

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年3月1日(2018.3.1)

【公開番号】特開2015-147764(P2015-147764A)

【公開日】平成27年8月20日(2015.8.20)

【年通号数】公開・登録公報2015-052

【出願番号】特願2015-11332(P2015-11332)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/745 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/465

A 6 1 P 9/00

C 0 7 K 14/745 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月16日(2018.1.16)

【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】

対象における脳内出血（I C H）を治療するための医薬組成物であって、

a) 配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸がT h r、L e u、P h e、A s p、またはG l yで置換されている、および

b) 配列番号1の236に対応する位置のアミノ酸がL e u、A l a、またはG l yで置換されている

からなる群から選択される少なくとも1つの置換突然変異を含む治療有効量の第X a因子（F X a）バリエーションを含む、医薬組成物。

【請求項2】

配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸が、L e uで置換されている、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

I C Hを有する対象が死亡する可能性を低減するための医薬組成物であって、

a) 配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸がT h r、L e u、P h e、A s p、またはG l yで置換されている、および

b) 配列番号1の236に対応する位置のアミノ酸がL e u、A l a、またはG l yで置換されている

からなる群から選択される少なくとも1つの置換突然変異を含む治療有効量のF X a バリエーションを含む、医薬組成物。

【請求項4】

配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸が、L e uで置換されている、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

I C Hを有する対象の脳機能を改善するための医薬組成物であって、

a) 配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸がT h r、L e u、P h e、A s p

、またはG l yで置換されている、および

b) 配列番号1の236に対応する位置のアミノ酸がL e u、A l a、またはG l yで置換されている

からなる群から選択される少なくとも1つの置換突然変異を含む治療有効量のF X a バリアントを含む、医薬組成物。

【請求項6】

配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸が、L e uで置換されている、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

脳機能の改善が、I C Hによって引き起こされた上昇した頭蓋内圧(I C P)を80 m m H g、70 m m H g、60 m m H g、50 m m H g、40 m m H g、30 m m H g、20 m m H g、および10 m m H gからなる群から選択される圧力値以下に低減することと関連する、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項8】

脳機能の改善が、脳灌流圧(C P P)を40 m m H g、50 m m H g、60 m m H g、70 m m H g、80 m m H g、90 m m H g、100 m m H g、110 m m H g、および120 m m H gからなる群から選択される圧力値以上に維持することと関連する、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項9】

脳機能の改善が、脳組織酸素分圧(P b t O₂)を6 m m H g、8 m m H g、10 m m H g、12 m m H g、14 m m H g、16 m m H g、18 m m H g、20 m m H g、22 m m H g、および24 m m H gからなる群から選択される圧力値以上に維持することと関連する、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項10】

脳機能の改善が、乳酸/ピルビン酸濃度比(L A R)を60、50、40、30、および20からなる群から選択される値以下に低減することと関連する、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項11】

脳機能の改善が、脳血管の頭蓋内圧と平均血圧の二変量の相関係数(P R x)の比を0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.0、-0.1、-0.2、および-0.3からなる群から選択される値以下に低減することと関連する、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項12】

I C Hを有する対象の神経学的障害を低減するための医薬組成物であって、

a) 配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸がT h r、L e u、P h e、A s p、またはG l yで置換されている、および

b) 配列番号1の236に対応する位置のアミノ酸がL e u、A l a、またはG l yで置換されている

からなる群から選択される少なくとも1つの置換突然変異を含む治療有効量のF X a バリアントを含む、医薬組成物。

【請求項13】

配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸が、L e uで置換されている、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

神経学的障害がグラスゴー昏睡スコアを使用して評価され、治療の結果として、対象のスコアが、3から4以上、4から5以上、5から6以上、6から7以上、7から8以上、8から9以上、9から10以上、10から11以上、11から12以上、12から13以上、13から14以上、または14から15に改善する、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

神経学的障害が、グラスゴー転帰スケール拡張版を使用して評価され、治療の結果として、治療された対象の平均スコアが、1以上、2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、または8に改善する、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項16】

神経学的障害が、パーセルインデックスを使用して評価され、治療の結果として、治療された対象の平均スコアが、10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、60以上、70以上、または80以上、または90以上に改善する、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項17】

神経学的障害が、NIH脳卒中スケールを使用して評価され、治療の結果として、治療された対象の平均スコアが、42から41以下、41から40以下、40から39以下、39から38以下、38から37以下、37から36以下、36から35以下、35から34以下、34から33以下、33から32以下、32から31以下、31から30以下、30から29以下、29から28以下、28から27以下、27から26以下、26から25以下、25から24以下、24から23以下、23から22以下、22から21以下、21から20以下、20から19以下、19から18以下、18から17以下、17から16以下、16から15以下、15から14以下、14から13以下、13から12以下、12から11以下、11から10以下、10から9以下、9から8以下、8から7以下、7から6以下、6から5以下、5から4以下、4から3以下、3から2以下、2から1以下、または1から0に低減される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項18】

神経学的障害が、修正ランキンスケールを使用して評価され、治療の結果として、治療された対象の平均スコアが、約5と6の間から約4と5の間、約4と5の間から約3と4の間、約3と4の間から約2と3の間、約2と3の間から約1と2の間、または約1と2の間から約0と1の間に低減される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項19】

神経学的障害が、修正ランキンスケールを使用して評価され、治療の結果として、5または6の修正ランキンスケールスコアを有する治療された対象の比率が、0、1、2、3、または4のスコアを有するものと比較して低減される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項20】

神経学的障害が、修正ランキンスケールを使用して評価され、治療の結果として、4、5または6の修正ランキンスケールスコアを有する治療された対象の比率が、0、1、2、または3のスコアを有するものと比較して低減される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項21】

ICHを有する対象における血腫周囲の浮腫(PHE)を低減するための医薬組成物であって、

a) 配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸がThr、Leu、Phe、Asp、またはGlyで置換されている、および

b) 配列番号1の236に対応する位置のアミノ酸がLeu、Ala、またはGlyで置換されている

からなる群から選択される少なくとも1つの置換突然変異を含む治療有効量のFXaバリアントを含む、医薬組成物。

【請求項22】

配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸が、Leuで置換されている、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

治療の結果として、ICHを有する対象におけるPHEの平均体積が、未治療の対照と比較して少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%

、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%低減される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項24】

治療の結果として、ICHを有する対象におけるPHEによって引き起こされた頭蓋内圧の平均上昇が、未治療の対照と比較して少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%低減される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項25】

ICHを有する対象における血腫体積拡大を低減または予防するための医薬組成物であって、

a) 配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸がThr、Leu、Phe、Asp、またはGlyで置換されている、および

b) 配列番号1の236に対応する位置のアミノ酸がLeu、Ala、またはGlyで置換されている

からなる群から選択される少なくとも1つの置換突然変異を含む治療有効量のFXa バリアントを含む、医薬組成物。

【請求項26】

配列番号1の235に対応する位置のアミノ酸が、Leuで置換されている、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

治療の結果として、ICHを有する対象における平均血腫体積拡大が、未治療の対照と比較して少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%低減される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項28】

治療の結果として、ICHを有する対象における平均血腫体積拡大が、未治療の対照と比較して少なくとも約1ml、1.5ml、2ml、2.5ml、3ml、3.5ml、4ml、4.5ml、5ml、5.5ml、6ml、6.5ml、7ml、7.5ml、8ml、8.5ml、9ml、9.5ml、10ml、10.5ml、11ml、11.5ml、12ml、12.5ml、13ml、13.5ml、14ml、14.5ml、15ml、16ml、17ml、18ml、19ml、20ml、22ml、24ml、26ml、28ml、30ml、35ml、40ml、45ml、または50ml低減される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項29】

血腫体積が3ml以上、6ml以上、または12.5ml以上拡大したICHを有する対象の比率が、未治療の対照と比較して少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%低減される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項30】

血腫体積が15%以上、20%以上、25%以上、30%以上、33%以上拡大したICHを有する対象の比率が、未治療の対照と比較して少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%低減される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項31】

治療後に4のスポットサインスコアを有するICH対象の比率が、未治療の対照と比較して少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、ま

たは95%低減される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項32】

治療後に3のスポットサインスコアを有するICH対象の比率が、未治療の対照と比較して少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%低減される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項33】

治療後に2のスポットサインスコアを有するICH対象の比率が、未治療の対照と比較して少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%低減される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項34】

治療後に1のスポットサインスコアを有するICH対象の比率が、未治療の対照と比較して少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%低減される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項35】

スポットサインスコアが、30分、45分、60分、75分、90分、2時間、2.5時間、3時間、3.5時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、18時間、24時間、30時間、48時間、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、18日、3週間、および4週間からなる群から選択される、Fxaバリエーションの最初の投与後の時間に判定される、請求項31から34のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項36】

脳内出血が、大脳、前頭葉、頭頂葉、後頭葉、側頭葉、小脳、脳幹、中脳、脳橋、髄質、脳下垂体、視床下部、視床、海馬、扁桃核、前障、および基底核からなる群から選択される脳領域内で起こる、請求項1、3、5、12、21、または25のいずれか一項に記載の医薬組成物。