

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年10月12日 (2017.10.12)

【公表番号】特表2016-536327(P2016-536327A)

【公表日】平成28年11月24日 (2016.11.24)

【年通号数】公開・登録公報2016-065

【出願番号】特願2016-537322(P2016-537322)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/22 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/22 Z N A

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/519

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成29年8月28日 (2017.8.28)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、  
ここで、霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

( i ) 1 回目の初期用量、

( i i ) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量後 7 から 2 1 日の期間内の 2 回目の用量の投与、

( i i i ) 当該 2 回目の用量後 2 1 から 3 5 日の期間内に投与される少なくとも更に 1 回の用量、

( i v ) 場合によりそれに引き続いて 2 1 から 3 5 日の間隔内に投与される更なる用量、

に従って使用される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 2】

請求項 1 記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- ( i ) 1 回目の初期用量、
  - ( i i ) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、
  - ( i i i ) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
  - ( i v ) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、
- に従って使用される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- ( i ) 1 回目の初期用量、
  - ( i i ) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、
  - ( i i i ) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
  - ( i v ) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、
- に従って使用され、

ここで患者は D M A R D 類、コルチコステロイド類、N S A I D 類、オピオイド類及び生物学的医薬品類を含む群から選択される少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤を投与される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- ( i ) 1 回目の初期用量、
  - ( i i ) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、
  - ( i i i ) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
  - ( i v ) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、
- に従って使用され、

ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤は抗フォレート化合物から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- ( i ) 1 回目の初期用量、

( i i ) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、  
( i i i ) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、  
( i v ) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、  
に従って使用され、

ここで抗フォレート化合物がメトトレキセートである、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム；

( i ) 1 回目の初期用量、  
( i i ) それに引き続いて約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、  
( i i i ) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、  
( i v ) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、  
に従って使用され、

ここでメトトレキセートは週 1 回投与される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム；

( i ) 1 回目の初期用量、  
( i i ) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、  
( i i i ) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、  
( i v ) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、  
に従って使用され、

ここで少なくとも 1 種の追加的抗炎症剤は  $7.5 \text{ mg} \sim 25 \text{ mg}$ 、例えば  $7.5 \text{ mg} \sim 15 \text{ mg}$  の投与あたり用量で週 1 回投与されるメトトレキセートである上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該疾患は関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性関節症を含む群から選択され、

ここで、霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム；

( i ) 1 回目の初期用量、  
( i i ) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、  
( i i i ) 当該 2 回目の用量の約 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、  
( i v ) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、  
に従って使用され、

ここで抗体又はその機能的フラグメントは皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 9】

関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及び変形性

関節症を含む群から選択される炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、  
ここで、霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- ( i ) 1 回目の初期用量、
- ( i i ) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量後 7 から 2 1 日の期間内の 2 回目の用量の投与、
- ( i i i ) 当該 2 回目の用量後 2 1 から 3 5 日の期間内に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
- ( i v ) 場合によりそれに引き続いて 2 1 から 3 5 日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用され、

ここで患者は以下の患者サブグループ：

- a - 1 ) 関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される炎症性疾患に対して治療されていない患者、又は、
  - a - 2 ) 関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎又は変形性関節症を含む炎症性疾患の群に関連する疼痛に対して治療されていない患者、又は、
  - a - 3 ) 炎症性の状態に対して治療されている患者、
- から選択される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 1 0】

請求項 9 記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、  
ここで、霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントは以下の投薬スキーム：

- ( i ) 1 回目の初期用量、
- ( i i ) それに引き続いて当該 1 回目の初期用量の約 1 4 日後の 2 回目の用量の投与、
- ( i i i ) 当該 2 回目の用量の 2 8 日後に投与される少なくとも更に 1 回の用量、
- ( i v ) 場合によりそれに引き続いて約 2 8 日の間隔内に投与される更なる用量、に従って使用され、

ここで患者が以下のサブグループ：

- a - 1 ) 炎症性の状態に対して、又は疼痛に対して治療されていない患者であって、更に下記：
  - 以前に R A に対して治療されていない R A を有する個体、又は、
  - 1 回目の初期用量前少なくとも 6 ヶ月、1 回目の初期用量前少なくとも 1 年、1 回目の初期用量前 2 年、1 回目の初期用量前 3 年、1 回目の初期用量前 4 年、又は 1 回目の初期用量前 5 年を超える時に R A と診断された、R A に対して以前に治療されていない個体から選択される患者、又は、
- a - 2 ) R A に対する治療に加えて疼痛に対する薬物治療を受けていない、R A に対して治療されている患者、
- a - 3 ) 関節リウマチ、S L E、乾癬性関節炎又は変形性関節症を含む群から選択される炎症性の状態に対して治療されている患者であって、以下のサブグループ：
  - 非生物学的医薬の D M A R D 治療を受けているが、以前に生物学的医薬により治療されていない患者（生物学的医薬治療未治療）、
  - 抗フォレート化合物、例えばメトトレキセート又は他の D M A R S 及び / 又はグルココルチコイドによる治療を受けている患者、
  - 好中球減少症に罹患していない抗フォレート化合物、例えばメトトレキセートによる治療を受けている患者、
  - 少なくとも 3 ヶ月メトトレキセートにより治療されている患者であって、当該患者が更にフォリン酸又は葉酸をメトトレキセート投与後の日であるがメトトレキセートを投与する日以外に投与されている患者、
  - メトトレキセートにより治療されているがテオフィリン及びカフェインを含む群から選

扱われるアデノシン受容体拮抗剤により同時治療されていない患者、

- $7.5 \text{ mg} \sim 25 \text{ mg}$  / 週の毎週用量の初期投与の後、例えば  $7.5 \text{ mg} \sim 15 \text{ mg}$  / 週の毎週用量の初期投与の後、少なくとも12週間、好中球減少症を含む骨髓抑制のいずれかの兆候を伴わずメトトレキセートにより治療されている患者、

- 少なくとも1つのチミジレートシンターゼ遺伝子、AICARトランスホルミラーゼ遺伝子、又はRFC1遺伝子における遺伝子的多形を有するメトトレキセートにより治療されている患者、

- MTHFR (メチレンテトラヒドロフォレート還元酵素遺伝子) 中のC677Tにおける多形を有さない患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する少なくとも3ヶ月間メトトレキセートにより治療されている不十分に管理されたRAを有する患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する少なくとも3ヶ月間スルファサラジン、レフルノミド又はヒドロキシクロロキンから選択されるDMARD類により治療されている不十分に管理されたRAを有する患者、

- 別の非生物学的医薬のDMARD、抗フォレート化合物、メトトレキセートと組み合わせて少なくとも3ヶ月間メトトレキセートにより治療されている、中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性の不十分に管理されたRAを有する患者、

- 非生物学的医薬のDMARDによる治療、抗フォレート化合物による治療、メトトレキセートによる治療に加えて生物学的医薬による治療を受けている個体の群から選択される患者であって、生物学的医薬による治療が下記：

- 化学物質拮抗剤及び抗体又はその誘導体の群から選択される抗サイトカイン拮抗剤、

- 化学物質拮抗剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるサイトカイン受容体拮抗剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるTNF-アルファ中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるIL-1中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるIL-6中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるIL-6R中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるIL-17中和剤、

- 化学物質中和剤及び抗体又はその誘導体を含む群から選択されるCD20中和剤、

を含む化合物群から選択される、上記患者、

- 中等度、中等度から重度、又は重度の疾患活動性を有する、生物学的医薬DMARDと組み合わせて少なくとも3ヶ月間メトトレキセートにより治療されている不十分に管理されたRAを有する患者、

から選択される上記患者、

a - 4) 下記患者サブグループ：

- 関節リウマチ以外の疾患に関連する疼痛に対して治療されている患者であって、当該疾患が自己免疫疾患、神経障害又は炎症性疾患から選択される上記患者、

- 中等度 / 中等度から重度 / 重度の疾患活動性を有する生物学的医薬DMARDと組み合わせて少なくとも3ヶ月間メトトレキセートにより治療されている患者であって、ここで炎症性の疼痛が治療により不十分に管理されている上記患者、

- 非生物学的医薬のDMARDによる治療を受け、RAの兆候及び症状が低減し、そして構造的損傷の進行が抑制されている患者であって、疼痛が持続又は緩解している上記患者、

、

- 進行中の炎症の兆候を有さない患者であって、関節における疼痛がなお存在している上記患者、

- メトトレキセートにおいて不十分に管理された患者、

- メトトレキセートに加えてTNFアルファ阻害剤による治療において不十分に管理された患者、

- 中等度、中等度から重度又は重度の疾患活動性を有する少なくとも3ヶ月間スルファサ

ラジン、レフルノミド又はヒドロキシクロロキンから選択されるDMAARD類により治療されている不十分に管理されたRAを有する患者、

- 好中球減少症に罹患していない患者；又は、
  - 1回目の初期用量より前にGM-CSFにより治療されていない患者、
  - 化学療法誘導血球減少症を是正するため、及び血球減少症関連の感染及び出血の易罹患性に対抗するために以前に治療されていない患者、
  - 気道に問題、特に感染に関連する肺の問題を有さない患者、
- から選択される個体を含む炎症性の疼痛に対して治療されている患者、  
から選択される、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項11】

請求項1から10のいずれか1項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで2回目の用量の投与を省略することにより1回目の初期用量後の用量を21から35日の間隔で、特に28日後に投与する、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項12】

請求項1から11のいずれか1項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで患者は中等度、中等度から重度又は重度の関節リウマチに罹患している上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項13】

請求項1から12のいずれか1項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで抗体は皮下投与のために製剤化される上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項14】

請求項1から13のいずれか1項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量、並びに2回目の用量、3回目の用量及び場合により約28日の間隔内に投与される更なる用量が10 mg ~ 50 mgの、又は25 mg ~ 100 mgの、又は50 mg ~ 300 mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項15】

請求項1から14のいずれか1項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントの1回目の初期用量、並びに2回目の用量、3回目の用量及び場合により約28日の間隔内に投与される更なる用量が20 mgの、又は80 mgの、又は150 mgの量を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項16】

請求項1から15のいずれか1項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該抗体が配列番号19、34、54又は55に示すアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号20から33、35から48、52又は53のいずれかに示すものよりなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項17】

請求項1から16のいずれか1項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類GM-CSFに特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメントであって、ここで当該中和抗体又はその機能的フラグメントはその軽鎖可変領域中に配列番号16に示すアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号17に示すアミノ酸配列を有するCDR2、及び配列番号18に示すアミノ酸配列を有するCDR3を含み、そしてその重鎖可変領域中に配列番号14に示すアミノ酸配列を含むCDR1領域、配列番号15に示すアミノ酸配列

を有する C D R 2 領域、及び配列番号 1 から 1 3 又は 5 6 に示すアミノ酸配列を有する C D R 3 を含む、上記中和抗体又はその機能的フラグメント。

【請求項 1 8】

配列番号 3 4 に示す軽鎖アミノ酸配列及び配列番号 3 5 に示す重鎖アミノ酸配列を含む請求項 1 から 1 7 のいずれか 1 項に記載の炎症性疾患の治療における使用のための霊長類 G M - C S F に特異的に結合する中和抗体又はその機能的フラグメント。