(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-531679
(P2023-531679A)
(43)公表日　令和5年7月25日(2023.7.25)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K 31/713	*(2006.01)*	A61K	31/713	4C076
A61P 7/04	*(2006.01)*	A61P	7/04	4C084
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/02	4C086
A61K 48/00	*(2006.01)*	A61K	48/00	
A61K 9/08	*(2006.01)*	A61K	9/08	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全27頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-578970(P2022-578970)
(86)(22)出願日　令和3年6月22日(2021.6.22)
(85)翻訳文提出日　令和5年2月9日(2023.2.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/038445
(87)国際公開番号　WO2021/262695
(87)国際公開日　令和3年12月30日(2021.12.30)
(31)優先権主張番号　63/042,390
(32)優先日　令和2年6月22日(2020.6.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　500034653
ジェンザイム・コーポレーション
アメリカ合衆国０２１４１マサチューセッツ州ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０
(74)代理人　100127926
弁理士　結田 純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林 則幸
(72)発明者　バイソン・メイ
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８０７．ブリッジウォーター．コーポレートドライブ５５－メール・コード：５５エー－５２５．サノフィ
(72)発明者　ショーナ・アンデション
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　血友病を処置するための方法および組成物

(57)【要約】
本開示は、血友病Ａおよび血友病Ｂの患者のクオリティ・オブ・ライフおよび関節機能を改善するための新規な治療として、二本鎖オリゴヌクレオチド化合物の使用を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
血友病の患者の関節機能を改善する方法であって、必要とする血友病の患者にフィツシランを皮下投与することを含み、場合により、患者は、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢの患者である、方法。
【請求項２】
投与することは、歩行困難を低減するか、または可動性を増大する、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
血友病の患者の関節症状を改善する方法であって、必要とする血友病の患者にフィツシランを皮下投与することを含み、関節症状は、関節腫脹、痛みを伴う動作、および関節痛から選択され、場合により、患者は、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢの患者である、方法。
【請求項４】
血友病の患者の患者報告アウトカム（ＰＲＯ）を改善する方法であって、必要とする血友病の患者にフィツシランを皮下投与することを含み、場合により、患者は、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢの患者であり、場合により、ＰＲＯは、１つまたはそれ以上のクオリティ・オブ・ライフドメインにおいて改善される、方法。
【請求項５】
血友病の患者のクオリティ・オブ・ライフ（ＱｏＬ）を改善する方法であって、必要とする血友病の患者にフィツシランを皮下投与することを含み、ＱｏＬは、１つまたはそれ以上のＱｏＬドメインにおいて改善され、場合により、患者は、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢの患者である、方法。
【請求項６】
フィツシランは、１用量当たり４０～９０ｍｇで投与される、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
１つまたはそれ以上のＱｏＬドメインは、ＱｏＬ質問票のドメインであり、場合により、ＱｏＬ質問票は、成人のための血友病クオリティ・オブ・ライフ質問票（Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬ）である、請求項４または５に記載の方法。
【請求項８】
投与することは、質問票の総スコア、スポーツおよびレジャードメインスコア、ならびに身体的健康ドメインスコアの１つまたはそれ以上において、７またはそれ以上の単位（場合により、８もしくはそれ以上、９もしくはそれ以上、または１０もしくはそれ以上の単位）の低下によって示される臨床的に有意な改善をもたらす、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
患者は、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢの成人または１２歳もしくはそれ以上の思春期患者である、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
患者は、血友病Ａである、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
患者は、第ＶＩＩＩ因子またはバイパス剤（ＢＰＡ）で処置されていた、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
患者は、インヒビターを有しており、場合によりインヒビターのレベルは、ベセスダインヒビターアッセイによって決定される、０．６ＢＵ／ｍＬを超える、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
患者は、インヒビターを有していない、請求項１０または１１に記載の方法。
【請求項１４】

患者は、血友病Ｂを有している、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
患者は、第ＩＸ因子またはＢＰＡで処置されていた、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
患者は、インヒビターを有しており、場合によりインヒビターのレベルは、ベセスダインヒビターアッセイによって決定される、０．６ＢＵ／ｍＬを超える、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
患者は、インヒビターを有していない、請求項１４または１５に記載の方法。
【請求項１８】
ＢＰＡは、活性型プロトロンビン複合体製剤（ａＰＣＣ）および／または組換え活性型第ＶＩＩ因子（ｒＦＶＩＩａ）である、請求項１１～１３または１５～１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
患者に、１用量当たり５０ｍｇで複数用量のフィツシランを投与することを含む、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
患者に、１用量当たり８０ｍｇで複数用量のフィツシランを投与することを含む、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
フィツシランは、リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７）中５０～２００ｍｇ／ｍＬの濃度、場合により１００ｍｇ／ｍＬの濃度で提供される、請求項１～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
フィツシランは、４週間に１回または月１回、患者に投与される、請求項１～２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法において使用するためのフィツシラン。
【請求項２４】
請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法において使用するための製造品。
【請求項２５】
リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７）０．８ｍＬ中フィツシラン８０ｍｇを含む単回使用のバイアルである、使用のための請求項２４に記載の製造品。
【請求項２６】
リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７）０．８ｍＬ中フィツシラン８０ｍｇを含む単回使用の充填済みシリンジである、使用のための請求項２４に記載の製造品。
【請求項２７】
リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７）０．５ｍＬ中フィツシラン５０ｍｇを含む単回使用のバイアルである、使用のための請求項２４に記載の製造品。
【請求項２８】
リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７）０．５ｍＬ中フィツシラン５０ｍｇを含む単回使用の充填済みシリンジである、使用のための請求項２４に記載の製造品。
【請求項２９】
請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法における、血友病ＡまたはＢを処置するための薬剤の製造のための、フィツシランの使用。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２０年６月２２日出願の米国特許出願第６３／０４２，３９０号の優先権

を主張し、その開示は、参照によってその全体が本明細書に組み入れられる。

【０００２】

配列表

本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出されており、参照によってその全体が本明細書に組み入れられる配列表を含む。２０２１年６月２１日に作成された前記ＡＳＣＩＩコピーは、０２２５４８．ＷＯ０８０＿ＳＬ．ｔｘｔと命名され、７７４バイトのサイズである。

【背景技術】

【０００３】

正常止血の維持は、同時に生じる調節された一連の凝血促進および抗凝血過程に依存し、ここで、トロンビンが中心的役割を演じる。血友病ＡおよびＢは、身体の血液凝固制御不能によって特徴付けられる遺伝性出血障害である。血友病ＡおよびＢは、それぞれ第ＶＩＩＩ因子および第ＩＸ因子の欠乏によって引き起こされる。血友病ＡおよびＢにおける出血は、不十分なトロンビン生成から生じる（非特許文献１）。血友病を有する患者は、有効な治療がなければ再発性出血を経験し、それが慢性血友病性関節症および著しい疼痛に起因する大きな障害に至り、生命が脅かされる（非特許文献２）。

【０００４】

処置の進歩にも関わらず、全ての血友病集団には、満たされていない大きなニーズおよび管理上の課題が存在し続けている。第ＶＩＩＩ因子または第ＩＸ因子を用いる補充療法に基づく予防は、血友病管理の礎とみなされているが、著しい制限がある。例えば、予防のための因子補充の注射は負担が大きく、非実用的であり、週に複数回の静脈内注入が必要になることが多い（上記Ｐｅｙｖａｎｄｉ；非特許文献３；非特許文献４；非特許文献５；非特許文献６）。因子補充はまた、静脈アクセスの困難および感染症リスクによって制限される（非特許文献７；非特許文献８）。また、因子補充の送達の制限は、最初の症例で予防的処置が利用されないため、世界中で大きな割合の血友病集団を生む結果となっている（非特許文献９）。

【０００５】

加えて、因子補充製品を用いる処置は、阻害性同種抗体の発生をもたらし、その因子による処置を無効にする（非特許文献１０）。典型的に小児期に生じるこれらのインヒビターは、処置選択肢を制限し、血友病の予後を劇的に悪化させる。さらに、執拗なインヒビターを有する患者は、典型的に、インヒビター非保有患者と比較してクオリティ・オブ・ライフが低く、関節疾患が多く、外科手術リスクが高く、血友病関連出血合併症による死亡リスクが高いことを含めて死亡率が高い（上記Ｍｏｒｆｉｎｉ；非特許文献１１）。執拗なインヒビターを有する個体のための現在の処置戦略には、免疫寛容誘導（ＩＴＩ）、ならびにバイパス剤（ＢＰＡ）、例えば活性型プロトロンビン複合体製剤（ａＰＣＣ）および組換え活性型第ＶＩＩ因子（ｒＦＶＩＩａ）を用いる予防が含まれる（非特許文献１２；非特許文献１３；非特許文献１４；非特許文献１５；非特許文献１６）。

【０００６】

血友病を有する患者のために、再発性出血を防止し、全体的クオリティ・オブ・ライフを改善する治療および処置方法を開発するという、満たされていない差し迫った必要が残っている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００７】

【非特許文献１】Ｐｅｙｖａｎｄｉら、Ｌａｎｃｅｔ（２０１６年）３８８（１００４０）：１８７～９７頁

【非特許文献２】Ｐｉｐｅら、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｉａ（２００７年）１３ Ｓｕｐｐｌ ４：１～１６頁

【非特許文献３】Ｌｊｕｎｇ ａｎｄ Ａｎｄｅｒｓｓｏｎ、Ｂｒ Ｊ Ｈａｅｍａｔｏｌ．（２０１５年）１６９（６）：７７７～８６頁

【非特許文献４】Ｓｒｉｖａｓｔａｖａら、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｉａ（２０１３年）１９（１）：ｅ１～４７頁
【非特許文献５】Ｂａｕｅｒ，Ａｍ Ｊ Ｍａｎａｇ Ｃａｒｅ（２０１５年）２１（６ Ｓｕｐｐｌ）：Ｓ１１２～２２頁
【非特許文献６】Ｍａｎｎｕｃｃｉ ａｎｄ Ｆｒａｎｃｈｉｎｉ、Ｂｌｏｏｄ Ｔｒａｎｓｆｕｓ．（２０１３年）１１（Ｓｕｐｐｌ４）：ｓ７７～８１頁
【非特許文献７】Ｂａｌｋａｒａｎｓｉｎｇｈ ａｎｄ Ｙｏｕｎｇ、Ｔｈｅｒ Ａｄｖ Ｈｅｍａｔｏｌ．（２０１８年）９（２）：４９～６１頁
【非特許文献８】Ｖａｌｅｎｔｉｎｏら、Ｂｌｏｏｄ Ｒｅｖ．（２０１１年）２５（１）：１１～５頁
【非特許文献９】Ｈｅｍｏｐｈｉｌｉａ，Ｗ．Ｆ．Ｏ． Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｓａｆｅｔｙ ａｎｄ Ｓｕｐｐｌｙ．２０２０年
【非特許文献１０】Ｍｏｒｆｉｎｉら、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｉａ（２００７年）１３（５）：６０６～１２頁
【非特許文献１１】Ｏｌａｄａｐｏら、Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｊ Ｒａｒｅ Ｄｉｓ．（２０１８年）１３（１）：１９８頁
【非特許文献１２】Ｂｅｎｓｏｎら、Ｅｕｒ Ｊ Ｈａｅｍａｔｏｌ．（２０１２年）８８（５）：３７１～７９頁
【非特許文献１３】Ｃｏｌｌｉｎｓら、Ｂｒ Ｊ Ｈａｅｍａｔｏｌ．（２０１３年）１６０（２）：１５３～７０頁
【非特許文献１４】Ｋｅｍｐｔｏｎら、Ｂｌｏｏｄ（２０１４年）１２４（２３）：３３６５～７２頁
【非特許文献１５】Ａｓｔｅｒｍａｒｋら、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｉａ（２００７年）１３（１）：３８～４５頁
【非特許文献１６】Ｅｉｃｈｉｎｇｅｒら、Ｅｕｒ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．（２００９年）３９（８）：７０７～１３頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本開示は、血友病の患者を処置するための方法および組成物を提供する。一態様では、本開示は、必要とする血友病の患者（例えば、インヒビターを保有または非保有血友病ＡまたはＢの患者）の関節機能を改善する方法であって、患者にフィツシランを１用量当たり４０～９０ｍｇで（例えば、皮下）投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、処置は、歩行困難を低減するか、または可動性を増大する。

【０００９】

一態様では、本開示は、必要とする血友病の患者（例えば、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢの患者）の関節症状（例えば、関節腫脹、痛みを伴う動作、および関節痛）を改善する方法であって、患者にフィツシランを１用量当たり４０～９０ｍｇで（例えば、皮下）投与することを含む、方法を提供する。

【００１０】

一態様では、本開示は、必要とする血友病の患者（例えば、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢの患者）の患者報告アウトカム（ＰＲＯ）を改善する方法であって、患者にフィツシランを１用量当たり４０～９０ｍｇで（例えば、皮下）投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、ＰＲＯは、１つまたはそれ以上のクオリティ・オブ・ライフ（ＱｏＬ）ドメインにおいて改善される。

【００１１】

一態様では、本開示は、必要とする血友病の患者（例えば、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢの患者）のＱｏＬを改善する方法であって、必要とする患者にフィツシランを１用量当たり４０～９０ｍｇで（例えば、皮下）投与することを含み、ＱｏＬは、１つまたはそれ以上のＱｏＬドメインにおいて改善される、方法を提供する。

【００１２】
一部の実施形態では、１つまたはそれ以上のＱｏＬドメインは、ＱｏＬ質問票（例えば、成人のための血友病クオリティ・オブ・ライフ質問票（Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬ））のドメインである。さらなる実施形態では、処置された患者は、質問票のスコア（例えば、総スコア、スポーツおよびレジャードメインスコア、ならびに身体的健康ドメインスコア）の１つまたはそれ以上において、７またはそれ以上の単位（例えば、８もしくはそれ以上、９もしくはそれ以上、または１０もしくはそれ以上の単位）の低下によって示される臨床的に有意な改善を経験する。
【００１３】
一部の実施形態では、患者は、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢ（先天的な第ＶＩＩＩ因子または第ＩＸ因子の欠乏）の成人または１２歳もしくはそれ以上の思春期患者である。
【００１４】
一部の実施形態では、患者は、血友病Ａを有している。さらなる実施形態では、患者は、第ＶＩＩＩ因子補充またはバイパス剤（ＢＰＡ；例えば、ａＰＣＣまたはｒＦＶＩＩａ）で処置されていた。ある特定の実施形態では、患者は、インヒビターを有している（例えば、ベセスダインヒビターアッセイによって決定される、０．６ＢＵ／ｍＬを超えるインヒビターのレベルで）。他の実施形態では、患者は、インヒビターを有していない。
【００１５】
一部の実施形態では、患者は、血友病Ｂを有している。さらなる実施形態では、患者は、第ＩＸ因子補充またはＢＰＡ（例えば、ａＰＣＣまたはｒＦＶＩＩａ）で処置されていた。ある特定の実施形態では、患者は、インヒビターを有している（例えば、ベセスダインヒビターアッセイによって決定される、０．６ＢＵ／ｍＬを超えるインヒビターのレベルで）。他の実施形態では、患者は、インヒビターを有していない。
【００１６】
一部の実施形態では、患者は、１用量当たり５０ｍｇの複数用量のフィツシラン、または１用量当たり８０ｍｇの複数用量のフィツシランで処置される。一部の実施形態では、フィツシランは、４週間に１回または月１回、患者に投与される。一部の実施形態では、フィツシランは、リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７）中５０～２００ｍｇ／ｍＬ、場合により１００ｍｇ／ｍＬで提供される。
【００１７】
また本開示では、本発明の処置方法において使用するための製造品が提供される。一部の実施形態では、製造品は、リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７）０．８ｍＬ中フィツシラン８０ｍｇを含む単回使用のバイアルである。他の実施形態では、製造品は、リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７）０．８ｍＬ中フィツシラン８０ｍｇを含む単回使用の充填済みシリンジである。
【００１８】
本開示はまた、本発明の処置方法において血友病を処置するための薬剤の製造のための、フィツシランの使用、および本発明の処置方法において使用するためのフィツシランを提供する。
【００１９】
本発明の他の構成、目的、および利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかし、詳細な説明は、本発明の実施形態および態様を示すが、限定するものではなく単なる例として与えられていることを理解されたい。本発明の範囲内の様々な変更および修正は、詳細な説明から当業者に明らかになろう。
【図面の簡単な説明】
【００２０】
【図１－１】フィツシランの拡張構造式、化学式、および分子量を示す。
【図１－２】図１－１の続き。
【図２】本明細書に記載されるフィツシラン臨床研究の設計を示すフローチャートである

。
【図３】図３Ａおよび３Ｂは、用量群の参加者１人当たりの経時的なＤ－ダイマー（μｇ／ｍＬ）レベルを示す。Ａ：５０ｍｇ用量群。Ｂ：８０ｍｇ用量群。
【図４】図４Ａは、インヒビターを有しており、フィツシランを月１回受けている血友病ＡまたはＢの患者のベースラインに対するフィツシランの平均（±平均の標準誤差［ＳＥＭ］）アンチトロンビン（ＡＴ）活性を示すグラフである。ＭＤＩ：インヒビターを伴う複数回投薬。図４Ｂは、５０ｍｇおよび８０ｍｇ用量群の患者における、経時的な血漿トロンビン生成ピーク高さの平均（±ＳＥＭ）（ｎｍｏｌ／Ｌ）を示すグラフである。
【図５】インヒビター保有血友病ＡまたはＢの患者における、ＡＴ低下と関連するトロンビン生成の事後分析を示す。全ての患者について、各時点でＡＴレベルおよび対応するトロンビン生成測定値を記録した。全ての入手可能なトロンビン生成値は、ベースラインに対するＡＴ活性レベルと関連しており、ＡＴ低下の四分位数にビン分割した。ボックスの正中線は、中央値を示し、ボックスの上部および下部は、四分位間範囲を表す。最小値および最大値を、バーによって示す（外れ値を除く）。健康なボランティアのデータ（Ｐａｓｉら、Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．（２０１７年）３７７（９）：８１９～２８頁）を参照として使用した。
【発明を実施するための形態】
【００２１】
本開示は、インヒビター保有または非保有血友病、例えば血友病Ａ（先天的な第ＶＩＩＩ因子の欠乏）または血友病Ｂ（先天的な第ＩＸ因子の欠乏）の成人および思春期患者（≧１２歳）における出血エピソードを防止するかまたはその頻度を低減するための日常的な予防のためにフィツシランを使用する方法を特徴とする。これらの方法は、患者の関節腫脹および／または関節痛を低減し、関節機能を改善し、クオリティ・オブ・ライフを改善する。特定の実施形態では、本発明の方法は、身体的健康と関連するものなどの患者のクオリティ・オブ・ライフスコアを改善する。
【００２２】
インヒビター保有血友病ＡまたはＢの患者とは、患者が既に受けた因子（例えば、血友病Ａの患者については第ＶＩＩＩ因子または血友病Ｂの患者については第ＩＸ因子）に対して同種抗体を発生している患者を指す。インヒビター保有血友病ＡまたはＢの患者は、凝固因子補充治療に対して治療抵抗性になることがある。インヒビター非保有患者とは、このような同種抗体を有していない患者を指す。本発明の処置方法は、インヒビター保有または非保有血友病Ａの患者にとっても、インヒビター保有または非保有血友病Ｂの患者にとっても有益である。
【００２３】
Ｉ．フィツシラン医薬組成物
フィツシランの構造は、本明細書で提供される。フィツシランは、肝臓においてＡＴ３ｍＲＮＡを標的にし、それによってアンチトロンビンの合成を抑制する、トリアンテナ（tri-antennary）Ｎ－アセチル－ガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）リガンドに、共有結合により連結している、合成的に化学的に修飾された二本鎖低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）オリゴヌクレオチドである。例えば、上記Ｐａｓｉを参照されたい。アンチトロンビンは、ＳＥＲＰＩＮＣ１遺伝子によってコードされる。フィツシランの各鎖におけるヌクレオシドは、３’－５’ホスホジエステル連結を介して結合しており、したがって、オリゴヌクレオチドの糖－リン酸骨格を形成している。
【００２４】
センス鎖およびアンチセンス鎖は、それぞれ２１および２３ヌクレオチドを含む。センス鎖の３’末端は、ホスホジエステル連結を介してＧａｌＮＡｃを含む部分（Ｌ９６と呼ばれる）にコンジュゲートしている。センス鎖は、その５’末端に２個の連続的なホスホロチオエート連結を含んでいる。アンチセンス鎖は、３’末端に２個および５’末端に２個の、４個のホスホロチオエート連結を含んでいる。センス鎖の２１ヌクレオチドは、アンチセンス鎖の相補的２１ヌクレオチドとハイブリダイズし、したがって、２１ヌクレオチ

ド塩基対、およびアンチセンス鎖の３’末端の２塩基オーバーハングを形成する。米国特許第９，１２７，２７４号、米国特許出願第２０１７０１５９０５３号、および国際公開第２０１９／０１４１８７号も参照されたい。

【００２５】

フィツシランの２つのヌクレオチド鎖は、以下に示される：

センス鎖：５’Ｇｆ－ｐｓ－Ｇｍ－ｐｓ－Ｕｆ－Ｕｍ－Ａｆ－Ａｍ－Ｃｆ－Ａｍ－Ｃｆ－Ｃｆ－Ａｆ－Ｕｍ－Ｕｆ－Ｕｍ－Ａｆ－Ｃｍ－Ｕｆ－Ｕｍ－Ｃｆ－Ａｍ－Ａｆ－Ｌ９６３’（配列番号１）、および

アンチセンス鎖：５’Ｕｍ－ｐｓ－Ｕｆ－ｐｓ－Ｇｍ－Ａｆ－Ａｍ－Ｇｆ－Ｕｍ－Ａｆ－Ａｍ－Ａｆ－Ｕｍ－Ｇｍ－Ｇｍ－Ｕｆ－Ｇｍ－Ｕｆ－Ｕｍ－Ａｆ－Ａｍ－Ｃｆ－Ｃｍ－ｐｓ－Ａｍ－ｐｓ－Ｇｍ　３’（配列番号２）

［Ａｆ＝２’－フルオロアデノシン

Ｃｆ＝２’－フルオロシチジン

Ｇｆ＝２’－フルオログアノシン

Ｕｆ＝２’－フルオロウリジン

Ａｍ＝２’－Ｏ－メチルアデノシン

Ｃｍ＝２’－Ｏ－メチルシチジン

Ｇｍ＝２’－Ｏ－メチルグアノシン

Ｕｍ＝２’－Ｏ－メチルウリジン

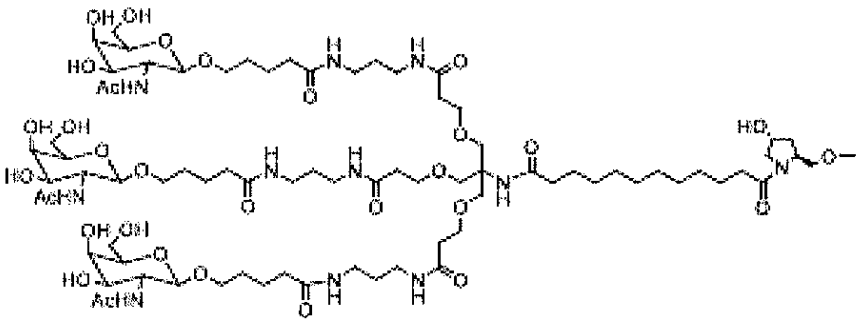
「－」（ハイフン）＝３’－５’ホスホジエステル連結ナトリウム塩

「－ｐｓ－」＝３’－５’ホスホロチオエート連結ナトリウム塩

【００２６】

Ｌ９６は、次式：

【化１】



(I)

を有する］。

【００２７】

フィツシランの拡張構造式、分子式、および分子量は、図１に示されている。

【００２８】

本発明の処置方法において使用するために、フィツシランは、フィツシランおよび薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物で提供される。ある特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ化合物は、ナトリウム塩の形態である。

【００２９】

一部の実施形態では、フィツシランは、５０～２００ｍｇ／ｍＬ（例えば、５０～１５０ｍｇ／ｍＬ、８０～１１０ｍｇ／ｍＬ、または９０～１１０ｍｇ／ｍＬ）の濃度の水溶液で提供される。本明細書で使用される場合、記載の範囲および値の中間の値も、本開示の一部であることが企図される。加えて、記載の値のいずれかの組合せを上限および／または下限として使用する値の範囲が包含されることが企図される。さらなる実施形態では、医薬組成物は、５０、７５、１００、１２５、１５０、または２００ｍｇ／ｍＬの濃度

のフィツシランを含む。

【００３０】

別段指定されない限り、本開示に記載されるフィツシラン重量は、フィツシラン遊離酸（活性部分）の重量である。例えば、１００ｍｇ／ｍＬのフィツシランは、１ｍＬ当たりフィツシラン遊離酸１００ｍｇ（活性物質であるフィツシランナトリウム１０６ｍｇに等価）を意味する。

【００３１】

一部の実施形態では、医薬組成物は、リン酸緩衝食塩水中にフィツシランを含む。溶液中のリン酸濃度は、１～１０ｍＭ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、または９ｍＭ）であり、ｐＨは６．０～８．０である。本明細書の医薬組成物は、ＥＤＴＡなどの保存剤を含む。代替として、医薬組成物は、保存剤を含まない。特定の実施形態では、フィツシラン医薬組成物は、保存剤を含まず、５ｍＭリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）溶液１ｍＬ当たりフィツシラン１００ｍｇを含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる。ＰＢＳ溶液は、塩化ナトリウム、第二リン酸ナトリウム（七水和物）、および第一リン酸ナトリウム（一水和物）から構成される。水酸化ナトリウム溶液および希釈リン酸を使用して、組成物のｐＨを７．０に調整する。

【００３２】

医薬組成物は、単回使用容器（例えば、バイアル、アンプル、シリンジ、または注射器）で提供され、各容器は、フィツシラン４０～１００ｍｇ（例えば、５０ｍｇまたは８０ｍｇ）を含む。フィツシランは、容器に入れられた固体形態で提供され、使用前に水溶液（例えば、ＰＢＳ）で再構成され、再構成された溶液は、５０～１５０ｍｇ／ｍＬ（例えば、１００ｍｇ／ｍＬ）のフィツシランを含む。一部の実施形態では、フィツシランは、ナトリウム型として、単回使用ガラスバイアルまたは単回使用の充填済みシリンジ（例えば、安全システムを備えたもの）に入れて提供される。さらなる実施形態では、各バイアルまたはシリンジは、５ｍＭリン酸緩衝生理食塩水溶液（ｐＨ７．０）０．８ｍＬ中フィツシラン８０ｍｇを含み、溶液は、皮下注射を介して患者に投与される。溶液は、２～３０℃（例えば、２～８℃）で保存される。

【００３３】

特定の実施形態では、皮下注射のためのフィツシラン組成物は、０．６４ｍＭ　NaH_2PO_4、４．３６ｍＭ　Na_2HPO_4、および８４ｍＭ　ＮａＣｌを有する、ｐＨ７．０の５ｍＭリン酸緩衝生理食塩水中にフィツシランを含む。ある特定の実施形態では、皮下注射のためのフィツシラン溶液の組成は、以下の表１に示される：

【００３４】

【表１】

表1

構成成分	組成物			
	パーセンテージ [%]	1ml当たり [mg]	1単位当たり (2mL バイアル) [mg]	1単位当たり (1mL シリンジ) [mg]
フィツシラン(活性部分) [フィツシランナトリウムに等価]	10	100 [106]	80 [84.8]	80 [84.8]
塩化ナトリウム	0.49	4.909	3.927	3.927
第二リン酸ナトリウム (七水和物)	0.12	1.169	0.935	0.935
第一リン酸ナトリウム (一水和物)	<0.01	0.0885	0.0708	0.0708
濃リン酸	-	pH7.0までの q.s.	pH7.0までの q.s.	pH7.0までの q.s.
水酸化ナトリウム	-	pH7.0までの q.s.	pH7.0までの q.s.	pH7.0までの q.s.
注射用水	100までの q.s.	1mLまでの q.s.	0.8mLまでの q.s.	0.8mLまでの q.s.

q.s.: 適量

【００３５】

ＩＩ．フィツシランの治療上の使用

フィツシランは、アンチトロンビン（ＡＴ）の肝臓での産生を抑制する。ＡＴは、抗凝固剤としてのその役割において、トロンビン産生を直接標的にすることによって、または複合体を形成していないＦＸａを不活化し、それによってトロンビン産生を低減することによって、止血を調節する（Ｑｕｉｎｓｅｙら、Ｉｎｔ Ｊ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．（２００４年）３６（３）：３８６～９頁）。フィツシランは、止血障害を有する患者を処置するために使用される。

【００３６】

例えば、フィツシランは、出血エピソードを防止するか、またはその頻度を低減するための日常的な予防のために、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢの患者を処置するために使用される。特定の実施形態では、フィツシランは、インヒビター保有または非保有血友病ＡまたはＢ（先天的な第ＶＩＩＩ因子または第ＩＸ因子の欠乏）の成人および思春期患者（≧１２歳）を処置するために使用される。

【００３７】

本発明の方法は、治療有効量のフィツシランを、必要とする血友病の患者（例えば、血友病Ａまたは血友病Ｂの患者）に投与することを含む。「治療有効量」は、所望の臨床的エンドポイントを達成するように患者を助けるフィツシランの量を指す。所望の臨床的エンドポイントは、例えば、年間出血率（ＡＢＲ）（例えば、１０％超、２０％超、３０％超、４０％超、５０％超、６０％超、７０％超、８０％超、９０％超、または１００％）の低下である。所望の臨床的エンドポイントは、患者のアンチトロンビンレベルの、正常レベル（例えば、約６４～２１０ｎＭ）への低下である。

【００３８】

所望の臨床的エンドポイントはまた、以下にさらに記載される通り、改善された患者報告アウトカム（ＰＲＯ）である。一部の実施形態では、治療有効性は、血友病に特異的な妥当な信頼できるＰＲＯ計器、例えば、成人のための血友病クオリティ・オブ・ライフ質

問票（「Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬ」；ｖｏｎ Ｍａｃｋｅｎｓｅｎら、Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ（２００５年）９０（ｓ２）：１１５～６頁、Ａｂｓｔｒａｃｔ ０２９０；Ｗｙｒｗｉｃｈら、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｉａ（２０１５年）２１（５）：５７８～８４頁）に基づいて患者によって評価される、疾患の重症度の低下によって測定される。例えば、適切なスケールを使用して測定された、疾患の重症度の低下をもたらす任意のプラスの変化は、本明細書に記載される医薬組成物を使用する適切な処置を表す。

【００３９】

血友病は、その関連症状、機能的制限および処置の負担により、患者の健康に関するクオリティ・オブ・ライフ（ＨＲＱｏＬ）に直接影響を及ぼす。ＨＲＱｏＬの改善は、血友病の疾患管理の非常に重要な態様である。本発明の方法は、十分に設計された詳細な質問票によって決定される通り、患者のＨＲＱｏＬを改善する。例えば、成人患者（１７歳以上、例えば、１８歳以上）のＨＲＱｏＬは、血友病－ＱｏＬ、血友病ウェルビーイング指数、ＨＡＥＭＯ－ＱｏＬ－Ａ、Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬ、およびＥｕｒｏＱｏｌ ５－Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎｓ（ＥＱ－５Ｄ）の質問票によって測定される（ＥｕｒｏＱｏｌ Ｇｒｏｕｐ、Ｈｅａｌｔｈ Ｐｏｌｉｃｙ（１９９０年）１６（３）：１９９～２０８頁）。思春期患者（１２歳以上～１７歳まで）のＨＲＱｏＬは、例えば、ティーンエイジャーのための血友病クオリティ・オブ・ライフ質問票（Ｈａｅｍｏ－ＱｏＬ）によって測定される。例えば、Ｂｕｌｌｉｎｇｅｒら、Ｖａｌｕｅ ｉｎ Ｈｅａｌｔｈ．（２００９年）１２（５）：８０８～２０頁；およびＲｅｍｏｒ，Ｉｎｔ Ｊ Ｂｅｈａｖ Ｍｅｄ．（２０１３年）２０（４）：６０９～１７頁を参照されたい。

【００４０】

一部の実施形態では、本発明の処置は、ＱｏＬドメイン（例えば、血友病に特異的なＱｏＬドメイン）の１つまたはそれ以上における患者のクオリティ・オブ・ライフを改善する。これらのＱｏＬドメインには、例えば、身体的健康、感情、自己観（View of Self）、スポーツおよびレジャー、仕事および学校、血友病への対処、処置、将来、家族計画、ならびに／またはパートナーシップおよびセクシュアリティに関するドメインが含まれる。これらのドメインの改善は、患者報告アウトカム（ＰＲＯ）によって評価され、質問票によって支援される。例えば、これらのドメインの改善は、患者によって主治医に報告され、および／またはＱｏＬ質問票によってスコア化される。

【００４１】

特定の実施形態では、成人患者のＨＲＱｏＬは、Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬのスコアによって測定される。例えば、ｖｏｎ Ｍａｃｋｅｎｓｅｎら、Ｖａｌｕｅ ｉｎ Ｈｅａｌｔｈ．（２００５年）８（６）：Ａ１２７頁；ｖｏｎ Ｍａｃｋｅｎｓｅｎら、Ｊ Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ ａｎｄ Ｈａｅｍｏｓｔａｓｉｓ．（２００５年）３（Ｓｕｐ１）：Ｐ０８１３；ｖｏｎ Ｍａｃｋｅｎｓｅｎ ａｎｄ Ｇｒｉｎｇｅｒｉ、「Ｑｕａｌｉｔｙ ｏｆ Ｌｉｆｅ ｉｎ Ｈｅｍｏｐｈｉｌｉａ」Ｉｎ：Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｂｕｒｄｅｎｓ ａｎｄ Ｑｕａｌｉｔｙ ｏｆ Ｌｉｆｅ Ｍｅａｓｕｒｅｓ．Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ：Ｓｐｒｉｎｇｅｒ；２００９年、１９１０～１頁；およびＢｕｌｌｉｎｇｅｒら、Ｖａｌｕｅ ｉｎ Ｈｅａｌｔｈ．（２００９年）１２（５）：８０８～２０頁；上記Ｗｙｒｗｉｃｈを参照されたい。Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬ質問票は、身体的健康（５項目）、感情（４項目）、自己観（５項目）、スポーツおよびレジャー（５項目）、仕事および学校（４項目）、血友病への対処（３項目）、処置（８項目）、将来（５項目）、家族計画（４項目）、ならびにパートナーシップおよびセクシュアリティ（３項目）を含めた、１０のドメインに関与する４６項目を含む。

【００４２】

全てのＨａｅｍ－Ａ－ＱｏＬ項目は、５ポイントの頻度スケール（１＝一度もない、２＝まれにある、３＝時々ある、４＝しばしばある、および５＝常にある）に基づいて測定される。その質問票が参加者に適用されない場合には、「スポーツおよびレジャー」、「仕事および学校」ならびに「家族計画」のドメインについては、「適用不可能」の応答選択肢も利用可能である。また「総スコア」を使用して、Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬ質問票の全

ての１０のドメインの平均が表される。Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬドメインスコアおよび総スコアを、０～１００のスケールに変換する（スコアが高いほど機能障害が大きいことを表す）。対応するベースラインスコア（処置前のスコアが評価される）に対するスコアの低下は、患者のクオリティ・オブ・ライフの改善を示す。質問票は、処置前、および１つまたはそれ以上（例えば、２つもしくはそれ以上、３つもしくはそれ以上、４つもしくはそれ以上、５もしくはそれ以上、または６もしくはそれ以上）の用量のフィツシラン（例えば、４週間に１回または月１回、８０ｍｇで皮下投与される）を用いる処置後に行われる。例えば、質問票は、フィツシラン処置の開始後８、１２、１６、２０、２４、２５、２６、または２７週目に行われる。

【００４３】

本発明のフィツシラン治療は、Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬドメイン（例えば、身体的健康、感情、自己観、スポーツおよびレジャー、仕事および学校、血友病への対処、処置、将来、家族計画、ならびに／またはパートナーシップおよびセクシュアリティ）の少なくとも１つのスコアをベースラインから改善し、および／またはＨａｅｍ－Ａ－ＱｏＬ総スコアをベースラインから改善する。特に、本発明の方法は、Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬの身体的健康スコアおよび／または総スコアによって決定される通り、患者により報告された血友病関連症状（例えば、痛みを伴う腫脹および関節痛）および身体機能（例えば、動作に伴う疼痛および遠方への歩行困難）の改善（例えば、軽減および消失）を含めて、血友病の患者のクオリティ・オブ・ライフを改善する。クオリティ・オブ・ライフの臨床的に有意な改善には、例えば、総スコアの約７ポイントもしくはそれ以上の低下、スポーツおよびレジャードメインスコアの約１０ポイントもしくはそれ以上の低下、ならびに／または身体的健康ドメインスコアの約１０ポイントもしくはそれ以上の低下が含まれる。上記Ｗｙｒｗｉｃｈを参照されたい。一部の実施形態では、Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬの１０のドメインスコアの１つまたはそれ以上（例えば、身体的健康ドメインスコアまたは総スコア）が、１またはそれ以上の単位（例えば、２もしくはそれ以上、３もしくはそれ以上、４もしくはそれ以上、５もしくはそれ以上、６もしくはそれ以上、７もしくはそれ以上、８もしくはそれ以上、９もしくはそれ以上、１０もしくはそれ以上、１１もしくはそれ以上、１２もしくはそれ以上、１３もしくはそれ以上、１４もしくはそれ以上、１５もしくはそれ以上、１６もしくはそれ以上、１７もしくはそれ以上、１８もしくはそれ以上、１９もしくはそれ以上、または２０もしくはそれ以上の単位）低下する。

【００４４】

ＩＩＩ．フィツシラン医薬組成物の投与

フィツシラン医薬組成物は、限定されるものではないが、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮下、経皮、または肝門脈投与を含めた当技術分野で公知の任意の手段によって投与される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、例えば、１用量当たり２５～１００ｍｇ（例えば、２５～９５ｍｇ、４０～９０ｍｇ、５０～１００ｍｇ、５０～９０ｍｇ、５０～８５ｍｇ、または５０～８０ｍｇ）の用量強度で皮下注射によって投与される。特定の実施形態では、フィツシランは、前述の通り１用量当たりＰＢＳ溶液中５０ｍｇまたは８０ｍｇ（活性部分の重量）で皮下投与される。

【００４５】

複数のフィツシラン用量は、１、２、３、４、５、６、７もしくは８週間、または１、２もしくは３カ月間の間隔で、対象に投与される。特定の実施形態では、固定用量のフィツシラン（例えば、５０または８０ｍｇの皮下注射）が、血友病の患者（例えば、１２歳以上であり、インヒビターが発生しているまたは発生していない血友病Ａまたは血友病Ｂの患者）に、４週間に１回または月１回投与される。

【００４６】

一部の実施形態では、本発明の医薬組成物は、出血障害を処置するために現在用いられているものなどの他の医薬品および／または他の治療方法と共に投与される。例えば、ある特定の実施形態では、フィツシランは、血友病Ａおよび／またはＢを処置するのに有用な第２の薬剤と組み合わせて投与される。このような第２の薬剤の例は、新鮮凍結血漿（

ＦＦＰ）；ｒＦＶＩＩａ；ａＰＣＣ；組換え型または血漿由来のＦＶＩＩＩまたはＦＩＸ；ウイルス不活化ｖＷＦ含有ＦＶＩＩＩ濃縮製剤；多用量のＦＶＩＩＩまたはＦＩＸを、ステロイドまたは静注用免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）およびシクロホスファミドと共に含む減感作治療；免疫抑制およびＦＶＩＩＩまたはＦＩＸ注入と併用されるプラスマフェレーシス（抗線維素溶解治療を伴うまたは伴わない）；免疫抑制治療（例えば、シクロホスファミド、プレドニゾン、および／または抗ＣＤ２０）を伴うまたは伴わない免疫寛容誘導療法（ＩＴＩ）；デスモプレシン酢酸塩（ＤＤＡＶＰ）；抗線維素溶解薬、例えばアミノカプロン酸およびトラネキサム酸；抗血友病剤；コルチコステロイド；免疫抑制剤；ならびにエストロゲンである。フィツシラン組成物ならびに追加の治療剤および／または処置は、同時におよび／もしくは同じ組合せで、例えば非経口投与され、または追加の治療剤が、別個の組成物の一部としてもしくは別個の時間に、および／もしくは当技術分野で公知であるかもしくは本明細書に記載される別の方法によって投与される。

【００４７】

本明細書において別段定義されない限り、本開示に関連する科学用語および技術用語は、当業者に一般に理解される意味を有するものとする。例示的な方法および材料を以下に記載するが、本明細書に記載されるものに類似のまたは等価な方法および材料も、本開示の実施または試験において使用される。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が優先する。一般に、本明細書に記載される血液学、医学、医薬品化学および製薬化学、ならびに細胞生物学に関連する命名法およびそれらの技術は、当技術分野で周知の、一般に使用されているものである。酵素反応および精製技術は、一般に当技術分野において達成されるかまたは本明細書に記載される通り、製造者の仕様書に従って実施される。さらに、文脈によって別段必要とされない限り、単数を表す用語は、複数を含むものとし、複数を表す用語は、単数を含むものとする。本明細書および実施形態を通して、「有する（ｈａｖｅ）」および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語、または「有する（ｈａｓ）」、「有している（ｈａｖｉｎｇ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」もしくは「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変形は、記述された整数または整数の群を包含することを暗示するが、任意の他の整数または整数の群を除外しないことを理解されよう。本明細書で言及される全ての刊行物および他の参考文献は、それらの全体が参照によって組み入れられる。本明細書ではいくつかの文献が引用されているが、この引用は、これらの文献のいずれかが、当技術分野の一般共通知識の一部を形成することを承認するものではない。本明細書で使用される場合、目的の１つまたはそれ以上の値に適用される「およそ」または「約」という用語は、記述された参照値に類似の値を指す。ある特定の実施形態では、その用語は、別段記述されない限りまたは別段文脈から明らかでない限り、記述された参照値のいずれかの方向（超または未満）の１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、またはそれ未満に入る範囲の値を指す。

【００４８】

本発明がより良好に理解されるように、以下の実施例を記載する。これらの実施例は、単に例示する目的のものであり、本発明の範囲をいかなる方式でも限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例１】

【００４９】

臨床研究設計および集団

この実施例では、フィツシラン治療に関する臨床研究の設計および患者集団を記載する。研究では、インヒビター保有血友病ＡまたはＢの成人１７人が、５０ｍｇ（ｎ＝６）または８０ｍｇ（ｎ＝１１）の月１回の皮下固定用量のフィツシランを３回受けた（図２）。参加者を、１１２日間まで（または非盲検延長研究に移行した参加者については８４日間まで）、またはＡＴレベルがベースライン値の≧８０％に戻るまで、いずれかの期間で長い方にわたって追跡調査した。ｒＦＶＩＩａまたはａＰＣＣ治療を用いる研究中、出血エピソードを管理した。全ての参加者が、研究を完了した。

【００５０】

適格対象は、インヒビターを有している（ベセスダインヒビターアッセイ＞０．６ＢＵ／ｍＬ）、中等度または重症の血友病Ａまたは血友病Ｂ（ＦＶＩＩＩまたはＦＩＸ≦５％）を有する１８～６５歳（両端を含む）の男性であった。参加者は、要求に応じた処置を受けていたか、または既に予防治療を受けていた。

【００５１】

重要除外基準には、静脈血栓塞栓症の病歴、既知の栓友病性（thrombophilic）障害の共在、スクリーニング時のＤ－ダイマー＞３．０×正常値上限（ＵＬＮ）、スクリーニング時のＡＴ活性＜６０％、肝機能不全、ＣＤ４数＜２００細胞／μＬを伴うＨＩＶ陽性、または推定糸球体濾過率≦４５ｍＬ／分／１．７３ｍ^2（腎疾患の処方食の改変を使用）（Ｌｅｖｅｙら、Ａｎｎ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．（２００６年）１４５（４）：２４７～５４頁）が含まれていた。

【００５２】

統計分析は、主に記述的であり、ＳＡＳソフトウェア、バージョン９．２またはそれ以降のものを使用して実施した。連続変数については記述統計で表し、カテゴリーおよび順序変数については頻度およびパーセンテージで表した。パーセンテージは、非欠損値の数に基づいていた。各期間のＡＢＲを、その期間における出血回数をその期間の日数で除し、それに３６５．２５を乗じたものとして計算した。

【００５３】

研究集団のベースラインにおける人口統計学的および臨床的特徴を、表２に示す。ＳＥＭは、平均の標準誤差を指す。

【００５４】

【表２】

表 2

特徴	50 mg (N = 6)	80 mg (N = 11)	処置を受けた全員 (N=17)
平均(SEM)年齢, 歳	32.3 (2.9)	35.8 (3.6)	34.6 (2.5)
平均(SEM)体重, kg	72.9 (7.0)	74.7 (5.0)	74.0 (4.0)
血友病型, n			
A	5	10	15
B	1	1	2
ベースライン疾患重症度, n (%)			
重症(<1%の因子活性)	6 (100)	11 (100)	17 (100)
診断からの平均(SEM)時間, 年	26.2 (4.8)	35.4 (3.7)	32.1 (3.0)
平均 ABR 歴(SEM)	35.7 (11.6)	32.0 (5.2)	33.3 (5.1)

【００５５】

研究の全ての参加者が、重症血友病（＜１％の因子レベル）を有していた。各用量群の１人の参加者は、血友病Ｂを有しており、残りの参加者は、血友病Ａを有していた。年齢、体重、および１年間の出血エピソードの回数は、両方の用量群でほぼ同じであった。研究では１１人／１７人の患者でＣ型肝炎の病歴が報告されたが、リバビリン、インターフェロンまたは他の抗ウイルス治療を用いる処置を受けていた対象は登録されなかった。加えて、病歴ごとの臨床的に有意な肝硬変またはスクリーニング時のアラニン／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ／ＡＳＴ）＞３×ＵＬＮを含めた著しい肝疾患を

有していた対象は、除外された。

【実施例２】

【００５６】

フィツシラン処置の安全性

前述の研究の目的は、インヒビター保有血友病ＡまたはＢの参加者におけるフィツシランの安全性を評価することであった。安全性解析集団には、少なくとも１用量のフィツシランを受けた全ての参加者が含まれていた。安全性アセスメントには、有害事象（ＡＥ）モニタリング、臨床検査アセスメント（例えば、血液学、生化学（肝機能試験を含む）、凝固測定［活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）／プロトロンビン時間（ＰＴ）、国際標準化比、血小板数、Ｄ－ダイマー、フィブリノゲン］、および抗薬物抗体形成［検証されたヒト酵素結合免疫吸着法を使用する］）、バイタルサイン、ならびに１２誘導心電図が含まれていた。ＡＥおよび重篤ＡＥ（ＳＡＥ）を、研究を通してアセスメントし、Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｆｏｒ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ（ＭｅｄＤＲＡ（登録商標）、バージョン１６．０）に従ってコード化した。ＡＥを、それらの重症度（軽度、中等度、または重症）および記録された試験薬物または前投薬との因果関係に基づいて段階分けした。

【００５７】

研究中、フィツシラン処置の中断も、血栓症事象も、フィツシランに関係すると考えられるＳＡＥもなかった。薬物誘発性の抗薬物抗体形成の症例もなかった。１７人（１００％）の参加者によってＡＥが報告されたが、全ての症例において最高重症度は軽度または中等度であった。以下の表３により、少なくとも単一用量のフィツシランを受けた全ての患者のＡＥを報告する。表３に報告された任意の薬物関連ＡＥは、試験薬物におそらくまたは間違いなく関係していると考えられるＡＥを指す。表３の最も一般的な薬物関連ＡＥは、研究期間中に少なくとも２人の参加者で報告された。

【００５８】

【表３】

表 3

n (%)	50 mg (N=6)	80 mg (N=11)	処置を受けた全員 (N = 17)
任意の AE	6	11	17 (100)
任意の薬物関連 AE	5	7	12 (71)
重篤な AE	0	1	1
重篤な薬物関連 AE	0	0	0
中断に至った AE	0	0	0
最も一般的な薬物関連 AE			
注射部位の紅斑	3	5	8 (47)
アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇	1	2	3 (18)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇	1	2	3
フィブリン D-ダイマー上昇	1	1	2 (12)
注射部位の疼痛	2	0	2 (12)

【００５９】

最も一般的な試験薬物関連ＡＥ（≧２人の患者で生じている）は、注射部位の紅斑（ｎ＝８；４７％）、ＡＬＴ／ＡＳＴ上昇、肝酵素上昇（アルカリホスファターゼ、ビリルビン）、またはトランスアミナーゼ上昇（ｎ＝５；２９％）、フィブリンＤ－ダイマー上昇（ｎ＝２；１２％）および注射部位の疼痛（ｎ＝２；１２％）であった。注射部位反応は

、全て軽度であり、一過性であり、医療介入は必要なかった。ＡＬＴ上昇は、一般に軽度であり、一過性であった（４人の対象でピークＡＬＴが≦３×ＵＬＮ、１人の対象でＡＬＴが５×ＵＬＮ）。関連する２×ＵＬＮ超のビリルビン上昇（基準範囲３．４～２０．５μｍｏｌ／Ｌ）も、Ｈｙの法則基準（薬物が、より大きい集団に与えられた場合に重症の薬物誘発性肝損傷を引き起こす潜在的可能性を有しているかどうかの予測値と考えられる）を満たす重症の薬物誘発性肝機能障害もなかった（Ｋａｔａｒｅｙら、Ｃｌｉｎ Ｍｅｄ（Ｌｏｎｄ．）（２０１６年）１６（Ｓｕｐｐｌ ６）：ｓ１０４～９頁）。

【００６０】

３人の参加者は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）感染の病歴を有していた。ＨＣＶの病歴を有していた参加者（８０ｍｇ）において、４２日目にＡＬＴ上昇＞３×ＵＬＮ（５×ＵＬＮ；２５４．９Ｕ／Ｌ）の１症例が生じ、研究者によって中等度の強度であると報告された；フィツシラン投薬を継続すると、その後のＡＬＴ上昇は、９８日目までに＜３×ＵＬＮに低下し、研究終了時には消散した。ＡＬＴ上昇（＜３×ＵＬＮ）の残り４症例は、研究終了時には消散したか（ｎ＝１）または消散中であった（ｎ＝３）。全体的に見て、フィツシランに関係すると考えられる肝酵素の上昇は、全て無症状性であり、研究者によって軽度または中等度としてアセスメントされ、フィツシラン投薬の停止または中止の必要はなかった。

【００６１】

参加者の大部分は、凝固パラメータ（例えば、ＰＴ、ａＰＴＴ、Ｄ－ダイマー、およびフィブリノゲン）のベースラインからのいかなる移動も示さなかった。研究者によって臨床的に有意として報告されたＰＴまたはａＰＴＴの変化はなかった。３人の参加者においてＤ－ダイマーの上昇がＡＥとして報告され、そのうち２人はおそらく関連性があり、１人は関連性が低いと報告された。Ｄ－ダイマーの全ての上昇は、研究者によって強度が軽度であると考えられ、一過性であった。

【００６２】

１人の参加者（５０ｍｇ）が、おそらくは処置に関係すると考えられる、強度が軽度であるＤ－ダイマー上昇を経験したが（２９日目の４１２μｇ／Ｌから４２日目の１３４９μｇ／Ｌ；基準範囲：０～１３０μｇ／Ｌ）、研究終了時には消散した（５２６μｇ／Ｌ）。その参加者は、フィツシランを受ける前にＤ－ダイマーが上昇しており（２３１μｇ／Ｌ）、事象は、中等度の胃炎および軽度のＡＬＴ上昇（＜３×ＵＬＮ）と関連していた。

【００６３】

別の参加者（８０ｍｇ）は、おそらくは処置と関係すると判断された、Ｄ－ダイマー上昇を経験したが（４２日目に２４８０μｇ／Ｌ；基準範囲：０～５９０μｇ／Ｌ）、強度が軽度であった。その参加者は、ＨＣＶの病歴を有しており、Ｄ－ダイマー上昇はＡＬＴの軽度の上昇（＜３×ＵＬＮ）と関連していた。その患者は、非盲検延長研究に登録され、月１回の固定用量のフィツシランを受け続けたが、ＡＥとして報告されるＤ－ダイマー上昇のさらなるエピソードはなかった（図３Ａおよび３Ｂ）。

【００６４】

Ｄ－ダイマーが上昇した（４２日目に２０９０μｇ／Ｌ；基準範囲：０～５９０μｇ／Ｌ）最後の参加者（８０ｍｇ）は、フィツシラン処置と関係する可能性が低いと判断され、強度が軽度であった。その参加者は、ＨＣＶの病歴を有しており、フィツシランを受ける前にＤ－ダイマーが上昇していた（６９０μｇ／Ｌ）。事象は、軽度肝酵素上昇の重篤ではないＡＥと関連していたが（処置と関係すると考えられた）、投薬を継続し、ＡＥは研究終了時までには消散した（４５０μｇ／Ｌ）。Ｄ－ダイマー上昇と、出血の処置、肝酵素異常または投与したフィツシラン用量との間の関連は観察されなかった。

【００６５】

研究では、合計４つのＳＡＥが参加者によって報告された。１人の参加者（１８％）は、肺炎および過誤腫の２種のＳＡＥを報告し、１人は十二指腸潰瘍出血を有しており、１人は筋肉内出血を有していた。それらのＳＡＥのいずれも、試験薬物と関係するとは考え

られず、全てのＳＡＥが消散した。

【実施例３】

【００６６】

フィツシラン治療の薬物動態および薬力学

実施例１に記載される研究の別の目的は、フィツシランの薬物動態（ＰＫ）を特徴付け、ＡＴ活性およびトロンビン産生に対するフィツシランの薬力学的（ＰＤ）効果をアセスメントすることであった。ＰＫ／ＰＤ集団には、少なくとも１用量のフィツシランを受けており、評価できる少なくとも１つの血漿試料を有していた全ての参加者が含まれていた。

【００６７】

ＰＫ／ＰＤ分析をアセスメントするために、血漿ＡＴタンパク質レベルおよびトロンビン生成を、活性ベースの発色アッセイ（自動化凝固計器でのＩＮＮＯＶＡＮＣＥ（登録商標）アンチトロンビンアッセイ；Ｓｉｅｍｅｎｓ　ＢＣＳｘｐ；定量化下限（ＬＬＯＱ）３．１３ｎｇ／ｍＬ）および較正した自動化トロンボグラムアッセイ（Ｔｈｒｏｍｂｏｓｃｏｐｅ　ＢＶ、Ｍａａｓｔｒｉｃｔ）によって決定し；親和性蛍光発生基質を使用して、組織因子により誘発されたトロンビン生成のリアルタイム分析を測定した。蛍光をＴｈｅｒｍｏ　Ｆｌｕｏｒｏｓｋａｎで読み取り、それぞれピーク高さとして報告した。ＡＴ活性を、世界保健機関（ＷＨＯ）参照血漿標準のＡＴ活性（５％ＡＴ活性のＬＬＯＱ）に対して較正した機能的に活性なＡＴの定量化について検証された比色アッセイを使用して、ヒト血漿で測定した。フィツシランＰＫパラメータを、ノンコンパートメント分析およびＰｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎソフトウェアを使用して血漿濃度－時間データから計算した。

【００６８】

１．薬物動態

５０ｍｇおよび８０ｍｇの単一用量のフィツシランの投与後、薬物の平均ピーク血漿レベル（C_{max}）は、それぞれ０日目に８５．４および１４２．９ｎｇ／ｍＬであり、５６日目（月１回の投薬を３回受けた後）に９６．５および１５７．１ｎｇ／ｍＬであった。両方の用量群において、C_{max}は、両方のアセスメント日（０および５６日目）について、投薬のおよそ４時間後に達成された（T_{max}）。血漿中フィツシランレベルは、急速に低下し；平均排出半減期は３．４～５．２時間の範囲であり、これは、既に観察された結果に類似していた（上記Ｐａｓｉ）。フィツシランＰＫパラメータは、インヒビター保有または非保有血友病の患者において類似していた。

【００６９】

インヒビター保有血友病の患者における、０日目（初回の月１回のＳＣ投薬後）および５６日目（月１回のＳＣ投薬を３回受けた後）のフィツシランの血漿ＰＫパラメータを、以下の表４に提供する。表４のAUC_{inf}は、無限大に外挿された曲線下面積を指し；AUC_{last}は、測定可能な最終濃度までの曲線下面積を指し；ＣＬ／Ｆは、見かけのクリアランスを指し；C_{max}は、最大血漿濃度を指し；ＣＶは、変動係数を指し；$t_{1/2}$は、排出半減期を指し；t_{max}は、最大血漿濃度までの時間を指し；Ｖｚ／Ｆは、見かけの分布体積を指す。反復投薬後５６日目のAUC_{inf}の値は、報告されなかった。

【００７０】

【表４】

表 4

フィツシラン用量	統計	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (時•ng/mL)	AUC_{inf} (時•ng/mL)*	t_{max} (時)	$t_{1/2}$ (時)	CL/F (L/時)	V_z/F (L)
0 日目								
50 mg	N	6	6	4	6	4	4	4
	幾何平均	85.36	1053	1109	3.83	3.417	45.10	222.2
	CV (%)	42.1	39.8	45.4	79.4	37.6	56.1	95.6
80 mg	N	11	11	9	11	9	9	9
	幾何平均	142.9	3166	4011	3.70	5.049	19.96	145.5
	CV (%)	37.3	195.2	177.6	49.2	34.2	62.7	77.1
56 日目								
50 mg	N	6	6	-	6	5	5	5
	幾何平均	96.5	1118	-	4.06	4.343	41.36	259.2
	CV (%)	34.3	29.5	-	75.2	34.9	29.6	59.1
80 mg	N	11	11		11	10	10	10
	幾何平均	157.1	1768	-	3.60	5.178	43.26	323.0
	CV (%)	32.9	23.1	-	67.7	25.2	22.1	44.6

【００７１】

２．薬力学

ＡＴ活性を、パーセントで測定した（正常範囲は、およそ８０％～１２０％活性である）。平均（平均の標準誤差［ＳＥＭ］）ベースラインＡＴレベルは、それぞれフィツシラン５０ｍｇおよび８０ｍｇ用量群において、正常の１０９．５％（４．４）および１００．２％（４．８）であった。ＡＴ活性の低下が最初に７日目に明らかになり、２８日目の後の最大効果まで一貫して低下した。ＡＴ活性の平均（ＳＥＭ）最大低下（ＡＴレベルのベースラインからのパーセント変化として）は、用量群の間で類似しており、５０ｍｇ用量群では８２．０％（２．２）であり、８０ｍｇ用量群では８７．４％（０．７）であった。投薬後の最小残存ＡＴレベルは、８０ｍｇ用量群で観察された９．８％であった。ＡＴ活性のベースラインからの経時的な平均（ＳＥＭ）低下は、図４Ａに示されている。低下したＡＴレベルは、トロンビン生成の増大と関連している（図４Ｂ）。

【００７２】

トロンビンのピーク高さは、両方の用量群におけるＡＴ低下度と関連しており、ベースラインからの≧７５％のＡＴ低下は、６８．０５ｎＭのトロンビンのピーク高さの中央値をもたらしたが、これは健康なボランティアにおいて既に観察されていた、より低い範囲（６４～２１０ｎＭ）に該当する（図５）（上記Ｐａｓｉ）。

【実施例４】

【００７３】

フィツシラン治療による年間出血率の低下

実施例１に記載される臨床研究の一つの目的は、年間出血率（ＡＢＲ）に対するフィツシランの効果を評価することであった。全ての患者を評価した。

【００７４】

ＡＢＲに対するフィツシランの効果をアセスメントするために、６カ月間の期間に基づいて詳細な血友病病歴を収集し、それを使用して参加者のＡＢＲ歴を決定した。研究中、全ての参加者が、研究に特化した日記を備え、それに、出血の全てのエピソード、ＢＰＡ投与、およびＢＰＡ処置に対する応答を記録した。フィツシランの作用機構に基づいて、ＡＴ低下が≧７５％に達するまでの発生予測期間は、およそ２８日であった。開始期間の出血エピソードは、試験薬物の初回投薬の日時から２８日目まで（両端を含む）に生じた出血エピソードであった。観察期間の出血エピソードは、フィツシランの初回投薬の４週

間後（初回投薬日＋２９日）から、最終投薬の８週間後（最終投薬日＋５６日）までに生じたか、または研究の最終来院日のいずれか早い方の出血エピソードであった。出血エピソードの原因および位置、ならびにそれぞれの出血に適用された因子およびＢＰＡ処置の用量を取り込んだ。

【００７５】

以下の表５は、研究においてフィツシランを月１回投与した後の参加者からのＡＢＲを、フィツシラン処置の前の年間出血率の病歴と比較して記載する。ＡＢＲ歴は、直近１２カ月における出血事象の推定数である。開始期間のＡＢＲは、研究の１日目～２８日目のものであり、観察期間のＡＢＲは、２９日目～最終投薬の８週間後のものであった。

【００７６】

【表５】

表 5

分類	ABR 歴		開始期間の ABR		観察期間の ABR	
	平均 (SEM)	中央値 (範囲)	平均 (SEM)	中央値 (範囲)	平均 (SEM)	中央値 (範囲)
フィツシラン用量による						
50 mg (N=6)	33.67 (11.55)	33 (0.0, 80)	17.39 (5.50)	13.04 (0.0, 39.1)	15.12 (7.98)	6.52 (0.0, 45.7)
80 mg (N=11)	32.00 (5.22)	36.00 (8.0, 54.0)	10.67 (5.51)	0.00 (52.2)	5.65 (4.07)	0.00 (0.00, 45.0)
処置を受けた全員 (N=17)	33.29 (5.09)	36.0 (0.0, 80.0)	13.04 (4.03)	13.04 (0.0, 52.2)	8.99 (3.87)	0.00 (0.0, 45.7)

【００７７】

ＡＢＲ中央値は、開始期間（１～２８日目）および観察期間（２９日目～最終投薬の８週間後）の両方の間、両方の用量群についてのＡＢＲ歴中央値よりも低かった（表５）。５０ｍｇおよび８０ｍｇ用量群の組合せ（ｎ＝１７）についての観察期間のＡＢＲ中央値は、ＡＢＲ歴中央値が３６（０～８０の範囲）であったのと比較して、０（０～４６の範囲）であった。観察期間のＡＢＲ中央値（範囲）は、処置前の出血率が、それぞれ３３（０～８０）および３６（８～５４）であったのと比較して、５０ｍｇ用量群で７（０～４６）の出血であり、８０ｍｇ用量群では０（０～４５）の出血であった（表５）。全体的に見て、フィツシラン処置を受けている間、１１人／１７人（６５％）の参加者が、出血事象が０であったと記録し、観察期間中のＡＢＲは０であった。ＢＰＡで処置された出血は、同じ位置にフィツシランを使用する前の出血と比較した、出血１回あたりの注射回数、および出血を制御することが必要なＢＰＡの量に対する参加者の評定によってアセスメントされる通り、管理に成功した。ＡＴ低下が≧７５％である場合、ａＰＣＣで処置した出血が６回、ｒＦＶＩＩａで処置した出血が１３回あった。全体的に見て、出血事象を制御するためにａＰＣＣで処置した出血の８３．３％（５人／６人）は、通常よりも少量のａＰＣＣを使用したと報告され、ｒＦＶＩＩａで処置した出血の６１．５％（８人／１３人）は、通常よりも少量のｒＦＶＩＩａを使用したと報告された。ＢＰＡ用量は、ｒＦＶＩＩａについては９３～１３３μｇ／ｋｇ（中央値１０８．６μｇ／ｋｇ）の範囲であり、ａＰＣＣについては１４～７５Ｕ／ｋｇ（中央値２８．６Ｕ／ｋｇ）の範囲であった。

【実施例５】

【００７８】

フィツシラン処置による患者報告アウトカムの改善

研究の別の目的は、参加者により報告された血友病関連症状（痛みを伴う腫脹および関節痛の存在）、身体的健康（動作に伴う疼痛および遠方への歩行困難）、および全体的クオリティ・オブ・ライフを含めた、患者報告アウトカム（ＰＲＯ）を評価することであった。ＰＲＯは、血友病治療の有効性の重要な測定値である。実施例１に記載される研究で

は、Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬ質問票およびＥｕｒｏＱｏｌ　５－Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎｓ（ＥＱ－５Ｄ）質問票を使用してＰＲＯを収集した。全ての患者を評価した。

【００７９】

Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬドメインスコアおよびベースラインスコアからの変化は、以下の表６に報告される。全体的に見て、全てのドメインスコアが、ベースラインスコアからの平均変化によって実証される通り、処置を用いて改善された（表６）。

【００８０】

【表６】

表 6

Haem-A-QoL ドメイン	50 mg (N=6)	80 mg (N=11)	全体 (N=17)
総スコア			
平均(SEM)	-5.4 (3.9)	-10.5 (3.7)	-9.2 (2.9)
中央値	-2.4	-10.3	-8.6
N	4	11	15
スポーツおよびレジャー			
平均(SEM)	-5.4 (5.3)	1.9 (7.0)	-0.2 (5.5)
中央値	-8.8	5.0	5
N	3	10	13
家族計画			
平均(SEM)	0.7 (0.7)	-9.0 (5.4)	-6.6 (4.2)
中央値	0.0	-6.3	-3.1
N	3	9	12
感情			
平均(SEM)	6.3 (7.7)	-20.5 (8.0)	-13.3 (6.9)
中央値	6.3	-18.8	-12.5
N	4	11	15
将来			
平均(SEM)	-8.8 (9.7)	-12.7 (4.3)	-11.7 (3.9)
中央値	-5.0	-10.0	-10.0
N	4	11	15
血友病への対処			
平均(SEM)	0.0 (3.4)	-8.3 (5.7)	-6.1 (4.3)
中央値	0.0	-8.3	0.0
N	4	11	15
パートナーシップおよびセクシュアリティ	0.0 (0.0)	-9.8 (4.9)	-7.2 (3.7)
平均(SEM)	0.0	-16.7	-8.3
中央値	4	11	15
N			
身体的健康			
平均(SEM)	-5.0 (3.5)	-15.0 (5.1)	-12.3 (3.9)
中央値	-7.5	-15.0	-10.0
N	4	11	15
仕事および学校			
平均(SEM)	-9.4 (5.4)	-16.3 (6.7)	-14.3 (5.0)
中央値	-6.3	-12.5	-12.5
N	4	10	14
処置			
平均(SEM)	-10.2 (6.0)	-12.5 (5.3)	-11.9 (4.1)
中央値	-10.9	-15.6	-15.6
N	4	11	15
自己観			
平均(SEM)	-11.3 (4.3)	-6.8 (4.2)	-8.0 (3.3)
中央値	-12.5	0.0	0.0
N	4	11	15

【００８１】

特に、Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬ総スコア（－９．２［２．９］）および身体的健康（－１

２．３［３．９］）ドメインスコア（スコアが低いほど、良好なＨＲＱｏＬを示す）の、ベースラインから研究終了（１１２日目）までの平均（ＳＥＭ）変化は、公表されている閾値（上記Ｗｙｒｗｉｃｈ）に基づいて、臨床的に有意な改善を示した。加えて、集団全体では、全てのドメインスコアが、ベースラインスコアからの平均変化によって実証される通り、処置により改善された（表６）。さらに、ＰＲＯスコアの変化は、用量依存的であると思われた。一般に、効果量は、５０ｍｇ用量に対して８０ｍｇ用量の患者の方が大きかった。

【００８２】

結果は、フィツシラン治療が、関節の健康を含めた患者の経験および患者のクオリティ・オブ・ライフに対して有益な影響を及ぼすことを示している。Ｈａｅｍ－Ａ－ＱｏＬの全ての他のドメインにより、数値的低減（すなわち、改善）が実証され、これは用量依存的であると考えられ、８０ｍｇ群の方が、効果量が強力であることにも注目すべきである。

【図面】

【図１－１】

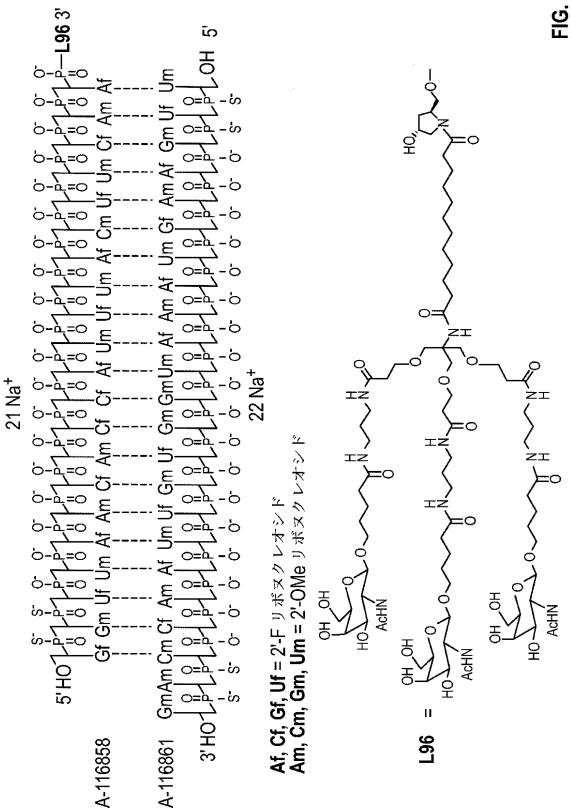


FIG. 1

【図１－２】

分子式および分子量

	フィツシラン（二重鎖）	A-116858（センス鎖）	A-116861（アンチセンス鎖）
分子式 ナトリウム塩	$C_{520}H_{636}F_{21}N_{175}Na_{43}O_{309}P_{43}S_6$	$C_{285}H_{369}F_{12}N_{85}Na_{21}O_{164}P_{21}S_2$	$C_{235}H_{267}F_9N_{90}Na_{22}O_{145}P_{22}S_4$
分子式 遊離酸	$C_{520}H_{679}F_{21}N_{175}O_{309}P_{43}S_6$	$C_{285}H_{390}F_{12}N_{85}O_{164}P_{21}S_2$	$C_{235}H_{289}F_9N_{90}O_{145}P_{22}S_4$
分子量 ナトリウム塩	17,193 Da	9,035 Da	8,159 Da
分子量 遊離酸	16,248 Da	8,573 Da	7,675 Da

FIG. 1 続き

【図２】

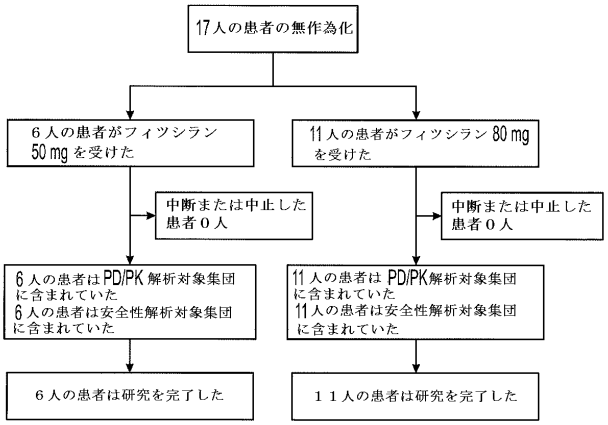


FIG. 2

【図３】

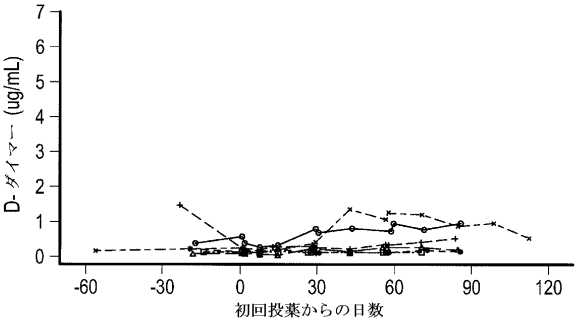


FIG. 3A

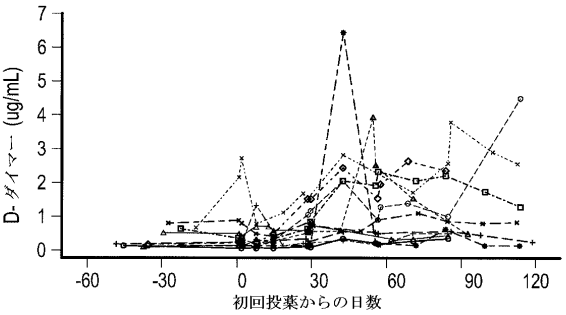


FIG. 3B

【図４】

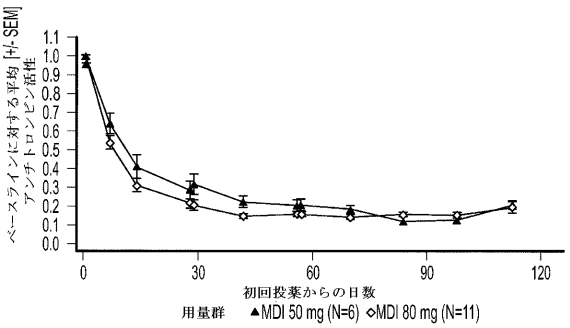


FIG. 4A

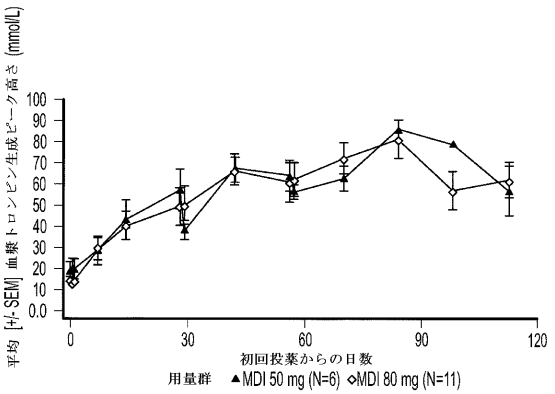


FIG. 4B

【図５】

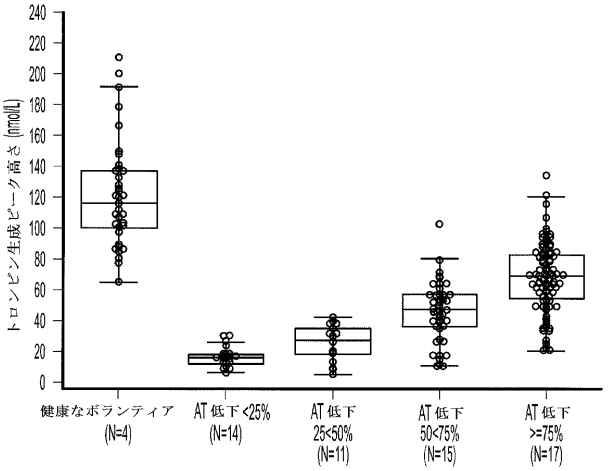


FIG. 5

【配列表】
2023531679000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/038445

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/7088
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	K. JOHN PASI ET AL: "Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy; Final Protocol", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 377, no. 9, 31 August 2017 (2017-08-31), pages 819-828, XP055685388, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1616569	1-29
Y	page 37 - page 39	1-29

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 September 2021	29/09/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Albayrak, Timur

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/038445

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	MIESBACH WOLFGANG ET AL: "Current and Future Options of Haemophilia A Treatments", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, 1 April 2021 (2021-04-01), pages 1-8, XP055841466, ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1080/14712598.2021.1908993	24,29
Y,P	page 5	1-29
X,P	JIMÉNEZ-YUSTE VICTOR ET AL: "Practical considerations for nonfactor-replacement therapies in the treatment of haemophilia with inhibitors", HAEMOPHILIA, vol. 27, no. 3, 1 May 2021 (2021-05-01), pages 340-350, XP055842083, GB ISSN: 1351-8216, DOI: 10.1111/hae.14167 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1111/hae.14167> table 1	1-29
X	PIPE STEVEN ET AL: "Fitusiran, an RNAi Therapeutic Targeting Antithrombin to Restore Hemostatic Balance in Patients with Hemophilia a or B with or without Inhibitors: Management of Acute Bleeding Events", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 134, 13 November 2019 (2019-11-13), page 1138, XP086663931, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2019-124108 the whole document	1-29

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/038445

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

フロントページの続き

(51)国際特許分類		ＦＩ			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		
Ｃ１２Ｎ	*15/113 (2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	Ｚ ＺＮＡ	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８０７．ブリッジウォーター．コーポレートドライブ５５－メール・コード　５５エー－５２５．サノフィ

(72)発明者　キフェン・ユー

アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８０７．ブリッジウォーター．コーポレートドライブ５５－メール・コード　５５エー－５２５．サノフィ

(72)発明者　プロナベッシュ・ダズマハパトラ

アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８０７．ブリッジウォーター．コーポレートドライブ５５－メール・コード　５５エー－５２５．サノフィ

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 BB16 CC14 DD23 DD26A FF61

4C084　AA13 MA17 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA53 ZA96

4C086　AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA17 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA53 ZA96