

【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3月30日(2017.3.30)

【公表番号】特表2016-511755(P2016-511755A)

【公表日】平成28年4月21日(2016.4.21)

【年通号数】公開・登録公報2016-024

【出願番号】特願2015-555829(P2015-555829)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/745	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/02	Z N A
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
C 0 7 K	14/745	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/444	
A 6 1 P	7/02	

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月22日(2017.2.22)

【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】

直接第Xa因子阻害剤で治療されている対象における出血を低減させるかまたは予防するための医薬組成物であって、

a) 配列番号1における235位に対応する位置のアミノ酸が、Thr、Leu、Phe、Asp、またはGlyで置換されている修飾、および

b) 配列番号1における236位に対応する位置のアミノ酸が、Leu、Ala、またはGlyで置換されている修飾

からなる群から選択される少なくとも1つの修飾を含有する第Xa因子変異体を含む、医薬組成物。

【請求項2】

リバーコキサバンまたはアピキサバンで治療されている対象における出血を低減させるかまたは予防するための医薬組成物であって、配列番号1における235位に対応する位置のアミノ酸がLeuまたはThrで置換されている第Xa因子変異体を含む、医薬組成物。

【請求項3】

出血が少なくとも約 5 % ~ 10 %、10 % ~ 15 %、15 % ~ 20 %、20 % ~ 25 %、25 % ~ 30 %、30 % ~ 35 %、35 % ~ 40 %、40 % ~ 45 %、45 % ~ 50 %、50 % ~ 55 %、55 % ~ 60 %、60 % ~ 65 %、65 % ~ 70 %、70 % ~ 75 %、75 % ~ 80 %、80 % ~ 85 %、85 % ~ 90 %、90 % ~ 95 %、または 95 % ~ 100 % 低減する、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

それを必要とする対象におけるリバーコキサバンまたはアピキサバンの存在下で生産されるトロンビンの量を増大させるための医薬組成物であって、配列番号 1 における 235 位に対応する位置のアミノ酸が L e u または T h r で置換されている第 X a 因子変異体を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

それを必要とする対象における直接第 X a 因子阻害剤の存在下で生産されるトロンビンの量を増大させるための医薬組成物であって、

a) 配列番号 1 における 235 位に対応する位置のアミノ酸が、T h r、L e u、P h e、A s p、または G l y で置換されている修飾、および

b) 配列番号 1 における 236 位に対応する位置のアミノ酸が、L e u、A l a、または G l y で置換されている修飾からなる群から選択される少なくとも 1 つの修飾を含有する第 X a 因子変異体を含む、医薬組成物。

【請求項 6】

生産されるトロンビンの量が、少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、100 %、1.5 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、10 倍、15 倍、20 倍、25 倍、30 倍、または 50 倍増大する、請求項 4 または 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

それを必要とする対象において直接第 X a 因子阻害剤の存在下で凝血時間を減少させるための医薬組成物であって、

a) 配列番号 1 における 235 位に対応する位置のアミノ酸が、T h r、L e u、P h e、A s p、または G l y で置換されている修飾、および

b) 配列番号 1 における 236 位に対応する位置のアミノ酸が、L e u、A l a、または G l y で置換されている修飾からなる群から選択される少なくとも 1 つの修飾を含有する第 X a 因子変異体を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

それを必要とする対象においてリバーコキサバンまたはアピキサバンの存在下で凝血時間を減少させるための医薬組成物であって、配列番号 1 における 235 位に対応する位置のアミノ酸が L e u または T h r で置換されている第 X a 因子変異体を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

凝血時間が少なくとも約 5 % ~ 10 %、10 % ~ 15 %、15 % ~ 20 %、20 % ~ 25 %、25 % ~ 30 %、30 % ~ 35 %、35 % ~ 40 %、40 % ~ 45 %、45 % ~ 50 %、50 % ~ 55 %、55 % ~ 60 %、60 % ~ 65 %、65 % ~ 70 %、70 % ~ 75 %、75 % ~ 80 %、80 % ~ 85 %、85 % ~ 90 %、90 % ~ 95 %、または 95 % ~ 100 % 低減する、請求項 7 または 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

凝血時間の低減がプロトロンビン時間 (P T) を用いて測定される、請求項 7 または 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記対象における前記 P T が、約 2.5 秒、2.4 秒、2.3 秒、2.2 秒、2.1 秒、2.0 秒、1.9 秒、1.8 秒、1.7 秒、1.6 秒、1.5 秒、1.4 秒、1.3 秒、1.2 秒、1.1 秒、または 1.0 秒である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記対象における国際標準化比(INR)が、約 4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、または 0.7 である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

PT が、FXa 変異体の投与の 15 分、20 分、30 分、40 分、45 分、50 分、60 分、75 分、または 90 分後に決定される、請求項 10、11、または 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

- a) 配列番号 1 における 235 位に対応する位置のアミノ酸が、Thr、Leu、Phe、Asp、または Gly で置換されている修飾、および
- b) 配列番号 1 における 236 位に対応する位置のアミノ酸が、Leu、Ala、または Gly で置換されている修飾

からなる群から選択される少なくとも 1 つの修飾を含有する第 Xa 因子変異体を含む医薬組成物であって、前記第 Xa 因子変異体が、直接第 Xa 因子阻害剤の血漿濃度の少なくとも 100 分の 1 の血漿濃度で直接第 Xa 因子阻害剤の影響を無効にする、医薬組成物。

【請求項 15】

配列番号 1 における 235 位に対応する位置のアミノ酸が Leu または Thr で置換されている第 Xa 因子変異体を含む医薬組成物であって、第 Xa 因子変異体が、リバーオキサバンまたはアピキサバンの血漿濃度の少なくとも 100 分の 1 の血漿濃度でリバーオキサバンまたはアピキサバンの影響を無効にする、医薬組成物。

【請求項 16】

急性大量出血を有する対象における FXa 阻害療法に起因する後天的な凝固障害の緊急の逆転を生じさせるための医薬組成物であって、

- a) 配列番号 1 における 235 位に対応する位置のアミノ酸が、Thr、Leu、Phe、Asp、または Gly で置換されている修飾、および
- b) 配列番号 1 における 236 位に対応する位置のアミノ酸が、Leu、Ala、または Gly で置換されている修飾

からなる群から選択される少なくとも 1 つの修飾を含有する第 Xa 因子変異体を含む、医薬組成物。

【請求項 17】

急性大量出血を有する対象における FXa 阻害療法に起因する後天的な凝固障害の緊急の逆転を生じさせるための医薬組成物であって、配列番号 1 における 235 位に対応する位置のアミノ酸が Leu または Thr で置換されている第 Xa 因子変異体を含む、医薬組成物。

【請求項 18】

後天的な凝固障害が、直接第 Xa 因子阻害剤であるリバーオキサバンまたはアピキサバンを用いることによる FXa 因子阻害療法に起因するものである、請求項 16 または 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

第 Xa 因子変異体が、0.0001 から 50 mg / kg、0.001 から 50 mg / kg、0.001 から 5 mg / kg、0.001 から 0.5 mg / kg、0.001 から 0.05 mg / kg、0.01 から 5 mg / kg、または 0.01 から 0.5 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

第 Xa 因子変異体が、0.0003 から 300 nM、0.003 から 300 nM、0.03 から 300 nM、0.003 から 300 nM、0.03 から 300 nM、0.03 から 30 nM の血清濃度に達するように投与される、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載

の医薬組成物。

【請求項 2 1】

第 X a 因子変異体が、直接第 X a 因子阻害剤の血漿濃度の少なくとも 10 分の 1、少なくとも 25 分の 1、少なくとも 50 分の 1、少なくとも 100 分の 1、少なくとも 250 分の 1、少なくとも 500 分の 1、少なくとも 1,000 分の 1、少なくとも 2,500 分の 1、少なくとも 5,000 分の 1、または少なくとも 10,000 分の 1 の血漿濃度で、直接第 X a 因子阻害剤の影響を無効にする、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

第 X a 因子変異体が、直接第 X a 因子阻害剤の血漿濃度に 0.1×10^{-4} から 100×10^{-4} の範囲にわたる変換係数をかけることによって計算される血漿濃度で、直接第 X a 因子阻害剤の効果を無効にするものである、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

第 X a 因子変異体が、直接第 X a 因子阻害剤の血漿濃度の少なくとも 100 分の 1 の血漿濃度で直接第 X a 因子阻害剤の影響を無効にする、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

第 X a 因子変異体が、計画的な外科手術の前、損傷の後、または直接第 X a 因子阻害剤の過剰投薬の後に投与される、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

第 X a 因子変異体が 2 回以上投与される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

少なくとも 1 つのさらなる凝固促進剤が投与される、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

凝固促進剤が、異なる第 X a 因子変異体、第 IX 因子、第 X I a 因子、第 X I I a 因子、第 V I I I 因子、第 V I I a 因子、F E I B A、およびプロトロンビン複合体濃縮物 (P C C) からなる群から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

直接 F X a 阻害剤の血漿濃度が治療量を超える量である、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

直接 F X a 阻害剤がリバーコキサバンであり、リバーコキサバンの血漿濃度が、少なくとも約 100 nM、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600 nM、700 nM、または 800 nM である、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 0】

直接 F X a 阻害剤がアピキサバンであり、アピキサバンの血漿濃度が、少なくとも約 50 nM、100 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、350 nM、または 400 nM である、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。