

【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 4 年 1 月 11 日 (2022.1.11)

【公表番号】特表 2021-505655 (P2021-505655A)

【公表日】令和 3 年 2 月 18 日 (2021.2.18)

【年通号数】公開・登録公報 2021-008

【出願番号】特願 2020-547315 (P2020-547315)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/28 (2006.01)

A 6 1 P 3/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/49 (2006.01)

C 1 2 Q 1/52 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/28

A 6 1 P 3/12

A 6 1 P 3/00

A 6 1 K 9/28

A 6 1 P 25/08

G 0 1 N 33/68

G 0 1 N 33/49 A

G 0 1 N 33/49 X

C 1 2 Q 1/52

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 11 月 30 日 (2021.11.30)

【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】

治療を必要とする患者におけるウィルソン病の治療で使用するための、ビスコリンテトラチオモリブデートを含む医薬組成物であって、前記ビスコリンテトラチオモリブデートは、1 日 1 回、15 mg の量で投与される、前記医薬組成物。

【請求項 2】

治療を必要とする患者におけるウィルソン病の治療で使用するための、ビスコリンテトラチオモリブデートを含む医薬組成物であって、前記ビスコリンテトラチオモリブデートは、毎日 1 回、15 mg の量で投与される、前記医薬組成物。

【請求項 3】

絶食条件下で投与される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

患者におけるウィルソン病の治療で使用するための、ビスコリンテトラチオモリブデートを含む医薬組成物であって、前記ビスコリンテトラチオモリブデートは、絶食条件下の患者に投与される、前記医薬組成物。

【請求項 5】

ビスコリントラチオモリブデートが、遅延放出剤形として投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

剤形が、錠剤またはカプセルである、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

剤形が、錠剤である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

錠剤は、腸溶性コーティング錠剤である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

患者が、投与前に測定される際の前記患者の $\text{NCC}_{\text{補正}}$ と比較して、24 週間の投与後に測定される際の $\text{NCC}_{\text{補正}}$ の減少を示す、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

患者が、投与前に測定される際の前記患者の $\text{NCC}_{\text{補正}}$ と比較して、24 週間の投与後に測定される際の $\text{NCC}_{\text{補正}}$ の、少なくとも 20 % の減少、または少なくとも 35 % の減少、または少なくとも 50 % の減少、または少なくとも 75 % の減少、を示す、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

患者が、投与前に測定される際の前記患者の $\text{NCC}_{\text{補正}}$ と比較して、48 週間の投与後に測定される際の $\text{NCC}_{\text{補正}}$ の減少を示す、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 12】

患者が、投与前に測定される際の前記患者の $\text{NCC}_{\text{補正}}$ と比較して、48 週間の投与後に測定される際の $\text{NCC}_{\text{補正}}$ の、少なくとも 20 % の減少、または少なくとも 35 % の減少、または少なくとも 50 % の減少、または少なくとも 75 % の減少、を示す、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

治療を必要とする患者におけるウィルソン病の治療で使用するための、ビスコリントラチオモリブデートを含む医薬組成物であって、前記ビスコリントラチオモリブデートは、1 日に 30 ~ 90 mg を投与され、前記患者が、

- a) $2.3 \mu\text{m/L}$ より大きい $\text{NCC}_{\text{補正}}$ 、
- b) 80 IU/mL より小さいアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベル、
- c) 8 g/dL より大きいヘモグロビン、
- d) $30,000/\mu\text{L}$ より大きい血小板、および
- e) $10^3/\mu\text{L}$ より大きい好中球、のうちの 1 つ以上を有する、前記医薬組成物。

【請求項 14】

1 日に、30 mg、45 mg、または 60 mg のビスコリントラチオモリブデートを投与することを含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

ウィルソン病の治療で使用するための、ビスコリントラチオモリブデートを含む医薬組成物であって、

患者が：

- (1) 前記ビスコリントラチオモリブデート治療を開始するときに示されるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルの少なくとも 2 倍の ALT レベル、
- (2) 正常の上限 (ULN) の少なくとも 2 倍の ALT レベル、
- (3) 前記ビスコリントラチオモリブデート治療を開始するときに示されるヘモグロビンレベルの 70 % 以下のヘモグロビンレベル、
- (4) 前記ビスコリントラチオモリブデート治療を開始するときに示される血小板レベルの 70 % 以下の血小板レベル、または

(5) 前記ビスコリントラチオモリブデート治療を開始するときに示される好中球レベルの70%以下の好中球レベル、

を示した場合に、前記ビスコリントラチオモリブデートが修正され、

前記ビスコリントラチオモリブデートの用量が減少させられ、そしてここで：

前記患者が、1日1回、15mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、前記用量を1日おきに15mgのビスコリントラチオモリブデートに減少させ、

前記患者が、1日1回、30mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、前記用量を1日1回、15mgのビスコリントラチオモリブデートに減少させ、

前記患者が、1日1回、45mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、前記用量を1日1回、30mgのビスコリントラチオモリブデートに減少させ、

前記患者が、1日1回、60mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、前記用量を1日1回、45mgのビスコリントラチオモリブデートに減少させ、

前記患者が、1日1回、75mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、前記用量を1日1回、60mgのビスコリントラチオモリブデートに減少させ、または

前記患者が、1日1回、90mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、前記用量を1日1回、75mgのビスコリントラチオモリブデートに減少させる、前記医薬組成物。

【請求項16】

患者が、正常の上限(ULN)の少なくとも2倍のALTレベルを示した場合、ビスコリントラチオモリブデートの投与が修正され、ここで前記ULNは、30~45IU/mLである、または前記ULNは、34IU/mL、または前記ULNは、40IU/mLである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

ウィルソン病を有する患者を治療する方法で使用するための、ビスコリントラチオモリブデートを含む医薬組成物であって、前記患者が、異常な試験結果を示し、前記ビスコリントラチオモリブデートは、前記患者に：

(a) 第1の期間に、1日あたり約15~約90mgのビスコリントラチオモリブデートを含む第1の用量レベルで、続いて、

(b) 第2の期間に、1日あたり前記第1の用量レベルより少なくとも約15mg/日少ないビスコリントラチオモリブデートを含む第2の用量レベルで投与される、前記医薬組成物。

【請求項18】

(i) 第1の用量レベルが、1日あたり約15mgのビスコリントラチオモリブデートを含み、第2の用量レベルが、2日あたり約15mgより小さいビスコリントラチオモリブデートを含む；または

(ii) 第1の用量レベルが、1日あたり約30mgのビスコリントラチオモリブデートを含み、第2の用量レベルが、1日あたり約15mgより小さいビスコリントラチオモリブデートを含む；または

(iii) 第1の用量レベルが、1日あたり約45mgのビスコリントラチオモリブデートを含み、第2の用量レベルが、1日あたり約30mgより小さいビスコリントラチオモリブデートを含む；または

(iv) 第1の用量レベルが、1日あたり約60mgのビスコリントラチオモリブデートを含み、第2の用量レベルが、1日あたり約45mgより小さいビスコリントラチオモリブデートを含む；または

(v) 第1の用量レベルが、1日あたり約75mgのビスコリントラチオモリブデートを含み、第2の用量レベルが、1日あたり約60mgより小さいビスコリントラチオモリブデートを含む；または

(vi) 第1の用量レベルが、1日あたり約90mgのビスコリントラチオモリブデートを含み、第2の用量レベルが、1日あたり約75mgより小さいビスコリントラチ

オモリブデートを含む、
請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

異常な試験結果が：

(i)(1) ビスコリントラチオモリブデート投与前に測定されるベースラインアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の少なくとも 2 倍、または (2) 68 IU/mL より大きい、ALT レベル；

(ii)(1) ビスコリントラチオモリブデート投与前に測定されるベースラインヘモグロビンレベルの 70 % 以下、または (2) 正常のヘモグロビンレベルの 70 % 以下、のヘモグロビンレベル；

(iii)(1) ビスコリントラチオモリブデート投与前に測定されるベースライン血小板レベルの 70 % 以下、または (2) 正常の血小板レベルの 70 % 以下、の血小板レベル；または

(iv)(1) ビスコリントラチオモリブデート投与前に測定されるベースライン好中球レベルの 70 % 以下、または (2) 正常の好中球レベルの 70 % 以下、の好中球レベル；

を含む、請求項 17 または 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

異常な試験結果が：

(1) ビスコリントラチオモリブデート投与前に測定されるベースラインアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の少なくとも 5 倍の ALT レベルであって、ここで：

患者が、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルを、ビスコリントラチオモリブデート投与前に測定される前記ベースライン ALT の 2 倍より小さく示すまで、ステップ (a) およびステップ (b) の間の第 3 の期間に (c) 治療を中断する；または

(2) 少なくとも 200 IU/mL のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルであって、ここで：

患者が、68 IU/mL より小さいアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルを示すまで、ステップ (a) およびステップ (b) の間の第 3 の期間に (c) 治療を中断する；または

(3) 出血がない場合において 8 g/dL より小さいヘモグロビンレベルであって、ここで：

患者が、ヘモグロビンレベルを、ビスコリントラチオモリブデート投与前に測定される前記ヘモグロビンレベルと同等で示すまで、ステップ (a) およびステップ (b) の間の第 3 の期間に (c) 治療を中断する；または

(4) 血小板レベルが、30,000 μ L より小さく、ここで：

患者が、血小板レベルを、ビスコリントラチオモリブデート投与前に測定される前記血小板レベルと同等で示すまで、ステップ (a) およびステップ (b) の間の第 3 の期間に (c) 治療を中断する；または

(5) 好中球レベルが、 $1.0 \times 10^3 / \mu$ L より小さく、ここで：

患者が、好中球レベルを、ビスコリントラチオモリブデート投与前に測定される前記好中球レベルと同等で示すまで、ステップ (a) およびステップ (b) の間の第 3 の期間に (c) 治療を中断する、

ことを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

第 2 の用量が、1 日あたり 15 mg である、または第 2 の用量が、1 日おきに 15 mg である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

患者の：

a) NCC 補正 レベル、

- b) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベル ;
- c) ヘモグロビンレベル ;
- d) 血小板レベル ; および
- e) 好中球レベル、

のうちの少なくとも1つを測定することをさらに含む、請求項9～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

患者が、神経学的悪化を示し、前記患者が、ビスコリントラチオモリブデート投与前に測定されるベースラインUWDRS Part IIIスコアを、20より小さく示し ; そして前記神経学的悪化が、前記ベースラインUWDRS Part IIIスコアを超えるベースラインUWDRS Part IIIスコアの少なくとも4ポイントの増加を含む場合、前記ビスコリントラチオモリブデートが修正され。ここで :

a) ビスコリントラチオモリブデートが中断され、

b) 前記患者が、神経学的悪化を示さなくなった後、ビスコリントラチオモリブデートが :

前記患者が、1日1回、15mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、1日おきに15mgのビスコリントラチオモリブデートを ;

前記患者が、1日1回、30mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、1日1回、15mgのビスコリントラチオモリブデートを ;

前記患者が、1日1回、45mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、1日1回、15または30mgのビスコリントラチオモリブデートを ;

前記患者が、1日1回、60mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、1日1回、30mgのビスコリントラチオモリブデートを ;

前記患者が、1日1回、75mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、1日1回、30～45mgのビスコリントラチオモリブデートを ; または

前記患者が、1日1回、90mg用量のビスコリントラチオモリブデートにあった場合、1日1回、45mgのビスコリントラチオモリブデートを

投与される、

請求項1～22のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項24】

患者が、総振戦、総歩行、ジストニア、四肢の敏捷性および協調、ならびに硬直から選択される1つ以上のウィルソン病の表現型を示し、好ましくは、前記患者が、総振戦、または四肢の敏捷性および協調、またはその両方を示す、請求項1～23のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記患者が、総振戦、または四肢の敏捷性および協調、またはその両方を示し、場合により、ここで :

a) 総振戦表現型が、安静時振戦、頭部振戦、腕 - 姿勢振戦および羽ばたき振戦、姿勢振戦 - 脚、ならびに顎振戦から選択される統一ウィルソン病評価スケール (UWDRS) パートIIIに従って、ウィルソン病の1つ以上の神経学的症状を含み ;

b) 総歩行表現型が、椅子から起きる、姿勢 - 体幹ジストニア、スタンスの運動失調、およびパーキンソニズム、歩行 - 脚ジストニア、運動失調、およびパーキンソニズムから選択される統一ウィルソン病評価スケール (UWDRS) パートIIIに従って、ウィルソン病の1つ以上の神経学的症状を含み ;

c) ジストニア表現型が、口蓋下顎ジストニア、頸椎ジストニア、腕および手ジストニア、幹ジストニア、ならびに歩行 - 脚ジストニアから選択される統一ウィルソン病評価スケール (UWDRS) パートIIIに従って、ウィルソン病の1つ以上の神経学的症状を含み ;

d) 四肢の敏捷性および協調表現型が、指タップ、迅速な交互の手の動き、筆跡、指鼻試験、および脚の敏捷性から選択される統一ウィルソン病評価スケール (UWDRS) パ

ート I I I に従って、ウィルソン病の 1 つ以上の神経学的症状を含み；

e) 硬直表現型が、腕、脚、および頸部から選択される統一ウィルソン病評価スケール (UWDRS) パート I I I に従って、ウィルソン病の 1 つ以上の神経学的症状を含み；
場合により、ここで；

a) 総振戦表現型が、30 ~ 45 の UWDRS パート I I I スコアにより特徴付けされ； b) 総歩行表現型が、20 ~ 32 の UWDRS パート I I I スコアにより特徴付けされ；

c) ジストニア表現型が、15 ~ 28 の UWDRS パート I I I スコアにより特徴付けされ；

d) 四肢の敏捷性および協調表現型が、20 ~ 36 の UWDRS パート I I I スコアにより特徴付けされ；

e) 硬直表現型が、10 ~ 20 の UWDRS パート I I I スコアにより特徴付けされる、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

患者が、筆跡、脚の敏捷性、およびそれらの組み合わせから選択される統一ウィルソン病評価スケール (UWDRS) パート I I I に従って、ウィルソン病の神経学的症状を示し、場合により、ここで、

前記患者が、2 ~ 4 の UWDRS パート I I I に従った筆跡のスコア、2 ~ 8 の UWDRS パート I I I に従った脚の敏捷性のスコア、または 4 ~ 12 の UWDRS パート I I I に従った筆跡および脚の敏捷性のスコアを示す、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

患者が、前記組成物の投与後に、UWDRS パート I I I に従って、ウィルソン病の 1 つ以上の神経学的症状の改善を示し、場合により、ここで、

前記患者が；

a) 5 ~ 25 の総振戦表現型；

b) 5 ~ 20 の総歩行表現型；

c) 5 ~ 15 のジストニア表現型；

d) 5 ~ 20 の四肢の敏捷性および協調表現型；ならびに

e) 5 ~ 15 の硬直表現型

のうちの 1 つ以上の UWDRS パート I I I スコアにおいて減少を示し、および / または場合により、ここで、

前記患者が、1 ~ 3 の筆跡についての UWDRS パート I I I スコアの減少、1 ~ 6 の脚の敏捷性についての UWDRS パート I I I スコアの減少、2 ~ 9 の筆跡および脚の敏捷性についての UWDRS パート I I I スコアの減少、ならびに構音障害 (スピーチ) の UWDRS パート I I I スコアの減少、のうちの 1 つ以上を示し、および / または、場合により、ここで、

前記患者が、組成物の投与後に、統一ウィルソン病評価スケール (UWDRS) パート I I I に従ったウィルソン病の 1 つまたはそれ以上の障害症状の改善を示す、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。