

【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24年11月1日(2012.11.1)

【公表番号】特表2011-520918(P2011-520918A)

【公表日】平成23年7月21日(2011.7.21)

【年通号数】公開・登録公報2011-029

【出願番号】特願2011-509783(P2011-509783)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/24

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 11/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成24年9月12日(2012.9.12)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

急性心不全に伴う呼吸困難を治療するための医薬の製造における医薬的に活性なH2リラキシンの使用であって、前記呼吸困難の治療は、呼吸困難を低減するのに治療上有効な量で、高血圧または正常血圧のヒト被験体に医薬的に活性なH2リラキシンを投与することによるものである、前記使用。

【請求項2】

H2リラキシンが少なくとも24時間投与される、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

H2リラキシンが少なくとも48時間投与される、請求項1に記載の使用。

【請求項4】

H2リラキシンが10μg/kg/日～960μg/kg/日の範囲内の静脈内注入速度で投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項5】

H2リラキシンが10μg/kg/日～250μg/kg/日の範囲内の静脈内注入速度で投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項6】

H2リラキシンが30μg/kg/日～100μg/kg/日の範囲内の静脈内注入速度で投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項7】

H2リラキシンを使用しない治療と比較して治療の開始後6時間で、呼吸困難における軽減が統計的に有意である、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用。

【請求項8】

H2リラキシンを使用しない治療と比較して治療の開始後12時間で、呼吸困難における軽減が統計的に有意である、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

H2リラキシンを使用しない治療と比較して治療の開始後24時間で、呼吸困難における軽減が統計的に有意である、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用。

【請求項10】

呼吸困難における軽減が、治療期間の少なくとも2倍の間持続する、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項11】

呼吸困難における軽減が、治療期間の少なくとも4倍の間持続する、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項12】

呼吸困難における軽減が、治療期間の少なくとも7倍の間持続する、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項13】

被験体は腎臓が障害されている、請求項1～12のいずれか一項に記載の使用。

【請求項14】

前記医薬が、H2リラキシンを使用しない急性非代償性心不全の治療と比較して、被験体が60日以内に死亡または再入院する危険性を減少させる、請求項1～13のいずれか一項に記載の使用。

【請求項15】

前記医薬が、H2リラキシンを使用しない急性非代償性心不全の治療と比較して、入院滞在の長さを、少なくとも1日短縮させ、前記被験体は、入院を必要とする呼吸困難を有する、請求項1～14のいずれか一項に記載の使用。

【請求項16】

前記医薬が、H2リラキシンを使用しない急性非代償性心不全の治療と比較して、180日以内の心血管死の危険性を減少させる、請求項1～15のいずれか一項に記載の使用。

【請求項17】

少なくとも125mmHgの収縮期血圧および/または少なくとも20%の左心室駆出率を有する被験体において急性非代償性心不全を治療するための医薬の製造における、医薬的に活性なH2リラキシンの使用であって、前記急性非代償性心不全の治療は、被験体において急性非代償性心不全の院内悪化を低減するまたは急性心不全の少なくとも1つの症候もしくは症状を低減するのに有効な量で医薬的に活性なH2リラキシンを投与することによるものである、前記使用。

【請求項18】

少なくとも125mmHgの収縮期血圧および/または少なくとも40%の左心室駆出率を有する被験体において急性非代償性心不全を治療するための医薬の製造における、医薬的に活性なH2リラキシンの使用であって、前記急性非代償性心不全の治療は、被験体において急性非代償性心不全の院内悪化を低減するまたは急性心不全の少なくとも1つの症候もしくは症状を低減するのに有効な量で医薬的に活性なH2リラキシンを投与することによるものである、前記使用。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0133

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0133】

リラキシンの有益な効果には、呼吸困難だけでなく、体液保持による超過体重、病院滞在の長さ、再入院の起こりやすさ、ループ利尿剤の必要性、静脈内(IV)ニトログリセリンの必要性、および心不全悪化の発生を含む急性心臓代償不全事象の減少が含まれる(図14～19)。具体的に、プラセボと比較した心不全悪化の発生における減少が、臨床的に関連していることが見出され、一方、より短期の病院滞在および再入院が起こること

が減少することは、薬剤経済学に好ましい影響を約束する。それに加えて、明白な腎臓機能に対する有害な作用がなく、また安全性または耐容性の問題点もなかった。注意すべきこととして、それらの存在なしに、当業者が変時薬 (chronotropic agent) または無差別血管拡張剤について予想したかも知れない不都合な心拍数上昇および症候性低血圧が、リラキシンで治療された患者にあった（図 20 および 21 を参照されたい）。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0135

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0135】

本開示の種々の改変および変形は、本開示の範囲および精神から逸脱することなく、当業者には明らかであろう。本開示は、具体的な好ましい実施形態と結びつけて説明されたが、特許請求の範囲がそのような具体的な実施形態に過度に限定されるべきでないことは理解されるべきである。実際、本開示を実施するために記載された様式の、当業者により理解される種々の改変は、特許請求の範囲の範囲内であることが意図されている。

本発明は、以下を提供する。

[ 1 ]

ヒト被験体における呼吸困難を治療する方法において使用するための医薬的に活性な H2リラキシン。

[ 2 ]

呼吸困難が急性心不全に伴う呼吸困難であり、前記方法の開始時において被験体は高血圧または正常血圧の状態にある、前記 [ 1 ] に記載の医薬的に活性な H2リラキシン。

[ 3 ]

被験体が、急性非代償性心不全に伴う呼吸困難および心虚血の少なくとも 1 つの兆候を有する、前記 [ 1 ] に記載の医薬的に活性な H2リラキシン。

[ 4 ]

心虚血の少なくとも 1 つの兆候は、陽性のトロポニンテスト、異常な心電図、胸部疼痛の存在、不整脈の存在、陽性のクレアチニーゼ - MB テスト、および異常な心エコー図からなる群より選択される、前記 [ 3 ] に記載の医薬的に活性な H2リラキシン。

[ 5 ]

被験体が、20 % から 40 % の範囲内または少なくとも 40 % の左心室駆出率を有する、前記 [ 4 ] に記載の医薬的に活性な H2リラキシン。

[ 6 ]

被験体が、正常血圧または高血圧である、前記 [ 5 ] に記載の医薬的に活性な H2リラキシン。

[ 7 ]

被験体が、急性非代償性心不全および少なくとも約 20 % の左心室駆出率を有する、前記 [ 1 ] に記載の医薬的に活性な H2リラキシン。

[ 8 ]

被験体が、約 20 % から約 40 % の範囲内の左心室駆出率を有する、前記 [ 7 ] に記載の医薬的に活性な H2リラキシン。

[ 9 ]

被験体が、少なくとも約 40 % の左心室駆出率を有する、前記 [ 8 ] に記載の医薬的に活性な H2リラキシン。

[ 10 ]

被験体が正常血圧である、前記 [ 7 ] から [ 9 ] のいずれか一つに記載の医薬的に活性な H2リラキシン。

[ 11 ]

被験体が高血圧である、前記 [ 7 ] から [ 9 ] までのいずれか一つに記載の医薬的に活性

な H 2 リラキシン。

[ 1 2 ]

ヒト被験体における急性非代償性心不全を治療する方法において使用するための医薬的に活性な H 2 リラキシンであって、被験体が、急性非代償性心不全および少なくとも 125 mmHg の収縮期血圧を有し、前記方法は、被験体の院内悪化心不全を減少させるのに有効な量で H 2 リラキシンを被験体に投与する工程を含む、医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 1 3 ]

院内悪化心不全が、呼吸困難の悪化、前記心不全を治療するための追加の静脈内療法の必要性、呼吸の機械的支持の必要性、および血圧の機械的支持の必要性のうちの 1 つ以上を含む、前記 [ 1 2 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 1 4 ]

被験体が、入院を必要とする呼吸困難および胸部 X 線写真で間質性浮腫の存在により定義される肺うっ血を有する、前記 [ 1 3 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 1 5 ]

ヒト被験体における急性非代償性心不全を治療する方法において使用するための医薬的に活性な H 2 リラキシンであって、被験体は急性非代償性心不全および少なくとも約 20 % の左心室駆出率を有し、前記方法は、被験体における少なくとも 1 つの急性心不全の徵候または症状を軽減するのに有効な量で H 2 リラキシンを被験体に投与する工程を含む、医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 1 6 ]

被験体が、少なくとも 40 % の左心室駆出率を有する、前記 [ 1 5 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 1 7 ]

少なくとも 1 つの急性心不全の徵候または症状が、安静時の呼吸困難、起座呼吸、運動時の呼吸困難、浮腫、ラ音、肺うっ血、頸静脈波もしくは膨満、浮腫に関連する体重増加、高肺毛細血管楔入圧、高左心室拡張末期圧、高全身性血管抵抗、低心拍出量、低左心室駆出率、静脈内利尿剤療法の必要性、追加の静脈内血管拡張剤療法の必要性、および悪化した院内心不全の発生からなる群のうちの 1 つ以上を含む、前記 [ 1 5 ] または前記 [ 1 6 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 1 8 ]

被験体が正常血圧または高血圧である、前記 [ 1 7 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 1 9 ]

ヒト被験体における急性非代償性心不全を治療する方法において使用するための医薬的に活性な H 2 リラキシンであって、被験体は急性非代償性心不全を有し、前記方法は、病院滞在中の利尿剤使用を減少させるのに有効な量で H 2 リラキシンを被験体に投与する工程を含む、医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 2 0 ]

病院滞在中のループ利尿剤使用が減少する、前記 [ 1 9 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 2 1 ]

ループ利尿剤使用が 14 日間にわたって少なくとも 10 % 減少する、前記 [ 2 0 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 2 2 ]

ループ利尿剤使用が 14 日間にわたって少なくとも 20 % 減少する、前記 [ 2 1 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 2 3 ]

ループ利尿剤使用が 4 日間にわたって少なくとも 30 % 減少する、前記 [ 2 2 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 2 4 ]

被験体が、少なくとも 40 % の左心室駆出率を有する、前記 [ 1 9 ] から [ 2 3 ] のいずれか一つに記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 2 5 ]

被験体が正常血圧または高血圧である、前記 [ 1 9 ] から [ 2 4 ] のいずれか一つに記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 2 6 ]

被験体が少なくとも約 125 mmHg の収縮期血圧を有する、前記 [ 6 ] 、前記 [ 1 0 ] 、前記 [ 1 1 ] 、前記 [ 1 8 ] または前記 [ 2 5 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 2 7 ]

被験体は腎臓が障害されている、前記 [ 1 ] ~ [ 2 6 ] のいずれか一つに記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 2 8 ]

被験体が約 35 から約 75 mL / 分の範囲のクレアチニクリアランスを有する、前記 [ 2 7 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 2 9 ]

被験体が、入院を必要とする呼吸困難を有する、前記 [ 1 ] ~ [ 2 8 ] のいずれか一つに記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 3 0 ]

H 2 リラキシンが被験体に少なくとも 24 時間投与される、前記 [ 1 ] ~ [ 2 9 ] のいずれか一つに記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 3 1 ]

H 2 リラキシンが被験体に少なくとも 48 時間投与される、前記 [ 1 ] ~ [ 3 0 ] のいずれか一つに記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 3 2 ]

H 2 リラキシンが約 10 µg / kg / 日から約 960 µg / kg / 日の範囲内の静脈内注入速度で被験体に投与される、前記 [ 1 ] ~ [ 3 1 ] のいずれか一つに記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 3 3 ]

H 2 リラキシンが、約 10 µg / kg / 日から約 250 µg / kg / 日の範囲内の静脈内注入速度で被験体に投与される、前記 [ 3 2 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 3 4 ]

H 2 リラキシンが、約 30 µg / kg / 日から約 100 µg / kg / 日の範囲内の静脈内注入速度で投与される、前記 [ 3 3 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 3 5 ]

H 2 リラキシンが、約 10 µg / kg / 日、約 30 µg / kg / 日、約 100 µg / kg / 日、または約 250 µg / kg / 日の静脈内注入速度で投与される、前記 [ 3 3 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 3 6 ]

H 2 リラキシンが約 30 µg / kg / 日の静脈内注入速度で投与される、前記 [ 3 5 ] に記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 3 7 ]

治療の開始後 6 時間で、呼吸困難における軽減が統計的に有意である、前記 [ 1 ] ~ [ 3 6 ] のいずれか一つに記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 3 8 ]

治療の開始後 12 時間で、呼吸困難における軽減が統計的に有意である、前記 [ 1 ] ~ [ 3 7 ] のいずれか一つに記載の医薬的に活性な H 2 リラキシン。

[ 3 9 ]

治療の開始後、6、12 および 24 時間で、呼吸困難における軽減が統計的に有意である

、前記〔1〕～〔38〕のいずれか一つに記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔40〕

呼吸困難における軽減が、治療期間の少なくとも約2倍の間持続する、前記〔1〕～〔39〕のいずれか一つに記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔41〕

呼吸困難における軽減が、治療期間の少なくとも約4倍の間持続する、前記〔40〕に記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔42〕

呼吸困難における軽減が、治療期間の少なくとも約7倍の間持続する、前記〔41〕に記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔43〕

前記方法が、被験体の体重も14日間にわたって少なくとも約0.5kg減少させる、前記〔1〕～〔42〕のいずれか一つに記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔44〕

前記方法が、被験体の死亡または再入院の60日危険性を少なくとも50%減少させる、前記〔1〕～〔43〕のいずれか一つに記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔45〕

前記方法が心不全または腎不全による再入院の60日危険性を減少させる、前記〔44〕に記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔46〕

前記方法が、被験体の心血管死の180日危険性を、少なくとも約50%減少させる、前記〔1〕～〔45〕のいずれか一つに記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔47〕

前記方法が、全死因死亡の180日危険性を、少なくとも約25%減少させる、前記〔1〕～〔46〕のいずれか一つに記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔48〕

前記方法が、被験体の入院滞在の長さを、少なくとも1日短縮させる、前記〔1〕～〔47〕のいずれか一つに記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔49〕

前記方法が被験体に抗高血圧剤を投与する工程も含む、前記〔1〕～〔48〕のいずれか一つに記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔50〕

抗高血圧剤が、血管拡張剤、アドレナリン遮断剤、中枢性-アゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤および利尿剤からなる群より選択される、前記〔49〕に記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔51〕

利尿剤がフロセミドである、前記〔50〕に記載の医薬的に活性なH2リラキシン。

〔52〕

ヒト被験体における呼吸困難を治療するための医薬の製造における医薬的に活性なH2リラキシンの使用。

〔53〕

ヒト被験体における急性非代償性心不全を治療するための医薬の製造における医薬的に活性なH2リラキシンの使用であって、前記被験体は急性非代償性心不全および少なくとも125mmHgの収縮期血圧を有する、前記使用。

〔54〕

ヒト被験体における急性非代償性心不全を治療するための医薬の製造における医薬的に活性なH2リラキシンの使用であって、前記被験体は急性非代償性心不全および少なくとも約20%の左心室駆出率を有する、前記使用。

〔55〕

- ( a ) ヒト被験体における呼吸困難、
- ( b ) ヒト被験体における急性非代償性心不全であって、前記被験体は、急性非代償性心不全および少なくとも 125 mmHg の収縮期血圧を有する、急性非代償性心不全、または
- ( c ) ヒト被験体における急性非代償性心不全であって、前記被験体は、急性非代償性心不全および少なくとも約 20 % の左心室駆出率を有する、急性非代償性心不全を治療するための医薬の製造における、医薬的に活性な H2リラキシンおよび抗高血圧剤の使用。