



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I801331 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：105135535

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl. : A61K38/48 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2015/11/03 美國

62/250,235

(71)申請人：美商波麥堤克生物治療股份有限公司(美國) PROMETIC BIOTHERAPEUTICS, INC.
(US)

美國

(72)發明人：羅比泰利 馬丁 ROBITAILLE, MARTIN (CA)；希巴迪尤 凱倫 THIBAudeau,
KAREN (CA)；普朗 史戴西 PLUM, STACY (US)；拉瑞琳 皮爾瑞 LAURIN,
PIERRE (CA)

(74)代理人：惲軼群；劉法正

(56)參考文獻：

網路文獻 Effective Treatment of Ligneous Conjunctivitis With Topical Plasminogen, American Journal of Ophthalmology, Vol.133, No.4, April 2002, p.451~455。

網路文獻 THERAPY WITH A PURIFIED PLASMINOGEN CONCENTRATE IN AN INFANT WITH LIGNEOUS CONJUNCTIVITIS AND HOMOZYGOUS PLASMINOGEN DEFICIENCY, The New England Journal of Medicine, Vol.339, No.23, p.1679~1686。

網路文獻 Endothelial Cell-mediated Conversion of Glu-Plasminogen to Lys-Plasminogen, The American Society for Clinical Investigation, Vol.82, November 1988, p.1769~1778。

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：25 共 59 頁

(54)名稱

纖維蛋白溶酶原缺乏症之纖維蛋白溶酶原替代療法

(57)摘要

本發明之主題為一種在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中補充纖維蛋白溶酶原之方法，及用於治療缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之纖維蛋白溶酶原缺乏症的方法。此等方法包括向該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體投與重複劑量之纖維蛋白溶酶原，及更尤其 Glu-纖維蛋白溶酶原，以在補充時期或治療時期內使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加正常纖維蛋白溶酶原活性之至少約 1% 且更尤其至少約 10%，且維持該增加之纖維蛋白溶酶原活性水準。本發明之缺乏纖維蛋白溶酶原之個體可罹患 I 型、II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症或獲得性缺乏症。

Subjects of the invention are a method of plasminogen supplementation in a plasminogen-deficient subject, and method for the treatment of plasminogen-deficiency in a plasminogen-deficient subject. These methods comprise administering to the plasminogen-deficient subject a repeated dose of plasminogen, and more particularly Glu-plasminogen, for increasing the subject plasminogen activity level by at least about

1%, and more particularly by at least about 10%, of the normal plasminogen activity and for maintaining said increased plasminogen activity level over a supplementation period or a treatment period. The plasminogen-deficient subject of the present invention may suffer from Type-I, Type-II plasminogen-deficiency or an acquired deficiency.

I801331

發明摘要

※ 申請案號：105135535

※ 申請日：105.11.2

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

纖維蛋白溶酶原缺乏症之纖維蛋白溶酶原替代療法

PLASMINOGEN REPLACEMENT THERAPY FOR
PLASMINOGEN-DEFICIENCY

【中文】

本發明之主題為一種在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中補充纖維蛋白溶酶原之方法，及用於治療缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之纖維蛋白溶酶原缺乏症的方法。此等方法包括向該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體投與重複劑量之纖維蛋白溶酶原，及更尤其 Glu-纖維蛋白溶酶原，以在補充時期或治療時期內使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加正常纖維蛋白溶酶原活性之至少約 1%且更尤其至少約 10%，且維持該增加之纖維蛋白溶酶原活性水準。本發明之缺乏纖維蛋白溶酶原之個體可罹患 I 型、II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症或獲得性缺乏症。

【英文】

Subjects of the invention are a method of plasminogen supplementation in a plasminogen-deficient subject, and method for the treatment of plasminogen-deficiency in a plasminogen-deficient subject. These methods comprise administering to the plasminogen-deficient subject a repeated dose of plasminogen, and more particularly Glu-plasminogen, for increasing the subject plasminogen activity level by at least about 1%, and more particularly by at least about 10%, of the normal plasminogen activity and for maintaining said increased plasminogen activity level over a supplementation period or a treatment period. The plasminogen-deficient subject of the present invention may suffer from Type-I, Type-II plasminogen-deficiency or an acquired deficiency.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

纖維蛋白溶酶原缺乏症之纖維蛋白溶酶原替代療法

PLASMINOGEN REPLACEMENT THERAPY FOR
PLASMINOGEN-DEFICIENCY

【技術領域】

【0001】 本發明係關於醫學領域。本發明之特定態樣係關於將纖維蛋白溶酶原供應至缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之方法及用途。

【先前技術】

【0002】 纖維蛋白溶酶原(Plasminogen, Pg)為一種藉由肝合成之天然存在之蛋白質且在血液中循環。一旦活化，纖維蛋白溶酶原即變成血纖維蛋白溶酶，血纖維蛋白溶酶為纖維蛋白溶解系統之一種酶組分且為參與血塊溶解及清除滲出纖維蛋白之主要酶。纖維蛋白溶酶原亦參與傷口癒合、細胞遷移、組織重塑、血管生成及胚胎形成。

【0003】 存在兩種類型纖維蛋白溶酶原缺乏症：I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症及 II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症。低纖維溶酶原血症亦稱 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症，為一種罕見的常染色體隱性病，其特徵在於免疫反應性與功能性纖維蛋白溶酶原之含量均下降，且主要因在全身黏膜上形成纖維沈積而引起嚴重臨床表現(Schott D.等人, 1998 Therapy with a Purified Plasminogen Concentrate in an Infant with Ligneous Conjunctivitis and Homozygous Plasminogen Deficiency. New Engl. J. Med. (339):1679)。在 II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症或異常纖維溶酶原血症中，纖維蛋白溶酶原抗原含量正常或稍微降低，但特定功能性纖維蛋白溶酶原活性顯著降低。

【0004】 與低纖維溶酶原血症相關之最常見及良好定義的病狀為木質結膜炎，其特徵為眼睛結膜上厚的木頭般(木質)生長。圖 1 展示雙眼罹患木質結膜炎之 4 歲患者之照片(Schuster V.及 Seregard S. 2003 Ligneous conjunctivitis. Surv. Ophthalmol. 48(4), 第 369-388 頁)。

【0005】 未治療之木質結膜炎可引起失明。木質結膜炎之大部分病例

為患有纖維蛋白溶酶原缺乏症之嬰兒及兒童，其中第一次臨床表現之中位年齡為大約 10 個月(Schuster V.等人 2007 Plasminogen deficiency. *J. Thromb. Haemost.* 5(12), 第 2315-2322 頁；Bateman J.B.等人 1986 Ligneous conjunctivitis: an autosomal recessive disorder. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 23(3), 第 137-140 頁)。鹹信木質結膜炎由眼睛上局部感染或外科手術觸發(Schuster V.及 Seregard S. 2003 Ligneous conjunctivitis. *Surv. Ophthalmol.* 48(4), 第 369-388 頁)。

【0006】 除木質結膜炎之外，低纖溶酶原血症為一種亦可影響耳朵、竇、氣管支氣管樹、泌尿生殖道及齒齦之多系統疾病。圖 2 展示具有由微黃色假膜覆蓋之結節腫大之廣泛牙齦增生的照片(Silva G.B.等人 *Clinical manifestations due to severe plasminogen deficiency: a case report.* 2006 *J. Dent. Child (Chic).* 73(3), 第 179-82 頁)。具有高黏性分泌物之氣管支氣管病變可引起呼吸衰竭。另外，已在大約 10%患有嚴重纖維蛋白溶酶原缺乏症之兒童中報導腦積水，顯然與大腦腦室系統中纖維蛋白之沈積相關。腦積水之治療可能需要植入分流，此可能因缺乏正常血塊溶解引起之反復閉塞而複雜化，且引起死亡。亦已報導與纖維蛋白溶酶原缺乏症相關之嚴重損傷皮膚之傷口癒合。雖然較少報導，但亦已報導胃腸道、腎系統之受累及小腦蚓部之畸形(稱為丹迪-沃克畸形(Dandy-Walker malformation)) (Schott D.等人, 1998 Therapy with a Purified Plasminogen Concentrate in an Infant with Ligneous Conjunctivitis and Homozygous Plasminogen Deficiency. *New Engl. J. Med.* (339):1679)。低纖溶酶原血症之預後視病變程度、持續時間及部位而變，且可引起心智發育遲緩、器官功能喪失及有時死亡(Mingers A.M.等人 Homozygous type I plasminogen deficiency. 1997 *Semin. Thromb. Hemost.* 23(3), 第 259-269 頁；Schuster V.等人 Plasminogen deficiency. 2007 *J. Thromb. Haemost.* 5(12), 第 2315-2322 頁；Mehta R.及 Shapiro A.D. Plasminogen deficiency. 2008 *Haemophilia.* 14(6), 第 1261-1268 頁)。

【0007】 低纖溶酶原血症或異常纖溶酶原血症之遺傳基礎：嚴重低纖溶酶原血症之診斷依賴於臨床表現之識別及纖維蛋白溶酶原活性及抗原含量之實驗室測試發現。診斷可藉由纖維蛋白溶酶原基因之分析證實。

【0008】 纖維蛋白溶酶原基因跨越 DNA 之大約 52.5 千鹼基(kb)且由經 18 個內含子隔開之 19 個外顯子構成。2.7 kb 之纖維蛋白溶酶原 cDNA 編碼由 791 個胺基酸組成之蛋白質。兩個外顯子編碼纖維蛋白溶酶原之五個環狀結構域。纖維蛋白溶酶原基因之突變可引起 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症(低纖溶酶原血症)，其中循環纖維蛋白溶酶原抗原及活性降低，或者引起 II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症(異常纖溶酶原血症)，其中循環纖維蛋白溶酶原活性降低，但纖維蛋白溶酶原抗原含量正常。

【0009】 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症最常見之臨床表現為木質結膜炎。Mingers, 1997 最先證明患有木質結膜炎之三名不相關女孩中纖維蛋白溶酶原抗原及纖維蛋白溶酶原活性水準嚴重降低。Schuster V.等人(2007)鑑別在患有木質結膜炎之一青年女性中外顯子 7 位置 780 之同型接合 Gly 至 Ala 點突變。此突變引起 Arg216 至 His 交換。患者之父母及姐妹均為此突變異型接合，且證明無臨床表現徵象。第二名具有木質結膜炎之年輕女孩在外顯子 15 位置 1924 具有同型接合 Gly 至 Ala 點突變，產生終止密碼子(Trp59 至終止)。再次，患者父母均無症狀且對此突變為異型接合。此第二名患者之父親亦在其第二對偶基因中在相同密碼子中具有突變以產生 Trp597 至 Cys (複合異型接合性)。此等研究為木質結膜炎可由纖維蛋白溶酶原基因之突變引起的第一證據。已在患有 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症之木質結膜炎患者中鑑別的其他突變包括：三名患者中外顯子 11 位置 1511 (Gly 至 Thr)，引起終止突變(Glu460 至終止)；複合異型接合子，Lys19 至 Glu/Arg513 至 His、Lys19 至 Glu/Arg216 至 His 及 Lys19 至 Glu/Leu128 至 Pro；及另外兩名患者中內含子 Q 中 Lys 剪接部位突變缺失。Schuster 等人(2007)在兩名患者中發現引起 Lys19 至 Glu 交換之異型接合 Ala 至 Gly 點突變，及在兩名其他患者中發現相同同型接合突變。

【0010】 在來自 44 個家庭之 50 名缺乏纖維蛋白溶酶原之患者的研究中，40 名(80%)患有木質結膜炎，17 名(34%)患有木質齒齦炎且 7 名患有兩者(Tefs K.等人 Molecular and clinical spectrum of type I plasminogen deficiency: A series of 50 patients. 2006 Blood. 108(9), 第 3021-3026 頁)。在 15 名患者(30%)中，疾病涉及上呼吸道及下呼吸道(耳朵、竇、喉、支氣管

及肺)，且在 4 名(8%)患者中，疾病影響女性生殖道。此 50 名患者中纖維蛋白溶酶原基因之最常見缺乏為 Lys19 至 Glu 突變(17 名患者[34%])且此等患者中之基礎纖維蛋白溶酶原活性水準與正常纖維蛋白溶酶原活性水準相差 27%至 35%。在具有其他突變，諸如 R216H 突變之患者中，纖維蛋白溶酶原活性水準下降至正常纖維蛋白溶酶原活性水準之 2%。所產生之纖維蛋白溶酶原活性水準為突變特異性的。

【0011】 獲得性纖維蛋白溶酶原缺乏症：非遺傳相關性纖維蛋白溶酶原含量減少稱為獲得性纖維蛋白溶酶原缺乏症，其已在若干病狀中展示，包括(但不限於)L-天冬醯胺酶療法後、溶解血栓療法及手術後散播性血管內凝血(DIC)、敗血症、白血病、透明膜病、肝病、阿根廷出血熱(Argentine hemorrhagic fever)、甲狀腺功能亢進症。在此等病狀中之一些中纖維蛋白溶酶原下降可能為不良預後徵象。存在若干可引起獲得性纖維蛋白溶酶原缺乏症之機制。使用量增加以及合成受抑可能為在嚴重肝病中觀測到該缺乏症之原因。藉由大量刺激物(大規模組織損傷、壓力、休克、某些藥物等)誘發之天然纖維蛋白溶酶原活化劑過度釋放可能引起纖維蛋白溶酶原含量耗盡。舉例而言，鹼性白血球彈性蛋白酶使纖維蛋白溶酶原降解成低分子纖維蛋白溶酶原為在敗血症個體及阿根廷出血熱中觀測到之功能性纖維蛋白溶酶原減少的原因。

【0012】 存在代表獲得性纖維蛋白溶酶原缺乏症之多種疾病或病狀，諸如：

- a)川崎氏病(Kawasaki Disease)
- b)新生兒/兒童(溶解血栓事件)
- c)燒傷及嚴重燒傷
- i)異位骨化(骨化性肌炎)
- d)新生兒/新生兒呼吸系統疾病症候群中透明膜病(NRDS)
- e)散播性血管內凝血(DIC)
- f)敗血症
- g)成人中溶解血栓療法
- h)急性肺損傷(ALI)/成人(急性)呼吸窘迫症候群(ARDS)

- i)糖尿病(1、1.5、2 及 3 型)
- j)肝病(肝/暴發性肝衰竭)
- i)巴德-吉亞利症候群(Budd-Chiari Syndrome)
- k)微血管病性溶血性貧血(MAHA)
- i)非典型溶血尿毒症候群

【0013】 川崎氏病：川崎氏病為其中全身血管發炎之疾病。最常見症狀包括發熱持續超過五天且常用藥物治療無法控制、頸部淋巴結大、生殖器區域皮疹及眼睛、唇、手掌或腳底發紅。在一些兒童中，可能在心臟中形成冠狀動脈瘤。若涉及冠狀動脈，則可能需要進行治療或手術。在無治療下，冠狀動脈問題發生率高達 25%且約 1%死亡。心臟併發症為川崎氏病最重要之態樣。其為美國及日本兒童期獲得心臟病之主要原因。可因繼發於冠狀動脈瘤中形成血塊(血栓形成)之心肌梗塞或者大的冠狀動脈瘤破裂而死亡。使用組織類型纖維蛋白溶酶原活化劑(t-PA/u-PA)之溶解血栓療法通常用於溶解血栓事件。纖維蛋白溶酶原活化劑需要纖維蛋白溶酶原作為受質以產生血纖維蛋白溶酶，接著血纖維蛋白溶酶在引起血栓形成之血塊上開始溶解血纖維蛋白的過程。已報導川崎氏病患者僅僅具有 50%之纖維蛋白溶酶原活性水準，因此限制治療川崎氏病之治療益處(Saji B.T.等人, Kawasaki Disease: Current Understanding of the Mechanism and Evidence-Based Treatment. 2017 版 Springer ISBN 978-4-431-56039-5)。因此，川崎病患者可得益於本發明之纖維蛋白溶酶原補充療法，從而確保威脅生命/四肢之溶解血栓事件迅速消退。

【0014】 新生兒/兒童(溶解血栓事件)：與成人比較，新生兒、嬰兒及有時兒童具有 40%-50%纖維蛋白溶酶原活性。此低纖維蛋白溶酶原水準減緩血纖維蛋白溶酶之產生且當發生溶解血栓事件時降低外源性/內源性鏈激酶、尿激酶(u-PA)及組織纖維蛋白溶酶原活化劑(t-PA)之溶解血栓作用。新生兒/嬰兒/兒童及有時青少年中靜脈溶解血栓事件(VTE)可得益於纖維蛋白溶酶原補充療法。此外，自美國胸科醫師學會(American College of Chest Physicians)得到建議：「建議若需要溶解血栓，則使用組織纖維蛋白溶酶原活化劑(tPA)而非其他溶解劑(等級 2C)且建議在開始療法之前投與纖維蛋白

溶酶原(新鮮冰凍血漿) (等級 2C)」(Monagle P.等人 Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 第 9 版: ACCP Guidelines Chest 2012; 141(2) (增刊):e737S-e801S)。

【0015】 燒傷及嚴重燒傷及異位骨化(骨化性肌炎)：異位骨化(HO)為骨骼通常不存在之軟組織中存在骨骼。HO 之獲得性形式最常在燒傷或嚴重燒傷、肌骨絡外傷、脊髓損傷或者中樞神經系統損傷下見到。舉例而言，近來進行全臀部關節成形術或在脊髓損傷後下身麻痺之患者處於 HO 風險中。

【0016】 術語異位骨化(HO)描述在異常解剖學部位，通常在軟組織中形成骨。HO 可分為以下 3 種類型：進行性骨化性肌炎(進行性骨化性纖維發育不良)。此病症屬於最罕見之遺傳病狀，發生率為每兩百萬人有一例。傳播為常染色體顯性，具有可變表現。該病狀之特徵為(a)引起 HO 之復發性疼痛軟組織腫脹及(b)拇趾先天畸形。創傷性骨化性肌炎。在此病狀中，在單次擊打一區域、肌肉撕裂或反復微小外傷後，肌肉或軟組織中出現疼痛區域。神經原性異位性骨化。此病狀為當使用通用短語異位性骨化時想起之病狀。近來，在骨折研究期間發現纖維蛋白溶酶原在預防 HO 中之重要作用，在該等研究中亦確定纖維蛋白溶酶原對骨折痊癒而言必不可少。預防 HO 所需之血纖維蛋白溶酶活性之閾值：自此等研究中，確定纖維蛋白溶酶原>60%之循環含量對骨骼肌損傷後預防 HO 形成而言必不可少。燒傷>30% BSA 之患者的纖維蛋白溶酶原含量下降 50%且 HO 形成之發生率增加(Mignemi N 等人 Plasminogen is Essential to Prevent Heterotypic Ossification Following Traumatic Muscle Injury. 2016 The FASEB Journal, 30(1) 增刊 83.3)。顯而易見，HO 患者及特別燒傷患者可得益於本發明之纖維蛋白溶酶原補充療法以預防 HO 形成。

新生兒/新生兒呼吸系統疾病症候群中透明膜病(NRDS)

【0017】 透明膜病(Hyaline membrane disease, HMD)為更古老之術語且與嬰兒呼吸窘迫症候群(Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS)或新生兒呼吸窘迫症候群(NRDS)同義，係指內襯新生兒之末端細支氣管及肺泡小管之平滑、均質、嗜酸性粒細胞膜的微觀外觀。透明膜由壞死性肺泡細

胞、血漿滲出液、吸出之鱗狀細胞及大量纖維蛋白構成。若傳染病使 NRDS 複雜，則多形核細胞可浸潤膜。雖然透明膜可能早在隨後死於 NRDS 之新生兒出生後 3-4 小時即存在，但其通常完全建立達 12-24 小時。透明膜通常組織起來且若不需要高氧張力及通風壓力，則在 36-48 小時與下層肺泡或支氣管壁分離，且其最終由肺泡巨噬細胞清除，否則此病狀可引起新生兒死亡。

【0018】 在微觀檢驗下，含有透明膜之小氣道由缺乏界面活性劑之肺的收縮腺泡圍繞。因此，新生兒之 RDS 為一種通常影響早產兒之急性肺病且主要由界面活性劑量不充足引起。降低之界面活性劑導致呼氣期間肺泡中表面張力不足，引起肺不張、氣體交換減少、嚴重氧不足及酸毒症。

【0019】 引起早產嬰兒中 RDS 之基本缺陷為肺不成熟，尤其 II 型肺細胞。定性且定量地，胎兒界面活性劑降低肺泡表面張力及保持肺泡打開不如成人界面活性劑有效。因為肺未充分塗有界面活性劑，所以其引起血漿滲漏至肺泡腔中，隨後纖維蛋白及壞死性細胞沿著肺泡小管及呼吸細支氣管之表面分層堆積(「透明膜」)。透明膜沈積又進一步阻止氧自肺泡腔，跨越呼吸面，傳至肺部維管結構中。

【0020】 文獻報導新生兒中血凝固及纖維蛋白溶解，且推斷足月出生之新生兒的纖維蛋白溶酶原活性為約 40%或正常(成人)且體重少於 2000 g 之早產新生兒與相同對照比較，纖維蛋白溶酶原活性僅僅為 20%。因此，早產與足月之新生兒均具有天然低含量之纖維蛋白溶酶原，但當此實情與其中肺泡中纖維蛋白強烈沈積之 NRDS 之臨床生理病理學結合時，其產生以下直接結論：此等患者可得益於本發明之纖維蛋白溶酶原補充療法。文獻報導在 NRDS 患者中使用單劑量纖維蛋白溶酶原具有一些臨床益處，但未揭示多劑量方案之教示內容，且使用之劑量以不可直接改變成 mg/kg 之單位報導(Ambrus C.M.等人 Prevention of hyaline membrane disease with plasminogen. A cooperative study. 1977 JAMA 237(17), 第 1837-1841 頁)。

【0021】 散播性血管內凝血(DIC):散播性血管內凝血(DIC)為一種臨床病理學症候群，其中由於天然抗凝血機理與內源性纖維蛋白溶解未能充分平衡促凝血暴露或產生，而普遍血管內血凝固。微循環中內皮之擾動連

同刺激之發炎細胞及發炎介體之釋放一起在此機制中起關鍵作用。DIC 可因閉塞微血栓症引起組織缺血，且因消耗血小板及凝血因子而出血，且在一些情況下，引起過度纖維蛋白溶解反應。DIC 使多種病症複雜化，且其病理生理學之複雜性使其成為長篇文獻之主題。

【0022】 存在兩種散播性血管內凝血(DIC)表型。雖然作為血凝固級聯之最初步驟的組織因子依賴性路徑之活化與存在不足抗凝系統相同，但 DIC 可再分成纖維蛋白溶解(出血)及抗纖維蛋白溶解(血栓形成)表型。在具有纖維蛋白溶解表型之 DIC 中，DIC 及全身性纖維蛋白(原)溶解可共存。

【0023】 具有纖維蛋白溶解表型之 DIC 之治療涉及外傷之手術修復、改善休克及快速及充分替換血小板濃縮物、新鮮冰凍血漿及耗盡之凝血因子。由於其商業可用性，故文獻報導，投與抗纖維蛋白溶解劑(凝血酸)可降低出血之外傷患者中與此類 DIC 相關之死亡風險(Gando S.等人 Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature. 2011 Ann. Surg.,254(1), 第 10-19 頁)。

【0024】 已知在散播性血管內凝血中血漿纖維蛋白溶酶原活性水準減少多達 70% (正常之 30%殘餘活性) (Rutherford E.J.等人 Hematologic principles in surgery., Townsend C.M.等人編輯, Sabiston Textbook of Surgery 第 17 版. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. 第 113-136 頁; Lackner H.及 Javid J.P. The clinical significance of the plasminogen level. 1973 Am. J. Clin. Pathol.60(2), 第 175-181 頁)。纖維蛋白溶酶原為纖維蛋白溶解路徑之最重要要素，且雖然此血漿蛋白質目前不可獲得，但很明顯在具有血栓形成表型之 DIC 病例下，血栓形成表型 DIC 患者可得益於本發明之纖維蛋白溶酶原補充療法。

【0025】 敗血症：敗血症定義為由宿主對傳染病之失調反應所引起的危急生命之器官功能障礙。此定義強調宿主對傳染病之非穩態反應的首要地位、顯著超過簡單傳染病之潛在致死性及迫切需要重視。因此，敗血症為一種可能危急生命之傳染病併發症，且在釋放至血流中以抗擊傳染病之化學物質觸發全身發炎反應時發生。此發炎可引發可破壞多個器官系統之變化級聯，引起多個器官系統衰竭。當結合器官功能障礙之徵象，諸如低

氧血、尿過少、乳酸酸中毒、肝酶升高及大腦皮層功能改變，出現此等發現時，敗血症確定為嚴重。幾乎所有的嚴重敗血症之受害者均需要在加護病房中治療若干天或若干週。若敗血症進展至敗血性休克，則血壓會顯著下降，可引起死亡(Mervyn S.等人 The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 2016 JAMA, 315(8), 第 801-810 頁)。敗血性休克及出血性休克攜帶高死亡率之風險。繼發於止血及纖維蛋白溶解改變之微循環衰竭在休克發病機理中起主要作用。文獻報導，在某些情況下，因為其涉及纖維蛋白溶解活性，所以與倖存者比較，在第 1 天在非倖存者中纖維蛋白溶酶原顯著較低，且在第 4 天血纖維蛋白溶酶-抗血纖維蛋白溶酶複合物顯著較高。在倖存者中，在第 4 天與第 7 天期間纖維蛋白溶酶原連續增加顯著更強。自此等資料推斷，如藉由能力及反應加強所量測，纖維蛋白溶解具有清楚預示性且對存活起顯著作用，可能歸因於微循環中其清除功能。因此，在敗血症中，纖維蛋白溶酶原活性水準嚴重減少且患者可得益於使用纖維蛋白溶酶原之補充療法以改善其臨床結果(Helling, H.等人 Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2010, 45(2-4), 第 295-300 頁；Seitz R. 等人 Reduced fibrinolytic capacity and its restoration by plasminogen substitution in acute renal failure. 1989 Int. J. Tissue React. 11(1), 第 39-46 頁)。

【0026】 成人中溶解血栓療法：成人中，在使用高劑量鏈激酶、尿激酶或組織纖維蛋白溶酶原活化劑之溶解血栓療法期間，纖維蛋白溶酶原耗盡，此可終止溶解血栓藥物之功效，因為纖維蛋白溶酶原為彼等活化劑之受質。因此，溶解血栓劑之使用應始終包含纖維蛋白溶酶原-血纖維蛋白溶酶系統之組分的緊密監測，尤其在長期溶解血栓治療期間及患者可得益於本發明之纖維蛋白溶酶原補充療法之彼等臨床病例下，在彼等臨床病例中本發明之療法可引起血塊溶解時間減少及需要之纖維蛋白溶酶原活化劑量可能下降。對於纖維蛋白溶酶原活化劑值得注意地，其引起內部出血及失血之可能性增加。血纖維蛋白溶酶不具有此類負擔，因為內源性抗血纖維蛋白溶酶分子可有效中和游離/未用之血纖維蛋白溶酶。

【0027】 急性肺損傷(ALI)/成人(急性)呼吸窘迫症候群(ARDS)：急性

肺病(ALI)定義為：一種在胸部 X 射線照片中具有符合存在浮腫之雙側肺部浸潤且無左心房高血壓症之臨床跡象及肺動脈楔壓為 18 mmHg 或更少的急性肺病。另外，動脈氧與吸入氧分數之比率($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)必須為 300 mmHg 或更少，無論呼氣末正壓(PEEP)之水準如何。(成人)急性呼吸窘迫症候群(ARDS)為最嚴重之 ALI 形式，藉由以下定義：動脈氧與吸入氧之分數的比率為 200 mmHg 或更少。雖然術語 ARDS 常常可與 ALI 互換使用，但藉由嚴格標準，ARDS 應保留該疾病最嚴重之形式。已知 NRDS 及 ARDS 之病理生理學不同，但肺泡中存在纖維蛋白為一種常見的組織檢查所見，因此在某些方面纖維蛋白溶解系統已削弱，且不同於 NRDS，ARDS 中之路徑至今尚未完全闡明。

【0028】 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)具有高死亡率。進行一項研究，以探測支氣管肺泡灌洗液(BALF)蛋白質組且鑑別區分 ARDS 倖存者與非倖存者之蛋白質。在早期 ARDS 中，在倖存者中更豐富之蛋白質映射存在，表明調整之對損傷及壓力之代償性反應。此等包括血凝固及纖維蛋白溶解；免疫系統活化；及陽離子及鐵穩態。確定區分倖存者與非倖存者之早期蛋白質為預測 ARDS 中存活率之候選生物標記物且其報導已評估纖維蛋白溶酶原。在此研究中，ARDS 存活患者之纖維蛋白溶酶原含量約為非存活 ARDS 對應物之雙倍(Bhargava M.及 Becker T.L. Proteomic Profiles in Acute Respiratory Distress Syndrome Differentiates Survivors from Non-Survivors, PLoS ONE 9(10): e109713. <http://dx.doi:10.1371/journal.pone.0109713>)。因為穩態體系在 ARDS 中起如此重要的作用。因此，本發明之纖維蛋白溶酶原補充療法可藉由提供其纖維蛋白溶酶原含量至與 ARDS 存活者相等而有益於 ARDS/ALI 患者。

【0029】 糖尿病(1、1.5、2 及 3 型)：與非糖尿病群體比較，糖尿病患者具有增加之動脈粥樣硬化血栓形成事件風險及心肌梗塞後不良的短期與長期預後。冠狀動脈中阻塞之富含血小板之纖維蛋白血塊的形成表示動脈粥樣硬化血栓形成過程中的最終一步，導致心肌梗塞。糖尿病與低纖維蛋白溶解狀態有關，代表此類群體中心血管風險增加之一個機制。大量因素與糖尿病中削弱之纖維蛋白血塊溶解相關，包括改變之纖維蛋白網路結

構、增加之抗纖維蛋白溶解蛋白質併入及溶解血纖維蛋白過程之抑制。糖尿病亦與增加之纖維蛋白溶酶原抑制劑及補體 C3 併入血塊中相關，其中兩種蛋白質均顯示抗纖維蛋白溶解活性。此外，纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1 之血漿濃度在糖尿病及胰島素抵抗狀態中升高，此經由限制血纖維蛋白溶酶產生而危及溶解血纖維蛋白過程。所有此等改變均促進血塊溶解之抑制，且可能促進糖尿病個體中缺血性心血管疾病之發展及嚴重程度。

【0030】 周圍動脈疾病(PAD)為特徵為下肢動脈粥樣硬化閉塞疾病之病狀。雖然 PAD 為下肢截肢之主要風險因素，但其亦伴有症狀性心血管及腦血管疾病的高度可能性。雖然關於總人口中 PAD 已知許多，但糖尿病患者中 PAD 之評估及管理不太清晰且引起一些特別問題。

【0031】 周圍動脈疾病(PAD)在糖尿病患者中更常見且約一半糖尿病足潰瘍患者具有共存之 PAD。已在文獻中不同定義 PAD，但出於本指導性文獻之目的，其定義為在腹股溝韌帶層面以下，引起下肢血流減少的任何動脈粥樣硬化動脈阻塞性疾病。糖尿病中周圍動脈疾病為主要為腹股溝下維管結構之病狀且其特徵、治療及結果與非糖尿病患者不同。在足潰瘍患者中鑑別 PAD 為重要的，因為其存在引起更壞結果，諸如足潰瘍之痊癒減慢(或缺乏)、下肢截肢、隨後心血管事件及過早死亡。在糖尿病患者中診斷 PAD 具有挑戰性，因為其常常缺乏典型症狀，諸如跛行或靜息痛，甚至在嚴重組織損失存在下。動脈鈣化、足傳染病、浮腫及周圍神經病每一者均在糖尿病足潰瘍下存在，且可不利影響 PAD 診斷測試之執行 (http://www.iwgdf.org/files/2015/website_pad.pdf)。

【0032】 文獻報導已研究糖尿病患者中纖維蛋白溶酶原活性。因而，研究體內纖維蛋白溶酶原糖基化對纖維蛋白溶解之作用，以及血纖維蛋白溶酶產生、蛋白質分解活性及纖維蛋白溶酶原-纖維蛋白相互作用。因此，自健康對照及在改善血糖過多前後患有 1 型糖尿病之個體收集血漿。纖維蛋白溶酶原轉譯後修飾藉由質譜分析定量且藉由肽圖定位糖基化位點。糖尿病與削弱之血漿纖維蛋白網路溶解有關，其在改善血糖過多後部分標準化。與對照比較，自糖尿病個體純化之血纖維蛋白溶酶(原)具有削弱之纖維蛋白溶解活性，主要與減少之纖維蛋白依賴性血纖維蛋白溶酶產生及降低

之蛋白酶活性相關。其推斷糖尿病中纖維蛋白溶酶原之糖基化藉由降低血纖維蛋白溶酶產生及降低蛋白質特定活性而直接影響纖維蛋白溶解(Ramzi A.及 Gamlen T. Diabetes is associated with posttranslational modifications in plasminogen resulting in reduced plasmin generation and enzyme-specific activity.2013 Blood (122) 第 134-142 頁)。如上所提及，纖維蛋白溶酶原參與傷口癒合、細胞遷移、組織重塑、血管生成及胚胎形成，且與近來關於可能伴有 PAD 與足潰瘍的糖尿病患者中纖維蛋白溶酶原活性減少之臨床觀察組合，引起主要共病，諸如足潰瘍之痊癒減慢(或缺乏)可引起下肢截肢、隨後心血管事件及過早死亡。本發明之纖維蛋白溶酶原補充療法可用於再吸收彼等糖尿病患者之低纖維溶解蛋白狀態且改善其總體臨床預後。

【0033】 肝病(肝/暴發性肝衰竭)及巴德-吉亞利症候群：凝血及纖維蛋白溶解之異常為暴發性肝功能衰竭之主要部分。在所報導之研究中，在 42 名此病狀患者中測定纖維蛋白溶解系統。血漿纖維蛋白溶酶原活性之許可水準低(正常之 9.1%)。發現組織纖維蛋白溶酶原活化劑活性處於正常水準下，而與對照比較，其快速抑制劑纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1 之水準極大地增加，表明此等患者中轉向纖維蛋白溶解之抑制。亦發現高血漿含量之 D-二聚體(交聯纖維蛋白之片段)與增加含量之凝血酶-抗凝血酶複合物相關。其推斷暴發性肝功能衰竭中纖維蛋白溶解系統總體異常，但因為抑制活性似乎足量存在，所以此限制因纖維蛋白溶解而出血之發生率(Pernambuco J.R.等人 Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. 1993 Hepatology18(6), 第 1350-1356 頁)。

【0034】 巴德-吉亞利症候群為一種肝病病狀，其由將肝引流之肝靜脈閉塞引起。其呈現腹痛、腹水及肝腫大之經典三合體。肝靜脈內血塊之形成可引起巴德-吉亞利症候群。症候群可為暴發性、急性、慢性或無症狀。

【0035】 文獻報導血栓形成為陣發性睡眠性血紅蛋白尿患者中死亡的主要風險因素，且以前病例報導表明陣發性睡眠性血紅蛋白尿患者中靜脈血栓形成(例如肝)影響血栓溶解。

【0036】 因此，選擇用於治療巴德-吉亞利症候群之患者。若認為低纖維蛋白溶酶原含量限制 tPA 刺激之纖維蛋白溶解活性，則 tPA 作為靜脈

內輸注及新鮮冷凍血漿(FFP)投與。事實上，文獻建議緊密監測纖維蛋白溶酶原活性水準：「因為此可能為嚴重肝病中之情況，所以建議在接受 tPA 之所有嚴重巴德-吉亞利症候群患者中檢查纖維蛋白溶酶原含量」。如先前在本申請案中報導，纖維蛋白溶酶原無法購得，且臨床醫師需要回復 FFP。FFP 具有某些限制，其中之一為限制量之纖維蛋白溶酶原/ml FFP 及引入若干可能非必需且甚至對治療有害的其他蛋白質。此外，該方案限制 FFP 之輸注速率，而若可購得，纖維蛋白溶酶原可推注。因此，巴德-吉亞利及肝病患者可得益於本發明之纖維蛋白溶酶原補充療法 (Araten D.J. 等人 Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature 2012 Haematologica 97(3), 第 344-352 頁)。

微血管病性溶血性貧血(MAHA)：非典型溶血尿毒症候群(aHUS)

【0037】 非典型溶血尿毒症候群(aHUS)為一種血栓形成微血管病，其由細胞表面層面下補體之替代途徑之活化不受控制引起，導致微血管病性溶血性貧血、血小板減少症及急性腎衰竭。在大約一半患者中，鑑別出補體調節劑中病原性功能喪失變體或補體效應子中功能獲得變體，清楚表明 aHUS 中之補體。然而，多條有力之證據證實此疾病存在額外遺傳因素。文獻企圖藉由在 36 名偶發性 aHUS 患者中使用靶向基因組富集及大規模平行定序完成補體及血凝固路徑之綜合篩選，來鑑別新穎的 aHUS 相關基因。亦鑑別血凝固路徑中若干基因在 aHUS 之發病機理中為重要的。詳言之，纖維蛋白溶酶原載運之病原性變體比任何其他血凝固基因多，包括三種已知之纖維蛋白溶酶原缺乏症 1 型突變及預測之病原性變體。因此，繼續報導：在纖維蛋白溶酶原中鑑別之四種變體包括三種報導之纖維蛋白溶酶原缺乏症相關變體，且在該三種中，p.Lys38Glu (rs73015965；亦稱為 Lys19 至 Glu)顯著成為纖維蛋白溶酶原缺乏症 1 型患者中最常見之變體。

【0038】 此外，Bu F.等人(Bu 等人 Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. 2014 J. Am. Soc. Nephrol.; 25(1), 第 55-64 頁)已經假定，在藥理學可能性中，階段 1 或藉由觸發 aHUS 發作之引發劑可能為因研究中鑑別之多種變體而

含量低之纖維蛋白溶酶原。其已提議如下重要概念，其中失調回路可自然或藉由觸發事件在任一點活化：補體過度活化或者在微血管中形成血栓。補體過度活化引起內皮細胞溶解，造成血栓形成。微血管中之血栓引起紅血球機械損傷，從而釋放血紅素。血紅素直接活化替代途徑且抑制內皮細胞中膜輔因子蛋白質及衰變加速因子表現，因此閉合回路。通常由遺傳異常引起的補體和/或血凝固失調維持該循環。然而，在一般及 aHUS 患者中 MAHA 中纖維蛋白溶酶原活性尤其尚未證實。由於多種纖維蛋白溶酶原變體(突變)，所以可能為如此，且應證明本發明之積極纖維蛋白溶酶原補充療法可證明有益於該患者群體。

【0039】 人類纖維蛋白溶酶原之作用機制：生理學上，纖維蛋白溶酶原涉及血管內與血管外纖維蛋白溶解、傷口癒合、細胞遷移、組織重塑、血管生成及胚胎形成(Castellino 及 Ploplis, 2005)。纖維蛋白溶酶原之兩種主要糖基化形式存在於人類血漿中：1 型纖維蛋白溶酶原，其含有兩個糖基化部分(N 連接於 N289 及 O 連接於 T346)；及 2 型纖維蛋白溶酶原，其僅僅含有單個 O 連接糖(O 連接於 T346)。2 型纖維蛋白溶酶原優先募集至細胞表面，而 1 型纖維蛋白溶酶原更容易募集至血塊。

【0040】 纖維蛋白溶酶原藉由組織型纖維蛋白溶酶原活化劑(tPA)或者尿激酶型纖維蛋白溶酶原活化劑使 Arg561-Val562 肽鍵裂解而活化成血纖維蛋白溶酶。此裂解產生由五個具有離胺酸結合位點之環狀結構域組成之 α -重鏈及具有催化三合體 His603、Asp646 及 Ser741 之 β 輕鏈。活性血纖維蛋白溶酶參與血流中纖維蛋白血塊之溶解。已展示在結合於纖維蛋白血塊時，具有 N 端麩胺酸之天然纖維蛋白溶酶原(Glu-纖維蛋白溶酶原)容易裂解且轉變為經修飾之具有 N 端離胺酸之纖維蛋白溶酶原(83 kDa) (Lys-纖維蛋白溶酶原) (如圖 3 中所示)。此 Lys-纖維蛋白溶酶原為一種藉由 tPA 活化之優良受質(Fredenburg 及 Nesheim, 1992)。

【0041】 領域需求：因此，需要例如在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中提供纖維蛋白溶酶原供應之新穎策略，例如用於治療 I 型及型 II 纖維蛋白溶酶原缺乏症。

【0042】 本發明之其他特徵將自本文中本發明之論述、圖及描述的評

述而顯而易見。

【發明內容】

【0043】 本發明係關於一種在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中補充纖維蛋白溶酶原之方法、纖維蛋白溶酶原用於纖維蛋白溶酶原補充之用途、用於在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中補充纖維蛋白溶酶原之纖維蛋白溶酶原、用於增加缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之血漿纖維蛋白溶酶原活性水準的方法及纖維蛋白溶酶原用於製備供增加個體纖維蛋白溶酶原活性水準用之藥物。

【0044】 本發明係關於以下：

1.一種將纖維蛋白溶酶原補充至缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之方法，其中相對於正常血漿纖維蛋白溶酶原活性，該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體具有降低之血漿纖維蛋白溶酶原活性，該方法包括向該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體投與重複有效劑量之纖維蛋白溶酶原，以在補充時期內使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之 1%，且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準。

2.如技術方案 1 之方法，其中該投與之纖維蛋白溶酶原為 Glu-纖維蛋白溶酶原。

3.如技術方案 1 或 2 之方法，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體患有 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症。

4.如技術方案 1 或 2 之方法，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體患有 II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症。

5.如技術方案 1 或 2 之方法，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體患有獲得性纖維蛋白溶酶原缺乏症。

6.如技術方案 5 之方法，其中該獲得性纖維蛋白溶酶原缺乏症與以下有關：川崎氏病；新生兒或兒童中溶解血栓事件；燒傷；嚴重燒傷；異位性骨化；新生兒中透明膜病；新生兒呼吸系統疾病症候群；散播性血管內凝血；敗血症；成人中溶解血栓療法；急性肺損傷；成人急性呼吸窘迫症候群；糖尿病；暴發性肝衰竭；巴德-吉亞利症候群；微血管病性溶血性貧血；或非典型溶血尿毒症症候群。

7.如技術方案 1 或 2 之方法，其中該降低之血漿纖維蛋白溶酶原活性小於或等於該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 70%。

8.如技術方案 1 之方法，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體罹患木質結膜炎。

9.如技術方案 2 之方法，其中該 Glu-纖維蛋白溶酶原每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、一週兩次或每週投與。

10.如技術方案 2 之方法，其中該 Glu-纖維蛋白溶酶原靜脈內投與。

11.如技術方案 1 或 2 之方法，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準在補充時期內增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之 5%且維持在該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準下。

12.如技術方案 1 或 2 之方法，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準在補充時期內增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之 10%且維持在該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準下。

13.如技術方案 1 或 2 之方法，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至多該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 200%。

14.如技術方案 1 或 2 之方法，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至多該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 150%。

15.如技術方案 1 或 2 之方法，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至多該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 100%。

16.如技術方案 2 之方法，其中該 Glu-纖維蛋白溶酶原每天以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少 0.5 mg 之劑量投與。

17.如技術方案 2 之方法，其中該 Glu-纖維蛋白溶酶原每兩天以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少 1.5 mg 之劑量投與。

18.如技術方案 2 之方法，其中該 Glu-纖維蛋白溶酶原一週兩次以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少 6 mg 之劑量投與。

19.如技術方案 2 之方法，其中該 Glu-纖維蛋白溶酶原每週以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少 45 mg 之劑量投與。

20.如技術方案 2 之方法，其中該 Glu-纖維蛋白溶酶原每天、每兩天、每三天或每四天以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量約 2 mg 之劑

量投與。

21.如技術方案 2 之方法，其中該 Glu-纖維蛋白溶酶原每兩天、每三天、每四天、每五天或每週以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量約 6 mg 之劑量投與。

22.如技術方案 1 至 21 中任一者之方法，其中該投與之纖維蛋白溶酶原有效 i)減少、治療或預防纖維蛋白溶酶原缺乏症相關病變，ii)改善削弱之臨床總體印象，或 iii)改善削弱之生活品質。

23.一種纖維蛋白溶酶原之用途，其係用於製備供補充纖維蛋白溶酶原至血漿纖維蛋白溶酶原活性相對於正常血漿纖維蛋白溶酶原活性降低之缺乏纖維蛋白溶酶原之個體用的藥物，其中該藥物用於投與重複有效劑量之纖維蛋白溶酶原至該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體以在補充時期內使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之 1%，且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準。

24.如技術方案 23 之用途，其中該投與之纖維蛋白溶酶原為 Glu-纖維蛋白溶酶原。

25.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體具有 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症。

26.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體具有 II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症。

27.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體具有獲得性纖維蛋白溶酶原缺乏症。

28.如技術方案 27 之用途，其中該獲得性纖維蛋白溶酶原缺乏症與以下有關：川崎氏病；新生兒或兒童中溶解血栓事件；燒傷；嚴重燒傷；異位性骨化；新生兒中透明膜病；新生兒呼吸系統疾病症候群；散播性血管內凝血；敗血症；成人中溶解血栓療法；急性肺損傷；成人急性呼吸窘迫症候群；糖尿病；暴發性肝衰竭；巴德-吉亞利症候群；微血管病性溶血性貧血；或非典型溶血尿毒症症候群。

29.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該降低之血漿纖維蛋白溶酶原活性小於或等於該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 70%。

30.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體罹患木質結膜炎。

31.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該藥物每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、一週兩次或每週投與。

32.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該藥物靜脈內投與。

33.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該藥物用於在補充時期內使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之 5%且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準。

34.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該藥物用於在補充時期內使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之 10%且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準。

35.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至多該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 200%。

36.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至多該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 150%。

37.如技術方案 23 或 24 之用途，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至多該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 100%。

38.如技術方案 24 之用途，其中該藥物每天以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少 0.5 mg 之劑量投與。

39.如技術方案 24 之用途，其中該藥物用於每兩天以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少 1.5 mg 之劑量投與。

40.如技術方案 24 之用途，其中該藥物用於一週兩次以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少 6 mg 之劑量投與。

41.如技術方案 24 之用途，其中該藥物用於每週以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少 45 mg 之劑量投與。

42.如技術方案 24 之用途，其中該藥物用於每天、每兩天、每三天或每四天以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量約 2 mg 之劑量投與。

43.如技術方案 24 之用途，其中該藥物用於每兩天、每三天、每四天、每五天或每週以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量約 6 mg 之劑量

投與。

44.如技術方案第 23 項至第 43 項中任一項之用途，其中該投與之纖維蛋白溶酶原有效 i)減少、治療或預防纖維蛋白溶酶原缺乏症相關病變，ii)改善削弱之臨床總體印象，或 iii)改善削弱之生活品質。

45.一種纖維蛋白溶酶原及所量測之降低之纖維蛋白溶酶原活性的用途，其用於鑑別纖維蛋白溶酶原活性相對於正常纖維蛋白溶酶原活性降低之缺乏纖維蛋白溶酶原之個體，且用於將纖維蛋白溶酶原補充至該個體，以在補充時期內使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 1%且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準。

46.一種纖維蛋白溶酶原，其用於在纖維蛋白溶酶原活性相對於正常纖維蛋白溶酶原活性降低之缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中補充纖維蛋白溶酶原，其中該纖維蛋白溶酶原補充用於在補充時期內使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 1%且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準。

47.一種用於在纖維蛋白溶酶原活性相對於正常纖維蛋白溶酶原活性降低之缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中在補充時期內增加纖維蛋白溶酶原活性水準且維持增加之纖維蛋白溶酶原活性水準的方法，其中該增加為至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 1%，該方法包括向該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體如下投與 Glu-纖維蛋白溶酶原：(i)每天、每兩天、每三天或每四天投與每公斤該個體質量約 2.0 mg 之劑量；(ii)每兩天、每三天、每四天、每五天或每週投與每公斤該個體質量約 6.0 mg 之劑量。

【0045】 本發明之其他態樣將對本領域技術人員自本文中之以下描述、申請專利範圍及概述顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0046】 圖 1 展示雙眼中罹患木質結膜炎之 4 歲患者的照片(Schuster 及 Seregard, 2003)。

【0047】 圖 2 展示具有由微黃色假膜覆蓋之結節腫大之普遍牙齦增生的照片(Silva, 2006)。

【0048】 圖 3 展示 Glu-纖維蛋白溶酶原之胺基酸鏈、其轉變成 Lys-

纖維蛋白溶酶原之位點、其 A 及 B 鏈及其環狀結構之示意圖。

【0049】 圖 4 為展示本文中用以描述根據本發明之典型重複投與階段及『增加之纖維蛋白溶酶原活性』的術語的圖。

【0050】 圖 5 為展示接受 2 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之單次劑量的五名缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中血漿纖維蛋白溶酶原活性之藥物動力學型態(PK)、其平均值及自藉由 Phoenix[®] WinNonlinapplication 確定之等式基於該平均值建立之預測 PK 的圖。

【0051】 圖 6 為展示 2 mg/kg、6 mg/kg 及 12 mg/kg 之單次劑量之預測 PK (藉由該等式確定)的圖。

【0052】 圖 7A 展示在實例 2 中描述之研究中第 0 天(在輸注之前)個體 2 之右眼瞼的照片。

【0053】 圖 7B 展示在實例 2 中描述之研究中第 1 天個體 2 之右眼瞼的照片。

【0054】 圖 7C 為展示個體 2 在輸注單次劑量 2 mg/kg 結束後 5-15 分鐘、1 小時、6 小時、24 小時及 48 小時經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性的圖。

【0055】 圖 8A 為展示在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中每天投與 2 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之血漿纖維蛋白溶酶原活性(超過基線)之預測藥物動力學型態的圖。

【0056】 圖 8B 為展示在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中每天投與 0.5 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之血漿纖維蛋白溶酶原活性(超過基線)之預測藥物動力學型態的圖。

【0057】 圖 9A 為展示在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中每隔一天投與 2 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之血漿纖維蛋白溶酶原活性(超過基線)之預測藥物動力學型態的圖。

【0058】 圖 9B 為展示在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中每隔一天投與 1.5 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之血漿纖維蛋白溶酶原活性(超過基線)之預測藥物動力學型態的圖。

【0059】 圖 10A 為展示在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中一週兩次投

與 2 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之血漿纖維蛋白溶酶原活性(超過基線)之預測藥物動力學型態的圖。

【0060】 圖 10B 為展示在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中一週兩次投與 6 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之血漿纖維蛋白溶酶原活性(超過基線)之預測藥物動力學型態的圖。

【0061】 圖 10C 為展示在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中一週兩次投與 12 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之血漿纖維蛋白溶酶原活性(超過基線)之預測藥物動力學型態的圖。

【0062】 圖 11A 為展示在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中每週投與 12 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之血漿纖維蛋白溶酶原活性(超過基線)之預測藥物動力學型態的圖。

【0063】 圖 11B 為展示在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中每週投與 45 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之血漿纖維蛋白溶酶原活性(超過基線)之預測藥物動力學型態的圖。

【0064】 圖 12 為展示實例 4 中描述之個體中在補充 Glu-纖維蛋白溶酶原前因氣道阻塞引起之左肺全肺不張的胸部 X 射線照片。

【0065】 圖 13A 及 13B 展示實例 4 中描述之個體之氣管的支氣管鏡檢查照片，其分別展示氣管中黏稠分泌物(A)及阻塞病變(B)。

【0066】 圖 14 展示在實例 4 之個體中在 Glu-纖維蛋白溶酶原補充之頭 144 小時期間的纖維蛋白溶酶原活性及纖維蛋白溶酶原劑量之時間選擇。

【0067】 圖 15 展示在實例 4 之個體中在 Glu-纖維蛋白溶酶原補充之頭 144 小時期間的 D-二聚體含量及纖維蛋白溶酶原活性。

【0068】 圖 16 為展示接受 6 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之單次劑量的七名缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中血漿纖維蛋白溶酶原活性之藥物動力學型態(PK)、其平均值及該等平均值之曲線的圖。

【0069】 圖 17 至 23 為展示在 12 週 Glu-纖維蛋白溶酶原補充時期期間量測之纖維蛋白溶酶原活性谷底水準(在 Glu-纖維蛋白溶酶原劑量前偵測之血漿纖維蛋白溶酶原活性)的圖，該 12 週時期由每 2 天(qod)或每 3 天(q3d)

靜脈內提供 6 mg/kg 之重複劑量組成。個體 01-001、01-002、01-006、01-007、01-008、01-009 及 01-010 之谷底水準分別報導在圖 17、18、19、20、21、22 及 23 中。說明基線+10%僅供參考。

【0070】 圖 24 展示總體改善評估量表。

【0071】 圖 25 展示生活品質評估量表。

【實施方式】

【0072】 本發明係關於一種『纖維蛋白溶酶原補充』，其亦可稱為『纖維蛋白溶酶原替代療法』或『纖維蛋白溶酶原療法』或『纖維蛋白溶酶原缺乏症之治療』。

【0073】 本發明係關於一種 i)將纖維蛋白溶酶原補充至缺乏纖維蛋白溶酶原之個體或 ii)提供該個體纖維蛋白溶酶原之方法，其中相對於正常血漿纖維蛋白溶酶原活性，該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體具有降低之血漿纖維蛋白溶酶原活性，且其中該方法包括向該個體投與重複有效劑量之纖維蛋白溶酶原，以使個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少正常纖維蛋白溶酶原活性之 1%。在一較佳實施例中，該方法進一步包括在投與纖維蛋白溶酶原之前確定個體之血漿纖維蛋白溶酶原活性之步驟。在另一個實施例中，投與重複有效劑量纖維蛋白溶酶原係用於在補充時期內使個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少正常纖維蛋白溶酶原活性之 1%且維持個體纖維蛋白溶酶原活性水準超過該個體纖維蛋白溶酶原活性水準加正常纖維蛋白溶酶原活性之 1%。本發明之一目標亦為纖維蛋白溶酶原之相關用途，其係用於製備供增加缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之血漿纖維蛋白溶酶原活性水準用的藥物。

【0074】 在一個實施例中，需要本發明之個體為『缺乏纖維蛋白溶酶原之個體』。『缺乏纖維蛋白溶酶原之個體』定義為血漿纖維蛋白溶酶原活性低於不缺乏血纖維蛋白溶酶之正常個體中血漿纖維蛋白溶酶原活性(稱為『正常纖維蛋白溶酶原活性』)水準的個體。因為正常個體之纖維蛋白溶酶原活性存在變化性，所以較佳在自不缺乏纖維蛋白溶酶原之正常個體或健康個體收集的一池血漿中計算正常纖維蛋白溶酶原活性。該池血漿較佳自足夠大量之個體收集以便將個體中發現之變化歸一化。較佳地，該池血漿

自至少 240 名不缺乏纖維蛋白溶酶原之正常個體，例如年齡在 20 歲與 80 歲之間的 120 名健康成人男性及 120 名健康成人女性收集。在另一個實施例中，正常纖維蛋白溶酶原活性對應於在健康(例如不缺乏纖維蛋白溶酶原)個體之群體中測定之平均或平均纖維蛋白溶酶原活性。若干量測纖維蛋白溶酶原活性之方法為本領域中已知。舉例而言，纖維蛋白溶酶原活性通常藉由發色或螢光分析測定。根據本發明較佳使用的用於測定正常纖維蛋白溶酶原活性之個體池以及量測纖維蛋白溶酶原活性之方法描述於 *Criteria for specific measurement of plasminogen (enzymatic; procedure) in human plasma*, Electronic Journal Of The International Federation Of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine, 第 12 卷, 第 3 期, 2000: www.ifcc.org/ifccfiles/docs/plasminogen.pdf。

【0075】 存在各種類型之缺乏纖維蛋白溶酶原之個體，其包括(不限於)罹患 i)急性纖維蛋白溶酶原缺乏症之人，諸如新生或早產嬰兒；ii)慢性纖維蛋白溶酶原缺乏症之患者，諸如藉由突變引起之患者；iii)急性新生兒呼吸窘迫症候群(NRDS/HMD)；iv)急性成人呼吸窘迫症候群(ARDS)；v)散播性血管內凝血(DIC)；及 vi)木質結膜炎。

【0076】 根據本發明之一態樣，個體為人類。在本發明之實施例中，個體為成人、新生兒、嬰兒、兒童或青少年。

【0077】 術語『降低之纖維蛋白溶酶原活性』指示在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中量測之纖維蛋白溶酶原活性。術語『降低之纖維蛋白溶酶原活性』亦指根據本發明在投與纖維蛋白溶酶原之前缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之纖維蛋白溶酶原活性水準。在個體患有 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症之情況下，其血漿纖維蛋白溶酶原量低於在健康群體中發現之水準，且所得纖維蛋白溶酶原活性低於該正常纖維蛋白溶酶原活性。在個體患有 II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症之情況下，其血漿纖維蛋白溶酶原量可能低於或可能不低於在健康群體中發現之水準；然而，其纖維蛋白溶酶原突變，使得所得纖維蛋白溶酶原活性低於該正常纖維蛋白溶酶原活性。在個體患有控制不良或不受控制之糖尿病之情況下，其血漿纖維蛋白溶酶原量可能低於或可能不低於在健康群體中發現之水準；然而，其纖維蛋白溶酶原糖基化，

使得所得纖維蛋白溶酶原活性低於該正常纖維蛋白溶酶原活性。因此，在此等情況下，此等個體之纖維蛋白溶酶原活性水準低於該正常纖維蛋白溶酶原活性。在本發明之一態樣中，降低之纖維蛋白溶酶原活性為正常纖維蛋白溶酶原活性之 70%或更少、正常纖維蛋白溶酶原活性之 60%或更少、正常纖維蛋白溶酶原活性之 50%或更少、正常纖維蛋白溶酶原活性之 40%或更少、正常纖維蛋白溶酶原活性之 35%或更少或正常纖維蛋白溶酶原之 30%或更少。

【0078】 本發明者已確定應投與缺乏纖維蛋白溶酶原之個體以產生有益臨床益處之纖維蛋白溶酶原之重複有效劑量為使個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少正常纖維蛋白溶酶原活性之約 1%的重複劑量。在一個實施例中，產生有益臨床益處之纖維蛋白溶酶原之重複有效劑量為在補充時期內使個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少正常纖維蛋白溶酶原活性之約 1%且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準的重複劑量。在另一個實施例中，纖維蛋白溶酶原之重複有效劑量在補充時期內使個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少正常纖維蛋白溶酶原活性之約 5%且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準。在又一個實施例中，纖維蛋白溶酶原之重複有效劑量使個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少正常纖維蛋白溶酶原活性之約 10%。在另一實施例中，纖維蛋白溶酶原之重複有效劑量在補充時期內使個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少正常纖維蛋白溶酶原活性之約 10%且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準。

【0079】 正常纖維蛋白溶酶原活性任意由 100%表示。因此，正常纖維蛋白溶酶原活性(100%)之至少約 10%之增加表示至少約 10%。舉例而言，在確定降低之纖維蛋白溶酶原活性在 40%下的情況下，在投與纖維蛋白溶酶原後增加之纖維蛋白溶酶原活性為至少約 50%。根據本發明之一實施例，降低之纖維蛋白溶酶原活性增加至少正常纖維蛋白溶酶原活性之約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%或約 50%。

【0080】 在一個實施例中，為在補充時期內使纖維蛋白溶酶原活性增加至少 10%之所需水準，且維持纖維蛋白溶酶原活性在所需水準下，可投與重複劑量之纖維蛋白溶酶原，以便增加血漿濃度至所需水準且維持其。

對於投與之每一劑量，血漿水準先達到峰值，接著減少。在兩種投與之劑量之間，實現最低血漿水準，稱為谷底(參見圖 4)。因此，在投與一劑後峰值對應於最大活性；且谷底對應於在投與兩劑之間獲得之最低活性(參見圖 4)。最初，當投與重複劑量時，纖維蛋白溶酶原將在一定程度上累積在血漿中，視纖維蛋白溶酶原在個體中之固有半衰期、投與之纖維蛋白溶酶原之量及其投與頻率而定。纖維蛋白溶酶原活性之血漿水準將在稱為『累積期』之時期期間增加(參見圖 4)，其一般持續長達化合物在個體血漿中之半衰期的 3 至 5 倍。累積期後，纖維蛋白溶酶原消除及纖維蛋白溶酶原輸入達至平衡且纖維蛋白溶酶原活性之血漿水準停止增加且達到平臺期，稱為『穩態』(參見圖 4)。在穩態期間，谷底水準保持穩定在特定水準下。正是在穩態下之谷底水準對應於根據本發明之『增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準』。根據本發明，穩態下纖維蛋白溶酶原活性之峰值高於增加之纖維蛋白溶酶原活性水準，且穩態下纖維蛋白溶酶原活性之谷底界定該增加之纖維蛋白溶酶原活性水準。因此，當本發明論述增加及維持個體血漿纖維蛋白溶酶原活性至增加至少正常纖維蛋白溶酶原活性之約 1% 的水準時，其係指藉由重複投與纖維蛋白溶酶原獲得之谷底的水準。應瞭解，根據本發明，在穩態期間之任何時間，纖維蛋白溶酶原活性(峰值及谷底)為正常纖維蛋白溶酶原活性之至少約 1%，或正常纖維蛋白溶酶原活性之至少約 5%，正常纖維蛋白溶酶原活性之至少約 10%。

【0081】 在一個實施例中，希望穩態期間纖維蛋白溶酶原活性之峰值水準不高於正常纖維蛋白溶酶原活性之約 8 倍(約 800%)、正常纖維蛋白溶酶原活性之約 5 倍(約 500%)、正常纖維蛋白溶酶原活性之約 3 倍(約 300%)、正常纖維蛋白溶酶原活性之約 2.5 倍(約 250%)、正常纖維蛋白溶酶原活性之約 2 倍(約 200%)、正常纖維蛋白溶酶原活性之約 1.75 倍(約 175%)、正常纖維蛋白溶酶原活性之約 1.5 倍(約 150%)、正常纖維蛋白溶酶原活性之約 1.25 倍(約 125%)或正常纖維蛋白溶酶原活性之約 1 倍(約 100%)。在實施例中，個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至多正常纖維蛋白溶酶原活性之約 200%，至多正常纖維蛋白溶酶原活性之約 150%，或至多正常纖維蛋白溶酶原活性之約 100%。在此情況下，當個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至

多約某值時，其意欲纖維蛋白溶酶原活性之峰值水準不高於某值。在一個實施例中，希望谷底水準高於最小值且峰值水準低於最大值，其中該最小值較佳等於個體基準水準+正常水準之 1%、5%或 10%；且最大值為正常水準之 100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、500%或 800%。

【0082】 根據本發明之一態樣，缺乏纖維蛋白溶酶原之個體可經診斷患有 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症或 II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症。兩種類型個體可利用本文中提議之補充方案。根據其中個體患有 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症之本發明之一實施例，缺乏纖維蛋白溶酶原之個體降低之纖維蛋白溶酶原活性可為正常纖維蛋白溶酶原活性之約 70%或更少、約 60%或更少、約 50%或更少、約 40%或更少、約 35%或更少或約 30%或更少。一些個體具有極低水準之血漿纖維蛋白溶酶原活性水準，其可低於正常纖維蛋白溶酶原活性之 5%。在此等情況下，情況可變得危急生命且迫切需要補充纖維蛋白溶酶原。在此等情況下，可容許高峰值水準和/或可設計高頻投與之補充以便纖維蛋白溶酶原在血漿中盡可能快地累積至所需水準。根據其中個體患有 II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症之本發明之另一實施例，缺乏纖維蛋白溶酶原之個體降低之纖維蛋白溶酶原活性可為正常纖維蛋白溶酶原活性之約 70%或更少、約 60%或更少、約 50%或更少、約 40%或更少、約 35%或更少或約 30%或更少。

【0083】 根據本發明之一實施例，缺乏纖維蛋白溶酶原之個體罹患木質結膜炎。木質結膜炎特徵為顯著削弱之胞外纖維蛋白溶解，引起木質(木頭般)假膜在包括眼睛、口腔、竇、皮膚、氣管支氣管樹、胃腸道、肺支氣管樹及泌尿生殖道之黏膜表面上形成。纖維蛋白溶酶原缺乏症亦可影響口咽、呼吸器官、泌尿生殖器及皮膚(幼年型華格納氏病(juvenile colloid milium))。黏膜表面上木質(木頭般)假膜在本文中亦稱為病變或『纖維蛋白溶酶原缺乏症相關病變』。纖維蛋白溶酶原缺乏症亦與先天閉塞性腦積水相關。

【0084】 在本發明之一態樣中，增加之纖維蛋白溶酶原活性藉由投與重複有效劑量之纖維蛋白溶酶原且更尤其 Glu-纖維蛋白溶酶原維持。該等重複劑量一天投與超過一次、每天、每兩天、每三天、一週兩次、每四天、

每五天或每週投與。在累積期期間可能需要選擇高頻投與以便快速達至所需水準，接著降低投與頻率至所需速率。在另一個實施例中，若實現一些臨床益處，則投與頻率可在一定時期後降低。或者，在另一個實施例中，若未實現一些臨床益處，則投與頻率可在一定時期後增加。在另一個實施例中，在整個補充時期(亦即累積期及穩態)期間投與頻率可保持相同。

【0085】 在本發明之一個實施例中，纖維蛋白溶酶原藉由以下投與途徑之一投與：靜脈內、局部、皮下、皮內、肌肉內、經口、經鼻、直腸或經眼。在一實施例中，纖維蛋白溶酶原靜脈內投與。

【0086】 根據一實施例，纖維蛋白溶酶原較佳每天以每公斤缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少約 0.5 mg、至少約 1 mg、至少約 1.5 mg 或至少約 2 mg 之劑量投與。根據另一實施例，纖維蛋白溶酶原較佳每隔一天以每公斤缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少約 1.5 mg、至少約 2 mg、至少約 2.5 mg、至少約 3 mg、至少約 4 mg、至少約 5 mg 或至少約 6 mg 之劑量投與。根據另一實施例，纖維蛋白溶酶原較佳一週兩次、每兩天、每三天、每四天、每五天或每週以每公斤缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少約 2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg 或 10 mg 之劑量投與。根據又一實施例，纖維蛋白溶酶原較佳每週以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量至少約 45 mg 之劑量投與。

【0087】 本發明係關於纖維蛋白溶酶原及更尤其人類 Glu-纖維蛋白溶酶原之用途，已知其在正常不缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中具有約 2.2 天之半衰期。Glu-纖維蛋白溶酶原組合物較佳包含高度純化之 Glu-纖維蛋白溶酶原，超過約 70%、超過約 80%、超過約 90%或超過約 95%純。纖維蛋白溶酶原可重組產生或藉由自血漿純化來製備。用於本文所述之研究中的纖維蛋白溶酶原藉由 PCT 公開案 WO 2006/120423 中描述之方法製備。

【0088】 在本發明之一個實施例中，纖維蛋白溶酶原未經放射性標記。在本發明之一個實施例中，纖維蛋白溶酶原包含於不含或基本上不含其他蛋白質之醫藥組合物中。在本發明之一個實施例中，纖維蛋白溶酶原包含於不含或基本上不含白蛋白之醫藥組合物中。在本發明之一個實施例中，纖維蛋白溶酶原包含於不含或基本上不含抑蛋白酶肽之醫藥組合物中。在

本發明之一個實施例中，纖維蛋白溶酶原包含於不含或基本上不含胰蛋白酶抑制劑之醫藥組合物中。在本發明之一個實施例中，纖維蛋白溶酶原包含於不含或基本上不含絲胺酸蛋白酶抑制劑之醫藥組合物中。在本發明之一個實施例中，纖維蛋白溶酶原包含於不含或基本上不含血纖維蛋白溶酶之醫藥組合物中。在本發明之一個實施例中，纖維蛋白溶酶原包含於不含或基本上不含界面活性劑，例如少於 0.01 mM 之濃度之界面活性劑的醫藥組合物中。

【0089】 在本發明之一個實施例中，纖維蛋白溶酶原包含於純度為約 70%或更多、約 80%或更多、約 85%或更多、約 90%或更多、約 95%或更多及約 98%或更多之醫藥組合物中。在本發明之另一個實施例中，纖維蛋白溶酶原包含於其中除纖維蛋白溶酶原以外之蛋白質之總量少於約 30%、少於約 20%、少於約 15%、少於約 10%、少於約 5%或少於約 2%的醫藥組合物中。

【0090】 根據本發明，『補充時期』可變化。在一個實施例中，補充時期為至少 48、72、96、120 或 144 小時。在另一個實施例中，補充時期為一生。在另一實施例中，補充時期在獲得所需臨床益處時終止。視情況，在需要進一步臨床益處時可開始另一補充時期。根據本發明，『補充時期』可變化且藉由開業醫師建立。

【0091】 在本發明中，纖維蛋白溶酶原活性如所量測報導或以經基線調整之方式報導。經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性為量測之纖維蛋白溶酶原活性之值減去在開始補充纖維蛋白溶酶原前纖維蛋白溶酶原活性之值。在纖維蛋白溶酶原補充開始前纖維蛋白溶酶原活性可稱為基礎纖維蛋白溶酶原活性、第 0 天或投與第一劑纖維蛋白溶酶原前纖維蛋白溶酶原活性。因此，經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性僅僅展示由 Glu-纖維蛋白溶酶原投與引起之纖維蛋白溶酶原活性增加。

【0092】 在一些實施例中，纖維蛋白溶酶原量藉由用 ELISA、濁度測定法或散射免疫擴散量測纖維蛋白溶酶原抗原來計算。

【0093】 藉由本發明之纖維蛋白溶酶原補充產生之纖維蛋白溶酶原活性之功效可藉由如上提及之臨床觀察以及藉由 D-二聚體含量來證明。D-

二聚體為由降解纖維蛋白之纖維蛋白溶酶原之活性產生的纖維蛋白降解片段。D-二聚體增加表示 i)存在病變及 ii)投與之纖維蛋白溶酶原具有溶解纖維蛋白功效。

【0094】 在一個實施例中，以上提及之方法包括無論個體是否缺乏纖維蛋白溶酶原，均自該個體量測樣品中纖維蛋白溶酶原活性，且若個體缺乏纖維蛋白溶酶原，則在該個體中進行本文所述之纖維蛋白溶酶原補充或治療纖維蛋白溶酶原缺乏症之方法。

實例

【0095】 以下實例進一步說明本發明之實施但不意欲限制本發明。

實例 1：Glu-纖維蛋白溶酶原調配物

【0096】 Glu-纖維蛋白溶酶原自來自 FDA 許可之美國血漿收集中心 (FDA-licensed US plasma collection center) 的彙集之人類血漿高度純化 (>95%純度)。纖維蛋白溶酶原單體以超過 95%存在。Glu-纖維蛋白溶酶原如先前在 PCT 公開案 WO 2006/120423 中描述製備。

【0097】 每小瓶凍乾纖維蛋白溶酶原大約包含 75 毫克人類纖維蛋白溶酶原。在輸注之前，小瓶中之凍乾粉末用 12.5 mL 水復原，用於靜脈內注射。最終組合物含有 10 mM 檸檬酸鈉、70 mM 氯化鈉、67 mM 甘胺酸及 73 mM 蔗糖以提供蛋白質穩定性、離子強度及 pH 值。

實例 2a：缺乏纖維蛋白溶酶原之人類個體中單次劑量(2 mg/kg) Glu-纖維蛋白溶酶原與 PK

【0098】 本文所述之研究為 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症人類患者中人類 Glu-纖維蛋白溶酶原之第一研究。該研究為在經診斷患有低纖維溶酶原血症之患者中開放標記之 1 期非隨機化單劑量研究。三名成人及及兩名青少年已接受單一劑量之 2 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原靜脈內(IV)輸注。輸注時間為 10 分鐘。

【0099】 量測纖維蛋白溶酶原活性及抗原含量以便繪出纖維蛋白溶酶原 PK 型態。在以下時間點測試此等血液樣品：篩選(第 1 次訪問，第-19 天)；即將給藥時之基線(第 2 次訪問，第 0 天)；輸注結束後 5-15 分鐘、1 小時、6 小時(第 1 天)、24 小時(第 3 次訪問，第 2 天)、48 小時(第 4 次訪

問，第 3 天)、72 小時(第 5 次訪問，第 4 天)、96 小時(第 6 次訪問，第 5 天)、120 小時(第 7 次訪問，第 6 天)、168 小時(第 8 次訪問，第 8 天)及 216 小時(第 9 次訪問，第 10 天)。在第 11 次訪問時(第 31 天，追蹤安全性訪問)給藥後 30 天個體返回以收集有害事件、免疫原性測試、日常安全測試及程序以及最終病毒安全測試。尚未報導有害事件。

【0100】 所有個體之纖維蛋白溶酶原抗原含量及纖維蛋白溶酶原活性水準均在篩選時(第-19 天)及在輸注之前(第 0 天)量測且報導在表 1 中。在輸注之前量測之纖維蛋白溶酶原活性水準用以確定藥物動力學型態之基線。纖維蛋白溶酶原活性計算為相對於來自彙集之健康個體之血漿的纖維蛋白溶酶原活性水準之活性百分比。纖維蛋白溶酶原抗原藉由 ELISA 分析，使用人類纖維蛋白溶酶原總抗原分析 ELISA 套組 Cell Sciences®量測。如在第-19 天及第 0 天在相同個體中觀測到之纖維蛋白溶酶原活性變化，注意到在一些個體保持相對穩定的內源性纖維蛋白溶酶原活性水準在一個體中可能存在變化(表 1)。

表 1：

	纖維蛋白溶酶原抗原含量 (mg/dL)		纖維蛋白溶酶原活性水準 (%)	
	篩選	基線	篩選	基線
個體 1	2	3	35	31
個體 2	3	5	37	36
個體 3	4	5	33	36
個體 4	4	8	39	38
個體 5	9	15	29	32

【0101】 輸注纖維蛋白溶酶原後，藉由減去基線值，各個體之纖維蛋白溶酶原活性水準用其自身之基線值(第 0 天)調整，以便獲得經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性水準。在 48 小時期間各個體之該等經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性水準展示於圖 5 中，以及各時間點之平均值(空心圓)及用 Pharsight Corporation 之應用程式 Phoenix® WinNonlin (6.4 版)計算之預測藥物動力學曲線。應用程式 Phoenix® WinNonlin 使用測試個體之平均值及研究參數且產生一個或多個等式及相關曲線用於預測化合物之 PK。選擇完全對應平均值之 PK 模型且展示於圖 5 中(粗線)。在 48 小時持續時間內，觀測到之平均值證實投與 2 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原使平均纖維蛋白溶酶原活性水準增加(相對於基線)至少正常纖維蛋白溶酶原活性之 10%。

實例 2b：缺乏纖維蛋白溶酶原之人類個體中 Glu-纖維蛋白溶酶原之單次劑量(2 mg/kg)與功效

【0102】 在實例 2a 中描述之 1 期研究中，個體 2 在右眼眼瞼中具有木質結膜炎。第 0 天(在輸注之前)及第 1 天之病變照片分別展示在圖 7A 及 7B。注意到由木質結膜炎引起之隆起在輸注纖維蛋白溶酶原後 24 小時再吸收。雖然一例木質結膜炎消退並非統計上顯著的，但此觀測結果令人振奮且提供本發明之 Glu-纖維蛋白溶酶原替代療法之臨床作用的證據。

【0103】 圖 7C 報導纖維蛋白溶酶原劑量後 5-15 分鐘直至第 2 天，個體 2 之經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性水準。注意到 2 mg/kg 之靜脈內劑量成功提高纖維蛋白溶酶原活性超過其最初水準至少 2 天。基於圖 5，可推斷出每天或每兩天投與每公斤缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之質量約 2 mg 之劑量足夠使個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加正常纖維蛋白溶酶原活性之約 10%，因此亦將足夠使其增加正常纖維蛋白溶酶原活性之 5%或 1%。

實例 3：基於實例 2 之單次劑量結果的重複劑量模型化

【0104】 基於用應用程式 Phoenix[®] WinNonlin 確定之等式(參見實例 2a)，可預測在任何劑量下缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中 Glu-纖維蛋白溶酶原消除之曲線(或 PK 型態)。圖 6 報導在 96 小時時期內投與 2、6 及 12 mg/kg 單一劑量之預測曲線。

【0105】 基於此等式，針對不同投與頻率之重複劑量，進行預測：每天、每兩天、每週兩次及每週一次。已使用此等式評估劑量及頻率之不同組合。圖 8A 及 8B 分別表示每天投與 2 mg/kg 及 0.5 mg/kg 之劑量的經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性。圖 9A 及 9B 分別表示每隔一天投與 2 mg/kg 及 1.5 mg/kg 之劑量的經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性。圖 10A、10B 及 10C 表示一週兩次投與 2 mg/kg、6 mg/kg 及 12 mg/kg 之劑量的經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性。圖 11A 及 11B 分別表示每週投與 12 mg/kg 及 45 mg/kg 之劑量的經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性。表 2 中報導對應於此等投與頻率及劑量每一者的穩態期間谷底及峰值之水準的纖維蛋白溶酶原活性之水準。

表 2

頻率 劑量	每天		每隔一天		一週兩天		每週	
	峰值	谷底	峰值	谷底	峰值	谷底	峰值	谷底
0.5 mg/kg	19	10	-	-	-	-	-	-
1.5 mg/kg	-	-	39	10	-	-	-	-
2 mg/kg	78	40	52	14	41	3	-	-
6 mg/kg	-	-	-	-	123	10	115	1.4
12 mg/kg	-	-	-	-	247	20	229	2.8
45 mg/kg	-	-	-	-	-	-	859	10

【0106】 在此等預測下，可確定提高纖維蛋白溶酶原活性水準(穩態下谷底水準)超過基線達正常纖維蛋白溶酶原活性之至少 1%活至少 10%所需的最小劑量。基線表示在治療前個體自身之纖維蛋白溶酶原活性。表 2 可用於確定引起增加正常纖維蛋白溶酶原活性之至少 1%及增加正常纖維蛋白溶酶原活性之至少 10%的劑量與頻率之組合。已發現使谷底纖維蛋白溶酶原活性水準提高正常纖維蛋白溶酶原活性之至少 10%最小值所需的最小劑量為每天投與約 0.5 mg/kg、每隔一天投與約 1.5 mg/kg、每隔一天投與約 2.0 mg/kg、一週兩次投與約 6 mg/kg 及每週投與約 45 mg/kg。已發現使谷底纖維蛋白溶酶原活性水準提高正常纖維蛋白溶酶原活性之至少 1%最小值所需的最小劑量為一週兩次投與約 2 mg/kg 及每週投與約 12 mg/kg。顯然，劑量與頻率之其他組合可藉由此等式評估，但表 2 中報導之組合給出使谷底纖維蛋白溶酶原活性水準提高達至少 1%、5%或 10%之最小值的組合範圍之良好理解。

【0107】 表 2 亦提供有關可在個體血漿中達到之由劑量與頻率之各組合產生的最大纖維蛋白溶酶原活性水準(穩態下峰值水準)的資訊。重複投與之目標為發現允許維持纖維蛋白溶酶原活性超過所需水準(超過最初水準 1%、5%或 10%)的劑量與頻率之最佳組合，避免達到不合需要之高峰值，且獲得適於個體順應性之投與頻率。而在目前情況下，在臨床研究中尚未達到不合需要之高峰值水準，因為在已測試之劑量與頻率之組合中尚未觀測到副作用。

實例 4：缺乏纖維蛋白溶酶原之嬰兒中 Glu-纖維蛋白溶酶原之重複劑

量

【0108】 土耳其血統之男性在 4 週時經診斷患有先天性低纖維溶酶原血症，接著呈現典型木質結膜炎。血清纖維蛋白溶酶原活性水準低於 2%，且藉由展示在 PLG 中新穎同型接合剪接位點突變(1587+1 G>A)之遺傳測試證實該診斷。

【0109】 2 個月時，個體罹患嚴重呼吸道合胞病毒(RSV)傳染病，需要換氣支持 5 天及 1 個月住院治療。自此時起，個體具有復發性呼吸問題。自 4 個月起，個體用 20 毫升/公斤/週新鮮冰凍血漿(FFP)治療。在 18 個月時，發現個體在右和左主支氣管內具有外生性病變。個體對無創氧吹入反應，發生過一次急性嚴重呼吸困難與發紺。隨後，在 FFP 覆蓋下支氣管病變用雷射移除下個體進行重複支氣管鏡檢查。20 個月時，在準備進行支氣管鏡檢查期間，個體具有急性發紺事件且心跳驟停與心搏停止且在 30 分鐘後復蘇。胸部 X 射線展示左肺及右下葉肺不張(參見圖 12)。個體進入 ICU 且需要換氣與循環支持。支氣管鏡檢查展示氣管中黏稠分泌物(參見圖 13A)及阻塞病變(參見圖 13B)。吸出大量黏稠肺分泌物。心跳驟停事件後六天，給與個體第一劑量 4 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原、第二劑量 6 mg/kg 及隨後劑量 6.5 mg/kg；各劑量每 48 小時給與。以%表示之頭 144 小時之纖維蛋白溶酶原活性量測展示於圖 14 中。注意到在第一劑量 Glu-纖維蛋白溶酶原前個體之基線纖維蛋白溶酶原活性為 21%，此最可能歸因於先前的 FFP 療法。在補充 Glu-纖維蛋白溶酶原後，注意到膜及外生性病變逐漸溶解以及一些血點，且與氧需求下降有關。亦觀測到木質眼睛病變改善。在 Glu-纖維蛋白溶酶原治療 4 天後，個體除去管，但因虛脫而在 36 小時後需要再插管。接受第一劑量 Glu-纖維蛋白溶酶原後一週，個體再次除去管且接著個體可正常呼吸。繼續以每隔一天 6.5 mg/kg 之方案進行纖維蛋白溶酶原替代。在 Glu-纖維蛋白溶酶原治療 6 週後，膜逐漸溶解，且病變極大地減小。此重病患者中 Glu-纖維蛋白溶酶原之補充非常有效。由其缺乏纖維蛋白溶酶原病狀引起之所有症狀消散或者顯著減少。未觀測到顯著副作用。觀測到之臨床益處已證明個體中 Glu-纖維蛋白溶酶原補充之功效。

【0110】 為證明補充之 Glu-纖維蛋白溶酶原有效降解纖維蛋白，且

因此積極治療纖維蛋白溶酶原缺乏症相關病狀，已量測 D-二聚體之含量。圖 15 將該個體中纖維蛋白溶酶原補充之頭 144 小時的 D-二聚體型態及纖維蛋白溶酶原活性水準型態疊加。圖 15 展示 D-二聚體之峰值確證纖維蛋白溶酶原活性之峰值。此證實補充之 Glu-纖維蛋白溶酶原在個體中為活性的。

實例 5：缺乏纖維蛋白溶酶原之人類個體中 Glu-纖維蛋白溶酶原之單次劑量(6 mg/kg)與 PK

【0111】 在含有 14 至 38 歲範圍內之七名人類個體之 2 號組中用靜脈內投與 6 mg/kg Glu -纖維蛋白溶酶原之單一劑量繼續實例 2a 中描述之 I 期研究。其纖維蛋白溶酶原活性基線報導在表 3 中。

表 3

組	個體 ID	纖維蛋白溶酶原活性(%)
2	01-001-2	30
	01-002-2	52
	01-003-2 (兒科)	32
	01-005-2 (兒科)	37
	01-006-2	33
	01-007-2	19
	01-008-2	4

【0112】 圖 16 中展示在 120 小時期間各個體之經基線調整之纖維蛋白溶酶原活性水準(細線)，以及各時間點之平均值(空心圓)及所得平均曲線(粗線)。在 96 小時持續時間內，觀測到之平均值證實投與 6 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原使平均纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少(相對於基線)正常纖維蛋白溶酶原活性之 10%。由平均值產生之曲線遵循用應用程式 Phoenix[®] WinNonlin (實例 2a)確定之數學等式建立的數學等式之模式且證實該等式充分表示 Glu-纖維蛋白溶酶原在缺乏纖維蛋白溶酶原之人類中之 PK 型態。

【0113】 已確定個體終末半衰期且組 1 (2 mg/kg)中其在 14.5 小時至 53.3 小時範圍內且組 2 (6 mg/kg)中在 17.2 小時至 50.0 小時範圍內。雖然觀測到個體間之大變化性，但未指示非線性動力學。未展示所有個體之資料。已發現平均終末半衰期相對恒定在 2 mg/kg 劑量(35.6 ± 17.6 小時)至 6 mg/kg 劑量(35.7 ± 12.3 小時)。

實例 6：缺乏纖維蛋白溶酶原之人類個體中 Glu-纖維蛋白溶酶原之重複劑量(6 mg/kg)與 PK

【0114】 在關鍵 2/3 期研究中，在一組九名缺乏纖維蛋白溶酶原之人類個體中，以 i)每兩天或每隔一天(qod)或者 ii)每 3 天(q3d)之頻率重複投與 6 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原之劑量。其纖維蛋白溶酶原活性基線報導在表 4 中。

表 4

患者	頻率	基線值 (%)
01-001	q3d	29
01-002	qod	43
01-006	q3d	28
01-007	q3d	22
01-008	qod	< 5
01-009	q3d	42
01-010	q3d	28
01-011	q3d	34
01-012	q3d	38

【0115】 每週或每兩週，在投與後續劑量之前監測纖維蛋白溶酶原活性，且在劑量輸注之前該纖維蛋白溶酶原活性表示個體中血漿纖維蛋白溶酶原活動型態之谷底水準。個體 01-001、01-002、01-006、01-007、01-008、01-009 及 01-010 之谷底水準分別報導在圖 17、18、19、20、21、22 及 23 中展示之分開圖中。點線表示相應個體之基線值加正常纖維蛋白溶酶原活性之 10%。此已在各圖中說明以容易比較所得增加與正常纖維蛋白溶酶原活性之 10%之增加。

【0116】 在所有個體中，在補充 Glu-纖維蛋白溶酶原第一週後(確定為第 2 週)，谷底水準提高達正常纖維蛋白溶酶原活性之至少 10%。個體 01-001 在第 3 週開始監測，而非第 2 週。

【0117】 在所有個體(除個體 01-001 外)中，在監測之 Glu-纖維蛋白溶酶原補充之整個持續時間期間，谷底水準維持超過正常纖維蛋白溶酶原活性之 10%。在個體 01-001 中，谷底水準在第 10 週下降至 30%，此表示超過其自身基線值 1%且在隨後監測之一週(第 12 週)上升。第 8 週與第 10 週之間此個體之治療中止，且此最可能因為其纖維蛋白溶酶原活性水準下

降，且在重新開始補充後上升。因此，在補充時期期間，每 3 天(q3d) 6 mg/kg 之 Glu-纖維蛋白溶酶原補充成功地在補充時期期間提高且維持纖維蛋白溶酶原活性達正常纖維蛋白溶酶原活性之至少 1%，且更尤其在補充時期期間提高且維持達正常纖維蛋白溶酶原活性之至少 10%。

【0118】 此外，在補充時期期間，每兩天(qod) 6 mg/kg 之 Glu-纖維蛋白溶酶原補充亦成功地在補充時期期間提高且維持纖維蛋白溶酶原活性達正常纖維蛋白溶酶原活性之至少 1%，且更尤其在補充時期期間提高且維持達正常纖維蛋白溶酶原活性之至少 10%。

【0119】 如本文所述，累積期一般持續長達化合物在個體血漿中之半衰期的 3 至 5 倍。在 I 期研究之缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中，Glu-纖維蛋白溶酶原之半衰期已確定為約 35.7 小時或 1.5 天(參見實例 5)。因此，基於確定之半衰期，累積期將取為 107 小時(4.5 天)至 179 小時(7.4 天)。在圖 17、18、19、20、21、22 及 23 中可觀測到穩態在補充時期開始約一週後開始。此確證本文中確定的缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中 Glu-纖維蛋白溶酶原之半衰期。再次，歸因於如圖 4 中所描述，引起觀測到之與理論稍微不同的谷底水準曲線的許多因素，個別個體中纖維蛋白溶酶原消耗隨時間變化。平均值使觀測與理論接近(未展示)。

實例 7：缺乏纖維蛋白溶酶原之人類個體中 Glu-纖維蛋白溶酶原之重複劑量(6 mg/kg)與功效

【0120】 本發明之 Glu-纖維蛋白溶酶原補充之一個目標為提供有效減少和/或治療至少一種纖維蛋白溶酶原缺乏症相關症狀之 Glu-纖維蛋白溶酶原補充。在第 0 天、第 4 週、第 8 週及/或第 12 週監測 II 期個體之可見病變(表 5)、總體改善(表 6)及生活品質(表 6)。

表 5					
個體	訪問	可見病變	病變總數	病變位置	可量測
01-001	第 0 天	是	2	左眼	10×2 mm
		是	2	右眼	10×2 mm
	第週 4	否	0	---	---
01-002	第 0 天	是	1	左眼	15×5 mm
			0	---	---

	第 4 週	否			
01-006	第 0 天	是	1	上齒齦	否
	第 4 週	否	0	---	---
	第 8 週	否	0	---	---
01-007	第 0 天	否	---	---	---
	第 4 週	否	---	---	---
01-008	第 0 天	是	7	左眼	否
		是	7	下齒齦	否
		是	7	右眼	否
		是	7	上齒齦	否
	第 4 週	否	0	---	---
	第 8 週	否	0	---	---
	第 12 週	否	0	---	---
01-009	第-4 天	否	---	---	---
	第 4 週	否	---	---	---
01-010	第-4 天	是	2	右眼，下眼瞼	10×5 mm
		是	2	右眼，上眼瞼	15×5 mm
	第 4 週	是	2	右眼，下眼瞼	1×1 mm
		是	2	右眼，上眼瞼	5×2 mm

【0121】 自可見病變監測注意到，諸如在個體 01-010 中一些病變已減少，或諸如在個體 01-001、01-002、01-006 及 01-008 中在第 4 週完全消除，或在個體 01-009 中尚未出現，個體 01-009 在第 0 天無可見病變。因此，本發明之 Glu-纖維蛋白溶酶原補充在缺乏纖維蛋白溶酶原之個體中減少病變，治療病變或預防病變。

表 6

個體	訪問	CGI-I 評分	生活品質評分
01-001	第 0 天	0 – 未評估	10 – 每天去工作/正常日常活動
	第 4 週	1 – 改善很多	10 – 每天去工作/正常日常活動
01-002	第 0 天	0 – 未評估	10 – 每天去工作/正常日常活動
	第 4 週	1 – 改善很多	10 – 每天去工作/正常日常活動
01-006	第 0 天	0 – 未評估	7 – 每天工作幾小時/每天活動至少 5 小時
	第 4 週	1 – 改善很多	9 – 每天工作 8 小時/參加家庭生活
	第 8 週	1 – 改善很多	9 – 每天工作 8 小時/參加家庭生活
01-007	第 0 天	0 – 未評估	10 – 每天去工作/正常日常活動
	第 4 週	4 – 未改變	10 – 每天去工作/正常日常活動
01-008	第 0 天	4 – 未改變	7 – 每天工作幾小時/每天活動至少 5 小時
	第 4 週	1 – 改善很多	9 – 每天工作 8 小時/參加家庭生活
	第 8 週	1 – 改善很多	10 – 每天去工作/正常日常活動
	第 12 週	1 – 改善很多	10 – 每天去工作/正常日常活動

01-009	第-4 天 第 4 週	0 – 未評估 2 – 改善許多	10 – 每天去工作/正常日常活動 10 – 每天去工作/正常日常活動
01-010	第-4 天 第 4 週	0 – 未評估 1 – 改善很多	10 – 每天去工作/正常日常活動 10 – 每天去工作/正常日常活動

【0122】 藉由使用圖 24 中詳述之問題及反應評估總體改善。

【0123】 表 6 中，注意到大部分個體在第 4 週經歷臨床總體印象之很大改善，其保持在監測期之整個持續時間內得到改善。更詳言之，除未改變之個體 01-007 外，CGI 評分均具有『改善很多』或『改善許多』。因此，纖維蛋白溶酶原補充成功改善削弱之臨床總體印象。

【0124】 藉由使用美國慢性疼痛協會研發之常用於評估任何患者之生活品質的量表評估生活品質。圖 25 中詳述生活品質量表。

【0125】 表 6 中，注意到已不每天工作或具有正常日常活動(評分 10)者之生活品質在第 4 週改善且其中一者在第 8 週繼續改善。對於在第 0 天具有評分 10 之個體，其在監測期期間維持其優良生活品質。因此，可推斷 Glu-纖維蛋白溶酶原補充改善生活品質下降或生活品質評分低於 10 之個體的生活品質。

* * *

【0126】 標題包括在本文中僅供參考且幫助定位某些部分。此等標題不意欲限制其中描述之概念的範圍，且此等概念可適用於整個說明書中之其他部分。因此，本發明不意欲限於本文中展示之實施例，而是與符合本文揭示之原則及新穎特徵之最寬範疇一致。

【0127】 除非上下文另外清楚規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括對應複數個提及物。

【0128】 除非另外指示，否則表示本說明書及申請專利範圍中所用之成分之量、反應條件、濃度、特性等的所有數字應理解為在一切情況下均由術語「約」修飾。至少各數值參數應按照報導之有效數字的數目且藉由應用一般舍入技術來解釋。因此，除非相反表明，否則本說明書及隨附申請專利範圍中闡述之數值參數為近似值視設法獲得之特性而變。儘管闡述實施例之寬廣範疇的數值範圍及參數為近似值，但以上特定實例中所闡述之數值盡可能精確地報導。然而，任何數值均固有地含有某些由實驗、測

試量測、統計分析等引起之某些誤差。

【0129】 應瞭解本文所述之實例及實施例僅為達成例示性目的，且本領域技術人員將想起多種修改或改變且該等修改或改變包括在本發明及隨附申請專利範圍之範疇內。

【0130】 本發明之描述涉及大量文獻，該等文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種 Glu-纖維蛋白溶酶原之用途，其係用於製備供補充纖維蛋白溶酶原至血漿纖維蛋白溶酶原活性相對於正常血漿纖維蛋白溶酶原活性降低之缺乏纖維蛋白溶酶原之個體用的藥物，其中該藥物用於投與有效劑量之 Glu-纖維蛋白溶酶原至該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體以使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準在補充時期內增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之 10%且至多該正常纖維蛋白溶酶原活性之 300%，且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準，且其中該藥物用於每兩天、每三天或一週兩次以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之重量 1.5 mg 至 12 mg 之 Glu-纖維蛋白溶酶原的劑量靜脈內投與。
2. 如請求項 1 之用途，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體患有 I 型纖維蛋白溶酶原缺乏症。
3. 如請求項 1 之用途，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體患有 II 型纖維蛋白溶酶原缺乏症。
4. 如請求項 1 之用途，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體患有獲得性纖維蛋白溶酶原缺乏症。
5. 如請求項 4 之用途，其中該獲得性纖維蛋白溶酶原缺乏症與以下有關：川崎氏病；新生兒或兒童中溶解血栓事件；燒傷；異位性骨化；新生兒中透明膜病；新生兒呼吸系統疾病症候群；散播性血管內凝血；敗血症；成人中溶解血栓療法；中風；急性肺損傷；成人急性呼吸窘迫症候群；糖尿病；暴發性肝衰竭；巴德-吉亞利症候群(Budd-Chiari syndrome)；微血管病性溶血性貧血；或非典型溶血尿毒症候群。
6. 如請求項 1 之用途，其中該降低之血漿纖維蛋白溶酶原活性小於或等於該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 70%。
7. 如請求項 1 之用途，其中該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體罹患木質結膜炎(ligneous conjunctivitis)。
8. 如請求項 1 之用途，其中該藥物用於在補充時期內使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之 15%且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準。

9. 如請求項 1 之用途，其中該藥物用於在補充時期內使該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至少該正常纖維蛋白溶酶原活性之 20%且維持該增加之個體纖維蛋白溶酶原活性水準。
10. 如請求項 1 之用途，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至多該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 200%。
11. 如請求項 1 之用途，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至多該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 150%。
12. 如請求項 1 之用途，其中該個體纖維蛋白溶酶原活性水準增加至多該正常纖維蛋白溶酶原活性之約 100%。
13. 如請求項 1 之用途，其中該藥物用於每兩天以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之重量至少 1.5 mg 之 Glu-纖維蛋白溶酶原的劑量投與。
14. 如請求項 1 之用途，其中該藥物用於一週兩次以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之重量至少 6 mg 之 Glu-纖維蛋白溶酶原的劑量投與。
15. 如請求項 1 之用途，其中該藥物用於每兩天或每三天以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之重量 2 mg 至 12 mg 之 Glu-纖維蛋白溶酶原的劑量投與。
16. 如請求項 1 之用途，其中該藥物用於每兩天或每三天以每公斤該缺乏纖維蛋白溶酶原之個體之重量 6 mg 之 Glu-纖維蛋白溶酶原的劑量投與。
17. 如請求項 1 至 16 中任一項之用途，其中該投與之纖維蛋白溶酶原有效 i)減少、治療或預防纖維蛋白溶酶原缺乏症相關病變，ii)改善削弱之臨床總體印象，或 iii)改善削弱之生活品質。

圖式

雙眼中木質結膜炎之實例。



圖 1

具有由假膜覆蓋之結節腫大之廣泛牙齦增生的實例

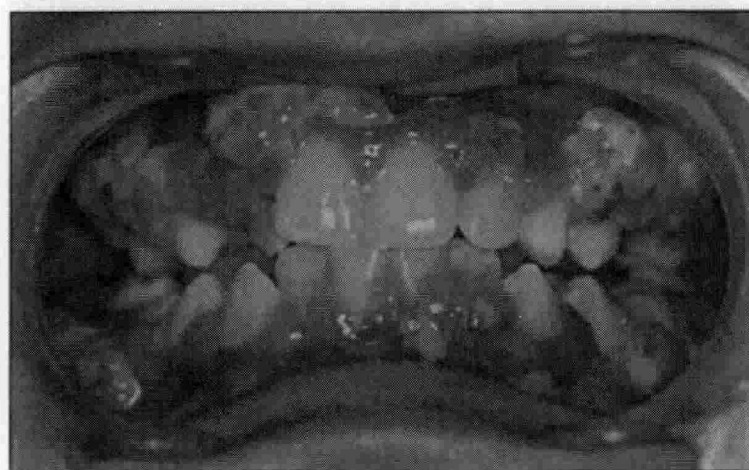


圖 2

五名患者中單次劑量之2 mg/kg Glu- 纖維蛋白溶酶
原及藥物動力學數學等式之確定

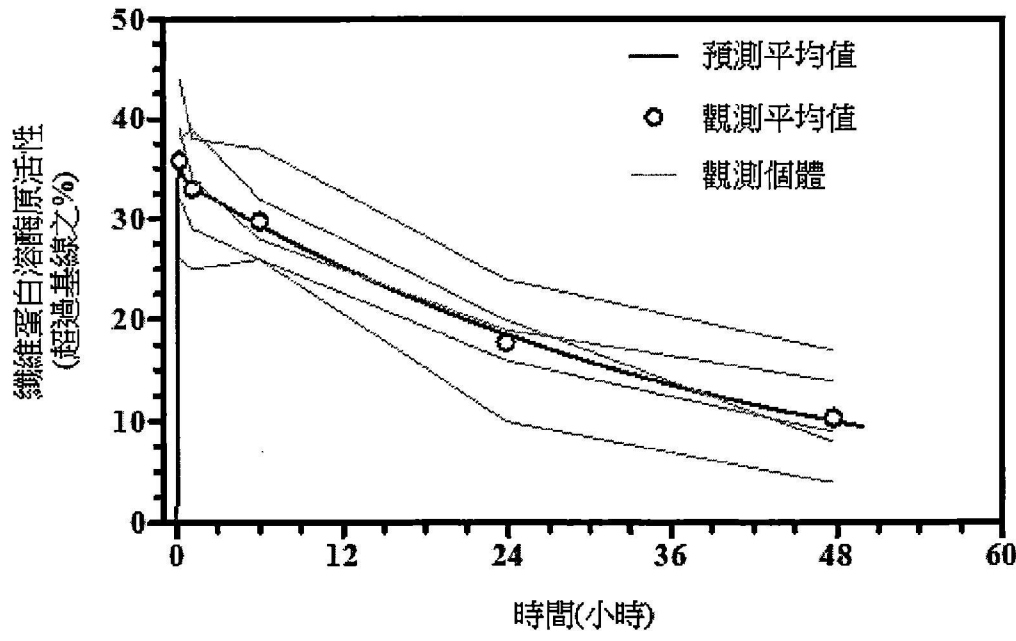


圖 5

2、6及12 mg/kg 之預測藥物動力學型態

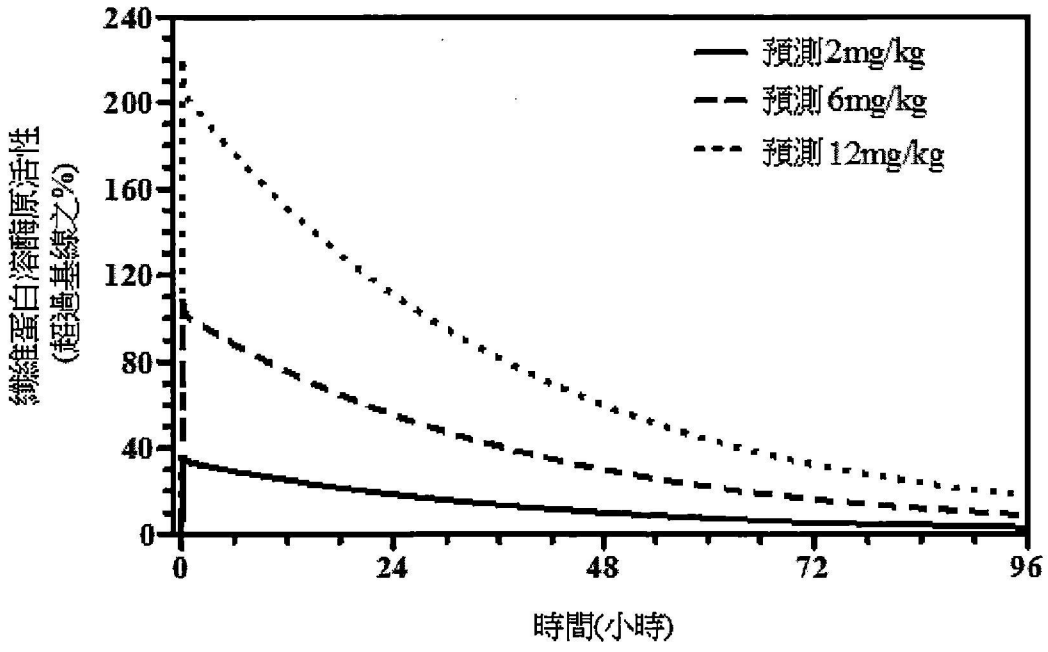


圖 6

接受單次劑量之 2 mg/kg Glu- 纖維蛋白溶酶原前(第0天)及
1天後(第1天)個體 2 右眼瞼之照片

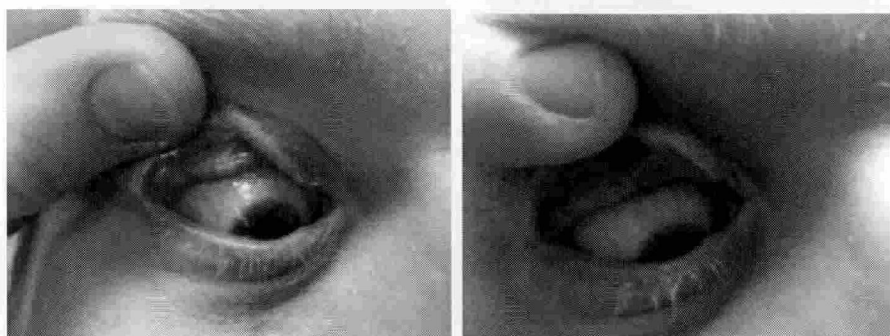


圖 7A (第0天)

圖 7B (第1天)

接受單次劑量之 2 mg/kg Glu- 纖維蛋白溶酶
原後個體 2 之血漿纖維蛋白溶酶原活性

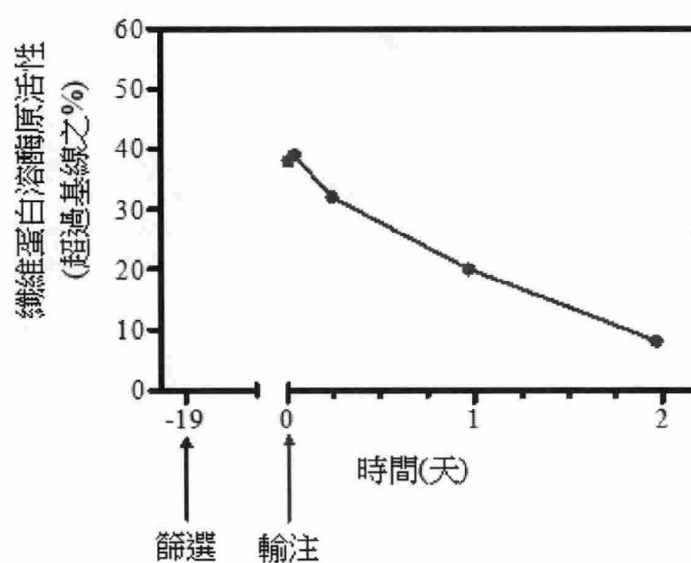


圖 7C

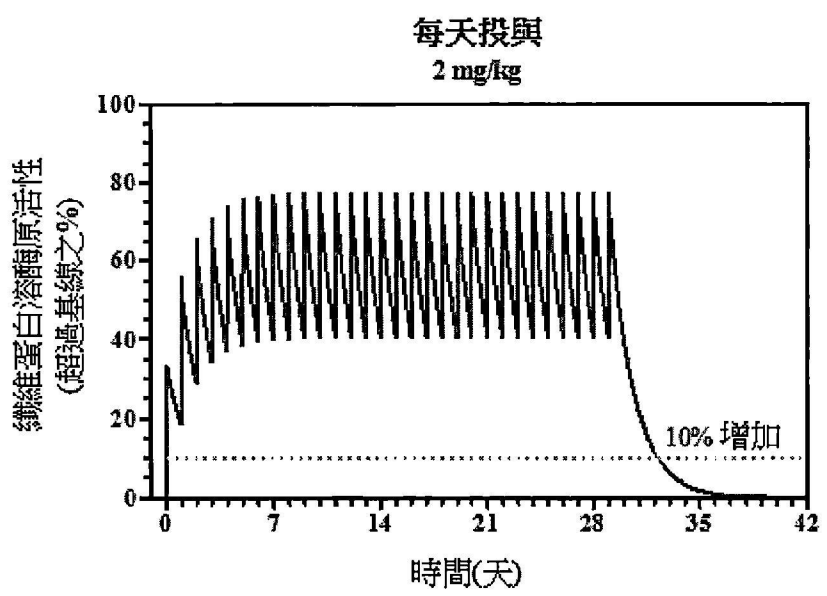


圖 8A

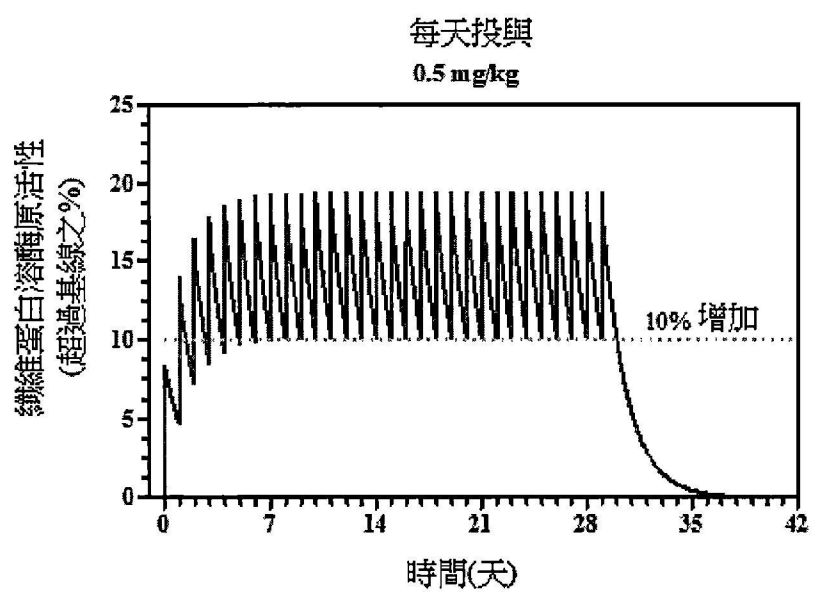


圖 8B

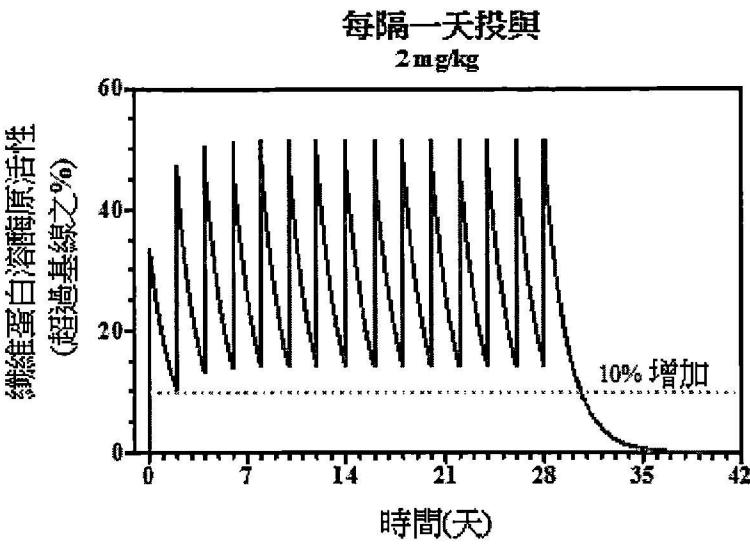


圖 9A

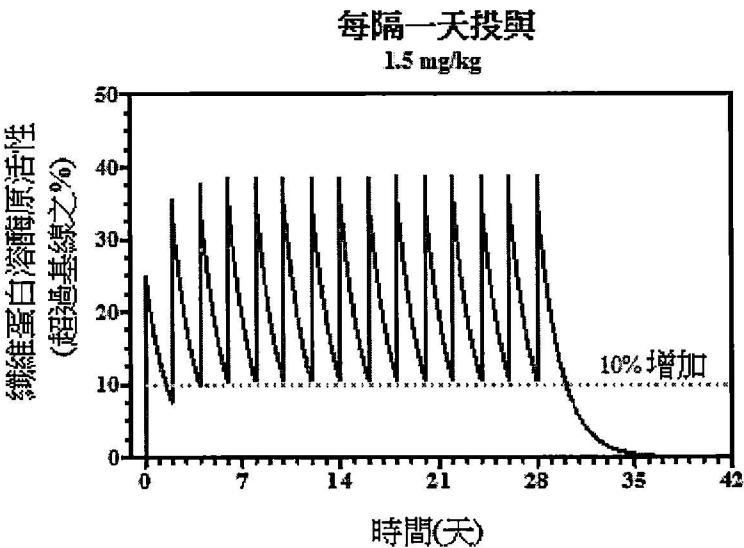


圖 9B

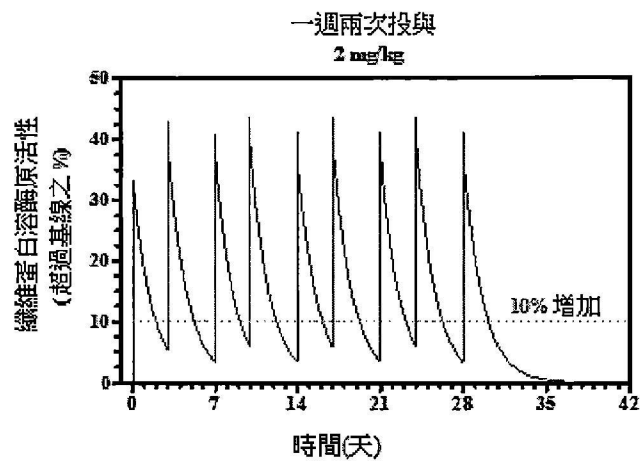


圖 10A

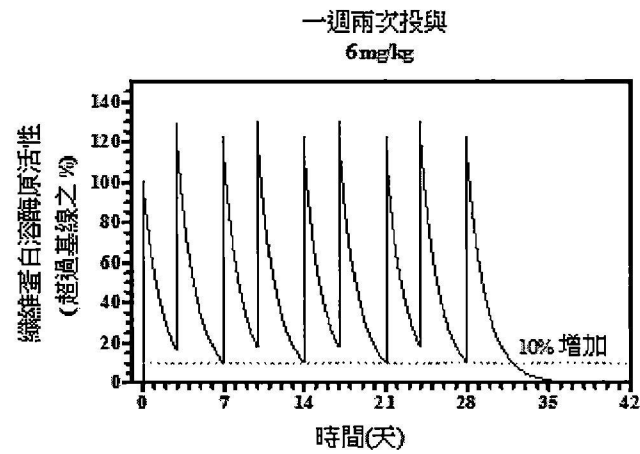


圖 10B

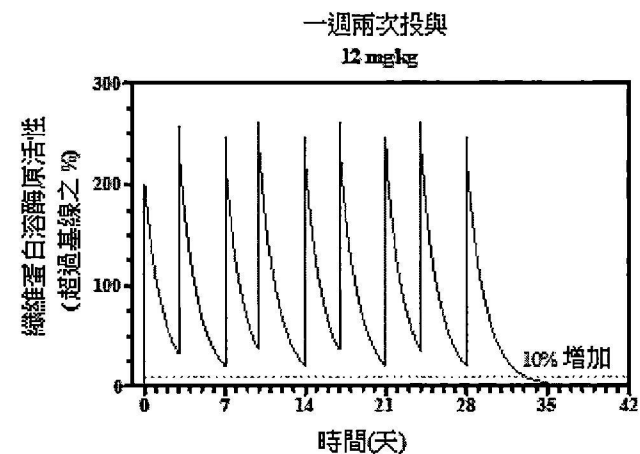


圖 10C

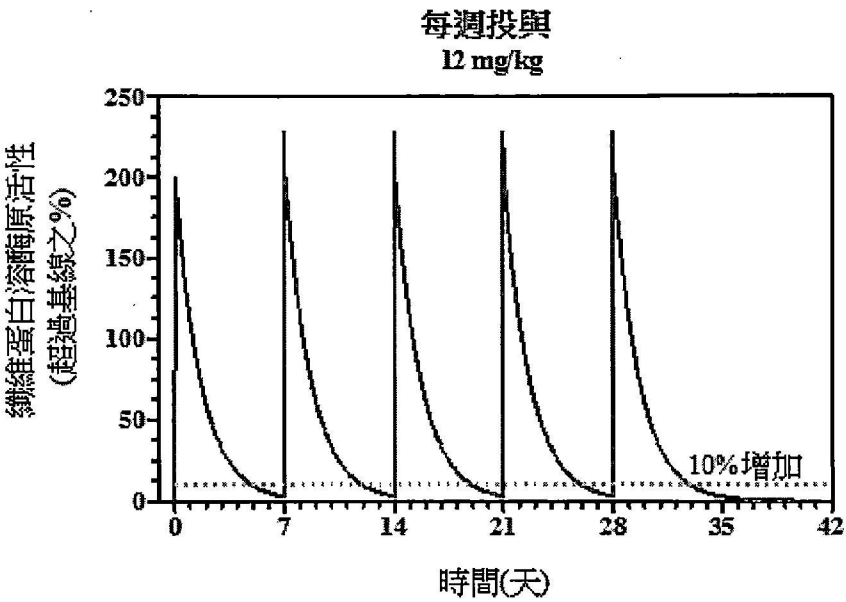


圖 11A

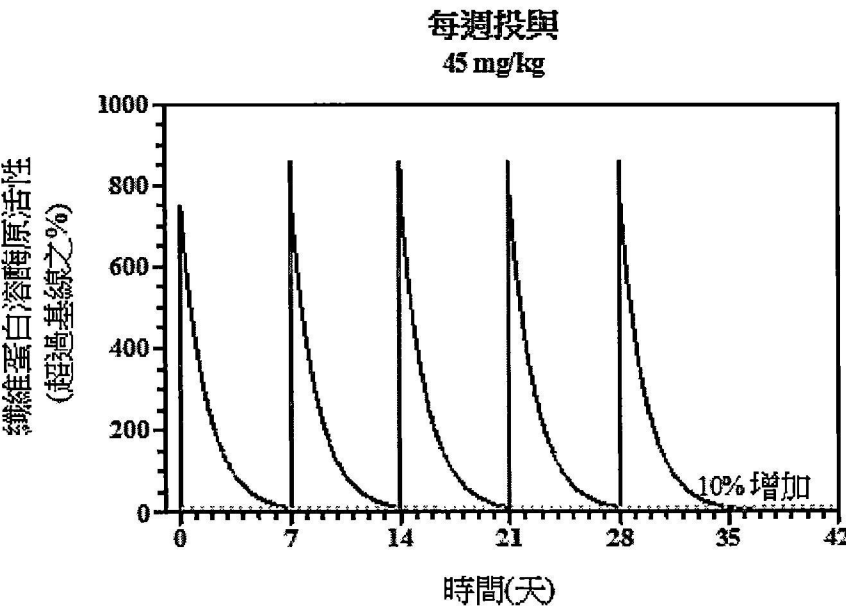


圖 11B

展示實例 4 個體中在接受 Glu- 纖維蛋白溶酶原補充前因氣道阻塞引起之
左肺全肺不張的胸部 X 射線照片

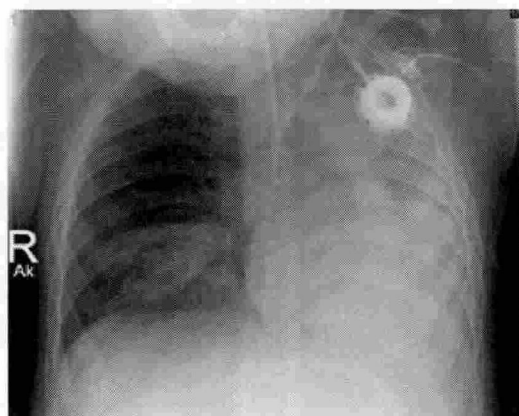


圖 12

展示氣管中黏稠分泌物(圖 13 A)及阻塞病變(圖 13 B)之實例 4
個體之氣管的支氣管鏡檢查照片

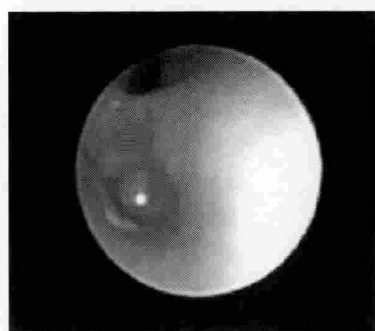


圖 13A

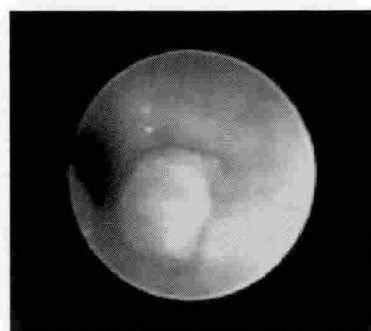


圖 13B

在實例 4 個體中在頭 144 小時期間投與之 Glu- 纖維蛋白溶酶原劑量及觀測 PK。

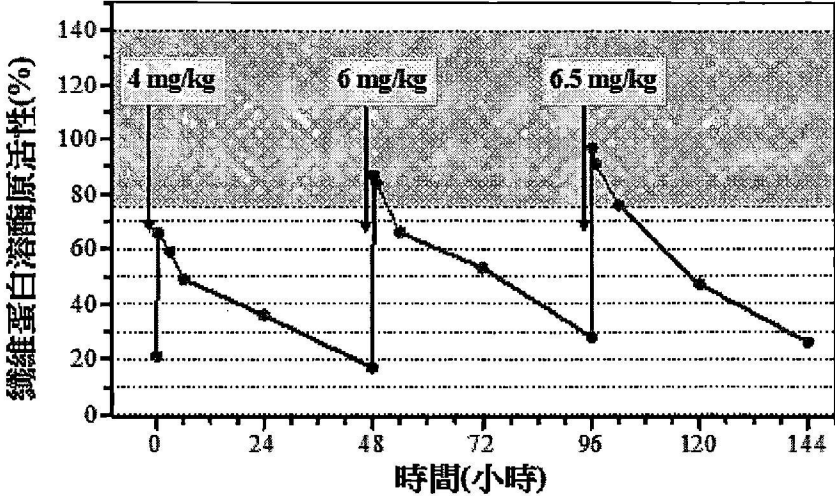


圖 14

在實例 4 個體中在 Glu- 纖維蛋白溶酶原補充之頭 144 小時期間的 D-二聚體含量(實線)及纖維蛋白溶酶原活性(點線)

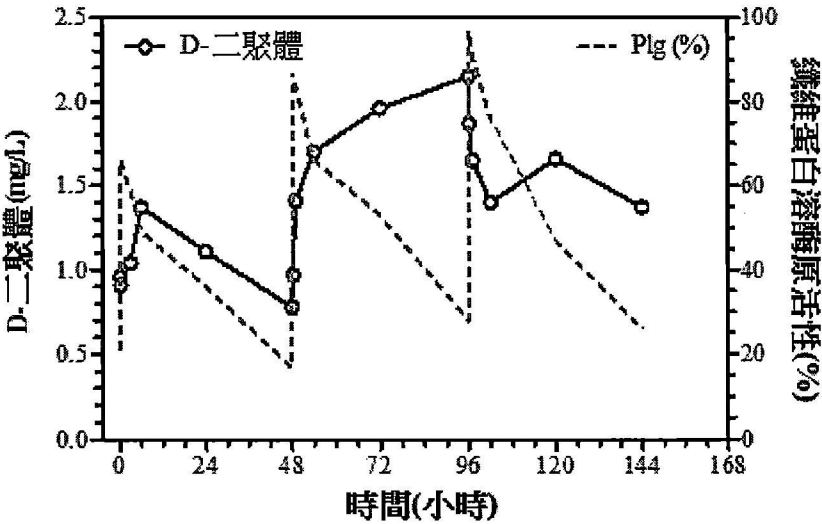


圖 15

七名患者中單次劑量之 6 mg/kg Glu-纖維蛋白溶酶原

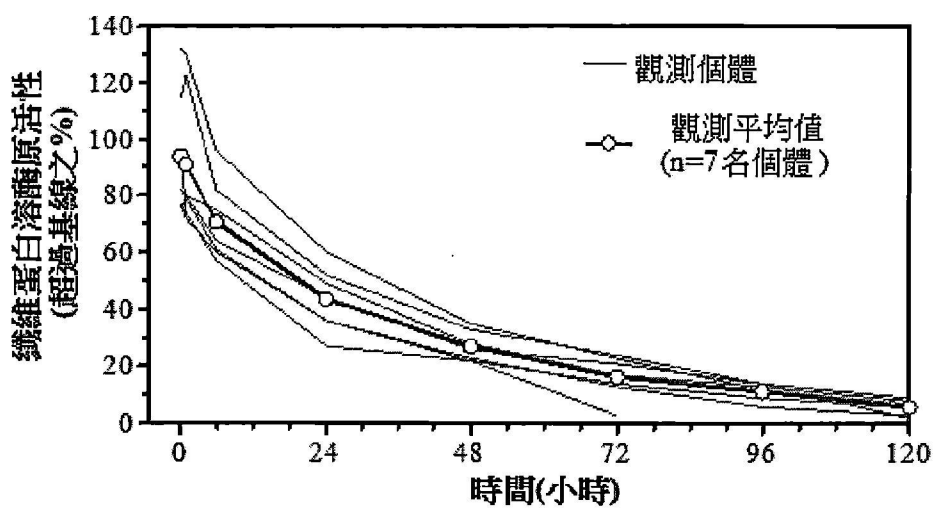


圖 16

個體
01-001 (6 mg/kg, q3d)中谷底水準

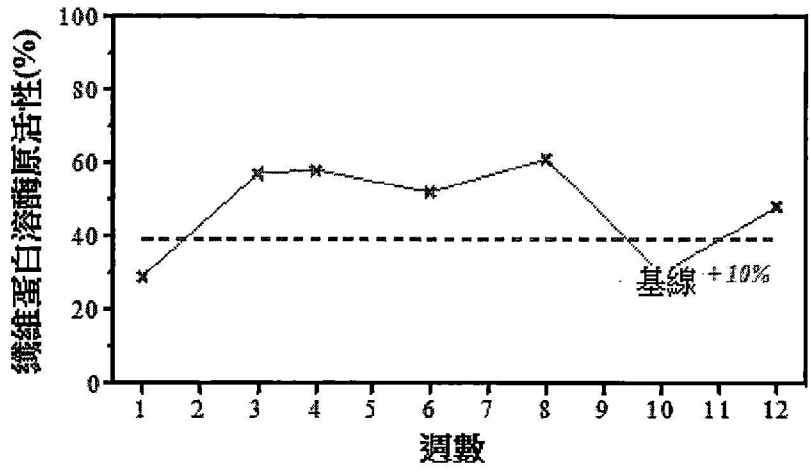


圖 17

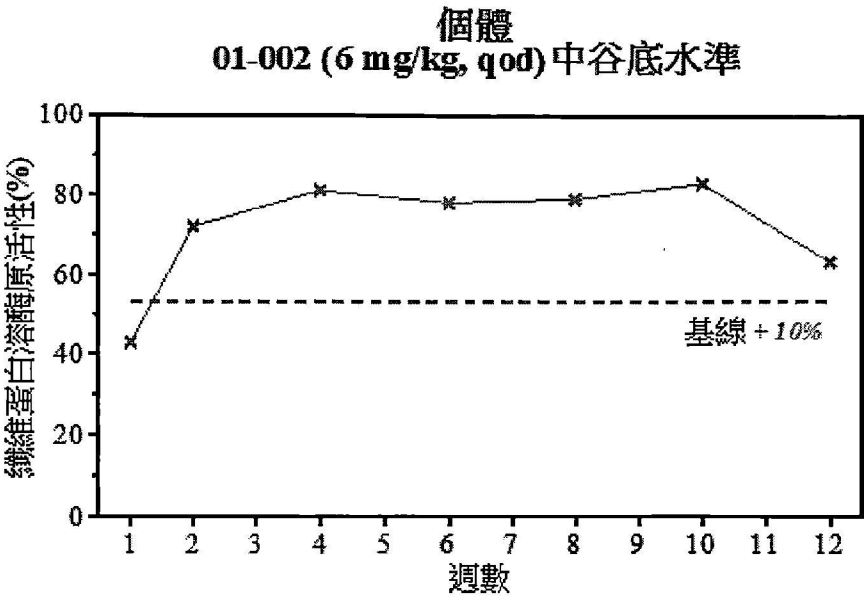


圖 18

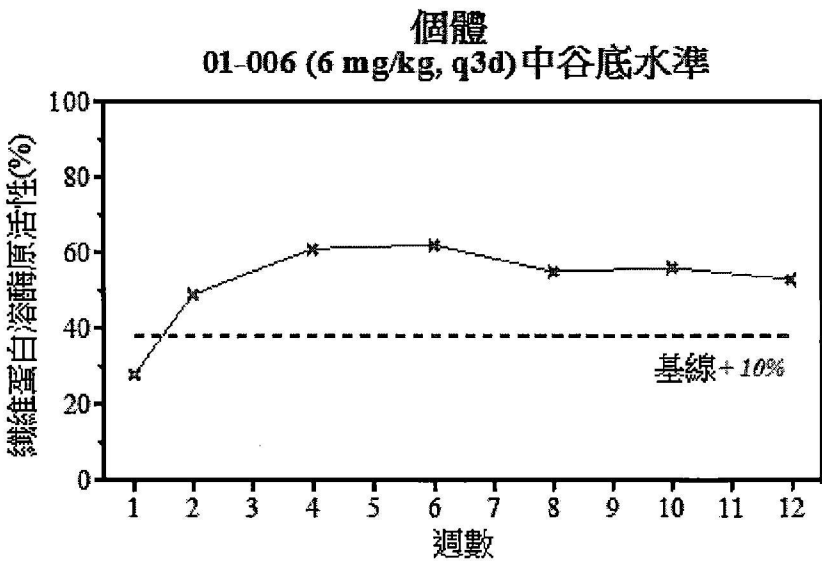


圖 19

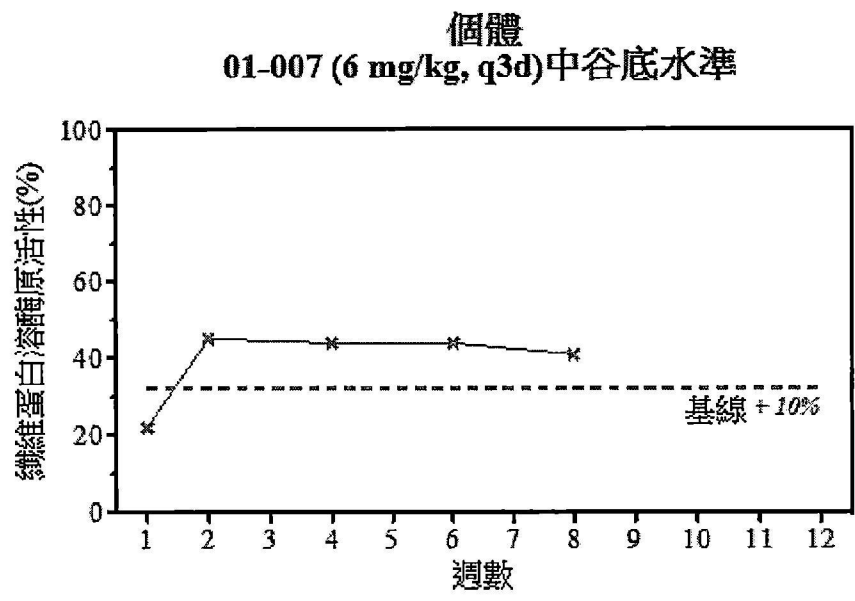


圖 20

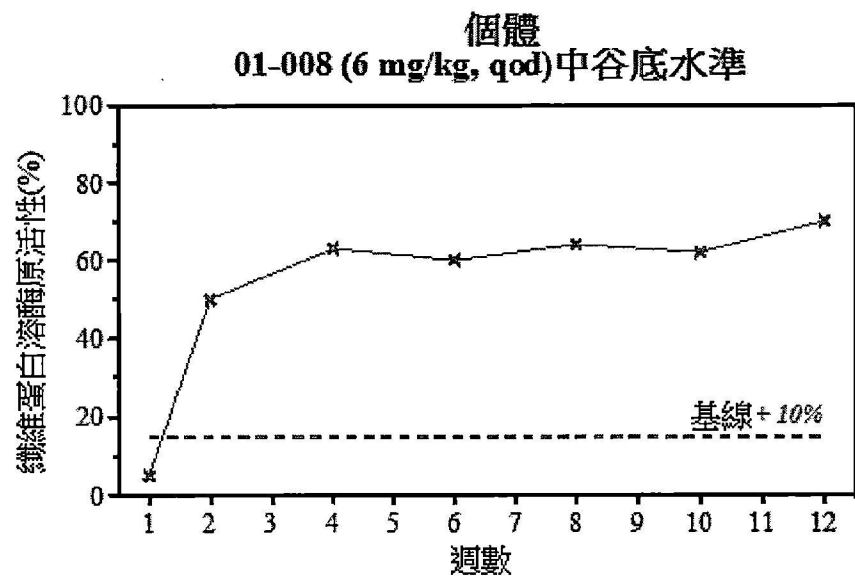


圖 21

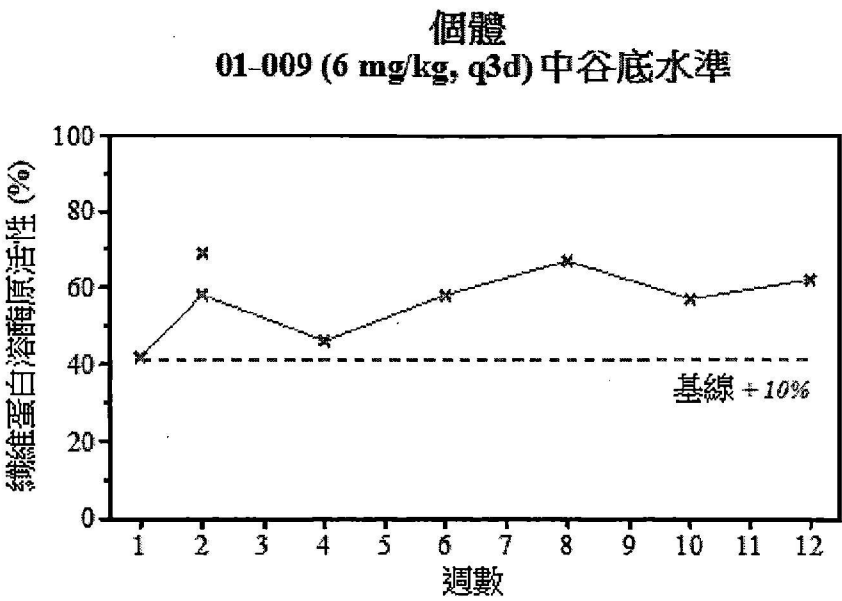


圖 22

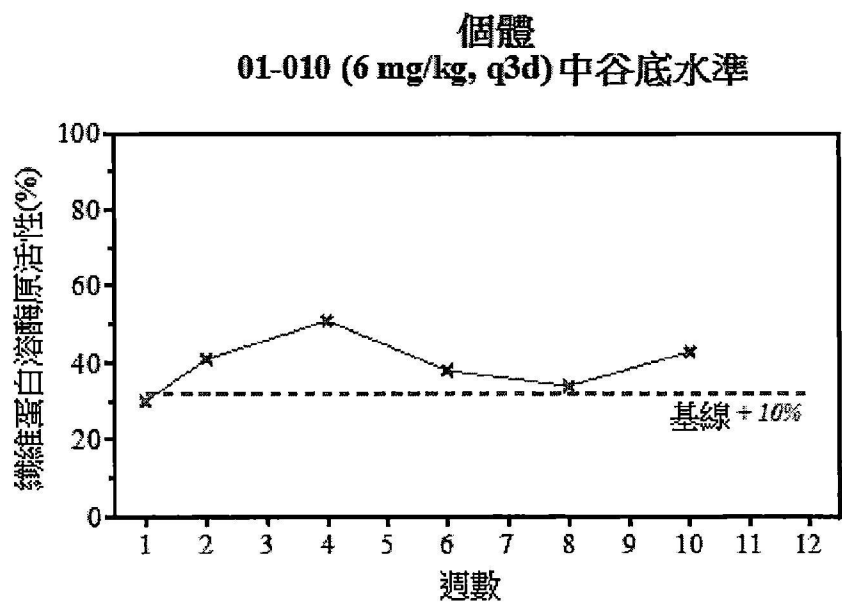


圖 23

臨床總體印象-總體改善(CGI-I)量表

在你的臨床判斷下，對總體改善評級，無論其是否全部歸因於藥物治療。與其在基線時之情況相比較，其有多少改變？

- ☐ 0 = 未評估
- ☐ 1 = 改善很多
- ☐ 2 = 改善許多
- ☐ 3 = 最低程度改善
- ☐ 4 = 無改善
- ☐ 5 = 最低程度惡化
- ☐ 6 = 惡化許多
- ☐ 7 = 惡化很多

圖 24



美國慢性疼痛協會

生活品質量表
具有疼痛者之
功能之量度

0	整天呆在床上 對生活感到絕望與 無助
非功能性	
1	至少半天呆在床上 與外界無聯繫
2	起床但不穿上衣服 整天呆在家裡
3	早晨穿上衣服 在家最低程度地活動 經由電話、電子郵件與朋友聯繫
4	掙紮但實現每天家庭 責任 無外出活動 無法工作/自願做事
5	做簡單之家務雜事 一週兩天在家外最低程度地 活動
6	每天工作/自願做事有限時間 週末參與有限社交 活動
7	每天工作/自願做事數小時。 能夠一天活動至少五小時。 能夠制訂計畫以在週末進行 簡單活動
8	每天工作/自願做事至少六小時 在一週之工作日內有精力為一晚之 社交活動制訂計劃 在週末活躍
9	每天工作/自願做事八小時 參與家庭生活 有限之外出社交活動
10	每天工作/自願做事 每天正常日常活動 在工作外有社交活動 積極參與家庭生活
正常生活品質	

圖 25