

【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 2 年 6 月 18 日 (2020.6.18)

【公表番号】特表 2019-514935 (P2019-514935A)

【公表日】令和 1 年 6 月 6 日 (2019.6.6)

【年通号数】公開・登録公報 2019-021

【出願番号】特願 2018-556834 (P2018-556834)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	39/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	31/56	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	31/403	(2006.01)
A 6 1 K	31/192	(2006.01)
A 6 1 K	31/437	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/4418	(2006.01)
A 6 1 K	31/366	(2006.01)
A 6 1 K	31/47	(2006.01)
A 6 1 K	31/505	(2006.01)
A 6 1 K	31/22	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	31/56	
A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	31/403	
A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/4418	
A 6 1 K	31/366	
A 6 1 K	31/47	
A 6 1 K	31/505	

A 6 1 K 31/22

【手続補正書】

【提出日】令和2年4月30日(2020.4.30)

【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】

膜翅目毒注入の治療のための医薬であって、ホスホリパーゼ (P L A 2) 阻害剤を含む、医薬。

【請求項 2】

P L A 2 阻害剤が、パレスブラジブ、メチルパレスブラジブ、L Y 4 3 3 7 7 1、A Z D 2 7 1 6、3 - (5 ' - ベンジル - 2 ' - カルバモイルピフェニル - 3 - イル) プロパン酸 (化合物 4)、およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

群飛性膜翅目毒注入の治療のための、請求項 1 または 2 記載の医薬。

【請求項 4】

膜翅目がミツバチまたはスズメバチである、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の医薬。

【請求項 5】

毒注入によって引き起こされる腎機能障害を治療または予防または遅延するための、請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の医薬。

【請求項 6】

毒注入によって引き起こされる色素性腎症の治療のための、請求項 5 記載の医薬。

【請求項 7】

毒注入によって引き起こされる溶血または脳浮腫の治療または予防または遅延のための、請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の医薬。

【請求項 8】

他の致死量の膜翅目からの毒の影響に対して保護するために処方される、請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の医薬。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 いずれか 1 項記載の医薬を、スタチンを含有する医薬と併せて含む、膜翅目毒注入またはヘビ毒注入の同時または連続治療のための組合せ医薬。

【請求項 10】

スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、モナコリン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 9 記載の組合せ医薬。

【請求項 11】

P L A 2 阻害剤およびスタチンが、単一の単位投与剤形中に配合される、請求項 9 または 10 記載の組合せ医薬。

【請求項 12】

P L A 2 阻害剤を含む医薬が、100 m g ~ 1 g の範囲の総一日用量のために、0.1 m g / k g 患者体重の用量で製剤化される、請求項 1 ~ 11 いずれか 1 項記載の医薬または組合せ医薬。

【請求項 13】

毒注入の 1 分 ~ 1 2 時間後に野外で投与するために製剤化された、請求項 1 ~ 12 いず

れか 1 項記載の医薬または組合せ医薬。

【請求項 14】

脳浮腫（脳腫脹）の治療のための医薬であって、ホスホリパーゼ A2（PLA2）阻害剤を含む、医薬。

【請求項 15】

神経浮腫または損傷の治療のための医薬であって、ホスホリパーゼ A2（PLA2）阻害剤を含む、医薬。

【請求項 16】

溶血の治療または予防のための医薬であって、ホスホリパーゼ A2（PLA2）阻害剤を含む、医薬。

【請求項 17】

肥満細胞症の治療のための医薬であって、ホスホリパーゼ A2（PLA2）阻害剤を含む、医薬。

【請求項 18】

急性腎障害の治療のための医薬であって、ホスホリパーゼ A2（PLA2）阻害剤を含む、医薬。

【請求項 19】

PLA2 阻害剤が、パレスブラジブ、メチルパレスブラジブ、LY433771、AZD2716、3 - (5' - ベンジル - 2' - カルバモイルビフェニル - 3 - イル)プロパン酸（化合物 4）、およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 14 ~ 18 いずれか 1 項記載の医薬。

【請求項 20】

同時または連続投与のために製剤化された、請求項 14 ~ 19 いずれか 1 項記載の医薬を、スタチンを含有する医薬と併せて含む、組合せ医薬。

【請求項 21】

スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、モナコリン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 20 記載の組合せ医薬。

【請求項 22】

ヒトにおける使用のために製剤化され、標識された、請求項 1 ~ 21 いずれか 1 項記載の医薬または組合せ医薬。

【請求項 23】

獣医学的使用のために製剤化され、標識された、請求項 1 ~ 21 いずれか 1 項記載の医薬または組合せ医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

いくつかの態様において、脳浮腫、神経浮腫、溶血、肥満細胞症または急性腎障害の処置のために、スタチンと組み合わせてもよい、PLA2 阻害剤を使用する方法が提供される。

また、本発明は、以下の態様を含むことができる。

[態様 1]

膜翅目毒注入に苦しんでいる対象体の治療方法であって、PLA2 阻害剤の治療有効量を投与することを含む、方法。

[態様 2]

対象体がミツバチ毒注入に苦しんでいる、上記態様 1 記載の方法。

[態様 3]

P L A 2 阻害剤の治療有効量およびスタチンの治療有効量を投与することを含む、上記態様 1 または 2 記載の方法。

[態様 4]

P L A 2 阻害剤の治療有効量をスタチンと組み合わせて投与することを含む、ヘビ毒注入の治療方法。

[態様 5]

P L A 2 阻害剤が、パレスブラジブ、メチルパレスブラジブ、L Y 4 3 3 7 7 1、インドキサム、メチルインドキサム、3 - (5 ' - ベンジル - 2 ' - カルバモイルピフェニル - 3 - イル) プロパン酸 (化合物 4)、A Z D 2 7 1 6、前記のいずれかの薬学的に許容される塩、または前記のいずれかの組合せである、上記態様 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

[態様 6]

P L A 2 阻害剤が、1 0 0 m g ~ 1 g の範囲の総一日用量のために、1 m g / k g 患者体重 (m g / k g) ~ 1 0 0 0 m g / k g の範囲の用量で投与される、上記態様 1 ~ 6 記載の方法。

[態様 7]

P L A 2 阻害剤が、少なくとも 1 つのさらなる薬剤と組み合わせて投与され、該さらなる薬剤が、ステロイド、メタロプロテアーゼ阻害剤、セリンプロテアーゼ阻害剤、局所麻酔乳剤、拡散因子阻害剤、抗悪心剤、または抗生物質を含む、上記態様 1 記載の方法。

[態様 8]

P L A 2 阻害剤が、さらなる薬剤の前、さらなる薬剤と共製剤として、またはさらなる薬剤の後に投与される、上記態様 7 記載の方法。

[態様 9]

P L A 2 阻害剤が、注射により、注入により、鼻腔内に、眼に、経口で、経直腸で、局所に、または吸入により、対象体に投与される、上記態様 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

[態様 1 0]

スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、モナコリン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、前記のいずれかの薬学的に許容される塩、または前記のいずれかの組合せである、上記態様 3 または 4 記載の方法。

[態様 1 1]

スタチンが、経口投与されるか、注射により投与されるか、または静脈内注入により投与される、上記態様 3、4 または 1 0 記載の方法。

[態様 1 2]

P L A 2 阻害剤およびスタチンが、互いに 6 時間以内に投与される、上記態様 3、4、1 0 または 1 1 記載の方法。

[態様 1 3]

脳浮腫 (脳腫脹) のリスクがあるかまたは脳浮腫 (脳腫脹) に苦しんでいる対象体を治療する方法であって、対象体に、P L A 2 阻害剤の治療有効量を含む組成物を投与することを含む、方法。

[態様 1 4]

さらに、スタチンの治療有効量を投与することを含む、上記態様 1 3 記載の方法。

[態様 1 5]

脳浮腫が、脳性マラリア、頭部外傷、外傷性脳損傷、虚血性もしくは塞栓性脳卒中、またはウイルスもしくは細菌感染に起因する脳炎に関連している、上記態様 1 3 ~ 1 4 記載の方法。

[態様 1 6]

神経浮腫または損傷のリスクがあるかまたは神経浮腫または損傷に苦しんでいる対象体

の治療方法であって、対象体に、P L A 2 阻害剤の治療有効量を含む組成物を投与することを含む、方法。

[態様 1 7]

さらに、スタチンの治療有効量を投与することを含む、上記態様 1 6 記載の方法。

[態様 1 8]

神経浮腫または損傷が、ミエリン溶解または軸索切断に関連している、上記態様 1 6 ~ 1 7 記載の方法。

[態様 1 9]

対象体が、脳浮腫にも苦しんでいる、上記態様 1 6 ~ 1 8 記載の方法。

[態様 2 0]

溶血に苦しんでいる対象体の治療方法であって、対象体に、P L A 2 阻害剤の治療有効量を含む組成物を投与することを含む、方法。

[態様 2 1]

対象体における溶血のリスクを減少させる方法であって、対象体に、P L A 2 阻害剤の治療有効量を含む組成物を投与することを含む、方法。

[態様 2 2]

対象体における溶血を減少させる方法であって、対象体に、P L A 2 阻害剤の治療有効量を含む組成物を投与することを含む、方法。

[態様 2 3]

さらに、スタチンの治療有効量を投与することを含む、上記態様 2 0 ~ 2 2 記載の方法。

[態様 2 4]

溶血が、溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (P N H)、自己免疫性球状赤血球症、遺伝性球状赤血球症中毒、重症熱傷、サラセミア、免疫溶血性貧血、溶血を引き起こす寄生虫症 (例えば、リケッチアおよびマラリア)、感染性疾患 (例えば、溶血性連鎖球菌)、代謝もしくは遺伝障害 (例えば、G 6 P D 欠損症、鎌状赤血球症)、溶血性尿毒症症候群、または補体媒介性溶血によって引き起こされる、上記態様 2 0 ~ 2 3 記載の方法。

[態様 2 5]

肥満細胞症に苦しんでいる対象体の治療方法であって、対象体に、P L A 2 阻害剤の治療有効量を含む組成物を投与することを含む、方法。

[態様 2 6]

さらに、スタチンの治療有効量を投与することを含む、上記態様 2 5 記載の方法。

[態様 2 7]

肥満細胞症が、肥満細胞増殖または脱顆粒障害マストサイトーシスである、上記態様 2 5 ~ 2 6 記載の方法。

[態様 2 8]

急性腎障害に苦しんでいる対象体の治療方法であって、対象体に、P L A 2 阻害剤の治療有効量を含む組成物を投与することを含む、方法。

[態様 2 9]

さらに、スタチンの治療有効量を投与することを含む、上記態様 2 8 記載の方法。

[態様 3 0]

急性腎障害が、色素腎症または毒の毒性に全てまたは部分的に起因する、上記態様 2 8 ~ 2 9 に記載の方法。

[態様 3 1]

P L A 2 阻害剤が、パレスブラジブ、メチルパレスブラジブ、L Y 4 3 3 7 7 1、インドキサム、メチルインドキサム、3 - (5 ' - ベンジル - 2 ' - カルバモイルピフェニル - 3 - イル)プロパン酸 (化合物 4)、A Z D 2 7 1 6、前記のいずれかの薬学的に許容される塩、または前記のいずれかの組合せである、上記態様 1 3 ~ 3 0 のいずれかに記載の方法。

[態 様 3 2]

PLA2 阻害剤が、100mg～1g の範囲の総一日用量のために、1mg/kg 患者体重 (mg/kg)～1000mg/kg の範囲の用量で投与される、上記態様 13～31 記載の方法。

「 態 様 3 3 」

。 P L A 2 阻害剤の治療有効量およびスタチンの治療有効量を投与することを含む、上記
態様 1 3、1 5 ~ 1 6、1 8 ~ 2 2、2 4 ~ 2 5、2 7 ~ 2 8、および 3 0 に記載の方法

[態 様 3 4]

スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、モナコリン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、前記のいずれかの薬学的に許容される塩、または前記のいずれかの組合せである、上記態様 14、17、23、26、29 および 33 のいずれかに記載の方法。

[態 様 3 5]

スタチンが、経口投与されるか、注射により投与されるか、または静脈内注入により投与される、上記態様 3 4 に記載の方法。

[熊 様 3 6]

PLA2 阻害剤が、少なくとも 1 つのさらなる薬剤と組み合わせて投与され、該さらなる薬剤が、ステロイド、メタロプロテアーゼ阻害剤、セリンプロテアーゼ阻害剤、局所麻酔乳剤、拡散因子阻害剤、抗悪心剤、または抗生物質を含む、上記態様 13 ~ 35 のいずれかに記載の方法。

[態 様 3 7]

PLA2 阻害剤が、注射により、注入により、鼻腔内に、眼に、経口で、経直腸で、局所に、または吸入により、対象体に投与される、上記態様 13 ~ 36 のいずれかに記載の方法。

[態 様 3 8]

PLA2 阻害剤が、さらなる薬剤の前、さらなる薬剤と共製剤として、またはさらなる薬剤の後に投与される、上記態様 36 に記載の方法。

[態 様 3 9]

PLA2 阻害剤およびスタチンが、互いに 6 時間以内に投与される、上記態様 14、17、23、26、29 および 33 記載の方法。

[態 様 4 0]

スタチンおよび P L A 2 阻害剤の共製剤を含む、組成物。

[態 様 4 1]

PLA2阻害剤が、バレスブラジブ、メチルバレスブラジブ、LY433771、インドキサム、メチルインドキサム、3-(5'-ベンジル-2'-カルバモイルピフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物4)、AZD2716、前記のいずれかの薬学的に許容される塩、または前記のいずれかの組合せである、上記態様40記載の組成物。

[態 様 4 2]

スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、モナコリン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、前記のいずれかの薬学的に許容される塩、または前記のいずれかの組合せである、上記態様 40 または 41 記載の組成物。

[態 様 4 3]

スタチンおよびP L A 2 阻害剤を含むキット。

「熊様 4 4」

PLA2阻害剤が、パレスブラジブ、メチルパレスブラジブ、LY433771、インドキサム、メチルインドキサム、3-(5'-ベンジル-2'-カルバモイルピフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物4)、AZD2716、前記のいずれかの薬学的に許容される塩、または前記のいずれかの組合せである、上記態様43記載のキット。

[態様 4 5]

スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、モナコリン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、前記のいずれかの薬学的に許容される塩、または前記のいずれかの組合せである、上記態様 4 3 ~ 4 4 記載のキット。

[態様 4 6]

膜翅目毒注入または他の無脊椎動物毒注入の治療のための、スタチンと組み合わせていてもよい、P L A 2 阻害剤の使用。

[態様 4 7]

ヘビ毒注入の治療のための、スタチンと組み合わせていてもよい、P L A 2 阻害剤の使用。

[態様 4 8]

脳浮腫、神経浮腫、溶血、肥満細胞症または急性腎障害の治療のための、スタチンと組み合わせていてもよい、P L A 2 阻害剤の使用。