

【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7年5月29日(2025.5.29)

【公開番号】特開2024-156984(P2024-156984A)

【公開日】令和6年11月6日(2024.11.6)

【年通号数】公開公報(特許)2024-207

【出願番号】特願2024-134758(P2024-134758)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395(2006.01)

10

A 6 1 P 21/04(2006.01)

C 07 K 16/28(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 N Z N A

A 6 1 P 21/04

A 6 1 K 39/395 N

C 07 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】令和7年5月21日(2025.5.21)

20

【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】

難治性全身型重症筋無力症の処置を必要とする患者において難治性全身型重症筋無力症を処置するための組成物であって、前記組成物は、配列番号14に従う重鎖アミノ酸配列及び配列番号11に従う軽鎖アミノ酸配列を含むエクリズマブ変異体を含み；

30

ここで、前記患者は、ニコチン性アセチルコリン受容体に結合する自己抗体(抗AChR)について陽性であり；そして

前記組成物は、前記患者に少なくとも26週間投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

前記組成物は、600mgと6000mgとの間の前記エクリズマブ変異体の用量で投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記患者は、26週の処置の後に、重症筋無力症日常生活動作(MG-ADL)スコアにおける、定量的重症筋無力症スコア(QMG)における、重症筋無力症コンポジット(MG C)スコアにおける、重症筋無力症生活の質(MG-QOL-15)スコアにより測定した生活の質における、Neuro-QOL疲労スコアにより測定した神経-疲労における、又はEQ-5D健康状態スコアにより測定した健康状態における、臨床的に有意な改善(減少)を経験する、請求項1に記載の組成物。

40

【請求項4】

前記患者が経験する前記臨床的に有意な改善は、26週の処置の後の、前記患者のMG-ADLスコアにおける少なくとも3ポイントの減少、前記患者のQMGスコアにおける少なくとも4ポイントの減少、前記患者のMG Cスコアにおける少なくとも6ポイントの減少、前記患者のMG-QOL-15スコアにおける少なくとも6ポイントの減少、又は前記患者のNeuro-QOLスコアにおける少なくとも8ポイントの減少である、請求項3に記載の組成物。

50

【請求項 5】

難治性全身型重症筋無力症の処置を必要とする患者において難治性全身型重症筋無力症を処置するための組成物であって、前記組成物は、配列番号 14 に従う重鎖アミノ酸配列及び配列番号 11 に従う軽鎖アミノ酸配列を含むエクリズマブ変異体を含み；

ここで、前記患者は、ニコチン性アセチルコリン受容体に結合する自己抗体（抗 AChR）について陽性であり；

前記組成物は、600mg と 6000mg との間の前記エクリズマブ変異体の用量で投与されることを特徴とし；

前記組成物は、前記患者に少なくとも 26 週間投与されることを特徴とし；そして

前記患者は、MG - ADL、QMG、MGC、MG - QOL、及び Neuro - QOL からなる群より選択される全身型重症筋無力症重症度の少なくとも 2 つの測定で臨床的に有意な改善（減少）を有する、組成物。

10

【請求項 6】

前記組成物は、皮下に、又は静脈内注入により投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記患者は、1 年又はそれ以上にわたる 2 つ又はそれ以上の IST を順番に又は組み合わせて用いた処置に失敗した、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 8】

前記患者は少なくとも 1 つの IST で失敗し、そして症状を制御するために慢性的な血漿交換又は IVIg を必要とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記患者は、少なくとも 26 週の処置の後に 1 つ又はそれ以上の IST の投与の減少を経験する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記患者は、少なくとも 26 週の処置の後に IST 投薬の減少を経験する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記患者は、少なくとも 26 週の処置の後に、1 つ又はそれ以上の IST 投薬の減少及び 1 つ又はそれ以上の IST の中止を経験する、請求項 1 に記載の組成物。

30

【請求項 12】

前記患者は、抗コリンエステラーゼ阻害剤治療及び免疫抑制剤治療（IST）を含む重症筋無力症の治療を受けている間に顕著な全身性脱力又は眼球徵候及び重症筋無力症の症状を示し、かつ臨床的安定を維持するために慢性的な血漿交換又は慢性的な IVIg を必要とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記患者は、抗コリンエステラーゼ阻害剤治療及び免疫抑制剤治療（IST）を含む重症筋無力症の治療を受けている間に顕著な全身性脱力又は眼球徵候及び重症筋無力症の症状を示し、かつ臨床的安定を維持するために慢性的な血漿交換又は慢性的な IVIg を必要とする、請求項 5 に記載の組成物。

40

【請求項 14】

前記エクリズマブ変異体は、ALXN1210 (BNJ441) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記エクリズマブ変異体は、ALXN1210 (BNJ441) である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記エクリズマブ変異体は、ALXN1210 (BNJ441) である、請求項 5 に記載の組成物。

【手続補正 2】

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0323

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0323】

引用文献：

以下の参考文献は、参照によりそれら全体として本明細書に加入される：

- (1) Conti - Fine et al.、「Myasthenia gravis: past, present, and future」, *J. Clin. Invest.* 116(11): 2843-54 (2006). 10
- (2) Howard J.F., 「Clinical Overview of MG」, Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. 2006.
- (3) Phillips, 「The epidemiology of myasthenia gravis」, *Semin. Neurol.* 24(1): 17-20 (2004).
- (4) Kim et al., 「Treatment of myasthenia gravis based on its immunopathogenesis」, *J. Clin. Neurol.* 7(4): 173-83 (2011).
- (5) Vincent et al., 「Myasthenia gravis」, *Adv. Neurol.* 88: 159-88 (2002). 20
- (6) Sahashi et al., 「Ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3) at the end-plate in experimental autoimmune myasthenia gravis」, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 37(2): 212-23 (1978).
- (7) Dalakas, 「Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases」, *JAMA* 291(19): 2367-75 (2004).
- (8) Engel et al., 「Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations」, *Mayo Clin. Proc.* 52(5): 267-80 (1977). 30
- (9) Nastuk et al., 「Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis」, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105: 177-84 (1960).
- (10) Peng et al., 「Role of C5 in the development of airway inflammation, airway hyperresponsiveness, and ongoing airway response」, *J. Clin. Invest.* 115(6): 1590-600 (2005). 40
- (11) Vakeva et al., 「Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy」, *Circulation* 97(22): 2259-67 (1998). 50

- (12) Wang et al.、「Complement inhibition with an anti-C5 monoclonal antibody prevents hyperacute rejection in a xenograft heart transplantation model」, *Transplantation* 68(11):1643-51 (1999).
- (13) Howard et al.、「A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis」, *Muscle Nerve* 48(1):76-84 (2013). 10
- (14) Muppidi et al.、「MG-ADL: still a relevant outcome measure」, *Muscle Nerve* 44(5):727-31 (2011).
- (15) Benatar et al.、「Recommendations for myasthenia gravis clinical trials」, *Muscle Nerve* 45(6):909-17 (2012).
- (16) Burns et al.、「The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis」, *Neurology* 74(18):1434-40 (2010). 20
- (17) Burns et al.、「The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis」, *Muscle Nerve* 43(1):14-8 (2011).
- (18) Cella D., Measuring Quality of Life in Neurological Disorders; Final Report of the Neuro-QOL Study September 2010. 2010.
- (19) Szende A. and Williams A., 「Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D」, (2004) <http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Books/Measuring_Self-Reported_Population_Health_-_An_International_Perspective_based_on_EQ-5D.pdf>. 30
- (20) Posner et al.、「The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults」, *Am. J. Psychiatry* 168(12):1266-77 (2011). 40
- (21) Nilsson et al.、「Columbia-Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide」, (2013) <<http://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/ScoringandDataAnalysisGuide-for-Clinical-Trials.pdf>>.

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される:

(項目1)

患者に治療有効量のエクリズマブを投与することを含む、それを必要とする患者において難治性全身型重症筋無力症を処置する方法であって;

ここで患者は、ニコチン性アセチルコリン受容体に結合する自己抗体（抗AChR）について陽性であり、かつ抗コリンエステラーゼ阻害剤治療及び免疫抑制剤治療（IST）を含む重症筋無力症の治療を受けていた間に顕著な全身性脱力又は眼球徴候及び重症筋無力症の症状を示し、かつ臨床的安定を維持するために慢性的な血漿交換又は慢性的なIVIgを必要とし；かつ

患者は少なくとも26週間エクリズマブを投与される、

上記方法。

(項目2)

1日目にエクリズマブの900mg導入量を投与すること、7、14、及び21日目にエクリズマブの900mg用量を投与すること、並びに28日目に第五導入用量としてエクリズマブ1200mgを投与することを含む導入期を含む段階的投薬スケジュールを使用してエクリズマブが投与され；そして

ここで患者はエクリズマブを少なくとも26週間投与される、項目1に記載の方法。

(項目3)

エクリズマブ処置の28日の導入期の後に、第五導入用量の14日後にエクリズマブ1200mgを投与すること、及びその後14±2日ごとにエクリズマブ1200mgを投与することを含む維持期が続く、項目2に記載の方法。

(項目4)

患者にプラスマフェレーシスを行うこと、及びプラスマフェレーシスの完了の4時間以内に患者に300mgと1200mgとの間の用量でエクリズマブを投与することをさらに含む、項目3に記載の方法。

(項目5)

患者にプラスマフェレーシスを行うこと、及びプラスマフェレーシスの完了の90分以内に患者に600mgと900mgとの間の用量でエクリズマブを投与することをさらに含む、項目3に記載の方法。

(項目6)

患者にプラスマフェレーシスを行うこと、及びプラスマフェレーシスの完了の1時間以内に患者に600mgの用量でエクリズマブを投与することをさらに含む、項目3に記載の方法。

(項目7)

患者は、26週の処置の後に、重症筋無力症日常生活動作（MG-ADL）スコアにおける臨床的に有意な改善（減少）を経験する、項目1に記載の方法。

(項目8)

患者が経験する臨床的に有意な改善は、26週の処置の後に患者のMG-ADLスコアにおける少なくとも3ポイントの減少である、項目7に記載の方法。

(項目9)

患者は、26週の処置の後に定量的重症筋無力症スコア（QMG）において臨床的に有意な改善（減少）を経験する、項目1に記載の方法。

(項目10)

患者が経験する臨床的に有意な改善は、26週の処置の後に患者のQMGスコアにおける少なくとも4ポイントの減少である、項目9に記載の方法。

(項目11)

患者は、26週の処置の後に重症筋無力症コンポジット（MGC）スコアにおいて臨床的に有意な改善（減少）を経験する、項目1に記載の方法。

(項目12)

患者が経験する臨床的に有意な改善は、26週の処置の後に患者のMGCスコアにおける少なくとも6ポイントの減少である、項目11に記載の方法。

(項目13)

患者は、26週の処置の後に重症筋無力症生活の質（MG-QOL-15）スコアにより測定した生活の質における臨床的に有意な改善（減少）を経験する、項目1に記載の方

10

20

30

40

50

法。

(項目14)

患者が経験する臨床的に有意な改善は、26週の処置の後に患者のM G - Q O L - 15スコアにおける少なくとも6ポイントの減少である、項目13に記載の方法。

(項目15)

患者は、26週の処置の後にNeuro-QOL疲労スコアにより測定して神経・疲労における臨床的に有意な改善（減少）を経験する、項目1に記載の方法。

(項目16)

患者が経験する臨床的に有意な改善は、26週の処置の後に患者のNeuro-QOLスコアにおける少なくとも8ポイントの減少である、項目15に記載の方法。

10

(項目17)

患者は、26週の処置の後にEQ-5D健康状態スコアにより測定して健康状態において臨床的に有意な改善（増加）を経験する、項目1に記載の方法。

(項目18)

エクリズマブを患者に投与することを含む、それを必要とする患者において難治性全身型重症筋無力症を処置する方法であって；

ここで患者は、ニコチン性アセチルコリン受容体に結合する自己抗体（抗AChR）について陽性であり、かつ抗コリンエステラーゼ阻害剤治療及び免疫抑制剤治療（IST）を含む重症筋無力症の治療を受けている間に顕著な全身性脱力又は眼球微候及び重症筋無力症の症状を示し、かつ臨床的安定を維持するために慢性的な血漿交換又は慢性的なIV Igを必要とし；

20

エクリズマブは、1日目にエクリズマブの900mg導入量を投与すること、7、14及び21日目にエクリズマブの900mg用量を投与すること、並びに28日目に第五導入用量としてエクリズマブ1200mgを投与することを含む導入期を含む段階的投薬スケジュールを使用して投与され；

患者は少なくとも26週間エクリズマブを投与され；

エクリズマブ処置の28日の導入期の後に、第五導入用量の14日後にエクリズマブ1200mgを投与すること、及びその後14±2日ごとにエクリズマブ1200mgを投与することを含む維持期が続き；そして

30

患者は、MG-ADL、QMG、MGC、MG-QOL、及びNeuro-QOLからなる群より選択される全身型重症筋無力症重症度の少なくとも2つの測定で臨床的に有意な改善（減少）を有する、
上記方法。

(項目19)

エクリズマブを患者に投与することを含む、それを必要とする患者において難治性全身型重症筋無力症を処置する方法であって；

ここで患者は、ニコチン性アセチルコリン受容体に結合する自己抗体（抗AChR）について陽性であり、かつ抗コリンエステラーゼ阻害剤治療及び免疫抑制剤治療（IST）を含む重症筋無力症の治療を受けている間に顕著な全身性脱力又は眼球微候及び重症筋無力症の症状を示し、かつ臨床的安定を維持するために慢性的な血漿交換又は慢性的なIV Igを必要とし；

40

1日目にエクリズマブの900mg導入量を投与すること、7、14、及び21日目にエクリズマブの900mg用量を投与すること、並びに28日目に第五導入用量としてエクリズマブ1200mgを投与することを含む導入期を含む段階的投薬スケジュールを使用してエクリズマブが投与され；

患者は少なくとも26週間エクリズマブを投与され；

エクリズマブ処置の28日の導入期の後に、第五導入用量の14日後にエクリズマブ1200mgを投与すること、及びその後14±2日ごとにエクリズマブ1200mgを投与することを含む維持期が続き；そして

50

患者は、全身型重症筋無力症重症度の5つの測定において臨床的に有意な改善（減少）

を有し、ここで全身型重症筋無力症重症度の5つの測定は、M G - A D L における少なくとも3ポイントの減少、Q M G の少なくとも4ポイントの減少、M G C における少なくとも6ポイントの減少、M G - Q O L における少なくとも6ポイントの減少、及びN e u r o - Q O L における少なくとも8ポイントの減少である。

上記方法。

(項目20)

患者は全身型重症筋無力症の5つの測定において臨床的に有意な改善（減少）を有し、ここで全身型重症筋無力症重症度の5つの測定は、M G - A D L における少なくとも4ポイントの減少、Q M G の少なくとも5ポイントの減少、M G C における少なくとも10ポイントの減少、M G - Q O L における少なくとも11ポイントの減少、及びN e u r o - Q O L における少なくとも16ポイントの減少である、項目19に記載の方法。

10

(項目21)

エクリズマブは静脈内注入により投与される、項目1に記載の方法。

(項目22)

エクリズマブは皮下投与される、項目1に記載の方法。

(項目23)

エクリズマブは、配列番号10に従う重鎖アミノ酸配列及び配列番号11に従う軽鎖アミノ酸配列を含む、項目1に記載の方法。

20

(項目24)

エクリズマブは、配列番号14に従う重鎖アミノ酸配列及び配列番号11に従う軽鎖アミノ酸配列を含むエクリズマブ変異体である、項目1に記載の方法。

(項目25)

患者は、1年又はそれ以上にわたる2つ又はそれ以上のI S T を順番に又は組み合わせて用いた処置に失敗した、項目1に記載の方法。

(項目26)

患者は少なくとも1つのI S T で失敗し、そして症状を制御するために慢性的な血漿交換又はI V I g を必要とする、項目1に記載の方法。

30

(項目27)

治療有効量のエクリズマブは患者の血清中50～100 μ g / mL の濃度で維持される、項目1に記載の方法。

(項目28)

患者は、少なくとも26週の処置の後に1つ又はそれ以上のI S T の投与の減少を経験する、項目1に記載の方法。

(項目29)

患者は、少なくとも26週の処置の後にI S T 投薬の減少を経験する、項目1に記載の方法。

(項目30)

患者は、少なくとも26週の処置の後に、1つ又はそれ以上のI S T 投薬の減少及び1つ又はそれ以上のI S T の中止を経験する、項目1に記載の方法。

40

50