

【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 3 年 10 月 21 日 (2021.10.21)

【公表番号】特表 2020-533353 (P2020-533353A)

【公表日】令和 2 年 11 月 19 日 (2020.11.19)

【年通号数】公開・登録公報 2020-047

【出願番号】特願 2020-514915 (P2020-514915)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 1/16

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 8 日 (2021.9.8)

【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】

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための、カナキヌマブを含む医薬組成物であって、前記対象に体重 1 k g 当たり 2 ～ 5 m g のカナキヌマブを投与することを含む方法において使用される、医薬組成物。

【請求項 2】

前記対象は、カナキヌマブの投与前に $> 80 \mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記対象は、カナキヌマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 80 \text{ g/日}$ 又は女性について $> 60 \text{ g/日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 の M a d d r e y 判別関数 (m D F) スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル (M E L D) スコアを有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記方法が、体重 1 k g 当たり約 2 ～ 5 m g のカナキヌマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の少なくとも 4 週間 (28 日) 後に判定される、正常上限 (U L N) の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T) を有することを条件とし、前記初回用量及び前記追加用量の投与は、少なくとも 4 週間 (28 日) 時間的に隔てられる、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に

記載の医薬組成物。

【請求項 6】

体重 1 k g 当たり 3 m g のカナキヌマブが前記対象に投与される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

カナキヌマブは、非経口的に、適宜、静脈内に投与される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

カナキヌマブは、10 ～ 200 m g / m l の濃度のカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、及びポリソルベート 80 を含む還元製剤において投与され、前記製剤の p H は、6 . 1 ～ 6 . 9 である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための、ゲボキズマブを含む医薬組成物であって、ゲボキズマブを投与することを含む方法において使用される、医薬組成物。

【請求項 10】

前記対象は、ゲボキズマブの投与前に $> 80 \mu\text{mol} / \text{L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記対象は、ゲボキズマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 80 \text{ g} / \text{日}$ 又は女性について $> 60 \text{ g} / \text{日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、請求項 9 又は 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記対象は、ゲボキズマブの投与前に ≥ 32 の M a d d r e y 判別関数 (m D F) スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル (M E L D) スコアを有する、請求項 9 ～ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記方法が、ゲボキズマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、ゲボキズマブの初回投与の少なくとも 4 週間 (28 日) 後に判定される、正常上限 (U L N) の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T) を有することを条件とし、前記初回用量及び前記追加用量の投与は、少なくとも 4 週間 (28 日) 時間的に隔てられる、請求項 9 ～ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

ゲボキズマブは、非経口的に投与される、請求項 9 ～ 13 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】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

副次的エンドポイント

- ・ベースラインから 28 日目までの肝臓組織学的検査でのアルコール性肝炎の個々要素 (多形核細胞浸潤、肝細胞の膨張、及び／又は脂肪症) の消散
- ・ベースラインから 28 日目までのアルコール性肝炎組織学的スコア (A H H S) の要素における変化 (A l t a m i r a n o e t a l (2 0 1 4) G a s t r o e n t e r o l o g y . , 1 4 6 (5) , 1 2 3 1 - 9 . e 1 - 6)
- ・ベースラインから 28 日目までの非アルコール性脂肪性肝疾患活性スコア (N A S) のスコアの要素における変化

- ・ベースライン～28日目の間の肝静脈圧勾配（HVPG）における変化
 - ・ベースラインから7、14、21、28、42、及び90日目までの血清CK18-M30/M65の変化
 - ・ベースラインから7、14、28、21、42、及び90日目までの血清ビリルビンにおける変化
 - ・ベースラインから7、14、21、28、42、及び90日目までのMELDスコアにおける変化
 - ・ベースラインから7、14、21、28、42、及び90日目までのGlasgowアルコール性肝炎スコア（GAHS）における変化
 - ・ベースラインから7、14、21、28、42、及び90日目までのmDFスコアにおける変化
 - ・7日目のLilleスコア
 - ・ベースライン時に全身性炎症反応症候群（SIRS）を有する患者における7、14、21、28、42、及び90日目のSIRSの消散
- SIRSは、Recommendations of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conferenceに従い、下記のうちの2つ以上の基準の存在が必要とされる：
- 体温 $<36^{\circ}\text{C}$ 又は $>38^{\circ}\text{C}$
 心拍数 >90 回/分
 呼吸数 >20 回/分又は静脈 $\text{pCO}_2 < 32\text{ mmHg}$
 白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ 若しくは $<4,000/\text{mm}^3$ 又は杆状核球 $>10\%$
- ・ベースライン時にSIRSを有していなかった患者における7、14、21、28、42、及び90日目のSIRSの発生
 - ・90日目の死亡率
 - ・90日間における感染症及び敗血症の発生
 - ・90日間における急性腎障害の発生
 - ・90日間における静脈瘤出血、腹水症、又は脳症の発生

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、前記対象に体重1kg当たり2～5mgのカナキヌマブを投与することを含む方法。

[2]

前記対象は、カナキヌマブの投与前に $>80\mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、上記[1]に記載の方法。

[3]

前記対象は、カナキヌマブの投与前の6週間以内に男性について $>80\text{g/日}$ 又は女性について $>60\text{g/日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、上記[1]又は[2]に記載の方法。

[4]

前記対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 のMaddrey判別関数（mDF）スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル（MELD）スコアを有する、上記[1]～[3]のいずれか一項に記載の方法。

[5]

体重1kg当たり約2～5mgのカナキヌマブの少なくとも1回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の少なくとも4週間（28日）後に判定される、正常上限（ULN）の2倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）を有することを条件とし、前記初回用量及び前記追加用量の投与は、少なくとも4週間（28日）時間的に隔てられる、上記[1]～[4]のいずれか一項に記載の

方法。

[6]

体重 1 k g 当たり 3 m g のカナキヌマブが投与される、上記 [1] ～ [5] のいずれか一項に記載の方法。

[7]

カナキヌマブは、非経口的に、適宜、静脈内に投与される、上記 [1] ～ [6] のいずれか一項に記載の方法。

[8]

カナキヌマブは、1 0 ～ 2 0 0 m g / m l の濃度のカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、及びポリソルベート 8 0 を含む還元製剤において投与され、前記製剤の p H は、6 . 1 ～ 6 . 9 である、上記 [7] に記載の方法。

[9]

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための方法であって、ゲボキズマブを投与することを含む方法。

[1 0]

前記対象は、ゲボキズマブの投与前に $> 8 0 \mu \text{mol} / \text{L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、上記 [9] に記載の方法。

[1 1]

前記対象は、ゲボキズマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 8 0 \text{ g} / \text{日}$ 又は女性について $> 6 0 \text{ g} / \text{日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、上記 [9] 又は [1 0] に記載の方法。

[1 2]

前記対象は、ゲボキズマブの投与前に $\geq 3 2$ の M a d d r e y 判別関数 (m D F) スコア及び $\leq 2 5$ の末期の肝臓疾患モデル (M E L D) スコアを有する、上記 [9] ～ [1 1] のいずれか一項に記載の方法。

[1 3]

ゲボキズマブの少なくとも 1 回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、ゲボキズマブの初回投与の少なくとも 4 週間 (2 8 日) 後に判定される、正常上限 (U L N) の 2 倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T) を有することを条件とし、前記初回用量及び前記追加用量の投与は、少なくとも 4 週間 (2 8 日) 時間的に隔てられる、上記 [9] ～ [1 2] のいずれか一項に記載の方法。

[1 4]

ゲボキズマブは、非経口的に投与される、上記 [9] ～ [1 3] のいずれか一項に記載の方法。

[1 5]

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のカナキヌマブの使用であって、前記対象に体重 1 k g 当たり 2 ～ 5 m g のカナキヌマブを投与することを含む使用。

[1 6]

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための医薬の製造のためのカナキヌマブの使用であって、前記対象に体重 1 k g 当たり 2 ～ 5 m g のカナキヌマブを投与することを含む使用。

[1 7]

前記対象は、カナキヌマブの投与前に $> 8 0 \mu \text{mol} / \text{L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、上記 [1 5] ～ [1 6] のいずれか一項に記載の使用。

[1 8]

前記対象は、カナキヌマブの投与前の 6 週間以内に男性について $> 8 0 \text{ g} / \text{日}$ 又は女性について $> 6 0 \text{ g} / \text{日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、上記 [1 5] ～ [1 7] のいずれか一項に記載の使用。

[1 9]

前記対象は、カナキヌマブの投与前に ≥ 32 のMaddrey判別関数(mDF)スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル(MELD)スコアを有する、上記[15]～[18]のいずれか一項に記載の使用。

[20]

体重1kg当たり約2～5mgのカナキヌマブの少なくとも1回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、カナキヌマブの初回投与の少なくとも4週間(28日)後に判定される、正常上限(ULN)の2倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ(ALT)を有することを条件とし、前記初回用量及び前記追加用量の投与は、少なくとも4週間(28日)時間的に隔てられる、上記[15]～[19]のいずれか一項に記載の使用。

[21]

体重1kg当たり3mgのカナキヌマブが、前記対象に投与される、上記[15]～[20]のいずれか一項に記載の使用。

[22]

カナキヌマブは、非経口的に、適宜、静脈内に投与される、上記[15]～[21]のいずれか一項に記載の使用。

[23]

カナキヌマブは、10～200mg/mlの濃度のカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、及びポリソルベート80を含む還元製剤において投与され、前記製剤のpHは、6.1～6.9である、上記[15]～[22]のいずれか一項に記載の使用。

[24]

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減する際のゲボキズマブの使用であって、ゲボキズマブを投与することを含む使用。

[25]

対象においてアルコール性肝炎の症状を治療する又は軽減するための医薬の製造のためのゲボキズマブの使用であって、前記対象にゲボキズマブを投与することを含む使用。

[26]

前記対象は、ゲボキズマブの投与前に $> 80 \mu\text{mol/L}$ の血清ビリルビンレベルを有する、上記[24]～[25]のいずれか一項に記載の使用。

[27]

前記対象は、ゲボキズマブの投与前の6週間以内に男性について $> 80 \text{g/日}$ 又は女性について $> 60 \text{g/日}$ のアルコール摂取によって特徴づけられるアルコール過剰の病歴を有する、上記[24]～[26]のいずれか一項に記載の使用。

[28]

前記対象は、ゲボキズマブの投与前に ≥ 32 のMaddrey判別関数(mDF)スコア及び ≤ 25 の末期の肝臓疾患モデル(MELD)スコアを有する、上記[24]～[27]のいずれか一項に記載の使用。

[29]

ゲボキズマブの少なくとも1回の追加用量を投与することを含み、ただし、前記患者は、ゲボキズマブの初回投与の少なくとも4週間(28日)後に判定される、正常上限(ULN)の2倍を超えるアスパラギン酸トランスアミナーゼ(ALT)を有することを条件とし、前記初回用量及び前記追加用量の投与は、少なくとも4週間(28日)時間的に隔てられる、上記[24]～[28]のいずれか一項に記載の使用。

[30]

ゲボキズマブは、非経口的に投与される、上記[24]～[29]のいずれか一項に記載の使用。