

【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】令和5年1月18日(2023.1.18)

【公開番号】特開2021-181439(P2021-181439A)

【公開日】令和3年11月25日(2021.11.25)

【年通号数】公開・登録公報2021-057

【出願番号】特願2021-109796(P2021-109796)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)	10
A 6 1 P 17/00(2006.01)	
A 6 1 P 17/10(2006.01)	
A 6 1 P 29/00(2006.01)	
A 6 1 P 43/00(2006.01)	
A 6 1 K 39/395(2006.01)	
C 1 2 N 15/13(2006.01)	
C 1 2 N 15/62(2006.01)	
C 0 7 K 16/28(2006.01)	
C 0 7 K 16/46(2006.01)	
C 0 7 K 19/00(2006.01)	
C 1 2 P 21/08(2006.01)	
C 1 2 N 15/63(2006.01)	
C 1 2 N 1/15(2006.01)	
C 1 2 N 1/19(2006.01)	
C 1 2 N 1/21(2006.01)	
C 1 2 N 5/10(2006.01)	

【F I】

A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 17/00	Z N A	
A 6 1 P 17/10		
A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 43/00 1 1 1		
A 6 1 K 39/395	U	
A 6 1 K 39/395	G	
C 1 2 N 15/13		
C 1 2 N 15/62	Z	
C 0 7 K 16/28		
C 0 7 K 16/46		
C 0 7 K 19/00		
C 1 2 P 21/08		
C 1 2 N 15/63	Z	
C 1 2 N 1/15		
C 1 2 N 1/19		
C 1 2 N 1/21		
C 1 2 N 5/10		

【手続補正書】

【提出日】令和5年1月10日(2023.1.10)

【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】**

抗 C D 4 0 抗体を含む、化膿性汗腺炎の治療に使用するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、皮下若しくは静脈内、又は皮下及び静脈内の組み合わせの投与経路で、かつ、約 1 5 0 m g ~ 約 6 0 0 m g の活性成分、例えば約 3 0 0 m g の活性成分である用量で、使用されるものである。

前記医薬組成物。

10

**【請求項 2】**

前記抗 C D 4 0 抗体は、抑制された A D C C 活性を有する抗 C D 4 0 抗体である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3】**

前記抗 C D 4 0 抗体は、

a . 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V H ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V L ドメインとを含む抗 C D 4 0 抗体、

b . 配列番号 1 、配列番号 2 及び配列番号 3 として記述される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメインと、配列番号 4 、配列番号 5 及び配列番号 6 として記述される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメインとを含む抗 C D 4 0 抗体、

c . 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V H ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V L ドメインと、配列番号 1 3 の F c 領域とを含む抗 C D 4 0 抗体、

d . 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V H ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V L ドメインと、配列番号 1 4 の F c 領域とを含む抗 C D 4 0 抗体、及び

e . 配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 1 0 の軽鎖アミノ酸配列又は配列番号 1 1 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 1 2 の軽鎖アミノ酸配列を含む抗 C D 4 0 抗体からなる群から選択される抗 C D 4 0 抗体である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

20

**【請求項 4】**

負荷投薬及び維持投薬を通して投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

**【請求項 5】**

負荷投薬は、第 1 の用量の皮下注射を介して投与され、且つ維持投薬は、第 2 の用量の皮下注射を介して投与される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6】**

第 1 の用量は、約 1 5 0 m g ~ 約 6 0 0 m g の活性成分、例えば約 6 0 0 m g の活性成分であり、且つ第 2 の用量は、約 1 5 0 m g ~ 約 6 0 0 m g の活性成分、例えば約 6 0 0 m g の活性成分である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

40

**【請求項 7】**

第 1 の用量は、6 0 0 m g の活性成分であり、且つ第 2 の用量は、6 0 0 m g の活性成分である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

**【請求項 8】**

前記負荷投薬は、少なくとも 2 回の皮下注射を含み、且つ前記維持投薬は、毎週 ( Q 1 W ) 、隔週 ( Q 2 W ) 又は毎月 ( Q 4 W ) の皮下注射からなる、請求項 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

前記負荷投薬の週 5 回の皮下注射の後に、前記維持投薬の隔週 ( Q 2 W ) の皮下注射がなされる、請求項 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

50

化膿性汗腺炎患者は、以下の基準：

- a ) 前記患者が中等症～重症のHSを有すること、
- b ) 前記患者が成人であること、
- c ) 前記患者が青年であること、
- d ) 前記CD40アンタゴニストでの治療前に患者が 3 のHS-PGAスコアを有すること、
- e ) 前記CD40アンタゴニストでの治療前に患者が少なくとも 3 つの炎症性病変を有すること、又は
- f ) 前記CD40アンタゴニストでの治療前に患者がHSの結果としての広範な瘢痕を有しないこと(<10 瘢孔)

10

の 1 つに従って選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 11】

治療の第 16 週までに、化膿性汗腺炎患者は、簡易 HISCR を達成する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

#### 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0355

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0355】

20

#### 参考文献

Andersen RK, Jemec GB (2017) Treatments for hidradenitis suppurativa. Clin. Dermatol. p. 218 - 224.

Bettoli V, Zauli S, Virgili A (2016) Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: can some factors influence the response to the treatment? G Ital Dermatol Venereol p. 216 - 8.

Blok JL, Li K, Brodmerkel C, et al (2016) Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. Br. J. Dermatol. p. 839 - 46.

Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, Wallace DJ, Ballow JE et al. A short course of B9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. Arthritis Rheum 2003; 48 (3) : 719 - 727.

30

Cordoba F, Wieczorek G, Audet M, Roth L, Schneider MA, Kunkler A et al. A novel, blocking, Fc silent anti-CD40 monoclonal antibody prolongs nonhuman primate renal allograft survival in the absence of B cell depletion. Am J Transplant 2015; 15 (11) : 2825 . Deckers IE, Kimball AB (2016) The Handicap of Hidradenitis Suppurativa. Dermatol Clin

40

50

n p . 1 7 - 2 2 .

Dessinioti C , Zisisimou C , Tzanetakou V , et al ( 2 0 1 6 ) Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1 - year follow - up . Clin . Exp . Dermatol . p . 8 5 2 - 8 5 7 .

Esmann S , Jemec GB ( 2 0 1 1 ) Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study . Acta Derm . Venereol . p . 3 2 8 - 3 2 .

Fimmel S , Zouboulis CC ( 2 0 1 0 ) Comorbidities of hidradenitis suppurativa ( acne inversa ) . Dermatoendocrinol p . 9 - 1 6 .

Garg A , Wertenteil S , Baltz R , et al ( 2 0 1 8 ) Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa among Children and Adolescents in the United States: A Gender - and Age - Adjusted Population Analysis . J . Invest . Dermatol .

Giuseppe P , Nicola P , Valentina C , et al ( 2 0 1 8 ) A Case of Moderate Hidradenitis Suppurativa and Psoriasis Treated with Secukinumab . Ann Dermatol p . 4 6 2 - 4 6 4 .

Hessam S , Scholl L , Sand M , et al ( 2 0 1 8 ) A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa . JAMA Dermatol p . 3 3 0 - 3 3 5 .

Ingram JR , Woo PN , Chua SL , et al ( 2 0 1 6 ) Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality . Br . J . Dermatol . p . 9 7 0 - 8 .

Janse IC , Deckers IE , van der Maten AD , et al ( 2 0 1 7 ) Sexual health and quality of life are impaired in hidradenitis suppurativa: a multicentre cross - sectional study . Br . J . Dermatol . p . 1 0 4 2 - 1 0 4 7 .

Jemec GB ( 2 0 1 2 ) Clinical practice . Hidradenitis suppurativa . N . Engl . J . Med . p . 1 5 8 - 6 4 .

Jemec GB , Kimball AB ( 2 0 1 5 ) Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem . J . Am . Acad . Dermatol . p . S 4 - 7 .

Jorgensen AR , Yao Y , Thomsen SF ( 2 0 1 8 ) Therapeutic Response to Secukinumab in a 36 - Year - Old Woman with Hidradenitis Suppurativa . Case Rep Dermatol Med p . 8 6 8 5 1 3 6 .

Kanni T , Zenker O , Habel M , et al ( 2 0 1 8 ) Complement activation in hidradenitis suppurativa: a new pathway of pathogenesis ? Br . J . Dermatol .

Kawabe T , Nakata T , Yoshida K , Tanaka T , Fujiiw

10

20

30

40

50

ara H, Suematsu S et al. The immune responses in CD40-deficient mice: impaired immunoglobulin class switching and germinal center formation. *Immunity* 1994; 1(3): 167-178.

Kelly G, Sweeney CM, Tobin AM, et al (2014) Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int. J. Dermatol.* p. 1186-96.

Kimball AB, Kerdell F, Adams D, et al (2012) Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann. Intern. Med.* p. 846-55. 10

Kimball AB, et al (2014) Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *British Journal of Dermatology* 171, p. 1434-1442. 20

Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al (2016) Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N. Engl. J. Med.* p. 422-34.

Lima AL, Karl I, Giner T, et al (2016) Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* p. 514-21. 30

Mager DE. Target-mediated drug disposition and dynamics. *Biochem Pharmacol* 2006; 72(1): 1-10.

Margesson and Danby (2014) Best Practices and Res. Clin. Ob. And Gyn 28: 1013-1027.

Matusiak et al (2017) Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol*; 76: 670-5. 40

Mehling et al (2001) Overexpression of CD40 Ligand in Murine Epidermis Results in Chronic Skin Inflammation and Systemic Autoimmunity. *J. Exp. Med.* Vol 194, Number 5, p. 615-628.

J. Musilova, A. Malaria, S. Kirthi, R. Hambley, R. Hughes, B. Kirby (2018) Patients with hidradenitis suppurativa have abnormalities in circulating B cell subsets (abstract <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.50>)

1 1 1 1 / e x d . 1 3 5 3 8 )

Ng CM, Stefanich E, Anand BS, Fielder PJ, Vickus L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of nondepleting anti-CD4 monoclonal antibody (TRX1) in healthy human volunteers. *Pharm Res* 2006; 23(1): 95-103.

Sartorius et al. (2009) *Br. J Dermatol.* 161: 831-839

Schuch A, Fischer T, Boehner A, et al (2018) Successful Treatment of Severe Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa with the Interleukin-17A Antibody Secukinumab. *Acta Derm Venereol.* p. 151-152.

Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S (2017) The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Inflamm. Res.* p. 931-945.

Sharon VR, Garcia MS, Bagheri S, et al (2012) Management of recalcitrant hidradenitis suppurativa with ustekinumab. *Acta Derm Venereol.* p. 320-1.

Th'ng KH, Garewal G, Kearney L, Rassool F, Melo JV, White H et al. Establishment and characterization of three new malignant lymphoid cell lines. *Int J Cancer* 1987; 39(1): 89-93.

Thorlacius L, Theut Riis P, Jemec GBE (2017) Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. *Br. J. Dermatol.*

Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, et al (2016) Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* p. 52-59.

Warncke M, Calzascia T, Coulot M, Balke N, Touil R, Kolbinger F et al. Different adaptations of IgG effector function in human and nonhuman primates and implications for therapeutic antibody treatment. *J Immunol* 2012; 188(9): 4405-4411.

Weber P, Seyed Jafari SM, Yawalkar N, et al (2017) Apremilast in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A case series of 9 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* p. 1189-1191.

Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al (2015) European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* p. 619-44.

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載の発明を列挙する。

10

20

30

40

50

[発明 1]

化膿性汗腺炎の治療に使用するための C D 4 0 アンタゴニスト。

[発明 2]

抗 C D 4 0 抗体である、発明 1 に記載の使用のための C D 4 0 アンタゴニスト。

[発明 3]

前記抗 C D 4 0 抗体は、抑制された A D C C 活性を有する抗 C D 4 0 抗体である、発明 1 に記載の使用のための C D 4 0 アンタゴニスト。

[発明 4]

a . 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V H ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V L ドメインとを含む抗 C D 4 0 抗体、

b . 配列番号 1 、配列番号 2 及び配列番号 3 として記述される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V H ドメインと、配列番号 4 、配列番号 5 及び配列番号 6 として記述される高頻度可変領域を含む免疫グロブリン V L ドメインとを含む抗 C D 4 0 抗体、

c . 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V H ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V L ドメインと、配列番号 1 3 の F c 領域とを含む抗 C D 4 0 抗体、

d . 配列番号 7 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V H ドメインと、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン V L ドメインと、配列番号 1 4 の F c 領域とを含む抗 C D 4 0 抗体、及び

e . サイレント F c I g G 1 領域を含む抗 C D 4 0 抗体

からなる群から選択される抗 C D 4 0 抗体である、発明 1 に記載の使用のための C D 4 0 アンタゴニスト。

[発明 5]

配列番号 9 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 1 0 の軽鎖アミノ酸配列又は配列番号 1 1 の重鎖アミノ酸配列及び配列番号 1 2 の軽鎖アミノ酸配列を含む、発明 3 に記載の使用のための抗体。

[発明 6]

投与経路は、皮下若しくは静脈内又は皮下若しくは静脈内の組み合わせである、発明 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の使用のための抗体。

[発明 7]

用量は、ヒト対象の 1 キログラムあたり約 3 m g ~ 約 3 0 m g の活性成分である、発明 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の使用のための抗体。

[発明 8]

用量は、ヒト対象の 1 キログラムあたり約 1 0 m g の活性成分である、発明 5 に記載の使用のための抗体化合物。

[発明 9]

用量は、約 1 5 0 m g ~ 約 6 0 0 m g の活性成分、例えば約 3 0 0 m g の活性成分である、発明 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の使用のための抗体。

[発明 1 0]

前記用量は、1 5 0 m g の活性成分、3 0 0 m g の活性成分又は 6 0 0 m g の活性成分である、発明 7 に記載の使用のための抗体化合物。

[発明 1 1]

負荷投薬及び維持投薬を通して投与される、発明 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の使用のための抗体。

[発明 1 2]

負荷投薬は、第 1 の用量の皮下注射を介して投与され、且つ維持投薬は、第 2 の用量の皮下注射を介して投与される、発明 9 に記載の使用のための抗体。

[発明 1 3]

第 1 の用量は、約 1 5 0 m g ~ 約 6 0 0 m g の活性成分、例えば約 3 0 0 m g の活性成分であり、且つ第 2 の用量は、約 1 5 0 m g ~ 約 6 0 0 m g の活性成分、例えば約 3 0 0

10

20

30

40

50

m g の活性成分である、発明 1 0 に記載の使用のための抗体。

[発明 1 4]

第 1 の用量は、150 m g 、300 m g 又は600 m g の活性成分であり、且つ第 2 の用量は、150 m g 、300 m g 又は600 m g の活性成分である、発明 1 0 又は 1 1 に記載の使用のための抗体。

[発明 1 5]

前記負荷投薬は、少なくとも 2 回の皮下注射を含み、且つ前記維持投薬は、毎週 ( Q 1 W ) 、隔週 ( Q 2 W ) 又は毎月 ( Q 4 W ) の皮下注射からなる、発明 1 0 ~ 1 2 のいずれか一つに記載の使用のための抗体。

[発明 1 6]

負荷投薬の少なくとも 2 回の皮下注射は、異なる用量である、発明 1 3 に記載の使用のための抗体。

[発明 1 7]

化膿性汗腺炎患者は、以下の基準 :

- a ) 前記患者が中等症 ~ 重症の H S を有すること、
- b ) 前記患者が成人であること、
- c ) 前記患者が青年であること、
- d ) 前記 C D 4 0 アンタゴニストでの治療前に患者が 3 の H S - P G A スコアを有すること、
- e ) 前記 C D 4 0 アンタゴニストでの治療前に患者が少なくとも 3 つの炎症性病変を有すること、又は
- f ) 前記 C D 4 0 アンタゴニストでの治療前に患者が H S の結果としての広範な瘢痕を有しないこと (< 1 0 瘢孔)

の 1 つに従って選択される、発明 1 ~ 1 4 のいずれか一つに記載の使用のための抗体。

[発明 1 8]

治療の第 1 6 週までに、化膿性汗腺炎患者は、以下 :

- a . 簡易 H i S C R 、
- b . H S 紅斑の減少、
- c . N R S 3 0 、
- d . D L Q I によって測定される場合の 6 の減少、及び / 又は
- e . D L Q I の向上

の少なくとも 1 つを達成する、発明 1 ~ 1 4 のいずれか一つに記載の使用のための抗体。

[発明 1 9]

治療の第 1 6 週までに、患者の少なくとも 4 0 % は、簡易 H i S C R を達成するか、又は前記患者の少なくとも 2 5 % は、N R S 3 0 反応を達成するか、又は前記患者の 1 5 % 未満は、H S 紅斑を経験する、発明 1 ~ 1 4 のいずれか一つに記載の使用のための抗体。

[発明 2 0]

患者は、前記 C D 4 0 アンタゴニストの第 1 の投与の早ければ 1 週後、以下 :

- a . V A S 又は N R S によって測定される場合の疼痛の迅速な減少、及び
  - b . 標準の C R P 測定を使用して測定される場合の C R P の迅速な減少
- の少なくとも 1 つを有する、発明 1 ~ 1 4 のいずれか一つに記載の使用のための抗体。

[発明 2 1]

患者は、治療の終了の 3 か月後、炎症性病変数、化膿性汗腺炎臨床反応 ( H i S C R ) 、数値評価スケール ( N R S ) 、改変 S a r t o r i u s H S スコア、化膿性汗腺炎 - 医師総合評価 ( H S - P G A ) 又は皮膚疾患の生活の質指標 ( D L Q I ) によって測定される場合の持続する反応を達成する、発明 1 ~ 1 4 のいずれか一つに記載の使用のための抗体。

[発明 2 2]

患者は、治療の終了の 3 か月後、簡易 H i S C R ( s H i S C R ) によって測定される場合の持続する反応を達成する、発明 1 ~ 1 4 のいずれか一つに記載の使用のための抗体

10

20

30

40

50

—  
〔発明23〕

治療有効量の、発明1～20のいずれか一つに記載の使用のための抗体と、1種以上の薬学的に許容し得る担体とを含む医薬組成物。

10

20

30

40

50