

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成 26 年 8 月 28 日 (2014.8.28)

【公表番号】特表 2013-534426 (P2013-534426A)

【公表日】平成 25 年 9 月 5 日 (2013.9.5)

【年通号数】公開・登録公報 2013-048

【出願番号】特願 2013-518876 (P2013-518876)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/745 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 14/745

C 1 2 N 5/00 1 0 2

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 37/465

A 6 1 P 7/04

【手続補正書】

【提出日】平成 26 年 7 月 10 日 (2014.7.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

投与を必要としているヒト対象へ投与する方法において使用するための組成物であって、
前記組成物は、長時間作用型第 I X 因子 (F I X) ポリペプチドを含み、
前記長時間作用型 F I X ポリペプチドは、少なくとも約 1 0 I U / k g の用量で、かつ
1 週間に約 1 回またはそれより長い投与間隔で前記対象に投与されるものである、組成物
 。

【請求項 2】

前記長時間作用型 F I X ポリペプチドの血漿レベルが、前記対象において、少なくとも約
6 日後、少なくとも約 1 I U / d L のトラフに達する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記長時間作用型 F I X ポリペプチドが、以下：

a) 1 I U / k g 当たり 0 . 7 5 I U / d L を超える増分回収率 (K 値) (活性 ; 観察値) ;

b) 1 I U / k g 当たり約 0 . 6 2 ~ 1 . 1 7 I U / d L の増分回収率 (K 値) (活性 ; 観察値) ;

c) 約 1 . 8 4 ~ 4 . 5 8 m L / 時間 / k g のクリアランス (C L) (活性) ;

d) 約 3 . 3 6 ± 0 . 9 3 m L / 時間 / k g のクリアランス (C L) (活性) ;

- e) 約 53.1 ~ 85.8 時間の平均滞留時間 (MRT) (活性) ;
- f) 約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、または約 90 時間の平均滞留時間 (MRT) (活性) ;
- g) 少なくとも約 68.05 ± 1.1.16 時間の MRT (活性) ;
- h) 約 40 ~ 67.4 時間の $t_{1/2}$ (活性) ;
- i) 少なくとも約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、または約 75 時間の $t_{1/2}$ (活性) ;
- j) 少なくとも約 75 時間の $t_{1/2}$ (活性) ;
- k) F I X からなるポリペプチドの $t_{1/2}$ (活性) よりも約 3 倍長い $t_{1/2}$ (活性) ;
- l) 約 145 ~ 365 mL / kg の V s s (活性) ;
- m) 約 226 ± 67.76 mL / kg の V s s (活性) ;
- n) 1 IU / kg 当たり約 21.80 ~ 54.30 IU * 時間 / d L の A U C / 用量 ;
- o) 1 IU / kg 当たり約 32.44 ± 10.75 IU * 時間 / d L の A U C / 用量、
のうちの一つ以上を示す、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記用量が、1 週間に 1 回の予防的投与レジメンに対する用量である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記投与間隔が、以下：

- a) 約 6 日、約 7 日、約 8 日、約 9 日、または約 10 日 ;
- b) 約 6 日 ~ 約 10 日 ;
- c) 約 7 日 ~ 10 日、約 7 日 ~ 9 日、または約 7 日 ~ 8 日 ;
- d) 約 8 日 ~ 10 日、または約 9 日 ~ 10 日 ; あるいは
- e) 約 6 日 ~ 7 日、または約 8 日 ~ 9 日 ;

から選択され、前記用量が、以下：

- i) 約 10 IU / kg、約 15 IU / kg、約 20 IU / kg、約 25 IU / kg、約 30 IU / kg、約 35 IU / kg、約 40 IU / kg、約 45 IU / kg、約 50 IU / kg、約 55 IU / kg、約 60 IU / kg、約 65 IU / kg、約 70 IU / kg、約 75 IU / kg、約 80 IU / kg、約 85 IU / kg、約 90 IU / kg、約 95 IU / kg、約 100 IU / kg、約 105 IU / kg、または約 110 IU / kg ;
- i i) 約 10 IU / kg ~ 約 110 IU / kg、約 20 IU / kg ~ 約 110 IU / kg、約 25 IU / kg ~ 約 110 IU / kg、約 30 IU / kg ~ 約 110 IU / kg、約 40 IU / kg ~ 約 110 IU / kg、約 50 IU / kg ~ 約 110 IU / kg、約 60 IU / kg ~ 約 110 IU / kg、約 70 IU / kg ~ 約 110 IU / kg、約 80 IU / kg ~ 約 110 IU / kg、約 90 IU / kg ~ 約 110 IU / kg、または約 100 IU / kg ~ 約 110 IU / kg ;
- i i i) 約 30 IU / kg ~ 約 100 IU / kg、約 30 IU / kg ~ 約 90 IU / kg、約 30 IU / kg ~ 約 80 IU / kg、約 30 IU / kg ~ 約 70 IU / kg、約 30 IU / kg ~ 約 60 IU / kg、約 30 IU / kg ~ 約 50 IU / kg、または約 30 IU / kg ~ 約 40 IU / kg ;
- i v) 約 40 IU / kg ~ 約 50 IU / kg、約 50 IU / kg ~ 約 60 IU / kg、約 60 IU / kg ~ 約 70 IU / kg、約 70 IU / kg ~ 約 80 IU / kg、約 80 IU / kg ~ 約 90 IU / kg、約 90 IU / kg ~ 約 100 IU / kg、または約 100 ~ 約 110 IU / kg ; あるいは
- v) 約 40 IU / kg ~ 110 IU / kg、約 50 IU / kg ~ 100 IU / kg、約 60 IU / kg ~ 90 IU / kg、または約 70 IU / kg ~ 80 IU / kg

から選択される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記用量が、約 30 ~ 60 IU / kg であり、前記投与間隔が、約 7 日である、請求項 1

5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記用量が、1 ヶ月に 2 回の予防的投与レジメンに対する用量である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記投与間隔が、以下：

a) 約 9 日、約 10 日、約 11 日、約 12 日、約 13 日、約 14 日、約 15 日、約 16 日、約 17 日、または約 18 日；

b) 約 9 日～約 18 日、約 9 日～約 17 日、約 9 日～約 16 日、約 9 日～約 15 日、約 9 日～約 14 日、約 9 日～約 13 日、約 9 日～約 12 日、約 9 日～約 11 日、または約 9 日～約 10 日；

c) 約 10 日～約 18 日、約 11 日～約 18 日、約 12 日～約 18 日、約 13 日～約 18 日、約 14 日～約 18 日、約 15 日～約 18 日、約 16 日～約 18 日、または約 17 日～約 18 日；あるいは

d) 約 10 日～約 11 日、約 11 日～約 12 日、約 12 日～約 13 日、約 13 日～約 14 日、約 14 日～約 15 日、約 15 日～約 16 日、または約 16 日～約 17 日

から選択され、

前記用量が、以下：

i) 約 90 IU/kg、約 95 IU/kg、約 100 IU/kg、約 105 IU/kg、約 110 IU/kg、約 115 IU/kg、約 120 IU/kg、約 125 IU/kg、約 130 IU/kg、約 135 IU/kg、約 140 IU/kg、約 145 IU/kg、約 150 IU/kg、約 155 IU/kg、約 160 IU/kg、約 165 IU/kg、約 170 IU/kg、約 175 IU/kg、または約 180 IU/kg；

ii) 約 90 IU/kg～約 180 IU/kg、約 100 IU/kg～約 180 IU/kg、約 110 IU/kg～約 180 IU/kg、約 120 IU/kg～約 180 IU/kg、約 130 IU/kg～約 180 IU/kg、約 140 IU/kg～約 180 IU/kg、約 150 IU/kg～約 180 IU/kg、約 160 IU/kg～約 180 IU/kg、または約 170 IU/kg～約 180 IU/kg；

iii) 約 90 IU/kg～約 170 IU/kg、約 90 IU/kg～約 160 IU/kg、約 90 IU/kg～約 150 IU/kg、約 90 IU/kg～約 140 IU/kg、約 90 IU/kg～約 130 IU/kg、約 90 IU/kg～約 120 IU/kg、約 90 IU/kg～約 110 IU/kg、または約 90 IU/kg～約 100 IU/kg；

iv) 約 100 IU/kg～約 170 IU/kg、約 110 IU/kg～約 160 IU/kg、約 120 IU/kg～約 150 IU/kg、または約 130 IU/kg～約 140 IU/kg；あるいは

v) 約 90 IU/kg～約 100 IU/kg、約 100 IU/kg～約 110 IU/kg、約 110 IU/kg～約 120 IU/kg、約 120 IU/kg～約 130 IU/kg、約 130 IU/kg～約 140 IU/kg、約 140 IU/kg～約 150 IU/kg、約 150 IU/kg～約 160 IU/kg、または約 160 IU/kg～約 170 IU/kg

から選択される、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記用量が、約 100 IU/kg であり、前記投与間隔が、少なくとも約 9 日であるか、または前記用量が、約 150 IU/kg であり、前記投与間隔が、少なくとも約 14 日である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記対象が、出血または出血症状の制御または予防または治療を必要とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記対象が、軽度の出血、関節血症、筋肉表面の出血、軟組織出血、中等度の出血、切開

による筋肉内もしくは軟組織出血、粘膜出血、血尿、重篤な出血、咽頭出血、咽頭後部の出血、腹腔後部の出血、中枢神経系の出血、打撲、切り傷、こすり傷、関節出血、鼻血、口の出血、歯茎の出血、頭蓋内出血、腹腔内出血、軽度の特発性出血、大外傷後の出血、中等度の皮膚打撲、または関節、筋肉、内臓器官、もしくは脳の特発性出血における出血の制御または予防を必要とするか；あるいは関節血症、筋肉出血、口の出血、出血、筋肉への出血、口腔出血、外傷、頭部外傷（*trauma capitis*）、胃腸出血、頭蓋内出血、腹腔内出血、胸腔内出血、骨折、中枢神経系の出血、咽頭後隙の出血、後腹膜腔内出血、または腸腰筋鞘（*iliopsoas sheath*）内の出血のための治療を必要とする、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記対象が、予防的治療、周術期管理、またはオンデマンド治療を必要とする、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

外科的予防、周術期の管理、または外科手術のための治療を必要とするヒト対象の治療における使用のための組成物であって、前記組成物は、長時間作用型第 I X 因子（F I X）ポリペプチドを含み、前記長時間作用型 F I X ポリペプチドは、約 50 I U / k g ～約 100 I U / k g の用量で、かつ約 24 時間～約 48 時間の投与間隔で前記対象に投与されるものである、組成物。

【請求項 14】

前記長時間作用型 F I X ポリペプチドが、F I X 部分および第二の部分を含む、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記第二の部分が、F c R n 結合パートナーを含む、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記長時間作用型 F I X ポリペプチド中の前記 F I X 部分が、ヒト F I X である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記長時間作用型 F I X ポリペプチド中の前記 F I X 部分が、変異体 F I X である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記長時間作用型 F I X ポリペプチド中の前記 F c R n B P が、ヒト F c である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記長時間作用型 F I X ポリペプチド中の前記 F c R n B P が、変異体 F c である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記 F I X 部分が、シグナル配列およびプロペプチドを含まない表 2 A に示される第 I X 因子アミノ酸配列（配列番号 2 のアミノ酸 1～415）と少なくとも 90%、95%、または 100% 同一である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記 F c R n B P が、シグナル配列を含まない表 2 B に示される F c アミノ酸配列（配列番号 4 のアミノ酸 1～227）と少なくとも 90%、95%、または 100% 同一である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記長時間作用型 F I X ポリペプチドが、第 2 のポリペプチドを含むハイブリッドの形であり、前記第 2 のポリペプチドは、第 1 の F c R n B P と会合したさらなる F c R n B P を含む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記長時間作用型 F I X ポリペプチドが、シグナル配列およびプロペプチドを含まない表 2 A に示される前記第 I X 因子および F c アミノ酸配列（配列番号 2 のアミノ酸 1～64

2)と少なくとも90%、95%、または100%同一である配列を含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項24】

前記第二のポリペプチドが、シグナル配列を含まない表2Bに示されるアミノ酸配列(配列番号4のアミノ酸1~227)と少なくとも90%、95%、または100%同一である配列を含む、請求項22に記載の組成物。

【請求項25】

前記用量中25%未満の前記長時間作用型F I Xポリペプチドが完全にリン酸化され、前記用量中25%未満の前記長時間作用型F I Xポリペプチドが完全に硫酸化される、請求項1~13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項26】

前記長時間作用型F I Xポリペプチドが、少なくとも1つの賦形剤を含む医薬組成物の一部として投与される、請求項1~13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項27】

前記F c R n B Pが、アルブミンまたはその断片を含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項28】

前記用量が、静脈内投与されるか、または皮下投与される、請求項1~13のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

本発明はまた、上記のキメラおよびハイブリッドポリペプチドそれ自体、それらをコードするポリヌクレオチド、該ポリヌクレオチドを含む培養されたヒト胚細胞、そのようなキメラおよびハイブリッドポリペプチドの産生方法、およびそのような方法によって産生されたポリペプチドも提供する。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

1週間に約1回またはそれより長い投与間隔で、少なくとも約25IU/kgの用量の、第IX因子およびF c R n結合パートナー(F c R n B P)を含むキメラポリペプチドをヒト対象に投与することを含む、それを必要とする前記対象への第IX因子の投与方法。

(項目2)

1週間に約1回またはそれより長い投与間隔で、少なくとも約10または少なくとも約20IU/kgの用量の、第IX因子およびF c R n結合パートナー(F c R n B P)を含むキメラポリペプチドをヒト対象に投与することを含む、それを必要とする前記対象への第IX因子の投与方法。

(項目3)

1週間に約1回またはそれより長い投与間隔で、少なくとも約10IU/kgの用量の、第IX因子およびX T E Nを含むキメラポリペプチドをヒト対象に投与することを含む、それを必要とする前記対象への第IX因子の投与方法。

(項目4)

前記キメラポリペプチドの血漿レベルが、少なくとも約80%の患者集団において、少なくとも約6日後、少なくとも約1IU/dLのトラフに達するか、または前記対象において、少なくとも約6日後、少なくとも約1IU/dLのトラフに達する、項目1~3のいずれかに記載の方法。

(項目 5)

前記キメラポリペプチドの血漿レベルが、
患者集団において、約 1 ~ 5 IU / d L の平均トラフに達するか、または
前記対象において、約 1 ~ 5 IU / d L のトラフに達する、項目 1 ~ 3 のいずれかに記載
の方法。

(項目 6)

前記用量中 2.5 % 未満の前記第 I X 因子のキメラポリペプチドが完全にリン酸化され、前
記用量中 2.5 % 未満の前記第 I X 因子のキメラポリペプチドが完全に硫酸化される、項目
1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 7)

前記用量中約 10 % 未満の前記キメラポリペプチドが、リン酸化され、前記用量中約 9 %
未満の前記キメラポリペプチドが硫酸化される、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記用量が、1 IU / kg 当たり 0.75 IU / d L を超える平均増分回収率 (K 値) (活
性 ; 観察値) を有する、項目 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 9)

前記用量が、1 IU / kg 当たり少なくとも約 0.8、少なくとも約 0.9、または少な
くとも約 1 IU / d L の平均増分回収率 (K 値) (活性 ; 観察値) を有する、項目 8 に記
載の方法。

(項目 10)

前記キメラポリペプチドが、前記患者集団または前記対象において、
前記患者集団において、約 3.36 ± 0.93 mL / 時間 / kg の平均クリアランス (C
L) (活性)、
前記患者集団において、約 3.0 ~ 3.72、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4
、3.5、3.6、3.7、または 3.72 mL / 時間 / kg の平均クリアランス (C L
) (活性)、
前記患者集団において、前記 F c R n B P を含まずに前記第 I X 因子を含むポリペプチ
ドのクリアランスよりも約 2.5 倍低い平均クリアランス (C L) (活性)、
前記対象において、約 1.84 ~ 4.58 mL / 時間 / kg のクリアランス (C L) (活
性)、
前記患者集団において、少なくとも約 68.05 ± 11.16 時間の平均平均滞留時間 (M R T) (活性)、
前記患者集団において、約 60 ~ 78、60、62、64、66、68、70、72、7
4、76、または 78 時間の平均 M R T (活性)、
前記患者集団において、前記 F c R n B P を含まずに前記第 I X 因子を含むポリペプチ
ドの平均 M R T よりも約 3 倍長い平均 M R T (活性)、
前記対象において、約 53.1 ~ 85.8 時間の平均滞留時間 (M R T) (活性)、
前記対象において、少なくとも約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 7
5、約 80、約 85、または約 90 時間の平均滞留時間 (M R T) (活性)、
前記患者集団において、約 52.5 ± 9.2 時間の平均 $t_{1/2}$ (活性)、
前記患者集団において、約 47 ~ 60 時間、約 47、約 48、約 49、約 50、約 51、
約 52、約 53、約 54、約 55、約 56、約 57、約 58、約 59、約 60 時間の平均
 $t_{1/2}$ (活性)、前記患者集団において、前記 F c R n B P を含まずに前記第 I X
因子を含むポリペプチドの平均 $t_{1/2}$ よりも約 3 倍長い平均 $t_{1/2}$ (活性)、
前記対象において、約 40 ~ 67.4、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 6
5、約 70、または約 75 時間の $t_{1/2}$ (活性)、
前記患者集団において、1 IU / kg 当たり約 0.93 ± 0.18 IU / d L の平均増分
回収率 (K 値) (活性 ; 観察値)、
前記患者集団において、1 IU / kg 当たり約 0.85 ~ 1.15、約 0.85、約 0.
86、約 0.87、約 0.88、約 0.89、約 0.90、約 0.91、約 0.92、約

0.93、約0.94、約0.95、約0.96、約0.97、約0.98、約0.99、約1.0、約1.05、約1.10、または約1.15 IU/dLの平均増分回収率(K値)(活性;観察値)、

前記患者集団において、前記FcRNB Pを含まずに前記第IX因子を含むポリペプチドの平均増分回収率よりも約24%良好である平均増分回収率(K値)(活性;観察値)

、
前記対象において、1IU/kg当たり約0.62~1.17IU/dLの増分回収率(K値)(活性;観察値)、

前記患者集団において、約226±67.76mL/kgの平均Vss(活性)、

前記患者集団において、約200~300、約200、約210、約220、約230、約240、約250、約260、約270、約280、約290、または約300mL/kgの平均Vss(活性)、

前記対象において、約145~365mL/kgのVss(活性)、

前記患者集団において、1IU/kg当たり約32.44±10.75IU*時間/dLの平均AUC/用量(活性)、

前記患者集団において、1IU/kg当たり約26~40、約26、約27、約28、約29、約30、約31、約32、約33、約34、約35、約36、約37、約38、約39、または約40IU*時間/dLの平均AUC/用量(活性)、

および前記対象において、1IU/kg当たり約21.80~54.30IU*時間/dLのAUC/用量、からなる群から選択される、1つ以上の薬物動態パラメータを示す、項目1~7のいずれかに記載の方法。

(項目11)

前記投与間隔が、6~10日である、項目1~10のいずれかに記載の方法。

(項目12)

前記用量が、約25~110、約30~110、約40~110、約50~110、約60~110、約70~110、約80~110、約90~110、および約100~110IU/kgからなる群から選択される、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記用量が、約30~100、約30~90、約30~80、約30~70、約30~60、約30~50、および約30~40IU/kgからなる群から選択される、項目11に記載の方法。

(項目14)

前記用量が、約40~110、約50~100、約60~90、および約70~80IU/kgからなる群から選択される、項目11に記載の方法。

(項目15)

前記用量が、約40~50、約50~60、約60~70、約70~80、約80~90、約90~100、および約100~110IU/kgからなる群から選択される、項目11に記載の方法。

(項目16)

前記用量が、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、および約110IU/kgからなる群から選択される、項目11に記載の方法。

(項目17)

前記投与間隔が、約7~10、約7~9、および約7~8日からなる群から選択される、項目11~16のいずれかに記載の方法。

(項目18)

前記投与間隔が、約8~10および約9~10日からなる群から選択される、項目11~16のいずれかに記載の方法。

(項目19)

前記投与間隔が、約6~7および約8~9日からなる群から選択される、項目11~16

のいずれかに記載の方法。

(項目20)

前記投与間隔が、約6、約7、約8、約9、および約10日からなる群から選択される、項目11～16のいずれかに記載の方法。

(項目21)

前記用量が、約30～50 IU/kgであり、前記投与間隔が、約7日である、項目11に記載の方法。

(項目22)

前記患者集団の少なくとも約90%で前記トラフに達する、項目4～21のいずれかに記載の方法。

(項目23)

前記患者集団の約100%で前記トラフに達する、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記用量が、約50 IU/kgであり、前記投与間隔が、約7日である、項目1～11、22、および23のいずれかに記載の方法。

(項目25)

前記用量が、約50 IU/kgであり、前記投与間隔が、約7日であり、かつ、前記患者集団の約100%で前記トラフに達する、項目4～11のいずれかに記載の方法。

(項目26)

前記投与間隔が、9～18日である、項目1～10のいずれかに記載の方法。

(項目27)

前記用量が、約90～180、約100～180、約110～180、約120～180、約130～180、約140～180、約150～180、約160～180、および約170～180 IU/kgからなる群から選択される、項目26に記載の方法。

(項目28)

前記用量が、約90～170、約90～160、約90～150、約90～140、約90～130、約90～120、約90～110、および約90～100 IU/kgからなる群から選択される、項目26に記載の方法。

(項目29)

前記用量が、約100～170、約110～160、約120～150、および約130～140 IU/kgからなる群から選択される、項目26に記載の方法。

(項目30)

前記用量が、約90～100、約100～110、約110～120、約120～130、約130～140、約140～150、約150～160、および約160～170 IU/kgからなる群から選択される、項目26に記載の方法。

(項目31)

前記用量が、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、約165、約170、約175、および約180 IU/kgからなる群から選択される、項目26に記載の方法。

(項目32)

前記投与間隔が、約9～17、約9～16、約9～15、約9～14、約9～13、約9～12、約9～11、および約9～10日からなる群から選択される、項目26～31のいずれかに記載の方法。

(項目33)

前記投与間隔が、約10～18、約11～18、約12～18、約13～18、約14～18、約15～18、約16～18、および約17～18日からなる群から選択される、項目26～31のいずれかに記載の方法。

(項目34)

前記投与間隔が、約10～11、約11～12、約12～13、約13～14、約14～

15、約15～16、および約16～17日からなる群から選択される、項目26～31のいずれかに記載の方法。

(項目35)

前記投与間隔が、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、および約18日からなる群から選択される、項目26～31のいずれかに記載の方法。

(項目36)

前記用量が、約100IU/kgであり、前記投与間隔が、少なくとも約12日である、項目26に記載の方法。

(項目37)

前記トラフが、前記患者集団の少なくとも約70%、約80%、または約90%で少なくとも約1IU/dLである、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記投与間隔が、約12～13日である、項目26に記載の方法。

(項目39)

前記用量が、約100IU/kgであり、前記投与間隔が、少なくとも約9日である、項目26に記載の方法。

(項目40)

前記トラフが、前記患者集団の約100%で少なくとも約1IU/dLである、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記投与間隔が、約9～15日である、項目26または39に記載の方法。

(項目42)

前記用量が、約150IU/kgであり、前記投与間隔が、少なくとも約14日である、項目26に記載の方法。

(項目43)

前記トラフが、前記患者集団の約100%で少なくとも約1IU/dLである、項目42に記載の方法。

(項目44)

前記対象が、出血または出血症状の制御または予防を必要とする、項目1～43のいずれかに記載の方法。

(項目45)

前記対象が、軽度の出血、関節血症、筋肉表面の出血、軟組織出血、中等度の出血、切開による筋肉内もしくは軟組織出血、粘膜出血、血尿、重篤な出血、咽頭出血、咽頭後部の出血、腹腔後部の出血、中枢神経系の出血、打撲、切り傷、こすり傷、関節出血、鼻血、口の出血、歯茎の出血、頭蓋内出血、腹腔内出血、軽度の特発性出血、大外傷後の出血、中等度の皮膚打撲、または関節、筋肉、内臓器官、もしくは脳の特発性出血の制御または予防を必要とする、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記対象が、周術期管理を必要とする、項目1～43のいずれかに記載の方法。

(項目47)

前記対象が、外科手術または抜歯と関連する出血の管理を必要とする、項目46に記載の方法。

(項目48)

前記対象が、大外科手術を行う、行っている、または行ったことがある、項目46に記載の方法。

(項目49)

前記大外科手術が、整形外科手術、大規模な口腔外科手術、泌尿器外科手術、またはヘルニア外科手術である、項目48に記載の方法。

(項目50)

前記整形外科手術が、膝、臀部、または他の大関節の置換術である、項目 49 に記載の方法。

(項目 51)

前記対象が、予防的治療を必要とする、項目 1 ~ 43 のいずれかに記載の方法。

(項目 52)

前記対象が、オンデマンド治療を必要とする、項目 1 ~ 43 のいずれかに記載の方法。

(項目 53)

前記対象が、出血症状の治療を必要とする、項目 52 に記載の方法。

(項目 54)

前記対象が、関節血症、筋肉出血、口の出血、出血、筋肉への出血、口腔出血、外傷、頭部外傷 (trauma capitis)、胃腸出血、頭蓋内出血、腹腔内出血、胸腔内出血、骨折、中枢神経系の出血、咽頭後隙の出血、後腹膜腔内出血、または腸腰筋鞘 (iliopsoas sheath) 内の出血のための治療を必要とする、項目 53 に記載の方法。

(項目 55)

前記対象が、外科的予防、周術期の管理、または外科手術のための治療を必要とする、項目 51 に記載の方法。

(項目 56)

前記外科手術が、簡単な外科手術、大外科手術、抜歯、扁桃摘出術、鼠径ヘルニア切除術、滑膜切除術、人工膝関節置換術、開頭術、骨接合術、外傷外科手術、頭蓋内外科手術、腹腔内外科手術、胸腔内外科手術、または人工関節置換術である、項目 53 に記載の方法。

(項目 57)

前記対象が、ヒトである、項目 1 ~ 56 のいずれかに記載の方法。

(項目 58)

前記キメラポリペプチドにおいて前記第 I X 因子が、ヒト第 I X 因子である、項目 1 ~ 57 のいずれかに記載の方法。

(項目 59)

前記キメラポリペプチドにおいて前記第 I X 因子が、変異体第 I X 因子である、項目 1 ~ 58 のいずれかに記載の方法。

(項目 60)

前記キメラポリペプチドにおいて前記 FcRn BP が、ヒト Fc である、項目 1 ~ 59 のいずれかに記載の方法。

(項目 61)

キメラポリペプチドにおいて前記 FcRn BP が、変異体 Fc である、項目 1 ~ 60 のいずれかに記載の方法。

(項目 62)

前記第 I X 因子が、シグナル配列およびプロペプチドを含まない表 2 A に示される第 I X 因子アミノ酸配列 (配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 415) と少なくとも 90 % または 95 % 同一である、項目 58 に記載の方法。

(項目 63)

前記第 I X 因子が、シグナル配列およびプロペプチドを含まない表 2 A に示される第 I X 因子アミノ酸配列 (配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 415) と同一である、項目 62 に記載の方法。

(項目 64)

前記 Fc が、シグナル配列を含まない表 2 B に示される Fc アミノ酸配列 (配列番号 4 のアミノ酸 1 ~ 227) と少なくとも 90 % または 95 % 同一である、項目 60 に記載の方法。

(項目 65)

前記 Fc が、シグナル配列を含まない表 2 B に示される Fc アミノ酸配列 (配列番号 4 の

アミノ酸 1 ~ 2 2 7) と同一である、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記キメラポリペプチドが、前記キメラポリペプチドと会合する第 2 ポリペプチドを含むハイブリッドの形であり、前記第 2 ポリペプチドが、F c R n B P を含む、項目 1 ~ 6 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 6 7)

前記キメラポリペプチドが、シグナル配列およびプロペプチドを含まない表 2 A に示される前記第 I X 因子および F c アミノ酸配列 (配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 6 4 2) と少なくとも 9 0 % または 9 5 % 同一である配列を含む、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記キメラポリペプチドが、シグナル配列およびプロペプチドを含まない表 2 A に示される前記第 I X 因子および F c アミノ酸配列 (配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 6 4 2) と同一である配列を含む、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記第 2 ポリペプチドが、シグナル配列を含まない表 2 B に示されるアミノ酸配列 (配列番号 4 のアミノ酸 1 ~ 2 2 7) と少なくとも 9 0 % または 9 5 % 同一である配列を含む、項目 6 6 ~ 6 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 0)

前記第 2 ポリペプチドが、シグナル配列を含まない表 2 B に示されるアミノ酸配列 (配列番号 4 のアミノ酸 1 ~ 2 2 7) と同一である配列を含む、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記患者が、1 週間に 1 回またはそれ以上長い投与間隔で、長期治療を必要とする、項目 1 ~ 7 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 2)

前記キメラポリペプチドが、少なくとも 1 つの賦形剤を含む医薬組成物の一部として投与される、項目 1 ~ 7 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 3)

シグナル配列およびプロペプチドを含まない表 2 A に示される第 I X 因子アミノ酸配列 (配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 4 1 5) と少なくとも 9 0 % または 9 5 % 同一である第 I X 因子、および F c R n B P を含む、ポリペプチド。

(項目 7 4)

前記第 I X 因子が、シグナル配列およびプロペプチドを含まない表 2 A に示される第 I X 因子アミノ酸配列 (配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 4 1 5) と同一である、項目 7 3 に記載のポリペプチド。

(項目 7 5)

シグナル配列およびプロペプチドおよびプロペプチドを含む表 2 A に示される第 I X 因子アミノ酸配列 (配列番号 2 のアミノ酸 - 4 6 ~ 4 1 5) と少なくとも 9 0 % および 9 5 % 同一である第 I X 因子、および F c R n B P を含む、ポリペプチド。

(項目 7 6)

前記第 I X 因子が、シグナル配列およびプロペプチドを含む表 2 A に示される第 I X 因子アミノ酸配列 (配列番号 2 のアミノ酸 - 4 6 ~ 4 1 5) と同一である、項目 7 5 に記載のポリペプチド。

(項目 7 7)

前記 F c R n B P が、表 2 B に示される前記 F c アミノ酸配列 (配列番号 4 のアミノ酸 1 ~ 2 2 7) と少なくとも 9 0 % または 9 5 % 同一である、項目 7 3 ~ 6 5 のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目 7 8)

前記 F c が、表 2 B に示される前記 F c アミノ酸配列 (配列番号 4 のアミノ酸 1 ~ 2 2 7) と同一である、項目 7 7 に記載のポリペプチド。

(項目 7 9)

シグナル配列およびプロペプチドを含まない表 2 A に示される前記第 I X 因子および F c アミノ酸配列（配列番号 2 のアミノ酸 1 ～ 6 4 2）と少なくとも 9 0 % または 9 5 % 同一である配列を含む、項目 7 3 または 7 5 に記載のポリペプチド。

（項目 8 0）

シグナル配列およびプロペプチドを含まない表 2 A に示される前記第 I X 因子および F c アミノ酸配列（配列番号 2 のアミノ酸 1 ～ 6 4 2）と同一である配列を含む、項目 7 9 に記載のポリペプチド。

（項目 8 1）

第 2 ポリペプチドを含むハイブリッドの形であり、前記第 2 ポリペプチドが F c R n B P を含む、項目 7 3 ～ 8 0 のいずれかに記載のポリペプチド。

（項目 8 2）

前記第 2 ポリペプチドが、シグナル配列を含まない表 2 B に示されるアミノ酸配列（配列番号 4 のアミノ酸 1 ～ 2 2 7）と少なくとも 9 0 % または 9 5 % 同一である配列、またはシグナル配列を含む表 2 B に示されるアミノ酸配列（配列番号 4 のアミノ酸 - 2 0 ～ 2 2 7）と少なくとも 9 0 % または 9 5 % 同一である配列を含む、項目 8 1 に記載のポリペプチド。

（項目 8 3）

前記第 2 ポリペプチドが、シグナル配列を含まない表 2 B に示されるアミノ酸配列（配列番号 4 のアミノ酸 1 ～ 2 2 7）と同一である配列、またはシグナル配列を含む表 2 B に示されるアミノ酸配列（配列番号 4 のアミノ酸 - 2 0 ～ 2 2 7）と少なくとも 9 0 % または 9 5 % 同一である配列を含む、項目 8 1 に記載のポリペプチド。

（項目 8 4）

血漿由来第 I X 因子と比較して、大幅に減少したリン酸化および硫酸化を有する、項目 7 3 ～ 8 3 のいずれかに記載のポリペプチド。

（項目 8 5）

約 1 0 % 未満リン酸化され、かつ約 9 % 未満硫酸化される、項目 8 4 に記載のポリペプチド。

（項目 8 6）

0 . 7 または 0 . 7 5 を超える K 値を有する、項目 7 3 ～ 8 5 のいずれかに記載のポリペプチド。

（項目 8 7）

少なくとも約 0 . 8、少なくとも約 0 . 9、または少なくとも約 1 の K 値を有する、項目 8 6 に記載のポリペプチド。

（項目 8 8）

前記患者集団または前記対象において、

前記患者集団において、約 3 . 3 6 ± 0 . 9 3 m L / 時間 / k g の平均クリアランス（C L）（活性）、

前記患者集団において、約 3 . 0 ～ 3 . 7 2、3 . 0、3 . 1、3 . 2、3 . 3、3 . 4、3 . 5、3 . 6、3 . 7、または 3 . 7 2 m L / 時間 / k g の平均クリアランス（C L）（活性）、

前記患者集団において、前記 F c R n B P を含まずに前記第 I X 因子を含むポリペプチドのクリアランスよりも約 2 . 5 倍低い平均クリアランス（C L）（活性）、

前記対象において、約 1 . 8 4 ～ 4 . 5 8 m L / 時間 / k g のクリアランス（C L）（活性）、

前記患者集団において、少なくとも約 6 8 . 0 5 ± 1 1 . 1 6 時間の平均平均滞留時間（M R T）（活性）、

前記患者集団において、約 6 0 ～ 7 8、6 0、6 2、6 4、6 6、6 8、7 0、7 2、7 4、7 6、または 7 8 時間の平均 M R T（活性）、

前記患者集団において、前記 F c R n B P を含まずに前記第 I X 因子を含むポリペプチドの平均 M R T よりも約 3 倍長い平均 M R T（活性）、

前記対象において、約 53.1 ~ 85.8 時間の平均滞留時間 (MRT) (活性)、
前記対象において、少なくとも約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、または約 90 時間の平均滞留時間 (MRT) (活性)、
前記患者集団において、約 52.5 ± 9.2 時間の平均 $t_{1/2}$ (活性)、
前記患者集団において、約 47 ~ 60 時間、約 47、約 48、約 49、約 50、約 51、約 52、約 53、約 54、約 55、約 56、約 57、約 58、約 59、約 60 時間の平均 $t_{1/2}$ (活性)、前記患者集団において、前記 FcRn BP を含まずに前記第 IX 因子を含むポリペプチドの平均 $t_{1/2}$ よりも約 3 倍長い平均 $t_{1/2}$ (活性)、
前記対象において、約 40 ~ 67.4、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、または約 75 時間の $t_{1/2}$ (活性)、
前記患者集団において、1 IU / kg 当たり約 0.93 ± 0.18 IU / dL の平均増分回収率 (K 値) (活性; 観察値)、
前記患者集団において、1 IU / kg 当たり約 0.85 ~ 1.15、約 0.85、約 0.86、約 0.87、約 0.88、約 0.89、約 0.90、約 0.91、約 0.92、約 0.93、約 0.94、約 0.95、約 0.96、約 0.97、約 0.98、約 0.99、約 1.0、約 1.05、約 1.10、または約 1.15 IU / dL の平均増分回収率 (K 値) (活性; 観察値)、
前記患者集団において、前記 FcRn BP を含まずに前記第 IX 因子を含むポリペプチドの平均増分回収率よりも約 24 % 良好である平均増分回収率 (K 値) (活性; 観察値)
、
前記対象において、1 IU / kg 当たり約 0.62 ~ 1.17 IU / dL の増分回収率 (K 値) (活性; 観察値)、
前記患者集団において、約 226 ± 67.76 mL / kg の平均 Vss (活性)、
前記患者集団において、約 200 ~ 300、約 200、約 210、約 220、約 230、約 240、約 250、約 260、約 270、約 280、約 290、または約 300 mL / kg の平均 Vss (活性)、
前記対象において、約 145 ~ 365 mL / kg の Vss (活性)、
前記患者集団において、1 IU / kg 当たり約 32.44 ± 10.75 IU * 時間 / dL の平均 AUC / 用量 (活性)、
前記患者集団において、1 IU / kg 当たり約 26 ~ 40、約 26、約 27、約 28、約 29、約 30、約 31、約 32、約 33、約 34、約 35、約 36、約 37、約 38、約 39、または約 40 IU * 時間 / dL の平均 AUC / 用量 (活性)、
および前記対象において、1 IU / kg 当たり約 21.80 ~ 54.30 IU * 時間 / dL の AUC / 用量、からなる群から選択される、1 つ以上の薬物動態パラメータを示す、項目 73 ~ 87 のいずれかに記載のポリペプチド。
(項目 89)
項目 73 ~ 80 のいずれかに記載のポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。
(項目 90)
項目 81 ~ 88 のいずれか 1 項に記載の、前記第 IX 因子 - FcRn BP ポリペプチドおよび前記第 2 ペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。
(項目 91)
ベクター、プラスミド、ファージ、またはウイルスである、項目 89 または 90 に記載のポリヌクレオチド。
(項目 92)
DNA または RNA である、項目 89 ~ 91 のいずれかに記載のポリヌクレオチド。
(項目 93)
項目 89 ~ 92 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを含む、ヒト胚性培養細胞。
(項目 94)
HEK293 細胞である、項目 93 に記載の細胞。
(項目 95)

第 I X 因子 - F c R n B P ハイブリッドタンパク質の産生方法であって、
 前記コード化第 I X 因子 F c R n B P キメラポリペプチドおよび F c R n B P から本質的になる前記コード化ポリペプチドの発現を可能にする条件下で、項目 9 3 または 9 4 に記載の細胞を培養することと、
 前記コード第 I X 因子 - F c R n B P ハイブリッドタンパク質を回収することを含む方法。

(項目 9 6)

項目 9 5 に記載の方法によって産生される、ハイブリッドタンパク質。

(項目 9 7)

血漿由来第 I X 因子と比較して、大幅に減少したリン酸化および硫酸化を有する、項目 9 6 に記載のハイブリッドタンパク質。

(項目 9 8)

約 1 0 % 未満リン酸化され、かつ約 9 % 未満硫酸化される、項目 9 7 に記載のハイブリッドタンパク質。

(項目 9 9)

0 . 7 または 0 . 7 5 を超える K 値を有する、項目 9 6 ~ 9 8 のいずれかに記載のハイブリッドタンパク質。

(項目 1 0 0)

少なくとも約 8、約 9、または約 1 の K 値を有する、項目 9 9 に記載のハイブリッドタンパク質。

(項目 1 0 1)

前記キメラポリペプチドが、ハイブリッドの形であり、前記ハイブリッドが、前記キメラポリペプチドの一本鎖および前記第 2 ポリペプチドの一本鎖から本質的になり、前記鎖が、(a) 非共有相互作用、(b) 2 つのジスルフィド結合、または (c) (a) および (b) の両方を介して会合する、項目 6 6 ~ 7 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記キメラポリペプチドが、ハイブリッドの形であり、前記ハイブリッドが、前記キメラポリペプチドの一本鎖および前記第 2 ポリペプチドの一本鎖から本質的になり、前記鎖が、(a) 非共有相互作用、(b) 2 つのジスルフィド結合、または (c) (a) および (b) の両方を介して会合する、項目 8 1 ~ 8 8 および 9 6 ~ 1 0 0 のいずれかに記載のポリペプチド。

(項目 1 0 3)

ヒトにおいて、1 I U / k g 当たり 0 . 7 5 I U / d L を超える増分回収率 (K 値) を有し、調製時、2 5 % 未満の r F I X が、完全にリン酸化され、硫酸化される、組換え型第 I X 因子 (r F I X) 調製物。

(項目 1 0 4)

1 I U / k g 当たり少なくとも約 0 . 8、少なくとも約 0 . 9、または少なくとも約 1 I U / d L の増分回収率 (K 値) を有する、項目 1 0 3 に記載の r F I X 調製物。

(項目 1 0 5)

前記 r F I X が、F c R n B P を含む、項目 1 0 3 に記載の r F I X 調製物。

(項目 1 0 6)

F c の F c R n 結合領域を含む、項目 1 0 5 に記載の r F I X 調製物。

(項目 1 0 7)

アルブミンの F c R n 結合領域を含む、項目 1 0 5 に記載の r F I X 調製物。

(項目 1 0 8)

前記用量が 1 0 ~ 5 0、1 0 ~ 3 0、2 0 ~ 5 0、2 0 ~ 1 0 0、1 0、または 2 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 週間に 1 回である、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0 9)

前記用量が 1 5 ~ 5 0 または 4 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 0 日ごとである、

項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記用量が 1 0 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 2 週間ごと、または 1 ヶ月に 2 回である、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 1)

前記投与間隔が 1 週間に 1 回である、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 2)

前記用量が 1 5 ~ 1 0 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 0 ~ 1 3 日である、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 3)

前記用量が 5 0 ~ 1 0 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 0 ~ 1 4 日であり、前記用量が 5 0 ~ 1 5 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 4 ~ 1 5 日であるか、または前記用量が 1 0 0 ~ 1 5 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 4 ~ 1 6 日である、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 4)

前記用量が 1 5 ~ 5 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 0 日であり、前記用量が 2 0 ~ 7 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 1 日であり、前記用量が 2 5 ~ 8 5 I U / k g であり、投与間隔が 1 2 日であり、前記用量が 3 0 ~ 1 0 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 3 日であり、前記用量が 4 0 ~ 1 2 5 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 4 日であるか、または前記用量が 5 0 ~ 1 5 0 I U / k g であり、前記投与間隔が 1 5 日である、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 5)

1 週間に 1 回の予防的投与間隔からなる、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 6)

1 0 ~ 1 4 日の予防的投与間隔からなる、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 7)

1 5 ~ 1 8 日または 1 6 ~ 1 8 日の予防的投与間隔からなる、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 8)

1 ヶ月に 2 回の予防的投与間隔からなる、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 9)

1 ヶ月に 1 回の予防的投与間隔からなる、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 0)

一定のまたは個人に合わせた予防的用量および / または投与間隔である、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記用量が、静脈内投与されるか、または皮下投与される、項目 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。