

【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 11 月 26 日 (2020.11.26)

【公表番号】特表 2020-500164 (P2020-500164A)

【公表日】令和 2 年 1 月 9 日 (2020.1.9)

【年通号数】公開・登録公報 2020-001

【出願番号】特願 2019-521093 (P2019-521093)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/095 (2019.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/165 (2006.01)

A 6 1 K 31/4425 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/715 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 38/095

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/4425

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 31/715

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/16

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 7/00

C 0 7 K 14/575

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 10 月 19 日 (2020.10.19)

【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】

低血圧症（例えば、起立性低血圧、食後性低血圧症）、門脈圧亢進症（例えば、門脈圧亢進症に関連する出血性食道静脈瘤）、および腹水症（例えば、肝硬変に関連する腹水症

から選択される容態を罹患している被験体を処置するための、テルリプレシンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む錠剤またはカプセルとして構成された薬学的組成物であって、前記薬学的組成物は前記被験体に経口投与されることを特徴とし、それにより、前記被験体を処置し、ここで、前記容態が門脈圧亢進症（例えば、門脈圧亢進症に関連する出血性食道静脈瘤）である場合、前記錠剤またはカプセルが、5～30mgのテルリプレシンを含み、1日に1～4回投与される、薬学的組成物。

【請求項2】

1日に1、2、3または4回投与されることを特徴とする、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

1日に1、2、または3回投与されることを特徴とする、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

1日に2回投与されることを特徴とする、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

複数の錠剤またはカプセルが、1日に2回投与されることを特徴とする、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

1日に3回投与されることを特徴とする、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

複数の錠剤またはカプセルが、1日に3回投与されることを特徴とする、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記薬学的組成物が、5～30mg（例えば、少なくとも5mg（例えば、5、7、10、15、17、20、25、30mg））のテルリプレシンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記薬学的組成物が、約10～約30mgのテルリプレシン（例えば、約15～約25mg、約18～約22mgのテルリプレシン）またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記薬学的組成物が15～25mgのテルリプレシンを含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項11】

前記薬学的組成物が18～22mgのテルリプレシンを含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項12】

前記薬学的組成物が20mgのテルリプレシンを含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項13】

前記被験体に、1日に5～100mgのテルリプレシン（例えば、1日に20～100mgのテルリプレシン、1日に40～100mgのテルリプレシン、1日に60～100mgのテルリプレシン、例えば、1日に80mgのテルリプレシン）または1日に約1～約200mgのテルリプレシン（例えば、1日に約1～約100mgのテルリプレシン、1日に約5～約100mgのテルリプレシン、1日に約5～約50mgのテルリプレシン）が投与されることを特徴とする、請求項1～12のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

前記被験体に、1日に少なくとも10、20、30、40、50、60mgのテルリプレシンが投与されることを特徴とする、請求項1～13のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

成物。

【請求項 15】

約 1 日間～約 12 ヶ月間投与されることを特徴とする、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

前記テルリプレシンの用量が、約 1 日～約 12 ヶ月にわたって漸増する、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記薬学的組成物の投与が、他の形態によるテルリプレシンの投与（例えば、静脈内投与）と比較して副作用の低下をもたらす、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記薬学的組成物の投与が、他の形態によるテルリプレシンの投与（例えば、静脈内投与）と比較して、より良好な患者のコンプライアンス（例えば、本明細書中に記載の被験体によるコンプライアンス）を提供する、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

前記容態が腹水症（例えば、肝硬変に関連する腹水症）である、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記腹水症を罹患している被験体の処置が、穿刺手順の前、間、または後に腹水の体積を低下させることを含む、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

前記腹水症を罹患している被験体の処置が前記被験体における腎機能の改善を含む、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

前記改善が血清クレアチニン濃度の低下を含む、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記改善が血漿ナトリウム濃度の増加を含む、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

前記改善が尿中ナトリウム排泄の増加を含む、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

前記改善が血清尿素濃度の減少を含む、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

前記腹水症を罹患している被験体の処置が、前記被験体における低ナトリウム血症を矯正することを含む、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

前記被験体の容態が肝腎症候群（HRS）に進行していない、請求項 19～26 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

前記投与が外来で行われる、請求項 19～27 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

利尿薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 19～28 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

アルブミンと組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 19～28 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

遮断薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 19～28 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 2】

パソプレシン V 2 - 受容体アンタゴニスト（パプタン）と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 9 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 3】

腹水症を罹患している被験体を処置するための、テルリプレシン、またはテルリプレシンの薬学的に許容され得る塩（例えば、少なくとも 5 m g（例えば、5、7、1 0、1 5、1 7、2 0、2 5、3 0 m g））、またはテルリプレシンの薬学的に許容され得る塩を含む経口投薬形態。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 9】

本出願を通して、米国特許が含まれる種々の刊行物は、著者および年により参照され、特許および出願は番号により参照される。本発明が属する技術の状況をより完全に説明するために、これらの刊行物ならびに特許および特許出願の開示全体は、参照により本出願に援用される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目 1）

低血圧症（例えば、起立性低血圧、食後性低血圧症）、門脈圧亢進症（例えば、門脈圧亢進症に関連する出血性食道静脈瘤）、および腹水症（例えば、肝硬変に関連する腹水症）から選択される容態を罹患している被験体を処置する方法であって、治療有効量のテルリプレシンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む錠剤またはカプセルとして構成された薬学的組成物を経口投与し、それにより、前記被験体を処置する、経口投与する工程を含み、ここで、前記容態が門脈圧亢進症（例えば、門脈圧亢進症に関連する出血性食道静脈瘤）である場合、前記錠剤またはカプセルが、5 ~ 3 0 m g のテルリプレシンを含み、1 日に 1 ~ 4 回投与される、方法。

（項目 2）

前記錠剤またはカプセルを 1 日に 1、2、3 または 4 回投与する、項目 1 に記載の方法。

（項目 3）

前記錠剤またはカプセルを 1 日に 1、2、または 3 回投与する、項目 1 に記載の方法。

（項目 4）

前記錠剤またはカプセルを 1 日に 2 回投与する、項目 1 に記載の方法。

（項目 5）

複数の錠剤またはカプセルを 1 日に 2 回投与する、項目 1 に記載の方法。

（項目 6）

前記錠剤またはカプセルを 1 日に 3 回投与する、項目 1 に記載の方法。

（項目 7）

複数の錠剤またはカプセルを 1 日に 3 回投与する、項目 1 に記載の方法。

（項目 8）

前記錠剤またはカプセルが、5 ~ 3 0 m g（例えば、少なくとも 5 m g（例えば、5、7、1 0、1 5、1 7、2 0、2 5、3 0 m g））のテルリプレシンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

（項目 9）

前記錠剤またはカプセルが、約 1 0 ~ 約 3 0 m g のテルリプレシン（例えば、約 1 5 ~ 約 2 5 m g、約 1 8 ~ 約 2 2 m g のテルリプレシン）またはその薬学的に許容され得る塩

を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0)

前記錠剤またはカプセルが 1 5 ~ 2 5 m g のテルリプレシンを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 1)

前記錠剤またはカプセルが 1 8 ~ 2 2 m g のテルリプレシンを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 2)

前記錠剤またはカプセルが 2 0 m g のテルリプレシンを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 3)

前記被験体に、1 日に 5 ~ 1 0 0 m g のテルリプレシン (例えば、1 日に 2 0 ~ 1 0 0 m g のテルリプレシン、1 日に 4 0 ~ 1 0 0 m g のテルリプレシン、1 日に 6 0 ~ 1 0 0 m g のテルリプレシン、例えば、1 日に 8 0 m g のテルリプレシン) を投与する、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 4)

前記被験体に、1 日に少なくとも 1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0 m g のテルリプレシンを投与する、項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 5)

前記テルリプレシンを約 1 日間 ~ 約 1 2 ヶ月間投与する、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6)

前記テルリプレシンの用量を約 1 日 ~ 約 1 2 ヶ月にわたって漸増する、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7)

他の投与形態 (例えば、静脈内投与) によってテルリプレシンを投与する方法と比較して副作用が低下する、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 8)

他の投与形態 (例えば、静脈内投与) によってテルリプレシンを投与する方法と比較して、より良好な患者のコンプライアンス (例えば、本明細書中に記載の被験体によるコンプライアンス) を提供する、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 9)

前記容態が低血圧症である、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記低血圧症が神経原性起立性低血圧である、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記低血圧症が食後性低血圧症である、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記容態が門脈圧亢進症 (例えば、門脈圧亢進症に関連する出血性食道静脈瘤) である、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記容態が腹水症 (例えば、肝硬変に関連する腹水症) である、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 4)

経口テルリプレシンを治療有効量のフルドロコルチゾンと組み合わせて投与する、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 5)

経口テルリプレシンを、治療有効量のフルドロコルチゾンおよび / もしくはミドドリン、および / もしくはピリドスチグミンおよび / もしくはドロキシドパおよび / もしくはエリスロポエチンならびに / またはノルセラおよび / もしくは T D - 9 8 5 5 と組み合わせ

て、任意選択的に、大量の水と組み合わせて投与する、項目 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 6 )

経口テルリプレシンを、治療有効量のグアールガム、アカバロセ、もしくはミドドリンならびに / またはノルセアおよび / もしくは T D - 9 8 5 5 のうちの少なくとも 1 つと組み合わせて、任意選択的に、大量の水と組み合わせて投与する、項目 2 1 に記載の方法。

( 項目 2 7 )

前記テルリプレシンを、治療有効量の少なくとも 1 つの肝線維症剤および / または少なくとも 1 つの 遮断薬と組み合わせて投与する、項目 2 2 に記載の方法。

( 項目 2 8 )

前記腹水症を罹患している被験体の処置が、穿刺手順の前、間、または後に腹水の体積を低下させることを含む、項目 2 3 に記載の方法。

( 項目 2 9 )

前記腹水症を罹患している被験体の処置が前記被験体における腎機能の改善を含む、項目 2 3 に記載の方法。

( 項目 3 0 )

前記改善が血清クレアチニン濃度の低下を含む、項目 2 9 に記載の方法。

( 項目 3 1 )

前記改善が血漿ナトリウム濃度の増加を含む、項目 2 9 に記載の方法。

( 項目 3 2 )

前記改善が尿中ナトリウム排泄の増加を含む、項目 2 9 に記載の方法。

( 項目 3 3 )

前記改善が血清尿素濃度の減少を含む、項目 2 9 に記載の方法。

( 項目 3 4 )

前記腹水症を罹患している被験体の処置が、前記被験体における低ナトリウム血症を矯正することを含む、項目 2 3 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

前記被験体の容態が肝腎症候群 ( H R S ) に進行していない、項目 2 3 および 2 8 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 3 6 )

前記投与を外来で行う、項目 2 3 および 2 8 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 3 7 )

前記テルリプレシンを利尿薬と組み合わせて投与する、項目 2 3 および 2 8 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 3 8 )

前記テルリプレシンをアルブミンと組み合わせて投与する、項目 2 3 および 2 8 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 3 9 )

前記テルリプレシンを 遮断薬と組み合わせて投与する、項目 2 3 および 2 8 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記テルリプレシンをバソプレシン V 2 - 受容体アンタゴニスト ( バブタン ) と組み合わせて投与する、項目 2 3 および 2 8 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 4 1 )

治療有効量のテルリプレシン、またはテルリプレシンの薬学的に許容され得る塩 ( 例えば、少なくとも 5 m g ( 例えば、5、7、10、15、17、20、25、30 m g ) )、またはテルリプレシンの薬学的に許容され得る塩を含む経口投薬形態。

( 項目 4 2 )

前記形態が、約 5、10、15、20、25、30、または 50 m g のテルリプレシンを含む、項目 4 1 に記載の経口投薬形態。

( 項目 4 3 )

前記形態が、5～50mg（例えば、5～40mg、5～30mg、5～25mg、15～25mg、18～22mg）のテルリプレシンを含む、項目41に記載の経口投薬形態。

（項目44）

前記形態が少なくとも5mgのテルリプレシンを含む、項目41に記載の経口投薬形態。

（項目45）

腸溶コーティングされている、項目41～44のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目46）

カプセルである、項目41～44のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目47）

腸溶性コーティングされている、項目46に記載のカプセル。

（項目48）

硬質ゲルカプセルまたは軟質ゲルカプセルである、項目46または47に記載のカプセル。

（項目49）

錠剤である、項目41～44のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目50）

腸溶コーティングされている、項目49に記載の錠剤。

（項目51）

治療有効量のフルドロコルチゾンおよび／もしくはミドドリン、および／もしくはピロドスチグミンおよび／もしくはドロキシドパおよび／もしくはエリスロポエチンならびに／またはノルセラおよび／もしくはTD-9855をさらに含む、項目41～50のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目52）

治療有効量の少なくとも1つのグアールガムもしくはアカバロセもしくはミドドリンならびに／またはノルセラおよび／もしくはTD-9855をさらに含む、項目41～50のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目53）

治療有効量の少なくとも1つの肝線維症剤および／または少なくとも1つの遮断薬をさらに含む、項目41～50のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目54）

治療有効量の少なくとも1つの利尿薬をさらに含む、項目41～50のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目55）

治療有効量の少なくとも1つの遮断薬をさらに含む、項目41～50のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目56）

治療有効量の少なくとも1つのバソプレシンV2-受容体アンタゴニスト（バブタン）をさらに含む、項目41～50のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目57）

低血圧症（例えば、神経原性起立性低血圧または食後性低血圧症）を罹患している被験体を処置するための項目41～52のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目58）

門脈圧亢進症および／または静脈瘤出血を罹患している被験体を処置するための項目41～50および53のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目59）

腹水症を罹患している被験体を処置するための項目41～50および54～56のいずれか1項に記載の経口投薬形態。

（項目60）

説明書および項目 4 1 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の投薬形態を含むキット。