

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7641903号  
(P7641903)

(45)発行日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(24)登録日 令和7年2月27日(2025.2.27)

|                          |                 |       |  |
|--------------------------|-----------------|-------|--|
| (51)国際特許分類               | F I             |       |  |
| C 1 2 Q 1/56 (2006.01)   | C 1 2 Q 1/56    | Z N A |  |
| A 6 1 K 31/4412(2006.01) | A 6 1 K 31/4412 |       |  |
| A 6 1 K 31/44 (2006.01)  | A 6 1 K 31/44   |       |  |
| A 6 1 K 31/437(2006.01)  | A 6 1 K 31/437  |       |  |
| A 6 1 K 38/17 (2006.01)  | A 6 1 K 38/17   |       |  |
| 請求項の数 18 (全28頁) 最終頁に続く   |                 |       |  |

|                   |                               |          |  |
|-------------------|-------------------------------|----------|--|
| (21)出願番号          | 特願2021-546286(P2021-546286)   | (73)特許権者 | 503102674<br>アレクシオン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド<br>アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, シーポート ブールバード 121 |
| (86)(22)出願日       | 令和2年2月7日(2020.2.7)            | (74)代理人  | 100078282<br>弁理士 山本 秀策   |
| (65)公表番号          | 特表2022-519327(P2022-519327 A) | (74)代理人  | 100113413<br>弁理士 森下 夏樹   |
| (43)公表日           | 令和4年3月22日(2022.3.22)          | (72)発明者  | ユエ, バトリック<br>アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー 270, スイート 22, ポートラ ファーマシュー    |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2020/017165             |          | 最終頁に続く   |
| (87)国際公開番号        | WO2020/163685                 |          |  |
| (87)国際公開日         | 令和2年8月13日(2020.8.13)          |          |  |
| 審査請求日             | 令和5年2月3日(2023.2.3)            |          |  |
| (31)優先権主張番号       | 62/802,645                    |          |  |
| (32)優先日           | 平成31年2月7日(2019.2.7)           |          |  |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                        |          |  |

(54)【発明の名称】 頭蓋内出血の治療方法及び効果の評価方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

第X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における止血効果を評価する指標を提供する方法であって、

前記患者が、配列番号3のアミノ酸配列を含む軽鎖と配列番号4のアミノ酸配列を含む重鎖とを含む2本鎖タンパク質を含む f X a 誘導体の投与を受けたものであり、

前記方法が、前記患者から得られた血液試料における抗 f X a 活性を測定することを含み、

前記抗 f X a 活性が前記患者における前記止血効果を反映している、方法。

【請求項2】

前記抗 f X a 活性が、前記止血効果を見積ることに使用される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記方法が、前記 f X a 誘導体の前記投与の前に前記患者から得られた試料における前記抗 f X a 活性を測定することをさらに含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記見積ることが、前記投与の前及び後の前記抗 f X a 活性を入力として採用する、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記投与が前記 f X a 誘導体のボラス注射を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記投与が、前記ボラス注射後の前記 f X a 誘導体の注入をさらに含む、請求項 5 に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記血液試料が前記投与後 10 分～4 時間で得られる、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記抗 f X a 活性が発色アッセイを用いて測定される、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記抗 f X a 活性が、(a) 前記患者に 2 回目の前記 f X a 誘導体を投与するかどうかを判定するための指標として、(b) 前記患者が血栓性事象に罹患する可能性を判定するための指標として、(c) 監視もしくは治療のための最小時間を判定するための指標として、または (d) 前記患者が外科的処置を受けることができるかどうかを判定するための指標として使用され得る、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

## 【請求項 10】

前記抗 f X a 活性が所定の抗 f X a 活性閾値を超える場合、または前記止血効果が所定の止血効果閾値を下回る場合に、前記患者が 2 回目の前記 f X a 誘導体の投与を受ける候補者となる、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記所定の抗 f X a 活性閾値が、前記 f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 30～50 ng/ml であり、または前記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0.25～0.5 IU/ml である、請求項 10 に記載の方法。

20

## 【請求項 12】

第 X a 因子 (f X a) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者が 2 回目の f X a 誘導体の投与を受ける候補者となるか否かを示す指標を提供する方法であって、前記患者が、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖と配列番号 4 のアミノ酸配列を含む重鎖とを含む 2 本鎖タンパク質を含む前記 f X a 誘導体の投与を受けたものであり、前記方法が、前記患者から得られた血液試料における抗 f X a 活性を測定することを含み、

30

所定の抗 f X a 活性閾値を超える前記抗 f X a 活性が、前記患者が 2 回目の前記 f X a 誘導体の投与を受ける候補者となる指標である、方法。

## 【請求項 13】

前記所定の抗 f X a 活性閾値が、前記 f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 30～50 ng/ml であり、または前記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0.25～0.5 IU/ml である、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 14】

第 X a 因子 (f X a) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者が手術を受ける候補者となるか否かを示す指標を提供する方法であって、前記患者が、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖と配列番号 4 のアミノ酸配列を含む重鎖とを含む 2 本鎖タンパク質を含む f X a 誘導体の投与を受けたものであり、前記方法が、前記患者から得られた血液試料における抗 f X a 活性を測定することを含み、

40

所定の抗 f X a 活性閾値を下回る前記抗 f X a 活性、または所定の止血効果閾値を超える、前記抗 f X a 活性に基づいて見積られる止血効果が、前記患者が、前記手術を受ける候補者となる指標である、方法。

## 【請求項 15】

前記所定の抗 f X a 活性閾値が、前記 f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 30～50 ng/ml であり、または前記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0.25～0.5 IU/ml であ

50

る、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

第 X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における血栓性事象が予防できるか否かの指標を提供する方法であって、前記患者が、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖と配列番号 4 のアミノ酸配列を含む重鎖とを含む 2 本鎖タンパク質を含む f X a 誘導体の投与を受けたものであり、前記方法が、前記患者から得られた血液試料における抗 f X a 活性を測定することを含み、

ここで、前記 f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合に前記抗 f X a 活性が 30 ~ 50 ng / ml 未満であるか、または前記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合に前記抗 f X a 活性が 0.25 ~ 0.5 IU / ml 未満である場合に、前記患者が血栓性事象に罹患する可能性が高いと判定される、方法。

10

【請求項 17】

第 X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者の回復の監視を解除するか否かを示す指標を提供する方法であって、前記患者が、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖と配列番号 4 のアミノ酸配列を含む重鎖とを含む 2 本鎖タンパク質を含む f X a 誘導体の投与を受けたものであり、前記方法が、前記患者から得られた血液試料における抗 f X a 活性を測定することを含み、

ここで、前記 f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合に前記抗 f X a 活性が 30 ~ 50 ng / ml であるか、または前記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合に前記抗 f X a 活性が 0.25 ~ 0.5 IU / ml であることが、前記患者の監視が解除される指標である、方法。

20

【請求項 18】

前記 f X a 誘導体がアンデキサネットアルファである、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第 119 条 ( e ) の下で、2019 年 2 月 7 日出願の米国仮出願第 62 / 802 , 645 号の優先権を主張し、上記出願の内容はその全体が本開示に援用される。

30

【背景技術】

【0002】

第 X a 因子阻害薬、例えば、アピキサバン、リバロキサバン、エドキサバン、ベトリキサバン、及びエノキサパリンは、血栓性事象の治療及び予防に対してプラスのベネフィット・リスクプロファイルを有するが、かなりの罹患率及び死亡率で急性大出血を引き起こすかまたは悪化させる可能性がある。第 X a 因子阻害薬に関連する急性大出血エピソードは、特定の拮抗薬がないために治療が困難な場合がある。

【0003】

アンデキサネットアルファ ( 凝固第 X a 因子 [ 組換え ] 不活性化 - z h z o ) は、第 X a 因子阻害薬分子に結合して隔離するように特別に設計された、第 X a 因子の修飾組換え不活性型であり、それによって、第 X a 因子阻害薬の抗凝固効果の尺度である抗第 X a 因子活性を迅速に低下させる。アピキサバンまたはリバロキサバンのいずれかの投与を受けている健康な被験者において、アンデキサネットは、副作用を最小限に抑えながら、第 X a 因子阻害薬の非結合割合及び抗第 X a 因子活性の両方を迅速に低下させた。

40

【0004】

アンデキサネットによる治療後の止血効果の監視が、特に高齢の患者において重要な場合がある。かかる監視は、患者が特定の医療処置に適しているか、及び追加のアンデキサネットが必要であるかを判断するための有用な情報を提供する可能性がある。

50

**【発明の概要】****【課題を解決するための手段】****【0005】**

本発明は、一実施形態において、第X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における止血効果を評価するのに有用な方法を提供する。

**【0006】**

かかる評価は、アンデキサネットアルファによる治療後の一般的な患者集団においては、抗第X a 因子活性と止血効果との間に相関関係がないにもかかわらず、頭蓋内出血患者においては、驚くべきことに、良好な相関関係が見出されたという予想外の発見に基づいて

10

**【0007】**

したがって、一実施形態において、本開示は、第X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における止血効果の評価方法であって、上記患者に、軽鎖のアミノ酸残基6 ~ 39の少なくとも50%が欠失し、且つ重鎖上の活性部位が修飾されており、野生型f X a タンパク質と比較して触媒活性が低下し、且つ上記第X a 因子阻害薬に結合する能力を有するf X a 誘導体を投与することと、

上記投与の後に上記患者から血液試料を得ることと、  
上記試料における抗f X a 活性を測定することと

を含み、

20

上記抗f X a 活性が上記患者における止血効果を反映している、上記方法を提供する。

**【0008】**

いくつかの実施形態において、上記方法は、上記抗f X a 活性に基づいて上記止血効果を見積ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、上記方法は、上記f X a 誘導体の上記投与の前に上記患者から得られる試料における上記抗f X a 活性を測定することをさらに含む。いくつかの実施形態において、上記見積ることは、上記投与の前及び後の上記抗f X a 活性を入力として採用する。

**【0009】**

いくつかの実施形態において、上記方法は上記f X a 誘導体のボラス注射を含む。いくつかの実施形態において、上記投与は上記ボラス注射後の上記f X a 誘導体の注入をさらに含む。いくつかの実施形態において、上記血液試料は上記投与後10分~4時間で得られる。いくつかの実施形態において、上記抗f X a 活性は発色アッセイを用いて測定される。

30

**【0010】**

いくつかの実施形態において、上記方法は、上記抗f X a 活性に基づいて、( a ) 上記患者に2回目の上記f X a 誘導体を投与するかどうか、( b ) 上記患者が血栓性事象に罹患する可能性、( c ) 監視もしくは治療のための最小時間、または( d ) 上記患者に外科的処置が適用であるかどうかを判定することをさらに含む。

**【0011】**

いくつかの実施形態において、上記方法は、上記抗f X a 活性が所定の抗f X a 活性閾値を超える場合、または上記止血効果が所定の止血効果閾値を下回る場合に、上記患者に2回目の上記f X a 誘導体を投与することをさらに含む。

40

**【0012】**

一実施形態において、第X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている患者における頭蓋内出血の治療方法であって、

上記患者に、軽鎖のアミノ酸残基6 ~ 39の少なくとも50%が欠失し、且つ重鎖上の活性部位が修飾されており、野生型f X a タンパク質と比較して触媒活性が低下し、且つ上記第X a 因子阻害薬に結合する能力を有するf X a 誘導体を投与することと、

上記投与の後に上記患者から血液試料を得ることと、

上記試料における抗f X a 活性を測定することと、

50

上記抗 f X a 活性が所定の抗 f X a 活性閾値を超える場合、上記患者に 2 回目の上記 f X a 誘導体を投与することとを含む、上記方法も提供される。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態において、上記所定の抗 f X a 活性閾値は、上記 f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 3 0 ~ 5 0 n g / m l であり、または上記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0 . 2 5 ~ 0 . 5 I U / m l である。

【 0 0 1 4 】

別の実施形態は、第 X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における手術の実施方法であって、

上記患者に、軽鎖のアミノ酸残基 6 ~ 3 9 の少なくとも 5 0 % が欠失し、且つ重鎖上の活性部位が修飾されており、野生型 f X a タンパク質と比較して触媒活性が低下し、且つ上記第 X a 因子阻害薬に結合する能力を有する f X a 誘導体を投与することと、

上記投与の後に上記患者から血液試料を得ることと、

上記試料における抗 f X a 活性を測定することと、

上記抗 f X a 活性が所定の抗 f X a 活性閾値を下回る場合、または上記抗 f X a 活性に基づいて見積られる止血効果が所定の止血効果閾値を超える場合に、上記患者における手術を実施する、上記方法を提供する。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態において、上記所定の抗 f X a 活性閾値は、上記 f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 3 0 ~ 5 0 n g / m l であり、または上記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0 . 2 5 ~ 0 . 5 I U / m l である。

【 0 0 1 6 】

さらに別の実施形態は、第 X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における血栓性事象の予防方法であって、

上記患者に、軽鎖のアミノ酸残基 6 ~ 3 9 の少なくとも 5 0 % が欠失し、且つ重鎖上の活性部位が修飾されており、野生型 f X a タンパク質と比較して触媒活性が低下し、且つ上記第 X a 因子阻害薬に結合する能力を有する f X a 誘導体を投与することと、

上記投与の後に上記患者から血液試料を得ることと、

上記試料における抗 f X a 活性を測定することと、

上記抗 f X a 活性に基づいて、上記患者が血栓性事象に罹患する可能性を判定することと、

上記患者が血栓性事象に罹患する可能性が高いと判定された場合に、上記患者に抗凝固療法を施すことと

を含む、上記方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、上記抗 f X a 活性が、上記 f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 3 0 ~ 5 0 n g / m l 未満であり、または上記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0 . 2 5 ~ 0 . 5 I U / m l 未満である場合に、上記患者が血栓性事象に罹患する可能性が高いと判定される。

【 0 0 1 8 】

さらに別の実施形態は、第 X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者の回復の監視方法であって、

上記患者に、軽鎖のアミノ酸残基 6 ~ 3 9 の少なくとも 5 0 % が欠失し、且つ重鎖上の活性部位が修飾されており、野生型 f X a タンパク質と比較して触媒活性が低下し、且つ上記第 X a 因子阻害薬に結合する能力を有する f X a 誘導体を投与することと、

上記投与の後に上記患者から血液試料を得ることと、

10

20

30

40

50

上記試料における抗 f X a 活性を測定することと、  
リスクに基づいて上記患者を監視する期間を決定することと  
を含む、上記方法を提供する。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態において、上記方法は、上記抗 f X a 活性が、上記 f X a 阻害薬が  
アピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には  
3 0 ~ 5 0 n g / m l であり、または上記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には  
0 . 2 5 ~ 0 . 5 I U / m l である場合に、上記患者の監視を解除することをさらに含む。

【 0 0 2 0 】

本明細書に開示の f X a 誘導体は、配列番号 3 のアミノ酸配列または配列番号 3 と少な  
くとも 8 5 % の配列同一性を有する第 1 のペプチドを含む軽鎖と、配列番号 4 のアミノ酸  
配列または配列番号 4 と少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する第 2 のペプチドを含む重  
鎖とを含む 2 本鎖タンパク質であってよい。いくつかの実施形態において、上記 f X a 誘  
導体はアンデキサネットアルファである。

10

【 0 0 2 1 】

本開示の実施形態として図面を提供するが、これらの図面は、限定ではなく例示のみに  
よって説明するものである。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 2 】

【 図 1 - 1 】 第 X a 因子阻害薬であるアピキサバンを用いた治療を行う抗凝固療法を受け  
ている間に大出血を起こした患者における抗第 X a 因子活性を示す図である。

20

【 図 1 - 2 】 第 X a 因子阻害薬であるリバロキサバンを用いた治療を行う抗凝固療法を受け  
ている間に大出血を起こした患者における抗第 X a 因子活性を示す図である。

【 図 1 - 3 】 第 X a 因子阻害薬であるエノキサパリンを用いた治療を行う抗凝固療法を受け  
ている間に大出血を起こした患者における抗第 X a 因子活性を示す図である。

【 図 2 】 上記試料中で測定された止血効果を示す図である。

【 図 3 】 すべての患者（左図）及び頭蓋内出血患者（右図）についての、抗第 X a 因子活  
性（ n g / m l ）及び止血効果（「良」 / 「優」対「不良」 / 「なし」）の変化に関する  
受信者動作特性曲線を示す図である。

【 発明を実施するための形態 】

30

【 0 0 2 3 】

I . 用語の定義

範囲を含むすべての数値指定、例えば、p H、温度、時間、濃度、及び分子量は、0 .  
1 の増減分で変化する（+または-）近似値である。常に明示されていなくとも、すべての  
の数値指定の前に用語「約」が付されることを理解されたい。常に明示されていなくとも  
、本明細書に記載の試薬は単なる例示であり、かかる試薬の均等物が当技術分野で公知で  
あることも理解されたい。

【 0 0 2 4 】

「組成物」は、活性剤と、不活性（例えば、検出可能な薬剤もしくは標識）または活性  
な別の化合物あるいは組成物との組み合わせを意味することを意図する。

40

【 0 0 2 5 】

「第 X a 因子」または「f X a」または「f X a タンパク質」は、血液凝固経路のセリ  
ンプロテアーゼであり、不活性な第 X 因子（f X）から産生される。ヒト第 X 因子（f X  
）をコードするヌクレオチド配列は、受入番号「NM\_000504」で Gen Bank  
に存在する。重鎖の最初の 5 2 残基が触媒的に切断されると、f X は f X a（配列番号 1  
、表 1）に活性化される。f X a は軽鎖及び重鎖を含む（表 1 に示す通り）。軽鎖の最初  
の 4 5 アミノ酸残基（配列番号 1 の残基 1 ~ 4 5）は、1 1 個の翻訳後修飾された - カ  
ルボキシグルタミン酸残基（G l a）を含むことから、G l a ドメインと呼ばれる。G l  
a ドメインはまた、短い（6 アミノ酸残基）芳香族スタック配列（配列番号 1 の残基 4 0  
~ 4 5）を含む。キモトリプシン消化によって 1 ~ 4 4 残基を選択的に除去すると G l a

50

- ドメインレス f X a ( G l a - d o m a i n l e s s f X a ) が生じる。 f X a のセリンプロテアーゼ触媒ドメインは C 末端重鎖上に位置する。この f X a の重鎖は、トロンピン、トリプシン、及び活性化タンパク質 C などの他のセリンプロテアーゼと高い相同性を有する。

【 0 0 2 6 】

「天然 f X a」または「野生型 f X a」とは、血漿中に天然に存在するか、または本来の未修飾の形態で単離された f X a をいい、これは、プロトロンピンを活性化する生物学的活性を有し、したがって血餅の形成を促進する。この用語には、組織試料から単離される天然に存在するポリペプチド、ならびに組換えにより産生された f X a が含まれる。「活性 f X a」とは、プロトロンピンを活性化する生物学的活性を有する f X a をいう。「活性 f X a」は、凝固促進活性を保持する天然 f X a または修飾 f X a である場合がある。

10

【 0 0 2 7 】

本明細書では、「 f X a 誘導体」とは、上記 G l a ドメインの修飾または実質的な欠失（例えば、軽鎖のアミノ酸残基 6 ~ 3 9 の少なくとも 5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、または 9 0 % の欠失）及び、当該 f X a 誘導体が、野生型タンパク質と比較して、プロトロンビナーゼ複合体を構築する能力が低下し、且つ触媒活性が低下するかまたは触媒活性をもたないような修飾を有する修飾 f X a タンパク質をいう。それでもなお、上記 f X a 誘導体は、野生型タンパク質と同様に、 f X a 阻害薬に結合する及び / または f X a 阻害薬を実質的に中和することができる。 f X a 誘導体の例は、 W O 2 0 0 9 / 0 4 2 9 6 2 及び W O 2 0 1 0 / 1 1 7 7 2 9、ならびにそれらの生物学的に同等な刊行物に提示されている。

20

【 0 0 2 8 】

用語「活性部位」とは、化学反応が起こる酵素または抗体の部分の部分をいう。「修飾された活性部位」は、当該活性部位の化学反応性もしくは特異性を増加または減少させるように、構造的に修飾された活性部位である。活性部位の例としては、235 ~ 488 アミノ酸残基を含むヒト第 X 因子の触媒ドメイン、及び 195 ~ 448 アミノ酸残基を含むヒト第 X a 因子の触媒ドメインが挙げられるが、これらに限定はされない。修飾された活性部位の例としては、位置 A r g 3 0 6、G l u 3 1 0、A r g 3 4 7、L y s 3 5 1、L y s 4 1 4、または A r g 4 2 4 に少なくとも 1 つのアミノ酸置換を有する、配列番号 2 の 195 ~ 448 アミノ酸残基を含むヒト第 X a 因子の触媒ドメインが挙げられるが、これに限定はされない。

30

【 0 0 2 9 】

f X a 誘導体の例としては、G l a ドメインをもたない f X a または f X a 誘導体を指し、G l a ドメインの除去に加えて他の修飾（複数可）を有する f X a 誘導体を包含する、「G l a - ドメインレス f X a」または「脱 G l a f X a」がある。本発明における G l a - ドメインレス f X a の例としては、配列番号 1 の 1 ~ 3 9（または 6 ~ 3 9）アミノ酸残基の全てまたは一部が欠失した f X a 誘導体が挙げられるが、これに限定はされない。

【 0 0 3 0 】

f X a 誘導体の別の例としては、その G l a ドメイン中の遊離側鎖 - カルボキシル基の数が減少した f X a または f X a 誘導体を指す「G l a 不足 f X a」( G l a - d e f i c i e n t f X a ) がある。G l a 不足 f X a も、G l a - ドメインレス f X a と同様に他の修飾を有していてもよい。G l a 不足 f X a には、未カルボキシル化 f X a、低カルボキシル化 f X a、及び脱カルボキシル化 f X a が含まれる。「未カルボキシル化 f X a」または「脱カルボキシル化 f X a」とは、G l a ドメインの - カルボキシグルタミン酸残基の - カルボキシ基をもたない f X a 誘導体、例えば、その G l a ドメイン - カルボキシグルタミン酸のすべてが異なるアミノ酸によって置換された f X a、またはアミノ化、エステル化などの手段によってその側鎖 - カルボキシルのすべてが除去もしくはマスクされた f X a などを用いる。組換え発現タンパク質については、未カルボキシル化 f X a は非カルボキシル化 f X a と呼ばれる場合がある。「低カルボキシル化 f X a

40

50

」とは、野生型 f X a タンパク質と比較して G l a ドメイン中の - カルボキシ基の数が少ない f X a 誘導体、例えば、その G l a ドメイン - カルボキシグルタミン酸のすべてではないが 1 つ以上が 1 種以上の異なるアミノ酸により置換された f X a、またはアミノ化及びエステル化などの手段によって、その側鎖 - カルボキシルのすべてではないが少なくとも 1 つが除去もしくはマスクされた f X a をいう。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態において、上記 f X a 誘導体は、野生型 f X a の軽鎖の少なくともアミノ酸残基 6 ~ 3 9 の欠失を有する（配列番号 1 の軽鎖を参照のこと）。いくつかの実施形態において、上記 f X a 誘導体はまた、E G F 1 ドメイン（アミノ酸 4 6 ~ 8 4）及び/または E G F 2 ドメイン（軽鎖のアミノ酸 8 5 ~ 1 2 8）の欠失も有する。いくつかの実施形態において、上記 f X a 誘導体の軽鎖は、野生型軽鎖の少なくともアミノ酸 1 2 9 ~ 1 3 9（または配列番号 3 の 9 5 ~ 1 0 5）を含む。

10

【 0 0 3 2 】

「アンデキサネットアルファ」または単に「アンデキサネット」とも呼ばれる配列番号 2（表 2）は、野生型 f X a と比較して 2 つの変異を含む。第 1 の変異は、f X a の G l a ドメインのアミノ酸残基 6 ~ 3 9 の欠失である。第 2 の変異は、活性部位残基 S 3 7 9 の A l a 残基への変異である。このアミノ酸置換は配列番号 1 のアミノ酸 2 9 6 に対応する。アンデキサネットは、それぞれ配列番号 3（軽鎖）及び 4（重鎖）と呼ばれる 2 つの鎖を含む。

【 0 0 3 3 】

f X a 誘導体は、製造プロセス中のタンパク質の変異、翻訳後修飾、及び/または変化を含む誘導体も包含する。例えば、別の態様において、上記 f X a 誘導体は、S e r 3 7 9 修飾の有無にかかわらず、触媒トライアド中の H i s 残基に対する修飾（A l a への）及び/または A s p 残基に対する修飾（A l a / A s n への）、及び G l a ドメインの削除または修飾を含んでもよい。これらの修飾によって、酵素活性は低下するが、プロトロンビナーゼ複合体の構築において f X a と競合しない f X a 誘導体が提供される。

20

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態において、上記 f X a 誘導体は、1 つまたは 2 つの O 結合型グリコシル化をもつ重鎖を有する。いくつかの実施形態において、上記重鎖は、1 つのアミノ酸残基、または最大で 1 3、1 4、もしくは 1 5 個のアミノ酸残基の C 末端トランケーションを有していてもよい。いくつかの実施形態において、上記軽鎖は N 末端トランケーションを有していてもよい。

30

【 0 0 3 5 】

本開示は、上記 f X a 誘導体の開示された配列の様々な生物学的等価物、あるいはこれらの f X a 誘導体に対して特定の配列同一性を有するポリペプチドを提供する。一態様において、かかる生物学的等価物は、これらの f X a 誘導体の構造的特徴、すなわち、活性部位または重鎖の修飾、及び G l a ドメインの削除または修飾を保持している。別の態様において、かかる生物学的等価物は、これらの f X a 誘導体の機能的特徴、すなわち、プロトロンビナーゼ複合体の構築において f X a と競合しないこと、及び触媒活性が低下していることを保持している。別の態様において、かかる生物学的等価物は、f X a 阻害薬に結合する及び/または f X a 阻害薬を実質的に中和することができる。

40

表 1 活性化ヒト第 X 因子である f X a のポリペプチド配列（配列番号 1）

【表 1 - 1】

|     |  |
|-----|--|
| 軽鎖  |  |
| 1   | ANSFLEEMKK GHLERECMEE TCSYEEAREV FEDSDKTNEF WNKYKGDGQC ETSPCQNQ GK                     |
| 61  | CKDGLGEYTC TCLEGFEGKN CELFTRK LCS LDNGDCDQFC HEEQNSV VCS CARGYTLADN                    |
| 121 | GKACIPTGPY PCGKQTLER   |
| 重鎖  |  |
| 181 | IVGGQE CKDGECPWQA LLINEENEGF CGGTILSEFY ILTAAHCLYQ                                     |
| 241 | AKRFKVRVGD RNTEQEEGGE AVHEVEVVIK HNRFTKET YD FDI AVLRLKT PITFRMNVAP                    |
| 301 | ACLP ERD WAE STLMTQKTGI VSGFGRTHEK GRQSTR LKML E V P Y V D R N S C K L S S S F I I T Q |
| 361 | NMFCAGYDTK QEDACQGDAG GPHVTRFKDT YFVTGIVSWG EGCARKGKYG IYTKVTAFLK                      |
| 421 | WIDRSMKTRG LPKAKSHAPE VITSSPLK   |

10

表 2 アンデキサネットのポリペプチド配列 (配列番号 2)

【表 2 - 1】

|             |  |
|-------------|--|
| 軽鎖 (配列番号 3) |  |
| 1           | ANSFLF WNKYKGDGQC ETSPCQNQ GK  |
| 61          | CKDGLGEYTC TCLEGFEGKN CELFTRK LCS LDNGDCDQFC HEEQNSV VCS CARGYTLADN                    |
| 121         | GKACIPTGPY PCGKQTLER   |
| 重鎖 (配列番号 4) |  |
| 181         | IVGGQE CKDGECPWQA LLINEENEGF CGGTILSEFY ILTAAHCLYQ                                     |
| 241         | AKRFKVRVGD RNTEQEEGGE AVHEVEVVIK HNRFTKET YD FDI AVLRLKT PITFRMNVAP                    |
| 301         | ACLP ERD WAE STLMTQKTGI VSGFGRTHEK GRQSTR LKML E V P Y V D R N S C K L S S S F I I T Q |
| 361         | NMFCAGYDTK QEDACQGDAG GPHVTRFKDT YFVTGIVSWG EGCARKGKYG IYTKVTAFLK                      |
| 421         | WIDRSMKTRG LPKAKSHAPE VITSSPLK   |

20

## 【0036】

用語「第 X a 因子阻害薬」または「第 X a 因子の阻害薬」とは、インビトロ及び/またはインビボでプロトロンビンのトロンビンへの変換を触媒する、凝固第 X a 因子の活性を直接的にまたは間接的にのいずれかで阻害することができる化合物をいう。

30

## 【0037】

「直接第 X a 因子阻害薬」または「直接 f X a 阻害薬」は f X a に直接結合し、非限定的な例としては、アピキサバン、リバロキサバン、エドキサバン、ベトリキサバン、NAP-5、rNAPc2、組織因子経路阻害剤、DX-DX-9065a (例えば、Herbert, J.M., et al, J Pharmacol Exp Ther. 1996 276(3):1030-8に記載される)、YM-60828 (例えば、Taniuchi, Y., et al, Thromb Haemost. 1998 79(3):543-8に記載される)、YM-150 (例えば、Eriksson, B. I. et. al, Blood 2005;106(11), Abstract 1865に記載される)、TAK-442、PD-348292 (例えば、Pipeline Insight: Antithrombotics - Reaching the Untreated Prophylaxis Market, 2007に記載される)、オタミキサバン、LY517717 (例えば、Agnelli, G., et al, J. Thromb. Haemost. 2007 5(4):746-53に記載される)、GSK913893、ラザキサバン、またはそれらの薬学的に許容される塩、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

40

## 【0038】

「間接第 X a 因子阻害薬」または「間接 f X a 阻害薬」は、1つ以上の他の因子を介して f X a 活性を阻害する。間接第 X a 因子阻害薬の非限定的な例としては、エノキサパリ

50

ン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、ピオチン化イドラパリヌクス、フラグミン、チンザパリン、低分子量ヘパリン（「LMWH」）、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【0039】

一実施形態において、上記第Xa因子阻害薬は、アピキサバン、リバロキサバン、エドキサバン、ベトリキサバン、エノキサパリン、及びそれらの組み合わせから選択される。

【0040】

II. 止血効果の評価

抗凝固剤は、例えば、凝固障害の患者、ある期間動くことを制限されている患者、または医学的手術を受けている患者などの、血栓を形成する傾向がある患者の望ましくない血栓の治療または予防の市場のニーズに役立つ。しかしながら、抗凝固剤による治療の主な制限は、治療に伴う出血のリスクと、過剰摂取の場合または緊急の外科的処置が必要な場合に抗凝固活性を迅速に逆転させることができないという制限である。

10

【0041】

アンデキサネットアルファ（アンデキサネット）は、第Xa因子の阻害を逆転させることができる、組換え修飾ヒト第Xa因子デオイタンパク質であり、したがって、第Xa因子に基づく抗凝固治療薬に対する効果的な解毒剤である。

【0042】

追加のアンデキサネットが必要な場合、または抗凝固剤の過剰投与が懸念される場合などの特定の状況、特に高齢の患者においては、アンデキサネットの効果を監視することが重要である。但し、止血効果の監視は難しい場合がある。例えば、止血効果の測定には、12時間以上にわたる血腫の容積及び/または厚さの変化の経時的CTスキャンまたはMRIスキャンを要する場合がある。

20

【0043】

全集団において抗第Xa因子活性と止血効果との間に相関関係がなかったという観測とは対照的に、頭蓋内出血患者においては、驚くべきことに、良好な相関関係が見出された。

【0044】

したがって、本開示の一実施形態によれば、第Xa因子（fXa）阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における止血効果の評価方法が提供される。いくつかの実施形態において、本方法は、上記患者に本開示のfXa誘導体を投与することと、上記投与後に上記患者から血液試料を得ることと、上記試料中の抗fXa活性を測定することとを伴う。上記抗fXa活性を用いて上記患者における止血効果を予測することができる。

30

【0045】

「頭蓋内出血」、すなわちICHとは、頭蓋骨内または脳内の出血をいう。頭蓋内出血は重篤な医学的緊急事態である。というのも、頭蓋骨内に血液が蓄積すると頭蓋内圧が上昇し、繊細な脳組織が押し潰される、または脳組織への血液供給が制限される可能性があるためである。頭蓋内圧（ICP）の重篤な上昇によって脳ヘルニアが起こる可能性があり、脳ヘルニアでは脳の一部が頭蓋骨の構造を越えてはみ出す。頭蓋内出血は、頭蓋骨内の血管が破裂するまたは漏れが生じる場合に発生する。頭蓋内出血は身体的外傷または非外傷性の原因から生じる場合がある。抗凝固剤による治療ならびに血液凝固を伴う障害は、頭蓋内出血が起こるリスクを高める可能性がある。

40

【0046】

いくつかの実施形態において、上記患者は頭蓋内出血に罹患している。いくつかの実施形態において、上記患者は、軸内（intra-axial）出血（bleed）または出血（hemorrhage）（脳出血）、軸外出血（extra-axial bleed）（硬膜外出血、硬膜下出血、及びくも膜下出血を含む）、硬膜外血腫、硬膜下血腫、またはくも膜下出血などの頭蓋内出血のサブタイプに罹患している。

【0047】

「軸内出血」は脳自体内の出血、すなわち脳出血である。このサブタイプとして、実質

50

内出血、すなわち脳組織内の出血、及び脳室内出血 (intraventricular hemorrhage)、脳室内の出血 (bleeding within the brain's ventricles) (特に未熟児の) が挙げられる。軸内出血は軸外出血よりも危険であり、且つ治療が困難である。

【0048】

「軸外出血」とは、頭蓋骨内であるが脳組織の外側で発生する出血をいう。軸外出血の例としては、硬膜外出血、硬膜下出血、及びくも膜下出血が挙げられる。

【0049】

硬膜 (髄膜の最も外側) と頭蓋骨との間で発生する「硬膜外出血 (Epidural hemorrhage)」（硬膜外出血 (extradural hemorrhage)）は外傷によって起こる。硬膜外出血は、動脈、最も一般的には中硬膜動脈の裂傷に起因する可能性がある。硬膜外出血は、高圧系からの出血であり、頭蓋内圧の致命的な上昇が急速に起こる可能性があるために、危険なタイプの傷害である。但し、硬膜外出血は最も一般的ではないタイプの髄膜出血であり、頭部外傷の1%～3%の症例にしか見られない。

10

【0050】

「硬膜下出血」は、硬膜とくも膜との間の硬膜下腔中の架橋静脈が裂けることから起こる。

【0051】

くも膜層と軟膜髄膜層との間に発生する「くも膜下出血」は、実質内出血と同様に、外傷または動脈瘤の破裂または動静脈奇形のいずれに起因する可能性がある。血液は、溝や裂け目に沿って脳中に層状になっている、またはくも膜下槽 (ほとんどの場合、ウィリス動脈輪の前大脳動脈とその空間内の上記動脈の分岐点が存在するために交叉槽) を満たしているのが見られる。くも膜下出血の典型的な症状は、激しい頭痛 (雷鳴頭痛) の突然の発症である。これは危険な実体である可能性があり、緊急の脳神経外科的評価、そして時には緊急の介入を要する。

20

【0052】

「硬膜外血腫」 (EDH) は、硬膜と頭蓋骨との間に急速に蓄積する血腫である。これらの患者は、意識の喪失を伴う頭部外傷、その後明らかな期間、続いて意識の喪失の履歴を有する。臨床上的発症は数分から数時間にわたって起こる。これらの傷害の多くは中硬膜動脈の裂傷に関連する。頭部のCTスキャンで、縫合線と交差しない「レンズ状」、すなわち凸レンズ形状の脳外出血が視認される可能性が高い。

30

【0053】

「硬膜下血腫」は、大脳皮質と排液静脈洞との間の架橋静脈の裂傷がある場合に起こる。時には、脳表面の動脈裂傷によって起こる場合もある。急性硬膜下血腫は通常、大脳皮質の損傷にも関連しているため、予後は硬膜外血腫ほど良くはない。臨床上的特徴は損傷部位及び損傷の重症度によって異なる。患者は意識喪失の履歴がある場合があるが、回復し、再発はしない。臨床上的発症は数時間にわたって起こる。頭部のCTで、縫合線と交差する、脳を圧迫する三日月形の出血が認められる。脳に重大な圧の影響がある場合は、開頭術及び外科的除去を要する。合併症としては、血腫及び脳損傷の部位に応じた限局性の神経学的欠損、脳ヘルニアにつながる頭蓋内圧の上昇、ならびに血液供給の低下及び発作に起因する虚血が挙げられる。

40

【0054】

「くも膜下出血」は、くも膜下腔、すなわち、くも膜と脳を取り巻く軟膜との間の領域への出血である。くも膜下出血 (SAH) は、頭部外傷の他に、通常は脳動脈瘤の破裂から自然発症的に起こる場合がある。SAHの症状としては、急速に発症する重度の頭痛 (雷鳴頭痛)、嘔吐、錯乱、または意識レベルの低下、及び場合により発作が挙げられる。診断は通常、頭部のCTスキャン、または稀に腰椎穿刺で確認される。治療は迅速な脳神経外科手術または放射線医学ガイド下の介入によるものであり、出血の再発及び合併症を防ぐのに役立つ薬物療法及びその他の治療が併せて行われる。

50

## 【 0 0 5 5 】

上記 f X a 誘導体は、ポールスによる静脈内投与、またはポールスと注入の組み合わせ、または皮下投与のいずれかによって投与することができる。特定の実施形態において、処方量の約 1 0 ~ 約 2 0 % がポールスとして投与され、残りの処方量が、出血が実質的に収まるまでの期間にわたって注入される。上記注入は、約 6 時間、または約 6 ~ 約 1 2 時間、または約 1 2 ~ 約 2 4 時間、または 4 8 時間施してもよいことが企図される。

## 【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態において、上記 f X a 誘導体は、約 3 0 m g / 分の目標速度で静脈内 ( I V ) ポールスとして投与され、その後最大で 1 2 0 分間連続注入される。いくつかの実施形態において、上記最初の I V ポールスは約 4 0 0 m g の上記 f X a 誘導体を含む。いくつかの実施形態において、上記最初の I V ポールスは約 8 0 0 m g の上記 f X a 誘導体を含む。いくつかの実施形態において、上記後続の I V 注入は約 4 m g / 分を 1 2 0 分間投与する。いくつかの実施形態において、上記後続の I V 注入は約 8 m g / 分を 1 2 0 分間投与する。

10

## 【 0 0 5 7 】

一態様において、上記 f X a 誘導体は、出血 ( 失血 ) の開始から少なくとも約 5 分後に投与される。あるいは、上記 f X a 誘導体は、出血の開始から少なくとも約 1 0 分後、1 5 分後、2 0 分後、2 5 分後、または 3 0 分後に投与される。

## 【 0 0 5 8 】

抗 f X a 活性は、W O 2 0 0 9 / 0 4 2 9 6 2 の実施例 4 及び S i e g a l e t a l . , N E n g l J M e d 2 0 1 5 ; 3 7 3 : 2 4 1 3 - 2 4 に開示される発色アッセイなどの当技術分野で公知の方法で測定することができる。例えば、上記抗 f X a 活性を測定するために、精製した活性な f X a、種々の濃度の上記 f X a 阻害薬 ( 例えば、アピキサパン、リバロキサパン、エドキサパン、ベトリキサパン、及びエノキサパリン )、及びアンデキサネットを、2 0 m M T r i s、1 5 0 m M N a C l、5 m M C a <sup>2+</sup>、及び 0 . 1 % ウシ血清アルブミン ( B S A ) に添加する。室温で 2 0 分間インキュベートした後、この混合物に 1 0 0 μ M S p e c t r o z y m e - f X a ( 第 X a 因子発色基質、C h r o m o g e n i x ) を添加し、プレートリーダーによって基質開裂速度を 4 0 5 ナノメートル ( n m ) で 5 分間連続的に監視する。

20

## 【 0 0 5 9 】

本開示において実証されるように、上記測定された抗 f X a 活性を用いて、止血効果を、抗 f X a 活性と止血効果の相関性に基づいて計算し / 見積ることができる。いくつかの実施形態において、上記見積りにおいては、入力データポイントとして、上記 f X a 誘導体の投与前及び投与後の両方の抗 f X a 活性が採用される。

30

## 【 0 0 6 0 】

治療後の測定はさまざまな時点で行ってもよい。例えば、血液試料を、治療開始後 2 0 ~ 3 5 分以内、及び治療終了後 1 0 分以内に採取してもよい。いくつかの実施形態において、血液試料を、最長で、治療後 1、2、3、4、6、1 2、1 8、2 4、3 6、4 8 時間、またはそれ以上で採取してもよい。

## 【 0 0 6 1 】

## I I I . 評価に基づく医療介入

上記測定された抗 f X a 活性を、最初に止血効果を見積ることなく直接用いて、直接的な医療介入を支援することもできる。例えば、医療提供者は、上記抗 f X a 活性に基づいて、( a ) 上記患者に 2 回目の上記 f X a 誘導体を投与するかどうか、( b ) 上記患者が血栓性事象に罹患する可能性、( c ) 監視もしくは治療のための最小時間、及び / または ( d ) 上記患者が外科的処置を受けることができるかどうかを判定することができる。

40

## 【 0 0 6 2 】

一実施形態において、第 X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている患者における頭蓋内出血の治療方法が提供される。本方法は、上記患者に、本開示の f X a 誘導体を投与することと、上記投与の後に上記患者から血液試料を得ることと、上記試料に

50

おける抗 f X a 活性を測定することと、上記抗 f X a 活性が所定の抗 f X a 活性閾値を超える場合、上記患者に 2 回目の上記 f X a 誘導体を投与することとを含んでいてもよい。

【 0 0 6 3 】

上記「所定の抗 f X a 活性閾値」は、任意の特定の患者集団及び/または当該の医療介入に対して決定することができる。いくつかの実施形態において、上記所定の抗 f X a 活性閾値は、直接 f X a 阻害薬（例えば、アピキサバン、リバロキサバン、エドキサバン、もしくはベトリキサバン）については 3 0 ~ 5 0 n g / m l、または、上記 f X a 阻害薬が間接阻害薬（例えばエノキサパリン）である場合には 0 . 2 5 ~ 0 . 5 国際単位（ I U ） / m l の値であってよい。これらの範囲の抗 f X a 活性は、いくつかの実施形態において、好適な治療結果を示すと考えることができる。

10

【 0 0 6 4 】

したがって、上記測定された抗 f X a 活性が、直接 f X a 阻害薬については、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、または 1 0 0 n g / m l よりも高い場合、上記 f X a 誘導体をさらに投与することが正当であると判断することができ、投与される。同様に、上記測定された抗 f X a 活性が、間接 f X a 阻害薬について、0 . 1 5、0 . 2、0 . 2 5、0 . 3、0 . 4、0 . 5、0 . 6、0 . 7、0 . 8、0 . 9、または 1 I U / m l よりも高い場合、上記 f X a 誘導体をさらに投与することが正当であると判断することができ、投与される。

【 0 0 6 5 】

別の実施形態において、第 X a 因子（ f X a ）阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における手術の実施方法が提供される。いくつかの実施形態において、本方法は、上記患者に本開示の f X a 誘導体を投与することと、上記投与の後に上記患者から血液試料を得ることと、上記試料における抗 f X a 活性を測定することと、上記抗 f X a 活性が所定の抗 f X a 活性閾値を下回る場合、上記患者における手術を実施することとを伴う。

20

【 0 0 6 6 】

ここで、上記「所定の抗 f X a 活性閾値」を経験的に決定することもできる。それにもかかわらず、いくつかの実施形態において、上記所定の抗 f X a 活性閾値は、直接 f X a 阻害薬（例えば、アピキサバン、リバロキサバン、エドキサバン、もしくはベトリキサバン）については 3 0 ~ 5 0 n g / m l、または、上記 f X a 阻害薬が間接阻害薬（例えばエノキサパリン）である場合には 0 . 2 5 ~ 0 . 5 I U / m l の値であってよい。これらの範囲の抗 f X a 活性は、いくつかの実施形態において、 f X a 誘導体による好適な治療結果を示すと考えることができる。

30

【 0 0 6 7 】

したがって、いくつかの実施形態において、上記測定された抗 f X a 活性が、直接 f X a 阻害薬については、5 0、4 0、3 0、2 5、2 0、1 5、1 0、または 5 n g / m l 未満の場合、上記患者は手術に適している可能性がある。上記測定された抗 f X a 活性が高過ぎる場合、上記患者は当該の必要とされる手術に際して出血のリスクが高い可能性がある。同様に、上記測定された抗 f X a 活性が、間接 f X a 阻害薬について、1、0 . 9、0 . 8、0 . 7、0 . 6、0 . 5、0 . 4、0 . 3、0 . 2 5、0 . 2、または 0 . 1 5 I U / m l 未満の場合、上記患者は手術に適している可能性がある。

40

【 0 0 6 8 】

別の実施形態において、第 X a 因子（ f X a ）阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における血栓性事象の予防方法も提供される。いくつかの実施形態において、本方法は、上記患者に本開示の f X a 誘導体を投与することと、上記投与の後に上記患者から血液試料を得ることと、上記試料における抗 f X a 活性を測定することと、上記抗 f X a 活性に基づいて、上記患者が血栓性事象に罹患する可能性を判定することと、上記患者が血栓性事象に罹患する可能性が高いと判定された場合に、上記患者に抗凝固療法を施すこととを伴う。

【 0 0 6 9 】

50

いくつかの実施形態において、上記所定の抗 f X a 活性閾値は、直接 f X a 阻害薬（例えば、アピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバン）については 30 ~ 50 ng / ml、または、上記 f X a 阻害薬が間接阻害薬（例えばエノキサパリン）である場合には 0.25 ~ 0.5 IU / ml の値であってよい。これらの範囲の抗 f X a 活性は、いくつかの実施形態において、上記患者が血栓性事象に対して比較的に安全であることを示すと考えることができる。上記抗 f X a 活性が低過ぎる場合、上記患者は血栓性事象を発症するリスクがある可能性があり、したがって適切な予防措置が推奨される。

#### 【0070】

したがって、いくつかの実施形態において、上記測定された抗 f X a 活性が、直接 f X a 阻害薬については、50、40、30、25、20、15、10、または 5 ng / ml 未満の場合、可能性のある血栓性事象を予防するのに適切な処方が上記患者に推奨される。同様に、上記測定された抗 f X a 活性が、間接 f X a 阻害薬について、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.25、0.2、または 0.15 IU / ml 未満の場合、上記患者は血栓性事象を予防するための薬物療法を受けた方がよい。いくつかの実施形態において、上記薬物療法は、第 X a 因子阻害薬を用いるものなどの抗凝固治療である。

10

#### 【0071】

いくつかの実施形態において、本開示は、第 X a 因子（f X a）阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者の回復の監視方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、上記患者に本開示の f X a 誘導体を投与することと、上記投与の後に上記患者から血液試料を得ることと、上記試料における抗 f X a 活性を測定することと、リスクに基づいて上記患者を監視する期間を決定することとを伴う。

20

#### 【0072】

上記頭蓋内出血集団においては、患者の 1 / 3 において血腫が拡大するリスクがあり、患者の 5 ~ 15 % において血栓性事象のリスクがある。上記リスクは 2 ~ 3 日後に大幅に減少するため、患者は通常この時期に退院する。f X a 誘導体による治療後に、上記抗 f X a 活性レベルが安全なウィンドウ内、例えば、直接 f X a 阻害薬については 30 ~ 50 ng / ml、または間接 f X a 阻害薬については 0.25 ~ 0.5 IU / ml にある場合、治療後 24 時間未満、36 時間未満、または 48 時間未満で患者は退院することができる。上記測定された抗 f X a 活性レベルがこれよりも大幅に高いまたは低い場合は、さらに監視が必要になる場合がある。上記に開示したように、上記抗 f X a 活性が高過ぎる場合、おそらくさらに上記 f X a 誘導体を投与してもよい。上記抗 f X a 活性が低過ぎる場合は、血栓性事象を予防するために、おそらくより多くの f X a 阻害薬を投与してもよい。

30

#### 【0073】

##### IV. 第 X a 因子誘導体組成物

様々な実施形態において、第 X a 因子誘導体が患者に投与される。したがって、上記第 X a 因子誘導体を含む組成物も提供される。いくつかの実施形態において、上記組成物は薬学的に許容される担体をさらに含む。いくつかの実施形態において、上記 f X a 誘導体は、該誘導体の循環半減期を延長する能力を有する部分とコンジュゲートしている。

40

#### 【0074】

「薬学的に許容される担体」とは、本開示の組成物において使用することができる任意の希釈剤、賦形剤、または担体をいう。薬学的に許容される担体としては、生理学的食塩水、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸エステル、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレング

50

リコール、及び羊毛脂が挙げられる。好適な医薬担体は、本分野の標準的な参照テキストである Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company に記載されている。好適な医薬担体は、好ましくは、意図された投与形態、すなわち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤などに対して選択され、従来の製薬慣行に整合している。

【0075】

本開示の製剤は、とりわけ、従来の造粒プロセス、混合プロセス、溶解プロセス、カプセル化プロセス、凍結乾燥プロセス、または乳化プロセスなどの、当技術分野で周知の方法によって製造することができる。組成物は、顆粒、沈殿物、または粒子、凍結乾燥粉末、回転乾燥粉末、または噴霧乾燥粉末を含む粉末、非晶性粉末、注射液剤、乳化液剤、エリキシル剤、懸濁液剤、または溶液剤を含むさまざまな形態で製造することができる。製剤は、任意選択で、安定剤、pH調整剤、界面活性剤、生物学的利用能調整剤、及びこれらの組み合わせを含んでいてもよい。

10

【0076】

一実施形態において、上記 f X a 誘導体は凍結乾燥される。ポリペプチドの凍結乾燥方法は当技術分野で周知である。いくつかの実施形態において、上記 f X a 誘導体は、pH 7.8 の、不活性成分トロメタミン (Tris)、L-アルギニン塩酸塩、スクロース (2% w/v)、マンニトール (5% w/v)、及びポリソルベート 80 (0.01% w/v) と共に製剤化された、100、200、または 400 mg の凍結乾燥 f X a 誘導体が入った単回使用バイアルで提供される。これを静脈内 (IV) 投与用の注射用滅菌水を用いて再構成することができる。

20

【0077】

医薬製剤はまた、油、水、アルコール、及びそれらの組み合わせなどの滅菌液体を使用して、懸濁液剤または溶液剤としても製剤化することができる。経口投与または非経口投与用に、薬学的に好適な界面活性剤、懸濁剤、または乳化剤を添加してもよい。懸濁液剤には、落花生油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、及びオリーブ油などの油が含まれていてもよい。懸濁液製剤にはまた、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリド、及びアセチル化脂肪酸グリセリドなどの脂肪酸のエステルが含まれていてもよい。懸濁液製剤には、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロール、及びプロピレングリコールなどのアルコールが含まれていてもよい。ポリ(エチレングリコール)などのエーテル、鉱油及びワセリンなどの石油炭化水素、ならびに水も懸濁液製剤に使用することができる。

30

【0078】

上記製剤は、哺乳動物、好ましくはヒトへの投与用である。かかる本開示の製剤は、様々な方法、好ましくは非経口投与によって投与することができる。

【0079】

本明細書では、用語「非経口」は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、関節滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病変内、及び頭蓋内注射または注入技法を含む。但し、中和されている上記 f X a 阻害薬の血漿半減期が長い場合、上記 f X a 誘導体を上記 f X a 阻害薬に結合させるために連続注入または徐放性製剤が必要になることがあり、かかる注入または製剤によって、上記 f X a 阻害薬の体外へのクリアランスよりも前に活性な f X a が解放される。したがって、一態様において、上記製剤は上記対象にボラスとして投与される。別の態様において、上記製剤は注入によって投与される。別の態様において、上記製剤はボラス及び注入の併用によって投与される。

40

【0080】

本開示の組成物の無菌注射液剤形態は水性または油性懸濁液剤であってよい。これらの懸濁液剤は、適宜の分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当技術分野で公知の技法に従って製剤化することができる。上記無菌注射液剤はまた、非毒性の非経口投与に許容される希釈剤もしくは溶媒中の、例えば、1, 3-ブタンジオール溶液としての無菌注射液剤または懸濁液剤であってよい。使用することができる許容されるビヒクル及び

50

溶媒には、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌不揮発性油が従来から溶媒または懸濁媒体として使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無菌不揮発性油を使用することができる。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油であることから、特にそれらのポリオキシエチル化形態が、注射液剤の製剤化に有用である。これらの油の溶液剤または懸濁液剤は、乳化液剤及び懸濁液剤を含む薬学的に許容される剤形の製剤に一般的に使用されるカルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤などの、長鎖アルコール希釈剤または分散剤も含んでいてよい。薬学的に許容される固体、液体、もしくは他の剤形の製造に一般的に使用される、T w e e n、S p a n、及び他の乳化剤または生物学的利用能増強剤などの他の一般的に使用される界面活性剤も、製剤の目的で使用することができる。組成物は、ポーラス注射などの注射によるまたは連続注入による非経口投与用に製剤化されてもよい。注射用の単位剤形は、

10

#### 【0081】

上術の剤形に加えて、薬学的に許容される賦形剤及び担体ならびに剤形は一般に当業者に公知であり、それらは本開示に含まれる。いずれかの特定の患者に対する具体的な投与量及び治療レジメンは、使用する特定の f X a 誘導体の活性；当該の患者の年齢、体重、全般的な健康状態、性別及び食事、腎機能及び肝機能；ならびに投与の時間、排泄の速度、薬物の併用、治療を行う医師または獣医の判断、及び治療を受けている特定の疾患の重症度を含むさまざまな因子に依存することとなることを理解されたい。

20

#### 【実施例】

#### 【0082】

本開示は、純粹に本開示の例示であることを意図する以下の実施例を参照することによってさらに理解される。本開示は例示される実施形態によって範囲が限定されることはなく、該実施形態は本開示の単一の態様の例示であることのみを意図する。機能的に同等である任意の方法は本開示の範囲内である。上述の説明及び添付の図から、本明細書に記載されたものに加えて、本開示のさまざまな改変が当業者に明らかになる。かかる改変は添付の特許請求の範囲内に含まれる。

#### 【0083】

実施例1 アンデキサネットアルファによる第 X a 因子阻害薬関連出血の治療

30

この実施例では、第 X a 因子阻害薬に基づく抗凝固治療に関連する急性大出血に罹患した患者における、アンデキサネットアルファの、抗第 X a 因子活性を低下させる能力、及び止血効果を回復させる能力を試験した。

#### 【0084】

この試験では、第 X a 因子阻害薬の投与後 18 時間以内に急性大出血を起こした 352 名の患者を評価した。これらの患者はアンデキサネットのポーラス投与、及びそれに続いて 2 時間の注入を受けた。2 つの主要評価項目は、アンデキサネットによる治療後の抗第 X a 因子活性の変化率と、上記注入の終了後 12 時間における止血効果が「優」または「良」である患者の割合であり、止血効果は事前に指定した評価基準に基づいて判定した。有効性は、大出血が確認され、且つベースラインの抗第 X a 因子活性が少なくともミリリットル当たり 75 ng (または、エノキサパリンの投与を受けていた患者に関しては ミリリットル当たり 0.25 IU) の患者の下位群において評価した。

40

#### 【0085】

患者の平均年齢は 77 歳であり、ほとんどの患者が実質的な心血管疾患をもっていた。出血は主として頭蓋内 (227 名の患者 [64%]) または消化管 (90 名の患者 [26%]) であった。アピキサバンの投与を受けた患者においては、抗第 X a 因子活性の中央値が、ベースライン時のミリリットル当たり 149.7 ng から、アンデキサネットのポーラス投与後のミリリットル当たり 11.1 ng に低下し (92% の低下、95% 信頼区間 [CI]、91~93)；リバロキサバンの投与を受けた患者においては、上記中央値がミリリットル当たり 211.8 ng からミリリットル当たり 14.2 ng に低下した (92% の

50

低下、95%CI、88～94)。評価することができた249名の患者のうちの204名(82%)において「優」または「良」の止血が生じた。30日以内に、49名の患者(14%)が死亡し、34名(10%)において血栓性事象が起きた。抗第Xa因子活性の低下は、全体としては止血効果を予測するものではなかったが、頭蓋内出血の患者においてはある程度予測するものであった。

#### 【0086】

第Xa因子阻害薬の使用に関連する急性大出血の患者においては、アンデキサネットによる治療により抗第Xa因子活性が大幅に低下し、事前に指定した評価基準に従って判定して、患者の82%が12時間の時点で「優」または「良」の止血効果を示した。

#### 【0087】

方法

#### 治験デザイン及び監視

これは、多施設、前向き、非盲検、単群治験であった。プロトコル、同意書、及び付属資料は、各施設の治験審査委員会によって承認された。

#### 【0088】

#### 治験対象母集団

患者は北米及び欧州の63の施設に登録された。患者は、年齢が少なくとも18歳であり、急性大出血を起こし、18時間以内に、以下、すなわち、任意の用量のアピキサバン、リバロキサバン、もしくはエドキサバン、または少なくとも1日当り、体重のキログラム当たり1mgの用量のエノキサパリンの1種の投与を受けた場合に適格であった。急性大出血とは、以下の特徴、すなわち、血行動態の悪化の兆候または症状(例えば、重度の低血圧、皮膚灌流不良、精神錯乱、もしくは他に説明できない低心拍出量)を伴う潜在的に生命を脅かす出血；少なくともデシリットル当たり2gのヘモグロビンレベルの低下(もしくは、ベースラインのヘモグロビンレベルが利用できない場合は、デシリットル当たり8gのヘモグロビンレベル)と関連する出血；あるいは重要な領域または臓器における出血(例えば、後腹膜、関節内、心膜、硬膜外、または頭蓋内出血もしくはコンパートメント症候群を伴う筋肉内出血)の1つ以上によって定義された。書面によるインフォームドコンセントは、患者から直接、法的に認可された代理人からの代理同意により、または緊急同意によって、すべての患者から得た。

#### 【0089】

主要除外基準は、アンデキサネットによる治療後12時間以内の予定手術(低侵襲手術または処置を除く)；グラスゴー昏睡尺度のスコアが7未満(スコアは15[正常]～3[深昏睡]の範囲)もしくは推定血腫容積が60ccを超える患者における頭蓋内出血；1か月未満の予想生存期間；登録前2週間以内の血栓性事象の発生；または以下の薬剤、すなわち、ビタミンKアンタゴニスト、ダビガトラン、プロトロンビン複合体濃縮物、組換え第VIIa因子、全血、または血漿のいずれかの過去7日以内の使用であった。

#### 【0090】

#### 治験手順及びデータ収集

適格で同意を得た患者は、15～30分間にわたってアンデキサネットのボラス投与、及びそれに続いて2時間の同薬物の注入を受けた。当初のプロトコルでは、次の用量を用いた。すなわち、アピキサバンの投与を受けたすべての患者及びボラス投与の7時間以上前にリバロキサバンの投与を受けた患者については、ボラス用量は15分間にわたって400mgであり、注入の用量は480mgであった。エノキサパリン、エドキサバンの投与、またはボラス投与の前7時間以内もしくは不明の時間に1回のリバロキサバンの投与を受けた患者については、ボラス用量は30分間にわたって800mgであり、注入の用量は960mgであった。プロトコルの修正4により、この投与計画に小さな変更があった。

#### 【0091】

アンデキサネットによる治療の前及び治療中、ならびに治療終了の4、8、及び12時間後に血液試料を採取し、抗Xa因子活性及び第Xa因子阻害薬の非結合画分の血漿レベ

10

20

30

40

50

ルを測定した。

【 0 0 9 2 】

頭蓋内出血の患者について、頭部のCTまたはMRIを、アンデキサネットによる治療の前2時間、及びアンデキサネットによる治療の終了後1時間及び12時間の時点で実施することを予定した。

【 0 0 9 3 】

治験評価項目

上記治験には2つの主要有効性評価項目、すなわち、アンデキサネットによる治療後の抗第Xa因子活性のベースラインからの変化率及びアンデキサネット注入の12時間後における止血効果が「優」または「良」である患者の割合があり、止血効果は事前に指定した評価基準に基づいて、独立した判定委員会によって評価された。主要安全性評価項目は、死亡、血栓性事象、及びアンデキサネットまたは天然の第X因子及び第Xa因子に対する抗体の発生であった。一部の患者は、アンデキサネットによる治療後45日までに最後の安全に関する往訪を完了させたが、すべての解析は30日で打ち切った。

【 0 0 9 4 】

統計的解析

安全性解析には、アンデキサネットの投与を受けたすべての患者を含めた。有効性解析母集団には、2つの評価基準、すなわち、少なくともミリリットル当り75ngのベースラインの抗第Xa因子活性（または、エノキサパリンの投与を受けていた患者に関してはミリリットル当り0.25IU）、及び判定委員会により判定され、提出時に確認された大出血の両方を遡及的に満たした患者のみを含めた。当初、250名の患者の試料が計画され、これは、「優」または「良」の止血効果をもつ患者の割合が50%より大きいことを示す、80%の検定力を与えることとなっていた。プロトコルの修正において、それぞれの第Xa因子阻害薬について十分な数の患者を求める新たな規制要件を満たし、且つ有効性解析母集団に少なくとも120名の頭蓋内出血の患者が含まれるように、試料が350名の患者に調整された。

【 0 0 9 5 】

連続変数を、平均値及び標準偏差、または中央値及び四分位範囲としてまとめ、カテゴリ変数を頻度として表示する。抗第Xa因子活性のベースラインからの変化率を、中央値の両側ノンパラメトリック信頼区間を用いて計算した。効果的な止血を有する患者の割合は、二項検定で計算した95%信頼区間で示す。止血効果と抗第Xa因子活性の変化との関連を、受信者動作特性（ROC）曲線を使用して調べた。解析はSASソフトウェア、バージョン9.4（SAS Institute）を使用して行った。

【 0 0 9 6 】

結果：

352名の患者全員にアンデキサネットを投与し、少なくとも30日間または死亡まで追跡した。患者の平均年齢は77歳であり、ベースラインの病歴としては、48名の患者（14%）の心筋梗塞、69名（20%）の脳卒中、及び67名（19%）の深部静脈血栓症が挙げられた（表1）。心房細動は280名の患者（80%）に見られ、抗凝固療法の主要適応症であった。リバロキサバン（日量の中央値は20mg）の投与を受けた患者は128名（36%）、アピキサバン（日量の中央値は10mg）の投与を受けた患者は194名（55%）、エドキサバン（日量は30mg [5名の患者] または60mg [5名の患者]）の投与を受けた患者は10名（3%）、及びエノキサパリンの投与を受けた患者は20名（6%）であった。出血の主な部位は、227名の患者（64%）で頭蓋内及び90名（26%）の患者で消化管であった。有効性解析母集団の基準を満たした患者（出血の重症度に関する基準を満たすと判定され、且つベースラインの抗第Xa因子活性がミリリットル当り75ng、またはエノキサパリンの投与を受けていた患者に関してはミリリットル当り0.25IUである）は254名（72%）であった。

表1 ベースライン時の患者の特性\*

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

| 特性        | 安全性解析母集団<br>(N=352) | 有効性解析母集団<br>(N=254) |
|-----------|---------------------|---------------------|
| 年齢 (才)    | 77.4±10.8           | 77.1±11.1           |
| 男性一人数(%)  | 187 (53)            | 129 (51)            |
| 白人一人数(%)† | 307 (87)            | 222 (87)            |
| 肥満度指数‡    | 27.0±5.9            | 27.0±6.2            |

【表 1 - 3】

|  |          |          |
|--|----------|----------|
| 推定クレアチンクリアランス一人数(%)§   |          |          |
| <30 ml/分   | 33 (9)   | 27 (11)  |
| 30~<60 ml/分  | 137 (39) | 104 (41) |
| ≥60 ml/分   | 167 (47) | 113 (44) |
| 欠測値  | 15 (4)   | 10 (4)   |
| 抗凝固療法の主要適応症一人数(%)¶   |          |          |
| 心房細動   | 280 (80) | 201 (79) |
| 静脈血栓塞栓症  | 61 (17)  | 46 (18)  |
| その他  | 11 (3)   | 7 (3)    |
| 病歴一人数(%)   |          |          |
| 心筋梗塞   | 48 (14)  | 36 (14)  |
| 脳卒中  | 69 (20)  | 57 (22)  |
| 深部静脈血栓症  | 67 (19)  | 53 (21)  |
| 肺塞栓症   | 41 (12)  | 28 (11)  |
| 心房細動   | 286 (81) | 204 (80) |
| 心不全  | 71 (20)  | 56 (22)  |
| 糖尿病  | 107 (30) | 80 (31)  |
| Xa 因子阻害薬一人数(%)   |          |          |
| リバロキサバン  | 128 (36) | 100 (39) |
| アピキサバン††   | 194 (55) | 134 (53) |
| エノキサパリン  | 20 (6)   | 16 (6)   |
| エドキサバン   | 10 (3)   | 4 (2)    |
| 出血部位一人数(%)   |          |          |
| 消化管  | 90 (26)  | 62 (24)  |
| 頭蓋内  | 227 (64) | 171 (67) |
| その他  | 35 (10)  | 21 (8)   |
| * 土を付した値は平均値±標準偏差。百分率は数値の端数処理により合計が 100 にならない場合がある。  |          |          |
| † 人種は治験責任医師による報告。  |          |          |
| ‡ 肥満度指数=体重(キログラム)/身長(メートル) <sup>2</sup> 。  |          |          |
| § クレアチンクリアランスは Cockcroft-Gault 式に従って推定。  |          |          |
| ¶ 一部の患者については 2 つ以上の主要適応症が記録されていた。心房細動がある場合、これが主要適応症と見なした。残りの患者においては、静脈血栓塞栓症の記録がある場合、これが主要適応症と見なした。 |          |          |
| 静脈血栓塞栓症は深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療または予防を含む。  |          |          |
| †† アピキサバンの投与を受けたとの報告があった 1 名の患者において、血漿の分析により高濃度のリバロキサバンが示された。                                      |          |          |

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 7 】

## 抗第 X a 因子活性

有効性解析母集団において、アピキサバンの投与を受けた 134 名の患者で、抗第 X a 因子活性の中央値がベースライン時のミリリットル当たり 149.7 ng からボラス投与終了時のミリリットル当たり 11.1 ng に低下した (92% の低下、95% 信頼区間 [CI]、91~93) (図 1)。リバロキサバンの投与を受けた 100 名の患者で、抗第 X a 因子活性の中央値がベースライン時のミリリットル当たり 211.8 ng からボラス投与終了時のミリリットル当たり 14.2 ng に低下した (92% の低下、95% CI、88~94)。エノキサパリンの投与を受けた 16 名の患者で、抗第 X a 因子活性の中央値がベースライン時のミリリットル当たり 0.48 IU からボラス投与終了時のミリリットル当たり 0.15 IU に低下した (75% の低下、95% CI、66~79)。アンデキサネット注入後 4、8、及び 12 時間で、抗第 X a 因子活性の中央値が、ベースラインから、アピキサバンについてはそれぞれ 32%、34%、及び 38%、ならびにリバロキサバンについてはそれぞれ 42%、48%、及び 62% 低下した。

10

## 【 0 0 9 8 】

図 1 A ~ 1 C において、各時点での抗第 X a 因子活性の各レベルの中央値をボックス内の水平線として示す。ボックスの上辺及び下辺はそれぞれ 75 パーセンタイル及び 25 パーセンタイルを示し、ひげは 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。外れ値を点として表示する。アンデキサネットのボラスは 15 ~ 30 分の期間にわたって送達され、同薬物の注入は 2 時間続いた。その後の時点は上記注入の終了時から計測したものである。アピキサバンの投与を受けた 134 名の患者、リバロキサバンの投与を受けた 100 名、及びエノキサパリンの投与を受けた 16 名に関するプロットを、それぞれ図 1 A、1 B、及び 1 C に示す (エドキサバンの投与を受けた有効性解析母集団中の 4 名の患者は示していない)。グラフの下の数値は、中央値、ベースラインからの中央値の変化率、及びこの変化の 95% 信頼区間 (CI) を示す。

20

## 【 0 0 9 9 】

## 止血効果

有効性解析母集団中の 254 名の患者のうち、249 名を止血効果に関して評価することができ、204 名 (82%) の 12 時間の時点での止血効果が「優」または「良」であると判定された (95% CI、77~87) (図 2)。これら患者のうち、171 名の止血効果が「優」と判定され、33 名の止血効果が「良」と判定された。効果が「優」または「良」の患者の割合は、消化管出血に関しては 85% (95% CI、76~94)、頭蓋内出血に関しては 80% (95% CI、74~86) であった。

30

## 【 0 1 0 0 】

図 2 は、事前に指定した評価基準に基づいて、独立した判定委員会によって評価された、12 時間の時点での止血効果が「優」または「良」であった有効性解析母集団中の患者の割合を示す。赤い四角の大きさは解析下位群に含まれる患者の数に比例する。研究の仮説は、「優」または「良」の止血効果の割合が 50% (垂直の破線で示す) を超えることとなるというものであった。有効性解析母集団には、管理上の理由により止血効果を判定することができなかった患者が 5 名存在した。エドキサバンの投与を受けた 4 名の有効性解析母集団中の患者は、薬剤による下位群に関しては示していない。

40

## 【 0 1 0 1 】

## 安全性評価項目

30 日間の追跡期間中に 34 名の患者 (10%) に血栓性事象が起きた (表 2)。これらの患者のうち、11 名はアンデキサネットによる治療後 5 日以内に事象が発生し、11 名は 6 ~ 14 日に事象が発生し、12 名は 15 ~ 30 日に事象が発生した。心筋梗塞は 7 名の患者、虚血性脳卒中は 14 名の患者、深部静脈血栓症は 13 名の患者、肺塞栓症は 5 名の患者に発生した。2 名の患者において輸注反応が生じたが、いずれも重症ではなかった。アンデキサネットによる治療後に、第 X 因子または第 X a 因子に対する抗体が発生した患者はおらず、アンデキサネットに対する中和抗体の発生もなかった。登録後 30 日以

50

内に死亡した患者は49名(14%)であり、心血管起因が35名、非心血管起因が12名、原因不明が2名であった。

【0102】

抗凝固療法の再開と血栓性事象

すべての患者において、登録時に第Xa因子阻害薬による治療を直ちに中止した。アンデキサネットによる治療後の30日で、これらの患者のうちの220名の患者(62%)が抗凝固療法を再開し、8名(2%)が抗凝固療法の再開後に血栓性事象を起こした。上記220名の患者のうち、100名(28%)が追跡期間中に経口による抗凝固療法を再開した。経口による抗凝固療法を再開した後では、血栓性事象は発生しなかった(表2)。

表2 血栓性事象及び抗凝固療法の再開の時期

10

【表2-2】

| 変数              | 安全性解析母集団(N=352)<br>患者数(パーセント) |          |         |        |
|-----------------|-------------------------------|----------|---------|--------|
|                 | 合計                            | ボーラス投与後  |         |        |
|                 |                               | <6日      | 6~14日   | 15~30日 |
| 30日以内の≥1血栓性事象†  | 34 (10)                       | 11       | 11      | 12     |
| 心筋梗塞            | 7                             | 6        | 1       | 0      |
| 虚血性脳卒中または潜因性脳卒中 | 14                            | 5        | 6       | 3      |
| 一過性脳虚血発作        | 1                             | 0        | 0       | 1      |
| 深部静脈血栓症         | 13                            | 1        | 5       | 7      |
| 肺塞栓症            | 5                             | 1        | 0       | 4      |
| 30日以内の死亡‡       | 49 (14)                       | 8        | 21      | 20     |
| 心血管起因           | 35                            | 7        | 15      | 13     |
| 非心血管起因          | 12                            | 1        | 5       | 6      |
| 原因不明確           | 2                             | 0        | 1       | 1      |
| いずれかの抗凝固療法の再開§  | 220 (62)                      | 145 (41) | 46 (13) | 29 (8) |
| 再開前の血栓性事象¶      | 26 (7)                        |          |         |        |
| 再開後の血栓性事象       | 8 (2)                         |          |         |        |
| 経口投与による抗凝固療法の再開 | 100 (28)                      | 31 (10)  | 37 (11) | 32 (9) |
|                 |                               |          |         |        |
| 再開前の血栓性事象¶      | 34 (10)                       |          |         |        |
| 再開後の血栓性事象       | 0                             |          |         |        |

\* 抗凝固療法再開日に発生した血栓性事象は再開前に発生していたと見なした。  
† 一部の患者では複数回の血栓性事象が発生。  
‡ 2件の死亡は治験追跡期間中、但し30日以後に発生。  
§ いずれの抗凝固療法の再開も、任意の形態のヘパリンもしくは低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクス、またはアルガトロバン、あるいはビタミンKアンタゴ

20

30

40

【表2-3】

ニスト及び非ビタミンKアンタゴニストを含む任意の経口抗凝固剤の使用(任意の用量及び任意の期間で)を含む。  
¶ 抗凝固療法を再開しようとしなかった患者において発生した血栓性事象が含まれる。  
|| 経口抗凝固療法の再開はビタミンKアンタゴニストまたは非ビタミンK経口抗凝固剤の使用(任意の用量及び任意の期間で)のみを含む

【0103】

50

### バイオマーカー - 有効性の相関関係

アンデキサネットによる治療時の抗第 X a 因子活性の変化と止血効果の判定との関係を、ROC 曲線を用いて評価した。全体として、止血効果とアンデキサネットによる治療時の抗第 X a 因子活性の低下との間に有意な関係はなかった (図 3)。頭蓋内出血の患者に関し、ベースラインから治療時の最下点への抗第 X a 因子活性の低下の大きさは止血効果の予測因子であり、ROC 曲線下面積は 0.64 (95% CI、0.54 ~ 0.74) であった。

#### 【0104】

しかしながら、頭蓋内出血の患者に関し、ベースラインから治療時の最下点への抗第 X a 因子活性の低下の大きさは止血効果の予測因子であり、ROC 曲線下面積は 0.64 (95% CI、0.54 ~ 0.74) であった。(図 3)。

10

#### 【0105】

図 3 は、経口第 X a 因子阻害薬の投与を受けていたすべての患者における (分図 A)、及び経口第 X a 因子阻害薬の投与を受けていた頭蓋内出血の患者における (分図 B)、抗第 X a 因子活性 (ミリリットル当りのナノグラムで測定) と止血効果 (「優」または「良」対「不良」または「なし」) との関連に関する受信者動作特性曲線を示す。止血効果の評価が利用可能であり、且つベースライン時及びアンデキサネットによる治療時 (上記ボーナスまたは注入のいずれかの投与の終了時) の抗第 X a 因子活性のレベルが利用可能であった場合に、患者を解析に含める。破線はチャンス予測 (chance prediction) を示す基準線である。AUC は曲線下面積を表す。

20

#### 【0106】

抗凝固の逆転は、止血効果を決定するいくつかの臨床上的要因の 1 つに過ぎないが、抗第 X a 因子活性の低下が臨床反応の予測因子となる可能性があるとの仮説が立てられた。但し、全体の集団には、おそらく、出血源 (静脈、動脈)、血小板機能、第 X a 因子阻害薬の種類、及びその他の患者の特性の変化による交絡に起因して、これが当て嵌らなかった。抗第 X a 因子活性と止血効果及び臨床反応との相関関係は、臨床反応の監視に役立つ可能性がある。

#### 【0107】

本明細書において言及または引用される論文、特許、及び特許出願、ならびに他のすべての文書及び電子的に利用可能な情報の内容は、本記述をもって、それぞれ個別の刊行物が具体的且つ個別に援用されることが示されているのと同じ程度に、それらの全体が援用される。

30

#### 【0108】

本出願人は、かかる論文、特許、特許出願、またはその他の物理的及び電子的文書からのいずれの且つすべての資料ならびに情報を、本出願に物理的に組み込む権利を留保する。

#### 【0109】

本明細書において本開示を広範かつ概括的に説明してきた。上記概括的な開示に含まれるより狭い種及び亜属の分類のそれぞれもまた本開示の一部を形成する。これには、当該の属から任意の主題を削除する但し書きまたは否定的な限定を伴う本開示の概括的な記述が、該削除された部分が本明細書に具体的に記載されているかどうかにかかわらず含まれる。他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内である。さらに、本開示の特徴または態様がマーカッシュ群において記述される場合、当業者は、したがって本開示が、上記マーカッシュ群の任意の個々の構成要素または構成要素の下位群においても記述されることを認識しよう。

40

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

第 X a 因子 (f X a) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における止血効果の評価方法であって、

前記患者に、軽鎖のアミノ酸残基 6 ~ 39 の少なくとも 50% が欠失し、且つ重鎖上の活性部位が修飾されており、野生型 f X a タンパク質と比較して触媒活性が低下し、且つ

50

- 前記第 X a 因子阻害薬に結合する能力を有する f X a 誘導体を投与することと、  
 前記投与の後に前記患者から血液試料を得ることと、  
 前記試料における抗 f X a 活性を測定することと  
 を含み、  
 前記抗 f X a 活性が前記患者における前記止血効果を反映している、前記方法。  
 (項目 2)
- 前記抗 f X a 活性に基づいて前記止血効果を見積ることをさらに含む、項目 1 に記載の方法。  
 (項目 3)
- 前記 f X a 誘導体の前記投与の前に前記患者から得られる試料における前記抗 f X a 活性を測定することをさらに含む、項目 2 に記載の方法。  
 (項目 4)
- 前記見積ることが、前記投与の前及び後の前記抗 f X a 活性を入力として採用する、項目 3 に記載の方法。  
 (項目 5)
- 前記投与が前記 f X a 誘導体のボラス注射を含む、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。  
 (項目 6)
- 前記投与が、前記ボラス注射後の前記 f X a 誘導体の注入をさらに含む、項目 5 に記載の方法。  
 (項目 7)
- 前記血液試料が前記投与後 10 分 ~ 4 時間で得られる、項目 6 に記載の方法。  
 (項目 8)
- 前記抗 f X a 活性が発色アッセイを用いて測定される、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。  
 (項目 9)
- 前記抗 f X a 活性に基づいて、( a ) 前記患者に 2 回目の前記 f X a 誘導体を投与するかどうか、( b ) 前記患者が血栓性事象に罹患する可能性、( c ) 監視もしくは治療のための最小時間、または ( d ) 前記患者が外科的処置を受けることができるかどうかを判定することをさらに含む、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。  
 (項目 10)
- 前記抗 f X a 活性が所定の抗 f X a 活性閾値を超える場合、または前記止血効果が所定の止血効果閾値を下回る場合に、前記患者に 2 回目の前記 f X a 誘導体を投与することをさらに含む、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。  
 (項目 11)
- 前記所定の抗 f X a 活性閾値が、f X a 阻害薬がアピキサバン、リパロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 30 ~ 50 ng / ml であり、または前記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0.25 ~ 0.5 IU / ml である、項目 10 に記載の方法。  
 (項目 12)
- 第 X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている患者における頭蓋内出血の治療方法であって、  
 前記患者に、軽鎖のアミノ酸残基 6 ~ 39 の少なくとも 50 % が欠失し、且つ重鎖上の活性部位が修飾されており、野生型 f X a タンパク質と比較して触媒活性が低下し、且つ前記第 X a 因子阻害薬に結合する能力を有する f X a 誘導体を投与することと、  
 前記投与の後に前記患者から血液試料を得ることと、  
 前記試料における抗 f X a 活性を測定することと、  
 前記抗 f X a 活性が所定の抗 f X a 活性閾値を超える場合、前記患者に 2 回目の前記 f X a 誘導体を投与することと  
 を含む、前記方法。

10

20

30

40

50

## (項目 1 3)

前記所定の抗 f X a 活性閾値が、f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 3 0 ~ 5 0 n g / m l であり、または前記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0 . 2 5 ~ 0 . 5 I U / m l である、項目 1 2 に記載の方法。

## (項目 1 4)

第 X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における手術の実施方法であって、

前記患者に、軽鎖のアミノ酸残基 6 ~ 3 9 の少なくとも 5 0 % が欠失し、且つ重鎖上の活性部位が修飾されており、野生型 f X a タンパク質と比較して触媒活性が低下し、且つ前記第 X a 因子阻害薬に結合する能力を有する f X a 誘導体を投与することと、

前記投与の後に前記患者から血液試料を得ることと、

前記試料における抗 f X a 活性を測定することと、

前記抗 f X a 活性が所定の抗 f X a 活性閾値を下回る場合、または前記抗 f X a 活性に基づいて見積られる止血効果が所定の止血効果閾値を超える場合に、前記患者における前記手術を実施する、前記方法。

## (項目 1 5)

前記所定の抗 f X a 活性閾値が、f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 3 0 ~ 5 0 n g / m l であり、または前記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0 . 2 5 ~ 0 . 5 I U / m l である、項目 1 4 に記載の方法。

## (項目 1 6)

第 X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者における血栓性事象の予防方法であって、

前記患者に、軽鎖のアミノ酸残基 6 ~ 3 9 の少なくとも 5 0 % が欠失し、且つ重鎖上の活性部位が修飾されており、野生型 f X a タンパク質と比較して触媒活性が低下し、且つ前記第 X a 因子阻害薬に結合する能力を有する f X a 誘導体を投与することと、

前記投与の後に前記患者から血液試料を得ることと、

前記試料における抗 f X a 活性を測定することと、

前記抗 f X a 活性に基づいて、前記患者が血栓性事象に罹患する可能性を判定することと、

前記患者が血栓性事象に罹患する可能性が高いと判定された場合に、前記患者に抗凝固療法を施すことと

を含む、前記方法。

## (項目 1 7)

前記抗 f X a 活性が、f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 3 0 ~ 5 0 n g / m l 未満であり、または前記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0 . 2 5 ~ 0 . 5 I U / m l 未満である場合に、前記患者が血栓性事象に罹患する可能性が高いと判定される、項目 1 6 に記載の方法。

## (項目 1 8)

第 X a 因子 ( f X a ) 阻害薬による抗凝固治療を受けている間に頭蓋内出血に罹患した患者の回復の監視方法であって、

前記患者に、軽鎖のアミノ酸残基 6 ~ 3 9 の少なくとも 5 0 % が欠失し、且つ重鎖上の活性部位が修飾されており、野生型 f X a タンパク質と比較して触媒活性が低下し、且つ前記第 X a 因子阻害薬に結合する能力を有する f X a 誘導体を投与することと、

前記投与の後に前記患者から血液試料を得ることと、

前記試料における抗 f X a 活性を測定することと、

リスクに基づいて前記患者を監視する期間を決定することと

を含む、前記方法。

## (項目 1 9)

10

20

30

40

50

前記抗 f X a 活性が、 f X a 阻害薬がアピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、もしくはエドキサバンである場合には 30 ~ 50 ng / ml であり、または前記 f X a 阻害薬がエノキサパリンである場合には 0.25 ~ 0.5 IU / ml である場合に、前記患者の監視を解除することをさらに含む、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記 f X a 誘導体が、配列番号 3 のアミノ酸配列または配列番号 3 と少なくとも 85 % の配列同一性を有する第 1 のペプチドを含む軽鎖と、配列番号 4 のアミノ酸配列または配列番号 4 と少なくとも 85 % の配列同一性を有する第 2 のペプチドを含む重鎖とを含む 2 本鎖タンパク質である、項目 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

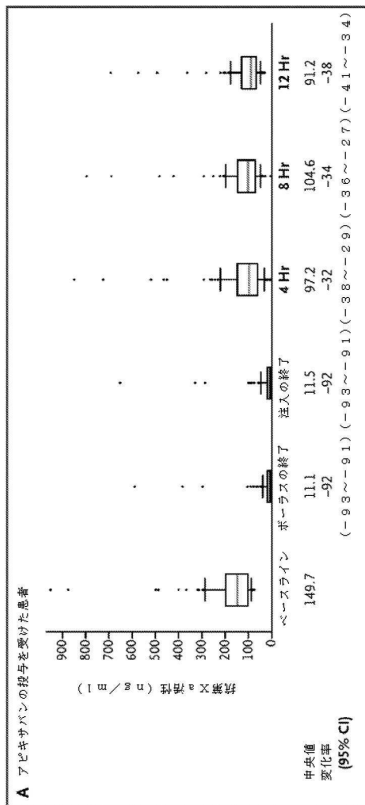
(項目 21)

前記 f X a 誘導体がアンデキサネットアルファである、項目 20 に記載の方法。

【図面】

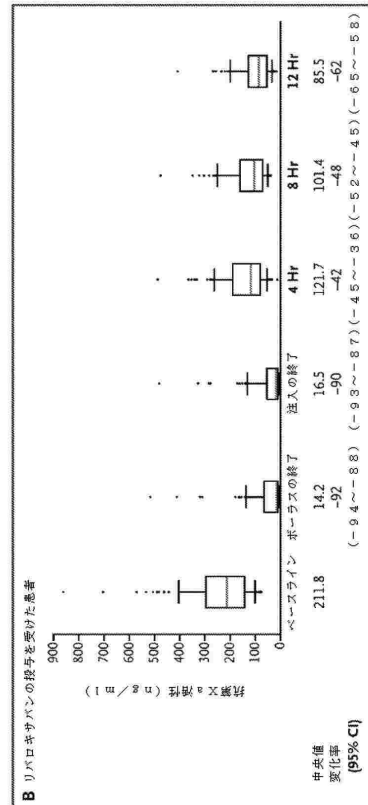
【図 1 - 1】

【図 1 A】



【図 1 - 2】

【図 1 B】



10

20

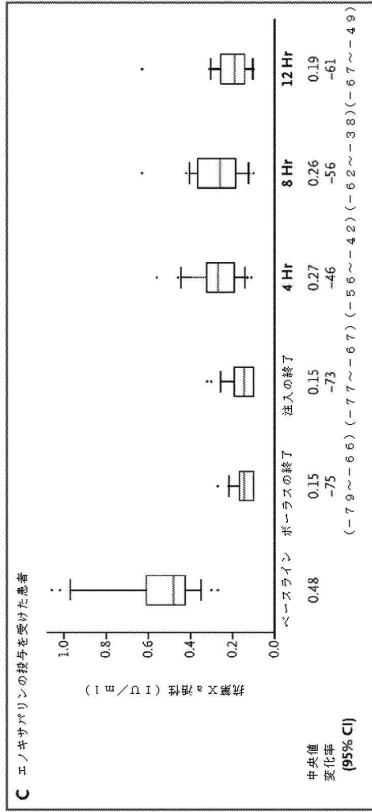
30

40

50

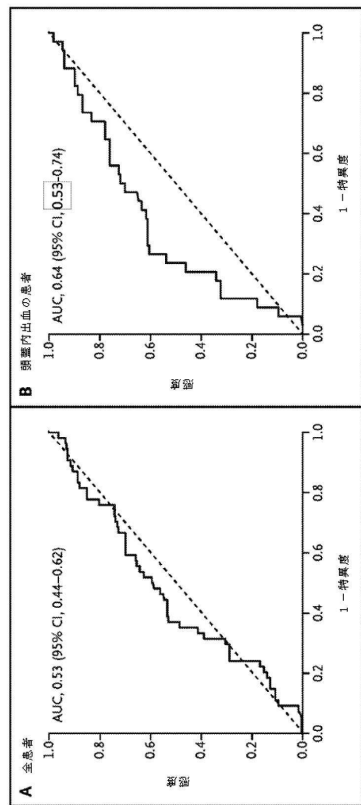
【 図 1 - 3 】

【 図 1 C 】



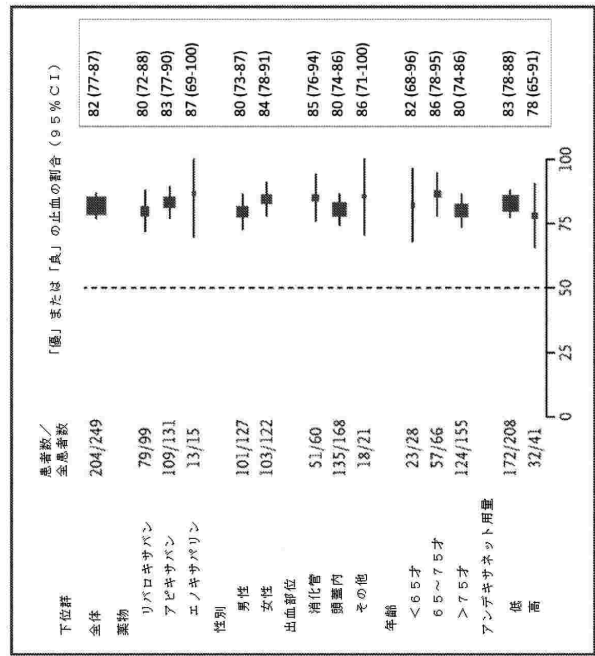
【 図 3 】

【 図 3 】



【 図 2 】

【 図 2 】



10

20

30

40

50

【配列表】

0007641903000001.app

10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I  
A 6 1 P 7/04 (2006.01) A 6 1 P 7/04

ーティカルズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 松村 真里

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 3 9 9 4 5 ( J P , A )  
N Engl J Med, 2016年, Vol.375, p.1131-1141

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 1 2 Q

A 6 1 K

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )