

【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30年5月17日(2018.5.17)

【公表番号】特表2017-513831(P2017-513831A)

【公表日】平成29年6月1日(2017.6.1)

【年通号数】公開・登録公報2017-020

【出願番号】特願2016-561735(P2016-561735)

【国際特許分類】

C 07 K	14/745	(2006.01)
A 61 K	38/36	(2006.01)
A 61 P	7/04	(2006.01)
A 61 K	47/50	(2017.01)
A 61 K	47/34	(2017.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
A 61 K	47/42	(2017.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)

【F I】

C 07 K	14/745	
A 61 K	37/46	
A 61 P	7/04	
A 61 K	47/48	
A 61 K	47/34	
A 61 K	37/02	
A 61 K	47/42	
C 07 K	19/00	Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月28日(2018.3.28)

【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】

対象における出血を予防する方法における使用のための、

a) F V I I a ポーション、および

b) 半減期増強部分(HLEM)

を含む半減期延長型第VIIa因子(FVIIa)タンパク質であって、該半減期延長型FVIIaタンパク質が少なくとも1日1回の投与間隔で、血液1mLあたり少なくとも約30IUのCmaxにつながる用量で対象に投薬され、該活性(IU)がStaclot(登録商標)アッセイを用いて決定される前記半減期延長型第VIIa因子(FVIIa)タンパク質。

【請求項2】

用量が、血液1mLあたり約30~160IU、または血液1mLあたり約35~130IU、または血液1mLあたり約40~105IU、または血液1mLあたり約46~92IU、または血液1mLあたり約30~70IU、または血液1mLあたり約36~56IU、または血液1mLあたり約41~51IU、または血液1mLあたり約70~110IU、または血液1mLあたり約80~105IU、または血液1mLあたり約8

2～102IU、または血液1mlあたり約87～97IU、のCmaxにつながる、請求項1に記載の使用のための半減期延長型FVIIaタンパク質。

【請求項3】

対象における出血を予防する方法における使用のための、

- a) FVIIaポーション、および
- b) 半減期増強部分(HLEM)

を含む半減期延長型FVIIaタンパク質であって、対象に投薬される前記半減期延長型FVIIaタンパク質のFVIIaポーションの用量が少なくとも1日1回の投与間隔で、約200～800μg/kgである前記半減期延長型FVIIaタンパク質。

【請求項4】

FVIIaポーションの用量が、約300～700μg/kgである、または約320～650μg/kgである、または約310～330μg/kgである、または約630～650μg/kgである、請求項3に記載の使用のための半減期延長型FVIIaタンパク質。

【請求項5】

対象における出血を予防する方法における使用のための、

- a) FVIIaポーション、および
- b) 半減期増強部分(HLEM)

を含む半減期延長型FVIIaタンパク質であって、対象に投薬される前記半減期延長型FVIIaタンパク質のFVIIaポーションの用量が少なくとも1日1回の投与間隔で、約1750～800IU/kgであり、該活性(IU)がStaclot(登録商標)アッセイを用いて決定される前記半減期延長型FVIIaタンパク質。

【請求項6】

FVIIaポーションの用量が、約1800～7000IU/kgである、または約2500～6500IU/kgである、または約3200～5800IU/kgである、または約2800～3200IU/kgである、または約5800～6200IU/kgである、請求項5に記載の使用のための半減期延長型FVIIaタンパク質。

【請求項7】

投与間隔が、約1から5日に1回、または約2から4日に1回、または約2から3日に1回、または約1日おきに1回、である、請求項1～6のいずれか1項に記載の使用のための半減期延長型FVIIaタンパク質。

【請求項8】

対象における出血エピソードを処置する方法(「オンデマンド処置」)における使用のための、

- a) FVIIaポーション、および
- b) 半減期増強部分(HLEM)

を含む半減期延長型FVIIaタンパク質であって、該半減期延長型FVIIaタンパク質が血液1mlあたり少なくとも約30IUのCmaxにつながる用量で対象に投薬され、該活性(IU)がStaclot(登録商標)アッセイを用いて決定される前記半減期延長型FVIIaタンパク質。

【請求項9】

対象における出血エピソードを処置する方法(「オンデマンド処置」)における使用のための、

- a) FVIIaポーション、および
- b) 半減期増強部分(HLEM)

を含む半減期延長型FVIIaタンパク質であって、対象に投薬される前記半減期延長型FVIIaタンパク質のFVIIaポーションの用量が約200～800μg/kgである前記半減期延長型FVIIaタンパク質。

【請求項10】

対象における出血エピソードを処置する方法(「オンデマンド処置」)における使用の

ための、

- a ) F V I I a ポーション、および
- b ) 半減期増強部分 ( H L E M )

を含む半減期延長型 F V I I a タンパク質であって、対象に投薬される前記半減期延長型 F V I I a タンパク質の F V I I a ポーションの用量が約 1 7 5 0 ~ 8 0 0 0 I U / k g であり、該活性 ( I U ) が S t a c l o t ( 登録商標 ) アッセイを用いて決定される前記半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 1 1】

第 1 の投薬が患者の 3 0 % における出血の終結につながる、請求項 8 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 1 2】

半減期延長型 F V I I a タンパク質の第 2 の投薬が約 5 ~ 1 0 時間、好ましくは約 6 ~ 8 時間の投与間隔で、第 1 の用量と等しい用量で対象に投薬される、請求項 8 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 1 3】

第 2 の投薬が患者の 6 0 % における出血の終結につながる、請求項 1 2 に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 1 4】

対象における出血エピソードが外傷の結果である、請求項 8 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 1 5】

少なくとも 2 0 % の輸血必要量 ( 赤血球 ( R B C ) および / または新鮮凍結血漿 ( F F P ) ) の減少が投薬後 2 4 時間以内に達成される、請求項 1 4 に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 1 6】

手術中または後に対象における出血エピソードを予防する方法における使用のための、

- a ) F V I I a ポーション、および
- b ) 半減期増強部分 ( H L E M )

を含む半減期延長型 F V I I a タンパク質であって、該半減期延長型 F V I I a タンパク質が血液 1 m l あたり少なくとも約 3 0 I U の C m a x につながる用量で手術前、中および / または後に対象に投薬され、該活性 ( I U ) が S t a c l o t ( 登録商標 ) アッセイを用いて決定される前記半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 1 7】

手術中または後に対象における出血エピソードを予防する方法における使用のための、

- a ) F V I I a ポーション、および
- b ) 半減期増強部分 ( H L E M )

を含む半減期延長型 F V I I a タンパク質であって、該半減期延長型 F V I I a タンパク質が手術前、中および / または後に対象に投薬され、対象に投薬される前記半減期延長型 F V I I a タンパク質の F V I I a ポーションの用量が約 2 0 0 ~ 8 0 0  $\mu$  g / k g である前記半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 1 8】

手術中または後に対象における出血エピソードを予防する方法における使用のための、

- a ) F V I I a ポーション、および
- b ) 半減期増強部分 ( H L E M )

を含む半減期延長型 F V I I a タンパク質であって、該半減期延長型 F V I I a タンパク質が手術前、中および / または後に対象に投薬され、対象に投薬される前記半減期延長型 F V I I a タンパク質の F V I I a ポーションの用量が約 1 7 5 0 ~ 8 0 0 0 I U / k g であり、該活性 ( I U ) が S t a c l o t ( 登録商標 ) アッセイを用いて決定される前記半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 1 9】

半減期延長型 F V I I a タンパク質が約 5 ~ 10 時間、好ましくは約 6 ~ 8 時間の投与間隔で、第 1 の用量と等しい用量で対象に再投薬される、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 20】

止血能が全投与間隔に関して少なくとも 1 % のトラフ値で維持される、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 21】

前記半減期延長型 F V I I a タンパク質の半減期が約 5 時間よりも大きい、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 22】

半減期増強部分 (H L E M) がポリアルキレングリコール部分、好ましくは P E G である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 23】

半減期増強部分 (H L E M) が半減期増強ポリペプチド (H L E P) である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 24】

半減期増強ポリペプチド (H L E P) が、カルボキシ末端ペプチド (C T P)、または F c R n 結合パートナー（例えば、アルブミンまたは抗原結合ドメイン（例えば、F c）を有さない免疫グロブリン）である、請求項 23 に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 25】

半減期増強ポリペプチド (H L E P) がアルブミンである、請求項 24 に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 26】

用量が、少なくとも約 500 μg / kg である、または約 500 ~ 2500 μg / kg である、または約 750 ~ 2000 μg / kg である、または約 1000 ~ 1500 μg / kg である、または約 1200 ~ 1500 μg / kg である、または約 740 ~ 760 μg / kg である、または約 1490 ~ 1510 μg / kg である、請求項 25 に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 27】

約 2 から 4 日に 1 回の投与間隔で対象における出血を予防する方法における使用のための、

- a ) F V I I a ポーション、および
- b ) 半減期増強ポリペプチド (H L E P)

を含む半減期延長型第 V I I a 因子 (F V I I a) タンパク質。

【請求項 28】

半減期増強ポリペプチド (H L E P) が、カルボキシ末端ペプチド (C T P)、または F c R n 結合パートナー（例えば、アルブミンまたは抗原結合ドメイン（例えば、F c）を有さない免疫グロブリン）である、請求項 27 に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 29】

投与間隔が約 2 から 3 日に 1 回、または約 1 日おきに 1 回である、請求項 27 または 28 に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 30】

半減期延長型 F V I I a タンパク質の配列が配列番号 1 に示された配列を有する、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

【請求項 31】

方法が予防的投与レジメンに関する、請求項 1 ~ 7 または 27 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の使用のための半減期延長型 F V I I a タンパク質。

**【請求項 3 2】**

対象がヒトであり、そしてヒトが血友病Aまたは血友病B、または後天性血友病に罹患しており、または対象が、FVIIIおよび/またはFIXに対する阻害抗体を有する、および/またはインヒビター保有先天性血友病(CHWI)を有する、請求項1～31のいずれか1項に記載の使用のための半減期延長型FVIIaタンパク質。

**【請求項 3 3】**

投与が静脈内投薬経由である、請求項1～32のいずれか1項に記載の使用のための半減期延長型FVIIaタンパク質。