

(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2004-513150

(P2004-513150A)

(43) 公表日 平成16年4月30日(2004.4.30)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 38/43

A 6 1 P 7/04

F I

A 6 1 K 37/465

A 6 1 P 7/04

テーマコード (参考)

4 C O 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2002-540749 (P2002-540749)	(71) 出願人	500049831
(86) (22) 出願日	平成13年11月8日 (2001.11.8)		ザイモジェネティクス, インコーポレイテ
(85) 翻訳文提出日	平成15年5月9日 (2003.5.9)		イド
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/047144		アメリカ合衆国, ワシントン 9 8 1 0 2
(87) 国際公開番号	W02002/038167		, シアトル, イーストレイク アベニュー
(87) 国際公開日	平成14年5月16日 (2002.5.16)		イースト 1 2 0 1
(31) 優先権主張番号	60/247, 362	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成12年11月10日 (2000.11.10)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(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】 B型血友病の治療方法

(57) 【要約】

第 X I I I 因子による B 形血友病の治療。B 型血友病を有する患者が、一般に第 I X 因子との組み合わせた第 X I I I 因子の投与により治療される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

B 型血友病を有する個体に第 X I I I 因子を投与することを含んで成る B 型血友病の治療方法。

【請求項 2】

第 X I I I 因子を 1 % 上昇させるために、0 . 4 5 単位 / k g の投与量で第 X I I I 因子を投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

第 I X 因子と組み合わせて第 X I I I 因子を投与することを含んで成る、B 型血友病の治療方法。

【請求項 4】

第 X I I I 因子を 1 % 上昇せしめるために、0 . 4 5 単位 / k g の投与量で第 X I I I 因子を投与する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

B 型血友病治療用医薬の製造のための、第 X I I I 因子の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

B 型血友病は、血液凝固メカニズムにおける欠陥による永久的出血傾向により特徴付けられる血液凝固の遺伝的異常である。B 型血友病は第 I X 因子の不全により惹き起こされる。第 I X 因子単鎖の 5 5 , 0 0 0 D a のプロ酵素であり、これは第 X I a 因子又は組織因子 V I I a 複合体により活性プロテアーゼ（第 I X a 因子に転換される。次に第 I X a 因子は、活性化された第 V I I I 因子と共に第 X 因子を活性化かする。B 型血友病は 3 0 , 0 0 0 の男子誕生に 1 の割合で生ずる。この疾患は X - リンク劣性遺伝を示すので、女性が罹患するのは非常に希である。

【0002】

血友病性の出血は損傷の後数時間又は数日間存在し、どの器官でも起こる可能性があり、そして治療しなければ数日間又は数週間続くであろう。これは、部分的に凝固した血液の大集合を生じさせて隣接する正常組織を圧迫する可能性があり、そして筋肉の壊死、静脈の滞留、又は神経への虚血性損傷を生じさせる可能性がある。

B 型血友病は、組換え第 V I I I 因子又は血漿由来第 V I I I 因子を患者に投与することにより治療さる。

しかしながら、第 I X 因子により患者を治療する場合、満足すべき結果が得られず、そして出血が続く場合がある。従って、A 型血友病を治療するための更なる療法の開発が必要とされる。

【0003】

発明の記載

本発明は、第 I X 因子との組み合わせにおいて第 X I I I 因子を、B 型血友病を有する患者に投与することにより、上記の要求を満たすものである。

この明細書に引用される参考文献の全ての教示は引用により本明細書に組み入れる。

B 型血友病は、その臨床的重症度及び分子的病因の両方において多様である。臨床的重症度は、大雑把に言って第 I X 因子の活性レベルと相関する。

【0004】

一旦、出血異常が存在することが決定されれば、医者は、その異常の原因が何であるかを決定しなければならない。診断目的のため、止血系は 2 つの部分、即ち血漿性凝固因子及び血小板に分けられる。第 X I I I 因子の不足又は不全を除き、凝固蛋白質の既知の欠陥のそれぞれは、プロトロンビン時間（P T）、部分的トロンボプラスチン時間（P T T）又はこれらの実験室的スクリーニングアッセイの両者を延長する。P T は、クエン酸で凝固防止された血漿への組織因子の粗調製物（一般に、脳の抽出物）の添加、血漿の再カルシウム化、及び凝固時間の測定により行なわれる。

10

20

30

40

50

【0005】

P T Tアッセイは、クエン酸で凝固防止された血漿への界面活性剤、例えばカオリン、シリカ、又はエラグ酸 (e l l a g i c a c i d)、およびリン脂質の添加により行なわれる。凝固因子の最適な活性化をもたらすのに十分な時間に亘るインキュベーションの後、サンプルを再カルシウム化し、そして凝固時間を測定する。P T Tアッセイの名称は、リン脂質試薬が元々完全なトロンボプラスチンの脂質富化抽出物に由来することによる、即ち用語、部分的トロンボプラスチンによる。P T Tアッセイは、固有の経路 (i n t r i n s i c p a t h w a y) 及び共通の経路 (c o m m o n p a t h w a y) 両方の因子に依存する。

【0006】

P T Tは、これらの因子の1もしくは複数の欠損又はそれらの機能に影響を与える阻害物質の存在により延長される。P T Tの延長のためには因子のレベルが正常値の約30%に低下する必要があると一般に言われているが、実際には、種々の因子に対する市販の種々のP T T試薬の感受性の多様性が考慮される。事実、レベルは25%~40%で異なる。M i a l e J B : L a b o r a t o r y M e d i c i n e - H e m a t o r o g y , 6 t h E d . , (C V M o s b y , S t . L o u i s , M S , 1 9 8 2) を参照のこと。

【0007】

P T及びP T Tが異常な場合、P T試験又はP T T試験及び基質として凝固不全個体からの血漿を用いて、特定の凝固蛋白質の定量測定が行なわれる。患者の血漿の種々の濃度の修正効果 (c o r r e c t i v e e f f e c t) が測定されそしてプールされた血漿標準に対するパーセントとして示される。殆どの凝固因子の隔たり範囲 (i n t e r v a l r a n g e) は、この平均値の50~150%であり、そして適切な止血のために必要な殆どの個々の因子の最低レベルは25%である。

【0008】

第I X因子置換療法における投与量

第I X因子の1ユニットは100%活性に等しい、プールされた正常ヒト血漿1ml中に存在する第I X因子の活性量として定義される。活性の所望のレベルを達成する第I X因子の投与量は患者の血漿体積の予想及び第I X因子の薬理動態に知識に基づいて計算することが出来る。

【0009】

血漿体積は体重の5%又は体重kg当り50mlと予想される。従って、70kgの患者の血漿体積は約3,500ml/kgである。定義により、このような患者が100%第I X因子活性を有する場合、血漿ml当り1ユニット又は35,000ユニットの第I X因子がこの血漿体積中に存在しなければならない。しかしながら、血管外空間への迅速な再分配及び血管壁の内皮細胞への吸着のため、注入された第I X因子の僅か50%が、短時間後に循環中に残る。

【0010】

従って、100%の活性を得るためには最初の投与量は約7,000ユニットの第I X因子であるべきである。あらゆる初期第I X因子レベル及びあらゆる所望の標的レベルについて患者のあらゆるサイズに一般化すれば、体重1kg当り1ユニットの第I X因子の注入が第I X因子のレベルを約1%上昇させるであろう。例えば、50kgの患者への1,750ユニットの投与量は最初の第I X因子レベル15%から標的活性50%に上昇せしめるであろう。

【0011】

その最初の迅速な再分配の後、第I X因子は約18~24時間の半減期の第二期を有する。この測定の変化性が有意であるため、個々の患者において適切な投与量を可能にするように最適に決定される。これらのデータに基づいて、100%活性に上昇した患者の第I X因子のレベルは、最初の投与量の注入の後、約24時間で50%に低下する。最初の量の半分の第二ボルスが、レベルを50%から100%に上昇せしめる。組換え第I X因子

10

20

30

40

50

、B E N E E I X (商 標) 、C a m b r i d g e 、M A について、第 I X 因子国際単位 (I U) の数は第 I X 因子の所望の増加%に 1.2 IU/kg 体重を乗じたものである。

【0012】

第 I X 因子は、組換え製剤及び血漿由来製剤の両方の形態で、多くの会社により製造される。特に、B E N E F I X (商 標) (G e n e t i c s I n s t i t u t e , C a m b r i d g e , M A により製造される組換え製品)、M O N O N I N E (商 標) 濃縮物 (C e n t e o n , K i n g o f P r u s s i a , P A)、A L P H A N I N E (商 標) S D (A l p h a T h e r a p e u t i c C o r p . L o s A n g e l e s , C A)、B E B U L I N E V H I M M U N O (商 標) (I m m u n o R o c h e s t e r , M I)、K O N I N E 80 (商 標) (B a y e r C o r p o r a t i o n , B i o l o g i c a l , W e s t H a v e n , C T)、P R P P L E X T (商 標) (B a x t e r H e a l t h c a r e , G l e n d a l e , C A) 及び P R O F I L N I N E S D (商 標) (A l p h a C o r p o r a t i o n) が挙げられる。

【0013】

第 I X 因子及び第 X I I I 因子による B 型血友病の治療

本発明の方法は、第 I X 因子との組み合わせにおいて第 X I I I 因子を投与することにより、B 形血友病の上記の治療方法を改良するものである。第 X I I I 因子は、出血を停止するため又は予防のため、何時でも単独で、又は第 I X 因子と同時に投与する事が出来る。

【0014】

フィブリン安定化因子としても知られる第 X I I I 因子は、血漿中 $10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ の濃度で循環する。この蛋白質は結晶中に、2 個の A サブユニットと 2 個の B サブユニットとから構成される 4 量体として存在する。各サブユニットは $83,000 \text{ Da}$ の分子量を有し、そして完全な蛋白質は約 $330,000 \text{ Da}$ の分子量を有する。第 X I I I 因子は異なるフィブリン鎖の - グルタミル基と - リジル基との間の架橋を触媒する。第 X I I I 因子の触媒活性は A サブユニットに存在する。組換え第 X I I I 因子は欧州特許 No. 2 268 772 B1 に記載されている方方により製造することが出来る。血漿中の第 X I I I 因子のレベルは、F I B R O G A M M I N (商 標) (A v e n t i s C o r p .) と呼ばれるヒト胎盤からの第 X I I I 因子濃縮物の投与により又は組換え第 X I I I 因子の投与により、上昇させることが出来る。

【0015】

第 X I I I 因子を含んで成る医薬組成物は、医薬として通常の組成物を調製するために知られている方法に従って製造することが出来、ここで療法蛋白質は医薬として許容されるキャリアーとの混合物中で一緒にされる。ある組成物が受容体患者により耐えられる場合、それを医薬として許容されるキャリアーと称する。第 X I I I 因子の適当な医薬組成物は、水中、 1 mM EDTA 、 10 mM グリシン、 2% シュークロースを含む。他の製剤の一つは、 20 mM ヒスチジン、 $3 \text{ 重量/体積}\%$ シュクロース、 2 mM グリシン、及び $0.01 \text{ 重量/体積}\%$ のポリソルベート、 $\text{pH } 8$ 、を含んでなる第 X I I I 因子組成物である。第 X I I I 因子の組成は、好ましくは $1 \sim X \text{ mg/ml}$ であり、更に好ましくは約 5 mg/ml である。

【0016】

他の適当なキャリアーは当業界においてよく知られている。例えば、G e n n a r o (e d .) , R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e , 19 t h E d i t i o n (M a c k P u b l i s h i n g C o m p a n y 1995) を参照のこと)。

【0017】

第 X I I I 因子の投与

第 X I I I 因子は、A 型血友病の治療のために、静脈内に、筋肉内に、または皮膚に投与する事が出来る。注射により療法蛋白質を投与する場合、投与は、連続注入により、又は 1 回のもしくは複数のボルス (b o l u s) により行なうことが出来る。個体中の第 X

I I I 因子のレベルは、当業界において周知の方法により、例えば B E R I C H R O M (商標) F X I I I 測定 (D a d e B e h r i n g M a r b u r g h G m b H , M a r b u r y , ドイツ) により決定することが出来る。健常な成人は、体重 k g 当り約 4 5 m l の血漿を有する。血液 1 リットルは 1 0 0 ユニット (U) の第 X I I I 因子を有する。投与される第 X I I I 因子の量は、血漿中の第 X I I I 因子の個体レベルを正常血清の 1 0 0 % 又は正常の 1 ~ 5 % の僅かに上にするのに十分な量である。

【 0 0 1 8 】

0 . 4 5 U / k g の投与量が、第 X I I I 因子のレベルを正常に比べて約 1 % 上昇せしめるであろう。1 ユニットの第 X I I I 因子は約 1 0 μ g の組換え第 X I I I 因子であり、これは 2 量体化された A サブユニットのみを含む。従って、第 X I I I 因子のレベルを 1 % 上昇せしめるには、個体の体重 1 k g 当り約 4 . 5 μ g の A 2 サブユニットを投与するであろう。従って、レベルを正常の 3 0 % 上昇させるためには、1 3 . 5 U / k g を投与するであろう。7 5 k g の個体については、これは約 1 , 0 1 2 . 5 U であろう。幾らかの患者は、第 X I I I 因子の喪失を含む消耗性凝血異常症 (c o n s u m p t i v e c o a g u l o p a t h y) を有するであろう。このような場合、第 X I I I 因子のより高い投与量 (例えば、1 ~ 2 U / k g - %) 又は多回投与 (例えば、1 ~ 2 U / k g - % - 日) が要求されるであろう。

【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
16 May 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/38167 A2(51) International Patent Classification: **A61K 38/00**

(21) International Application Number: PCT/US01/47144

(22) International Filing Date:
8 November 2001 (08.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/247,362 10 November 2000 (10.11.2000) US(71) Applicant (for all designated States except US): **ZYMO-GENETICS, INC.** [US/US]; 1201 Eastlake Avenue East, Seattle, WA 98102 (US).(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **OHRSTROM, Jan** [DK/US]; 2241 82nd Avenue SE, Mercer Island, WA 98040 (US). **ROSE, Lynn, M.** [US/US]; 9514 Lakeshore Boulevard NE, Seattle, WA 98114 (US). **BISHOP, Paul, D.** [US/US]; 28425 SE 8th, Fall City, WA 98024 (US).(74) Agent: **LUNN, Paul, G.**; ZymoGenetics, Inc., 1201 Eastlake Avenue East, Seattle, WA 98102 (US).

(81) Designated States (national): 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, 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, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

WO 02/38167 A2

(54) Title: METHOD FOR TREATING HEMOPHILIA B

(57) Abstract: Use of factor XIII for treating hemophilia B. A patient having hemophilia B is treated by administering factor XIII generally in conjunction with factor IX.

WO 02/38167

PCT/US01/47144

5

METHOD FOR TREATING HEMOPHILIA B

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Hemophilia B is an inherited disorder of blood coagulation characterized by a permanent tendency to hemorrhage due to a defect in the blood coagulation mechanism. Hemophilia B is caused by a deficiency in factor IX. Factor IX is a single-chain, 55,000 Da proenzyme that is converted to an active protease (factor IXa) by factor XIa or by the tissue factor VIIa complex. Factor IXa then activates factor X in
15 conjunction with activated factor VIII. Hemophilia B occurs in 1 in 30,000 male births. Since the disease displays X-linked recessive inheritance, females are very rarely affected.

Hemophilic bleeding occurs hours or days after injury, can involve any organ, and, if untreated may continue for days or weeks. This can result in large
20 collections of partially clotted blood putting pressure on adjacent normal tissues and can cause necrosis of muscle, venous congestion, or ischemic damage to nerves.

Hemophilia B is treated by administering to the patient either recombinant or plasma-derived factor IX.

25 However, there are times when treating such patients with factor IX produces less than satisfactory results, and hemorrhaging continues. Thus, there is a need to develop additional therapies for treating hemophilia B.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

30 The present invention fills this need by administering to patients with hemophilia B factor XIII in conjunction with factor IX, and by administering to patients afflicted with hemophilia B factor XIII in conjunction with factor IX.

The teachings of all of the references cited herein are incorporated in their entirety by reference.

35 Hemophilia B is heterogeneous in both its clinical severity and molecular pathogenesis. Clinical severity roughly correlates with the level of factor IX

WO 02/38167

PCT/US01/47144

2

activity. In severe hemophilia B, the patient will have less than 1% normal factor IX in his plasma (about 0.1 U/ml of plasma). Once a bleeding disorder has been determined to be present, the physician must determine what is the cause of the disorder. For diagnostic purposes, the hemostatic system is divided into two parts: the plasma

5 coagulation factors, and platelets. With the exception of factor XIII deficiency, each of the known defects in coagulation proteins prolongs either the prothrombin time (PT), or partial thromboplastin time (PTT), or both of these laboratory-screening assays. A PT is performed by addition of a crude preparation of tissue factor (commonly an extract of brain) to citrate-anticoagulated plasma, recalcification of the plasma, and measurement

10 of the clotting time. A PTT assay is performed by the addition of a surface-activating agent, such as kaolin, silica, or ellagic acid, and phospholipid to citrate-anticoagulated plasma. After incubation for a period sufficient to provide for the optimal activation of the contact factors, the plasma is recalcified and the clotting time measured. The name of the PTT assay emanates from the phospholipid reagents being originally derived

15 from a lipid-enriched extract of complete thromboplastin, hence the term partial thromboplastin. The PTT assay is dependent on factors of both the intrinsic and common pathways. The PTT may be prolonged due to a deficiency of one or more of these factors or to the presence of inhibitors that affect their function. Although it is commonly stated that decreases in factor levels to approximately 30% of normal are

20 required to prolong the PTT, in practice the variability is considerable in sensitivity of different commercially available PTT reagents to the various factors. In fact, the levels may vary from 25% to 40%. See, Miale JB: *Laboratory Medicine-Hematology*. 6th Ed., (CV Mosby, St. Louis, MS, 1982). If the PT and PTT are abnormal, quantitative assays of specific coagulation proteins are then carried out using the PT or PTT tests and

25 plasma from congenitally deficient individuals as substrate. The corrective effect of varying concentration of patient plasma is measured and expressed as a percentage of normal pooled plasma standard. The interval range for most coagulation factors is from 50 to 150 percent of this average value, and the minimal level of most individual factors needed for adequate hemostasis is 25 percent.

30

WO 02/38167

PCT/US01/47144

3

Dosage in Factor IX Replacement Therapy

One unit of factor IX is defined as the amount of factor IX activity present in 1 ml of pooled normal human plasma and is equivalent to 100% activity. The dose of factor IX needed to achieve a desired level of activity can be calculated based

5 on estimation of the patient's plasma volume and knowledge of factor IX kinetics.

Plasma volume may be estimated as 5% of body weight or 50 ml/kg body weight. Thus the plasma volume of a 70 kg patient is approximately 3,500 ml. By definition, for such a patient to have 100% factor IX activity, 1 U/ml of plasma or a total of 3,500 U of factor IX must be present in this plasma volume. If severe

10 hemophilia B is present, it may be assumed that the initial factor IX activity is zero. Thus, to obtain 100% activity, at least 3,500 U of factor IX must be administered. Because of rapid redistribution into the extravascular space and adsorption onto endothelial cells of vessel walls, however, only about 50% of the infused factor IX remains in circulation after a short period. Therefore, to obtain 100% activity, the initial

15 dose should be about 7,000 U of factor IX. To generalize to any size patient with any initial factor IX level and any desired target level, infusion of 1 U/kg of body weight of factor IX will raise the factor IX level approximately 1%. For example, a dose of 1,750 U would raise a 50-kg patient from a starting factor IX level of 15% to a target of 50% activity.

20 After its initial rapid redistribution, factor IX has a second phase half-life of approximately 18-24 hours. Because the variability in this measurement is significant, it is best determined in each individual patient to allow proper dosing. Based on these data, the factor IX level of a patient raised to 100% activity would be expected to decay to 50% by approximately 24 hours after infusion of the initial dose. A

25 second bolus one-half the amount of the first should then raise the level from 50% to 100%. Factor IX is commonly administered in boluses every 12-24 hours. For the recombinant factor IX, BENEFIX®, Genetics Institute, Cambridge, MA, the number of factor IX International Units (IU) to be administered should be the percentage of factor IX increase desired multiplied by 1.2 IU/kg of body weight.

30

WO 02/38167

PCT/US01/47144

4

Factor IX is produced by a number of companies in both a recombinant and plasma-derived formulations. Among these are the following: BENEFIX® (recombinant product produced by Genetics Institute, Cambridge, MA), MONONINE® Concentrate (Centeon, King of Prussia, PA), ALPHANINE® SD (Alpha Therapeutic Corp. Los Angeles, CA), BEBULINE VH IMMUNO® (Immuno, Rochester, MI), KONYNE 80® (Bayer Corporation, Biological, West Haven, CT), PROPLEX T® (Baxter Healthcare, Glendale, CA) and PROFILNINE SD® (Alpha Corporation).

Treatment of Hemophilia B with Factor IX and Factor XIII

10 The method of the present invention improves upon the above-described treatment of hemophilia B by administering factor XIII in conjunction with factor IX. The factor XIII can be administered at any time alone or at the same time as factor IX either to stop a hemorrhage or for prophylaxis.

Factor XIII, also known as fibrin-stabilizing factor, circulates in the plasma at a concentration of 10-20 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 85,000 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. See also U.S. Patent No. 6,084,074. 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.

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 "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

WO 02/38167

PCT/US01/47144

5

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 preferably be 1 – 10 mg/mL, more preferably about 5 mg/mL.

- 5 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).

Administration of Factor XIII

- 10 Factor XIII can be administered intravenously, intramuscularly or subcutaneously to treat hemophilia B. When administering therapeutic proteins by injection, the administration may be by continuous infusion or by single or multiple boluses. 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. The amount of factor XIII administered should be enough to bring an individual's level of factor XIII in the plasma to 100% of normal plasma or slightly above to 1-5% above normal. A dose of .45 U/kg would raise the level of factor XIII by about 1% compared to normal. One unit of factor XIII is about 10 µg 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 µg 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 patients may have consumptive
- 25 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.

WO 02/38167

PCT/US01/47144

6

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for treating hemophilia B in an individual comprising
5 administering factor XIII to said individual.
2. The method of claim 1 wherein the factor XIII is administered at a
dosage of 0.45U/kg to raise the factor XIII by 1%.
- 10 3. A method for treating hemophilia B comprising administering factor
XIII in conjunction with factor IX.
4. The method of claim 3 wherein the factor XIII is administered at a
dosage of 0.45U/kg to raise the factor XIII by 1%.
- 15 5. The use of factor XIII for the production of a medicament for the
treatment of hemophilia B

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 May 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/038167 A3(51) International Patent Classification: A61K 38/36,
A61P 7/02

(21) International Application Number: PCT/US01/47144

(22) International Filing Date:
8 November 2001 (08.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/247,362 10 November 2000 (10.11.2000) US(71) Applicant (for all designated States except US): ZYMO-
GENETICS, INC. [US/US]; 1201 Eastlake Avenue East,
Seattle, WA 98102 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): OHRSTROM, Jan
[DK/US]; 2241 82nd Avenue SE, Mercer Island, WA
98040 (US). ROSE, Lynn, M. [US/US]; 9514 Lakeshore
Boulevard NE, Seattle, WA 98114 (US). BISHOP, Paul,
D. [US/US]; 28425 SE 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, 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, 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, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, 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, IL,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, 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

(88) Date of publication of the international search report:
22 August 2002For 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 02/038167 A3

(54) Title: USE OF FACTOR XIII FOR TREATING HEMOPHILIA B

(57) Abstract: Use of factor XIII for treating hemophilia B. A patient having hemophilia B is treated by administering factor XIII
generally in conjunction with factor IX.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/47144
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K38/36 A61P7/02		
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-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, 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.
E	WO 01 85198 A (PETERSEN LARS CHRISTIAN; NOVO NORDISK AS (DK); ROEJKJAER RASMUS (D) 15 November 2001 (2001-11-15) page 15; claim 20 ---	1-5
Y	DAHLBACK B: "Blood coagulation" LANCET, XX, XX, vol. 355, no. 9215, 6 May 2000 (2000-05-06), pages 1627-1632, XP004263484 ISSN: 0140-6736 page 1630, column 2 - paragraph 2 --- -/--	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 22 May 2002		Date of mailing of the international search report 04/06/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Winger, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 01/47144

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KARGES HE, METZNER HJ: "Therapeutic Factor XIII Preparations and Perspectives for Recombinant Factor XIII" SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, vol. 22, no. 5, 1996, pages 427-436, XP001064015 page 427, paragraph 7; figure 1	1-5
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, paragraph 5	1-5
Y	WO 89 01512 A (LIPOSOME CO INC ;UNIV NEW YORK (US); UNIV NORTHWESTERN (US)) 23 February 1989 (1989-02-23) page 2, paragraphs 2,3; claims 1,5,6	1-5

International Application No. PCT/US 01 /A7144

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-4 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.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 1-4

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational Application No
PCT/US 01/47144

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	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

WO 8901512	A	23-02-1989	AU	2423988 A	09-03-1989
			WO	8901512 A1	23-02-1989

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,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,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 オールストロム, ヤン

アメリカ合衆国, ワシントン 98040, マーサー アイランド, エイティーセカンド アベニ
ユ サウスイースト 2241

(72)発明者 ローズ, リン エム.

アメリカ合衆国, ワシントン 98114, シアトル, レイクショア ブールバード ノースイ
ースト 9514

(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

F ターム(参考) 4C084 AA02 BA44 CA62 DC20 MA65 ZA532