

(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2008-543925

(P2008-543925A)

(43) 公表日 平成20年12月4日(2008.12.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/55 (2006.01)	A 6 1 K 37/64	4 B 0 2 4
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	4 C 0 8 4
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-517629 (P2008-517629)	(71) 出願人	507421407
(86) (22) 出願日	平成18年6月23日 (2006. 6. 23)		ダラグレキュル・アンパルトセルスカブ
(85) 翻訳文提出日	平成20年2月21日 (2008. 2. 21)		Drugrecure ApS
(86) 国際出願番号	PCT/IB2006/002602		デンマーク、デーコーー2970ヘルスホ
(87) 国際公開番号	W02006/136962		ルム、アエルン・アレ3番
(87) 国際公開日	平成18年12月28日 (2006. 12. 28)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	60/693, 968		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成17年6月24日 (2005. 6. 24)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100087114
			弁理士 齋藤 みの里
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 呼吸器系に影響を及ぼす炎症状態における組織因子系凝固インヒビターの気道投与

(57) 【要約】

本発明は、天然の抗凝固剤または生物学的に活性なその誘導体の気管内、気管支内または肺胞内投与による患者への気道経由の投与により、急性および慢性の血管外肺フィブリン沈着の局所治療方法および／または天然抗凝固剤の患者への全身投与に関連する所望でない作用を低減する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト患者において気管内、気管支内または肺胞内投与による気道経由の投与により肺胞または気管支肺胞スペースにおける血管外フィブリン沈着の治療または予防に使用する医薬の製造のための、唯一の活性成分としての組織因子系凝固インヒビターまたは生物学的に活性なその誘導体の使用。

【請求項 2】

フィブリン沈着が炎症性肺疾患により引き起こされる、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

炎症性肺疾患が、A L I、A R D S、肺炎、急性の気管支肺胞疾患、慢性の気管支肺胞疾患、線維化肺胞炎または気管支喘息よりなる群から選ばれる、請求項 2 に記載の使用。

10

【請求項 4】

炎症性肺疾患が、直接または間接の肺外傷、肺炎、吸引肺炎、敗血症、重篤な敗血症および／または敗血性ショックよりなる群から選ばれた状態に関係する、請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の使用。

【請求項 5】

組織因子系凝固インヒビターが、組織因子系凝固インヒビターの溶液を用いた気管支肺胞洗浄により投与される、請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の使用。

【請求項 6】

組織因子系凝固インヒビターが、組織因子系凝固インヒビターの溶液を用いたブラインド気管支洗浄により投与される、請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の使用。

20

【請求項 7】

組織因子系凝固インヒビターが、組織因子系凝固インヒビターの噴霧溶液の吸入を引き起こすことにより投与される、請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】

組織因子系凝固インヒビターが、吸入粉末の形態の組織因子系凝固インヒビターの吸入を引き起こすことにより投与される、請求項 1 ないし 7 のいずれかに記載の使用。

【請求項 9】

組織因子系凝固インヒビターが、気管支鏡検査の際に組織因子系凝固インヒビターの直接投与により投与される、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の使用。

30

【請求項 10】

ヒトが成人である、請求項 1 ないし 9 のいずれかに記載の使用。

【請求項 11】

ヒトが子供である、請求項 1 ないし 9 のいずれかに記載の使用。

【請求項 12】

T F P I が、1 日当たり $0.1 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重～約 $10 \text{mg} / \text{kg}$ 体重の量で投与される、請求項 1 ないし 11 のいずれかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は、呼吸器系のエアスペース (airspaces)、とりわけ、肺胞および／または細気管支における急性、再発性および慢性のフィブリン沈着を、子供および成人においてそのような沈着と関連する疾患において阻止する方法を提供する。これら疾患としては以下のものが挙げられる：炎症性肺疾患、例えば、急性肺障害 (A L I) (これは直接もしくは間接の肺外傷、例えば、人工呼吸器療法後 (人工呼吸器誘発肺障害 (V I L I)) などと関連する)、自己免疫疾患などの炎症性状態、肺炎、吸引肺炎、毒性蒸気の吸引、急性呼吸促迫症候群 (A R D S) (これは A L I のより重篤な発現である)、感染症、例えば、敗血症、重篤な敗血症および敗血性ショック；いかなる原因であれ肺炎；急性および慢性の気管支肺胞疾患、線維化肺胞炎、細気管支炎、嚢胞性線維症および重篤な気道過度反応 (hyperreactivity) を伴う疾患、例えば、気管支喘息および薬剤誘発肺不全、例えば

50

、ブレオマイシンなどの化学療法後。本発明の方法において、組織因子系凝固インヒビターなどの抗凝固剤を、それらが血漿由来であるか組換えDNA法により製造したものであるかに拘わらず、気道経由の投与によって気管内、気管支内または肺胞スペースに投与する。これら方法は、臨床医学、とりわけ重篤または集中ケアの医学および呼吸器医学において有用である。

【背景技術】

【0002】

呼吸器系のエアスペース、とりわけ肺胞および気管支のエアスペース内のフィブリン沈着は、全身性の炎症状態、例えば、外傷、敗血症、重篤な敗血症および敗血性ショックの結果として起こるもの、薬剤により誘発されたALI、ARDSもしくは肺炎（例えば、メトトレキセート、ブレオマイシンまたはシロリムス（sirolimus）によるもの）（Amigues L, Klouche K, Massanet P, Gaillard N, Garrigue V, Beraud JJ, Mourad G. Sirolimus-associated acute respiratory distress syndrome in a renal transplant recipient. *Transplant Proc.* 2005;37:2830-1）および人工呼吸器誘発肺障害（VILI）（MacIntyre NR. Current issues in mechanical ventilation for respiratory failure. *Chest.* 2005;128:561S-567S）および機械換気により二次的に起こる肺障害（The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-1308）の頻繁な合併症である。

【0003】

これら状態は血液凝固の全身的な活性化に導き、最終的には血管内および血管外空間内、すなわち、肺胞および気管支区画内でのフィブリンの沈着という結果となる。同時に、炎症性の活性化は、活性化された炎症性細胞からの腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）、インターロイキン1-ベータ（IL-1 β ）、インターロイキン6（IL-6）およびインターロイキン8（IL-8）などの炎症刺激性（pro-inflammatory）サイトカインの放出を引き起こす。血管内フィブリン沈着および肺のエアスペース内での炎症刺激性サイトカインの放出は、びまん性肺胞損傷および血漿タンパク質（血液凝固系の成分を含む）に富んだ浮腫液の肺胞内蓄積を伴う肺胞血管膜の透過性の増大、および界面活性物質産生の低減を特徴とする組織障害を引き起こす。その結果、フィブリンに富んだ硝子膜が肺胞管およびエアスペースに形成される。後期相では、好中球その他の炎症性細胞の大規模浸潤が起これ、浸出液の器質化および線維症がそれに続く。この病理学的進行は、Bellington GJ, 2002: "The pathogenesis of ALI/ARDS", *Thorax* 57:540-546に記載および概説されている。この病理に対応する臨床状態はALIおよびARDSと呼ばれ、両者の差違はARDSの方がより重篤であって低酸素症がよりひどく、呼気酸素分圧（inspired oxygen fraction）に対する動脈分圧 P_{O_2} の比（ Pa_{O_2}/FI_{O_2} ）が ≤ 200 mmHgであることのみである。ALIおよびARDSは、全身性炎症応答症候群（SIRS）の一部であり、SIRSは肺炎や直接または間接の肺外傷などの当然の（due）感染性もしくは非感染性の原因でありうる；SIRSの原因が感染性である場合は敗血症と呼ばれ、これは臓器不全を伴うときは重篤な敗血症とされ、顕著な低血圧を伴うときは敗血性ショックとされる。

【0004】

同様の病理的事象の進行は、ウイルス、細菌および真菌を含む様々な原因による肺炎、例えば、ニューモシスティスカリニ（PCP）肺炎、細気管支炎（例えば、ウイルス性肺炎および／または肺の移植片対宿主病（GVHD）により二次的に起こるもの）においても起こり、これもまた炎症性プロセスを蒙っている肺の領域における肺胞浸出およびフィブリン沈着に導く。

【0005】

肺は敗血症においてフィブリン沈着を特に受けやすく、この現象を他の臓器よりも示す程度が大きいことが指摘されている（例えば、Levi Mら、2003: "Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia", *Crit Care Med* 31:S238-S242）。多大な局所的フィブリン沈着は、血液凝固の局所的な活性化または局所的な生理制

10

20

30

40

50

御系の動揺 (perturbation of local physiologic regulatory systems) が関与しているかもしれないことを示唆している。気管支肺胞区画においては、肺胞マクロファージ細胞上および上皮上で局所的に発現された組織因子 (TF) が血液凝固の開始において決定的役割を果たしていると思われるが、抗トロンビンおよびプロテインC系による生理的抗凝固は機能不全である。敗血症および非敗血症の両原因のALI/ARDS患者ではプロテインC系が顕著に破壊されており、ALI/ARDSにおいてプロテインC経路に循環および肺胞内の両者での混乱の証拠が存在することが詳細に記載されている (Ware LBら、2003: "Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury", Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285:L514-L521)。

【0006】

10

同時に、局所的な繊維素溶解の顕著な抑圧が存在する、すなわち、損傷を受けた肺では血液凝固が局所的にアップレギュレーションされているが、繊維素溶解活性は顕著に抑圧されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題および課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の目的は、気道中への局所投与によって関連する抗凝固剤または血液凝固の局所開始を阻止しうる薬剤を投与することで、血液凝固系の局所的な肺での活性化および抗凝固機構の局所的欠如に対処することによりALI、ARDS、肺炎および炎症性肺疾患の治療を改善することである。このようにして、罹患した気道でこれら薬剤の局所的高濃度を達成することができ、同じ薬剤の全身 (静脈内) 投与によるよりも血管外フィブリン沈着一層有効に抑制することができるが、全身的な副作用は回避ないし低減される。これら薬剤の気道内投与は、単独でまたは同じかまたは他の薬剤の静脈内投与の補助として与えることができる。血液凝固と炎症との間の「クロストーク (cross-talk)」のため、これら薬剤の気道投与はまた、局所的なトロンビン活性化を低減することにより、およびある場合には直接的な抗炎症作用により、局所的な肺の炎症を変調することが予期される。

20

【0008】

本発明の一つの側面は、気道内、とりわけ肺胞または気管支肺胞スペース内での血管外フィブリン沈着に導く炎症性および/または感染性の肺状態を罹患するヒト患者において、そのようなフィブリン沈着を低減させる方法であって、血漿から精製したかまたは組換えDNA法により得た抗凝固剤の気道経由の投与を含む方法に関する。

30

【0009】

本発明は、気道内、とりわけ肺胞または気管支肺胞エアスペース内での血管外フィブリン沈着を防ぎまたは低減するための精製したまたは濃縮した天然のヒト組織因子系凝固インヒビター (TFPI) またはその誘導体の成人および子供の両者を含むヒト患者への、適当な方法 (気管内、気管支内または肺胞気管支内投与を含むがこれらに限られるものではない) による気道経由の投与に関する。そのようなフィブリン沈着は、急性の状態、再発の状態または慢性の状態から起こるものであり、以下を含むがこれらに限られるものではない様々な原因によるものである: 外傷、直接または間接の炎症または感染症、気道および肺間隙中の薬剤誘発フィブリン沈着により、嚢胞性線維症などの先天性疾患、またはそのような可能な状態の組み合わせにより。例えば、本発明の方法は、様々な程度の敗血症患者の大部分において、重篤な肺炎、閉塞性細気管支炎患者においておよび線維化肺炎において生じるALIまたはARDSに特徴的な肺胞のフィブリン沈着を治療するうえで有用であろう。

40

【0010】

定義

親和性: レセプターとそのリガンドとの間、例えば、抗体と抗原との間の結合の強さ。

【0011】

アミノ酸残基: そのアミノ酸が他のアミノ酸とペプチド (アミド) 結合により結合しているポリペプチド鎖中に存在するそのアミノ酸の部分。本明細書に記載するアミノ酸残基は

50

、好ましくは「L」異性体である。しかしながら、アミノ酸は、所望の機能特性がポリペプチドによって保持されている限り、L-アミノ酸、D-アミノ酸、アルファ-アミノ酸、ベータ-アミノ酸、ガンマーアミノ酸、天然アミノ酸および合成アミノ酸などを包含する。さらに包含されるのは、修飾した天然または合成アミノ酸である。NH₂は、ポリペプチドのアミノ末端に存在する遊離のアミノ基をいう。COOHは、ポリペプチドのカルボキシ末端に存在する遊離のカルボキシ基をいう。アミノ酸残基の標準ポリペプチド略語が本明細書では用いられる。

【0012】

本明細書において式により表されるアミノ酸残基の配列はすべて、アミノ末端からカルボキシ末端への通常の方法において左から右への向きを有することに注意すべきである。さらに、アミノ酸残基配列の最初または終わりのダッシュは、1またはそれ以上のアミノ酸残基のさらなる配列へのペプチド結合またはアミノ末端基、例えばNH₂またはアセチルまたはカルボキシ末端基、例えばCOOHへの共有結合を示す。

10

【0013】

修飾アミノ酸：その任意の基が化学的に修飾されたアミノ酸。とりわけ、アルファ-アミノ酸中のアルファ炭素原子で化学的に修飾されたアミノ酸が好ましい。

【0014】

ポリペプチド：ポリペプチドなる語は、アミノ酸残基を含む分子であって、隣接するアミノ酸残基間にアミド結合以外の結合を含まないものをいう。ペプチドの語はそれに準じて用いられる。

20

【0015】

TFPI分子

本発明は、急性および血管外の肺フィブリン沈着の局所治療のための医薬の製造におけるTFPI分子の使用に関する。「TFPI分子」なる語は、本明細書において、血液凝固因子Vlla、Xaおよび／または組織因子(TF)に結合し、直接または間接に抑制することのできるあらゆる分子をいうものとして用いられる。通常、TFPI分子は血漿中に完全長分子としておよび様々にカルボキシ末端が切断された形態としての両方で存在する。TFPIはまた、血漿リポタンパク質と複合体を形成して循環している。

【0016】

本発明に用いるためにTFPI分子の機能的活性をアッセイする方法としては、Bajajら、J Clin Invest 79, p1874-1878, 1987; Sandsetら、Thromb Res 47, p389-400, 1987に記載されているものが挙げられる。

30

【0017】

本発明において使用するTFPI分子は、天然TFPIよりも活性が弱いかまたは活性が強くてよいことが理解されなければならない。

【0018】

TFPIは、内皮細胞によって合成および分泌される内生のセリンプロテアーゼインヒビターであって、リポタンパク質関連凝固インヒビター(LACI)、組織因子インヒビター(TFI)、および内因性経路インヒビター(EPI)としても知られる。TFPIは抗凝固特性を有する。ヒトTFPIは276アミノ酸のポリペプチドであり、18のシステイン残基を含み、正確に折り畳まれたときに9つのジスルフィド架橋を形成する。一次配列は、3つのN-結合コンセンサスグリコシル化部位(Asn-X-Ser/Thr)を含む。グリコシル化部位のアスパラギン残基は、145、195および256位に位置する。TFPIポリペプチドは、3つのクニッツ型酵素インヒビタードメインを含む。

40

【0019】

本発明はさらに、組換えまたは合成もしくはトランスジェニックにより製造したヒトTFPIペプチドの使用を包含する。それゆえ、一つの態様において、TFPI分子はTFPIのホモログである。

【0020】

本発明に従って投与することを意図するヒト組織因子系凝固インヒビターは、天然に存

50

在するヒト組織因子系凝固インヒビター、または血漿からまたは組換えによりまたはトランスジェニックによりまたは合成により製造したかに拘わらず、生物学的に活性なそのアナログを包含する。組換え組織因子系凝固インヒビターは修飾（例えば、アミノ酸の置換および／または欠失および／または異種アミノ酸配列の付加）を導入してよく、その結果、生物学的活性の増大したアナログとなってよい。例えば、TFPIは、真核細胞培養系（例えば、ヒト腎臓293, HEPG-2, SKHep, LLC-MK2, CHOまたはAV12細胞）、トランスジェニック動物、トランスジェニック植物、またはインビトロ系を用いて製造できる。これらの系において、タンパク質を不活性な前駆体として（これを精製後にタンパク質加水分解により開裂し、投与用に製剤化する）またはその成熟形にて製造することができる。

【0021】

TFPIを製造、精製、活性化、および製剤化する詳細は当該技術分野で知られており、例えば、米国特許第5,212,091号（参照のためその全体を本明細書に引用する）に記載されている。また、これら方法に用いることのできるTFPI遺伝子およびプラスミドは米国特許第4,966,852号（参照のため本明細書に引用する）に記載されている。組織因子系凝固インヒビターはまた市販のものから得ることができる。例えば、本発明において用いることのできるTFPIの具体例は、Chiron CorporationによりTifacogin(TM)（組換え組織因子系凝固インヒビター）の名で製造されている。

【0022】

本発明の一つの好ましい態様において、TFPI分子はTFPIアナログである。「TFPIアナログ」は、TFPIに比べて1またはそれ以上の（20またはそれ未満など、例えば、17またはそれ未満、例えば、15またはそれ未満、例えば、13またはそれ未満、例えば、11またはそれ未満、例えば、9またはそれ未満、例えば、7またはそれ未満、例えば、5またはそれ未満、例えば、3またはそれ未満、例えば、2またはそれ未満、例えば、1またはそれ未満）アミノ酸の置換、欠失、逆位、または付加を有する分子として定義され、D-アミノ酸形を含んでいてよい。

【0023】

TFPIアナログはまた、米国特許第5,106,833号（アナログおよび断片が開示されている）、米国特許第5,312,736号および同第5,378,614号、およびW02004/062689（参照のためその全体を本明細書に引用する）にも記載されている。

【0024】

本発明において用いる好ましいTFPI分子はまた、元の配列に存在しない1またはそれ以上のアミノ酸が付加または欠失したTFPIのアナログ、およびその誘導体を包含する。

【0025】

本発明の一つの態様において、TFPIアナログは、野生型タンパク質と比べて増大した抗凝固活性を示す。好ましい態様において、アナログは、その結合パートナー、例えば、因子VIIa、XaおよびTFに対して野生型タンパク質よりも高い結合親和性を有する。さらなる態様において、修飾はTFPIアナログの安定化という結果となる。TFPIアナログは本発明に従って単独または他のTFPIアナログおよび／またはホモログおよび／または誘導体および／またはコンジュゲートと組み合わせて用いることができる。例えば、因子VIIa、Xaおよび／またはTFに対して高い結合親和性を有するTFPIアナログを安定化TFPIホモログと組み合わせて用いることができる。

【0026】

本発明の他の好ましい態様において、TFPI分子はTFPI誘導体である。「TFPI誘導体」は、TFPIまたはTFPIアナログのアミノ酸配列を有するが、そのアミノ酸側鎖基、アルファ-炭素原子、末端アミノ基、または末端カルボン酸基の1またはそれ以上の化学的修飾をさらに含む分子として定義される。化学的修飾としては、これらに限られるものではないが、化学残基の付加、新たな結合の生成、および化学残基の除去が挙げられる。アミノ酸側鎖基の修飾としては、これらに限られるものではないが、リシンイプシロン-アミノ基のアシル化、アルギニン、ヒスチジン、またはリシンのN-アルキル化

10

20

30

40

50

、グルタミン酸またはアスパラギン酸のカルボン酸基のアルキル化、およびグルタミンまたはアスパラギンの脱アミド化が挙げられる。末端アミノの修飾としては、これらに限られるものではないが、des-アミノ、N-低級アルキル、N-ジ-低級アルキル、およびN-アシル修飾が挙げられる。末端カルボキシ基の修飾としては、これらに限られるものではないが、アミド、低級アルキルアミド、ジアルキルアミド、および低級アルキルエステル修飾が挙げられる。低級アルキルはC1-C4アルキルである。さらに、1またはそれ以上の側鎖基、または末端基が、通常の知識を有するタンパク質化学者に知られた保護基で保護されていてよい。アミノ酸のアルファ-炭素は、モノ-またはジメチル化されていてよい。

【0027】

T F P I 分子のホモログ

本明細書において特定する配列の1またはそれ以上のホモログは、特定した該配列と比較して1またはそれ以上のアミノ酸が異なっていてよいが、同じ機能を奏することができるものである、すなわち、ホモログは前もって決定した配列の機能的等価物として考えることができる。

【0028】

それゆえ、本発明の一つの好ましい態様において、T F P I 分子は、本明細書に開示した分子のいずれかのホモログ、例えば、以下よりなる群から選ばれた分子のいずれかのホモログである：

- ・ T F P I
- ・ Tifacogin

【0029】

それゆえ、本発明の一つの好ましい態様において、T F P I 分子は、本明細書に開示した分子のいずれか、例えば、以下よりなる群から選ばれた分子と比較して1またはそれ以上のアミノ酸の置換、逆位、付加または欠失を含むペプチドである：

- ・ T F P I
- ・ Tifacogin

【0030】

一つの態様において、置換、欠失、または付加の数は、20アミノ酸またはそれ未満、例えば、15アミノ酸またはそれ未満、例えば、10アミノ酸またはそれ未満、例えば、9アミノ酸またはそれ未満、例えば、8アミノ酸またはそれ未満、例えば、7アミノ酸またはそれ未満、例えば、6アミノ酸またはそれ未満、例えば、5アミノ酸またはそれ未満、例えば、4アミノ酸またはそれ未満、例えば、3アミノ酸またはそれ未満、例えば、2アミノ酸またはそれ未満（例えば、1）、またはこれら量の間のいずれかの数字である。本発明の一つの側面において、置換は、1またはそれ以上の保存的置換、例えば、20またはそれ未満の保存的置換、例えば、18またはそれ未満、例えば、16またはそれ未満、例えば、14またはそれ未満、例えば、12またはそれ未満、例えば、10またはそれ未満、例えば、8またはそれ未満、例えば、6またはそれ未満、例えば、4またはそれ未満、例えば、3またはそれ未満、例えば、2またはそれ未満の保存的置換を含む。「保存的」置換は、アミノ酸の同じグループ（例えば、疎水性側鎖を有するアミノ酸、芳香族側鎖を有するアミノ酸、塩基性側鎖を有するアミノ酸、酸性側鎖を有するアミノ酸、ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸および非イオン化極性側鎖を有するアミノ酸）に属する他の関連するアミノ酸残基によるアミノ酸残基の置換を意味する。保存的置換の例としては、一つの疎水性残基（イソロイシン、バリン、ロイシンまたはメチオニンなど）の他の疎水性残基による置換、または一つの塩基性残基の他の塩基性残基による置換、例えば、アルギニンのリシンによる置換、または一つの酸性残基の他の酸性残基による置換、例えば、グルタミン酸のアスパラギン酸による置換、または一つの非イオン化極性残基の他の非イオン化極性残基による置換、例えば、グルタミンのアスパラギンによる置換などが挙げられる。下記表は、例示としてだが非限定的な保存的アミノ酸置換を列記したものである。

【0031】

10

20

30

40

【表 1】

もとの残基	置換の例示
Ala	Ser, Thr, Val, Gly
Arg	Lys
Asn	His, Ser
Asp	Glu, Asn
Cys	Ser
Gln	Asn, His
Glu	Asp, Glu
Gly	Ala, Ser
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val, Thr
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu, Thr
Met	Leu, Ile, Val
Phe	Leu, Tyr
Ser	Thr, Ala, Asn
Thr	Ser, Ala
Trp	Arg, Ser
Tyr	Phe
Val	Ile, Leu, Ala
Pro	Ala

10

20

【0032】

本発明の使用および方法に適した他のTFPIホモログは、本明細書に開示した分子のいずれか、例えば、以下よりなる群から選ばれた分子に対して、50パーセントを超える配列同一性、および好ましくは90パーセントを超える配列同一性（例えば、91%を超える配列同一性、例えば、92%を超える配列同一性、例えば、93%を超える配列同一性、例えば、94%を超える配列同一性、例えば、95%を超える配列同一性、例えば、96%を超える配列同一性、例えば、97%を超える配列同一性、例えば、98%を超える配列同一性、例えば、99%を超える配列同一性、例えば、99.5%を超える配列同一性）を有するペプチド配列である：

30

- ・TFPI
- ・Tifacogin

【0033】

本明細書において、配列同一性は、当該技術分野でよく知られた標準アルゴリズムを用いて2分子間で行う比較をいう。本発明のために配列同一性を計算するのに好ましいアルゴリズムは、Smith-Watermanアルゴリズムであり、該アルゴリズムでは、参照配列を用いてポリペプチドホモログのパーセント同一性がその長さにわたって定められる。マッチ、ミスマッチ、および挿入または欠失のためのパラメーター値の選択は任意であるが、幾つかのパラメーター値は他のパラメーター値に比べて生物学的により実結果を与えることがわかっている。Smith-Watermanアルゴリズムのパラメーター値の一つの好ましいセットは、「最大類似性セグメント（maximum similarity segments）」法に示されており、これはマッチングした残基に1、ミスマッチした残基に-1/3の値を用いるものである（残基は単一のヌクレオチドか単一のアミノ酸のいずれかである）（Waterman, Bull. Math. Biol. 46, 473-500 (1984)）。挿入および欠失（indels）（x）は、

40

$$x_k = 1 + k/3$$

（式中、kは所定の挿入または欠失における残基の数である（同上））としてウェイトを与えられる（weighted）。

50

【0034】

例えば、18のアミノ酸置換と3アミノ酸の挿入を除いて42アミノ酸残基の配列と同一である配列は、下記式によって与えられるパーセント同一性を有するであろう：

$[(1 \times 42 \text{ マッチ}) - (1/3 \times 18 \text{ ミスマッチ}) - (1 + 3/3 \text{ 挿入および欠失})] / 42 = 81\% \text{ 同一性}$

【0035】

本発明の一つの好ましい態様において、分子の末端の切断は配列同一性を計算する際に考慮に入れない（すなわち、一つの分子が他の分子よりも長いなら、これら分子の重複している長さのみを配列同一性の分析に用いる）；本発明の他の好ましい態様において、切断は欠失として数える。

【0036】

T F P I ホモログはD-アミノ酸の形態を含んでいてよく、本明細書に開示した分子のいずれか、例えば、以下よりなる群から選ばれた分子と比較して、1またはそれ以上のアミノ酸の置換、欠失、逆位、または付加を有する分子であってよい：

・ T F P I

・ Tifacogin

【0037】

本発明の一つの好ましい態様において、T F P I 分子は、T F P I と比較して、1またはそれ以上のアミノ酸の置換、逆位、付加または欠失を含むペプチドである。一つの態様において、置換、欠失、または付加の数は、20アミノ酸またはそれ未満、例えば、15アミノ酸またはそれ未満、例えば、10アミノ酸またはそれ未満、例えば、9アミノ酸またはそれ未満、例えば、8アミノ酸またはそれ未満、例えば、7アミノ酸またはそれ未満、例えば、6アミノ酸またはそれ未満、例えば、5アミノ酸またはそれ未満、例えば、4アミノ酸またはそれ未満、例えば、3アミノ酸またはそれ未満、例えば、2アミノ酸またはそれ未満（例えば、1）、またはこれら量の間のいずれかの数字である。本発明の一つの側面において、置換は、1またはそれ以上の保存的置換を含む。適当な保存的置換の例は上記に記載してある。

【0038】

本発明の使用および方法に適した他のT F P I ホモログは、(1) 配列番号1および／または(2) それらの切断された配列に対して、50パーセントを超える配列同一性、好ましくは90パーセントを超える配列同一性（例えば、91%を超える配列同一性、例えば、92%を超える配列同一性、例えば、93%を超える配列同一性、例えば、94%を超える配列同一性、例えば、95%を超える配列同一性、例えば、96%を超える配列同一性、例えば、97%を超える配列同一性、例えば、98%を超える配列同一性、例えば、99%を超える配列同一性、例えば、99.5%を超える配列同一性）を有するプロテインC配列に由来するペプチド配列である。本明細書において、配列同一性は、当該技術分野でよく知られた標準アルゴリズムを用いて2分子間で行う比較をいう。本発明のために配列同一性を計算するのに好ましいアルゴリズムは、上記に記載したSmith-Watermanアルゴリズムである。

【0039】

T F P I ホモログはまた、ヒトT F P I と比較して1またはそれ以上のアミノ酸の置換、欠失、逆位、または付加を有する分子であってよく、D-アミノ酸の形態を含んでいてよい。

【0040】

本発明の他の態様において、配列番号1などの本明細書において前もって決定した配列の該ホモログは、以下のように定義することができる：

- i) 凝固因子V I I a、X aおよび／またはT F に対して選択的に結合することのできるアミノ酸配列を含むホモログ、および／または
- ii) 凝固因子V I I a、X aおよび／またはT F に対してヒトT F P I と実質的に同様または一層高い結合親和性を有するホモログ、および／または
- iii) 気道中に沈着後に実質的に同様の、一層高いまたは一層低い半減期を有するホモログ。

10

20

30

40

50

【0041】

化学的に誘導体化したTFPI分子

本発明において使用するのに適したTFPI分子は、例えば、非天然アミノ酸残基（例えば、タウリン残基、ベータ-およびガンマ-アミノ酸残基およびD-アミノ酸残基）、C末端官能基の修飾、例えば、アミド、エステル、およびC末端ケトン修飾、およびN末端官能基の修飾、例えば、アシル化アミン、シッフ塩基、または例えばアミノ酸のプログルタミン酸に認められるような環化を有する、化学的に誘導体化または変化させたペプチドであってよいことが理解される。

【0042】

TFPI分子コンジュゲート

本発明のTFPI分子はまた、例えばタンパク質加水分解による不活化に対する耐性の増大したTFPI分子を生成すべく、非ポリペプチド残基で修飾することもできる。

【0043】

それゆえ、本発明の一つの態様において、使用するTFPI分子は、N-グリコシル化TFPIペプチドまたはそのアナログである。

【0044】

本発明の他の態様において、TFPI分子は、O-グリコシル化TFPIペプチドまたはそのアナログである。

【0045】

本発明の他の態様において、使用するTFPI分子は、N-結合またはO-結合した脂肪酸をさらに含むTFPIポリペプチドまたはそのアナログである。

【0046】

TFPI断片

一つの態様において、TFPI分子はTFPI断片であってよい。断片は、TFPI、TFPIホモログまたはTFPI誘導体の一部である。断片の例としては、クニツドメイン1、2または3、クニツドメイン1および2または2および3、またはN-末端もしくはC-末端もしくは両者の欠失が挙げられる。TFPIの断片は、配列番号1からの少なくとも20の連続したアミノ酸を含む。例えば、断片は、長さが20アミノ酸またはそれを超える、例えば、25アミノ酸またはそれを超える、例えば、30アミノ酸またはそれを超える、例えば、50アミノ酸またはそれを超える、例えば、100アミノ酸またはそれを超える、例えば、150アミノ酸またはそれを超える、例えば、200アミノ酸またはそれを超える、例えば、250アミノ酸またはそれを超える、例えば、275アミノ酸またはそれを超えるか、またはこれら量の間のいずれかの数字であるものであってよい。

【0047】

気管内、気管支内または肺胞内投与

投与方法としては、これらに限られるものではないが、液体として血液凝固因子を単独または複数溶解した生理学的に許容しうる組成物を用いた、スプレー、洗浄、吸入、フラッシング（flushing）または点滴注入が挙げられる。本明細書において用いる「気管内、気管支内または肺胞内投与」なる語は、安定化剤または他の賦形剤を用いまたは用いることなく、凝固因子の溶液の点滴注入によるか、粉末形状の凝固因子の投与によるか、またはエアゾル化または噴霧溶液または粉末またはゲルとして凝固因子の吸入によるかに拘わらず、凝固因子をそれぞれ気管、気管支または肺胞内に投与するような全ての形態の投与を包含する。

【0048】

他の態様において、気管内、気管支内または肺胞内投与は、生成物の吸入を包含せず、凝固因子の溶液または凝固因子を含む粉末またはゲルの気管または下部気道への点滴注入または投与を包含する。

【0049】

気管支内／肺胞内投与の方法としては、これらに限られるものではないが、洗浄溶液と

10

20

30

40

50

してTFPIおよび／またはTFPIホモログおよび／または誘導体および／またはコンジュゲートを溶解した生理学的に許容しうる組成物を用いた、当業者によく知られた方法による気管支肺胞洗浄(BAL)投与が挙げられ、あるいは實際上、賦形剤を用いまたは用いることなく抗凝固剤を乾燥形態で含む霧状粉末の使用、または気管支鏡検査の際に溶液または粉末またはゲルの抗凝固剤の直接投与を含む、他のいかなる有効な形態の気管支内投与によってもよい。気管内投与の方法としては、これらに限られるものではないが、溶解した組織因子系凝固インヒビターの同様の溶液を用いたブラインド気管洗浄(blind tracheal washing)、またはこの目的に適した噴霧装置の使用により得た溶解した組織因子系凝固インヒビターを含む霧状のエアゾル化液滴の吸入が挙げられる。

【0050】

本発明は、ALI、ARDS、肺炎及び気管支肺胞フィブリン沈着に関連する他の状態の治療方法に有用な新たな付加を提供する。さらに、抗凝固剤の気道経由の投与は、TFPI（その静脈内使用は脳出血を含む内部出血の有意の発生と関係している）などの抗凝固剤の全身投与による所望でない出血の副作用を回避することが期待される。同時に、気道経由の抗凝固剤の投与は、その全身投与と比較したときに、肺での血管外フィブリン沈着に対するその作用を強力にすることが期待される。TFPIなどの抗凝固剤および抗炎症剤の全用量をエアスペース内で局所的にのみ用いることができるし、あるいは通常の静脈内経路と本発明の気道経路とに分けて全身治療の効果と局所的な肺治療の効果との最適のバランス、および例えば重篤な敗血症、敗血性ショックおよびARDSの患者での薬剤副作用の発生の低減を得ることもできる。さらに、TFPIの静脈内使用が有益である時間間隔（「機会のウィンドウ(window of opportunity)」）は限られている。例えば、ALIやARDSに見られるように、肺胞のフィブリン沈着によって支配される敗血症後の相あるいは後期ARDS相においてさえも薬剤を使用するときには、一層長い期間の薬剤応答が期待される。

【0051】

本発明の好ましい態様は、適当な用量（例えば、2mg～5mgまたはそれ以上）のTFPIを溶解した洗浄液（例えば、25ml～100mlの等張食塩水）を用いた気管支肺胞洗浄による、ヒトARDS患者へのTFPIの局所的気管支内投与を含む。この投与を、ALIまたはARDSの初期相かまたは後期相のいずれかの期間に応じて1日またはそれ以上の日数の間に間隔をあけて繰り返す。TFPIの静脈内投与の適応症を満たす患者における補充的または併用治療として、TFPIを静脈内注入により投与することもできる。

【0052】

他の好ましい投与方法としては、以下のデバイスを使用するものが挙げられる：

1. 圧縮空気／酸素混合物を用いた加圧ネブライザー
2. 超音波ネブライザー
3. 電子マイクロポンプネブライザー（例えば、Aeroneb Professional Nebulizer）
4. 用量計量(metered dose)吸入器(MDI)
5. 乾燥粉末吸入器システム(DPI)

【0053】

エアゾル剤は、機械換気の際の挿管患者での(a)フェースマスクまたは(b)気管内チューブにより送達できる(デバイス1、2および3)。デバイス4および5もまた、患者がエアゾル剤デバイスを自ら作動できることを条件として、患者が補助なしに用いることができる。

【0054】

TFPIおよび／またはTFPIのホモログおよび／または誘導体を含む溶液の好ましい濃度は、溶液1ml当たり0.1μg～10000μgの活性成分の範囲である。単量体の形態の成分を用いる場合、適当な濃度は、屢々、1mlの溶液当たり0.1μg～5000μgの範囲、例えば、1mlの溶液当たり約0.1μg～3000μgの範囲、およびとりわけ1mlの溶液当たり約0.1μg～1000μg、例えば、1mlの溶液当

たり約 $0.1 \mu\text{g} \sim 250 \mu\text{g}$ の範囲である。好ましい濃度は、 1 ml の溶液当たり約 $0.1 \sim 5.0 \text{ mg}$ 、好ましくは約 $0.3 \text{ mg} \sim 3.0 \text{ mg}$ 、例えば、約 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg}$ およびとりわけ $0.8 \sim 1.0 \text{ mg}$ の範囲である。多量体の形態の成分を用いる場合、適当な濃度は、屢々、 1 ml の溶液当たり $0.1 \mu\text{g} \sim 1000 \mu\text{g}$ の範囲、例えば、 1 ml の溶液当たり約 $0.1 \mu\text{g} \sim 750 \mu\text{g}$ の範囲、およびとりわけ 1 ml の溶液当たり約 $0.1 \mu\text{g} \sim 500 \mu\text{g}$ 、例えば、 1 ml の溶液当たり約 $0.1 \mu\text{g} \sim 250 \mu\text{g}$ の範囲である。好ましい濃度は、 1 ml の溶液当たり約 $0.1 \sim 5.0 \text{ mg}$ 、好ましくは約 $0.3 \text{ mg} \sim 3.0 \text{ mg}$ 、例えば、約 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg}$ およびとりわけ $0.8 \sim 1.0 \text{ mg}$ の範囲である。

【0055】

10

適応症

本発明の一つの側面は、気道中の血管外フィブリン沈着を治療または予防する方法に関する。それゆえ、本発明は、炎症性肺疾患によって引き起こされた血管外フィブリン沈着を罹患するかまたは罹患するリスクにある個体の治療に関する。

【0056】

好ましい側面において、炎症性肺疾患は下記よりなる群から選ばれる：

- ・ A L I
- ・ A R D S
- ・ 肺炎
- ・ 急性の気管支肺胞疾患
- ・ 慢性の気管支肺胞疾患
- ・ 線維化肺胞炎または
- ・ 気管支喘息
- ・ 肺胞炎
- ・ 細気管支炎
- ・ 器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎（B O P A）
- ・ 移植片対宿主病（G V H D）
- ・ ニューモシスティスカリニ肺炎（P C P）
- ・ 肺炎、例えば、吸引肺炎
- ・ 薬剤誘発肺炎（例えば、メトトレキセート、ブレオマイシンまたはシロリムスによる）
- ・ 線維化肺胞炎（急性または慢性）
- ・ 嚢胞性線維症
- ・ 特発性肺線維症

20

30

【0057】

他の態様において、炎症性肺疾患は下記よりなる群から選ばれた状態と関係する：

- ・ 直接または間接の肺外傷
- ・ 瘵炎
- ・ 吸引肺炎
- ・ 敗血症
- ・ 重篤な敗血症および／または
- ・ 敗血性ショック
- ・ ニューモシスティスカリニ肺炎（P C P）；補助の予防ないし先制療法として、または P C P により誘発された P C P 顕現 A R D S（PCP manifest ARDS）の治療として、すなわち、例えばトリメトプリムとともにスルファメトキサゾールを用いる抗ニューモシスティス抗生物質療法を伴う P C P 相または顕現 A R D S の前または初期

40

【0058】

医薬組成物

本発明において使用する医薬組成物または製剤は、薬理学的に許容しうる担体、好ましくは水性担体または希釈剤と組み合わせた、好ましくは水性担体または希釈剤に溶解した、T F P I 調製物を含む。医薬組成物は、固体、液体、ゲルまたはエアゾルであってよい

50

。様々な水性担体、例えば、0.9%食塩水、緩衝食塩水、生理学的に両立する緩衝液などを用いることができる。これら組成物は、当業者によく知られた常法により滅菌してよい。得られた水溶液は使用のためにパッケージングし、または無菌条件下で濾過および凍結乾燥してよく、凍結乾燥した製剤は投与前に滅菌水溶液中に溶解する。

【0059】

組成物は、以下を含む（これらに限られるものではない）薬理的に許容しうる補助物質またはアジュバントを含んでいてよい：pH調節および緩衝剤および／または張性調節剤、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムなど。製剤は、薬理的に許容しうる担体および賦形剤（ミクロスフェア、リポソーム、マイクロカプセル、ナノ粒子など）を含んでいてよい。通常のリポソームは、典型的にリン脂質（中性または負に荷電）および／またはコレステロールからなる。リポソームは、水性の区画を囲む脂質二重層に基づく小胞構造である。リポソームは、サイズ、脂質組成、表面電荷およびリン脂質二重層の数および流動性などの物理化学的性質が異なっていてよい。リポソーム形成に最も頻繁に使用される脂質は以下のものである：1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DLPC）、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DMPC）、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DPPC）、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DOPC）、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DMPE）、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DPPE）、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DOPE）、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-リン酸（一ナトリウム塩）（DMPA）、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-リン酸（一ナトリウム塩）（DPPA）、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-リン酸（一ナトリウム塩）（DOPA）、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)]（ナトリウム塩）（DMPG）、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)]（ナトリウム塩）（DPPG）、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)]（ナトリウム塩）（DOPG）、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-L-セリン]（ナトリウム塩）（DMPS）、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-L-セリン]（ナトリウム塩）（DPPS）、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-L-セリン]（ナトリウム塩）（DOPS）、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-(グルタリル)（ナトリウム塩）および1,1',2,2'-テトラミリストイルカルジオリピン（アンモニウム塩）。他の脂質と組み合わせた、例えば、コレステロールおよび／またはホスファチジルコリンと組み合わせたDPPCからなる調合物が好ましい。

【0060】

長期循環リポソームは、小胞壁の透過性が増大する体内部位で管外遊出できることを特徴とする。長期循環リポソームを生成するための最も普通の方法は、親水性ポリマーであるポリエチレングリコール（PEG）をリポソームの外表面に共有結合させることである。幾つかの好ましい脂質は、以下のものである：1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000]（アンモニウム塩）、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-5000]（アンモニウム塩）、1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウム-プロパン（塩酸塩）（DOTAP）。

【0061】

リポソームに応用可能な脂質は、Avanti, Polar lipids, Inc, Alabaster, ALによって提供される。さらに、リポソーム懸濁液は、フリーラジカルおよび貯蔵時の脂質過酸化ダメージに対して脂質を保護する脂質保護剤を含んでいてよい。親油性のフリーラジカルクエンチ剤（quenchers）、例えば、アルファ-トコフェロール、および水溶性の鉄特異的キレート化剤、例えば、フェリオキシアニン（ferrioxianine）が好ましい。

【0062】

例えば、Szokaら、Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9:467 (1980)、米国特許第4,235,871号、同第4,501,728号および同第4,837,028号（これらすべてを参照のため本明細書に引用

10

20

30

40

50

する)に記載されているように、様々な方法をリボソームの調製に利用することができる。他の方法は、不均一なサイズの多重ラメラ小胞を生成する。この方法では、小胞形成脂質を適当な有機溶媒または溶媒系に溶解し、真空下または不活性ガス下で乾燥させて薄い脂質フィルムを生成させる。所望ならフィルムを第三級ブタノールなどの適当な溶媒に再溶解し、ついで凍結乾燥してより均一な液体混合物(より容易に水和した粉末様形状である)を生成することができる。このフィルムを標的医薬(targeted drug)または標的成分(targeting component)で覆い、典型的に15-60分間攪拌して水和させる。得られる多重ラメラ小胞のサイズ分布は、脂質をより激しい攪拌条件で水和することにより、またはデオキシコール酸などの可溶化界面活性剤を添加することにより、より小さいサイズの方へシフトさせることができる。

10

【0063】

ミセルは、水溶液中の界面活性剤(疎水性の部分および1またはそれ以上のイオン性その他の強い親水性基を含む分子)により生成される。

【0064】

当業者によく知られた通常の界面活性剤を本発明のミセルに使用することができる。適当な界面活性剤としては、ラウリン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オクタオキシエチレングリコールモノドデシルエーテル、オクトキシノール9およびPLURONIC F-127(Wyandotte Chemicals Corp.)が挙げられる。好ましい界面活性剤は、TWEEN-80、PLURONIC F-68、n-オクチル-ベータ-D-グルコピラノシドなどの静脈内注射に適合した非イオン性のポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレン界面活性剤である。さらに、リボソーム生成での使用に際して記載したものなどのリン脂質もミセル生成に使用することができる。

20

【0065】

幾つかの場合において、その標的への活性物質の送達を促進する化合物を含むことが有利であろう。

【0066】

投与計画

製剤は、投与剤型と適合した仕方で、および治療学的に有効な量にて投与する。投与すべき量は、治療すべき患者(例えば、患者の体重および年齢を含む)、治療すべき疾患および疾患のステージに依存する。適当な投与量の範囲は、体重1kg当たり、通常、投与当たり数100μgのオーダーの活性成分であり、好ましい範囲は体重1kg当たり約0.1μg~10000μgである。単量体の形態の化合物を用いる場合、適当な投与量は、屢々、体重1kg当たり0.1μg~5000μgの範囲、例えば、体重1kg当たり約0.1μg~3000μgの範囲、およびとりわけ体重1kg当たり約0.1μg~1000μgの範囲である。多量体の形態の化合物を用いる場合、適当な投与量は、屢々、体重1kg当たり0.1μg~1000μgの範囲、例えば、体重1kg当たり約0.1μg~750μgの範囲、およびとりわけ体重1kg当たり約0.1μg~500μg、例えば、体重1kg当たり約0.1μg~250μgの範囲である。好ましい投与量は、体重1kg当たり約0.1~約5.0mg、好ましくは約0.3mg~約3.0mg、例えば、約0.5~約1.5mgおよびとりわけ0.8~1.0mgの範囲である。投与は1回行ってよく、または引き続いて投与を行っても良い。投与量はまた投与経路にも依存し、治療すべき患者の年齢、性別および体重によって様々であろう。多量体の形態の好ましい投与量は、70kgの体重当たり1mg~70mgの範囲であろう。

30

40

【0067】

適当な1日当たりの投与量の範囲は、体重1kg当たり、1日当たり、通常、投与当たり数100μgのオーダーの活性成分であり、好ましい範囲は体重1kg当たり、1日当たり約0.1μg~10000μgである。単量体の形態の化合物を用いる場合、適当な投与量は、屢々、体重1kg当たり、1日当たり0.1μg~5000μgの範囲、例えば、体重1kg当たり、1日当たり約0.1μg~3000μgの範囲、およびとりわけ体重1kg当たり、1日当たり約0.1μg~1000μgの範囲である。多量体の形態

50

の化合物を用いる場合、適当な投与量は、屢々、体重1 kg 当たり、1 日当たり0.1 μ g $\sim$ 1 0 0 0 μ g の範囲、例えば、体重1 kg 当たり、1 日当たり約0.1 μ g $\sim$ 7 5 0 μ g の範囲、およびとりわけ体重1 kg 当たり、1 日当たり約0.1 μ g $\sim$ 5 0 0 μ g、例えば、体重1 kg 当たり、1 日当たり約0.1 μ g $\sim$ 2 5 0 μ g の範囲である。好ましい投与量は、体重1 kg 当たり、1 日当たり約0.1 $\sim$ 約1 0 0 μ g、好ましくは約0.1 μ g $\sim$ 約5 0 μ g、例えば、約0.3 $\sim$ 約3 0 μ g およびとりわけ1.0 $\sim$ 1 0 μ g の範囲である。投与は1 回行ってよく、または引き続いて投与を行っても良い。投与量はまた投与経路にも依存し、治療すべき患者の年齢、性別および体重によって様々であろう。多量体の形態の好ましい投与量は、7 0 kg の体重当たり、1 日当たり1 mg $\sim$ 7 0 mg の範囲であろう。

10

【0068】

医薬パッケージング

本発明において用いる化合物は、単回投与かまたは多回投与のいずれかで、単独または薬理学的に許容しうる担体または賦形剤と組み合わせて投与してよい。製剤は、当業者に知られた方法により単位投与剤型で都合よく提供されてよい。

【0069】

本発明による化合物はキットにおいて提供されるのが好ましい。そのようなキットは、典型的に投与用剤型の活性化化合物を含む。剤型は、患者に投与したときに所望の効果が得られるように十分な量の活性化化合物を含む。

【0070】

それゆえ、医薬パッケージングは、関連する投与計画に対応する所定量の単位投与剤型を含むのが好ましい。従って、一つの態様において、医薬パッケージングは、上記化合物または薬理学的に許容しうるその塩および薬理学的に許容しうる担体、ビヒクルおよび／または賦形剤を含有する医薬組成物を含み、該パッケージングは1 $\sim$ 7 の単位投与剤型を含むことによって1 またはそれ以上の日数の単位投与剤型を有するか、または7 $\sim$ 2 1 の単位投与剤型またはその倍数を含むことによって1 週間の投与または数週間の投与のための単位投与剤型を有する。

20

【0071】

単位投与剤型は上記のとおりであってよい。医薬パッケージングは、気管内投与、気管支内投与または肺胞内投与のためのいかなる適当な形態であってよい。好ましい態様において、パッケージングは、バイアル、アンプル、チューブ、ブリスターパック、カートリッジまたはカプセルの形態である。

30

【0072】

医薬パッケージングが1 を超える単位投与剤型を含むときは、医薬パッケージングは各投与を1 の単位投与剤型のみに適合させる機構で提供するのが好ましい。

【0073】

好ましくは、キットは、所望の効果を達成するための剤型の使用および所定の期間にわたって服用すべき剤型の量を示す使用説明書を含む。従って、一つの態様において、医薬パッケージングは医薬組成物を投与するための使用説明書を含む。

【0074】

40

実施例

実施例 1

T F P I を用いた気管支肺胞洗浄 (B A L) による局所肺治療のためのプロトコール

I. 治療すべき患者群：

細菌の連鎖球菌肺炎により二次的に起こる人工呼吸器関連肺炎、ニューモシスティスカリニ肺炎 (P C P) その他の肺炎、または敗血症、播種性血管内凝固 (D I C)、外傷、肺吸入肺炎、重篤な肺炎またはブレオマイシン誘発 A R D S により二次的に起こる A R D S を罹患し、機械換気による治療を継続中で、A R D S を発症し、単離した病原微生物に対する完全な抗生物質の適用による治療または基礎疾患の治療にも拘わらず、低減した P a O₂ / F i O₂ 比によって示される低減した酸素容量 (oxygenation capacity)、すな

50

わち $<200\text{ mmHg}$ （吸入した酸素分圧に対する動脈の酸素圧（ mmHg ））を有する患者。

【0075】

II. 治療計画

気管支肺胞洗浄（BAL）による 20 ml の通常の食塩水中に溶解した 5 mg のTFPIの局所投与。

【0076】

III. 結果の分析

（a） $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比（吸入した酸素分圧に対する動脈の酸素圧（ mmHg ））のモニタリングによる酸素容量のモニタリング。治療が成功すると、酸素容量の増大、すなわち $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比が $>200\text{ mmHg}$ となる。

10

【0077】

（b）治療前および治療後の肺領域のX線撮影。患者は肺内に浸潤を有するので、成功した治療は、X線撮影によってモニターされるようにこれら浸潤の低減に導く。

【0078】

実施例 2

TFPIを用いた吸入による局所肺治療のためのプロトコール

I. 治療すべき患者群：

細菌の連鎖球菌肺炎により二次的に起こる人工呼吸器関連肺炎、ニューモシスティスカリニ肺炎その他の肺炎、または敗血症、播種性血管内凝固（DIC）、外傷、肺吸入肺炎、重篤な肺炎またはブレオマイシン誘発ARDSにより二次的に起こるARDSを罹患し、機械換気による治療を継続中で、ARDSを発症し、単離した病原微生物に対する完全な抗生物質の適用による治療または基礎疾患の治療にも拘わらず、低減した $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比によって示される低減した酸素容量（oxygenation capacity）、すなわち $<200\text{ mmHg}$ （吸入した酸素分圧に対する動脈の酸素圧（ mmHg ））を有する患者。

20

【0079】

II. 治療計画

ネブライザー（Aeroneb^R）による $3 \times 5\text{ mg}$ のTFPIの局所投与。

【0080】

III. 結果の分析

30

（a） $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比（吸入した酸素分圧に対する動脈の酸素圧（ mmHg ））のモニタリングによる酸素容量のモニタリング。治療が成功すると、酸素容量の増大、すなわち $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比が $>200\text{ mmHg}$ となる。

【0081】

（b）治療前および治療後の肺領域のX線撮影。患者は肺内に浸潤を有するので、成功した治療は、X線撮影によってモニターされるようにこれら浸潤の低減に導く。

【配列表】

2008543925000001.xml

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月21日(2008.2.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2008543925000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/002602

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/57 A61P11/00		
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) 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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 273 305 A (AVENTIS BEHRING GMBH [DE]) 8 January 2003 (2003-01-08) page 2 - page 3	1-15
A	US 2003/139339 A1 (CREASEY ABLA [US]) 24 July 2003 (2003-07-24) page 3 - page 8; claims 1-39 ----- -/--	1-15
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 March 2007		Date of mailing of the international search report 10/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Markopoulos, Etyxia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/002602

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IDELL S ET AL: "LOCAL ABNORMALITIES IN COAGULATION AND FIBRINOLYTIC PATHWAYS PREDISPOSE TO ALVEOLAR FIBRIN DEPOSITION IN THE ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 84, no. 2, 1989, pages 695-705, XP002425704 ISSN: 0021-9738 page 695 page 703, column 1, paragraph 2 - page 704, column 1	1-15
P, X	KIJIYAMA ET AL: "Intratracheal gene transfer of tissue factor pathway inhibitor attenuates pulmonary fibrosis" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 339, no. 4, 27 January 2006 (2006-01-27), pages 1113-1119, XP005207225 ISSN: 0006-291X page 1117 - page 1118	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/002602

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 1-15 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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/IB2006/002602

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1273305	A	08-01-2003	CA 2392288 A1	06-01-2003
			DE 10132307 A1	30-01-2003
			JP 2003040797 A	13-02-2003
			KR 20030005036 A	15-01-2003
			US 2003007966 A1	09-01-2003
US 2003139339	A1	24-07-2003	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01) C 1 2 N 15/00 Z N A A

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),
EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,
CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L
C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK
,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ラルス・オット・ウッテンタル

スペイン、エー 3 7 0 0 2 サラマンカ、カリェ・マエストロ・アビラ 3-3-セ番

Fターム(参考) 4B024 AA01 BA80 CA02 DA06 EA04 GA11 HA03

4C084 AA02 BA01 BA22 DC32 MA13 MA16 MA43 MA52 MA55 NA14

ZA54 ZA59 ZA66 ZB35