

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-521129

(P2004-521129A)

(43) 公表日 平成16年7月15日(2004.7.15)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 38/43

A 6 1 K 37/48

A 6 1 K 38/11

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00

A 6 1 K 37/34

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2002-567345 (P2002-567345)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月7日 (2002.2.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年8月19日 (2003.8.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/003742
 (87) 国際公開番号 W02002/067980
 (87) 国際公開日 平成14年9月6日 (2002.9.6)
 (31) 優先権主張番号 60/270, 460
 (32) 優先日 平成13年2月21日 (2001.2.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500049831
 ザイモジェネティクス, インコーポレイテ
 イド
 アメリカ合衆国, ワシントン 9 8 1 0 2
 , シアトル, イーストレイク アベニュー
 イースト 1 2 0 1
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フォン・ヴィレブランド病の処理方法

(57) 【要約】

フォン・ヴィレブランド病を処理するためへの第XIII因子の使用に関する。フォン・ヴィレブランド病を有する患者は、一般的に、第VIII因子濃縮物、1-デスアミノ-8-D-アルギニンバソプレシン (DDAVP) 又はデスマプレシンと共に第XIII因子を投与することによって処理される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フォン・ヴィレブランド病を有する個体に第XIII因子を投与することを含んで成る、前記疾病の処理方法。

【請求項 2】

前記第XIII因子が、出血症状の発現の間、前記個体に投与される請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

フォン・ヴィレブランド病を有する個体に、第XIII因子及び 1 又は複数の追加の治療剤を投与することを含んで成る、前記疾病の処理方法であって、ここで前記治療剤が、第VIII因子濃縮物、血漿寒冷沈降物、デスマプレシン及び 1-デスマミノ-8-D-アルギニン
10
デソプレシン（DDAVP）から成る群から選択される方法。

【請求項 4】

前記第XIII因子が、追加の治療剤の投与の前、投与される請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記第XIII因子が、追加の治療剤の投与の後、投与される請求項 3 記載の方法。

【請求項 6】

前記第XIII因子が、追加の治療剤の投与と同時に投与される請求項 3 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

【背景技術】

【0002】

フォン・ヴィレブランド病（vWD）は、最も通常の遺伝性の出血性疾患であり、そして800人のうち1人の割合で存在する。フォン・ヴィレブランド因子（vWF）は、2種の主要機能を有する異種マルチマー血漿糖タンパク質である。それは、血管内皮下層に血小板膜受容体を連結することによって、高剪断応力の条件下で血小板付着を促進する。それはまた、第VIII因子のための血漿キャリアーとしても作用する。vWFの通常血漿レベルは10mg/lである。vWF活性は、400,000～20×10⁶の推定される分子量を有する一連の血漿マルチマー間で分布される。

【0003】

30

単一の大きなvWF前駆体サブユニットは内皮細胞及び巨核球において合成され、ここでは、分解され、そして血漿、血小板、内皮細胞、及び血管の基礎膜に存在するジスルフィド-連結されたマルチマー中にアセンブリされる。vWFのそれらのプールのすべては、血管損傷の領域への血小板の結合を促進するタンパク質の主要機能に寄与する。損傷の部位でのvWFの利用能力を最適化するために、高い活性形のタンパク質が、血小板及び内皮細胞の分泌顆粒に貯蔵される。

【0004】

それらの細胞が組織損傷を分別する場合（例えば、トロンビンとの接触により）、それらはすぐに、前記貯蔵されたvWFに移動する。開放されたvWFは、血小板表面上の糖タンパク質Ib（GPIb）に、及び基礎膜の成分に結合し、血流の高剪断応力を耐えることができる橋を形成する。vWFは、損傷された領域への血小板のこの初期結合のために必要である。他の付着タンパク質、例えばフィブリノーゲン、フィブ्रोネクチン及びトロンボスポンジンと共に、vWFは、活性化された血小板上でGPIIb/IIIaと相互作用し、そして血小板拡散及び凝集に寄与する。

【0005】

血漿vWF濃度の少々の低下、又は高分子量マルチマーの選択的損失は、血小板付着を低め、そして臨床学的出血を引き起こす。vWDは異種であるが、すべての病状に共通する一定の臨床学的特徴が存在する。1つの例外（タイプIII疾病）を伴って、すべての形は、常染色体優性形質として遺伝され、そして影響される患者は、1つの正常及び1つの異常vWF対立遺伝子を伴って、ヘテロ接合性である。軽い場合、出血は、手術又は外傷の後
50

でのみ、生じる、3種の主要型のvWFが存在する。

【0006】

タイプI疾病、すなわち最も通常の異常性を有する患者は、軽い～中位の血漿vWFの低下を有する。より軽い場合、止血は明確に損なわれているが、vWFレベルは、正常レベルの下限以下、すなわち5mg/l以下である。タイプI疾病においては、ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）ーアガロースゲル電気泳動により検出される通常範囲のマルチマーに関して、vWF抗原、第VIII因子活性及びリストセチン補因子活性の同時低下が存在する。vWDを有する患者の臍帯に由来する培養された内皮細胞は、低められた量のvWFマルチマーを合成し、そして分泌し、そしてvWF mRNAにおいて2～4倍の低下を有する。

【0007】

通常よりもより少ないvWDの変異形（タイプII疾病）は、正常又はほぼ正常レベルの機能不全vWFにより特徴づけられる。タイプII変異形のvWDを有する患者は、SDSーアガロース電気泳動により検出される高ー及び中位の分子量形のvWFマルチマーにおける欠失を有する。これは、高分子量vWFマルチマーを分泌する無能性、又はそれらが内皮細胞を離れ、そして循環中に侵入するとすぐに、マルチマーのタンパク質加水分解のいずれかのためである。vWF抗原の量及び関連する第VIII因子の量は通常、正常である。このタイプIIb変異においては、高分子量マルチマーの損失がまた存在する。しかしながら、タイプIIb疾病においては、それは、血小板へのvWFの不適切な結合のためである。これは、循環から急速にクリアランスされる血管内血小板凝集物を形成し、軽い循環性の血小板減少症を引き起こす。

【0008】

百万人の人口当たり約1人が、表現型的に劣性である非常に重度のvWD形を有する（タイプIII疾病）。タイプIII患者は通用、軽いタイプI疾病を有する2人の患者の子孫である。しかしながら、多くの場合、患者は非常に軽く影響されるか、又は無症候性である。タイプIII患者は、個々の患者から異なった異常性を遺伝することができ（二重ヘテロ接合性状態又は化合物ヘテロ接合性状態）、又は単一の欠陥については、ホモ接合性であり得る。タイプIII患者は、重度の粘膜出血、検出できないvWF抗原又は活性を有し、そして軽い血友病のような時折の関節血症を有する、十分に低い第VIII因子を有することができる。

【0009】

vWFの従来技術の処理は、その症状及び基礎を成すタイプの疾病に依存する。1つのタイプの処理は、高分子量vWFマルチマー（HUMATE-P（商標）、KOATE HS（商標））を保持する、寒冷沈降物、vWFに富んでいる血漿画分、又は第VIII因子濃縮物の使用を包含する。血漿の使用を回避する第2の治療選択は、1ーデスアミノー8ーDーアルギニンーバソプレシン（DDAVP）、又はデスモプレシンの使用である。

【0010】

しかしながら、上記治療剤によりそのような患者を処理する場合、満足のいく結果を生成せず、そして出血が続く。従って、vWDを処理するための追加の治療を開発する必要性がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明は、好ましくは第VIII因子濃縮物、vWFに富んでいる血漿寒冷沈降物、DDAVP又はデスモプレシンアセテートのいずれかと共に、vWDを有する患者に第XIII因子を投与することによって、この必要性を満たす。

【0012】

フォン・ヴィレブランド病の診断：

出血性障害が存在することが決定されると、医者はその障害の原因が何であることを決定すべきである。延長された出血時間はvWDの顕著な特徴であるが、この実験での発見はvWDに対して特異的でない。従ってvWDの診断の追加の実験試験により決定的に確立される。T riplett, DA: Laboratory Dianosis of von Willebrand's Disease, Mayo Clin. Proc. 66: 832 (1991) を参照のこと。それらは通常、血漿に存在するvWFタンパク質の量、vWF

10

20

30

40

50

の機能的活性、及び関連する第VIII因子のプロ凝固活性の測定を包含する。

【0013】

第VIII因子及び第XIIIを有するフォン・ヴィレブランド病の処理：

本発明の方法は、vWFに富んでいる寒冷沈降物、第VIII因子濃縮物、DDAVP又はデスモプレシンアセテートと共に第XIII因子を投与することにより、フォン・ヴィレブランド病の上記処理を改良する。第XIII因子は、出血を止めるために又は予防するために、単独でいずれの時間でも又は他の治療剤と同時に投与され得る。

【0014】

第XIII因子は、フィブリンー安定化因子としても知られており、20mg/mlの濃度で血漿において循環する。このタンパク質は、2つのAサブユニット及び2つのBサブユニットから構成されるテトラマーとして血漿に存在する。個々のサブユニットは、83,000Daの分子量を有し、そして完全なタンパク質は約330,000Daの分子量を有する。第XIII因子は、異なったフィブリン鎖の γ -グルタミル基と ϵ -リシル基との間の架橋を触媒する。 10

【0015】

Bサブユニットは、血漿第VIII因子におけるAサブユニットのためのキャリアーとして作用する。組換え第VIII因子は、ヨーロッパ特許第0268772B1号に記載される方法に従って生成され得る。血漿における第XIII因子のレベルは、FIBROGAMMIN (商標) (Aventis Corp.) と呼ばれるヒト胎盤に由来する第XIII因子濃縮物を投与することによって、又は組換え第VIII因子の投与によって高められ得る。

【0016】

対象への第XIII因子の投与は一般的に静脈内に行われる。注射により治療タンパク質を投与する場合、投与は連続注入により、又は単一又は複数ボラスにより行われ得る。第XIII因子を含んで成る医薬組成物は、医薬的に有用な組成物を調製するための既知方法に従って配合され得、それにより、治療タンパク質は、医薬的に許容できるキャリアーと混合して組合される。組成物は、その投与が受容患者により許容される場合、“医薬的に許容できるキャリアー”であると言われる。 20

【0017】

第XIII因子の適切な医薬組成物は、水中、1mMのEDTA、10mMのグリシン、2%スクロースを含むであろう。他の配合物は、20mMのヒスチジン、3% (wt/v) スクロース、2mMのグリシン及び0.01% (wt/v) のポリソルベート (pH8) を含む第XIII因子組成物であろう。第VII 30 I因子の濃度は好ましくは、1~10mg/ml、より好ましくは約5mg/mlであるべきである。

【0018】

他の適切なキャリアーは、当業者に良く知られている。例えば、Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company 1995) を参照のこと。

【0019】

第VIII因子は、vWDを処理するために、静脈内、筋肉内又は皮下投与され得る。個体における第VIII因子のレベルは、当業界において良く知られているアッセイ、例えばBERICHROM (商標) FXIIIアッセイ (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany) により決定され得る。正常な成人は、kg体重当たり平均45mlの血漿を有する。個々のリッターの血液は、100単位 (U) の第XIII因子を有する。0.45U/kgの用量は、正常に比較して、約1%、第XIII因子のレベルを高める。1単位の第XIII因子は、約10 μ gの組換え第XIII因子であり、この因子は二量体化されたAサブユニットのみを含む。 40

【0020】

従って、第XIII因子のレベルを1%上げるためには、個々のkgの体重当たり約4.5 μ gのA2サブユニットを投与することができる。正常のレベルを30%上昇するためには、13.5U/kgで投与すべきである。75kgの個体に関しては、これは約1,012.5Uであろう。何人かの患者は、第XIII因子損失に関与する消費性凝固障害を有する。そのような場合、より高い用量 (例えば、1~2U/kg-%) 又は複数用量の第XIII因子 (例えば、1~2U/kg-%-日) が必要とされる。 50

【0021】

第VIII因子濃縮物は、多くの会社により生成される：Baxter Healthcare Corp. により製造される HEMAFIL M (ヒト血漿由来)；Centeon L. L. C. により製造される HUMATE-P CONCENTRATE (商標) (ヒト血漿由来)；Bayer Biologicalにより製造される KOATE-DVI (商標) (ヒト血漿由来)；Bayer Biologicalにより製造される KOATE HP (ヒト血漿由来)；Centeon L. L. C. により製造される MONOCLATE-Pの (ヒト血漿由来)。

【0022】

デスマプレシニアセテート及びDDAVPは、Rhone-Poulenc Rorer, Collegeville, PA; Ferring Pharmaceutical, Terrytown; NY; 及びCenteon, King of Prussia, PAにより製造される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/067980 A1(51) International Patent Classification: A61K 38/36,
38/45, A61P 7/04, A61K 38/11 // (A61K 38/36, 38/11)

(21) International Application Number: PCT/US02/03742

(22) International Filing Date: 7 February 2002 (07.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/270,460 21 February 2001 (21.02.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ZYMO-
GENETICS, INC. [US/US]; 1201 Eastlake Avenue East,
Seattle, Wa 98102 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BISHOP, Paul, D.
[US/US]; 28425 S.E. 8th, Fall City, WA 98024 (US).(74) Agent: LUNN, Paul, G.; ZymoGenetics, Inc., 1201 East-
lake Avenue East, Seattle, WA 98102 (US).(81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KL, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NI, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/067980 A1

(54) Title: METHOD FOR TREATING VON WILLEBRAND'S DISEASE

(57) Abstract: Use of factor XIII for treating von Willebrand's disease. A patient having von Willebrand's disease is treated by administering factor XIII generally in conjunction with factor VIII concentrate, 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) or desmopressin.

5 METHOD FOR TREATING VON WILLEBRAND'S DISEASE

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Von Willebrand's disease (vWD) is the most common inherited bleeding disorder and may occur in as many as 1 in 800 individuals. The von Willebrand factor (vWF) is heterogeneous multimeric plasma glycoprotein with two major functions. It facilitates platelet adhesion under conditions of high shear stress by linking platelet membrane receptors to vascular subendothelium. It also serves as the plasma carrier for factor VIII. The normal plasma level of vWF is 10 mg/L. The vWF activity is

15 distributed among a series of plasma multimers with estimated molecular weights ranging from 400,000 to over 20 million. A single large vWF precursor subunit is synthesized in endothelial cells and megakaryocytes, where it is cleaved and assembled into the disulfide-linked multimers present in plasma, platelets, endothelial cells, and in the basement membrane of blood vessels. All of these pools of vWF contribute to the

20 protein's main function, which is to promote attachment of platelets to areas of vessel injury. To optimize the availability of vWF at the site of injury, a highly active form of the protein is stored in secretory granules of platelets and of endothelial cells. When these cells sense tissue injury (*e.g.* by contact with thrombin) they instantly mobilize the stored vWF. The released vWF binds to glycoprotein Ib (GPIb) on the platelet surface

25 and to components of the basement membrane, forming a bridge that can withstand high shear stress of blood flow. VWF is necessary for this initial attachment of platelets to the injured area. Together with other adhesive proteins, such as fibrinogen, fibronectin, and thrombospondin, vWF interacts with the GPIIb/IIIa on activated platelets and contributes to platelet spreading and aggregation.

30 A modest reduction in plasma vWF concentration, or a selective loss in the high-molecular weight multimers, decreases platelet adhesion and causes clinical bleeding. Although vWD is heterogeneous, there are certain clinical features that are common to all the syndromes. With one exception (type III disease), all forms are inherited as autosomal dominant traits and affected patients are heterozygous with one

35 normal and one abnormal vWF allele. In mild cases, bleeding occurs only after surgery or trauma. There are three major types of vWD. Patients with type I disease, the most common abnormality, have a mild to moderate decrease in plasma vWF. In the milder

WO 02/067980

PCT/US02/03742

2

cases, although hemostasis is clearly impaired, the vWF level is just below the lower limit of normal, less than 5 mg/L. In type I disease, there is a parallel decrease in vWF antigen, factor VIII activity, and ristocetin cofactor activity, with a normal spectrum of multimers detected by sodium dodecyl sulfate (SDS)-agarose gel electrophoresis.

- 5 Cultured endothelial cells derived from the umbilical cords of patients with vWD synthesize and secrete reduced quantities of vWF multimer and have a two- to fourfold reduction in vWF mRNA.

The variant forms of vWD (type II disease), which are much less common, are characterized by normal or near-normal levels of a dysfunctional vWF.

- 10 Patients with the type IIa variant of vWD have a deficiency in the high- and medium molecular-weight forms of vWF multimer detected by SDS-agarose electrophoresis. This is due either to an inability to secrete the high-molecular-weight vWF multimers or to proteolysis of the multimers soon after they leave the endothelial cell and enter the circulation. The quantity of vWF antigen and the amount of associated factor VIII are usually normal. In the type IIb variant, there is also a loss in high-molecular-weight multimers. However, in type IIb disease, it is due to the inappropriate binding of vWF to platelets. This forms intravascular platelet aggregates that are rapidly cleared from the circulation, causing mild, cyclic thrombocytopenia.

- Approximately 1 in 1 million individuals have a very severe form of vWD that is phenotypically recessive (type III disease). Type III patients are usually the offspring of two parents with mild type I disease. However, in many cases, the parents are very mildly affected or are asymptomatic. Type III patients may inherit a different abnormality from each parent (a doubly heterozygous or compound heterozygous state) or be homozygous for a single defect. Type III patients have severe mucosal bleeding, 15 no detectable vWF antigen or activity, and may have sufficiently low factor VIII that they have occasional hemarthroses like mild hemophiliacs.

- Prior art treatment of vWD depends on the symptoms and the underlying type of disease. One type of treatment involves the use of cryoprecipitate, a plasma fraction enriched in vWF, or factor VIII concentrates, which retain high-molecular-weight vWF multimers (HUMATE-P®, KOATE HS®). A second therapeutic option, which avoid the use of plasma is use of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP), or desmopressin.

- However, there are times when treating such patients with the above-described therapeutic agents produces less than satisfactory results, and hemorrhaging continues. Thus, there is a need to develop additional therapies for treating vWD.

WO 02/067980

PCT/US02/03742

3

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention fills this need by administering factor XIII to patients with vWD, preferably in conjunction with either factor VIII concentrates, plasma cryoprecipitate enriched in vWF, DDAVP or desmopressin acetate.

Diagnosis of von Willebrand's Disease

Once a bleeding disorder has been determined to be present, the physician must determine what is the cause of the disorder. Although a prolonged bleeding time is the hallmark of vWD, this laboratory finding is not specific for vWD. Thus, the diagnosis of vWD is definitively established by means of additional laboratory tests. See Triplett, DA: Laboratory Diagnosis of von Willebrand's Disease, *Mayo Clin. Proc.* 66:832 (1991). These usually include measurements of the amount of vWF protein present in plasma, the functional activity of the vWF, and the procoagulant activity of the associated factor VIII.

Treatment of von Willebrand's Disease with Factor VIII and Factor XIII

The method of the present invention improves upon the above-described treatment of von Willebrand's disease by administering factor XIII in conjunction with cryoprecipitate enriched in vWF, factor VIII concentrate, DDAVP or desmopressin acetate. The factor XIII can be administered at any time alone or at the same time as the other therapies either to stop a hemorrhage or for prophylaxis.

Factor XIII, also known as fibrin-stabilizing factor, circulates in the plasma at a concentration of about 20 mg/ml. The protein exists in plasma as a tetramer comprised of two A subunits and two B subunits. Each subunit has a molecular weight of 83,000 Da, and the complete protein has a molecular weight of approximately 330,000 Da. Factor XIII catalyzes the cross-linkage between the γ -glutamyl and ϵ -lysyl groups of different fibrin strands. The catalytic activity of factor XIII resides in the A subunits. The B subunits act as carriers for the A subunits in plasma factor XIII. Recombinant factor XIII can be produced according to the process described in European Patent No. 0 268 772 B1. The level of factor XIII in the plasma can also be increased by administering a factor XIII concentrate derived from human placenta called FIBROGAMMIN® (Aventis Corp.) or by administration of recombinant factor XIII.

Administration of factor XIII to a subject is preferably intravenous. When administering therapeutic proteins by injection, the administration may be by

WO 02/067980

PCT/US02/03742

4

continuous infusion or by single or multiple boluses. A pharmaceutical composition comprising factor XIII can be formulated according to known methods to prepare pharmaceutically useful compositions, whereby the therapeutic proteins are combined in a mixture with a pharmaceutically acceptable carrier. A composition is said to be a
 5 "pharmaceutically acceptable carrier" if its administration can be tolerated by a recipient patient. A suitable pharmaceutical composition of factor XIII will contain 1mM EDTA, 10mM Glycine, 2% sucrose in water. An alternative formulation will be a factor XIII composition containing 20 mM histidine, 3% wt/volume sucrose, 2 mM glycine and .01% wt/vol. polysorbate, pH 8. The concentration of factor XIII should
 10 preferably be 1 – 10 mg/mL, more preferably about 5 mg/mL.

Other suitable carriers are well known to those in the art. See, for example, Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th Edition (Mack Publishing Company 1995).

Factor XIII can be administered intravenously, intramuscularly or
 15 subcutaneously to treat vWD. The levels of factor XIII in an individual can be determined by assays well known in the art such as the BERICHROM® F XIII assay (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany). The normal adult has an average of about 45 ml of plasma per kg of body weight. Each liter of blood has 1000 units (U) of factor XIII. A dose of .45 U/kg would raise the level of factor XIII by about 1%
 20 compared to normal. One unit of factor XIII is about 10 micrograms (mcg) of recombinant factor XIII, which contains only the dimerized, 'A' subunit. Thus, to raise the level of factor XIII by 1%, one would administer about 4.5 mcg of the A2 subunit per kilogram weight of the individual. So to raise the level 30% of normal, one would administer 13.5 U/kg. For a 75 kg individual this would be about 1,012.5 U. Some
 25 patients may have consumptive coagulopathies that involve factor XIII losses. In such cases, a higher dosing (e.g., 1-2U/kg-%) or multiple dosing of factor XIII (e.g., 1-2U/kg-%-day) may be required.

Factor VIII concentrate is produced by a number of companies including HEMAFIL M (human, plasma-derived) produced by Baxter Healthcare Corp.;
 30 HUMATE-P CONCENTRATE® (human, plasma-derived) produced by Centeon L.L.C.; KOATE-DVI® (human, plasma-derived) produced by Bayer Biological; KOATE HP (human, plasma-derived) produced by Bayer Biological; MONOCLATE-P® (human, plasma-derived) produced by Centeon L.L.C.

WO 02/067980

PCT/US02/03742

5

Desmopressin acetate and DDAVP are produced by Rhône-Poulenc Rorer, Collegeville, PA, by Ferring Pharmaceutical, Tarrytown, NY, and by Centeon, King of Prussia PA.

WO 02/067980

PCT/US02/03742

6

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for treating von Willebrand's disease comprising administering to an individual having said disease factor XIII.
2. The method of claim 1 wherein the factor XIII is administered to said individual during a bleeding episode.
3. A method for treating von Willebrand's disease comprising administering to an individual having said disease factor XIII in conjunction with one or more additional therapeutic agents, wherein said therapeutic agent is selected from the group consisting of factor VIII concentrate, plasma cryoprecipitate, desmopressin and 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP).
4. The method of claim 3 wherein the factor XIII is administered prior to the administration of the additional therapeutic agent.
5. The method of claim 3 wherein the factor XIII is administered after the administration of the additional therapeutic agent.
6. The method of claim 3 wherein the factor XIII is administered simultaneously with the administration of the additional therapeutic agent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Search Report		Int. No. PCT/US 02/03742
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K38/36 A61K38/45 A61P7/04 A61K38/11 //(A61K38/36, 38:11)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internet, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, PASCAL, SCISEARCH, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 85198 A (PETERSEN LARS CHRISTIAN ;NOVO NORDISK AS (DK); ROEJKJAER RASMUS (D) 15 November 2001 (2001-11-15) page 16, line 9,10; claims 14,20	1,2
X	NILSSON I M ET AL: "CHARACTERISTICS OF THE FACTOR-VIII PROTEIN AND FACTOR-XIII IN VARIOUS FACTOR-VIII CONCENTRATES" SCANDINAVIAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 24, no. 4, 1980, pages 340-349, XP001087526 ISSN: 0036-553X * abstract * page 346, column 2 -page 347, column 1; table 3	1-3,6
--- -- --		
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.	☒ Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 July 2002	Date of mailing of the international search report 23/07/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5516 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Friederich, M	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Patent Application No. PCT/US 02/03742
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MORO G F ET AL: "Statistic considerations in the treatment of patients with coagulation disorders: 2 methods of approach!" RIVISTA ITALIANA DI STOMATOLOGIA. ITALY 1983 JUL-AUG, vol. 52, no. 7-8, July 1983 (1983-07), pages 589-592, XP001087506 ISSN: 0035-6905 page 590, column 1; table 2	1,2
Y	BEERSMH ET AL: "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy - 17th Edition", MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY, CENTENNIAL EDITION, WHITEHOUSE STATION, NJ: MERCK RES. LAB, US, PAGE(S) 888-889 XP002191646 ISBN: 0-911910-10-7 page 888, column 2	1-6
Y	BERRY E W: "USE OF DDAVP AND CRYOPRECIPITATE IN MILD TO MODERATE HAEMOPHILLIA A AND VON WILLEBRANDS DISEASE" PROGRESS IN CLINICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 324, 1990, pages 269-278, XP001064004 ISSN: 0361-7742 page 273, paragraph 3 -page 274, paragraph 1; table 1	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		national application No. PCT/US 02/03742
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. ☒	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 1-6 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. ☐	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. ☐	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1. ☐	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. ☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. ☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. ☐	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International Application No. PCT/US 02/03742	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Publication date	Publication date
WO 0185198	A	15-11-2001	AU 5822801 A	20-11-2001	
			AU 5823001 A	20-11-2001	
			WO 0185198 A1	15-11-2001	
			WO 0185199 A1	15-11-2001	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ビショップ, ポール ディー.

アメリカ合衆国, ワシントン 98024, フォール シティ, サウスイースト エイス 284
25