑可藉由此項技術中已知之多種方法投予，但對許多治療應用而言，較佳投藥途徑/模式為皮下注射。於另一實施例中，投藥係經由靜脈內注射或輸注。正如熟習此項技術者所瞭解，投藥途徑及/或模式將視所要之結果而變化。在某些實施例中，活性化合物可與將保護化合物免於快速釋放之載劑一起製備，諸如受控釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微囊封傳遞系統。可使用生物可降解之生物相容性聚合物，諸如乙烯-乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。許多製備該等調配物之方法已取得專利權或對熟習此項技術者為一般已知的。參見例如*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson編, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

本發明之TNF α 抗體亦可以蛋白質晶體調配物之形式投予，其包括蛋白質晶體囊封於聚合物載劑中以形成經塗覆粒子之組合。蛋白質晶體調配物之經塗覆粒子可具有球體形態學，且為直徑至多500微米之微球體，或其可具有某種其他形態且為微粒。提高之蛋白質晶體濃度允許本發明之抗體以皮下方式傳遞。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係經由蛋白質傳遞系統傳遞，其中將一或多種蛋白質晶體調配物或組合物投予具有TNF α 相關失調症之個體。完整抗體晶體或抗體片段晶體之穩定化調配物之組合物與製備方法亦描述於WO 02/072636中，其係以引用的方式併入本文中。於一實施例中，使用本發明之多重可變劑量方法，將包含PCT/IB03/04502與美國申請案第10/222140號(以引用的方式併入本文中)中所述之結晶化抗體片段的調配物用以治療TNF α 相關失調症。

在某些實施例中，本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑可經口投予，例如使用惰性稀釋劑或可同化之可食用載劑。亦可將化合物(及其他成分，若需要)密封在硬或軟殼明膠膠囊中，壓製成錠劑，或直接併入個體之膳食中。對於口服治療投藥，可將化合物與賦形劑一起併入，且以可攝取錠劑、口腔錠、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、扁片及其類似形式使用。為藉由非經腸投藥以外之方式投予本發明化合物，可能必須以一種物質塗覆該化合物，或與該化合物共同投藥，以防止其失活。

本發明之醫藥組合物可包括“治療有效量”或“預防有效量”之本發明抗體或抗體部分。“治療有效量”係指在達成所要治療結果所必須之劑量及時段下有效之量。抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之治療有效量可根據諸如以下因素而變化：個體之疾病狀態、年齡、性別及體重，以及抗體、抗體部分、其他TNF α 抑制劑在個體中引起所要反應之能力。治療有效量亦為抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之治療有利作用超過其任何毒性或有害作用的量。“預防有效量”係指在達成所要預防結果所必須之劑量及時段下有效之量。通常，由於預防劑量係在疾病之前或在其較早期使用於個體，故預防有效量將低於治療有效量。

可調整劑量療法，以提供最佳所要反應(例如治療或預防反應)。舉例而言，可投予單一大丸劑，可隨著時間投予數個分次劑量，或劑量可按治療狀況之危急性所指示而成比例地降低或增加。為了易於投藥與劑量均勻性，尤其有利的是調配呈劑量單位形式之非經腸組合物。於本文中使用的劑量單位形式係指適合作為待治療哺乳動物個體之單一劑量的物理離散單元；各單元含有經計算以產生所要治療效果之預定量之活性化合物與所需之醫藥載劑。本發明劑量單位形式之規格係由以下因素指示且直接決定：(a)活性化合物之獨特特徵及欲達

成之特定治療或預防效果，與(b)於混配此種活性化合物之技術中對於治療個體敏感性之固有限制。

本發明抗體或抗體部分之治療或預防有效量之例示性、非限制性範圍為10至180毫克，更佳為20至160毫克，且最佳為約80毫克。於一實施例中，供使用於本發明方法中之抗體或其部分之治療有效量為40毫克。於另一實施例中，供使用於本發明方法中之抗體或其部分之治療有效量為80毫克。於另一實施例中，供使用於本發明方法中之抗體或其部分之治療有效量為160毫克。上述劑量之中間範圍，例如約78.5至81.5，亦意欲為本發明之一部分。舉例而言，意欲包括使用任何上述數值之組合作為上限及/或下限的數值範圍。

本發明提供一種治療其中TNF α 活性為有害之失調症之多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑，諸如人類抗體，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量，及接著在治療期內對該個體投予治療劑量之人類抗體，以致發生治療。

本發明之多重可變劑量治療方法包含在誘導期內投予治療劑，接著在治療期間投予較低量之治療劑。一旦達到治療劑之臨限含量，誘導期即完成。誘導期可包括單一誘導劑量或多重誘導劑量，其中使用相同或不同量之治療劑。於誘導期間可投予一個以上誘導劑量，其中任何預定量之時間間隔可存在於誘導劑量之間，包括例如間隔一小時、間隔一天、間隔一週、間隔兩週等。用以達到TNF α 抑制劑臨限含量之本發明誘導期治療之實例包括(但不限於)下列療法：160毫克劑量，接著為80毫克劑量；至少一個劑量之160毫克劑量；至少一個劑量之80毫克劑量；至少兩個劑量之80毫克劑量；及兩個80毫克誘導劑量，其間隔一週。

一旦達到預定治療效果即達到臨限含量。舉例而言，用於治療

克隆氏病之TNF α 抑制劑之臨限含量，可藉由監測個體在治療之誘導期中關於其CDAI指數之降低而測得。在另一實例中，用於治療牛皮癬之TNF α 抑制劑之臨限含量，可藉由牛皮癬斑塊之減少、患者之牛皮癬面積嚴重性指數(PASI)評分之改善，或經改良之醫師總體評估(PGA)評分而測得。

一旦達到臨限含量，即開始治療期。至少一個治療劑量係在治療期間投予。可在治療期間投予一個以上治療劑量，其中任何預定量之時間間隔可存在於誘導劑量之間，包括例如間隔一小時、間隔一天、間隔一週、間隔兩週等。於一實施例中，治療期包含投予40毫克之TNF α 抑制劑。

本文中所述之多重可變劑量方法係基於包括投予至少兩個不同劑量之TNF α 抑制劑的治療療法。誘導劑量可為大於治療劑量之任何多重數目。舉例而言，誘導劑量可兩倍大於治療劑量。於本發明之一實施例中，誘導劑量為160毫克，而治療劑量為80毫克。於另一實施例中，誘導劑量為80毫克，而治療劑量為40毫克。

應注意，劑量值可隨著欲減輕病狀之類型與嚴重性而變化。應進一步瞭解，對任何特定個體而言，特定劑量療法應根據個別需求及投予組合物或監督組合物投予之人員的專業判斷，隨著時間作調整，且本文所提出之劑量範圍僅為例示性，並不意欲限制所主張組合物之範圍或實務。

本發明亦關於投予本發明多重可變劑量療法之經包裝醫藥組合物或套組。於本發明之一實施例中，套組包含TNF α 抑制劑，諸如抗體，及根據供治療之多重可變劑量方法之投藥說明書。於一實施例中，本發明之套組包含誘導劑量及/或治療劑量，供治療其中TNF α 活性為有害之特定失調症。套組亦可包括關於投予誘導及/或治療劑量之說明書。該等說明書可描述如何(例如以皮下方式)及何時(例如在第

0週與第2週)將不同劑量之TNF α 抑制劑投予個體以供治療。說明書亦可描述在多重可變劑量治療之誘導與治療期間TNF α 抑制劑之投藥。

欲用於本發明方法中之套組可包括個別劑量之TNF α 抑制劑，其可部分、整體或彼此組合使用，以達成多重可變劑量療法。舉例而言，套組可包括多個含有TNF α 抗體D2E7之預填充注射器，其中各注射器含有40毫克劑量之TNF α 抑制劑。於一實施例中，多重可變劑量療法包括投予160毫克誘導劑量之D2E7，接著於誘導劑量投藥後至少兩週，後續投予80毫克劑量之D2E7，以治療克隆氏病。在此種情況中，說明書將描述D2E7之四個注射器之投藥，以提供誘導劑量，接著於至少兩週後，投予D2E7之兩個注射器。用於治療克隆氏病之本發明套組亦可包括一或多個劑量之甲胺喋呤，與D2E7組合投予。

於另一實例中，本發明之套組可包括供牛皮癬之多重可變劑量治療用的D2E7之劑量。於一實施例中，套組可含有至少一個誘導劑量80毫克之D2E7，與至少一個維持劑量40毫克之D2E7。用於治療牛皮癬之D2E7之投藥說明書可包括例如關於投予一個80毫克劑量、一週後投予第二個80毫克劑量、及一週後投予40毫克劑量且隨後每隔一週投予之指示。在另一實例中，說明書可包括關於單一80毫克劑量之D2E7、接著為一週後之40毫克治療劑量且隨後每隔一週之指示。

本發明之另一態樣係關於以下套組，其含有包含抗TNF α 抗體與醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，及一或多種各包含可用於治療TNF α 相關失調症之藥物與醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。或者，該套組包含單一醫藥組合物，其包含抗TNF α 抗體、一或多種可用於治療TNF α 相關失調症之藥物，及醫藥學上可接受之載劑。套組含有關於投予治療TNF α 相關失調症之醫藥組合物之說明書，在該TNF α 相關失調症中投予抗TNF α 抗體為有益的，諸如克隆氏病或牛皮癬。

包裝或套組或者可含有TNF α 抑制劑，且其可在包裝內或經由隨附資訊關於本文中所述失調症之使用或治療促銷使用。經包裝之醫藥或套組可進一步包括第二藥劑(如本文中所述)，其與關於使用第二藥劑與第一藥劑(如本文中所述)之說明書一起包裝或共同促銷。

於一實施例中，本發明亦提供治療其中TNF α 活性為有害之失調症之單一劑量方法，其包含對有需要之個體投予單一劑量之TNF α 抑制劑，諸如人類抗體。於一實施例中，TNF α 抑制劑為抗TNF α 抗體D2E7。TNF α 抑制劑之單一劑量可為任何治療或預防有效量。於一實施例中，個體經投予20毫克、40毫克或80毫克單一劑量之D2E7。單一劑量可經由任何途徑投予，包括例如皮下投藥。

B. 其他治療劑

本發明係關於醫藥組合物，及其關於使用多重可變劑量療法治療TNF α 相關失調症之使用方法。該等醫藥組合物包含預防或抑制TNF α 相關失調症之第一藥劑。醫藥組合物及使用方法亦可包含第二藥劑，其為活性醫藥成分；亦即，第二藥劑具治療性，且其功能超過不活性成分，諸如醫藥載劑、防腐劑、稀釋劑或緩衝劑。第二藥劑可用於治療或預防TNF α 相關失調症。第二藥劑可減少或治療至少一種與目標疾病有關之症狀。第一藥劑與第二藥劑可藉由類似或不相關之作用機制發揮其生物作用；或第一藥劑與第二藥劑之任一者或兩者可藉由多重作用機制發揮其生物作用。醫藥組合物亦可包含第三化合物，或甚至更多，其中第三(及第四等)化合物具有與第二藥劑相同之特徵。

應瞭解，本文中所述之醫藥組合物對於各所述實施例，可具有在相同醫藥學上可接受之載劑中或在不同醫藥學上可接受之載劑中的第一藥劑與第二藥劑、第三藥劑或其他藥劑。應進一步瞭解，第一藥劑、第二藥劑、第三藥劑及另一藥劑可在所述實施例內同時或相繼投

予。或者，第一藥劑與第二藥劑可同時投予，而第三藥劑或另一藥劑可在最初兩種藥劑之前或之後投予。

在本文中所述方法與醫藥組合物內所使用藥劑之組合，對於作為治療目標之病狀或疾病，可具有治療加和或協同作用。在本文中所述方法或醫藥組合物內所使用藥劑之組合，亦可減少當單獨投予或特定醫藥組合物中不存在其他藥劑時與至少一種藥劑有關之不利作用。舉例而言，一種藥劑之副作用之毒性可藉由組合物之另一種藥劑而減弱，因此允許較高劑量，改善患者順應性及改善治療結果。組合物之加和或協同作用、益處與優點適用於各類治療劑(結構或官能種類)或個別化合物本身。

補充性活性化合物亦可併入組合物中。在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分係與一或多種可用於治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症之其他治療劑共同調配及/或共同投予。舉例而言，本發明之抗hTNF α 抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑可與以下各物共同調配及/或共同投予：一或多種會結合其他標靶之其他抗體(例如會結合其他細胞激素或結合細胞表面分子之抗體)、一或多種細胞激素、可溶性TNF α 受體(參見例如PCT公開案第WO 94/06476號)及/或一或多種會抑制hTNF α 產生或活性之化學劑(諸如亞環己烷基衍生物，如PCT公開案第WO 93/19751號中所述)。再者，本發明之一或多種抗體或其他TNF α 抑制劑可與兩種或兩種以上前述治療劑組合使用。該等組合療法宜利用較低劑量之所投予治療劑，因此避免與各種單一療法有關之可能毒性或併發症。特定治療劑一般係基於待治療之特定TNF α 相關失調症進行選擇，如下文所討論。

可與本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑組合之治療劑的非限制性實例包括下列：非類固醇消炎藥物(NSAID)；細胞激素抑制消炎藥物(CSAID)；CDP-571/BAY-10-3356 (人類化抗TNF α 抗體；

Celltech/Bayer) ; cA2/英利昔單抗(嵌合抗TNF α 抗體 ; Centocor) ; 75 kd TNFR-IgG/依那西普(75 kd TNF受體-IgG融合蛋白 ; Immunex ; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1994) 第37卷, S295 ; *J. Invest. Med.* (1996) 第44卷, 235A) ; 55 kd TNF-IgG (55 kd TNF受體-IgG融合蛋白 ; Hoffmann-LaRoche) ; IDEC-CE9.1/SB 210396(非耗乏性靈長類化抗CD4抗體 ; IDEC/SmithKline ; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1995)第38卷, S185) ; DAB 486-IL-2及/或DAB 389-IL2 (IL-2融合蛋白 ; Seragen ; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1993) 第36卷, 1223) ; 抗-Tac(人類化抗-IL-2R α ; Protein Design Labs/Roche) ; IL-4(消炎細胞激素 ; DNAX/Schering) ; IL-10 (SCH 52000 ; 重組IL-10 , 消炎細胞激素 ; DNAX/Schering) ; IL-4 ; IL-10及/或IL-4促效劑(例如促效劑抗體) ; IL-IRA (IL-1受體拮抗劑 ; Synergen/Amgen) ; 阿那白滯素(anakinra)(Kineret[®]/Amgen) ; TNF-bp/s-TNF(可溶性TNF結合蛋白 ; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S284 ; *Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology* (1995) 第268卷, 第37-42頁) ; R973401(第IV型磷酸二酯酶抑制劑 ; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S282) ; MK-966 (COX-2抑制劑 ; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S81) ; 依洛前列素(Iloprost)(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S82) ; 甲胺喋呤 ; 沙利竇邁(thalidomide)(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S282) , 及沙利竇邁相關藥物(例如 Celgen) ; 來氟米特(leflunomide)(消炎與細胞激素抑制劑 ; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S131 ; *Inflammation Research* (1996) 第45卷, 第103-107頁) ; 傳明酸(tranexamic acid)(血纖維蛋白溶酶原活化抑制劑 ; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996)

第39卷, 第9期(增刊), S284); T-614(細胞激素抑制劑; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S282); 前列腺素E1(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S282); 替尼達普(Tenidap)(非類固醇消炎藥物; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷, 第9期(增刊), S280); 萘普生(Naproxen)(非類固醇消炎藥物; 參見例如 *Neuro Report* (1996) 第7卷, 第1209-1213頁); 美洛昔康(Meloxicam)(非類固醇消炎藥物); 布洛芬(Ibuprofen)(非類固醇消炎藥物); 吡羅昔康(Piroxicam)(非類固醇消炎藥物); 雙氯芬酸(Diclofenac)(非類固醇消炎藥物); 吲哚美辛(非類固醇消炎藥物); 柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine)(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S281); 硫唑嘌呤(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S281); ICE抑制劑(酶介白素-1 β 轉化酶抑制劑); zap-70及/或lck抑制劑(酪胺酸激酶 zap-70或lck之抑制劑); VEGF抑制劑及/或VEGF-R抑制劑(血管內皮細胞生長因子或血管內皮細胞生長因子受體之抑制劑; 血管生成抑制劑); 皮質類固醇消炎藥物(例如SB203580); TNF-轉化酶抑制劑; 抗-IL-12抗體; 抗-IL-18抗體; 介白素-11(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S296); 介白素-13(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S308); 介白素-17抑制劑(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S120); 金; 青黴胺; 氯喹(chloroquine); 羥氯喹(hydroxychloroquine); 苯丁酸氮芥(Chlorambucil); 環孢靈; 環磷醯胺; 全部淋巴樣照射; 抗-胸腺細胞球蛋白; 抗-CD4抗體; CD5-毒素; 經口投予之肽與膠原蛋白; 氯苯紫利二鈉(lobenzarit disodium); 細胞激素調節劑(CRA)HP228及HP466(Houghten Pharmaceuticals, Inc.); ICAM-1反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸(ISIS 2302; Isis

Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性補體受體1(TP10；T Cell Sciences, Inc.)；潑尼松；奧古蛋白(orgotein)；葡萄糖胺聚糖多硫酸鹽；二甲胺四環素(minocycline)；抗-IL2R抗體；海洋與植物脂質(魚與植物種子脂肪酸；參見例如DeLuca等人, (1995) *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 21:759-777)；金諾芬(auranofin)；苯基丁氮酮(phenylbutazone)；甲氯芬那酸(meclofenamic acid)；氟芬那酸(flufenamic acid)；靜脈內免疫球蛋白；齊留通(zileuton)；阿紮立平(azaribine)；黴酚酸(mycophenolic acid)(RS-61443)；他克莫司(tacrolimus) (FK-506)；西羅莫司(sirolimus)(雷帕黴素(rapamycin))；胺普立糖(amiprilose)(舍拉非汀(therafectin))；克拉屈濱(cladribine)(2-氯去氧腺苷)；甲胺喋呤；抗病毒劑；及免疫調節劑。任何上述藥劑可與本發明之TNF α 抗體組合投予以治療TNF α 相關失調症。

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與一種下列藥劑組合投予以治療類風濕性關節炎：KDR(ABT-123)之小分子抑制劑、Tie-2之小分子抑制劑；甲胺喋呤；潑尼松；塞內昔布(celecoxib)；葉酸；硫酸羥氨喹；羅非考昔(rofecoxib)；依那西普；英利昔單抗；阿那白滯素(Kineret[®]/Amgen)；來氟米特；萘普生；伐地考昔(valdecoxib)；柳氮磺胺吡啶；布洛芬；甲潑尼龍(methylprednisolone)；美洛昔康；乙酸甲潑尼龍；硫代蘋果酸金鈉；阿斯匹靈；硫唑嘌呤；曲安奈德(triamcinolone acetonide)；萘磺酸丙氧芬(propoxyphene napsylate)/apap；葉酸鹽；萘丁美酮(nabumetone)；雙氯芬酸；吡羅昔康；依託度酸(etodolac)；雙氯芬酸鈉；奧沙普嗪(oxaprozin)；鹽酸羥考酮(oxycodone hcl)；重酒石酸氫可酮(hydrocodone bitartrate)/apap；雙氯芬酸鈉/米索前列醇(misoprostol)；芬太尼(fentanyl)；人類重組阿那白滯素；鹽酸曲馬多(tramadol hcl)；雙水楊酯(salsalate)；舒林酸(sulindac)；氰鈷胺(cyanocobalamin)/fa/吡哆醇(pyridoxine)；乙醯胺苯

酚；阿侖膦酸鈉(alendronate sodium)；潑尼松龍(prednisolone)；硫酸嗎啡；鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)；吡哌美辛；硫酸葡糖胺/軟骨素(chondroitin)；環孢靈；磺胺嘧啶(sulfadiazine)；鹽酸阿米替林(amitriptyline hcl)；鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚；鹽酸奧洛他定(olopatadine hcl)；米索前列醇；萘普生鈉；奧美拉唑(omeprazole)；黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)；環磷醯胺；利妥昔單抗(rituximab)；IL-1 TRAP；MRA；CTLA4-IG；IL-18 BP；ABT-874；ABT-325(抗-IL18)；抗-IL15；BIRB-796；SCIO-469；VX-702；AMG-548；VX-740；羅氟司特(Roflumilast)；IC-485；CDC-801；及美索普蘭(mesopram)。於另一實施例中，使用治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法將本發明之TNF α 抗體與上述藥劑之一組合投予以治療類風濕性關節炎。

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與下列藥劑之一組合投予以治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症：抗-IL12抗體(ABT 874)；抗-IL18抗體(ABT 325)；LCK之小分子抑制劑；COT之小分子抑制劑；抗-IL1抗體；MK2之小分子抑制劑；抗-CD19抗體；CXCR3之小分子抑制劑；CCR5之小分子抑制劑；CCR11抗-E/L選擇素抗體之小分子抑制劑；P2X7之小分子抑制劑；IRAK-4之小分子抑制劑；類皮質糖受體之小分子促效劑；抗-C5a受體抗體；C5a受體之小分子抑制劑；抗-CD32抗體；及CD32作為治療蛋白。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與抗生素或抗感染劑組合投予。抗感染劑包括此項技術中已知用以治療病毒、真菌、寄生蟲或細菌感染之藥劑。於本文中使用的術語“抗生素”係指抑制微生物之生長或將其殺死之化學物質。該術語涵蓋由微生物所產生之抗生素，以及此項技術中已知之合成抗生素(例如類似物)。抗生素包括(但不限於)克拉黴素(clarithromycin) (Biaxiri[®])、賽普洛

(ciprofloxacin)(Cipro[®])及甲硝噻唑(metronidazole) (Flagyl[®])。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予，以治療坐骨神經痛或疼痛。可用以降低或抑制坐骨神經痛或疼痛症狀之藥劑的實例包括重酒石酸氫可酮/apap、羅非考昔、鹽酸環苯紮平(cyclobenzaprine hcl)、甲潑尼龍、萘普生、布洛芬、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、塞內昔布、伐地考昔、乙酸甲潑尼龍、潑尼松、磷酸可待因/apap、鹽酸曲馬多/乙醯胺苯酚、美他沙酮(metaxalone)、美洛昔康、美索巴莫(methocarbamol)、鹽酸利多卡因、雙氯芬酸鈉、加巴噴丁(gabapentin)、地塞米松(dexamethasone)、肌安寧(carisoprodol)、酮洛酸緩血酸胺(ketorolac tromethamine)、吲哚美辛、乙醯胺苯酚、安定(diazepam)、萘丁美酮、鹽酸羥考酮、鹽酸替紮尼定(tizanidine hcl)、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、萘磺酸丙氧芬/apap、asa/羥考酮/羥考酮ter、布洛芬/氫可酮小片、鹽酸曲馬多、依託度酸、鹽酸丙氧芬(propoxyphene hcl)、鹽酸阿米替林、肌安寧/磷酸可待因/asa、硫酸嗎啡、多維生素、萘普生鈉、檸檬酸奧芬那君(orphenadrine citrate)及替馬西泮(temazepam)。

於另一實施例中，TNF α 相關失調症係以本發明之TNF α 抗體與血液透析組合進行治療。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與用於治療克隆氏病或克隆氏病相關失調症之藥物組合使用。可用於治療克隆氏病之治療劑的實例包括美沙拉嗪(mesalamine)、潑尼松、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、英利昔單抗、布地奈德(budesonide)、柳氮磺胺吡啶、甲潑尼龍丁二酸鈉、苯乙哌啶(diphenoxylate)/硫酸阿托品(atrop sulf)、鹽酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride)、甲胺喋呤、奧美拉唑、葉酸鹽、賽普洛/右旋糖-水、重酒石酸氫可酮/apap、鹽酸四環素(tetracycline hydrochloride)、氟欣諾能(flucinonide)、甲硝噻唑、硫柳汞

(thimerosal)/ 硼酸、硫酸莨菪素 (hyoscyamine sulfate)、消膽胺 (cholestyramine)/ 蔗糖、鹽酸賽普洛、鹽酸嘜啉 (meperidine hydrochloride)、鹽酸咪達唑侖 (midazolam hydrochloride)、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、鹽酸普敏太定 (promethazine hydrochloride)、磷酸鈉、磺胺甲基異噁唑 (sulfamethoxazole)/ 三甲氧苄二胺嘧啶 (trimethoprim)、塞內昔布、聚卡波非 (polycarbophil)、萘磺酸丙氧芬、氫化可體松 (hydrocortisone)、多維生素、巴柳氮二鈉 (balsalazide disodium)、磷酸可待因/apap、鹽酸考來維侖 (colesevelam hcl)、氰鈷胺、葉酸、左氟沙星 (levofloxacin)、那他珠單抗 (natalizumab)、甲潑尼龍、干擾素- γ 及沙格司亭 (sargramostim) (GM-CSF)。於一實施例中，以每週 2.5 毫克至 30 毫克之劑量投予甲胺喋呤，以治療克隆氏病。

於另一實施例中，TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療哮喘。可用於降低或抑制哮喘症狀之藥劑的實例包括下列：舒喘寧 (albuterol)；沙美特羅 (salmeterol)/ 氟替卡松 (fluticasone)；鈉；丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)；布地奈德；潑尼松；羥萘甲酸沙美特羅 (salmeterol xinafoate)；鹽酸左旋沙丁胺醇 (levalbuterol hcl)；硫酸鹽/異丙托銨 (ipratropium)；潑尼松龍磷酸鈉；曲安奈德；二丙酸倍氯美松 (beclomethasone dipropionate)；異丙托溴銨 (ipratropium bromide)；阿奇黴素 (Azithromycin)；乙酸吡布特羅 (pirbuterol acetate)；潑尼松龍；無水茶鹼 (theophylline anhydrous)；紮魯司特 (zafirlukast)；甲潑尼龍丁二酸鈉；克拉黴素；反丁烯二酸福莫特羅 (formoterol fumarate)；流行性感冒病毒疫苗；三水合甲潑尼龍；過敏反應注射；色甘酸鈉 (cromolyn sodium)；頭孢丙烯 (cefprozil)；鹽酸非索非那定 (fexofenadine hydrochloride)；氟尼縮松 (flunisolide)/薄荷醇 (menthol)；左氟沙星；胺羧苄青黴素 (amoxicillin)/ 棒酸鹽

(clavulanate)、吸入器輔助裝置、哌芬那辛(guaifenesin)、地塞米松磷酸鈉；鹽酸莫西沙星(moxifloxacin hcl)；海克酸鹽(hyclate)；哌芬那辛/右甲嗎喃(d-methorphan)；加替沙星(gatifloxacin)；假麻黃素(pephedrine)/cod/氯芬尼拉明(chlorphenir)；鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)；糠酸莫美他松(mometasone furoate)；羥萘甲酸沙美特羅；苯佐那酯(benzonatate)；頭孢力新(cephalexin)；pe/氫可酮/氯芬尼拉明；鹽酸西替利嗪/假麻黃素；苯腎上腺素(phenylephrine)/cod/普敏太定；可待因/普敏太定；氟尼縮松；地塞米松；哌芬那辛/假麻黃素；氯芬尼拉明/氫可酮；奈多羅米鈉(nedocromil sodium)；硫酸特布他林(terbutaline sulfate)；腎上腺素(epinephrine)與甲潑尼龍、硫酸間羥異丙腎上腺素(metaproterenol sulfate)。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療COPD。可用於降低或抑制COPD症狀之藥劑之實例包括硫酸舒喘寧/異丙托銨；異丙托溴銨；沙美特羅/氟替卡松；舒喘寧；羥萘甲酸沙美特羅；丙酸氟替卡松；潑尼松；無水茶鹼；左氟沙星；甲潑尼龍丁二酸鈉；孟魯司特鈉(montelukast sodium)；布地奈德；反丁烯二酸福莫特羅；曲安奈德；哌芬那辛；阿奇黴素；二丙酸倍氯美松；鹽酸左旋沙丁胺醇；三水合氟尼縮松鈉；加替沙星；紫魯司特；呋喃甲酸酯(furoate)；胺羥苄青黴素/棒酸鹽；氟尼縮松/薄荷醇；氯芬尼拉明/氫可酮；硫酸間羥異丙腎上腺素；甲潑尼龍；麻黃素/cod/氯芬尼拉明；乙酸吡布特羅；麻黃素/洛拉他定(loratadine)；硫酸特布他林；噻托溴銨(tiotropium bromide)；(R,R)-福莫特羅；TgAAT；西洛司特(Cilomilast)及羅氟司特。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療IPF。可用於降低或抑制IPF症狀之藥劑的實例包括：潑尼松；硫唑嘌呤；舒喘寧；秋水仙鹼(colchicines)；硫酸鹽；地高辛

(digoxin)； γ 干擾素；甲潑尼龍丁二酸鈉；呋喃苯胺酸(furosemide)；賴諾普利(lisinopril)；硝化甘油(nitroglycerin)；螺內酯(spironolactone)；環磷醯胺；異丙托溴銨；放線菌素d(actinomycin d)；阿替普酶(alteplase)；丙酸氟替卡松；左氟沙星；硫酸間脛異丙腎上腺素；硫酸嗎啡；鹽酸羥考酮；氯化鉀；曲安奈德；無水他克莫司；鈣；干擾素- α ；甲胺喋呤；黴酚酸嗎啉乙酯。

於本發明之一實施例中，TNF α 抗體係與一種常用於治療脊椎關節病之藥劑組合投予。該等藥劑之實例包括非類固醇消炎藥物(NSAID)，COX2抑制劑，包括Celebrex[®]、Vioxx[®]及Bextra[®]，以及依託考昔。物理療法亦常用於治療脊椎關節病，通常結合非類固醇消炎藥物。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療僵直性脊椎炎。可用於降低或抑制僵直性脊椎炎症狀之藥劑的實例包括布洛芬、雙氯芬酸與米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吲哚美辛、雙氯芬酸、塞內昔布、羅非考昔、柳氮磺胺吡啶、潑尼松、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、二甲胺四環素、潑尼松、依那西普及英利昔單抗。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療牛皮癬性關節炎。可用於降低或抑制牛皮癬性關節炎症狀之藥劑的實例包括甲胺喋呤；依那西普；羅非考昔；塞內昔布；葉酸；柳氮磺胺吡啶；萘普生；來氟米特；乙酸甲潑尼龍；吲哚美辛；硫酸羥氯喹；舒林酸；潑尼松；加強型二丙酸倍他美松(betamethasone diprop augmented)；英利昔單抗；甲胺喋呤；葉酸鹽；曲安奈德；雙氯芬酸；二甲亞砷；吡羅昔康；雙氯芬酸鈉；酮洛芬(ketoprofen)；美洛昔康；潑尼松；甲潑尼龍；萘丁美酮；托美汀鈉(tolmetin sodium)；鈣泊三醇(calcipotriene)；環孢靈；雙氯芬酸鈉/米索前列

醇；氟欣諾能；硫酸葡糖胺；硫代蘋果酸金鈉；重酒石酸氫可酮/apap；布洛芬；利塞膦酸鈉(risedronate sodium)；磺胺嘧啶；硫鳥嘌呤(thioguanine)；伐地考昔；阿法賽特(alefacept)；及依法珠單抗(efalizumab)。

於一實施例中，TNF α 抑制劑係在治療冠狀動脈心臟疾病之初始程序後投藥。該等程序之實例包括(但不限於)冠狀動脈繞道移植法(CABG)，及經皮經管腔冠狀動脈氣脹血管成形術(PTCA)或血管成形術。於一實施例中，投予TNF α 抑制劑以預防狹窄再發生。於本發明之另一實施例中，投予TNF α 抑制劑以預防或治療再狹窄。本發明亦提供一種治療方法，其中TNF α 抑制劑係在插入血管支架於個體動脈中以接受治療冠狀動脈心臟疾病程序之前、同時或之後投予。於一實施例中，血管支架係在CABG或PTCA之後投予。就本發明而論，視所要治療之部位與性質而定，有極多種血管支架移植物可利用。血管支架移植物可為例如分叉狀或管狀移植物、圓柱形或錐形、可自膨脹或氣球可膨脹、單一個體或模組。再者，血管支架移植物可經調適以僅在遠端或沿著血管支架移植物之整個本體釋放藥物。亦可將本發明之TNF α 抑制劑投藥於血管支架上。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體(包括例如D2E7/HUMIRA[®])係藉由藥物溶離血管支架投予。

本發明之TNF α 抗體可與另一治療劑組合投予以治療再狹窄。可用於治療或預防再狹窄之藥劑之實例包括西羅莫司、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、依維莫司(everolimus)、他克莫司、ABT-578及乙醯胺苯酚。

本發明之TNF α 抗體可與另一治療劑組合投予以治療心肌梗塞。可用於治療或預防心肌梗塞之藥劑之實例包括阿斯匹靈、硝化甘油、酒石酸美托洛爾(metoprolol tartrate)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、肝素鈉(heparin sodium)、氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel

bisulfate)、卡維地洛(carvedilol)、阿替洛爾(atenolol)、硫酸嗎啡、丁二酸美托洛爾(metoprolol succinate)、華法林鈉(warfarin sodium)、賴諾普利、單硝酸異山梨酯(isosorbide mononitrate)、地高辛、呋喃苯胺酸、辛伐他汀(simvastatin)、雷米普利(ramipril)、替奈普酶(tenecteplase)、順丁烯二酸依那普利(enalapril maleate)、托西邁(torsemide)、瑞替普酶(retavase)、氯沙坦鉀(losartan potassium)、鹽酸喹那普利(quinapril hcl)/碳酸鎂(mag carb)、布美他尼(bumetanide)、阿替普酶(alteplase)、依那普利拉(enalaprilat)、鹽酸胺碘酮(amiodarone hydrochloride)、單水合鹽酸替羅非班(tirofiban hcl m-hydrate)、鹽酸迪太贊(diltiazem hydrochloride)、卡托普利(captopril)、厄貝沙坦(irbesartan)、缬沙坦(valsartan)、鹽酸普萘洛爾(propranolol hydrochloride)、福辛普利鈉(fosinopril sodium)、鹽酸利多卡因、依替巴肽(eptifibatide)、頭孢唑啉鈉(cefazolin sodium)、硫酸阿托品、胺基己酸、螺內酯、干擾素、鹽酸索他洛爾(sotalol hydrochloride)、氯化鉀、多庫酯鈉(docusate sodium)、鹽酸多巴酚丁胺(dobutamine hcl)、阿普唑侖(alprazolam)、普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿托伐他汀鈣(atorvastatin calcium)、鹽酸咪達唑侖、鹽酸嘍啶、二硝酸異山梨酯、腎上腺素、鹽酸多巴胺(dopamine hydrochloride)、比伐蘆定(bivalirudin)、羅素他汀(rosuvastatin)、伊澤替米貝(ezetimibe)/辛伐他汀、阿伐斯米貝(avasimibe)、阿昔單抗(abciximab)及卡立泊來德(cariporide)。

本發明之TNF α 抗體可與另一治療劑組合投予以治療絞痛。可用於治療或預防絞痛之藥劑之實例包括：阿斯匹靈；硝化甘油；單硝酸異山梨酯；阿替洛爾；丁二酸美托洛爾；酒石酸美托洛爾；苯磺酸胺氯地平(amlodipine besylate)；地高辛；鹽酸迪太贊；二硝酸異山梨酯；氯吡格雷硫酸氫鹽；硝苯地平(nifedipine)；阿托伐他汀鈣；氯化

鉀；辛伐他汀；鹽酸維拉帕米(verapamil hcl)；呋喃苯胺酸；鹽酸普萘洛爾；卡維地洛(carvedilo)；賴諾普利；螺內酯；氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)；順丁烯二酸依那普利；馬多洛爾(madolol)；雷米普利；依諾肝素鈉；肝素鈉；巔沙坦；鹽酸索他洛爾；非諾貝特(fenofibrate)；伊澤替米貝；布美他尼；氯沙坦鉀；賴諾普利/氫氯噻嗪；非洛地平(felodipine)；卡托普利(captopril)；及反丁烯二酸比索洛爾(bisoprolol fumarate)。

於本發明之一實施例中，TNF α 抗體係與一種常用於治療C型肝炎病毒之藥劑組合投予。該等藥劑之實例包括干擾素- α -2a、干擾素- α -2b、干擾素- α con1、干擾素- α -n1、經聚乙二醇化之干擾素- α -2a、經聚乙二醇化之干擾素- α -2b、病毒唑(Ribavirin)、PEG干擾素- α -2b與病毒唑、熊去氧膽酸(Ursodeoxycholic Acid)、甘草酸(Glycyrrhizic Acid)、胸腺法新(Thymalfasin)、美可薩胺(Maxamine)及VX-497。

本發明之TNF α 抗體係與外用皮質類固醇、維生素D類似物及外用或口服類視黃素或其組合一起投予，以治療牛皮癬。此外，本發明之TNF α 抗體係與下列藥劑之一組合投予，以治療牛皮癬：KDR(ABT-123)之小分子抑制劑、Tie-2之小分子抑制劑、鈣泊三醇、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、他紮羅汀(tazarotene)、甲胺喋呤、氟欣諾能、加強型二丙酸倍他美松、丙酮化氟新龍(flucinolone acetonide)、阿曲汀(acitretin)、焦油洗髮精(tar shampoo)、戊酸倍他美松(betamethasone valerate)、糠酸莫美他松、酮康唑、普拉莫星(pramoxine)/氟新龍(flucinolone)、戊酸氫化可體松、氟氫縮松(flurandrenolide)、尿素、倍他美松、丙酸氯倍他索/潤膚劑(emoll)、丙酸氟替卡松、阿奇黴素、氫化可體松、保濕配方、葉酸、地索奈德(desonide)、煤焦油、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、依那西普、葉酸鹽、乳酸、

甲氧沙林 (methoxsalen) 、hc/ 次沒食子酸鉍 (bismuth subgal)/znox/resor、乙酸甲潑尼龍、潑尼松、防曬劑、水楊酸、哈西奈德 (halcinonide)、蒽三酚 (anthralin)、特戊酸氯可托龍 (clocortolone pivalate)、煤萃取物、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫、去羥米松 (desoximetasone)、安定、潤膚劑、吡美莫司 (pimecrolimus) 潤膚劑、氟欣諾能/潤膚劑、礦物油/蓖麻油/乳酸鈉 (na lact)、礦物油/花生油、石油/肉豆蔻酸異丙酯、補骨脂素 (psoralen)、水楊酸、肥皂/三溴沙侖 (tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、塞內昔布、英利昔單抗、阿法賽特、依法珠單抗、他克莫司、吡美莫司 (pimecrolimus)、PUVA、UVB 及光療法，以及柳氮磺胺吡啶。

本發明之抗體、抗體部分或其他 TNF α 抑制劑可與其他藥劑組合使用以治療皮膚病狀。舉例而言，本發明之抗體、抗體部分或其他 TNF α 抑制劑係與 PUVA 療法組合。PUVA 為補骨脂素 (P) 與長波紫外線輻射 (UVA) 之組合，其係用於治療許多不同皮膚病狀。本發明之抗體、抗體部分或其他 TNF α 抑制劑亦可與吡美莫司組合。於另一實施例中，本發明之抗體係用於治療牛皮癬，其中該等抗體與他克莫司組合投予。於另一實施例中，他克莫司與 TNF α 抑制劑係以甲胺喋呤及/或環孢靈組合投予。於另一實施例中，本發明之 TNF α 抑制劑係與準分子雷射治療一起施予以治療牛皮癬。

可與 TNF α 抑制劑組合以治療皮膚或指甲病症之其他治療劑的非限制性實例包括 UVA 與 UVB 光療法。可與 TNF α 抑制劑組合使用之其他非限制性實例包括抗-IL-12 及抗-IL-18 治療劑，包括抗體。

於一實施例中，本發明之 TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療白塞氏病。可用於治療白塞氏病之其他治療劑包括(但不限於)潑尼松、環磷醯胺 (Cytosan)、硫唑嘌呤 (亦稱為移護寧 (Imuran))、甲胺喋呤、甲氧苄胺嘧啶 (trimethoprim)/磺胺甲基異噁唑 (亦稱為撲必寧

(bactrim)或賽普曲(septra))及葉酸。

單獨或組合的任一種上文所提及之治療劑可與本發明之TNF α 抗體組合投予患有其中TNF α 為有害之TNF α 相關失調症之個體。於一實施例中，除了TNF α 抗體以外，單獨或組合的任一種上文所提及之治療劑可投予患有類風濕性關節炎之個體，以治療TNF α 相關失調症。應瞭解，其他治療劑可使用於如上文所述之組合療法中，且亦可使用於本文中所述其中需要有利作用之其他適應症中。

本發明係進一步藉由下列實例說明，該等實例不應視為限制性。在整個本申請案中引用之所有參考文獻、專利及已公開專利申請案之內容係以引用的方式併入本文中。

實例

實例1：用於治療克隆氏病之多重劑量療法之功效研究

克隆氏病以D2E7之多重可變劑量治療

進行研究以測定TNF α 抑制劑(亦即D2E7(亦稱為阿達木單抗及Humira[®]))之多重可變劑量療法治療克隆氏病之功效。在隨機、雙盲、安慰劑對照之多中心研究中評估D2E7在治療患有活動性克隆氏病之患者中之功效與可耐受性。

在此項研究中，選擇299位先前未暴露至TNF拮抗劑且具有活動性克隆氏病之患者。藉由內視鏡檢查或放射學評估確認各患者中之克隆氏病。個體均等地隨機分配至四個治療組(三個治療組與一個安慰劑組)之一中。合格個體包括年齡在18歲與75歲之間且經診斷患有克隆氏病達四個月以上的男性及女性。此外，經選擇之患者具有活動性克隆氏病，其經定義為克隆氏病活性指數(CDAI)評分為220至450點。

在基線(第0週)下，個體接受負載劑量之D2E7，接著在第2週為治療劑量，其中該治療劑量低於初始負載劑量。患者在第0週(基線)與第2週(第0週/第2週)接受下列多重可變劑量治療療法之一：160毫克

/80毫克D2E7；80毫克/40毫克D2E7；40毫克/20毫克D2E7；或安慰劑/安慰劑。患者係以皮下方式投予D2E7或安慰劑處理。

研究進行至多十週，包括初始兩週篩選期、四週治療期(第0至4週)及四週追蹤期。對參與者評估克隆氏病臨床緩解之誘導，其定義為在第4週之CDAI評分 <150 。亦在參與者中評估臨床回應，其定義為與CDAI基線讀數相比，CDAI之降低 ≥ 70 [$\Delta 70$]或 ≥ 100 點[$\Delta 100$]。多重可變劑量療法之功效係根據患者之發炎性腸病問卷(Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ)評分之改善及排流瀉管之改善或緩解而進一步量測。瀉管緩解經定義為在至少兩次連續問診內於基線下正在排流之全部瀉管之閉合。瀉管改善經定義為在至少兩次連續問診內排流瀉管之數目減少 $\geq 50\%$ 。亦量測C反應性蛋白(CRP)含量，因為CRP含量反映身體中之發炎。

得自此項研究之結果顯示多重可變D2E7劑量治療可有效誘導克隆氏病緩解。如下文表1中所示，接受80/40毫克或160/80毫克D2E7之患者中有30%達成臨床緩解，與之相比，接受安慰劑者有12%($p=0.004$)。得自各劑量組之克隆氏病緩解結果(經量測CDAI <150)亦示於圖1中(注意圖1以及圖2-6中之劑量指稱係指治療劑量，亦即40毫克係指80/40治療療法)。

表1：D2E7在第4週誘導治療組緩解

	安慰劑	40/20毫克	80/40毫克	160/80毫克
CDAI ≤ 150	12%	18%	24%	36%*

(*表示 $p<0.05$)

(安慰劑 $n=74$ ；20毫克 $n=74$ ；40毫克 $n=75$ ；80毫克 $n=76$)

對於各劑量組，CDAI指數之中值4週變化(於基線與第4週時關於數據之點)如下：安慰劑， $\Delta -47$ ($n=67$)；20毫克， $\Delta -73$ ($n=70$)；40毫

克， Δ -90(n=70)；及80毫克， Δ -101(n=73)。接受D2E7多重可變劑量治療之患者之CDAI指數降低亦示於圖2中。於四週下與基線相比之CDAI降低 ≥ 70 點及 ≥ 100 點之臨床回應結果分別示於圖3與圖4中。因此，接受多重可變劑量D2E7之患者，尤其是接受80/40毫克與160/80毫克之克隆氏病患者，顯示CDAI指數降低，其表示克隆氏病之緩解。此外，如圖5中所示，接受160/80毫克給藥療法之患者顯示最大的CRP含量降低，其中安慰劑組顯示最少降低。患者亦顯示其IBDQ評分之整體改善，如圖6中所示。

不利事件(AE)之整體發生率很低，且於各組之間並無差異。最常見之AE為注射部位反應，其中大部分為輕微的。統計學上顯著結果並不依賴於基線CRP濃度。

總而言之，多重可變劑量之D2E7顯著增加克隆氏病個體中疾病緩解之頻率。合併而言，接受D2E7劑量80/40毫克與160/80毫克之個體中，有30%達成緩解，與之相比，安慰劑個體中僅有12%。與安慰劑相比，關於每隔一週40毫克與80毫克治療劑量之臨床回應(CDAI指數降低 ≥ 70 點)與IBDQ評分亦顯著增加。於每隔一週接受80毫克D2E7治療劑量之治療組中，49%個體達成臨床回應(CDAI降低 ≥ 100 點)。

實例2：用於治療克隆氏病之多重劑量療法功效之其他研究

克隆氏病以D2E7之多重可變劑量治療

在具有克隆氏病而已於先前接受且回應不同TNF α 抑制劑之成人患者中，進行研究以評估使用TNF α 抑制劑、尤其是D2E7之多重可變劑量治療的可耐受性與臨床益處。研究包括已於先前接受嵌合抗TNF抗體英利昔單抗，但對英利昔單抗已不再具有持續回應及/或耐受性之患者。

以第0週80毫克D2E7及第2週40毫克D2E7治療已喪失回應性或產生不耐受性(急性或遲發輸注反應)之患者。所有治療均為皮下治療。

在基線下測定英利昔單抗之抗體(ATI)(Prometheus Laboratories, San Diego, CA)。在第0週與第4週測定克隆氏病活性指數(CDAI)評分、瘻管之存在及C反應性蛋白(CRP)濃度。在整個研究中記錄臨床回應(CDAI降低 ≥ 100 點)、臨床緩解(CDAI ≤ 150 點)、瘻管改善(閉合 $\geq 50\%$ 之開放瘻管)、完全瘻管閉合及急性與遲發過敏性反應。

登記24位患者且完成4週多重可變劑量療法。16位個體中之四位(25%)對ATI呈陽性。在13位具有第0週CDAI評分 ≥ 220 之患者中，在第4週有6位(46%)達成臨床回應及1位(8%)達成緩解。在6位具有肛門周圍及/或直腸陰道瘻管之患者中，在第4週有4位(67%)具有瘻管改善及3位(50%)具有完全瘻管閉合。僅有6位患者(38%)之CRP值高於正常範圍。在所有患者中，平均 \pm SD CRP濃度自第0週之 17.0 ± 29.3 毫克/公升降至第4週之 11.3 ± 17.3 毫克/公升。在以D2E7治療期間，無患者經歷急性或遲發過敏性反應(包括8位於先前經歷治療限制急性過敏性反應，及3位於先前經歷對英利昔單抗之遲發過敏性反應)。

總而言之，使用D2E7之多重可變劑量治療具良好耐受性，且臨床上有益於患有克隆氏病而已於先前接受且回應英利昔單抗、但已不再具有持續回應或不可耐受英利昔單抗之患者。

實例3：使用TNF α 抑制劑治療牛皮癬之多重劑量療法之功效

牛皮癬以D2E7之多重可變劑量治療

進行研究以測定D2E7多重可變劑量療法治療牛皮癬之功效。在隨機、雙盲、安慰劑對照之多中心研究中評估D2E7在治療患有中度至重度慢性斑塊牛皮癬之患者中的功效與可耐受性。

在此項研究中，選擇148位經診斷具有中度至重度牛皮癬持續至少一年之成人患者，以接受多重可變劑量治療。患者亦係基於受侵襲身體表面積(BSA) $\geq 5\%$ 進行選擇。個體均等地隨機分配至三個組(兩個治療組與一個安慰劑組)之一中。

在基線(第0週)下，於兩個治療組中之患者接受誘導劑量80毫克之D2E7。於第一個治療組中之患者隨後在第1週接受治療劑量40毫克之D2E7，接著於第3週開始每隔一週(eow)40毫克。於第二個治療組中之個體在第1週接受誘導劑量80毫克劑量之D2E7(在第0週，於初始80毫克劑量之後)，接著於第2週開始每週為治療劑量40毫克之D2E7。安慰劑組在基線下開始每週僅接受安慰劑。所有治療均以皮下(sc)方式使用預填充注射器投予。不同療法之概述描述於下文表2中：

表2：牛皮癬研究療法

療法	詳細說明
A	在第0週(基線)皮下投予D2E7 80毫克；於第1週開始至第11週每隔一週皮下投予D2E7 40毫克，其中安慰劑係間隔一週投予
B	於第0週(基線)及於第1週(80/80)開始皮下投予D2E7 80毫克；於第2週開始至第11週每週皮下投予D2E7 40毫克
C	於基線下皮下投予安慰劑，隨後每週投予至第11週，其中兩次注射係於第1週與第1週給予

為保持盲目研究，所有個體均在基線下與第1週接受總共2次注射。在其餘研究期間(第2至12週)，個體每週接受一次注射。每次注射之治療劑量與對各個體隨機指定之劑量療法相關。

根據標準方法(參見Fredriksson及Pettersson, 同上；與Marls等人, 同上)測定多重可變劑量療法參與者之PASI。該研究之主要功效終點為達成臨床回應之個體的百分比，達成臨床回應經定義為於第12週PASI評分降低至少75%(\geq PASI 75)。

次要功效度量包括第12週之“清除”或“幾乎清除”之靜態醫師總體評估(Physician's Global Assessment, PGA)。PGA係根據用以量測牛皮癬在醫師評估時之嚴重性之七點量表測定。所使用之疾病描述係包括下列：重度=極顯著之斑塊突起、起鱗及/或紅斑；中度至重度=顯

著之斑塊突起、起鱗及/或紅斑；中度=中度斑塊突起、起鱗及/或紅斑；輕度至中度=介於中度與輕度中間；輕度=輕微斑塊突起、起鱗及/或紅斑；幾乎清除=介於輕度與清除中間；及清除=無牛皮癬症候。

結果顯示，於第12週，相較於安慰劑處理，統計學上顯著較大百分比之患者關於D2E7達成PASI 75回應或更良好。對於每隔一週接受40毫克治療劑量D2E7之患者，53%展現PASI為75或75以上。此外，每週接受40毫克治療劑量D2E7之患者中，80%顯示PASI 75或75以上，與之相比，安慰劑處理組僅有4%($p < 0.001$ 對安慰劑)。於第12週，對於D2E7之兩種給藥療法之回應率於統計學上顯著大於安慰劑，如圖7中所示。

整體而言，患者關於D2E7多重可變劑量療法之PASI評分平均百分比變化於統計學上顯著大於安慰劑。該等變化早在初始劑量後第1週即很顯著，如圖8中所示。於第12週，每隔一週接受40毫克D2E7之患者中有49%達成“清除”或“幾乎清除”之PGA，而每週接受40毫克D2E7之患者中有76%達成“清除”或“幾乎清除”之PGA，與之相比，安慰劑患者中有2%。

在該項研究中所登記之148位成人患者中，29%亦具有牛皮癬性關節炎(PsA)之病史。兩種劑量之D2E7在患有與未患有PsA之患者中均有效治療牛皮癬。患有PsA之患者與未患有PsA之患者具有類似的D2E7功效回應。對於PsA與未患有PsA亞組，於第12週達成PASI 75回應或更良好之患者百分比，與安慰劑相比，對於每隔一週(患有PsA者為47%；未患有PsA者為57%)與每週治療分組(患有PsA者為58%；未患有PsA者為87%)，具統計學顯著性。在每隔一週分組(患有PsA者為53%；未患有PsA者為70%)中直至第24週亦可見功效持續改善。在患有與未患有PsA之患者中於第12週與第24週之功效回應分別示於圖9與圖10中。

總而言之，投予12週之D2E7可有效治療中度至重度慢性斑塊牛皮癬。於每隔一週40毫克下之患者中有53%達成 \geq PASI 75，與之相比，於安慰劑下為4%。於每週40毫克下之患者中有80%達成 \geq PASI 75。於每隔一週D2E7 40毫克及每週40毫克下之患者中分別有49%及76%為其牛皮癬“清除”或“幾乎清除”。此外，D2E7可同等有效治療患有與未患有PsA之牛皮癬患者。

實例4：D2E7單一劑量治療之功效

進行研究以測定D2E7單一劑量療法治療類風濕性關節炎(RA)之功效。該項研究之目的在於測定並比較3個皮下(sc)劑量(20、40或80毫克)之D2E7在具有RA之日本人與白種人個體中的單一劑量安全性與功效。

在類似設計(開放標籤、平行組)之2項獨立臨床研究中，將D2E7以單一皮下劑量(20、40或80毫克)投予良好匹配中度至重度基線疾病嚴重性之具有RA之40位日本人(在日本)與36位白種人(在美國)個體中。於研究之第1、15及29天，安全性評估包括身體檢查、生命症候及測定不利事件(AE)之實驗室評估，而功效評估包括CRP、疾病活性之醫師與個體評估、疼痛之個體評估、健康評估問卷之失能指數(DIHAQ)及觸痛與腫脹關節計數。

得自研究之結果顯示，於第15天及於第29天，與第1天相比，所有日本人治療組均具有所有ACR成分(惟DIHAQ除外)之統計學上顯著之改善。在3個白種人治療組中，僅80毫克治療組於第29天，在所有個別ACR成分中展現統計學上顯著之改善，惟DIHAQ評分除外。雖然該研究持續時間僅有29天，但在47.5%(19/40)日本人患者中及在30.6%(11/36)白種人患者中達成ACR20回應。此外，在不同治療組之間個體報導AE之頻率差異在各研究中不具有臨床相關性。令人感興趣的是，在日本人個體中AE之發生率增加，其可反映出人種差異或

研究人員對於報導之文化傾向。

該等結果証實，在使用單一劑量治療之此短期研究中，兩組中RA症候與症狀有可比較量值之改善。此等結果亦表明ADA之單一劑量皮下投予在日本人與白種人個體中之類似安全性。

等效物

熟習此項技術者應認識到或能夠僅使用常規實驗即確定本文中所述本發明之特定實施例的許多等效物。該等等效物意欲為下述申請專利範圍所涵蓋。

【符號說明】

圖1提供顯示使用多重可變劑量療法隨著時間獲得克隆氏病緩解(CDAI<150)之患者百分比的結果。

圖2顯示接受多重可變劑量療法之克隆氏病患者之平均CDAI評分隨著時間降低之圖。

圖3顯示接受多重可變劑量治療之克隆氏病患者中之緩解與臨床回應。圖3A以圖形方式提供在四週時具有 ≥ 70 點CDAI降低之患者百分比。P值表示與安慰劑組之比較。圖3B提供具有CDAI降低 ≥ 70 之患者百分比隨著時間之圖；* $p=0.015$ 對安慰劑與** $p=0.008$ 對安慰劑。

圖4顯示接受多重可變劑量治療之克隆氏病患者中之緩解與臨床回應。圖4A以圖形方式提供在四週時具有 ≥ 100 點CDAI降低之患者百分比(P值表示與安慰劑組之比較)。圖4B顯示隨著時間具有CDAI降低 ≥ 100 之患者百分比；* $p=0.002$ 對安慰劑。

圖5提供顯示在接受多重可變治療對安慰劑之克隆氏病患者中之中值CRP含量的結果。

圖6提供在治療克隆氏病時如由四週時之IBDQ評分所量測之多重可變劑量療法的功效結果(P值表示與安慰劑組之比較)。

圖7顯示在以各多重可變D2E7劑量及安慰劑治療後，於第12週時

具有 \geq PASI 50/75/90回應之牛皮癬患者的百分比。

圖8提供歷經12週治療，平均百分比PASI(牛皮癬面積與嚴重性指數)改善之結果(eow=每隔一週；*= $p < 0.001$ 對安慰劑)。

圖9顯示患有牛皮癬與PsA之患者在第12週與第24週之功效回應的比較圖。

圖10顯示患有牛皮癬而未患有PsA之患者在第12週與第24週之功效回應的比較圖。

【序列表】

<110> 百慕達商亞培生物科技公司

<120> 用於治療 TNF α 相關失調症之多重可變劑量療法

<130> 7512.TW.01

<150> 60/561139

<151> 2004-04-09

<150> 60/561710

<151> 2004-04-12

<150> 60/569100

<151> 2004-05-07

<160> 37

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> D2E7 輕鏈可變區

<400> 1

```

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

```

<210> 2

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> D2E7 重鏈可變區

<400> 2

```

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

```


201422239

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D2E7 輕鏈可變區 CDR3

<221> VARIANT
<222>) 9
<223> Xaa = 任何胺基酸

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

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D2E7 重鏈可變區 CDR3

<221> VARIANT
<222> 12
<223> Xaa = 任何胺基酸

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

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D2E7 輕鏈可變區 CDR2

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

<210> 6
<211> 17
<212> PRT

201422239

<213> 人工序列

<220>

<223> D2E7 重鏈可變區 CDR2

<400> 6

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

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> D2E7 輕鏈可變區 CDR1

<400> 7

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

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> D2E7 重鏈可變區 CDR1

<400> 8

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 2SD4 輕鏈可變區

<400> 9

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

<210> 10

201422239

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2SD4 重鏈可變區

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

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2SD4 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EP B12 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL10E4 輕鏈可變區 CDR3

<400> 13
Gln Lys Tyr Gln Arg Ala Pro Tyr Thr
1 5

201422239

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL100A9 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLL100D2 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLL0F4 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LOE5 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOG7 輕鏈可變區 CDR3

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

201422239

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOG9 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOH1 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VLLOH10 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL1B7 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL1C1 輕鏈可變區 CDR3

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

1

5

<210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VL0.1F4 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VL0.1H8 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LOE7.A 輕鏈可變區 CDR3

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

<210> 27
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 2SD4 重鏈可變區 CDR3

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

<210> 28
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VH1B11 重鏈可變區 CDR3

<400> 28

201422239

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

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

<220>
<223> VH1D8 重鏈可變區 CDR3

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

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

<220>
<223> VH1A11 重鏈可變區 CDR3

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

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

<220>
<223> VH1B12 重鏈可變區 CDR3

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

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

<220>
<223> VH1E4 重鏈可變區 CDR3

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

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

<220>
<223> VH1F6 重鏈可變區 CDR3

201422239

<400> 33

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

<210> 34

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3C-H2 重鏈可變區 CDR3

<400> 34

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

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH1-D2.N 重鏈可變區 CDR3

<400> 35

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

<210> 36

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> D2E7 輕鏈可變區

<400> 36

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcaagtca gggcatcaga aattacttag cctggatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatget gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctacagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaagg tataaccgtg caccgtatac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 37

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> D2E7 重鏈可變區

<400> 37

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ccggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcyg cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagct atcacttgga atagtgggtca catagactat 180
gcggactctg tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggat acggccgtat attactgtgc gaaagtctcg 300
taccttagca ccgcgtcctc ccttgactat tggggccaag gtaccctggt caccgtctcg 360
agt 363

申請專利範圍

1. 一種TNF α 抑制劑之用途，其係用於製造用以治療其中TNF α 活性為有害之失調症的藥物，其中該藥物係以該TNF α 抑制劑之誘導劑量投予，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量，接著在治療期內投予該TNF α 抑制劑之治療劑量，以致發生治療。
2. 如請求項1之用途，其中該TNF α 抑制劑為人類TNF α 抗體或其抗原結合片段。
3. 如請求項2之用途，其中該抗體為經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之IC $_{50}$ 中和人類TNF α 細胞毒性。
4. 如請求項2之用途，其中該抗體具有下列特徵：
 - a)當藉由表面電漿子共振測定，其以 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離；
 - b)具有輕鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代或於位置1、3、4、6、7、8及/或9經一至五個保守胺基酸取代；
 - c)具有重鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代，或於位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12經一至五個保守胺基酸取代。
5. 如請求項2之用途，其中該抗體
 - a)具有輕鏈可變區(LCVR)，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序

列，與重鏈可變區(HCVR)，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列；或

b)為抗體D2E7。

6. 如請求項1之用途，其中該TNF α 抑制劑為依那西普(etanercept)或英利昔單抗(infliximab)。
7. 如請求項1之用途，其中該失調症係選自由自體免疫疾病、感染性疾病、移植排斥反應或移植物抗宿主疾病、惡性疾病、肺病、腸失調症、心臟病、敗血症、脊椎關節病、代謝失調症、貧血、疼痛、肝病、皮膚病症、指甲病症及血管炎組成之群。
8. 如請求項1之用途，其中該失調症係選自由類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬合併牛皮癬性關節炎、潰瘍性結腸炎及克隆氏病(Crohn's disease)組成之群。
9. 如請求項1之用途，其中該誘導劑量包含約160毫克。
10. 如請求項9之用途，其中該治療劑量包含約80毫克。
11. 如請求項1之用途，其中該誘導劑量包含約80毫克。
12. 如請求項11之用途，其中該治療劑量包含約40毫克。
13. 如請求項1之用途，其中該TNF α 抑制劑係以皮下方式投予。
14. 如請求項1之用途，其中該藥物係與甲胺喋呤(methotrexate)組合投予。
15. 一種TNF α 抑制劑之用途，其係用於製造用以治療克隆氏病或牛皮癬之藥物，其中該藥物係以該TNF α 抑制劑之誘導劑量投予，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量，接著在治療期內投予該TNF α 抑制劑之治療劑量，以致發生治療。
16. 如請求項15之用途，其中該TNF α 抑制劑為人類TNF α 抗體或其抗原結合片段。
17. 如請求項15之用途，其中該抗體為經分離之人類抗體或其抗原結

合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s⁻¹或 1×10^{-3} s⁻¹以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之IC₅₀中和人類TNF α 細胞毒性。

18. 如請求項15之用途，其中該抗體具有下列特徵：

a)當藉由表面電漿子共振測定，其以 1×10^{-3} s⁻¹或 1×10^{-3} s⁻¹以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離；

b)具有輕鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代或於位置1、3、4、6、7、8及/或9經一至五個保守胺基酸取代；

c)具有重鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代或於位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12經一至五個保守胺基酸取代。

19. 如請求項15之用途，其中該抗體

a)具有輕鏈可變區(LCVR)，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，與重鏈可變區(HCVR)，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列；或

b)為抗體D2E7。

20. 如請求項15之用途，其中該TNF α 抑制劑為依那西普或英利昔單抗。

21. 如請求項15之用途，其中該誘導劑量包含約80毫克或160毫克。

22. 如請求項21之用途，其中該治療劑量包含約80毫克或約40毫克。

23. 如請求項21之用途，其中該TNF α 抑制劑係以皮下方式投予。

24. 如請求項21之用途，其中該藥物係與甲胺喋呤組合投予。
25. 一種TNF α 抑制劑之用途，其係用於製造用以誘導克隆氏病之緩解或減少牛皮癬斑塊之藥物，其中該藥物係以該TNF α 抑制劑之誘導劑量投予，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量，接著在治療期內投予該TNF α 抑制劑之治療劑量，以致發生治療。
26. 如請求項25之用途，其中該個體進一步具有牛皮癬性關節炎。
27. 如請求項25之用途，其中該TNF α 抑制劑為人類TNF α 抗體或其抗原結合片段。
28. 如請求項27之用途，其中該抗體為經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。
29. 如請求項25之用途，其中該TNF α 抑制劑為依那西普或英利昔單抗。
30. 一種套組，其係用於治療其中TNF α 活性為有害之失調症，該套組包含：
 - a)至少一個容器，其包含誘導劑量之TNF α 抑制劑；
 - b)至少一個容器，其包含治療劑量之TNF α 抑制劑；及
 - c)關於在誘導期內投予該誘導劑量之該TNF α 抑制劑及在治療期內投予該治療劑量之該TNF α 抑制劑的說明書。
31. 如請求項30之套組，其中該失調症係選自由克隆氏病、潰瘍性結腸炎、牛皮癬及牛皮癬合併牛皮癬性關節炎組成之群。
32. 如請求項30之套組，其中該TNF α 抑制劑為人類TNF α 抗體或其抗原結合片段。

33. 如請求項32之套組，其中該抗體為經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s⁻¹或 1×10^{-3} s⁻¹以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之IC₅₀中和人類TNF α 細胞毒性。
34. 如請求項32之套組，其中該抗體為D2E7。
35. 如請求項30之套組，其包含下列給藥方案中之任一個：
 - a)該誘導劑量包含約160毫克，且該治療劑量包含約80毫克；
 - 或
 - b)該誘導劑量包含約80毫克，且該治療劑量包含約40毫克。
36. 如請求項30之套組，其中該容器為預填充注射器。

圖式

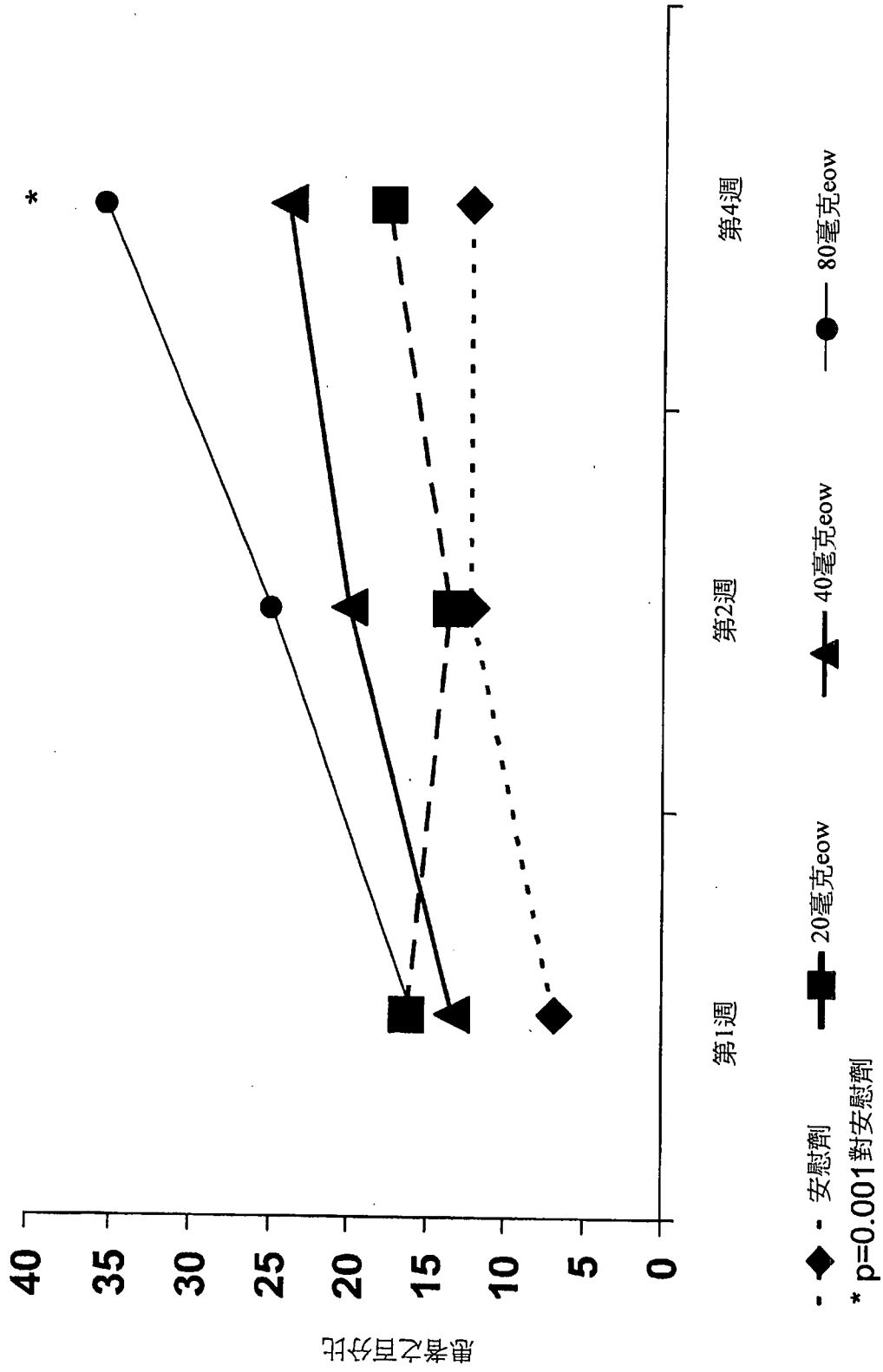


圖1

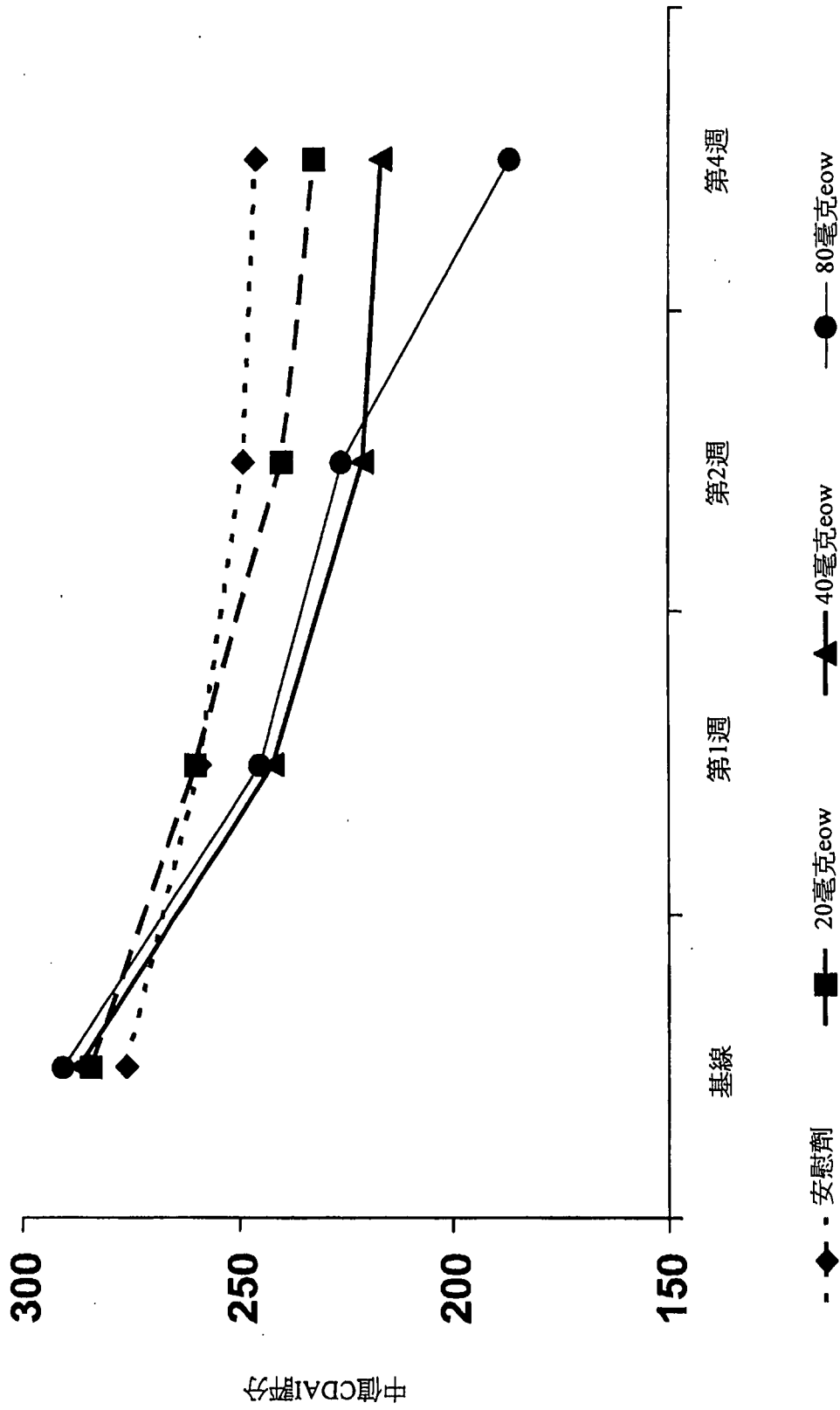


圖2

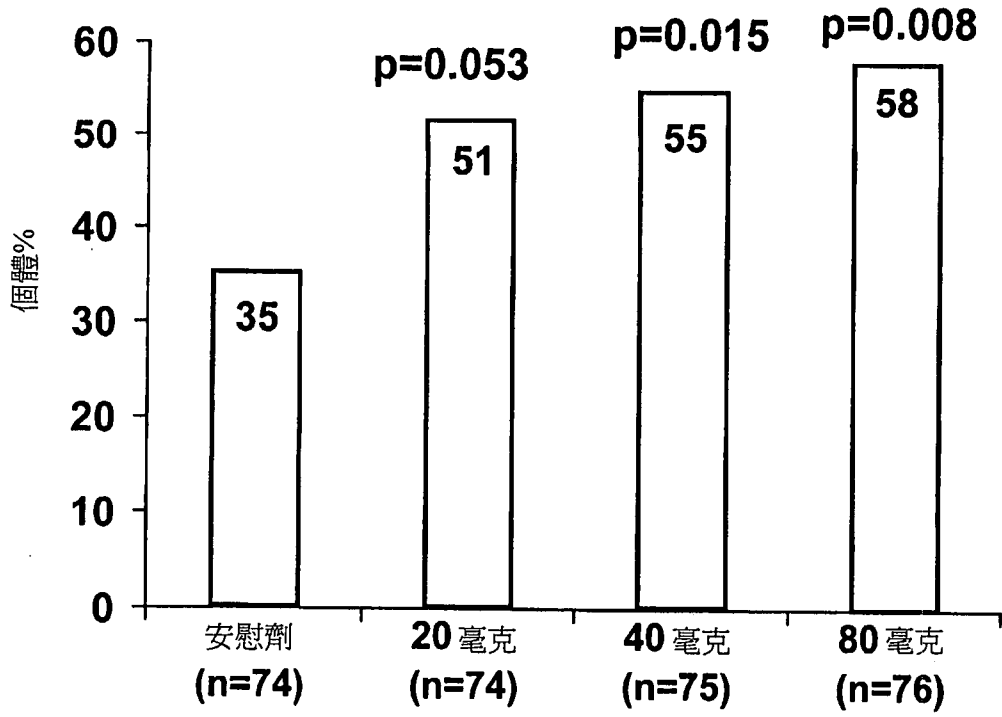


圖3A

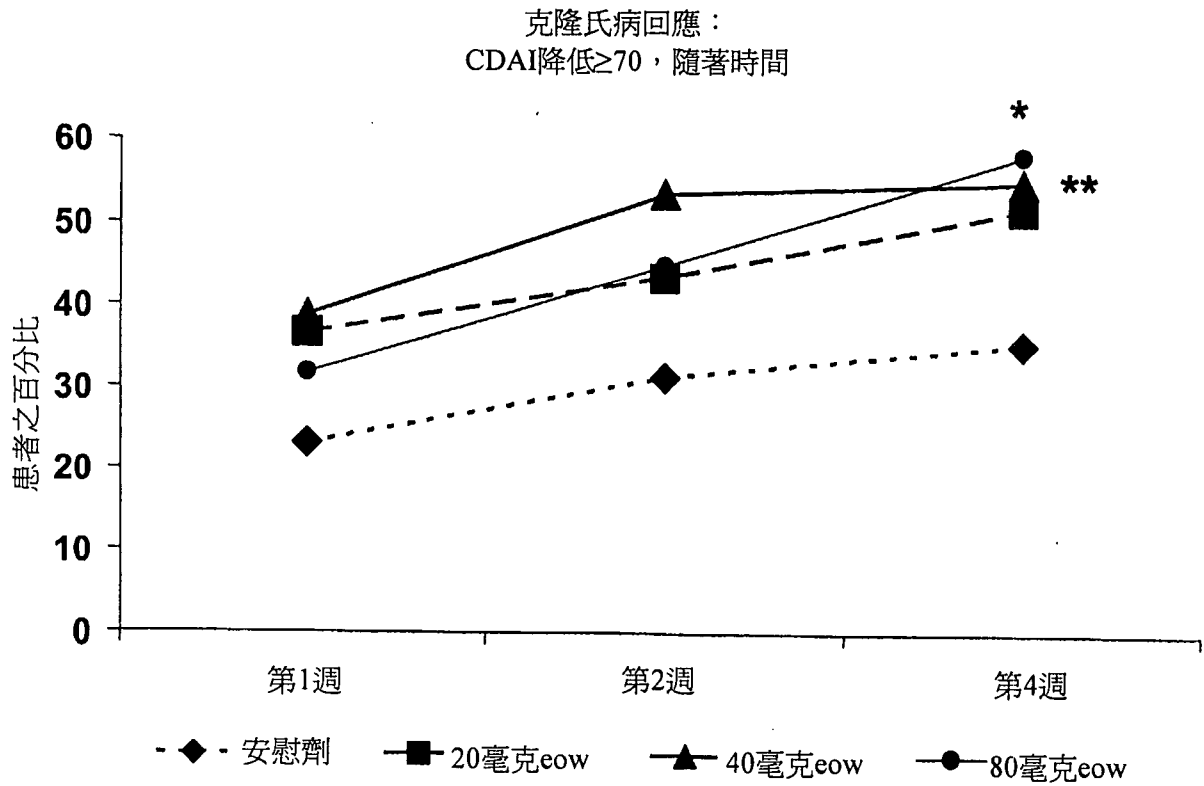


圖3B

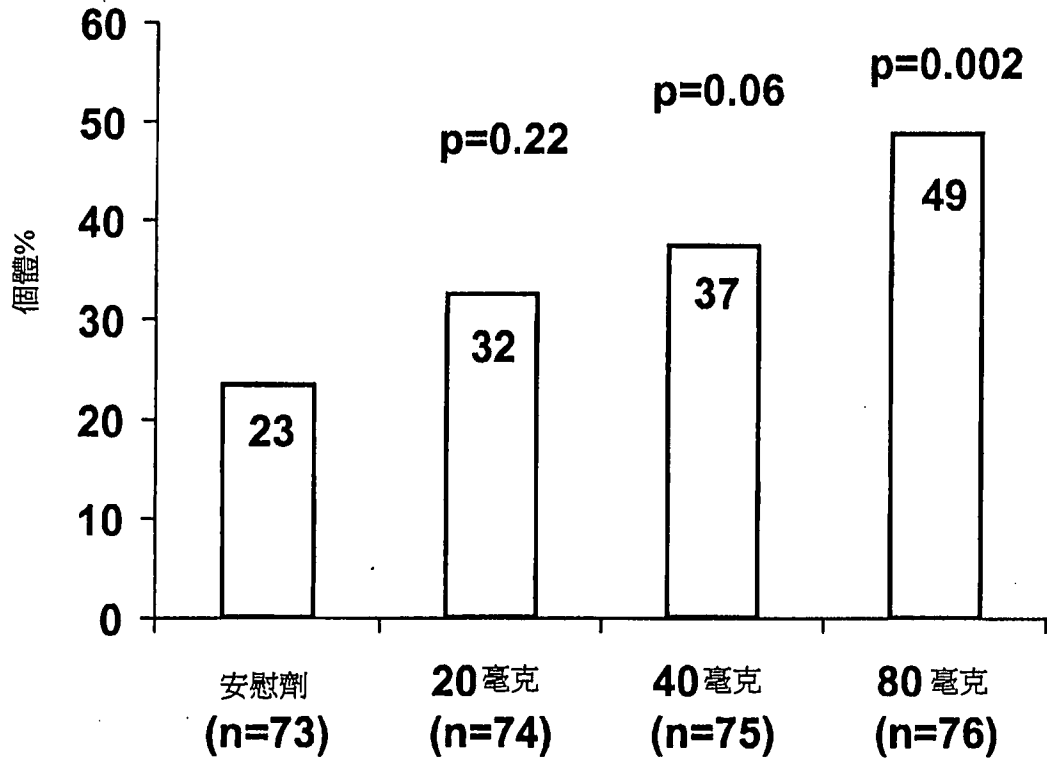


圖4A

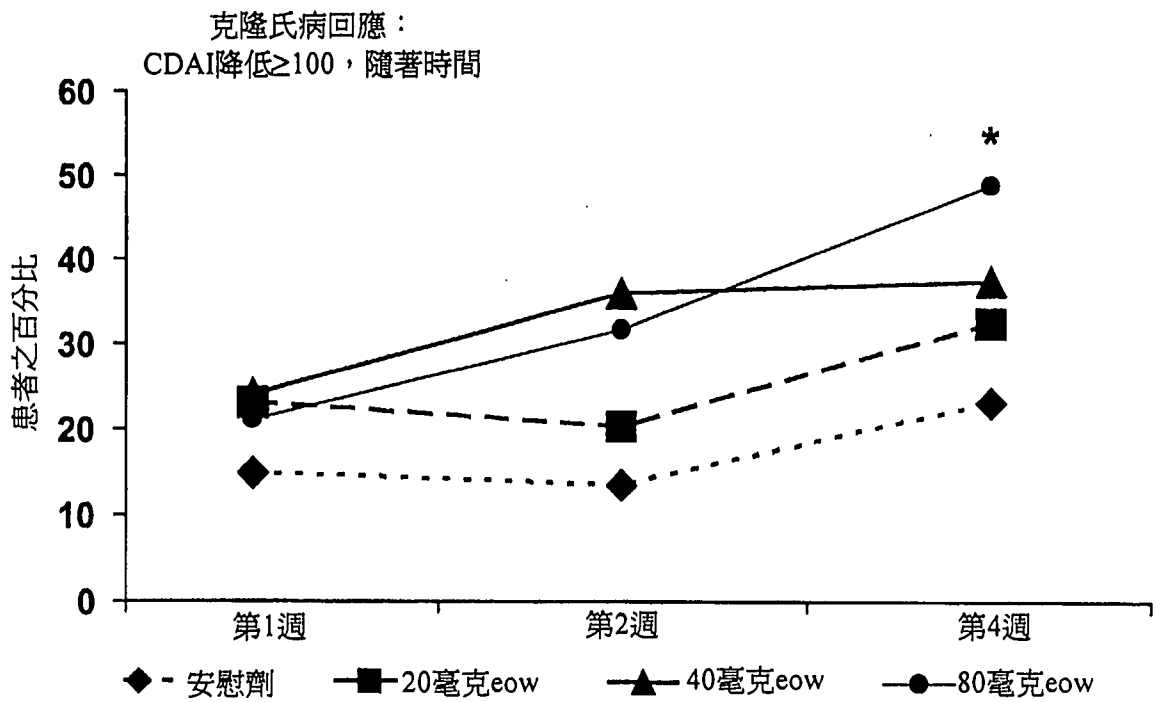


圖4B

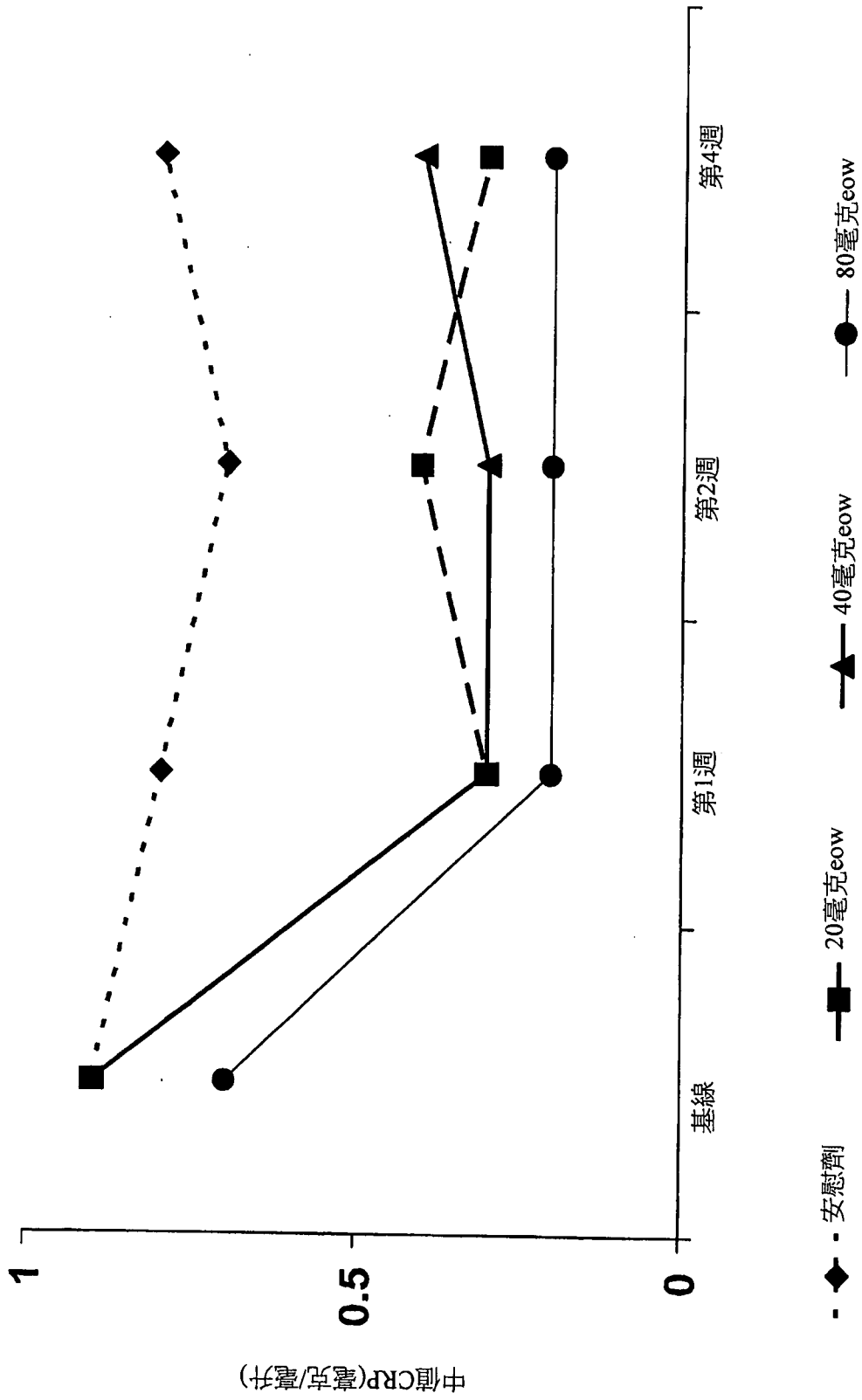
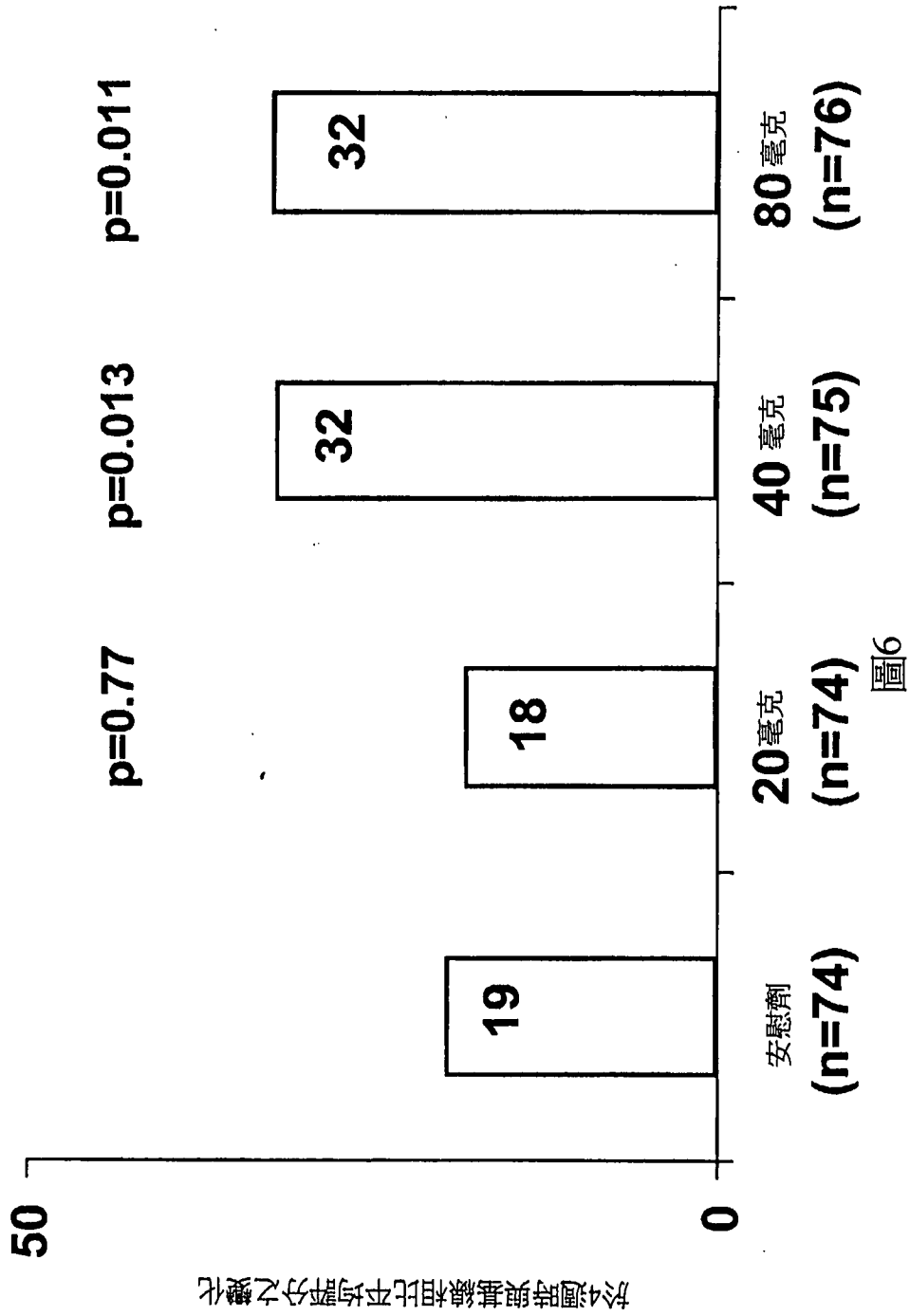


圖5



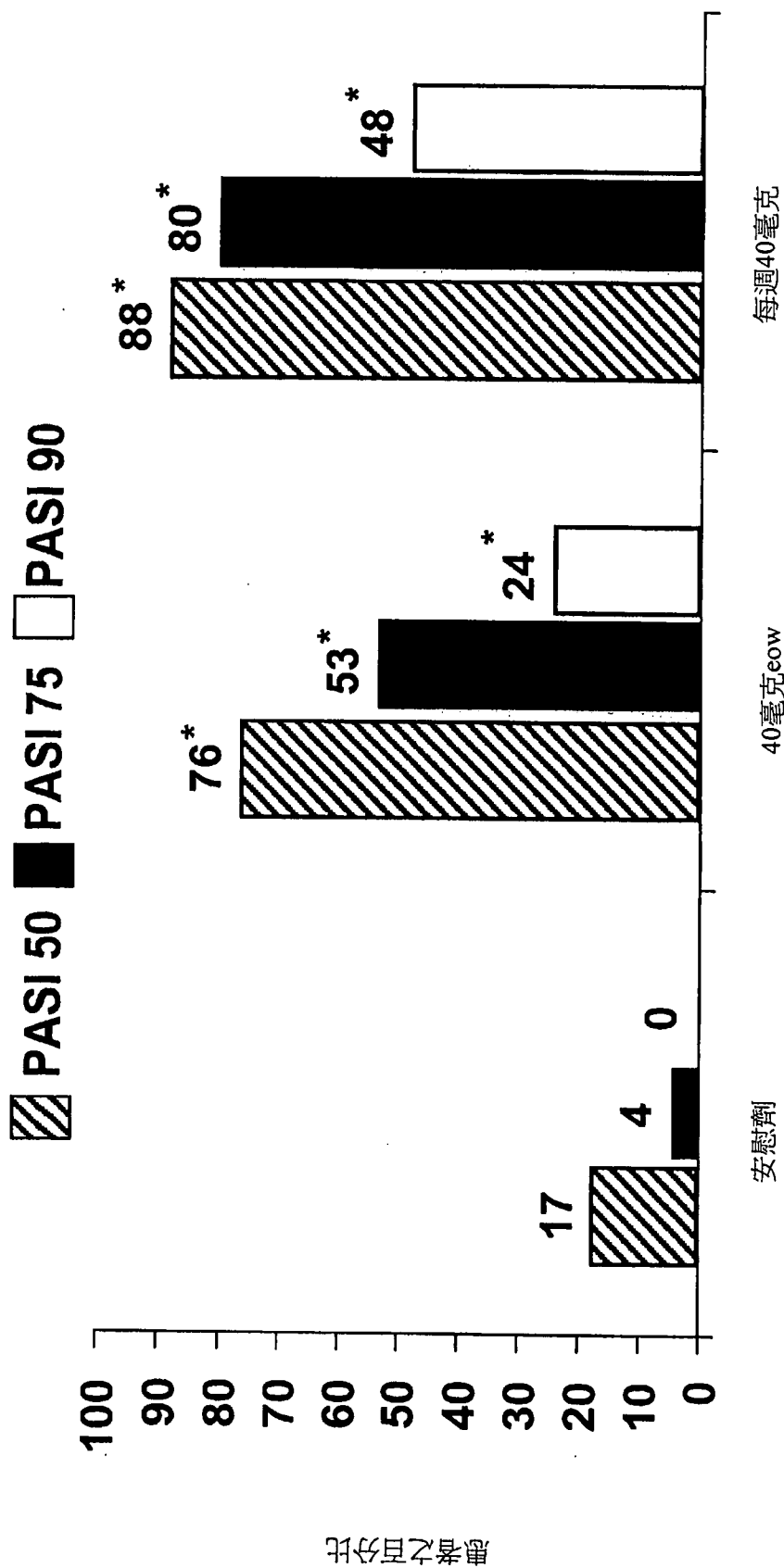


圖7

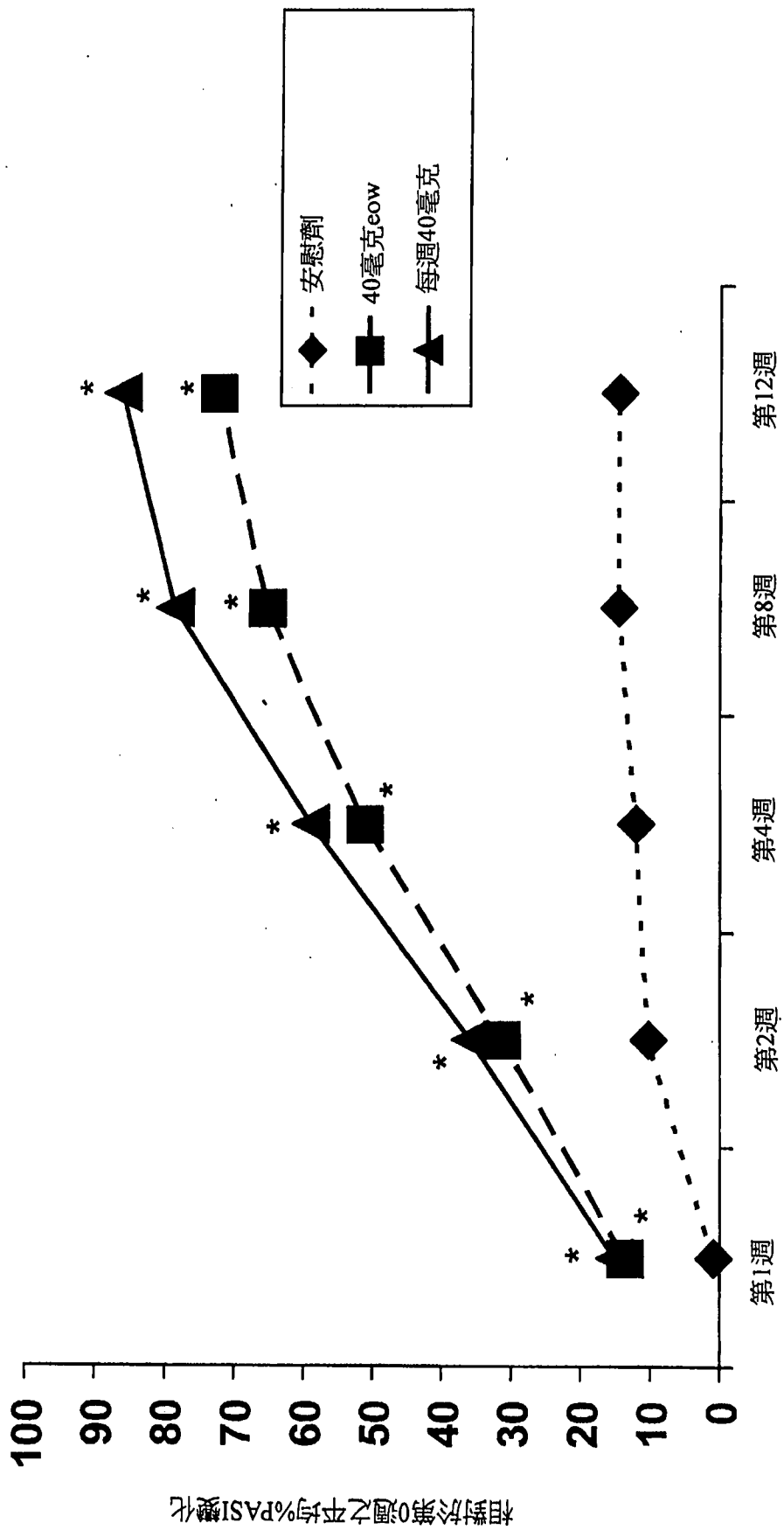
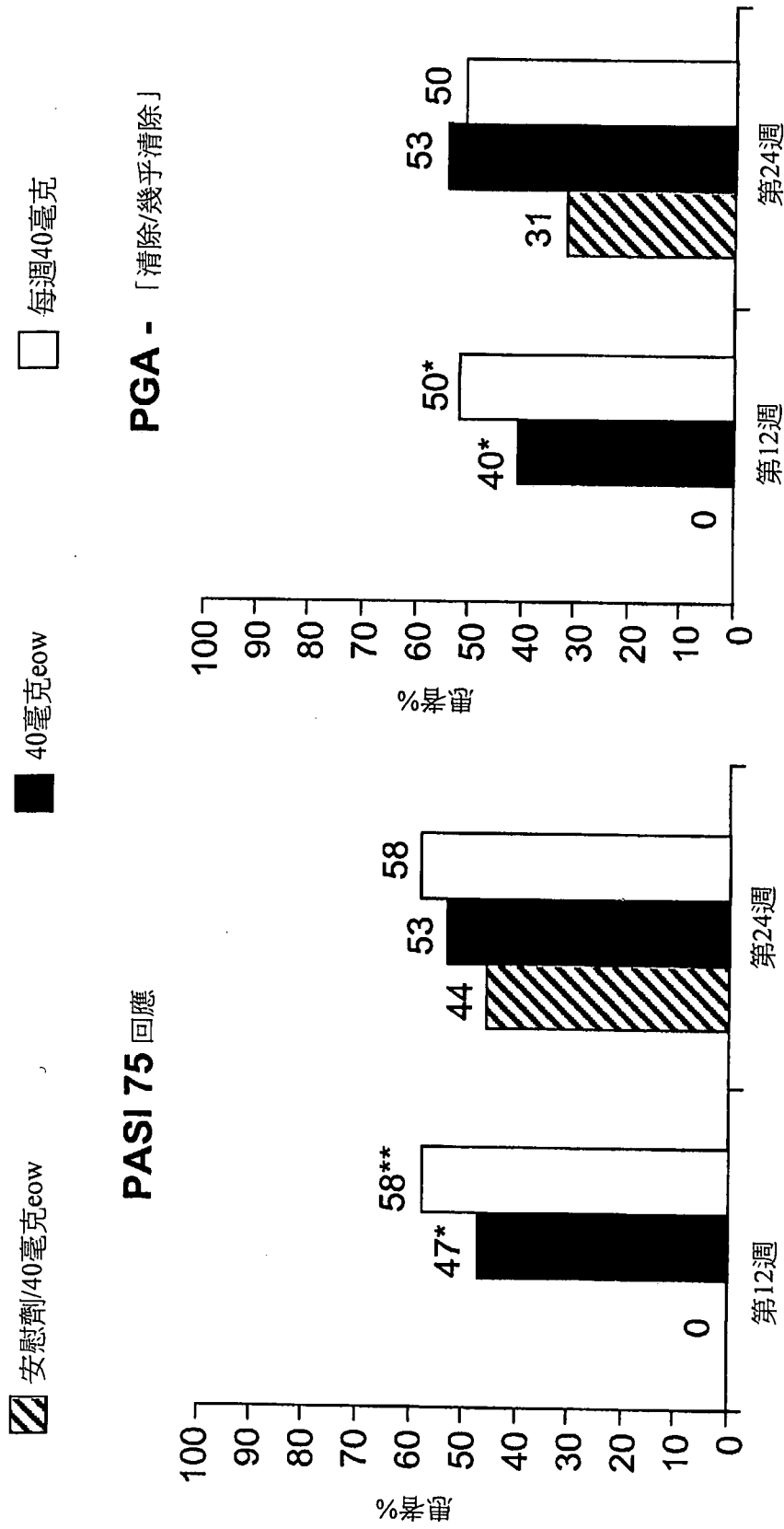
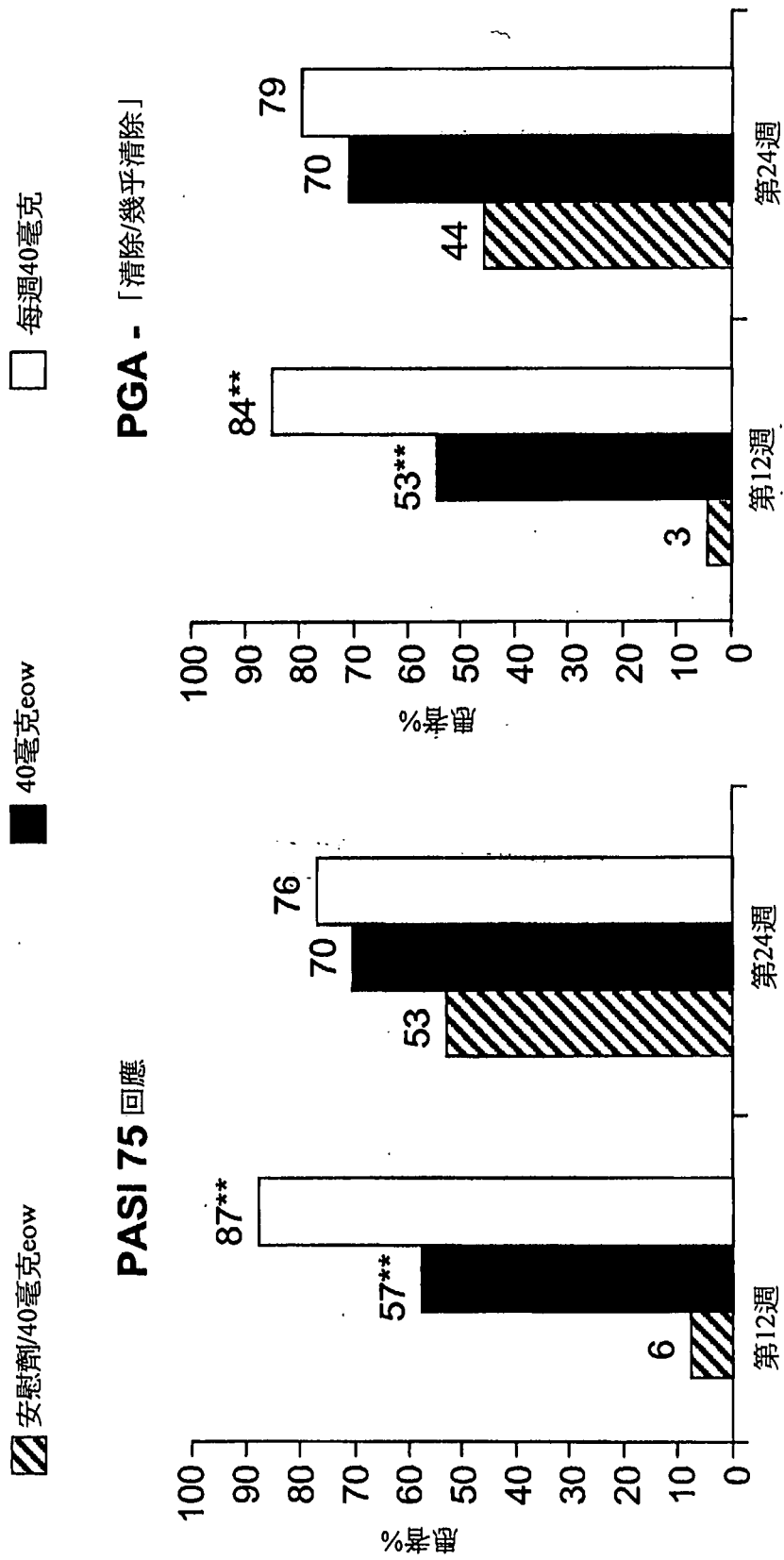


圖8



* p<0.01 對安慰劑, ** p<0.001 對安慰劑

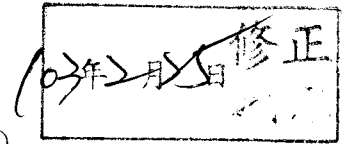
圖9



** p<0.001 對安慰劑

圖10

發明專利說明書



(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量療法

MULTIPLE-VARIABLE DOSE REGIMEN FOR TREATING TNF α -
RELATED DISORDERS

【技術領域】

本發明包括以一種安全且有效之方式來治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症。本發明包括用於改良性治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症的多重可變劑量方法。

相關申請案

本申請案主張2004年4月9日提出申請之美國臨時申請案第60/561,139號、2004年4月12日提出申請之美國臨時申請案第60/561,710號及2004年5月7日提出申請之美國臨時申請案第60/569,100號之權益。各此等專利及專利申請案之全部內容均據此以引用的方式併入本文中。

本申請案與美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號相關。本申請案亦與以下相關：2001年3月7日提出申請之美國專利申請案第09/801,185號；2002年11月22日提出申請之美國專利申請案第10/302,356號；2002年6月5日提出申請之美國專利申請案第10/163657號；2002年4月26日提出申請之美國專利申請案第10/133715號；2002年8月16日提出申請之美國專利申請案第10/222140號；2003年10月24日提出申請之美國專利申請案第10/693233號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/622932號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/623039號；2003年7月18日提

出申請之美國專利申請案第10/623076號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/623065號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/622928號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/623075號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/623035號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/622683號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/622205號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/622210號；2003年7月18日提出申請之美國專利申請案第10/623318號；及2003年4月24日提出申請之美國專利申請案第10/422287號。各此等專利與專利申請案之全部內容均據此以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

細胞激素，諸如介白素-1(IL-1)及腫瘤壞死因子(TNF)，係為由諸如單核細胞及巨噬細胞之多種細胞產生之分子，其已經鑑別為發炎過程之介體。細胞激素(包括TNF)調節由於損傷或感染而出現之發炎反應的強度及持續時間。TNF含量升高在病理性炎症中起重要作用。TNF(亦稱為(TNF α))與多種人類疾病及失調症之病理生理學有關聯，包括敗血症、感染、自體免疫疾病、移植排斥反應及移植物抗宿主疾病(參見例如Moeller等人, (1990) *Cytokine* 2:162；Moeller等人之美國專利第5,231,024號；Moeller, A.等人之歐洲專利公開案第260 610 B1號；Vasilli (1992) *Annu. Rev. Immunol.* 10:411；Tracey及Cerami (1994) *Annu. Rev. Med.* 45:491)。

TNF與牛皮癬有關聯。TNF所誘導之蛋白質表現及經活化T淋巴細胞存在於牛皮癬斑塊中、但不存在於未涉及之皮膚中，表明TNF與該疾病之發病機制有關。根據皮膚表像，有數種類型之牛皮癬：斑塊牛皮癬、點狀牛皮癬、紅皮症型牛皮癬、全身性膿胞及局部性膿胞型牛皮癬。然而，斑塊牛皮癬為最常見類型。牛皮癬之治療取決於疾病

程度。外用皮質類固醇常用於輕度至中度局部化病例。角質溶解劑及煤焦油亦作為外用藥物使用，而光療法常用於較廣範圍疾病。其他系統療法(諸如甲胺喋呤環孢靈(cyclosporine)與合成類視黃素)為有效的，但由於其可能之累積毒性作用而通常交替投予。

TNF亦與克隆氏病有關聯。克隆氏病係以臨床、內視鏡檢查、射線照相及組織學準則為基礎作診斷。克隆氏病之治療具有挑戰性。治療係基於疾病之位置、程度及嚴重性。現行化合物及療法並未完全減退發炎過程，且具有顯著副作用。

【發明內容】

需要以一種安全且有效之方式來治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症。本發明包括用於改良性治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症的多重可變劑量方法。

本發明描述一種用於治療其中TNF α 活性為有害之失調症的多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投予至少一個治療劑量之TNF α 抑制劑，以致發生治療。

本發明亦描述一種用於治療克隆氏病之多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投予至少一個治療劑量之TNF α 抑制劑，以致發生治療。本發明之多重可變劑量方法亦可用於治療潰瘍性結腸炎或牛皮癬，以及牛皮癬與牛皮癬性關節炎。

本發明包括一種誘導克隆氏病緩解之多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投

予至少一個治療劑量之TNF α 抑制劑，以致發生治療。

於另一實施例中，本發明包括一種減少牛皮癬斑塊之多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投予至少一個治療劑量之TNF α 抑制劑，以致發生治療。

於一實施例中，TNF α 抑制劑為依那西普(etanercept)或英利昔單抗(infliximab)。

於本發明之一實施例中，TNF α 抑制劑為TNF α 抗體或其抗原結合片段。於本發明之另一實施例中，TNF α 抑制劑為人類TNF α 抗體或其抗原結合片段。於一實施例中，抗體為經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之IC $_{50}$ 中和人類TNF α 細胞毒性。於另一實施例中，該抗體具有下列特徵：

a)以 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離，如藉由表面電漿子共振所測定；

b)具有輕鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代或於位置1、3、4、6、7、8及/或9經一至五個保守胺基酸取代；

c)具有重鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代或於位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12經一至五個保守胺基酸取代。

於另一實施例中，抗體具有輕鏈可變區(LCVR)，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列；及重鏈可變區(HCVR)，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。於另一實施例中，抗體為D2E7。

本發明之方法可用於治療TNF α 相關失調症，其選自由以下組成之群：自體免疫疾病、感染性疾病、移植排斥反應或移植物抗宿主疾病、惡性疾病、肺病、腸失調症、心臟病、敗血症、脊椎關節病、代謝失調症、貧血、疼痛、肝病、皮膚病症、指甲病症及血管炎。於一實施例中，自體免疫失調症係選自由類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風性關節炎、過敏症、多發性硬化、自體免疫糖尿病、自體免疫葡萄膜炎及腎病症候群組成之群。於另一實施例中，TNF α 相關失調症係選自由發炎性骨病、骨骼再吸收疾病、酒精性肝炎、病毒性肝炎、爆發性肝炎、凝血障礙、灼傷、再灌注損傷、癥痕瘤形成、疤痕組織形成、發熱、牙周病、肥胖症及輻射毒性組成之群。於另一實施例中，TNF α 相關失調症係選自由白塞氏病(Behcet's disease)、僵直性脊椎炎、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、特發性肺纖維化(IPF)、再狹窄、糖尿病、貧血、疼痛、克隆氏病相關失調症、幼年型類風濕性關節炎(JRA)、C型肝炎病毒感染、牛皮癬性關節炎及慢性斑塊牛皮癬組成之群。

於本發明之一實施例中，TNF α 相關失調症為克隆氏病。於另一實施例中，失調症為潰瘍性結腸炎。於另一實施例中，失調症為牛皮癬。於另一實施例中，失調症為牛皮癬與牛皮癬性關節炎(PsA)。

於本發明之一實施例中，誘導劑量包含約160毫克。於另一實施例中，治療劑量包含約80毫克。

於本發明之一實施例中，誘導劑量包含約80毫克。於另一實施例中，治療劑量包含約40毫克。

於一實施例中，TNF α 抑制劑係以皮下方式投予。於另一實施例

中，TNF α 抑制劑係與甲胺喋呤組合投予。甲胺喋呤可例如以約2.5毫克至30毫克之劑量投予。

本發明描述一種誘導克隆氏病緩解之多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之D2E7，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投予至少一種治療劑量之D2E7，以致發生治療。

於另一實施例中，本發明包括一種減少牛皮癬斑塊之多重可變劑量方法，其包含：對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之D2E7，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量；及接著在治療期內對該個體投予至少一個治療劑量之D2E7，以致發生治療。

本發明提供一種治療其中TNF α 活性為有害之失調症之套組，其包含：

- a)至少一個容器，其包含誘導劑量之TNF α 抑制劑；
- b)至少一個容器，其包含治療劑量之TNF α 抑制劑；及
- c)關於在誘導期內投予誘導劑量之TNF α 抑制劑及在治療期內投予治療劑量之TNF α 抑制劑的說明書。

本發明亦描述一種治療其中TNF α 活性為有害之失調症之套組，其包含至少一個包含誘導劑量之TNF α 抑制劑的容器，該容器與關於在誘導期內投予誘導劑量之說明書包裝在一起。

本發明描述一種治療其中TNF α 活性為有害之失調症之套組，其包含至少一個包含治療劑量之TNF α 抑制劑的容器，該容器與關於在治療期內投予治療劑量之說明書包裝在一起。

於本發明之一實施例中，套組係用於治療失調症，其係選自由克隆氏病、潰瘍性結腸炎、牛皮癬與牛皮癬性關節炎及牛皮癬組成之群。

於另一實施例中，套組中之TNF α 抑制劑為TNF α 抗體或其抗原結

合片段。於一實施例中，抗體為經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s⁻¹或 1×10^{-3} s⁻¹以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之IC₅₀中和人類TNF α 細胞毒性。於另一實施例中，抗體具有下列特徵：

a)當藉由表面電漿子共振測定，其以 1×10^{-3} s⁻¹或 1×10^{-3} s⁻¹以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離；

b)具有輕鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代或於位置1、3、4、6、7、8及/或9經一至五個保守胺基酸取代；

c)具有重鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代或於位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12經一至五個保守胺基酸取代。

於另一實施例中，抗體具有輕鏈可變區(LCVR)，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列；及重鏈可變區(HCVR)，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。於另一實施例中，抗體為D2E7。

於一實施例中，本發明套組之TNF α 抑制劑為依那西普或英利昔單抗。

於一實施例中，在本發明套組中所提供之誘導劑量包含約160毫克。於另一實施例中，治療劑量包含約80毫克。於另一實施例中，誘導劑量包含約80毫克。於另一實施例中，治療劑量包含約40毫克。於另一實施例中，容器為預填充注射器。

本發明亦提供治療其中TNF α 活性為有害之失調症之方法，其包含對有需要之個體投予單一劑量之TNF α 抑制劑，以便治療該失調

症。於一實施例中，TNF α 抑制劑為抗TNF α 抗體或其抗原結合部分。於另一實施例中，TNF α 抑制劑為人類抗TNF α 抗體或其抗原結合部分，包括例如人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。於一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分以 5×10^{-4} s $^{-1}$ 或 5×10^{-4} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離。於另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分以 1×10^{-4} s $^{-1}$ 或 1×10^{-4} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離。於另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。於另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。於另一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。人類抗體或其抗原結合部分亦可為重組抗體或其重組抗原結合部分。於一實施例中，該人類抗體或其抗原結合部分為D2E7。於另一實施例中，單一劑量係選自由80毫克、40毫克及20毫克組成之群。於另一實施例中，投藥係藉由皮下注射。

【圖式簡單說明】

圖1提供顯示使用多重可變劑量療法隨著時間獲得克隆氏病緩解(CDAI<150)之患者百分比的結果。

圖2顯示接受多重可變劑量療法之克隆氏病患者之平均CDAI評分隨著時間降低之圖。

圖3顯示接受多重可變劑量治療之克隆氏病患者中之緩解與臨床回應。圖3A以圖形方式提供在四週時具有 ≥ 70 點CDAI降低之患者百

分比。P值表示與安慰劑組之比較。圖3B提供具有CDAI降低 ≥ 70 之患者百分比隨著時間之圖；* $p=0.015$ 對安慰劑與** $p=0.008$ 對安慰劑。

圖4顯示接受多重可變劑量治療之克隆氏病患者中之緩解與臨床回應。圖4A以圖形方式提供在四週時具有 ≥ 100 點CDAI降低之患者百分比(P值表示與安慰劑組之比較)。圖4B顯示隨著時間具有CDAI降低 ≥ 100 之患者百分比；* $p=0.002$ 對安慰劑。

圖5提供顯示在接受多重可變治療對安慰劑之克隆氏病患者中之中值CRP含量的結果。

圖6提供在治療克隆氏病時如由四週時之IBDQ評分所量測之多重可變劑量療法的功效結果(P值表示與安慰劑組之比較)。

圖7顯示在以各多重可變D2E7劑量及安慰劑治療後，於第12週時具有 \geq PASI 50/75/90回應之牛皮癬患者的百分比。

圖8提供歷經12週治療，平均百分比PASI(牛皮癬面積與嚴重性指數)改善之結果(每兩週；* $p<0.001$ 對安慰劑)。

圖9顯示患有牛皮癬與PsA之患者在第12週與第24週之功效回應的比較圖。

圖10顯示患有牛皮癬而未患有PsA之患者在第12週與第24週之功效回應的比較圖。

【實施方式】

I. 定義

為使本發明可更容易理解，首先定義某些術語。

於本文中使用的術語“人類TNF α ”(於本文中縮寫成hTNF α ，或簡寫成hTNF)意指人類細胞激素，其以17kD分泌形式及26kD膜締合形式存在，其生物活性形式係由非共價結合17kD分子之三聚體組成。hTNF α 之結構進一步描述於例如 Pennica, D.等人, (1984) *Nature* 312:724-729；Davis, J.M.等人, (1987) *Biochemistry* 26:1322-1326；及

Jones, E.Y.等人, (1989) *Nature* 338:225-228中。術語人類TNF α 意欲包括重組人類TNF α (rhTNF α)，其可藉由標準重組表現方法製備，或市購而得(R&D Systems,目錄號210-TA, Minneapolis, MN)。TNF α 亦稱為TNF。

術語“TNF α 抑制劑”包括干擾TNF α 活性之藥劑。TNF α 抑制劑之實例包括依那西普(Enbrel[®], Amgen)、英利昔單抗(Remicade[®], Johnson and Johnson)、人類抗TNF單株抗體(D2E7/HUMIRA[®], Abbott Laboratories)、CDP 571(Celltech)及CDP870(Celltech)，以及其他抑制TNF α 活性之化合物，以使得當投予患有其中TNF α 活性為有害之失調症或處於患有該失調症之風險下之個體時，該失調症經治療。該術語亦包括本文中所述之各抗TNF α 人類抗體及抗體部分，以及在美國專利第6,090,382號、第6,258,562號、第6,509,015號中，及在美國專利申請案第09/801185號及第10/302356號中所述者，各案以引用的方式併入本文中。

於本文中使用的術語“抗體”意指免疫球蛋白分子，其包含四個多肽鏈，兩個重(H)鏈與兩個輕(L)鏈，藉由二硫化物鍵互連。各重鏈包含一個重鏈可變區(於本文中縮寫成HCVR或VH)與一個重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個結構域CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含一個輕鏈可變區(於本文中縮寫成LCVR或VL)與一個輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個結構域CL。VH與VL區可進一步再細分成高可變性區域，稱為互補決定區(CDR)，散佈著較保守之區域，稱為構架區(FR)。各VH及VL係由三個CDR與四個FR所組成，自胺基末端至羧基末端以下列順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。本發明之抗體更詳細描述於美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號以及美國專利申請案第09/801185號及第10/302356號中，其各自以全文引用的方式併入本文中。

於本文中使用的術語抗體之“抗原結合部分”(或簡稱為“抗體部分”)係指抗體之一或多個片段，其保留特異性結合至抗原(例如hTNF α)之能力。已顯示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段施行。涵蓋於術語抗體之“抗原結合部分”內之結合片段的實例包括：

(i) Fab片段，一種由VL、VH、CL及CH1結構域組成之單價片段；

(ii) F(ab')₂片段，一種二價片段，包含兩個Fab片段，藉由二硫橋鍵在鉸鏈區連接；

(iii) Fd片段，由VH與CH1結構域組成；

(iv) Fv片段，由抗體單臂之VL與VH結構域組成；

(v) dAb片段 (Ward等人, (1989) *Nature* 341:544-546)，其由VH結構域組成；及

(vi) 經分離之互補決定區(CDR)。再者，雖然Fv片段之兩個結構域(VL與VH)係由各別基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接子接合，該連接子使得該等結構域能夠成為單一蛋白質鏈，其中VL與VH區成對形成單價分子(稱為單鏈Fv(scFv)；參見例如Bird等人, (1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。該等單鏈抗體亦意欲涵蓋於術語抗體之“抗原結合部分”中。單鏈抗體之其他形式，諸如雙功能抗體，亦涵蓋在內。雙功能抗體為二價雙特異性抗體，其中VH與VL結構域表現於單一多肽鏈上，但使用一種連接子，其太短以致不允許相同鏈上之兩個結構域之間配對，進而迫使此等結構域與另一個鏈之互補結構域成對並產生兩個抗原結合位點(參見例如Holliger, P.等人, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448；Poljak, R.J.等人, (1994) *Structure* 2:1121-1123)。本發明之抗體部分更詳細描述於美國專利第6,090,382號、第6,258,562號、第6,509,015號以及美國專利申請案第09/801185號及第10/302356號中，其各自以全文引用的方式併入本文中。

結合片段係藉由重組DNA技術，或藉由完整免疫球蛋白之酶促或化學分裂而產生。結合片段包括Fab、Fab'、F(ab')₂、Fabc、Fv、單

鏈及單鏈抗體。除“雙特異性”或“雙官能性”免疫球蛋白或抗體以外，應瞭解免疫球蛋白或抗體之各結合位點相同。“雙特異性”或“雙官能性抗體”為具有兩個不同重/輕鏈對及兩個不同結合位點之人工雜交抗體。雙特異性抗體可藉由多種方法產生，包括融合瘤之融合或Fab'片段之連接。參見例如 Songsivilai & Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321 (1990)；Kostelny 等人, *J. Immunol.* 148, 1547-1553 (1992)。

於本文中使用的“保守胺基酸取代”為其中一個胺基酸殘基經另一個具有類似側鏈之胺基酸殘基置換。具有類似側鏈之胺基酸殘基之家族已於此項技術中定義，包括鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、 β -分枝側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。

於本文中使用的術語“人類抗體”意欲包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區與恆定區之抗體。本發明之人類抗體可包括未經人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外之隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變所引入之突變)，例如在CDR且特別是CDR3中。但是，於本文中使用的術語“人類抗體”並不意欲包括其中衍生自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系之CDR序列已接枝於人類構架序列上之抗體。

於本文中使用的術語“重組人類抗體”意欲包括藉由重組方式製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如使用經轉染至宿主細胞中之重組表現載體所表現之抗體(進一步描述於下文)；分離自重組、組合人類抗體文庫之抗體(進一步描述於下文)；分離自人類免疫球蛋白

白基因之轉殖基因動物(例如小鼠)之抗體(參見例如Taylor, L.D.等人, (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287); 或藉由任何涉及人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列之其他方式製備、表現、產生或分離之抗體。該等重組人類抗體具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區與恆定區。但是, 在某些實施例中, 該等重組人類抗體經受活體外突變誘發(或當使用人類Ig序列之轉殖基因動物時為活體內體細胞突變誘發), 且因此重組抗體之VH與VL區之胺基酸序列為雖然衍生自且相關於人類生殖系VH與VL序列, 但可能不會天然存在於活體內人類抗體生殖系譜系內之序列。

於本文中使用了之“經分離抗體”意指一種抗體, 其實質上不含其他具有不同抗原特異性之抗體(例如特異性地結合hTNF α 之經分離抗體實質上不含特異性結合除hTNF α 以外之抗原的抗體)。但是, 特異性結合hTNF α 之經分離抗體可具有對其他抗原(諸如來自其他物種之TNF α 分子)之交叉反應性(更詳細討論於下文)。再者, 經分離抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學品。

於本文中使用了之“中和抗體”(或“中和hTNF α 活性之抗體”)意指與hTNF α 結合導致hTNF α 之生物活性得以抑制之抗體。hTNF α 生物活性之此種抑制可藉由量測hTNF α 生物活性之一或多項指標進行評估, 諸如hTNF α 誘發之細胞毒性(活體外或活體內)、hTNF α 誘發之細胞活化作用及hTNF α 與hTNF α 受體之結合。hTNF α 生物活性之此等指標可藉由此項技術中已知之數種標準活體外或活體內檢定中之一或多者進行評估(參見美國專利第6,090,382號)。較佳藉由抑制L929細胞之由hTNF α 誘發之細胞毒性來評估抗體中和hTNF α 活性之能力。作為hTNF α 活性之另一個或替代參數, 可評估抗體抑制hTNF α 誘發之ELAM-1在HUVEC上表現之能力, 作為hTNF α 誘發之細胞活化作用之一種度量方式。

於本文中使用的術語“表面電漿子共振”係指一種光學現象，其允許例如使用BIAcore系統(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden及Piscataway, NJ)，藉由在生物感測器矩陣內偵測蛋白質濃度之改變，分析即時生物特異性相互作用。關於進一步描述，參見美國專利6,258,562之實例1，及Jönsson等人，(1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19；Jönsson等人，(1991) *Biotechniques* 11:620-627；Johnson等人，(1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125；及Johnson等人，(1991) *Anal. Biochem.* 198:268。

於本文中使用的術語“ K_{off} ”意指關於抗體自抗體/抗原複合物解離之脫離速率常數。

於本文中使用的術語“ K_d ”意指特定抗體-抗原相互作用之解離常數。

於本文中使用的術語“ IC_{50} ”意指抑制相關生物學終點(biological endpoint)(例如中和細胞毒性活性)所需之抑制劑濃度。

於本文中使用的術語“核酸分子”意欲包括DNA分子及RNA分子。核酸分子可為單股或雙股，但較佳為雙股DNA。

於本文中關於編碼結合hTNF α 之抗體或抗體部分(例如VH、VL、CDR3)之核酸所使用的術語“經分離核酸分子”意指一種核酸分子，其中編碼抗體或抗體部分之核苷酸序列不含其他編碼結合除hTNF α 以外之抗原之抗體或抗體部分的核苷酸序列，該等其他序列可天然地側接人類基因組DNA中之核酸。因此，舉例而言，編碼抗hTNF α 抗體之VH區之本發明經分離核酸不含編碼結合除hTNF α 以外之抗原之其他VH區的其他序列。

於本文中使用的術語“載體”意指能夠轉運已連接之另一核酸之核酸分子。載體之一種類型為“質體”，其係指環狀雙股DNA環，於其中可連接其他DNA區段。載體之另一種類型為病毒載體，其中可使其他

DNA區段連接至病毒基因組中。某些載體能夠在其經引入之宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體，及游離基因體(episomal)哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離基因體(non-episomal)哺乳動物載體)在引入宿主細胞中時可整合至宿主細胞之基因組中，進而伴隨著宿主基因組經複製。再者，某些載體能夠引導可操作性地連接至其上之基因之表現。該等載體於本文中稱為“重組表現載體”(或簡稱為“表現載體”)。一般而言，在重組DNA技術中有效用之表現載體通常呈質體形式。在本說明書中，“質體”與“載體”可互換使用，因為質體為載體之最常用形式。但是，本發明意欲包括此種其他形式之表現載體，諸如病毒載體(例如複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)，其提供等效功能。

於本文中使用的術語“重組宿主細胞”(或簡稱為“宿主細胞”)意指已引入重組表現載體之細胞。應瞭解，此種術語意欲不僅指代特定標的細胞，而且指代該細胞之後代。因為由於突變或環境影響所致在後續世代中可能發生某些變性，故此種後代事實上可能與母細胞不相同，但仍包括在本文中使用的術語“宿主細胞”之範圍內。

於本文中使用的術語“劑量”係指經投予個體之TNF α 抑制劑之量。

術語“多重可變劑量”包括經投予個體以用於治療性處理之TNF α 抑制劑之不同劑量。“多重可變劑量療法(multiple-variable dose regimen/multiple-variable dose therapy)”描述一種治療時程，其係基於在整個治療過程內之不同時間點下投予不同量之TNF α 抑制劑。於一實施例中，本發明描述多重可變劑量治療方法，其包含誘導期及治療期，其中在誘導期內所投予TNF α 抑制劑之劑量高於在治療期內所投予TNF α 抑制劑之劑量。

於本文中使用的術語“誘導期”或“負載期”係指一段治療時期，其

包含對個體投予TNF α 抑制劑以達到臨限含量。在誘導期內，將至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑投予患有其中TNF α 為有害之失調症之個體。

於本文中使用的術語“臨限含量”係指TNF α 抑制劑在個體中之治療有效含量。臨限含量係在治療之誘導期間，藉由投予至少一個誘導劑量而達成。可投予任何數目之誘導劑量以達到TNF α 抑制劑之臨限含量。一旦達到臨限含量，即開始治療期。

可於本文中互換使用之術語“誘導劑量”或“負載劑量”係指TNF α 抑制劑之第一劑量，其與維持或治療劑量相比較大。誘導劑量可為單一劑量，或者一組劑量。誘導劑量經常用於使藥物在身體中達到穩態量，且可用於迅速地達到維持藥物含量。誘導劑量隨後接著是投予TNF α 抑制劑之較小劑量，亦即治療劑量。誘導劑量係在療法之誘導期間投藥。於本發明之一實施例中，誘導劑量為治療劑量之既定量之至少兩倍。於本發明之另一實施例中，D2E7之誘導劑量為約160毫克。於另一實施例中，D2E7之誘導劑量為約80毫克。

於本文中使用的術語“治療期”或“維持期”係指一段治療時期，其包含對個體投予TNF α 抑制劑以維持所要之治療作用。治療期跟隨在誘導期之後，且因此，一旦達到臨限含量，即開始治療期。

術語“治療劑量”或“維持劑量”為由個體所服用以維持或持續所要治療作用之TNF α 抑制劑之量。治療劑量係於誘導劑量之後投予。治療劑量可為單一劑量，或者一組劑量。治療劑量係在療法之治療期間投予。治療劑量小於誘導劑量且當連續投予時可能彼此相等。於一實施例中，本發明描述D2E7之至少一個誘導劑量為約160毫克，接著至少一個治療劑量為約80毫克。於另一實施例中，本發明描述D2E7之至少一個誘導劑量為80毫克，接著至少一個治療劑量為40毫克。於另一實施例中，治療劑量係於誘導劑量後至少兩週投予。

“劑量療法”或“給藥療法”包括一種基於一組確定劑量之治療療法。於一實施例中，本發明描述治療克隆氏病之劑量療法，其中D2E7首先以誘導劑量投予，隨後以低於該誘導劑量之治療劑量投予。

於本文中使用的術語“給藥”係指投予物質(例如抗TNF α 抗體)以達成治療目的(例如治療TNF α 相關失調症)。

於本文中使用的術語“兩週一次給藥療法”、“兩週一次給藥”及“兩週一次投藥”係指對個體投予物質(例如抗TNF α 抗體)以達成治療目的(例如治療TNF α 相關失調症)之時間過程。兩週一次給藥療法並不意欲包括每週一次給藥療法。較佳每9-19天、更佳每11-17天、甚至更佳每13-15天且最佳每14天投予物質。

如在短語“第一藥劑與第二藥劑之組合”中之術語“組合”包括第一藥劑與第二藥劑之共同投予，例如可使其溶解或互混於相同的醫藥學上可接受之載劑中，或先投予第一藥劑且接著投予第二藥劑，或先投予第二藥劑且接著投予第一藥劑。因此，本發明包括組合治療性處理之方法，及組合醫藥組合物。

如在短語“共存治療性處理”中之術語“共存”包括在第二藥劑存在下投予一種藥劑。共存治療性處理方法包括將第一藥劑、第二藥劑、第三藥劑或其他藥劑共同投予之方法。共存治療性處理方法亦包括將第一藥劑或其他藥劑於第二藥劑或其他藥劑存在下投予之方法，其中該第二藥劑或其他藥劑例如可能已經預先投予。共存治療性處理方法可逐步由不同實行者執行。舉例而言，一個實行者可將第一藥劑投予個體，而第二個實行者可將第二藥劑投予該個體，且投藥步驟可同時或接近同時或在相距較遠之時間下執行，只要第一藥劑(與其他藥劑)係於第二藥劑(與其他藥劑)存在下投藥後即可。實行者與個體可為相同實體(例如人類)。

於本文中使用的術語“組合療法”係指投予兩種或兩種以上治療物質，例如抗TNF α 抗體與另一種藥物，諸如DMARD或NSAID。其他藥物可在投予抗TNF α 抗體同時、之前或之後投予。

術語“TNF α 介導之病狀”或“TNF α 相關失調症”係指其中TNF α 為導致失調症表像之主要介體之局部及/或系統生理學失調症。

於本文中使用的術語“套組”係指包含用以投予本發明之TNF α 抗體以治療TNF α 相關失調症之組分的包裝產品。套組較佳包含容納套組組分之盒子或容器。該盒子或容器附有標籤或美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration)核准之擬案。盒子或容器容納本發明之組分，其較佳包含在聚乙烯、聚丙烯、乙烯或丙烯塑膠容器中。容器可為加蓋管或瓶。套組亦可包括投予本發明之TNF α 抗體之說明書。於一實施例中，本發明之套組包括包含人類抗體D2E7之調配物，如PCT/IB03/04502及美國申請案第10/222140號中所述。

本發明之多個態樣更詳細描述於本文中。

II. 本發明之TNF α 抑制劑

本發明提供一種治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其中投予TNF α 抑制劑為有利的。於一實施例中，此等方法包括投予經分離人類抗體或其抗原結合部分，其以高親和力及低脫離速率結合至人類TNF α ，且具有高中和能力。本發明之人類抗體較佳為重組、中和人類抗hTNF α 抗體。本發明之最佳重組中和抗體，於本文中稱為D2E7，亦稱為HUMIRA[®]及阿達木單抗(adalimumab)(D2E7 VL區之胺基酸序列以SEQ ID NO: 1顯示；D2E7 VH區之胺基酸序列以SEQ ID NO: 2顯示)。D2E7(HUMIRA[®])之性質已描述於Salfeld等人，美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號中，各專利以引用的方式併入本文中。TNF α 抑制劑之其他實例包括經嵌合與人類化之鼠類抗hTNF α 抗體，其已進行關於類風濕性關節炎治療之臨床測試(參

見例如Elliott, M.J.等人, (1994) *Lancet* 344:1125-1127 ; Elliot, M.J.等人, (1994) *Lancet* 344:1105-1110 ; Rankin, E.C.等人, (1995) *Br. J. Rheumatol.* 34:334-342)。

於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法包括投予D2E7抗體及抗體部分、D2E7相關抗體及抗體部分，及具有與D2E7相當性質(諸如結合至hTNF α 之親和力高且解離動力學低及高中和能力)之其他人類抗體及抗體部分。於一實施例中，本發明提供以經分離之人類抗體或其抗原結合部分進行多重可變劑量治療，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。更佳情況是，經分離之人類抗體或其抗原結合部分以 5×10^{-4} s $^{-1}$ 或 5×10^{-4} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 或甚至更佳 1×10^{-4} s $^{-1}$ 或 1×10^{-4} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 與人類TNF α 解離。更佳情況是，經分離之人類抗體或其抗原結合部分在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 IC_{50} 、甚至更佳以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之 IC_{50} 且更佳以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。於一較佳實施例中，抗體為經分離之人類重組抗體或其抗原結合部分。

此項技術中熟知抗體重鏈及輕鏈CDR3結構域，其在抗體對抗原之結合特異性/親和力中起重要作用。因此，於另一態樣中，本發明係關於治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其係藉由投予對於與hTNF α 締合具有緩慢解離動力學且具有結構上與D2E7相同或相關之輕鏈及重鏈CDR3結構域的人類抗體。D2E7 VL CDR3之位置9可由Ala或Thr佔據，而不會實質上影響 K_{off} 。因此，D2E7 VL CDR3之共同基元包含胺基酸序列：Q-R-Y-N-R-A-P-Y-(T/A)(SEQ ID NO: 3)。此外，D2E7 VH CDR3之位置12可由Tyr或Asn

佔據，而不會實質上影響 K_{off} 。因此，D2E7 VH CDR3之共同基元包含胺基酸序列：V-S-Y-L-S-T-A-S-S-L-D-(Y/N)(SEQ ID NO: 4)。再者，如美國專利第6,090,382號之實例2中所証實，D2E7重鏈及輕鏈之CDR3結構域易於經單一丙胺酸殘基取代(在VL CDR3內之位置1、4、5、7或8，或在VH CDR3內之位置2、3、4、5、6、8、9、10或11)而不會實質上影響 K_{off} 。又再者，熟習此項技術者將明瞭，鑒於D2E7 VL及VH CDR3結構域對於經丙胺酸取代之可接受性下，其他胺基酸在CDR3結構域內之取代為可能的，同時仍保留抗體之低脫離速率常數，特別是經保守胺基酸取代。在D2E7 VL及/或VH CDR3結構域內較佳進行不超過一至五個保守胺基酸取代。在D2E7 VL及/或VH CDR3結構域內更佳進行不超過一至三個保守胺基酸取代。此外，不應在結合hTNF α 之關鍵胺基酸位置進行保守胺基酸取代。D2E7 VL CDR3之位置2與5及D2E7 VH CDR3之位置1與7似乎對於與hTNF α 之相互作用為關鍵的，且因此，較佳不在此等位置上進行保守胺基酸取代(但在D2E7 VL CDR3之位置5進行丙胺酸取代可接受，如上所述)(參見美國專利第6,090,382號)。

因此，於另一實施例中，本發明提供治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其係藉由投予經分離之人類抗體或其抗原結合部分。抗體或其抗原結合部分較佳含有下列特徵：

a)當藉由表面電漿子共振測定，其以 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離；

b)具有輕鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代或於位置1、3、4、6、7、8及/或9經一至五個保守胺基酸取代；

c)具有重鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，

或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代或於位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12經一至五個保守胺基酸取代。

更佳情況是，抗體或其抗原結合部分以 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 以下之 K_{off} 與人類TNF α 解離。甚至更佳情況是，抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 以下之 K_{off} 與人類TNF α 解離。

於另一實施例中，本發明提供治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其係藉由投予經分離之人類抗體或其抗原結合部分。抗體或其抗原結合部分較佳含有輕鏈可變區(LCVR)，其具有CDR3結構域，該CDR3結構域包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代；及重鏈可變區(HCVR)，其具有CDR3結構域，該CDR3結構域包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代。較佳情況是，LCVR進一步具有CDR2結構域，其包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列(亦即D2E7 VL CDR2)，且HCVR進一步具有CDR2結構域，其包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列(亦即D2E7 VH CDR2)。甚至更佳情況是，LCVR進一步具有CDR1結構域，其包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列(亦即D2E7 VL CDR1)，且HCVR具有CDR1結構域，其包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列(亦即D2E7 VH CDR1)。VL之構架區較佳來自V κ I人類生殖系家族，更佳來自A20人類生殖系Vk基因，且最佳來自D2E7 VL構架序列，展示於美國專利第6,090,382號之圖1A及圖1B中。VH之構架區較佳來自V $_H$ 3人類生殖系家族，更佳來自DP-31人類生殖系VH基因，且最佳來自D2E7 VH構架序列，展示於美國專利第6,090,382號之圖2A及圖2B中。

因此，於另一實施例中，本發明提供治療TNF α 相關失調症之多

重可變劑量方法，其係藉由投予經分離之人類抗體或其抗原結合部分。抗體或其抗原結合部分較佳含有輕鏈可變區(LCVR)，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列(亦即D2E7 VL)；及重鏈可變區(HCVR)，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列(亦即D2E7 VH)。在某些實施例中，抗體包含重鏈恆定區，諸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區。重鏈恆定區較佳為IgG1重鏈恆定區或IgG4重鏈恆定區。再者，抗體可包含輕鏈恆定區， κ 輕鏈恆定區或 λ 輕鏈恆定區。抗體較佳包含 κ 輕鏈恆定區。或者，抗體部分可為例如Fab片段或單鏈Fv片段。

於其他實施例中，本發明提供治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其中投予抗TNF α 抗體為有利的，其係藉由投予經分離之人類抗體或其抗原結合部分。抗體或其抗原結合部分較佳含有D2E7相關VL及VH CDR3結構域，例如抗體或其抗原結合部分具有輕鏈可變區(LCVR)，其具有包含選自由以下組成之群之胺基酸序列的CDR3結構域：SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26；或具有重鏈可變區(HCVR)，其具有包含選自由以下組成之群之胺基酸序列的CDR3結構域：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34及SEQ ID NO: 35。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抑制劑為依那西普(描述於WO91/03553及WO09/406476中)、英利昔單抗(描述於美國專利第5,656,272號中)、CDP571(人類化單株抗TNF- α IgG4抗體)、

CDP870(人類化單株抗TNF- α 抗體片段)、D2E7(人類抗TNF mAb)、I型可溶性TNF受體或經聚乙二醇化之I型可溶性TNF受體(PEG TNF-R1)。

本發明之TNF α 抗體可經修飾。在一些實施例中，TNF α 抗體或其抗原結合片段以化學方式經修飾以提供所要作用。舉例而言，可藉由此項技術中已知之任何聚乙二醇化反應對本發明之抗體及抗體片段進行聚乙二醇化，如例如下列參考文獻中所述：*Focus on Growth Factors* 3:4-10 (1992)；EP 0 154 316；及EP 0 401 384(其各自以全文引用的方式併入本文中)。較佳以反應性聚乙二醇分子(或類似反應性水溶性聚合物)經由醯化反應或烷基化反應進行聚乙二醇化。用於本發明之抗體及抗體片段之聚乙二醇的較佳水溶性聚合物為聚乙二醇(PEG)。於本文中使用的“聚乙二醇”意欲涵蓋已用以衍生其他蛋白質之任何形式之PEG，諸如單(C1-C10)烷氧基-聚乙二醇或芳氧基-聚乙二醇。

製備本發明之經聚乙二醇化抗體及抗體片段之方法一般應包括以下步驟：(a)使抗體或抗體片段與聚乙二醇(諸如PEG之反應性酯或醛衍生物)在使得抗體或抗體片段藉此連接至一或多個PEG基團之條件下反應；及(b)獲得反應產物。一般技術者將明瞭基於已知參數及所要結果選擇最佳反應條件或醯化反應。

經聚乙二醇化之抗體及抗體片段一般可用於治療本發明之TNF α 相關失調症，其係藉由投予本文中所述之TNF α 抗體及抗體片段。一般而言，經聚乙二醇化之抗體及抗體片段與未經聚乙二醇化之抗體及抗體片段相比具有增加之半衰期。經聚乙二醇化之抗體及抗體片段可單獨、一起或與其他醫藥組合物組合使用。

於本發明之另一實施例中，TNF α 抗體或其片段可經改變，其中抗體之恆定區經修飾以相對於未經修飾之抗體降低至少一個恆定區介

導之生物效應功能。為修飾本發明之抗體以使其顯示降低對Fc受體之結合，可使該抗體之免疫球蛋白恆定區區段在Fc受體(FcR)相互作用所必需之特定區域處突變(參見例如Canfield, S.M.及S.L. Morrison (1991) *J. Exp. Med.* 173:1483-1491；及Lund, J.等人，(1991) *J. Immunol.* 147:2657-2662)。降低抗體之FcR結合能力亦可降低依賴FcR相互作用之其他效應功能，諸如助噬作用(opsonization)與吞噬作用，及抗原依賴性細胞毒性。

本發明之抗體或抗體部分可經衍生或連接至另一官能性分子(例如另一肽或蛋白質)。因此，本發明之抗體及抗體部分意欲包括本文中所述人類抗hTNF α 抗體之經衍生及以其他方式修飾之形式，包括免疫黏連分子。舉例而言，本發明之抗體或抗體部分可官能性連接(藉由化學偶合、基因融合、非共價締合或其他方式)至一或多個其他分子實體，諸如另一抗體(例如雙特異性抗體或雙功能抗體)、可偵測藥劑、細胞毒性劑、醫藥劑及/或可介導抗體或抗體部分與另一分子締合之蛋白質或肽(諸如抗生蛋白鏈菌素核心區域或多組胺酸標記物)。

一類經衍生抗體係藉由使兩種或兩種以上抗體(具有相同類型或不同類型，例如為產生雙特異性抗體)交聯而產生。適合的交聯劑包括具有兩個由適當間隔基分隔之不同反應性基團的異型雙官能性交聯劑(例如間-順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基丁二醯亞胺酯)，或同型雙官能性交聯劑(例如辛二酸二丁二醯亞胺酯)。該等連接子可得自Pierce Chemical公司(Rockford, IL)。

可使本發明之抗體或抗體部分進行衍生之適用可偵測藥劑包括螢光化合物。例示性螢光可偵測藥劑包括螢光素、螢光素異硫氰酸酯、若丹明(rhodamine)、5-二甲胺-1-萘磺醯氯、藻紅素(phycoerythrin)及其類似物。抗體亦可以可偵測酶衍生，諸如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶、葡萄糖氧化酶及其類似物。當抗體以可偵測酶

衍生時，該可偵測酶係藉由添加其他試劑以使得該酶使用其產生可偵測之反應產物而偵測。舉例而言，當存在可偵測試劑辣根過氧化酶時，添加過氧化氫與二胺基聯苯胺會產生可偵測之有色反應產物。抗體亦可以生物素衍生，且經由間接量測抗生物素蛋白或抗生蛋白鏈菌素結合而偵測。

本發明之抗體或抗體部分可藉由免疫球蛋白輕鏈及重鏈基因在宿主細胞中之重組表現而製得。為以重組方式表現抗體，將宿主細胞以一或多種帶有編碼抗體之免疫球蛋白輕鏈及重鏈之DNA片段的重組表現載體轉染，以致使該等輕鏈及重鏈表現於宿主細胞中，且較佳分泌至培養宿主細胞之培養基中，可自該培養基回收抗體。使用標準重組DNA方法以獲得抗體重鏈及輕鏈基因，使此等基因併入重組表現載體中且將載體引入宿主細胞中，諸如在Sambrook, Fritsch及Maniatis (編), *Molecular Cloning; A Laboratory Manual*, 第二版, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989); Ausubel, F.M.等人(編) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates, (1989); 及Boss等人之美國專利第4,816,397號中所述者。

為表現D2E7或D2E7相關抗體，首先獲得編碼輕鏈及重鏈可變區之DNA片段。此等DNA可使用聚合酶鏈反應(PCR)藉由生殖系輕鏈及重鏈可變序列之擴增及修飾獲得。人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系DNA序列為此項技術中已知(參見例如“Vbase”人類生殖系序列資料庫；亦參見Kabat, E.A.等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, 美國衛生及人類服務部(U.S. Department of Health and Human Services), NIH公開案第91-3242號；Tomlinson, I.M.等人, (1992)“The Repertoire of Human Germline V_H Sequences Reveals about Fifty Groups of V_H Segments with Different Hypervariable Loops”, *J.Mol.Biol.* 227:776-798；及Cox, J.P.L.等人,

(1994)“A Directory of Human Germ-line V_{78} Segments Reveals a Strong Bias in their Usage”*Eur. J. Immunol.* 24:827-836；其每一者之內容明確地以引用的方式併入本文中)。為獲得編碼D2E7或D2E7相關抗體之重鏈可變區之DNA片段，藉由標準PCR使人類生殖系VH基因之 V_H3 家族成員擴增。最佳使DP-31 VH生殖系序列擴增。為獲得編碼D2E7或D2E7相關抗體之輕鏈可變區之DNA片段，藉由標準PCR使人類生殖系VL基因之 $V_{\kappa I}$ 家族成員擴增。最佳使A20 VL生殖系序列擴增。可使用標準方法，基於上文所引用參考文獻中揭示之核苷酸序列來設計適用於使DP-31生殖系VH及A20生殖系VL序列擴增之PCR引子。

一旦獲得生殖系VH及VL片段，即可使此等序列突變，以編碼本文中所揭示之D2E7或D2E7相關胺基酸序列。首先將由生殖系VH及VL DNA序列編碼之胺基酸序列與D2E7或D2E7相關之VH及VL胺基酸序列進行比較，以鑑別D2E7或D2E7相關序列中不同於生殖系之胺基酸殘基。隨後，使生殖系DNA序列之適當核苷酸突變，以使得已突變之生殖系序列編碼D2E7或D2E7相關胺基酸序列，使用遺傳密碼以確定應施行何種核苷酸改變。藉由標準方法進行生殖系序列之突變誘發，諸如PCR介導之突變誘發(其中經突變之核苷酸併入PCR引子中，以使得PCR產物含有突變)或定點突變誘發。

一旦獲得編碼D2E7或D2E7相關VH及VL區段之DNA片段(如上所述，藉由生殖系VH及VL基因之擴增及突變誘發)，即可藉由標準重組DNA技術進一步操控此等DNA片段，例如使可變區基因轉化成全長抗體鏈基因、Fab片段基因或scFv基因。在此等操控中，編碼VL或編碼VH之DNA片段係可操作性地連接至編碼另一蛋白質之另一DNA片段，諸如抗體恆定區或可撓性連接子。於本文中使用的術語“可操作性地連接”意謂兩個DNA片段經接合，以使得由該兩個DNA片段編碼之胺基酸序列仍然同框。

經分離的編碼VH區之DNA可藉由將編碼VH之DNA可操作性地連接至另一編碼重鏈恆定區(CH1、CH2及CH3)之DNA分子而轉化成全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因之序列在此項技術中為已知的(參見例如Kabat, E.A.等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, 美國衛生及人類服務部, NIH公開案第91-3242號), 且涵蓋此等區域之DNA片段可藉由標準PCR擴增而獲得。重鏈恆定區可為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區, 但最佳為IgG1或IgG4恆定區。對於Fab片段重鏈基因, 編碼VH之DNA可操作性地連接至另一種僅編碼重鏈CH1恆定區之DNA分子。

經分離的編碼VL區之DNA可藉由將編碼VL之DNA可操作性地連接至另一編碼輕鏈恆定區CL之DNA分子而轉化成全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因之序列在此項技術中為已知的(參見例如Kabat, E.A.等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, 美國衛生及人類服務部, NIH公開案第91-3242號), 且涵蓋此等區域之DNA片段可藉由標準PCR擴增而獲得。輕鏈恆定區可為 κ 或 λ 恆定區, 但最佳為 κ 恆定區。

為產生scFv基因, 將編碼VH及編碼VL之DNA片段可操作性地連接至另一編碼可撓性連接子之片段, 例如編碼胺基酸序列(Gly₄-Ser)₃, 以使得VH及VL序列可以鄰接單鏈蛋白質形式表現, 其中VL區與VH區係藉由可撓性連接子接合(參見例如Bird等人, (1988) *Science* 242:423-426; Huston等人, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; McCafferty等人, *Nature* (1990) 348:552-554)。

為表現本發明之抗體或抗體部分, 將如上所述獲得之編碼部分或全長輕鏈及重鏈之DNA插入表現載體中, 以使得該等基因可操作性地連接至轉錄與轉譯控制序列。就此而論, 術語“可操作性地連接”意謂抗體基因經連接至載體, 以使得載體中之轉錄與轉譯控制序列發揮

其調節抗體基因之轉錄與轉譯的預期功能。表現載體及表現控制序列經選擇以與所使用之表現宿主細胞相容。可將抗體輕鏈基因與抗體重鏈基因插入各別載體中，或更通常將兩種基因插入相同表現載體中。抗體基因係藉由標準方法插入表現載體中(例如，抗體基因片段與載體上之互補限制位點之連接，或若無限制位點存在則為鈍端連接)。在插入D2E7或D2E7相關之輕鏈或重鏈序列之前，表現載體可能已帶有抗體恆定區序列。舉例而言，使D2E7或D2E7相關VH及VL序列轉化成全長抗體基因之一種方法為將其插入已分別編碼重鏈恆定區及輕鏈恆定區之表現載體中，以使得VH區段可操作性地連接至載體內之CH區段，且VL區段可操作性地連接至載體內之CL區段。或者或另外，重組表現載體可編碼信號肽，該信號肽有助於抗體鏈自宿主細胞分泌。可將抗體鏈基因選殖於載體中，以使得信號肽同框連接至抗體鏈基因之胺基末端。信號肽可為免疫球蛋白信號肽或異源信號肽(亦即來自非免疫球蛋白之信號肽)。

除了抗體鏈基因以外，本發明之重組表現載體帶有控制抗體鏈基因在宿主細胞中之表現的調節序列。術語“調節序列”意欲包括控制抗體鏈基因之轉錄或轉譯的啓動子、強化子及其他表現控制元件(例如聚腺苷酸化信號)。該等調節序列描述於例如Goeddel; *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)中。熟習此項技術者應瞭解，表現載體之設計(包括調節序列之選擇)可取決於諸如待轉化宿主細胞之選擇、所要蛋白質之表現量等因素。哺乳動物宿主細胞表現之較佳調節序列包括在哺乳動物細胞中引導高蛋白質表現量之病毒元件，諸如源自巨細胞病毒(CMV)之啓動子及/或強化子(諸如CMV啓動子/強化子)、源自猿病毒40(SV40)之啓動子及/或強化子(諸如SV40啓動子/強化子)、源自腺病毒之啓動子及/或強化子(例如腺病毒主要晚期啓動子(AdMLP))及源

自多瘤病毒之啓動子及/或強化子。關於病毒調節元件及其序列之進一步描述，參見例如Stinski之美國專利第5,168,062號；Bell等人之美國專利第4,510,245號；及Schaffner等人之美國專利第4,968,615號。

除了抗體鏈基因與調節序列以外，本發明之重組表現載體可帶有其他序列，諸如調節宿主細胞中載體之複製(例如複製起點)之序列及可選擇標記基因。可選擇標記基因有助於其中已引入載體之宿主細胞之選擇(參見例如Axel等人之美國專利第4,399,216號、第4,634,665號及第5,179,017號)。舉例而言，通常可選擇標記基因對於已引入載體之宿主細胞賦予對藥物(諸如G418、潮黴素(hygromycin)或甲胺喋呤)之抗性。較佳的可選擇標記物基因包括二氫葉酸酯還原酶(DHFR)基因(供使用於具有甲胺喋呤選擇/擴增之 $dhfr^-$ 宿主細胞中)及 neo 基因(供G418選擇)。

關於輕鏈及重鏈之表現，藉由標準技術使編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至宿主細胞中。術語“轉染”之各種形式意欲涵蓋常用於引入外源DNA至原核或真核宿主細胞中之多種技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-聚葡萄糖轉染及其類似技術。雖然理論上本發明之抗體可能在原核或真核宿主細胞中表現，但抗體在真核細胞且最佳在哺乳動物宿主細胞中表現為最佳，因為該等真核細胞且尤其是哺乳動物細胞比原核細胞更可能組裝且分泌經適當摺疊且具免疫學活性之抗體。抗體基因之原核細胞表現已經報導無法用於產生高產率之活性抗體(Boss, M.A.及Wood, C.R. (1985) *Immunology Today* 6:12-13)。

用於表現本發明重組抗體之較佳哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)(包括 $dhfr$ -CHO細胞，描述於Urlaub及Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220中，與DHFR可選擇標記一起使用，例如在R.J. Kaufman及P.A. Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621中所述)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞及SP2細胞。當將編碼抗體基因

之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，藉由培養宿主細胞，歷經一段足以允許抗體在宿主細胞中表現或更佳允許抗體分泌至宿主細胞所生長之培養基中之時間而產生抗體。可使用標準蛋白質純化方法自培養基回收抗體。

宿主細胞亦可用於產生完整抗體之一部分，諸如Fab片段或scFv分子。應瞭解，對於上述程序之改變在本發明之範疇內。舉例而言，可能需要以編碼本發明抗體之輕鏈或重鏈(但並非兩者)之DNA來轉染宿主細胞。重組DNA技術亦可用於移除一些或全部對於結合至hTNF α 並非必需的編碼輕鏈及重鏈中之任一者或兩者之DNA。自該等截短DNA分子表現之分子亦為本發明抗體所涵蓋。此外，亦可藉由利用標準化學交聯方法使本發明之抗體與第二抗體交聯而產生雙官能性抗體，其中一個重鏈與一個輕鏈為本發明之抗體，而另一重鏈及輕鏈對除hTNF α 以外之抗原具特異性。

在本發明抗體或其抗原結合部分之較佳重組表現系統中，藉由磷酸鈣介導之轉染將編碼抗體重鏈與抗體輕鏈兩者之重組表現載體引入dhfr-CHO細胞中。在重組表現載體內，抗體重鏈及輕鏈基因各自可操作性地連接至CMV強化子/AdMLP啟動子調節元件，以驅動基因之高轉錄量。重組表現載體亦帶有DHFR基因，其允許使用甲胺喋呤選擇/擴增選擇已經載體轉染之CHO細胞。將經選擇之轉化株宿主細胞培養，以允許抗體重鏈及輕鏈之表現，且自培養基回收完整抗體。使用標準分子生物學技術來製備重組表現載體，轉染宿主細胞，選擇轉化株，培養宿主細胞，及自培養基回收抗體。

本發明之重組人類抗體，除了本文中所揭示之D2E7或其抗原結合部分或D2E7相關抗體以外，可藉由篩選重組組合抗體文庫、較佳為scFv噬菌體呈現文庫而分離，該文庫係使用由源自人類淋巴細胞之mRNA製得之人類VL及VH cDNA製備。製備及篩選該等文庫之方法

在此項技術中為已知的。除了用於產生噬菌體呈現文庫之市售套組（例如 Pharmacia 重組噬菌體抗體系統，目錄號 27-9400-01；及 Stratagene SurfZAP™ 噬菌體呈現套組，目錄號 240612）以外，尤其可用於產生與篩選抗體呈現文庫之方法及試劑的實例可參見例如 Ladner 等人之美國專利第 5,223,409 號；Kang 等人之 PCT 公開案第 WO 92/18619 號；Dower 等人之 PCT 公開案第 WO 91/17271 號；Winter 等人之 PCT 公開案第 WO 92/20791 號；Markland 等人之 PCT 公開案第 WO 92/15679 號；Breitling 等人之 PCT 公開案第 WO 93/01288 號；McCafferty 等人之 PCT 公開案第 WO 92/01047 號；Garrard 等人之 PCT 公開案第 WO 92/09690 號；Fuchs 等人，(1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372；Hay 等人，(1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85；Huse 等人，(1989) *Science* 246:1275-1281；McCafferty 等人，*Nature* (1990) 348:552-554；Griffiths 等人，(1993) *EMBO J* 12:725-734；Hawkins 等人，(1992) *J Mol Biol* 226:889-896；Clackson 等人，(1991) *Nature* 352:624-628；Gram 等人，(1992) *PNAS* 89:3576-3580；Garrard 等人，(1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377；Hoogenboom 等人，(1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137；及 Barbas 等人，(1991) *PNAS* 88:7978-7982。

於一較佳實施例中，為分離對於 hTNF α 具有高親和力與低脫離速率常數之人類抗體，首先使用對於 hTNF α 具有高親和力與低脫離速率常數之鼠類抗 hTNF α 抗體（例如 MAK195，其為具有寄存編號 ECACC 87 050801 之融合瘤），以使用 Hoogenboom 等人，PCT 公開案第 WO 93/06213 號中所述之抗原決定基印記方法，來選擇針對 hTNF α 具有類似結合活性之人類重鏈及輕鏈序列。於此方法中所使用之抗體文庫較佳為按照 McCafferty 等人，PCT 公開案第 WO 92/01047 號；McCafferty 等人，*Nature* (1990) 348:552-554；及 Griffiths 等人，(1993) *EMBO J* 12:725-734 中所述製備並篩選之 scFv 文庫。scFv 抗體文庫較佳係使用

重組人類TNF α 作為抗原加以篩選。

一旦初始人類VL與VH區段經選擇，即進行“混合與匹配”實驗，其中不同成對之最初經選擇之VL與VH區段係針對hTNF α 結合進行篩選，以選擇較佳的VL/VH對組合。此外，為進一步改良對於hTNF α 結合之親和力及/或降低脫離速率常數，較佳VL/VH對之VL與VH區段可以類似在天然免疫反應期間負責抗體親和力成熟之活體內體細胞突變過程之方法，隨機地突變，較佳在VH及/或VL之CDR3區域內突變。此活體外親和力成熟可藉由使用分別與VH CDR3或VL CDR3互補之PCR引子來擴增VH區與VL區而實現，該等引子已在某些位置處以四種核苷酸鹼基之任意混合物“釘上”，以使得所得PCR產物編碼已在VH及/或VL CDR3區域內引入隨機突變的VH與VL區段。此等隨機突變之VH與VL區段可針對hTNF α 結合進行再篩選，且可選擇對hTNF α 結合展示高親和力與低脫離速率之序列。

在本發明抗hTNF α 抗體自重組免疫球蛋白呈現文庫中篩選並分離之後，可自呈現套裝(例如自噬菌體基因組)回收編碼所選抗體之核酸且藉由標準重組DNA技術將其次選殖於其他表現載體中。必要時，核酸可經進一步操控以產生本發明之其他抗體形式(例如連接至編碼其他免疫球蛋白結構域(諸如其他恆定區)之核酸)。為表現藉由篩選組合文庫而分離之重組人類抗體，如上文進一步詳述，將編碼抗體之DNA選殖至重組表現載體中且引入哺乳動物宿主細胞中。

對於hTNF α 具有高親和力與低脫離速率常數之人類抗體的分離方法亦描述於美國專利第6,090,382號、第6,258,562號及第6,509,015號中，其各自以引用的方式併入本文中。

III. 本發明TNF α 抑制劑之用途

本發明提供在患有其中TNF α 活性為有害之失調症個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法。TNF α 已牽連極多種失調症之病理生

理學(參見例如Moeller, A.等人, (1990) *Cytokine* 2:162-169 ; 頒予Moeller等人之美國專利第5,231,024號 ; Moeller, A.之歐洲專利公開案第260 610 B1號)。 $\text{TNF}\alpha$ 已牽連極多種 $\text{TNF}\alpha$ 相關失調症之病理生理學, 包括敗血症、感染、自體免疫疾病、移植排斥反應及移植物抗宿主疾病(參見例如Moeller, A.等人, (1990) *Cytokine* 2:162-169 ; 頒予Moeller等人之美國專利第5,231,024號 ; Moeller, A.等人之歐洲專利公開案第260 610 B1號 ; Vasilli, P. (1992) *Annu. Rev. Immunol.* 10:411-452 ; Tracey, K.J.及Cerami, A., (1994) *Annu. Rev. Med.* 45:491-503)。

本發明提供在患有 $\text{TNF}\alpha$ 相關失調症之個體中抑制 $\text{TNF}\alpha$ 活性之多重可變劑量方法, 該方法包含對個體投予初始誘導劑量且接著投予治療劑量之抗體、抗體部分或其他 $\text{TNF}\alpha$ 抑制劑, 以致使 $\text{TNF}\alpha$ 活性得以抑制。較佳情況是 $\text{TNF}\alpha$ 為人類 $\text{TNF}\alpha$, 且個體為人類個體。於一實施例中, $\text{TNF}\alpha$ 抑制劑為D2E7, 亦稱為HUMIRA[®](阿達木單抗)。

於本文中使用的術語“其中 $\text{TNF}\alpha$ 活性為有害之失調症”意欲包括在患有失調症之個體中 $\text{TNF}\alpha$ 之存在已顯示為或疑似為造成該失調症之病理生理學或促進該失調症惡化之因素的疾病及其他失調症。因此, 其中 $\text{TNF}\alpha$ 活性為有害之失調症為其中 $\text{TNF}\alpha$ 活性之抑制預期會緩和此失調症之症狀及/或進展之失調症。該等失調症可藉由例如增加 $\text{TNF}\alpha$ 在患有該失調症之個體之生物流體中的濃度(例如增加 $\text{TNF}\alpha$ 在個體之血清、血漿、滑液等中之濃度)而証實, 其可使用例如上述抗 $\text{TNF}\alpha$ 抗體而偵測。其中 $\text{TNF}\alpha$ 活性為有害之失調症有許多實例。本發明之 $\text{TNF}\alpha$ 抑制劑(包括抗體及抗體部分)在使用多重可變劑量療法治療特定失調症中之用途進一步討論於下文:

A. 敗血症

腫瘤壞死因子在敗血症之病理生理學上具有公認作用, 存在一些生物學作用, 包括低血壓、心肌壓抑、血管滲漏症候群、器官壞

死、刺激毒性二級介體之釋放及凝血級聯之活化作用(參見例如 Moeller, A.等人, (1990) *Cytokine* 2:162-169; 頒予Moeller等人之美國專利第5,231,024號; Moeller, A.之歐洲專利公開案第260 610 B1號; Tracey, K.J.及Cerami, A. (1994) *Annu. Rev. Med.* 45:491-503; Russell, D及Thompson, R.C. (1993) *Curr. Opin. Biotech.* 4:714-721)。本發明之多重可變劑量方法可在任何其臨床環境中用以治療敗血症, 包括敗血性休克、內毒素休克、革蘭氏陰性敗血症及毒性休克症候群。

再者, 為治療敗血症, 本發明之抗hTNF α 抗體或抗體部分可與一或多種可進一步減輕敗血症之其他治療劑共同投予, 諸如介白素-1抑制劑(諸如在PCT公開案第WO 92/16221號及第WO 92/17583號中所述者)、細胞激素介白素-6(參見例如PCT公開案第WO 93/11793號)或血小板活化因子拮抗劑(參見例如歐洲專利申請公開案第EP 374 510號)。包括多重可變劑量療法以治療敗血症之其他組合療法進一步討論於分節IV中。於一較佳實施例中, 抗TNF α 抗體或抗體部分經投予敗血症患者亞組內之人類個體, 其在治療時IL-6之血清或血漿濃度高於500皮克/毫升, 且更佳為1000皮克/毫升(參見Daum, L.等人之PCT公開案第WO 95/20978號)。

B. 自體免疫疾病

腫瘤壞死因子已涉及在多種自體免疫疾病之病理生理學中起作用。舉例而言, TNF α 已涉及在類風濕性關節炎中活化組織發炎且造成關節破壞(參見例如Moeller, A.等人, (1990) *Cytokine* 2:162-169; 頒予Moeller等人之美國專利第5,231,024號; Moeller, A.之歐洲專利公開案第260 610 B1號; Tracey及Cerami, 同上; Arend, W.P.及Dayer, J-M. (1995) *Arth. Rheum.* 38:151-160; Fava, R.A.等人, (1993) *Clin. Exp. Immunol.* 94:261-266)。TNF α 亦已涉及在糖尿病中促進胰島細胞死亡且介導胰島素抗性(參見例如Tracey及Cerami, 同上; PCT公開案第

WO 94/08609號)。TNF α 亦已涉及在多發性硬化中介導對寡樹突膠質細胞之細胞毒性且誘發炎性斑塊(參見例如Tracey及Cerami, 同上)。嵌合且人類化之鼠類抗hTNF α 抗體已進行關於治療類風濕性關節炎之臨床測試(參見例如Elliott, M.J.等人, (1994) *Lancet* 344:1125-1127; Elliot, M.J.等人, (1994) *Lancet* 344:1105-1110; Rankin, E.C.等人, (1995) *Br. J. Rheumatol.* 34:334-342)。

TNF α 抑制劑(包括人類抗體及抗體部分, 諸如D2E7)可使用於多重可變劑量方法中以治療自體免疫疾病, 尤其與發炎相關之自體免疫疾病。該等自體免疫病狀之實例包括類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎及痛風性關節炎、過敏症、多發性硬化、自體免疫糖尿病、自體免疫葡萄膜炎及腎病症候群。自體免疫病狀之其他實例包括多系統自體免疫疾病及自體免疫聽覺喪失。

通常抗體或抗體部分係全身性投予, 但對於某些失調症, 抗體或抗體部分在發炎部位上局部投予可為有利的(例如, 在類風濕性關節炎中於關節內局部投藥, 或表面施用至糖尿病性潰瘍, 單獨或組合亞環己烷基衍生物, 如PCT公開案第WO 93/19751號中所述)。TNF α 抑制劑(包括人類抗體及抗體部分, 諸如D2E7)亦可與一或多種可用於自體免疫疾病之多重可變劑量治療之其他治療劑一起投予, 如進一步在分節IV中所討論。

於本發明之一實施例中, 將人類TNF α 抗體使用於多重可變劑量療法中, 以治療自體免疫失調症, 諸如狼瘡。狼瘡已顯示與TNF活性有關(Shvidel等人, (2002) *Hematol J.* 3:32; Studnicka-Benke等人, (1996) *Br J Rheumatol.* 35:1067)。於本文中使用的術語“狼瘡”係指一種稱為紅斑性狼瘡之慢性、發炎性自體免疫失調症, 其可影響許多器官系統, 包括皮膚、關節及內部器官。狼瘡為一般術語, 其包括許多特定類型之狼瘡, 包括全身性狼瘡、狼瘡腎炎及狼瘡腦炎。在全身性

狼瘡(SLE)中，身體之自然防禦與身體為敵且無賴免疫細胞攻擊身體組織。可產生抗體，其可反應以抵抗身體之血球、器官及組織。此反應會導致免疫細胞攻擊受侵襲之系統，產生慢性疾病。亦稱為狼瘡腎小球疾病之狼瘡腎炎為腎臟失調症，其通常為SLE之併發症，且其特徵為對腎小球之損害及腎功能之漸進損失。狼瘡腦炎係指SLE之另一種併發症，其為腦部及/或中樞神經系統之炎症。

可使用本發明之多重可變劑量治療來治療之另一種自體免疫疾病為克隆氏病，其在下文更詳細地描述於腸失調症部分中。

C. 感染性疾病

腫瘤壞死因子已涉及介導多種感染性疾病中所觀測之生物學作用。舉例而言，TNF α 已涉及在瘧疾中介導腦部發炎與毛細管血栓形成及梗塞形成。TNF α 亦已涉及在腦膜炎中介導腦部發炎，誘發血-腦障壁之崩解，觸發敗血性休克症候群及活化靜脈梗塞形成。TNF α 亦已涉及在後天免疫缺乏症候群(AIDS)中誘發惡病質、刺激病毒增殖及介導中樞神經系統損傷。因此，針對TNF之抗體及抗體部分可用於感染性疾病之多重可變劑量治療，包括細菌性腦膜炎(參見例如歐洲專利申請公開案第EP 585 705號)、腦型瘧疾、AIDS及AIDS相關複合症(ARC)(參見例如歐洲專利申請公開案第EP 230 574號)，以及移植所繼發之巨細胞病毒感染(參見例如Fietze等人，(1994) *Transplantation* 58:675)。本發明之抗體及抗體部分亦可用以減輕與感染性疾病有關之症狀，包括由於感染(諸如流行性感冒)所致之發熱與肌痛，及感染所繼發(例如AIDS或ARC所繼發)之惡病質。

D. 移植

腫瘤壞死因子已涉及作為同種移植排斥反應及移植物抗宿主疾病(GVHD)之關鍵介體，且涉及介導當使用針對T細胞受體CD3複合物之大鼠抗體OKT3以抑制腎移植物排斥反應時所觀測之不良反應(參見

例如Eason等人, (1995) *Transplantation* 59:300 ; Suthanthiran及Strom, (1994) *New Engl. J. Med.* 331:365)。因此，本發明之抗體及抗體部分可使用多重可變劑量治療，用以抑制移植排斥反應，包括同種移植與異種移植排斥反應，及抑制GVHD。雖然抗體或抗體部分可單獨使用，但更佳係與一或多種會抑制免疫反應以抵抗同種移植或抑制GVHD之其他藥劑組合使用。舉例而言，於一實施例中，本發明之抗體或抗體部分係與OKT3組合使用以抑制OKT3誘發之反應。於另一實施例中，本發明之抗體或抗體部分與一或多種針對涉及調節免疫反應之其他標靶之抗體組合使用，該等標靶諸如細胞表面分子CD25(介白素-2受體- α)、CD11a(LFA-1)、CD54(ICAM-1)、CD4、CD45、CD28/CTLA4、CD80(B7-1)及/或CD86(B7-2)。於另一實施例中，本發明之抗體或抗體部分與一或多種一般免疫抑制劑(諸如環孢靈A或FK506)組合使用。

E. 惡性疾病

腫瘤壞死因子已在惡性疾病中涉及誘發惡病質、刺激腫瘤生長、增強癌轉移可能性及介導細胞毒性。因此，針對TNF之抗體及抗體部分可用於惡性疾病之多重可變劑量治療中，其中治療會抑制腫瘤生長或癌轉移及/或減輕惡性疾病繼發之惡病質。抗體或抗體部分可全身性或局部地投予腫瘤部位。

F. 肺病

腫瘤壞死因子已涉及成人呼吸窘迫症候群(ARDS)之病理生理學，包括刺激白血球-內皮活化、引導細胞毒性至肺細胞及誘發血管滲漏症候群。本發明之多重可變劑量方法可用以治療各種肺病，包括成人呼吸窘迫症候群(使用多重可變劑量治療(參見例如PCT公開案第WO 91/04054號))、休克肺、慢性肺部發炎性疾病、肺肉狀瘤病、肺纖維化及矽肺病。抗體或抗體部分可全身性或局部地投予肺臟表面，

例如以氣霧劑形式。抗體或抗體部分亦可與一或多種可用於肺病之多重可變劑量治療之其他治療劑一起投予，如進一步於分節IV中所討論。

其中TNF α 已牽連病理生理學之肺病的其他實例包括特發性間質性肺病及慢性阻塞性氣管病症(參見例如Piquet等人, (1989) *J Exp Med.* 170:655; Whyte等人, (2000) *Am J Respir Crit Care Med.* 162:755; Anticevich等人, (1995) *Eur J Pharmacol.* 284:221)。本發明進一步提供在患有此種肺病之個體中治療TNF α 活性之方法，該方法包含對該個體投予抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，以使得在患有特發性間質性肺病或慢性阻塞性氣管病症之個體中的TNF α 活性得以抑制。其中TNF α 活性為有害之特發性間質性肺病及慢性阻塞性氣管病症之實例進一步討論於下文。

1. 特發性間質性肺病

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係使用於多重可變劑量治療療法中，以治療患有特發性間質性肺病之個體。術語“特發性肺纖維化”或“IPF”係指特徵為深肺臟組織發炎及最終形成疤痕且導致呼吸短促的一組失調症。在IPF中肺泡(alveoli/air sac)及其支撐結構(間質組織)之疤痕形成最後會導致功能性肺泡單元之喪失，及減少氧自空氣轉移至血液。IPF亦稱為瀰漫性實質性肺病；肺泡炎；隱原纖維化肺泡炎(CFA)；特發性肺炎(IPP)；及一般間質性肺炎(UIP)。IPF通常與UIP(“IPF/UIP”)同義地使用，因為UIP為在IPF病理學診斷上最常見之細胞型式。

特發性間質性肺病以三種方式影響肺臟：首先，肺臟組織以某種已知或未知方式受到損害；其次，肺臟中之肺泡壁變得發炎；及最後，間質(或肺泡之間的組織)中開始形成疤痕(或纖維化)，且肺臟變得僵硬。特發性間質性肺病之實例包括特發性肺纖維化(IPF)。腫瘤

壞死因子已涉及特發性肺纖維化(IPF)之病理生理學(參見Piquet等人, (1989) *J Exp Med.* 170:655 ; Whyte等人, (2000) *Am J Respir Crit Care Med* 162:755 ; Corbett等人, (2002) *Am J Respir Crit Care Med.* 165:690)。舉例而言, 已發現IPF患者於巨噬細胞與II型上皮細胞中之TNF表現量增加(Piquet等人, (1993) *Am J Pathol* 143:651 ; Nash等人, (1993) *Histopathology* 22:343 ; Zhang等人, (1993) *J Immunol* 150:4188)。某些基因多形現象亦與增加之TNF表現有關聯, 且涉及在IPF及矽肺病中起作用(Whyte等人, 同上 ; Corbett等人, 同上)。

患有IPF之病人通常展現某些症狀, 包括乾咳、胸痛及/或呼吸短促。治療IPF之常用藥物為潑尼松(prednisone)及環磷醯胺(cytoxan), 但只有少部分患者隨著持續使用此等藥物而改善(美國胸廓學會(American Thoracic Society)(2000) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161:646)。肺臟之氧投予與移植為治療之其他選擇。於一實施例中, 使用於本發明多重可變劑量方法中之抗體可與另一治療劑(例如氧)組合使用, 以治療特發性肺纖維化。

用以研究特發性間質性肺病及慢性阻塞性氣管病症之動物模型之實例包括卵白蛋白(OVA)所誘發之過敏性哮喘小鼠與香菸煙霧所誘發之慢性阻塞性肺病小鼠(參見Hessel等人, (1995) *Eur J Pharmacol.* 293:401 ; Keast等人, (1981) *J. Pathol.* 135:249)。

2. 慢性阻塞性氣管病症

於一實施例中, TNF α 抗體係使用於多重可變劑量治療療法中以治療患有慢性阻塞性氣流失調症之個體。在此等疾病中, 氣流阻塞可為慢性且持久, 或偶發及復發。氣流阻塞通常藉由強制呼氣肺量測定法測定, 其為在最大呼氣期間呼氣體積相對於時間之記錄。在未具有阻塞氣流之個體中, 完全強制呼氣通常花費3秒至4秒。在具有慢性阻塞性氣流失調症之患者中, 其中氣流經阻塞, 其通常花費高達15至20

秒，且可能由屏息時間所限制。在呼氣第一秒中之正常強制呼氣體積(FEV₁)容易量測，且基於年齡、性別及身高可精確地預測。FEV₁與強制肺活量之比率(FEV₁/FVC)通常超過0.75。記錄強制呼氣期間空氣流量相對於體積之變化，及後續強制吸氣--流量體積循環--亦有用，主要是為區別上氣管與下氣管狹窄。慢性阻塞性氣管病症之實例描述於下文。

a. 哮喘

腫瘤壞死因子涉及哮喘之病理生理學(Anticevich等人, (1995) *Eur J Pharmacol.* 284:221 ; Thomas等人, 1995. *Am J Respir Crit Care Med.* 152:76 ; Thomas及Heywood (2002) *Thorax.* 57:774)。舉例而言，已發現急性哮喘發作與肺嗜中性白血球及BAL TNF含量升高有關(Ordonez等人, (2000) *Am J Respir Crit Care Med* 161:1185)。已發現哮喘症狀之嚴重性與室內粉塵中之內毒素含量有相互關聯。在大鼠中，抗TNF抗體會降低內毒素誘發之氣管變化(Kips等人, (1992) *Am Rev Respir Dis* 145:332)。

於本文中使用的術語“哮喘”係指其中氣管之發炎會造成進入與離開肺臟之氣流受到限制之失調症。哮喘亦稱為支氣管哮喘，運動誘發之支氣管哮喘，及反應性氣管疾病(RAD)。於一些情況中，哮喘與過敏症有關聯及/或為家族性的。哮喘包括特徵為支氣管之直徑或管徑於短期時間內廣泛波動從而導致肺功能變化之病狀。所造成的氣流阻力增加在受侵襲個體中產生症狀，包括透不過氣(呼吸困難)、胸部收縮或“收緊”及喘鳴。

根據NIH準則，患有哮喘之患者特徵描述為輕度間歇性、輕度持續性、中度持續性及重度持續性(參見哮喘診斷與管理之NAEPP專業小組報導指引-關於選擇論題之更新(NAEPP Expert Panel Report Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update on

Selected Topics), 2002. JACI2002 ; 110: S141-S209 ; 哮喘診斷與管理之準則(Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma), NIH 公開案97-4051, 1997年7月)。經診斷患有中度持續性哮喘之患者通常以吸入型皮質類固醇治療。經診斷患有重度持續性哮喘之患者通常以高劑量吸入型皮質類固醇與口服皮質類固醇治療。

b. 慢性阻塞性肺病(COPD)

腫瘤壞死因子涉及慢性阻塞性肺病之病理生理學(Keatings (2000) *Chest*. 118:971 ; Sakao 等人, (2001) *Am J Respir Crit Care Med*.163:420 ; Sakao等人, (2002) *Chest*. 122:416)。於本文中可互換使用之術語“慢性阻塞性肺病”或“COPD”係指一組特徵為氣流隨著可變程度之氣囊腫大與肺臟組織破壞而受限制之肺病。術語COPD包括慢性支氣管炎(黏液過度分泌, 與杯狀細胞黏膜下腺增生)、慢性阻塞性支氣管炎或肺氣腫(氣管實質之破壞)或此等病狀之組合。肺氣腫與慢性支氣管炎為慢性阻塞性肺病之最常見形式。COPD經定義為不可逆氣流阻塞。

在COPD中, 慢性發炎會導致小氣管與肺臟實質之固定變窄, 及肺泡壁破壞(肺氣腫)。其特徵為肺泡巨噬細胞、嗜中性白血球及細胞毒性T淋巴細胞之數目增加, 且釋放多種炎性介體(脂質、趨化激素、細胞激素、生長因子)。此發炎會導致伴有小氣管變窄及肺臟實質破壞之纖維化。亦有高程度之氧化應力, 其可擴大此發炎。

G. 腸失調症

腫瘤壞死因子涉及發炎性腸失調症之病理生理學, 包括克隆氏病(參見例如Tracy等人, (1986) *Science* 234:470 ; Sun等人, (1988) *J. Clin. Invest.* 81:1328 ; MacDonald等人, (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 81:301)。嵌合小鼠抗hTNF α 抗體已進行關於治療克隆氏病之臨床測試(van Dullemen等人, (1995) *Gastroenterology* 109:129)。本發明包括多

重可變劑量療法，使用人類抗體或其抗原結合片段，以治療腸失調症，諸如特發性發炎性腸病。特發性發炎性腸病包括兩種症候群，克隆氏病與潰瘍性結腸炎。於一實施例中，本發明之多重可變劑量療法係用以治療通常與IBD及克隆氏病有關聯之失調症。可於本文中互換使用之術語“發炎性腸失調症(IBD)相關失調症”或“克隆氏病相關失調症”係用以描述通常與IBD及克隆氏病有關聯之病狀與併發症。

克隆氏病之治療係基於疾病之位置、程度及嚴重性。藥理學介入包括消炎劑(胺基水楊酸鹽及皮質類固醇)與免疫調節劑(硫唑嘌呤(azathioprine)與6-巰基嘌呤[6-MP]、環孢靈、甲胺喋呤[MTX]、抗生素及生物劑)。C反應性蛋白(CRP)及紅血球沈降速率(ESR)程度反映出非特異性急性期反應。內視鏡檢法為診斷克隆氏病之主要方式。克隆氏病之放射學特徵係藉由鋇檢查顯示，包括黏膜水腫、口瘡與線性潰瘍、不對稱性變窄與狹窄及因腸系膜變厚所造成之腸相鄰圈環之分離。異常具病灶性與不對稱性。初期組織學病變為口瘡潰瘍。具有克隆氏病之個體可使用克隆氏病活性指數(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)評估，其為疾病嚴重性之標準度量方式，其中較高評分表示較嚴重疾病活性。

可使用本發明方法治療之克隆氏病相關失調症之實例包括：膀胱、陰道及皮膚中之癩管；腸阻塞；膿腫；營養不足；來自皮質類固醇使用之併發症；關節發炎；結節性紅斑；壞疽性膿皮病；及眼睛損傷。通常與克隆氏病相關之其他失調症包括克隆氏病相關之關節痛、形成癩管之克隆氏病、不確定結腸炎及囊炎。

H. 心臟病症

本發明之多重可變劑量方法亦可用以治療各種心臟或冠狀動脈失調症，包括心臟缺血(參見例如歐洲專利申請公開案第EP 453 898號)與心臟機能不全(心臟肌肉虛弱)(參見例如PCT公開案第WO

94/20139號)。TNF α 亦已涉及再狹窄之病理生理學(參見例如Clausell等人, (1994), 同上; Medall等人, (1997) *Heart* 78:273)。

於本文中使用的術語“其中TNF α 活性為有害之心臟病”意欲包括冠狀動脈與心血管疾病，其中TNF α 存在於患有此失調症之個體中已顯示或疑似造成此失調症之病理生理學，或為促進此失調症惡化之因素，包括心血管失調症，例如再狹窄。可於本文中互換使用之術語“心血管失調症”或“冠狀動脈失調症”係指涉及心血管系統，例如心臟、血管及/或血液之任何疾病、失調症或狀態。冠狀動脈失調症一般特徵為供應血液與氧至心臟之血管(冠狀動脈)變窄。冠狀動脈疾病可由於脂肪物質與斑塊之堆積所造成。當冠狀動脈狹窄時，血液至心臟之流動可能會減緩或停止。本發明之冠狀動脈失調症可適用於動脈之任何異常，無論是結構、組織學、生物化學或任何其他異常。冠狀動脈心臟疾病之實例為再狹窄。於一實施例中，冠狀動脈失調症係指涉及心血管系統之任何疾病、失調症或狀態，不包括心臟缺血及心臟機能不全。

其中TNF α 活性為有害之冠狀動脈失調症通常由動脈堵塞造成。此種堵塞可因凝血塊所造成，其通常在已於先前因通常與動脈粥樣硬化相關之變化所變窄之冠狀動脈中形成。舉例而言，若動脈壁內側之動脈粥樣硬化斑龜裂，則其可觸發血栓或凝血塊形成。該等失調症可藉由例如TNF α 在患有此失調症之個體之生物流體中的濃度增加(例如TNF α 在個體之血清、血漿、滑液等中之濃度增加)而証實，其可例如使用上述抗TNF α 抗體而偵測。冠狀動脈失調症亦可因動脈壓力之平衡缺失、心臟之功能障礙或血管堵塞(例如因血栓)而造成。冠狀動脈失調症包括冠狀動脈疾病與周邊血管疾病。

有許多其中TNF α 活性為有害之心臟病之實例，包括再狹窄。抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑在多重可變劑量療法中用於治療特

定冠狀動脈失調症之用途進一步討論於下文。於某些實施例中，抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑係與如下述之另一治療劑組合投予個體。

本發明提供在患有心臟病之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法。本發明提供在患有冠狀動脈失調症之個體中抑制或降低TNF α 活性之多重可變劑量方法，其包含對該個體投予本發明之抗體或抗體部分或其他TNF α 抑制劑，以使得該個體中之TNF α 活性得以抑制或降低。較佳情況是，TNF α 為人類TNF α ，而個體為人類個體。或者，個體可為表現TNF α 之哺乳動物，其中本發明之抗體與TNF α 交叉反應。再者，個體可為已引入hTNF α (例如藉由投予hTNF α 或藉由hTNF α 轉殖基因之表現)之哺乳動物。可將本發明之抗體投予人類個體，供治療目的用。

再者，可將本發明之抗體投予表現TNF α (該抗體與TNF α 交叉反應)之非人類哺乳動物(例如靈長類動物、豬或小鼠)，供獸醫目的用或作為人類疾病之動物模型。關於後者，此種動物模型可用於評估多重可變劑量治療功效(例如投藥之劑量與時間過程之測試)。用於研究冠狀動脈失調症(包括再狹窄)之常用動物模型包括大鼠或小鼠頸動脈連接模型與頸動脈損傷模型(Ferns等人, (1991) *Science* 253:1129; Clowes等人, (1983) *Lab. Invest.* 49:208; Lindner等人, (1993) *Circ Res.* 73:792)。在頸動脈連接模型中，動脈血液流動係藉由接近周邊分叉血管之連接而被瓦解。如在Clowes等人中所述，施行頸動脈損傷模型，以致使共同頸動脈藉由經外部頸動脈引入之氣脹導管之管腔內通路，造成內皮之剝裸。於2週時，頸動脈係由於平滑肌細胞收縮而顯著地變窄，但在2週與12週之間，血管內膜於厚度加倍，導致管腔尺寸減小。任何此等模型均可用以測定本發明TNF α 抗體在人類再狹窄之預防與治療中之潛在治療作用。

本發明包括用於治療其中TNF α 活性為有害之心血管失調症之多重可變劑量療法，其中預期TNF α 活性之抑制會緩和冠狀動脈疾病之症狀及/或進展，或預防冠狀動脈疾病。患有冠狀動脈失調症或處於患上冠狀動脈失調症風險中之個體，可經由臨床症狀確認。冠狀動脈疾病中之臨床症狀通常包括胸痛、呼吸短促、虛弱、昏厥不適、意識改變、肢端疼痛、陣發性夜間呼吸困難、短暫缺血性發作及患者所經歷之其他此種現象。冠狀動脈疾病之臨床症候亦可包括EKG異常、改變周邊脈搏、動脈嘈聲、異常心音、速率及喘鳴、頸靜脈膨脹、神經學改變及為臨床醫師所辨識之其他此種發現。冠狀動脈失調症亦可例如藉由TNF α 在患有此失調症之個體之生物流體中的濃度增加(例如TNF α 在個體之血清、血漿、滑液等中之濃度增加)而証實。

心血管失調症之實例包括(但不限於)冠狀動脈疾病、心绞痛、心肌梗塞、因心跳驟停所造成之心血管組織損傷、因心臟繞道所造成之心血管組織損傷、心源性休克及高血壓、動脈粥樣硬化、冠狀動脈痙攣、冠狀動脈疾病、瓣膜疾病、心律不整及心肌病。抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑在多重可變劑量療法中於治療特定心血管疾病之用途進一步討論於下文。在某些實施例中，抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑係與另一治療劑組合投予個體，如下文部分IV中所述。

1. 再狹窄

於本文中使用的術語“再狹窄”係指狹窄之復發，其為動脈之變窄或收縮。當在患病血管中之改造程序之後出現預閉塞病灶時，經常會發生再狹窄。該術語不僅應用於先前存在狹窄之復發，而且應用於先前正常而在血管繞道之後變得部分堵塞之血管。於另一實施例中，本發明提供一種治療再狹窄之方法，其包含對具有再狹窄或處於患上再狹窄風險中之個體投予本發明之抗體或其抗原結合部分。

TNF α 涉及再狹窄之病理生理學(參見 Zhou 等人, (2002)

Atherosclerosis.161:153 ; Javed 等人, (2002) *Exp and Mol Pathol* 73:104)。舉例而言, 在鼠類導線頸動脈模型中, TNF^{-/-}小鼠與野生型小鼠相比, 証實血管內膜增生降低七倍(Zimmerman等人, (2002) *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R505)。再狹窄可由於冠狀動脈血管結構中或周邊中任何類型之血管重建而發生(Colburn及Moore, (1998) *Myointimal Hyperplasia*, 第690-709頁, *Vascular Surgery: A Comprehensive Review Philadelphia: Saunders*)。舉例而言, 研究已報導在冠狀動脈血管成形術後症狀再狹窄率為30-50%(參見Berk及Harris, (1995) *Adv. Intern. Med.* 40:455)。於頸動脈動脈內膜切除術後, 作為另一實例, 20%經研究之患者中管腔變窄大於50%(Clagett等人, (1986) *J. Vasc. Surg.* 3:10)。再狹窄係以不同程度之症狀學証實, 其伴隨著不同解剖學位置上之預閉塞病灶, 此係由於一些因素之組合所致, 包括所涉及血管之性質, 殘留疾病程度及局部血液動力學。

於本文中使用之“狹窄”係指動脈變窄, 正如在閉塞失調症中或於再狹窄中所見。狹窄可伴隨著反映通過變窄動脈區段之血液流量降低之症狀, 於此種情況中, 會導致狹窄之失調症稱為疾病(亦即閉塞疾病或再狹窄疾病)。狹窄可無症狀地存在於血管中, 僅由諸如血管造影術或血管實驗室研究之診斷介入偵測。

本發明之多重可變劑量方法可用以治療患有再狹窄或處於患上再狹窄風險中之個體。處於患上再狹窄風險中之個體包括已進行PTCA之個體。個體亦可能已插入血管支架來預防再狹窄。TNF α 抗體可單獨使用或與血管支架組合使用以預防狹窄在患有心血管疾病之個體中再發生。

2. 充血性心臟衰竭

TNF α 涉及充血性心臟衰竭之病理生理學(參見Zhou等人, (2002) *Atherosclerosis* 161:153)。TNF α 之血清含量在患有充血性心臟衰竭之

患者中升高，其方式與疾病之嚴重性成正比(Levine等人, (1990) *N Engl J Med* 323:236；Torre-Amione等人, (1996) *J Am Coll Cardiol* 27:1201)。此外，TNF α 之抑制劑亦已顯示會改善充血性心臟衰竭症狀(Chung等人, (2003) *Circulation* 107:3133)。

於本文中使用的術語“充血性心臟衰竭”包括特徵為心臟供應身體之氧需求的能力降低之病狀。充血性心臟衰竭之症狀與症候包括至身體不同組織之血流減少、過量血液積聚在不同器官中(例如當心臟不能夠泵出藉由大靜脈返回其中之血液時)、用力呼吸困難、疲勞及/或周邊水腫(例如由左心室機能障礙造成之周邊水腫)。充血性心臟衰竭可為急性或慢性。充血性心臟衰竭之表像通常發生於多種心臟或系統失調症之後期，其共有心臟功能之暫時或永久喪失。該等失調症之實例包括高血壓、冠狀動脈疾病、瓣膜疾病及心肌病，例如肥厚性、擴張性或限制性心肌病。

“具有或正患有充血性心臟衰竭之個體”為具有涉及各種不同病因之臨床症候群之失調症的個體，該等病因係由受損心臟泵送之共同特性所連接，其中心臟不能夠泵送與生物代謝組織需要量相當之血液，或只有提高充盈壓才可泵送與生物代謝組織需要量相當之血液。“處於患上充血性心臟衰竭風險下之個體”為由於某些影響個體之心血管系統之因素而具有患上充血性心臟衰竭傾向之個體。需要在此等個體中降低充血性心臟衰竭之風險或預防患上充血性心臟衰竭。短語“具有充血性心臟衰竭”包括相對於一般群體，由於展現風險因數而處於患有此病狀風險下之患者，即使其可能尚未患有該失調症。舉例而言，患有未經治療高血壓之患者可能尚未患有充血性心臟衰竭，但由於其高血壓病狀，故處於風險中。於本發明之一實施例中，抗體D2E7係使用多重可變劑量治療用以治療處於患上充血性心臟衰竭之風險中之個體。

3. 急性冠狀動脈症候群

TNF α 涉及急性冠狀動脈症候群之病理生理學(參見Libby (1995) *Circulation* 91:2844)。急性冠狀動脈症候群包括其中個體由於血流限制而造成不足氧抵達心臟而經歷疼痛之失調症。研究已發現TNF α 在急性冠狀動脈症候群中起作用。舉例而言，在能夠於下游血液動力作用不存在下誘發心肌梗塞之新穎大鼠異養心臟移植-冠狀動脈連接模型中，投予嵌合的可溶性TNF受體(sTNFR)消除短暫LV重塑作用及機能障礙(Nakamura等人, (2003) *J. Cardiol.* 41:41)。亦已發現直接注射sTNFR表現質體至心肌，在急性心肌梗塞(AMI)實驗大鼠中造成梗塞大小之降低(Sugano等人, (2002) *FASEB J* 16:1421)。

於一實施例中，TNF α 抗體係使用於多重可變劑量方法中以在個體中治療或預防急性冠狀動脈症候群，其中急性冠狀動脈症候群為心肌梗塞或絞痛。

於本文中使用的術語“心肌梗塞”或“MI”係指心臟病發作。心肌梗塞涉及心臟之一個區域之壞死或永久性損傷，此係由於不充分供應氧至該區域所致。此壞死通常係由來自動脈粥樣硬化或栓塞之冠狀動脈阻塞造成。藉由本發明之TNF α 抗體治療之MI包括Q波與非Q波心肌梗塞。大部分心臟病發作係因凝血塊所造成，其會阻斷冠狀動脈(將血液與氧帶至心臟肌肉之血管)之一。舉例而言，在冠狀動脈中之凝血塊會中斷血液與氧流動至心臟肌肉，導致該區域中之心臟細胞死亡。受損之心臟肌肉會永久地失去其收縮能力，且其餘心臟肌肉必須彌補之。MI亦可因個體中之無法抵抗壓力所造成。

術語“絞痛”係指痙攣性、閉塞性或窒息性疼痛，且尤其是當表示心絞痛時，其為陣發性胸廓疼痛，最常由於心肌缺氧所致。絞痛包括變異型絞痛與勞力型絞痛。具有絞痛之個體具有缺血性心臟疾病，其表現為突然性嚴重的壓迫性胸骨下疼痛，經常會輻射至左肩且沿著左

臂。TNF α 與絞痛有關，因為TNF α 含量在患有MI與穩定型絞痛之患者中經上調(Balbay等人, (2001) *Angiology* 52:109)。

4. 動脈粥樣硬化

於本文中使用的“動脈粥樣硬化”係指其中脂肪物質沿著動脈壁沈積之病狀。此脂肪物質會稠化、硬化及最後可能阻塞動脈。動脈粥樣硬化亦稱為動脈硬化、動脈之硬固及動脈斑堆積。針對TNF α 之多株抗體已顯示在兔子動脈粥樣硬化模型中對於中和會造成發炎與再狹窄之TNF α 活性上為有效的(Zhou等人, 同上)。因此，TNF α 抗體可使用本發明之多重可變劑量方法用以治療或預防患有動脈粥樣硬化或處於具有動脈粥樣硬化風險中之個體。

5. 心肌病

於本文中使用的術語“心肌病”係用以定義心肌疾病，其中心臟肌肉或心肌經弱化，經常造成不充分心臟泵送。心肌病可因病毒感染、心臟病發作、酒精中毒、長期重度高血壓(高血液壓力)或因自體免疫原因所造成。

在大約75-80%之心臟衰竭患者中，冠狀動脈疾病為心肌病之潛在病因，且稱為“缺血性心肌病”。缺血性心肌病係因心臟病發作所造成，其在心臟肌肉或心肌中留下疤痕。於是，受侵襲之心肌不能夠貢獻心臟泵送功能。疤痕愈大或心臟病發作愈多，則患上缺血性心肌病之機率愈高。

未歸因於潛在冠狀動脈疾病之心肌病，稱為“非缺血性心肌病”。非缺血性心肌病包括(但不限於)特發性心肌病、肥厚性心肌病、酒精性心肌病、擴張型心肌病、圍產期心肌病及限制性心肌病。

I. 脊椎關節病

TNF α 涉及極多種失調症之病理生理學，包括發炎性疾病，諸如脊椎關節病(參見例如Moeller等人, (1990) *Cytokine* 2:162；美國專利

第5,231,024號；歐洲專利公開案第260 610號)。本發明提供多重可變劑量方法，以在患有脊椎關節病之個體中抑制TNF α 活性，該方法包含最初以誘導劑量向該個體投予抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，接著為治療劑量，以使得在患有脊椎關節病之個體中之TNF α 活性經抑制。

於本文中使用的術語“脊椎關節病”用以指代數種影響脊椎關節疾病之任一種，其中該等疾病共有一般臨床、放射學及組織學特徵。許多脊椎關節病共有基因特徵，亦即其與HLA-B27對偶基因有關。於一實施例中，術語脊椎關節病係用於指代數種影響脊椎關節疾病之任一種，不包括僵直性脊椎炎，其中該等疾病共有一般臨床、放射學及組織學特徵。脊椎關節病之實例包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎/脊椎炎、腸病性關節炎、反應性關節炎或萊特氏症候群(Reiter's syndrome)，及未分化之脊椎關節病。用以研究脊椎關節病之動物模型之實例包括 *ank/ank* 轉殖基因小鼠、HLA-B27轉殖基因大鼠(參見 Taurog等人, (1998) *The Spondylarthritides*. Oxford:Oxford University Press)。

本發明之多重可變劑量方法亦可使用多重可變劑量方法用以治療處於發展脊椎關節病風險下之個體。處於具有脊椎關節病風險下之個體之實例包括患有關節炎之人類。脊椎關節病可與其他形式之關節炎有關聯，包括類風濕性關節炎。於本發明之一實施例中，抗體係在多重可變劑量方法中用以治療患有與類風濕性關節炎有關之脊椎關節病之個體。可使用本發明多重可變劑量方法用TNF α 抗體治療之脊椎關節病的實例描述於下文：

1. 僵直性脊椎炎(AS)

腫瘤壞死因子涉及僵直性脊椎炎之病理生理學(參見 Verjans等人, (1991) *Arthritis Rheum.* 34:486；Verjans等人, (1994) *Clin Exp*

Immunol. 97:45 ; Kaijtzet等人, (1999) *Hum Immunol.* 60:140)。僵直性脊椎炎(AS)為涉及一或多個椎骨發炎之發炎性病徵。AS為慢性發炎性疾病，其侵襲主軸骨骼及/或周邊關節，包括在脊椎椎骨間之關節，與髋關節，及在脊椎與骨盆間之關節。AS最後可造成受侵襲之椎骨融合或生長在一起。脊椎關節病(包括AS)可能與牛皮癬性關節炎(PsA)及/或發炎性腸病(IBD)(包括潰瘍性結腸炎及克隆氏病)有關。

AS之早期表像可藉由射線照相測試測得，包括CT掃描及MRI掃描。AS之早期表像通常包括髋關節炎，及髋關節之變化，如由軟骨下骨頭皮質邊緣模糊、繼而糜爛及硬化而証實。亦已注意到疲勞為AS之常見症狀(Duffy等人, (2002) *ACR第66屆年度科學會議(ACR 66th Annual Scientific Meeting)*摘要)。因此，本發明之多重可變劑量方法可用以治療AS，其包含投予本發明之抗體或其抗原結合片段。

於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用以治療與IBD有關之脊椎關節病，包括AS。AS通常以非類固醇消炎藥療法(NSAID)治療，諸如阿斯匹靈(aspirin)或吲哚美辛(indomethacin)。因此，本發明之多重可變劑量方法中所使用之TNF α 抗體亦可與常用於減少通常與僵直性脊椎炎之發炎及疼痛有關的藥劑組合投予。

2. 牛皮癬性關節炎

腫瘤壞死因子涉及牛皮癬性關節炎(PsA)之病理生理學(Partsch等人, (1998) *Ann Rheum Dis.* 57:691 ; Ritchlin等人, (1998) *J Rheumatol.* 25:1544)。當於本文中提及時，牛皮癬性關節炎或與皮膚有關之牛皮癬係指與牛皮癬有關之慢性發炎性關節炎，其為會在身體上造成紅色斑點之常見慢性皮膚病狀。在具有牛皮癬之20名個體中約有1個將伴隨著皮膚病狀患上關節炎，而在約75%病例中，牛皮癬先行於關節炎。PsA本身以多種方式展現，涵蓋之範圍自輕度至重度關節炎，其中關節炎通常會侵襲手指與脊椎。當脊椎受侵襲時，症狀類似於僵直

性脊椎炎，如上所述。本發明之TNF抗體或其抗原結合片段可使用於PsA之多重可變劑量治療中。

PsA有時與殘毀性關節炎有關。殘毀性關節炎係指特徵為過度骨頭糜爛而造成總體糜爛變形之病症，其會使關節殘毀。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法可用以治療殘毀性關節炎。

3.反應性關節炎/萊特氏症候群

腫瘤壞死因子涉及反應性關節炎之病理生理學，反應性關節炎亦稱為萊特氏症候群 (Braun 等人, (1999) *Arthritis Rheum.* 42(10):2039)。反應性關節炎(ReA)係指會使身體中別處併發感染之關節炎，通常是在腸或泌尿生殖器感染之後。ReA通常特徵為某些臨床症狀，包括關節發炎(關節炎)、尿道炎、結膜炎及皮膚與黏膜之損傷。此外，ReA可發生於被性傳播疾病感染或痢疾感染之後，包括衣原體屬(chlamydia)、彎曲桿菌屬(campylobacter)、沙門氏菌屬(salmonella)或耶氏菌屬(yersinia)。因此，本發明之多重可變劑量方法可使用本發明之多重可變劑量方法用以治療ReA。

4.未分化之脊椎關節病

於一實施例中，本發明之多重劑量方法係用以治療患有未分化脊椎關節病之個體(參見Zeidler等人, (1992) *Rheum Dis Clin North Am.* 18:187)。用以描述未分化脊椎關節病之其他術語包括血清陰性寡關節炎及未分化之寡關節炎。於本文中使用了未分化脊椎關節病係指其中個體僅顯示出一部分與脊椎關節病有關之症狀之失調症。此病狀通常於不具有IBD、牛皮癬、或AS或萊特氏症候群之典型症狀之年輕成人中觀測到。於一些情況中，未分化之脊椎關節病可為AS之早期徵兆。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法包含投予不同劑量之TNF α 抗體或其抗原結合片段，以治療未分化之脊椎關節病。

J.代謝失調症

TNF α 涉及極多種失調症之病理生理學，包括代謝失調症，諸如糖尿病及肥胖症(Spiegelman及Hotamisligil, (1993) *Cell* 73:625；Chu等人, (2000) *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24:1085；Ishii等人, (2000) *Metabolism.* 49:1616)。於本文中使用的術語“代謝失調症”係指會影響身體如何處理用以進行生理功能所需要物質之疾病或失調症。代謝失調症之實例包括(但不限於)糖尿病與肥胖症。於本發明之一實施例中，術語“代謝失調症”用於指代會影響身體如何處理用以進行生理功能所需要物質之失調症，不包括自體免疫糖尿病。

本發明提供在患有此種代謝失調症之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法，該方法包含對該個體投予誘導劑量、接著治療劑量之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，以使得TNF α 活性在患有代謝失調症之個體中得以抑制。TNF α 抗體亦可使用本發明之多重可變劑量療法用以治療處於發展代謝失調症風險下之個體。

代謝失調症通常與關節炎(包括類風濕性關節炎)有關。於一實施例中，TNF α 抑制劑(諸如抗體)係在患有與類風濕性關節炎有關之代謝失調症之個體中，使用於多重可變劑量療法中。於另一實施例中，本發明之多重可變劑量治療包含投予TNF α 抗體以治療與糖尿病或肥胖症有關之失調症。

評估使用TNF α 抗體治療代謝失調症之多重可變劑量療法功效之動物模型的實例包括NOD轉殖基因小鼠、Akita小鼠、NSY轉殖基因小鼠及ob/ob小鼠(參見Baeder等人, (1992) *Clin Exp Immunol.* 89:174；Haseyama等人, (2002) *Tohoku J Exp Med.* 198:233；Makino等人, (1980): *Exp. Anim.* 29:1；Kolb (1987) *Diabetes/Metabolism Reviews* 3:751；Hamada等人, (2001) *Metabolism.* 50:1282；Coleman, (1978) *Diabetologia*, 14:141；Bailey等人, (1982) *Int. J. Obesity* 6:11)。用以研究血管炎之動物模型之實例包括小鼠HSV模型(白塞氏病)、小鼠乾

酪乳桿菌(*L.casei*)模型(川崎氏病(Kawasaki's disease))及小鼠ANCA模型(川崎氏病)。血管炎之其他模型包括小鼠之McH5-*lpr/lpr*品系(Nose等人, (1996) *Am. J. Path.* 149:1763)及SCG/Kj品系(Kinjoh等人, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 90:3413)。此等小鼠品系會自發性地發展脾臟、胃、心臟、子宮及卵巢之小動脈與微動脈之新月形絲球體腎炎與壞死性血管炎。此等動物會發展高 γ 球蛋白血症, 及會與髓過氧化酶(MPO)反應之ANCA自體抗體。此外, 具有人類MPO之大鼠之免疫作用會造成與ANCA有關之壞死性新月形絲球體腎炎(Brouwer等人, (1993) *J. Exp. Med.* 177:905)。

代謝失調症會影響身體如何處理進行生理功能所需要之物質。本發明之許多代謝失調症共有某些特徵, 亦即其伴隨著胰島素抗性、缺乏調節血糖之能力、體重增加及身體質量指數增加。代謝失調症之實例包括糖尿病及肥胖症。糖尿病之實例包括第1型糖尿病、第2型糖尿病、糖尿病性神經病、周邊神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性潰瘍、視網膜病潰瘍、糖尿病性大血管病變及肥胖症。可使用包括投予TNF α 抗體之多重可變劑量方法來治療之代謝失調症的實例更詳細描述於下文：

1. 糖尿病

腫瘤壞死因子涉及糖尿病之病理生理學(參見例如Navarro等人, (2003) *Am J Kidney Dis.* 42:53; Daimon等人, (2003) *Diabetes Care.* 26:2015; Zhang等人, (1999) *J Tongji Med Univ.* 19:203; Barbieri等人, (2003) *Am J Hypertens.* 16:537)。舉例而言, TNF α 涉及胰島素抗性之病理生理學。已發現在患有胃腸癌之患者中之血清TNF含量與胰島素抗性有關(參見例如McCall等人, (1992) *Br. J. Surg.* 79:1361)。

可於本文中互換使用之術語“糖尿病”或“糖尿失調症”或“糖尿疾病”係指特徵為血液中糖(葡萄糖)含量升高之疾病。糖尿病可因胰島

素過少(由胰臟產生之化學物質，以調節血糖)、對胰島素之抗性或兩者所造成。糖尿病包括此失調症之兩種最常見類型，亦即第I型糖尿病與第II型糖尿病，此兩者均由於身體無法調節胰島素而造成。胰島素為由胰臟釋放以回應血液中之血糖(葡萄糖)含量升高的激素。

於本文中使用的術語“第1型糖尿病”係指當胰臟產生過少胰島素以致不能適當調節血糖含量時，所發生之慢性疾病。第1型糖尿病亦稱為胰島素依賴性糖尿病、IDDM、幼年發病型糖尿病及第I型糖尿病。第1型糖尿病為胰臟 β 細胞之進行性自體免疫破壞且繼而胰島素不足之結果。

術語“第2型糖尿病”係指當胰臟未能製造足夠胰島素以保持正常血糖含量時所發生之慢性疾病，其通常是由於身體未能良好地回應胰島素所造成。第2型糖尿病亦稱為非胰島素依賴性糖尿病、NDDM及第II型糖尿病。

糖尿病可藉由施以葡萄糖耐量測試而診斷出。臨床上，通常將糖尿病分成數個基本類別。此等類別之主要實例包括自體免疫糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病(第1型NDDM)、胰島素依賴性糖尿病(第2型IDDM)、非自體免疫糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病(第2型NIDDM)及年輕人之成熟期發病型糖尿病(MODY)。另一類別通常稱為繼發性，其係指因某種可確認之病狀所產生之糖尿病，該病狀會造成或允許糖尿病症候群發展。繼發性類別之實例包括因胰臟疾病、激素異常所造成之糖尿病、藥物或化學品所誘發之糖尿病、因胰島素受體異常所造成之糖尿病、與遺傳症候群有關之糖尿病，及其他原因之糖尿病(參見例如Harrison (1996) 第14版, New York, McGraw-Hill)。

糖尿病通常以食物療法、胰島素劑量及本文所述之各種藥療法治療。因此，TNF α 抗體亦可與常用於治療代謝失調症及常與糖尿病有關之疼痛之藥劑在本發明之多重可變劑量方法中組合投予。

此外，於本文中使用的短語“與糖尿病有關之失調症”係指通常與糖尿病有關或相關之病狀及其他疾病。與糖尿病有關之失調症之實例包括例如高血糖、高胰島素血症、高脂質血症、胰島素抗性、受損葡萄糖代謝、肥胖症、糖尿病性視網膜病、黃斑變性、白內障、糖尿病性腎病、腎小球硬化、糖尿病性神經病、勃起機能障礙、經前症候群、血管再狹窄、潰瘍性結腸炎、冠狀動脈心臟疾病、高血壓、心絞痛、心肌梗塞、中風、皮膚與結締組織失調症、足部潰瘍、代謝性酸中毒、關節炎及骨質疏鬆症。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法可用以治療與糖尿病有關之失調症。

糖尿病自身體現在前述類別中，且可造成數種併發症，其討論於下文部分中。因此，本發明之抗體或其抗原結合片段可用以治療糖尿病。於一實施例中，TNF α 抗體或其抗原結合片段係使用本發明之多重可變劑量方法用以治療與上文所確認之類別有關聯之糖尿病。於另一實施例中，本發明包括多重可變劑量療法，其包含投予TNF α 抗體，以治療與糖尿病有關之失調症。糖尿病自身體現在許多與糖尿病有關之併發症及病狀中，包括下述類別：

a. 糖尿病性神經病與周邊神經病

腫瘤壞死因子涉及糖尿病性神經病與周邊神經病之病理生理學(參見 Benjafeld 等人, (2001) *Diabetes Care*. 24:753 ; Qiang 等人, (1998) *Diabetologia*. 41:1321 ; Pfeiffer 等人, (1997) *Horm Metab Res*. 29:111)。

於本文中使用的術語“神經病”亦稱為糖尿病性神經損傷，其係指糖尿病之常見併發症，其中神經係由於高血糖(高血糖含量)而受損。已識別多種糖尿病性神經病，諸如末梢感覺與運動多神經病、病灶運動神經病及自主神經病。

於本文中使用的術語“周邊神經病”亦稱為周邊神經炎及糖尿病性

神經病，其係指神經未能攜帶資訊往返腦部與脊髓。周邊神經病會產生一些症狀，諸如疼痛、感覺喪失及無法控制肌肉。在一些情況中，神經未能控制血管、腸功能及其他器官，會造成血壓、消化異常，及喪失其他基本不隨意過程。周邊神經病可能涉及對單一神經或神經組之損傷(單神經病)，或可影響多重神經(多神經病)。

影響交感與副交感神經之小型有髓鞘與無髓鞘纖維之神經病被稱為“周邊神經病”。再者，周邊神經病之相關失調症(亦稱為周邊神經炎及糖尿病性神經病)係指神經未能攜帶資訊往返腦部與脊髓。這會產生一些症狀，諸如疼痛、感覺喪失及無法控制肌肉。在一些情況中，神經未能控制血管、腸功能及其他器官，會造成血壓、消化異常，及喪失其他基本不隨意過程。周邊神經病可能涉及對單一神經或神經組之損傷(單神經病)或可能影響多重神經(多神經病)。

術語“糖尿病性神經病”係指糖尿病之常見併發症，其中神經由於高血糖(高血糖含量)而受損。糖尿病性神經病亦稱為神經病及糖尿病性神經損傷。已識別多種糖尿病性神經病，諸如末梢感覺與運動多神經病、病灶運動神經病及自主神經病。

b. 糖尿病性視網膜病

腫瘤壞死因子涉及糖尿病性視網膜病之病理生理學(Scholz等人, (2003) *Trends Microbiol.* 11:171)。於本文中使用的術語“糖尿病性視網膜病”係指因長期糖尿病所造成對眼睛視網膜之進行性損傷。糖尿病性視網膜病包括增生性視網膜病。增生性神經病又包括新血管生成、視網膜周圍出血及視網膜脫離。

在晚期視網膜病中，小血管於視網膜表面上增生。此等血管為脆性的，易於出血，且可能會造成視網膜周圍出血。此出血會遮蔽視力，而當此出血為再吸收之纖維組織形式時，會傾向於視網膜脫離與視力喪失。此外，糖尿病性視網膜病包括增生性視網膜病，其包括新

血管生成、視網膜周圍出血及視網膜脫離。糖尿病性視網膜病亦包括“背景視網膜病”，其涉及伴隨著視網膜層出現之變化。

c. 糖尿病性潰瘍與視網膜病潰瘍

腫瘤壞死因子涉及糖尿病性潰瘍之病理生理學(參見Lee等人, (2003) *Hum Immunol.* 64:614 ; Navarro等人, (2003) *Am J Kidney Dis.* 42:53 ; Daimon等人, (2003) *Diabetes Care.* 26:2015 ; Zhang等人, (1999) *J Tongji Med Univ.* 19:203 ; Barbieri等人, (2003) *Am J Hypertens.* 16:537 ; Venn等人, (1993) *Arthritis Rheum.* 36:819 ; Westacott等人, (1994) *J Rheumatol.* 21:1710)。

於本文中使用的術語“糖尿病性潰瘍”係指由於糖尿病之併發症所造成之潰瘍。潰瘍為在皮膚或黏膜上因發炎性、感染性、惡性病狀或代謝失調症所造成之彈坑狀損傷。糖尿病性潰瘍通常可發現於四肢與端部上，更通常為足部。因糖尿病性病狀(諸如神經病與血管機能不全)所造成之此等潰瘍，可能會導致局部缺血及傷口癒合不良。更廣泛之潰瘍可發展成骨髓炎。一旦發展成骨髓炎，其可能難以單獨使用抗生素根除，而可能必須截斷。

於本文中使用的術語“視網膜病潰瘍”係指會使得或造成對眼睛與眼睛視網膜損傷之潰瘍。視網膜病潰瘍可包括諸如視網膜病出血之病狀。

d. 糖尿病性大血管病變

腫瘤壞死因子涉及糖尿病性大血管病變之病理生理學(Devaraj等人, (2000) *Circulation.* 102:191 ; Hattori等人, (2000) *Cardiovasc Res.* 46:188 ; Clausell等人, (1999) *Cardiovasc Pathol.* 8:145)。於本文中使用的術語“糖尿病性大血管病變”亦稱為“大血管疾病”，其係指由於糖尿病所造成之血管疾病。當例如脂肪與血凝塊堆積在大血管中且黏附至血管壁時，發生糖尿病性大血管病變併發症。糖尿病性大血管病變

包括諸如冠狀動脈疾病、腦血管疾病與周邊血管疾病、高血糖與心血管疾病、及中風之疾病。

2. 肥胖症

腫瘤壞死因子涉及肥胖症之病理生理學(參見例如Pihlajamaki J等人, (2003) *Obes Res.* 11:912 ; Barbieri等人, (2003) *Am J Hypertens.* 16:537 ; Tsuda等人, (2003) *J Nutr.* 133:2125)。於本文中使用的術語“肥胖症”係指其中個體相對於瘦體質之體脂肪過量的病狀。於一實施例中，肥胖症係指其中個體體重超過其身高所要之最大值至少約20%或20%以上的病狀。當成人超重100磅以上時，其被視為“病態肥胖”。於另一實施例中，肥胖症經定義為BMI(身體質量指數)超過30公斤/平方公尺。肥胖症會增加人們由於糖尿病、中風、冠狀動脈疾病、高血壓、高膽固醇及腎臟與膽囊失調症所致患病與死亡之風險。肥胖症亦可增加某些類型癌症之風險，且可為發展骨關節炎與睡眠呼吸暫停之風險因數。肥胖症可使用本發明之多重可變劑量方法來治療。

K. 貧血

TNF α 涉及極多種貧血之病理生理學(參見例如Jongen-Lavrencic等人, (1997) *J. Rheumatol.* 24:1504 ; Demeter等人, (2002) *Ann Hematol.* 81:566 ; DiCato (2003) *The Oncologist* 8(增刊1):19)。本發明提供在患有貧血之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法，此方法包含對該個體投予誘導劑量、接著治療劑量之TNF α 抑制劑，其中TNF α 抑制劑為抗體、抗體部分，以使得TNF α 活性在患有貧血之個體中經抑制。於一實施例中，貧血與類風濕性關節炎有關聯。

於本文中使用的術語“貧血”係指循環紅血球數目異常低或血液中之血紅素濃度降低。與類風濕性關節炎有關之貧血之實例包括例如慢性疾病之貧血、鐵缺乏性貧血及自體免疫溶血性貧血。於一實施例

中，本發明提供治療相關性貧血之方法，例如與類風濕性關節炎相關之貧血、感染與慢性發炎性疾病之貧血、鐵缺乏性貧血、自體免疫溶血性貧血、髓質萎縮性貧血、再生障礙性貧血、發育不全貧血、純紅血球發育不全，及與腎衰竭或內分泌失調症有關聯之貧血、巨紅血球貧血、於血質或血球蛋白合成上之缺陷，因紅血球結構缺陷所造成之貧血(例如鐮狀細胞貧血)，及未知起源之貧血(諸如鐵胚紅血球貧血)、與慢性感染(諸如瘧疾、錐蟲病、HIV、肝炎病毒或其他病毒)有關之貧血，及因骨髓缺失所造成之髓質萎縮性貧血。

用於研究貧血之動物模型之實例包括以肽聚醣-多醣聚合物接種之大鼠(參見Coccia等人, (2001) *Exp Hematology*. 29:1201-1209)。用於研究疼痛之動物模型之實例為此項技術中所熟知，且包括大鼠坐骨神經連接模型與大鼠區段脊髓神經連接模型(參見Bennett及Zie, (1988) *Pain*. 33:87-107；Kim及Chung, (1992) *Pain* 50:355-363)。

L. 疼痛

TNF α 涉及極多種疼痛症候群之病理生理學(參見例如Sorkin等人, (1997) *Neuroscience*. 81:255；Huygen等人, (2002) *Mediators Inflamm.* 11:47；Parada等人, (2003) *Eur J Neurosci*. 17:1847)。於本文中使用的術語“疼痛”係指所有類型之疼痛。此術語係指急性與慢性疼痛，諸如神經病性疼痛與手術後疼痛、慢性下背痛、叢集性頭痛、疱疹神經痛、幻肢痛、中樞疼痛、牙痛、類鴉片抗性疼痛、內臟疼痛、手術疼痛、骨骼損傷疼痛、生產與分娩期間之疼痛，由灼傷(包括曬傷)造成之疼痛、分娩後疼痛、偏頭痛、絞痛，及泌尿生殖道相關疼痛，包括膀胱炎。該術語亦包括傷痛刺激疼痛或傷痛刺激。

本發明提供在患有此種疼痛失調症之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法，該方法包含對該個體投予誘導劑量、接著治療劑量之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，以使得TNF α 活性在患有疼痛

之個體中得以抑制。疼痛已以多種方式定義，包括傷痛刺激疼痛與神經病性疼痛。最常經歷之疼痛形式可定義為刺激在神經周邊上之作用，其會造成脈衝傳遞至大腦。疼痛亦常與發炎性失調症有關聯，包括例如類風濕性關節炎。於一實施例中，本發明之抗體係用以治療患有與類風濕性關節炎有關之疼痛之個體。其中TNF α 活性為有害之疼痛失調症之實例進一步討論於下文。

1. 神經病性疼痛

腫瘤壞死因子涉及神經病性疼痛之病理生理學(參見 Sommer, (1999) *Schmerz*. 13:315 ; Empl等人, (2001) *Neurology*. 56:1371 ; Schafers等人, (2003) *J Neurosci*. 23:3028)。於本文中使用的術語“神經病性疼痛”係指由於對神經、脊髓或腦部之損傷所造成，且通常涉及神經過敏性。神經病性疼痛之實例包括慢性下背痛、與關節炎有關聯之疼痛、與癌症有關之疼痛、疱疹神經痛、幻肢痛、中樞疼痛、類鴉片抗性神經病性疼痛、骨骼損傷疼痛及生產與分娩期間之疼痛。神經病性疼痛之其他實例包括手術後疼痛、叢集性頭痛、牙痛、手術疼痛、由於嚴重(例如三級)灼傷所造成之疼痛、分娩後疼痛、絞痛、泌尿生殖道相關疼痛，及包括膀胱炎。

神經病性疼痛與傷痛刺激疼痛有區別。涉及傷痛刺激機制之疼痛通常在持續時間上限於組織修復之時期，且一般因可採用之止痛劑或類鴉片而減輕(Myers (1995) *Regional Anesthesia*, 20:173)。神經病性疼痛通常為長期持續性或慢性，且通常在最初急性組織損傷之後發展數天或數月。神經病性疼痛可涉及持續性、自發性疼痛，以及異常疼痛，其為對通常不會疼痛之刺激之疼痛回應。神經病性疼痛之特徵亦可為痛覺過敏，其中對通常微不足道之疼痛刺激(諸如針刺)有加重之回應。與傷痛刺激疼痛不同，神經病性疼痛通常對類鴉片療法具抗性(Myers, 同上, 1995)。因此，本發明之多重可變劑量方法可用以治

療神經病性疼痛。

2. 傷痛刺激疼痛

於本文中使用的術語“傷痛刺激疼痛”係指經傳遞越過完整神經元路徑之疼痛，亦即因對身體損傷所造成之疼痛。傷痛刺激疼痛包括疼痛之體細胞感覺與正常功能，且通知個體迫近之組織損傷。存在對個體保護之傷痛刺激路徑，例如回應灼傷所經歷之疼痛。傷痛刺激疼痛包括骨骼疼痛、內臟疼痛及與軟組織有關之疼痛。

腫瘤壞死因子涉及內臟疼痛之病理生理學(參見Coelho等人, (2000) *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 279:G781 ; Coelho等人, (2000) *Brain Res Bull.* 52:223)。內臟疼痛係用於指代藉由A- δ 及C神經纖維上之受體介導之傷痛刺激疼痛。A- δ 及C-神經纖維係位於皮膚、骨骼、結締組織、肌肉及內臟中。內臟疼痛可於分佈上為模糊，於本性上為痙攣性，且在性質上通常被描述為深入、疼痛、擠壓及絞痛。內臟疼痛之實例包括與心臟病發作有關之疼痛，其中內臟疼痛可在手臂、頸部及/或背部中感覺到；及肝囊疼痛，其中內臟疼痛可在背部及/或右肩中感覺到。因此，本發明之多重可變劑量方法可用以治療內臟疼痛。

M. 肝病

TNF α 涉及極多種肝病之病理生理學(參見例如Colletti等人, (1990) *J Clin Invest.* 85:1936 ; Tiegs (1997) *Acta Gastroenterol Belg.* 60:176 ; Fernandez等人, (2000) *J Endotoxin Res.* 6:321)。本發明提供在患有此種肝病之個體中抑制TNF α 活性之多重可變劑量方法。

於本文中使用的術語“其中TNF α 活性為有害之肝病”意欲包括肝臟之疾病及其他失調症，或與肝細胞損傷有關之病狀或膽道失調症，其中在患有該失調症之個體中TNF α 之存在已顯示為或疑似為造成該失調症之病理生理學或促進該失調症惡化之因素。因此，其中TNF α

活性為有害之肝病為其中預期TNF α 活性之抑制會緩和肝病之症狀及/或進展之失調症。於一實施例中，肝病係指人類肝臟疾病或與肝細胞損傷有關之病狀或膽道失調症，不包括肝炎、酒精性肝炎及病毒性肝炎。

用於評估使用多重可變劑量方法治療肝病之藥劑之治療功效的動物模型實例包括黑猩猩C型肝炎病毒模型(參見Shimizu等人, (1990) *Proc Natl Acad Sci. USA* 87:6441)。用以研究皮膚與指甲病症之動物模型之實例包括例如嚴重合併之免疫缺乏(SCID)小鼠模型(牛皮癬)與史密斯系(Smith line, SL)雞及脫色素小鼠(白斑病)(參見Nickoloff, (2000) *Investig Dermatol Symp Proc.* 5:67; Austin等人, (1995) *Am J Pathol.* 146:1529; Lerner等人, (1986) *J Invest Dermatol.* 87:299)。

肝病包括許多疾病與失調症，其中肝臟不當地發揮功用或停止發揮功用。肝細胞損傷可包括酒精性肝硬化、 α 1抗胰蛋白酶不足、自體免疫肝硬化、隱原肝硬化、爆發性肝炎、B型與C型肝炎及脂肪變性肝炎。膽道失調症之實例包括囊腫性纖維化、原發性膽硬化、硬化性膽管炎及膽管阻塞(Wiesner (1996) “肝臟移植之現行適應症、禁忌症及時機選擇(Current Indications, Contra Indications and Timing for Liver Transplantation)”，肝臟移植(*Transplantation of the Liver*), Saunders(出版); Busuttill與Klintmalm(編), 第6章; Klein (1998) 部分高血壓：肝臟移植之作用(Partial Hypertension: The Role of Liver Transplantation), Musby(出版), 現行手術療法(*Current Surgical Therapy*), 第6增補版, Cameron,J.(編))。

術語“肝炎”係指肝臟炎症。肝炎可因感染各種生物體引起，包括細菌、病毒(A、B、C型肝炎等)或寄生蟲。諸如酒精、藥物或毒菇之化學毒素亦可損傷肝臟，並造成其發炎。肝炎之罕見但極危險之原因係由乙醯胺苯酚(acetaminophen)(泰諾(Tylenol))劑量過量所造成，其

可為致命的。此外，身體中之免疫細胞可攻擊肝臟，並造成自體免疫肝炎。肝炎可快速地消褪(急性肝炎)或造成長期疾病(慢性肝炎)。於一些情況中，可造成進行性肝臟損傷或肝臟衰竭。肝炎之發生率與嚴重性依許多因素而變化，包括肝臟損傷之原因及患者中之任何潛在疾病。

於一實施例中，本發明提供用於治療其中TNF α 活性為有害之肝病之多重可變方法，其包含以誘導劑量且接著以治療劑量對該個體投予有效量之TNF α 抑制劑，以便治療該失調症。於一實施例中，肝病係選自由C型病毒肝炎、自體免疫肝炎、脂肪肝疾病、B型病毒肝炎、肝毒性及非酒精性肝炎(包括非酒精性脂肪變性肝炎(NASH))組成之群。肝病之實例係進一步描述於下文。

1. C型肝炎病毒(HCV)

腫瘤壞死因子涉及C型肝炎病毒之病理生理學(參見 Gonzalez-Amaro. (1994) *J Exp Med.* 179:841; Nelson等人, (1997) *Dig Dis Sci* 42:2487; Kallinowski等人, (1998) *Clin Exp Immunol.* 111:269)。術語“C型肝炎病毒”或“HCV”用於描述肝炎病毒，其為非A型、非B型肝炎之病原體。C型肝炎病毒會造成肝臟發炎。HCV感染會造成C型肝炎。在急性期中之C型肝炎一般比B型肝炎溫和，但較大比例之此種感染變成慢性。HCV為急性肝炎與慢性肝病(包括肝硬化與肝癌)之一項主要原因。HCV為病毒(A、B、C、D及E)之一，其一起是造成病毒性肝炎之絕大多數病例的原因。其為一種黃病毒科中之包膜RNA病毒，其似乎具有狹窄宿主範圍。該病毒之一項重要特徵為其基因組具有相對可突變性，其轉而可能與誘發慢性感染之高傾向性(80%)有關。HCV群集成數種不同基因型，其在決定疾病之嚴重性及對治療之回應上可為重要的。於一實施例中，本發明提供用於治療HCV之多重可變劑量方法。

2. 自體免疫肝炎(AIH)

腫瘤壞死因子涉及自體免疫肝炎之病理生理學(參見Cookson等人, (1999) *Hepatology* 30:851 ; Jazrawi等人, (2003) *Liver Transpl.* 9:377)。於本文中使用的“自體免疫肝炎”係指特徵為由無賴免疫細胞造成肝臟發炎之肝病, 該等無賴免疫細胞將肝臟之正常細胞誤認為外來組織或病原(病原體)。自體免疫肝炎通常造成肝臟實質之進行性破壞, 若任其未經治療則具有高死亡率(Johnson等人, (1993) *Hepatology*, 18:998)。自體免疫肝炎特徵之一為循環自體抗體存在於幾乎90%之患者血清中。該等抗體可用以鑑別具有自體免疫肝炎之個體。

患者間之臨床與血清學差異導致AIH分成兩種類型。第I型之特徵為抗平滑肌(SMA)及/或抗核抗體(ANA)存在於患者血清中, 而來自第II型患者之血清顯示第1型抗肝腎微粒體抗體(LKM1)(Homborg等人, (1987) *Hepatology*, 7:1333 ; Maggiore等人, (1993) *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.*, 17:376)。已在30%的患有第II型AIH之患者中鑑別出一種血清學標記物, 第I型抗肝細胞溶質抗體(LC1)。此外, LC1在10%之受測試患者中証實為唯一的血清學標記物(Martini等人, (1988) *Hepatology*, 8:1662)。於一實施例中, 本發明之多重可變劑量方法係用以治療AIH。

3. 脂肪肝疾病

腫瘤壞死因子涉及脂肪肝疾病之病理生理學(參見Valenti等人, (2002) *Gastroenerology* 122:274 ; Li等人, (2003) *Hepatology* 37:343)。脂肪肝疾病係指其中脂肪(肝細胞)在肝臟中過度積聚之疾病。咸信脂肪肝疾病係因營養過度、酒精攝取過多、糖尿病及由於醫藥投予之副作用所造成。脂肪肝疾病可能會造成嚴重疾病, 諸如慢性肝炎與肝硬化。在患有脂肪肝疾病之患者中, 脂質、尤其是中性脂肪積聚在肝細

胞中，其程度達超過生理學上可容許範圍之量。自生物化學觀點看來，脂肪肝判斷之標準在於中性脂肪之重量為肝組織濕重之約10%(100毫克/公克濕重)或10%以上。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用於治療脂肪肝疾病。

4. B型肝炎病毒(HBV)

腫瘤壞死因子涉及B型肝炎病毒之病理生理學(參見Kasahara等人, (2003) *J Virol.* 77:2469 ; Wang (2003) *World J Gastroenterol.* 9:641 ; Biermer等人, (2003) *J Virol.* 77:4033)。術語“B型肝炎病毒”(HBV)係用以描述在人類中產生B型病毒性肝炎之病毒(血清肝炎病毒)。與具有短潛伏期之A型肝炎病毒(感染性肝炎病毒)相比，其為具有長潛伏期(約50至160天)之病毒性疾病。B型肝炎病毒通常藉由受感染血液或血液衍生物之注射或僅藉由受污染之針頭、刺血針或其他儀器傳播。於臨床上與病理學上，該疾病類似於A型病毒性肝炎；但是，不存在交叉保護性免疫。感染後，於血清中發現病毒抗原(HBAg)。

B型肝炎病毒以極高速率感染人類。大多數感染B型肝炎之人會在6個月內除去病毒，其中短期感染稱為B型肝炎之“急性”病例。據估計至少約3億人為慢性HBV帶原者。經該病毒感染會產生多種臨床症狀，包括輕微之流行性感冒樣症狀至死亡。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用於治療HBV感染。

5. 肝毒性

腫瘤壞死因子涉及肝毒性之病理生理學(參見Brucoleri等人, (1997) *Hepatology* 25:133 ; Luster等人, (2000) *Ann NY Acad Sci.* 919:214 ; Simeonova等人, (2001) *Toxicol Appl Pharmacol.* 177:112)。術語肝毒性係指因藥療法及其他化學品或藥物所造成之肝臟損傷。鑑別個體中之肝臟毒性之最好指標為血液中某些酶量測值升高，諸如

AST(天冬胺酸轉胺酶)、ALT(丙胺酸轉胺酶)及GOT(麩胺酸草醯乙酸轉胺酶)。

肝毒性可能會造成永久損傷與死亡。肝毒性之最初症狀可包括急性胃腸症狀，例如嚴重腹瀉。肝毒性第二階段之特徵為症狀緩減。在此明顯消退期間，呈現肝損傷之生物化學證據。少尿症(尿液輸出量減少)在第二階段期間很常見。具有明顯肝損傷之第三階段，在化學品攝取後3至5天在臨床上變得明顯，具有黃疸之外觀。亦可能發生腎衰竭。以化學方式誘發(藥物誘發)之肝炎之症狀與感染性肝炎類似。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用於治療肝毒性。

6. 肝衰竭(例如慢性肝衰竭)

腫瘤壞死因子涉及肝衰竭(例如慢性肝衰竭)之病理生理學(參見 Takenaka 等人, (1998) *Dig Dis Sci.* 43:887 ; Nagaki 等人, (1999) *J Hepatol.* 31:997 ; Streetz 等人, (2000) *Gastroenterology.* 119:446)。肝衰竭(包括慢性肝衰竭)通常歷經數年時期發展，且係因對肝臟之重複傷害(諸如酒精濫用或感染肝炎病毒)所造成，其緩慢地損傷該器官。肝衰竭較不常為急性，而是歷經數天或數週時期發生。急性肝衰竭之原因包括肝炎病毒感染、藥物、懷孕、自體免疫疾病及突發低血液流動至肝臟。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用以治療肝衰竭。

7. 非酒精性肝炎，包括NASH

腫瘤壞死因子涉及非酒精性肝炎(包括非酒精性脂肪變性肝炎)之病理生理學(參見 Crespo 等人, (2001) *Hepatology.* 34:1158 ; Pessayre 等人, (2002) 282(2):G193)。術語“非酒精性脂肪變性肝炎”或“NASH”係指與過度酒精攝入所誘發情況相當、但在不存在酒精濫用之情況下在肝臟中產生組織學變化。NASH之特徵為巨泡囊及/或微泡囊脂肪變性、小葉性與肝門發炎及有時是具有纖維化與肝硬化之麥洛利氏小體

(Mallory body)。NASH亦常伴隨著高脂質血症、肥胖症及第II型糖尿病。

其他表現肝脂肪變性與發炎特徵之臨床病狀包括過度禁食、空腸迴腸繞道、全靜脈營養、慢性C型肝炎、威爾遜氏病(Wilson's disease)及藥物不良作用，諸如來自皮質類固醇、鈣離子通道阻斷劑、高劑量合成雌激素、甲胺喋呤及胺碘酮(amiodarone)之藥物不良作用。因此，術語“非酒精性脂肪變性肝炎”可用以描述展現此等活組織檢查研究結果之患者，伴隨著不存在(a)顯著酒精消耗、(b)關於體重減輕之先前手術、(c)與脂肪變性肝炎有關之藥物使用史、(d)遺傳肝病之證據或(e)慢性C型肝炎感染(參見例如Ludwig等人, (1980) *Mayo Clin. Proc.* 55:434；Powell等人, (1990) *Hepatol.* 11:74)。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法係用以治療NASH。

N. 皮膚與指甲病症

腫瘤壞死因子涉及皮膚與指甲病症之病理生理學。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法，包含投予誘導劑量之TNF α 抗體，接著投予後續治療劑量，其可用以治療皮膚與指甲病症。可於本文中互換使用之術語“皮膚病症”或“皮膚疾病”係指已誘發發炎狀態之除損傷以外之皮膚異常。於一實施例中，本發明之皮膚病症為發炎性皮膚病症，其中皮膚之特徵為毛細管擴張、白血球浸潤、發紅、發熱及/或疼痛。皮膚病症之實例包括(但不限於)牛皮癬、尋常天疱瘡、硬皮病、異位性皮炎、肉狀瘤病、結節性紅斑、化膿性汗腺炎、扁平苔蘚、斯威特氏症候群(Sweet's syndrome)及白斑病。於本文中使用的術語“其中TNF α 活性為有害之皮膚與指甲病症”意欲包括其中在患有失調症之個體中TNF α 之存在已顯示為或疑似為造成該失調症之病理生理學或促進該失調症惡化之因素的皮膚及/或指甲病症及其他失調症，例如牛皮癬。因此，其中TNF α 活性為有害之皮膚與指甲病症為

其中預期TNF α 活性之抑制會緩和該失調症之症狀及/或進展之失調症。本發明之抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑在治療特定皮膚與指甲病症中之用途進一步討論於下文。於某些實施例中，本發明之治療方法係與另一治療劑組合實施，如下文在部分IV中所述。於一實施例中，本發明之多重可變劑量方法，其包含組合投予TNF α 抗體與另一治療劑，係用於治療牛皮癬及治療與關節炎有關之牛皮癬。

1. 牛皮癬

腫瘤壞死因子涉及牛皮癬之病理生理學(Takematsu等人, (1989) *Arch Dermatol Res.* 281:398 ; Victor 及 Gottlieb, (2002) *J drugs Dermatol.* 1:264)。於本文中使用的術語“牛皮癬”係指與表皮增生有關之皮膚病。牛皮癬之實例包括(但不限於)慢性斑塊牛皮癬、點狀牛皮癬、反轉型牛皮癬、膿胞型牛皮癬、尋常型牛皮癬及紅皮症型牛皮癬。牛皮癬亦可與其他發炎性失調症有關聯，包括發炎性腸病(IBD)與類風濕性關節炎(RA)。

牛皮癬經描述為皮膚發炎(刺激與發紅)，其特徵為不斷偶發之發紅、搔癢，及皮膚上有濃厚、乾燥的銀色鱗片。特定言之，形成病灶，其涉及表皮增生之原發性與繼發性變化、皮膚之發炎反應，及諸如淋巴因子及炎性因子之調節分子之表現。牛皮癬皮膚於形態學上之特徵為表皮細胞之轉換增加、表皮增厚、角質化異常、炎性細胞浸潤至表皮中，及多形核白血球與淋巴細胞浸潤至表皮層中，導致基底細胞週期增大。牛皮癬通常涉及指甲，其常常展現凹坑、指甲分離、增厚及脫色。牛皮癬通常伴隨著其他發炎性失調症，例如關節炎(包括類風濕性關節炎)、發炎性腸病(IBD)及克隆氏病。大約三分之一患有牛皮癬之個體亦具有牛皮癬性關節炎(PsA)，其如上文所述，會造成僵硬、關節腫脹、疼痛及動作範圍減小(Greaves等人, (1995) *N. Eng. J. Med.* 332:581)。

牛皮癬之證據最常見於軀幹、肘部、膝部、頭皮、皮膚褶皺處或手指甲上，但其可影響皮膚之任何或所有部分。正常情況下，新皮膚細胞自下層發展至表面需花費約一個月時間。在牛皮癬中，此過程只花費數天，導致死亡皮膚細胞堆積及形成厚鱗片。牛皮癬之症狀包括：皮膚斑點，其為乾燥或發紅且以銀色鱗片覆蓋的凸起之皮膚斑點，伴隨著發紅邊緣，其可龜裂且變得疼痛，及其通常位於肘部、膝部、軀幹、頭皮及雙手上；皮膚病灶，包括膿疱、皮膚龜裂及皮膚發紅；關節疼痛或痠痛，其可能與關節炎有關聯，例如牛皮癬性關節炎。

關於牛皮癬之治療，通常包括外用皮質類固醇、維生素D類似物、及外用或口服類視黃素，或其組合。於一實施例中，本發明之TNF α 抑制劑係組合此等常用治療或於此等常用治療之一存在下投予。亦可與本發明TNF α 抑制劑組合以治療牛皮癬之其他治療劑更詳細描述於部分IV中。

牛皮癬之診斷通常以皮膚外觀為基礎。此外，可能需要進行皮膚活組織檢查或皮膚斑點之刮削與培養，以排除其他皮膚病症。若關節疼痛存在且持續，則可使用X射線檢查牛皮癬性關節炎。

個體中牛皮癬之改善可藉由個體之牛皮癬面積與嚴重性指數評分(PASI)進行監測。用於測定PASI之方法已描述於Fredriksson及Pettersson, (1978) *Dermatologica* 157:238；及Marks等人, (1989) *Arch Dermatol* 125:235中。簡言之，該指數係基於對包括頭部、上肢端、軀幹及下肢端之四個解剖學位置關於紅斑、硬結及脫屑之評估，使用5點等級(0=無症狀；1=輕微；2=中等；3=顯著；4=極顯著)。基於既定解剖學部位中之損傷程度，賦予受侵襲面積某一數值(0=0；1=<10%；2=10-29%；3=30-49%；4=50-69%；5=70-89%；6=90-100%)。隨後計算PASI評分，其中PASI評分之可能範圍為0.0至72.0，

其中最高評分代表最嚴重程度之完全紅膚症。

於本發明之一實施例中，TNF α 抑制劑係以多重可變劑量治療用於牛皮癬，包括慢性斑塊牛皮癬、點狀牛皮癬、反轉型牛皮癬、膿疱型牛皮癬、尋常天疱瘡、紅皮症型牛皮癬、與發炎性腸病(IBD)有關之牛皮癬，及與類風濕性關節炎(RA)有關之牛皮癬。於另一實施例中，TNF α 抑制劑(諸如D2E7)係用於治療具有牛皮癬與PsA之個體。包括於本發明治療方法中之特定牛皮癬類型詳細描述於下文：

a. 慢性斑塊牛皮癬

腫瘤壞死因子涉及慢性斑塊牛皮癬之病理生理學(Asadullah等人, (1999) *Br J Dermatol.* 141:94)。慢性斑塊牛皮癬(亦被稱為尋常型牛皮癬)為牛皮癬之最常見形式。慢性斑塊牛皮癬之特徵為皮膚之凸起發紅斑點，範圍自硬幣大小至遠遠較大尺寸。在慢性斑塊牛皮癬中，此斑塊可為單一或多重，其大小可自數毫米至數公分之間變化。斑塊通常為紅色，具有鱗狀表面，且當輕微刮搔時會反射光線，產生“銀色”效果。來自慢性斑塊牛皮癬之病灶(其經常為對稱的)發生於整個身體，但更偏愛伸肌表面，包括膝部、肘部、腰骶區域、頭皮及指甲。有時慢性斑塊牛皮癬可發生於陰莖、女陰及彎曲處，但通常不存在起鱗。患有慢性斑塊牛皮癬之患者之診斷通常以上述臨床特徵為基礎。特定言之，在慢性斑塊牛皮癬中之病灶之分佈、顏色及典型銀色起鱗為慢性斑塊牛皮癬之特徵。

b. 點狀牛皮癬

點狀牛皮癬係指具有特徵性水滴形鱗狀斑塊之牛皮癬形式。點狀牛皮癬之激化通常係在感染之後，最值得注意的是鏈球菌咽喉感染。點狀牛皮癬之診斷通常係基於皮膚外觀及通常存在近來喉嚨痛病史之事實。

c. 反轉型牛皮癬

反轉型牛皮癬為牛皮癬之一種形式，其中患者具有平滑且通常潮濕的發紅並發炎之皮膚區域，其不同於與斑塊牛皮癬有關之起鱗。反轉型牛皮癬亦稱為擦爛牛皮癬或撓曲牛皮癬。反轉型牛皮癬主要發生在腋窩、腹股溝、乳房下方，及生殖器與臀部附近之其他皮膚褶皺處，且由於呈現位置之故，摩擦與出汗可刺激受侵襲區域。

d. 膿胞型牛皮癬

膿胞型牛皮癬亦稱為手掌足掌牛皮癬，其為會造成膿充填水胞之牛皮癬形式，其大小與位置會變化，但通常發生在雙手與雙腳上。水胞可為局部的或擴散於較大身體區域上。膿胞型牛皮癬可為觸痛且疼痛的，可能會造成發熱。

e. 其他牛皮癬性失調症

可以本發明之TNF α 抗體治療之其他牛皮癬性失調症實例包括紅皮症型牛皮癬、尋常型牛皮癬、與IBD有關之牛皮癬，及與關節炎(包括類風濕性關節炎)有關之牛皮癬。

2. 尋常天庖瘡

尋常天庖瘡為嚴重的自體免疫系統皮膚疾病，其通常會影響口腔黏膜與皮膚。尋常天庖瘡之發病機制被認為是自體免疫過程，其經引導於皮膚與口腔黏膜橋粒上。因而，細胞不會彼此黏連。該失調症表現為經流體填充之易破裂之大水胞，且具有獨特的組織學外觀。消炎劑為此疾病之唯一有效療法，該疾病具有高死亡率。在患有尋常天庖瘡之患者中出現的併發症為難治性疼痛、干擾營養與流體損失，及感染。

3. 異位性皮炎/濕疹

異位性皮炎(亦稱為濕疹)為藉由鱗狀與癢斑分類之慢性皮膚病症。具有濕疹之人們通常具有過敏性病狀家族病史，如哮喘、乾草熱或濕疹。異位性皮炎為過敏性反應(類似於過敏症)，其發生於皮膚

上，會造成慢性發炎。此發炎會造成皮膚變得很癢且為鱗狀。慢性刺激與抓癢可造成皮膚變厚，且變成皮革狀紋理。曝露至環境刺激物可使症狀惡化，例如可為皮膚乾燥，曝露至水、溫度改變及壓力。

具有異位性皮炎之個體可藉由某些症狀鑑別，其通常包括強烈搔癢、具有徐滲與結痂之水皰、水皰附近之皮膚發紅或發炎、皮疹、乾燥、皮革狀皮膚區域、因抓癢造成之皮膚粗糙區域及耳部流膿/流血。

4. 肉狀瘤病

肉狀瘤病為其中肉芽腫發炎發生於淋巴結、肺臟、肝臟、眼睛、皮膚及/或其他組織中之疾病。肉狀瘤病包括皮肉狀瘤病(皮膚之肉狀瘤病)與結狀肉狀瘤病(淋巴結之肉狀瘤病)。患有肉狀瘤病之患者可藉由一些症狀鑑別，其通常包括全身不舒服、不適或生病感覺；發熱；皮膚病灶。

5. 結節性紅斑

結節性紅斑係指發炎性失調症，其特徵為觸痛，於皮膚下方之紅色結節，通常在腿部前面下方上。與結節性紅斑有關之病灶通常以平坦但牢固之發熱發紅疼痛腫塊(直徑大約一寸)開始。在數天內，病灶可能變成略帶紫色，隨後歷經數週褪色成褐色平坦斑點。

於一些情況中，結節性紅斑可能與感染有關，包括鏈球菌屬、球黴菌病、結核病、B型肝炎、梅毒、貓抓疾病、土勒病(tularemia)、耶氏菌屬、細螺旋體病(leptospirosis)、鸚鵡病(psittacosis)、組織漿菌病、單核球增多症(EBV)。在其他情況中，結節性紅斑可能與對於某些藥物之敏感性有關，包括口服避孕藥、青黴素、磺醯胺類、砒類、巴比妥酸鹽、乙內醯脲、非那西汀(phenacetin)、水楊酸鹽、碘化物及助孕素(progestin)。結節性紅斑通常與其他失調症有關，包括白血病、肉狀瘤病、風濕熱及潰瘍性結腸

炎。

結節性紅斑之症狀本身通常存在於脛部上，但病灶亦可發生在身體之其他區域上，包括臀部、小腿、踝部、大腿及上肢端。在具有結節性紅斑之個體中之其他症狀可包括發熱與不舒服。

6.化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎係指於腹股溝中且有時在手臂下方及乳房下方產生腫脹、疼痛、發炎病灶或腫塊之皮膚病症。化膿性汗腺炎係發生於泌離腺出口變得被汗水阻塞或由於不完全腺發育而不能夠正常排汗時。截留於腺中之分泌物迫使汗水與細菌進入周圍組織中，造成皮下硬結、發炎及感染。化膿性汗腺炎侷限於含有泌離腺之身體區域。此等區域為腋部、乳暈、腹股溝、會陰、肛周圍及臍周圍區域。

7.扁平苔蘚

腫瘤壞死因子涉及扁平苔蘚之病理生理學(Sklavounou等人, (2000) *J Oral Pathol Med.* 29:370)。扁平苔蘚係指皮膚與黏膜之失調症，造成發炎、搔癢及獨特皮膚病灶。扁平苔蘚可與C型肝炎或某些藥物有關。

8.斯威特氏症候群

發炎性細胞激素(包括腫瘤壞死因子)與斯威特氏症候群之病理生理學有關(Reuss-Borst等人, (1993) *Br J Haematol.* 84:356)。斯威特氏症候群由R.D.Sweet在1964年描述，其特徵為發熱、白血球增多及皮膚出疹之突然發作。此出疹包括觸痛、紅斑、良好分界之丘疹及斑點，其在微觀上顯示濃密的嗜中性白血球浸潤。病灶可出現在任何位置，但偏愛上半身，包括臉部。個別病灶通常描述為假水泡或假膿胞，但可為顯著膿胞、大水胞或潰瘍。在患有斯威特氏症候群之患者中亦已常常報導涉及口腔與眼睛(結膜炎或上鞏膜炎)。白血病亦與斯威特氏症候群有關。

9. 白斑病

白斑病係指一種皮膚病狀，其中有色素自皮膚區域損失，而造成具有正常皮膚紋理之不規則白色斑點。白斑病之病灶特徵以平坦的脫色區域呈現。病灶之邊緣清晰地界定，但不規則。具有白斑病之個體中之通常受侵襲區域包括臉部、肘部與膝部、雙手與雙腳，及生殖器。

10. 硬皮病

腫瘤壞死因子涉及硬皮病之病理生理學(Tutuncu等人, (2002) *Clin Exp Rheumatol.* 20(6增刊28):S146；Mackiewicz等人, (2003) *Clin Exp Rheumatol.* 21:41；Murota等人(2003)*ArthritisRheum.* 48:1117)。硬皮病係指瀰漫性結締組織疾病，其特徵為皮膚、血管、骨骼肌肉及內部器官之變化。硬皮病亦稱為CREST症候群或進行性全身性硬化，且通常侵襲年齡在30至50歲之間的人們。女性比男性更常受侵襲。

硬皮病之病因為未知的。該疾病可產生局部或全身症狀。該疾病之過程與嚴重性在受感染處廣泛地改變。過量膠原蛋白沈積物在皮膚及其他器官中產生症狀。對皮膚及受侵襲器官中之小血管之損傷亦會發生。在皮膚中，可發生潰瘍、鈣化作用及色素沈著之改變。全身性特徵可包括纖維化，及心臟、肺臟、腎臟及胃腸道之變性。

患有硬皮病之患者展現某些臨床特徵，包括手指與腳趾回應熱與冷而出現之變白、變藍或變紅(雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon))；手指與關節之疼痛、僵硬及腫脹；皮膚增厚及雙手與前臂發亮；食管逆流或心口灼熱；吞咽困難；及呼吸短促。用於診斷硬皮病之其他臨床症狀包括紅血球沈降速率(ESR)升高、類風濕因子(RF)升高、陽性抗核抗體測試、顯示蛋白質與微觀血液之尿分析法、可顯示纖維化之胸部X射線，及顯示限制性肺病之肺功能研究。

11. 指甲病症

指甲病症包括指甲之任何異常。於本文中使用的術語“指甲病症”或“指甲疾病”係指指甲或趾甲變成異常顏色、形狀、紋理或厚度之病狀。特定指甲病症包括(但不限於)凹坑、凹甲(koilonychia)、博氏線(Beau's lines)、匙狀甲(spoon nails)、甲剝離(onycholysis)、黃甲(yellow nails)、翼狀贅肉(pterygium)(見於扁平苔蘚中),及白甲病(leukonychia)。凹坑之特徵為指甲表面上存在小凹陷。隆起或線性升高可沿著指甲發展,以“縱向”或“橫向”方向發生。博氏線為“橫向地”(橫向)出現於指甲中之線性凹陷。白甲病描述指甲上之白色條痕或斑點。凹甲為手指甲之形狀異常,其中指甲具有凸起之背脊,且為薄與凹的。凹甲通常與鐵缺乏有關。

可以本發明之TNF α 抗體治療之指甲病症亦包括牛皮癬性指甲。牛皮癬性指甲包括可歸因於牛皮癬之指甲變化。於一些情況中,牛皮癬可僅發生於指甲中,而在身體之別處皆無。牛皮癬性指甲變化涵蓋範圍自輕度至重度,一般反映指甲板、指甲基質(亦即指甲自其生長之組織)、指甲床(亦即指甲下方之組織)及在指甲基底處之皮膚中的牛皮癬涉及程度。膿胞型牛皮癬對指甲床之傷害可造成指甲損失。牛皮癬中之指甲變化分成數個一般類別,其可單獨出現或全部一起出現。在牛皮癬性指甲之一種類別中,指甲板深深凹陷,可能係由於牛皮癬所造成之指甲生長缺陷所致。在另一類別中,指甲具有黃色至黃粉紅色褪色,可能係由於牛皮癬涉及到指甲床。牛皮癬性指甲之第三種亞型的特徵為白色區域,其出現在指甲板下方。白色區域實際上為氣泡標記點,其中指甲板正變得與指甲床脫離。亦可以有發紅皮膚環繞指甲。第四類別係顯現為微黃色斑點中之指甲板碎裂,亦即爪甲營養不良,其可能係由於牛皮癬涉及到指甲基質所致。第五類別之特徵為指甲喪失其整體性,此係由於牛皮癬涉及到指甲基質與指甲床所致。

本發明之多重可變劑量治療方法亦可用於治療通常與扁平苔蘚

有關之指甲病症。具有扁平苔蘚之個體中之指甲通常顯示指甲板變薄與表面粗糙，具有縱向隆起或翼狀贅肉。

本發明之多重可變劑量治療方法可用於治療諸如本文中所述之指甲病症。指甲病症通常與皮膚病症有關。於一實施例中，本發明包括一種使用TNF α 抗體治療指甲病症之多重可變劑量方法。於另一實施例中，指甲病症與另一種失調症有關，包括皮膚病症，諸如牛皮癬。於另一實施例中，與指甲病症有關之失調症為關節炎，包括牛皮癬性關節炎。

12. 其他皮膚與指甲病症

本發明之多重可變劑量治療方法可用以治療其他皮膚與指甲病症，諸如慢性光化皮膚炎、大疱型類天疱瘡及斑形脫髮。慢性光化皮膚炎(CAD)亦稱為光敏性皮膚炎/光化網狀症候群(PD/AR)。CAD為皮膚變得發炎、尤其在曝露至陽光或人造光之區域中發炎的病狀。通常，CAD患者對於與其皮膚接觸之某些物質，尤其是各種花卉、樹木、香水、防曬劑及橡膠化合物，具有過敏反應。大疱型類天疱瘡係指特徵為在軀幹與肢端上形成大水疱之皮膚病症。斑形脫髮係指特徵為頭皮或鬚中全禿之圓斑的毛髮減少。

O. 血管炎

TNF α 涉及多種血管炎之病理生理學(參見例如Deguchi等人,(1989) Lancet. 2:745)。於一實施例中，本發明提供一種在患有其中TNF α 活性為有害之血管炎之個體中抑制TNF α 活性的多重可變劑量方法。

於本文中可互換使用之術語“血管炎”或“血管炎症”係指一組特徵為血管發炎之失調症。所有大小之血管均可受侵襲，範圍包括身體中之最大血管(主動脈)至皮膚中之最小血管(毛細管)。受侵襲血管之大小根據特定類型之血管炎而變化。於本文中使用的術語“其中TNF α 活

性為有害之血管炎”意欲包括其中在患有失調症之個體中TNF α 之存在已顯示為或疑似為造成該失調症之病理生理學或促進該失調症惡化之因素的血管炎。該等失調症可例如藉由TNF α 在患有該失調症之個體之生物流體中的濃度增加(例如TNF α 在個體之血清、血漿、滑液等中之濃度增加)而証實，其可例如使用如上所述之抗TNF α 抗體來偵測。

存在許多其中TNF α 活性為有害之血管炎之實例，包括白塞氏病。本發明之抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑用於特定血管炎之本發明多重可變劑量治療之用途，進一步討論於下文。在某些實施例中，本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑係與如下文所述之另一治療劑組合投予個體。

本發明之多重可變劑量療法可用於治療其中TNF α 活性為有害之血管炎，其中預期TNF α 活性之抑制會緩和血管炎之症狀及/或進展，或預防血管炎。患有血管炎或處於發展血管炎風險下之個體可經由臨床症狀及測試鑑別。舉例而言，具有血管炎之個體通常在嗜中性白血球之細胞質中產生對某些蛋白質之抗體，抗嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)。因此，於一些情況中，血管炎可藉由量測ANCA存在之測試(例如ELISA)証實。

血管炎及其後果可為疾病之單獨表像，或其可為另一種原發性疾病之繼發成分。血管炎可侷限於單一器官，或其可同時侵襲數種器官，且依症候群而定，所有大小之動脈與靜脈均可受侵襲。血管炎可侵襲身體中之任何器官。

在血管炎中，血管腔通常受損傷，其與所涉及血管所供給之組織的缺血有關。可由此過程造成之失調症的寬廣範圍係由於任何類型、大小及位置之血管(例如動脈、靜脈、小動脈、小靜脈、毛細管)均可能涉及。血管炎一般根據受侵襲血管之大小分類，如下文所述。應注意的是，一些小血管與大血管血管炎可涉及中等大小之動脈；但

大血管與中等大小之血管的血管炎不會涉及小於動脈之血管。大血管疾病包括(但不限於)巨細胞動脈炎，亦稱為顛動脈炎或顛動脈炎、風濕性多肌痛、及高安氏病(Takayasu's disease)或動脈炎(其亦稱為主動脈弓症候群)、年輕女性動脈炎及無脈病(Pulseless disease)。中等血管疾病包括(但不限於)典型結節性多動脈炎與川崎氏病(Kawasaki's disease)，亦稱為黏膜與皮膚淋巴結症候群。小血管疾病之非限制性實例為白塞氏症候群(Behcet's Syndrome)、韋格納氏肉芽腫(Wegner's granulomatosis)、顯微性多血管炎，過敏性血管炎(亦稱為皮膚血管炎)、小血管血管炎、亨諾-絲奇恩賴紫癍(Henoch-Schonlein purpura)、過敏性肉芽腫與血管炎(亦稱為徹奇-斯全司症候群(Churg Strauss syndrome))。其他血管炎包括(但不限於)分離之中樞神經系統血管炎及血栓閉塞性血管炎(亦稱為柏格氏病(Buerger's disease))。典型結節性多動脈炎(PAN)、顯微性PAN及過敏性肉芽腫亦通常群集在一起，且稱為全身性壞死性血管炎。血管炎之進一步說明描述於下文：

1.大血管血管炎

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療具有大血管血管炎之個體。於本文中使用的術語“大血管”係指導向主要身體區域之主動脈與最大分支。大血管包括例如主動脈，及其分支與相應靜脈，例如鎖骨下動脈；頭臂動脈；共用頸動脈；無名靜脈；內部與外部頸靜脈；肺動脈與靜脈；腔靜脈；腎動脈與靜脈；股動脈與靜脈；及頸動脈。大血管血管炎之實例描述於下文。

a.巨細胞動脈炎(GCA)

腫瘤壞死因子涉及巨細胞動脈炎之病理生理學(Sneller (2002) *Cleve. Clin. J. Med.* 69:SII40；Schett等人, (2002) *Ann. Rheum. Dis.* 61:463)。巨細胞動脈炎(GCA)係指涉及血管、尤其是自頸部之外部頸

動脈分支之大或中等動脈之發炎及損傷的血管炎。GCA亦稱為顱動脈炎或顱動脈炎，且為年長者中之最常見原發性血管炎。其幾乎只會侵襲年齡超過50歲之個體，但是，有40歲及更年輕患者之充分記載之病例。GCA通常侵襲顱外動脈。GCA可侵襲頸動脈之分支，包括顱動脈。GCA亦為全身性疾病，其可涉及多個位置中之動脈。

於組織病理學上，GCA為全動脈炎，其中發炎性單核細胞浸潤在血管壁內，伴隨著不斷形成郎罕氏型(Langhans type)巨細胞。存在血管內膜增生、肉芽腫發炎，及內部彈性層之斷裂。於器官中之病理學研究結果為與所涉及血管有關之局部缺血的結果。

患有GCA之患者展現某些臨床症狀，包括發熱、頭痛、貧血及高紅血球沈降速率(ESR)。GCA之其他典型適應症包括頷或舌跛、頭皮觸痛、全身症狀、蒼白視神經盤水腫(特別是“白堊白色”盤水腫)及視力障礙。診斷係藉由顱動脈活組織檢查確認。

b. 風濕性多肌痛

腫瘤壞死因子涉及風濕性多肌痛之病理生理學(Straub等人, (2002) *Rheumatology* (Oxford) 41:423; Uddhammar等人, (1998) *Br. J. Rheumatol.* 37:766)。風濕性多肌痛係指涉及中度至重度肌肉疼痛及頸部、肩部及髖部僵硬(最顯著是在早晨)之風濕性失調症。亦已在患有風濕性多肌痛之患者之大部分循環單核細胞中偵測出IL-6與IL-1 β 表現。風濕性多肌痛可獨立地發生，或可與GCA共存或在GCA之前，GCA為血管炎症。

c. 高安氏動脈炎

腫瘤壞死因子涉及高安氏動脈炎之病理生理學(Kobayashi及Numano, (2002) *Intern. Med.* 41:44; Fraga及Medina, (2002) *Curr. Rheumatol. Rep.* 4:30)。高安氏動脈炎係指特徵為主動脈及其主要分支發炎的血管炎。高安氏動脈炎(亦稱為主動脈弓症候群、年輕女性

動脈炎及無脈病)會侵襲胸與腹主動脈及其主要分支或肺動脈。主動脈壁及其分支(例如頸動脈、無名及鎖骨下動脈)之纖維化增厚會導致由主動脈弓而出現之血管腔尺寸減小。此病狀通常亦會侵襲腎動脈。

高安氏動脈炎主要侵襲通常年齡為20至40歲之年輕女性，特別是具有亞洲人血統者，且可表現為不舒服、關節痛及肢端跛行之逐漸發作。大部分患者已不對稱性地減少脈搏，通常伴隨著兩臂中之血壓差。可發生冠狀動脈及/或腎動脈狹窄。

高安氏動脈炎之臨床特徵可分成早期發炎性疾病之特徵與後期疾病之特徵。高安氏病之早期發炎性階段之臨床特徵為：不舒服、輕度發熱、體重減輕、肌痛、關節痛及多形紅斑。高安氏病後期階段之特徵為動脈之纖維化狹窄與血栓形成。主要造成之臨床特徵為缺血性現象，例如動脈脈搏微弱且不對稱、兩臂間之血壓不一致、視力障礙(例如暗點與半盲)、其他神經學特徵，包括眩暈與暈厥、半身輕癱或中風。該等臨床特徵係由於動脈狹窄與血栓形成所致之局部缺血所造成。

2. 中等血管疾病

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療具有中等血管血管炎之個體。術語“中等血管”用以指代此等血管為主要內臟動脈。中等血管之實例包括腸系膜動脈與靜脈、髂動脈與靜脈，及上頷動脈與靜脈。中等血管血管炎之實例描述於下文。

a. 結節性多動脈炎

腫瘤壞死因子涉及結節性多動脈炎之病理生理學(DiGirolamo等人, (1997) *J. Leukoc. Biol.* 61:667)。結節性多動脈炎或結節性動脈周圍炎係指小型與中等大小的動脈由於受無賴免疫細胞攻擊而變得腫脹且受到損傷之血管炎，其為一種嚴重的血管疾病。結節性多動脈炎通常侵襲成人比侵襲兒童之頻率更高。其會損傷由受侵襲動脈所供給之

組織，因其若無適當血液供應，則不會得到足夠氧與營養。

在患有結節性多動脈炎之患者中所展現之症狀一般係由於對受侵襲器官之損傷所造成，該等器官通常為皮膚、心臟、腎臟及神經系統。結節性多動脈炎之一般化症狀包括發熱、疲勞、虛弱、食慾喪失及體重減輕。肌肉痠痛(肌痛)與關節痠痛(關節痛)為常見的。具有結節性多動脈炎之個體之皮膚亦可顯示皮疹、腫脹、潰瘍及腫塊(結節性病灶)。

典型PAN(結節性多動脈炎)為小至中等肌動脈炎之全身性動脈炎，其中涉及腎臟與內臟動脈為常見的。在50%的PAN患者中腹部血管具有動脈瘤或閉塞。典型PAN並未涉及肺動脈，但可能涉及支氣管血管。肉芽腫、顯著嗜伊紅血球增多及過敏性素質並非該症候群之一部分。雖然可涉及任何器官系統，但最常見表像包括周邊神經病、多發性單神經炎、腸缺血、腎缺血、睪丸疼痛及網狀青斑。

b. 川崎氏病

腫瘤壞死因子涉及川崎氏病之病理生理學(Sundel (2002) *Curr. Rheumatol. Rep.* 4:474 ; Gedalia (2002) *Curr. Rheumatol. Rep.* 4:25)。雖然川崎氏病之病因為未知，但其與冠狀動脈之急性發炎有關，表明與此疾病有關之組織損傷可由諸如TNF α 之促炎劑介導。川崎氏病係指侵襲黏膜、淋巴結、血管襯裡及心臟之血管炎。川崎氏病亦通常稱為黏膜與皮膚淋巴結症候群、黏膜與皮膚淋巴結疾病及幼兒多動脈炎。罹患川崎氏病之個體會患上通常涉及冠狀動脈之血管炎，其可能導致心肌炎與心包炎。通常當急性發炎減退時，冠狀動脈可能發展動脈瘤、血栓形成，及導致心肌梗塞。

川崎氏病為與手掌與腳底中之水腫有關聯之發熱性全身性血管炎，伴隨著頸淋巴結腫大、裂唇及“莓狀舌”。雖然發炎反應見於全身之血管中，但最終器官損傷之最常見部位為冠狀動脈。川崎氏病主要

侵襲5歲以下之兒童。最高發病率在日本，但正變得漸增地在西方被察覺，且目前為在美國兒童中後天心臟疾病之主要原因。川崎氏病之最嚴重併發症為冠狀動脈炎與動脈瘤形成，其發生於三分之一未經治療之患者中。

3. 小血管疾病

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療具有小血管血管炎之個體。術語“小血管”係用於指代小動脈、小靜脈及毛細管。小動脈為僅含有1或2層平滑肌細胞且為毛細管網狀組織之末端並與其連續之動脈。小靜脈攜帶血液自毛細管網狀組織至靜脈，且毛細管連接小動脈與小靜脈。小血管血管炎之實例描述於下文。

a. 白塞氏病

腫瘤壞死因子涉及白塞氏病之病理生理學(Sfikakis (2002) *Ann. Rheum. Dis.* 61:ii51-3; Dogan及Farah (2002) *Oftalmologia.* 52:23)。白塞氏病為涉及全身血管發炎之慢性失調症。白塞氏病亦可造成各種類型之皮膚損傷、關節炎、腸發炎及腦膜炎(腦部與脊髓細胞膜之發炎)。由於白塞氏病，具有該失調症之個體可在全身之組織與器官(包括胃腸道、中樞神經系統、血管系統、肺臟及腎臟)中具有發炎。白塞氏病在男性中比在女性中更常見三倍，且在東地中海與日本中較常見。

具有白塞氏病之個體可顯示以下臨床症狀，包括復發性口腔潰瘍(類似口壞疽潰爛)、復發性生殖器潰瘍及眼睛發炎。TNF α 、IL-8、IL-1、IL-6、INF- γ 及IL-12之血清含量在白塞氏病患者中升高，且此等因子之產生已顯示在白塞氏病患者之單核細胞中升高(參見例如 *Inflammatory Disease of Blood Vessels* (2001) Marcel Dekker, Inc., G.S. Hoffman及C.M. Weyand編，第473頁)。

b. 韋格納氏肉芽腫

腫瘤壞死因子涉及韋格納氏肉芽腫之病理生理學(Marquez等人, (2003) *Curr. Rheumatol. Rep.* 5:128 ; Harman及Margo (1998) *Surv. Ophthalmol.* 42:458)。韋格納氏肉芽腫係指會造成上呼吸道(鼻子、竇、耳部)、肺臟及腎臟中之血管發炎之血管炎。韋格納氏肉芽腫亦稱為中線肉芽腫。韋格納氏肉芽腫包括涉及呼吸道之肉芽腫發炎，及會侵襲小至中等大小血管之壞死性血管炎。具有韋格納氏肉芽腫之個體通常亦具有關節炎(關節發炎)。絲球體腎炎亦可存在於受侵襲個體中，但實際上任何器官均可能涉及。

罹患韋格納氏肉芽腫之患者通常顯示以下臨床症狀，包含復發性竇炎或鼻出血、黏膜潰瘍、中耳炎、咳嗽、咳血及呼吸困難。韋格納氏肉芽腫之最初症狀通常包括上呼吸道症狀、關節疼痛、虛弱及疲倦。

c. 徹奇-斯全司症候群

腫瘤壞死因子涉及徹奇-斯全司症候群之病理生理學(Gross (2002) *Curr. Opin. Rheumatol.* 14:11 ; Churg (2001) *Mod. Pathol.* 14:1284)。徹奇-斯全司症候群係指全身性血管炎，且顯示哮喘與嗜伊紅血球增多之早期表像徵候。徹奇-斯全司症候群亦稱為過敏性肉芽腫與血管炎，且發生於過敏性鼻炎、哮喘及嗜伊紅血球增多之環境中。竇炎與肺浸潤亦發生於徹奇-斯全司症候群中，主要是侵襲肺臟與心臟。周邊神經病、冠狀動脈炎及胃腸涉及為常見的。

罹患徹奇-斯全司症候群之患者可根據由美國風濕病學院(American College of Rheumatology, ACR)所確立之準則進行診斷。此等準則意欲區別CSS與其他形式之血管炎。並非所有患者均滿足每一項準則。事實上，有些可能僅具有2或3項準則，而其仍然歸類為徹奇-斯全司症候群。ACR選擇6種疾病特徵(準則)作為與其他血管炎最佳區別之徹奇-斯全司症候群。此等準則包括：1)哮喘；2)嗜伊紅血球

增多[於差別WBC計數上>10%]；3)單神經病；4)於胸部X射線上之短暫肺浸潤；5)鼻旁竇異常；及6)含有具有血管外嗜伊紅血球之血管的活組織檢查。

P. 其他TNF α 相關失調症

於一實施例中，本發明提供一種用於治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法，其包含對個體投予誘導劑量之TNF α 抑制劑及後續治療劑量，以便治療該TNF α 相關失調症。其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症之實例進一步討論於下文。

1. 幼年型關節炎

腫瘤壞死因子涉及幼年型關節炎(包括幼年型類風濕性關節炎)之病理生理學(Grom等人, (1996) *Arthritis Rheum.* 39:1703；Mangge等人, (1995) *Arthritis Rheum.* 8:211)。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療幼年型類風濕性關節炎。

於本文中使用的術語“幼年型類風濕性關節炎”或“JRA”係指一種發生於16歲之前的慢性、發炎性疾病，其可造成關節或結締組織損傷。JRA亦稱為幼年型慢性多關節炎與斯蒂爾氏病(Still's disease)。

JRA會在16歲或16歲以下年齡的兒童中造成關節發炎與僵硬，持續6週以上。發炎會在關節中造成發紅、腫脹、溫熱及疼痛。任何關節均可受侵襲，且發炎可限制受侵襲關節之靈活性。JRA之一種類型亦可侵襲內部器官。

JRA通常根據所涉及關節之數目、症狀及由血液測試所發現之某些抗體之存在或不存在，而分成三種類型。此等分類有助於醫師判定疾病將如何進展，及內部器官或皮膚是否受侵襲。JRA之分類包括下列：

a. 少關節JRA，其中患者具有四個或四個以下關節受侵襲。少關節為JRA之最常見形式，且通常會侵襲大關節，諸如膝部。

b.多關節HRA，其中五個或五個以上關節受侵襲。最常涉及小關節，諸如雙手與雙腳中之小關節，但該疾病亦可侵襲大關節。

c.全身性JRA之特徵為關節腫脹、發熱、輕微皮疹，且亦可侵襲內部器官，諸如心臟、肝臟、脾臟及淋巴結。全身性JRA亦稱為斯蒂爾氏病。較小百分比之此等兒童會在許多關節中發展關節炎，且可具有重度關節炎，持續至成人期。

2.子宮內膜異位

腫瘤壞死因子涉及子宮內膜異位之病理生理學，因具有子宮內膜異位之婦女中的TNFα含量升高(Eisermann等人, (1988) *Fertil Steril* 50:573; Halme (1989) *Am J Obstet Gynecol* 161:1718; Mori等人, (1991) *Am J Reprod Immunol* 26:62; Taketani等人, (1992) *Am J Obstet Gynecol* 167:265; Overton等人, (1996) *Hum Reprod* 1996; 11:380)。於一實施例中，本發明之TNFα抗體係用於治療子宮內膜異位。於本文中使用的術語“子宮內膜異位”係指其中通常做為子宮內襯(子宮內膜)之組織在身體之其他區域中生長，而造成疼痛、不規則出血及通常為不孕之病狀。

3.前列腺炎

腫瘤壞死因子涉及前列腺炎之病理生理學，因具有慢性前列腺炎與慢性骨盆疼痛之男性與對照組相比，其精液中具有顯著較高含量之TNF與IL-1(Alexander等人, (1998) *Urology* 52:744; Nadler等人, (2000) *J Urol* 164:214; Orhan等人, (2001) *Int J Urol* 8:495)。再者，於前列腺炎之大鼠模型中，與對照組相比，TNF含量亦增加(Asakawa等人, (2001) *Hinyokika Kyo* 47:459; Harris等人, (2000) *Prostate* 44:25)。於一實施例中，本發明之TNFα抗體係用於治療前列腺炎。

於本文中使用的術語“前列腺炎”係指前列腺之發炎。前列腺炎亦稱為骨盆疼痛症候群。前列腺炎本身以多種形式顯現，包括非細菌性

前列腺炎、細菌前列腺炎及急性前列腺炎。急性前列腺炎係指突然發展之前列腺發炎。急性前列腺炎通常因前列腺之細菌感染所造成。慢性前列腺炎為逐漸發展之前列腺發炎，持續較長時期，且通常具有微妙症狀。慢性前列腺炎亦通常因細菌感染所造成。

4. 脈絡膜新血管生成

腫瘤壞死因子涉及脈絡膜新血管生成之病理生理學。舉例而言，在以手術方式切除脈絡膜新血管細胞膜時，新血管陽性地沾染TNF與IL-1(Oh H等人, (1999) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1891)。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療脈絡膜新血管生成。於本文中使用的術語“脈絡膜新血管生成”係指新血管之生長，其係源自脈絡膜，經由Bruch細胞膜中之一個中斷，進入視網膜下色素上皮(下RPE)或視網膜下空間中。脈絡膜新血管生成(CNV)為在患有該病狀之患者中視力損失之一項主要原因。

5. 坐骨神經痛

腫瘤壞死因子涉及坐骨神經痛之病理生理學(Ozaktay等人, (2002) *Eur Spine J.* 11:467; Brisby等人, (2002) *Eur Spine J.* 11:62)。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係用於治療坐骨神經痛。於本文中使用的術語“坐骨神經痛”係指涉及因對於坐骨神經之損傷所造成的腿中動作及/或知覺受損的病狀。坐骨神經痛亦常稱為坐骨神經之神經病，及坐骨神經機能障礙。坐骨神經痛為周邊神經病之一種形式。其發生在對於位於腿背面中之坐骨神經有損傷時。坐骨神經控制膝部背面及腿部下方之肌肉，且對大腿背面、腿部下方之一部分及足底提供知覺。坐骨神經痛可指示另一種失調症，包括腰椎間盤突出、椎骨狹窄、椎間盤退化疾病、缺血性脊椎滑脫症及梨狀肌症候群(piniformis syndrome)。

6. 休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)

腫瘤壞死因子涉及休格連氏症候群之病理生理學(Koski等人, (2001) *Clin Exp Rheumatol.* 19:131)。於一實施例中, 本發明之TNF α 抗體係用於治療休格連氏症候群。於本文中使用的術語“休格連氏症候群”係指一種全身性發炎性失調症, 其特徵為口乾、流淚減少及其他乾燥黏膜, 且通常與自體免疫風濕性失調症(諸如類風濕性關節炎)有關。眼睛與嘴巴乾燥為此症候群之最常見症狀。該等症狀可單獨發生, 或伴隨著與類風濕性關節炎或其他結締組織疾病有關之症狀。可存在伴隨之唾液腺腫大。其他器官可變得受侵襲。該症候群可與類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、多肌炎及其他疾病有關。

7. 葡萄膜炎

腫瘤壞死因子涉及葡萄膜炎之病理生理學(Wakefield及Lloyd, (1992) *Cytokine* 4:1; Woon等人, (1998) *Curr Eye Res.* 17:955)。於一實施例中, 本發明之TNF α 抗體係用於治療葡萄膜炎。於本文中使用的術語“葡萄膜炎”係指葡萄膜發炎, 葡萄膜為介於鞏膜與視網膜間之層, 其包括虹膜、睫狀體及脈絡膜。葡萄膜炎亦常稱為虹膜炎、睫狀體平坦部炎(*pars planitis*)、脈絡膜炎、脈絡膜視網膜炎、前葡萄膜炎及後葡萄膜炎。葡萄膜炎之最常見形式為前葡萄膜炎, 其涉及眼睛前方部分之發炎, 其通常與虹膜分離。此病狀通常稱為虹膜炎。於一實施例中, 術語葡萄膜炎係指葡萄膜之發炎, 其不包括與自體免疫疾病有關之發炎, 亦即不包括自體免疫葡萄膜炎。

8. 濕性黃斑變性

腫瘤壞死因子涉及濕性黃斑變性之病理生理學。於一實施例中, 本發明之TNF α 抗體係用於治療濕性黃斑變性。於本文中使用的術語“濕性黃斑變性”係指會侵襲黃斑(眼睛視網膜之中樞部分)且造成視力敏度降低及可能之中樞視力損失之失調症。患有濕性黃斑變性之患者在視網膜下方形成新血管, 其會造成出血、腫脹及疤痕組織。

9. 骨質疏鬆症

腫瘤壞死因子涉及骨質疏鬆症之病理生理學(Tsutsumimoto等人, (1999) *J Bone Miner Res.* 14:1751)。骨質疏鬆症係用於指代特徵為骨骼密度漸進性損失與骨組織變薄之失調症。骨質疏鬆症發生於身體未能形成足夠新骨質時，或當過多舊骨質由身體再吸收時，或兩者。本發明之TNF α 抗體或其抗原結合片段可用於治療骨質疏鬆症。

10. 骨關節炎

腫瘤壞死因子涉及骨關節炎之病理生理學(Venn等人, (1993) *Arthritis Rheum.* 36:819 ; Westacott 等人, (1994) *J Rheumatol.* 21:1710)。骨關節炎(OA)亦稱為肥厚性骨關節炎、骨關節病及退化性關節疾病。OA為骨骼關節之慢性退化性疾病，其會在所有年齡之成人中侵襲特定關節，通常為膝部、髖部、手關節及脊椎。OA之特徵為多種下列表像，包括關節軟骨之退化與變薄，且伴隨著發展“潰瘍”或坑口，骨贅形成，骨骼在邊緣處肥大，及滑液膜變化，以及受侵襲關節腫大。再者，骨關節炎伴隨著疼痛與僵硬，尤其在長期活動之後。本發明之抗體或其抗原結合片段可用於治療骨關節炎。骨關節炎之特徵性射線照相特徵包括關節空間變窄、軟骨下硬化、骨贅形成、軟骨下囊腫形成、鬆散骨性身體(或“關節小鼠”)。

用於治療骨關節炎之藥物包括多種非類固醇消炎藥(NSAID)。此外，包括希樂葆(Celebrex)、偉克適(Vioxx)及貝斯曲(Bextra)與依託考昔(Etoricoxib)之COX2抑制劑亦用於治療OA。直接注射至關節中之類固醇亦可用於減少發炎與疼痛。於本發明之一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與NSAID、COX2抑制劑及/或類固醇組合投予。

11. 其他

本發明之方法亦可用於治療其中TNF α 活性為有害之各種其他失調症。其中TNF α 活性與其病理生理學有關且因此其可使用本發明之

抗體或抗體部分治療之其他疾病與失調症的實例包括發炎性骨病、骨骼再吸收疾病、凝血障礙、灼傷、再灌注損傷、癥痕瘤形成、疤痕組織形成、發熱、牙周病、肥胖症、放射毒性、年齡相關之惡病質、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、腦水腫、發炎性腦損傷、癌症、慢性疲勞症候群、皮膚炎，藥物反應(諸如史蒂芬-瓊森症候群(Stevens-Johnson syndrome)及雅里希-赫克斯海默反應(Jarisch-Herxheimer reaction))、脊髓中及/或脊髓周圍之水腫，家族性週期性發熱、費爾替氏症候群(Felty's syndrome)、纖維化、絲球體腎炎(例如鏈球菌感染後絲球體腎炎或IgA腎病)、假器鬆動、顯微性多血管炎、混合結締組織失調症、多發性骨髓瘤、癌症與惡病質、多重器官失調症、脊髓發育不良症候群、睪丸骨組織崩解，胰臟炎(包括急性、慢性及胰臟膿腫)、多肌炎、進行性腎衰竭、假痛風、壞疽性膿皮病、復發性多軟骨炎、風濕性心臟病、肉狀瘤病、硬化性膽管炎、中風、胸腹主動脈瘤修復(TAAA)、TNF受體相關之週期性症候群(TRAPS)、與黃熱病疫苗接種有關之症狀、與耳部有關之發炎性疾病、慢性耳部發炎、具有或未具有膽硬脂瘤之慢性中耳炎、兒科耳部發炎、肌炎、卵巢癌、結腸直腸癌、療法相關誘發之發炎性症候群(例如在IL-2投藥後之症候群)，及與再灌注損傷有關之失調症。

應瞭解，所有上文所提及之TNF α 相關失調症，在適當情況下均包括該疾病之成人與幼年形式兩者。亦應瞭解，所有上文所提及之失調症均包括該疾病之慢性與急性形式。此外，本發明之多重可變劑量方法可用於治療各上文所提及之單獨或彼此組合之TNF α 相關失調症，例如患有葡萄膜炎與狼瘡之個體。

IV. 醫藥組合物與藥物投予

A. 組合物與投藥

用於本發明之多重可變劑量方法中之抗體、抗體部分及其他

TNF α 抑制劑可併入適合投予個體之醫藥組合物中。通常，該醫藥組合物包含本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑，及醫藥學上可接受之載劑。於本文中使用的“醫藥學上可接受之載劑”包括生理學上可相容之任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌劑與抗真菌劑、等滲與吸收延遲劑及其類似物。醫藥學上可接受載劑之實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝之鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物中之一或多者，以及其組合。在許多情況中，較佳在組合物中包括等滲劑，例如糖類、多元醇類，諸如甘露糖醇、山梨糖醇或氯化鈉。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含少量輔助物質，諸如濕潤或乳化劑、防腐劑或緩衝劑，其會提高抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之存放期或有效性。

供使用於本發明方法中之組合物可呈多種形式。其包括例如液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如可注射與可灌注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。較佳形式取決於預期投藥模式及治療應用。典型的較佳組合物呈可注射或可輸注溶液形式，諸如類似於用其他抗體或其他TNF α 抑制劑使人類被動免疫之組合物。較佳投藥模式為非經腸(例如靜脈內、皮下、腹膜內、肌內)。於一較佳實施例中，抗體或其他TNF α 抑制劑係藉由靜脈內輸注或注射投予。在另一較佳實施例中，抗體或其他TNF α 抑制劑係藉由肌內或皮下注射投予。

治療組合物在製造與儲存條件下通常應為無菌且穩定的。該組合物可調配成溶液、微乳液、分散液、脂質體或適於高藥物濃度之其他有序結構。無菌可注射溶液可藉由將所需量之活性化合物(亦即抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑)與可能需要之上文所列舉成分之一或組合一起併入適當溶劑中，接著過濾滅菌而製成。一般而言，分散液係藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自上文所列舉之所

需其他成分之無菌媒劑中而製成。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，較佳製備方法為真空乾燥與冷凍乾燥，其自其先前無菌過濾之溶液得到活性成分加上任何其他所要成分之粉末。可例如藉由使用諸如卵磷脂之塗層、在分散液之情況中藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持溶液之適當流動性。可藉由在組合物中包括延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)而產生可注射組合物之延長吸收。

亦可將補充性活性化合物併入組合物中。在某些實施例中，將使用於本發明方法中之抗體或抗體部分與一或多種其他治療劑共同調配及/或共同投予。舉例而言，本發明之抗hTNF α 抗體或抗體部分可與以下共同調配及/或共同投予：一或多種DMARD或一或多種NSAID或一或多種結合其他標靶之其他抗體(例如結合其他細胞激素或結合細胞表面分子之抗體)、一或多種細胞激素、可溶性TNF α 受體(參見例如PCT公開案第WO 94/06476號)及/或一或多種抑制hTNF α 產生或活性之化學劑(諸如亞環己烷基衍生物，如PCT公開案第WO 93/19751號中所述)或其任何組合。再者，可將本發明之一或多種抗體與兩種或兩種以上前述治療劑組合使用。該等組合療法宜利用較低劑量之所投予治療劑，因此避免與各種單一療法有關之可能副作用、併發症或低程度之患者回應。

於一實施例中，本發明包括醫藥組合物，其包含有效量之TNF α 抑制劑與醫藥學上可接受之載劑，其中有效量之TNF α 抑制劑可有效治療TNF α 相關失調症，包括例如克隆氏病。於一實施例中，使用於本發明方法中之抗體或抗體部分經併入醫藥調配物中，如PCT/IB03/04502及美國專利申請案第10/222140號中所述，其係以引用的方式併入本文中。此調配物包括濃度為50毫克/毫升之抗體D2E7，其中一個預填充注射器含有40毫克供皮下注射之抗體。

本發明之抗體、抗體部分及其他TNF α 抑制劑可藉由此項技術中已知之多種方法投予，但對許多治療應用而言，較佳投藥途徑/模式為皮下注射。於另一實施例中，投藥係經由靜脈內注射或輸注。正如熟習此項技術者所瞭解，投藥途徑及/或模式將視所要之結果而變化。在某些實施例中，活性化合物可與將保護化合物免於快速釋放之載劑一起製備，諸如受控釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微囊封傳遞系統。可使用生物可降解之生物相容性聚合物，諸如乙烯-乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。許多製備該等調配物之方法已取得專利權或對熟習此項技術者為一般已知的。參見例如*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson編, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

本發明之TNF α 抗體亦可以蛋白質晶體調配物之形式投予，其包括蛋白質晶體囊封於聚合物載劑中以形成經塗覆粒子之組合。蛋白質晶體調配物之經塗覆粒子可具有球體形態學，且為直徑至多500微米之微球體，或其可具有某種其他形態且為微粒。提高之蛋白質晶體濃度允許本發明之抗體以皮下方式傳遞。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係經由蛋白質傳遞系統傳遞，其中將一或多種蛋白質晶體調配物或組合物投予具有TNF α 相關失調症之個體。完整抗體晶體或抗體片段晶體之穩定化調配物之組合物與製備方法亦描述於WO 02/072636中，其係以引用的方式併入本文中。於一實施例中，使用本發明之多重可變劑量方法，將包含PCT/IB03/04502與美國申請案第10/222140號(以引用的方式併入本文中)中所述之結晶化抗體片段的調配物用以治療TNF α 相關失調症。

在某些實施例中，本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑可經口投予，例如使用惰性稀釋劑或可同化之可食用載劑。亦可將化合物(及其他成分，若需要)密封在硬或軟殼明膠膠囊中，壓製成錠

劑，或直接併入個體之膳食中。對於口服治療投藥，可將化合物與賦形劑一起併入，且以可攝取錠劑、口腔錠、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、扁片及其類似形式使用。為藉由非經腸投藥以外之方式投予本發明化合物，可能必須以一種物質塗覆該化合物，或與該化合物共同投藥，以防止其失活。

本發明之醫藥組合物可包括“治療有效量”或“預防有效量”之本發明抗體或抗體部分。“治療有效量”係指在達成所要治療結果所必須之劑量及時段下有效之量。抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之治療有效量可根據諸如以下因素而變化：個體之疾病狀態、年齡、性別及體重，以及抗體、抗體部分、其他TNF α 抑制劑在個體中引起所要反應之能力。治療有效量亦為抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑之治療有利作用超過其任何毒性或有害作用的量。“預防有效量”係指在達成所要預防結果所必須之劑量及時段下有效之量。通常，由於預防劑量係在疾病之前或在其較早期使用於個體，故預防有效量將低於治療有效量。

可調整劑量療法，以提供最佳所要反應(例如治療或預防反應)。舉例而言，可投予單一大丸劑，可隨著時間投予數個分次劑量，或劑量可按治療狀況之危急性所指示而成比例地降低或增加。為了易於投藥與劑量均勻性，尤其有利的是調配呈劑量單位形式之非經腸組合物。於本文中使用的劑量單位形式係指適合作為待治療哺乳動物個體之單一劑量的物理離散單元；各單元含有經計算以產生所要治療效果之預定量之活性化合物與所需之醫藥載劑。本發明劑量單位形式之規格係由以下因素指示且直接決定：(a)活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療或預防效果，與(b)於混配此種活性化合物之技術中對於治療個體敏感性之固有限制。

本發明抗體或抗體部分之治療或預防有效量之例示性、非限制

性範圍為10至180毫克，更佳為20至160毫克，且最佳為約80毫克。於一實施例中，供使用於本發明方法中之抗體或其部分之治療有效量為40毫克。於另一實施例中，供使用於本發明方法中之抗體或其部分之治療有效量為80毫克。於另一實施例中，供使用於本發明方法中之抗體或其部分之治療有效量為160毫克。上述劑量之中間範圍，例如約78.5至81.5，亦意欲為本發明之一部分。舉例而言，意欲包括使用任何上述數值之組合作為上限及/或下限的數值範圍。

本發明提供一種治療其中TNF α 活性為有害之失調症之多重可變劑量方法，其包含對有需要之個體投予至少一個誘導劑量之TNF α 抑制劑，諸如人類抗體，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量，及接著在治療期內對該個體投予治療劑量之人類抗體，以致發生治療。

本發明之多重可變劑量治療方法包含在誘導期內投予治療劑，接著在治療期間投予較低量之治療劑。一旦達到治療劑之臨限含量，誘導期即完成。誘導期可包括單一誘導劑量或多重誘導劑量，其中使用相同或不同量之治療劑。於誘導期間可投予一個以上誘導劑量，其中任何預定量之時間間隔可存在於誘導劑量之間，包括例如間隔一小時、間隔一天、間隔一週、間隔兩週等。用以達到TNF α 抑制劑臨限含量之本發明誘導期治療之實例包括(但不限於)下列療法：160毫克劑量，接著為80毫克劑量；至少一個劑量之160毫克劑量；至少一個劑量之80毫克劑量；至少兩個劑量之80毫克劑量；及兩個80毫克誘導劑量，其間隔一週。

一旦達到預定治療效果即達到臨限含量。舉例而言，用於治療克隆氏病之TNF α 抑制劑之臨限含量，可藉由監測個體在治療之誘導期中關於其CDAI指數之降低而測得。在另一實例中，用於治療牛皮癬之TNF α 抑制劑之臨限含量，可藉由牛皮癬斑塊之減少、患者之牛

皮癬面積嚴重性指數(PASI)評分之改善，或經改良之醫師總體評估(PGA)評分而測得。

一旦達到臨限含量，即開始治療期。至少一個治療劑量係在治療期間投予。可在治療期間投予一個以上治療劑量，其中任何預定量之時間間隔可存在於誘導劑量之間，包括例如間隔一小時、間隔一天、間隔一週、間隔兩週等。於一實施例中，治療期包含投予40毫克之TNF α 抑制劑。

本文中所述之多重可變劑量方法係基於包括投予至少兩個不同劑量之TNF α 抑制劑的治療療法。誘導劑量可為大於治療劑量之任何多重數目。舉例而言，誘導劑量可兩倍大於治療劑量。於本發明之一實施例中，誘導劑量為160毫克，而治療劑量為80毫克。於另一實施例中，誘導劑量為80毫克，而治療劑量為40毫克。

應注意，劑量值可隨著欲減輕病狀之類型與嚴重性而變化。應進一步瞭解，對任何特定個體而言，特定劑量療法應根據個別需求及投予組合物或監督組合物投予之人員的專業判斷，隨著時間作調整，且本文所提出之劑量範圍僅為例示性，並不意欲限制所主張組合物之範圍或實務。

本發明亦關於投予本發明多重可變劑量療法之經包裝醫藥組合物或套組。於本發明之一實施例中，套組包含TNF α 抑制劑，諸如抗體，及根據供治療之多重可變劑量方法之投藥說明書。於一實施例中，本發明之套組包含誘導劑量及/或治療劑量，供治療其中TNF α 活性為有害之特定失調症。套組亦可包括關於投予誘導及/或治療劑量之說明書。該等說明書可描述如何(例如以皮下方式)及何時(例如在第0週與第2週)將不同劑量之TNF α 抑制劑投予個體以供治療。說明書亦可描述在多重可變劑量治療之誘導與治療期間TNF α 抑制劑之投藥。

欲用於本發明方法中之套組可包括個別劑量之TNF α 抑制劑，其

可部分、整體或彼此組合使用，以達成多重可變劑量療法。舉例而言，套組可包括多個含有TNF α 抗體D2E7之預填充注射器，其中各注射器含有40毫克劑量之TNF α 抑制劑。於一實施例中，多重可變劑量療法包括投予160毫克誘導劑量之D2E7，接著於誘導劑量投藥後至少兩週，後續投予80毫克劑量之D2E7，以治療克隆氏病。在此種情況中，說明書將描述D2E7之四個注射器之投藥，以提供誘導劑量，接著於至少兩週後，投予D2E7之兩個注射器。用於治療克隆氏病之本發明套組亦可包括一或多個劑量之甲胺喋呤，與D2E7組合投予。

於另一實例中，本發明之套組可包括供牛皮癬之多重可變劑量治療用的D2E7之劑量。於一實施例中，套組可含有至少一個誘導劑量80毫克之D2E7，與至少一個維持劑量40毫克之D2E7。用於治療牛皮癬之D2E7之投藥說明書可包括例如關於投予一個80毫克劑量、一週後投予第二個80毫克劑量、及一週後投予40毫克劑量且隨後每隔一週投予之指示。在另一實例中，說明書可包括關於單一80毫克劑量之D2E7、接著為一週後之40毫克治療劑量且隨後每隔一週之指示。

本發明之另一態樣係關於以下套組，其含有包含抗TNF α 抗體與醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，及一或多種各包含可用於治療TNF α 相關失調症之藥物與醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。或者，該套組包含單一醫藥組合物，其包含抗TNF α 抗體、一或多種可用於治療TNF α 相關失調症之藥物，及醫藥學上可接受之載劑。套組含有關於投予治療TNF α 相關失調症之醫藥組合物之說明書，在該TNF α 相關失調症中投予抗TNF α 抗體為有益的，諸如克隆氏病或牛皮癬。

包裝或套組或者可含有TNF α 抑制劑，且其可在包裝內或經由隨附資訊關於本文中所述失調症之使用或治療促銷使用。經包裝之醫藥或套組可進一步包括第二藥劑(如本文中所述)，其與關於使用第二藥

劑與第一藥劑(如本文中所述)之說明書一起包裝或共同促銷。

於一實施例中，本發明亦提供治療其中TNF α 活性為有害之失調症之單一劑量方法，其包含對有需要之個體投予單一劑量之TNF α 抑制劑，諸如人類抗體。於一實施例中，TNF α 抑制劑為抗TNF α 抗體D2E7。TNF α 抑制劑之單一劑量可為任何治療或預防有效量。於一實施例中，個體經投予20毫克、40毫克或80毫克單一劑量之D2E7。單一劑量可經由任何途徑投予，包括例如皮下投藥。

B. 其他治療劑

本發明係關於醫藥組合物，及其關於使用多重可變劑量療法治療TNF α 相關失調症之使用方法。該等醫藥組合物包含預防或抑制TNF α 相關失調症之第一藥劑。醫藥組合物及使用方法亦可包含第二藥劑，其為活性醫藥成分；亦即，第二藥劑具治療性，且其功能超過不活性成分，諸如醫藥載劑、防腐劑、稀釋劑或緩衝劑。第二藥劑可用於治療或預防TNF α 相關失調症。第二藥劑可減少或治療至少一種與目標疾病有關之症狀。第一藥劑與第二藥劑可藉由類似或不相關之作用機制發揮其生物作用；或第一藥劑與第二藥劑之任一者或兩者可藉由多重作用機制發揮其生物作用。醫藥組合物亦可包含第三化合物，或甚至更多，其中第三(及第四等)化合物具有與第二藥劑相同之特徵。

應瞭解，本文中所述之醫藥組合物對於各所述實施例，可具有在相同醫藥學上可接受之載劑中或在不同醫藥學上可接受之載劑中的第一藥劑與第二藥劑、第三藥劑或其他藥劑。應進一步瞭解，第一藥劑、第二藥劑、第三藥劑及另一藥劑可在所述實施例內同時或相繼投予。或者，第一藥劑與第二藥劑可同時投予，而第三藥劑或另一藥劑可在最初兩種藥劑之前或之後投予。

在本文中所述方法與醫藥組合物內所使用藥劑之組合，對於作

為治療目標之病狀或疾病，可具有治療加和或協同作用。在本文中所述方法或醫藥組合物內所使用藥劑之組合，亦可減少當單獨投予或特定醫藥組合物中不存在其他藥劑時與至少一種藥劑有關之不利作用。舉例而言，一種藥劑之副作用之毒性可藉由組合物之另一種藥劑而減弱，因此允許較高劑量，改善患者順應性及改善治療結果。組合物之加和或協同作用、益處與優點適用於各類治療劑(結構或官能種類)或個別化合物本身。

補充性活性化合物亦可併入組合物中。在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分係與一或多種可用於治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症之其他治療劑共同調配及/或共同投予。舉例而言，本發明之抗hTNF α 抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑可與以下各物共同調配及/或共同投予：一或多種會結合其他標靶之其他抗體(例如會結合其他細胞激素或結合細胞表面分子之抗體)、一或多種細胞激素、可溶性TNF α 受體(參見例如PCT公開案第WO 94/06476號)及/或一或多種會抑制hTNF α 產生或活性之化學劑(諸如亞環己烷基衍生物，如PCT公開案第WO 93/19751號中所述)。再者，本發明之一或多種抗體或其他TNF α 抑制劑可與兩種或兩種以上前述治療劑組合使用。該等組合療法宜利用較低劑量之所投予治療劑，因此避免與各種單一療法有關之可能毒性或併發症。特定治療劑一般係基於待治療之特定TNF α 相關失調症進行選擇，如下文所討論。

可與本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑組合之治療劑的非限制性實例包括下列：非類固醇消炎藥物(NSAID)；細胞激素抑制消炎藥物(CSAID)；CDP-571/BAY-10-3356 (人類化抗TNF α 抗體；Celltech/Bayer)；cA2/英利昔單抗(嵌合抗TNF α 抗體；Centocor)；75 kd TNFR-IgG/依那西普(75 kd TNF受體-IgG融合蛋白；Immunex；參見例如*Arthritis & Rheumatism* (1994) 第37卷, S295；*J. Invest. Med.*

(1996) 第44卷, 235A); 55 kd TNF-IgG (55 kD TNF受體-IgG融合蛋白; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396(非耗乏性靈長類化抗CD4抗體; IDEC/SmithKline; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1995)第38卷, S185); DAB 486-IL-2及/或DAB 389-IL2 (IL-2融合蛋白; Seragen; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1993) 第36卷, 1223); 抗-Tac(人類化抗-IL-2R α ; Protein Design Labs/Roche); IL-4(消炎細胞激素; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; 重組IL-10, 消炎細胞激素; DNAX/Schering); IL-4; IL-10及/或IL-4促效劑(例如促效劑抗體); IL-IRA (IL-1受體拮抗劑; Synergen/Amgen); 阿那白滯素(anakinra)(Kineret[®]/Amgen); TNF-bp/s-TNF(可溶性TNF結合蛋白; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S284; *Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology* (1995) 第268卷, 第37-42頁); R973401(第IV型磷酸二酯酶抑制劑; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S282); MK-966 (COX-2抑制劑; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S81); 依洛前列素(Iloprost)(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S82); 甲胺喋呤; 沙利竇邁(thalidomide)(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S282), 及沙利竇邁相關藥物(例如 Celgen); 來氟米特(leflunomide)(消炎與細胞激素抑制劑; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S131; *Inflammation Research* (1996) 第45卷, 第103-107頁); 傳明酸(tranexamic acid)(血纖維蛋白溶酶原活化抑制劑; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S284); T-614(細胞激素抑制劑; 參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊), S282); 前列腺素E1(參見例如 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷, 第9期(增刊),

S282)；替尼達普(Tenidap)(非類固醇消炎藥物；參見例如*Arthritis & Rheumatism* (1996)第39卷，第9期(增刊)，S280)；萘普生(Naproxen)(非類固醇消炎藥物；參見例如*Neuro Report* (1996) 第7卷，第1209-1213頁)；美洛昔康(Meloxicam)(非類固醇消炎藥物)；布洛芬(Ibuprofen)(非類固醇消炎藥物)；吡羅昔康(Piroxicam)(非類固醇消炎藥物)；雙氯芬酸(Diclofenac)(非類固醇消炎藥物)；吲哚美辛(非類固醇消炎藥物)；柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine)(參見例如*Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷，第9期(增刊)，S281)；硫唑嘌呤(參見例如*Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷，第9期(增刊)，S281)；ICE抑制劑(酶介白素-1 β 轉化酶抑制劑)；zap-70及/或lck抑制劑(酪胺酸激酶zap-70或lck之抑制劑)；VEGF抑制劑及/或VEGF-R抑制劑(血管內皮細胞生長因子或血管內皮細胞生長因子受體之抑制劑)；血管生成抑制劑)；皮質類固醇消炎藥物(例如SB203580)；TNF-轉化酶抑制劑；抗-IL-12抗體；抗-IL-18抗體；介白素-11(參見例如*Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷，第9期(增刊)，S296)；介白素-13(參見例如*Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷，第9期(增刊)，S308)；介白素-17抑制劑(參見例如*Arthritis & Rheumatism* (1996) 第39卷，第9期(增刊)，S120)；金；青黴胺；氯喹(chloroquine)；羥氯喹(hydroxychloroquine)；苯丁酸氮芥(Chlorambucil)；環孢靈；環磷醯胺；全部淋巴樣照射；抗-胸腺細胞球蛋白；抗-CD4抗體；CD5-毒素；經口投予之肽與膠原蛋白；氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)；細胞激素調節劑(CRA)HP228及HP466(Houghten Pharmaceuticals, Inc.)；ICAM-1反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸(ISIS 2302；Isis Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性補體受體1(TP10；T Cell Sciences, Inc.)；潑尼松；奧古蛋白(orgotein)；葡萄糖胺聚糖多硫酸鹽；二甲胺四環素(minocycline)；抗-IL2R抗體；海洋與植物脂質(魚與植物種子

脂肪酸；參見例如DeLuca等人，(1995) *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 21:759-777)；金諾芬(auranofin)；苯基丁氮酮(phenylbutazone)；甲氯芬那酸(meclofenamic acid)；氟芬那酸(flufenamic acid)；靜脈內免疫球蛋白；齊留通(zileuton)；阿紮立平(azaribine)；黴酚酸(mycophenolic acid)(RS-61443)；他克莫司(tacrolimus) (FK-506)；西羅莫司(sirolimus)(雷帕黴素(rapamycin))；胺普立糖(amiprilose)(舍拉非汀(therafectin))；克拉屈濱(cladribine)(2-氯去氧腺苷)；甲胺喋呤；抗病毒劑；及免疫調節劑。任何上述藥劑可與本發明之TNF α 抗體組合投予以治療TNF α 相關失調症。

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與一種下列藥劑組合投予以治療類風濕性關節炎：KDR(ABT-123)之小分子抑制劑、Tie-2之小分子抑制劑；甲胺喋呤；潑尼松；塞內昔布(celecoxib)；葉酸；硫酸羥氯喹；羅非考昔(rofecoxib)；依那西普；英利昔單抗；阿那白滯素(Kineret[®]/Amgen)；來氟米特；萘普生；伐地考昔(valdecoxib)；柳氮磺胺吡啶；布洛芬；甲潑尼龍(methylprednisolone)；美洛昔康；乙酸甲潑尼龍；硫代蘋果酸金鈉；阿斯匹靈；硫唑嘌呤；曲安奈德(triamcinolone acetonide)；萘磺酸丙氧芬(propoxyphene napsylate)/apap；葉酸鹽；萘丁美酮(nabumetone)；雙氯芬酸；吡羅昔康；依託度酸(etodolac)；雙氯芬酸鈉；奧沙普嗪(oxaprozin)；鹽酸羥考酮(oxycodone hcl)；重酒石酸氫可酮(hydrocodone bitartrate)/apap；雙氯芬酸鈉/米索前列醇(misoprostol)；芬太尼(fentanyl)；人類重組阿那白滯素；鹽酸曲馬多(tramadol hcl)；雙水楊酯(salsalate)；舒林酸(sulindac)；氰鈷胺(cyanocobalamin)/fa/吡哆醇(pyridoxine)；乙醯胺苯酚；阿侖膦酸鈉(alendronate sodium)；潑尼松龍(prednisolone)；硫酸嗎啡；鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)；吡啶美辛；硫酸葡糖胺/軟骨素(chondroitin)；環孢靈；磺胺嘧啶(sulfadiazine)；鹽酸阿米

替林(amitriptyline hcl)；鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚；鹽酸奧洛他定(olopatadine hcl)；米索前列醇；萘普生鈉；奧美拉唑(omeprazole)；黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)；環磷醯胺；利妥昔單抗(rituximab)；IL-1 TRAP；MRA；CTLA4-IG；IL-18 BP；ABT-874；ABT-325(抗-IL18)；抗-IL15；BIRB-796；SCIO-469；VX-702；AMG-548；VX-740；羅氟司特(Roflumilast)；IC-485；CDC-801；及美索普蘭(mesopram)。於另一實施例中，使用治療TNF α 相關失調症之多重可變劑量方法將本發明之TNF α 抗體與上述藥劑之一組合投予以治療類風濕性關節炎。

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與下列藥劑之一組合投予以治療其中TNF α 活性為有害之TNF α 相關失調症：抗-IL12抗體(ABT 874)；抗-IL18抗體(ABT 325)；LCK之小分子抑制劑；COT之小分子抑制劑；抗-IL1抗體；MK2之小分子抑制劑；抗-CD19抗體；CXCR3之小分子抑制劑；CCR5之小分子抑制劑；CCR11抗-E/L選擇素抗體之小分子抑制劑；P2X7之小分子抑制劑；IRAK-4之小分子抑制劑；類皮質糖受體之小分子促效劑；抗-C5a受體抗體；C5a受體之小分子抑制劑；抗-CD32抗體；及CD32作為治療蛋白。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與抗生素或抗感染劑組合投予。抗感染劑包括此項技術中已知用以治療病毒、真菌、寄生蟲或細菌感染之藥劑。於本文中使用的術語“抗生素”係指抑制微生物之生長或將其殺死之化學物質。該術語涵蓋由微生物所產生之抗生素，以及此項技術中已知之合成抗生素(例如類似物)。抗生素包括(但不限於)克拉黴素(clarithromycin) (Biaxiri[®])、賽普洛(ciprofloxacin)(Cipro[®])及甲硝噻唑(metronidazole) (Flagyl[®])。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予，以治療坐骨神經痛或疼痛。可用以降低或抑制坐骨神經痛或疼痛

症狀之藥劑的實例包括重酒石酸氫可酮/apap、羅非考昔、鹽酸環苯紮平(cyclobenzaprine hcl)、甲潑尼龍、萘普生、布洛芬、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、塞內昔布、伐地考昔、乙酸甲潑尼龍、潑尼松、磷酸可待因/apap、鹽酸曲馬多/乙醯胺苯酚、美他沙酮(metaxalone)、美洛昔康、美索巴莫(methocarbamol)、鹽酸利多卡因、雙氯芬酸鈉、加巴噴丁(gabapentin)、地塞米松(dexamethasone)、肌安寧(carisoprodol)、酮洛酸緩血酸胺(ketorolac tromethamine)、吲哚美辛、乙醯胺苯酚、安定(diazepam)、萘丁美酮、鹽酸羥考酮、鹽酸替紮尼定(tizanidine hcl)、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、萘磺酸丙氧芬/apap、asa/羥考酮/羥考酮ter、布洛芬/氫可酮小片、鹽酸曲馬多、依託度酸、鹽酸丙氧芬(propoxyphene hcl)、鹽酸阿米替林、肌安寧/磷酸可待因/asa、硫酸嗎啡、多維生素、萘普生鈉、檸檬酸奧芬那君(orphenadrine citrate)及替馬西泮(temazepam)。

於另一實施例中，TNF α 相關失調症係以本發明之TNF α 抗體與血液透析組合進行治療。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與用於治療克隆氏病或克隆氏病相關失調症之藥物組合使用。可用於治療克隆氏病之治療劑的實例包括美沙拉嗪(mesalamine)、潑尼松、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、英利昔單抗、布地奈德(budesonide)、柳氮磺胺吡啶、甲潑尼龍丁二酸鈉、苯乙哌啶(diphenoxylate)/硫酸阿托品(atrop sulf)、鹽酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride)、甲胺喋呤、奧美拉唑、葉酸鹽、賽普洛/右旋糖-水、重酒石酸氫可酮/apap、鹽酸四環素(tetracycline hydrochloride)、氟欣諾能(flucinonide)、甲硝噻唑、硫柳汞(thimerosal)/硼酸、硫酸莨菪素(hyoscyamine sulfate)、消膽胺(cholestyramine)/蔗糖、鹽酸賽普洛、鹽酸嘜啶(meperidine hydrochloride)、鹽酸咪達唑侖(midazolam hydrochloride)、鹽酸羥考

酮/乙醯胺苯酚、鹽酸普敏太定(promethazine hydrochloride)、磷酸鈉、磺胺甲基異噁唑(sulfamethoxazole)/三甲氧苄二胺嘧啶(trimethoprim)、塞內昔布、聚卡波非(polycarbophil)、萘磺酸丙氧芬、氫化可體松(hydrocortisone)、多維生素、巴柳氮二鈉(balsalazide disodium)、磷酸可待因/apap、鹽酸考來維侖(colesevelam hcl)、氰鈷胺、葉酸、左氟沙星(levofloxacin)、那他珠單抗(natalizumab)、甲潑尼龍、干擾素- γ 及沙格司亭(sargramostim)(GM-CSF)。於一實施例中，以每週2.5毫克至30毫克之劑量投予甲胺喋呤，以治療克隆氏病。

於另一實施例中，TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療哮喘。可用於降低或抑制哮喘症狀之藥劑的實例包括下列：舒喘寧(albuterol)；沙美特羅(salmeterol)/氟替卡松(fluticasone)；鈉；丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)；布地奈德；潑尼松；羥萘甲酸沙美特羅(salmeterol xinafoate)；鹽酸左旋沙丁胺醇(levolbuterol hcl)；硫酸鹽/異丙托銨(ipratropium)；潑尼松龍磷酸鈉；曲安奈德；二丙酸倍氯美松(beclomethasone dipropionate)；異丙托溴銨(ipratropium bromide)；阿奇黴素(Azithromycin)；乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate)；潑尼松龍；無水茶鹼(theophylline anhydrous)；紮魯司特(zafirlukast)；甲潑尼龍丁二酸鈉；克拉黴素；反丁烯二酸福莫特羅(formoterol fumarate)；流行性感冒病毒疫苗；三水合甲潑尼龍；過敏反應注射；色甘酸鈉(cromolyn sodium)；頭孢丙烯(cefprozil)；鹽酸非索非那定(fexofenadine hydrochloride)；氟尼縮松(flunisolide)/薄荷醇(menthol)；左氟沙星；胺羧苄青黴素(amoxicillin)/棒酸鹽(clavulanate)、吸入器輔助裝置、哌芬那辛(guaifenesin)、地塞米松磷酸鈉；鹽酸莫西沙星(moxifloxacin hcl)；海克酸鹽(hyclate)；哌芬那辛/右甲嗎喃(d-methorphan)；加替沙星(gatifloxacin)；假麻黃素

(pephedrine)/cod/氯芬尼拉明(chlorphenir)；鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)；糠酸莫美他松(mometasone furoate)；羥萘甲酸沙美特羅；苯佐那酯(benzonatate)；頭孢力新(cephalexin)；pe/氫可酮/氯芬尼拉明；鹽酸西替利嗪/假麻黃素；苯腎上腺素(phenylephrine)/cod/普敏太定；可待因/普敏太定；氟尼縮松；地塞米松；哌芬那辛/假麻黃素；氯芬尼拉明/氫可酮；奈多羅米鈉(nedocromil sodium)；硫酸特布他林(terbutaline sulfate)；腎上腺素(epinephrine)與甲潑尼龍、硫酸間羥異丙腎上腺素(metaproterenol sulfate)。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療COPD。可用於降低或抑制COPD症狀之藥劑之實例包括硫酸舒喘寧/異丙托銨；異丙托溴銨；沙美特羅/氟替卡松；舒喘寧；羥萘甲酸沙美特羅；丙酸氟替卡松；潑尼松；無水茶鹼；左氟沙星；甲潑尼龍丁二酸鈉；孟魯司特鈉(montelukast sodium)；布地奈德；反丁烯二酸福莫特羅；曲安奈德；哌芬那辛；阿奇黴素；二丙酸倍氯美松；鹽酸左旋沙丁胺醇；三水合氟尼縮松鈉；加替沙星；紮魯司特；呋喃甲酸酯(furoate)；胺羥苄青黴素/棒酸鹽；氟尼縮松/薄荷醇；氯芬尼拉明/氫可酮；硫酸間羥異丙腎上腺素；甲潑尼龍；麻黃素/cod/氯芬尼拉明；乙酸吡布特羅；麻黃素/洛拉他定(loratadine)；硫酸特布他林；噻托溴銨(tiotropium bromide)；(R,R)-福莫特羅；TgAAT；西洛司特(Cilomilast)及羅氟司特。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療IPF。可用於降低或抑制IPF症狀之藥劑的實例包括：潑尼松；硫唑嘌呤；舒喘寧；秋水仙鹼(colchicines)；硫酸鹽；地高辛(digoxin)； γ 干擾素；甲潑尼龍丁二酸鈉；呋喃苯胺酸(furosemide)；賴諾普利(lisinopril)；硝化甘油(nitroglycerin)；螺內酯(spironolactone)；環磷醯胺；異丙托溴銨；放線菌素d(actinomycin

d)；阿替普酶(alteplase)；丙酸氟替卡松；左氟沙星；硫酸間脛異丙腎上腺素；硫酸嗎啡；鹽酸羥考酮；氯化鉀；曲安奈德；無水他克莫司；鈣；干擾素- α ；甲胺喋呤；黴酚酸嗎啉乙酯。

於本發明之一實施例中，TNF α 抗體係與一種常用於治療脊椎關節病之藥劑組合投予。該等藥劑之實例包括非類固醇消炎藥物(NSAID)，COX2抑制劑，包括Celebrex[®]、Vioxx[®]及Bextra[®]，以及依託考昔。物理療法亦常用於治療脊椎關節病，通常結合非類固醇消炎藥物。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療僵直性脊椎炎。可用於降低或抑制僵直性脊椎炎症狀之藥劑的實例包括布洛芬、雙氯芬酸與米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吲哚美辛、雙氯芬酸、塞內昔布、羅非考昔、柳氮磺胺吡啶、潑尼松、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、二甲胺四環素、潑尼松、依那西普及英利昔單抗。

於另一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療牛皮癬性關節炎。可用於降低或抑制牛皮癬性關節炎症狀之藥劑的實例包括甲胺喋呤；依那西普；羅非考昔；塞內昔布；葉酸；柳氮磺胺吡啶；萘普生；來氟米特；乙酸甲潑尼龍；吲哚美辛；硫酸羥氯喹；舒林酸；潑尼松；加強型二丙酸倍他美松(betamethasone diprop augmented)；英利昔單抗；甲胺喋呤；葉酸鹽；曲安奈德；雙氯芬酸；二甲亞砷；吡羅昔康；雙氯芬酸鈉；酮洛芬(ketoprofen)；美洛昔康；潑尼松；甲潑尼龍；萘丁美酮；托美汀鈉(tolmetin sodium)；鈣泊三醇(calcipotriene)；環孢靈；雙氯芬酸鈉/米索前列醇；氟欣諾能；硫酸葡萄糖胺；硫代蘋果酸金鈉；重酒石酸氫可酮/apap；布洛芬；利塞膦酸鈉(risedronate sodium)；磺胺嘧啶；硫鳥嘌呤(thioguanine)；伐地考昔；阿法賽特(alefacept)；及依法珠單抗

(efalizumab)。

於一實施例中，TNF α 抑制劑係在治療冠狀動脈心臟疾病之初始程序後投藥。該等程序之實例包括(但不限於)冠狀動脈繞道移植法(CABG)，及經皮經管腔冠狀動脈氣脹血管成形術(PTCA)或血管成形術。於一實施例中，投予TNF α 抑制劑以預防狹窄再發生。於本發明之另一實施例中，投予TNF α 抑制劑以預防或治療再狹窄。本發明亦提供一種治療方法，其中TNF α 抑制劑係在插入血管支架於個體動脈中以接受治療冠狀動脈心臟疾病程序之前、同時或之後投予。於一實施例中，血管支架係在CABG或PTCA之後投予。就本發明而論，視所要治療之部位與性質而定，有極多種血管支架移植物可利用。血管支架移植物可為例如分叉狀或管狀移植物、圓柱形或錐形、可自膨脹或氣球可膨脹、單一個體或模組。再者，血管支架移植物可經調適以僅在遠端或沿著血管支架移植物之整個本體釋放藥物。亦可將本發明之TNF α 抑制劑投藥於血管支架上。於一實施例中，本發明之TNF α 抗體(包括例如D2E7/HUMIRA[®])係藉由藥物溶離血管支架投予。

本發明之TNF α 抗體可與另一治療劑組合投予以治療再狹窄。可用於治療或預防再狹窄之藥劑之實例包括西羅莫司、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、依維莫司(everolimus)、他克莫司、ABT-578及乙醯胺苯酚。

本發明之TNF α 抗體可與另一治療劑組合投予以治療心肌梗塞。可用於治療或預防心肌梗塞之藥劑之實例包括阿斯匹靈、硝化甘油、酒石酸美托洛爾(metoprolol tartrate)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、肝素鈉(heparin sodium)、氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate)、卡維地洛(carvedilol)、阿替洛爾(atenolol)、硫酸嗎啡、丁二酸美托洛爾(metoprolol succinate)、華法林鈉(warfarin sodium)、賴諾普利、單硝酸異山梨酯(isosorbide mononitrate)、地高辛、呋喃苯

胺酸、辛伐他汀(simvastatin)、雷米普利(ramipril)、替奈普酶(tenecteplase)、順丁烯二酸依那普利(enalapril maleate)、托西邁(torsemide)、瑞替普酶(retavase)、氯沙坦鉀(losartan potassium)、鹽酸喹那普利(quinapril hcl)/碳酸鎂(mag carb)、布美他尼(bumetanide)、阿替普酶(alteplase)、依那普利拉(enalaprilat)、鹽酸胺碘酮(amiodarone hydrochloride)、單水合鹽酸替羅非班(tirofiban hcl m-hydrate)、鹽酸迪太贊(diltiazem hydrochloride)、卡托普利(captopril)、厄貝沙坦(irbesartan)、縴沙坦(valsartan)、鹽酸普萘洛爾(propranolol hydrochloride)、福辛普利鈉(fosinopril sodium)、鹽酸利多卡因、依替巴肽(eptifibatide)、頭孢唑啉鈉(cefazolin sodium)、硫酸阿托品、胺基己酸、螺內酯、干擾素、鹽酸索他洛爾(sotalol hydrochloride)、氯化鉀、多庫酯鈉(docusate sodium)、鹽酸多巴酚丁胺(dobutamine hcl)、阿普唑侖(alprazolam)、普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿托伐他汀鈣(atorvastatin calcium)、鹽酸咪達唑侖、鹽酸嘍啞、二硝酸異山梨酯、腎上腺素、鹽酸多巴胺(dopamine hydrochloride)、比伐蘆定(bivalirudin)、羅素他汀(rosuvastatin)、伊澤替米貝(ezetimibe)/辛伐他汀、阿伐斯米貝(avasimibe)、阿昔單抗(abciximab)及卡立泊來德(cariporide)。

本發明之TNF α 抗體可與另一治療劑組合投予以治療絞痛。可用於治療或預防絞痛之藥劑之實例包括：阿斯匹靈；硝化甘油；單硝酸異山梨酯；阿替洛爾；丁二酸美托洛爾；酒石酸美托洛爾；苯磺酸胺氯地平(amlodipine besylate)；地高辛；鹽酸迪太贊；二硝酸異山梨酯；氯吡格雷硫酸氫鹽；硝苯地平(nifedipine)；阿托伐他汀鈣；氯化鉀；辛伐他汀；鹽酸維拉帕米(verapamil hcl)；吡喃苯胺酸；鹽酸普萘洛爾；卡維地洛(carvedilo)；賴諾普利；螺內酯；氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)；順丁烯二酸依那普利；馬多洛爾(madolol)；雷

米普利；依諾肝素鈉；肝素鈉；巹沙坦；鹽酸索他洛爾；非諾貝特 (fenofibrate)；伊澤替米貝；布美他尼；巹沙坦鉀；賴諾普利/巹巹噁嗪；非洛地平 (felodipine)；卡托普利 (captopril)；及反丁烯二酸比索洛爾 (bisoprolol fumarate)。

於本發明之一實施例中，TNF α 抗體係與一種常用於治療C型肝炎病毒之藥劑組合投予。該等藥劑之實例包括干擾素- α -2a、干擾素- α -2b、干擾素- α con1、干擾素- α -n1、經聚乙二醇化之干擾素- α -2a、經聚乙二醇化之干擾素- α -2b、病毒唑 (Ribavirin)、PEG干擾素- α -2b與病毒唑、熊去氧膽酸 (Ursodeoxycholic Acid)、甘草酸 (Glycyrrhizic Acid)、胸腺法新 (Thymalfasin)、美可薩胺 (Maxamine) 及 VX-497。

本發明之TNF α 抗體係與外用皮質類固醇、維生素D類似物及外用或口服類視黃素或其組合一起投予，以治療牛皮癬。此外，本發明之TNF α 抗體係與下列藥劑之一組合投予，以治療牛皮癬：KDR (ABT-123) 之小分子抑制劑、Tie-2 之小分子抑制劑、鈣泊三醇、丙酸巹倍他索 (clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸鹵貝他索 (halobetasol propionate)、他紮羅汀 (tazarotene)、甲胺喋呤、巹欣諾能、加強型二丙酸倍他美松、丙酮化巹新龍 (fluocinolone acetonide)、阿曲汀 (acitretin)、焦油洗髮精 (tar shampoo)、戊酸倍他美松 (betamethasone valerate)、糠酸莫美他松、酮康唑、普拉莫星 (pramoxine)/巹新龍 (fluocinolone)、戊酸巹化可體松、巹巹縮松 (flurandrenolide)、尿素、倍他美松、丙酸巹倍他索/潤膚劑 (emoll)、丙酸巹替卡松、阿奇黴素、巹化可體松、保濕配方、葉酸、地索奈德 (desonide)、煤焦油、二乙酸二巹拉松 (diflorasone diacetate)、依那西普、葉酸鹽、乳酸、甲氧沙林 (methoxsalen)、hc/次沒食子酸鉍 (bismuth subgal)/znox/resor、乙酸甲潑尼龍、潑尼松、防曬劑、水楊酸、哈西奈德 (halcinonide)、蔥三酚 (anthralin)、特戊酸巹可托龍 (clocortolone

pivalate)、煤萃取物、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫、去羥米松(desoximetasone)、安定、潤膚劑、吡美莫司(pimecrolimus)潤膚劑、氟欣諾能/潤膚劑、礦物油/蓖麻油/乳酸鈉(na lact)、礦物油/花生油、石油/肉豆蔻酸異丙酯、補骨脂素(psoralen)、水楊酸、肥皂/三溴沙侖(tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、塞內昔布、英利昔單抗、阿法賽特、依法珠單抗、他克莫司、吡美莫司(pimecrolimus)、PUVA、UVB及光療法，以及柳氮磺胺吡啶。

○ 本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑可與其他藥劑組合使用以治療皮膚病狀。舉例而言，本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑係與PUVA療法組合。PUVA為補骨脂素(P)與長波紫外線輻射(UVA)之組合，其係用於治療許多不同皮膚病狀。本發明之抗體、抗體部分或其他TNF α 抑制劑亦可與吡美莫司組合。於另一實施例中，本發明之抗體係用於治療牛皮癬，其中該等抗體與他克莫司組合投予。於另一實施例中，他克莫司與TNF α 抑制劑係以甲胺喋呤及/或環孢靈組合投予。於另一實施例中，本發明之TNF α 抑制劑係與準分子雷射治療一起施予以治療牛皮癬。

○ 可與TNF α 抑制劑組合以治療皮膚或指甲病症之其他治療劑的非限制性實例包括UVA與UVB光療法。可與TNF α 抑制劑組合使用之其他非限制性實例包括抗-IL-12及抗-IL-18治療劑，包括抗體。

於一實施例中，本發明之TNF α 抗體係與另一治療劑組合投予以治療白塞氏病。可用於治療白塞氏病之其他治療劑包括(但不限於)潑尼松、環磷醯胺(Cytosan)、硫唑嘌呤(亦稱為移護寧(Imuran))、甲胺喋呤、甲氧苄胺嘧啶(timethoprim)/磺胺甲基異噁唑(亦稱為撲必寧(bactrim)或賽普曲(septra))及葉酸。

單獨或組合的任一種上文所提及之治療劑可與本發明之TNF α 抗體組合投予患有其中TNF α 為有害之TNF α 相關失調症之個體。於一實

施例中，除了TNF α 抗體以外，單獨或組合的任一種上文所提及之治療劑可投予患有類風濕性關節炎之個體，以治療TNF α 相關失調症。應瞭解，其他治療劑可使用於如上文所述之組合療法中，且亦可使用於本文中所述其中需要有利作用之其他適應症中。

本發明係進一步藉由下列實例說明，該等實例不應視為限制性。在整個本申請案中引用之所有參考文獻、專利及已公開專利申請案之內容係以引用的方式併入本文中。

實例

實例1：用於治療克隆氏病之多重劑量療法之功效研究

克隆氏病以D2E7之多重可變劑量治療

進行研究以測定TNF α 抑制劑(亦即D2E7(亦稱為阿達木單抗及Humira[®]))之多重可變劑量療法治療克隆氏病之功效。在隨機、雙盲、安慰劑對照之多中心研究中評估D2E7在治療患有活動性克隆氏病之患者中之功效與可耐受性。

在此項研究中，選擇299位先前未暴露至TNF拮抗劑且具有活動性克隆氏病之患者。藉由內視鏡檢查或放射學評估確認各患者中之克隆氏病。個體均等地隨機分配至四個治療組(三個治療組與一個安慰劑組)之一中。合格個體包括年齡在18歲與75歲之間且經診斷患有克隆氏病達四個月以上的男性及女性。此外，經選擇之患者具有活動性克隆氏病，其經定義為克隆氏病活性指數(CDAI)評分為220至450點。

在基線(第0週)下，個體接受負載劑量之D2E7，接著在第2週為治療劑量，其中該治療劑量低於初始負載劑量。患者在第0週(基線)與第2週(第0週/第2週)接受下列多重可變劑量治療療法之一：160毫克/80毫克D2E7；80毫克/40毫克D2E7；40毫克/20毫克D2E7；或安慰劑/安慰劑。患者係以皮下方式投予D2E7或安慰劑處理。

研究進行至多十週，包括初始兩週篩選期、四週治療期(第0至4

週)及四週追蹤期。對參與者評估克隆氏病臨床緩解之誘導，其定義為在第4週之CDAI評分 <150 。亦在參與者中評估臨床回應，其定義為與CDAI基線讀數相比，CDAI之降低 ≥ 70 [$\Delta 70$]或 ≥ 100 點 [$\Delta 100$]。多重可變劑量療法之功效係根據患者之發炎性腸病問卷(Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ)評分之改善及排流痛管之改善或緩解而進一步量測。痛管緩解經定義為在至少兩次連續問診內於基線下正在排流之全部痛管之閉合。痛管改善經定義為在至少兩次連續問診內排流痛管之數目減少 $\geq 50\%$ 。亦量測C反應性蛋白(CRP)含量，因為CRP含量反映身體中之發炎。

得自此項研究之結果顯示多重可變D2E7劑量治療可有效誘導克隆氏病緩解。如下文表1中所示，接受80/40毫克或160/80毫克D2E7之患者中有30%達成臨床緩解，與之相比，接受安慰劑者有12%($p=0.004$)。得自各劑量組之克隆氏病緩解結果(經量測CDAI <150)亦示於圖1中(注意圖1以及圖2-6中之劑量指稱係指治療劑量，亦即40毫克係指80/40治療療法)。

表1：D2E7在第4週誘導治療組緩解

	安慰劑	40/20毫克	80/40毫克	160/80毫克
CDAI ≤ 150	12%	18%	24%	36%*

(*表示 $p<0.05$)

(安慰劑 $n=74$ ；20毫克 $n=74$ ；40毫克 $n=75$ ；80毫克 $n=76$)

對於各劑量組，CDAI指數之中值4週變化(於基線與第4週時關於數據之點)如下：安慰劑， $\Delta -47$ ($n=67$)；20毫克， $\Delta -73$ ($n=70$)；40毫克， $\Delta -90$ ($n=70$)；及80毫克， $\Delta -101$ ($n=73$)。接受D2E7多重可變劑量治療之患者之CDAI指數降低亦示於圖2中。於四週下與基線相比之CDAI降低 ≥ 70 點及 ≥ 100 點之臨床回應結果分別示於圖3與圖4中。因

此，接受多重可變劑量D2E7之患者，尤其是接受80/40毫克與160/80毫克之克隆氏病患者，顯示CDAI指數降低，其表示克隆氏病之緩解。此外，如圖5中所示，接受160/80毫克給藥療法之患者顯示最大的CRP含量降低，其中安慰劑組顯示最少降低。患者亦顯示其IBDQ評分之整體改善，如圖6中所示。

不利事件(AE)之整體發生率很低，且於各組之間並無差異。最常見之AE為注射部位反應，其中大部分為輕微的。統計學上顯著結果並不依賴於基線CRP濃度。

總而言之，多重可變劑量之D2E7顯著增加克隆氏病個體中疾病緩解之頻率。合併而言，接受D2E7劑量80/40毫克與160/80毫克之個體中，有30%達成緩解，與之相比，安慰劑個體中僅有12%。與安慰劑相比，關於每隔一週40毫克與80毫克治療劑量之臨床回應(CDAI指數降低 ≥ 70 點)與IBDQ評分亦顯著增加。於每隔一週接受80毫克D2E7治療劑量之治療組中，49%個體達成臨床回應(CDAI降低 ≥ 100 點)。

實例2：用於治療克隆氏病之多重劑量療法功效之其他研究

克隆氏病以D2E7之多重可變劑量治療

在具有克隆氏病而已於先前接受且回應不同TNF α 抑制劑之成人患者中，進行研究以評估使用TNF α 抑制劑、尤其是D2E7之多重可變劑量治療的可耐受性與臨床益處。研究包括已於先前接受嵌合抗TNF抗體英利昔單抗，但對英利昔單抗已不再具有持續回應及/或耐受性之患者。

以第0週80毫克D2E7及第2週40毫克D2E7治療已喪失回應性或產生不耐受性(急性或遲發輸注反應)之患者。所有治療均為皮下治療。在基線下測定英利昔單抗之抗體(ATI)(Prometheus Laboratories, San Diego, CA)。在第0週與第4週測定克隆氏病活性指數(CDAI)評分、瘻管之存在及C反應性蛋白(CRP)濃度。在整個研究中記錄臨床回應

(CDAI降低 \geq 100點)、臨床緩解(CDAI \leq 150點)、瘻管改善(閉合 \geq 50%之開放瘻管)、完全瘻管閉合及急性與遲發過敏性反應。

登記24位患者且完成4週多重可變劑量療法。16位個體中之四位(25%)對ATI呈陽性。在13位具有第0週CDAI評分 \geq 220之患者中，在第4週有6位(46%)達成臨床回應及1位(8%)達成緩解。在6位具有肛門周圍及/或直腸陰道瘻管之患者中，在第4週有4位(67%)具有瘻管改善及3位(50%)具有完全瘻管閉合。僅有6位患者(38%)之CRP值高於正常範圍。在所有患者中，平均 \pm SD CRP濃度自第0週之17.0 \pm 29.3毫克/公升降至第4週之11.3 \pm 17.3毫克/公升。在以D2E7治療期間，無患者經歷急性或遲發過敏性反應(包括8位於先前經歷治療限制急性過敏性反應，及3位於先前經歷對英利昔單抗之遲發過敏性反應)。

總而言之，使用D2E7之多重可變劑量治療具良好耐受性，且臨床上有益於患有克隆氏病而已於先前接受且回應英利昔單抗、但已不再具有持續回應或不可耐受英利昔單抗之患者。

實例3：使用TNF α 抑制劑治療牛皮癬之多重劑量療法之功效

牛皮癬以D2E7之多重可變劑量治療

進行研究以測定D2E7多重可變劑量療法治療牛皮癬之功效。在隨機、雙盲、安慰劑對照之多中心研究中評估D2E7在治療患有中度至重度慢性斑塊牛皮癬之患者中的功效與可耐受性。

在此項研究中，選擇148位經診斷具有中度至重度牛皮癬持續至少一年之成人患者，以接受多重可變劑量治療。患者亦係基於受侵襲身體表面積(BSA) \geq 5%進行選擇。個體均等地隨機分配至三個組(兩個治療組與一個安慰劑組)之一中。

在基線(第0週)下，於兩個治療組中之患者接受誘導劑量80毫克之D2E7。於第一個治療組中之患者隨後在第1週接受治療劑量40毫克之D2E7，接著於第3週開始每隔一週(eow)40毫克。於第二個治療組

中之個體在第1週接受誘導劑量80毫克劑量之D2E7(在第0週，於初始80毫克劑量之後)，接著於第2週開始每週為治療劑量40毫克之D2E7。安慰劑組在基線下開始每週僅接受安慰劑。所有治療均以皮下(sc)方式使用預填充注射器投予。不同療法之概述描述於下文表2中：

表2：牛皮癬研究療法

療法	詳細說明
A	在第0週(基線)皮下投予D2E7 80毫克；於第1週開始至第11週每隔一週皮下投予D2E7 40毫克，其中安慰劑係間隔一週投予
B	於第0週(基線)及於第1週(80/80)開始皮下投予D2E7 80毫克；於第2週開始至第11週每週皮下投予D2E7 40毫克
C	於基線下皮下投予安慰劑，隨後每週投予至第11週，其中兩次注射係於第1週與第1週給予

為保持盲目研究，所有個體均在基線下與第1週接受總共2次注射。在其餘研究期間(第2至12週)，個體每週接受一次注射。每次注射之治療劑量與對各個體隨機指定之劑量療法相關。

根據標準方法(參見Fredriksson及Pettersson, 同上；與Marls等人, 同上)測定多重可變劑量療法參與者之PASI。該研究之主要功效終點為達成臨床回應之個體的百分比，達成臨床回應經定義為於第12週PASI評分降低至少75%(\geq PASI 75)。

次要功效度量包括第12週之“清除”或“幾乎清除”之靜態醫師總體評估(Physician's Global Assessment, PGA)。PGA係根據用以量測牛皮癬在醫師評估時之嚴重性之七點量表測定。所使用之疾病描述係包括下列：重度=極顯著之斑塊突起、起鱗及/或紅斑；中度至重度=顯著之斑塊突起、起鱗及/或紅斑；中度=中度斑塊突起、起鱗及/或紅斑；輕度至中度=介於中度與輕度中間；輕度=輕微斑塊突起、起鱗及/或紅斑；幾乎清除=介於輕度與清除中間；及清除=無牛皮癬症候。

結果顯示，於第12週，相較於安慰劑處理，統計學上顯著較大百分比之患者關於D2E7達成PASI 75回應或更良好。對於每隔一週接受40毫克治療劑量D2E7之患者，53%展現PASI為75或75以上。此外，每週接受40毫克治療劑量D2E7之患者中，80%顯示PASI 75或75以上，與之相比，安慰劑處理組僅有4%($p < 0.001$ 對安慰劑)。於第12週，對於D2E7之兩種給藥療法之回應率於統計學上顯著大於安慰劑，如圖7中所示。

整體而言，患者關於D2E7多重可變劑量療法之PASI評分平均百分比變化於統計學上顯著大於安慰劑。該等變化早在初始劑量後第1週即很顯著，如圖8中所示。於第12週，每隔一週接受40毫克D2E7之患者中有49%達成“清除”或“幾乎清除”之PGA，而每週接受40毫克D2E7之患者中有76%達成“清除”或“幾乎清除”之PGA，與之相比，安慰劑患者中有2%。

在該項研究中所登記之148位成人患者中，29%亦具有牛皮癬性關節炎(PsA)之病史。兩種劑量之D2E7在患有與未患有PsA之患者中均有效治療牛皮癬。患有PsA之患者與未患有PsA之患者具有類似的D2E7功效回應。對於PsA與未患有PsA亞組，於第12週達成PASI 75回應或更良好之患者百分比，與安慰劑相比，對於每隔一週(患有PsA者為47%；未患有PsA者為57%)與每週治療分組(患有PsA者為58%；未患有PsA者為87%)，具統計學顯著性。在每隔一週分組(患有PsA者為53%；未患有PsA者為70%)中直至第24週亦可見功效持續改善。在患有與未患有PsA之患者中於第12週與第24週之功效回應分別示於圖9與圖10中。

總而言之，投予12週之D2E7可有效治療中度至重度慢性斑塊牛皮癬。於每隔一週40毫克下之患者中有53%達成 \geq PASI 75，與之相比，於安慰劑下為4%。於每週40毫克下之患者中有80%達成 \geq PASI

75。於每隔一週D2E7 40毫克及每週40毫克下之患者中分別有49%及76%為其牛皮癬“清除”或“幾乎清除”。此外，D2E7可同等有效治療患有與未患有PsA之牛皮癬患者。

實例4：D2E7單一劑量治療之功效

進行研究以測定D2E7單一劑量療法治療類風濕性關節炎(RA)之功效。該項研究之目的在於測定並比較3個皮下(sc)劑量(20、40或80毫克)之D2E7在具有RA之日本人與白種人個體中的單一劑量安全性與功效。

在類似設計(開放標籤、平行組)之2項獨立臨床研究中，將D2E7以單一皮下劑量(20、40或80毫克)投予良好匹配中度至重度基線疾病嚴重性之具有RA之40位日本人(在日本)與36位白種人(在美國)個體中。於研究之第1、15及29天，安全性評估包括身體檢查、生命症候及測定不利事件(AE)之實驗室評估，而功效評估包括CRP、疾病活性之醫師與個體評估、疼痛之個體評估、健康評估問卷之失能指數(DIHAQ)及觸痛與腫脹關節計數。

得自研究之結果顯示，於第15天及於第29天，與第1天相比，所有日本人治療組均具有所有ACR成分(惟DIHAQ除外)之統計學上顯著之改善。在3個白種人治療組中，僅80毫克治療組於第29天，在所有個別ACR成分中展現統計學上顯著之改善，惟DIHAQ評分除外。雖然該研究持續時間僅有29天，但在47.5%(19/40)日本人患者中及在30.6%(11/36)白種人患者中達成ACR20回應。此外，在不同治療組之間個體報導AE之頻率差異在各研究中不具有臨床相關性。令人感興趣的是，在日本人個體中AE之發生率增加，其可反映出人種差異或研究人員對於報導之文化傾向。

該等結果証實，在使用單一劑量治療之此短期研究中，兩組中RA症候與症狀有可比較量值之改善。此等結果亦表明ADA之單一劑

量皮下投予在日本人與白種人個體中之類似安全性。

等效物

熟習此項技術者應認識到或能夠僅使用常規實驗即確定本文中所述本發明之特定實施例的許多等效物。該等等效物意欲為下述申請專利範圍所涵蓋。

【符號說明】

無



申請專利範圍

1. 一種TNF α 抑制劑之用途，其係用於製造用以治療其中TNF α 活性為有害之失調症的藥物，其中該藥物係以該TNF α 抑制劑之誘導劑量投予，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量，接著在治療期內投予該TNF α 抑制劑之治療劑量，以致發生治療。
2. 如請求項1之用途，其中該TNF α 抑制劑為人類TNF α 抗體或其抗原結合片段。
3. 如請求項2之用途，其中該抗體為經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之IC $_{50}$ 中和人類TNF α 細胞毒性。
4. 如請求項2之用途，其中該抗體具有下列特徵：
 - a)當藉由表面電漿子共振測定，其以 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離；
 - b)具有輕鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代或於位置1、3、4、6、7、8及/或9經一至五個保守胺基酸取代；
 - c)具有重鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代，或於位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12經一至五個保守胺基酸取代。
5. 如請求項2之用途，其中該抗體
 - a)具有輕鏈可變區(LCVR)，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序

列，與重鏈可變區(HCVR)，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列；或

b)為抗體D2E7。

6. 如請求項1之用途，其中該TNF α 抑制劑為依那西普(etanercept)或英利昔單抗(infliximab)。
7. 如請求項1之用途，其中該失調症係選自由自體免疫疾病、感染性疾病、移植排斥反應或移植物抗宿主疾病、惡性疾病、肺病、腸失調症、心臟病、敗血症、脊椎關節病、代謝失調症、貧血、疼痛、肝病、皮膚病症、指甲病症及血管炎組成之群。
8. 如請求項1之用途，其中該失調症係選自由類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬合併牛皮癬性關節炎、潰瘍性結腸炎及克隆氏病(Crohn's disease)組成之群。
9. 如請求項1之用途，其中該誘導劑量包含約160毫克。
10. 如請求項9之用途，其中該治療劑量包含約80毫克。
11. 如請求項1之用途，其中該誘導劑量包含約80毫克。
12. 如請求項11之用途，其中該治療劑量包含約40毫克。
13. 如請求項1之用途，其中該TNF α 抑制劑係以皮下方式投予。
14. 如請求項1之用途，其中該藥物係與甲胺喋呤(methotrexate)組合投予。
15. 一種TNF α 抑制劑之用途，其係用於製造用以治療克隆氏病或牛皮癬之藥物，其中該藥物係以該TNF α 抑制劑之誘導劑量投予，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量，接著在治療期內投予該TNF α 抑制劑之治療劑量，以致發生治療。
16. 如請求項15之用途，其中該TNF α 抑制劑為人類TNF α 抗體或其抗原結合片段。
17. 如請求項15之用途，其中該抗體為經分離之人類抗體或其抗原結

合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s⁻¹或 1×10^{-3} s⁻¹以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之IC₅₀中和人類TNF α 細胞毒性。

18. 如請求項15之用途，其中該抗體具有下列特徵：

a)當藉由表面電漿子共振測定，其以 1×10^{-3} s⁻¹或 1×10^{-3} s⁻¹以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離；

b)具有輕鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 3的序列，該修飾係於位置1、4、5、7或8經單一丙胺酸取代或於位置1、3、4、6、7、8及/或9經一至五個保守胺基酸取代；

c)具有重鏈CDR3結構域，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，或修飾自SEQ ID NO: 4的序列，該修飾係於位置2、3、4、5、6、8、9、10或11經單一丙胺酸取代或於位置2、3、4、5、6、8、9、10、11及/或12經一至五個保守胺基酸取代。

19. 如請求項15之用途，其中該抗體

a)具有輕鏈可變區(LCVR)，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列，與重鏈可變區(HCVR)，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列；或

b)為抗體D2E7。

20. 如請求項15之用途，其中該TNF α 抑制劑為依那西普或英利昔單抗。

21. 如請求項15之用途，其中該誘導劑量包含約80毫克或160毫克。

22. 如請求項21之用途，其中該治療劑量包含約80毫克或約40毫克。

23. 如請求項21之用途，其中該TNF α 抑制劑係以皮下方式投予。

24. 如請求項21之用途，其中該藥物係與甲胺喋呤組合投予。
25. 一種TNF α 抑制劑之用途，其係用於製造用以誘導克隆氏病之緩解或減少牛皮癬斑塊之藥物，其中該藥物係以該TNF α 抑制劑之誘導劑量投予，以便在誘導期內達到TNF α 抑制劑之臨限含量，接著在治療期內投予該TNF α 抑制劑之治療劑量，以致發生治療。
26. 如請求項25之用途，其中該個體進一步具有牛皮癬性關節炎。
27. 如請求項25之用途，其中該TNF α 抑制劑為人類TNF α 抗體或其抗原結合片段。
28. 如請求項27之用途，其中該抗體為經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或 1×10^{-3} s $^{-1}$ 以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。
29. 如請求項25之用途，其中該TNF α 抑制劑為依那西普或英利昔單抗。
30. 一種套組，其係用於治療其中TNF α 活性為有害之失調症，該套組包含：
 - a)至少一個容器，其包含誘導劑量之TNF α 抑制劑；
 - b)至少一個容器，其包含治療劑量之TNF α 抑制劑；及
 - c)關於在誘導期內投予該誘導劑量之該TNF α 抑制劑及在治療期內投予該治療劑量之該TNF α 抑制劑的說明書。
31. 如請求項30之套組，其中該失調症係選自由克隆氏病、潰瘍性結腸炎、牛皮癬及牛皮癬合併牛皮癬性關節炎組成之群。
32. 如請求項30之套組，其中該TNF α 抑制劑為人類TNF α 抗體或其抗原結合片段。

33. 如請求項32之套組，其中該抗體為經分離之人類抗體或其抗原結合部分，其以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 K_d 及 1×10^{-3} s⁻¹或 1×10^{-3} s⁻¹以下之 K_{off} 速率常數與人類TNF α 解離， K_d 與 K_{off} 常數皆藉由表面電漿子共振測定；且在標準活體外L929檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之 IC_{50} 中和人類TNF α 細胞毒性。
34. 如請求項32之套組，其中該抗體為D2E7。
35. 如請求項30之套組，其包含下列給藥方案中之任一個：
 - a)該誘導劑量包含約160毫克，且該治療劑量包含約80毫克；
或
 - b)該誘導劑量包含約80毫克，且該治療劑量包含約40毫克。
36. 如請求項30之套組，其中該容器為預填充注射器。