



(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 I786061 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：106130277

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 05 日

(51)Int. Cl. : **A61K39/395 (2006.01)****A61P7/04 (2006.01)**

(30)優先權：2016/09/06 美國

62/383,933

2016/12/21 美國

62/437,281

2017/04/14 美國

62/485,514

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司(日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)

日本

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：米山洸一郎 YONEYAMA, KOICHIRO (JP)；舒密特 克里斯多夫 SCHMITT, CHRISTOPHE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015/194233A1

期刊 Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Fukazawa N, Yoneyama K, Yoshida H, Takahashi H and Nogami K. Long-term safety and prophylactic efficacy of once-weekly subcutaneous administration of ACE910, in Japanese hemophilia A patients with and without FVIII inhibitors: interim results of the extension study of a phase 1 study: AS017. Journal of Thrombosis and Haemostasis. Vol

審查人員：張茜毓

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：13 共 110 頁

(54)名稱

使用辨識凝血因子 IX 及/或活化的凝血因子 IX 以及凝血因子 X 及/或活化的凝血因子 X 之雙特異性抗體之方法

(57)摘要

本發明的目的之一為提供有效的醫藥組合物或給藥方案，其用於預防和/或治療出血、伴隨出血的疾病或出血導致的疾病。發明人發現根據給予的給藥方案，透過給予醫藥組合物，其包含辨識 (a) 凝血因子 IX 和/或活化的凝血因子 IX，以及 (b) 凝血因子 X 和/或活化的凝血因子 X 的雙特異性抗原結合分子，能較有效地預防和/或治療出血、伴隨出血的疾病或出血導致的疾病。

An objective of the present invention is to provide an effective pharmaceutical composition or a dosage regimen for preventing and/or treating bleeding, a disease accompanying bleeding, or a disease caused by bleeding. The inventors discovered that by administering a pharmaceutical composition comprising a bispecific antigen-binding molecule that recognizes (a) blood coagulation factor IX and/or activated blood coagulation factor IX and (b) blood coagulation factor X and/or activated blood coagulation factor X

I786061

TW I786061 B

according to a given dosage regimen, bleeding, a disease accompanying bleeding, or a disease caused by bleeding can be prevented and/or treated more effectively.

I786061

發明摘要

【發明名稱】（中文/英文）

使用辨識凝血因子 IX 及/或活化的凝血因子 IX 以及凝血因子 X 及/或活化的凝血因子 X 之雙特異性抗體之方法/METHODS OF USING A BISPECIFIC ANTIBODY THAT RECOGNIZES COAGULATION FACTOR IX AND/OR ACTIVATED COAGULATION FACTOR IX AND COAGULATION FACTOR X AND/OR ACTIVATED COAGULATION FACTOR X

【中文】

本發明的目的之一為提供有效的醫藥組合物或給藥方案，其用於預防和/或治療出血、伴隨出血的疾病或出血導致的疾病。發明人發現根據給予的給藥方案，透過給予醫藥組合物，其包含辨認(a)凝血因子 IX 和/或活化的凝血因子 IX，以及(b)凝血因子 X 和/或活化的凝血因子 X 的雙特異性抗原結合分子，能較有效地預防和/或治療出血、伴隨出血的疾病或出血導致的疾病。

【英文】

An objective of the present invention is to provide an effective pharmaceutical composition or a dosage regimen for preventing and/or treating bleeding, a disease accompanying bleeding, or a disease caused by bleeding. The inventors discovered that by administering a pharmaceutical composition comprising a bispecific antigen-binding molecule that

recognizes (a) blood coagulation factor IX and/or activated blood coagulation factor IX and (b) blood coagulation factor X and/or activated blood coagulation factor X according to a given dosage regimen, bleeding, a disease accompanying bleeding, or a disease caused by bleeding can be prevented and/or treated more effectively.

【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)

使用辨識凝血因子 IX 及/或活化的凝血因子 IX 以及凝血因子 X 及/或活化的凝血因子 X 之雙特異性抗體之方法/METHODS OF USING A BISPECIFIC ANTIBODY THAT RECOGNIZES COAGULATION FACTOR IX AND/OR ACTIVATED COAGULATION FACTOR IX AND COAGULATION FACTOR X AND/OR ACTIVATED COAGULATION FACTOR X

【技術領域】

【0001】本申請案基於 2016 年 9 月 6 日提申的美國臨時申請案號 62/383,933、2016 年 12 月 21 日提申的美國臨時申請案號 62/437,281 及 2017 年 4 月 14 日提申的美國臨時申請案號 62/485,514 主張優惠，其完整內容引入於此作為參考。

【0002】本發明大抵上有關於治療出血疾病的領域。

【先前技術】

【0003】血友病(Hemophilia)為出血性疾病，其由凝血因子 VIII (coagulation factor VIII, FVIII)或凝血因子 IX (FIX)的先天性缺陷或功能異常所導致。前者稱為 A 型血友病，且後者稱為 B 型血友病。兩個因子的基因都位在 X 染色體上，且由於基因缺陷採用 X 染色體隱性遺傳(X-chromosome-linked recessive hereditary)型態，99%或以上罹患此疾病的病人為男性。所熟知的是，盛行率(prevalence rate)大約為 10000 個活男胎中會有一個，且 A 型血友病和 B 型血友病之間的比例大約

為 5:1。

【0004】A 型血友病的嚴重程度由血液中 FVIII 活性定義。其活性小於 1% 的病人被分類為重度(severe)；其活性為 1% 至 5% 的病人被分類為中度(moderate)；其活性超過 5% 且小於 40% 的病人被分類為輕度(mild)。重度病人佔 A 型血友病病人的約一半，其一個月表現多次出血症狀，且相較於中度和輕度病人的頻率，此頻率非常地高。

【0005】就 A 型血友病病人的出血而言，通常根據需求，投予 FVIII 配方(需求性治療(on demand therapy))。近年來，亦預防性地投予 FVIII 配方，以預防出血事件(規律補充治療(regular replacement therapy)；非專利文獻 1 和 2)。FVIII 配方在血液中的半衰期大約為 8 至 19 小時。因此，為了持續預防，對病人投予 FVIII 配方一週三次(非專利文獻 3 和 4)。在需求性治療中，亦以規律的間隔，額外地投予 FVIII 配方，作為必要性地預防出血的再發生。此外，主要在家中投予 FVIII 配方，但由於其從靜脈投予，難以確認血管是個問題。因此，相較於 FVIII 配方，對具有較少投予負擔的醫藥試劑有強烈的需求。

【0006】有時候，在 A 型血友病病人內會產生對 FVIII 的抗體(抑制物)。這樣的抗體會抵銷 FVIII 配方的效果。對產生抑制物的病人(抑制物病人)的出血而言，投予繞道試劑(bypassing agent)。其作用機制不依賴 FVIII 的功能，換句話說，依賴透過活化的凝血因子 IX(activated blood coagulation factor IX, FIXa)，以催化凝血因子 X(blood coagulation factor X, FX)的活化的功能。因此，在一些情況下，繞道試劑不足以

停止出血。最近，顯示繞道試劑的規律投予治療(regular administration therapy)的成效的結果已取得，但相較於 FVIII 配方，這尚未產生足夠的出血抑制效果。因此，對可皮下投予的治療試劑，以及不管抑制物的存在，可較不頻繁投予的長效治療試劑有強烈的需求。

【0007】最近，作為解決問題的方法，已揭露功能上取代 FVIII 的抗體及其使用，此抗體為 emicizumab (ACE910，RO5534262) (專利文獻 1、2、3、4 和 5；非專利文獻 5、6、7 和 8)。

【0008】emicizumab 為重組人源化雙特異性抗體，其結合至 (a)FIX 和 / 或 FIXa 及 (b)FX 和 / 或活化的凝血因子 FX(activated blood coagulation factor FX，FXa)，並模擬 FVIII 的輔助因子功能。在開放式(open-label)、非隨機、個體間劑量遞增的 emicizumab 研究中，納入(有或沒有 FVIII 的抑制物)重度 A 型血友病的日本病人。納入的病人被分配至第一組(cohort)、第二組或第三組，並且在第零週(第一天)時，皮下接受初始濃度為 1.0mg 每公斤體重(第一組)或初始濃度為 3mg 每公斤體重(第二和三組)的 emicizumab，接著從第一週至第 12 週，每週一次皮下劑量為 0.3、1.0 或 3 mg 每公斤(分別為第一、二和三組)。第三組的初始和後續劑量都一樣。emicizumab 減少有或沒有 FVIII 的抑制物的 A 型血友病病人的年出血率(annualized bleeding rate，ABR)(非專利文獻 9)。在完成 12 週的研究後，合格的病人能參加延長研究(非專利文獻 10)。

【引用列表】

【專利文獻】

【0009】

【專利文獻 1】 WO 2005/035754

【專利文獻 2】 WO 2005/035756

【專利文獻 3】 WO 2006/109592

【專利文獻 4】 WO 2012/067176

【專利文獻 5】 WO 2015/194233

【非專利文獻】

【0010】

【非專利文獻 1】 Blood 58, 1-13 (1981)

【非專利文獻 2】 Nature 312, 330-337 (1984)

【非專利文獻 3】 Nature 312, 337-342 (1984)

【非專利文獻 4】 Biochim.Biophys.Acta 871, 268-278

(1986)

【非專利文獻 5】 Nature Medicine 18, 1570-1574(2012)

【非專利文獻 6】 PLOS ONE 8, 1-13(2013)

【非專利文獻 7】 J Thromb Haemost. 12, 206-213(2014)

【非專利文獻 8】 Blood 127(13), 1633-1641(2016)

【非專利文獻 9】 N Engl J Med. 374(21),
2044-2053(2016)

【非專利文獻 10】 XXV Congress of the International
Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada, June
20-25, 2015. Abstr AS017.

【發明內容】

【技術問題】

【0011】本發明的目的之一為提供另一有效的醫藥組合物或給藥方案(dosage regime)，其用於治療因 FVIII 和/或活化的血液凝固因子 VIII(activated blood coagulation factor VIII，FVIIIa)的活性減少或缺乏而發展(develop)和/或進展(progress)的疾病和/或減少其發生率。

【解決問題之手段】

【0012】由於盡心盡力的研究，本發明人成功發現醫藥組合物的有效的給藥方案，醫藥組合物含有雙特異性抗原結合分子(抗體)，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 和/或 FXa，醫藥組合物用於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病和/或減少其發生率。

【0013】具體地說，本發明有關於醫藥組合物或給藥方案，其用於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病的和/或減少其發生率，且具體地與以下有關：

[1] 因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病的治療和/或其發生率的減少方法，此方法包含：以每週裝載劑量為 3 mg/kg 或 4.5 mg/kg 的抗體持續一或更多週，或以每兩週裝載劑量為 6 mg/kg 的抗體持續二或更多週，對受試者投予雙特異性抗體，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 和/或 FXa；以及在完成裝載劑量的投予之後，對受試者投予一或更多次維持劑量的抗體，維持劑量為 6 mg/kg 的抗體。

[2] 如[1]所述的方法，其中每四週或每月，以單劑或多劑分劑

(divided dose)對受試者投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量。

[3] 如[1]或[2]所述的方法，其中以每週 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予抗體四週後，投予維持劑量。

[4] 如[1]或[2]所述的方法，其中以每週 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予抗體兩週後，投予維持劑量。

[5] 如[1]或[2]所述的方法，其中以每兩週 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予抗體四週後，投予維持劑量。

[6] 如[1]至[5]所述的任一方法，其中每月或每四週以 6 mg/kg、一劑單劑的抗體，投予維持劑量。

[7] 如[1]至[5]所述的任一方法，其中每月或每四週以每次 3 mg/kg、兩劑單劑的抗體，投予維持劑量，其中每兩週一次，投予一次單劑為 3 mg/kg 的抗體的維持劑量。

[8] 如[1]至[5]所述的任一方法，其中每月或每四週以每次 1.5mg/kg、四次單劑的抗體，投予維持劑量，其中每週一次，投予一劑單劑為 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量。

[9] 如[1]至[8]所述的任一方法，更包含在透過投予維持劑量的抗體，但沒有治療和/或減少疾病發生率的效果或不足的情況下，停止投予維持劑量的抗體且開始對受試者投予替代維持劑量的抗體，替代維持劑量為每週劑量 3mg/kg 的抗體，或每兩週劑量 6mg/kg 的抗體。

[10] 因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病的治療和/或其發生率的減少方法，此方法包含：以每週裝載劑量為 4.5 mg/kg 的抗體，對受試者投予雙特異性抗體四週，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 和/或 FXa；以及在那

之後，對受試者投予一或更多次維持劑量的抗體，維持劑量為 9 mg/kg 的抗體，其以每四週或每月二或四劑分劑投予。

[11] 因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病的治療和/或其發生率的減少方法，此方法包含：以每週裝載劑量為 6mg/kg 的抗體，對受試者投予雙特異性抗體四週，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 和/或 FXa；以及在那之後，對受試者投予一或更多次維持劑量的抗體，維持劑量為 12 mg/kg 的抗體，其以每四週或每月以二或四劑分劑投予。

[12] 如[10]所述的方法，更包含在透過投予維持劑量的抗體，但沒有治療和/或減少疾病發生率的效果或不足的情況下，停止投予維持劑量的抗體且開始對受試者投予替代維持劑量的抗體，替代維持劑量為每週劑量 4.5 mg/kg 的抗體。

[13] 如[11]所述的方法，更包含在透過投予維持劑量的抗體，但沒有治療和/或減少疾病發生率的效果或不足的情況下，停止投予維持劑量的抗體且開始對受試者投予替代維持劑量的抗體，替代維持劑量為每週劑量 6 mg/kg 的抗體。

[14] 如[1]至[13]所述的任一方法，其中抗體為 emicizumab。

[15] 如[14]所述的方法，其中因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病係選自由 A 型血友病、後天性 A 型血友病、von Willebrand 氏病和出現抗 FVIII 和/或 FVIIIa 的抑制物的 A 型血友病所組成的群組。

【0014】再者，本發明有關於：

[16] 醫藥組合物於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病和/或減少其發生率中的用途，其中

組合物包含雙特異性抗體，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa，其中雙特異性抗體以每週裝載劑量為 3 mg/kg 或 4.5 mg/kg 的抗體投予一或更多週，或以每兩週裝載劑量為 6 mg/kg 的抗體投予二或更多週，以及在完成裝載劑量的投予之後，以維持劑量投予一或更多次雙特異性抗體，維持劑量為 6 mg/kg 的抗體。

[17] 醫藥組合物於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病和/或減少其發生率中的用途，其中組合物包含雙特異性抗體，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa，其中雙特異性抗體以每週裝載劑量為 4.5mg/kg 的抗體投予四週，以及在那之後，以維持劑量投予一或更多次雙特異性抗體，維持劑量為 9 mg/kg 的抗體，其以每四週或每月二或四劑分劑投予。

[18] 醫藥組合物於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病和/或減少其發生率中的用途，其中組合物包含雙特異性抗體，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa，其中雙特異性抗體以每週裝載劑量為 6 mg/kg 的抗體投予四週，以及在那之後，以維持劑量投予一或更多次雙特異性抗體，維持劑量為 12 mg/kg 的抗體，其以每四週或每月二或四劑分劑投予。

[19] 產品包含(i)容器；(ii)在容器內的醫藥組合物，其中醫藥組合物包含雙特異性抗體，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa；以及(iii)文件，其指示(a)雙特異性抗體以每週裝載劑量為 3 mg/kg 或 4.5 mg/kg 的抗體投予一或更多週，或以每兩

週裝載劑量為 6 mg/kg 的抗體投予二或更多週，及(b)在完成裝載劑量的投予之後，投予一或更多次維持劑量的雙特異性抗體，維持劑量為 6 mg/kg 的抗體。

[20] 產品包含(i)容器；(ii)在容器內的醫藥組合物，其中醫藥組合物包含雙特異性抗體，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa；以及(iii)文件，其指示(a)雙特異性抗體以每週裝載劑量為 4.5 mg/kg 的抗體投予四週，及(b)在完成裝載劑量的投予之後，投予一或更多次維持劑量的雙特異性抗體，維持劑量為 9 mg/kg 的抗體，其以每四週或每月二或四劑分劑投予。

[21] 產品包含(i)容器；(ii)在容器內的醫藥組合物，其中醫藥組合物包含雙特異性抗體，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa；以及(iii)文件，指示(a)雙特異性抗體以每週裝載劑量為 6 mg/kg 的抗體投予四週，及(b)在完成裝載劑量的投予之後，投予一或更多次維持劑量的雙特異性抗體，維持劑量為 12mg/kg 的抗體，其以每四週或每月二或四劑分劑投予。

[22] 雙特異性抗體於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病和/或減少其發生率中的用途，其中雙特異性抗體辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa，且雙特異性抗體以每週裝載劑量為 3 mg/kg 或 4.5 mg/kg 的抗體投予一或更多週，或以每兩週裝載劑量為 6 mg/kg 的抗體投予二或更多週，以及在完成裝載劑量的投予之後，以維持劑量投予一或更多次雙特異性抗體，維持劑量為 6 mg/kg 的抗體。

[23] 雙特異性抗體於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病和/或減少其發生率中的用途，其

中雙特異性抗體辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa，且雙特異性抗體以每週裝載劑量為 4.5 mg/kg 的抗體投予四週，以及在那之後，以維持劑量投予一或更多次雙特異性抗體，維持劑量為 9 mg/kg 的抗體，其以每四週或每月二或四劑分劑投予。

[24] 雙特異性抗體於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病和/或減少其發生率中的用途，其中雙特異性抗體辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa，且雙特異性抗體以每週裝載劑量為 6 mg/kg 的抗體投予四週，以及在那之後，以維持劑量投予一或更多次雙特異性抗體，維持劑量為 12 mg/kg 的抗體，其以每四週或每月二或四劑分劑投予。

[25] 雙特異性抗體於醫藥組成物的製造中的用途，醫藥組成物用於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病和/或減少其發生率，其中雙特異性抗體辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa，且雙特異性抗體以每週裝載劑量為 3 mg/kg 或 4.5 mg/kg 的抗體投予一或更多週，或以每兩週裝載劑量為 6 mg/kg 的抗體投予二或更多週，以及在完成裝載劑量的投予之後，以維持劑量投予一或更多次雙特異性抗體，維持劑量為 6 mg/kg 的抗體。

[26] 雙特異性抗體於醫藥組成物的製造中的用途，醫藥組成物用於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病和/或減少其發生率，其中雙特異性抗體辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa，且雙特異性抗體以每週裝載劑量為 4.5 mg/kg 的抗體投予四週，以及在那之後，以維持劑量投予一或更多次雙特異性抗體，維持劑量為 9 mg/kg 的抗

體，其以每四週或每月二或四劑分劑投予。

[27] 雙特異性抗體於醫藥組成物的製造中的用途，醫藥組成物用於治療因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病和/或減少其發生率，其中雙特異性抗體辨認 (a)FIX 和/或 FIXa 及 (b)FX 或 FXa，其中雙特異性抗體以每週裝載劑量為 6 mg/kg 的抗體投予四週，以及在那之後，以維持劑量投予一或更多次雙特異性抗體，維持劑量為 12 mg/kg 的抗體，其以每四週或每月二或四劑分劑投予。

【圖式簡單說明】

【0015】

[第 1 圖]

第 1 圖顯示模擬的年出血率和血漿 emicizumab 濃度的圖。X 軸顯示血漿 emicizumab 的濃度(micro g/mL)。Y 軸顯示 52 週的累積出血計數。圓圈和實線顯示模擬的中位數，其作圖於每一個血漿 emicizumab 濃度。陰影面積顯示模擬的第 5 百分位至第 95 百分位的範圍。

[第 2 圖]

第 2 圖顯示模擬的血漿 emicizumab 濃度隨時間(每週一劑)的變化。X 軸顯示在第一次投予 emicizumab 之後的時間(週)。Y 軸顯示血漿 emicizumab 濃度(micro g/mL)。圓圈和實線顯示模擬的中位數，其作圖於每一個取樣時間點的低谷(trough)。陰影面積顯示模擬的第 5 百分位至第 95 百分位的範圍。虛線顯示 45 micro g/mL 的目標暴露(exposure)程度。採用前四週每週一次 3 mg/kg 的裝載劑量，接著每週一次的 1.5 mg/kg 的維

持劑量。

[第 3 圖]

第 3 圖顯示模擬的血漿 emicizumab 濃度隨時間(每兩週一劑)的變化。X 軸顯示在第一次投予 emicizumab 之後的時間(週)。Y 軸顯示血漿 emicizumab 濃度(micro g/mL)。圓圈和實線顯示模擬的中位數，其作圖於每一個取樣時間點的低谷。陰影面積顯示模擬的第 5 百分位至第 95 百分位的範圍。虛線顯示 45 micro g/mL 的目標暴露程度。採用前四週每週一次 3 mg/kg 的裝載劑量，接著每兩週一次的 3 mg/kg 的維持劑量。

[第 4 圖]

第 4 圖顯示模擬的血漿 emicizumab 濃度隨時間(每四週一劑)的變化。X 軸顯示在第一次投予 emicizumab 之後的時間(週)。Y 軸顯示血漿 emicizumab 的濃度(micro g/mL)。圓圈和實線顯示模擬的中位數，其作圖於每一個取樣時間點的低谷。陰影面積顯示模擬的第 5 百分位至第 95 百分位的範圍。虛線顯示 45 micro g/mL 的目標暴露程度。採用前四週每週一次 3 mg/kg 的裝載劑量，接著每四週一次的 6 mg/kg 的維持劑量。

[第 5 圖]

第 5 圖顯示模擬的年出血率分布(每週一劑)。X 軸顯示 52 週的累積出血計數。Y 軸顯示 52 週中每一個累積出血計數的病人的比例(%)。長條(bar)顯示模擬的比例。採用前四週每週一次 3 mg/kg 的裝載劑量，接著每四週一次的 1.5 mg/kg 的維持劑量。

[第 6 圖]

第 6 圖顯示模擬的年出血率分布(每兩週一劑)。X 軸顯示 52 週的累積出血計數。Y 軸顯示 52 週中每一個累積出血計數的病人的比例(%)。長條顯示模擬的比例。採用前四週，每週一次 3 mg/kg 的裝載劑量，接著每兩週一次的 3 mg/kg 的維持劑量。

[第 7 圖]

第 7 圖顯示模擬的年出血率分布(每四週一劑)。X 軸顯示 52 週的累積出血計數。Y 軸顯示 52 週中每一個累積出血計數的病人的比例(%)。長條顯示模擬的比例。採用前四週，每週一次 3 mg/kg 的裝載劑量，接著每四週一次的 6 mg/kg 的維持劑量。

[第 8 圖]

第 8 圖顯示於 HAVEN 1 中，有抑制物的 A 型血友病病人的研究 Arm A、B 和 C 的年出血率(實施例 2)。ABR 為年出血率 (annualized bleeding rate)；BPA 為繞道試劑 (bypassing agent)；RR 為相對風險 (relative risk)。

[第 9 圖]

第 9 圖顯示在接受 emicizumab 預防的參加者中 (Arm C)，比較參加者自身 (intra-participant) 治療過的出血。對參加者接受 emicizumab 預防的期間的治療過的出血和在研究進入 HAVEN 1 前 24 週內，同一參加者先前接受預防性繞道試劑治療的期間的治療過的出血進行比較。

[第 10 圖]

第 10 圖顯示於 HAVEN 1 中，每週一劑(每週一劑 3 mg/kg

的裝載劑量持續前四週之後，接著每週一劑的 1.5 mg/kg 的維持劑量)時，觀察到的低谷 emicizumab 濃度和時間。SD 為標準差(standard deviation)。

[第 11 圖]

第 11 圖顯示在接受 emicizumab 預防的參加者中(Arm A)，比較參加者自身治療過的出血。對參加者接受 emicizumab 預防的期間的治療過的出血和在研究進入 HAVEN 1 前 24 週內，同一參加者先前接受間歇(episodic)繞道試劑治療的期間的治療過的出血進行比較。

[第 12 圖]

第 12 圖顯示於 HAVEN 2 中，計算個別病人的年出血率。參加者本身的比較包含先前納入非干預性研究(non-interventional study, NIS)中且納入 HAVEN 2 中至少 12 週的病人。七位病人在研究之前接受繞道試劑的預防性治療；一位接受間歇治療(episodic treatment)。ABR 為年出血率；BPA 為繞道試劑；NIS 為非干預性研究。

[第 13 圖]

第 13 圖顯示於 HAVEN 4 的藥物動力(pharmacokinetic, PK)運行部分中，每四週一劑時，觀察和預測的 emicizumab 濃度和時間(實施例 5)。以每四週一次，皮下投予 6mg/kg 的 emicizumab。黑點和實線顯示個別的觀察。灰色虛線顯示預測的平均。粗灰色實線指出 95%預測區間的上限和下限

【實施方式】

【0016】雙特異性抗原結合分子，其辨認(a)凝血因子

IX(blood coagulation factor IX, FIX)和/或活化的凝血因子 IX(activated blood coagulation factor IX, FIXa)及(b)凝血因子 X(blood coagulation factor X, FX)和/或活化的凝血因子 X(activated blood coagulation factor IX, FXa), 較佳地具有功能性取代凝血因子 VIII(FVIII)的活性。

【0017】在本發明中, 詞組「功能性取代 FVIII」意指辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 和/或 FXa, 且促進透過 FIXa 的 FX 活化(促進透過 FIXa 的 FXa 的產生)。可使用例如包含 FIXa、FX、人工基質 S-2222(FXa 的人工基質)和磷脂的量測系統評估促進 FXa 產生的活性。這樣的量測系統顯示疾病的嚴重性和 A 型血友病案例的臨床症狀之間的相關性(Rosen S, Andersson M, Blomback M 等人, Clinical applications of a chromogenic substrate method for determination of FVIII activity. Thromb Haemost 1985; 54: 811-23)。

【0018】可根據例如 WO2005/035756、WO2006/109592 和 WO2012/067176 中所述的方法, 得到這樣的抗原結合分子(例如抗體), 其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 和/或 FXa。具體地說, 可根據抗 FIX 和/或 FIXa 的抗體和抗 FX 和/或 FXa 的抗體的序列, 使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者所熟知的基因重組技術, 產生抗體。可根據抗 FIX 和/或 FIXa 的抗體和抗 FX 和/或 FXa 的抗體的序列, 建構編碼抗體的多核苷酸(polynucleotide), 且此多核苷酸可插入表現載體中, 然後在適當的宿主細胞中表現(見, 例如 Co, M. S.等人, J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976; Better, M. and Horwitz, A. H., Methods

Enzymol. (1989) 178, 476-496 ; Pluckthun, A. and Skerra, A., Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515 ; Lamoyi, E., Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663 ; Rousseaux, J.等人, Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669; 及 Bird, R. E. and Walker, B. W., Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137)。

【0019】在本發明中，詞組「功能性取代 FVIII」和「功能性取代 FVIIIa」可交換使用。

【0020】可自宿主細胞之內或之外(例如從培養基)分離出這樣的雙特異性抗原結合分子，且可純化為大致純且均質(homogenous)的抗體。可使用一般用於分離和純化抗體的方法，執行抗體的分離和純化。方法不限於以上所述，且抗體的分離和純化例如可透過挑選和結合管柱層析的管柱、濾片、超過濾、鹽析(salting-out)、溶劑沉澱、溶劑萃取、蒸餾、免疫沉澱、SDS 膠體電泳(SDS-polyacrylamide)、等電聚焦(isoelectric focusing)、透析(dialysis)、再結晶等等。

【0021】本發明的雙特異性抗原結合分子包含，例如 WO2005/035756、WO2006/109592 和 WO2012/067176 所述的抗體。

【0022】雙特異性抗原結合分子包含第一抗原結合位和第二抗原結合位，其可專一性結合至至少兩種不同抗原。然而，本發明的雙特異性抗原結合分子的第一抗原結合位和第二抗原結合位無特別地限制，只要他們分別具有結合至(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 和/或 FXa 的活性，範例包含與抗原結合的必要位置，例如抗體、支架分子(類似抗體的分子)和胜肽，及含

有這樣的位置的片段。支架分子為藉由結合至目標分子而表現功能的分子，且可使用任何多肽，只要其為構形穩定的多肽並能結合至至少一個目標抗原。這樣的多肽的範例包含抗體可變區(antibody variable region)、纖維粘連蛋白(fibronectin)(WO 2002/032925)、蛋白質 A 區塊(WO 1995/001937)、低密度脂蛋白受器 A 區塊(WO 2004/044011, WO 2005/040229)、錨蛋白(ankyrin)(WO 2002/020565)以及 Nygren 等人(Current Opinion in Structural Biology, 7: 463-469 (1997); 及 Journal of Immunol Methods, 290: 3-28 (2004))、Binz 等人(Nature Biotech 23: 1257-1266 (2005)) 和 Hosse 等人(Protein Science 15: 14-27(2006))所述的分子。再者，如 Curr Opin Mol Ther. 2010 Aug; 12(4): 487-95 和 Drugs. 2008; 68(7): 901-12 中所述，也可使用能結合至目標抗原的胜肽分子。

【0023】可使用例如基因重組技術(見，例如 Borrebaeck CAK and Larrick JW, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, 1990 年在英國由 MACMILLAN PUBLISHERS LTD 發表)，生成雙特異性抗原結合分子。重組抗體的取得可藉由從融合瘤(hybridoma)或抗體生成細胞例如生產抗體的敏感化淋巴球，選殖編碼抗體的 DNA，將他們插入合適的載體，然後將他們導入宿主(宿主細胞)內，以生產抗體。

【0024】再者，雙特異性抗原結合分子可為整個抗體，且也可為抗體片段和低分子重量(low-molecular-weight)的抗體和改造過的抗體。

【0025】舉例而言，抗體片段和低分子重量的抗體包含雙

抗體(diabodies, Dbs)、線性抗體、單鏈抗體(single chain antibody)分子(在本文亦標示為 scFv)。在本文中,「Fv」片段為最小的抗體片段,且包含完整的抗原辨認位和結合位。

【0026】雙特異性抗體包含人類抗體、小鼠抗體、大鼠抗體等等,且他們的來源不受限制。他們也可為基因改造的抗體,例如嵌合抗體(chimeric antibody)和人源化抗體。

【0027】已知人類抗體的取得方法。舉例而言,藉由用感興趣的抗原,使帶有整庫(repertoire)人類抗體基因的基因轉殖動物免疫,可得到感興趣的人類抗體(見國際公開號 WO 93/12227、WO 92/03918、WO 94/02602、WO 94/25585、WO 96/34096 和 WO 96/33735)。

【0028】也可使用已知的方法生產基因改造的抗體。具體地說,舉例而言,嵌合抗體為抗體,其包含免疫動物的抗體的重鏈和輕鏈可變區(variable region)及人類抗體的重鏈和輕鏈恆定區(constant region)。嵌合抗體的取得可藉由連接編碼源自免疫動物的抗體的可變區的 DNA 和編碼人類抗體的恆定區的 DNA,將這個插入表現載體中,然後將這個引導至宿主細胞中,以生產抗體。

【0029】人源化抗體為修飾過的抗體,其也常稱為再構型人類抗體(reshaped human antibody)。藉由源自免疫動物的抗體的互補決定區(complementarity determining region, CDR)轉移至人類抗體的 CDR,建構人源化抗體。亦已知用於生產他們的一般基因重組技術(見歐洲專利申請公開號 EP239400; 國際公開號 WO 96/02576; Sato K 等人, Cancer Research 1993, 53:

851-856；國際公開號 WO 99/51743)。

【0030】更具體地說，本發明的雙特異性抗原結合分子為雙特異性抗體，其中第一多肽和第三多肽聯結以及第二多肽和第四多肽聯結，且較佳地為以下所述的 emicizumab (ACE910, RO5534262)：

(a)雙特異性抗體，其包含為重鏈的第一多肽，其中重鏈含有重鏈可變區，其包含分別含有序列辨識號：1、2 和 3 之胺基酸序列的 CDR 1、2 和 3；為重鏈的第二多肽，其中重鏈含有重鏈可變區，其包含分別含有序列辨識號：6、7 和 8 之胺基酸序列的 CDR 1、2 和 3；以及為常共有之輕鏈的第三和第四多肽，其中常共有之輕鏈含有輕鏈可變區，其包含分別含有序列辨識號：11、12 和 13 之胺基酸序列的 CDR 1、2 和 3；

(b)雙特異性抗體，其包含為重鏈的第一多肽，其中重鏈包含含有序列辨識號：4 之胺基酸序列的重鏈可變區；為重鏈的第二多肽，其中重鏈包含含有序列辨識號：9 之胺基酸序列的重鏈可變區；以及為常共有之輕鏈的第三和第四多肽，其中常共有之輕鏈包含含有序列辨識號：14 之胺基酸序列的輕鏈可變區；或

(c)雙特異性抗體，其包含為重鏈的第一多肽，其中重鏈包含含有序列辨識號：5 之胺基酸序列的重鏈可變區；為重鏈的第二多肽，其中重鏈包含含有序列辨識號：10 之胺基酸序列的重鏈可變區；以及為常共有之輕鏈的第三和第四多肽，其中常共有之輕鏈包含含有序列辨識號：15 之胺基酸序列的輕鏈可變區 (Q499-z121/J327-z119/L404-k)。

【0031】用於治療或預防目的的本發明的醫藥組合物的製備，可藉由將治療試劑和，如果必要的話，合適的醫藥上可接受的載體、媒液(vehicle)等等混合，並製成凍乾配方或溶液配方。

【0032】「治療試劑」在本文指的是本發明的雙特異性抗原結合分子。

【0033】合適的醫藥上可接受的載體和媒介的範例包含滅菌水、生理食鹽水、安定劑、賦形劑(excipient)、抗氧化劑(例如抗壞血酸(ascorbic acid))、緩衝液(例如磷酸鹽、檸檬酸鹽、組胺酸和其它有機酸)、防腐劑(antiseptic)、表面活性劑(例如聚乙二醇(PEG)和聚山梨醇酯(Tween))、螯合劑(chelating agent)(例如乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA))和黏著劑(binder)。他們亦可含有其它低分子重量的多肽；蛋白質例如血清白蛋白(serum albumin)、明膠(gelatin)和免疫球蛋白(immunoglobulin)；胺基酸例如甘胺酸(glycine)、麩醯胺酸(glutamine)、天冬醯胺酸(asparagine)、麩胺酸(glutamic acid)、天冬胺酸(aspartic acid)、甲硫胺酸(methionine)、精胺酸(arginine)和離胺酸(lysine)；糖和碳水化合物例如多糖和單糖；和糖醇例如甘露醇(mannitol)和山梨醇(sorbitol)。當製備用於注射的水溶液時，舉例而言，可使用生理食鹽水和等滲透壓溶液，其含有葡萄糖和其它佐劑例如 D-山梨醇、D-甘露糖(D-mannose)、D-甘露醇和氯化鈉，且也可組合使用合適的助溶劑例如醇(例如乙醇)、多醇(例如丙二醇(propylene glycol)和 PEG)及非離子性表面活性劑(例如聚山梨

醇酯 80(polysorbate 80)、聚山梨醇酯 20、泊洛沙姆 188(poloxamer 188)和氫化蓖麻油 50(HCO-50)。藉由將玻尿酸酶(hyaluronidase)混合至配方中，可皮下投予較大的流體體積(Expert Opin Drug Deliv. 2007 Jul; 4(4): 427-40)。再者，本發明的醫藥組合物可初步裝載於針筒中。同時，可根據 WO 2011/090088 所述的方法，製備溶液配方。

【0034】如果有必要，本發明的抗原結合分子可封裝於微膠囊中(例如由羥乙基纖維素(hydroxymethylcellulose)、明膠和聚甲基丙烯酸甲酯(poly(methylmetacrylate))製成的那些)，或製備成膠狀藥物傳遞系統(colloidal drug delivery system)(例如脂質體(liposome)、血清蛋白微球體(albumin microsphere)、微乳化、奈米粒子和奈米膠囊)(見，舉例而言“Remington's Pharmaceutical Science 16th edition”, Oslo Ed. (1980))。將醫藥試劑製備成控制釋放(controlled-release)醫藥試劑的方法亦相當熟知，且這樣的方法也可運用於本發明的抗原結合分子(Langer 等人，J. Biomed. Mater. Res. 15: 267-277 (1981); Langer, Chemtech. 12: 98-105 (1982); U.S. Patent No. 3,773,919; 歐洲專利申請公開號：EP 58,481; Sidman 等人; Biopolymers 22: 547-556 (1983); 歐洲專利申請公開號：EP 133,988)。

【0035】較佳的液體配方如下所示。

20 mg/ml 至 180 mg/ml 的 emicizumab、

0.2 mg/ml 至 1 mg/ml 的泊洛沙姆 188、

10 mM 至 40 mM 的組胺酸-天冬胺酸緩衝液、

100 mM 至 300 mM 的精胺酸，pH 值為約 4.5 至 6.5。

【0036】可透過任何合適的路徑，例如靜脈推球注射(bolus injection)或靜脈連續注射一給定時間、經肌內(intramuscularly)、經腹腔(intraperitoneally)、經腦脊髓液(intracerebrospinally)、經皮(transdermally)、經皮下(subcutaneously)、經關節腔(intraarticularly)、經舌下(sublingually)、經滑膜(intrasynovially)、經口、經吸入、經局部地或經外部地，對病人投予本發明的醫藥組合物。較佳為靜脈投予或皮下投予。

【0037】如本文所使用，術語「四週」或「一個月」可交換使用，且如本文所使用，術語「每四週」、「每四個禮拜」、「每月」或「每個月」可交換使用。

【0038】如本文所使用，術語「每兩週」、「每兩個禮拜」或「雙週」可交換使用。

【0039】本文的「維持」劑量指的是一或更多劑的治療試劑投予至病人一段治療時間。可結合不同的維持劑量和不同的投予間隔。

【0040】在一態樣中，維持劑量在 0.3 mg/kg 至 24 mg/kg 的抗體之間。

【0041】在一態樣中，投予間隔在一週至 24 週或六個月之間。

【0042】在一態樣中，維持劑量為 6 mg/kg 的抗體。6 mg/kg 的維持劑量指的是，例如在四週的期間或每個月，以一劑單劑或多劑分劑投予總共 6 mg/kg 的抗體。

【0043】在一特定實施例中，維持劑量為 6 mg/kg 的抗體，且以一劑單劑投予此劑量，且投予間隔為四週(每月)。在此案例中，在一個月或四週的期間，投予一劑單劑。

【0044】在另一實施例中，維持劑量為 6 mg/kg 的抗體，並且以兩劑分劑且每分劑含有 3 mg/kg 的抗體投予，且投予間隔為兩週(每兩週)。在此案例中，在一個月或四週的期間，投予兩劑。

【0045】在另一實施例中，維持劑量為 6 mg/kg 的抗體，並且以四劑分劑且每分劑含有 1.5 mg/kg 的抗體投予，且投予間隔為一週(每週)。在此案例中，在一個月或四週的期間，投予四劑。

【0046】在一特定實施例中，一劑單劑的維持劑量為 6 mg/kg 的抗體，且投予間隔為四週(每月)，且在此案例中，在一個月或四週的期間，投予一劑。

【0047】在另一實施例中，一劑單劑的維持劑量為 3 mg/kg 的抗體，且投予間隔為兩週(每兩週)，且在此案例中，在一個月或四週的期間，投予兩劑。

【0048】在另一實施例中，一劑單劑的維持劑量為 1.5 mg/kg 的抗體，且投予間隔為一週(每週)，且在此案例中，在一個月或四週的期間，投予四劑。

【0049】在另一態樣中，維持劑量為 9 mg/kg 的抗體。9 mg/kg 的維持劑量指的是，例如在四週的期間或每個月，以一劑單劑或多劑分劑投予總共 9 mg/kg 的抗體。這可適用於小兒科病人或是可能表現較低暴露的如此特殊族群的病人。

【0050】在一特定實施例中，維持劑量為 9 mg/kg 的抗體，並且以兩劑分劑且每分劑含有 4.5 mg/kg 的抗體投予，且投予間隔為兩週(每兩週)。在此案例中，在一個月或四週的期間，投予兩劑。

【0051】在另一實施例中，維持劑量為 9 mg/kg 的抗體，並且以四劑分劑且每分劑含有 2.25 mg/kg 的抗體投予，且投予間隔為一週(每週)。在此案例中，在一個月或四週的期間，投予四劑。

【0052】在另一特定實施例中，一劑單劑的維持劑量為 4.5 mg/kg 的抗體，且投予間隔為兩週(每兩週)。在此案例中，在一個月或四週的期間，投予兩劑。

【0053】在另一實施例中，單劑的維持劑量為 2.25 mg/kg 的抗體，且投予間隔為一週(每週)，且在此案例中，在一個月或四週的期間，投予四劑。

【0054】在另一態樣中，維持劑量為 12 mg/kg 的抗體。12 mg/kg 的維持劑量指的是，例如在四週的期間或每個月，以一劑單劑或多劑分劑投予總共 12 mg/kg 的抗體。這可適用於小兒科病人或是可能表現較低暴露的如此特殊族群的病人。

【0055】在一特定實施例中，維持劑量為 12 mg/kg 的抗體，並且以兩劑分劑且每分劑含有 6 mg/kg 的抗體投予，且投予間隔為兩週(每兩週)。在此案例中，在一個月或四週的期間，投予兩劑。

【0056】在另一實施例中，維持劑量為 12 mg/kg 的抗體，並且以四劑分劑且每分劑含有 3 mg/kg 的抗體投予，且投予間

隔為一週(每週)。在此案例中，在一個月或四週的期間，投予四劑。

【0057】在一特定實施例中，一劑單劑的維持劑量為 6 mg/kg 的抗體，且投予間隔為兩週(每兩週)，且在此案例中，在一個月或四週的期間，投予兩劑。

【0058】在另一實施例中，一劑單劑的維持劑量為 3 mg/kg 的抗體，且投予間隔為一週(每週)，且在此案例中，在一個月或四週的期間，投予四劑。

【0059】在另一態樣中，也可實施不同或替代的維持劑量和投予間隔。

【0060】在一些特定實施例中，在上述的初始維持劑量和投予間隔之後，可實施不同或替代的維持劑量和投予間隔。更具體地說，可修改上述的每四週 6 mg/kg 的抗體維持劑量療法、每四週 9 mg/kg 的抗體維持劑量療法和/或每四週 12 mg/kg 的抗體維持劑量療法，以實施不同、替代或修改後維持劑量和投予間隔。舉例而言，在以上述的每四週 6 mg/kg 的抗體維持劑量療法、每四週 9 mg/kg 的抗體維持劑量療法和每四週 12 mg/kg 的抗體維持劑量療法中的任一個，執行投予之後，可評估維持劑量的投予是否足以治療受試者。如果維持劑量的投予結果是不足或沒有產生或產生不足的治療效果和/或預防效果，那麼可停止投予維持劑量的抗體並開始投予修改後維持劑量。可在開始投予維持劑量後的至少第 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、16、20、24、36、48、60 或更多週，評估投予維持劑量的效果。對維持劑量可改變的次數沒有特定的限

制。可改變維持劑量許多次，例如一次至四次。換句話說，一至許多個，例如一至五個，不同的維持劑量可依續使用，例如(0)投予維持劑量，(1)停止投予維持劑量並開始投予第一修改後維持劑量，(2)停止投予第一修改後維持劑量並開始投予第二修改後維持劑量，(3)停止投予第二修改後維持劑量並開始投予第三修改後維持劑量，(4)停止投予第三修改後維持劑量並開始投予第四修改後維持劑量。

【0061】 在一些實施例中，可從一開始就使用修改後維持劑量，而不使用上述的每四週 6 mg/kg 的抗體維持劑量療法、每四週 9 mg/kg 的抗體維持劑量療法和/或每四週 12 mg/kg 的抗體維持劑量療法。

【0062】 在一特定實施例中，修改後維持劑量為 6 mg/kg 的抗體。6 mg/kg 的修改後維持劑量指的是，例如在兩週的期間或每兩週，以一劑單劑或多劑分劑投予總共 6 mg/kg 的抗體。

【0063】 在一特定實施例中，修改後維持劑量為 6 mg/kg 的抗體且以一單劑投予，並且修改後投予間隔為兩週(每兩週)。在此案例中，在兩週的期間，投予一劑單劑。

【0064】 在另一實施例中，修改後維持劑量為 6 mg/kg 的抗體且以兩劑分劑且每一劑分劑含有 3 mg/kg 的抗體投予，並且修改後投予間隔為一週(每週)。在此案例中，在兩週的期間，投予兩劑。

【0065】 在一特定實施例中，一劑單劑的修改後維持劑量為 6 mg/kg 的抗體且修改後投予間隔為兩週(每兩週)，並且在此案例中，在一個月或四週的期間投予兩劑，或者換句話說，

在兩週的期間投予一劑單劑。

【0066】在另一實施例中，一劑單劑的修改後維持劑量為 3 mg/kg 的抗體且修改後投予間隔為一週(每週)，並且在此案例中，在兩週的期間投予兩劑。

【0067】在一特定實施例中，修改後維持劑量為 9 mg/kg 的抗體。9 mg/kg 的修改後維持劑量指的是，例如在兩週的期間或每兩週，以一劑單劑或多劑分劑投予總共 9 mg/kg 的抗體。這可適用於小兒科病人或是可能表現較低暴露的如此特殊族群的病人。

【0068】在另一實施例中，修改後維持劑量為 9 mg/kg 的抗體且以兩劑分劑且每一劑分劑含有 4.5 mg/kg 的抗體投予，並且修改後投予間隔為一週(每週)。在此案例中，在兩週的期間投予兩劑。

【0069】在另一實施例中，一劑單劑的修改後維持劑量為 4.5 mg/kg 的抗體且修改後投予間隔為一週(每週)，並且在此案例中，在一個月或四週的期間投予四劑，或者換句話說，在兩週的期間投予兩劑。

【0070】在一特定實施例中，修改後維持劑量為 12 mg/kg 的抗體。12 mg/kg 的修改後維持劑量指的是，例如在兩週的期間或每兩週，以一劑單劑或多劑分劑投予總共 12 mg/kg 的抗體。這可適用於小兒科病人或是可能表現較低暴露的如此特殊族群的病人。

【0071】在另一實施例中，修改後維持劑量為 12 mg/kg 的抗體且以兩劑分劑且每一劑分劑含有 6 mg/kg 的抗體投予，並

且修改後投予間隔為一週(每週)。在此案例中，在兩週的期間，投予兩劑。

【0072】在將上述每一劑分劑稱為修改後維持劑量的另一實施例中，一劑單劑的修改後維持劑量為 6 mg/kg 的抗體且修改後投予間隔為一週(每週)，並且在此案例中，在一個月或四週的期間投予四劑，或者換句話說，在兩週的期間投予兩劑。

【0073】本文的「裝載」劑量通常包含投予至病人的治療試劑初始劑量，接著執行前述的一或更多維持劑量。在一態樣中，裝載劑量指的是在每一個別投予所給予的量，且可執行 0 次至 24 次的投予，較佳地至少一次、至少二次、至少三次、至少四次或更多次，且更佳地為兩次或四次。通常，以隔開的治療間隔，投予裝載劑量，例如間隔一週至間隔四週之間，且較佳地約每週、約每兩週、約每三週或約每四週(每月)。在一態樣中，裝載劑量在 0.3 mg/kg 至 30 mg/kg 的抗體之間，且較佳地為 3 mg/kg、4.5 mg/kg 或 6 mg/kg 的抗體。裝載劑量意圖盡早地達到穩定態的治療血漿濃度。

【0074】在一特定實施例中，裝載劑量為 3 mg/kg 且投予間隔為一週(每週)，並且重複投予四次。

【0075】在另一實施例中，裝載劑量為 4.5 mg/kg 且投予間隔為一週(每週)，並且重複投予兩次或四次。

【0076】在另一實施例中，裝載劑量為 6 mg/kg 且投予間隔為一週(每週)，並且重複投予四次。

【0077】在另一實施例中，裝載劑量為 6 mg/kg 且投予間隔為兩週(每兩週)，並且重複投予兩次。

【0078】維持劑量的投予次數沒有特別地限制，且次數為，例如至少一次、至少兩次、至少三次、至少四次、至少五次、至少六次、至少七次、至少八次、至少九次、至少十次、至少 15 次、至少 20 次、至少 25 次、至少 35 次、至少 40 次、至少 50 次、至少 60 次、至少 70 次、至少 80 次、至少 90 次、至少 100 次、至少 500 次、至少 1000 次、至少 10000 次或更多。

【0079】「投予間隔」(個別投予之間的間隔)指的是第 n 裝載劑量(n 為整數 1 或更大)的投予和第 $n+1$ 裝載劑量的投予之間的間隔，及第 n 維持劑量(n 為整數 1 或更大)的投予和第 $n+1$ 維持劑量的投予之間的間隔。

【0080】在一些特定實施例中，如以下所述投予抗體。

療法 A：每週一次以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 B：每週一次以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次投予 3 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 C：每週一次以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 D：每週一次以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 E：每週一次以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次

投予 3 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 F：每週一次以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 G：每週一次以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 H：每週一次以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次投予 3 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 I：每週一次以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 J：每週一次以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 K：每週一次以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次投予 3 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 L：每週一次以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 M：每週一次以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 N：每週一次以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一

次投予 3 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 O：每週一次以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 P：每週一次以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 Q：每週一次以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次投予 3 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 R：每週一次以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 S：每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 T：每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次投予 3 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 U：每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 V：每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 W：每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一

次投予 3 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 X：每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 Y：每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 Z：每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次投予 3 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AA：每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AB：每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 AC：每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AD：每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 AE：每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AF：每週一次(每週)以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四

週，接著每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 AG：每週一次(每週)以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AH：每週一次(每週)以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 AI：每週一次(每週)以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AJ：每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AK：每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AL：每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 AM：每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AN：每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AO：每週一次(每週)以 6.75 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 AP：每週一次(每週)以 6.75 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AQ：每週一次(每週)以 6.75 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AR：每週一次(每週)以 6.75 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 AS：每週一次(每週)以 6.75 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AT：每週一次(每週)以 6.75 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AU：每週一次(每週)以 6.75 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 AV：每週一次(每週)以 6.75 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

劑量。

療法 AW：每週一次(每週)以 6.75 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AX：每兩週一次以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 AY：每兩週一次以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 AZ：每兩週一次以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BA：每兩週一次以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 BB：每兩週一次以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BC：每兩週一次以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BD：每兩週一次以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 BE：每兩週一次以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後

每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BF：每兩週一次以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BG：每週一次(每週)以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BH：每週一次(每週)以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BI：每週一次(每週)以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 BJ：每週一次(每週)以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BK：每週一次(每週)以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BL：每週一次(每週)以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 BM：每週一次(每週)以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BN：每週一次(每週)以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩

週，接著每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BO：每週一次(每週)以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 BP：每週一次(每週)以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BQ：每週一次(每週)以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BR：每週一次(每週)以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 BS：每週一次(每週)以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BT：每週一次(每週)以 9 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週，接著每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BU：每兩週一次以 12 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 BV：每兩週一次以 12 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BW：每兩週一次以 12 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四

週，接著每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BX：每兩週一次以 12 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 BY：每兩週一次以 12 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 BZ：每兩週一次以 12 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CA：每兩週一次以 12 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 CB：每兩週一次以 12 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CC：每兩週一次以 12 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CD：每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 CE：每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CF：每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CG：每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，接

著每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 CH：每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 CI：每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 CJ：每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 CK：每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CL：每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CM：每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 CN：每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CO：每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CP：每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著

每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 CQ：每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 CR：每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 CS：每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 CT：每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CU：每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CV：每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 CW：每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CX：每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 CY：每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，

接著每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 CZ：每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 DA：每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 DB：每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，然後每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 DC：每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 DD：每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 DE：每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 DF：每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 DG：每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 DH：每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 DI：每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 DJ：每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，接著每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 DK：每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 DL：每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 DM：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 DN：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 DO：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，接著每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量。

療法 DP：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持

劑量，再來每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，接著每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量，然後每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第四修改後維持劑量。

療法 DQ：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，接著每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量。

療法 DR：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 DS：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，接著每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量。

療法 DT：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量。

量，再來每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 DU：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，接著每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量。

療法 DV：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 DW：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 DX：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 DY：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 DZ：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四

週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，接著每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量。

療法 EA：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 EB：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 EC：每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，再來每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 ED：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持

劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的修改後維持劑量。

療法 EE：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量、(IV-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量、或(IV-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 EF：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持

劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量、(IV-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量、或(IV-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，然後(V)(V-i)每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量或(V-ii)每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量。

療法 EG：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量、(IV-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量、或(IV-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，然後(V)(V-i)每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體

的第三修改後維持劑量或(V-ii)每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量，接著(VI)(VI-i)每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第四修改後維持劑量或(VI-ii)每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第四修改後維持劑量。

療法 EH：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量、(IV-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量、或(IV-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，然後(V)(V-i)每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量或(V-ii)每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量。

療法 EI：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗

體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量或(IV-ii)每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 EJ：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量或(IV-ii)每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，然後(V)(V-i)每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量或(V-ii)每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量。

療法 EK：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量

投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量或(IV-ii)每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 EL：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量或(IV-ii)每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，然後(V)(V-i)每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第三修改後維

持劑量或(V-ii)每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量。

療法 EM: (I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 1.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 3 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 6 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量或(IV-ii)每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 EN: (I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量。

療法 EO: (I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑

量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量。

療法 EP：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量或(IV-ii)每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 EQ：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維

持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量或(IV-ii)每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量，然後(V)(V-i)每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量或(V-ii)每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第三修改後維持劑量。

療法 ER：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 3 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、(III-ii)每兩週一次投予 6 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量、或(III-iii)每四週(每月)一次投予 12 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量或(IV-ii)每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

療法 ES：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑

量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量或(III-ii)每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量。

療法 ET：(I)(I-i)每週一次(每週)以 3 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週、(I-ii)每週一次(每週)以 4.5 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予兩週、或(I-iii)每兩週一次以 6 mg/kg 的抗體的裝載劑量投予四週，接著(II)(II-i)每週一次(每週)投予 2.25 mg/kg 的抗體的維持劑量、(II-ii)每兩週一次投予 4.5 mg/kg 的抗體的維持劑量、或(II-iii)每四週(每月)一次投予 9 mg/kg 的抗體的維持劑量，然後(III)(III-i)每週一次(每週)投予 4.5 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量或(III-ii)每兩週一次投予 9 mg/kg 的抗體的第一修改後維持劑量，接著(IV)(IV-i)每週一次(每週)投予 6 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量或(IV-ii)每兩週一次投予 12 mg/kg 的抗體的第二修改後維持劑量。

【0081】 在一些實施例中，本發明的療法可適用於受出血或大量出血之苦的病人。本發明的療法可適用於這樣的病人的出血的預防和/或治療方法，或這樣的病人的血液凝固能力的增加方法，或這樣的病人的大量出血的減少方法。在本文中，「預防」或「治療」出血指的是減少病人出血的發生率或減少病人出血的可能性。在一些特定實施例中，FVIII 和/或 FVIIIa

的活性下降或缺乏導致這樣的病人的大量出血。在一特定實施例中，受出血之苦的病人具有血友病，其可為 A 型血友病或重度 A 型血友病。

【0082】 在一些實施例中，本發明的療法可適用於 A 型血友病病人，且較佳地為具有 FVIII 抑制物的 A 型血友病病人和/或不具有 FVIII 抑制物的 A 型血友病病人。

【0083】 在一些實施例中，本發明的療法可適用於具有重度 A 型血友病的病人。

【0084】 在一些實施例中，本發明的療法可適用於成人病人和/或小兒科病人和/或可能表現較低接觸量的如此特殊族群的病人。

【0085】 例如藉由考量效果和安全性，決定給藥方案。再者，藉由考量病人的方便性，且在不影響有效性和安全性的範圍內，決定給藥方案。舉例而言，藉由考量病人出血的預防效果和臨床上可接受的安全性，可決定 A 型血友病病人的給藥方案。

【0086】 伴隨出血的疾病或出血導致的疾病可包含因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病。

【0087】 因 FVIII 和/或 FVIIIa 的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病為例如，A 型血友病、出現抗 FVIII/FVIIIa 的抑制物的 A 型血友病、後天性 A 型血友病和 von Willebrand 氏病，但疾病並沒有特別地限制於前述之疾病。

【0088】 在一些實施例中，本發明的療法可適用於預防出血事件(episode)，且減少具有抑制物的先天性 FVIII 缺乏的病

人的出血事件的頻率。

【0089】 在一些實施例中，本發明的療法可適用於預防出血事件，且減少沒有抑制物的先天性 FVIII 缺乏的病人的出血事件的頻率。

【0090】 在一些實施例中，本發明的療法可適用於預防出血事件，且減少具有抑制物的後天性 FVIII 缺乏的病人的出血事件的頻率。

【0091】 在一些實施例中，本發明的療法可適用於預防出血事件，且減少沒有抑制物的後天性 FVIII 缺乏的病人的出血事件的頻率。

【0092】 在一些實施例中，本發明的療法可適用於預防出血事件，且減少具有先天性 von Willebrand 因子缺乏的病人的出血事件的頻率。

【0093】 在一些實施例中，本發明的療法可適用於預防出血事件，且減少具後天性 von Willebrand 因子缺乏的病人的出血事件的頻率。

【0094】 如本文所使用的術語「抑制物病人」指的是具有 FVIII 抑制物的 A 型血友病病人。

【0095】 如本文所使用的術語「非抑制物病人」指的是沒有 FVIII 抑制物的 A 型血友病病人。

【0096】 本發明提供產品，其至少包含(i)容器；(ii)在容器內的醫藥組合物，其中醫藥組合物包含雙特異性抗體，其辨認(a)FIX 和/或 FIXa 及(b)FX 或 FXa；以及(iii)文件，指示根據前文所述的任一給藥方案，投予抗原結合分子。此外，標籤、注

射筒、注射針、醫藥上可接受的介質、浸泡酒精的棉花、有黏性的繃帶等等可被包裝於產品中。容器例如為瓶子、玻璃瓶或注射筒，且可由各種材料，例如玻璃或塑膠生產。投予支持 (administration-supporting) 裝置可附接至產品。醫藥組合物儲存於容器內，且以橡膠阻塞器 (stopper) 之類的，密封容器的口。舉例而言，標籤附接至容器，其指示醫藥組合物用於預防或治療所選的病理狀態。(iii) 所述的文件可包含指示，其根據前述所述的給藥方案，說明裝載劑量、維持劑量、投予頻率或間隔。

【0097】 血友病的治療指的是，例如藉由對實際上表現出血症狀的血友病病人投予組合物，以停止出血 (出血的治療)，和/或藉由對已表現出血的血友病病人投予組合物，以事先預防出血症狀的表現，而減少出血頻率 (出血的預防)，但血友病的治療並不限於前述。在一些特定案例中，出血的治療和預防可被理解為具有相同的意思，且這樣的治療和出血的預防可稱為治療試劑的預防性治療 (prophylaxis therapy) 或規律投予治療 (本發明的雙特異性抗原結合分子)。

【0098】 血友病的預防指的是例如，減少血友病的發生率或減少血友病的可能性。

【0099】 在本文中，在病人中被檢驗且被計算為出血事件的次數的出血為例如，需要藉由凝血因子配方進行止血治療的出血。凝固因子配方指的是例如，FVIII 配方和繞道試劑 (活性凝血酶原複合配方，重組 FVIIa 配方等等)。

【0100】 每年出血的次數 (年出血率 (annualized bleeding rate, ABR)) 計算為例如： $(\text{出血事件的次數} \times 365.25) / \text{觀察天數}$

的次數。

【0101】本發明提供醫藥組合物作為更有效的醫藥組合物，其用於預防和/或治療出血、伴隨疾病的出血、或出血導致的疾病或是前述的給藥方案，醫藥組合物包含雙特異性抗原結合分子，其辨認(a)FIX和/或FIXa及(b)FX和/或FXa，其中疾病包含那些因FVIII和/或FVIIIa的活性減少或缺乏而發展和/或進展的疾病。

【0102】本文引用的所有先前技術文獻皆包含於此描述中。

[實施例]

【0103】配合實施例的文獻，具體地說明本發明，但不應被視為限制於此。

[實施例 1]

【0104】具有投予間隔延長和/或劑量遞增滴定(dose up-titration)的有效(efficacious)給藥方案

劑量暴露反應(Dose-Exposure-Response)模式的建立(development)

使用來自42位健康受試者(非專利文獻8)和18位有或沒有FVIII抑制物的A型血友病病人(非專利文獻9和10)的可量化的血漿emicizumab濃度資料，建立emicizumab的族群藥物動力學(population of pharmacokinetic, PopPK)模式。此外，根據重複時間至事件(repeated time-to-event, RTTE)的模式方法，使用來自相同的18位病人的出血開始資料，將emicizumab的預防出血功效的暴露-反應關係定量表徵。

【0105】 使用具有一級吸收(first-order absorption)和一級消除(first-order elimination)的單室模型(one-compartment model)作為結構上的族群藥物動力學模式，以描述血漿 emicizumab 濃度-時間輪廓。族群藥物動力學模式的參數估計值，其包含共變量效果(covariate effect)，列於表 1 中。

【0106】 [表 1]

族群藥物動力學模式的參數估計值

參數	單位	估計值 ^{a)}
模式結構		
CL/F ^{b)}	L/日	0.222
V _d /F ^{b)}	L	10.2
t _{1/2,abs}	日	1.56
共變量效果		
在投予 emicizumab 之後，影響的 ADA 對 CL/F 的效果的開始時間	日	33.4
影響的 ADA 對 CL/F ^{c)} 的效果	-	2.01
BW 對 CL/F ^{d)} 的效果	-	0.75 (fixed)
BW 對 V _d /F ^{d)} 的效果	-	1 (fixed)
PAT 對 CL/F ^{e)} 的效果	-	0.232
PAT 對 V _d /F ^{e)} 的效果	-	0.175
個體間的變異 ^{e)}		
CL/F 的變異	-	0.0737
V _d /F 的變異	-	0.0455
t _{1/2,abs} 的變異	-	0.502
CL/F 和 V _d /F 的變異	-	0.0278
剩餘無說明的變異 ^{f)}		
添加物誤差 ^{g)}	μg/mL	0.0149
比例誤差 ^{h)}	%	12.8

CL/F：擬似總清除率， V_d/F ：擬似分布體積， $t_{1/2,abs}$ ：一級吸收半衰期，ADA：有影響力的抗藥物抗體，BW：體重，PAT：病人

^{a)}使用 NONMEM 軟體，7.2.0 版 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) 進行估計，^{b)}以 70kg 的一般體重進行標準化，^{c)}以轉化為對數的幾何平均比進行參數化，^{d)}以異速增長指數進行參數化 (假設以有力的方式進行)，^{e)}假設跟隨指數誤差模型 (exponential error model)，^{f)}假設跟隨組合加成加上比例誤差模型 (combined additive plus proportional error model)，^{g)}以標準差進行參數化，^{h)}以變異係數進行參數化。

【0107】RTTE 模式處理在開始投予 emicizumab 之前 (即約持續六個月) 和之後發生的出血事件，且需要根據需求使用凝血因子產品，不管出血位置為何。隨時間變動的危險 (time-varying hazard) 模式作為結構上的 RTTE 模式，其由恆定基線危險 (constant baseline hazard) (λ) 以及最大效應 (E_{max}) 模式組成，其中恆定基線危險說明當用凝血因子產品的需求性治療進行治療時的出血率；最大效應 (E_{max}) 模式說明 emicizumab 的預防出血效果作為血漿 emicizumab 濃度的函數。RTTE 模式的模式方程式在以下說明，且參數估計值列於表 2 中。

【0108】[數學 1]

$$h(t) = \lambda \times \left(1 - \frac{\frac{C_p(t)}{EC_{50}} + E_{PLX}}{1 + \frac{C_p(t)}{EC_{50}} + E_{PLX}} \right)$$

$h(t)$ ：在時間 t 開始出血的風險， $C_p(t)$ ：在時間 t 的族群藥物動力學模式預測的血漿 emicizumab 濃度 λ ：出血開始的基線危險(年出血率)， EC_{50} ：對出血開始達到一半的最大預防效果時的血漿 emicizumab 濃度 E_{PLX} ：當進行中時，用凝血因子產品的預防性治療的效果

【0109】 [表 2]
族群藥物動力學模式的參數估計值

參數	單位	估計值 ^{a)}
模式結構		
λ (lambda)	count/year	21.9
EC_{50}	$\mu\text{g/mL}$	1.19
E_{PLX}	-	0.314
個體間的變異 ^{b)}		
λ 的變異	-	0.340
EC_{50} 的變異	-	2.53

λ ：出血開始的基線危險(年出血率)， EC_{50} ：對出血開始達到一半的最大預防效果時的血漿 emicizumab 濃度； E_{PLX} ：當進行中時，用凝血因子產品的預防性治療的效果。

^{a)}使用 NONMEM 軟體 7.2.0 版本(ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA)進行估計，^{b)}假設根據指數誤差(exponential error)模式

【0110】 有效暴露的判定和劑量遞增滴定的調整

年出血率(ABR)和血漿 emicizumab 濃度之間的 RTTE 模式模擬關係顯示於第 1 圖中。45 micro g/mL 或更濃的血漿 emicizumab 濃度期望能夠達到年出血率的中位數為零，表示

50%或更多的病人持續一年沒發生出血。

【0111】就年出血率的中位數而言，在 45 micro g/mL 或更濃的血漿 emicizumab 濃度中，預防出血效果的結果並沒有獲得進一步的改善。然而，由於個體之間對藥物效果和基線年出血率的變異，即使在這樣的血漿 emicizumab 濃度下，仍然有相當比例的病人的年出血率大於零。因此，增加血漿 emicizumab 濃度(emicizumab 劑量)很可能使具有不完善的出血控制的病人進一步減少年出血率。此外，在可能表現較低暴露量的特殊族群(例如小兒科病人)的情況中，增加 emicizumab 劑量能提供增加的血漿 emicizumab 濃度，且因此進一步減少年出血率應為合理的。

【0112】有效劑量的判定和投予間隔延長的調整

由於為了達到 45 micro g/mL 的目標暴露程度的劑量，因此提出前四週，每週一次 3 mg/kg 的裝載劑量，接著每週一次 1.5 mg/kg 的維持劑量或每兩週一次 3 mg/kg 的裝載劑量。重複的裝載劑量意圖盡快地達到穩定態的血漿濃度。在提出的給藥方案中，以族群藥物動力學模式模擬的血漿 emicizumab 濃度-時間的輪廓在第 2 和 3 圖中顯示。模擬指出超過一半的病人在兩種給藥方案中，都會達到 45 micro g/mL 的目標暴露程度(亦即，在前四週之後)。

【0113】前四週，每週一次 3 mg/kg 的裝載劑量，接著每四週一次 6 mg/kg 的維持劑量的另一提出的給藥方案並未達到作為中位數穩定態的低谷水平(trough level)的 45 micro g/mL 的目標暴露程度，而是由於更大的峰-谷值波動，提供更高的峰

值(第 4 圖)。然而，以功效而言，在給藥方案(第 5、6 和 7 圖)中，PopPK/RTTE 模式模擬的年出血率分布預期為相似的。這顯示，用於維持劑量的每一投予所給予的劑量，其高於裝載劑量，延長投予間隔會產生類似於其它給藥方案的預防出血功效，其它給藥方案為每一投予維持劑量低於或相等於裝載劑量。

[實施例 2]

【0114】 隨機、多中心、開放式 (randomized, multi-center, open-label) 臨床試驗第三期，以評估在具有抑制物的 A 型血友病病人中，emicizumab 預防和沒有預防的功效、安全性和藥物動力學 (HAVEN 1)

此多中心、開放式的研究評估在先前用間歇(episodic)或預防性繞道試劑(bypassing agent)治療的病人中，預防性 emicizumab 治療或規律 emicizumab 投予治療的安全性、功效和藥物動力學。間歇繞道試劑病人以 2：1 的方式隨機接受 emicizumab 預防(Arm A)和沒有預防(Arm B)，且根據在參加研究之前的過去 24 週其所經歷的出血次數，將 Arm A 和 Arm B 分級(小於[<]9 或大於或等於[>=]9 次出血)；在研究經過 24 週後，Arm B 病人有機會換成 emicizumab 預防。從試驗一開始，預防性繞道試劑病人換成 emicizumab 預防(Arm C)；在最後一位病人納入 Arm A 或 Arm B 之後，延長納入 24 週，或是直到約 50 位病人納入 Arm C，看何者先發生。間歇或預防性繞道試劑病人，其先前參與非干預性研究(NIS) BH29768，但未能在結束之前納入 Arm A 或 Arm B，有機會納入 Arm D，直到最

後一位病人納入 Arm A 或 Arm B 之後的 24 週，或直到約 35 位病人納入 Arm D，看何者先發生。如同在 Arm A 和 Arm C 中的病人，Arm D 的病人從試驗一開始就接受 emicizumab 預防。如所需要的，所有的病人繼續接受標準照護/背景治療，用其平常的間歇繞道試劑療法以治療突破性出血 (breakthrough bleed)。

- Arm A：間歇治療+研究藥物(emicizumab 預防)

當開始試驗時，使具有抑制物的病人(符合任何嚴重程度的先天性 A 型血友病的診斷的納入標準及有高效價抑制物的歷史記載(亦即，5 或更高 Bethesda Units[BU])的病人)隨機接受 emicizumab 預防，且具有抑制物的病人在參與研究之前接受用繞道試劑的間歇治療。

- Arm B：間歇治療(無預防)

當開始試驗時，具有抑制物的病人，其在參與研究之前接受用繞道試劑的間歇治療，隨機繼續間歇繞道試劑治療；在 24 週研究之後，他們有機會換成 emicizumab 預防。

- Arm C：研究藥物(emicizumab 預防)+間歇治療

當開始試驗時，具有抑制物的病人，其在參與研究之前接受用繞道試劑的預防治療，接受 emicizumab 預防。

- Arm D：研究藥物(emicizumab 預防)+間歇治療

當開始試驗時，間歇或預防性繞道試劑病人，其先前參與非干預性研究(NIS) BH29768，但未能在結束之前納入 Arm A 或 Arm B，有機會納入 Arm D，接受 emicizumab 預防。

【0115】以 3 mg/kg/週的劑量皮下投予 emicizumab 四週，

接著以 1.5 mg/kg/週投予至研究結束。

【0116】相較於沒有用藥物的病人，主要終點為接受以 3 mg/kg/週的劑量皮下投予 emicizumab 四週，接著接受 1.5 mg/kg/週的投予的病人的出血頻率降低。如下文更詳細地描述，在用藥物的病人中，出血次數顯著減少。

【0117】研究族群(STUDY POPULATION)

納入 109 位參加者。所有參加者皆為男性，且年齡中位數為 28 歲(範圍，12-75；表 3)；在 Arm C 的年齡中位數較低，其與在此較年輕的組中事先使用較高的預防性繞道試劑一致。而大部分具有嚴重的血友病，7/109 的參加者具有輕度或中度疾病。在 Arm A、B 和 D 中，大約 40%的參加者接受事先的免疫耐受誘導(immune tolerance induction, ITI)，而在 Arm C 中，67%的參加者事先進行免疫耐受誘導。多數的參加者(69.7%)具有目標關節(target joint)，其中的 69.7%具有大於一個目標關節。emicizumab 治療暴露的中位數(範圍)為總共 24.0 週(3.0-47.9)。emicizumab 治療暴露的持續時間的中位數(範圍)為 Arm A，29.5 (3.3-47.9)週；Arm B，8.0 (4.0-16.0)週；Arm C，19.0 (5.9-45.0)週，且 Arm D，5.8 (3.0-14.0)週。

【0118】[表 3-1]

參加者的人口統計學和基線特徵

	研究 arm				總數 (N=109)
	A: Emicizumab 預防 (N=35)	B: 無預防 (N=18)	C: Emicizumab 預防 (N=49)	D: Emicizumab 預防 (N=7)	
性別, n(%)					
男	35 (100)	18 (100)	49 (100)	7 (100)	109 (100)
年紀, 歲					
中位數(最小-最大)	38.0 (12-68)	35.5 (13-65)	17.0 (12-75)	26.0 (19-49)	28.0 (12-75)
年紀, n(%)					
<18 歲	4 (11.4)	2 (11.1)	26 (53.1)	0 (0)	32 (29.4)
≥18 歲	31 (88.6)	16 (88.9)	23 (46.9)	7 (100)	77 (70.6)
在基線的血友病嚴重度					
輕度	2 (5.7)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)	3 (2.8)
中度	2 (5.7)	0 (0)	1 (2.0)	1 (14.3)	4 (3.7)
重度	31 (88.6)	18 (100)	47 (95.9)	6 (85.7)	102 (93.6)
進入研究的 24 週前的出血事件, n(%)					
<9	11 (31.4)	5 (27.8)	23 (46.9)	4 (57.1)	43 (39.4)
≥9	24 (68.6)	13 (72.2)	26 (53.1)	3 (42.9)	66 (60.6)
目標關節, *n(%)					
無	10 (28.6)	5 (27.8)	15 (30.6)	3 (42.9)	33 (30.3)
有	25 (71.4)	13 (72.2)	34 (69.4)	4 (57.1)	76 (69.7)
1	7 (28.0)	3 (23.1)	10 (29.4)	3 (75.0)	23 (30.3)
>1	18 (72.0)	10 (76.9)	24 (70.6)	1 (25.0)	53 (69.7)
最高歷使抑制物的滴定(BU)					
n	32	16	47	6	101
平均(標準差)	288.9 (472.8)	706.8 (1450.0)	815.7 (1148.1)	528.9 (793.4)	614.5 (1037.9)
中位數	84.5	102.0	309.0	240.0	180.0
最小-最大	5-1570	18-4500	11-5000	28-2125	5-5000
<5 BU, n/N (%)	0/35 (0)	0/18 (0)	0/49 (0)	0/7 (0)	0/109 (0)
≥5 BU, n/N (%)	32/35 (91.4)	16/18 (88.9)	47/49 (95.9)	6/7 (85.7)	101/109 (92.7)
未知, n/N (%)	3/35 (8.6)	2/18 (11.1)	2/49 (4.1)	1/7 (14.3)	8/109 (7.3)

【0119】 [表 3-2]

進入研究的 24 週前，間歇凝血產品的使用，n(%)					
任何產品	35 (100)	18 (100)	23 (47)	7 (100)	83 (76)
aPCC	27 (77.1)	13 (72.2)	15 (65.2)	5 (71.4)	60 (72.3)
rFVIIa	22 (62.9)	17 (94.4)	15 (65.2)	5 (71.4)	59 (71.1)
Factor VIII	1 (2.9)	0 (0)	1 (4.3)	2 (28.6)	4 (4.8)
其他	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	2 (2.4)
進入研究的 24 週前，預防性凝血產品的使用，n(%)					
任何產品	0 (0)	0 (0)	49 (100)	0 (0)	49 (45)
aPCC	0 (0)	0 (0)	36 (73.5)	0 (0)	36 (73.5)
rFVIIa	0 (0)	0 (0)	15 (30.6)	0 (0)	15 (30.6)
Factor VIII	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)	1 (2.0)
其他	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)	1 (2.0)

*%：以具有目標關節的參加者數量為基礎，所有數字皆以 eCRF，而不是以 NIS 數據為基礎。

aPCC：活性凝血酶原複合體濃縮物(activated prothrombin complex concentrates)；NIS：非干預性研究；rFVIIa：重組 FVIIa

【0120】 功效

在 Arm A(emicizumab 預防)和 Arm B(無預防)之間，具有統計上顯著和臨床意義的 87%的出血率減少；年出血率(95%信賴區間)2.9 (1.69；5.02)和 23.3 (12.33；43.89)， $p < 0.0001$ (第 8 圖和表 4)。也可在全部的二級出血相關的終點中，包含自發性、關節(joint)和目標關節的出血和所有的出血，觀察到統計上顯著和具有臨床意義的減少。整體來說，62.9% (22/35)的隨機分配接受 emicizumab 預防的參加者沒有經歷出血(第 8 圖和表 4)。

【0121】 [表 4]

遍及研究 arms 的出血

出血	研究 arms		
	A : Emicizumab 預防 (N=35)	B : 無預防 (N=18)	A : Emicizumab 預防 (N=49)
(用 BPAs)治療過的出血 ABR,以模式為基礎 ^a (95% CI) %減少 (RR), p value 中位數 ABR , 計算的(IQR)	2.9 (1.69; 5.02) 87% (0.13), p<0.0001 0.0 (0.0; 3.7)	23.3 (12.33; 43.89) 18.8 (13.0; 35.1)	5.1 (2.28; 11.22) -- 0.0 (0.0; 1.7)
(用 BPAs 治療過/沒有的)所有的出血 ABR,以模式為基礎 ^a (95% CI) %減少 (RR), p value 中位數 ABR , 計算的(IQR)	5.5 (3.58; 8.60) 80% (0.20), p<0.0001 2.0 (0.0; 9.9)	28.3 (16.79; 47.76) 30.2 (18.3; 39.4)	6.5 (3.43; 12.43) -- 0.0 (0.0; 6.0)
治療過的自發性出血 ABR,以模式為基礎 ^a (95% CI) %減少 (RR), p value 中位數 ABR , 計算的(IQR)	1.3 (0.73; 2.19) 92% (0.08), p<0.0001 0.0 (0.0; 3.3)	16.8 (9.94; 28.30) 15.2 (6.6; 30.4)	3.1 (1.20; 8.02) -- 0.0 (0.0; 0.0)
治療過的關節出血 ABR,以模式為基礎 ^a (95% CI) %減少 (RR), p value 中位數 ABR , 計算的(IQR)	0.8 (0.26; 2.20) 89% (0.11), 0.0050 0.0 (0.0; 0.0)	6.7 (1.99; 22.42) 1.0 (0.0; 14.4)	0.6 (0.21; 1.48) -- 0.0 (0.0; 0.0)
治療過的目標關節出血 ABR,以模式為基礎 ^a (95% CI) %減少 (RR), p value 中位數 ABR , 計算的(IQR)	0.1 (0.03; 0.58) 95% (0.05), 0.0002 0.0 (0.0; 0.0)	3.0 (0.96; 9.13) 1.0 (0.0; 6.5)	0.3 (0.10; 0.95) -- 0.0 (0.0; 0.0)
零出血的參加者, %(95% CI)	62.9 (44.9; 78.5)	5.6 (0.1; 27.3)	69.4 (54.6; 81.7)

^a 負二項式模型 (negative binomial model)。(95%CI)

ABR : 年出血率 ; BPA : 繞道試劑 ; CI : 信賴區間 (confidence interval) ; IQR : 四分位距 (interquartile range) ; RR : 相對風險 (relative risk)

【0122】在那些先前參加非干預性研究的參加者自身的比較中，顯示 emicizumab 預防和事先的繞道試劑預防相比顯著減少出血率 (79% : RR 0.21 ; P=0.0003 [Arm C]) ; 個別參加者的數據顯示於第 9 圖，且參加者自身與事先接受間歇繞道試劑 (Arm A) 的比較的對應數據顯示於第 11 圖。參加者自身的

emicizumab 預防和事先接受間歇繞道試劑治療的比較顯示顯著減少治療出血的風險(92%：RR 0.08； $p < 0.0001$ [Arm A])。

【0123】相較於沒有預防，emicizumab 預防和在健康相關的生活品質(HRQoL)和健康狀態中與統計上顯著且具有臨床意義的改善有關。於研究中所觀察到的調整的平均值和從公開文獻判定的臨床上重要的差異(Wyrwich 等人，Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. Haemophilia. 2015;21(5):578-584.；Walters and Brazier. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life Res. 2005;14(6):1523-1532.；Pickard 等人，Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.)分別如下：Haem-A-QoL 生理健康次量表(Haem-A-QoL physical health subscale)：21.55 ($P=0.0029$)和 10 分；Haem-A-QoL 總分：14.01 ($p=0.0019$)和 7 分；EQ-5D-5L VAS：-9.72 ($p=0.0171$)和 7 分；及 EQ-5D-5L Index utility score：-0.16 ($p=0.0014$)和 0.07 分。

【0124】藥物動力學(PHARMACOKINETIC)和藥效動力學(PHARMACODYNAMIC)的結果

在投予四週 3 mg/kg/週的裝載劑量後，達到血中平均低谷 emicizumab 濃度大於 50 micro g/mL，且以 1.5 mg/kg/週的維持劑量投予以在研究過程中維持。D-二質體(D-dimer)和凝血酶原片段 1.2 不受 emicizumab 治療的影響。

[實施例 3]

【0125】於具有抑制物的 A 型血友病兒童(小於 12 歲)(pediatric persons with hemophilia A with inhibitors, PwHAwI)中,每週一次預防性(prophylactic, Px) emicizumab (ACE910)的功效、安全性和藥物動力學(pharmacokinetics, PK):單臂、多中心、開放式的第三期研究的期中分析(interim analysis)(HAVEN 2)

此研究納入之前用繞道試劑(BPA)治療以接受 52 或更多週的 emicizumab 預防的小於 12 歲(或 12-17 歲,如體重小於 40kg)的 PwHAwI。功效目標包含年出血率(ABR)和出血減少對歷史出血率(非干預性研究)。

【0126】參加者每週接受皮下(SC)投予 emicizumab,持續 52 週的指定期間。如所需要的,所有的參加者繼續接受其平常的間歇繞道試劑療法的標準照護/背景治療,以治療突破性出血(breakthrough bleed)。

【0127】皮下投予 emicizumab 持續 52 週,3 毫克每公斤每週(mg/kg/週)持續四週,之後以 1.5 mg/kg/週投予。根據功效/出血控制調整療法。

【0128】期中分析包含 20 位 3-12 歲的 PwHAwI(中位數 8.5);19 位小於 12 歲的被包含於功效分析中(表 5)。觀察時間的中位數為 12.1 週(範圍 7.1-14.1)。總計 18/19 (94.7%)的 PwHAwI 沒有治療過的出血,且在研究期間,12/19 (63.2%)沒有出血。整體而言,在 7 位 PwHAwI 中有 14 個出血被報導;其中沒有在關節或肌肉中發生。在包含於參加者自身的比較的

8 位 PwHAWI 中，觀察到研究中的年出血率對來自非干預性研究的年出血率的實質減少(第 12 圖)；8/8 的治療過的出血數量減少 100%，5/8 的所有出血減少 100%，且全部的 PwHAWI 的所有出血皆減少大於 75%。在四週且維持後，達到大於 50 micro g/mL 的平均低谷 emicizumab 濃度。

【0129】emicizumab Px(預防)很安全，且預防/減少兒童 PwHAWI 的出血，顯示相較於歷史的年出血率，年出血率有臨床上意義的減少。藥物動力學類似於在 A 型血友病成人(adult person with hemophilia A, adult PwHA)中所見的。這些期中數據顯示 emicizumab 對於 PwHAWI 而言，具有減少治療和疾病負擔的可能性。

【0130】[表 5]

在 HAVEN2 研究中的出血事件

出血 ^a	平均年出血率 ^b (95% CI) N=10 ^c	%零出血的(PwHAWI) (95% CI) N=19 ^c
治療過的出血	0.4 (0.00; 4.51)	94.7 (74.0; 99.9)
所有出血	3.7 (0.94; 9.81)	63.2 (38.4; 83.7)
治療過的自發性出血	0.4 (0.00; 4.51)	94.7 (74.0; 99.9)

^a 出血/藥物治療問卷透過電子手持裝置，由照護者完成。出血的定義是以國際血栓形成與止血學會 (ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis) 的指標為基礎 (Blanchette VS 等人, J Thromb Haemost 2014; 12:1935-39)。治療過的出血：用繞道試劑治療過的出血。所有出血：用繞道試劑和沒有用繞道試劑治療過的出血。^b 年出血率計算參加 HAVEN 2 研究達 12 或更多週的人。

[實施例 4]

【0131】在 12 歲或更大的參加者中的隨機、多中心、開放

式臨床研究第三期，以於無抗 FVIII 的抑制物的重度 A 型血友病參加者中評估有 emicizumab 預防與沒有預防的功效、安全性和藥物動力學 (HAVEN 3)

此為在 12 歲或更大的參加者中的隨機、多中心、開放式臨床研究第三期，用於在無抗 FVIII 的抑制物的重度 A 型血友病參加者中評估有 emicizumab 預防與沒有預防的功效、安全性和藥物動力學 (HAVEN 3)。

【0132】參加者接受皮下特定劑量的 emicizumab 預防直到研究結束(最多至兩年)。

-實驗：emicizumab(預先研究 FVIII 預防)

在進入研究之前，接受 FVIII 預防的參加者以 3 mg/kg/週的劑量，皮下接受 emicizumab 預防四週，接著皮下接受 1.5 毫克每公斤每週(mg/kg/週)的 emicizumab，直到研究結束(最多至兩年)。

-實驗：emicizumab 1.5 mg/kg/週

在進入研究之前，接受用 FVIII 的間歇治療的參加者以 3 mg/kg/週的劑量，皮下接受 emicizumab 預防四週，接著皮下接受 1.5 毫克每公斤每週(mg/kg/週)的 emicizumab，直到研究結束(最多至兩年)。

-實驗：emicizumab 3 mg/kg/兩週

在進入研究之前，接受用 FVIII 的間歇治療的參加者以 3 mg/kg/週的劑量，皮下接受 emicizumab 預防四週，接著皮下接受 3 毫克每公斤每兩週一次(3 mg/kg/兩週)的 emicizumab，直到研究結束(最多至兩年)。

-活性比較組：無預防

在進入研究之前，接受用 FVIII 的間歇治療的參加者，當他們開始試驗時，隨機分配以繼續間歇 FVIII 治療；在開始研究 24 週之後，他們有機會換至 emicizumab 預防。

【0133】

初級結果量測：

隨著時間的出血次數

二級結果量測：

隨著時間而減少的出血次數[時段：基線，24 週]

隨著時間而減少的關節的出血次數[時段：基線，24 週]

隨著時間而減少的目標關節的出血次數[時段：基線，24 週]

健康相關的生活品質分數[時段：基線，24 週]

emicizumab 的低谷血漿濃度(C_{trough}) [時段:(預先劑量)在第 1-4 週的期間，每週；在第 5-8 週的期間，每兩週；在第 9-24 週的期間，每四週；在第 25-48 週的期間，每八週；在那之後，每 12 週(最大至兩年)]

[實施例 5]

【0134】在有或沒有抗 FVIII 的抑制物的 A 型血友病參加者中，以多中心、開放式、非隨機研究評估，每四週以 6 毫克每公斤(mg/kg)的劑量，投予 emicizumab 的功效、安全性、藥物動力學和藥效動力學(HAVEN 4)

在有或沒有抗因子 VIII(FVIII)的抑制物的 A 型血友病參加者中，這個多中心、開放式、非隨機研究評估，每四週一次(Q4W)以 6 毫克每公斤(mg/kg)的劑量，投予 emicizumab 的功

效、安全性、藥物動力學和藥效動力學(HAVEN 4)。研究由兩部分組成：藥物動力學(PK)進行部分(run-in part)，接著為擴張部分(expansion part)。

【0135】根據在各個 Arm 所描述的劑量和時程，投予 emicizumab。

-實驗：emicizumab：擴張部分

參加者在前四週以每週一次 3 mg/kg 的裝載劑量，皮下接受 emicizumab，接著以每四週一次 6 mg/kg 的維持劑量，皮下接受最少 24 週。

-實驗：emicizumab：藥物動力學進行部分

參加者以每四週一次 6 mg/kg 的劑量，皮下接受 emicizumab 至少 24 週。

【0136】初級結果量測：

擴張部分：隨著時間的出血事件的次數[時段：擴張部分：第一天直到研究完成(至少 24 週，最多大約 20 個月)]

【0137】在數據截止時間 2017 年 4 月 10 日，七位重度 A 型血友病病人納入藥物動力學進行部分組，其中四位沒有抑制物，三位有抑制物，其中六位病人在 18 歲以上，並且跟進至少六週。個別觀察到的藥物動力學輪廓在 95%預測區間內，其由以臨床數據從每週一次 1.5 mg/kg 的療法為基礎的族群藥物動力學模型進行計算(第 13 圖：灰色粗實線指出 95%預測區間的上限和下限)。在單次皮下投予 6 mg/kg 的 emicizumab 之後所導出的 Emicizumab 的藥物動力學參數(表 6)與於先前以 emicizumab 進行研究所觀察到的值一致(Uchida 等人，Blood

2016; 127 (13):1633 - 1641)。在觀察期間(中位數，8 週)，五位病人中有 14 個不利事件(adverse event，AE) 在數據截止時被報導，包含一位第三級嚴重的不利事件(高血壓的惡化)；沒有不利事件被認為與研究藥物有關。沒有偵測到抗藥物抗體。再者，當接受每四週一次(Q4W)的 emicizumab 時，七位病人當中，有六位沒有出血；在研究日第 12、14 和 21 天，一位病人經歷三次自發性鼻子出血，但不需要治療。

【0138】 [表 6]

單劑皮下的 6 mg/kg emicizumab 之後，藥物動力學參數的摘要

	T_{max} (日)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{Day28} (day*µg/mL)	T_{1/2} (日)
數值*	6.95 (3.99–7.18)	31.8 (19.3)	662.5 (19.7)	30.2 (35.8)

* T_{max} 的中位數(範圍)及所有其它參數的幾何平均(CV%)。

【0139】 從 HAVEN 4 研究的初步數據顯示，每四週一次，每次投予 6 mg/kg 劑量的 emicizumab 表現出與先前預測一致的藥物動力學行為，使得預期的穩定態濃度的平均類似於臨床證實的給藥方案(亦即，1.5 mg/kg/QW)。此藥物動力學進行組的安全性和功效結果使得 HAVEN 4 的擴張組得以開始，且對用以處理 A 型血友病的每四週一次的 emicizumab 預防療法提供有希望的支持。HAVEN 4 研究已充分地納入(N=48，包含藥物動力學進行組的病人)。

[實施例 6]

【0140】 多中心、開放式第三期臨床試驗，以評估對具有抑制物的 A 型血友病小兒科病人皮下投予 emicizumab 的功

效、安全性和藥物動力學

已修改 HAVEN 2(見實施例 3)的研究方法，以評估額外兩個 emicizumab 劑量時程(每兩週一次(Q2W)和每四週一次(Q4W))，以及原先計劃的劑量時程(每週一次(QW))。

【0141】整體而言，此非隨機、多中心、開放式第三期臨床研究納入具有抗 FVIII 的抑制物的 A 型血友病孩童。有 A 型血友病和文件記載的歷史 FVIII 抑制物滴定(titer)(5 BU 或更高)的孩童目前必須接受繞道試劑的治療。此研究納入至少 40 位小於 12 歲的病人，且最多約 80 位，其中在告知同意的時候，體重小於 40 kg 的 12 至 17 歲的病人是允許的。

【0142】納入 A 組的病人，接受 emicizumab 投予，前四週以每週一次(QW)，每次 3 mg/kg 的裝載劑量進行投予，在這之後，每次投予 1.5 mg/kg 的維持劑量總共持續至少 52 週。納入 B 和 C 組的病人，接受 emicizumab 投予，前四週以每週一次(QW)，每次以相同的 3 mg/kg 的裝載劑量進行投予，在這之後，每兩週一次 3 mg/kg(B 組)或每四週一次 6 mg/kg(C 組)的維持劑量總共持續至少 52 週。在 52 週的治療期間，個別病人可使其劑量遞增滴定(up-titrated)，如果他們使用 emicizumab 經歷次佳(suboptimal)的出血控制。

【0143】功效分析評估預防性 emicizumab 對隨時間的出血次數(亦即出血率)的臨床效果，並且以遞增滴定歸納病人內程度的功效之特點。分開分析具有不同出血定義的出血，例如治療過的出血、所有出血、治療過的自發性出血、治療過的關節出血和治療過的目標關節出血。在納入或提前排除初步組別的

最後一位病人(看何者先發生)之後的 52 週，進行初步分析，其中初步組別由在結束納入兩歲以上的病人之前納入 A 組的所有病人組成。在此研究中，無計劃進行正式的假說測試。

【0144】在實施例 3 中呈現來自 A 組的期中分析的結果。

[實施例 7]

【0145】多中心、開放式第三期研究，評估在沒有 FVIII 的抑制物的小於 12 歲的 A 型血友病小兒科病人中，每兩週或每四週投予 emicizumab 的功效、安全性和藥物動力學

此研究為多中心、開放式，非隨機研究，其設計為評估在沒有抑制物的 A 型血友病小兒科病人中，以每兩週一次每次投予 3 mg/kg(Q2W 組)或每四週一次每次投予 6 mg/kg(Q4W 組)的劑量，皮下投予 emicizumab 的功效、安全性和藥物動力學。此研究在每一組中納入至少六位小於 12 歲且沒有抑制物的 A 型血友病病人。

【0146】此研究的 Q2W 組，在前四劑接受每週一次(QW)裝載劑量 3 mg/kg 的 emicizumab 的皮下投予，接著接受每兩週一次(Q2W)3 mg/kg 的維持劑量的皮下投予，總共持續至少 24 週。Q4W 組，在前四劑接受每週一次(QW)裝載劑量 3 mg/kg 的 emicizumab 的皮下投予，接著接受每四週一次(Q4W) 6 mg/kg 的維持劑量的皮下投予，總共持續至少 24 週。在 emicizumab 治療的第 12 週後，對於符合不足出血控制指標的病人可選擇較高劑量。

【0147】功效分析根據出血頻率(出血率)，在一特定期間內評估 emicizumab 預防的臨床效果。分開分析具有不同定義的

出血，例如需要使用凝固因子以止血的出血、自發性出血、關節出血、目標關節出血和所有出血。當所有病人都完成 24 週的治療或都從研究中排除時，看何者先發生，於每一組中進行初步功效分析。在此研究中，無計劃進行統計上的假說測試。

【符號說明】

無。

【 序 列 表 】

- <110> 中外製藥股份有限公司
F. Hoffmann-La Roche AG
- <120> 使用辨識凝血因子 IX 及/或活化的凝血因子 IX 以及凝血因子 X 及/或活化的凝血因子 X 之雙特異性抗體之方法
- <130> C1-A1611-TW
- <150> US 62/383,933
- <151> 2016-09-06
- <150> US 62/437,281
- <151> 2016-12-21
- <150> US 62/485,514
- <151> 2017-04-14
- <160> 15
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 5
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 重鏈可變異區的 CDR1
- <400> 1
- Tyr Tyr Asp Ile Gln
- 1 5
- <210> 2
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變異區的 CDR2

<400> 2

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變異區的 CDR3

<400> 3

Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變異區

<400> 4

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈

<400> 5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

15

10

5

1

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165170175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180185190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195200205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210215220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225230235240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245250255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260265270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275280285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290295300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305310315320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325

330

335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340

345

350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355

360

365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370

375

380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385

390

395

400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405

410

415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420

425

430

Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435

440

445

- <210> 6
- <211> 5
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 重鏈可變異區的 CDR1
- <400> 6

Asp Asn Asn Met Asp
1 5

<210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈可變異區的 CDR2

<400> 7

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈可變異區的 CDR3

<400> 8

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 9
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變異區

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10

<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈
<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈可變異區的 CDR1

<400> 11

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala
1 5 10

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈可變異區的 CDR2

<400> 12

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈可變異區的 CDR3

<400> 13

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr
1 5

<210> 14
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈可變異區

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 15
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈

<400> 15

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

申請專利範圍

1. 一種辨認(a)凝血因子 IX 和/或活化的凝血因子 IX 及(b)凝血因子 X 和/或活化的凝血因子 X 之雙特異性抗體之用途，其係用於製造用以治療因凝血因子 VIII (FVIII)和/或活化的凝血因子 VIII (FVIIIa)的活性減少或缺乏而發展和/或進展的一疾病和/或減少該疾病發生率的藥物，
該雙特異性抗體係投予至一受試者，以每週 3 mg/kg 的該抗體的裝載劑量持續四週；以及
在完成裝載劑量的投予之後，維持劑量的該抗體係投予至該受試者一或更多次，其中該維持劑量為 6 mg/kg 的該抗體且其係每四週以一單劑或多劑分劑投予至該受試者；
其中該疾病為 A 型血友病、後天性 A 型血友病、von Willebrand 氏病或出現針對 FVIII 和/或 FVIIIa 的抑制物的 A 型血友病；且
該雙特異性抗體係：
(a)雙特異性抗體，其包含為重鏈的第一多肽，其中重鏈含有重鏈可變區，其包含分別含有序列辨識號：1、2 和 3 之胺基酸序列的 CDR 1、2 和 3；為重鏈的第二多肽，其中重鏈含有重鏈可變區，其包含分別含有序列辨識號：6、7 和 8 之胺基酸序列的 CDR 1、2 和 3；以及為常共有之輕鏈的第三和第四多肽，其中常共有之輕鏈含有輕鏈可變區，其包含分別含有序列辨識號：11、12 和 13 之胺基酸序列的 CDR 1、2 和 3；
(b)雙特異性抗體，其包含為重鏈的第一多肽，其中重鏈包

含含有序列辨識號：4 之胺基酸序列的重鏈可變區；為重鏈的第二多肽，其中重鏈包含含有序列辨識號：9 之胺基酸序列的重鏈可變區；以及為常共有之輕鏈的第三和第四多肽，其中常共有之輕鏈包含含有序列辨識號：14 之胺基酸序列的輕鏈可變區；或

(c)雙特異性抗體，其包含為重鏈的第一多肽，其中重鏈包含含有序列辨識號：5 之胺基酸序列的重鏈可變區；為重鏈的第二多肽，其中重鏈包含含有序列辨識號：10 之胺基酸序列的重鏈可變區；以及為常共有之輕鏈的第三和第四多肽，其中常共有之輕鏈包含含有序列辨識號：15 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該維持劑量係選自如下 a)至 c)：

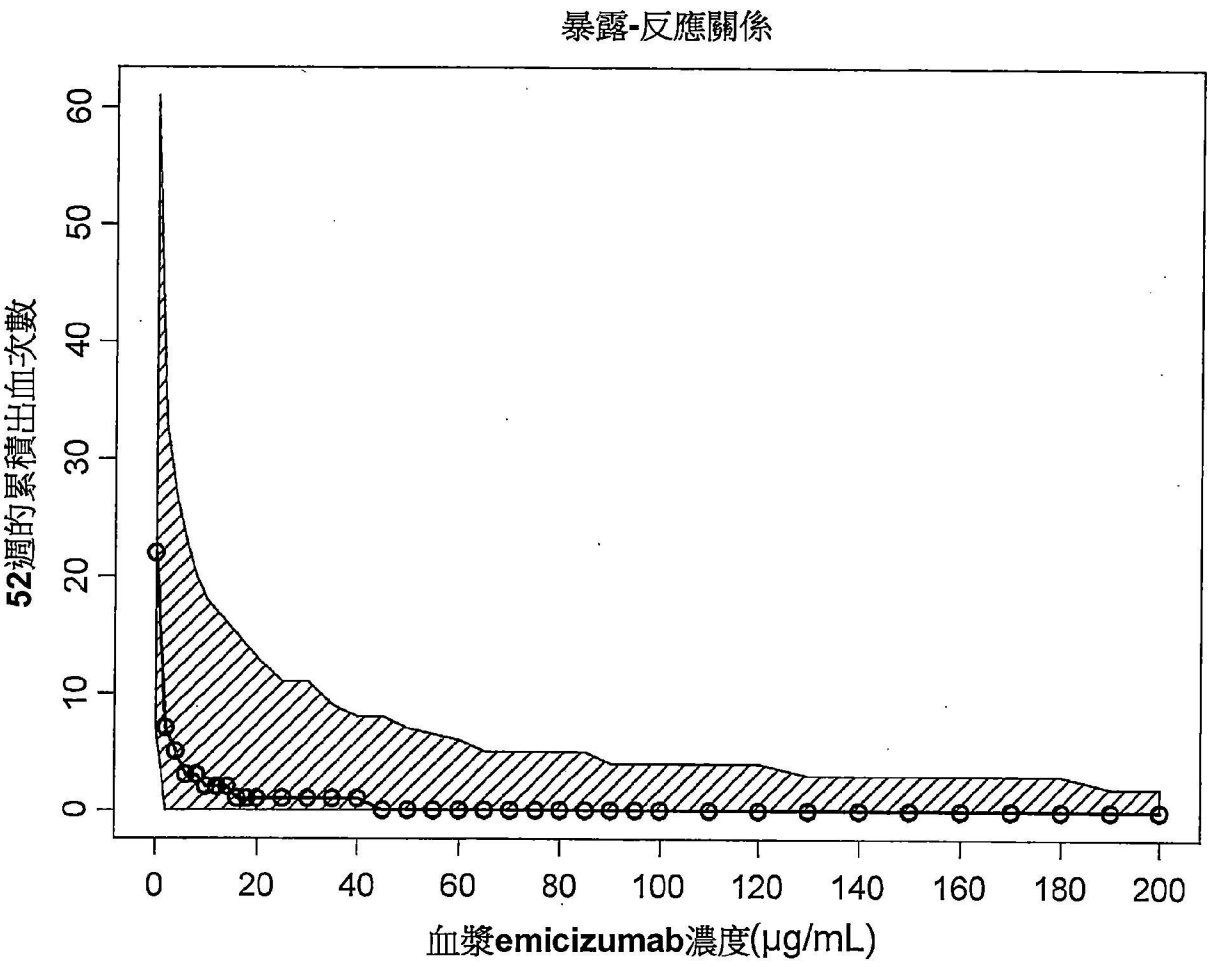
a)該維持劑量係每四週以 6 mg/kg、一劑單劑的該抗體投予至該受試者；

b)該維持劑量係每四週以每次 3 mg/kg、兩劑單劑的該抗體投予至該受試者，其中每兩週一次投予一劑單劑為 3 mg/kg 的該抗體的維持劑量；及

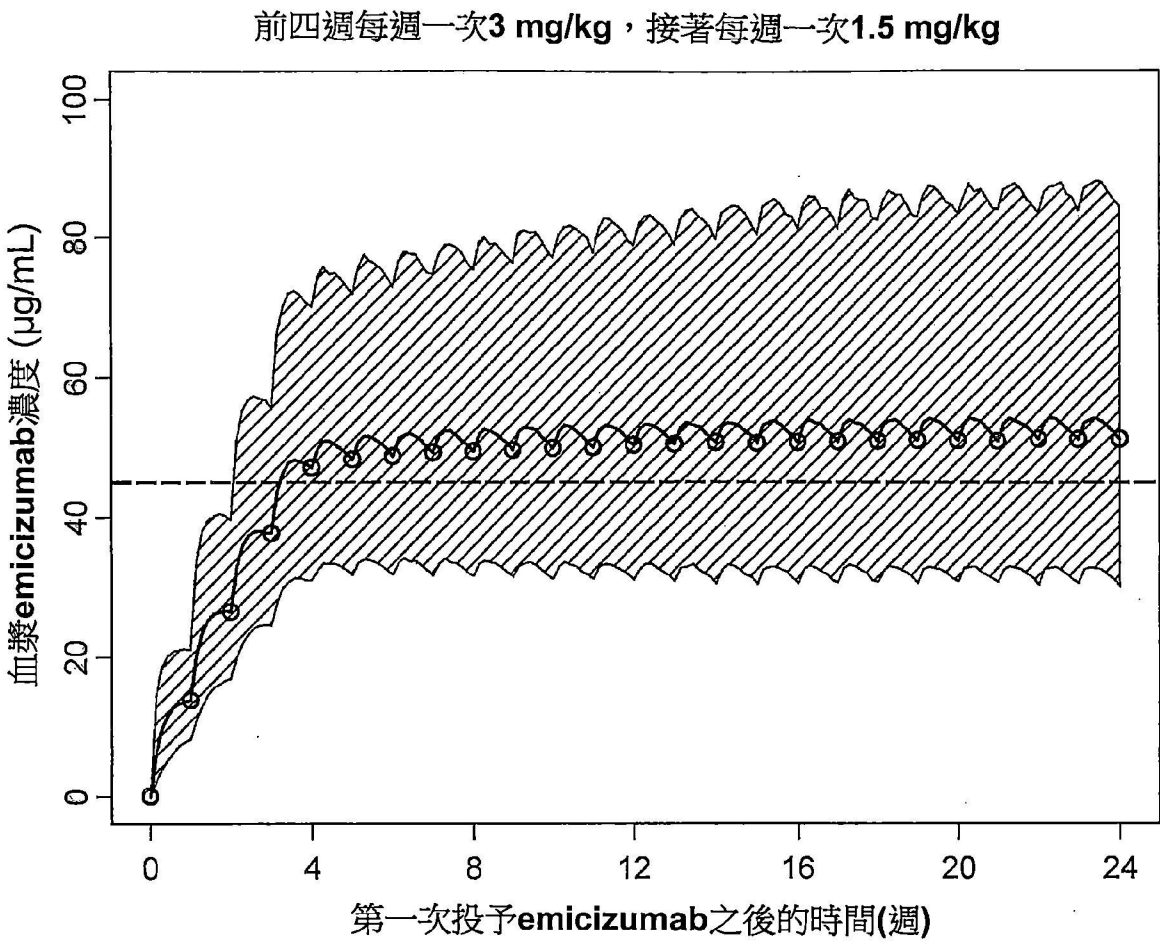
c)該維持劑量係每四週以每次 1.5 mg/kg、四劑單劑的該抗體投予至該受試者，其中每週一次投予一劑單劑為 1.5 mg/kg 的該抗體的維持劑量。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之用途，其中辨認(a)凝血因子 IX 和/或活化的凝血因子 IX 及(b)凝血因子 X 和/或活化的凝血因子 X 之該雙特異性抗體為 emicizumab。

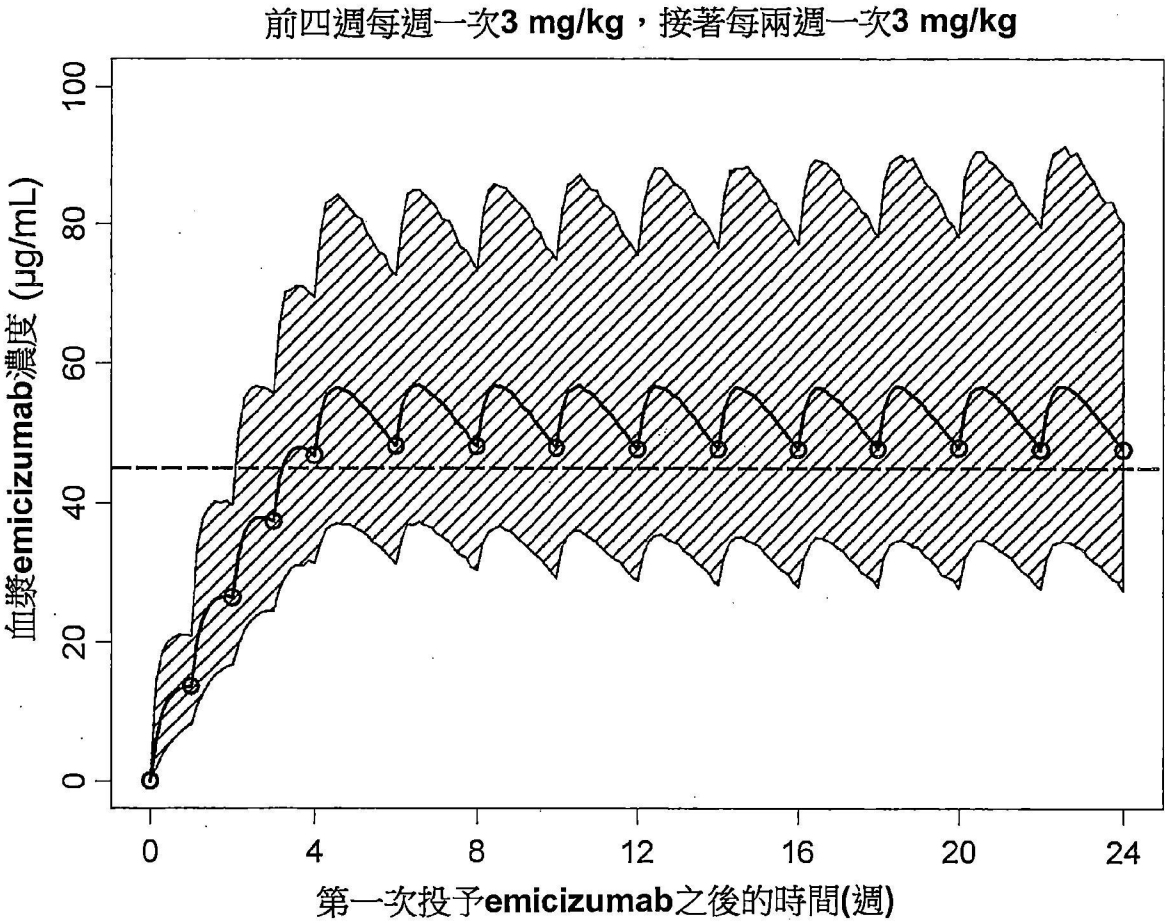
圖式



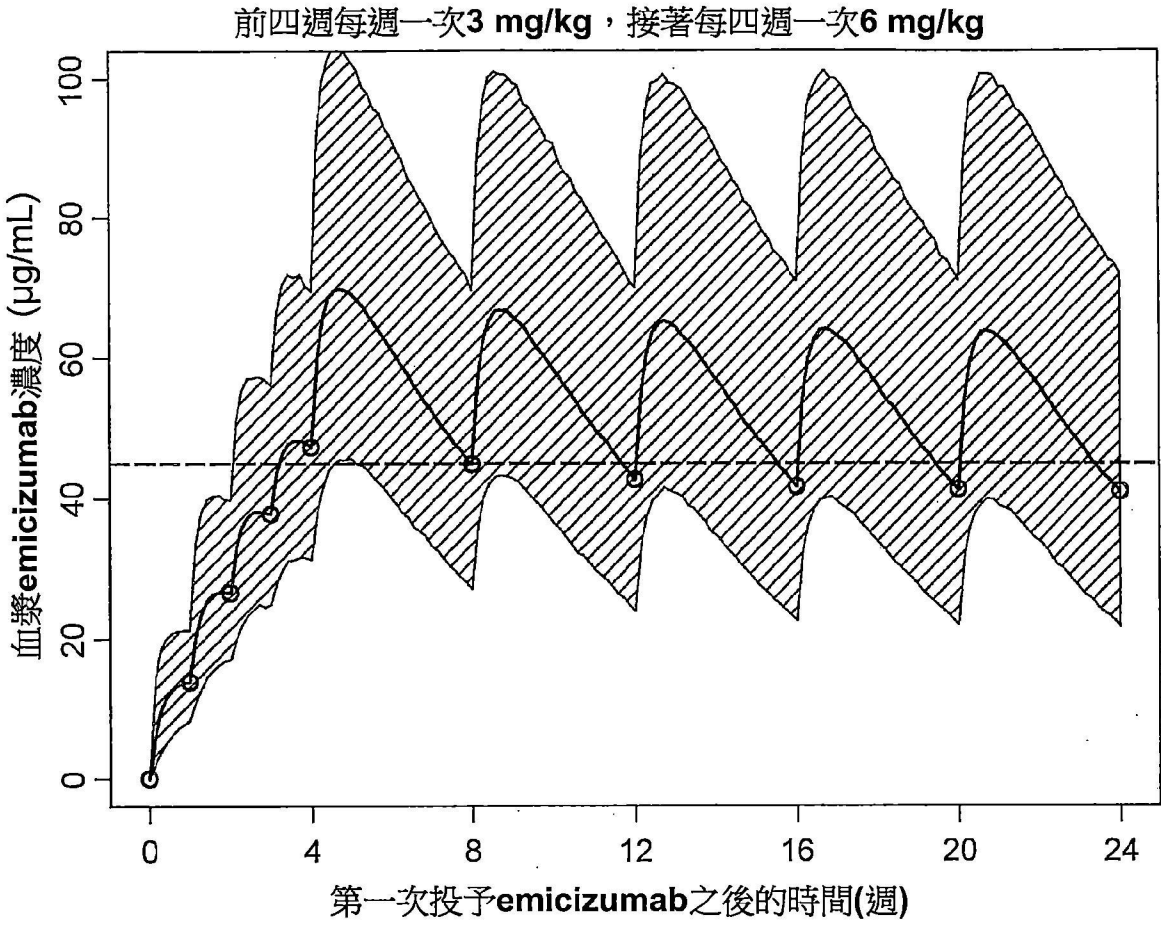
第1圖



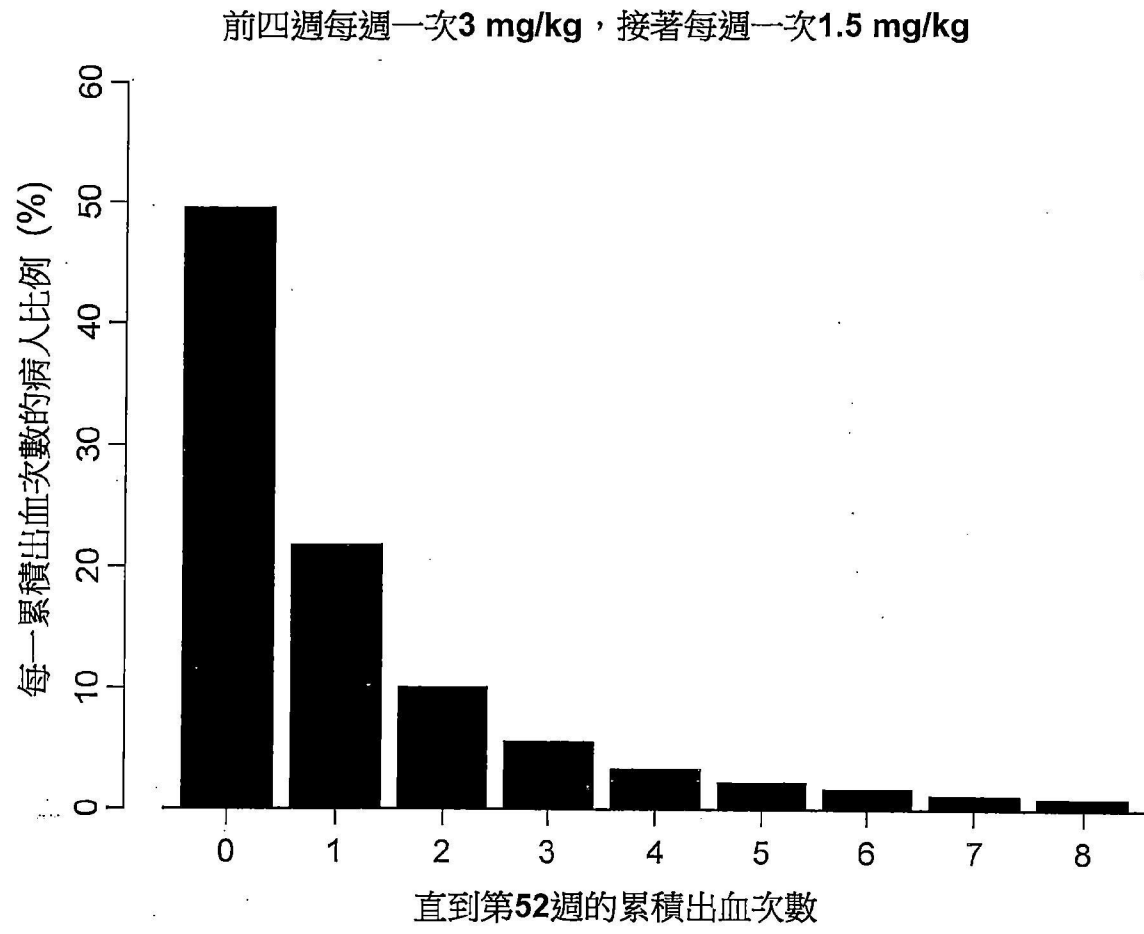
第2圖



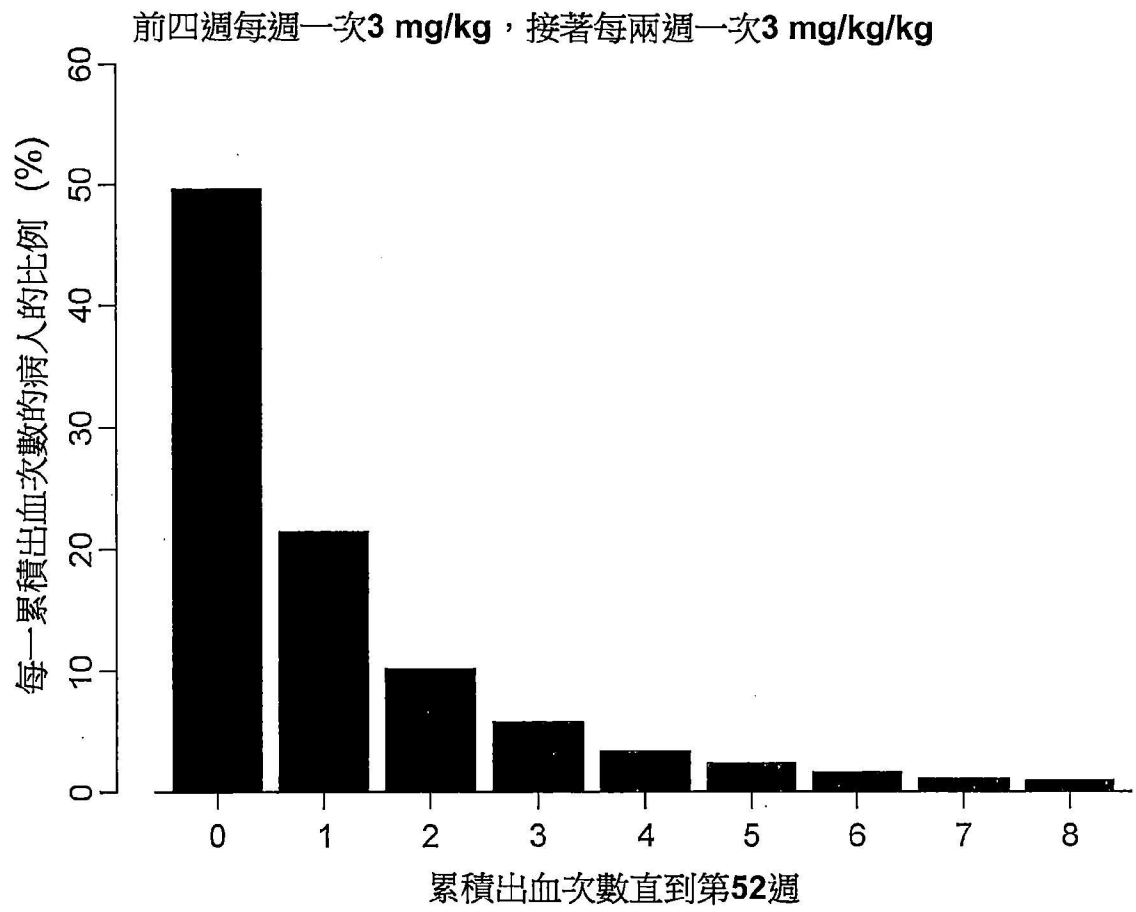
第3圖



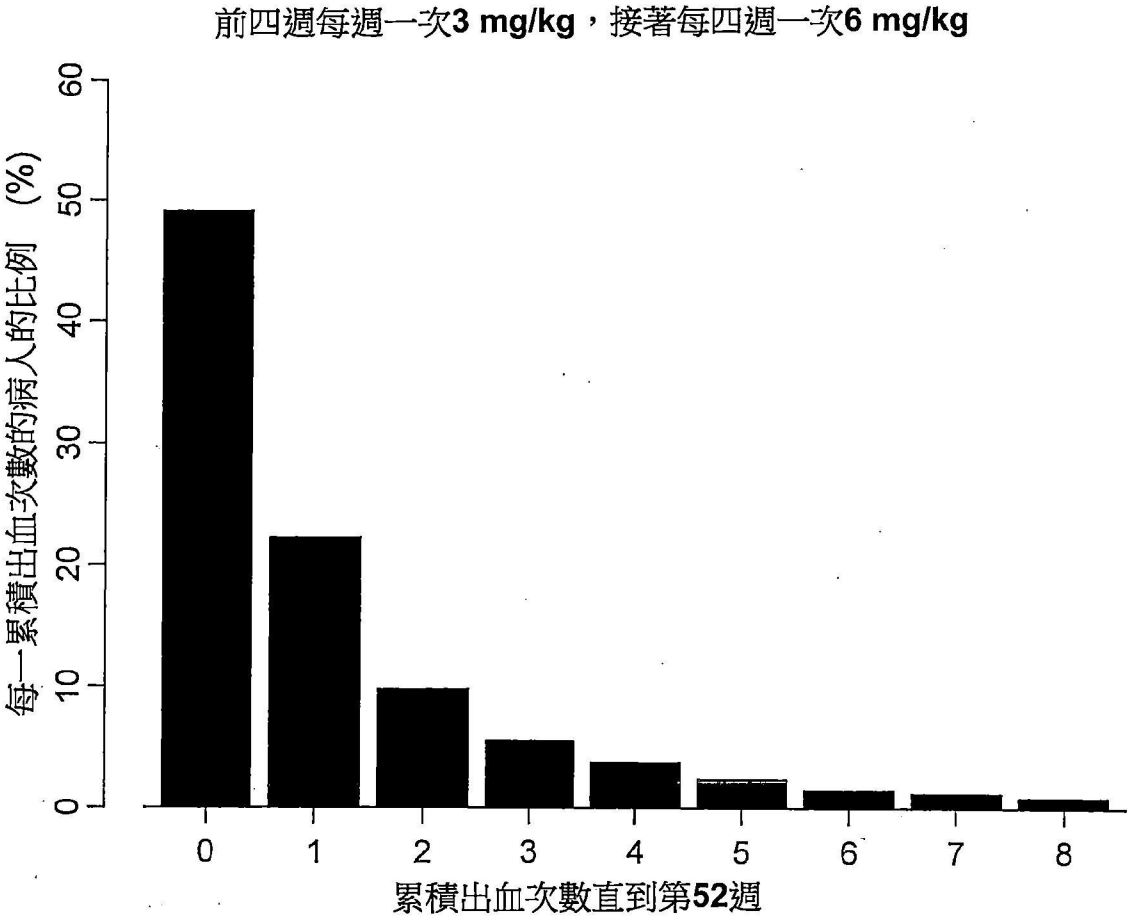
第4圖



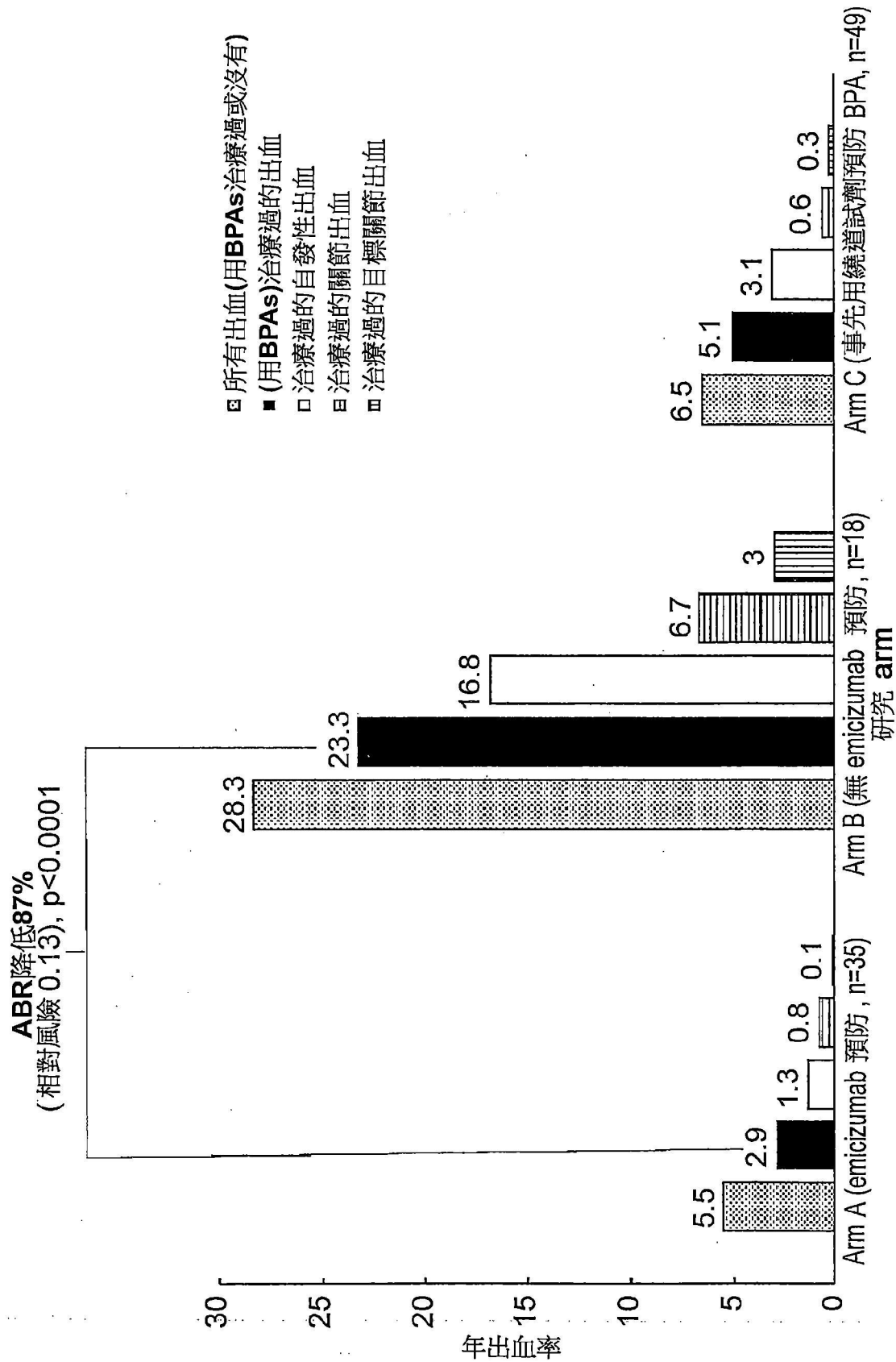
第5圖



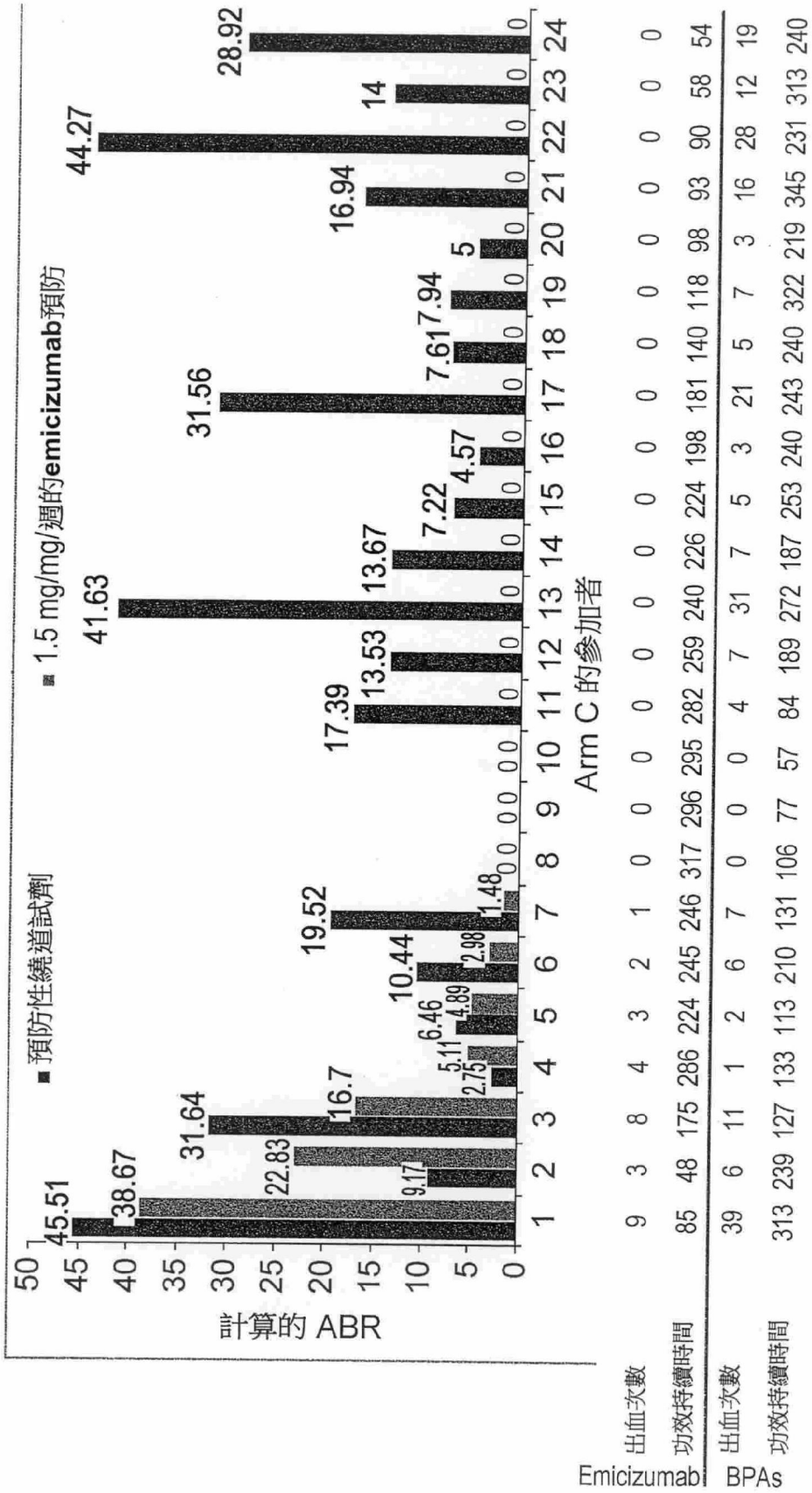
第6圖



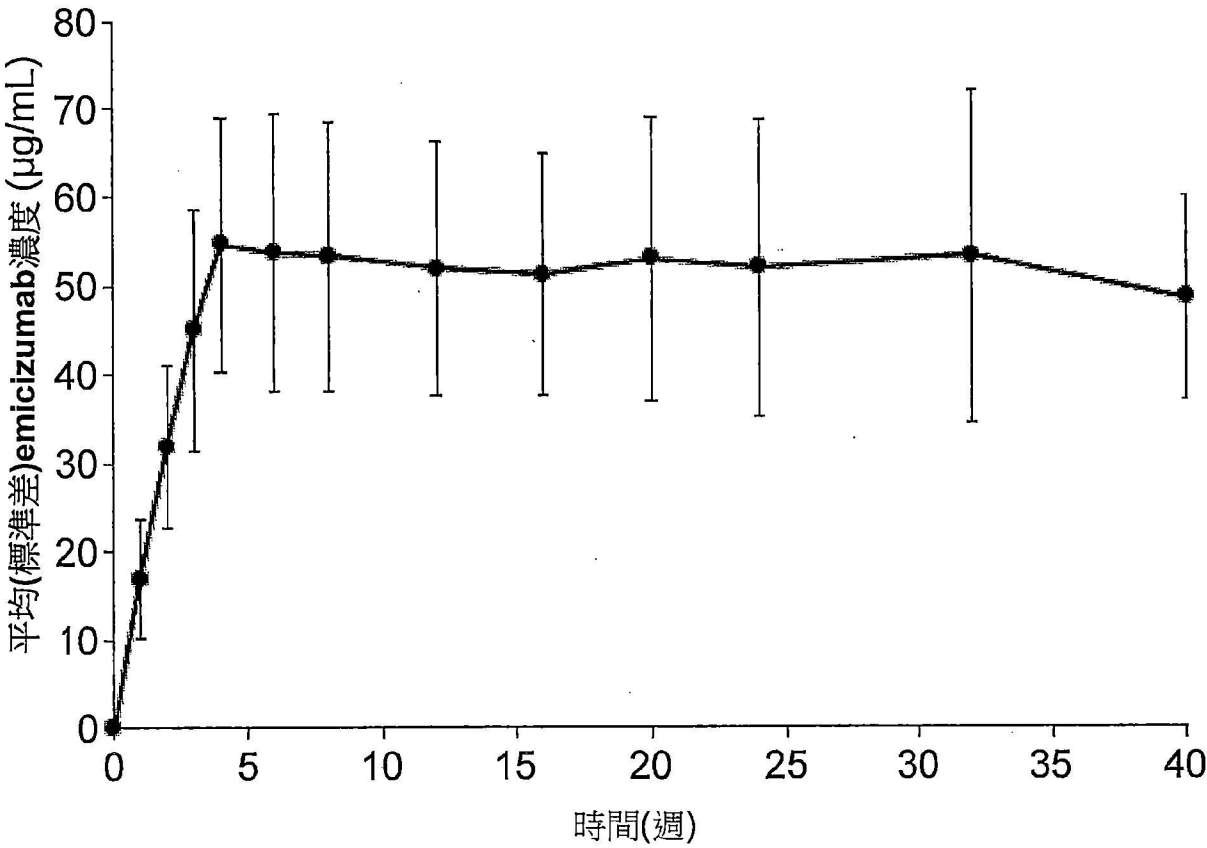
第7圖



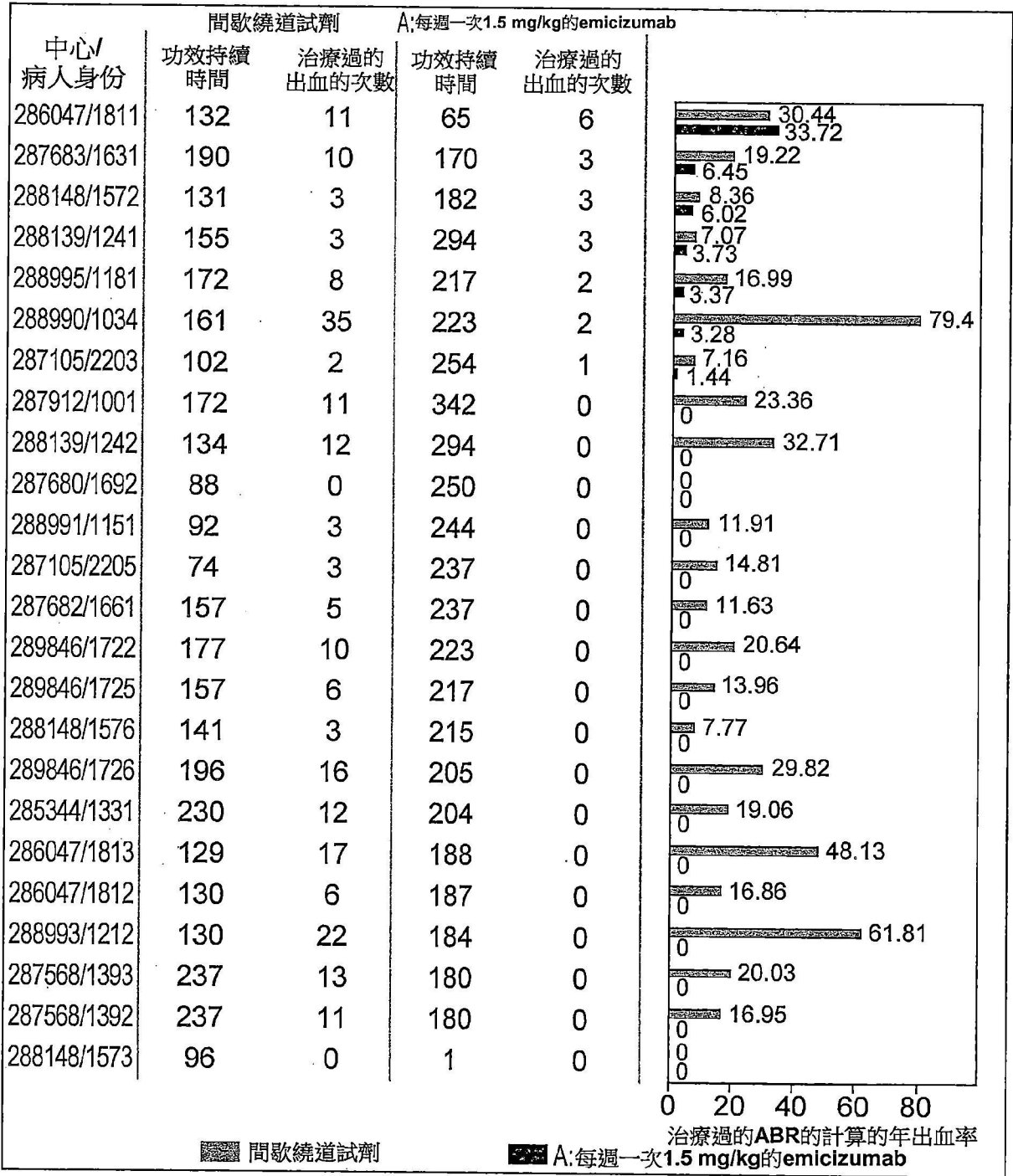
第8圖



第9圖

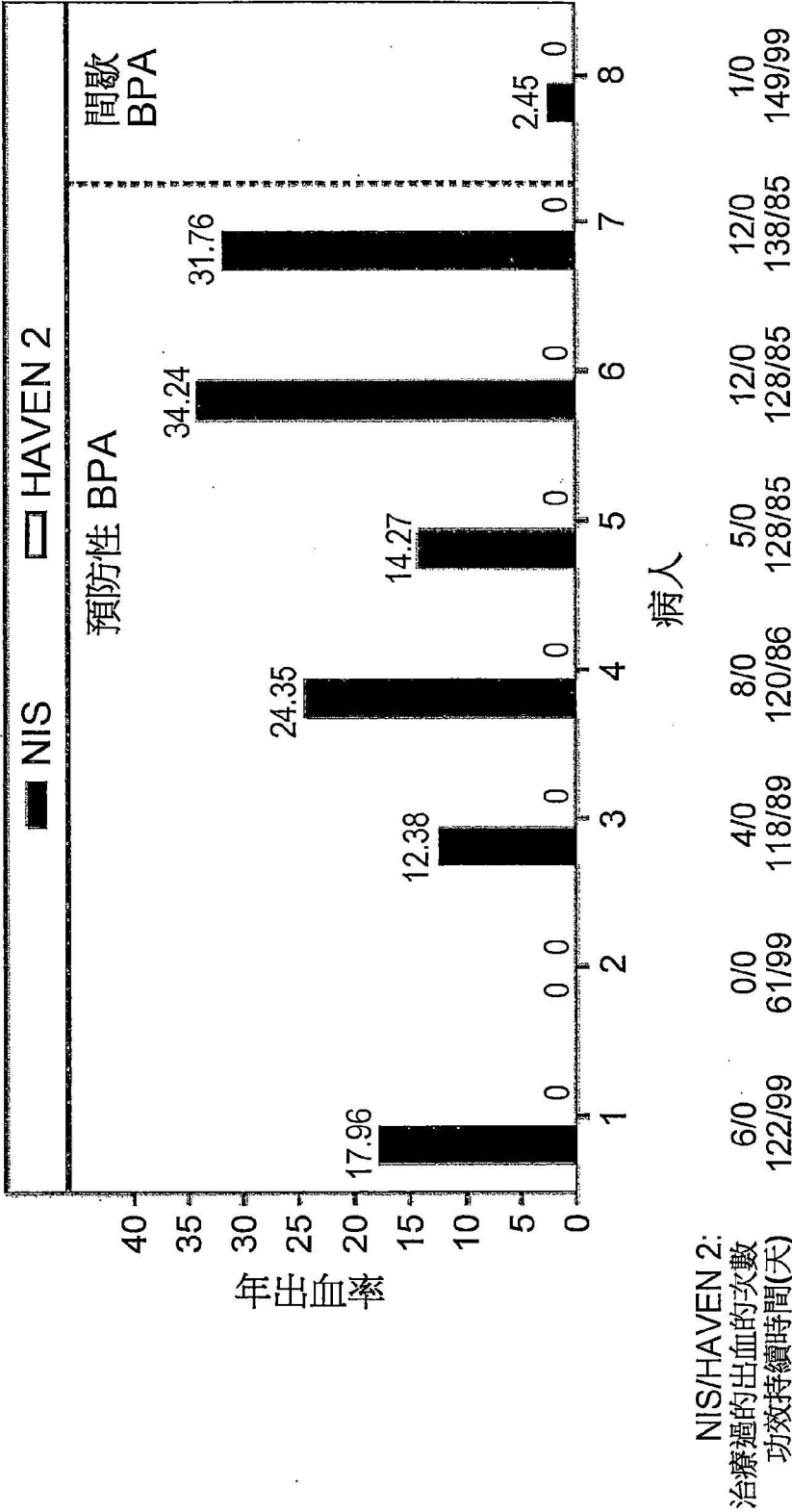


第10圖



第11圖

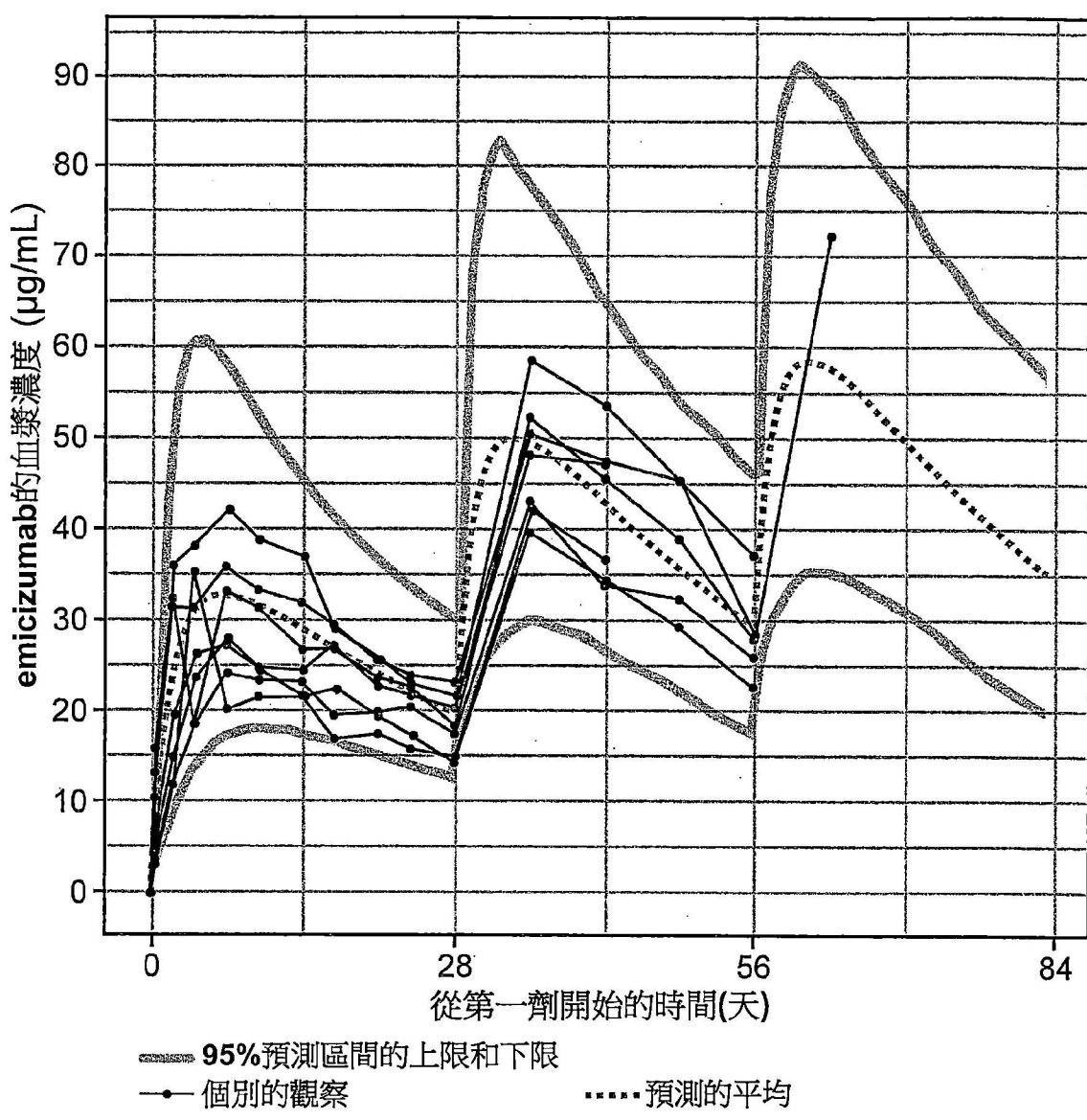
個別病人的計算的ABR：自身比較，治療過的出血



NIS/HAVEN 2:
治療過的出血的次數
功效持續時間(天)

*參加者自身的比較包含先前納入NIS，且招募至HAVEN 2持續至少12週的病人
七位病人在研究之前，接受繞道試驗的預防性治療，一位接受繞道試驗的間歇治療
ABR，年出血率；BPA，繞道試驗；NIS，非干預性研究間的間歇治療
[個別病人的計算的ABR：自身比較，治療過的出血*]

第12圖



第13圖