

【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6年1月19日(2024.1.19)

【公開番号】特開2023-123756(P2023-123756A)

【公開日】令和5年9月5日(2023.9.5)

【年通号数】公開公報(特許)2023-167

【出願番号】特願2023-107779(P2023-107779)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/713(2006.01)

10

A 6 1 P 7/04(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

C 12 N 15/113(2010.01)

【F I】

A 6 1 K 31/713 Z N A

A 6 1 P 7/04

A 6 1 K 48/00

C 12 N 15/113 Z

【手続補正書】

20

【提出日】令和6年1月10日(2024.1.10)

【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】

インヒビターを有さないヒト患者の血友病Aの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(d s R N A)分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、該d s R N A分子の30m gから90m gの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該d s R N A分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖は、5'-G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f -3'(配列番号13)のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5'-u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g-3'(配列番号14)のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチル(2'-O M e) A、C、G、およびUであり；A f、C f、G fおよびU fは、それぞれ2'-フルオロ A、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエート連結であり、

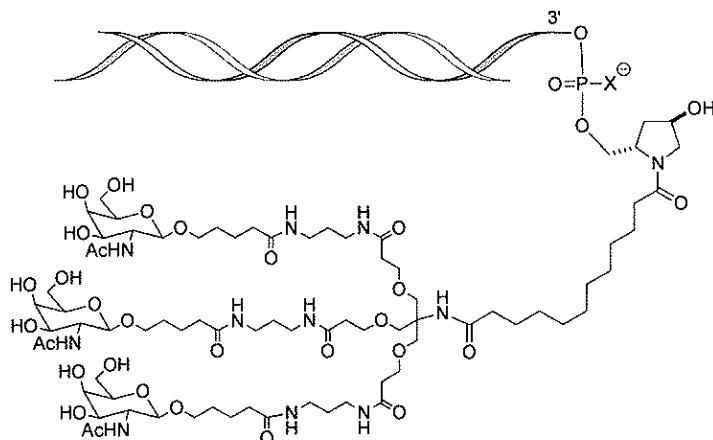
リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしており：

30

40

50

【化1】



10

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第VIII因子が投与され、

該第VIII因子の治療有効量は、1用量当たり20IU/kg以下である、

前記医薬組成物。

【請求項2】

20

前記第VIII因子の治療有効量は、1用量当たり5IU/kgである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

インヒビターを有さないヒト患者の血友病Aの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、該dsRNA分子の30mgから90mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号13) のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号14) のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2' - O - メチル(2' - OMe) A、C、G、およびUであり；A f、C f、G fおよびU fは、それぞれ2' - フルオロ A、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエート連結であり、

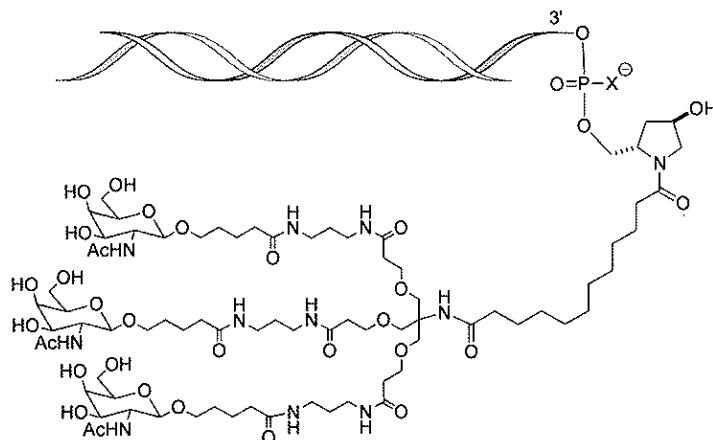
リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしており：

30

40

50

【化2】



10

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第VIII因子が投与され、

該第VIII因子の治療有効量は、1用量当たり20IU/kgである、

前記医薬組成物。

【請求項4】

20

インヒビターを有さないヒト患者の血友病Aの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

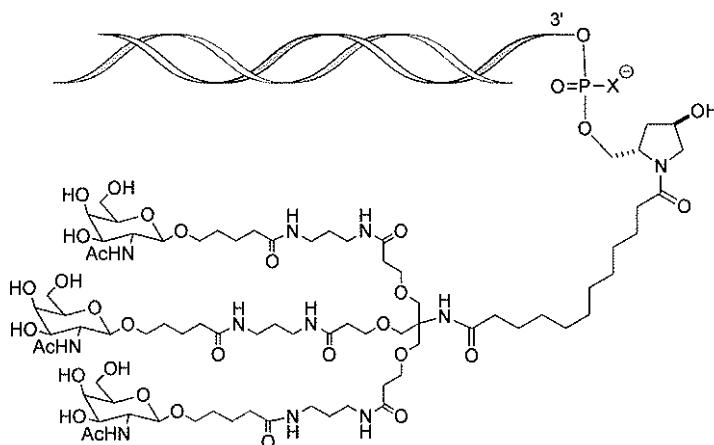
該医薬組成物は、該dsRNA分子の30mgから90mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖は、5'-GfsgsUfuAfafacfacaCfCfAfufuAfccUfuCfaAf-3' (配列番号13) のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5'-usUfsgAfafGfuAfafugugUfugUfuAfafacfcasg-3' (配列番号14) のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチル(2'-OME)A、C、G、およびUであり；Af、Cf、Gf 30およびUfは、それぞれ2'-フルオロA、C、GおよびUであり；sはホスホチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしてあり：

【化3】



40

ここで、XはOであり、

50

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第VIII因子が投与され、出血症状を処置するために投与される該第VIII因子の治療有効量は、1用量当たり10IU/kgである、前記医薬組成物。

【請求項5】

インヒビターを有さないヒト患者の血友病Aの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、月に1回、該dsRNA分子の50mgまたは80mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

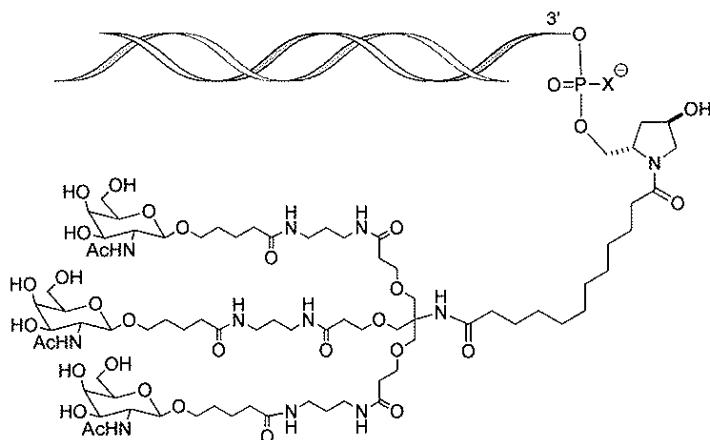
10

該センス鎖のヌクレオチド配列は、5'-GfsgsUfuAfacfacaCfcfaAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (配列番号13)であり、該アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5'-usUfsgAfafGfuAfafAfuggUfugUfuAfaCfcasg-3' (配列番号14)であり、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチル(2'-OMe)A、C、G、およびUであり；Af、Cf、GfおよびUfは、それぞれ2'-フルオロA、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしており：

【化4】

20



30

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第VIII因子が投与され、該第VIII因子の治療有効量は、1用量当たり20IU/kg以下である、前記医薬組成物。

【請求項6】

インヒビターを有さないヒト患者の血友病Aの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

40

該医薬組成物は、月に1回、該dsRNA分子の50mgまたは80mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

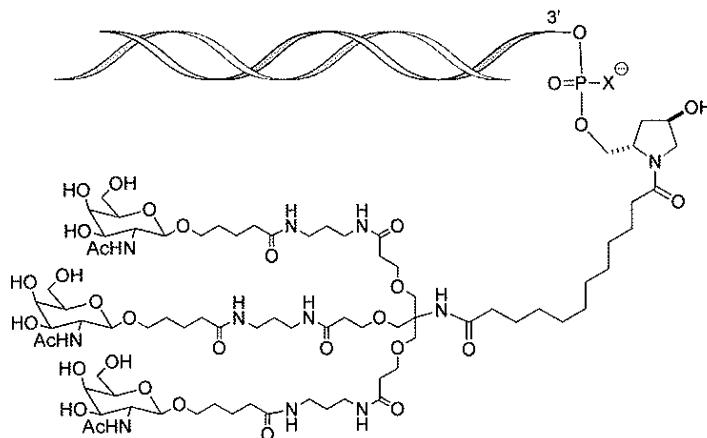
該センス鎖のヌクレオチド配列は、5'-GfsgsUfuAfacfacaCfcfaAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (配列番号13)であり、該アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5'-usUfsgAfafGfuAfafAfuggUfugUfuAfaCfcasg-3' (配列番号14)であり、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチル(2'-OMe)A、C、G、およびUであり；Af、Cf、GfおよびUfは、それぞれ2'-フルオロA、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエート連結であり、

50

ー ト 連 結 で あ り 、

リ ガ ン ド が 、 以 下 の 概 略 図 に 示 さ れ る と お り 、 該 セ ン ス 鎖 の 3' 末 端 と コ ン ジ ュ ゲ ト し て お り 、

【 化 5 】



10

こ こ で 、 X は O で あ り 、

該 患 者 に 、 出 血 症 状 を 处 置 す る た め に 治 療 有 效 量 の 第 V I I I 因 子 が 投 与 さ れ 、

20

該 第 V I I I 因 子 の 治 療 有 效 量 は 、 1 用 量 当 た り 2 0 I U / k g で あ る 、
前 記 医 藥 組 成 物 。

【 請 求 項 7 】

イ ン ヒ ビ タ ー を 有 さ な い ヒ ト 患 者 の 血 友 病 A の 通 用 の 予 防 の た め の 、 二 本 鎖 リ ボ 核 酸 (d s R N A) 分 子 を 含 む 医 藥 組 成 物 で あ つ て 、

該 医 藥 組 成 物 は 、 月 に 1 回 、 該 d s R N A 分 子 の 5 0 m g ま た は 8 0 m g の 皮 下 用 量 で そ れ を 必 要 と す る 患 者 に 予 防 的 に 投 与 さ れ 、

該 d s R N A 分 子 は 、 セ ン ス 鎖 お よ び ア ン チ セ ン ス 鎖 を 含 み 、

該 セ ン ス 鎖 の ヌ ク レ オ チ ド 配 列 は 、 5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配 列 番 号 1 3) で あ り 、 該 ア ン チ セ ン ス 鎖 の ヌ ク レ オ チ ド 配 列 は 、 5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配 列 番 号 1 4) で あ り 、 こ こ で 、 a 、 c 、 g 、 お よ び u は 、 そ れ ぞ れ 2' - O - メ チ ル (2' - O M e) A 、 C 、 G 、 お よ び U で あ り ； A f 、 C f 、 G f お よ び U f は 、 そ れ ぞ れ 2' - フ ル オ ロ A 、 C 、 G お よ び U で あ り ； s は ホ ス ホ ロ チ オ エ ー ト 連 結 で あ り 、

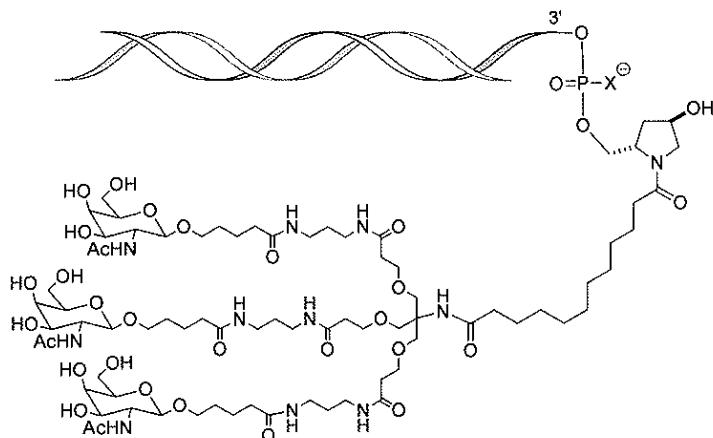
30

リ ガ ン ド が 、 以 下 の 概 略 図 に 示 さ れ る と お り 、 該 セ ン ス 鎖 の 3' 末 端 と コ ン ジ ュ ゲ ト し て お り 、

40

50

【化6】



10

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第VIII因子が投与され、

該第VIII因子の治療有効量は、1用量当たり10IU/kgである、

前記医薬組成物。

20

【請求項8】

必要がある場合は、前記第VIII因子の投与が24時間以上で反復される、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記第VIII因子の治療有効量が、20IU/kg/24時間以下である、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

インヒビターを有さないヒト患者の血友病Bの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、該dsRNA分子の30mgから90mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

30

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

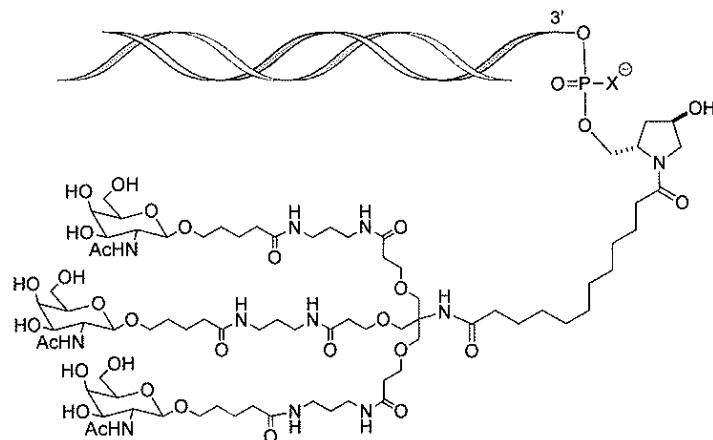
該センス鎖は、5'-GfsgsUfuAfafacfcafCfAfufuAffcUfuCfaAf-3' (配列番号13) のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5'-usUfsgAfafGfuAfafuggUfgUfuAfafacfcasg-3' (配列番号14) のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチル(2'-OMe)A、C、G、およびUであり；Af、Cf、GfおよびUfは、それぞれ2'-フルオロA、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしており：

40

50

【化7】



10

ここで、XはOであり、

20

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第IX因子が投与され、

該第IX因子の治療有効量は、1用量当たり30IU/kg以下である、
前記医薬組成物。

【請求項11】

前記第IX因子の治療有効量は、1用量当たり10IU/kgである、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

インヒビターを有さないヒト患者の血友病Bの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、該dsRNA分子の30mgから90mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号13) のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号14) のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2' - O - メチル(2' - OMe) A、C、G、およびUであり；A f、C f、G fおよびU fは、それぞれ2' - フルオロ A、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエート連結であり、

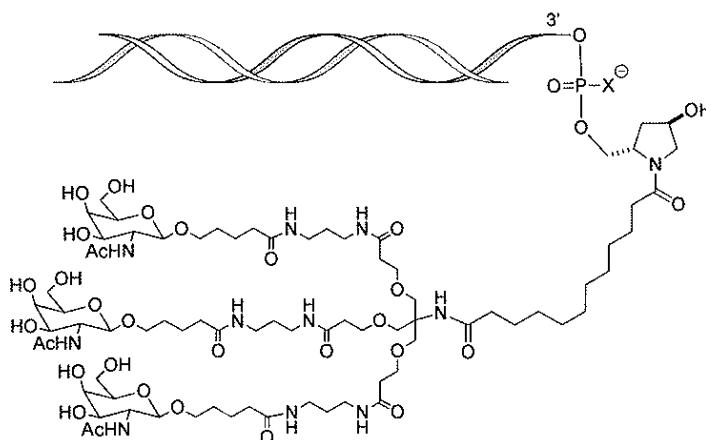
リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしており：

30

40

50

【化 8】



10

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第IX因子が投与され、

該第IX因子の治療有効量は、1用量当たり30IU/kgである、

前記医薬組成物。

20

【請求項 13】

インヒビターを有さないヒト患者の血友病Bの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

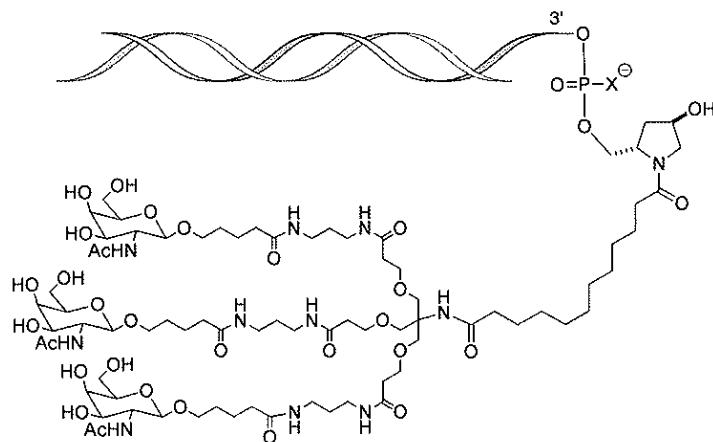
該医薬組成物は、該dsRNA分子の30mgから90mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号13) のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号14) のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2' - O - メチル (2' - OMe) A、C、G、およびUであり；A f、C f、G f およびU fは、それぞれ2' - フルオロ A、C、G およびU であり；sはホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしてあり：

【化 9】



40

ここで、XはOであり、

50

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第IX因子が投与され、
該第IX因子の治療有効量は、1用量当たり20IU/kgである、
前記医薬組成物。

【請求項14】

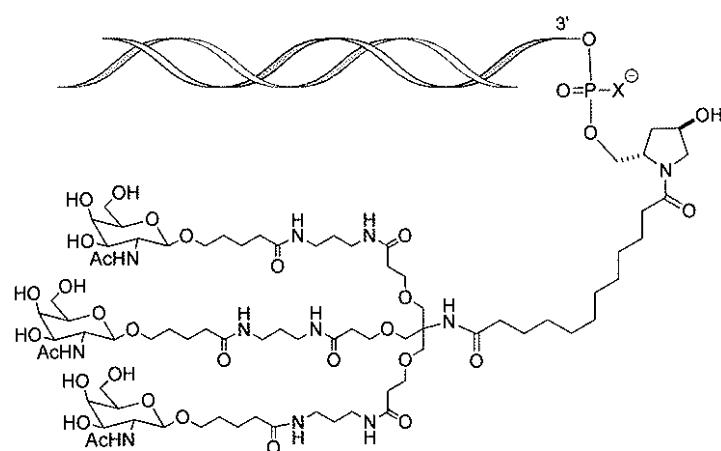
インヒビターを有さないヒト患者の血友病Bの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、月に1回、該dsRNA分子の50mgまたは80mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、
該センス鎖のヌクレオチド配列は、5'-GfsgsUfuAfafacfacaCfCfAf
uUfuAfccUfuCfaAf-3' (配列番号13) であり、該アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5'-usUfstgAfafGfuAfafAfuggUfugUfuAf
aCfcasg-3' (配列番号14) であり、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチル(2'-OMe)A、C、G、およびUであり；Af、Cf、Gf
およびUfは、それぞれ2'-フルオロA、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエト連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしてあり：

【化10】



20

30

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第IX因子が投与され、
該第IX因子の治療有効量は、1用量当たり30IU/kg以下である、
前記医薬組成物。

【請求項15】

インヒビターを有さないヒト患者の血友病Bの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、月に1回、該dsRNA分子の50mgまたは80mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

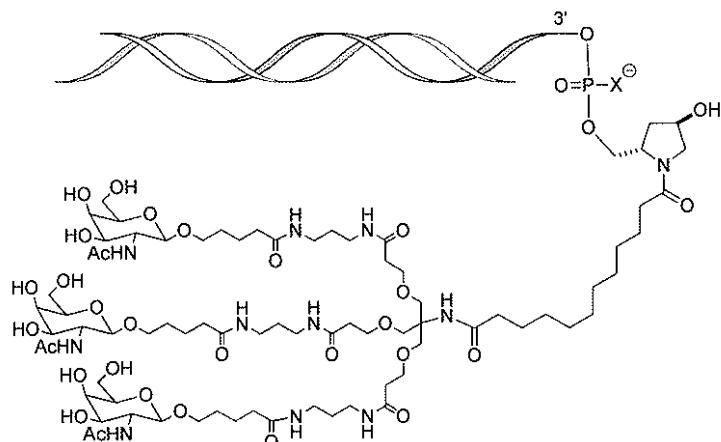
該センス鎖のヌクレオチド配列は、5'-GfsgsUfuAfafacfacaCfCfAf
uUfuAfccUfuCfaAf-3' (配列番号13) であり、該アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5'-usUfstgAfafGfuAfafAfuggUfugUfuAf
aCfcasg-3' (配列番号14) であり、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチル(2'-OMe)A、C、G、およびUであり；Af、Cf、Gf
およびUfは、それぞれ2'-フルオロA、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエト連結であり、

40

50

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしてあり：

【化11】



10

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第IX因子が投与され、
該第IX因子の治療有効量は、1用量当たり30IU/kgである、
前記医薬組成物。

20

【請求項16】

インヒビターを有さないヒト患者の血友病Bの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

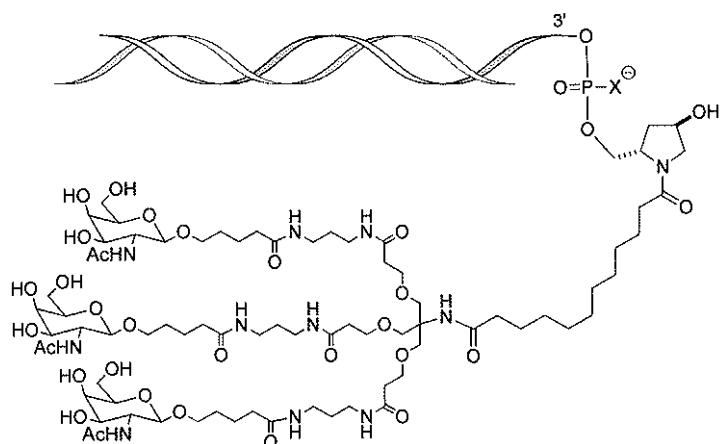
該医薬組成物は、月に1回、該dsRNA分子の50mgまたは80mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖のヌクレオチド配列は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号13) であり、該アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号14) であり、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2' - O - メチル (2' - OMe) A、C、G、およびUであり；A f、C f、G f およびU fは、それぞれ2' - フルオロ A、C、G およびU であり；sはホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしてあり：

【化12】



40

50

ここで、XはOであり、
該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の第IX因子が投与され、
該第IX因子の治療有効量は、1用量当たり20IU/kgである、
前記医薬組成物。

【請求項17】

前記第IX因子が標準的な半減期の第IX因子であり、必要がある場合は、該標準的な半減期の第IX因子の投与が24時間以上で反復される、請求項10～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記標準的な半減期の第IX因子の治療有効量が、30IU/kg/24時間以下である、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記第IX因子が延長された半減期の第IX因子であり、必要がある場合は、該延長された半減期の第IX因子の投与が5～7日以上で反復される、請求項10～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記延長された半減期の第IX因子の治療有効量が、30IU/kg/5日以下である、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

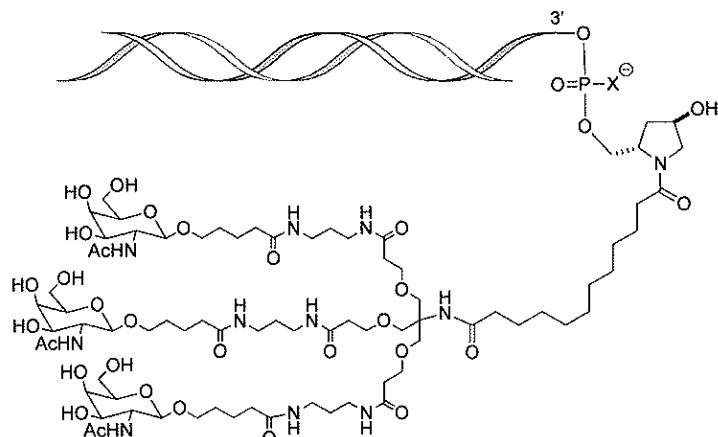
インヒビターを有するヒト患者の血友病AまたはBの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、該dsRNA分子の30mgから90mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、
該センス鎖は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号13) のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号14) のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2' - O - メチル(2' - OMe) A、C、G、およびUであり；A f、C f、G f およびU fは、それぞれ2' - フルオロ A、C、G およびU であり；sはホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしており：

【化13】



ここで、XはOであり、
該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の活性型プロトロンビン複合体製剤(aPCC)が投与され、

該 a P C C の治療有効量は、1 用量当たり 5 0 U / k g 以下である、
前記医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記 a P C C の治療有効量が、1 用量当たり 1 0 U / k g である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

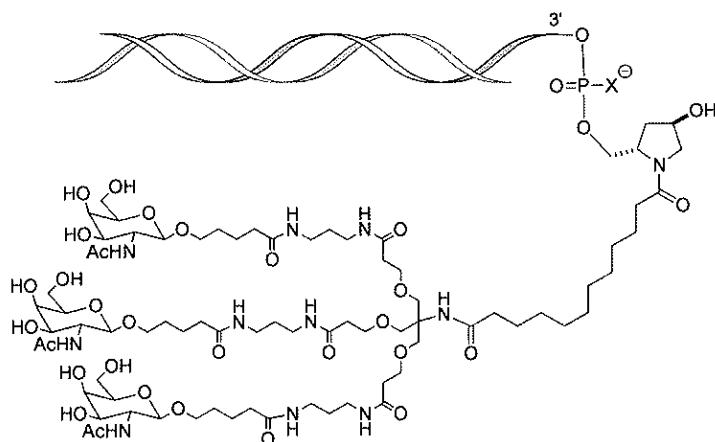
インヒビターを有するヒト患者の血友病 A または B の通常の予防のための、二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、該 d s R N A 分子の 3 0 m g から 9 0 m g の皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該 d s R N A 分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、
該センス鎖は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号 1 3) のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号 1 4) のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ 2' - O - メチル (2' - O M e) A、C、G、およびUであり；A f 、C f 、G f およびU f は、それぞれ 2' - フルオロ A、C、G およびU であり；s はホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の 3' 末端とコンジュゲートしてあり：

【化 1 4】



ここで、X は O であり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の活性型プロトロンビン複合体製剤 (a P C C) が投与され、

該 a P C C の治療有効量は、1 用量当たり 5 0 U / k g である、
前記医薬組成物。

【請求項 2 4】

インヒビターを有するヒト患者の血友病 A または B の通常の予防のための、二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 分子を含む医薬組成物であって、

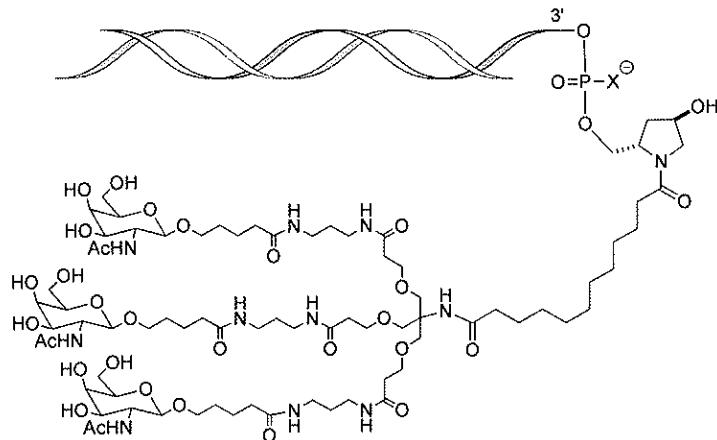
該医薬組成物は、該 d s R N A 分子の 3 0 m g から 9 0 m g の皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該 d s R N A 分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、
該センス鎖は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号 1 3) のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号 1 4) のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ 2' - O - メチル (2' - O M e) A、C、G、およびU であり；A f 、C f 、G f 50

および U f は、それぞれ 2' - フルオロ A、C、G および U であり； s はホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の 3' 末端とコンジュゲートしており：

【化 15】



10

ここで、X は O であり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の活性型プロトロンビン複合体製剤 (a P C C) が投与され、

該 a P C C の治療有効量は、1 用量当たり 30 U / kg である、
前記医薬組成物。

【請求項 25】

インヒビターを有するヒト患者の血友病 A または B の通常の予防のための、二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、月に 1 回、該 d s R N A 分子の 50 mg または 80 mg の皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該 d s R N A 分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、
該センス鎖のヌクレオチド配列は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号 13) であり、該アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号 14) であり、ここで、a、c、g、および u は、それぞれ 2' - O - メチル (2' - O M e) A、C、G、および U であり； A f、C f、G f および U f は、それぞれ 2' - フルオロ A、C、G および U であり； s はホスホロチオエート連結であり、

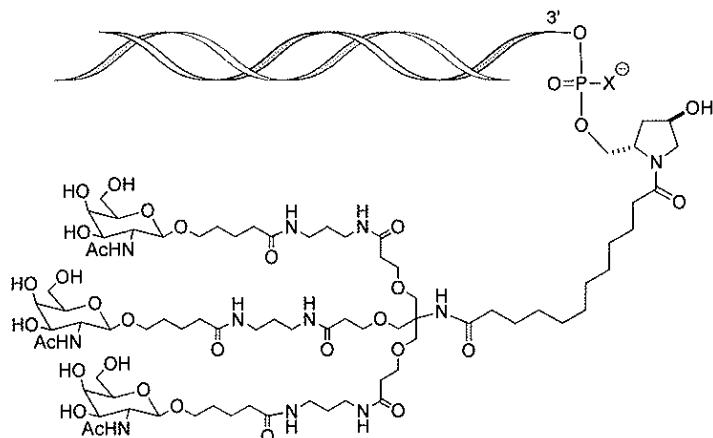
リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の 3' 末端とコンジュゲートしており：

30

40

50

【化16】



10

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）が投与され、

該aPCCの治療有効量は、1用量当たり50U/kg以下である、
前記医薬組成物。

20

【請求項26】

インヒビターを有するヒト患者の血友病AまたはBの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸（dsRNA）分子を含む医薬組成物であって、

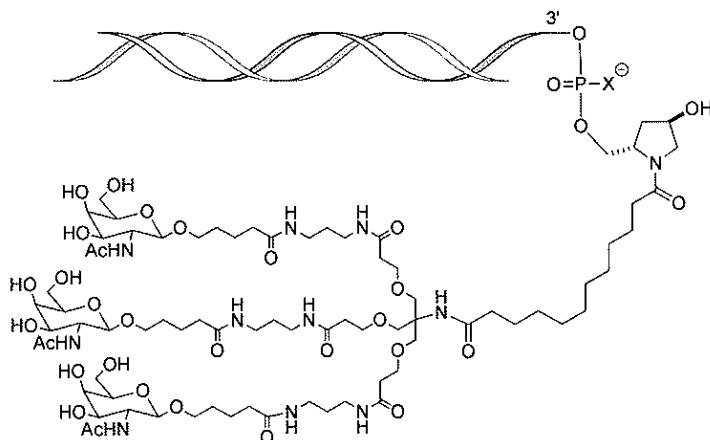
該医薬組成物は、月に1回、該dsRNA分子の50mgまたは80mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖のヌクレオチド配列は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3'（配列番号13）であり、該アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g - 3'（配列番号14）であり、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2' - O - メチル（2' - OMe）A、C、G、およびUであり；A f、C f、G fおよびU fは、それぞれ2' - フルオロA、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしてあり：

【化17】



40

50

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の活性型プロトロンビン複合体製剤(aPCC)が投与され、

該aPCCの治療有効量は、1用量当たり50U/kgである、
前記医薬組成物。

【請求項27】

インヒビターを有するヒト患者の血友病AまたはBの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

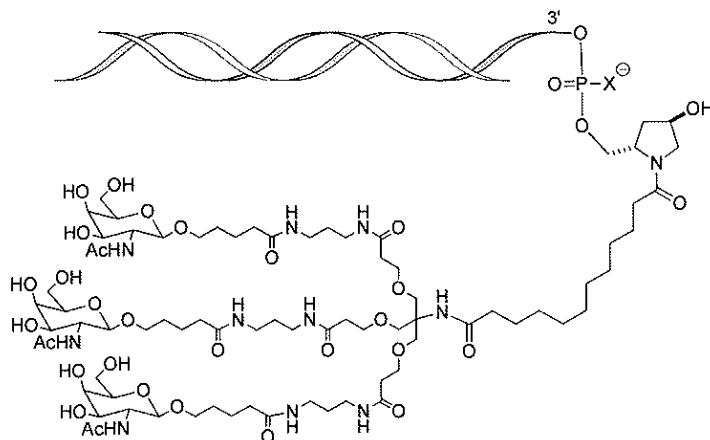
該医薬組成物は、月に1回、該dsRNA分子の50mgまたは80mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖のヌクレオチド配列は、5'-GfsgsUfuAfafacfcfaCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3'(配列番号13)であり、該アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5'-usUfsgAfafGfuAfafAfuggUfggUfuAfaCfccsasg-3'(配列番号14)であり、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチル(2'-OMe)A、C、G、およびUであり；Af、Cf、GfおよびUfは、それぞれ2'-フルオロA、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしてあり：

【化18】



ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の活性型プロトロンビン複合体製剤(aPCC)が投与され、

該aPCCの治療有効量は、1用量当たり30U/kgである、
前記医薬組成物。

【請求項28】

必要がある場合は、前記aPCCの投与が24時間以上で反復される、請求項21~27のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記aPCCの治療有効量は、50U/kg/24時間以下である、請求項21~28のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項30】

インヒビターを有するヒト患者の血友病AまたはBの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、該dsRNA分子の30mgから90mgの皮下用量でそれを必要と

10

20

30

40

50

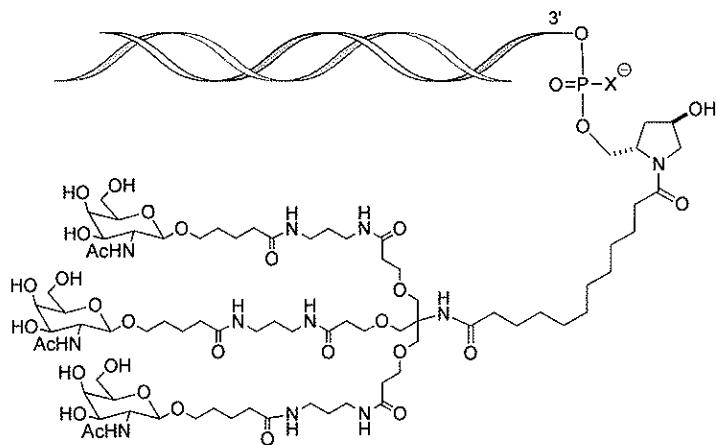
する患者に予防的に投与され、

該 d s R N A 分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号 13) のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号 14) のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ 2' - O - メチル (2' - O M e) A、C、G、およびUであり；A f、C f、G f およびU f は、それぞれ 2' - フルオロ A、C、G およびU であり；s はホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の 3' 末端とコンジュゲートしてあり：

【化 1 9】



20

ここで、X は O であり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の組換え第 V I I a 因子 (r F V I I a) が投与され、

該 r F V I I a の治療有効量は、1 用量当たり 4 5 μ g / k g 以下である、前記医薬組成物。

30

【請求項 3 1】

前記 r F V I I a の治療有効量は、1 用量当たり 1 0 μ g / k g である、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

インヒビターを有するヒト患者の血友病 A または B の通常の予防のための、二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 分子を含む医薬組成物であって、

該医薬組成物は、該 d s R N A 分子の 3 0 m g から 9 0 m g の皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該 d s R N A 分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

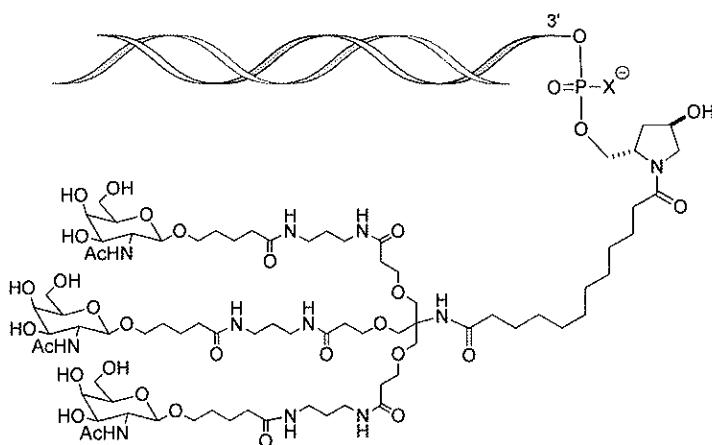
該センス鎖は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号 13) のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号 14) のヌクレオチド配列を含み、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ 2' - O - メチル (2' - O M e) A、C、G、およびU であり；A f、C f、G f およびU f は、それぞれ 2' - フルオロ A、C、G およびU であり；s はホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の 3' 末端とコンジュゲートしてあり：

40

50

【化 2 0】



10

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の組換え第VIIa因子(rFVIIa)が投与され、

該rFVIIaの治療有効量は、1用量当たり45μg/kgである、
前記医薬組成物。

【請求項 3 3】

20

インヒビターを有するヒト患者の血友病AまたはBの通常の予防のための、二本鎖リボ核酸(dsRNA)分子を含む医薬組成物であつて、

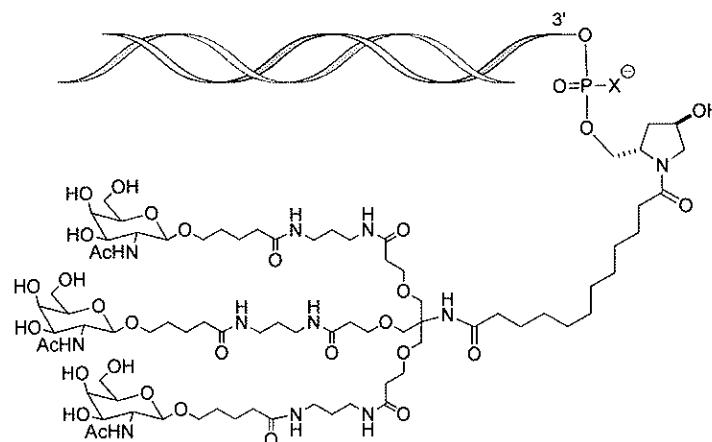
該医薬組成物は、月に1回、該dsRNA分子の50mgまたは80mgの皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該dsRNA分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖のヌクレオチド配列は、5'-G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f -3' (配列番号13)であり、該アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5'-u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g -3' (配列番号14)であり、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ2'-O-メチル(2'-OMe)A、C、G、およびUであり；A f、C f、G f 30およびU fは、それぞれ2'-フルオロA、C、GおよびUであり；sはホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の3'末端とコンジュゲートしてあり：

【化 2 1】



40

ここで、XはOであり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の組換え第VIIa因子(rFVII) 50

a) が投与され、

該 r F V I I a の治療有効量は、1用量当たり 4 5 μ g / k g 以下である、前記医薬組成物。

【請求項 3 4】

インヒビターを有するヒト患者の血友病 A または B の通常の予防のための、二本鎖リボ核酸 (d s R N A) 分子を含む医薬組成物であって、

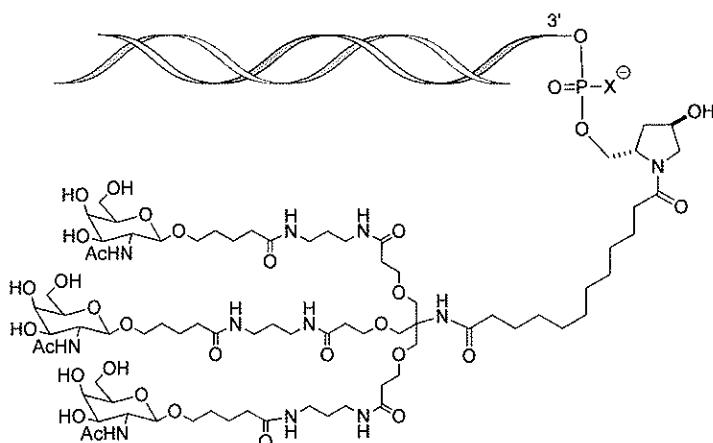
該医薬組成物は、月に1回、該 d s R N A 分子の 5 0 m g または 8 0 m g の皮下用量でそれを必要とする患者に予防的に投与され、

該 d s R N A 分子は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、

該センス鎖のヌクレオチド配列は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号 1 3) であり、該アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号 1 4) であり、ここで、a、c、g、およびuは、それぞれ 2' - O - メチル (2' - O M e) A、C、G、およびUであり；A f 、C f 、G f およびU f は、それぞれ 2' - フルオロ A、C、G およびU であり；s はホスホロチオエート連結であり、

リガンドが、以下の概略図に示されるとおり、該センス鎖の 3' 末端とコンジュゲートしてあり：

【化 2 2】



20

30

ここで、X は O であり、

該患者に、出血症状を処置するために治療有効量の組換え第 V I I a 因子 (r F V I I a) が投与され、

該 r F V I I a の治療有効量は、1用量当たり 4 5 μ g / k g である、前記医薬組成物。

【請求項 3 5】

必要がある場合は、前記 r F V I I a の投与が 2 時間以上で反復される、請求項 3 0 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記 r F V I I a の治療有効量は、4 5 μ g / k g / 2 時間以下である、請求項 3 0 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記センス鎖のヌクレオチド配列は、5' - G f s g s U f u A f a C f a C f C f A f u U f u A f c U f u C f a A f - 3' (配列番号 1 3) であり、前記アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、5' - u s U f s g A f a G f u A f a A f u g g U f g U f u A f a C f c s a s g - 3' (配列番号 1 4) である、請求項 1、3、4、10、12、13、21、23、24、30、または 3 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

50

【請求項 3 8】

前記 d s R N A 分子は、月に 1 回、6 週毎に 1 回、2 カ月毎に 1 回、または年に 4 回、前記患者に投与される、請求項 1、3、4、10、12、13、21、23、24、30、32、または 37 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記 d s R N A 分子が、50 mg の用量で前記患者に投与される、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記 d s R N A 分子が、80 mg の用量で前記患者に投与される、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4 1】

前記出血症状は、非手術関連である、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記出血症状は、突発性である、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記出血症状は、外傷に起因する、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記患者は手術操作に起因する出血のリスクを有し、該患者は、第 V I I I 因子、標準的もしくは延長された半減期の第 I X 因子、a P C C、または r F V I I a で周術期に処置を受けている、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 4 5】

前記出血症状は、関節、筋肉、もしくは皮膚もしくは粘膜組織に発生し、または体内で発生する、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記医薬組成物は、リン酸緩衝液生理食塩水 (P B S) を含有する、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記出血症状は、少量の出血症状である、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 4 8】

前記出血症状は、中程度の出血症状である、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

前記出血症状は、重症の出血症状である、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

50