

【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 X a 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 2 3 5 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 2 3 6 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 2】

リバーロ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 2 3 5 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 3】

出血が少なくとも約 5 % ~ 1 0 %、1 0 % ~ 1 5 %、1 5 % ~ 2 0 %、2 0 % ~ 2 5 %、2 5 % ~ 3 0 %、3 0 % ~ 3 5 %、3 5 % ~ 4 0 %、4 0 % ~ 4 5 %、4 5 % ~ 5 0 %、5 0 % ~ 5 5 %、5 5 % ~ 6 0 %、6 0 % ~ 6 5 %、6 5 % ~ 7 0 %、7 0 % ~ 7 5 %、7 5 % ~ 8 0 %、8 0 % ~ 8 5 %、8 5 % ~ 9 0 %、9 0 % ~ 9 5 %、または 9 5 % ~ 1 0 0 % 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ロ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 2 3 5 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 2 3 5 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 2 3 6 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 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 %、1 . 5 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、1 0 倍、1 5 倍、2 0 倍、2 5 倍、3 0 倍、または 5 0 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 2 3 5 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 2 3 6 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ロ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 2 3 5 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 % ~ 1 0 %、1 0 % ~ 1 5 %、1 5 % ~ 2 0 %、2 0 % ~ 2 5 %、2 5 % ~ 3 0 %、3 0 % ~ 3 5 %、3 5 % ~ 4 0 %、4 0 % ~ 4 5 %、4 5 % ~ 5 0 %、5 0 % ~ 5 5 %、5 5 % ~ 6 0 %、6 0 % ~ 6 5 %、6 5 % ~ 7 0 %、7 0 % ~ 7 5 %、7 5 % ~ 8 0 %、8 0 % ~ 8 5 %、8 5 % ~ 9 0 %、9 0 % ~ 9 5 %、または 9 5 % ~ 1 0 0 % 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（I N R）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】**

P T が、F X a 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、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であって、前記第 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、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 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であって、第 X a 因子変異体が、リバーロ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ロ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 F X a 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、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 17】**

急性大量出血を有する対象における F X a 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 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 18】**

後天的な凝固障害が、直接第 X a 因子阻害剤であるリバーロキサバンまたはアピキサバンを用いることによる F X a 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 X a 因子変異体が、0 . 0001 から 50 m g / k g、0 . 001 から 50 m g / k g、0 . 001 から 5 m g / k g、0 . 001 から 0 . 5 m g / k g、0 . 001 から 0 . 05 m g / k g、0 . 01 から 5 m g / k g、または 0 . 01 から 0 . 5 m g / k g 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 X a 因子変異体が、0 . 0003 から 300 n M、0 . 003 から 300 n M、0 . 03 から 300 n M、0 . 003 から 30 n M、0 . 03 から 30 n M、または 0 . 3 から 3 n M 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  $0.1 \times 10^{-4}$  から  $100 \times 10^{-4}$  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 I X 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 阻害剤がリバーロキサバンであり、リバーロ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。