(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-538091
(P2024-538091A)
(43)公表日　令和6年10月18日(2024.10.18)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/37*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/37	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*38/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/36	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*47/68*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ	*47/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全100頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-522237(P2024-522237)
(86)(22)出願日　令和4年10月14日(2022.10.14)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月25日(2024.4.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/078097
(87)国際公開番号　WO2023/064886
(87)国際公開日　令和5年4月20日(2023.4.20)
(31)優先権主張番号　63/256,432
(32)優先日　令和3年10月15日(2021.10.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　512147244
バイオベラティブ セラピューティクス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５１， ウォルサム， セカンド アベニュー ２２５
(74)代理人　100127926
弁理士　結田 純次
(74)代理人　100216105
弁理士　守安 智
(72)発明者　タイラー・カーレッジ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１．ウォルサム．セカンド・アヴェニュー２２５．バイオベラティブ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　第ＶＩＩＩ因子キメラタンパク質の製剤およびその使用

(57)【要約】
本開示は、第ＶＩＩＩ因子（ＦＶＩＩＩ）ポリペプチドとフォンヴィレブランド因子（ｖＷＦ）ポリペプチドとを含むキメラタンパク質の医薬組成物を提供する。医薬キットならびに血友病Ａを治療するための、開示される医薬組成物を使用する方法も開示される。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
医薬組成物であって、
（ａ）第ＶＩＩＩ因子（「ＦＶＩＩＩ」）タンパク質と第１の免疫グロブリン（「Ｉｇ」）定常領域もしくはその一部とを含む第１のポリペプチド鎖、および
フォンヴィレブランド因子（「ＶＷＦ」）タンパク質と第２のＩｇ定常領域もしくはその一部とを含む第２のポリペプチド鎖
を含むキメラタンパク質；
（ｂ）スクロース；
（ｃ）ヒスチジン；
（ｄ）アルギニン；
（ｅ）塩化カルシウム；および
（ｆ）ポロクサマ
を含む医薬組成物。
【請求項２】
約１％（ｗ／ｖ）から約７．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
約１％（ｗ／ｖ）から約５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む、請求項１または２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
ポロキサマーは、ポロキサマー１８８（Ｐ１８８）である、請求項１～３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
約５ｍＭから約１５ｍＭのヒスチジンを含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
約２００ｍＭから約３００ｍＭのアルギニンを含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウムを含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
約０．０１％（ｗ／ｖ）から約１．０％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８（Ｐ１８８）を含む、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】
（ａ）約１％（ｗ／ｖ）から約５％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約５ｍＭから約１５ｍＭのヒスチジン；
（ｃ）約２００ｍＭから約３００ｍＭのアルギニン；
（ｄ）約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．０１％（ｗ／ｖ）から約１．０％（ｗ／ｖ）のポロクサマ１８８
含む、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】
（ａ）約５％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのアルギニン；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８
を含む、請求項１～９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】

（ａ）約５％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８
を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
（ａ）約１％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのアルギニン；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８
を含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
（ａ）約１％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８
を含む、請求項１～１２のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４０ｍｇ／ｍＬから７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．４ｍｇ／ｍＬから０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロクサマ１８８
を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
（ａ）５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロクサマ１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
（ａ）５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロクサマ１８８
を含む、請求項１４～１５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
（ａ）約１１．２３ｍｇ／ｍＬのスクロース；

（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍＬのポロクサマ１８８
を含む、請求項１７～１８のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．７ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４３．６ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．７ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．７ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４３．６ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロクサマ１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．７ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；

（ｃ）約４３．６ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．６ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
（ａ）５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
（ａ）５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
（ａ）５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
約６．５から７．５のｐＨを有する、請求項１～３１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３３】

約７．０のｐＨを有する、請求項１～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
約６．８のｐＨを有する、請求項１～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
８．８ｍｇ／ｍＬ未満の塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）を含む、請求項１～３４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
ＮａＣｌを含まない、請求項１～３５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである、請求項１～１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
アルギニンは、Ｌ－アルギニンである、請求項１～１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３９】
アルギニン－ＨＣｌを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４０】
Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４１】
塩化カルシウム二水和物を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４２】
約５２５ｍＯｓｍ／ｋｇから約７２５ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する、請求項１～４１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４３】
約５００から約６５０ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する、請求項１～４１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４４】
約７ネフェロメ濁度単位（Ｎｅｐｈｅｌｏｍｅｔｒｉｃ Ｔｕｒｂｉｄｉｔｙ Ｕｎｉｔ：ＮＴＵ）未満の濁度を有する、請求項１～４３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４５】
第１のポリペプチド鎖は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第２のポリペプチド鎖は、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含み、第１のポリペプチド鎖および第２のポリペプチド鎖は、第１および第２のポリペプチド鎖のＦｃドメインの間の２つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている、請求項１～４４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４６】
キメラタンパク質は、エフアネソクトコグアルファである、請求項１～４５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４７】
約０．８から約１．２ｍｇ／ｍＬのキメラタンパク質濃度を有する、請求項１～４６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４８】
７５ＩＵ／ｍＬから２，０００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む、請求項１～４７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４９】
約２５０ＩＵ、５００ＩＵ、１０００ＩＵ、２０００ＩＵ、３０００ＩＵ、または４，０００ＩＵのキメラタンパク質を含む、請求項４８に記載の医薬組成物。
【請求項５０】
少なくとも約５００ＩＵのキメラタンパク質または約０．５ｍｇ／ｍｌから約５ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む、請求項１～４８のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項５１】
（ｉ）少なくとも約１ヵ月から約３６ヵ月の間、約－２０℃から約－４０℃の温度において貯蔵されている；および／または、（ｉｉ）凍結および解凍を２～５回行った液体製剤である、請求項１～５０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項５２】
それを必要とする対象における血友病Ａを治療する方法であって、請求項１～５１のいずれか１項に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む方法。
【請求項５３】
医薬組成物は、自己投与される、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
医薬組成物は、静脈内投与される、請求項５２または５３に記載の方法。
【請求項５５】
医薬組成物は、２０ＩＵ／ｋｇから７０ＩＵ／ｋｇの用量において静脈内投与される、請求項５２～５４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
医薬組成物は、５０ＩＵ／ｋｇの用量において静脈内投与される、請求項５２～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５７】
医薬組成物は、７～１０日毎に１回において静脈内投与される、請求項５２～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
医薬組成物は、週１回において静脈内投与される、請求項５２～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】
医薬キットであって、
（ｉ）
（ａ）第ＶＩＩＩ因子（「ＦＶＩＩＩ」）タンパク質もしくはその一部と第１の免疫グロブリン（「Ｉｇ」）定常領域もしくはその一部とを含む第１のポリペプチド鎖および
フォンヴィレブランド因子（「ＶＷＦ」）タンパク質と第２のＩｇ定常領域もしくはその一部とを含む第２のポリペプチド鎖
を含むキメラタンパク質；
（ｂ）スクロース；
（ｃ）ヒスチジン；
（ｄ）アルギニン；
（ｅ）塩化カルシウム；および
（ｆ）ポロクサマ１８８
を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む第１の容器、ならびに
（ｉｉ）滅菌水を含む第２の容器
を含む医薬キット。
【請求項６０】
凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）約１０ｍｇから約２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）約２．５ｍｇから約７．５ｍｇのヒスチジン；
（ｃ）約１４０ｍｇから約２００ｍｇのアルギニン；
（ｄ）約１．５ｍｇから約５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇから約１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む、請求項５９に記載の医薬キット。
【請求項６１】
ＮａＣｌを含まない、請求項５９～６０のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項６２】

ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである、請求項５９～６１のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項６３】
アルギニンは、Ｌ－アルギニンである、請求項５９～６２のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項６４】
アルギニン－ＨＣｌを含む、請求項５９～６３のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項６５】
Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む、請求項５９～６４のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項６６】
塩化カルシウム二水和物を含む、請求項５９～６５のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項６７】
凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）約１６８．３ｍｇのスクロース；
（ｂ）約５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約１７７．３ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約２．５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約３．３ｍｇのポロクサマ１８８
を含む、請求項５９～６６のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項６８】
凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）約３３．７ｍｇのスクロース；
（ｂ）約５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約１４６．６ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約２．５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約３．３ｍｇのポロクサマ１８８
を含む、請求項５９～６６のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項６９】
第２の容器は、約２ｍＬから約５ｍＬの滅菌水を含む、請求項５９～６８のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項７０】
第２の容器は、約３ｍＬの滅菌水を含む、請求項５９～６８のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項７１】
第２の容器は、約３．３ｍＬの滅菌水を含む、請求項５９～６８のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項７２】
第１の容器は、ゴム栓を含むガラス製バイアル瓶である、請求項５９～７１のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項７３】
第２の容器は、注射器本体である、請求項５９～７２のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項７４】
滅菌水は、注射器本体中に存する、請求項７３に記載の医薬キット。
【請求項７５】
注射器本体には、プランジャーが付随する、請求項７３または７４に記載の医薬キット。
【請求項７６】

注射器本体にガラスバイアル瓶を接続するためにアダプターをさらに含む、請求項７３～７５のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項７７】
静脈内輸注に好適な、注射器本体に接続される針が付随する輸注管をさらに含む、請求項７３～７６のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項７８】
第１のポリペプチド鎖は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第２のポリペプチド鎖は、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含み、第１のポリペプチド鎖および第２のポリペプチド鎖は、第１および第２のポリペプチド鎖のＦｃドメインの間の２つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている、請求項５９～７７のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項７９】
少なくとも約１ヵ月から約３６ヵ月の間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵されている、請求項５９～７８のいずれか１項に記載の医薬キット。
【請求項８０】
それを必要とする対象における血友病Ａを治療する方法であって、
請求項５９～７９のいずれか１項に記載のキットの凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水とを組み合わせる工程、ならびに
結果として得られる組合せ物の有効量を対象に投与する工程
を含む方法。
【請求項８１】
対象は、キットの凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水とを組み合わせる、請求項８０に記載の方法。
【請求項８２】
組合せ物は、対象によって自己投与される、請求項８０または８１に記載の方法。
【請求項８３】
医薬組成物またはキットを貯蔵する方法であって、請求項１～５０のいずれか１項に記載の医薬組成物または請求項５９～７８のいずれか１項に記載のキットを、少なくとも約１ヵ月から約３６ヵ月の間、約－２０℃から約－４０℃の温度で維持する工程を含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本願は、２０２１年１０月１５日に出願された米国特許仮出願第６３／２５６，４３２号に対する優先権を主張するものであり、なお、当該文献の内容は、その全体が本明細書に組み入れられる。
【０００２】
電子的に提出された配列一覧に対する参照
ＸＭＬファイル形式（名前：ＳＡ９－４８３ＰＣ＿ＳＬ＿ＳＴ２６．ｘｍｌ；サイズ：５５，６９７バイト；作成日：２０２２年１０月４日）において電子的に提出された配列リストの内容は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。
【背景技術】
【０００３】
血友病Ａは、凝固第ＶＩＩＩ因子（ＦＶＩＩＩ）をコードする遺伝子における欠損によって引き起こされる出血障害であり、男児出生１万人あたり１～２人が罹患する。非特許文献１。血友病Ａを罹患している患者は、精製された血漿ＦＶＩＩＩまたは組換え的に産生されたＦＶＩＩＩの輸注によって治療することができる。多くの市販のＦＶＩＩＩ製品は、約８～１２時間の半減期を有することが知られており、患者への頻繁な静脈内投与を

必要とする。非特許文献２；非特許文献３を参照されたい。さらに、ＦＶＩＩＩの半減期を延ばすための多くのアプローチが試みられた。例えば、凝固因子の半減期を延ばすための開発におけるアプローチとしては、ペギル化、グリコペギル化、およびアルブミンとのコンジュゲーションが挙げられる。非特許文献４を参照されたい。一貫した結果が、ヒトにおいて実証されており、例えば、ｒＦＶＩＩＩＦｃは、血友病Ａ患者において、ＡＤＶＡＴＥ（登録商標）と比較して最大で約１．７倍まで半減期を向上させることが報告された。非特許文献５を参照されたい。したがって、最小限の向上にもかかわらず、半減期の増加は、例えば、ＶＷＦによるクリアランスなど、他の半減期制限因子の存在を示している。非特許文献６。

【０００４】

エフアネソクトコグアルファ（Ｅｆａｎｅｓｏｃｔｏｃｏｇ ａｌｆａ）（ＥｆａおよびＢＩＶＶ００１としても知られる）は、血液循環においてＶＷＦから組換え凝固第ＶＩＩＩ因子を切り離すように設計された融合タンパク質である。このキメラタンパク質は、二量体ＦｃであるＶＷＦのＤ’Ｄ３ドメインに融合した単一の組換え第ＶＩＩＩ因子タンパク質、および２つのＥＬＮＮポリペプチドを含む。非特許文献７。重症血友病Ａの患者における１つの初期研究において、エフアネソクトコグアルファの１回の静脈内注射は、結果として、組換え第ＶＩＩＩ因子に関連する半減期の最大４倍までの半減期の、持続した高い第ＶＩＩＩ因子活性レベルをもたらした。非特許文献８を参照されたい。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Ｇｒａｗ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．６（６）：４８８－５０１（２００５）

【非特許文献２】Ｗｅｉｎｅｒ Ｍ．Ａ．ａｎｄ Ｃａｉｒｏ，Ｍ．Ｓ．，Ｐｅｄｉａｔｒｉｃ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ Ｓｅｃｒｅｔｓ，Ｌｅｅ，Ｍ．Ｔ．，１２．Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｏｆ Ｃｏａｇｕｌａｔｉｏｎ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２００１

【非特許文献３】Ｌｉｌｌｉｃｒａｐ，Ｄ．Ｔｈｒｏｍｂ．Ｒｅｓ．１２２ Ｓｕｐｐｌ ４：Ｓ２－８（２００８）

【非特許文献４】Ｄｕｍｏｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．１１９（１３）：３０２４－３０３０（２０１２）

【非特許文献５】Ｐｏｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．１１９（１３）：３０３１－３０３７（２０１２）

【非特許文献６】Ｐｉｐｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．１２８（１６）：２００７－２０１６（２０１６）

【非特許文献７】Ｃｈｈａｂｒａ ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ １３５（１７）：１４８４－１４９６（２０２０）

【非特許文献８】Ｋｏｎｋｌｅ ｅｔ ａｌ．，ＮＥＪＭ．３８３：１０１８－２７（２０２０）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

しかしながら、依然として、改良された医薬組成物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本開示は、とりわけ、第ＶＩＩＩ因子（「ＦＶＩＩＩ」）タンパク質を含む医薬組成物、そのような医薬組成物を含むキット、ならびに医薬組成物による治療方法および医薬組成物の使用を対象とする。

【０００８】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ＦＶＩＩＩタンパク質もしくはその一部

と第１の免疫グロブリン（「Ｉｇ」）定常領域もしくはその一部とを含む第１のポリペプチド鎖、およびフォンヴィレブランド因子（「ＶＷＦ」）タンパク質と第２のＩｇ定常領域もしくはその一部とを含む第２のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質またはタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、（ｉ）ＦＶＩＩＩポリペプチド、ＦＶＩＩＩポリペプチドのＢドメイン内に挿入されたＥＬＮＮポリペプチド（例えば、Ｂドメインの少なくとも一部を置き換える）、および第１のＦｃ領域を含むＦＶＩＩＩタンパク質；ならびに（ｉｉ）ＶＷＦ断片（例えば、ＶＷＦのＤ’Ｄ３ドメインを含む、変異を含み得る断片）、第２のＥＬＮＮポリペプチド、トロンビン切断可能なリンカ（例えば、ａ２リンカなど）、および第２のＦｃ領域を含むＶＷＦタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示されるキメラタンパク質は、ＦＶＩＩ－ＥＬＮＮ－Ｆｃ／Ｄ’Ｄ３－ＥＬＮＮ－Ｆｃヘテロ二量体である。

【０００９】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、（ａ）ＦＶＩＩＩタンパク質；（ｂ）約１％（ｗ／ｖ）から約７．５％（ｗ／ｖ）のスクロース；（ｃ）約５ｍＭから約１５ｍＭのヒスチジン；（ｄ）約２００ｍＭから約３００ｍＭのアルギニン；（ｅ）約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウム；および（ｆ）約０．０１％（ｗ／ｖ）から約１．０％（ｗ／ｖ）のポロキサマーを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、（ａ）ＦＶＩＩＩタンパク質；（ｂ）約１％（ｗ／ｖ）から約７．５％（ｗ／ｖ）のスクロース；（ｃ）約５ｍＭから約１５ｍＭのＬ－ヒスチジン；（ｄ）約２００ｍＭから約３００ｍＭのＬ－アルギニン；（ｅ）約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウム；および（ｆ）約０．０１％（ｗ／ｖ）から約１．０％（ｗ／ｖ）のポロキサマーを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、（ａ）第ＶＩＩＩ因子（「ＦＶＩＩＩ」）タンパク質；（ｂ）約１％（ｗ／ｖ）から約７．５％（ｗ／ｖ）のスクロース；（ｃ）約５ｍＭから約１５ｍＭのＬ－ヒスチジン；（ｄ）約２００ｍＭから約３００ｍＭのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；（ｅ）約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウム二水和物；および（ｆ）約０．００８％（ｗ／ｖ）から約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマーを含む。

【００１０】

いくつかの実施形態において、組成物は、約２５０ｍＭのＬ－アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約２５０ｍＭのＬ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、ポロキサマーは、ポロキサマー１８８（ポロキサマー１８８、Ｐ１８８としても知られる）である。ポロキサマー１８８は、当技術分野において周知である。

【００１１】

いくつかの実施形態において、

（ａ）第ＶＩＩＩ因子（「ＦＶＩＩＩ」）タンパク質と第１の免疫グロブリン（「Ｉｇ」）定常領域もしくはその一部とを含む第１のポリペプチド鎖およびフォンヴィレブランド因子（「ＶＷＦ」）タンパク質と第２のＩｇ定常領域もしくはその一部とを含む第２のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

（ｂ）約１％（ｗ／ｖ）から約７．５％（ｗ／ｖ）のスクロース；

（ｃ）約５ｍＭから約１５ｍＭのヒスチジン；

（ｄ）約２００ｍＭから約３００ｍＭのアルギニン；

（ｅ）約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウム；および

（ｆ）約０．０１％（ｗ／ｖ）から約１．０％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【００１２】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２５０ＩＵ、５００ＩＵ、１０００ＩＵ、２０００ＩＵ、３０００ＩＵ、または４０００ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２５０ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３００ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５００ＩＵ超のキメラタンパク質を含む

。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約５００ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約８５ＩＵ／ｍｌ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１００ＩＵ／ｍｌ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２００ＩＵ／ｍｌ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約２００ＩＵ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。

【００１３】

いくつかの実施形態において、第１のポリペプチド鎖は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第２のポリペプチド鎖は、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含み、第１のポリペプチド鎖および第２のポリペプチド鎖は、第１および第２のポリペプチド鎖のＦｃドメインの間の２つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、エフアネソクトコグアルファである。

【００１４】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１％（ｗ／ｖ）から約５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５ｍＭから約１５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２００ｍＭから約３００ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ポロキサマー１８８（Ｐ１８８）を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０１％（ｗ／ｖ）から約１．０％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。

【００１５】

いくつかの実施形態において、

（ａ）約１％（ｗ／ｖ）から約５％（ｗ／ｖ）のスクロース；

（ｂ）約５ｍＭから約１５ｍＭのヒスチジン；

（ｃ）約２００ｍＭから約３００ｍＭのアルギニン；

（ｄ）約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウム；および

（ｅ）約０．０１％（ｗ／ｖ）から約１．０％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【００１６】

いくつかの実施形態において、

（ａ）約１％、２％、または５％（ｗ／ｖ）のスクロース；

（ｂ）約１０ｍＭのヒスチジン；

（ｃ）約２５０ｍＭのアルギニン；

（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および

（ｅ）約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【００１７】

いくつかの実施形態において、

（ａ）約５％（ｗ／ｖ）のスクロース；

（ｂ）約１０ｍＭのＬ－ヒスチジン；

（ｃ）約２５０ｍＭのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；

（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および

（ｅ）約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８

を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【００１８】

いくつかの実施形態において、

（ａ）約２％（ｗ／ｖ）のスクロース；

（ｂ）約１０ｍＭのＬ－ヒスチジン；

（ｃ）約２５０ｍＭのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００１９】
いくつかの実施形態において、
（ａ）約１％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００２０】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４０ｍｇ／ｍＬから７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．４ｍｇ／ｍＬから０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００２１】
いくつかの実施形態において、
（ａ）５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００２２】
いくつかの実施形態において、
（ａ）２２．４５ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００２３】
いくつかの実施形態において、
（ａ）２２．４５ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００２４】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および

（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００２５】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００２６】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４０ｍｇ／ｍＬから７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．５ｍｇ／ｍＬから０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００２７】
いくつかの実施形態において、
（ａ）約５０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．７ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００２８】
いくつかの実施形態において、
（ａ）約２０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．７ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００２９】
いくつかの実施形態において、
（ａ）約２０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．７ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００３０】
いくつかの実施形態において、
（ａ）約２０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４３．６ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。

【００３１】
いくつかの実施形態において、
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４３．６ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．６ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００３２】
いくつかの実施形態において、
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．７ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００３３】
いくつかの実施形態において、
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．７ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００３４】
いくつかの実施形態において、
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４３．６ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００３５】
いくつかの実施形態において、
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）約１．６ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４３．６ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．６ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００３６】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５０ｍｇ／ｍＬから７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．７ｍｇ／ｍＬから０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００３７】
いくつかの実施形態において、

（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５０ｍｇ／ｍＬから７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．４ｍｇ／ｍＬから０．８ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００３８】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．７ｍｇ／ｍＬから０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００３９】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．４ｍｇ／ｍＬから０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００４０】
いくつかの実施形態において、
（ａ）５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００４１】
いくつかの実施形態において、
（ａ）２２．４５ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００４２】
いくつかの実施形態において、
（ａ）２２．４５ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００４３】
いくつかの実施形態において、
（ａ）２２．４５ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；

（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００４４】
いくつかの実施形態において、
（ａ）２２．４５ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００４５】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００４６】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００４７】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００４８】
いくつかの実施形態において、
（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。
【００４９】
いくつかの実施形態において、開示される実施形態のいずれかに記載の医薬組成物であって、約６．５～約７．５のｐＨをさらに含む医薬組成物が、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約７．０のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約６．８のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、本明細書において開示され

る医薬組成物は、ＮａＣｌを含まない。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、８．８ｍｇ／ｍＬ未満の塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、Ｌ－ヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、Ｌ－アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【００５０】

いくつかの実施形態において、開示される実施形態のいずれかに記載の医薬組成物であって、約０．８から約１．２ｍｇ／ｍＬのキメラタンパク質濃度を有する医薬組成物が、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、７５ＩＵ／ｍＬから２０００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約５２５ｍＯｓから約７２５ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約５００ｍＯｓｍ／ｋｇから約６５０ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約６００ｍＯｓｍ／ｋｇから約６５０ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約７ネフェロメ濁度単位（Ｎｅｐｈｅｌｏｍｅｔｒｉｃ Ｔｕｒｂｉｄｉｔｙ Ｕｎｉｔ：ＮＴＵ）の濁度を有する。

【００５１】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を貯蔵する方法であって、本明細書において開示される医薬組成物を少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃から約－４０℃の温度に維持する工程を含む方法が、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約３、６、９、１２、１８、２１、２４、２７、３０、３３、または３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１１、または１２ヵ月間、約－３０℃の温度で貯蔵される。

【００５２】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃から約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約３、６、９、１２、１８、２１、２４、２７、３０、３３、または３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１１、または１２ヵ月間、約－３０℃の温度で貯蔵されている。

【００５３】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結および解凍を２～５回行った液体医薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結および解凍を２回行った液体医薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結および解凍を３回行った液体医薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結および解凍を４回行った液体医薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結および解凍を５回行った液体医薬組成物である。

【００５４】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．５ｍｇ／ｍｌから約１０ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．５ｍｇ／ｍｌから約５ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．５ｍｇ／ｍｌから約２ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．５ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．５ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。

【００５５】

それを必要とする対象における血友病Ａを治療する方法であって、本明細書において開示される実施形態のいずれかに記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む方法も、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、自己投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、静脈内投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２０ＩＵ／ｋｇから約７０ＩＵ／ｋｇの用量において静脈内投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５０ＩＵ／ｋｇの用量において静脈内投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、７～１０日毎に１回において静脈内投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、週１回において静脈内投与される。

【００５６】

（ｉ）
（ａ）第ＶＩＩＩ因子（「ＦＶＩＩＩ」）タンパク質もしくはその一部と第１の免疫グロブリン（「Ｉｇ」）定常領域もしくはその一部とを含む第１のポリペプチド鎖、およびフォンヴィレブランド因子（「ＶＷＦ」）タンパク質と第２のＩｇ定常領域もしくはその一部とを含む第２のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；
（ｂ）約１０ｍｇから約２００ｍｇのスクロース；
（ｃ）約２．５ｍｇから約７．５ｍｇのヒスチジン；
（ｄ）約１４０ｍｇから約２００ｍｇのアルギニン；
（ｅ）約１．５ｍｇから約５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｆ）約１ｍｇから約１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む第１の容器；ならびに
（ｉｉ）滅菌水を含む第２の容器
を含む医薬キットも、本明細書において開示される。

【００５７】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含む第１のポリペプチド鎖、および配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む第２のポリペプチド鎖を含み、第１のポリペプチド鎖および第２のポリペプチド鎖は、第１および第２のポリペプチド鎖のＦｃドメインの間の２つのジスルフィド結合によって共有結合的に連結されている。

【００５８】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬キットは、
（ａ）約１０ｍｇから約２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）約２．５ｍｇから約７．５ｍｇのヒスチジン；
（ｃ）約１４０ｍｇから約２００ｍｇのアルギニン；
（ｄ）約１．５ｍｇから約５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇから約１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

【００５９】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、ＮａＣｌを含まない凍結乾燥された医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、８．８ｍｇ

／ｍＬ未満の塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）を含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、Ｌ－ヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、Ｌ－アルギニンを含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される凍結乾燥された医薬組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【００６０】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、

（ａ）約３３．７ｍｇのスクロース；

（ｂ）約５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；

（ｃ）約１７７．３ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；

（ｄ）約２．５ｍｇの塩化カルシウム；および

（ｅ）約３．４ｍｇのポロキサマー１８８

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

【００６１】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、

（ａ）約６７．３ｍｇのスクロース；

（ｂ）約５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；

（ｃ）約１７７．３ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；

（ｄ）約２．５ｍｇの塩化カルシウム；および

（ｅ）約３．４ｍｇのポロキサマー１８８

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

【００６２】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、

（ａ）約６７．３ｍｇのスクロース；

（ｂ）約５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；

（ｃ）約１４６．６ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；

（ｄ）約２．５ｍｇの塩化カルシウム；および

（ｅ）約３．４ｍｇのポロキサマー１８８

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

【００６３】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、

（ａ）約１６８．３ｍｇのスクロース；

（ｂ）約５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；

（ｃ）約１７７．３ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；

（ｄ）約２．５ｍｇの塩化カルシウム；および

（ｅ）約３．４ｍｇのポロキサマー１８８

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む。

【００６４】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、２％未満の含水率を有する凍結乾燥された医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、１．８％未満の含水率を有する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、１．６％未満の含水率を有する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、凍結乾燥されたケーキ中に存する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥されたケーキは、白色である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥されたケーキは、欧州薬局方カラースケールにおいてＹ４未満である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、粉末である。

【００６５】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、１００ＩＵから１００００ＩＵのキメラ

タンパク質を含む第１の容器を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、２５０ＩＵ、５００ＩＵ、１０００ＩＵ、２０００ＩＵ、３０００ＩＵ、または４０００ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、約２５０ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、約３００ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、約５００ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、少なくとも約５００ＩＵのキメラタンパク質を含む。

【００６６】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水を組み合わせるための取扱説明書をさらに含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、凍結乾燥された医薬組成物は、７～１２秒以内に復元される。

【００６７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、当該滅菌水が第１の容器の凍結乾燥された粉末と組み合わされる場合、溶液を作製するのに十分な量の滅菌処理された水を含む第２の容器を含む。

【００６８】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約５２５から約７２５ｍＯｓｍ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約５００ｍＯｓｍ／ｋｇから約６５０ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約６００から約６５０ｍＯｓｍ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液のｐＨは、約６．５から約７．５である。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液のｐＨは、約７．０である。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液のｐＨは、約６．８である。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液の濁度は、約７ネフェロメ濁度単位（ＮＴＵ）未満である。いくつかの実施形態において、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、約０．８から約１．２ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、当該タンパク質の３％未満が凝集する。

【００６９】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、第１の容器の凍結乾燥された医薬組成物と組み合わされる場合、

（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４０ｍｇ／ｍＬから７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．５ｍｇ／ｍＬから０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８

を含む溶液を作製するのに十分な量の滅菌処理された水を含む第２の容器を含む。

【００７０】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４０ｍｇ／ｍＬから７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．５ｍｇ／ｍＬから０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８

を含む。

【００７１】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

（ａ）１１．２３ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。

【００７２】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）２２．４５ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。

【００７３】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）２２．４５ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。

【００７４】

本明細書において開示される医薬キットのいくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。

【００７５】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、約２ｍＬから約５ｍＬの滅菌水を含む第２の容器を含む。いくつかの実施形態において、医薬キットは、約３ｍＬの滅菌水を含む第２の容器を含む。いくつかの実施形態において、医薬キットは、約３．３ｍＬの滅菌水を含む第２の容器を含む。

【００７６】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃から約－４０℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約３、６、９、１２、１８、２１、２４、２７、３０、３３、または３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１１、または１２ヵ月間、約－３０℃の温度で貯蔵される。

【００７７】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間

、約－２０℃から約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約３、６、９、１２、１８、２１、２４、２７、３０、３３、または３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１１、または１２ヵ月間、約－３０℃の温度で貯蔵されている。

【００７８】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、ゴム栓を含むガラス製バイアル瓶である第１の容器を含む。いくつかの実施形態において、医薬キットは、注射器本体である第２の容器を含む。いくつかの実施形態において、滅菌水は、注射器本体中に存する。いくつかの実施形態において、注射器本体には、プランジャーが付随する。いくつかの実施形態において、医薬キットは、注射器本体にガラス製バイアル瓶を接続するためにアダプターをさらに含む。いくつかの実施形態において、医薬キットは、静脈内輸注に好適な、注射器本体に接続される針が付随する輸注管をさらに含む。

【００７９】

それを必要とする対象における血友病Ａを治療する方法であって、本明細書において開示される実施形態のいずれかに従って医薬キットの凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水を組み合わせる工程、ならびに結果として得られる組合せ物（すなわち、溶液）の治療有効量を対象に投与する工程を含む方法も、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、対象は、キットの凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水を組み合わせる。いくつかの実施形態において、組合せ物は、対象によって自己投与される。

【図面の簡単な説明】

【００８０】

【図１】例示的ＦＶＩＩＩ－ＥＬＮＮ－Ｆｃ／Ｄ’Ｄ３－ＥＬＮＮ－Ｆｃヘテロ二量体であるエフアネソクトコグアルファの概略図である。ＦＶＩＩＩ：第ＶＩＩＩ因子；ＶＷＦ：フォンヴィレブランド因子；Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ｃ１、Ｃ２：ＦＶＩＩＩのドメイン；Ｄ’Ｄ３：ＶＷＦのドメイン；Ｆｃ：免疫グロブリン定常領域のＦｃ領域。

【図２】界面活性剤として０．０５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび１％もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースのどちらかを含むエフアネソクトコグアルファ原薬（ＤＳ）組成物（１ｍｇ／ｍＬ）における、室温（ＲＴ）／室内光（ＲＬ）条件での時間経過（時間）における凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。凝集レベルの変化率（傾き）も提供される（時間あたりの％）。

【図３】界面活性剤として０．０５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび１％もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースのどちらかを含むエフアネソクトコグアルファ原薬（ＤＳ）組成物（１ｍｇ／ｍＬ）における、２～８℃での時間経過（時間）における凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。凝集レベルの変化率（傾き）も提供される（時間あたりの％）。

【図４】７時間後に４０００ＩＵバルク医薬品へと希釈される、界面活性剤として０．０５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび１％もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むエフアネソクトコグアルファ原薬（ＤＳ）組成物の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。試料は、室温において保持し、０、５、７、２５、４３、および５５時間後に試験した。試料は、凍結乾燥の後にも試験した（Ｐｏｓｔ－Ｌｙｏ）。

【図５】界面活性剤として０．０５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０を含むエフアネソクトコグアルファＤＳ組成物（１ｍｇ／ｍＬ）の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を測定した凍結貯蔵安定性研究を示す図である。０、１、２、または５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む組成物を、凍結温度（－８０℃または－３０℃）で保持した。測定した時点は、凍結前、実験の開始時（Ｔ０）、１ヵ月目（Ｔ１Ｍ）、３ヵ月目（Ｔ３Ｍ）、および６ヵ月目（Ｔ６Ｍ）で

あった。
【図６】界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含むエフアネソクトコグアルファＤＳ組成物（１ｍｇ／ｍＬ）の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を測定した凍結貯蔵安定性研究を示す図である。０、１、２、または５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む組成物を、凍結温度（－８０℃または－３０℃）で保持した。測定した時点は、凍結前、実験の開始時（Ｔ０）、１ヵ月目（Ｔ１Ｍ）、３ヵ月目（Ｔ３Ｍ）、および６ヵ月目（Ｔ６Ｍ）である。
【図７】高精度液体粒子計数器（ＨＩＡＣ）を使用した粒子試験によるエフアネソクトコグアルファＤＳ組成物（１ｍｇ／ｍＬ）の分析の結果を示す図である。０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＤＳ組成物を、－８０℃で保持し、以下の時点：凍結前、実験の開始時（Ｔ０）、１ヵ月目（Ｔ１Ｍ）、３ヵ月目（Ｔ３Ｍ）、および６ヵ月目（Ｔ６Ｍ）、において評価した。≧１０μｍの粒子での結果は、図７Ａに示される。≧２５μｍの粒子での結果は、図７Ｂに示される。
【図８Ａ】界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。１％または５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰ組成物を試験した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図８Ａ（５℃）、図８Ｂ（３０℃）、および図８Ｃ（４０℃）に示す。
【図８Ｂ】界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。１％または５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰ組成物を試験した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図８Ａ（５℃）、図８Ｂ（３０℃）、および図８Ｃ（４０℃）に示す。
【図８Ｃ】界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。１％または５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰ組成物を試験した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図８Ａ（５℃）、図８Ｂ（３０℃）、および図８Ｃ（４０℃）に示す。
【図９Ａ】界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む４０００ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。１％または５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰ組成物を試験した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図９Ａ（５℃）、図９Ｂ（３０℃）、および図９Ｃ（４０℃）に示す。
【図９Ｂ】界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む４０００ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。１％または５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰ組成物を試験した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図９Ａ（５℃）、図９Ｂ（３０℃）、および図９Ｃ（４０℃）に示す。
【図９Ｃ】界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む４０００ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。１％または５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰ組成物を試験した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図９Ａ（５℃）、図９Ｂ（３０℃）、および図９Ｃ（４０℃）に示す。

【図１０】５サイクル（５×）（少なくとも２４時間、室温で解凍）における、－８０℃または－３０℃のどちらかでの凍結／解凍（Ｆ／Ｔ）によるストレスの前（凍結前）および後におけるエフアネソクトコグアルファＤＳ（１ｍｇ／ｍＬ）の組成物の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。図１０は、０．０５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０および０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＤＳ組成物の結果を示す。

【図１１】５サイクル（５Ｘ）（少なくとも２４時間、室温で解凍）における－８０℃または－３０℃のどちらかでの凍結／解凍（Ｆ／Ｔ）によるストレスの前（凍結前）および後におけるエフアネソクトコグアルファＤＳ（１ｍｇ／ｍＬ）の組成物の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。図１１は、０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＤＳ組成物の結果を示す。

【図１２】Ｆ／Ｔストレス後のエフアネソクトコグアルファＤＳ（１ｍｇ／ｍＬ）組成物における異なるスクロース濃度のＡ２８０（２８０ｎｍでの吸光度）によるタンパク質濃度分析を示す図である。試料を、１、３、または５Ｆ／Ｔサイクルの前（凍結前）および後に分析した。０．０５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０および０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＤＳ組成物の結果を図１２Ａに示す。０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＤＳ組成物の結果を図１２Ｂに示す。

【図１３】界面活性剤として０．０５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むエフアネソクトコグアルファＤＳ組成物のＦ／Ｔストレス後のｐＨの分析を示す図である。ｐＨは、０、１、３、もしくは５Ｆ／Ｔサイクル後に測定した。

【図１４】２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の、実験の開始時（Ｔ０）におけるガラス転移温度（Ｔｇ）および残留含水率（％）を示す図である。０．０５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰを試験した。

【図１５】４０００ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の、実験の開始時（Ｔ０）におけるガラス転移温度（Ｔｇ）および残留含水率（％）を示す図である。０．０５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰを試験した。

【図１６Ａ】界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および５％もしくは１％（ｗ／ｖ）のスクロースのどちらかを含む４０００ＩＵもしくは２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）組成物のガラス転移温度（Ｔｇ）を示す図である。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図１６Ａ（５℃）、図１６Ｂ（３０℃）、および図１６Ｃ（４０℃）に示す。

【図１６Ｂ】界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および５％もしくは１％（ｗ／ｖ）のスクロースのどちらかを含む４０００ＩＵもしくは２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）組成物のガラス転移温度（Ｔｇ）を示す図である。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図１６Ａ（５℃）、図１６Ｂ（３０℃）、および図１６Ｃ（４０℃）に示す。

【図１６Ｃ】界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および５％もしくは１％（ｗ／ｖ）のスクロースのどちらかを含む４０００ＩＵもしくは２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）組成物のガラス転移温度（Ｔｇ）を示す図である。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図１６Ａ（５℃）、図１６Ｂ（３０℃）、および図１６Ｃ（４０℃）に示す。

【図１７】界面活性剤として０．０５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ

）ポロキサマー１８８のどちらかおよび０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む２５０ＩＵもしくは４０００ＩＵのエフアネソクトコグアルファの液体バルク医薬品（ＢＤＰ）組成物のガラス転移温度（Ｔｇ）を示す図である。

【図１８Ａ】４０００ＩＵまたは２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の残留含水率（％）を示す図である。界面活性剤としての０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および１％もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰを試験した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図１８Ａ（５℃）、図１８Ｂ（３０℃）、および図１８Ｃ（４０℃）に示す。

【図１８Ｂ】４０００ＩＵまたは２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の残留含水率（％）を示す図である。界面活性剤としての０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および１％もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰを試験した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図１８Ａ（５℃）、図１８Ｂ（３０℃）、および図１８Ｃ（４０℃）に示す。

【図１８Ｃ】４０００ＩＵまたは２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の残留含水率（％）を示す図である。界面活性剤としての０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および１％もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰを試験した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図１８Ａ（５℃）、図１８Ｂ（３０℃）、および図１８Ｃ（４０℃）に示す。

【図１９】増加した濃度のアルギニン（Ａｒｇ）を含むエフアネソクトコグアルファＤＳ（濃度：＞２ｍｇ／ｍＬ）の組成物における凍結／解凍（Ｆ／Ｔ）によるストレス後の凝集レベル（％ＨＭＷＳ）を示す図である。組成物に含まれる試験したアルギニン濃度は、１００、１２５、１５０、１７５、２００、および２５０ｍＭであった。各縦棒は、室温で３０分間かけて解凍した後の同じバイアル瓶からの反復注入を表す。測定した時点は、解凍直後ならびに解凍の４０、８０、１２０、および１６０分後であった。

【図２０】ＰＳ８０またはＰ１８８のどちらかを含む組成物の単回ＩＶボーラス注入後にＥＬＩＳＡによって特定した場合の、時間経過におけるエフアネソクトコグアルファの平均濃度（ｎｇ／ｍＬ）を示す図である。ビヒクル１：１０ｍＭのＬ－ヒスチジン、２５０ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、５ｍＭの塩化カルシウム、５％ｗ／ｖのスクロース、０．０５％のポリソルベート８０。ビヒクル２：１０ｍＭのＬ－ヒスチジン、２５０ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、５ｍＭの塩化カルシウム、５％ｗ／ｖのスクロース、０．１％のポロキサマー１８８。

【図２１】ＰＳ８０またはＰ１８８のどちらかを含む組成物の単回ＩＶボーラス注入後に発色アッセイによって特定した場合の、時間経過におけるエフアネソクトコグアルファの平均ＦＶＩＩＩ活性（ｍＩＵ／ｍＬ）を示す図である。ビヒクル１：１０ｍＭのＬ－ヒスチジン、２５０ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、５ｍＭの塩化カルシウム、５％ｗ／ｖのスクロース、０．０５％のポリソルベート８０。ビヒクル２：１０ｍＭのＬ－ヒスチジン、２５０ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、５ｍＭの塩化カルシウム、５％ｗ／ｖのスクロース、０．１％のポロキサマー１８８。

【発明を実施するための形態】

【００８１】

本開示は、とりわけ、ＦＶＩＩＩタンパク質を含む製剤（水性および凍結乾燥製剤、ならびに関連キットを含む）を対象とする。いくつかの実施形態において、ＦＶＩＩＩタンパク質は、キメラＦＶＩＩＩタンパク質、例えば、２つのポリペプチド、すなわち、第１のＦｃ領域に融合した第１のＥＬＮＮポリペプチド配列挿入体を含むＦＶＩＩＩタンパク質を含む第１のポリペプチド、および第２のＥＬＮＮポリペプチド配列によって第２のＩｇ定常領域に融合したＶＷＦタンパク質を含む第２のポリペプチドを含むエフアネソクトコグアルファなどであり、第１のＥＬＮＮポリペプチド配列は、約２８８のアミノ酸を含

み、ならびに第２のＥＬＮＮポリペプチド配列は、約１４４のアミノ酸を含み、ならびに第１のＩｇ定常領域および第２のＩｇ定常領域は、ジスルフィド結合によってお互いに共有結合的に連結されている。

【００８２】

（ｉ）第ＶＩＩＩ因子（ＦＶＩＩＩ）ポリペプチドならびに（ｉｉ）ＶＷＦのＤ’ドメインおよびＶＷＦのＤ３ドメインを含むフォンヴィレブランド因子（ｖＷＦ）断片を含むキメラタンパク質のための製剤（水性および凍結乾燥製剤、ならびに関連キットを含む）に対して、本開示は提供される。凍結乾燥され得る組成物、ならびに凍結乾燥された製剤と希釈剤とによる復元の際に形成された組成物は、本明細書に含まれる。治療方法および使用も提供される。

【００８３】

Ｉ．定義

用語「ａ」または「ａｎ」を伴う名詞は、その名詞が１つまたは複数であることを意味することは留意されたく；例えば、「ヌクレオチド配列」は、１つまたは複数のヌクレオチド配列を表すと理解される。したがって、用語「１つの（「ａ」）」（または「ａｎ」））、「１つまたは複数の」、および「少なくとも１つの」は、本明細書において相互互換的に使用することができる。

【００８４】

さらに、本明細書において使用される「および／または」は、他方を伴うかまたは伴わない２つの指定された特徴または構成要素のそれぞれの特定の開示として理解される。したがって、用語「および／または」は、本明細書において「ＡおよびＢ」のような語句において使用される場合、「ＡおよびＢ」、「ＡまたはＢ」、「Ａ」（のみ）、および「Ｂ」（のみ）を包含することが意図される。同様に、用語「および／または」は、「Ａ、Ｂ、および／またはＣ」などの語句において使用される場合、以下の態様：Ａ、Ｂ、およびＣ；Ａ、Ｂ、またはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；ＡおよびＣ；ＡおよびＢ；ＢおよびＣ；Ａ（のみ）；Ｂ（のみ）；およびＣ（のみ）、のそれぞれを包含することが意図される。

【００８５】

態様が、言語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」によって本明細書において説明される場合、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」および／または「から実質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」の用語において説明される別の類似の態様も提供されることは理解されるべきである。

【００８６】

特に明記されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が関連する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。例えば、Ｃｏｎｃｉｓｅ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　ｏｆ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃｉｎｅ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｕｏ，Ｐｅｉ－Ｓｈｏｗ，２ｎｄ　ｅｄ．，２００２，ＣＲＣ　Ｐｒｅｓｓ；Ｔｈｅ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　ｏｆ　Ｃｅｌｌ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，３ｒｄ　ｅｄ．，１９９９，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ；およびｔｈｅ　Ｏｘｆｏｒｄ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　Ｏｆ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｒｅｖｉｓｅｄ，２０００，Ｏｘｆｏｒｄ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓは、本開示において使用される用語の多くの一般的な辞書における技能の１つを提供し得る。

【００８７】

単位、接頭語、および記号は、それらの国際単位系（ＳＩ）に受け入れられた形態において指示される。数値範囲は、その範囲を定義する数値を含む。特に明記しない限り、アミノ酸配列は、カルボキシ方向にアミノにおいて左から右へと記述される。本明細書において提供される見出しは、本開示の様々な態様の限定ではない。したがって、このすぐ後に定義される用語は、本明細書全体を参照することによって、より完全に定義される。

【００８８】

用語「約（ａｂｏｕｔ）」は、およそ（「ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ」、「ｒｏｕｇｈｌｙ」、「ａｒｏｕｎｄ」、または「ｉｎ　ｔｈｅ　ｒｅｇｉｏｎ　ｏｆ」）を意味するために本明細書において使用される。用語「約」が、数値範囲と一緒に使用される場合、記載された数値の上限および下限を拡張することによってその範囲を修飾する。一般的に、用語「約」は、言明された値より、例えば、１０パーセント上または下（より高いまたはより低い）の変動によって、言明された値を上回っておよび下回って数値を修飾することができる。いくつかの実施形態において、当該用語は、示された数値から±１０％、±５％、±４％、±３％、±２％、±１％、±０．９％、±０．８％、±０．７％、±０．６％、±０．５％、±０．４％、±０．３％、±０．２％、±０．１％、±０．０５％、または±０．０１％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±１０％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±５％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±４％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±３％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±２％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±１％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±０．９％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±０．８％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±０．７％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±０．６％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±０．５％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±０．４％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±０．３％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±０．１％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±０．０５％の変動を示している。いくつかの実施形態において、「約」は、示された数値から±０．０１％の変動を示している。

【００８９】

文脈に応じて、用語「ポリヌクレオチド」または「ヌクレオチド」は、単数の核酸ならびに複数の核酸を包含し得る。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、単離された核酸分子またはコンストラクト、例えば、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）またはプラスミドＤＮＡ（ｐＤＮＡ）である。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、従来的なリン酸ジエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、非従来的結合（例えば、アミド結合、例えば、ペプチド核酸（ＰＮＡ）において見出されるものなど）を含む。用語「核酸」は、ポリヌクレオチドに存在する、任意の１つまたはそれ以上の核酸セグメント、例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ断片を意味し得る。「単離された」核酸またはポリヌクレオチドによって、その天然の環境から取り出された核酸分子、ＤＮＡ、またはＲＮＡが意図される。例えば、ベクターに含まれる第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドをコードする組換えポリヌクレオチドは、本開示の目的のために単離されたとみなされる。単離されたポリヌクレオチドのさらなる例としては、異種宿主細胞中に維持されるか、または溶液中の他のポリヌクレオチドから（部分的または実質的に）精製された、組換えポリヌクレオチドが挙げられる。単離されたＲＮＡ分子は、本開示のポリヌクレオチドのインビボまたはインビトロＲＮＡ転写物を含む。本発明による単離されたポリヌクレオチドまたは核酸は、そのような合成によって作製された分子をさらに含む。ポリヌクレオチドまたは核酸は、調節エレメント、例えば、プロモーター、エンハンサー、リボソーム結合部位、または転写停止シグナルをさらに含み得る。

【００９０】

哺乳動物細胞によって分泌されるある特定のタンパク質には、粗面小胞体を越えて成長タンパク質鎖の輸出が開始された後で成熟タンパク質から切断された分泌シグナルペプチドが付随する。当業者は、シグナルペプチドは、概して、ポリペプチドのＮ末端に融合さ

れ、ならびに、完全または「全長」ポリペプチドから切断されて、分泌されたまたは「成熟した」形態のポリペプチドを産生することを承知している。いくつかの実施形態において、天然のシグナルペプチドまたはその配列の機能的誘導体は、それに作動可能に付随するポリペプチドの分泌を指示する能力を維持する。あるいは、異種哺乳動物のシグナルペプチド、例えば、ヒト組織プラスミノーゲンアクチベータ（ＴＰＡ）またはマウスβ－グルクロニダーゼシグナルペプチドもしくはその機能的誘導体を使用することができる。

【００９１】

本明細書において使用される場合、用語「ポリペプチド」は、単数形「ポリペプチド（ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ）」および複数形「ポリペプチド（ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ）」を包含することが意図され、ならびにアミド結合（ペプチド結合としても知られる）によって直鎖状に連結されたモノマー（アミノ酸）で構成された分子を意味する。用語「ポリペプチド」は、２つまたはそれ以上のアミノ酸の任意の鎖（複数可）を意味し、産物の特定の長さを意味しない。したがって、ペプチド、ジペプチド、トリペプチド、オリゴペプチド、「タンパク質」、「アミノ酸鎖」、または、２つまたはそれ以上のアミノ酸の鎖（複数可）を意味するために使用される任意の他の用語は、「ポリペプチド」の定義内に包含され、ならびに、用語「ポリペプチド」は、これらの用語のいずれかの代わりに、または相互互換的に使用することができる。用語「ポリペプチド」は、ポリペプチドの発現後改変、例えば、これらに限定されるわけではないが、グリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、既知の保護基／ブロッキング基による誘導体化、タンパク質分解的切断、または天然には存在しないアミノ酸による改変など、も意味することが意図される。ポリペプチドは、自然の生物学的供給源から得ることができるか、または組換え技術により作製することができ、必ずしも指定された核酸配列から翻訳されるわけではない。それは、化学合成を含む任意の方法において作製することができる。

【００９２】

「単離された」ポリペプチドあるいはその断片、変異体、または誘導体は、その自然環境には存在しないポリペプチドを意味する。特定のレベルの精製は必要ではない。例えば、単離されたポリペプチドは、単に、その天然環境または自然環境から取り出すことができる。宿主細胞において発現される、組換え的に産生されたポリペプチドおよびタンパク質は、それが任意の好適な技術によって分離、分別、または部分的にもしくは実質的に精製された天然のポリペプチドまたは組換えポリペプチドである場合、本開示の目的のために単離されたとみなされる。

【００９３】

ポリペプチドの断片もしくはバリアント、およびそれらの任意の組合せも、本開示に含まれる。用語「断片」または「バリアント」は、本開示のポリペプチド結合ドメインまたは結合分子を意味する場合、基準ポリペプチドの少なくともいくつかの特性（例えば、ＦｃＲｎ結合ドメインもしくはＦｃバリアントに対するＦｃＲｎ結合親和性、ＦＶＩＩＩバリアントに対する凝固活性、またはＶＷＦ断片に対するＦＶＩＩＩ結合活性）を保持する任意のポリペプチドを包含する。ポリペプチドの断片は、本明細書の他の箇所で説明された特定の抗体断片に加えて、タンパク分解性断片、ならびに欠失断片を含むが、天然に存在する全長ポリペプチド（または成熟ポリペプチド）は含まない。本開示のポリペプチド結合ドメインまたは結合分子のバリアントは、上記において説明されるような断片、ならびに、アミノ酸の置換、欠失、または挿入により変更されたアミノ酸配列を有するポリペプチドも含む。バリアントは、天然に存在し得るかまたは天然に存在し得ない。天然には存在しないバリアントは、当技術分野において既知の変異誘発技術を使用して作製することができる。バリアントポリペプチドは、保存的もしくは非保存的なアミノ酸の置換、欠失、または付加を含み得る。

【００９４】

用語「ＶＷＦタンパク質」は、本明細書に使用される場合、ＦＶＩＩＩと相互作用し、ならびに例えば、ＦＶＩＩＩａに対する早発活性化を防ぐこと、時期尚早なタンパク質分解を防ぐこと、クリアランスを防ぐこと、時期尚早なクリアランスを生じ得るリン脂質膜

との会合を防ぐこと、裸のＦＶＩＩＩには結合することができるがＶＷＦ結合ＦＶＩＩＩには結合することができないＦＶＩＩＩクリアランス受容体への結合を防ぐこと、および／または、ＦＶＩＩＩ重鎖および軽鎖の相互作用を安定化させることなどの、通常は全長ＶＷＦによってＦＶＩＩＩに提供される少なくとも１つまたはそれ以上の特性を維持することを意味する。本明細書において言及されるＶＷＦ断片は、全長未満のＶＷＦタンパク質であるＶＷＦポリペプチドであり、ＶＷＦ断片は、ＦＶＩＩＩと相互作用する能力および／またはＦＶＩＩＩに結合する能力を維持する。いくつかの実施形態において、ＶＷＦタンパク質は、ＦＶＩＩＩタンパク質が全長ＶＷＦ（例えば、対象における内因性ＶＷＦ）に対して減少した結合を有するかまたは全長ＶＷＦに結合しないような、ＦＶＩＩＩタンパク質に結合する全長ＶＷＦの断片（変異され得る）である。

【００９５】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられる置換である。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリは、当技術分野において規定されており、例えば、そのようなものとして、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、荷電されていない極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β－分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。したがって、ポリペプチドのアミノ酸が同じ側鎖ファミリに由来する別のアミノ酸で置き換えられる場合、置換は、保存的であると考えられる。いくつかの実施形態において、アミノ酸配列は、側鎖ファミリメンバの順序および／または位置において異なる、構造的に類似する配列で保存的に置換することができる。

【００９６】

当技術分野で既知であるように、２つのポリペプチドの間の「配列同一性」は、１つのポリペプチドのアミノ酸配列と第２のポリペプチドの配列とを比較することによって特定される。同様に、２つのポリヌクレオチドの間の「配列同一性」は、１つのポリヌクレオチドのヌクレオチド配列と第２のポリヌクレオチドの配列とを比較することによって特定される。用語「％同一な」、「％同一性」、または同様の用語は、特に、比較される配列の間での最適なアラインメントにおいて同一であるヌクレオチドまたはアミノ酸（適切な場合）の割合を意味することが意図される。前記割合は、純粋に統計的であり、ならびに２つの配列の間の違いは、比較される配列の長さ全体にわたってランダムで分布し得るが、必ずしもそうではない。通常、対応する配列の局所領域を識別するために、セグメントまたは「比較の窓」について、最適なアラインメントの後に、配列を比較することによって２つの配列の比較が行われる。例えば、比較のための最適なアラインメントは、手動で、またはＳｍｉｔｈ ａｎｄ Ｗａｔｅｒｍａｎ，１９８１，Ａｄｓ Ａｐｐ．Ｍａｔｈ．２，４８２の局所的相同性アルゴリズムの補助によって、Ｎｅｄｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ，１９７０，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８，４４３の局所的相同性アルゴリズムの補助によって、Ｐｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，１９８８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８８，２４４４の類似検索アルゴリズムの補助によって、または前記アルゴリズム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒｉｖｅ，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．におけるＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、ＢＬＡＳＴ Ｐ、ＢＬＡＳＴ Ｎ、およびＴＦＡＳＴＡ）を使用するコンピュータプログラムの補助によって行われ得る。いくつかの実施形態において、２つの配列のパーセント同一性は、全米バイオテクノロジー情報センター（ＮＣＢＩ）のウェブサイト（例えば、ａｔ ｂｌａｓｔ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／Ｂｌａｓｔ．ｃｇｉ？ＰＡＧＥ＿ＴＹＰＥ＝ＢｌａｓｔＳｅａｒｃｈ＆Ｂ

ＬＡＳＴ＿ＳＰＥＣ＝ｂｌａｓｔ２ｓｅｑ＆ＬＩＮＫ　＿ＬＯＣ＝ａｌｉｇｎ２ｓｅｑ）において入手可能なＢＬＡＳＴＮまたはＢＬＡＳＴＰアルゴリズムを使用して特定される。いくつかの実施形態において、ＮＣＢＩウェブサイトのＢＬＡＳＴＮアルゴリズムのために使用されるアルゴリズムパラメータは、（ｉ）予測閾値を１０に設定；（ｉｉ）ワードサイズを２８に設定；（ｉｉｉ）クエリ範囲における最大マッチを０に設定；（ｉｖ）マッチ／ミスマッチスコアを１、－２に設定；（ｖ）ギャップコストを線形に設定；および（ｖｉ）低複雑度領域のフィルターを使用を含む。いくつかの実施形態において、ＮＣＢＩウェブサイトのＢＬＡＳＴＰアルゴリズムのために使用されるアルゴリズムパラメータは、（ｉ）予測閾値を１０に設定；（ｉｉ）ワードサイズを３に設定；（ｉｉｉ）クエリ範囲における最大マッチを０に設定；（ｉｖ）マトリックスをＢＬＯＳＵＭ６２に設定；（ｖ）ギャップコストを存在：１１伸長：１に設定；および（ｖｉ）条件付き構成スコアマトリックス調整（ｃｏｎｄｉｔｉｏｎａｌ　ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎａｌ　ｓｃｏｒｅ　ｍａｔｒｉｘ　ａｄｊｕｓｔｍｅｎｔ）を含む。本明細書において説明される場合、任意の特定のポリペプチドが、別のポリペプチドに対して少なくとも約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、または１００％同一であるか否かは、当技術分野において既知の方法およびコンピュータプログラム／ソフトウェア、例えば、これに限定されるわけではないが、ＢＥＳＴＦＩＴプログラム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｐａｃｋａｇｅ，　Ｖｅｒｓｉｏｎ　８　ｆｏｒ　Ｕｎｉｘ，　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏｍｐｕｔｅｒ　Ｇｒｏｕｐ，　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｐａｒｋ，　５７５　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｄｒｉｖｅ，　Ｍａｄｉｓｏｎ，　ＷＩ　５３７１１）などを使用して特定することができる。ＢＥＳＴＦＩＴは、２つの配列の間における相同性の最良セグメントを見出すために、Ｓｍｉｔｈ　ａｎｄ　Ｗａｔｅｒｍａｎ，　Ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｍａｔｈｅｍａｔｉｃｓ　２：４８２－４８９　（１９８１）の局所的相同性アルゴリズムを使用する。特定の配列が、例えば、本開示による基準配列に対して９５％同一であるか否かを特定するためにＢＥＳＴＦＩＴまたは他の配列アライメントプログラムを使用する場合、当然のことながら、パラメータは、同一性の割合が基準ポリペプチド配列の全長にわたって計算され、ならびに基準配列におけるアミノ酸の総数の最大５％までの同一性のギャップが許容されるように設定される。

【００９７】

本明細書において使用される場合、ＶＷＦ配列またはＦＶＩＩＩタンパク質配列における「に対応するアミノ酸」または「同等なアミノ酸」は、第１のＶＷＦまたはＦＶＩＩＩ配列と第２のＶＷＦまたはＦＶＩＩＩ配列との間の同一性または類似性を最大化するアラインメントによって識別される。第２のＶＷＦまたはＦＶＩＩＩ配列における同等なアミノ酸を識別するために使用される数値は、第１のＶＷＦまたはＦＶＩＩＩ配列における対応するアミノ酸を識別するために使用される数値に基づく。

【００９８】

本明細書において使用される場合、用語「挿入部位」は、半減期を延長する部分または異種部分を挿入することができる位置のすぐ下流であるような、ＦＶＩＩＩポリペプチド、またはその断片、バリアント、もしくは誘導体における位置を意味する。「挿入部位」は、数値として指定され、その数値は、挿入部位が対応する成熟天然ＦＶＩＩＩ（配列番号９）でのアミノ酸の数であり、それは、挿入の位置のすぐ近くのＣ末端である。例えば、語句「配列番号９のアミノ酸１６５６に対応する挿入位置にＥＬＮＮポリペプチドを含む」は、異種部分が、配列番号９のアミノ酸１６５６およびアミノ酸１６５７に対応する２つのアミノ酸の間に位置されることを示している。

【００９９】

語句「アミノ酸のすぐ下流」は、本明細書に使用される場合、アミノ酸の端末カルボキシル基のすぐ隣の位置を意味する。例えば、成熟野生型ＦＶＩＩＩタンパク質（配列番号９）に対応するアミノ酸７４５のすぐ下流の挿入位置は、挿入部位が、成熟野生型ＦＶＩＩＩに対応するアミノ酸７４５とアミノ酸７４６との間にあることを意味する。同様に、

語句「アミノ酸のすぐ上流」は、アミノ酸の端末アミノ基のすぐ隣の位置を意味する。

【０１００】

語句「挿入部位の２つのアミノ酸の間」は、本明細書に使用される場合、ＥＬＮＮポリペプチドまたは任意の他のポリペプチドが２つの隣接するアミノ酸の間に挿入される位置を意味する。したがって、語句「アミノ酸のすぐ下流に挿入される」および「挿入部位の２つのアミノ酸の間に挿入される」は、「挿入部位に挿入される」と同じ意味で使用される。

【０１０１】

用語「挿入された」、「挿入される」、「に挿入された」、または文法的に関連する用語は、ＦＶＩＩＩへのＥＬＮＮポリペプチドの挿入に関して本明細書において使用される場合、天然成熟ヒトＦＶＩＩＩにおける類似位置に対する、キメラタンパク質におけるＥＬＮＮポリペプチドの位置を意味する。本明細書において使用される場合、当該用語は、天然成熟ヒトＦＶＩＩＩに対する組換えＦＶＩＩＩポリペプチドの特性を意味し、キメラタンパク質を作製する任意の方法またはプロセスを、示す、含意する、または推論するものではない。例えば、本明細書において提供されるキメラタンパク質に関して、語句「ＥＬＮＮポリペプチドがＦＶＩＩＩポリペプチドの残基７４５のすぐ下流に挿入される」は、キメラタンパク質が、例えば、天然成熟ヒトＦＶＩＩＩのアミノ酸７４５および７４６に対応するアミノ酸に結合した（天然成熟ヒトＦＶＩＩＩの７４６に対応するアミノ酸の存在を必要とせず）、天然成熟ヒトＦＶＩＩＩにおけるアミノ酸７４５に対応するアミノ酸のすぐ下流にＥＬＮＮポリペプチドを含み、ならびに、キメラタンパク質を構築する作製の順序または方法は含意しないことを意味する。

【０１０２】

本明細書において使用される場合、用語「ＥＬＮＮポリペプチド」および「ＥＬＮＮ」は、同義であり、ならびに、生理的条件下において二次または三次構造を有さないかまたは低い程度しか有さないような、主に低分子親水性アミノ酸で構成される、天然に存在しない実質的に非反復性の配列によって長さの延長されたポリペプチドを意味する。ＥＬＮＮは、キメラポリペプチドを作製するために本開示のＶＷＦタンパク質またはＦＶＩＩＩ配列に連結される場合に、ある特定の望ましい薬物動態的、理化学的、および薬学的性質を付与し得る。そのような望ましい特性としては、これらに限定されるわけではないが、高められた薬物動態パラメータおよび溶解特性が挙げられる。本明細書において使用される場合、用語「ＥＬＮＮポリペプチド」および「ＥＬＮＮ」は、一本鎖抗体または軽鎖もしくは重鎖のＦｃ断片などの抗体または抗体断片を特異的に排除する。ＥＬＮＮポリペプチドは、当技術分野において既知であり、ならびにＸＴＥＮ（登録商標）ポリペプチドとして知られるＥＬＮＮポリペプチドに関連する非限定的な説明およびその実施例は、Ｓｃｈｅｌｌｅｎｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，（２００９）Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２７（１２）：１１８６－９０；Ｂｒａｎｄｌ ｅｔ ａｌ．，（２０２０）Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ ３２７：１８６－１９７；およびＲａｄｏｎ ｅｔ ａｌ．，（２０２１）Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ ３１，２１０１６３３（ｐａｇｅｓ １－３３）において入手可能であり、なお、各文献の内容全体は、参照により本明細書に組み入れられる。

【０１０３】

「融合」または「キメラ」タンパク質は、天然では自然においては連結されていない、第２アミノ酸配列に連結された第１アミノ酸配列を含む。通常は別々のタンパク質に存在するアミノ酸配列を、融合ポリペプチドにおいて一緒にすることができ、あるいは、通常は同じタンパク質に存在するアミノ酸配列を、例えば、本開示の第ＶＩＩＩ因子ドメインとＩｇ Ｆｃドメインとの融合など、融合ポリペプチドにおいて新しい配置において位置することができる。融合タンパク質は、例えば、化学合成によって、または、ペプチド領域が所望の関係においてコードされるようなポリヌクレオチドを作製または翻訳することによって、作製される。キメラタンパク質は、共有結合的非ペプチド結合または非共有結

合によって第１のアミノ酸配列に会合している第２のアミノ酸配列をさらに含むことができる。

【０１０４】

配列に関して、用語「連結された」は、本明細書に使用される場合、第１のアミノ酸配列またはヌクレオチド配列がそれぞれ第２のアミノ酸配列またはヌクレオチド配列に共有結合的または非共有結合的に連結されていることを意味する。第１のアミノ酸配列またはヌクレオチド配列は、第２のアミノ酸またはヌクレオチド配列に直接接合することができるかまたは並置することができ、または択一的に、介在配列によって第１の配列を第２の配列に共有結合的に接合させることができる。文脈に応じて、用語「連結された」は、Ｃ末端もしくはＮ末端での第１のアミノ酸配列と第２のアミノ酸配列の融合だけを意味するのではなく、（それぞれ）第２のアミノ酸配列（または第１のアミノ酸配列）における任意の２つのアミノ酸への第１のアミノ酸配列（または第２のアミノ酸配列）全体の挿入も含む。いくつかの実施形態において、第１のアミノ酸配列は、ペプチド結合またはリンカによって第２のアミノ酸配列に連結させることができる。第１のヌクレオチド配列は、リン酸ジエステル結合またはリンカによって第２のヌクレオチド配列に連結させることができる。リンカは、ペプチドまたはポリペプチド（ポリペプチド鎖の場合）、またはヌクレオチドまたはヌクレオチド鎖（ヌクレオチド鎖の場合）、または任意の化学部分（ポリペプチドおよびポリヌクレオチド鎖の両方の場合）であり得る。用語「連結された」は、ハイフン（－）によっても示され得る。

【０１０５】

２つのポリペプチドに関して、用語「に会合している」は、第１のポリペプチドと第２のポリペプチドとの間に形成された１つまたはそれ以上の共有結合または非共有結合を意味する。いくつかの実施形態において、用語「に会合している」は、共有結合的非ペプチド結合または非共有結合を意味する。この関連は、コロン、すなわち、（：）によって示すことができる。いくつかの実施形態において、それは、ペプチド結合を除いた共有結合を意味する。例えば、アミノ酸システインは、第２のシステイン残基上のチオール基とジスルフィド結合もしくはブリッジを形成することができるチオール基を含む。ほとんどの天然に存在するＩｇＧ分子において、ＣＨ１およびＣＬ領域は、ジスルフィド結合によって会合し、ならびに２つの重鎖は、Ｋａｂａｔ付番系を使用した２３９および２４２（位置２２６または２２９、ＥＵ付番系）に対応する位置において２つのジスルフィド結合によって会合している。共有結合の例としては、これらに限定されるわけではないが、ペプチド結合、金属結合、水素結合、ジスルフィド結合、σ結合、π結合、δ結合、グリコシド結合、アグノスティック結合（ａｎ　ａｇｎｏｓｔｉｃ　ｂｏｎｄ）、屈曲結合（ｂｅｎｔ　ｂｏｎｄ）、双極性結合、π背面結合、二重結合、三重結合、四重結合、五重結合、六重結合、共役、超共役、芳香族性、ハプト数、または反結合が挙げられる。非共有結合の非限定的な例としては、イオン結合（例えば、カチオン－π結合または塩結合）、金属結合、水素結合（例えば、二水素結合、二水素複合体、低障壁水素結合、または対称水素結合）、ファンデルワールス力、ロンドン分散力、機械的結合、ハロゲン結合、金親和性、インターカレーション、スタッキング（ｓｔａｃｋｉｎｇ）、エントロピ力、または化学的極性が挙げられる。いくつかの実施形態において、第１のアミノ酸鎖と第２のアミノ酸鎖との間の１つまたはそれ以上の共有結合は、２つのジスルフィド結合である。いくつかの実施形態において、第１のアミノ酸鎖と第２のアミノ酸鎖との間の１つまたはそれ以上の共有結合は、第１のアミノ酸鎖上の第１のＦｃ部分と第２のアミノ酸鎖上の第２のＦｃ部分との間の２つのジスルフィド結合であり、２つのジスルフィド結合は、２つのＦｃ部分のヒンジ領域に生じる。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、凝血カスケードの際に活性化される酵素によって切断される酵素的切断部位を有し、そのため、そのような部位の切断は、血栓形成部位に生じる。そのような部位の例としては、例えば、トロンビン、ＸＩａ因子、またはＸａ因子によって認識されるものが挙げられる。配列番号９配列番号１５の他の酵素

的切断部位は、当技術分野において既知であり、ならびに、本明細書の他の場所において説明される。２つ以上のプロセシング部位または切断部位を含むコンストラクトにおいて、そのような部位は、同じまたは異なり得ることは理解されるであろう。本明細書において使用される場合、用語「半減期」は、インビボでの特定のポリペプチドの生物学的半減期を意味する。半減期は、対象に投与された量が動物の血液循環および／または他の組織から排除されて半分になるのに必要な時間によって表すことができる。いくつかの実施形態において、所定のポリペプチドのクリアランス曲線が、時間の関数として構築される場合、曲線は、通常、急速なαフェーズと、より長いβフェーズとによる二相性である。αフェーズは、典型的には、投与されたＦｃポリペプチドの、血管内空間と血管外空間の間での平衡を表し、ならびに、一部では、ポリペプチドのサイズによって決定される。βフェーズは、典型的には、血管内空間におけるポリペプチドの異化を表す。いくつかの実施形態において、ＦＶＩＩＩおよびＦＶＩＩＩを含むキメラタンパク質は、単相性であり、したがって、αフェーズを有さず、単一のβフェーズのみを有する。したがって、いくつかの実施形態において、半減期なる用語は、本明細書において使用される場合、βフェーズにおけるポリペプチドの半減期を意味する。ヒトにおけるヒト抗体の典型的なβフェーズ半減期は、２１日間である。いくつかの実施形態において、半減期は、終末フェーズの半減期として表現される。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、対象は、血友病Ａを患う。いくつかの実施形態において、血友病Ａは、重症血友病Ａである。

【０１０８】

「投与する（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒ）」または「投与すること（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）」は、本明細書に使用される場合、対象に、本明細書において説明した組成物、例えば、キメラタンパク質を送達することを意味する。組成物、例えば、キメラタンパク質は、当技術分野において既知の方法を使用して対象に投与することができる。特に、組成物は、静脈内、皮下、筋肉内、皮内において、または任意の粘膜表面を介して、例えば、経口、舌下、口腔内、経鼻、直腸内、経膣において、または肺経路を介して、投与することができる。いくつかの実施形態において、投与は、静脈内において行われる。いくつかの実施形態において、投与は、皮下において行われる。いくつかの実施形態において、投与は、自己投与である。いくつかの実施形態において、親が子供にキメラタンパク質を投与する。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、医療関係者、例えば、医師、医療従事者、または看護師などによって対象に投与される。

【０１０９】

本明細書において使用される場合、用語「用量（ｄｏｓｅ）」は、対象への組成物の単回投与を意味する。単回用量（ｓｉｎｇｌｅ　ｄｏｓｅ）は、一度に、例えば、ボーラスとして、または、例えば、静脈内輸注などによってある期間にわたって、全てを投与することができる。用語「複数回用量（ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ｄｏｓｅｓ）」は、２つ以上の用量、例えば、２回以上の投与を意味する。

【０１１０】

２つ以上の組成物の共投与を意味する場合、組成物Ａの用量は、組成物Ｂの用量と同時に投与することができる。あるいは、組成物Ａの用量は、組成物Ｂの用量の前もしくは後に投与することができる。いくつかの実施形態において、組成物Ａおよび組成物Ｂは、単一製剤へと組み合わされる。

【０１１１】

本明細書において使用される場合、用語「インターバル」または「投与間隔」は、組成物Ａの最初の用量と同じ組成物の後続の用量が対象に投与される、その間に経過する時間量を意味する。投与間隔は、第１の用量と第２の用量との間に経過する時間を意味することができ、または、投与間隔は、複数回用量の間に経過する時間量を意味することができる。

【０１１２】

用語「投与頻度（ｄｏｓｉｎｇ　ｆｒｅｑｕｅｎｃｙ）」は、本明細書に使用される場合、特定の投与間隔あたりの投与される用量の回数を意味する。例えば、投与頻度は、週１回、２週間毎に１回などのように記すことができる。したがって、７日間の投与間隔は、７日間に１回、もしくは毎週１回、もしくは週１回の投与間隔、のようにも記すことができる。

【０１１３】

本明細書において使用される場合、用語「予防的治療」は、血友病Ａの治療のための療法の投与を意味し、ここで、そのような治療は、血友病Ａの１つまたはそれ以上の症状、例えば、出血症状、例えば、１つもしくはそれ以上の突発性出血症状、および／または関節損傷などを防ぐかまたはその重症度を減じることが意図される。Ｊｉｍｅｎｅｚ－Ｙｕｓｔｅ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｂｌｏｏｄ　Ｔｒａｎｓｆｕｓ．　１２（３）：３１４－１９（２０１４）を参照されたい。そのような症状、例えば、出血症状および関節病の進行を防ぐかまたはその重症度を減じるために、血友病Ａ患者は、予防的治療レジメンの一部として、凝固因子の定期的な輸注を受け得る。そのような予防的治療の基礎は、１％以上のレベルにおいて凝固因子、例えば、ＦＶＩＩＩを有する血友病患者は、まれに、突発性出血症状を経験し、ならびに、血友病関連の併発症は、重症血友病患者と比較してより少ないという観察である。例えば、Ｃｏｐｐｏｌａ　Ａ．　ｅｔ　ａｌ，　Ｓｅｍｉｎ．Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈｅｍｏｓｔ．３８（１）：７９－９４　（２０１２）を参照されたい。これらの血友病患者を治療する医療関係者は、定期的な輸注による約１％での因子レベルの維持は、血友病症状、例えば、出血症状および関節損傷など、のリスクを潜在的に減少させることができると推測した。同文献を参照されたい。後続の研究は、凝固因子による予防的治療を受けている小児科血友病患者におけるこれらの恩恵を確認し、それは、予防的治療を、重症血友病患者にとっての目標にした。同文献を参照されたい。

【０１１４】

「予防的」治療は、血友病Ａの１つまたはそれ以上の症状、例えば、出血症状、の発症または重症度を制御、管理、予防、または低減するための、本明細書において説明される組成物、例えば、タンパク質（例えば、キメラタンパク質など）の、対象への先制的投与も意味し得る。いくつかの実施形態において、凝固因子、例えば、ＦＶＩＩＩによる予防的治療は、重症血友病Ａを患う対象を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、予防的治療は、血友病Ａの１つまたはそれ以上の症状の発症を減じるために、本明細書において開示される組成物をそれを必要とする対象に投与することを意味する。予防的治療は、複数回用量の投与を含むことができる。予防的治療において使用される複数回用量は、典型的には、特定の投与間隔において投与される。いくつかの実施形態において、年間出血率（ａｎｎｕａｌｉｚｅｄ　ｂｌｅｅｄｉｎｇ　ｒａｔｅ）を、１０未満、９未満、８未満、７未満、６未満、５未満、４未満、３未満、２未満、または１未満に減じることができる。

【０１１５】

用語「出血時補充療法（ｏｎ－ｄｅｍａｎｄ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」または「発症時治療（ｅｐｉｓｏｄｉｃ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」は、血友病Ａの症状、例えば、出血症状に応じた、または出血を引き起こし得る活性化の前の、キメラ分子の「必要に応じた」投与を意味する。いくつかの態様において、出血時補充療法は、出血が始まった時、例えば、損傷の後、または出血が予想される時、例えば、外科手術前に対象に与えることができる。いくつかの態様において、出血時補充療法は、出血のリスクを増加させるアクティビティ、例えば、コンタクトスポーツなど、の前に与えることができる。いくつかの実施形態において、出血時補充療法は、単回用量として与えられる。いくつかの実施形態において、出血時補充療法は、初回用量として与えられ、その後に１回またはそれ以上の追加の用量が与えられる。キメラタンパク質がオンデマンドにおいて投与される場合、１回またはそれ以上の追加の用量を、初回用量から少なくとも約１２時間、少なくとも約２４時間、少なくとも約３６時間、少なくとも約４８時間、少なくとも約６０時間、少なくとも約７２時間、少なくとも約８４時間、少なくとも約９６時間、少なくとも約１０８時間、

または少なくとも約１２０時間後に投与することができる。しかしながら、出血時補充療法に付随する投与間隔は、予防的治療のために使用される投与間隔とは同じではないことに留意するべきである。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、一般的な止血薬を必要とする対象は、手術を受けているかまたは受けようとしている。本開示のキメラタンパク質は、手術の前または後に投与することができる。本開示のキメラタンパク質は、急性出血症状を制御するために、手術中または手術の後にも投与することができる。キメラタンパク質が手術前に投与される場合、当該投与は、手術の少なくとも約１時間、少なくとも約２時間、少なくとも約４時間、少なくとも約８時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約２４時間、少なくとも約３６時間、少なくとも約４８時間、または少なくとも約７２時間前であり得る。キメラタンパク質が手術後に投与される場合、当該投与は、手術の少なくとも約１時間、少なくとも約２時間、少なくとも約４時間、少なくとも約８時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約２４時間、少なくとも約３６時間、少なくとも約４８時間、または少なくとも約７２時間後であり得る。手術としては、これらに限定されるわけではないが、肝移植、肝臓切除、歯科処置、または幹細胞移植を挙げることができる。

【０１１７】

「治療する」、「治療」、「治療すること」は、本明細書に使用される場合、例えば、疾患または状態の重症度の低減；疾患経過の持続期間の減少；疾患または状態に関連する１つまたは複数の症状の改善；必ずしも疾患もしくは状態を治癒するわけではない、疾患もしくは状態を有する対象への有益効果の提供；または疾患もしくは状態に関連する１つまたは複数の症状の予防を意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、本開示のキメラタンパク質を投与することによって対象におけるＦＶＩＩＩトラフレベルを少なくとも約１ＩＵ／ｄＬ、２ＩＵ／ｄＬ、３ＩＵ／ｄＬ、４ＩＵ／ｄＬ、５ＩＵ／ｄＬ、６ＩＵ／ｄＬ、７ＩＵ／ｄＬ、８ＩＵ／ｄＬ、９ＩＵ／ｄＬ、１０ＩＵ／ｄＬ、１１ＩＵ／ｄＬ、１２ＩＵ／ｄＬ、１３ＩＵ／ｄＬ、１４ＩＵ／ｄＬ、１５ＩＵ／ｄＬ、１６ＩＵ／ｄＬ、１７ＩＵ／ｄＬ、１８ＩＵ／ｄＬ、１９ＩＵ／ｄＬ、または２０ＩＵ／ｄＬに維持することを含む。本明細書において使用される場合、血友病Ａ患者の「トラフレベル」は、次の用量が投与される前に因子療法、例えば、ＦＶＩＩＩ療法によって達した最も低い濃度の測定値である。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩトラフレベルを少なくとも約１ＩＵ／ｄＬに維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩトラフレベルを少なくとも約３ＩＵ／ｄＬに維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩトラフレベルを少なくとも約５ＩＵ／ｄＬに維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩトラフレベルを約１から約２０ＩＵ／ｄＬ、約２から約２０ＩＵ／ｄＬ、約３から約２０ＩＵ／ｄＬ、約４から約２０ＩＵ／ｄＬ、約５から約２０ＩＵ／ｄＬ、約６から約２０ＩＵ／ｄＬ、約７から約２０ＩＵ／ｄＬ、約８から約２０ＩＵ／ｄＬ、約９から約２０ＩＵ／ｄＬ、または約１０から約２０ＩＵ／ｄＬに維持することを意味する。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、疾患または状態の治療または治療することは、対象におけるＦＶＩＩＩ活性を投与間隔の間において、非血友病対象におけるＦＶＩＩＩ活性の少なくとも約１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、または２０％に匹敵するレベルに維持することを含む。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩ活性レベルを少なくとも約１％に維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩ活性レベルを少なくとも約２％に維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩ活性レベルを少なくとも約

３％に維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩ活性レベルを少なくとも約４％に維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩ活性レベルを少なくとも約５％に維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩ活性レベルを少なくとも約６％に維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩ活性レベルを少なくとも約７％に維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩ活性レベルを少なくとも約８％に維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩ活性レベルを少なくとも約９％に維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療することまたは治療は、投与間隔の間にＦＶＩＩＩ活性レベルを少なくとも約１０％に維持することを意味する。いくつかの実施形態において、治療のために必要な最小トラフレベルは、１つまたはそれ以上の既知の方法（例えば、当技術分野において周知である、活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）アッセイまたは発色アッセイ）によって測定することができ、ならびに、それぞれの人に対して調節する（増加または減少させる）ことができる。トラフレベルを測定するためのアッセイの非限定的な例は、米国特許出願公開第２０１９０３７５８２２号において開示されており、なお、当該特許は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【０１１９】

ＩＩ．キメラタンパク質

ある態様において、本開示は、キメラタンパク質または、第ＶＩＩＩ因子（「ＦＶＩＩＩ」）タンパク質もしくはその一部と第１の免疫グロブリン（「Ｉｇ」）定常領域もしくはその一部とを含む第１のポリペプチド鎖ならびにフォンヴィレブランド因子（「ＶＷＦ」）タンパク質と第２のＩｇ定常領域もしくはその一部とを含む第２のポリペプチド鎖を含むタンパク質を含む医薬組成物を対象とする。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、（ｉ）ＦＶＩＩＩポリペプチド、ＦＶＩＩＩポリペプチドのＢドメイン内に挿入されたＥＬＮＮポリペプチド、および第１のＦｃ領域を含むＦＶＩＩＩタンパク質；ならびに（ｉｉ）ＶＷＦ断片、第２のＥＬＮＮポリペプチド配列、ａ２リンカ、および第２のＦｃ領域を含むＶＷＦタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において開示されるキメラタンパク質は、ＦＶＩＩＩ－ＥＬＮＮ－Ｆｃ／Ｄ’Ｄ３－ＥＬＮＮ－Ｆｃヘテロ二量体である。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、エフアネソクトコグアルファである。「ＢＩＶＶ００１」、「ｅｆａｎｅｓｏｃｔｏｃｏｇｕｍ　ａｌｆａ」、「ｒＦＶＩＩＩＦｃ－ＶＷＦ－ＥＬＮＮ」および「ｒＦＶＩＩＩＦｃ－ＶＷＦ－ＸＴＥＮ」としても知られるエフアネソクトコグアルファは、Ｃｈｈａｂｒａ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｌｏｏｄ　１３５（１７）：１４８４－１４９６　（２０２０）に記載されており、なお、当該文献の内容全体は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。例示的ＦＶＩＩＩ－ＥＬＮＮ－Ｆｃ／Ｄ’Ｄ３－ＥＬＮＮ－Ｆｃヘテロ二量体としての、エフアネソクトコグアルファの概略図が、図１に示されている。

【０１２１】

エフアネソクトコグアルファは、共有結合および非共有結合的相互作用によって会合している２つのポリペプチド鎖のそれぞれの上の複数の部分を含む大きなタンパク質（３００ｋＤａ以上）である。当該タンパク質は、ある特定の条件下において凝集する傾向を有し、それは、賦形剤、例えば、Ｌ－アルギニンなどが選択されて、凝集を減少させるのに十分な量において存在するのでない限り、製剤の安定性を低下させる可能性がある。例えば、凝集は、高いレベル（例えば、約２５０ｍＭ）のＬ－アルギニンを追加することによって減じることができる。

【０１２２】

エフアネソクトコグアルファに関する付加情報は、International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) WHO Drug Information, 2019, Vol. 33, No. 4, p。828－30において見出すことができる。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を含む第１のポリペプチド、および（ｉｉ）配列番号２のアミノ酸配列を含む第２のポリペプチドを含むＦＶＩＩＩ－ＥＬＮＮ－Ｆｃ／Ｄ’Ｄ３－ＥＬＮＮ－Ｆｃヘテロ二量体である。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、（ｉ）第１のポリペプチド、および（ｉｉ）１つまたはそれ以上のジスルフィド結合（例えば、２つのジスルフィド結合）を介して共有結合的に連結された第２のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号４の核酸配列によってコードされるＦＶＩＩＩタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号６の核酸配列によってコードされるＶＷＦタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、エフアネソクトコグアルファは、少なくとも１６００ＩＵ／ｍｇの活性を有する。いくつかの実施形態において、エフアネソクトコグアルファは、少なくとも１７００ＩＵ／ｍｇの活性を有する。いくつかの実施形態において、エフアネソクトコグアルファは、少なくとも１８００ＩＵ／ｍｇの活性を有する。いくつかの実施形態において、エフアネソクトコグアルファは、少なくとも１９００ＩＵ／ｍｇの活性を有する。いくつかの実施形態において、エフアネソクトコグアルファは、１６００ＩＵ／ｍｇから２０００ＩＵ／ｍｇの活性を有する。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＦＶＩＩＩタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、以下の位置：配列番号１の残基１５３～１７９、２４８～３２９、５２８～５５４、６３０～７１１、１２２０～１２４６、１２８７～１２９１、１４０９～１５５７、１５６２～１７１４、１７６１～１８２１、および／または１８６７～１９２５の１つまたはそれ以上において、１つまたはそれ以上のジスルフィドブリッジを含むＦＶＩＩＩタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、以下の位置：配列番号１の残基１５３～１７９、２４８～３２９、５２８～５５４、６３０～７１１、１２２０～１２４６、１２８７～１２９１、１４０９～１５５７、１５６２～１７１４、１７６１～１８２１、および１８６７～１９２５のそれぞれにおいて１つまたはそれ以上のジスルフィドブリッジを含むＦＶＩＩＩタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号１の残基３１０、６９２、および／または１３８８における１つまたはそれ以上のＣｙｓ－ＳＨ残基を含むＦＶＩＩＩタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号１の残基３１０、６９２、および／または１３８８のそれぞれにおけるＣｙｓ－ＳＨ残基を含むＦＶＩＩＩタンパク質を含む。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号１の残基Ｎ４１、Ｎ２３９、Ｎ１１９８、Ｎ１５０６、および／またはＮ１７９７における１つまたはそれ以上のＮグリコシル化部位を含むＦＶＩＩＩタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号１の残基７４６～１０３６における１つまたはそれ以上のＯグリコシル化部位を含むＦＶＩＩＩタンパク質および／または、リンカペプチドにおけるＳｅｒおよびＴｈｒ残基を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号１の残基３４６、７１８、７１９、７２３、７２９、１０５２、および／または１０６８における１つまたはそれ以上のＴｙｒ－硫酸化部位を含むＦＶＩＩＩタンパク質を含む。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号２のアミノ酸配列を含むＶＷＦタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、以下の位置：配列番号２の残基４～４５、１３～４１、２５～３６、２９～６４、４７～５８、６

６～８８、８３～１００、８６～９５、１０４～２３３、１２６～２６８、１３５～２３０、１５１～１５８、２８３～３２６、２９７～３２１、３０８～３４８、３２８～３３４、３３８～３６３、３６７～４１０、３８６～４０６、３９０～４０２、３９４～４３３、４１４～４２７、４３６～４６４、４５９～４７４、４６２～４７１、６９８～７５８、および／または８０４～８６２の１つまたはそれ以上において１つまたはそれ以上のジスルフィドブリッジを含むＶＷＦタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、以下の位置：配列番号２の残基４～４５、１３～４１、２５～３６、２９～６４、４７～５８、６６～８８、８３～１００、８６～９５、１０４～２３３、１２６～２６８、１３５～２３０、１５１～１５８、２８３～３２６、２９７～３２１、３０８～３４８、３２８～３３４、３３８～３６３、３６７～４１０、３８６～４０６、３９０～４０２、３９４～４３３、４１４～４２７、４３６～４６４、４５９～４７４、４６２～４７１、６９８～７５８、および／または８０４～８６２のそれぞれにおいて１つまたはそれ以上のジスルフィドブリッジを含むＶＷＦタンパク質を含む。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号２の残基Ｎ９４、Ｎ３８４、Ｎ７３４における１つまたはそれ以上のＮグリコシル化部位を含むＶＷＦタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号２の残基４７８～６２５における１つまたはそれ以上のＯグリコシル化部位を含むＶＷＦタンパク質および／またはリンカペプチドにおけるＳｅｒおよびＴｈｒ残基を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号２の残基６３２、６３３、６３７、および／または６４３における１つまたはそれ以上のＴｙｒ－硫酸化部位を含むＶＷＦタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、ＶＷＦタンパク質は、ＶＷＦのＤ１、Ｄ２、Ｄ’、および／またはＤ３ドメインを含むＶＷＦ断片を含む。一実施形態において、ＶＷＦ断片は、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＶＷＦのＤ１Ｄ２領域を含む。いくつかの実施形態において、ＶＷＦタンパク質は、ＶＷＦシグナルペプチド配列をさらに含む。一実施形態において、ＶＷＦシグナルペプチドは、配列番号１９のアミノ酸配列を含む。特定の一実施形態において、ＶＷＦタンパク質は、配列番号１９のアミノ酸配列を含むＶＷＦシグナルペプチド、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＶＷＦのＤ１Ｄ２領域、配列番号２１のアミノ酸配列を含むＶＷＦのＤ’ドメイン、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＶＷＦのＤ３ドメイン、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＥＬＮＮポリペプチド配列（ＡＥ１４４＿５Ａ）、配列番号１５のアミノ酸配列を含むａ２リンカ、および／または配列番号２３のアミノ酸配列を含むＦｃ領域を含む。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、（ｉ）ＦＶＩＩＩポリペプチド、第１のＥＬＮＮポリペプチド配列、および第１のＦｃ領域を含むＦＶＩＩＩタンパク質；ならびに（ｉｉ）ＶＷＦのＤ’ドメインおよびＶＷＦのＤ３ドメイン、第２のＥＬＮＮポリペプチド配列、ＦＶＩＩＩのａ２リンカ、ならびに第２のＦｃ領域を含むＶＷＦ断片を含み、ＦＶＩＩＩタンパク質は、成熟ＦＶＩＩＩに対応するアミノ酸７４６～１６４８の欠失を有し；第１のＥＬＮＮポリペプチド配列は、成熟ＦＶＩＩＩに対応するアミノ酸７４５のすぐ下流のＦＶＩＩＩポリペプチド内に挿入され；第１のＥＬＮＮポリペプチド配列は、ＡＥ２８８（配列番号９）のアミノ酸配列に対して少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または約１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；第１のＦｃ領域は、ＦＶＩＩＩポリペプチドのＣ末端に融合され；第２のＥＬＮＮポリペプチド配列は、ＶＷＦ断片のＣ末端に融合され；第２のＥＬＮＮポリペプチド配列は、ＡＥ１４４＿５Ａ（配列番号１４）のアミノ酸配列に対して少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または約１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；ａ２リンカは、Ｅ

ＬＮＮポリペプチドのＣ末端に融合され；ａ２リンカは、配列番号９のアミノ酸配列に対して少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または約１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；第２のＦｃ領域は、ａ２リンカのＣ末端に融合され；ならびに第１のＦｃ領域は、ジスルフィド結合（例えば、２つのジスルフィド結合）によって第２のＦｃ領域に共有結合的に連結されている。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、２つのポリペプチド配列を含み、第１のポリペプチド配列は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％、９０％、９５％、または１００％同一のアミノ酸配列を含み；ならびに第２のポリペプチド配列は、ＶＷＦのＤ’ドメインとＶＷＦのＤ３ドメインとＦｃ領域とを含むＶＷＦ断片を含む。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、２つのポリペプチド配列を含み、第１のポリペプチド配列は、ＦＶＩＩＩポリペプチドとＦｃ領域とを含み；ならびに第２のポリペプチド配列は、配列番号２に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％、９０％、９５％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、２つのポリペプチド配列を含み、第１のポリペプチド配列は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％、９０％、９５％、または１００％同一のアミノ酸配列を含み；ならびに第２のポリペプチド配列は、配列番号２に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％、９０％、９５％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、２つのポリペプチド配列を含み、第１のポリペプチド配列は、配列番号７に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第２のポリペプチド配列は、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、２つのポリペプチド配列を含み、第１のポリペプチド配列は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第２のポリペプチドは、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含み、第１のポリペプチド配列および第２のポリペプチド配列は、ジスルフィド結合によってお互いに連結されている。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、２つのポリペプチド配列を含み、第１のポリペプチド配列は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第２のポリペプチド配列は、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含み、第１のポリペプチド配列および第２のポリペプチド配列は、２つのジスルフィド結合によってお互いに連結されている。いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、２つのポリペプチド配列を含み、第１のポリペプチド配列は、配列番号１に記載されるアミノ酸配列を含み、ならびに第２のポリペプチドは、配列番号２に記載されるアミノ酸配列を含み、第１のポリペプチド配列は、第１のＦｃ部分を含み、第２のポリペプチド配列は、第２のＦｃ部分を含み、第１のＦｃ部分および第２のＦｃ部分は、ヒンジ領域において２つのジスルフィド結合によってお互いに連結されている。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、配列番号７、配列番号３、または配列番号１に対して少なくとも約８０％、９０％、９５％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＦＶＩＩＩタンパク質と、配列番号２または配列番号５に対して少なくとも約８０％、９０％、９５％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＶＷＦタンパク質とを含む。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、（ｉ）配列番号１７のアミノ酸配列を含む第１のＦＶＩＩＩポリペプチド断片；配列番号９（ＡＥ２８８）のアミノ酸配列を含む第１のＥＬＮＮポリペプチド配列；配列番号１８のアミノ酸配列を含む第２のＦＶＩＩＩポリペプチド断片；および配列番号２３のアミノ酸配列を含む第１のＦｃ領域を含むＦＶＩＩＩタンパク質；ならびに（ｉｉ）配列番号２１のアミノ酸配列を含む

ＶＷＦのＤ’ドメイン；配列番号２２のアミノ酸配列を含むＶＷＦのＤ３ドメイン；配列番号１４（ＡＥ１４４＿５Ａ）のアミノ酸配列を含む第２のＥＬＮＮポリペプチド配列；配列番号１５のアミノ酸配列を含むａ２リンカ；および配列番号２３のアミノ酸配列を含む第２のＦｃ領域を含むＶＷＦタンパク質を含み、第１のＦｃ領域は、ジスルフィド結合（例えば、２つのジスルフィド結合）によって第２のＦｃ領域に共有結合的に連結されている。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、ＦＶＩＩＩポリペプチドを含むＦＶＩＩＩタンパク質、第１のＥＬＮＮポリペプチド配列、第１のＦｃ領域、ならびにＶＷＦのＤ’ドメイン、ＶＷＦのＤ３ドメイン、第２のＥＬＮＮポリペプチド配列、ＦＶＩＩＩのａ２リンカ、および第２のＦｃ領域を含むＶＷＦタンパク質を含み、ＦＶＩＩＩポリペプチドは、配列番号１７のアミノ酸配列を含み、第１のＥＬＮＮポリペプチド配列は、ＡＥ２８８（配列番号９）のアミノ酸配列を含み、そして配列番号１７のＣ末端に融合され、ＦＶＩＩＩポリペプチドは、配列番号１８のアミノ酸配列をさらに含み、第１のＦｃ領域は、配列番号２３のアミノ酸配列を含み、そして配列番号１８のＣ末端に融合され；ＶＷＦのＤ’ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列を含み；ＶＷＦのＤ３ドメインは、配列番号２１４のアミノ酸配列を含み、第２のＥＬＮＮポリペプチド配列は、ＡＥ１４４＿５Ａ（配列番号１４）のアミノ酸を含み、そしてＶＷＦのＤ３ドメインのＣ末端に融合され；ａ２リンカは、配列番号１５のアミノ酸配列を含み、そして第２のＥＬＮＮポリペプチドのＣ末端に融合され；第２のＦｃ領域は、配列番号２３のアミノ酸配列を含み、そしてａ２リンカのＣ末端に融合され；第１のＦｃ領域は、ジスルフィド結合によって第２のＦｃ領域に共有結合的に連結されている。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、本開示のキメラタンパク質は、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＦＶＩＩＩシグナルペプチドを含むＦＶＩＩＩタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号１９のアミノ酸配列を含むＶＷＦシグナルペプチドを含むＶＷＦタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＶＷＦのＤ１Ｄ２ドメインを含むＶＷＦタンパク質を含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号３のアミノ酸配列を含む第１のポリペプチド、ならびに配列番号５のアミノ酸配列を含む第２のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号７のアミノ酸配列を含む第１のポリペプチド、ならびに配列番号２のアミノ酸配列を含む第２のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号１のアミノ酸配列を含む第１のポリペプチド、ならびに配列番号２のアミノ酸配列を含む第２のポリペプチドを含む。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、第１のポリペプチドと第２のポリペプチドとの間に１つまたはそれ以上のジスルフィドブリッジを含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、第１のポリペプチドと第２のポリペプチドとの間に２つのジスルフィドブリッジを含む。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、配列番号１のアミノ酸配列を含む第１のポリペプチドと配列番号２のアミノ酸配列を含む第２のポリペプチドとを含み、キメラタンパク質は、配列番号１の残基１７２６と配列番号２の残基６６３との間におけるジスルフィドブリッジならびに配列番号１の残基１７２９と配列番号２の残基６６６との間におけるジスルフィドブリッジを含む。

【０１３５】

ＩＶ．医薬組成物

ある態様において、本開示は、タンパク質の安定性を向上させるために製剤化されるキメラタンパク質の医薬組成物を対象とする。いくつかの実施形態において、開示される医

薬組成物は、目視検査、タンパク質濃度、ｐＨ安定性、高分子量種（ＨＭＷＳ）の形成、および／または濁度における変化による分析に基づいた、安定性の増加を実証する。安定性のこれらの特性の分析は、従来技術、例えば、サイズ排除クロマトグラフィ（ＳＥＣ）、逆相高速液体クロマトグラフィ（ＲＰ－ＨＰＬＣ）、ならびに多くの他のものを使用して行うことができる。

【０１３６】

本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．８から約１．２ｍｇ／ｍＬのキメラタンパク質濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．８ｍｇ／ｍＬのキメラタンパク質濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．９ｍｇ／ｍＬのキメラタンパク質濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．０ｍｇ／ｍＬのキメラタンパク質濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．１ｍｇ／ｍＬのキメラタンパク質濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．２ｍｇ／ｍＬのキメラタンパク質濃度を有する。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７５ＩＵ／ｍＬから約２０００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７５ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約８００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約８５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約９００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約９５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１０００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２５０ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３００ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５００ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約５００ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約８５ＩＵ／ｍｌ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１００ＩＵ／ｍｌ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２００ＩＵ／ｍｌ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約２００ＩＵ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１１００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク

質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１１５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１２００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１２５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１３００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１３５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１４００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１４５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１５００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１５５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１６００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１６５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１７００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１７５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１８００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１８５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１９００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１９５０ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２０００ＩＵ／ｍＬのキメラタンパク質を含む。

【０１３９】

本開示のキメラタンパク質を含む医薬組成物は、好適な薬学的に許容される担体も含有する。例えば、それらは、キメラタンパク質の高められた安定性を提供するか、または作用の部位への送達のために設計された調製物中への活性化化合物の処理を促進するような、賦形剤および／または助剤を含有することができる。

【０１４０】

ある態様において、開示される賦形剤と共に、指定された量のキメラタンパク質を含む医薬組成物が、本明細書において開示される。本明細書において開示される医薬組成物は、様々な濃度の開示されるこれらの賦形剤を含み、ならびにこの濃度は、様々な方式において表すことができる。例えば、所定の賦形剤の濃度は、モル濃度として（例えば、ＭまたはｍＭ）、重量／体積パーセントとして（例えば、希釈剤１００ｍｌあたりのグラム）、またはミリリットルあたりのミリグラムとして、表すことができる。本明細書において提供される医薬組成物は、指定された量の様々な賦形剤を、近似値、例えば、表された濃度から１桁までの有効数字までの範囲の精度のレベル（例えば、約０．１％（ｗ／ｖ））、またはより正確に、例えば、２、３、４、５、または６桁の有効数字（例えば、３桁までの有効数字の精度による約３．８８ｍｇ／ｍｌ）において含有することができる。必要な精度のレベルは、例えば、所定の監督官庁の要件または製造プロセスなどに応じて変わり得る。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、１％（ｗ／ｖ）から４％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、２％（ｗ／ｖ）から５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、４％（ｗ／ｖ）から８％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．５％（ｗ／ｖ）から約２．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５％（ｗ／ｖ）から約７．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．０％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．１％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．２％（ｗ／ｖ）のスクロース

を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．３％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．４％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．６％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．７％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．８％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．９％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．０％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．１％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．２％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．３％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．４％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．６％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．７％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．８％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．９％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．０％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．１％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．２％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．３％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．４％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．６％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．７％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．８％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．９％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．０％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．１％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．２％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．３％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．４％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．６％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．７％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．８％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．９％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．１％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．２％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．３％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．４％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．６％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．７％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．８％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．９％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．１％（ｗ／ｖ）の

スクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．２％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．３％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．４％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．６％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．７％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．８％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．９％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．１％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．２％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．３％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．４％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．６％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．７％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．８％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．９％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約８％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３３．６７ｍｇのスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６７．３４ｍｇのスクロースを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１６８．３５ｍｇのスクロースを含む。いくつかの実施形態において、スクロースの量は、特定の量の最大１０％まで変動し得る。いくつかの実施形態において、スクロースの量は、特定の量の最大５％まで変動し得る。いくつかの実施形態において、スクロースの量は、特定の量の最大１％まで変動し得る。いくつかの実施形態において、スクロースの特定の量は、３３．６７ｍｇ、６７．３４ｍｇ、または１６８．３５ｍｇである。

【０１４４】

本明細書において開示される医薬組成物は、緩衝剤を含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量または濃度のヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物に含まれるヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５ｍＭから約１５ｍＭのヒスチジンを含む。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約８ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約８．５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約９ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約９．５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１０ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１０．５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１１ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１１．５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１２ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医

薬組成物は、約１２．５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１３ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１３．５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１４ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１４．５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１５ｍＭのヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量または濃度のアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、塩酸アルギニン（ＨＣｌ）を含む。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２００ｍＭから約３００ｍＭのアルギニンを含む。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２００ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２１０ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２２０ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２３０ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２４０ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２５０ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２６０ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２７０ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２８０ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２９０ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３００ｍＭのアルギニンを含む。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。

【０１４９】

本明細書において開示される医薬組成物は、充填剤（ｂｕｌｋｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）を含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量または濃度の塩化カルシウム（$CaCl_2$）を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、$CaCl_2 \cdot 2H_2O$、$CaCl_2$（無水）、$CaCl_2 \cdot 4H_2O$、または$CaCl_2 \cdot 6H_2O$を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２．５ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約３．５ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約４．５ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．５ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．５ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．５ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約８ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約８．５ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約９ｍ

Ｍの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約９．５ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１０ｍＭの塩化カルシウムを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、塩化カルシウム以外の充填剤を含まない。いくつかの実施形態において、塩化カルシウムは、唯一の充填剤である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、８．８ｍｇ／ｍＬ未満の塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、実質的に塩化ナトリウム不含である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、塩化ナトリウム不含である。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量または濃度のポロキサマー１８８（Ｐ１８８）を含む。いくつかの実施形態において、ポロキサマーは、ポロキサマー１０１、１０５、１０８、１２２、１２３、１２４、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８８、２１２、２１５、２１７、２３１、２３４、２３５、２３７、２３８、２８２、２８４、２８８、３３１、３３３、３３４、３３５、３３８、４０１、４０２、４０３、または４０７である。いくつかの実施形態において、ポロキサマーは、ポロキサマー４０７である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０１ｍｇ／ｍｌから約１０ｍｇ／ｍｌのポロキサマーを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１ｍｇ／ｍｌのポロキサマーを含む。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、指定された量または濃度のポロキサマー１８８（Ｐ１８８）を含む。Ｐ１８８に関する非限定的な開示は、Ｓｔｒｉｃｋｌｅｙ ａｎｄ Ｌａｍｂｅｒｔ （２０２１） Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １１０ ２５９０～２６０８に見出すことができ、なお、当該文献のそれぞれにおける内容全体は、参照により本明細書に組み入れられる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０１％（ｗ／ｖ）から約１．０％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約０．１％のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１％のポロキサマー１８８を含む。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０２％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０３％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０４％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０５％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０６％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０７％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０８％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．０９％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１２％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１３％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１４％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医

薬組成物は、約０．１５％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１６％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１７％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１８％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．１９％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．２％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．３％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．４％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．５％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．６％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．７％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．８％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．９％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．０％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥前溶液は、ＮａＣｌを含まない。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

（ａ）約１％（ｗ／ｖ）から約８％（ｗ／ｖ）のスクロース；

（ｂ）約５ｍＭから約１５ｍＭのヒスチジン；

（ｃ）約２００ｍＭから約３００ｍＭのアルギニン；

（ｄ）約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウム；および

（ｅ）約０．１％（ｗ／ｖ）から約１．０％（ｗ／ｖ）のポロキサマー

を含む。いくつかの実施形態において、ポロキサマーは、ポロキサマー１８８（Ｐ１８８）である。いくつかの実施形態において、組成物は、ポロキサマー１８８を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、ＮａＣｌを含まない。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

（ａ）約１％（ｗ／ｖ）のスクロース；

（ｂ）約１０ｍＭのヒスチジン；

（ｃ）約２５０ｍＭのアルギニン；

（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および

（ｅ）約０．１％のポロキサマー１８８

を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【０１６１】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約２％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのアルギニン；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％のポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【０１６２】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約５％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのアルギニン；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％のポロキサマー１８８
を含む。

【０１６３】
いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約１％（ｗ／ｖ）から約５％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのアルギニン；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％のポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【０１６４】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約１％、２％または５％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約５ｍＭから約１５ｍＭのヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのアルギニン；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％のポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【０１６５】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、

（ａ）約１％、２％または５％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのヒスチジン；
（ｃ）約２００ｍＭから約３００ｍＭのアルギニン；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％のポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【０１６６】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約１％、２％または５％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのアルギニン；
（ｄ）約２．５ｍＭから約１０ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．１％のポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【０１６７】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約１％、２％または５％（ｗ／ｖ）のスクロース；
（ｂ）約１０ｍＭのヒスチジン；
（ｃ）約２５０ｍＭのアルギニン；
（ｄ）約５ｍＭの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．００８％（ｗ／ｖ）から約０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８
を含む。

【０１６８】
いくつかの実施形態において、ヒスチジンは、Ｌ－ヒスチジンである。いくつかの実施形態において、アルギニンは、Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。

【０１６９】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約１０、２０または５０ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．５５２ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．６６５ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．７３５ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。

【０１７０】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約１０、２０または５０ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．５５２ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．６６５ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．７３５ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および

（ｅ）約１ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０１７１】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約１０、２０または５０ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．５５２ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５２．６６５ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．５５５ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。
【０１７２】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約１０、２０または５０ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．５５２ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４３．５５０ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．７３５ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。
【０１７３】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約１０、２０または５０ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．５５２ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４３．５５０ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．７３５ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。
【０１７４】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）約１０、２０または５０ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．５５２ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４３．５５０ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．５５５ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥前溶液である。
【０１７５】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０１７６】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。
【０１７７】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０１７８】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、
（ａ）１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）４８．８８ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。
【０１７９】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．５～約７．５のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．０のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．８のｐＨを有する。
【０１８０】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．５のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．６のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．７のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．８のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．９のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．０のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．１のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．２のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．３のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．４のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．５のｐＨを有する。
【０１８１】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、６．５のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、６．６のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、６．７のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、６．８のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、６．９のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、７．０のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、７．１のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、７．２のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、７．３のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、７．４のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、７．５のｐＨを有する。
【０１８２】

いくつかの実施形態において、３．３６７ｍＬの量の凍結乾燥前溶液が、容器またはバイアル瓶に加えられる。いくつかの実施形態において、凍結乾燥前溶液が凍結乾燥に供され、その結果として、凍結乾燥された医薬組成物を生じる。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）約１０ｍｇから約２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）約２．５ｍｇから約７．５ｍｇのヒスチジン；
（ｃ）約１４０ｍｇから約２００ｍｇのアルギニン；
（ｄ）約１．５ｍｇから約５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇから約１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）約１０ｍｇから約２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）約２．５ｍｇから約７．５ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約１４０ｍｇから約２００ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）約１．５ｍｇから約５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇから約１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）１０ｍｇから２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）２．５ｍｇから７．５ｍｇのヒスチジン；
（ｃ）１４０ｍｇから２００ｍｇのアルギニン；
（ｄ）１．５ｍｇから５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）１ｍｇから１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）１０ｍｇから２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）２．５ｍｇから７．５ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４０ｍｇから２００ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ
（ｄ）１．５ｍｇから５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇから１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）１０ｍｇから２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）２．５ｍｇから７．５ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４０ｍｇから２００ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）１．５ｍｇから５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１ｍｇから１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０１８８】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）約３３．７ｍｇ、６７．３ｍｇ、または１６８．４ｍｇのスクロース；
（ｂ）約５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約１７７．３ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；

（ｄ）約２．５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０１８９】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）約３３．７ｍｇ、６７．３ｍｇ、または１６８．４ｍｇのスクロース；
（ｂ）約５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約１４６．６ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）約２．５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０１９０】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．７、６７．３または１６８．４ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）２．５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０１９１】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．７、６７．３または１６８．４ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）２．５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０１９２】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３２ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）２．４７ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０１９３】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３２ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）１．８７ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０１９４】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６３ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）２．４７ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８

を含む。
【０１９５】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６３ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）１．８７ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０１９６】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）１０ｍｇから２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）２．５ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０１９７】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）１０ｍｇから２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）１．９ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０１９８】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）１０ｍｇから２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）２．５ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０１９９】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）１０ｍｇから２００ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）１．９ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２００】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．７ｍｇ、６７．３ｍｇ、または１６８．４ｍｇのスクロース；
（ｂ）２．５ｍｇから７．５ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）２．５ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２０１】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．７ｍｇ、６７．３ｍｇ、または１６８．４ｍｇのスクロース；
（ｂ）２．５ｍｇから７．５ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）１．９ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２０２】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．７ｍｇ、６７．３ｍｇ、または１６８．４ｍｇのスクロース；
（ｂ）２．５ｍｇから７．５ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）２．５ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２０３】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．７ｍｇ、６７．３ｍｇ、または１６８．４ｍｇのスクロース；
（ｂ）２．５ｍｇから７．５ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）１．９ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．４ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２０４】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．６７ｍｇ、６７．３４ｍｇ、または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４０ｍｇから２００ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）１．５ｍｇから５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、１４０ｍｇから２００ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌを含む。
【０２０５】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３２ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）１．５ｍｇから５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２０６】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６３ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）１．５ｍｇから５ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２０７】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、

（ａ）３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３２ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）２．４７ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１ｍｇから１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。

【０２０８】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３２ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）１．８７ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）１ｍｇから１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６３ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）２．４７ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）１ｍｇから１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、
（ａ）３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６３ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）１．８７ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）１ｍｇから１０ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、２％未満の含水率を有する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、１．８％未満の含水率を有する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、１．６％未満の含水率を有する。

【０２１２】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、凍結乾燥されたケーキ中に存する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥されたケーキは、白色である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥されたケーキは、欧州薬局方カラースケールにおいてＹ４未満である。Ｄｅｇｒｅｅ ｏｆ Ｃｏｌｏｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｌｉｑｕｉｄｓ（Ｍｅｔｈｏｄ ２．２．２），Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ，１０ｔｈ Ｅｄ．（２０２１）を参照されたい。

【０２１３】

いくつかの実施形態において、注射液を作製するために、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、約２ｍＬから約５ｍＬの滅菌水と組み合わされる。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、約３ｍＬの滅菌水と組み合わされる。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物は、３ｍＬの滅菌水と組み合わされる。いくつかの実施形態において、滅菌水は、ＵＳＰグレードの滅菌水である。いくつかの実施形態において、滅菌水は、注射用のＵＳＰグレードの滅菌水である。いくつかの実施形態において、

滅菌水は、発熱物質不含または非発熱性である。いくつかの実施形態において、滅菌水は、静菌剤または抗菌剤を含まない。いくつかの実施形態において、滅菌水は、静菌剤または抗菌剤を含む。いくつかの実施形態において、滅菌水は、フィルターを使用して滅菌処理される。いくつかの実施形態において、滅菌水は、０．１μｍのフィルターを使用して滅菌処理される。いくつかの実施形態において、滅菌水は、蒸留水である。いくつかの実施形態において、滅菌水は、無菌で、非発熱性の蒸留水であり、ゼロｍＯｓｍｏｌ／Ｌのオスモル濃度の低張性であり、ならびに、静菌剤または抗菌剤を含まない。

【０２１４】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５０ｍｇ／ｍＬから７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．７ｍｇ／ｍＬから０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８

を含む。

【０２１５】

いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

（ａ）１０ｍｇ／ｍＬから６０ｍｇ／ｍＬのスクロース；
（ｂ）１．５ｍｇ／ｍＬから２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）５０ｍｇ／ｍＬから７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）０．５ｍｇ／ｍＬから０．８ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）０．６ｍｇ／ｍＬから１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８

を含む。

【０２１７】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８

を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０２１８】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；

（ｃ）約４８．８８ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０２１９】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３ｍｇ、２２．４５ｍｇ、または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。
【０２２０】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬから約６０ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０２２１】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬから約６０ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。
【０２２２】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬから約６０ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４４．８８ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０２２３】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１０ｍｇ／ｍＬから約６０ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４４．８８ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いく

つかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。
【０２２４】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．５ｍｇ／ｍＬから約２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０２２５】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．５ｍｇ／ｍＬから約２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。
【０２２６】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．５ｍｇ／ｍＬから約２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０２２７】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約２２．４５ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．５ｍｇ／ｍＬから約２．０ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４８．８８ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。
【０２２８】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５０ｍｇ／ｍＬから約７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０２２９】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、

（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５０ｍｇ／ｍＬから約７０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４０ｍｇ／ｍＬから約６０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。

【０２３１】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４０ｍｇ／ｍＬから約６０ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０２３２】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬから約０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．５ｍｇ／ｍＬから約０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０２３４】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．７ｍｇ／ｍＬから約０．９ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム二水和物；および

（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。
【０２３５】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４８．８８ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．５ｍｇ／ｍＬから約０．７ｍｇ／ｍＬの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。
【０２３６】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約０．６ｍｇ／ｍＬから約１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む。
【０２３７】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．６ｍｇ／ｍＬから約１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。
【０２３８】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４８．８８ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約０．６ｍｇ／ｍＬから約１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む。
【０２３９】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４８．８８ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約０．６ｍｇ／ｍＬから約１．６ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８
を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、Ｌ－アルギニン－ＨＣｌを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物を含む。

【０２４０】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０２４１】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約５９．１１ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０２４２】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４８．８８ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．８２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０２４３】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、
（ａ）約１１．２３、２２．４５または５６．１２ｍｇ／ｍｌのスクロース；
（ｂ）約１．７４ｍｇ／ｍｌのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約４８．８８ｍｇ／ｍｌのＬ－アルギニン；
（ｄ）約０．６２ｍｇ／ｍｌの塩化カルシウム；および
（ｅ）約１．１２ｍｇ／ｍｌのポロキサマー１８８
を含む。
【０２４４】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、３ｍＬの滅菌水中に、
（ａ）約３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）約５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約１７７．３２ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）約２．４７ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２４５】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、３ｍＬの滅菌水中に、
（ａ）約３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）約５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；

（ｃ）約１４６．６３ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）約２．４７ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）約３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２４６】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、３ｍＬの滅菌水中に、
（ａ）約３３．６７、６７．３４または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）約５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）約１４６．６３ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）約１．８７ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）約３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２４７】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、約３ｍＬの滅菌水中に、
（ａ）３３．６７ｍｇ、６７．３４ｍｇ、または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３２ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）２．４７ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２４８】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、約３ｍＬの滅菌水中に、
（ａ）３３．６７ｍｇ、６７．３４ｍｇ、または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１７７．３２ｍｇのＬ－アルギニン－ＨＣｌ；
（ｄ）１．８７ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２４９】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、約３ｍＬの滅菌水中に、
（ａ）３３．６７ｍｇ、６７．３４ｍｇ、または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６３ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）２．４７ｍｇの塩化カルシウム二水和物；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２５０】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液は、約３ｍＬの滅菌水中に、
（ａ）３３．６７ｍｇ、６７．３４ｍｇ、または１６８．３５ｍｇのスクロース；
（ｂ）５．２３ｍｇのＬ－ヒスチジン；
（ｃ）１４６．６３ｍｇのＬ－アルギニン；
（ｄ）１．８７ｍｇの塩化カルシウム；および
（ｅ）３．３７ｍｇのポロキサマー１８８
を含む。
【０２５１】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、凍結乾燥された医薬組成物は、７～１２秒以内に復元される。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約５２５から約７２５ｍＯｓｍ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、本明細書において開示される医薬組成物は、約５００ｍＯｓｍ／ｋｇから約６５０ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のオスモル濃度は、約６００から約６５０ｍＯｓｍ／ｋｇである。

【０２５３】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５２５ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５５０ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５７５ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６００ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６２５ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６５０ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６７５ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７００ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７２５ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。

【０２５４】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約６．５から約７．５である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約７．０のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約６．８のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、６．８のｐＨを有する。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約６．５である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約６．６である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約６．７である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約６．８である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約６．９である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約７．０である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約７．１である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約７．２である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約７．３である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約７．４である。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のｐＨは、約７．５である。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、約０．８から約１．２ｍｇ／ｍＬである。

【０２５７】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、約０．８ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、約０．９ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、約１．０ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、約１．１ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、約１．２ｍｇ／ｍＬである。
【０２５８】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、０．８ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、０．９ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、１．０ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、１．１ｍｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液のタンパク質濃度は、１．２ｍｇ／ｍＬである。
【０２５９】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、結果として得られる溶液の濁度は、約７ネフェロメ濁度単位未満である。
【０２６０】
いくつかの実施形態において、凍結乾燥された医薬組成物および滅菌水が組み合わされる場合、３％未満のキメラタンパク質が凝集する。
【０２６１】
医薬組成物を貯蔵する方法であって、本明細書において開示される医薬組成物を少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃から約－４０℃の温度で維持する工程を含む方法が、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１ヵ月から約３６ヵ月の間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約３、６、９、１２、１８、２１、２４、２７、３０、３３、または３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１１、または１２ヵ月間、約－３０℃の温度で貯蔵される。
【０２６２】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃から約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約３、６、９、１２、１８、２１、２４、２７、３０、３３、または３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１１、または１２ヵ月間、約－３０℃の温度で貯蔵されている。
【０２６３】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結および解凍を２～５回行った液体医

薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結および解凍を２回行った液体医薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結および解凍を３回行った液体医薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結および解凍を４回行った液体医薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結および解凍を５回行った液体医薬組成物である。

【０２６４】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．５ｍｇ／ｍｌから約１０ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．５ｍｇ／ｍｌから約５ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．５ｍｇ／ｍｌから約２ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．５ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１．５ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約２ｍｇ／ｍｌのキメラタンパク質を含む。

【０２６５】

Ｖ．医薬キット

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、滅菌水を含む第２の容器を伴って提供される。医薬組成物を含む第１の容器と滅菌水を含む第２の容器とを含む医薬キットが、本明細書において開示される。

【０２６６】

（ｉ）

（ａ）第ＶＩＩＩ因子（「ＦＶＩＩＩ」）タンパク質もしくはその一部と第１の免疫グロブリン（「Ｉｇ」）定常領域もしくはその一部とを含む第１のポリペプチド鎖、およびフォンヴィレブランド因子（「ＶＷＦ」）タンパク質と第２のＩｇ定常領域もしくはその一部を含む第２のポリペプチド鎖を含むキメラタンパク質；

（ｂ）約１０ｍｇから約２００ｍｇのスクロース；

（ｃ）約２．５ｍｇから約７．５ｍｇのヒスチジン；

（ｄ）約１４０ｍｇから約２００ｍｇのアルギニン；

（ｅ）約１．５ｍｇから約５ｍｇの塩化カルシウム；および

（ｆ）約０．５ｍｇから約１０ｍｇのポロキサマー１８８

を含む凍結乾燥された医薬組成物を含む第１の容器；ならびに

（ｉｉ）滅菌水を含む第２の容器

を含む医薬キットも、本明細書において開示される。

【０２６７】

いくつかの実施形態において、第１の容器は、１００ＩＵから１００００ＩＵのキメラタンパク質を含む。

【０２６８】

いくつかの実施形態において、第１の容器は、２５０ＩＵ、５００ＩＵ、１０００ＩＵ、２０００ＩＵ、３０００ＩＵ、または４０００ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、２５０ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、５００ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、１０００ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、２０００ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、３０００ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、４０００ＩＵのキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、約２５０ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、約３００ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、約５００ＩＵ超のキメラタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、第１の容器は、少なくとも約５００ＩＵのキメラタンパク質を

含む。

【０２６９】

いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２ｍＬから約５ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、２ｍＬから５ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、３ｍＬの滅菌水を含む。

【０２７０】

いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２．１ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２．２ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２．３ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２．４ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２．５ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２．６ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２．７ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２．８ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約２．９ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３．１ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３．２ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３．３ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３．４ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３．５ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３．６ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３．７ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３．８ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約３．９ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約４ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約４．１ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約４．２ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約４．３ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約４．４ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約４．５ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約４．６ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約４．７ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約４．８ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約４．９ｍＬの滅菌水を含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、約５ｍＬの滅菌水を含む。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水とを組み合わせるための取扱説明書をさらに含む。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、第１の容器は、ゴム栓を含むガラス製バイアル瓶である。

【０２７３】

いくつかの実施形態において、第２の容器は、注射器本体である。いくつかの実施形態において、注射器本体には、プランジャーが付随する。いくつかの実施形態において、医薬キットは、注射器本体にガラスバイアル瓶を接続するためにアダプターをさらに含む。いくつかの実施形態において、医薬キットは、静脈内輸注に好適な、注射器本体に接続される針が付随する輸注管をさらに含む。いくつかの実施形態において、第２の容器は、プレフィルド注射器である。

【０２７４】

医薬キットを貯蔵する方法であって、本明細書において開示される医薬キットを少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃から約－４０℃の温度で維持する工程を含

む方法が、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約３、６、９、１２、１８、２１、２４、２７、３０、３３、または３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１１、または１２ヵ月間、約－３０℃の温度で貯蔵される。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃から約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１ヵ月間から約３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約３、６、９、１２、１８、２１、２４、２７、３０、３３、または３６ヵ月間、約－２０℃、約－２５℃、約－３０℃、約－３５℃、または約－４０℃の温度で貯蔵されている。いくつかの実施形態において、医薬キットは、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１１、または１２ヵ月間、約－３０℃の温度で貯蔵されている。

【０２７６】

ＶＩ．医薬組成物の方法および使用

医薬組成物の使用、またはそれを必要とする対象における血友病Ａを治療するための方法であって、本開示の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む方法も、本明細書において開示される。いくつかの実施形態において、血友病Ａの治療は、それを必要とするヒト対象における出血症状を防ぐことを含む。いくつかの実施形態において、血友病Ａの治療は、それを必要とするヒト対象における出血症状を治療することを含む。いくつかの実施形態において、血友病Ａの治療は、それを必要とするヒト対象における出血症状の発症または頻度を制御することを含む。いくつかの実施形態において、血友病Ａの治療は、それを必要とするヒト対象における出血症状の発症または頻度を減少させることを含む。

【０２７７】

いくつかの実施形態において、組成物は、それを必要とする対象における出血症状または状態を治療するために使用される。出血症状または状態は、出血凝固障害、出血性関節症、筋肉出血（ｍｕｓｃｌｅ　ｂｌｅｅｄ）、口腔出血（ｏｒａｌ　ｂｌｅｅｄ）、出血、筋肉内への出血、口内出血（ｏｒａｌ　ｈｅｍｏｒｒｈａｇｅ）、外傷、頭部の外傷（ｔｒａｕｍａ　ｃａｐｉｔｉｓ）、消化管出血、脳内出血、腹腔内出血、胸腔内出血、骨折、中枢神経系出血、咽頭後隙内の出血、腹膜後隙内の出血、腸腰筋鞘内の出血、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。さらなる他の実施形態において、対象は、手術を受けることが予定される。いくつかの実施形態において、治療は、予防的またはオンデマンドである。

【０２７８】

いくつかの実施形態において、当該使用または方法は、本開示のキットの凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水と組み合わせる工程、および結果として得られる組合せ物の有効量を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、対象は、キットの凍結乾燥された医薬組成物と滅菌水とを組み合わせる。いくつかの実施形態において、組合せ物は、対象によって自己投与される。

【０２７９】

いくつかの実施形態において、複数回用量は、少なくとも２回の用量、少なくとも３回の用量、少なくとも４回の用量、少なくとも５回の用量、少なくとも６回の用量、少なくとも７回の用量、少なくとも８回の用量、少なくとも９回の用量、少なくとも１０回の用量、少なくとも１１回の用量、少なくとも１２回の用量、少なくとも１３回の用量、少なくとも１４回の用量、少なくとも１５回の用量、少なくとも１６回の用量、少なくとも１

７回の用量、少なくとも１８回の用量、少なくとも１９回の用量、少なくとも２０回の用量、またはそれ以上を含む。いくつかの実施形態において、複数回用量は、少なくとも約１ヵ月間、少なくとも約２ヵ月間、少なくとも約３ヵ月間、少なくとも約４ヵ月間、少なくとも約５ヵ月間、少なくとも約６ヵ月間、少なくとも約１２ヵ月間、少なくとも約１８ヵ月間、少なくとも約２年間、少なくとも約３年間、少なくとも約４年間、少なくとも約５年間、少なくとも約１０年間、少なくとも約１５年間、少なくとも約２０年間、または少なくとも約２５年間にわたって投与される。

【０２８０】

本明細書において説明されるキメラタンパクは、当技術分野において既知の任意の手段によって投与することができる。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、静脈内注射、静脈内輸注、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、鼻腔内投与、および肺内投与からなる群から選択される経路によって投与される。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、静脈内投与される。いくつかの実施形態において、キメラタンパク質は、皮下投与される。

【０２８１】

本開示を詳細に説明したが、例示の目的のみのために本明細書に含まれ、本開示を限定することを意図しない、以下の実施例を参照することによって、より明確に理解されるであろう。本明細書において言及される全ての特許、刊行物、および記事は、参照により明確にそして詳細に本明細書に組み入れられる。

【実施例１】

【０２８２】

異なる界面活性剤を含むエフアネソクトコグアルファ組成物の凝集の評価

この実施例において説明される実験は、異なる濃度のスクロースによって製剤化された、異なる界面活性剤（ポロキサマー１８８）を含む医薬組成物におけるエフアネソクトコグアルファの安定性を評価する。スクロースに加えて、各組成物は、６．８のｐＨにおいて、１０ｍＭのＬ－ヒスチジン、２５０ｍＭのＬ－アルギニン－ＨＣｌ、５ｍＭの$CaCl_2$、および０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８（ポロキサマー１８８）も含有した。選択した界面活性剤の効果を評価するために、ポロキサマー１８８組成物の安定性属性も、それ以外は同じであるＰＳ８０組成物の安定性属性と比較した。

【０２８３】

ポロキサマー１８８を含むエフアネソクトコグアルファ組成物に対するスクロース濃度の影響をさらに分析するために、０、１、２、および５％ｗ／ｖのスクロースのエフアネソクトコグアルファの医薬組成物を、異なる安定性条件に供して、安定性をいくつかの方法を使用して評価した。組成物を、以下の製品ステージにおいて試験した：原薬（ＤＳ、任意の特定のＩＵ強度に対して凍結乾燥または調節されていない）凍結保存安定性、ＤＳ凍結／解凍（ＦＴ）安定性、液体ＤＳ解凍後安定性、希釈ＤＳおよび医薬品（ＤＰ）安定性、ＤＰ凍結乾燥安定性、ならびに復元後ＤＰ。

【０２８４】

エフアネソクトコグアルファ組成物の凝集を、ＳＥＣアッセイ（％ＨＭＷＳ）によって測定した。ＳＥＣアッセイは、ポンプ、温度制御されたオートサンプラ、カラムヒータ、および蛍光検出器を備えるＨＰＬＣ機器を使用する。試料溶液は、下記の計測器および方法パラメータを使用して分析される：

・移動相：０．３６Ｍの塩化ナトリウムを加えたカルシウムおよびマグネシウムを含むダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（Ｄ－ＰＢＳ）（０．９ｍＭの塩化カルシウム、０．５ｍＭの塩化マグネシウム、２．７ｍＭの塩化カリウム、１．５ｍＭの一塩基性リン酸カリウム、４９６ｍＭの塩化ナトリウム、８．１ｍＭの二塩基性リン酸ナトリウム、ｐＨ７．０±０．１）

・カラムヒータ：２６℃

・実行時間：４０分

・ＦＬ検出器：Ｅｘ／Ｅｍ＝２８０／３５０ｎｍ、ＰＭＴ　Ｇａｉｎ＝５

・注入質量負荷：２μｇ
・オートサンプラ温度：５℃
・流量：０．５ｍＬ／分、アイソクラチック
【０２８５】
界面活性剤として０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび１％もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースのどちらかを含むエフアネソクトコグアルファ原薬（ＤＳ）組成物（１ｍｇ／ｍＬ）の凝集を、室温（ＲＴ）／室内光（ＲＬ）条件または２～８℃のどちらかにおいて試験した。時間経過（時）におけるＲＴ／ＲＬ条件での凝集結果を、図２に示す。ＲＴ／ＲＬ条件において、５％から１％へのスクロースの減少は、どちらの界面活性剤を含む組成物でも、凝集を２倍増加させた。ＲＴ／ＲＬ条件において、凝集率の増加は、ポロキサマー１８８組成物およびＰＳ８０組成物の両方においておよそ同じであった。
【０２８６】
時間経過（時）における、２～８℃での凝集結果を、図３に示す。２～８℃の条件において、５％から１％へのスクロースの減少は、ＰＳ８０組成物において、凝集を２倍増加させ、これは、ＲＴ／ＲＬ条件における結果と同様であった。しかしながら、２～８℃において、５％から１％へのスクロースの減少は、ＰＳ８０組成物の場合、凝集を１０倍増加させた。２～８℃において、凝集率の増加は、ＰＳ８０組成物よりもポロキサマー１８８組成物においてより低かった。
【０２８７】
界面活性剤として０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかを含む、４０００ＩＵのエフアネソクトコグアルファ原薬（ＤＳ）液体組成物を、累積保持時間アッセイにおい評価した。エフアネソクトコグアルファ液体組成物を、室温において保持し、０、５、７、２５、４３、および５５時間後に試験した。試料は、凍結乾燥の後にも試験した。
【０２８８】
累積保持時間アッセイの結果を、図４に示す。１％のスクロースおよび０．０５％のＰＳ８０を含む、後で４０００ＩＵに希釈されるエフアネソクトコグアルファ原薬（ＤＳ）液体組成物は、最も高い凝集の増加を示した（図４の正方形のプロットを参照されたい）。この累保持時間アッセイの結果も、ポロキサマー１８８を含む組成物は、室温で、液体状態において、ＰＳ８０組成物より中程度に安定であった。
【０２８９】
１ｍｇ／ｍＬのエフアネソクトコグアルファＤＳ組成物の凍結貯蔵安定性を、界面活性剤として０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかを含む組成物において評価した。０、１、２、または５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む組成物を、凍結温度（－８０℃または－３０℃）で保持した。測定した時点は、凍結前、実験の開始時（Ｔ０）、１ヵ月目（Ｔ１Ｍ）、３ヵ月目（Ｔ３Ｍ）、および６ヵ月目（Ｔ６Ｍ）であった。
【０２９０】
０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０を含む組成物の凍結貯蔵安定性アッセイの結果を図５に示す。０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む組成物の凍結貯蔵安定性アッセイの結果を図６に示す。－８０℃において、試験した組成物のいずれも、凝集傾向は観察されなかった。しかしながら、－３０℃では、ＰＳ８０界面活性剤を含む組成物は、凝集の増加を示した（図５を参照されたい）。この効果は、より低いスクロース濃度において最も明白であった（例えば、図５の０％スクロースの結果を参照されたい）。対照的に、ポロキサマー１８８を含む組成物は、－３０℃において、凝集の増加を示さなかった（図６を参照されたい）。ポロキサマー１８８を含む組成物は、－８０℃および－３０℃の両方において、同様の凝集レベルを示した。したがって、界面活性剤としてのポロキサマー１８８の使用は、特に組成物が－３０℃で貯蔵される場合に、エフアネソクトコグアルファ組成物に対して、改善された凍結貯蔵安定性を提供し得る。

【０２９１】
０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含むエフアネソクトコグアルファＤＳ組成物（１ｍｇ／ｍＬ）の凍結貯蔵安定性を、高精度液中パーティクルカウンター（ＨＩＡＣ）を使用して粒子試験を行うことによって、さらに分析した。０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＤＳ組成物を、－８０℃に保持し、以下の時点：凍結前、実験の開始時（Ｔ０）、１ヵ月目（Ｔ１Ｍ）、３ヵ月目（Ｔ３Ｍ）、および６ヵ月目（Ｔ６Ｍ）、において評価した。≧１０μｍの粒子の結果を、図７Ａに示す。≧２５μｍの粒子の結果を、図７Ｂに示す。≧の１０μｍの粒子は６０００粒子未満であり、≧２５μｍの粒子は６００粒子未満であり、＜ＵＳＰ　７８７＞の限界内であった。貯蔵において、有意な傾向は粒子において観察されなかった。
【０２９２】
０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む２５０ＩＵまたは４０００ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）の組成物の凝集を、５℃、３０℃、および４０℃において試験した。１％または５％ｗ／ｖのスクロースを含むＬｙｏ　ＤＰ組成物を試験した。試料は、Ｔ０、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、および６ヵ月において試験した。
【０２９３】
２５０ＩＵのＬｙｏ　ＤＰ組成物の結果を、図８Ａ（５℃）、図８Ｂ（３０℃）、および図８Ｃ（４０℃）に示す。２５０ＩＵ組成物の場合、概して、ＰＳ８０組成物よりもポロキサマー１８８組成物においてより高い凝集が示された（データは示さず）。０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および１％のスクロースを含む２５０ＩＵ組成物は、全ての温度において、凝集の著しい増加を示した。
【０２９４】
４０００ＩＵのＬｙｏ　ＤＰ組成物の結果を、図９Ａ（５℃）、図９Ｂ（３０℃）、および図９Ｃ（４０℃）に示す。０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む全ての４０００ＩＵ組成物において、両方のスクロース濃度で、全ての温度において凝集傾向は全く観察されなかった。この結果は、０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０を含む４０００ＩＵのＬｙｏ　ＤＰ組成物の結果と一致し、また、スクロース濃度もしくは温度に基づく注目に値する凝集傾向も示さなかった（データは示さず）。
【０２９５】
凍結／解凍（Ｆ／Ｔ）ストレスを受けた後のエフアネソクトコグアルファ組成物の凝集も、各界面活性剤について分析した。界面活性剤として０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む１ｍｇ／ｍＬのエフアネソクトコグアルファＤＳの組成物に、－８０℃または－３０℃のどちらかにおいて、５サイクル（５Ｘ）（少なくとも２４時間、室温で解凍）のＦ／Ｔによってストレスを加えた。試料を、凍結前（Ｐｒｅ　Ｆｒｅｅｚｅ）および５回のＦ／Ｔサイクル後に試験した。
【０２９６】
０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０を含む組成物の結果を、図１０に示す。０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む組成物の結果を、図１１に示す。０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０を含むＤＳ組成物は、－８０℃での５回のＦ／Ｔサイクルの後に、凝集の中程度の増加を示した（図１０を参照されたい）。しかしながら、０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含むＤＳ組成物は、－８０℃での５回のＦ／Ｔサイクルの後に、凝集の変化を示さなかった（図１１を参照されたい）。どちらの界面活性剤を含む組成物も、－３０℃での５回のＦ／Ｔサイクルの後に、凝集の増加を示した。しかしながら、凝集の増加は、０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む組成物よりも０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０を含むＤＳ組成物において著しく高かった（図１０と図１１を比較されたい）。したがって、エフアネソクトコグアルファ組成物における界面活性剤としての０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８は、－８０℃においてわずかに改善されたＦ／Ｔ安定性を

提供し得、ならびに－３０℃において界面活性剤としての０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０に勝る著しく改善されたＦ／Ｔ安定性を提供し得ると考えられる。

【０２９７】

０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含むエフアネソクトコグアルファ組成物を試験した凝集の結果のまとめを、表１に提供する。

【０２９８】

【表１】

表1: 0.1%(w/v)ポロキサマー188 製剤の凝集分析(%HMWS)のまとめ

スクロース濃度、%	凍結貯蔵、% (-80°C) (1 mg/mL)		液体 DS 率%/時 (1 mg/mL)	液体 BDP 率%/時 (4000 IU)		累積%/時 (4000 IU)	Lyo DP (Δ6M) (4000 IU)			Lyo DP (Δ6M) (250 IU)		
	Δ6M	Δ5XFT	室温	5°C	室温	5°C/室温	5°C	30°C	40°C	5°C	30°C	40°C
5	0.5	0.2	0.00	0.00	0.05	0.02	0.2	0.0	0.0	1.2	0.8	-0.3
2	0.7	1.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1	0.3	1.3	0.08	0.03	0.04	0.03	0.2	0.3	-0.1	-0.2	-0.1	3.34
0	0.7	0.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND=特定されず

【０２９９】

全体的に、これらの凝集研究は、エフアネソクトコグアルファ組成物が０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０よりも０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８によって製剤化した場合に、向上した安定性を有し得ることを示唆している。ポロキサマー１８８組成物は、全てのスクロース濃度において、Ｆ／Ｔおよび－３０℃での凍結貯蔵安定性アッセイでＰＳ８０組成物に勝る著しい改善を示した。したがって、ポロキサマー１８８は、－３０℃で貯蔵される全てのエフアネソクトコグアルファ組成物において、ＰＳ８０より好ましくあり得る。エフアネソクトコグアルファＤＳおよびＢＤＰ液体組成物も、ポロキサマー１８８組成物により、ＰＳ８０組成物に勝る改善された安定性を示した。エフアネソクトコグアルファ凍結乾燥ＤＰの組成物の場合、４０００ＩＵでのポロキサマー１８８組成物は、４０℃において、６ヵ月間にわたる好ましい安定性を示した。しかしながら、ＰＳ８０凍結乾燥医薬品は、ポロキサマー１８８と比べて、２５０ＩＵにおいて著しく増加した安定性を示した。

【実施例２】

【０３００】

異なる界面活性剤を含むエフアネソクトコグアルファ組成物の追加の安定性属性の評価

凝集に加えて、異なる界面活性剤を含むエフアネソクトコグアルファ組成物の安定性の他の指標を評価した。

【０３０１】

Ｆ／Ｔストレス後のエフアネソクトコグアルファ組成物中の界面活性剤の濃度を、高速液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）によって分析した。界面活性剤として０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む１ｍｇ／ｍＬのエフアネソクトコグアルファＤＳの組成物に、－８０℃または－３０℃のどちらか（２４時間以上、室温で解凍）において、５Ｆ／ＴサイクルのＦ／Ｔによってストレスを加えた。試料を、凍結前（Ｐｒｅ　Ｆｒｅｅｚｅ）および１、３、もしくは５Ｆ／Ｔサイクル後に試験した。０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０および０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＤＳ組成物の結果を、図１２Ａに示す。０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含むＤＳ組成物の結果を、図１２Ｂに示す。いずれの界面活性剤またはスクロース濃度においても、全てのＦ／Ｔにおいて界面活性時の濃度の変化は観察されなかった。

【０３０２】

Ｆ／Ｔストレス後のエフアネソクトコグアルファ組成物のｐＨの変化も分析した。界面活性剤として０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む１ｍｇ／ｍＬのエフアネソクトコグアルファＤＳの組成物に、－８０℃または－３０℃のどちらか（２４時間以上、室温で解凍）において、５Ｆ／ＴサイクルのＦ／Ｔによってストレスを加えた。試料を、凍結前（Ｐｒｅ　Ｆｒｅｅｚｅ）および１、３、もしくは５Ｆ／Ｔサイクル後に試験した。ｐＨ分析の結果を図１３に示す。著しいｐＨ傾向または変化は、試験した全ての組成物において観察されなかった。

【０３０３】

１ｍｇ／ｍＬのエフアネソクトコグアルファＤＳおよびポロキサマー１８８を含む組成物の濁度を試験した。１％または５％のスクロースを含む組成物を試験し、結果を、ＰＳ８０を含む１ｍｇ／ｍＬのエフアネソクトコグアルファＤＳ組成物の濁度の結果と比較した。試験したポロキサマー１８８組成物のいずれにおいても、濁度における傾向または変化は観察されなかった（データは示さず）。

【０３０４】

界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む２５０ＩＵまたは４０００ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）組成物のガラス転移温度（Ｔｇ）を測定した。Ｔｇは、以下の工程：（ｉ）１５℃での平衡、（ｉｉ）６０秒毎に１℃において調整する、（ｉｉｉ）５分間の等温；および、（ｉｖ）１３０℃への３℃／分での昇温、に従って、調節された示差走査熱量測定（ＤＳＣ）によって測定した。残留含水率（％）も、全ての試料について測定した。Ｔ０でのＬｙｏ　ＤＰ２５０ＩＵにおけるＴｇおよび残留含水率の結果を、図１４に示す。Ｔ０でのＬｙｏ　ＤＰ４０００ＩＵにおけるＴｇおよび残留含水率の結果を、図１５に示す。

【０３０５】

界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および５％もしくは１％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む４０００ＩＵまたは２５０ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）組成物のＴｇを特定した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図１６Ａ（５℃）、図１６Ｂ（３０℃）、および図１６Ｃ（４０℃）に示す。

【０３０６】

界面活性剤として０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかおよび０、１、２、もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む２５０ＩＵまたは４０００ＩＵのエフアネソクトコグアルファの液体バルク医薬品（ＢＤＰ）組成物のガラス転移温度（Ｔｇ）も特定した。両方の界面活性剤の全ての強度およびスクロース濃度におけるＴｇの結果を図１７に示す。

【０３０７】

いずれかの界面活性剤を含む２５０ＩＵまたは４０００ＩＵの両方の組成物において、概して、Ｔｇは、スクロース濃度に相関することが観察され、より高いスクロース濃度は、より低いＴｇを示した。２５０ＩＵまたは４０００ＩＵのどちらかの濃度における界面活性剤のタイプに基づいて、Ｔｇにおける有意な差は観察されなかった。

【０３０８】

界面活性剤として０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８および１％もしくは５％（ｗ／ｖ）のスクロースを含む２５０ＩＵまたは４０００ＩＵのエフアネソクトコグアルファの凍結乾燥された医薬品（Ｌｙｏ　ＤＰ）組成物の残留含水率を特定した。試料を５℃、３０℃、または４０℃で保持し、Ｔ０、１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、および６ヵ月目に試験した。結果を、図１８Ａ（５℃）、図１８Ｂ（３０℃）、および図１８Ｃ（４０℃）に示す。全ての温度において、ポロキサマー１８８組成物のいずれにおいても、残留含水率に著しい変化は観察されなかった。全ての残留含水率は、６ヵ月後に３％の仕様未

満に下がった。

【０３０９】

目視検査において、スクロースの濃度は、２～８℃、３０℃、および４０℃での６ヵ月間において、ポロキサマー１８８製剤ケーキの外観に対して効果がなかった（データは示さず）。

【０３１０】

この研究の結果は、凝集を除いて、０．５％（ｗ／ｖ）のＰＳ８０もしくは０．１％（ｗ／ｖ）ポロキサマー１８８のどちらかによって製剤化したエフアネソクトコグアルファの組成物は、同様の安定性属性を有することを示している。例えば、ガラス転移温度、濁度、および残留水分などの他の安定性属性の評価は、界面活性剤の選択に基づくいかなる有意差も示さなかった。

【実施例３】

【０３１１】

エフアネソクトコグアルファ組成物の安定性に対するアルギニン濃度の効果

エフアネソクトコグアルファは、凍結／解凍（Ｆ／Ｔ）ストレス後に、可逆性の自己会合を受ける傾向を示した。エフアネソクトコグアルファ組成物におけるアルギニンの使用は、このＦ／Ｔ誘導性分子自己会合に対する予防効果を提供し得る。エフアネソクトコグアルファ組成物でのアルギニンの最適濃度を特定するために、様々な濃度のアルギニンを含むいくつかの組成物を製造し、凝集レベルをＳＥＣによって試験した。試験した各組成物は、濃縮されたエフアネソクトコグアルファＤＳ（＞２ｍｇ／ｍＬ）、約１０ｍＭのＬ－ヒスチジン、５ｍＭの$CaCl_2$、５％（ｗ／ｖ）のスクロース、０．１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８（Ｐ１８８）、および１２５、１５０、１７５、２００、もしくは２５０ｍＭの濃度のＬ－アルギニン－ＨＣｌを含んだ。

【０３１２】

試験用の組成物を製造するために、エフアネソクトコグアルファ組成物を、ＬｙｏＳｔａｒ２開発スケール凍結乾燥機（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、ケンブリッジ、ＭＡ）を使用して凍結乾燥した。各試料を試験するために、組成物を解凍し、ＳＥＣ分析のために即座にＨＰＬＣに注入した。解凍直後ならびに解凍の４０、８０、１２０、および１６０分後に、試料を分析した。

【０３１３】

全ての試料での凝集評価（％ＨＭＷＳ）の結果を、図１９に示す。２５０ｍＭ未満のレベルのアルギニンＨＣｌを含むエフアネソクトコグアルファ組成物は、解凍の直後に凝集レベルの増加を示し、その後に、時間経過と共に凝集レベルの減少が生じた（図１８）。この凝集傾向は、エフアネソクトコグアルファのＦ／Ｔ誘導性分子自己会合によって形成されたＨＭＷＳの形成および解離を示唆している。しかしながら、２５０ｍＭの濃度のアルギニンＨＣｌを含むエフアネソクトコグアルファ組成物は、解凍直後に比較的低い凝集レベルを示し、これらのレベルは、時間経過において一貫して残留する（図１８の一番右側の縦棒を参照されたい）。

【０３１４】

この研究の結果は、２５０ｍＭの濃度のアルギニンＨＣｌを伴うエフアネソクトコグアルファ組成物が、Ｆ／Ｔ誘導性分子自己会合からより良く保護され得ることを示す。したがって、２５０　ｍＭは、エフアネソクトコグアルファ組成物を製剤化する際の使用にとって、アルギニンＨＣｌの好ましい濃度であると考えられる。

【実施例４】

【０３１５】

非ヒト霊長類における異なる界面活性剤を含むエフアネソクトコグアルファ組成物の薬物動態の評価

この研究の目的は、マカクザルにおける、ポリソルベート８０（ＰＳ８０）またはポロキサマー１８８（Ｐ１８８）を含むエフアネソクトコグアルファ組成物の薬物動態学（Ｐ

Ｋ）プロファイルを比較することであった。
【０３１６】
以下の２つのビヒクルを試験した：
【０３１７】
ビヒクル１：１０ｍＭのＬ－ヒスチジン、２５０ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、５ｍＭの塩化カルシウム、５％ｗ／ｖのスクロース、０．０５％のポリソルベート８０
【０３１８】
ビヒクル２：１０ｍＭのＬ－ヒスチジン、２５０ｍＭのアルギニン－ＨＣｌ、５ｍＭの塩化カルシウム、５％ｗ／ｖのスクロース、０．１％のポロキサマー１８８
【０３１９】
第１のグループの対象には、ビヒクル１における７５ＩＵ／ｋｇ／用量のエフアネソクトコグアルファの単回静脈内（ＩＶ）ボーラス注入を投与した。第２のグループの対象には、ビヒクル２における７５ＩＵ／ｋｇ／用量のエフアネソクトコグアルファの単回静脈内（ＩＶ）ボーラス注入を投与した。両方の組成物は、３７．５ＩＵ／ｍＬの濃度のエフアネソクトコグアルファを含んだ。２ｍＬの量を、各対象に投与した。血液試料を、投薬前、０．２５、１、３、８、２４、４８、９６、１６８、２４０、および３３６時間の時点に、ＰＫ分析のために採取した。
【０３２０】
用量製剤の場合、分析した製剤試料の濃度は、それぞれグループ１および２で、それぞれの理論上の濃度の８８．６％および９２．０％であった。分析した製剤試料の色素活性（反復分析の後の）は、より低い範囲であり、それぞれ、グループ１および２で、それぞれの理論上の濃度の７０．５％および６４．９％であった。
【０３２１】
エフアネソクトコグアルファタンパク質濃度を、ＥＬＩＳＡによって特定した。時間経過におけるエフアネソクトコグアルファタンパク質濃度を図２０に示す。エフアネソクトコグアルファタンパク質活性を、発色アッセイを使用して特定した。時間経過におけるエフアネソクトコグアルファ活性を図２１に示す。タンパク質濃度および活性プロファイルの両方は、ＰＳ８０またはＰ１８８のどちらを含む組成物においても同様であった。
【０３２２】
エフアネソクトコグアルファタンパク質濃度および活性についてのＰＫパラメータを特定し、それらを表２に示す。値は、平均（±ＳＤ）として示され、各グループについて４匹の動物から生成した。表２から分かるように、ＰＫパラメータは、ＰＳ８０またはＰ１８８のどちらを含む組成物においても同程度であった。
【０３２３】
エフアネソクトコグアルファのタンパク質濃度および活性パラメータを、Ｐ１８８またはＰＳ８０組成物を受ける対象間で直接比較した。タンパク質濃度の場合、C_{max}および$AUC_{(0-t)}$比は、それぞれ、９１．８％および８９．８％であることが特定された。色素活性の場合、C_{max}および$AUC_{(0-t)}$比は、それぞれ、１０６％および１０５％であると特定された。
【０３２４】
エフアネソクトコグアルファおよびエフアネソクトコグアルファ活性について、T_{max}は、投薬後の最初の時点（すなわち、投薬の０．２５時間後）において観察された。それぞれ、ビヒクル１および２において、エフアネソクトコグアルファ濃度についての平均C_{max}は、８４１および７７２であり、エフアネソクトコグアルファ活性については、２１１０ｍＩＵ／ｍＬおよび２２３０ｍＩＵ／ｍＬであった。それぞれ、ビヒクル１および２において、エフアネソクトコグアルファ濃度についての平均$AUC_{(0-t)}$は２５４００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬおよび２２８００ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬであり、エフアネソクトコグアルファ活性については、５９６００ｈｒ＊ｍＩＵ／ｍＬおよび６２８００ｈｒ＊ｍＩＵ／ｍＬであった。それぞれ、ビヒクル１および２において、エフアネソクトコグアルファ濃度についての平均ｔ１／２は３６．１時間および３５．８時間であり、エフアネソクト

コグアルファ活性については、３４．４時間および３５．３時間であった。それぞれ、ビヒクル１および２において、エフアネソクトコグアルファ濃度についての平均ＣＬ血漿は１．３３ｍＬ／ｈｒ／ｋｇおよび１．４４ｍＬ／ｈｒ／ｋｇであり、エフアネソクトコグアルファ活性については、１．２９ｍＬ／ｈｒ／ｋｇおよび１．２０ｍＬ／ｈｒ／ｋｇであった。それぞれ、ビヒクル１および２において、エフアネソクトコグアルファ濃度についての平均Ｖｄは６９．０ｍＬ／ｋｇおよび７４．４ｍＬ／ｋｇであり、ＢＩＶＶ００１活性については、６３．８ｍＬ／ｋｇおよび６１．４ｍＬ／ｋｇであった。

【０３２５】

結論として、エフアネソクトコグアルファ組成物のＰＫパラメータは、ＰＳ８０とＰ１８８の間において、ビヒクルの選択にかかわらず、比較的同様であった。いかなる試験項目関連の臨床徴候も、または対象への投与後に注目されるいかなる注射部位刺激感もなかった。各グループについての全ての毒物動態パラメータは、４匹の動物から生成した。値は、３有効数字に四捨五入した（Ｔｍａｘを除く）。

【０３２６】

【表２】

表 2. マカクザルにおけるエフアネソクトコグアルファ組成物の PK パラメータ

分析物	ビヒクル	C_{max} (ng/mL)	T_{max} 中央値（範囲）(hr)	$AUC_{(0-t)}$ (hr*ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL 血漿 (mL/hr/kg)	Vd (mL/kg)
Efa 濃度	PS80	841 ± 119	0.25 (0.25 - 0.25)	25400 ± 4940	36.1 ± 3.53	1.33 ± 0.300	69.0 ± 14.2
	P188	772 ± 101	0.25 (0.25 - 0.25)	22800 ± 2200	35.8 ± 5.50	1.44 ± 0.133	74.4 ± 15.4
分析物	ビヒクル	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} 中央値（範囲）(hr)	$AUC_{(0-t)}$ (hr*mIU /mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL 血漿 (mL/hr/kg)	Vd (mL/kg)
Efa 活性	PS80	2110 ± 382	0.25 (0.25 - 0.25)	59600 ± 14300	34.4 ± 3.05	1.29 ± 0.276	63.8 ± 11.7
	P188	2230 ± 342	0.25 (0.25 - 0.25)	62800 ± 8640	35.3 ± 5.96	1.20 ± 0.153	61.4 ± 16.2

【０３２７】

特定の実施形態についての先述の説明は、本開示の全般的性質を完全に明らかにしているため、他者は、当業者内の知識を適用することによって、過度の実験を行うことなく、本開示の全般的概念から逸脱することなく、様々な用途のためにそのような特定の実施形態を容易に変更および／または適合させることができる。したがって、そのような適合および変更は、本明細書において提示される教示およびガイダンスに基づく当該開示される実施形態の均等物の意味と範囲の内であることが意図される。本明細書における語句または専門用語は、制限目的ではなく、説明目的のものであり、したがって、本明細書の専門用語および語句は、当該教示およびガイダンスに鑑みて当業者によって解釈されるべきであることを理解されたい。

【０３２８】

本開示の他の実施形態は、当業者にとって、本明細書において開示される本開示の明細書および実施の考慮から明らかになろう。本明細書および実施例は単なる例示とみなされ、本開示の真の範囲および趣旨は下記の特許請求の範囲によって示されることが意図される。

【０３２９】

本明細書において引用される全ての特許および刊行物は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【０３３０】

配列

【０３３１】

【表３－１】

表 3: 例示的キメラタンパク質の配列

A-FVIII(ELNN)-Fc: 配列番号 1

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL FVEFTDHLFN      60
IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ     120
REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR     180
EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR     240
SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL     300
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL TDSEMDVVRF     360
DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG     420
RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI     480
TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME     540
RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG     600
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH     660
KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDYYE     720
DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG     780
PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGTSTE PSEGSAPGSP AGSPTSTEEG TSESATPESG     840
PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTEPSEGSA     900
PGTSESATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG SEPATSGSET     960
PGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAPGTSTE PSEGSAPGSE PATSGSETPG TSESATPESG    1020
PGTSTEPSEG SAPASSEITR TTLQSDQEEI DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ    1080
KKTRHYFIAA VERLWDYGMS SSPHVLRNRA QSGSVPQFKK VVFQEFTDGS FTQPLYRGEL    1140
NEHLGLLGPY IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY EEDQRQGAEP RKNFVKPNET    1200
KTYFWKVQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD LEKDVHSGLI GPLLVCHTNT LNPAHGRQVT    1260
VQEFALFFTI FDETKSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF KENYRFHAIN GYIMDTLPGL    1320
VMAQDQRIRW YLLSMGSNEN IHSIHFSGHV FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMLPSK    1380
AGIWRVECLI GEHLHAGMST LFLVYSNKCQ TPLGMASGHI RDFQITASGQ YGQWAPKLAR    1440
LHYSGSINAW STKEPFSWIK VDLLAPMIIH GIKTQGARQK FSSLYISQFI IMYSLDGKKW    1500
QTYRGNSTGT LMVFFGNVDS SGIKHNIFNP PIIARYIRLH PTHYSIRSTL RMELMGCDLN    1560
SCSMPLGMES KAISDAQITA SSYFTNMFAT WSPSKARLHL QGRSNAWRPQ VNNPKEWLQV    1620
DFQKTMKVTG VTTQGVKSLL TSMYVKEFLI SSSQDGHQWT LFFQNGKVKV FQGNQDSFTP    1680
VVNSLDPPLL TRYLRIHPQS WVHQIALRME VLGCEAQDLY DKTHTCPPCP APELLGGPSV    1740
FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY    1800
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK    1860
NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG    1920
NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
```

VWF(D'D3)- ELNN-a2 リンカ-Fc: 配列番号 2

```
SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMSMG CVSGCLCPPG MVRHENRCVA      60
LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC DATCSTIGMA HYLTFDGLKY     120
LFPGECQYVL VQDYCGSNPG TFRILVGNKG CSHPSVKCKK RVTILVEGGE IELFDGEVNV     180
KRPMKDETHF EVVESGRYII LLLGKALSVV WDRHLSISVV LKQTYQEKVC GLCGNFDGIQ     240
NNDLTSSNLQ VEEDPVDFGN SWKVSSQCAD TRKVPLDSSP ATCHNNIMKQ TMVDSSCRIL     300
TSDVFQDCNK LVDPEPYLDV CIYDTCSCES IGDCAAFCDT IAAYAHVCAQ HGKVVTWRTA     360
TLCPQSCEER NLRENGYEAE WRYNSCAPAC QVTCQHPEPL ACPVQCVEGC HAHCPPGKIL     420
DELLQTCVDP EDCPVCEVAG RRFASGKKVT LNPSDPEHCQ ICHCDVVNLT CEACQEPGTS     480
ESATPESGPG SEPATSGSET PGTSESATPE SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGTS     540
TEPSEGSAPG SPAGSPTSTE EGTSESATPE SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGSP     600
AGSPTSTEEG SPAGSPTSTE EGASSDKNTG DYYEDSYEDI SAYLLSKNNA IEPRSFSDKT     660
HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE     720
VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP     780
REPQVYTLPP SRDELTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS     840
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG                       883
```

FVIII タンパク質(312A)のアミノ酸配列- シグナルペプチドを含む: 配列番号 3

```
       1 MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAVE LSWDYMQSDL GELPVDARFP
      51 PRVPKSFPFN TSVVYKKTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
```

【表３－２】

```
 101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
 151 GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
 201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
 251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH
 301 RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
 351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
 401 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
 451 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDTL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT
 501 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
 551 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
 601 NRSWYLTENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
 651 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS
 701 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYYED SYEDISAYLL
 751 SKNNAIEPRS FSQNGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP
 801 GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSAPGSPA GSPTSTEEGT
 851 SESATPESGP GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGSPAGS PTSTEEGSPA
 901 GSPTSTEEGT STEPSEGSAP GTSESATPES GPGTSESATP ESGPGTSESA
 951 TPESGPGSEP ATSGSETPGS EPATSGSETP GSPAGSPTST EEGTSTEPSE
1001 GSAPGTSTEP SEGSAPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP GTSTEPSEGS
1051 APASSEITRT TLQSDQEEID YDDTISVEMK KEDFDIYDED ENQSPRSFQK
1101 KTRHYFIAAV ERLWDYGMSS SPHVLRNRAQ SGSVPQFKKV VFQEFTDGSF
1151 TQPLYRGELN EHLGLLGPYI RAEVEDNIMV TFRNQASRPY SFYSSLISYE
1201 EDQRQGAEPR KNFVKPNETK TYFWKVQHHM APTKDEFDCK AWAYFSDVDL
1251 EKDVHSGLIG PLLVCHTNTL NPAHGRQVTV QEFALFFTIF DETKSWYFTE
1301 NMERNCRAPC NIQMEDPTFK ENYRFHAING YIMDTLPGLV MAQDQRIRWY
1351 LLSMGSNENI HSIHFSGHVF TVRKKEEYKM ALYNLYPGVF ETVEMLPSKA
1401 GIWRVECLIG EHLHAGMSTL FLVYSNKCQT PLGMASGHIR DFQITASGQY
1451 GQWAPKLARL HYSGSINAWS TKEPFSWIKV DLLAPMIIHG IKTQGARQKF
1501 SSLYISQFII MYSLDGKKWQ TYRGNSTGTL MVFFGNVDSS GIKHNIFNPP
1551 IIARYIRLHP THYSIRSTLR MELMGCDLNS CSMPLGMESK AISDAQITAS
1601 SYFTNMFATW SPSKARLHLQ GRSNAWRPQV NNPKEWLQVD FQKTMKVTGV
1651 TTQGVKSLLT SMYVKEFLIS SSQDGHQWTL FFQNGKVKVF QGNQDSFTPV
1701 VNSLDPPLLT RYLRIHPQSW VHQIALRMEV LGCEAQDLYD KTHTCPPCPA
1751 PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
1801 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP
1851 IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
1901 ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
1951 LHNHYTQKSL SLSPG*
```

FVIII 312A をコードするヌクレオチド配列: 配列番号 4

```
   1 ATGCAAATAG AGCTCTCCAC CTGCTTCTTT CTGTGCCTTT TGCGATTCTG
  51 CTTTAGTGCC ACCAGAAGAT ACTACCTGGG TGCAGTGGAA CTGTCATGGG
 101 ACTATATGCA AAGTGATCTC GGTGAGCTGC CTGTGGACGC AAGATTTCCT
 151 CCTAGAGTGC CAAAATCTTT TCCATTCAAC ACCTCAGTCG TGTACAAAAA
 201 GACTCTGTTT GTAGAATTCA CGGATCACCT TTTCAACATC GCTAAGCCAA
 251 GGCCACCCTG GATGGGTCTG CTAGGTCCTA CCATCCAGGC TGAGGTTTAT
 301 GATACAGTGG TCATTACACT TAAGAACATG GCTTCCCATC CTGTCAGTCT
 351 TCATGCTGTT GGTGTATCCT ACTGGAAAGC TTCTGAGGGA GCTGAATATG
 401 ATGATCAGAC CAGTCAAAGG GAGAAAGAAG ATGATAAAGT CTTCCCTGGT
 451 GGAAGCCATA CATATGTCTG GCAGGTCCTG AAAGAGAATG GTCCAATGGC
 501 CTCTGACCCA CTGTGCCTTA CCTACTCATA TCTTTCTCAT GTGGACCTGG
 551 TAAAAGACTT GAATTCAGGC CTCATTGGAG CCCTACTAGT ATGTAGAGAA
 601 GGGAGTCTGG CCAAGGAAAA GACACAGACC TTGCACAAAT TTATACTACT
 651 TTTTGCTGTA TTTGATGAAG GGAAAAGTTG GCACTCAGAA ACAAAGAACT
 701 CCTTGATGCA GGATAGGGAT GCTGCATCTG CTCGGGCCTG GCCTAAAATG
 751 CACACAGTCA ATGGTTATGT AAACAGGTCT CTGCCAGGTC TGATTGGATG
```

【表３－３】

```
 801 CCACAGGAAA TCAGTCTATT GGCATGTGAT TGGAATGGGC ACCACTCCTG
 851 AAGTGCACTC AATATTCCTC GAAGGTCACA CATTTCTTGT GAGGAACCAT
 901 CGCCAGGCGT CCTTGGAAAT CTCGCCAATA ACTTTCCTTA CTGCTCAAAC
 951 ACTCTTGATG GACCTTGGAC AGTTTCTACT GTTTTGTCAT ATCTCTTCCC
1001 ACCAACATGA TGGCATGGAA GCTTATGTCA AAGTAGACAG CTGTCCAGAG
1051 GAACCCCAAC TACGAATGAA AAATAATGAA GAAGCGGAAG ACTATGATGA
1101 TGATCTTACT GATTCTGAAA TGGATGTGGT CAGGTTTGAT GATGACAACT
1151 CTCCTTCCTT TATCCAAATT CGCTCAGTTG CCAAGAAGCA TCCTAAAACT
1201 TGGGTACATT ACATTGCTGC TGAAGAGGAG GACTGGGACT ATGCTCCCTT
1251 AGTCCTCGCC CCCGATGACA GAAGTTATAA AAGTCAATAT TTGAACAATG
1301 GCCCTCAGCG GATTGGTAGG AAGTACAAAA AAGTCCGATT TATGGCATAC
1351 ACAGATGAAA CCTTTAAGAC TCGTGAAGCT ATTCAGCATG AATCAGGAAT
1401 CTTGGGACCT TTACTTTATG GGGAAGTTGG AGACACACTG TTGATTATAT
1451 TTAAGAATCA AGCAAGCAGA CCATATAACA TCTACCCTCA CGGAATCACT
1501 GATGTCCGTC CTTTGTATTC AAGGAGATTA CCAAAAGGTG TAAAACATTT
1551 GAAGGATTTT CCAATTCTGC CAGGAGAAAT ATTCAAATAT AAATGGACAG
1601 TGACTGTAGA AGATGGGCCA ACTAAATCAG ATCCTCGGTG CCTGACCCGC
1651 TATTACTCTA GTTTCGTTAA TATGGAGAGA GATCTAGCTT CAGGACTCAT
1701 TGGCCCTCTC CTCATCTGCT ACAAAGAATC TGTAGATCAA AGAGGAAACC
1751 AGATAATGTC AGACAAGAGG AATGTCATCC TGTTTTCTGT ATTTGATGAG
1801 AACCGAAGCT GGTACCTCAC AGAGAATATA CAACGCTTTC TCCCCAATCC
1851 AGCTGGAGTG CAGCTTGAGG ATCCAGAGTT CCAAGCCTCC AACATCATGC
1901 ACAGCATCAA TGGCTATGTT TTTGATAGTT TGCAGTTGTC AGTTTGTTTG
1951 CATGAGGTGG CATACTGGTA CATTCTAAGC ATTGGAGCAC AGACTGACTT
2001 CCTTTCTGTC TTCTTCTCTG GATATACCTT CAAACACAAA ATGGTCTATG
2051 AAGACACACT CACCCTATTC CCATTCTCAG GAGAAACTGT CTTCATGTCG
2101 ATGGAAAACC CAGGTCTATG GATTCTGGGG TGCCACAACT CAGACTTTCG
2151 GAACAGAGGC ATGACCGCCT TACTGAAGGT TTCTAGTTGT GACAAGAACA
2201 CTGGTGATTA TTACGAGGAC AGTTATGAAG ATATTTCAGC ATACTTGCTG
2251 AGTAAAAACA ATGCCATTGA ACCAAGAAGC TTCTCTCAAA ACGGTACCTC
2301 AGAGTCTGCT ACCCCCGAGT CAGGGCCAGG ATCAGAGCCA GCCACCTCCG
2351 GGTCTGAGAC ACCCGGGACT TCCGAGAGTG CCACCCCTGA GTCCGGACCC
2401 GGGTCCGAGC CCGCCACTTC CGGCTCCGAA ACTCCCGGCA CAAGCGAGAG
2451 CGCTACCCCA GAGTCAGGAC CAGGAACATC TACAGAGCCC TCTGAAGGCT
2501 CCGCTCCAGG GTCCCCAGCC GGCAGTCCCA CTAGCACCGA GGAGGGAACC
2551 TCTGAAAGCG CCACACCCGA ATCAGGGCCA GGGTCTGAGC CTGCTACCAG
2601 CGGCAGCGAG ACACCAGGCA CCTCTGAGTC CGCCACACCA GAGTCCGGAC
2651 CCGGATCTCC CGCTGGGAGC CCCACCTCCA CTGAGGAGGG ATCTCCTGCT
2701 GGCTCTCCAA CATCTACTGA GGAAGGAACC TCAACCGAGC CATCCGAGGG
2751 ATCAGCTCCC GGCACCTCAG AGTCGGCAAC CCCGGAGTCT GGACCCGGAA
2801 CTTCCGAAAG TGCCACACCA GAGTCCGGTC CCGGGACTTC AGAATCAGCA
2851 ACACCCGAGT CCGGCCCTGG GTCTGAACCC GCCACAAGTG GTAGTGAGAC
2901 ACCAGGATCA GAACCTGCTA CCTCAGGGTC AGAGACACCC GGATCTCCGG
2951 CAGGCTCACC AACCTCCACT GAGGAGGGCA CCAGCACAGA ACCAAGCGAG
3001 GGCTCCGCAC CCGGAACAAG CACTGAACCC AGTGAGGGTT CAGCACCCGG
3051 CTCTGAGCCG GCCACAAGTG GCAGTGAGAC ACCCGGCACT TCAGAGAGTG
3101 CCACCCCCGA GAGTGGCCCA GGCACTAGTA CCGAGCCCTC TGAAGGCAGT
3151 GCGCCAGCCT CGAGCGAAAT AACTCGTACT ACTCTTCAGT CAGATCAAGA
3201 GGAAATTGAC TATGATGATA CCATATCAGT TGAAATGAAG AAGGAAGATT
3251 TTGACATTTA TGATGAGGAT GAAAATCAGA GCCCCCGCAG CTTTCAAAAG
3301 AAAACACGAC ACTATTTTAT TGCTGCAGTG GAGAGGCTCT GGGATTATGG
3351 GATGAGTAGC TCCCCACATG TTCTAAGAAA CAGGGCTCAG AGTGGCAGTG
3401 TCCCTCAGTT CAAGAAAGTT GTTTTCCAGG AATTTACTGA TGGCTCCTTT
3451 ACTCAGCCCT TATACCGTGG AGAACTAAAT GAACATTTGG GACTCCTGGG
3501 GCCATATATA AGAGCAGAAG TTGAAGATAA TATCATGGTA ACTTTCAGAA
3551 ATCAGGCCTC TCGTCCCTAT TCCTTCTATT CTAGCCTTAT TTCTTATGAG
3601 GAAGATCAGA GGCAAGGAGC AGAACCTAGA AAAAACTTTG TCAAGCCTAA
3651 TGAAACCAAA ACTTACTTTT GGAAAGTGCA ACATCATATG GCACCCACTA
3701 AAGATGAGTT TGACTGCAAA GCCTGGGCTT ATTTCTCTGA TGTTGACCTG
3751 GAAAAAGATG TGCACTCAGG CCTGATTGGA CCCCTTCTGG TCTGCCACAC
```

【表３－４】

```
3801 TAACACACTG AACCCTGCTC ATGGGAGACA AGTGACAGTA CAGGAATTTG
3851 CTCTGTTTTT CACCATCTTT GATGAGACCA AAAGCTGGTA CTTCACTGAA
3901 AATATGGAAA GAAACTGCAG GGCTCCCTGC AATATCCAGA TGGAAGATCC
3951 CACTTTTAAA GAGAATTATC GCTTCCATGC AATCAATGGC TACATAATGG
4001 ATACACTACC TGGCTTAGTA ATGGCTCAGG ATCAAAGGAT TCGATGGTAT
4051 CTGCTCAGCA TGGGCAGCAA TGAAAACATC CATTCTATTC ATTTCAGTGG
4101 ACATGTGTTC ACTGTACGAA AAAAAGAGGA GTATAAAATG GCACTGTACA
4151 ATCTCTATCC AGGTGTTTTT GAGACAGTGG AAATGTTACC ATCCAAAGCT
4201 GGAATTTGGC GGGTGGAATG CCTTATTGGC GAGCATCTAC ATGCTGGGAT
4251 GAGCACACTT TTTCTGGTGT ACAGCAATAA GTGTCAGACT CCCCTGGGAA
4301 TGGCTTCTGG ACACATTAGA GATTTTCAGA TTACAGCTTC AGGACAATAT
4351 GGACAGTGGG CCCCAAAGCT GGCCAGACTT CATTATTCCG GATCAATCAA
4401 TGCCTGGAGC ACCAAGGAGC CCTTTTCTTG GATCAAGGTG GATCTGTTGG
4451 CACCAATGAT TATTCACGGC ATCAAGACCC AGGGTGCCCG TCAGAAGTTC
4501 TCCAGCCTCT ACATCTCTCA GTTTATCATC ATGTATAGTC TTGATGGGAA
4551 GAAGTGGCAG ACTTATCGAG GAAATTCCAC TGGAACCTTA ATGGTCTTCT
4601 TTGGCAATGT GGATTCATCT GGGATAAAAC ACAATATTTT TAACCCTCCA
4651 ATTATTGCTC GATACATCCG TTTGCACCCA ACTCATTATA GCATTCGCAG
4701 CACTCTTCGC ATGGAGTTGA TGGGCTGTGA TTTAAATAGT TGCAGCATGC
4751 CATTGGGAAT GGAGAGTAAA GCAATATCAG ATGCACAGAT TACTGCTTCA
4801 TCCTACTTTA CCAATATGTT TGCCACCTGG TCTCCTTCAA AAGCTCGACT
4851 TCACCTCCAA GGGAGGAGTA ATGCCTGGAG ACCTCAGGTG AATAATCCAA
4901 AAGAGTGGCT GCAAGTGGAC TTCCAGAAGA CAATGAAAGT CACAGGAGTA
4951 ACTACTCAGG GAGTAAAATC TCTGCTTACC AGCATGTATG TGAAGGAGTT
5001 CCTCATCTCC AGCAGTCAAG ATGGCCATCA GTGGACTCTC TTTTTTCAGA
5051 ATGGCAAAGT AAAGGTTTTT CAGGGAAATC AAGACTCCTT CACACCTGTG
5101 GTGAACTCTC TAGACCCACC GTTACTGACT CGCTACCTTC GAATTCACCC
5151 CCAGAGTTGG GTGCACCAGA TTGCCCTGAG GATGGAGGTT CTGGGCTGCG
5201 AGGCACAGGA CCTCTACGAC AAAACTCACA CATGCCCACC GTGCCCAGCT
5251 CCAGAACTCC TGGGCGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
5301 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACATGC GTGGTGGTGG
5351 ACGTGAGCCA CGAAGACCCT GAGGTCAAGT TCAACTGGTA TGTGGACGGC
5401 GTGGAAGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCG CGGGAGGAGC AGTACAACAG
5451 CACGTACCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT CCTGCACCAA GACTGGCTGA
5501 ATGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGCCCT CCCAGCCCCC
5551 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AGCCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT
5601 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGATGAGCT GACCAAGAAC CAAGTTAGCC
5651 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTATCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
5701 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACTAC AAGACCACGC CTCCCGTGTT
5751 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACTC CAAGCTCACC GTGGACAAGA
5801 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT
5851 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTTGA
```

VWF059A タンパク質のアミノ酸配列 - シグナルペプチドおよび D1D2 領域を含む: 配列番号 5

```
   1 MIPARFAGVL LALALILPGT LCAEGTRGRS STARCSLFGS DFVNTFDGSM
  51 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVSLSVYLGE FFDIHLFVNG
 101 TVTQGDQRVS MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DGSGNFQVLL
 151 SDRYFNKTCG LCGNFNIFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC
 201 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC
 251 EKTLCECAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWTDHSA CSPVCPAGME
 301 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTECPC
 351 VHSGKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFKSFD
 401 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG
 451 LHNSLVKLKH GAGVAMDGQD IQLPLLKGDL RIQHTVTASV RLSYGEDLQM
 501 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTPSG LAEPRVEDFG
 551 NAWKLHGDCQ DLQKQHSDPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS
```

【表３－５】

```
 601 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCEL
 651 NCPKGQVYLQ CGTPCNLTCR SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD
 701 CVPKAQCPCY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD
 751 AVLSSPLSHR SKRSLSCRPP MVKLVCPADN LRAEGLECTK TCQNYDLECM
 801 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV
 851 CRDRKWNCTD HVCDATCSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGECQ YVLVQDYCGS
 901 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTILVE GGEIELFDGE VNVKRPMKDE
 951 THFEVVESGR YIILLLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD
1001 GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI
1051 MKQTMVDSSC RILTSDVFQD CNKLVDPEPY LDVCIYDTCS CESIGDCAAF
1101 CDTIAAYAHV CAQHGKVVTW RTATLCPQSC EERNLRENGY EAEWRYNSCA
1151 PACQVTCQHP EPLACPVQCV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE
1201 VAGRRFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP GTSESATPES
1251 GPGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP
1301 GTSTEPSEGS APGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT
1351 SESATPESGP GSPAGSPTST EEGSPAGSPT STEEGASSDK NTGDYYEDSY
1401 EDISAYLLSK NNAIEPRSFS DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
1451 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
1501 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
1551 LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
1601 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG*
```

VWF059A タンパク質をコードするヌクレオチド配列: 配列番号 6

```
   1 ATGATTCCTG CCAGATTTGC CGGGGTGCTG CTTGCTCTGG CCCTCATTTT
  51 GCCAGGGACC CTTTGTGCAG AAGGAACTCG CGGCAGGTCA TCCACGGCCC
 101 GATGCAGCCT TTTCGGAAGT GACTTCGTCA ACACCTTTGA TGGGAGCATG
 151 TACAGCTTTG CGGGATACTG CAGTTACCTC CTGGCAGGGG GCTGCCAGAA
 201 ACGCTCCTTC TCGATTATTG GGGACTTCCA GAATGGCAAG AGAGTGAGCC
 251 TCTCCGTGTA TCTTGGGGAA TTTTTTGACA TCCATTTGTT TGTCAATGGT
 301 ACCGTGACAC AGGGGGACCA AAGAGTCTCC ATGCCCTATG CCTCCAAAGG
 351 GCTGTATCTA GAAACTGAGG CTGGGTACTA CAAGCTGTCC GGTGAGGCCT
 401 ATGGCTTTGT GGCCAGGATC GATGGCAGCG GCAACTTTCA AGTCCTGCTG
 451 TCAGACAGAT ACTTCAACAA GACCTGCGGG CTGTGTGGCA ACTTTAACAT
 501 CTTTGCTGAA GATGACTTTA TGACCCAAGA AGGGACCTTG ACCTCGGACC
 551 CTTATGACTT TGCCAACTCA TGGGCTCTGA GCAGTGGAGA ACAGTGGTGT
 601 GAACGGGCAT CTCCTCCCAG CAGCTCATGC AACATCTCCT CTGGGGAAAT
 651 GCAGAAGGGC CTGTGGGAGC AGTGCCAGCT TCTGAAGAGC ACCTCGGTGT
 701 TTGCCCGCTG CCACCCTCTG GTGGACCCCG AGCCTTTTGT GGCCCTGTGT
 751 GAGAAGACTT TGTGTGAGTG TGCTGGGGGG CTGGAGTGCG CCTGCCCTGC
 801 CCTCCTGGAG TACGCCCGGA CCTGTGCCCA GGAGGGAATG GTGCTGTACG
 851 GCTGGACCGA CCACAGCGCG TGCAGCCCAG TGTGCCCTGC TGGTATGGAG
 901 TATAGGCAGT GTGTGTCCCC TTGCGCCAGG ACCTGCCAGA GCCTGCACAT
 951 CAATGAAATG TGTCAGGAGC GATGCGTGGA TGGCTGCAGC TGCCCTGAGG
1001 GACAGCTCCT GGATGAAGGC CTCTGCGTGG AGAGCACCGA GTGTCCCTGC
1051 GTGCATTCCG GAAAGCGCTA CCCTCCCGGC ACCTCCCTCT CTCGAGACTG
1101 CAACACCTGC ATTTGCCGAA ACAGCCAGTG GATCTGCAGC AATGAAGAAT
1151 GTCCAGGGGA GTGCCTTGTC ACTGGTCAAT CCCACTTCAA GAGCTTTGAC
1201 AACAGATACT TCACCTTCAG TGGGATCTGC CAGTACCTGC TGGCCCGGGA
1251 TTGCCAGGAC CACTCCTTCT CCATTGTCAT TGAGACTGTC CAGTGTGCTG
1301 ATGACCGCGA CGCTGTGTGC ACCCGCTCCG TCACCGTCCG GCTGCCTGGC
1351 CTGCACAACA GCCTTGTGAA ACTGAAGCAT GGGGCAGGAG TTGCCATGGA
1401 TGGCCAGGAC ATCCAGCTCC CCCTCCTGAA AGGTGACCTC CGCATCCAGC
1451 ATACAGTGAC GGCCTCCGTG CGCCTCAGCT ACGGGGAGGA CCTGCAGATG
1501 GACTGGGATG GCCGCGGGAG GCTGCTGGTG AAGCTGTCCC CCGTCTATGC
1551 CGGGAAGACC TGCGGCCTGT GTGGGAATTA CAATGGCAAC CAGGGCGACG
1601 ACTTCCTTAC CCCCTCTGGG CTGGCGGAGC CCCGGGTGGA GGACTTCGGG
1651 AACGCCTGGA AGCTGCACGG GGACTGCCAG GACCTGCAGA AGCAGCACAG
1701 CGATCCCTGC GCCCTCAACC CGCGCATGAC CAGGTTCTCC GAGGAGGCGT
```

【表３－６】

1751	GCGCGGTCCT	GACGTCCCCC	ACATTCGAGG	CCTGCCATCG	TGCCGTCAGC
1801	CCGCTGCCCT	ACCTGCGGAA	CTGCCGCTAC	GACGTGTGCT	CCTGCTCGGA
1851	CGGCCGCGAG	TGCCTGTGCG	GCGCCCTGGC	CAGCTATGCC	GCGGCCTGCG
1901	CGGGGAGAGG	CGTGCGCGTC	GCGTGGCGCG	AGCCAGGCCG	CTGTGAGCTG
1951	AACTGCCCGA	AAGGCCAGGT	GTACCTGCAG	TGCGGGACCC	CCTGCAACCT
2001	GACCTGCCGC	TCTCTCTCTT	ACCCGGATGA	GGAATGCAAT	GAGGCCTGCC
2051	TGGAGGGCTG	CTTCTGCCCC	CCAGGGCTCT	ACATGGATGA	GAGGGGGGAC
2101	TGCGTGCCCA	AGGCCCAGTG	CCCCTGTTAC	TATGACGGTG	AGATCTTCCA
2151	GCCAGAAGAC	ATCTTCTCAG	ACCATCACAC	CATGTGCTAC	TGTGAGGATG
2201	GCTTCATGCA	CTGTACCATG	AGTGGAGTCC	CCGGAAGCTT	GCTGCCTGAC
2251	GCTGTCCTCA	GCAGTCCCCT	GTCTCATCGC	AGCAAAAGGA	GCCTATCCTG
2301	TCGGCCCCCC	ATGGTCAAGC	TGGTGTGTCC	CGCTGACAAC	CTGCGGGCTG
2351	AAGGGCTCGA	GTGTACCAAA	ACGTGCCAGA	ACTATGACCT	GGAGTGCATG
2401	AGCATGGGCT	GTGTCTCTGG	CTGCCTCTGC	CCCCCGGGCA	TGGTCCGGCA
2451	TGAGAACAGA	TGTGTGGCCC	TGGAAAGGTG	TCCCTGCTTC	CATCAGGGCA
2501	AGGAGTATGC	CCCTGGAGAA	ACAGTGAAGA	TTGGCTGCAA	CACTTGTGTC
2551	TGTCGGGACC	GGAAGTGGAA	CTGCACAGAC	CATGTGTGTG	ATGCCACGTG
2601	CTCCACGATC	GGCATGGCCC	ACTACCTCAC	CTTCGACGGG	CTCAAATACC
2651	TGTTCCCCGG	GGAGTGCCAG	TACGTTCTGG	TGCAGGATTA	CTGCGGCAGT
2701	AACCCTGGGA	CCTTTCGGAT	CCTAGTGGGG	AATAAGGGAT	GCAGCCACCC
2751	CTCAGTGAAA	TGCAAGAAAC	GGGTCACCAT	CCTGGTGGAG	GGAGGAGAGA
2801	TTGAGCTGTT	TGACGGGGAG	GTGAATGTGA	AGAGGCCCAT	GAAGGATGAG
2851	ACTCACTTTG	AGGTGGTGGA	GTCTGGCCGG	TACATCATTC	TGCTGCTGGG
2901	CAAAGCCCTC	TCCGTGGTCT	GGGACCGCCA	CCTGAGCATC	TCCGTGGTCC
2951	TGAAGCAGAC	ATACCAGGAG	AAAGTGTGTG	GCCTGTGTGG	GAATTTTGAT
3001	GGCATCCAGA	ACAATGACCT	CACCAGCAGC	AACCTCCAAG	TGGAGGAAGA
3051	CCCTGTGGAC	TTTGGGAACT	CCTGGAAAGT	GAGCTCGCAG	TGTGCTGACA
3101	CCAGAAAAGT	GCCTCTGGAC	TCATCCCCTG	CCACCTGCCA	TAACAACATC
3151	ATGAAGCAGA	CGATGGTGGA	TTCCTCCTGT	AGAATCCTTA	CCAGTGACGT
3201	CTTCCAGGAC	TGCAACAAGC	TGGTGGACCC	CGAGCCATAT	CTGGATGTCT
3251	GCATTTACGA	CACCTGCTCC	TGTGAGTCCA	TTGGGGACTG	CGCCGCATTC
3301	TGCGACACCA	TTGCTGCCTA	TGCCCACGTG	TGTGCCCAGC	ATGGCAAGGT
3351	GGTGACCTGG	AGGACGGCCA	CATTGTGCCC	CCAGAGCTGC	GAGGAGAGGA
3401	ATCTCCGGGA	GAACGGGTAT	GAGGCTGAGT	GGCGCTATAA	CAGCTGTGCA
3451	CCTGCCTGTC	AAGTCACGTG	TCAGCACCCT	GAGCCACTGG	CCTGCCCTGT
3501	GCAGTGTGTG	GAGGGCTGCC	ATGCCCACTG	CCCTCCAGGG	AAAATCCTGG
3551	ATGAGCTTTT	GCAGACCTGC	GTTGACCCTG	AAGACTGTCC	AGTGTGTGAG
3601	GTGGCTGGCC	GGCGTTTTGC	CTCAGGAAAG	AAAGTCACCT	TGAATCCCAG
3651	TGACCCTGAG	CACTGCCAGA	TTTGCCACTG	TGATGTTGTC	AACCTCACCT
3701	GTGAAGCCTG	CCAGGAGCCG	GGTACATCAG	AGAGCGCCAC	CCCTGAAAGT
3751	GGTCCCGGGA	GCGAGCCAGC	CACATCTGGG	TCGGAAACGC	CAGGCACATC
3801	CGAGTCTGCA	ACTCCCGAGT	CCGGACCTGG	CTCCGAGCCT	GCCACTAGCG
3851	GCTCCGAGAC	TCCGGGAACT	TCCGAGAGCG	CTACACCAGA	AAGCGGACCC
3901	GGAACCAGTA	CCGAACCTAG	CGAGGGCTCT	GCTCCGGGCA	GCCCAGCCGG
3951	CTCTCCTACA	TCCACGGAGG	AGGGCACTTC	CGAATCCGCC	ACCCCGGAGT
4001	CAGGGCCAGG	ATCTGAACCC	GCTACCTCAG	GCAGTGAGAC	GCCAGGAACG
4051	AGCGAGTCCG	CTACACCGGA	GAGTGGGCCA	GGGAGCCCTG	CTGGATCTCC
4101	TACGTCCACT	GAGGAAGGGT	CACCAGCGGG	CTCGCCCACC	AGCACTGAAG
4151	AAGGTGCCTC	GTCTGACAAG	AACACTGGTG	ATTATTACGA	GGACAGTTAT
4201	GAAGATATTT	CAGCATACTT	GCTGAGTAAA	AACAATGCCA	TTGAACCAAG
4251	AAGCTTCTCT	GACAAAACTC	ACACATGCCC	ACCGTGCCCA	GCTCCAGAAC
4301	TCCTGGGCGG	ACCGTCAGTC	TTCCTCTTCC	CCCCAAAACC	CAAGGACACC
4351	CTCATGATCT	CCCGGACCCC	TGAGGTCACA	TGCGTGGTGG	TGGACGTGAG
4401	CCACGAAGAC	CCTGAGGTCA	AGTTCAACTG	GTATGTGGAC	GGCGTGGAAG
4451	TGCATAATGC	CAAGACAAAG	CCGCGGGAGG	AGCAGTACAA	CAGCACGTAC
4501	CGTGTGGTCA	GCGTCCTCAC	CGTCCTGCAC	CAAGACTGGC	TGAATGGCAA
4551	GGAGTACAAG	TGCAAGGTCT	CCAACAAAGC	CCTCCCAGCC	CCCATCGAGA
4601	AAACCATCTC	CAAAGCCAAA	GGGCAGCCCC	GAGAACCACA	GGTGTACACC
4651	CTGCCCCCAT	CCCGGGATGA	GCTGACCAAG	AACCAAGTTA	GCCTGACCTG
4701	CCTGGTCAAA	GGCTTCTATC	CCAGCGACAT	CGCCGTGGAG	TGGGAGAGCA
4751	ATGGGCAGCC	GGAGAACAAC	TACAAGACCA	CGCCTCCCGT	GTTGGACTCC

【表３－７】

```
4801 GACGGCTCCT TCTTCCTCTA CTCCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG
4851 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA
4901 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTTG A
```

FVIII(ELNN)-Fc: 配列番号７

```
TRRYYLGAVE LSWDYMQSDL GELPVDARFP PRVPKSFPFN TSVVYKKTLF VEFTDHLFNI      60
AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR     120
EKEDDKVFPG GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE     180
GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM HTVNGYVNRS     240
LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH RQASLEISPI TFLTAQTLLM     300
DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD     360
DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR     420
KYKKVRFMAY TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDTL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT     480
DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR YYSSFVNMER     540
DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE NRSWYLTENI QRFLPNPAGV     600
QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK     660
MVYEDTLTLF PFSGETVFMS MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYYED     720
SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FSQNGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP     780
GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSAPGSPA GSPTSTEEGT SESATPESGP     840
GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGSPAGS PTSTEEGSPA GSPTSTEEGT STEPSEGSAP     900
GTSESATPES GPGTSESATP ESGPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGS EPATSGSETP     960
GSPAGSPTST EEGTSTEPSE GSAPGTSTEP SEGSAPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP    1020
GTSTEPSEGS APASSEITRT TLQSDQEEID YDDTISVEMK KEDFDIYDED ENQSPRSFQK    1080
KTRHYFIAAV ERLWDYGMSS SPHVLRNRAQ SGSVPQFKKV VFQEFTDGSF TQPLYRGELN    1140
EHLGLLGPYI RAEVEDNIMV TFRNQASRPY SFYSSLISYE EDQRQGAEPR KNFVKPNETK    1200
TYFWKVQHHM APTKDEFDCK AWAYFSDVDL EKDVHSGLIG PLLVCHTNTL NPAHGRQVTV    1260
QEFALFFTIF DETKSWYFTE NMERNCRAPC NIQMEDPTFK ENYRFHAING YIMDTLPGLV    1320
MAQDQRIRWY LLSMGSNENI HSIHFSGHVF TVRKKEEYKM ALYNLYPGVF ETVEMLPSKA    1380
GIWRVECLIG EHLHAGMSTL FLVYSNKCQT PLGMASGHIR DFQITASGQY GQWAPKLARL    1440
HYSGSINAWS TKEPFSWIKV DLLAPMIIHG IKTQGARQKF SSLYISQFII MYSLDGKKWQ    1500
TYRGNSTGTL MVFFGNVDSS GIKHNIFNPP IIARYIRLHP THYSIRSTLR MELMGCDLNS    1560
CSMPLGMESK AISDAQITAS SYFTNMFATW SPSKARLHLQ GRSNAWRPQV NNPKEWLQVD    1620
FQKTMKVTGV TTQGVKSLLT SMYVKEFLIS SSQDGHQWTL FFQNGKVKVF QGNQDSFTPV    1680
VNSLDPPLLT RYLRIHPQSW VHQIALRMEV LGCEAQDLYD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF    1740
LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR    1800
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRDELTKN    1860
QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN    1920
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG                                          1945
```

【０３３２】

【表４－１】

表 4. 追加のキメラタンパク質の配列

説明/配列番号	配列
全長 FVIII 配列番号 8	ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL FVEFTDHLFN 60 IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ 120 REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR 180 EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR 240 SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300 MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL TDSEMDVVRF 360 DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG 420 RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI 480 TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME 540 RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH 660 KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDYYE 720 DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS TRQKQFNATT IPENDIEKTD PWFAHRTPMP 780 KIQNVSSSDL LMLLRQSPTP HGLSLSDLQE AKYETFSDDP SPGAIDSNNS LSEMTHFRPQ 840 LHHSGDMVFT PESGLQLRLN EKLGTTAATE LKKLDFKVSS TSNNLISTIP SDNLAAGTDN 900 TSSLGPPSMP VHYDSQLDTT LFGKKSSPLT ESGGPLSLSE ENNDSKLLES GLMNSQESSW 960 GKNVSSTESG RLFKGKRAHG PALLTKDNAL FKVSISLLKT NKTSNNSATN RKTHIDGPSL 1020 LIENSPSVWQ NILESDTEFK KVTPLIHDRM LMDKNATALR LNHMSNKTTS SKNMEMVQQK 1080 KEGPIPPDAQ NPDMSFFKML FLPESARWIQ RTHGKNSLNS GQGPSPKQLV SLGPEKSVEG 1140 QNFLSEKNKV VVGKGEFTKD VGLKEMVFPS SRNLFLTNLD NLHENNTHNQ EKKIQEEIEK 1200 KETLIQENVV LPQIHTVTGT KNFMKNLFLL STRQNVEGSY DGAYAPVLQD FRSLNDSTNR 1260 TKKHTAHFSK KGEEENLEGL GNQTKQIVEK YACTTRISPN TSQQNFVTQR SKRALKQFRL 1320 PLEETELEKR IIVDDTSTQW SKNMKHLTPS TLTQIDYNEK EKGAITQSPL SDCLTRSHSI 1380 PQANRSPLPI AKVSSFPSIR PIYLTRVLFQ DNSSHLPAAS YRKKDSGVQE SSHFLQGAKK 1440 NNLSLAILTL EMTGDQREVG SLGTSATNSV TYKKVENTVL PKPDLPKTSG KVELLPKVHI 1500 YQKDLFPTET SNGSPGHLDL VEGSLLQGTE GAIKWNEANR PGKVPFLRVA TESSAKTPSK 1560 LLDPLAWDNH YGTQIPKEEW KSQEKSPEKT AFKKKDTILS LNACESNHAI AAINEGQNKP 1620 EIEVTWAKQG RTERLCSQNP PVLKRHQREI TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY 1680 DEDENQSPRS FQKKTRHYFI AAVERLWDYG MSSSPHVLRN RAQSGSVPQF KKVVFQEFTD 1740 GSFTQPLYRG ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSSLI SYEEDQRQGA 1800 EPRKNFVKPN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG LIGPLLVCHT 1860 NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETKSWY FTENMERNCR APCNIQMEDP TFKENYRFHA 1920 INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGSN ENIHSIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP 1980 GVFETVEMLP SKAGIWRVEC LIGEHLHAGM STLFLVYSNK CQTPLGMASG HIRDFQITAS 2040 GQYGQWAPKL ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGIKTQGAR QKFSSLYISQ 2100 FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNIF NPPIIARYIR LHPTHYSIRS 2160 TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF ATWSPSKARL HLQGRSNAWR 2220 PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV 2280 KVFQGNQDSF TPVVNSLDPP LLTRYLRIHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY 2332
AE288 配列番号 9	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 60 GTSTEPSEGS APGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 120 GSPAGSPTST EEGSPAGSPT STEEGTSTEP SEGSAPGTSE SATPESGPGT SESATPESGP 180 GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGSEPAT SGSETPGSPA GSPTSTEEGT STEPSEGSAP 240 GTSTEPSEGS APGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAP 288
pSYN VWF059 配列番号 10	TSTEEGASIS DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FSDKTH
pSYN VWF059A 配列番号 11	TSTEEGASSD KNTGDYYEDS YEDISAYLLS KNNAIEPRSF SDKTH

【表４－２】

pSYN FVIII 312 配列番号 12	ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL FVEFTDHLFN	60
	IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ	120
	REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR	180
	EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR	240
	SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL	300
	MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL TDSEMDVVRF	360
	DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG	420
	RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI	480
	TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME	540
	RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG	600
	VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH	660
	KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDYYE	720
	DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG	780
	PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGTSTE PSEGSAPGSP AGSPTSTEEG TSESATPESG	840
	PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTEPSEGSA	900
	PGTSESATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG SEPATSGSET	960
	PGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAPGTSTE PSEGSAPGSE PATSGSETPG TSESATPESG	1020
	PGTSTEPSEG SAPASSEITR TTLQSDQEEI DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ	1080
	KKTRHYFIAA VERLWDYGMS SSPHVLRNRA QSGSVPQFKK VVFQEFTDGS FTQPLYRGEL	1140
	NEHLGLLGPY IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY EEDQRQGAEP RKNFVKPNET	1200
	KTYFWKVQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD LEKDVHSGLI GPLLVCHTNT LNPAHGRQVT	1260
	VQEFALFFTI FDETKSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF KENYRFHAIN GYIMDTLPGL	1320
	VMAQDQRIRW YLLSMGSNEN IHSIHFSGHV FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMLPSK	1380
	AGIWRVECLI GEHLHAGMST LFLVYSNKCQ TPLGMASGHI RDFQITASGQ YGQWAPKLAR	1440
	LHYSGSINAW STKEPFSWIK VDLLAPMIIH GIKTQGARQK FSSLYISQFI IMYSLDGKKW	1500
	QTYRGNSTGT LMVFFGNVDS SGIKHNIFNP PIIARYIRLH PTHYSIRSTL RMELMGCDLN	1560
	SCSMPLGMES KAISDAQITA SSYFTNMFAT WSPSKARLHL QGRSNAWRPQ VNNPKEWLQV	1620
	DFQKTMKVTG VTTQGVKSLL TSMYVKEFLI SSSQDGHQWT LFFQNGKVKV FQGNQDSFTP	1680
	VVNSLDPPLL TRYLRIHPQS WVHQIALRME VLGCEAQDLY DKTHTCPPCP APELLGGPSV	1740
	FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY	1800
	RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK	1860
	NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG	1920
	NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK	
ELNN_AE288_2 配列番号 13	GSPAGSPTST EEGTSESATP ESGPGSEPAT SGSETPGTSE SATPESGPGT STEPSEGSAP	60
	GTSTEPSEGS APGTSTEPSE GSAPGTSTEP SEGSAPGTST EPSEGSAPGT STEPSEGSAP	120
	GSPAGSPTST EEGTSTEPSE GSAPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP	180
	GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSAPGTSE SATPESGPGS PAGSPTSTEE	240
	GSPAGSPTST EEGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAP	288
ELNN AE144_5A 配列番号 14	TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG	60
	TSTEPSEGSA PGSPAGSPTS TEEGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG	120
	SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS TEEG	
キメラタンパク質のa2リンカ 配列番号 15	DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FS	32
FVIII のシグナルペプチド 配列番号 16	MQIELSTCFFLCLLRFCFS	
キメラタンパク質のFVIII断片1	ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL FVEFTDHLFN	60
	IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ	120
	REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR	180
	EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR	240
	SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL	300

【表４－３】

配列番号17	MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQN	360 420 480 540 600 660 720
キメラタンパク質のFVIII断片2 配列番号18	EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660
VWFシグナルペプチド 配列番号19	MIPARFAGVL LALALILPGT LC	
キメラタンパク質のVWF D1D2ドメイン 配列番号20	AEGTRGRSST ARCSLFGSDF VNTFDGSMYS FAGYCSYLLA GGCQKRSFSI IGDFQNGKRV SLSVYLGEFF DIHLFVNGTV TQGDQRVSMP YASKGLYLET EAGYYKLSGE AYGFVARIDG SGNFQVLLSD RYFNKTCGLC GNFNIFAEDD FMTQEGTLTS DPYDFANSWA LSSGEQWCER ASPPSSSCNI SSGEMQKGLW EQCQLLKSTS VFARCHPLVD PEPFVALCEK TLCECAGGLE CACPALLEYA RTCAQEGMVL YGWTDHSACS PVCPAGMEYR QCVSPCARTC QSLHINEMCQ ERCVDGCSCP EGQLLDEGLC VESTECPCVH SGKRYPPGTS LSRDCNTCIC RNSQWICSNE ECPGECLVTG QSHFKSFDNR YFTFSGICQY LLARDCQDHS FSIVIETVQC ADDRDAVCTR SVTVRLPGLH NSLVKLKHGA GVAMDGQDIQ LPLLKGDLRI QHTVTASVRL SYGEDLQMDW DGRGRLLVKL SPVYAGKTCG LCGNYNGNQG DDFLTPSGLA EPRVEDFGNA WKLHGDCQDL QKQHSDPCAL NPRMTRFSEE ACAVLTSPTF EACHRAVSPL PYLRNCRYDV CSCSDGRECL CGALASYAAA CAGRGVRVAW REPGRCELNC PKGQVYLQCG TPCNLTCRSL SYPDEECNEA CLEGCFCPPG LYMDERGDCV PKAQCPCYYD GEIFQPEDIF SDHHTMCYCE DGFMHCTMSG VPGSLLPDAV LSSPLSHRSK R	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720
キメラタンパク質のVWF D'ドメイン 配列番号21	SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMSMG CVSGCLCPPG MVRHENRCVA LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC DAT	60 103
キメラタンパク質のVWF D3ドメイン 配列番号22	CSTIGMAHYL TFDGLKYLFP GECQYVLVQD YCGSNPGTFR ILVGNKGCSH PSVKCKKRVT ILVEGGEIEL FDGEVNVKRP MKDETHFEVV ESGRYIILLL GKALSVVWDR HLSISVVLKQ TYQEKVCGLC GNFDGIQNND LTSSNLQVEE DPVDFGNSWK VSSQCADTRK VPLDSSPATC HNNIMKQTMV DSSCRILTSD VFQDCNKLVD PEPYLDVCIY DTCSCESIGD CAAFCDTIAA YAHVCAQHGK VVTWRTATLC PQSCEERNLR ENGYEAEWRY NSCAPACQVT CQHPEPLACP VQCVEGCHAH CPPGKILDEL LQTCVDPEDC PVCEVAGRRF ASGKKVTLNP SDPEHCQICH CDVVNLTCEA CQEP	60 120 180 240 300 360 374
Fc領域 配列番号23	DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG	60 120 180

【表４－４】

ELNN AE288_3 配列番号24	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP GTSTEPSEGS APGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP GSPAGSPTST EEGSPAGSPT STEEGTSTEP SEGSAPGTSE SATPESGPGT SESATPESGP GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGSEPAT SGSETPGSPA GSPTSTEEGT STEPSEGSAP GTSTEPSEGS APGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAPAS S	60 120 180 240 291

【図面】

【図１】

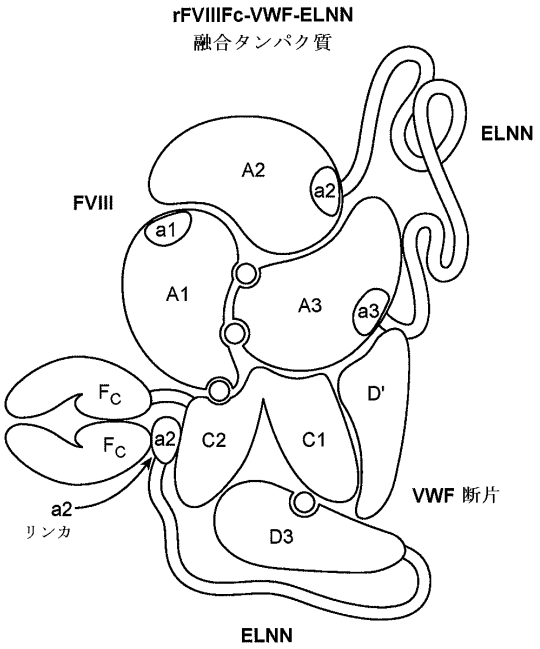

FIG. 1

【図２】

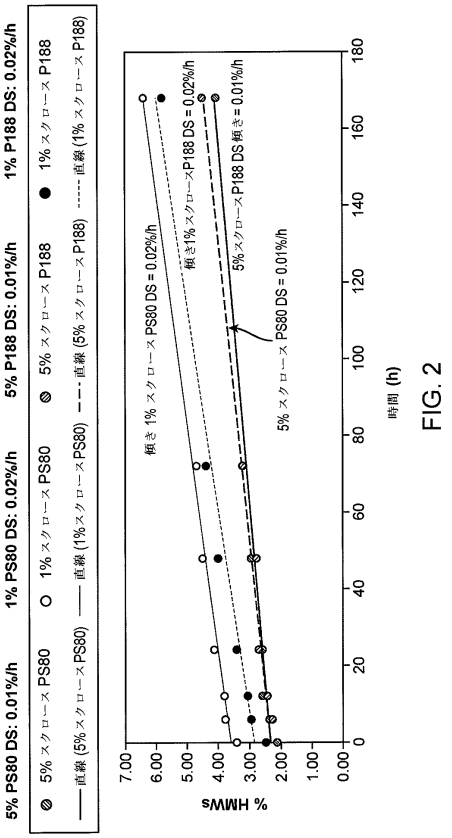

FIG. 2

【図３】

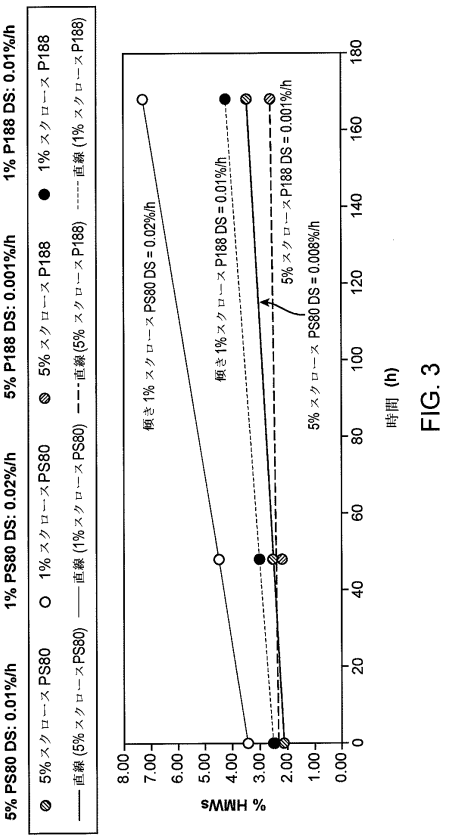

FIG. 3

【図４】

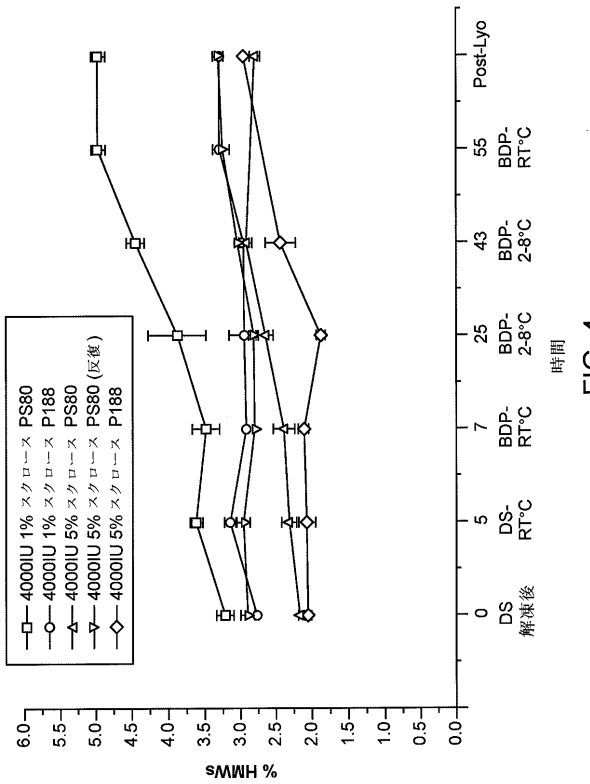

FIG. 4

【図５】

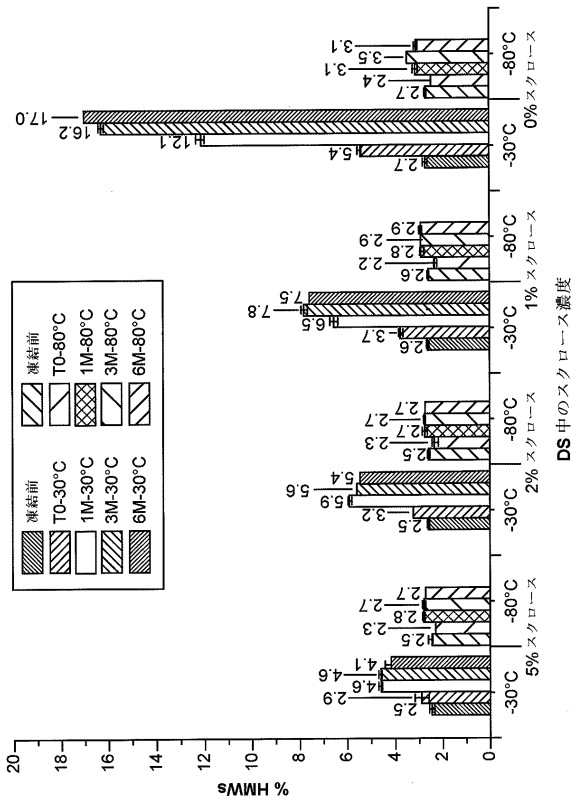

FIG. 5

【図６】

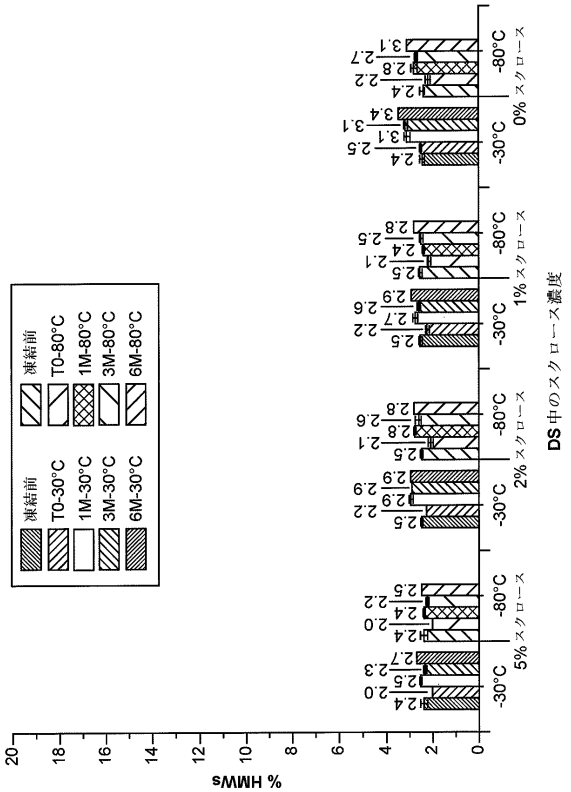

FIG. 6

【図７】

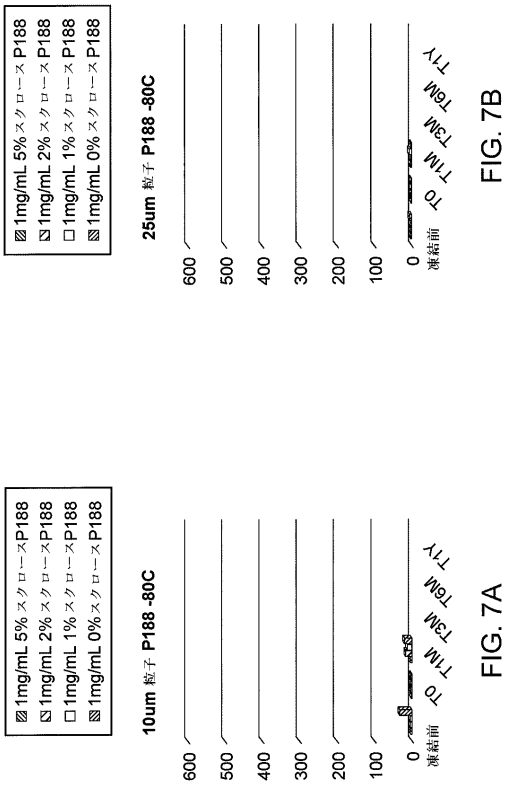

FIG. 7A

FIG. 7B

【図８Ａ】

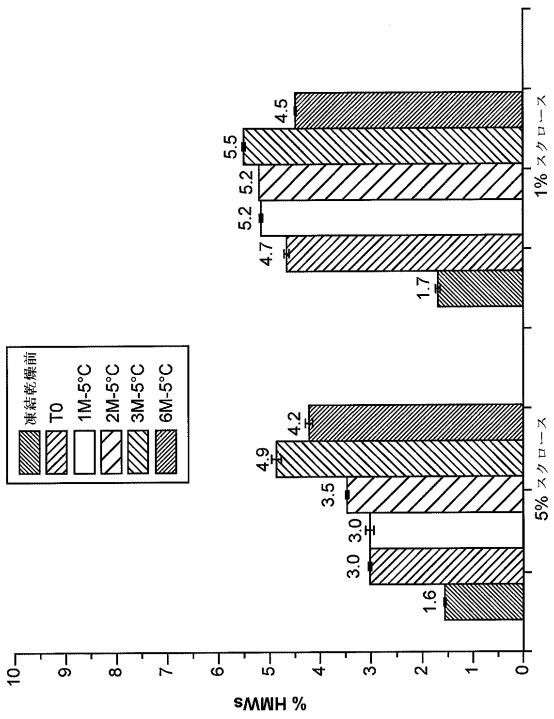

FIG. 8A

【図８Ｂ】

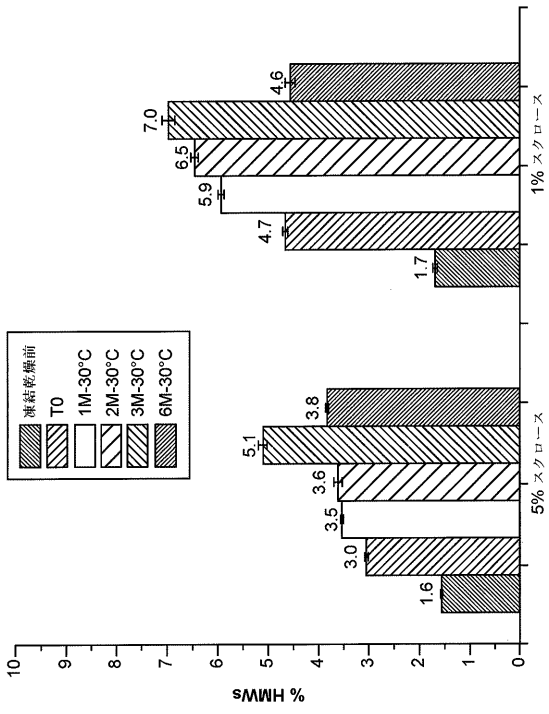

FIG. 8B

【図８Ｃ】

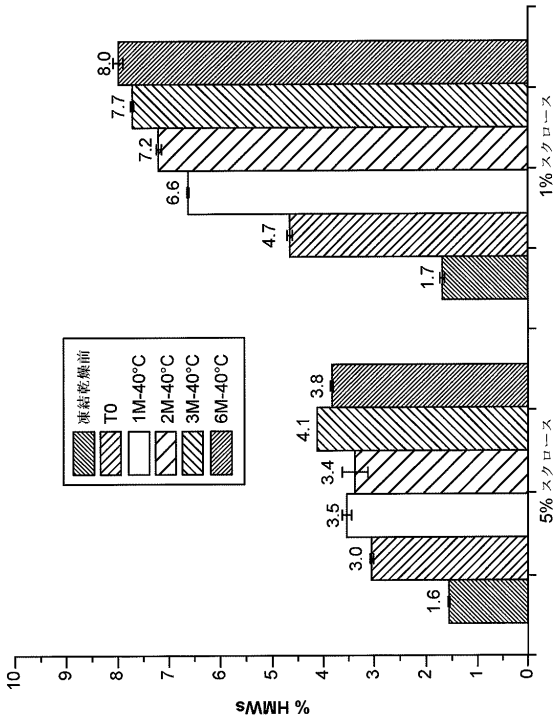

FIG. 8C

【図９Ａ】

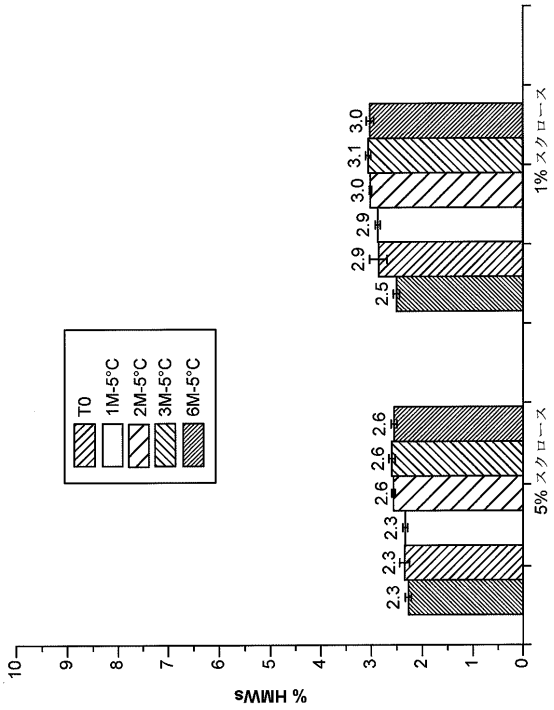

FIG. 9A

【図９Ｂ】

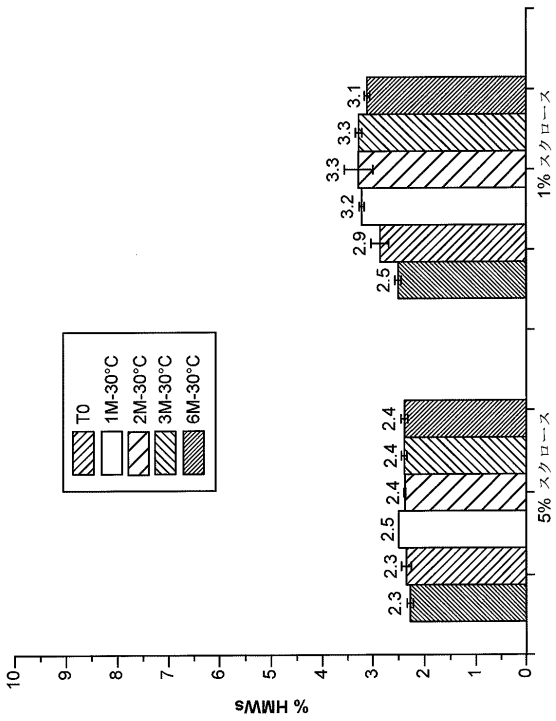

FIG. 9B

【図９Ｃ】

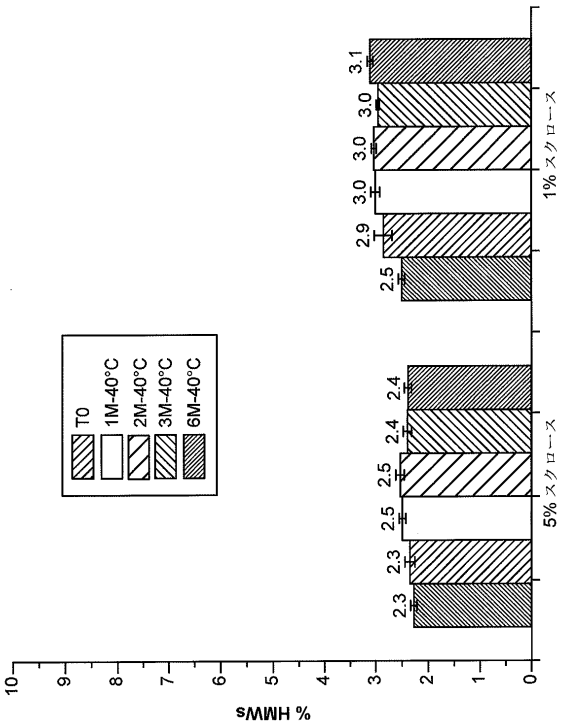

FIG. 9C

【図１０】

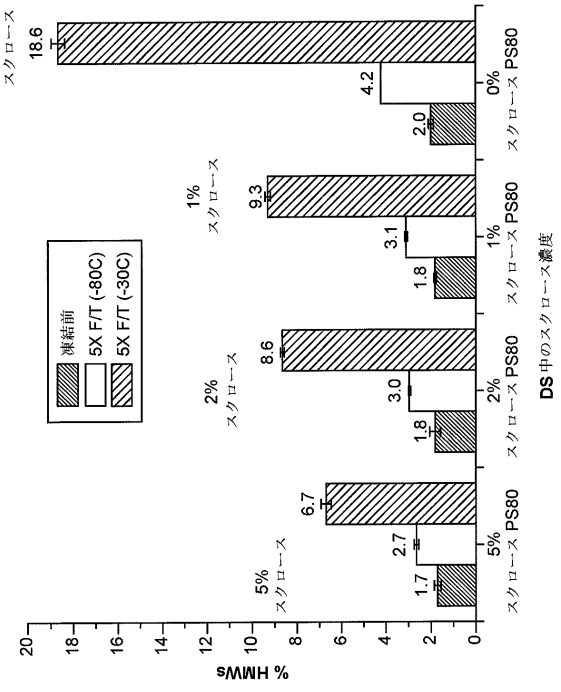

FIG. 10

【図１１】

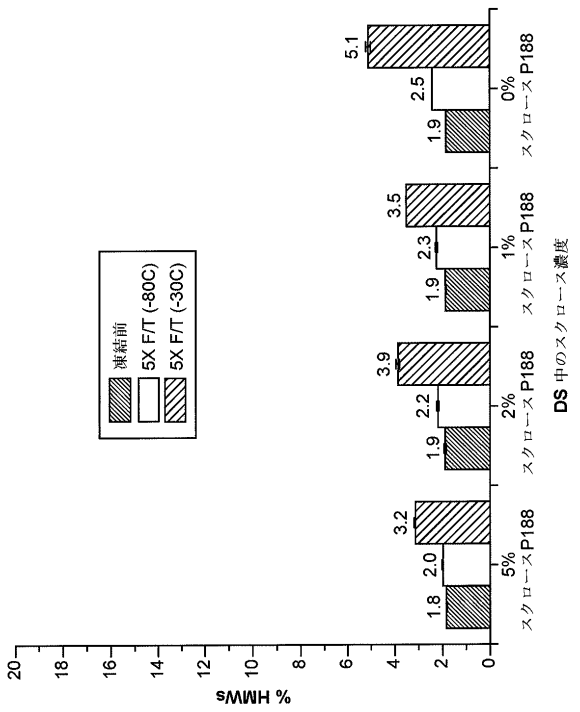

FIG. 11

【図１２】

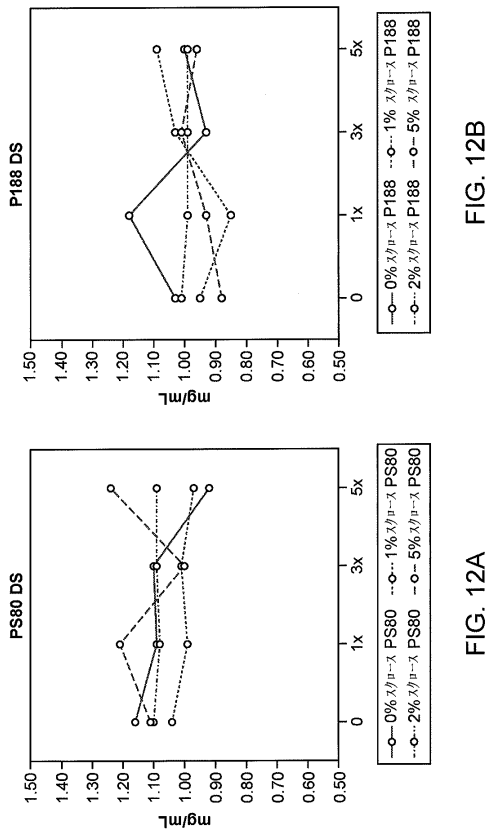

FIG. 12B

FIG. 12A

【図１３】

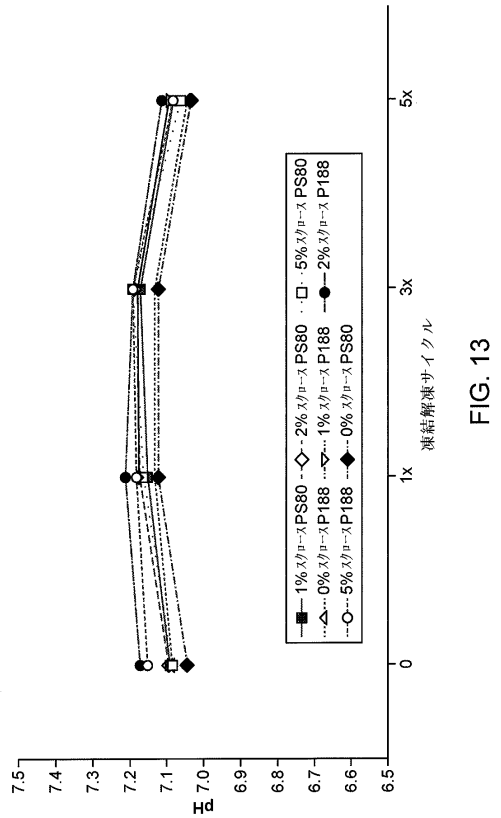

FIG. 13

【図１４】

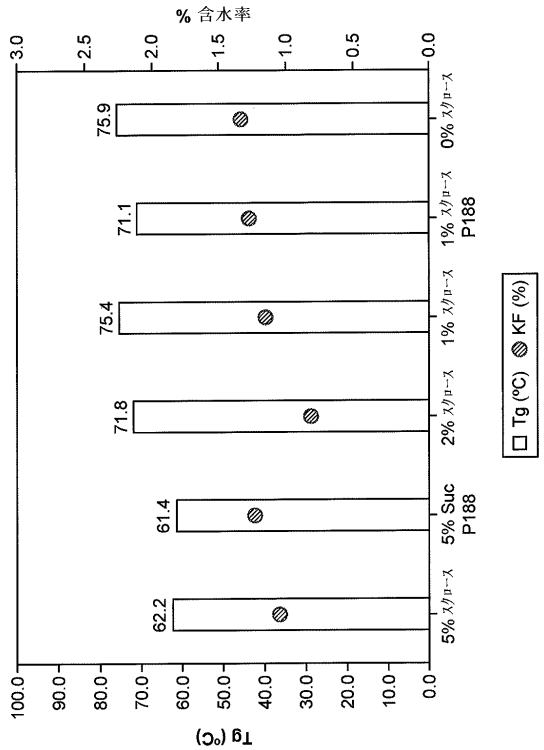

FIG. 14

【図１５】

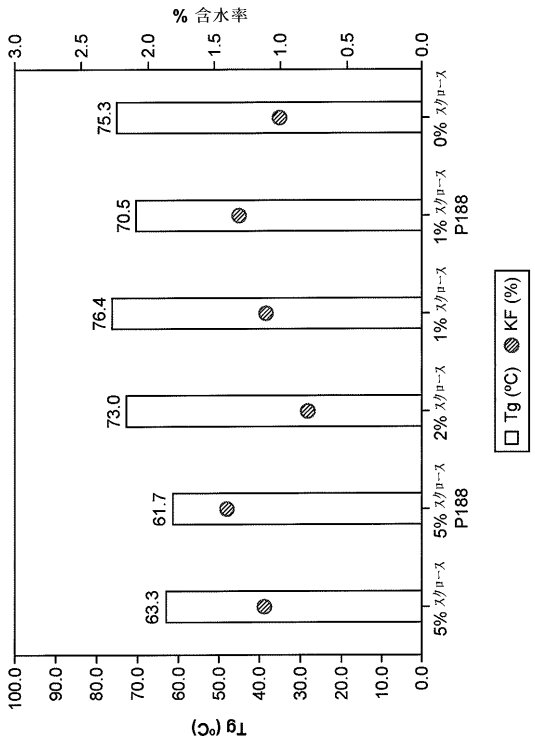

FIG. 15

【図１６Ａ】

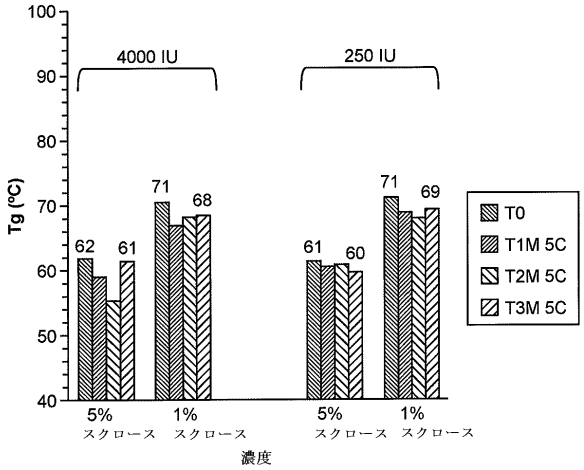

FIG. 16A

【図１６Ｂ】

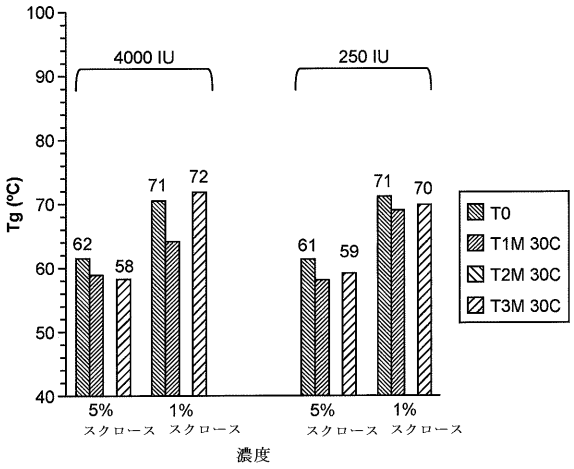

FIG. 16B

【図１６Ｃ】

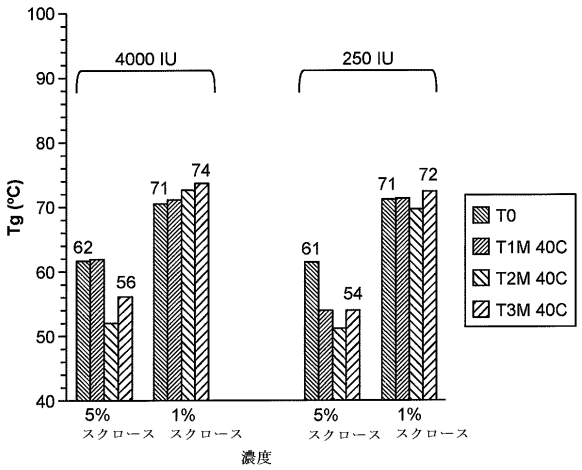

FIG. 16C

【図１７】

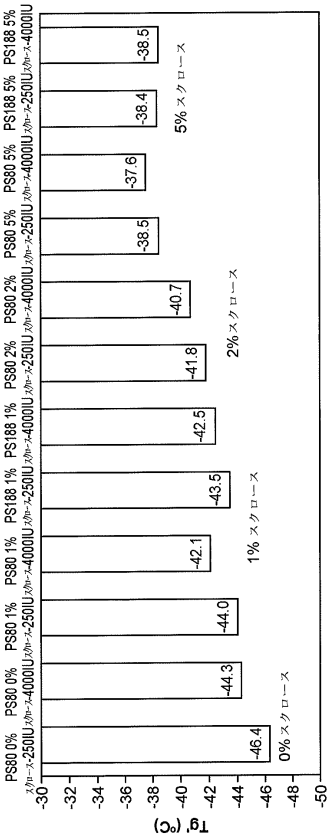

FIG. 17

【図１８Ａ】

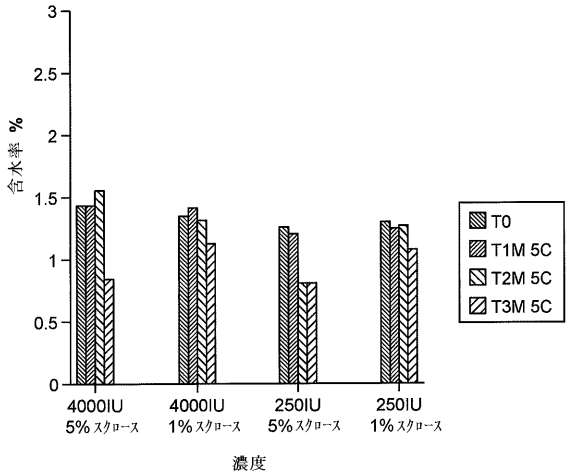

FIG. 18A

【図１８Ｂ】

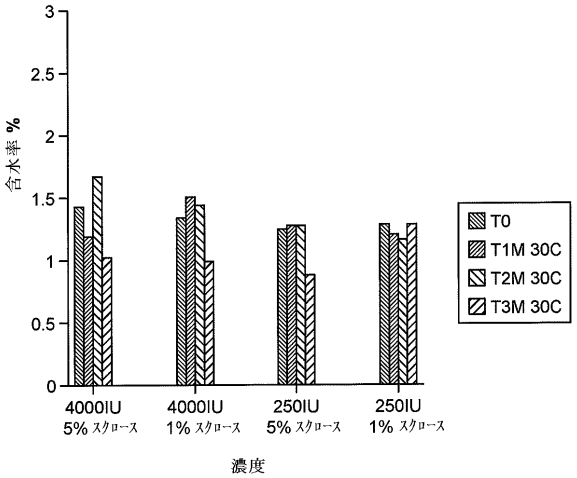

FIG. 18B

【図１８Ｃ】

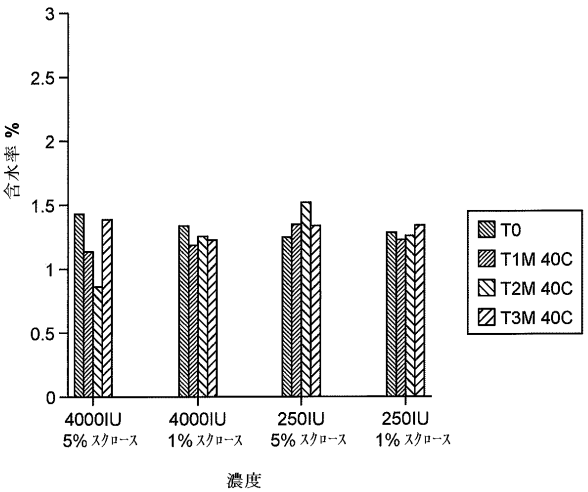

FIG. 18C

【図１９】

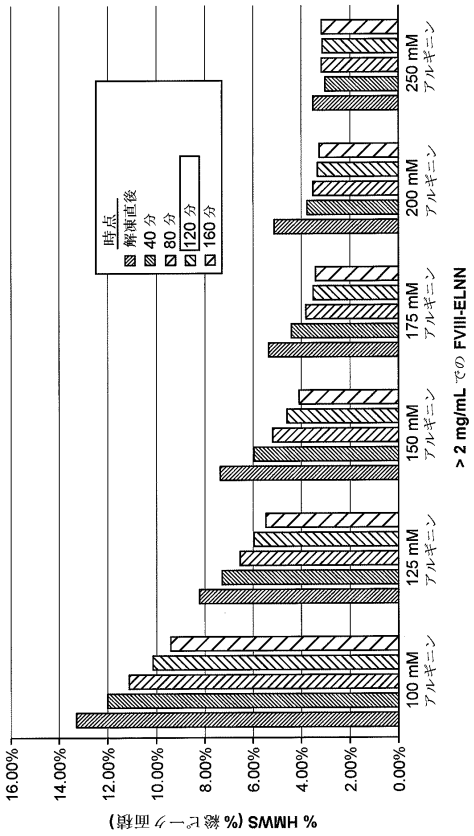

FIG. 19

【図２０】

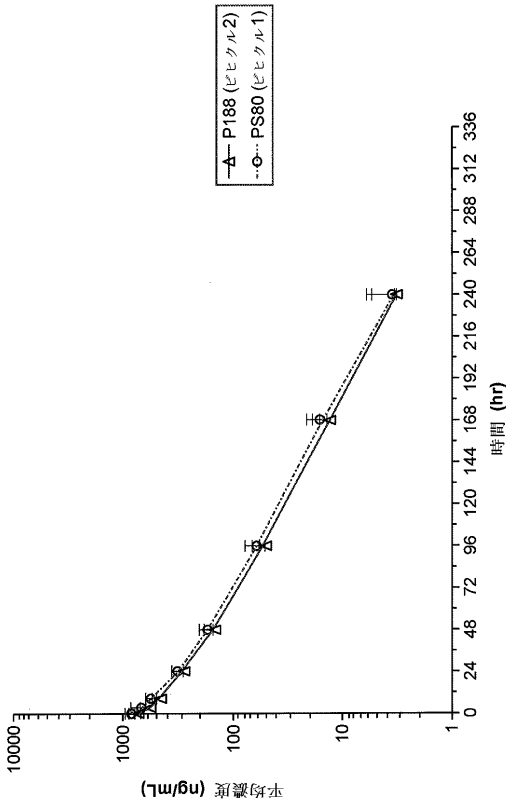

FIG. 20

【図２１】

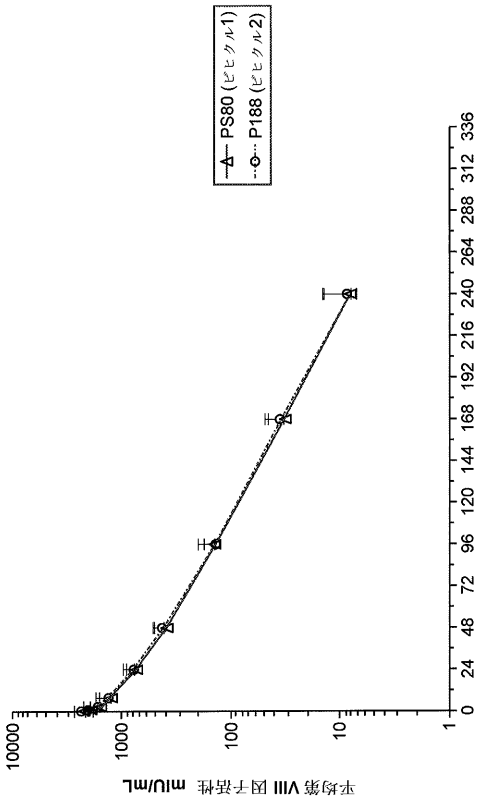

FIG. 21

【配列表】
20245380910000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/078097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/19 A61K47/02 A61K47/18 A61K47/26 A61P7/04
A61K47/10
ADD.
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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/222682 A1 (BIOVERATIV THERAPEUTICS INC [US]) 21 November 2019 (2019-11-21) paragraph [0222] paragraph [0304] - paragraph [0317] claims	1-83
Y	US 5 733 873 A (OESTERBERG THOMAS [SE] ET AL) 31 March 1998 (1998-03-31) column 3, line 29 - column 4, line 41 claims	1-83

☐ 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
31 January 2023	08/02/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Muller, Sophie

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/078097

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/078097

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019222682 A1	21-11-2019	AU 2019270184 A1	26-11-2020
		BR 112020022164 A2	02-02-2021
		CA 3099049 A1	21-11-2019
		CN 112512555 A	16-03-2021
		CO 2020014566 A2	10-12-2020
		EP 3793588 A1	24-03-2021
		JP 2021523878 A	09-09-2021
		KR 20210020030 A	23-02-2021
		MA 52630 A	26-05-2021
		SG 112020010767S A	27-11-2020
		TW 202015723 A	01-05-2020
		US 2019375822 A1	12-12-2019
		WO 2019222682 A1	21-11-2019
US 5733873 A	31-03-1998	AT 198277 T	15-01-2001
		AT 316981 T	15-02-2006
		AU 677797 B2	08-05-1997
		CA 2124690 A1	14-04-1994
		CZ 290342 B6	17-07-2002
		DE 69329795 T2	05-07-2001
		DE 69333974 T2	03-08-2006
		DK 0627924 T3	30-04-2001
		EP 0627924 A1	14-12-1994
		EP 1016673 A1	05-07-2000
		EP 1652534 A2	03-05-2006
		ES 2154650 T3	16-04-2001
		FI 942573 A	01-06-1994
		GR 3035472 T3	31-05-2001
		HU 211670 A9	28-12-1995
		HU 220194 B	28-11-2001
		JP 3905921 B2	18-04-2007
		JP H07501560 A	16-02-1995
		KR 100303872 B1	22-11-2001
		NZ 256921 A	28-05-1996
		PT 627924 E	31-05-2001
		SK 65994 A3	08-03-1995
		US 5733873 A	31-03-1998
		US 5919766 A	06-07-1999
		WO 9407510 A1	14-04-1994

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K 47/18	*(2017.01)*	A61K	47/18	
A61K 47/02	*(2006.01)*	A61K	47/02	
A61K 47/10	*(2017.01)*	A61K	47/10	
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P	7/00	
A61K 9/19	*(2006.01)*	A61K	9/19	
C07K 19/00	*(2006.01)*	C07K	19/00	ZNA
C07K 14/755	*(2006.01)*	C07K	14/755	
C07K 16/00	*(2006.01)*	C07K	16/00	
C07K 14/47	*(2006.01)*	C07K	14/47	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ランドル・モールディン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１．ウォルサム．セカンド・アヴェニュー２２５．バイオベラティブ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(72)発明者 ティモシー・アール・マッコイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１．ウォルサム．セカンド・アヴェニュー２２５．バイオベラティブ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(72)発明者 ルブナ・ムザーラック・タジ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１．ウォルサム．セカンド・アヴェニュー２２５．バイオベラティブ・セラピューティクス・インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4C076 BB13 CC14 DD23 DD51 DD60 DD67 EE23 EE59 FF70 GG06
4C084 AA01 AA02 BA41 CA18 DC10 DC15 MA66 NA05 ZA51
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA66 DA75 EA20