

【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)

20

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

30

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

40

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

50

【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、

20

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。

【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。

【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。

40

【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 1 0】

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瘻孔)

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HISC R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】

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 Vene reol 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, Balow JE et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. Arthritis Rheum 2003; 48(3): 719 - 727.

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 Cli

10

20

30

40

50

n p . 17 - 22 .

Dessinioti C , Zisimou C , Tzanetakou V , et al (2016) Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. Clin. Exp. Dermatol. p. 852 - 857 .

Esmann S , Jemec GB (2011) Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. Acta Derm. Venereol. p. 328 - 32 .

Fimmel S , Zouboulis CC (2010) Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). Dermatoendocrinol p. 9 - 16 .

Garg A , Wertenteil S , Baltz R , et al (2018) 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 (2018) A Case of Moderate Hidradenitis Suppurativa and Psoriasis Treated with Secukinumab. Ann Dermatol p. 462 - 464 .

Hessam S , Scholl L , Sand M , et al (2018) A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol p. 330 - 335 .

Ingram JR , Woo PN , Chua SL , et al (2016) Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. Br. J. Dermatol. p. 970 - 8 .

Janse IC , Deckers IE , van der Maten AD , et al (2017) Sexual health and quality of life are impaired in hidradenitis suppurativa: a multicentre cross-sectional study. Br. J. Dermatol. p. 1042 - 1047 .

Jemec GB (2012) Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. N. Engl. J. Med. p. 158 - 64 .

Jemec GB , Kimball AB (2015) Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. J. Am. Acad. Dermatol. p. S4 - 7 .

Jorgensen AR , Yao Y , Thomsen SF (2018) Therapeutic Response to Secukinumab in a 36-Year-Old Woman with Hidradenitis Suppurativa. Case Rep Dermatol Med p. 8685136 .

Kanni T , Zenker O , Habel M , et al (2018) Complement activation in hidradenitis suppurativa: a new pathway of pathogenesis? Br. J. Dermatol. .

Kawabe T , Naka T , Yoshida K , Tanaka T , Fujiw

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. Malara, S. Kirthi, R. Hambly, 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

1111/exd.13538)

Ng CM, Stefanich E, Anand BS, Fielder PJ, Vackus 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。

[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、1 5 0 m g、3 0 0 m g 又は 6 0 0 m g の活性成分であり、且つ第 2 の用量は、1 5 0 m g、3 0 0 m g 又は 6 0 0 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 瘻孔)

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 2 3]

治療有効量の、発明 1 ~ 2 0 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