



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201945024 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：108114538 (22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 25 日

(51) Int. Cl. : *A61K38/24 (2006.01)* *A61P15/08 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/04/30 歐洲專利局 18170138.4
 2018/05/16 歐洲專利局 18172725.6
 2019/01/18 歐洲專利局 19152465.1

(71) 申請人：荷蘭商菲林公司 (荷蘭) FERRING B.V. (NL)
 荷蘭

(72) 發明人：寇汀罕 伊恩 COTTINGHAM, IAN (GB)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 75 頁

(54) 名稱

用於經控制之卵巢刺激的組成物

(57) 摘要

包含 FSH 與 hCG 的組成物供用於治療不孕症。

Compositions including FSH and hCG for use in the treatment of infertility.

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於經控制之卵巢刺激的組成物

【英文發明名稱】

COMPOSITION FOR CONTROLLED OVARIAN
STIMULATION

【技術領域】

【0001】發明領域

本發明是有關於用於治療不孕症之組成物與藥學製品。

【先前技術】

【0002】發明背景

諸如活體外受精(IVF)的輔助生殖科技(ART)已是眾所周知的。ART一般需要一經控制之卵巢刺激(COS)的步驟，其將一簇濾泡刺激至完全成熟。標準的COS給藥方案包括單獨地投藥促性腺素(gonadotrophins)[諸如濾泡刺激素(FSH)]或者結合黃體激素(LH)活性來刺激多個濾泡發育。COS通常需要在刺激之前和/或刺激的期間投藥GnRH類似物或GnRH促效劑來防止過早的LH高峰，過早的LH高峰可能會導致在計畫的取卵之前排卵。一般用於COS的藥學組成物包括重組型濾泡刺激素(rFSH)(包括REKOVELLE[®]與GONAL-F[®])、尿源性FSH、重組型FSH+LH製劑、尿源性尿促性素(urinary derived menotrophin)[人類停經促性腺素(hMG)]以及高度純化的

人類停經促性腺素(HP-hMG)。

【0003】 在卵巢反應過高的情況下，COS伴隨有卵巢過度刺激症候群(OHSS)的風險，其在嚴重的情況下會產生生命危險。預測女性對於COS的卵巢反應潛力的能力可使個人化或個體化COS方案的開發變得可能。例如，這類個體化方案會減低被預期對COS具有卵巢過度反應的女性之OHSS風險，和/或改善被歸類為反應不足者之女性的懷孕機會。抗-穆勒氏激素(AMH)的血清濃度目前已被確立為卵巢儲量的一可靠的生物標記(Dewailly et al, 2014)。AMH位準與在COS期間對促性腺素的卵巢反應正相關。因此，高位準的AMH是的卵巢過度反應的良好預測因子以及OHSS風險的指標，反之低位準的AMH則預告對COS的卵巢反應不足。

【0004】 近年來臨床研究已著重在發展用於COS的個體化給藥方案，起初沒有使用AMH而是以卵巢反應的其它預測因子為依據。這些預測因子包括年齡、身體質量指數(BMI)、FSH以及竇濾泡數(AFC)。作為一個典型的例子，CONSORT研究應用了一將基礎FSH、BMI、年齡與AFC併入的劑量演算法來預測用於COS的最佳rFSH起始劑量(Olivennes et. al., 2009)。依據下列的病患特徵：基礎FSH、BMI以及AFC，該CONSORT劑量演算法將用於ART的rFSH(GONAL-F[®])劑量進行個體化而配給37.5IU的增量。CONSORT是針對年齡為18-34歲且包括接受長效促效劑治療方案刺激的正常排卵女性之前瞻性、無對

照、國際性、18個中心、先導的研究。重組型FSH劑量是藉由該演算法來配給並且僅意欲為了OHSS風險而改變。主要終點(primary end-point)為所收取的卵母細胞之數目。對一共包括161個病患之五個劑量的組別進行分析：75IU(n=48)、112.5IU(n=45)、150IU(n=34)、187.5IU(n=24)、225IU(n=10)。在75IU組中因不適反應而退出者高於所預期的(12/48)。整體而言，收取了中位數9.0個卵母細胞(75IU組、112.5IU組、150IU組、187.5IU組與225IU組分別為8.5個、8.0個、10.0個、12.0個與8.0個)。臨床懷孕率/起始週期分別為31.3%、31.1%、35.3%、50.0%與20.0%(整體而言，34.2%)。兩個病患具有嚴重的OHSS。總而言之，在此初步研究中，該CONSORT演算法達至適當的卵母細胞產率以及良好的懷孕率。然而，會需要調整演算法以減低退出率。因此，需要對刺激提供適當的反應和/或減低OHSS風險之更可靠的個體化COS方案。

【0005】如上所述，標準COS方案需要每日的FSH投藥來誘導多個濾泡生長以獲得夠用於IVF的卵母細胞。FSH是由腦下垂體前葉所分泌的天然激素。在女性中，FSH每月誘導一個單一濾泡的生長，其在每個自然週期的期間進行排卵。FSH包含92個胺基酸的 α 次單元(其他醣蛋白激素LH與CG也共有的)，以及111個胺基酸的 β 次單元(FSH獨特的)，該 β 次單元提供激素的生物特異性(Pierce and Parsons, 1981)。各個次單元是藉由添加複合的醣類殘基

來進行轉譯後修飾。該兩個次單元皆帶有2個供N-連結的聚醣(N-linked glycan)接附的位址，該 α 次單元在胺基酸殘基52與78處，而該 β 次單元在胺基酸殘基7與24處(Rathnam and Saxena, 1975, Saxena and Rathnam, 1976)。FSH因而被醣基化至大約30%重量(Dias and Van Roey, 2001. Fox et al. 2001)。

【0006】從停經後女性的尿液所純化出的FSH已用於不孕症治療多年；不僅促進自然生殖的排卵並且誘導多個濾泡生長以獲得夠用於ART的卵母細胞。直到近年，僅核准用於卵巢刺激的rFSH製品[諸如濾泡促素 α (follitropin alfa)(GONAL-F[®], Merck Serono/EMD Serono) 以及濾泡促素 β (follitropin β)(PUREGON[®]/FOLLISTIM[®], MSD/Schering-Plough)]是衍生自一中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary, CHO)細胞株。

【0007】FSH製劑伴隨有相當大的異質性，其是與各種不同異構型存在的含量差異有關。個別的FSH異構型呈現相同的胺基酸序列，但在它們的醣基化程度上有所不同。這些特定異構型的特徵可在於它們的醣類分支結構的異質性以及併入不同含量的唾液酸(一種末端糖)，這兩者似乎都影響特定異構型的生物活性。

【0008】天然FSH的醣基化是高度複雜的。天然衍生的腦下垂體的FSH之聚醣會含有廣泛類別的結構，其可包括單-、雙-、三-以及四-觸角的聚醣(mono-, bi-, tri- and

tetra-antennary glycans) 之組合 (Pierce and Parsons, 1981. Ryan et al., 1987. Baenziger and Green, 1988)。該聚醣可帶有進一步的修飾：核心岩藻醣基化、等分型葡萄糖胺、以乙醯乳醣胺所延伸的鏈、部分或完全的唾液酸化、使用 $\alpha 2,3$ 與 $\alpha 2,6$ 鍵結的唾液酸化以及以硫酸化半乳糖胺取代半乳糖(Dalpathado et al., 2006)。此外，在個別的醣基化位址上的聚糖結構分布之間存在著差異。已發現在衍生自個體血清以及停經後女性的尿液的FSH中，聚糖複雜性的程度相當(Wide et al., 2007)。

【0009】rFSH製品的醣基化反映出在宿主細胞株中醣苷基轉移酶存在的範圍。與在天然製品中所發現者相較之下，商業上可獲得之衍生自基因工程的CHO細胞的rFSH製品具有幅度更有限的聚糖修飾。CHO細胞衍生的rFSH中所發現之聚糖異質性降低之實例包括缺乏等分型葡萄糖胺以及減量的核心岩藻糖化與乙醯乳醣胺延伸作用(Hard et al., 1990)。此外，CHO細胞僅能使用 $\alpha 2,3$ 鍵結來添加唾液酸(Kagawa et al, 1988, Takeuchi et al, 1988, Svensson et al., 1990)；CHO細胞所衍生的rFSH僅包括 $\alpha 2,3$ -鍵結的唾液酸，而不包括 $\alpha 2,6$ -鍵結的唾液酸。

【0010】因此CHO細胞所衍生的FSH是不同於天然產生的FSH(例如人類腦下垂體/血清/尿的FSH)，天然所產生的FSH含有具 $\alpha 2,3$ 與 $\alpha 2,6$ -鍵結的唾液酸之混合(以前者占優勢)的聚醣。

【0011】本案申請人已開發出一種人類細胞株所衍

生的rFSH，其是國際專利申請案第PCT/GB2009/000978號(公開為WO2009/127826A)之標的。藉由對一人類細胞株進行基因工程來表現rFSH與 $\alpha 2,3$ 唾液酸轉移酶這兩者，而產生帶有 $\alpha 2,3$ -與 $\alpha 2,6$ -鍵結的唾液酸這兩者之混合的重組型FSH。所表現的產物是高度酸性且帶有 $\alpha 2,3$ -與 $\alpha 2,6$ -鍵結的唾液酸之混合；後者是由內生性唾液酸轉移酶的活性所提供。可發現的是，唾液酸鍵結類型($\alpha 2,3$ -或 $\alpha 2,6$ -)會對FSH的生物清除率具有顯著的影響。相比於在慣用的CHO細胞中所表現的rFSH，帶有 $\alpha 2,3$ 與 $\alpha 2,6$ -鍵結的唾液酸這兩者的混合之重組型FSH具有兩項優勢：首先，該物質由於合併了二種唾液酸轉移酶的活性而更高度地唾液酸化；其次，該物質與天然FSH更為相近。可能比CHO細胞所衍生之重組型產物具更佳的生物學適當性，其僅具有 $\alpha 2,3$ 鍵結的唾液酸(Kagawa et al, 1988, Takeuchi et al, 1988, Svensson et al., 1990)並且具有減低的唾液酸含量(Ulloa-Aguirre et al. 1995., Andersen et al. 2004)。

【0012】人類細胞株所衍生的重組型FSH[其是國際專利申請案第PCT/GB2009/000978號(公開為WO2009/127826A)之標的]之胺基酸序列是天然的序列，並且相同於天然的人類FSH與現有的CHO所衍生之rFSH製品。然而，本案申請人已發現，當使用於(例如個體化的)COS方案時，人類所衍生帶有 $\alpha 2,3$ 與 $\alpha 2,6$ -鍵結的唾液酸之混合的重組型FSH製品[亦即在一人類細胞株(例

如藉由對一人類細胞株進行基因工程所製得)中所產生之或所表現之重組型FSH]會是特別有用的。

【0013】在2016年12月13日，歐盟執行委員會(EC)授予REKOVELLE[®][濾泡促素 δ (follitropin δ), 亦被稱為FE 999049)]的上市許可，這是一種人類細胞株所衍生的重組型濾泡刺激素(人類rFSH)，供用於對接受輔助生殖科技(ART)[諸如一活體外受精(IVF)週期]的女性之多個濾泡的發育進行經控制的卵巢刺激。REKOVELLE[®]是第一個衍生自人類細胞株的rFSH。REKOVELLE[®](濾泡促素 δ)製品是藉由國際專利申請案第PCT/GB2009/000978號中所揭示的方法來生成。

【0014】以測定FE 999049與所收取的卵母細胞數目之劑量-反應關聯性為目的，兩個隨機、有對照、評估者-盲目、平行組別、多中心的第2期抗-穆勒氏激素(AMH)-分級的試驗是在IVF/ICSI病患上進行，一個在歐洲而一個在日本。在這兩個試驗中，隨機分配是依據在篩選時的AMH位準來進行分級；低AMH(5.0-14.9pmol/L)或高AMH(15.0-44.9pmol/L)。在歐洲人的劑量-反應第2期試驗中，對範圍落在5.2 μ g/日至12.1 μ g/日之五種劑量的FE 999049進行研究，並且亦包括核准的rFSH製品(GONAL-F[®], 150IU/日)之對照組。在日本人的劑量-反應第2期試驗中，對三種劑量的FE 999049(6 μ g/日、9 μ g/日與12 μ g/日)進行研究，並且亦包括核准的rFSH製品(FOLLISTIM[®], 150IU/日)的標準療法。現今，濾泡促素

β (FOLLISTIM[®])是唯一在日本核准之用於IVF/ICSI週期中經控制的卵巢刺激之藥用製品。

【0015】在歐洲人與日本人的第2期試驗中，在整個刺激期間每日劑量是固定的。在這兩個試驗中，就整個群體與對於AMH隨機分配階層(randomisation stratum)而言，FE 999049對於所收取的卵母細胞數目皆觀察到具統計顯著性的劑量反應關聯性。所有的FE999049劑量皆達至可接受的懷孕率。此外，在歐洲人的試驗與在日本人的試驗中所觀察到的FE 999049劑量-反應圖譜是相似的。

【0016】此成果促成了用於投藥REKOVELLE[®](濾泡促素 δ ，FE 999049)製品的個體化COS方案之開發。

【0017】本案申請人先前已發現，為了使得可挑選出兩個供著床用之高品質胚胎，一般需要在九個卵母細胞的範圍內來收取。

【0018】本案申請人已發現，就低AMH(每公升AMH<15pmol/L)的個體而言，需要相當高劑量的濾泡促素 δ (例如12 μ g)來達成。在此劑量下，可從60%的低AMH的個體中收取8至14個卵母細胞。這是意想不到且顯著的改善，勝過處理以150IU GONAL-F[®]之低AMH個體的治療，其中僅有從33%的個體收取8至14個卵母細胞。申請人已發現，不需要依據病患體重來調整此劑量。

【0019】然而，群體的60%(治療不孕症之30歲以下的女性中的80%)具有高AMH(亦即AMH \geq 15pmol/L)。就這些個體而言，收取平均9至11個卵母細胞通常相當簡

單；刺激方案的問題在於OHSS風險。申請人已發現，在以低劑量的濾泡促素 δ 來投藥的病患中，在所收取的卵母細胞與個體體重之間存在有關聯性。這表示使用固定劑量的FSH來治療(其是本技藝中常見的)可能伴隨著風險。本案申請人已確立FSH劑量與個體的AMH位準以及體重之間的關聯性，相較於現有的治療方案，其提供了經改善的安全性概況(降低OHSS風險)以及可接受的或增進的卵母細胞收取數目。

【0020】 REKOVELLE[®]的劑量學是針對各個病患來進行個體化，並且目標是獲得伴隨著良好安全性/有效性概況的卵巢反應，亦即目標去達至足夠的卵母細胞收取數目並且減低防止OHSS的介入。REKOVELLE[®]是以微克為單位來給藥。

【0021】 對於第一個治療週期，可以女性的血清AMH濃度及其體重為基礎來決定個體的每日劑量。該劑量應依據最近(亦即在最近的12月內)藉由下列Roche的診斷試驗來進行量測的AMH：ELECSYS[®] AMH Plus免疫分析。在整個刺激期間內要維持個體的每日劑量。

【0022】 對於 AMH<15pmol/L 的女性，REKOVELLE[®]的每日劑量是12微克，不考慮體重。

【0023】 對於AMH \geq 15pmol/L的女性，隨著AMH濃度提升，REKOVELLE[®]的每日劑量從0.19微克/kg減低至0.10微克/kg(下面的表A)。

【0024】 要將該劑量四捨五入至接近0.33微克以匹

配注射筆的投藥尺度。用於第一治療週期的最大每日劑量為12mg。為了估算REKOVELLE[®]劑量，在正要開始刺激之前要測量不穿鞋與外套的體重。

表A 給藥方案

AMH (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22
REKOVELLE [®] 的固定 每日劑量	12.0 mcg	0.19 mcg/kg	0.18 mcg/kg	0.17 mcg/kg	0.16 mcg/kg	0.15 mcg/kg
AMH (pmol/L)	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40	
REKOVELLE [®] 的固定 每日劑量	0.14 mcg/kg	0.13 mcg/kg	0.12 mcg/kg	0.11 mcg/kg	0.10 mcg/kg	

mcg：微克

【0025】 AMH濃度要以pmol/L來表示並且要四捨五入至最接近的整數。若該AMH濃度是呈ng/mL，應在使用前將該濃度藉由乘以7.14以轉換為pmol/L($\text{ng/mL} \times 7.14 = \text{pmol/L}$)。

【0026】 使用REKOVELLE[®]的治療應在經血開始之後的第2或3天開始。將持續治療直到已達至適當的濾泡發育(≥ 3 個 ≥ 17 mm的濾泡)，平均上是使用9天的治療(從5至20天)。250微克的重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)或5,000IU hCG的單一注射被投予來誘導最終的濾泡成熟。在過度濾泡發育(≥ 25 個 ≥ 12 mm的濾泡)的病患中，應停止使用REKOVELLE[®]的治療並且不應使用hCG來誘發最終的濾泡成熟。

【0027】 對於後續的治療週期，REKOVELLE[®]的每

日劑量應依據病患在先前的週期中的卵巢反應來作維持或修改。若病患在先前的週期中具有適當的卵巢反應沒有發展出OHSS，應使用相同的每日劑量。在先前的週期中卵巢反應過低的情況下，應依據所觀察到的反應程度將後續週期中的每日劑量提升25%或50%。在先前的週期中卵巢反應過高的情況下，應依據所觀察到的反應程度將後續週期中的每日劑量減低20%或33%。在先前的週期中發展出OHSS或在OHSS的風險下的病患，用於後續週期的每日劑量比發生OHSS或OHSS風險的週期的劑量少33%。最大的每日劑量是24微克。

【0028】在11個國家(包括歐洲、北美洲與拉丁美洲)所進行大型的第3期試驗ESTHER-1 (Evidence based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World)中，已確認了以女性的血清AMH與體重為基礎之個體化給藥方案的REKOVELLE[®]之效力與安全性。ESTHER-1試驗在1,326個IVF/ICSI病患中進行，以1：1將該等病患隨機分配去進行使用下列治療中的一者之經控制的卵巢刺激：1)FE 999049，在整個刺激期間使用固定每日劑量之個體化給藥方案，或者2)一已核准的CHO-衍生之rFSH製品(濾泡促素 α ，GONAL-F[®])，以標準起始劑量150IU/日，繼而依據個體在刺激期間的濾泡反應來調整劑量。就持續懷孕率(30.7%對比31.6%)與持續著床率(35.2%對比35.8%)而言，已證明以個體化給藥方案的FE 999049不下於濾泡促素 α 。對於整個群體，就所收取的卵

母細胞數目而言，在該等治療組別之間沒有顯著差異存在，FE 999049的平均值為10.0個，而濾泡促素 α 的平均值為10.4個。然而，與濾泡促素 α 相較之下，個體化FE 999049給藥方案導致在AMH <15 pmol/L的病患(於反應不足的風險下之群體)中收取到統計顯著性較多的卵母細胞(平均值8.0對比7.0)，並且在AMH ≥ 15 pmol/L的病患(於反應過高的風險下的群體)中收取到統計顯著性較少的卵母細胞(平均值11.6對比13.3)。由於與濾泡促素 α 相較之下統計顯著性較少之極端卵巢反應的病患，亦即AMH <15 pmol/L的病患中 <4 個卵母細胞(12%對比18%)，以及AMH ≥ 15 pmol/L的病患中 ≥ 15 或 ≥ 20 個卵母細胞(28%對比35%，以及10%對比16%)，實現了此卵巢反應轉變與FE 999049療法的直接臨床關聯性。雖然相對於FE 999049的固定劑量個體化給藥方案，在刺激期間濾泡促素 α 組中37%的病患實行劑量調整，但相較於濾泡促素，FE 999049所治療的病患已達至更多適當卵巢反應(針對FE 999049定義為8-14個卵母細胞)的病患百分比，亦即43%對比38%。相較於CHO-衍生的rFSH製品組，在FE 999049組中觀察到統計顯著性較低的總促性腺素劑量(平均值分別為90 μ g與104 μ g)。

【0029】 促性腺素治療所伴隨之最嚴重的風險是卵巢過度刺激症候群(OHSS)。整體而言，在ESTHER-1第3期試驗中，OHSS和/或早期OHSS的預防性介入在FE 999049週期中有4.4%發生以及在濾泡促素 α 週期中有6.5%發生。中度/重度OHSS和/或早期OHSS的預防性介入

在FE 999049與濾泡促素 α 的治療週期中分別觀察到3.3%與5.6%的發生率。

【0030】如上面所說明的，COS方案亦可使用FSH與LH活性，而後者可以人類絨毛膜促性腺素(hCG)的形式。人類絨毛膜促性腺素(hCG)是一種由人類胎盤所生產的天然醣蛋白。在正常的懷孕期間；由胎盤所分泌的hCG在LH分泌量下降後維持黃體、支持雌激素與助孕酮的持續分泌，以確保胚胎著床與懷孕早期的發育。在正常的月經週期期間，LH在優勢濾泡的發育與成熟上支持FSH，並且由於hCG亦為LH受體的促效劑，它可替代LH的角色。

【0031】HCG包含其他醣蛋白激素LH與FSH也共有的一92個胺基酸的 α 次單元，以及hCG獨特的一145個胺基酸的 β 次單元，其提供激素的特異性。各個次單元是藉由添加複合的醣類殘基來進行轉譯後修飾。該 α 次單元於胺基酸52與78處含有2-N-連結的醣基化位址，該 β 次單元於胺基酸13與30處含有2-N-連結的醣基化位址，並且於胺基酸121、127、132與138處含有四個O-連結的醣基化位址。

【0032】從懷孕女性的尿液所萃取出來的HCG[CHORAGON[®](Ferring)]已用於不孕症治療多年。生產從尿液所萃取出來的hCG包括收集與加工大量的尿液。重組型版的hCG[OVITRELLE[®](Merck Serono)]亦可得自於、表現於CHO細胞中。

【0033】本案申請人已開發出一種人類細胞株所衍生的重組型hCG，其是國際專利申請案第

PCT/GB2010/001854號(公開為WO2011/042688A)之標的。藉由對一人類細胞株進行基因工程來表現rhCG與 $\alpha 2,3$ 唾液酸轉移酶這兩者，而產生帶有 $\alpha 2,3$ -與 $\alpha 2,6$ -鍵結的唾液酸這兩者之混合的重組型hCG。所表現的產物是高度酸性且帶有 $\alpha 2,3$ -與 $\alpha 2,6$ -鍵結的唾液酸這兩者之混合；後者是由內生性唾液酸轉移酶的活性所提供。相比於在慣用的CHO細胞中所表現的rhCG，帶有 $\alpha 2,3$ 與 $\alpha 2,6$ -鍵結的唾液酸這兩者的混合之重組型hCG具有兩項優勢：首先，該物質由於合併了二種唾液酸轉移酶的活性而更高度地唾液酸化；其次，該物質與天然hCG更為相近。

【0034】FE 999302 是藉由國際專利申請案第PCT/GB2010/001854號中所揭示的方法來生成之人類細胞株所衍生的重組型hCG。FE 999302 是由Ferring Pharmaceuticals所開發並且意欲用於治療不孕症，其是以每日投藥來提供，例如與rFSH組合使用。FE 999302是在相同於FE 999049(濾泡促素 δ ，REKOVELLE[®])的人類細胞株中生成。此為人類衍生的細胞株PER.C6[®]，有別於OVITRELLE[®]，一種由CHO細胞所生成的重組型hCG。多年來PER.C6[®]細胞株已普遍為商業上可獲得的。此外，Per.C6細胞以寄存編號96022940寄存於European Collection of Cell Cultures ECACC(UK)。對應於該寄存的生物材料之歐洲專利申請案為EP 14453322 A1，其由Crucell Holland B.V.在1996年6月14日所申請。該細胞株可於提交日藉由依據Rule 33 EPC的請求來獲得，亦

為商業上可購得的。

【0035】由於為了最終製品，所投予之FE 999302的劑量是以質量來指定。第I期試驗顯示，單次皮下投藥4-256 μ g的FE 999302並且重複投8 μ g/日與16 μ g/日的FE 999302是安全的以及耐受性良好的，並且不會造成任何安全問題。已證實FE 999302相較於CHO細胞衍生的hCG製品具有增進的藥物動力學(AUC)。

【0036】在成功開發上述個體化濾泡促素 δ 治療(REKOVELLE[®])後，申請人開發一種組合配方，其包括呈最適治療比例的rFSH(REKOVELLE[®]，FE999049，濾泡促素 δ)與rhCG (FE 999302)。以一起投藥FSH與hCG的方案，優點在於在相同的製劑中具有兩個活性成分，俾以最小化對病患注射的次數。然而，將給藥進行個體化(亦即將藥物的劑量對個別病患進行專一性特製，於是不同病患可能會接受到顯著不同的劑量)時，提供適合各個與每個病患之一包括FSH與hCG這兩者的單一配方是困難的。例如，可依據上述方案將FSH用量進行個體化，但在相同製劑中以固定比例的FSH：hCG來包括hCG會導致的是，依據所投藥的FSH用量，hCG的用量會太低(無效)或太高(無效和/或易於導致可能的嚴重副作用)。

【0037】本案申請人已開發出包括FSH與hCG這兩者的單一組成物，其所使用之FSH與hCG的比例提供有效且安全的FSH與hCG給藥，無論病患的AMH位準與體重。例如，所請求的組成物允許以AMH為基礎並且依據病患的

AMH位準、其體重以及藥學上有有效的hCG劑量之FSH的個體化投藥。相信的是，在實施例1中所提出的第II期試驗將證明，以指定的劑量與比例來投藥FSH與hCG是特別有效的，例如，就增進囊胚和/或胚胎品質(例如增進級別3BB或更佳的囊胚之發育)而言。更多優質的囊胚可使更多冷凍的胚胎植入，因而有較高的累積(亦即結合新鮮與冷凍的)懷孕率。囊胚品質被認為是設計第3期試驗的最佳指標，其中所欲的結果是懷孕率和/或累積懷孕率的提升。相信的是，以指定劑量與比例來投藥FSH與hCG亦可增進胚胎著床。對於在之前的治療(例如之前的COS週期)中具有卵巢反應不足的病患，所請求的組成物的治療(例如以較高劑量)亦會是有效的，例如，減低OHSS風險。

【0038】目前較佳的是，該組成物將包括FE 999302，藉由國際專利申請案第PCT/GB2010/001854號中所述的方法來生成之人類(PERC6[®])細胞株所衍生的重組型hCG。然而，將明顯的是，像是OVITRELLE[®]與CHORAGON[®]的其他hCG製品亦可用於該組成物中。

【發明內容】

【0039】於本揭示的一個態樣中，依據本發明之一實施例，係特地提出一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療血清AMH位準<15pmol/L的病患之不孕症，其中該重組型FSH要以每日11至13 μ g的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的

每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【0040】依據本發明之一實施例，係特地提出一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療血清AMH位準 $\geq 15\text{pmol/L}$ 的病患之不孕症，其中該組成物要以每日每公斤病患體重0.09至0.19 μg 的重組型FSH的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【實施方式】

【0041】較佳實施例之詳細說明

依據本發明，在第一方面提供一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療血清AMH位準 $< 15\text{pmol/L}$ 的病患之不孕症，其中該重組型FSH要以每日11至13 μg 的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1，例如3：1或1.5：1。該重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為，例如，12：1、6：1、3：1、2：1、1.5：1、

1 : 1 等等。

【0042】較佳地，該組成物是一單一的組成物(例如一單一的藥學組成物)，其包含FSH與hCG。

【0043】該組成物可供用於，其中該重組型FSH要以每日11至13 μg 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15 : 1至1 : 1，例如3 : 1至1.5 : 1，例如3 : 1或1.5 : 1。該重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為，例如，12 : 1、6 : 1、3 : 1、2 : 1、1.5 : 1、1 : 1等等。

【0044】該組成物可供用於，其中重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是3 : 1或1.5 : 1。

【0045】依據本發明，在另一方面，本發明提供一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之不孕症，其中該重組型FSH要以每日11至13 μg (例如12 μg)的劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是3 : 1或1.5 : 1[例如12 μg 的rFSH每日劑量與4 μg 的rhCG每日劑量(3:1)，或者12 μg 的rFSH每日劑量與8 μg 的rhCG每日劑量(1.5:1)]。

【0046】該重組型FSH與該重組型hCG可以下列的每日劑量而被投藥：12 μ g的重組型FSH與4 μ g的重組型hCG；或者12 μ g的重組型FSH與8 μ g的重組型hCG。

【0047】該不孕症的治療可包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給血清AMH位準<15pmol/L的病患之步驟。該以病患的血清AMH位準為基礎來鑑別病患(在治療前)的步驟可就在將該劑量的FSH與hCG首次投藥給病患之前(例如0至2天前)進行。該投藥給該血清AMH位準的病患之步驟最多可在將該劑量首次投藥給該病患的十二個月之前進行。較佳地，該病患的血清AMH位準是藉由ELECSYS[®] AMH Plus免疫分析(得自於Roche，Switzerland，參見www.roche.com)來進行測定(量測)。

【0048】依據本發明，在另一方面，提供一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療血清AMH位準 \geq 15pmol/L的病患之不孕症，該組成物要以每日每公斤病患體重0.09至0.19 μ g的重組型FSH的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1，例如，12：1、6：1、3：1或1.5：1。該重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)可為，例如，12：1、6：1、3：1、2：

1、1.5：1、1：1等等。

【0049】較佳地，該組成物是一單一的組成物(例如一單一的藥學組成物)，其包含FSH與hCG。

【0050】該組成物可供用於，其中該重組型FSH要以每日0.09至0.19 μ g的劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1，例如3：1或1.5：1。該重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)可為，例如，12：1、6：1、3：1、2：1、1.5：1、1：1等等。

【0051】該組成物可供用於，其中重組型FSH的每日劑量是從最小劑量6 μ g至最大劑量12 μ g。

【0052】該組成物可供用於，其中重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)是3：1或1.5：1。

【0053】依據本發明，在一方面，提供一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療血清AMH位準 ≥ 15 pmol/L的病患之不孕症，該組成物要以每日每公斤病患體重0.09至0.19 μ g的重組型FSH的劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)是3：1或1.5：1。

【0054】該組成物可供用於(i)血清AMH位準為15至24.9pmol/L的病患之治療，其中該重組型FSH要以每日每公斤病患體重0.14至0.19 μ g的劑量而被投藥；或者(ii)供用於治療血清AMH位準為25至34.9pmol/L的病患，其中該重組型FSH要以每日每公斤病患體重0.11至0.14 μ g的劑量而被投藥；或者(iii)供用於治療血清AMH位準 \geq 35pmol/L的病患，其中該重組型FSH要以每日每公斤病患體重0.10至0.11 μ g的劑量而被投藥。

【0055】該不孕症的治療可包含一以血清AMH位準為基礎來鑑別病患(在治療前)的步驟。該不孕症的治療可包含一將所界定的FSH與hCG的劑量投藥給被鑑別為具有所界定的血清AMH位準之病患的步驟。例如，該不孕症的治療可包含一以病患的血清AMH位準與體重為基礎來鑑別病患(在治療前)的步驟，以及一將該劑量投藥給被鑑別(在治療前)為血清AMH位準 \geq 15pmol/L(例如AMH \geq 16pmol/L、例如AMH \geq 19pmol/L、例如AMH \geq 26pmol/L、例如AMH \geq 28pmol/L、例如AMH \geq 40pmol/L)的病患之步驟。

【0056】該以病患的血清AMH位準與體重為基礎之鑑別病患(在治療前)的步驟可就在將該劑量首次投藥給病患之前(例如0至2天前)進行。該鑑別病患之步驟可以先前所測定之血清AMH位準為基礎(例如最多可在該劑量首次投藥給該病患的十二個月之前所測定的血清AMH位準)。較佳地，該病患的血清AMH位準是藉由ELECSYS[®] AMH

Plus 免疫分析 (得自於 Roche , Switzerland , 參見 www.roche.com) 來進行測定(量測)。病患的體重可就在將該劑量首次投藥給病患之前(例如0至2天前)進行測定。該測定病患體重的步驟可使用眾所周知的重量計。

【0057】較佳地，該 rFSH(例如人類細胞株所衍生的重組型FSH)包括 $\alpha 2,3$ -唾液酸化與 $\alpha 2,6$ -唾液酸化。依據本發明之供使用的 rFSH 可具有，總唾液酸化的1%至99%是 $\alpha 2,3$ -唾液酸化。依據本發明之供使用的 rFSH 可具有，總唾液酸化的1%至99%是 $\alpha 2,6$ -唾液酸化。該重組型FSH可具有，總唾液酸化的1%至50%是 $\alpha 2,6$ -唾液酸化，以及總唾液酸化的50%至99%是 $\alpha 2,3$ -唾液酸化。較佳地，總唾液酸化的80至95%(例如80至90%，例如82至89%，例如85至89%)是 $\alpha 2,3$ -唾液酸化。較佳地，總唾液酸化的5至20%(例如10至20%，例如11至18%，例如11至15%)是 $\alpha 2,6$ -唾液酸化。

【0058】較佳地，該重組型hCG包括 $\alpha 2,6$ -唾液酸化與 $\alpha 2,3$ -唾液酸化。依據本發明之供使用的 rhCG 可具有，總唾液酸化的1%至99%是 $\alpha 2,3$ -唾液酸化。依據本發明之供使用的 rhCG 可具有，總唾液酸化的1%至99%是 $\alpha 2,6$ -唾液酸化。該重組型hCG可具有，總唾液酸化的1%至50%是 $\alpha 2,6$ -唾液酸化，以及總唾液酸化的50%至99%是 $\alpha 2,3$ -唾液酸化。較佳地，該 rhCG 可進一步包括四(4S)唾液酸化結構。較佳地，該 rhCG 可進一步包括單(1S)、二(2S)、三(3S)與四(4S)唾液酸化結構。單(1S)、二(2S)、三(3S)與四(4S)

唾液酸化結構是本技藝所熟知的，例如，在WO2011/042688中所揭示的。

【0059】 在本文中，藉由“唾液酸化”意指的是在FSH(或hCG)醣類結構上存在的唾液酸殘基的含量。 α 2,3-唾液酸化意指在2,3位置(如本技藝所熟知的)上的唾液酸化，而 α 2,6唾液酸化意指在2,6位置(如本技藝所熟知的)上的唾液酸化。因而“總唾液酸化的%可為 α 2,3唾液酸化”意指存在於FSH(或hCG)上的唾液酸殘基總數中於2,3位置被唾液酸化的百分比。術語“總唾液酸化的%可為 α 2,6-唾液酸化”意指存在於FSH(或hCG)上的唾液酸殘基總數中於2,6位置被唾液酸化的百分比。該rFSH和/或hCG可以一單一異構型或以多種異構型的混合而存在。

【0060】 該病患是一女性病患。該病患可超過30歲，可選擇地超過37歲。該病患先前已於至少一個不孕症治療週期中失敗。在一個具體例中，該組成物是供用於治療超過30歲的病患，該病患先前已於至少一個不孕症治療週期中失敗。該病患先前可於最多三個不孕症治療週期中失敗。

【0061】 該不孕症治療可促進優質的囊胚(例如級別3BB或更佳的囊胚，例如，提升在收取卵母細胞後的第3天和/或第5天級別3BB或更佳的囊胚之數目的不孕症治療)和/或增進胚胎著床。在本文中一“優質的囊胚”定義為級別3BB或更佳(亦即3BB、3BA、3AC、3AB、3AA、4CC、4CB、4CA、4BC、4BB、4BA、4AC、4AB、4AA、5CC、5CB、5CA、5BC、5BB、5BA、5AC、5AB、5AA、6CC、

6CB、6CA、6BC、6BB、6BA、6AC、6AB、6AA)。該不孕症治療可為提升在收取卵母細胞之後的第3天和/或第5天級別3BB或更佳的囊胚之數目的不孕症治療(例如相較於使用Rekovele®或GONAL-F®的治療，參見例如實施例1)。該不孕症治療可為提升受精(2PN)卵數目之不孕症治療(例如相較於使用Rekovele®或GONAL-F®的治療)。

【0062】依據本發明，在另一方面，提供一種(例如單一的)藥學組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，其中該重組型FSH對於該重組型hCG之重量比(呈 μg 的rFSH含量：呈 μg 的rhCG含量)是3：1或1.5：1。

【0063】在本文中，“治療的第一天”(亦稱為“刺激的第一天”)意指為將該劑量的(例如重組型)FSH與(例如重組型)hCG投藥給病患的第一天。治療(刺激)的第一天可在病患的月經週期的第1、2或3天(較佳地，第2或3天)進行。換言之，治療(刺激)的第一天可在病患經血開始之後的第1、2或3天(較佳地，第2或3天)進行，如在使用GnRH拮抗劑或GnRH促效劑方案的臨床診療中所施用的。

【0064】FSH與hCG的給藥在治療的第一天開始並且可持續歷時二至二十天，例如，持續歷時2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19，或20天。FSH與hCG的給藥在治療的第一天開始並且可持續歷時七至十三天，例如，九至十三天，例如，10至13天，例如，10至11天。可以相同於上述的每日劑量來投

予FSH與hCG的給藥。例如，該組成物可以12 μ g FSH與8 μ g hCG的每日劑量或者每三天36 μ g FSH與24 μ g hCG等效劑量來進行投藥(例如在第1、4、7天等等來進行投藥)。

【0065】 該組成物(例如藥學組成物)或醫藥品可在使用FSH與hCG治療的第一天之前使用抑制內生性促性腺素生成的一(不同的)藥學組成物來對該病患進行預處理之後(例如在使用一類固醇、一GnRH促效劑、一GnRH拮抗劑等來對該個體進行(預)處理之後)進行投藥。在本文中，術語“經預處理”或“預處理”意指在使用FSH與hCG治療的第一天之前投藥抑制內生性促性腺素生成的藥學組成物，如在使用長效GnRH促效劑方案的臨床診療中所施用的。因此，該組成物(例如藥學組成物)或醫藥品可在GnRH促效劑(例如SYNAREL[®]、LUPRON[®]、DECAPEPTYL[®])的投藥之後(例如在投藥開始之後，例如在每日投藥開始之後)的第12至16天(例如第13至15天，例如第14天)進行投藥。該組成物可用於與一GnRH促效劑一起投藥。

【0066】 在其他實例中，該組成物(例如藥學組成物)或醫藥品可在投藥一GnRH拮抗劑(例如GANIRELIX[®]、CETRORELIX[®])之前進行投藥，例如在投藥一GnRH拮抗劑的五天或六天之前進行投藥。該製品可用於與一GnRH拮抗劑一起投藥。

【0067】 較佳地，該組成物(例如藥學組成物)或醫藥品是用於在投藥高劑量的hCG(例如4,000至11,000IU的hCG，例如5,000IU的hCG、10,000IU的hCG等；或150

至350微克的重組型hCG，例如250微克的重組型hCG)來誘導最終的濾泡成熟之前進行投藥。

【0068】 上面列出的劑量可用在不孕症治療並且於病患的(個體的)第一個刺激方案中。將理解的是，針對進一步的刺激週期，可依據在第一個刺激週期中的實際卵巢反應來調整劑量。

【0069】 在所有的方面中，較佳的是，不孕症治療是一COS步驟或包括一COS步驟。較佳地，該病患是一女性病患(男性不具有卵巢)。不孕症的原因可能是女性的伴侶患有男性不孕症，然而應理解的是，藉由COS來治療的是女性。

【0070】 申請人已發明“個體化”COS方案，其中以病患的特定AMH位準為基礎使用具有特定性質之特定劑量的重組型FSH與一有效量的hCG一起來治療病患，藉此提升對刺激的適當反應之可能性(例如對於具有低反應潛力的病患)，和/或減低OHSS風險(例如對於被分類為高度或過度反應的病患)。

【0071】 AMH血清位準可藉由任何驗證過的AMH分析來進行測定(例如量測)。血清AMH位準可使用AMH Gen-II酵素結合免疫吸附分析套組(Beckman Coulter, Inc.，韋伯斯特，德州)來進行量測。血清AMH位準可使用自動化AMH ACCESS[®]分析(Beckman Coulter, Inc.，韋伯斯特，德州)來進行量測。較佳地，血清AMH位準是使用得自於Roche Diagnostics的ELECSYS[®] AMH分析

來進行量測。亦可使用其他分析。

【0072】在本文中，血清AMH值一般是以pmol/L來載述。這可使用轉換式 $1\text{ng/ml AMH}=7.1\text{pmol/L AMH}$ 來轉換為ng/mL。

【0073】在本文中，術語“病患”與“個體”可交替地使用。

【0074】在本文中，術語“治療不孕症”包括藉由經控制的卵巢刺激(COS)或藉由包括一個經控制的卵巢刺激(COS)的步驟或階段之方法來治療不孕症，例如活體外受精(IVF)或細胞質內精子注射(ICSI)。術語“治療不孕症”包括在患有輸卵管性不孕症或原因不明的不孕症之個體中治療不孕症，其包括在患有子宮內膜異位症(例如第I期或第II期的子宮內膜異位症)的個體中和/或在患有無卵性不孕症(例如WHO第II型無卵性不孕症)的個體中和/或伴侶患有男性因子不孕症的個體中治療不孕症。該製品(或組成物)可用於(供用於)在患有子宮內膜異位症的個體中治療不孕症(和/或用於經控制的卵巢刺激)，例如由美國生殖醫學協會(ASRM)分類系統針對針對子宮內膜異位症的各種不同階段(第IV期最嚴重；第I期最不嚴重)所界定之第I期或第II期的子宮內膜異位症的個體[American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67,817-821.]。

【0075】該組成物或醫藥品可用於(供用於)治療在早

期濾泡期下具有正常的血清FSH位準1至16IU/L(例如1至15IU/L，例如1至12IU/L)的個體之不孕症(和/或用於經控制的卵巢刺激)。

【0076】該組成物或醫藥品可用於(供用於)治療年齡為18至42歲(例如25至37歲或30至42歲)的個體之不孕症(和/或用於經控制的卵巢刺激)。該製品可用於(供用於)治療BMI>1且BMI<35kg/m²的個體(例如BMI>18且BMI<32kg/m²的個體，例如BMI>18且BMI<25kg/m²的個體，例如BMI>20且BMI<25kg/m²的個體)之不孕症(和/或用於經控制的卵巢刺激)。

【0077】可在人類細胞株(較佳地，PER.C6[®]細胞株)中生成或表現該rFSH與rhCG。可在PER.C6[®]細胞株、PER.C6[®]所衍生的細胞株或經修飾的PER.C6[®]細胞株中生成或表現該rFSH與rhCG。在PER.C6[®]細胞株中生成或表現的rFSH會包括由[細胞株的]內生性唾液酸轉移活性所提供的一些 α 2,6-連結的唾液酸(α 2,6唾液酸化)並且會包括由內生性唾液酸轉移活性所提供的一些 α 2,3-連結的唾液酸(α 2,3唾液酸化)。該細胞株可使用 α 2,3-唾液酸轉移酶來進行修飾。該細胞株使用 α 2,6-唾液酸轉移酶來進行修飾。另擇地或另外地，該rFSH可包括由[細胞株的]內生性唾液酸轉移活性所提供的 α 2,6-連結的唾液酸(α 2,6唾液酸化)。在本文中，術語“人類衍生的重組型FSH”意指在人類細胞株中所生成或表現的重組型FSH(例如藉由對人類細胞株進行基因工程所製得的重組型FSH)。

【0078】該組成物可為一藥學組成物。該藥學組成物是用於不孕症治療。該不孕症的治療可包括在ART之前的COS。例如，該藥學組成物可用於使用習知的FSH製劑之藥學適應症。

【0079】可將該組成物或藥學組成物配製成熟知用於任何投藥路徑[例如口服的、直腸的、非經腸道的、穿皮的(例如貼片技術)、靜脈內的、肌肉內的、皮下的、腦池內的、陰道內的、腹膜內的、局部的(粉末、軟膏或滴劑)]的組成物或作為口頰或鼻腔的噴霧。典型的組成物包括藥學上可接受的載劑，諸如水溶液、無毒賦形劑(包括鹽類與防腐劑)、溶劑以及類似之物，如同在Remington's Pharmaceutical Sciences 第15版(Matt Publishing Company, 1975)的第1405至1412頁與第1461至1487頁以及官定處方書XIV第14版(American Pharmaceutical Association, 1975)等等中所述的。

【0080】適合的水性與非水性藥學載體、稀釋劑、溶劑或載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇以及類似之物)、羧甲基纖維素及其適合的混合物、植物油(諸如橄欖油)，以及可注射的有機酯(諸如油酸乙酯)。本發明的組成物亦可包含添加劑，諸如，但不限於，防腐劑、潤濕劑、乳化劑、界面活性劑以及分散劑。可包括抗細菌劑與抗真菌劑以防止微生物生長，並且包括，例如，間甲酚、苧醇、對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸，以及類似之物。若包括防腐劑，苧醇、苯酚和/或間甲

酚是較佳的；然而，防腐劑不僅限於這些實例。此外，包括等張劑(諸如糖類、氯化鈉、胺基酸以及類似之物)可能是所欲的。

【0081】 較佳地，該組成物或醫藥品包含重組型FSH與重組型hCG以及下列的一或多者：聚山梨糖醇酯20、L-甲硫胺酸、苯酚以及精胺酸鹽酸鹽。

【0082】 可將可注射配方消毒，例如藉由過濾通過細菌滯留過濾器，或者以無菌固態組成物的形式將滅菌劑併入，其可在使用前才溶解於或分散於無菌水或者其他無菌可注射基質中。可將可注射配方填充於任何適合的容器中，例如小瓶、預充填注射器、注射匣，以及類似之物。

【0083】 可將該組成物或醫藥品配製成供單次使用或供多次使用(多重劑量)。若將該組成物或醫藥品配製成供多次使用時，較佳的是，包括一或多個防腐劑。若包括防腐劑，苜醇、苯酚或間甲酚是較佳的；然而，防腐劑不僅限於這些實例。單次使用或多次使用所配製的組成物或醫藥品可進一步包含一胺基酸或多個胺基酸的組合。較佳地，該胺基酸是精胺酸，例如添加精胺酸或更佳地精胺酸鹽酸鹽。

【0084】 該組成物或醫藥品可包括於一容器中，諸如小瓶、預充填匣(例如供單次投藥或多次使用)或注射裝置，諸如，例如供投藥多重劑量的“筆”。

【0085】 該組成物或藥學組成物可為一包括FSH與hCG的配方(例如可注射配方)。該組成物或醫藥品可填充

於任何適當的包裝。例如，一組成物或醫藥品可包括許多含有FSH與hCG這兩者的容器(例如預充填注射器或小瓶)。該等注射器或小瓶包裝於泡殼包裝或其他構件中，以維持無菌性。任何組成物或醫藥品可選擇性地含有供使用FSH與hCG配方的說明書。

【0086】該藥學組成物的pH與各種不同組分的確切濃度可依據此領域的常規操作來進行調整。參見GOODMAN and GILMAN's THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS, 7th ed。在一個較佳具體例中，本發明的組成物或醫藥品被提供為供非經腸道投藥的組成物。用於製備非經腸道配方的一般方法是本技藝所熟知的，並且描述於上述 REMINGTON; THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY的第780-820頁。非經腸道的組成物可被提供於液態配方中或作為一固體，該固體在投藥前才與一無菌可注射基質進行混合。在一個特別佳的具體例中，該非經腸道的組成物被提供為容易投藥且劑量一致的劑量單位形式。

【0087】依據本發明，在另一方面中，提供一種治療AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的(例如女性)病患之不孕症的方法，包含將一(例如單一的)組成物投藥給該病患的步驟，該組成物包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，其中該重組型FSH是以每日11至 $13\mu\text{g}$ 的劑量或等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG被投藥而

使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1，例如3：1或1.5：1。該重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為，例如，12：1、6：1、3：1、2：1、1.5：1、1：1等。該重組型FSH可以每日11至13 μg 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1，例如3：1或1.5：1。該重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為，例如，12：1、6：1、3：1、2：1、1.5：1、1：1等。較佳地，重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是3：1或1.5：1。較佳地，重組型FSH與重組型hCG要以下列的每日劑量而被投藥：12 μg 的重組型FSH與4 μg 的重組型hCG；或者12 μg 的重組型FSH與8 μg 的重組型hCG。該不孕症的治療可包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之步驟。

【0088】 依據本發明，在另一方面，本發明提供一種治療AMH位準 $\geq 15\text{pmol/L}$ 的(例如女性)病患之不孕症的方法，包含將一(例如單一的)組成物投藥給該病患的步驟，該組成物包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類

絨毛膜促性腺素(hCG)，其中該重組型FSH是以每日每公斤病患體重0.09至0.19 μg 的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1，例如3：1或1.5：1。該重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為，例如，12：1、6：1、3：1、2：1、1.5：1、1：1等等。該組成物可以每日每公斤病患體重0.09至0.19 μg 的重組型FSH的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1，例如3：1或1.5：1。該重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為，例如，12：1、6：1、3：1、2：1、1.5：1、1：1等等。重組型FSH的每日劑量較佳地是從最小劑量6 μg 至最大劑量12 μg 。較佳地，重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是3：1或1.5：1。該不孕症的治療可包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給具有所界定的血清AMH位準的病患之步驟。

【0089】 依據本發明，在另一方面，提供重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)在製備

一(單一的)用於治療血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患的不孕症之醫藥品上的用途，其中該重組型FSH要以每日11至 $13\mu\text{g}$ 的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1，例如3：1或1.5：1。該重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為，例如，12：1、6：1、3：1、2：1、1.5：1、1：1等等。該重組型FSH可以每日11至 $13\mu\text{g}$ 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1，例如3：1或1.5：1。該重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為，例如，12：1、6：1、3：1、2：1、1.5：1、1：1等等。重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)較佳地為3：1或1.5：1。較佳地，重組型FSH與重組型hCG要以下列的每日劑量而被投藥： $12\mu\text{g}$ 的重組型FSH與 $4\mu\text{g}$ 的重組型hCG；或者 $12\mu\text{g}$ 的重組型FSH與 $8\mu\text{g}$ 的重組型hCG。該不孕症的治療可包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之步驟。

【0090】依據本發明，在另一方面，提供重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)在製備一(單一的)用於治療血清AMH位準 $\geq 15\text{pmol/L}$ 的病患者的不孕症之醫藥品上的用途，其中該組成物要以每日每公斤病患體重 0.09 至 $0.19\mu\text{g}$ 的重組型FSH的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從 $15:1$ 至 $1:1$ ，例如 $3:1$ 至 $1.5:1$ ，例如 $3:1$ 或 $1.5:1$ 。該重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為，例如， $12:1$ 、 $6:1$ 、 $3:1$ 、 $2:1$ 、 $1.5:1$ 、 $1:1$ 等等。該組成物可以每日每公斤病患體重 0.09 至 $0.19\mu\text{g}$ 的重組型FSH的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從 $15:1$ 至 $1:1$ ，例如 $3:1$ 至 $1.5:1$ ，例如 $3:1$ 或 $1.5:1$ 。該重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為，例如， $12:1$ 、 $6:1$ 、 $3:1$ 、 $2:1$ 、 $1.5:1$ 、 $1:1$ 等等。重組型FSH的每日劑量可從最小劑量 $6\mu\text{g}$ 至最大劑量 $12\mu\text{g}$ 。較佳地，重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是 $3:1$ 或 $1.5:1$ 。該不孕症的治療可包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥

給具有所界定的血清AMH位準的病患之步驟。

【0091】例如，本發明的組成物可以較高的劑量來使用，以治療已經歷先前的不孕症療程之病患，或者因其他理由而需要較高劑量的FSH之病患。

【0092】因此，依據本發明，在另一方面，提供一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療一病患的不孕症，該病患已經歷先前的不孕症療程(例如先前藉由經控制之卵巢刺激來進行的不孕症療程)並(從該病患)收取5至7個卵母細胞，其中該重組型FSH要以每日14至16 μ g的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。重組型FSH可以每日14至16 μ g的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)可為3：1或1.5：1。該重組型FSH可以每日15 μ g的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可以每日5 μ g或每日7.5 μ g的劑量而被投藥。

【0093】依據本發明，在另一方面，提供一種組成

物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療一病患的不孕症，該病患已經歷先前的不孕症療程(例如先前藉由經控制之卵巢刺激來進行的不孕症療程)並(來從該病患)收取0至4個卵母細胞，或者先前由於卵巢反應不足而取消不孕症療程，其中該重組型FSH要以每日18至24 μg 的劑量或其等效劑量而被投藥；以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。該重組型FSH可以每日18至24 μg 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為3：1或1.5：1。該重組型FSH可以每日20 μg 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可以每日6.67 μg 或每日13.33 μg 的劑量而被投藥。

【0094】依據本發明，在另一方面，提供一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療一病患的不孕症，其中該重組型FSH要以每日14至16 μg 的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型

FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【0095】依據本發明，在另一方面，提供一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療不孕症，其中該重組型FSH要以每日18至24 μg 的劑量或其等效劑量而被投藥；以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【0096】在本發明的這些方面，該不孕症的治療可包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之步驟。該重組型FSH可包括 $\alpha 2,6$ -唾液酸化與 $\alpha 2,3$ -唾液酸化，可選擇地，其中總唾液酸化的1%至50%是 $\alpha 2,6$ -唾液酸化，以及總唾液酸化的50%至99%是 $\alpha 2,3$ -唾液酸化。該重組型hCG可包括 $\alpha 2,6$ -唾液酸化與 $\alpha 2,3$ -唾液酸化，可選擇地，其中該hCG包括單(1S)、二(2S)、三(3S)與四(4S)唾液酸化結構。該病患可高於30歲和/或先前已於至少一個不孕症治療週期中失敗。該不孕症的治療可促進優質的囊胚[例如級別3BB或更佳的囊胚(亦即3BB、3BA、3AC、3AB、3AA、4CC、4CB、4CA、4BC、4BB、4BA、4AC、4AB、4AA、5CC、5CB、5CA、

5BC、5BB、5BA、5AC、5AB、5AA、6CC、6CB、6CA、6BC、6BB、6BA、6AC、6AB、6AA)]](例如提升在收取卵母細胞之後的第3天和/或第5天級別3BB或更佳的囊胚之數目)或改善胚胎著床。

【0097】本發明的這些方面包括對應的治療方法，以及FSH與hCG在製備供用於對應治療的醫藥品上的用途。

【0098】本發明的組成物一般包含單一的組成物，其包含FSH與hCG這兩者。

【0099】然而，在本發明的其他方面，提供包含分開的FSH組成物與hCG組成物之製品，該等組成物可供分開投藥或一起投藥。

【0100】依據本發明，在另一方面，提供一製品，其供用於治療血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之不孕症，該製品包括一包含重組型濾泡刺激素(FSH)的組成物以及一包含重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)的(例如分開的)組成物，其中該重組型FSH要以每日11至 $13\mu\text{g}$ 的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。該重組型FSH可以每日11至 $13\mu\text{g}$ 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。重組型FSH

的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為3：1或1.5：1。該重組型FSH與該重組型hCG可以下列的每日劑量而被投藥：12 μg 的重組型FSH與4 μg 的重組型hCG；或者12 μg 的重組型FSH與8 μg 的重組型hCG。該不孕症的治療可包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之步驟。

【0101】 依據本發明，在另一方面，提供一種製品，其供用於治療血清AMH位準 $\geq 15\text{pmol/L}$ 的病患之不孕症，該製品包括一包含重組型濾泡刺激素(FSH)的組成物以及一包含重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)的(例如分開的)組成物，其中該重組型FSH是以每日每公斤病患體重0.09至0.19 μg 的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。該rFSH可以每日每公斤病患體重0.09至0.19 μg 的重組型FSH的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。重組型FSH的每日劑量可從最小劑量6 μg 至最大劑量12 μg 。重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的

rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為3：1或1.5：1。該製品可供用於(i)治療血清AMH位準為15至24.9pmol/L的病患，其中該重組型FSH要以每日每公斤病患體重0.14至0.19 μg 的劑量而被投藥；或者(ii)供用於治療血清AMH位準為25至34.9pmol/L的病患，其中該重組型FSH要以每日每公斤病患體重0.11至0.14 μg 的劑量而被投藥；或者(iii)供用於治療血清AMH位準 ≥ 35 pmol/L的病患，其中該重組型FSH要以每日每公斤病患體重0.10至0.11 μg 的劑量而被投藥。該不孕症的治療可包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該劑量的重組型FSH與重組型hCG的劑量投藥給具有所界定的血清AMH位準的病患。

【0102】 依據本發明，在另一方面，提供一種製品，其供用於治療一病患的不孕症，該病患已經歷先前的不孕症療程(例如先前藉由經控制之卵巢刺激來進行的不孕症療程)並(從該病患)收取5至7個卵母細胞，該製品包括一包含重組型濾泡刺激素(FSH)的組成物以及一包含重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)的(例如分開的)組成物，其中該重組型FSH要以每日14至16 μg 的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。該重組型FSH可以每日14至16 μg 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG被投藥而使得重組型FSH

的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為3:1或1.5:1。該重組型FSH可以每日15 μg 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可以每日5 μg 或每日7.5 μg 的劑量而被投藥。該不孕症的治療可包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之步驟。

【0103】 依據本發明，在另一方面，提供一種製品，其供用於治療一病患的不孕症，該病患已經歷先前的不孕症療程(例如先前藉由經控制之卵巢刺激來進行的不孕症療程)並(從該病患)收取0至4個卵母細胞，或者先前由於卵巢反應不足而取消不孕症療程，該製品包括一包含重組型濾泡刺激素(FSH)的組成物以及一包含重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)的(例如分開的)組成物，其中該重組型FSH要以每日18至24 μg 的劑量或其等效劑量而被投藥；以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。該重組型FSH可以每日18至24 μg 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH

的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)可為3：1或1.5：1。該重組型FSH可以每日 $20\mu\text{g}$ 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG可以每日 $6.67\mu\text{g}$ 或每日 $13.33\mu\text{g}$ 的劑量而被投藥。該不孕症的治療可包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之步驟。

【0104】 依據本發明，在另一方面，提供一種製品，其供用於治療一病患的不孕症，該製品包括一包含重組型濾泡刺激素(FSH)的組成物以及一包含重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)的(例如分開的)組成物，其中該重組型FSH要以每日14至 $16\mu\text{g}$ 的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【0105】 依據本發明，在另一方面，提供一種製品，其供用於治療一病患的不孕症，該製品包括一包含重組型濾泡刺激素(FSH)的組成物以及一包含重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)的(例如分開的)組成物，其中該重組型FSH要以每日18至 $24\mu\text{g}$ 的劑量或其等效劑量而被投藥；以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對

於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【0106】 該重組型FSH可包括 $\alpha_{2,6}$ -唾液酸化與 $\alpha_{2,3}$ -唾液酸化，可選擇地，其中總唾液酸化的1%至50%是 $\alpha_{2,6}$ -唾液酸化，以及總唾液酸化的50%至99%是 $\alpha_{2,3}$ -唾液酸化。該重組型hCG可包括 $\alpha_{2,6}$ -唾液酸化與 $\alpha_{2,3}$ -唾液酸化，可選擇地，其中該hCG包括單(1S)、二(2S)、三(3S)與四(4S)唾液酸化結構。該病患可超過30歲和/或先前已於至少一個不孕症治療週期中失敗。該不孕症的治療可促進優質的囊胚[例如級別3BB或更佳的囊胚(亦即3BB、3BA、3AC、3AB、3AA、4CC、4CB、4CA、4BC、4BB、4BA、4AC、4AB、4AA、5CC、5CB、5CA、5BC、5BB、5BA、5AC、5AB、5AA、6CC、6CB、6CA、6BC、6BB、6BA、6AC、6AB、6AA)][例如提升在收取卵母細胞之後的第3天和/或第5天級別3BB或更佳的囊胚之數目)或改善胚胎著床。

【0107】 本發明的這些方面包括對應的治療方法，以及FSH與hCG在製備供用於對應治療的醫藥品上的用途。

定義

【0108】 除非另外定義，在本文中所使用的技術性與科學性術語具有本發明所屬的輔助生殖科技領域中的通常知識者一般所理解的含意。在本文中已參照本技術領域中具有通常知識者所熟知的各種不同的方法學。可使用本技

術領域中具有通常知識者所熟知的任何合適的材料和/或方法來實現本發明。雖然如此，亦描述了具體的材料和方法。除非另外說明，在下列詳細說明與實施例中所提到的材料、試劑與類似之物可得自於商業來源。

【0109】 要理解的是，在本文中的任何定義與所定義的術語意欲在本發明的任何方面與具體例中具有相同的意義與目的，除非明確說明不同。

【0110】 如本文中所使用的單數形式“一(a)”、“一(an)”與“該(the)”表示單數與複數這兩者，除非明確指出僅表示單數。

【0111】 如本文中所使用的，術語“大約”意指數值或範圍不限於所述的確切數值或範圍，而是如本技術領域中具有通常知識者依據使用該數值或範圍的上下文而會理解的，包括在所述的數值或範圍的周圍之範圍。除非從上下文或在本技藝的慣例看來是明顯的，“大約”意指具體數目的最多正負10%。

【0112】 在本文中，術語“病患”與“個體”可交替地使用。

【0113】 一為1.5：1之重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是相同於一為3：2之重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)。因此，在本文中，以一為 $12\mu\text{g}$ 的重組型FSH與 $8\mu\text{g}$ 的重組型hCG之每

日劑量而被投藥之依據本發明供使用的組成物，可意指為具有一為1.5：1或3：2之重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)。

【0114】 rFSH與rhCG的每日劑量是以微克(可縮寫為 μg 或mcg)來指定。

【0115】 在本文中，術語“治療不孕症”包括藉由經控制的卵巢刺激(COS)或藉由包括一個經控制的卵巢刺激(COS)的步驟或階段之方法來治療不孕症，例如活體外受精(IVF)或細胞質內精子注射(ICSI)。術語“治療不孕症”包括在患有輸卵管性不孕症或原因不明不孕症之個體中治療不孕症，其包括在患有子宮內膜異位症(例如第I期或第II期的子宮內膜異位症)的個體和/或伴侶患有男性因子不孕症的個體中治療不孕症。該組成物可用於(供用於)在患有子宮內膜異位症的個體中治療不孕症(和/或用於經控制的卵巢刺激)，例如由美國生殖醫學協會(ASRM)分類系統針對針對子宮內膜異位症的各種不同階段(第IV期最嚴重；第I期最不嚴重)所界定之第I期或第II期的子宮內膜異位症的個體 [American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67,817 821.]。

【0116】 在本文中，術語“GnRH促效劑”意指促性腺素-釋放激素促效劑。GnRH促效劑是作用為促性腺素-釋

放激素受體(GnRH受體)(促性腺素-釋放激素的生物標的)的促效劑的一類醫藥品。

【0117】 在本文中，術語“GnRH拮抗劑”意指促性腺素-釋放激素拮抗劑。GnRH拮抗劑是拮抗促性腺素-釋放激素受體(GnRH受體)因而拮抗促性腺素-釋放激素(GnRH)作用的一類醫藥品。

【0118】 在本文中，術語“濾泡”意指卵巢濾泡，其為一含有未成熟的卵或卵母細胞之充滿滑液的囊。

【0119】 囊胚在人類(或其他哺乳動物)的發育早期形成。在人類中，囊胚的形成起始於受精之後的大約5天。囊胚在IVF中的用途通常包括：從女性收取(收集)許多由經控制的卵巢刺激週期所產生的卵母細胞；使一或多個卵母細胞受精(授精)並且培育受精卵(受精的卵母細胞)歷時五天以形成囊胚(亦即使受精的卵母細胞發育至囊胚期)；以及使囊胚至子宮著床。

【0120】 依據本文中所描述的所有方面，較佳的是，本文中所描述的不孕症治療是一COS步驟或包括一COS步驟。不孕症的原因可能是女性的伴侶患有男性不孕症，然而應理解的是，依據本發明，透過COS來治療的是女性(女人)。

【0121】 本文中所描述的不孕症治療可用於並且有效地用於使多個濾泡發育以及在新鮮的和/或冷凍保存的胚胎植入至接受輔助生殖科技(ART)的排卵女性後懷孕。

【0122】 本文中所描述的不孕症治療可用於並且有

效地用於促進優質的囊胚(例如級別3BB或更佳的囊胚,例如,提升在收取卵母細胞之後的第5天級別3BB或更佳的囊胚的數目之不孕症治療)和/或增進胚胎著床。在本文中一“優質的囊胚”定義為級別3BB或更佳(亦即3BB、3BA、3AC、3AB、3AA、4CC、4CB、4CA、4BC、4BB、4BA、4AC、4AB、4AA、5CC、5CB、5CA、5BC、5BB、5BA、5AC、5AB、5AA、6CC、6CB、6CA、6BC、6BB、6BA、6AC、6AB、6AA)。該不孕症治療可為提升在收取卵母細胞之後的第5天級別3BB或更佳的囊胚的數目之不孕症治療(例如相較於使用Rekovele®或GONAL-F®的治療)。該不孕症治療可為提升受精(2PN)卵的數目之不孕症治療(例如相較於使用Rekovele®或GONAL-F®的治療)。

【0123】如本文中所使用的,“治療的第一天”(亦稱為“刺激的第一天”)意指為將該劑量的(例如重組型)FSH投藥給病患的第一天。治療(刺激)的第一天可在病患的月經週期的第1、2或3天(例如第2或3天)進行。換言之,治療(刺激)的第一天可在病患經血開始之後的第1、2或3天(例如第2或3天)進行,與在使用GnRH拮抗劑或GnRH促效劑方案的臨床診療中使用的術語一致。術語“在治療期間”意指在FSH投藥給病患的一天或數天。

實施例

實施例1：一隨機、雙盲、有安慰劑對照、平行組別、劑量範圍的試驗,以研究在長效GnRH促效劑方案下於正接受經控制的卵巢刺激的女性中FE 999302作為濾泡促素

δ(REKOVELLE[®])的附加治療之效力與安全性

【0124】FE 999302是一由Ferring Pharmaceuticals所開發的重組型人類絨毛膜促性腺素(rhCG)，並且意欲用於每日與重組型人類濾泡刺激素(rFSH)組合投藥來施予以治療不孕症。FE 999302是在人類衍生的細胞株PER.C6[®]中生成，有別於OVITRELLE[®](中國倉鼠卵巢(CHO)細胞所生成的重組型hCG)。由於為了最終製品，所投予之FE 999302的劑量是以質量來指定。FE 999302是藉由在國際專利申請案第PCT/GB2010/001854號(公開為WO2011/042688A)中所描述的方法來生成。第I期試驗顯示，單次皮下投藥4-256 μ g的FE 999302並且每日重複投藥8 μ g與16 μ g的FE 999302是安全的並耐受性良好，且不會造成任何安全問題。在負調控的男性中單次投藥rhCG，FE 999302的平均AUC比在CHO細胞中所表現的rhCG高1.5-倍。兩個製劑的平均C_{max}是相似的。依據個別的AUC的差異，FE 999302的表觀清除率(亦即CL/F率)較低(CL/F 0.5 vs. 0.8 L/h)，其可由較長的終末半衰期(47 vs. 32小時)來解釋。表觀分佈容積(V_z/F)是可相比擬的。使用FE 999302，辜固酮的濃度(辜固酮的反射生成作為hCG暴露的反應)反映出輕微延遲的藥物動力學圖譜，導致高出59%的AUC。FE 999302在分別為125與128 μ g的劑量下之男性與女性中的藥物動力學參數是可相比擬的。

材料與方法

【0125】此為一第2期、多中心、雙盲、隨機、平行

組別、劑量範圍的試驗，以研究在長效GnRH促效劑方案後於正接受經控制的卵巢刺激且年齡為30至42的病患中FE 999302作為第一或第二週期的濾泡促素 δ (REKOVELLE®)的附加治療之效力與安全性。該試驗已設計用來證明FE 999302對囊胚品質以及其他與整體成功的治療結果有關之臨床相關指標的附加效用。囊胚品質被認為是用於設計第3期試驗的最佳指標，其中所欲的結果是懷孕率和/或累積懷孕率的增加。

【0126】第II期劑量範圍試驗的目的是去研究當作為用於ART前的COS之濾泡促素 δ 的附加治療時FE999302的效力與安全性。依據先前FSH與hCG一起供給以用於COS之有對照的試驗，預期的是，FE 999302治療可增進優質囊胚的總數以及在新鮮胚胎植入後的著床。提升優質囊胚的總數以及增進著床會提升在新鮮胚胎植入後的治療週期中懷孕的變化。較多優質囊胚數目亦會導致更多冷凍保存的囊胚具有用於冷凍胚胎植入的潛力，因而提升任何指定治療週期的累積懷孕率。

【0127】由於FE 999302的治療範圍(therapeutic window)是相對不確定的，此第2期劑量範圍試驗是設計用來研究當與用於ART前的COS之濾泡促素 δ 組合投藥時廣泛劑量範圍的FE999302之效力與安全性。在此試驗中，由於所有符合條件的個體會以在篩選時或篩選前最多3個月的血清AMH位準以及在隨機分配時的體重為基礎來接受個體化的濾泡促素 δ 劑量，COS不會受妥協。

【0128】計畫去將600名個體隨機分配，其中將大約500位個體隨機分配給5種FE 999302劑量(1、2、4、8或12 μ g)中的一者，以及將大約100名個體隨機分配給安慰劑。估計的是，應篩選最多660名個體以達成600名符合隨機分配條件的個體。

納入標準

【0129】

- 1.在篩選評估前簽署告知同意書文件。
- 2.由研究者判斷為身體與精神健康良好。
- 3.在篩選時抗-穆勒氏激素 (AMH) 位準為5.0-35.0pmol/L(在中央實驗室由Elecsys® AMH Plus免疫分析[Roche Diagnostics]來量測)。
- 4.年齡在30歲與42歲之間的停經前女性。當他們簽署告知同意書時個體需至少30歲(包括30歲生日)並且不超過42歲(最多至43歲生日的前一天)。
- 5.被診斷為患有輸卵管不孕症、原因不明的不孕症、第I/II期子宮內膜異位症或者具有被診斷為患有男性因子不孕症的伴侶之不孕女性，並且符合使用來自男性伴侶或精子捐贈者之新鮮或冷凍的射出精子來進行活體外受精(IVF)和/或細胞質內精子注射(ICSI)的條件。
- 6.對於<35歲的個體，在篩選前不孕症歷時至少1年，或者對於 \geq 35歲的個體，在篩選前不孕症歷時至少6個月(輸卵管不孕症或嚴重男性因素不孕症的情況不適用)。
- 7.試驗週期將為個體的第一或第二個經控制的卵巢刺激週

期，並且個體必須適合使用以體重與AMH為基礎之濾泡促素 δ 的個體化治療，亦即，先前使用濾泡促素 δ 的週期是不允許的。

8.24-35天(這兩者皆納入)之規律的月經週期(推定為排卵期)。

9.在篩選前的6個月內子宮輸卵管攝影、子宮鏡檢查、鹽水灌注超音波檢查或經陰道的超音波所記錄的子宮與預期的正常功能一致[例如，沒有臨床干擾子宮類纖維瘤之證據(定義為黏膜下或壁內的類纖維瘤的半徑大於3cm)、沒有息肉、以及沒有與懷孕機率減低有關的先天性結構異常)。

10.在篩選前的1年內經陰道的超音波記錄兩個卵巢皆存在並且充分的可視化而沒有明顯異常的證據(例如增大的卵巢，促性腺素的使用是禁忌)，以及正常的附屬器(adnexa)(例如沒有輸卵管水腫)。兩個卵巢必須皆可收取卵母細胞。

11.早期濾泡期(週期第2-5天)FSH的血清位準在1與15IU/L之間(在中央實驗室進行量測)。

12.在篩選前的1年內陰性的血清B型肝炎表面抗原(HBsAg)、C型肝炎病毒(HCV)以及人類免疫缺乏病毒(HIV)抗體試驗。

13.篩選時身體質量指數(BMI)在17.5與32.0kg/m²(這兩者皆納入)之間。

14.在第一次GnRH促效劑投藥之後的28天內確認有負調控。

15. 願意接受ICSI而不論不孕症的原因。
16. 若 ≤ 37 歲，願意接受單一囊胚植入。若 ≥ 38 歲，願意接受單一優質囊胚的植入或最多2個囊胚的植入(如果沒有優質囊胚可取得)。
17. 在使用源自試驗週期的囊胚來進行的冷凍保存週期中，每次植入願意接受最多2個囊胚的植入，並且在隨機分配之後的1年內進行。

排除標準

【0130】

1. 已知有與無排卵有關之多囊性卵巢症候群(PCOS)或者已知有子宮內膜異位症第III-IV期[由修訂的美國生殖醫學協會[ASRM]分類(1996)所定義]。
2. 在先前用於IVF/ICSI之經控制的卵巢刺激週期中反應不足，其定義為 < 4 個直徑 ≥ 12 mm的濾泡發育。
3. 在先前用於IVF/ICSI之經控制的卵巢刺激週期中卵巢過度反應，其定義為 ≥ 25 個直徑 ≥ 12 mm的濾泡發育。
4. 於刺激第1天在隨機分配前在負調控之後在陰道超音波中觀察到一或多個 ≥ 10 mm的濾泡(包括囊腫)(在隨機分配之前囊腫的穿刺是允許的)。
5. 已知有反復流產的歷史[定義為連續三次在超音波確認懷孕(不包括子宮外孕)之後並且在懷孕第24周之前的流失]。
6. 個體或她的伴侶/精子捐贈者已知有核型異常，視實際情況在本試驗中用於授精的來源而定。如果使用伴侶的精子

且精子生成嚴重受損(濃度<1百萬/mL)，必須提供文件證明正常的核型，包括沒有Y-染色體微缺失。

7.有任何已知臨床顯著的全身性疾病(例如胰島素-依賴的糖尿病)。

8. 已知有先天性或後天性血栓好發疾病。

9. 急性動脈或靜脈血栓栓塞或嚴重性血栓栓塞，或者這些事件的病史。

10. 已知有紫質沈著病。

11. 有任何已知的內分泌或代謝異常(垂腺、腎上腺、胰臟、肝臟或腎臟)，除了受控制的甲狀腺功能疾病。

12. 已知有抗-hCG抗體存在(依據個體的醫療紀錄中可獲得的資訊；亦即不要依據在試驗中所進行的抗-FE 999302抗體分析)。

13. 已知有卵巢、乳房、子宮、腎上腺、腦下垂體或下視丘的腫瘤，其會禁止使用促性腺素。

14. 已知有腎功能或肝功能損傷。

15. 在篩選時有任何臨床化學與血液學的異常證據或在隨機分配時有生命徵象的異常證據，由研究者判斷為臨床相關和/或需要介入。

16. 目前正在哺乳。

17. 有尚無確診的陰道出血。

18. 已知有在篩選前的3年內觀察到異常的頸部細胞學之臨床顯著性(除非臨床顯著性已解決)。

19. 在篩選時有婦產科檢查結果排除促性腺素刺激或者與

懷孕機率減低有關，例如先天性子宮異常或殘留的子宮內避孕器。

20. 懷孕(在篩選時以及在開始負調控之前必須提供文件證實懷孕測試陰性)或禁忌懷孕。

21. 目前已知有主動性骨盤發炎疾病。

22. 在篩選前的最後一個月經週期的期間使用生育調節劑[包括去氫表雄固酮(DHEA)]或週期計畫性使用口服避孕藥、助孕素或動情素製劑。

23. 在篩選前的最後一個月經週期中使用激素製劑(甲狀腺藥物除外)。

24. 已知有化學療法(除了妊娠病況)或放射療法的歷史。

25. 現在或過去(在篩選前1年內)濫用酒精或藥物，和/或現在(上個月)每週攝入超過14個單位的酒精。

26. 現在或過去(在篩選前的90天內)每天超過10支香菸的抽煙習慣。

27. 對試驗所使用的醫藥製品中的任何活性成分或賦形劑過敏。

28. 先前曾參加試驗(亦即不允許再次篩選)。

29. 在篩選前的最後90天的期間內使用任何未查驗登記的研究藥物。

主要終點：

【0131】 在收取卵母細胞之後的第5天優質囊胚(級別3BB或更佳)的數目

次要終點

【0132】

- 在收取卵母細胞之後的第5天具有至少一個優質囊胚(級別3BB或更佳)的個體
- 在收取卵母細胞之後的第5天具有至少兩個優質囊胚(級別3BB或更佳)的個體
- 在收取卵母細胞之後的第3天胚胎的數目與品質
- 在收取卵母細胞之後的第5天囊胚的數目與品質
- 從刺激第1天至刺激第6天、刺激第8天、刺激結束時在血清激素位準(助孕酮、17-OH-助孕酮、雄固烯二酮、辜固酮、雌二醇、抑制素A、抑制素B、FSH，以及LH)上的改變，以及至收取卵母細胞時在血清激素位準(助孕酮、17-OH-助孕酮、雄固烯二酮、辜固酮、雌二醇)上的改變
- 在刺激第6天與刺激結束時濾泡的數目與大小
- β hCG陽性(在植入後第13-15天血清 β hCG試驗陽性)
- 臨床懷孕(clinical pregnancy)(在植入後5-6週至少一個妊娠囊)
- 生體懷孕(vital pregnancy)(在植入後5-6週至少一個具有胎兒心跳的子宮內妊娠囊)
- 持續懷孕(在植入後10-11週至少一個子宮內可活胎兒)
- 收取的卵母細胞之數目
- 減數第II分裂中期的卵母細胞之數目
- 受精(2PN)卵的數目
- 總促性腺素劑量與刺激天數

- 週期取消的發生率
- 刺激第1、6與8天與刺激結束時FE 999302的血清濃度
- 卵巢過度刺激症候群(早期或晚期、任何階段)的發生率
- 不良事件的發生率與強度
- 臨床的化學與血液學參數的血中位準之改變
- 在刺激週期的期間在FE 999302投藥後個體所評估之注射部位反應(紅、痛、癢、腫與瘀青)的發生率與強度
- 治療-誘導的抗-FE 999302抗體之發生率，整體以及中合能力
- 多胞胎妊娠、生化懷孕、自然流產、子宮外孕(有與沒有醫療/手術介入)以及雙胞胎消失(vanishing twins)的發生率

【0133】 符合條件的個體會在其月經週期的黃體中期(亦即週期第21-24天)開始皮下地使用0.1mg/天的GnRH促效劑(醋酸曲普瑞林，GONAPEPTYL[®])來進行負調控。如果確認有腦下垂體負調控(血清雌二醇<50pg/ml或180pmol/l；地方實驗室)，卵巢刺激會在14天(±1天)後開始，而使用GnRH促效劑的治療則持續至刺激週期結束。

【0134】 在刺激第1天，將經負調控的個體隨機分配去接受固定每日劑量為1、2、4、8或12μg的FE 999302或者安慰劑。在整個刺激期間，所有隨機分配的個體亦會收到個體化之固定每日劑量的濾泡促素δ(參見表C)，其是依據他們在篩選時的AMH位準(如同由ELECSYS[®] AMH Plus免疫分析[Roche Diagnostics]所量測的)及其在刺激

第1天的體重來決定。

【0135】在刺激期間，在刺激第1與6天以及之後至少每2天藉由陰道超音波來監控該等個體。當領導性濾泡達至 $\geq 15\text{mm}$ ，必須每天進行陰道超音波。一觀察到有 ≥ 3 個直徑 $\geq 17\text{mm}$ 的濾泡就誘導最終的濾泡成熟。若有 < 25 個直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡，將投藥 $250\mu\text{g}$ 之單一劑量的hCG(OVITRELLE[®])，然若有 ≥ 25 個直徑 $\geq 12\text{mm}$ 的濾泡，週期將被取消。

【0136】收取卵母細胞會在誘導最終的濾泡成熟之後的 $36\text{h}(\pm 2\text{h})$ 進行。將所有經授精的卵母細胞培育於EMBRYOSCOPE[®](Vitrolife)中以定時監控並且記錄胚胎發育直到植入當天。在收取卵母細胞之後的第3天在當地進行胚胎品值的評估。在收取卵母細胞之後的第5天在當地與中央進行胚胎品值的評估並且其是由下列3種參數的評估所組成：囊胚擴大與孵化狀態(階段1-6)、囊胚內細胞團階段(階段A-D)以及滋養外胚層階段(階段A-D)，如同本技藝中所熟知的。藉由使用Gardner & Schoolcraft系統(如同本技藝中所熟知的)加上對於內細胞團與滋養外胚層的D-類別來對囊胚提供數值分數。主要終點是依據中央的評估(由兩位獨立的評估員來進行)。

【0137】對於所有個體，囊胚植入收取是在收取卵母細胞之後的第5天進行。對於 ≤ 37 歲的個體規定進行單一囊胚植入。在 ≥ 38 歲的個體中，植入方針是取決於可取得的囊胚之品質，亦即若他們有至少一個優質囊胚則進行單一

囊胚植入，若他們沒有優質囊胚則植入最多2個囊胚(若可取得兩個囊胚)。依據當地的準則與規範，剩餘的囊胚可進行冷凍保存並且在完成試驗後由個體來使用。

FE 999302/安慰劑給藥方案

【0138】將個體隨機分配去接受以皮下注射之每日劑量為1、2、4、8或12 μg 的FE 999302或者安慰劑(參見實施例1)。在整個刺激期間每日劑量是固定的。持續進行給藥直到已達至誘導最終濾泡成熟的標準。可使用FE 999302來治療個體歷時最多20天。

濾泡促素 δ 給藥方案

【0139】隨機分配的個體會具有他們的個體化劑量，其是依據他們在篩選時的AMH位準及其在刺激第1天的體重來決定。對於低AMH($<15\text{pmol/L}$)的個體，每日濾泡促素 δ 劑量是12 μg ，不論體重。對於高AMH($\geq 15\text{pmol/L}$)的個體，每日濾泡促素 δ 劑量是以從0.19至0.10 $\mu\text{g/kg}$ 內之連續的尺度，亦即依據實際的AMH與體重而定。

【0140】在整個刺激期間每日濾泡促素 δ 劑量是固定的。允許的最大每日濾泡促素 δ 劑量是12 μg 。持續進行給藥直到已達至誘導最終濾泡成熟的標準。可使用濾泡促素 δ 來治療個體歷時最多20天。靠岸策略(Coasting)是不允許的。

【0141】完整的濾泡促素 δ 給藥方案詳細製表於下面的表B中。

表B 濾泡促素 δ 給藥方案

AMH濃度 (pmol/L)	整個刺激期間的 每日固定劑量	最大每日劑量
< 15	12µg	12µg
15-16	0.19µg/kg	12µg
17	0.18µg/kg	12µg
18	0.17µg/kg	12µg
19-20	0.16µg/kg	12µg
21-22	0.15µg/kg	12µg
23-24	0.14µg/kg	12µg
25-27	0.13µg/kg	12µg
28-32	0.12µg/kg	12µg
33-39	0.11µg/kg	12µg
≥40	0.10µg/kg	12µg

將AMH濃度四捨五入至整數。

對個體治療歷時最多20天。

【0142】濾泡促素 δ 是以每日皮下注射於腹部來投藥。為了最小化局部注射部位反應，明智的是定期改變注射部位，但應永遠在個體肚臍的右側以使得與FE 999302或安慰劑有關的注射部位反應以及與濾泡促素 δ 有關者之間進行區隔。

【0143】可從上面理解的是，對某些病患(例如具有低AMH者、具有高AMH與高體重者)投藥FSH與hCG，是以12µg的重組型FSH與4µg的重組型hCG的每日劑量；或者12µg的重組型FSH與8µg的重組型hCG的每日劑量。換言之，對某些病患進行投藥，重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈µg的rFSH的每日劑量：呈µg的rhCG的每日劑量)是3：1，或1.5：1。預期的是，此試驗會證明這些劑量與比例是高度有效的(例如就提升級別BB或更佳的卵母細胞的數目、著床等方面而言)並且代表對任何病患提供使用FSH與hCG的個體化治療之單一

組成物的解決途徑，無論他們的AMH位準與體重。

【0144】亦預期的是，依據第I期的結果，對於治療在先前治療(例如一或多個先前的COS週期)中卵巢反應不足的病患，將hCG納入該組成物(與治療方案)會導致所請求的組成物是安全且有效的(例如以較高劑量)。預期的是，將hCG納入該組成物(與治療方案)會導致病患可藉由劑量為15或20 μ g的FSH(與hCG一起)而被有效地治療，與目前用來治療這些病患的最大劑量(24 μ gFSH)相較之下是相當的低。

實施例2-REKOVELLE[®]與hCG合併的組成物

【0145】REKOVELLE[®] 是一藉由在WO2013/020996與WO2009/127826A中所揭示的方法來進行基因工程的PER.C6[®]細胞株中所表現的重組型FSH。

【0146】擁有REKOVELLE[®]的上市許可證的是Ferring Pharmaceuticals A/S(Kay Fiskers Plads 11, 2300 Copenhagen S, Denmark)，在UK其可得自於的Ferring Pharmaceuticals(Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7 7PS, UK)。

【0147】在REKOVELLE[®]中的活性物質是濾泡促素 δ (FE 999049)。REKOVELLE[®]是高度唾液酸化並且包括 α 2,3-與 α 2,6-唾液酸化，而總唾液酸化的大約85%至90%是 α 2,3-唾液酸化，以及總唾液酸化的大約10%至15%是 α 2,6-唾液酸化。

【0148】REKOVELLE[®]是一用於注射之透明無色的

溶液(注射液)。在每毫升的溶液中，一毫升的溶液含有33.3微克的濾泡促素 δ 。其他成分有苯酚、聚山梨醇酯20、L-甲硫胺酸、十水硫酸鈉、十二水磷酸二鈉、濃磷酸、氫氧化鈉以及用於注射之水。

【0149】FE 999302是一在藉由WO2011/042688A與WO2016/170113A中所揭示的方法來進行基因工程的PER.C6[®]細胞株中所表現的重組型hCG。FE 999302是高度唾液酸化並且包括 α 2,3-與 α 2,6-唾液酸化，以及單、二、三與四唾液酸化結構之混合。

實施例2A

【0150】可藉由本技藝所熟知的方法以例如3：1或1.5：1的FSH：hCG比例來將FE 999302添加至REKOVELLE[®]溶液中。一毫升的合併溶液可含有100 μ g的重組型FSH與33.3 μ g的FE 999302，或者一毫升的合併溶液可含有100 μ g的重組型FSH與66.7 μ g的FE 999302。

實施例2B

【0151】在另一個實施例中，FE 999302與重組型FSH(例如藉由在WO2013/020996與WO2009/127826A中所揭示的方法來進行基因工程的PER.C6[®]細胞株中所表現的重組型FSH)的一合併產物可進一步含有苯酚、聚山梨醇酯20、L-甲硫胺酸、精胺酸鹽酸鹽、鹽酸、氫氧化鈉以及用於注射之水。

【0152】一個示範組成物如下(將氫氧化鈉與鹽酸添加至pH6.8，每mL活性成分的含量是視3：1或1.5：1的比

例來如上設置)：

5.0mg/ml 苯酚

0.005mg/ml 聚山梨醇酯20

0.15mg/ml L-甲硫胺酸

150mM 精胺酸鹽酸鹽

Q.s. 鹽酸

Q.s 氫氧化鈉

pH6.8(範圍6.0-8.0)

用於注射之水

【0153】一毫升的溶液可含有100 μ g的重組型FSH與33.3 μ g的FE 999302(FSH：hCG的比例為3：1)或一毫升的合併溶液可含有100 μ g的重組型FSH與66.7 μ g的FE 999302(比例1.5：1)。

【0154】示範組成物是適用於依據本發明來投藥。

參考文獻

【0155】Baenziger JU and Green ED. (1988). Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides: structure, synthesis and function of the asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. *Biochim Biophys Acta.* **947(2)**, 287-306.

【0156】Dalpathado DS, Irungu J, Go EP, Butnev VY, Norton K, Bousfield GR, and Desaire H. (2006). Comparative glycomics of the glycoprotein follicle

stimulating hormone: glycopeptide analysis of isolates from two mammalian species. *Biochemistry*. **45(28)**, 8665-8673.

【0157】 Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;**20**:370-385.

【0158】 Dias JA, Van Roey P. (2001). Structural biology of human follitropin and its receptor. *Arch Med Res*. **32(6)**, 510-519

【0159】 Fox KM, Dias JA, and Van Roey P. (2001). Three-dimensional structure of human follicle-stimulating hormone. *Mol Endocrinol*. **15(3)**, 378-89

【0160】 Kagawa Y, Takasaki S, Utsumi J, Hosoi K, Shimizu H, Kochibe N, and Kobata A. (1988). Comparative study of the asparagine-linked sugar chains of natural human interferon- β 1 and recombinant human interferon- β 1 produced by three different mammalian cells. *J Biol Chem*. **263(33)**, 17508-17515.

【0161】 Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wikland M, Zegers-Hochschild F,

Saunders H (2009) Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online*. 2009 Feb;**18(2)**:195-204.

【0162】Pierce JG, and Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function *Annu Rev Biochem*. **50**, 465-495.

【0163】Rathnam P, and Saxena BB. (1975). Primary amino acid sequence of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. I. alpha subunit. *J Biol Chem.*;**250(17)**:6735-6746.

【0164】Ryan RJ, Keutmann HT, Charlesworth MC, McCormick DJ, Milius RP, Calvo FO and Vutyavanich T. (1987). Structure-function relationships of gonadotropins. *Recent Prog Horm Res.*;**43**,:383-429.

【0165】Saxena BB and Rathnam P. (1976) Amino acid sequence of the β subunit of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. *J Biol Chem*. **251(4)**, 993-1005

【0166】Takeuchi M, Takasaki S, Miyazaki H, Kato T, Hoshi S, Kochibe N, and Kobata A (1988). Comparative study of the asparagine-linked sugar chains of human erythropoietins purified from urine

and the culture medium of recombinant Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem.* **263(8)**, 3657-3663.

【0167】Ulloa-Aguirre A, Midgley AR Jr, Beitins IZ, and Padmanabhan V. (1995). Follicle-stimulating isohormones: characterization and physiological relevance. *Endocr Rev.***16(6)**, 765-787.

【0168】Wide L, Naessén T, Sundström-Poromaa I, Eriksson K. (2007) Sulfonation and sialylation of gonadotropins in women during the menstrual cycle, after menopause, and with polycystic ovarian syndrome and in men. *J Clin Endocrinol Metab.*;**92(11)**, 4410-4417.

【0169】Yding Andersen C, Westergaard LG, and van Wely M. (2004). FSH isoform composition of commercial gonadotrophin preparations: a neglected aspect? *Reprod Biomed Online.* **9(2)**, 231-236.



201945024

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於經控制之卵巢刺激的組成物

【英文發明名稱】

COMPOSITION FOR CONTROLLED OVARIAN STIMULATION

【中文】

包含FSH與hCG的組成物供用於治療不孕症。

【英文】

Compositions including FSH and hCG for use in the treatment of infertility.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之不孕症，其中該重組型FSH要以每日11至 $13\mu\text{g}$ 的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【第2項】 如請求項1之供使用的組成物，其中該重組型FSH要以每日11至 $13\mu\text{g}$ 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【第3項】 如請求項1或2之供使用的組成物，其中重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是3：1或1.5：1。

【第4項】 如請求項1至3中任一項之供使用的組成物，其中該重組型FSH與該重組型hCG要以下列的每日劑量而被投藥： $12\mu\text{g}$ 的重組型FSH與 $4\mu\text{g}$ 的重組型hCG；或者 $12\mu\text{g}$ 的重組型FSH與 $8\mu\text{g}$ 的重組型hCG。

【第5項】 如請求項1至4中任一項之供使用的組成

物，其中該不孕症的治療包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該等劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之步驟。

【第6項】 一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療血清AMH位準 $\geq 15\text{pmol/L}$ 的病患之不孕症，其中該組成物要以每日每公斤病患體重 0.09 至 $0.19\mu\text{g}$ 的重組型FSH的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從 $15:1$ 至 $1:1$ ，例如 $3:1$ 至 $1.5:1$ 。

【第7項】 如請求項6之供使用的組成物，其中該組成物要以每日每公斤病患體重 0.09 至 $0.19\mu\text{g}$ 的重組型FSH的劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從 $15:1$ 至 $1:1$ ，例如 $3:1$ 至 $1.5:1$ 。

【第8項】 如請求項6或7之供使用的組成物，其中重組型FSH的每日劑量是從最小劑量 $6\mu\text{g}$ 至最大劑量 $12\mu\text{g}$ 。

【第9項】 如請求項6至8中任一項之供使用的組成物，其中重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是 $3:1$ 或 $1.5:1$ 。

【第10項】 如請求項6至9中任一項之供使用的組成

物，(i)在治療血清AMH位準為15至24.9pmol/L的病患，其中該重組型FSH要以每日每公斤病患體重0.14至0.19 μ g的劑量而被投藥；或者(ii)供用於治療血清AMH位準為25至34.9pmol/L的病患，其中該重組型FSH要以每日每公斤病患體重0.11至0.14 μ g的劑量而被投藥；或者(iii)供用於治療血清AMH位準 \geq 35pmol/L的病患，其中該重組型FSH要以每日每公斤病患體重0.10至0.11 μ g的劑量而被投藥。

【第11項】如請求項6至10中任一項之供使用的組成物，其中該不孕症的治療包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該等劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給具有所界定的血清AMH位準的病患之步驟。

【第12項】一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療一病患的不孕症，該病患已經歷先前的不孕症療程(例如先前藉由經控制之卵巢刺激來進行的不孕症療程)並(從該病患)收取5至7個卵母細胞，其中該重組型FSH要以每日14至16 μ g的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【第13項】如請求項12之供使用的組成物，其中該重組型FSH要以每日14至16 μ g的劑量而被投藥，以及該重組

型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【第14項】如請求項12或13之供使用的組成物，其中重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是3：1或1.5：1。

【第15項】如請求項12至14中任一項之供使用的組成物，其中該重組型FSH要以每日 $15\mu\text{g}$ 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG要以每日 $5\mu\text{g}$ 或每日 $7.5\mu\text{g}$ 的劑量而被投藥。

【第16項】一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療一病患的不孕症，該病患已經歷先前的不孕症療程(例如先前藉由經控制之卵巢刺激來進行的不孕症療程)並(從該病患)收取0至4個卵母細胞，或者先前由於卵巢反應不足而取消不孕症療程，其中該重組型FSH要以每日18至 $24\mu\text{g}$ 的劑量或其等效劑量而被投藥；以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【第17項】如請求項16之供使用的組成物，其中該重組型FSH要以每日18至 $24\mu\text{g}$ 的劑量而被投藥，以及該重組

型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【第18項】如請求項16或17之供使用的組成物，其中重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是3：1或1.5：1。

【第19項】如請求項16至18中任一項之供使用的組成物，其中該重組型FSH要以每日 $20\mu\text{g}$ 的劑量而被投藥，以及該重組型hCG要以每日 $6.67\mu\text{g}$ 或每日 $13.33\mu\text{g}$ 的劑量而被投藥。

【第20項】如請求項12至19中任一項之供使用的組成物，其中該不孕症的治療包含一測定該病患的血清AMH位準之步驟，以及一將該等劑量的重組型FSH與重組型hCG投藥給血清AMH位準 $<15\text{pmol/L}$ 的病患之步驟。

【第21項】一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療一病患之不孕症，其中該重組型FSH要以每日14至 $16\mu\text{g}$ 的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μg 的rFSH的每日劑量：呈 μg 的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【第22項】一種組成物，其包含重組型濾泡刺激素

(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，該組成物供用於治療不孕症，其中該重組型FSH要以每日18至24 μ g的劑量或其等效劑量而被投藥，以及該重組型hCG要被投藥而使得重組型FSH的每日劑量對於重組型hCG的每日劑量之重量比(呈 μ g的rFSH的每日劑量：呈 μ g的rhCG的每日劑量)是從15：1至1：1，例如3：1至1.5：1。

【第23項】如請求項1至22中任一項之供使用的組成物，其中該重組型FSH包括 α 2,6-唾液酸化與 α 2,3-唾液酸化，可選擇地，其中總唾液酸化的1%至50%是 α 2,6-唾液酸化，以及總唾液酸化的50%至99%是 α 2,3-唾液酸化。

【第24項】如請求項1至23中任一項之供使用的組成物，其中該重組型hCG包括 α 2,6-唾液酸化與 α 2,3-唾液酸化，可選擇地其中該hCG包括單(1S)、二(2S)、三(3S)與四(4S)唾液酸化結構。

【第25項】如請求項1至24中任一項之供使用的組成物，其中該病患高於30歲和/或先前已失敗至少一個不孕症治療週期。

【第26項】如請求項1至25中任一項之供使用的組成物，其中該不孕症的治療是促進優質的囊胚(例如級別3BB或更佳的囊胚(亦即3BB、3BA、3AC、3AB、3AA、4CC、4CB、4CA、4BC、4BB、4BA、4AC、4AB、4AA、5CC、5CB、5CA、5BC、5BB、5BA、5AC、5AB、5AA、6CC、6CB、6CA、6BC、6BB、6BA、6AC、6AB、6AA)例如提升在收取卵母細胞之後第3天和/或第5天的級別3BB或

更佳的囊胚之數目之不孕症治療)或改善胚胎著床。

【第27項】一種(例如單一的)藥學組成物，其包含重組型濾泡刺激素(FSH)與重組型人類絨毛膜促性腺素(hCG)，其中該重組型FSH對於該重組型hCG之重量比(呈 μg 的rFSH含量：呈 μg 的rhCG含量)是3：1或1.5：1。