



(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 I788044 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：110137480

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl. : *A61K38/48 (2006.01)* *A61K47/02 (2006.01)*
A61K47/18 (2006.01) *A61K47/26 (2006.01)*
A61K9/19 (2006.01) *A61P7/04 (2006.01)*

(30)優先權：2013/03/15 美國 61/794,874

(71)申請人：美商百歐維拉提夫治療公司 (美國) BIOVERATIV THERAPEUTICS INC. (US)
美國

(72)發明人：布萊德爾 馬克 BRADER, MARK (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

TW 534815

TW 200803915A

WO 2012/006624A2

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 76 頁

(54)名稱

因子 I X 多肽調配物

(57)摘要

本發明提供包含因子 IX-FcRn 結合搭配物(FIXFBP)多肽之調配物及投與 FIXFBP 之方法。

The present invention provides formulations comprising a Factor IX - FcRn Binding Partner (FIXFBP) polypeptide, and methods of administering FIXFBP.

I788044

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

因子 IX 多肽調配物

Factor IX polypeptide formulations

【中文】

本發明提供包含因子 IX-FcRn 結合搭配物(FIXFBP)多肽之調配物及投與 FIXFBP 之方法。

【英文】

The present invention provides formulations comprising a Factor IX – FcRn Binding Partner (FIXFBP) polypeptide, and methods of administering FIXFBP.

【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)

因子 IX 多肽調配物

Factor IX polypeptide formulations

[0001] 與本申請案一起提交之 ASCII 正文檔案(名稱：21594140000_SequenceListing_ascii.txt；大小：18,979 KB；且創建日期：2013 年 3 月 15 日)中以電子方式提交之序列表之內容以全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

[0002] 本發明大體上係關於用於止血病症之治療劑的領域。

【先前技術】

[0003] B 型血友病(亦稱為克里斯馬斯病(Christmas disease))為一種世界上最常見之遺傳性出血病症。其導致活體內及活體外血液凝結活性降低且需要在受影響個體之整個生命中進行廣泛之醫學監測。在不存在介入時，患病個體將遭受自發性關節出血，其產生重度疼痛及虛弱的不動；肌肉內出血會導致血液在該等組織中累積；若不立即治療，則自發性咽喉及頸部出血可能引起窒息；腎出血；且在手術、小意外傷害或拔牙之後的嚴重出血亦為普遍

的。

[0004] 正常活體內血液凝固至少需要絲胺酸蛋白酶因子 II (凝血酶原(prothrombin))、因子 VII、因子 IX、因子 X 及因子 XI (可溶血漿蛋白)；輔因子，其包括跨膜蛋白組織因子及血漿蛋白因子 V 及因子 VIII；纖維蛋白原、轉麩醯胺酶(transglutaminase)因子 XIII、磷脂(包括活性血小板)及鈣。包括血管舒素、高分子量激肽原及因子 XII 之其他蛋白質為一些活體外凝結測試所需，且可在病理條件下在活體內起作用。

[0005] 在血友病中，血液凝結受缺乏某些血漿血液凝結因子之干擾。B 型血友病由因子 IX 之缺乏引起，因子 IX 之缺乏可由因子 IX 蛋白之合成減少或伴以活性降低之缺陷分子導致。藉由用高度富含因子 IX 之外源性因子濃縮物替代缺失之凝結因子對血友病進行治療。然而，如下所述，自血液產生該種濃縮物充滿技術困難。

[0006] 自血漿對因子 IX (血漿源性因子 IX；pdFIX) 進行純化幾乎僅得到活性因子 IX。然而，自血漿對因子 IX 之此種純化極困難，因為因子 IX 僅以低濃度存在於血漿中(5 $\mu\text{g/mL}$ 。Andersson, Thrombosis Research 7: 451-459 (1975)。此外，自血液進行純化需要將諸如 HIV 及 HCV 之傳染媒介物移除或去活。此外，pdFIX 之半衰期短且因此需要頻繁給藥。重組因子 IX (rFIX)亦為可用的，然而與 pdFIX 一樣其半衰期短且需要頻繁給藥(例如就預防而言，每週 2-3 次)。rFIX 相較於 pdFIX 亦具有較低增

量回收率(K 值)，從而使得必需使用比 pdFIX 之劑量更高劑量之 rFIX。

[0007] 死亡率降低、關節損傷之預防及生活品質提高已成為歸因於開發血漿源性及重組因子 IX 之重要成就。延長之保護以防止出血將代表治療 B 型血友病受試者之另一關鍵進步。然而，迄今為止，尚未開發出允許延長保護之產品。因此，仍然需要比當前療法更可耐受且更有效之治療由因子 IX 缺乏導致之血友病的改良方法。

【發明內容】

[0008] 本發明係關於一種醫藥組合物，其包含：(a) 因子 IX 多肽，其包含融合至 FcRn 結合搭配物(rFIXFBP 多肽)之人類因子 IX，其中該多肽具有長效因子 IX 活性；(b)碳水化合物混合物，其包含蔗糖及甘露醇；(c)氯化鈉(NaCl)；(d) L-組胺酸；及(e)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。在一個實施例中，醫藥組合物包含約 1% (w/v) 至約 2% (w/v)蔗糖(例如，約 1.2% (w/v)或約 1.7% (w/v)蔗糖)或約 10 mg/ml 至約 20 mg/ml 蔗糖(例如，約 11.9 mg/ml 或約 16.7 mg/ml 蔗糖)。在另一實施例中，醫藥組合物包含約 2% (w/v)至約 4% (w/v)甘露醇(例如，約 2.4% (w/v)甘露醇或約 3.3 % (w/v)甘露醇)或約 20 mg/ml 至約 40 mg/ml 甘露醇(例如，約 23.8 mg/ml 甘露醇或約 33.3 mg/ml 甘露醇)。在其他實施例中，醫藥組合物包含約 50 mM 與約 60 mM 之間的 NaCl (例如，約 55.6 mM NaCl)或

約 3 mg/ml 與約 4 mg/ml 之間的 NaCl (例如, 約 3.25 mg/ml NaCl)。在一些實施例中, 醫藥組合物包含約 20 mM 與約 40 mM 之間的 L-組胺酸(例如, 約 25 mM L-組胺酸或約 35 mM L-組胺酸)或約 3 mg/ml 與約 6 mg/ml 之間的 L-組胺酸(例如, 約 3.88 mg/ml L-組胺酸或約 5.43 mg/ml L-組胺酸)。在某些實施例中, 醫藥組合物包含 0.008% (w/v)與約 0.020% (w/v)之間的聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 (例如, 約 0.010% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 或約 0.014 % (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80)或約 0.08 mg/ml 與約 0.2 mg/ml 之間的聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 (例如, 約 0.10% mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 或約 0.14 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80)。

[0009] 醫藥組合物可包含 rFIXFBP 多肽, 其為包含第一子單元及第二子單元之 rFIXFc 多肽, 該第一子單元包含與 SEQ ID NO:2 之胺基酸 1 至 642 至少 90%或 95%一致之胺基酸序列, 且該第二子單元包含與 SEQ ID NO:4 之胺基酸 1 至 227 至少 90%至 100%一致之胺基酸序列。

[0010] 在一些態樣中, 具有因子 IX 活性之 rFIXFBP 多肽係以約 25 IU/ml 與約 1200 IU/ml 之間的濃度存在(例如, 50 IU/ml、100 IU/ml、200 IU/ml、400 IU/ml 或 600 IU/ml rFIXFBP 多肽)。

[0011] 在一個態樣中, 醫藥組合物包含: (a)約 25 IU/ml 與約 700 IU/ml 之間的 rFIXFBP 多肽; (b)約 1%

(w/v)與約 2% (w/v)之間的蔗糖；(c)約 2% (w/v)與約 4% (w/v)之間的甘露醇；(d)約 50 mM 與約 60 mM 之間的 NaCl；(e)約 20 mM 與約 40 mM 之間的 L-組胺酸；及(f)約 0.008% (w/v)與約 0.015%之間的聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。舉例而言，醫藥組合物可包含：(a)約 50 IU/ml、約 100 IU/ml、約 200 IU/ml 或約 400 IU/ml rFIXFBP 多肽；(b)約 1.2% (w/v)蔗糖；(c)約 2.4% (w/v)甘露醇；(d)約 55.6 mM NaCl；(e)約 25 mM L-組胺酸；及(f)約 0.010% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0012] 在另一態樣中，醫藥組合物包含：(a)約 600 IU/ml rFIXFBP 多肽；(b)約 1.7% (w/v)蔗糖；(c)約 3.3% (w/v)甘露醇；(d)約 55.6 mM NaCl；(e)約 35 mM L-組胺酸；及(f)約 0.014% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0013] 在其他態樣中，醫藥組合物包含：(a)約 25 IU/ml 與約 700 IU/ml 之間的 rFIXFBP 多肽；(b)約 10 mg/ml 與約 20 mg/ml 之間的蔗糖；(c)約 20 mg/ml 與約 40 mg/ml 之間的甘露醇；(d)約 3 mg/ml 與約 4 mg/ml 之間的 NaCl；(e)約 3 mg/ml 與約 6 mg/ml 之間的 L-組胺酸；及(f)約 0.08 mg/ml 與約 0.15 mg/ml 之間的聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。舉例而言，醫藥組合物包含：(a)約 50 IU/ml、約 100 IU/ml、約 200 IU/ml 或約 400 IU/ml rFIXFBP 多肽；(b)約 11.9 mg/ml 蔗糖；(c)約 23.8 mg/ml 甘露醇；(d)約 3.25 mg/ml NaCl；(e)約 3.88 mg/ml L-組胺

酸；及(f)約 0.10 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。
 在一些態樣中，醫藥組合物包含：(a)約 600 IU/ml rFIXFBP 多肽；(b)約 16.7 mg/ml 蔗糖；(c)約 33.3 mg/ml 甘露醇；(d)約 3.25 mg/ml NaCl；(e)約 5.43 mg/ml L-組胺酸；及(f)約 0.14 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0014] 在某些態樣中，本發明係關於一種醫藥套組，其包含：(a)第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i) rFIXFBP 多肽，(ii)蔗糖；(iii)甘露醇；(iv) L-組胺酸；及(v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及(b)第二容器，其包含欲與第一容器之凍乾粉末組合之 0.325% (w/v) NaCl。在一個實施例中，醫藥套組包含：(a)第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 250 IU、約 500 IU、約 1000 IU 或約 2000 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 59.5 mg 蔗糖；(iii)約 119 mg 甘露醇；(iv)約 19.4 mg L-組胺酸；及(v)約 0.50 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及(b)第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)分別約 50 IU/ml、約 100 IU/ml、約 200 IU/ml 或約 400 IU rFIXFBP 多肽；(ii)約 1.2% (w/v)蔗糖；(iii)約 2.4% (w/v)甘露醇；(iv)約 55.6 mM NaCl；(v)約 25 mM L-組胺酸；及(vi)約 0.01% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。在另一實施例中，醫藥套組包含：(a)第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 3000 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 83.3 mg 蔗糖；(iii)約 167 mg 甘露

醇；(iv)約 27.2 mg L-組胺酸；及(v)約 0.7 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及(b)第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)約 600 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 1.7% (w/v)蔗糖；(iii)約 3.3% (w/v)甘露醇；(iv)約 55.6 mM NaCl；(v)約 35 mM L-組胺酸；及(vi)約 0.014% (w/v) 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0015] 在一些態樣中，本發明提供一種向需要預防之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包含向受試者靜脈內投與本發明醫藥組合物，在約 50 IU/kg 之初始劑量下每週投與一次或在約 100 IU/kg 之初始劑量下每 10 至 14 日投與一次，其中該投與防止或降低受試者中出血事件之頻率。在其他態樣中，本法提供一種向需要治療輕度至中度出血事件之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包含在約 30 IU/kg 至約 60 IU/kg 之初始劑量下向受試者靜脈內投與本發明醫藥組合物，其中該投與控制、緩和或逆轉出血事件。該方法可進一步包含若受試者展現進一步出血跡象，則每 48 小時投與一或多個額外劑量。在其他態樣中，本法提供一種向需要治療重度出血事件之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包含在約 100 IU/kg 之初始劑量下向受試者靜脈內投與本發明醫藥組合物，其中該投與控制、緩和或逆轉出血事件。在一個實施例中，該方法進一步包含若出血事件繼續，則在約 6 至 10 小時之後在約 80 IU/kg 下投與額外劑

量之醫藥組合物。在另一實施例中，該方法進一步包含若出血事件繼續，則持續三天每 24 小時在 80 IU/kg 下投與一或多個額外劑量之醫藥組合物。在另一實施例中，該方法進一步包含每 48 小時在 80 IU/kg 下投與一或多個額外劑量之醫藥組合物直至出血事件受到控制。

[0016] 在其他態樣中，本發明包括一種向需要手術預防之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包含在約 50 IU/kg 至 80 IU/kg 之劑量下向經歷小手術之 B 型血友病受試者投與本發明醫藥組合物，其中該投與在手術期間及之後在受試者中控制出血。在一個實施例中，該方法進一步包含若需要控制手術後出血，則在手術之後約 24 至約 48 小時在約 50 IU/kg 至 80 IU/kg 下投與額外劑量之醫藥組合物。

[0017] 在其他態樣中，本發明提供一種向需要手術預防之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包含在約 100 IU/kg 之劑量下向經歷大手術之 B 型血友病受試者投與本發明醫藥組合物，其中該投與在手術期間及之後在受試者中控制出血。在一個實施例中，該方法進一步包含若需要控制手術後出血，則在約 6 至 10 小時之後在約 80 IU/kg 下投與額外劑量之醫藥組合物。在另一實施例中，該方法進一步包含若需要控制手術後出血，則持續三天每 24 小時在 80 IU/kg 下投與一或多個額外劑量之醫藥組合物。在其他實施例中，該方法進一步包含若需要控制手術後出血，則每 48 小時在 80 IU/kg 下投與一或多個

額外劑量之醫藥組合物。

[0018] 在其他態樣中，所需劑量之 rFIXFBP 多肽可自單一的本發明醫藥套組或兩個或兩個以上的本發明醫藥套組獲得，且其中在投與之前將兩個或兩個以上醫藥套組之內容物合併。

【實施方式】

[0019] 本發明提供一種治療例如 B 型血友病之 FIX 缺乏的方法，該方法藉由使用最佳調配物、最佳給藥間隔、最佳給藥頻率及/或最佳藥物動力學參數投與嵌合 rFIXFBP 多肽。亦提供用於投與 rFIXFBP 之調配物及醫藥套組。

定義

[0020] 貫穿本發明，術語「一個」實體係指一或多個該實體；舉例而言，「一個多核苷酸」應理解為代表一或多個多核苷酸。因此，術語「一(a 或 an)」、「一或多個」及「至少一個」在本文中可互換使用。

[0021] 此外，「及/或」在本文中使用时係視為對兩個指定特徵或組分中之每一者具有或不具有另一者之具體揭示內容。因此，如本文中諸如「A 及/或 B」之片語中所使用之術語「及/或」意欲包括「A 及 B」、「A 或 B」、「A」(單獨)及「B」(單獨)。同樣，如諸如「A、B 及/或 C」之片語中所使用之術語「及/或」意欲涵蓋以下態樣中

之每一者：A、B 及 C；A、B 或 C；A 或 C；A 或 B；B 或 C；A 及 C；A 及 B；B 及 C；A (單獨)；B (單獨)；及 C (單獨)。

[0022] 應理解，當在本文中以其他方式用語言「包含」描述各態樣時，亦提供以「由...組成」及/或「實質上由...組成」之術語描述之相似態樣。

[0023] 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語皆具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所瞭解相同的含義。舉例而言，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第 2 版，2002, CRC 出版社；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第 3 版，1999, Academic 出版社；及 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, 牛津大學出版社，為此項技術者提供本發明中所使用之許多術語之一般解釋。

[0024] 單位、前置語及符號皆以其國際單位制 (Système International de Unites (SI)) 可接受之形式給出。數字範圍包括定義該範圍之數字。除非另外指明，否則胺基酸序列以胺基至羧基方向自左至右書寫。本文提供之標題不限制本發明之各種態樣，其可藉由參考整個說明書得出。因此，即將在下文定義之術語藉由參考說明書全文而得到更充分地定義。

[0025] 術語「約」在本文中用於意謂近似、大致、大約或左右。當術語「約」與數字範圍聯合使用時，其藉

由使邊界延伸高於及低於所述數值來修飾該範圍。一般而言，術語「約」可藉由例如向上或向下(升高或降低) 10%之變化修飾高於或低於所述值之數值。

[0026] 術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」可互換使用且係指包含共價連接之胺基酸殘基之聚合化合物。

[0027] 術語「聚核苷酸」及「核酸」可互換使用且係指包含共價連接之核苷酸殘基之聚合化合物。聚核苷酸可為單股或雙股 DNA、cDNA、RNA、載體、質體、噬菌體或病毒。

[0028] 如本文所使用之術語「投與」意指例如向受試者開處方或給予包含長效 rFIXFBP 多肽之醫藥組合物。投與途徑之實例包括但不限於例如經由中央靜脈通路之靜脈內途徑，例如靜脈內注射及靜脈內輸注。其他投與途徑包括皮下、肌肉內、經口、經鼻及經肺投與。如本文所述，包含長效 rFIXFBP 多肽之醫藥組合物可包含一或多種賦形劑。本文所提供之方法、組合物及醫藥套組之優勢包括：方案順應性提高；突破出血減少；對關節出血之預防提高；關節損傷得以預防；發病率降低；死亡率降低；對出血之預防長久；血栓事件減少；及生活品質提高。

[0029] 如本文所使用之術語「rFIXFBP」或「rFIXFBP 多肽」係指包含人類凝血因子 IX (FIX)及 FcRn 結合搭配物(rFIXFBP)之重組融合蛋白。除非另外規定，否則 FcRn 結合搭配物(「FBP」)包含功能性新生兒 Fc 受體(FcRn)結合搭配物。FcRn 結合搭配物為可藉由

FcRn 受體特異性結合，從而藉由 FcRn 結合搭配物之 FcRn 受體主動運輸之任何分子。因此，術語 FcRn BP 包括 IgG Fc 之任何功能性變體。舉例而言，結合至 FcRn 受體之 IgG 之 Fc 部分之區域已基於 X-射線晶體學得以描述 (Burmeister 等人 1994, *Nature* 372:379，其以全文引用之方式併入本文中)。Fc 與 FcRn 之主要接觸區接近 CH2 域與 CH3 域之接合點。Fc-FcRn 接觸皆在單一 Ig 重鏈內。FcRn BP 包括完整 IgG、IgG 之 Fc 片段及 IgG 中包括 FcRn 之完整結合區域之其他片段。主要接觸位點包括 CH2 域之胺基酸殘基 248、250-257、272、285、288、290-291、308-311 及 314，及 CH3 域之胺基酸殘基 385-387、428 及 433-436。對免疫球蛋白或免疫球蛋白片段之胺基酸編號之參考或區域全部係基於 Kabat 等人 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U. S. Department of Public Health, Bethesda; MD，其以全文引用之方式併入本文中。(已將 FcRn 受體自包括人類之若干哺乳動物物種分離出。人類 FcRn、大鼠 FcRn 及小鼠 FcRn 之序列為已知的 (Story 等人 1994, *J. Exp. Med.* 180: 2377)，其以全文引用之方式併入本文中。) FcRn BP 可包含免疫球蛋白之具有或不具有免疫球蛋白之鉸鏈區之 CH2 域及 CH3 域。示範性 FcRn BP 變體提供於 WO 2004/101740 及 WO 2006/074199 中，該等案以全文引用之方式併入本文中。

[0030] 在一個實施例中，rFIXBP 為 rFIXFc，一種包

含人類凝血因子 IX (FIX)及人類抗體(IgG1 同型)之 Fc 域之重組融合蛋白。參見例如 2011 年 7 月 11 日提交且公開為 WO 2012/006624 之 PCT 申請案第 PCT/US2011/043569 號，該案以全文引用之方式併入本文中。rFIXFc 多肽為 FIXFc 單鏈(FIXFc-sc)及 Fc 單鏈(Fc-sc)經由兩個雙硫鍵在 Fc 之鉸鏈區中鍵結在一起之異二聚體。rFIXFc 需要兩種蛋白子單元 FIXFc-sc (642 個胺基酸，SEQ ID NO:2)及 Fc-sc (227 個胺基酸，SEQ ID NO:4)以在轉殖細胞株內組裝，形成最終蛋白質產物 rFIXFc。將編碼 FIXFc-sc 及 Fc-sc 之多核苷酸序列分別表示為 SEQ ID NO:1 及 SEQ ID NO:3。

[0031] rFIXFc 之因子 IX 部分之一級胺基酸序列與血漿源性因子 IX 之 Thr148 對偶基因形式一致且結構及功能特徵與內源性因子 IX 類似。rFIXFc 之 Fc 域含有 IgG1 之鉸鏈區、CH2 區及 CH3 區。rFIXFc 之組裝異二聚體成熟形式含有 869 個胺基酸，分子量近似 98 千道爾頓。

[0032] rFIXFBP 係藉由在人類胚腎(HEK)細胞株中之重組 DNA 技術產生。該細胞株將 rFIXFBP 表現至不含有來源於動物或人類來源之任何蛋白質之限定細胞培養基中。rFIXFBP 係藉由一系列層析步驟純化，其不需要使用單株抗體。該方法包括多個病毒清除步驟，包括 15 nm 病毒保留奈濾。細胞培養、純化及調配過程中不使用人類或動物添加劑。

[0033] 術語「長效」及「持久」在本文中可互換使

用。在一個實施例中，術語「長效」或「持久」指示由投與 rFIXFBP 多肽所致之 FIX 活性比野生型 FIX (例如 BENEFIX[®]或血漿源性 FIX(「pdFIX」))之 FIX 活性長。「較長」FIX 活性可藉由此項技術中之任何已知方法量測，例如 aPTT 分析、顯色分析、ROTEM、TGA 等等。在一個實施例中，「較長」FIX 活性可藉由 $T_{1/2\beta}$ (活性)展示。在另一實施例中，「較長」FIX 活性可藉由血漿中存在之 FIX 抗原含量例如藉由 $T_{1/2\beta}$ (抗原)推斷。

[0034] 以國際單位(IU)表示因子 IX 凝血活性。一個 IU 之因子 IX 活性近似對應於一毫升正常人類血漿中因子 IX 之量。若干分析可用於量測因子 IX 活性，其包括一級凝結分析(活性部分凝血激酶時間；aPTT)、凝血酶產生時間(TGA)及旋轉血栓彈性分析儀(ROTEM[®])。

[0035] 如本文關聯根據本發明之調配物所用之術語「凍乾產物」或「凍乾物」表示藉由此項技術中本身已知之冷凍乾燥方法製造之調配物。藉由在真空下在昇華之後冷凍且在升高之溫度下解吸殘餘水來移除溶劑(例如水)。在醫藥領域中，凍乾產物通常具有約 0.1%至 5% (w/w)之殘餘水分且以粉末或穩定實體餅狀物之形式存在。凍乾產物之特徵在於在添加復原介質之後快速溶解。

[0036] 如本文所用之術語「復原調配物」表示經凍乾且藉由添加稀釋劑經再溶解之調配物。稀釋劑可含有但不限於注射用水(WFI)、抑菌性注射用水(BWFI)、氯化鈉溶液(例如 0.9% (w/v) NaCl)、葡萄糖溶液(例如 5%葡萄

糖)、含有界面活性劑之溶液(例如 0.01%聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80)、pH 值緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝溶液)及其組合。

[0037] 如本文所用之「給藥間隔」意謂在向受試者投與的多次劑量之間流逝之時間之量。因此，給藥間隔可指示為範圍。在本文所提供之方法中 rFIXFBP 多肽之給藥間隔可比等效量(以 IU/kg 為單位)野生型因子 IX 所需之給藥間隔長至少約 1.5 至 8 倍。

[0038] 如本文所用之術語「給藥頻率」係指在給定時間內投與 rFIXFBP 多肽之劑量之頻率。給藥頻率可指示為每個給定時間之劑量數，例如一週一次或兩週內一次。

[0039] 如本文所用之術語「預防一或多個出血事件」或「預防性治療」意謂經歷一定時程以規律、多劑量向受試者投與 rFIXFBP 多肽以提高受試者血漿中因子 IX 活性水準，由此防止出血事件發生。在一個實施例中，「預防一或多個出血事件」指示使用 rFIXFBP 多肽防止或抑制一或多個自發性或不可控制之出血或出血事件之發生，或降低一或多個自發性或不可控制之出血或出血事件之頻率。在另一實施例中，增大之 FIX 活性水準足以降低自發性出血之發生率或在未預見損傷之情況下預防出血。預防性治療降低或防止出血事件，例如在按需要治療下所述之出血事件。如在「給藥間隔」下所論述，預防性治療可經個別化，例如以抵消受試者間之可變性。

[0040] 如本文所用之術語「約一週一次」意謂近似

數值，且可包括每七日 $\pm$ 兩日，亦即每五日至每九日。因此，「約一週一次」之給藥頻率可為每五日、每六日、每七日、每八日或每九日。

[0041] 如本文所用之術語「個別化間隔預防」或「間隔預防」或「定製預防」意謂使用 rFIXFBP 多肽用於個別化給藥間隔或頻率以防止或抑制一或多個自發性及/或不可控制出血或出血事件之發生，或降低一或多個自發性及/或不可控制出血或出血事件之頻率。在一個實施例中，「個別化間隔」包括每 10 日 $\pm$ 3 日，亦即每 7 日至每 13 日。因此，「個別化間隔預防」之給藥頻率可為每 7 日、每 8 日、每 9 日、每 10 日、每 11 日、每 12 日或每 13 日。

[0042] 如本文所用之術語「按需治療」意謂意欲經短時程進行且對諸如出血事件之現存情況或諸如計劃之手術之察覺之出短期需要反應的治療。「按需治療」與「陣發性」治療互換使用。可需要按需治療之病狀包括出血事件、關節積血、肌肉出血、口腔出血、失血、向肌肉中失血、口腔失血、創傷、頭部創傷、胃腸出血、顱內失血、腹內失血、胸內失血、骨折、中樞神經系統出血、咽後間隙中出血、腹膜後隙中出血或髂腰肌鞘中出血。亦包括除該等病狀以外之出血事件。受試者可需要手術預防、圍手術期管理或手術治療。該等手術包括小手術、大手術、拔牙、扁桃體切除術、其他牙手術/胸面部手術、腹股溝疝切開術、滑膜切除術、全膝置換、其他關節置換、顱骨切

開術、骨縫術、創傷手術、顱內手術、腹內手術、胸內手術。亦包括除該等手術以外之手術。

[0043] 可需要按需治療之其他病狀包括少量失血、關節積血、淺表肌肉失血、軟組織失血、中度失血、伴隨解剖之肌肉內或軟組織失血、黏膜失血、血尿症、大量失血、咽失血、咽後部失血、腹膜後腔失血、中樞神經系統失血、擦傷、切口、刮傷、關節失血、鼻出血、口腔出血、牙齦出血、顱內出血、腹膜內出血、少量自發性失血、大創傷後出血、中度皮膚擦傷或向關節、肌肉、內部器官或腦中之自發性失血。按需治療之其他原因包括需要手術或拔牙之圍手術期管理、大手術、大面積口腔手術、泌尿手術、疝氣手術、矯形手術諸如膝、髖或其他主要關節之置換。

[0044] 如本文所用之術語「治療」意謂改善或減輕包括但不限於 B 型血友病之出血疾病或病症之一或多種症狀。在一個實施例中，「治療」出血疾病或病症包括預防出血疾病或病症之一或多種症狀。在由 FIX 缺乏（例如低基線 FIX 活性）造成之出血疾病或病症中，術語「治療」可意謂 FIX 替代療法。藉由向受試者投與 FIXFc 多肽，受試者可達成及/或維持 FIX 活性之血漿谷底水準在約 1 IU/dl 或高於 1 IU/dl。在其他實施例中，「治療」意謂降低出血疾病或病症之一或多種症狀例如自發性或不可控制之出血事件之頻率。然而，「治療」無需為治癒。

[0045] 如本文所用之術語「圍手術期管理」意謂在

例如外科手術之手術程序之前、同時或之後使用 FIXFc 多肽。一或多個出血事件之「圍手術期管理」之用途包括在手術之前(亦即手術前)、期間(亦即手術中)或之後(亦即手術後)進行手術預防以預防一或多個出血或出血事件，或在手術之前、期間及之後減輕或抑制自發性及/或不可控制之出血事件。

[0046] 藥物動力學(PK)參數包括以上術語及以下術語，除非另外指示，否則其具有其在此項技術中之一般含義。一些術語在實例中更詳細地說明。PK 參數可基於 FIX 抗原含量(本文中常附帶表示為「抗原」)或 FIX 活性水準(本文中常附帶表示為「活性」)。由於一些受試者之血漿中存在內源性、非活性 FIX，其干擾使用針對 FIX 之抗體量測所投與之(亦即外源性) FIX 之能力，故在文獻中，PK 參數常基於 FIX 活性水準。然而，當如本文所提供將 FIX 作為 Fc 融合蛋白之一部分投與時，所投與之(亦即外源性) FIX 抗原可使用異源性多肽之抗體準確地量測。此外，某些 PK 參數可基於經模型預測之資料(在本文中常附帶表示為「經模型預測之」)或經觀測之資料(在本文中常附帶表示為「經觀測之」)，且較佳基於經觀測資料。

[0047] 如本文所用之「基線」為在投與劑量之前受試者中之最低量測血漿因子 IX 含量。因子 IX 血漿含量可在給藥之前之兩個時間點量測：在篩檢就診時及在給藥之前即刻。或者，(a)治療前 FIX 活性<1%、不具有可偵測

FIX 抗原且具有無意義基因型之受試者之基線可定義為 0%，(b)治療前 FIX 活性 <1% 且具有可偵測 FIX 抗原之受試者之基線可設置為 0.5%，(c)治療前 FIX 活性在 1-2% 之間的受試者之基線為 Cmin (在整個 PK 研究期間之最低活性)，及 (d)治療前 FIX 活性 ≥2% 之受試者之基線可設置為 2%。高於給藥前基線之活性可視為先前治療之殘餘藥物，且可在 rFIXFBP 給藥之後衰減至基線且自 PK 資料減去。

[0048] 如本文所用之「 $T_{1/2\beta}$ 」或「 $T_{1/2\beta}$ 」「 β HL」為有關消除期之半衰期， $t_{1/2\beta} = (\ln 2) / \text{與終末期相關之消除速率常數}$ 。 $T_{1/2\beta}$ 可藉由 FIX 活性或藉由血漿中之 FIX 抗原含量進行量測。基於活性之 $T_{1/2\beta}$ 顯示為 $T_{1/2\beta}(\text{活性})$ ，且基於 FIX 抗原含量之 $T_{1/2\beta}$ 可顯示為 $T_{1/2\beta}(\text{抗原})$ 。 $T_{1/2\beta}(\text{活性})$ 與 $T_{1/2\beta}(\text{抗原})$ 均可顯示為範圍或幾何平均值。

[0049] 如本文所用之「谷底」為在投與一定劑量之本發明嵌合多肽或另一因子 IX 分子之後及在投與下一劑量(若存在)之前所達到之最低血漿因子 IX 活性水準。谷底在本文中可與「臨限值」互換使用。自經量測之因子 IX 含量減去基線因子 IX 含量以計算谷底含量。

[0050] 如本文所用之術語「年出血率」(「ABR」)係指在外推至 1 年之限定時間段期間，受試者所經歷之出血事件(包括自發性及創傷性出血)之數目。舉例而言，六個月內兩次出血將指示 ABR 為四。中值 ABR 提供單一數值以描述所有受試者，指示半數受試者之個別 ABR 小於或

等於中值且半數之 ABR 大於或等於中值。

[0051] 如本文所用之「受試者」意謂人類。如本文所用之受試者包括以下個體：已知發生過至少一次不受控制之出血事件；已診斷有與不受控制之出血事件相關之疾病或病症例如出血疾病或病症，例如 B 型血友病；易患不受控制之出血事件例如血友病；或其任何組合。受試者亦可包括在某一活動例如手術、運動活動或任何劇烈活動之前處於一或多個不可控制之出血事件之危險中之個體。受試者之基線 FIX 活性可小於 1%、小於 0.5%、小於 2%、小於 2.5%、小於 3% 或小於 4%。受試者亦包括兒童。兒童受試者之年齡為出生至 20 歲、較佳為出生至 18 歲、出生至 16 歲、出生至 15 歲、出生至 12 歲、出生至 11 歲、出生至 6 歲、出生至 5 歲、出生至 2 歲、及 2 至 11 歲。

[0052] 如本文所用之「治療劑量」、「劑量」、「有效劑量」或「給藥量」(互換)意謂在投與 FIXFc 多肽之受試者中達成 FIX 活性之血漿谷底水準為至少約 1 IU/dl 或高於 1 IU/dl 之劑量。在一個實施例中，「劑量」係指在整個投與 FIXFc 多肽期間，FIX 活性之血漿谷底水準維持至少約 1 IU/dl 或高於 1 IU/dl、至少約 2 IU/dl 或高於 2 IU/dl、至少約 3 IU/dl 或高於 3 IU/dl、至少約 4 IU/dl 或高於 4 IU/dl、或至少約 5 IU/dl 或高於 5 IU/dl 之劑量。在另一實施例中，「有效劑量」使出血或出血病症之頻率降低或減小。在其他實施例中，「有效劑量」使進行中、不可控制之出血或出血事件停止。在其他實施例

中，「有效劑量」在易患自發性出血或出血事件之受試者中預防該等自發性出血或出血事件。「治療劑量」不需治療血友病。本文提供在各種出血情況中 rFIXFBP 多肽之示範性治療劑量。

因子 IX-Fc 調配物

[0053] 本發明提供包含 rFIXFBP 之調配物或醫藥組合物。在本文提供之某些調配物中，將 rFIXFBP 調配成用於靜脈內(IV)投與之無菌、無防腐劑、非致熱、經凍乾、白色至灰白色粉末至餅狀物。調配物可於單次使用小瓶中提供。rFIXFBP 之某些示範性調配物亦指 eftrenonacog α 。

[0054] 在某些實施例中，rFIXFBP 調配物係於單次使用小瓶中提供，該小瓶經製造以在用適量稀釋劑復原之後含有約 50 IU/ml、約 100 IU/ml、約 200 IU/ml、約 400 IU/ml 或約 600 IU/ml rFIXFBP。在添加稀釋劑至約 5 ml 之最終體積之某些實施例中，單次使用小瓶可標稱地含有約 250、約 500、約 1000、約 2000 或約 3000 國際單位 (IU) rFIXFBP。

[0055] 在某些實施例中，rFIXFBP 為 rFIXFc。在一些實施例中，rFIXFc 多肽包含與 SEQ ID NO:2 之胺基酸 1 至 642 至少 90%、95%或 100%一致之胺基酸序列。

[0056] 在某些實施例中，除活性 rFIXFBP 之外，調配物包括：蔗糖(其可充當穩定劑或增積劑)、甘露醇(其可

充當穩定劑或增積劑)、L-組胺酸(其可充當緩衝劑)及聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 (其可充當穩定劑)。調配物係與包含無菌氯化鈉溶液之稀釋劑一起提供。在某些實施例中，稀釋劑係於經預填充之注射器中提供。

[0057] 因此，本文提供一種包含特定量 rFIXFBP (以 IU 為單位)，以及賦形劑蔗糖、甘露醇、L-組胺酸、NaCl 及聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 之醫藥組合物。本文提供之組合物包含不同濃度之不同賦形劑，且濃度可用不同方式表現。舉例而言，給定賦形劑之濃度可表現為莫耳濃度(例如 M 或 mM)、重量/體積百分比(例如每 100 ml 稀釋劑之公克數)或每毫升之毫克數(mg/ml)。本文提供之調配物可在一定精確程度下含有特定量之各種賦形劑，該精確程度係在近似範圍內，例如濃度僅表現至一個有效數字(例如約 0.1% (w/v))，或更精確地，例如多達 2、3、4、5 或 6 個有效數字(例如約 3.88 mg/ml，其精確度高達三個有效數字)。必要之精確程度可視例如給定管制機關之要求或製造方法而變化。在某些實施例中，醫藥組合物包含經復原之調配物，其可以凍乾產物之形式提供，視情況伴有稀釋劑。

[0058] 在某些實施例中，醫藥組合物包含約 25 IU/ml 至約 1200 IU/ml rFIXFBP，例如 50 IU/ml、100 IU/ml、200 IU/ml、400 IU/ml 或 600 IU/ml rFIXFBP。在某些實施例中，在包含約 3.88 mg/ml 或約 25 mM L-組胺酸、約 23.8 mg/ml 或約 2.4% (w/v)甘露醇、約 11.9 mg/ml

或約 1.2% (w/v)蔗糖、約 0.10 mg/ml 或約 0.010% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 及約 3.25 mg/ml 或約 55.6 mM NaCl 之調配物中，醫藥組合物包含 50 IU/ml、100 IU/ml、200 IU/ml 或 400 IU/ml rFIXFBP。

[0059] 在某些實施例中，在包含約 5.43 mg/ml 或約 35 mM L-組胺酸、約 33.3 mg/ml 或約 3.3% (w/v)甘露醇、約 16.7 mg/ml 或約 1.7% (w/v)蔗糖、約 0.14 mg/ml 或約 0.014% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 及約 3.25 mg/ml 或約 55.6 mM NaCl 之調配物中，醫藥組合物包含 600 IU/ml rFIXFBP。

[0060] 在某些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受量之蔗糖。在某些實施例中，醫藥組合物包含約 1% (w/v)至約 2% (w/v)蔗糖，例如約 1.2% (w/v)蔗糖或約 1.7% (w/v)蔗糖。在某些相關實施例中，醫藥組合物包含約 10 mg/ml 至約 20 mg/ml 蔗糖，例如約 11.9 mg/ml 蔗糖或約 16.7 mg/ml 蔗糖。

[0061] 在某些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受量之甘露醇。在某些實施例中，醫藥組合物包含約 2% (w/v)至約 4% (w/v)甘露醇，例如約 2.4% (w/v)甘露醇或約 3.3% (w/v)甘露醇。在某些相關實施例中，醫藥組合物包含約 20 mg/ml 至約 40 mg/ml 甘露醇，例如約 23.8 mg/ml 甘露醇或約 33.3 mg/ml 甘露醇。

[0062] 在某些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受量之蔗糖與甘露醇。在某些實施例中，醫藥組合物

包含約 1.0%至約 2.0%蔗糖及約 2.0% (w/v)至約 4.0% (w/v)甘露醇，例如約 1.2% (w/v)蔗糖及約 2.4% (w/v)甘露醇或約 1.7% (w/v)蔗糖及約 3.3% (w/v)甘露醇。在某些相關實施例中，醫藥組合物包含約 10 mg/ml 至約 20 mg/ml 蔗糖及約 20 mg/ml 至約 40 mg/ml 甘露醇，例如約 11.9 mg/ml 蔗糖及約 23.8 mg/ml 甘露醇或約 16.7 mg/ml 蔗糖及約 33.3 mg/ml 甘露醇。在某些實施例中，蔗糖及甘露醇係作為凍乾產物之一部分提供，其在用適量稀釋劑復原後在所需濃度下提供蔗糖及甘露醇。

[0063] 在某些實施例中，醫藥組合物包含約 50 mM 與約 60 mM 之間的 NaCl，例如約 55.6 mM NaCl。在某些相關實施例中，醫藥組合物包含約 3 mg/ml 與約 4 mg/ml 之間的 NaCl，例如約 3.25 mg/ml NaCl。在某些實施例中，NaCl 係在所需濃度下於已復原包含 rFIXFBP 之凍乾產物之稀釋劑溶液中提供。

[0064] 在某些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受量之 L-組胺酸。在某些實施例中，醫藥組合物包含約 20 mM 與約 40 mM 之間的 L-組胺酸，例如約 25 mM L-組胺酸或約 35 mM L-組胺酸。在某些相關實施例中，醫藥組合物包含約 3 mg/ml 與約 6 mg/ml 之間的 L-組胺酸，例如約 3.88 mg/ml L-組胺酸或約 5.43 mg/ml L-組胺酸。在某些實施例中，L-組胺酸係作為凍乾產物之一部分提供，其在用適量稀釋劑復原後在所需濃度下提供 L-組胺酸。

[0065] 在某些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受量之聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。在某些相關實施例中，醫藥組合物包含約 0.008% (w/v) 與約 0.020% (w/v) 之間的聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80，例如約 0.010% (w/v) 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 或約 0.014% (w/v) 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。在某些相關實施例中，醫藥組合物包含約 0.08 mg/ml 與約 0.2 mg/ml 之間的聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80，例如約 0.10% mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 或約 0.14 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。在某些實施例中，聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 係作為凍乾產物之一部分提供，其在用適量稀釋劑復原後在所需濃度下提供聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0066] 在某些實施例中，醫藥組合物包含：約 25 IU/ml 與約 700 IU/ml 之間的 rFIXFBP 多肽；約 1% (w/v) 與約 2% (w/v) 之間的蔗糖；約 2% (w/v) 與約 4% (w/v) 之間的甘露醇；約 50 mM 與約 60 mM 之間的 NaCl；在約 20 mM 與約 40 mM 之間的 L-組胺酸；及約 0.008% (w/v) 與約 0.015% 之間的聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。在某些實施例中，醫藥組合物係以凍乾產物及稀釋劑之形式提供。在某些實施例中，凍乾產物之量提供約 5 ml 具有在所需濃度下之所需成分之醫藥組合物。

[0067] 在某些實施例中，醫藥組合物包含：約 25 IU/ml 與約 700 IU/ml 之間的 rFIXFBP 多肽；約 10 mg/ml

與約 20 mg/ml 之間的蔗糖；約 20 mg/ml 與約 40 mg/ml 之間的甘露醇；約 3 mg/ml 與約 4 mg/ml 之間的 NaCl；約 3 mg/ml 與約 6 mg/ml 之間的 L-組胺酸；及約 0.08 mg/ml 與約 0.15 mg/ml 之間的聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。在某些實施例中，醫藥組合物係以凍乾產物及稀釋劑之形式提供。在某些實施例中，凍乾產物之量提供約 5 ml 具有在所需濃度下之所需成分之醫藥組合物。

[0068] 示範性組合物提供於實例中之表 1 及表 2 中。

[0069] 舉例而言，本發明提供一種醫藥組合物，其包含：約 50 IU/ml rFIXFBP 多肽；約 1.2% (w/v) 蔗糖；約 2.4% (w/v) 甘露醇；約 55.6 mM NaCl；約 25 mM L-組胺酸；及約 0.010% (w/v) 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含：約 100 IU/ml rFIXFBP 多肽；約 1.2% (w/v) 蔗糖；約 2.4% (w/v) 甘露醇；約 55.6 mM NaCl；約 25 mM L-組胺酸；及約 0.010% (w/v) 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含：約 200 IU/ml rFIXFBP 多肽；約 1.2% (w/v) 蔗糖；約 2.4% (w/v) 甘露醇；約 55.6 mM NaCl；約 25 mM L-組胺酸；及約 0.010% (w/v) 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含：約 400 IU/ml rFIXFBP 多肽；約 1.2% (w/v) 蔗糖；約 2.4% (w/v) 甘露醇；約 55.6 mM NaCl；約 25 mM L-組胺酸；及約 0.010% (w/v) 聚山梨醇

酯 20 或聚山梨醇酯 80。本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含：約 600 IU/ml rFIXFBP 多肽；約 1.7% (w/v) 蔗糖；約 3.3% (w/v) 甘露醇；約 55.6 mM NaCl；約 35 mM L-組胺酸；及約 0.014% (w/v) 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0070] 本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含：約 50 IU/ml rFIXFBP 多肽；約 11.9 mg/ml 蔗糖；約 23.8 mg/ml 甘露醇；約 3.25 mg/ml NaCl；約 3.88 mg/ml L-組胺酸；及約 0.10 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含：約 100 IU/ml rFIXFBP 多肽；約 11.9 mg/ml 蔗糖；約 23.8 mg/ml 甘露醇；約 3.25 mg/ml NaCl；約 3.88 mg/ml L-組胺酸；及約 0.10 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含：約 200 IU/ml rFIXFBP 多肽；約 11.9 mg/ml 蔗糖；約 23.8 mg/ml 甘露醇；約 3.25 mg/ml NaCl；約 3.88 mg/ml L-組胺酸；及約 0.10 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含：約 400 IU/ml rFIXFBP 多肽；約 11.9 mg/ml 蔗糖；約 23.8 mg/ml 甘露醇；約 3.25 mg/ml NaCl；約 3.88 mg/ml L-組胺酸；及約 0.10 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含：約 600 IU/ml rFIXFBP 多肽；約 16.7 mg/ml 蔗糖；約 33.3 mg/ml 甘露醇；約 3.25 mg/ml NaCl；約 5.43 mg/ml L-組胺酸；及約 0.14 mg/ml

聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0071] 本發明亦提供醫藥套組之組分。該套組包括一或多個容器及視情況存在之附件。如本文所提供之套組有助於向有需要之受試者投與有效量 rFIXFBP。在某些實施例中，套組有助於經由靜脈內輸注投與 rFIXFBP。在某些實施例中，套組有助於經由靜脈內輸注自身投與 rFIXFBP。

[0072] 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末或餅狀物，其中該凍乾粉末或餅狀物包含：(i) rFIXFBP 多肽，(ii)蔗糖；(iii)甘露醇；(iv) L-組胺酸；及(v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含欲與第一容器之凍乾粉末組合之 0.325% (w/v) NaCl 稀釋劑溶液。在某些實施例中，提供足夠稀釋劑以產生約 5 ml 具有如本文所述之所需特性之 rFIXFBP 調配物。在某些實施例中，第二容器為具有柱塞之經預填充之注射器以允許向第一容器中添加稀釋劑，將第一容器之內含物復原且往回轉移至注射器中。在某些實施例中，套組進一步提供用於將注射器附接至第一容器之配接器。在某些實施例中，套組進一步提供針及輸注管，欲將其附接至含有經復原之 rFIXFBP 調配物之注射器以允許靜脈內輸注調配物。

[0073] 在某些實施例中，以約 200 IU 至約 4000 IU，例如約 250 IU、約 500 IU、約 1000 IU、約 2000 IU 或約 3000 IU 之總量提供 rFIXFBP。

[0074] 在一個實施例中，提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 250 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 59.5 mg 蔗糖；(iii)約 119 mg 甘露醇；(iv)約 19.4 mg L-組胺酸；及(v)約 0.50 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)約 50 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 1.2% (w/v)蔗糖；(iii)約 2.4% (w/v)甘露醇；(iv)約 55.6 mM NaCl；(v)約 25 mM L-組胺酸；及(vi)約 0.01% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0075] 在另一實施例中，提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 500 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 59.5 mg 蔗糖；(iii)約 119 mg 甘露醇；(iv)約 19.4 mg L-組胺酸；及(v)約 0.50 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)約 100 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 1.2% (w/v)蔗糖；(iii)約 2.4% (w/v)甘露醇；(iv)約 55.6 mM NaCl；(v)約 25 mM L-組胺酸；及(vi)約 0.01% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0076] 在另一實施例中，提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 1000 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 59.5 mg 蔗糖；(iii)約 119 mg 甘露醇；(iv)約 19.4 mg L-組胺酸；及(v)約 0.50 mg 聚

山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)約 200 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 1.2% (w/v)蔗糖；(iii)約 2.4% (w/v)甘露醇；(iv)約 55.6 mM NaCl；(v)約 25 mM L-組胺酸；及(vi)約 0.01% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0077] 在另一實施例中，提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 2000 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 59.5 mg 蔗糖；(iii)約 119 mg 甘露醇；(iv)約 19.4 mg L-組胺酸；及(v)約 0.50 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)約 400 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 1.2% (w/v)蔗糖；(iii)約 2.4% (w/v)甘露醇；(iv)約 55.6 mM NaCl；(v)約 25 mM L-組胺酸；及(vi)約 0.01% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0078] 在另一實施例中，提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 3000 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 83.3 mg 蔗糖；(iii)約 167 mg 甘露醇；(iv)約 27.2 mg L-組胺酸；及(v)約 0.7 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)約 600 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 1.7% (w/v)蔗糖；(iii)約 3.3% (w/v)甘露醇；(iv)約

55.6 mM NaCl；(v)約 35 mM L-組胺酸；及(vi)約 0.014% (w/v)聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0079] 在另一實施例中，提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 250 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 59.5 mg 蔗糖；(iii)約 119 mg 甘露醇；(iv)約 19.4 mg L-組胺酸；及(v)約 0.50 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)約 50 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 11.9 mg/ml 蔗糖；(iii)約 23.8 mg/ml 甘露醇；(iv)約 3.25 mg/ml NaCl；(v)約 3.88 mt.ml L-組胺酸；及(vi)約 0.10 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0080] 在另一實施例中，提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 500 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 59.5 mg 蔗糖；(iii)約 119 mg 甘露醇；(iv)約 19.4 mg L-組胺酸；及(v)約 0.50 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)約 100 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 11.9 mg/ml 蔗糖；(iii)約 23.8 mg/ml 甘露醇；(iv)約 3.25 mg/ml NaCl；(v)約 3.88 mg/ml L-組胺酸；及(vi)約 0.10 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0081] 在另一實施例中，提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約

1000 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 59.5 mg 蔗糖；(iii)約 119 mg 甘露醇；(iv)約 19.4 mg L-組胺酸；及(v)約 0.50 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)約 200 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 11.9 mg/ml 蔗糖；(iii)約 23.8 mg/ml 甘露醇；(iv)約 3.25 mg/ml NaCl；(v)約 3.88 mg/ml L-組胺酸；及(vi)約 0.10 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0082] 在另一實施例中，提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 2000 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 59.5 mg 蔗糖；(iii)約 119 mg 甘露醇；(iv)約 19.4 mg L-組胺酸；及(v)約 0.50 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：(i)約 400 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 11.9 mg/ml 蔗糖；(iii)約 23.8 mg/ml 甘露醇；(iv)約 3.25 mg/ml NaCl；(v)約 3.88 mg/ml L-組胺酸；及(vi)約 0.10 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0083] 在另一實施例中，提供一種醫藥套組，其包含：第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含(i)約 3000 IU rFIXFBP 多肽，(ii)約 83.3 mg 蔗糖；(iii)約 167 mg 甘露醇；(iv)約 27.2 mg L-組胺酸；及(v)約 0.7 mg 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80；及第二容器，其包含在與第一容器之凍乾粉末組合時，體積足以產生包含以下之溶

液之 0.325% (w/v) NaCl；(i)約 600 IU/ml rFIXFBP 多肽；(ii)約 16.7 mg/ml 蔗糖；(iii)約 33.3 mg/ml 甘露醇；(iv)約 3.25 mg/ml NaCl；(v)約 5.43 mg/ml L-組胺酸；及(vi)約 0.14 mg/ml 聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80。

[0084] 在某些實施例中，本文提供之醫藥套組之第一容器為包含橡皮塞之玻璃小瓶。在某些實施例中，本文提供之醫藥套組之第二容器為與柱塞相關聯之注射器主體。在某些實施例中，注射器為含有稀釋劑之經預填充之注射器。在某些實施例中，本文提供之醫藥套組進一步包含將玻璃小瓶連接至注射器主體之配接器。在某些實施例中，本文提供之醫藥套組進一步包含適於靜脈內輸注、欲連接至注射器、與針相關聯之輸注管。

[0085] 在某些實施例中，所需劑量 rFIXFBP 可經由使用一個如本文所提供之醫藥套組達成。在某些實施例中，可使用一個以上醫藥套組達成所需劑量。本文提供一種組合或匯合含於兩個或兩個以上如本文提供之醫藥套組中之調配物以達成所需劑量的方法。

投與方法

[0086] 本發明提供向有需要之人類受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包含在經指定或計算之給藥間隔下向受試者投與經指定或計算之劑量 rFIXFBP 多肽。投與 rFIXFBP 多肽為一種藉由向 FIX 缺乏之受試者添加重組 FIX 之替代療法。投與 rFIXFBP 多肽可在受試者中減少或

預防許多出血或出血事件。

[0087] rFIXFBP 為指示在患有 B 型血友病(先天性因子 IX 缺乏)之成人及兒童(≥ 12 歲)中用於例如控制及預防出血事件、常規防治以預防或降低出血事件之頻率及圍手術期管理(手術預防)之長效抗血友病因子(重組)。

[0088] 如本文所用之受試者為需要控制或預防出血或出血事件之人類受試者。在以下情況中，受試者可能在投藥時正出血，或預期將出血，或可易於出血：少量失血、關節積血、淺表肌肉失血、軟組織失血、中度失血、伴隨解剖之肌肉內或軟組織失血、黏膜失血、血尿症、大量失血、咽失血、咽後部失血、腹膜後腔失血、中樞神經系統失血、擦傷、切口、刮傷、關節失血、鼻出血、口腔出血、牙齦出血、顱內出血、腹膜內出血、少量自發性失血、大創傷後出血、中度皮膚擦傷或向關節、肌肉、內部器官或腦中之自發性失血。該等受試者亦包括需要圍手術期管理之受試者，該管理諸如與手術或拔牙相關之出血的管理。在一個實施例中，受試者需要預防一或多個出血事件。在另一實施例中，受試者需要個別化間隔預防。在其他實施例中，受試者需要按需治療一或多個出血事件。在其他實施例中，受試者需要圍手術期管理一或多個出血事件。

[0089] 本文提供用於在本文提供之可治療或預防一或多種出血事件之調配物、醫藥組合物及/或一或多個醫藥套組的情況下使用之經最優化及/或適當之給藥量及給

藥間隔。投與用於給藥間隔之適當給藥量可在間隔期間在投與 rFIXFBP 多肽之受試者中達成至少約 1 IU/dl 或高於 1 IU/dl 之 FIX 活性之血漿谷底水準。在一個實施例中，本發明包括可在整個間隔期間將 FIX 活性之血漿谷底水準維持在至少約 1 IU/dl (1%)或高於 1 IU/dl (1%)、至少約 2 IU/dl (2%)或高於 2 IU/dl (2%)、至少約 3 IU/dl (3%)或高於 3 IU/dl (3%)、至少約 4 IU/dl (4%)或高於 4 IU/dl (4%)或至少約 5 IU/dl (5%)或高於 5 IU/dl (5%)之給藥量(或給藥量範圍)及給藥間隔(或給藥間隔範圍)。在另一實施例中，給藥量(或給藥量範圍)及給藥間隔(或給藥間隔範圍)使出血或出血病症之頻率降低或減小。

[0090] 在某些實施例中，所需 FIX 活性之谷底水準經由藉由在固定間隔下之固定劑量、在個別化間隔下之固定劑量、在固定間隔下之個別化劑量或在個別化間隔下之個別化劑量之 rFIXFBP 預防性治療達成。

[0091] 在某些實施例中，所需 FIX 活性之谷底水準經由在固定間隔下預防性投與固定量 rFIXFBP 達成。舉例而言，rFIXFBP 可在約一週(例如每七日)之間隔下以約 50 IU/kg 之量投與，或 rFIXFBP 可在約 10 日至約 14 日之間隔下以約 100 IU/kg 之量投與。在某些實施例中，受試者之 FIX 活性之谷底水準可在固定劑量及固定時距期間量測，且可調整劑量及/或間隔以達成所需谷底水準。在某些實施例中，在 B 型血友病受試者之群中，平均個別化週劑量為約 30 IU/Kg 與約 60 IU/kg，例如約 32 IU/kg 與約

54 IU/kg 之間，例如 32 IU/kg、33 IU/kg、34 IU/kg、35 IU/kg、36 IU/kg、37 IU/kg、38 IU/kg、39 IU/kg、40 IU/kg、41 IU/kg、42 IU/kg、43 IU/kg、44 IU/kg、45 IU/kg、56 IU/kg、47 IU/kg、48 IU/kg、49 IU/kg、50 IU/kg、51 IU/kg、52 IU/kg、53 IU/kg 或 54 IU/kg，例如約 41 IU/kg。在某些實施例中，投與 100 IU/kg 之平均個別化給藥間隔為約 10 日與約 14 日之間，例如 10 日、11 日、12 日、13 日或 14 日，例如約 13 日。

[0092] 在某些實施例中，與經陣發性(按需)方案治療之患者之平均年出血率相比，預防性投與 rFIXFBP 可降低受試者之年出血率(ABR)至少 70%。

[0093] 在某些實施例中，其中經由在固定間隔下之固定劑量預防性治療 B 型血友病受試者，例如 50 IU/kg 每週一次或 100 IU/kg 每 10 日、11 日、12 日、13 日或 14 日一次。

[0094] 在某些實施例中，在經由在固定劑量下之個別化劑量預防性治療 B 型血友病受試者，例如在約 30 IU/Kg 與約 60 IU/kg 之間每週一次，例如在約 32 IU/kg 與約 54 IU/kg 之間每週一次，例如 32 IU/kg、33 IU/kg、34 IU/kg、35 IU/kg、36 IU/kg、37 IU/kg、38 IU/kg、39 IU/kg、40 IU/kg、41 IU/kg、42 IU/kg、43 IU/kg、44 IU/kg、45 IU/kg、56 IU/kg、47 IU/kg、48 IU/kg、49 IU/kg、50 IU/kg、51 IU/kg、52 IU/kg、53 IU/kg 或 54 IU/kg 每週一次，例如約 41 IU/kg 每週一次時，相對於在

陣發性或按需治療之後，受試者之 ABR 降低在約 70%與約 90%之間，例如 ABR 降低在約 76%與約 89%之間，例如 ABR 降低約 70%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%或約 90%，例如 ABR 降低約 83%。

[0095] 在某些實施例中，在經由在個別化間隔下之固定劑量預防性治療 B 性血友病受試者，例如在約每 10 日與約每 14 日之間(例如每 10 日、每 11 日、每 12 日、每 13 日或沒 14 日，例如或約每 13 日)投與約 100 IU/kg 時，相對於在發病期或按需治療之後之平均 ABR，受試者之 ABR 降低在約 80%與約 95%之間，例如 ABR 降低在約 80%與約 92%之間，例如 ABR 降低約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%或約 95%，例如約 87%。

[0096] 在某些實施例中，藉由在固定間隔下之固定劑量、在個別化間隔下之固定劑量、在固定間隔下之個別化劑量或在個別化間隔下之個別化劑量用 rFIXFBP 預防性治療 B 型血友病受試者可達成 ABR 小於 1 個、小於 2 個、小於 3 個、小於 4 個或小於 5 個每年出血事件，例如在約 1 個與約 5 個之間的每年出血事件。

[0097] 在其他實施例中，rFIXFBP 多肽之給藥量(或給藥量範圍)及給藥間隔(或給藥間隔範圍)使經給藥量投藥

之受試者的進行中、不可控制之出血或出血事件在給藥間隔期間停止。在其他實施例中，rFIXFBP 多肽之給藥量(或給藥量範圍)及給藥間隔(或給藥間隔範圍)在易患自發性出血或出血事件之受試者中預防此等自發性出血或出血事件。不同給藥量及給藥間隔描述於 2011 年 7 月 11 日申請且在 2012 年 1 月 12 日公開為 WO 2012/006624 之國際申請案第 PCT/US2011/043569 號中，該案以全文引用的方式併入本文中。

[0098] 在一個態樣中，本發明提供一種向需要預防之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包含向受試者靜脈內投與例如自一或多個本文所提供之醫藥套組復原之如本文所揭露之醫藥組合物，該醫藥組合物之初始劑量為約 50 IU/kg，約每週投與一次，例如約每七日，其可包括例如每 6 日、7 日或 8 日。根據此態樣，投與可在受試者中預防或降低出血事件之頻率。在另一態樣中，本發明提供一種向需要預防之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包括向受試者靜脈內投與例如自一或多個本文所提供之醫藥套組復原之如本文所揭露之醫藥組合物，該醫藥組合物之初始劑量為約 100 IU/kg，約 10 日至 14 日投與一次，例如約每 10 日、11 日、12 日、13 日或 14 日。根據此態樣，投與可在受試者中預防或降低出血事件之頻率。作為此等方法中之任一者之另一態樣，預防性劑量或劑量頻率可隨後基於受試者之反應進行調整，該反應可例如藉由一級凝結分析(活性部分凝血激

酶時間；aPTT)、凝血酶產生時間(TGA)及旋轉血栓彈性分析儀(ROTEM®)量測。例如治療 B 型血友病之醫師之一般技術者可容易地預見如何調整受試者之劑量或劑量頻率或將受試者之劑量或劑量頻率調整至何種程度以主動性地在受試者中預防及/或減少出血事件。

[0099] 在一個態樣中，本發明提供一種向需要治療輕度至中度出血事件之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包含向受試者靜脈內投與例如自一或多個本文所提供之醫藥套組復原之如本文所揭露之醫藥組合物，該醫藥組合物之初始劑量為約 30 IU/kg 至約 60 IU/kg，例如 30 IU/kg、40 IU/kg、50 IU/kg 或 60 IU/kg。根據此態樣，投與可控制、減輕或逆轉出血事件。該方法可進一步包含投與一或多個額外劑量，若受試者展現進一步出血事件，則第一額外劑量在約 48 小時內投與，且隨後劑量每 48 小時投與。投與可根據此態樣持續直至出血事件已平息。例如治療 B 型血友病受試者之醫師之一般技術人員可基於出血事件之嚴重性、受試者之反應及藉由受試者血液中之 FIX 活性水準決定初始劑量。

[0100] 在一個態樣中，本發明提供一種向需要治療重度出血事件之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包含向受試者靜脈內投與例如自一或多個本文所提供之醫藥套組復原之如本文所揭露之醫藥組合物，該醫藥組合物之初始劑量為約 100 IU/kg。根據此態樣，投與可控制、減輕或逆轉出血事件。該方法可進一步包括若出

血事件繼續則在約 6 小時至 10 小時之後投與約 80 IU/kg 之額外劑量。該方法可進一步包含若出血事件繼續則持續三日約每 24 小時投與約 80 IU/kg 之一或多個額外劑量。該方法可進一步包含每 48 小時投與 80 IU/kg 之一或多個額外劑量直至出血事件受到控制。投與可根據此態樣持續直至出血事件已平息。

[0101] 在一個態樣中，本發明提供一種向需要手術預防之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包含向經歷小手術如簡單拔牙之受試者投與例如自一或多種本文所提供之醫藥套組復原之如本文所揭露之醫藥組合物，該醫藥組合物之劑量為約 50 IU/kg 至約 80 IU/kg，例如 50 IU/kg、60 IU/kg、70 IU/kg 或 80 IU/kg，其可在圍手術期，亦即在小手術程序之、同時或之後投與。根據此態樣，投與可在手術期間及之後在受試者中控制出血。該方法可進一步包括若需要控制手術後出血則在手術之後約 24 小時至約 48 小時投與約 50 IU/kg 至約 80 IU/kg 之額外劑量。

[0102] 在一個態樣中，本發明提供一種向需要手術預防之 B 型血友病受試者投與 rFIXFBP 多肽之方法，其包括向經歷大手術之受試者靜脈內投與例如自一或多種本文所提供之醫藥套組復原之如本文所揭露之醫藥組合物，該醫藥組合物可在約 100 IU/kg 之劑量下圍手術期亦即在大手術程序之前、同時或之後投與。根據此態樣，投與可在手術期間及之後在受試者中控制出血。大手術可包括但

不限於全膝置換、關節鏡程序亦即關節鏡踝關節融合、直腸痛管關閉、膝蓋外部固定、肌腱轉移、伴抽出之牙膿腫之切開引流、藏毛竇之切開引流、清創手術、部分切斷術或手指切斷術。該方法可進一步包括若需要控制手術後出血則在約 6 小時至 10 小時之後投與約 80 IU/kg 之額外劑量。該方法可進一步包含若出血事件繼續則持續三日約每 24 小時投與約 80 IU/kg 之一或多個額外劑量。該方法可進一步包含每 48 小時投與 80 IU/kg 之一或多個額外劑量直至出血事件受到控制。投與可根據此態樣持續直至出血事件已平息。

[0103] 在一個態樣中，本發明提供本文所提供之醫藥組合物之藥物動力學參數，將其與商業上可獲得之 rFIX (由全長成熟因子 IX 組成之多肽，例如 BENEFIX[®]) 進行比較。

[0104] 在一個實施例中，在單次靜脈內輸注 50 IU/kg rFIXFBP 之後，本文提供之醫藥組合物之平均 $T_{1/2\beta}$ (活性)為約 70 小時至約 95 小時，例如平均 $T_{1/2\beta}$ (活性)為約 82 小時。在某些實施例中，在單次靜脈內輸注 50 IU/kg BENEFIX[®] 之後，以單次靜脈內輸注 50 IU/kg rFIXFBP 之形式投與之本文提供之醫藥組合物的平均 $T_{1/2\beta}$ (活性)比 BENEFIX[®] 高約 2 倍至約 3 倍，例如平均 $T_{1/2\beta}$ (活性)比 BENEFIX[®] 高約 2.4 倍。

[0105] 在一個實施例中，在單次靜脈內輸注 50 IU/kg rFIXFBP 之後，本文提供之醫藥組合物之平均 C_{max}

為約 30 IU/dL 至約 50 IU/dL，例如約 40.8 IU/dL。在一個實施例中，在單次靜脈內輸注 50 IU/kg rFIXFBP 之後，本文提供之醫藥組合物之平均每劑量曲線下面積(AUC/劑量)為約 27 IU*h/dL 每 IU/kg 至約 35 IU*h/dL 每 IU/kg，例如約 31.32 IU*h/dL 每 IU/kg。在某些實施例中，在單次靜脈內輸注 50 IU/kg BENEFIX[®]之後，以單次靜脈內輸注 50 IU/kg rFIXFBP 之形式投與之本文提供之醫藥組合物的平均 AUC/劑量比 BENEFIX[®]高約 1.8 倍至約 2.1 倍，例如比 BENEFIX[®]高約 1.99 倍。

[0106] 在本發明之某些實施例中，本發明方法進一步包含在初始投與 rFIXFBP 多肽之前量測受試者之基線 FIX 活性。量測基線 FIX 活性可採用此項技術中之任何已知凝結分析，例如單步 aPTT 分析、兩步顯色分析、ROTEM、TGA 等。

[0107] 在一些實施例中，本發明方法進一步包含在投與 rFIXFBP 多肽之後在受試者中量測 rFIXFBP 多肽之 $T_{1/2\beta}$ (活性)或 $T_{1/2\beta}$ (抗原)。

[0108] 現已詳細描述本發明，藉由參考以下實例將更明確地瞭解本發明，該等實例係僅出於說明目的包括於此且不意欲限制本發明。本文中提及之所有專利及公開案皆以引用的方式明確併入本文中。

實例

實例 1.產品描述

[0109] rFIXFc 為一種由共價連接於人類免疫球蛋白 G1 (IgG1) 之 Fc 域之人類凝血因子 IX (FIX) 組成的長效完全重組融合蛋白。rFIXFc 之因子 IX 部分之一級胺基酸序列與血漿源性因子 IX 之 Thr¹⁴⁸ 對偶基因形式一致且結構及功能特徵與內源性因子 IX 類似。rFIXFc 之 Fc 域含有 IgG1 之鉸鏈區、CH2 區及 CH3 區。rFIXFc 含有分子量近似為 98 千道爾頓之 869 個胺基酸。

[0110] rFIXFc 係藉由重組 DNA 技術在已得到廣泛表徵之人類胚腎(HEK)細胞株中產生。該細胞株將 rFIXFc 表現至不含有來源於動物或人類來源之任何蛋白質之限定細胞培養基中。rFIXFc 係藉由不需要使用單株抗體之一系列層析步驟純化。該方法包括多個病毒清除步驟，包括 15 nm 病毒保留奈濾。細胞培養、純化及調配過程中不使用人類或動物添加劑。

[0111] rFIXFc 屬於醫藥治療組：抗出血劑，B02BD04。將其以用於靜脈內(IV)投與之無菌、無防腐劑、非致熱、凍乾、白色至灰白色粉末至餅狀物之形式提供於單次使用小瓶中，伴有於預填充注射器中之液體稀釋劑。除 rFIXFc 之外，醫藥組合物包含於凍乾產物中之蔗糖、L-組胺酸、甘露醇及聚山梨醇酯 20，且包含於無菌溶劑中之氯化鈉溶液(0.325%)。各單次使用小瓶標稱地含有 250、500、1000、2000 或 3000 國際單位(IU) rFIXFc。當用提供之稀釋劑復原時，產品含有在下列表 1 或表 2 中所展示之濃度下之以下賦形劑：蔗糖、氯化鈉、L-組胺

酸、甘露醇及聚山梨醇酯 20。調配醫藥組合物用於僅在復原之後的靜脈內投與。

[0112] 各包裝含有具有塞子(丁基)及翻轉型封蓋(鋁)之粉末小瓶(1 型玻璃)、於具有柱塞(丁基)、尖端帽(丁基)及無菌小瓶配接器復原裝置之預填充注射器(1 型玻璃)中之 5 ml 溶劑。

表 1：rFIXFc 調配物

rFIXFc IU/ml*	% (w/v)蔗糖	% (w/v)甘露醇	NaCl (mM)	L-組胺酸 (mM)	% (w/v)聚山梨醇酯-20
50 IU/ml	1.2	2.4	55.6	25	0.010
100 IU/ml	1.2	2.4	55.6	25	0.010
200 IU/ml	1.2	2.4	55.6	25	0.010
400 IU/ml	1.2	2.4	55.6	25	0.010
600 IU/ml	1.7	3.3	55.6	35	0.014

表 2：rFIXFc 調配物

組分	濃度				
	250 IU/小瓶	500 IU/小瓶	1000 IU/小瓶	2000 IU/小瓶	3000 IU/小瓶
rFIXFc*	50 IU/mL	100 IU/mL	200 IU/mL	400 IU/mL	600 IU/mL
L-組胺酸	3.88 mg/mL	3.88 mg/mL	3.88 mg/mL	3.88 mg/mL	5.43 mg/mL
甘露醇	23.8 mg/mL	23.8 mg/mL	23.8 mg/mL	23.8 mg/mL	33.3 mg/mL
蔗糖	11.9 mg/mL	11.9 mg/mL	11.9 mg/mL	11.9 mg/mL	16.7 mg/mL
聚山梨醇酯 20	0.10 mg/mL	0.10 mg/mL	0.10 mg/mL	0.10 mg/mL	0.14 mg/mL
NaCl	3.25 mg/mL	3.25 mg/mL	3.25 mg/mL	3.25 mg/mL	3.25 mg/mL
注射用水	5 mL				

效力(IU)使用一級活化部分凝血激酶時間(aPTT)按照 Ph.Eur 2.7.11 及 USP <32> 以參考 WHO 濃度標準之內標作對照進行測定。rFIXFc 之特異性活性為≥55 IU/mg 蛋白質。

實例 2：調配方法

[0113] rFIXFc 藥品為一種意欲用於靜脈內投與之注射用無菌凍乾粉末。其於無菌填充單次使用小瓶中供應，小瓶標稱地含有 250、500、1000、2000 及 3000 IU 每小瓶。小瓶為用 20 mm 鐵氟龍(Teflon)塗佈之丁基橡膠凍乾塞及鋁翻轉型壓接封蓋密封之 10 mL USP/Ph. Eur. 1 型玻璃小瓶。在凍乾之前，250 IU 至 2000 IU 小瓶之標稱填充體積目標為 5 mL 且 3000 IU 小瓶之標稱填充體積目標為 7 mL。在凍乾之前的調配賦形劑之組成對於所有劑量強度皆相同。用在無菌預填充注射器中供應之包含 0.325% (w/v)氯化鈉之 5 mL 稀釋劑復原注射用粉末。

[0114] 將在凍乾之前的藥品溶液組成呈現於表 3 中。並且將凍乾粉末之組成呈現於表 4 中。將在復原之後的藥品之組成呈現於表 1 或表 2 中。(實例 1)

表 3：在凍乾之前注射用 rFIXFc 粉末每 mL 組成

組分	功能	量 ⁱ⁾				
		250 IU Vial	500 IU Vial	1000 IU Vial	2000 IU Vial	3000 IU vial
rFIXFc	活性成分	50 IU	100 IU	200 IU	400 IU	429 IU
L-組胺酸 ⁱⁱ⁾	緩衝液	3.88 mg	3.88 mg	3.88 mg	3.88 mg	3.88 mg
D-甘露醇	增積劑	23.8 mg	23.8 mg	23.8 mg	23.8 mg	23.8 mg
蔗糖	穩定劑	11.9 mg	11.9 mg	11.9 mg	11.9 mg	11.9 mg
聚山梨醇酯 20	穩定劑	0.10 mg	0.10 mg	0.10 mg	0.10 mg	0.10 mg
注射用水	溶劑	適量至 1 mL				

ⁱ⁾量為額定量。

ⁱⁱ⁾在混合期間添加少量鹽酸及/或氫氧化鈉以調整 pH 值至 7.1。

表 4：每小瓶注射用 rFIXFc 粉劑標稱組成

組分	功能	量 ⁱ⁾					
		250 IU Vial	500 IU Vial	1000 IU Vial	2000 IU Vial	3000 IU Vial	
rFIXFc	活性成分	250 IU	500 IU	1000 IU	2000 IU	3000 IU	
L-組胺酸 ⁱⁱ⁾	緩衝液	19.4 mg	19.4 mg	19.4 mg	19.4 mg	27.2 mg	
甘露醇	穩定劑/增積劑	119 mg	119 mg	119 mg	119 mg	167 mg	
蔗糖	穩定劑/增積劑	59.5 mg	59.5 mg	59.5 mg	59.5 mg	83.3 mg	
聚山梨醇酯 20	穩定劑	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.7 mg	

[0115] 可藉由將注射器附接至標準靜脈內輸注管/針組，且藉由一般技術者已知之標準方法的靜脈內遞送 rFIXFc 來進行投與。

實例 3：投藥劑量及方法/計算初始估計劑量之方法

[0116] rFIXFc 為指示在患有 B 型血友病(先天性因子 IX 缺乏)之成人及兒童(≥ 12 歲)中用於例如控制及預防出血事件、常規防治以預防或降低出血事件之頻率及圍手術期管理(手術預防)之長效抗血友病因子(重組)。

[0117] 如實例 1 中所述進行調配之 rFIXFc 的給藥可如此實例中所述進行估計，但亦可藉由標準測試諸如在本文中其他地方所述之 FIX 活性分析進行確定。

[0118] 預期每公斤體重 1 IU rFIXFc 會使因子 IX 之循環含量增加 1% [IU/dL]。已顯示 rFIXFc 具有延長之循

環半衰期。

[0119] 通常不需要對於回收率進行劑量調整。因為受試者之藥物動力學(例如半衰期、活體內回收率)及對 rFIXFc 之臨床反應可變化，所以可使用下式估計表現為 IU/dL (或正常值之%)之預期活體內因子 IX 含量峰值增大或所需劑量：

$$\text{IU/dL (或正常值之\%)} = [\text{總劑量 (IU) / 體重 (kg)}] \times \text{回收率} \\ (\text{IU/dL 每 IU/kg})$$

或

$$\text{劑量 (IU)} = \text{體重 (kg)} \times \text{所需因子 IX 升高 (IU/dL 或正常} \\ \text{值之\%)} \times \text{回收率之倒數 (IU/kg 每 IU/dL)}$$

[0120] 下表(表 5)可用於指導出血事件中之給藥：

表 5：治療出血之 rFIXFc 給藥指導

出血之嚴重性	所需因子 IX 含量(IU/dL 或正常值之%)	劑量(IU/kg)/劑量頻率(小時)
輕度及中度 舉例而言：關節、淺表肌肉/非神經血管性損害(除了髂腰肌)、淺表軟組織、黏膜	30-60	30-60 IU/kg 若存在進一步出血跡象則每 48 小時重複
重度 舉例而言：伴以神經血管性損傷或大量血液流失之髂腰肌及深層肌肉、腹膜後腔、CNS	80-120	就重複給藥而言，遵循重度手術之指導[參見表 6]

修改自：Roberts 與 Eberst, WFH 2008 及 WFH 2012

[0121] 後續治療劑量及持續時間視個別臨床反應、

因子 IX 缺乏之嚴重性及出血位置與程度(參見以下實例 5 中之藥物動力學)而定。

[0122] 下表(表 6)可用於指導圍手術期管理(手術預防)之給藥：

表 6：對圍手術期管理(手術預防)之 rFIXFc 給藥之指導*

手術類型	所需初始因子 IX 含量 (IU/dL 或正常值之%)	劑量(IU/kg)/劑量頻率 (小時)
輕度 小手術，包括簡單的拔牙	50 至 80	50-80 IU/kg 單次輸注可能足夠。在 24-48 小時之後按需要重複。
重度	60 至 120 (初始含量) 第 1-3 日：維持含量 40-60% 第 4-6 日：維持含量 30-50% 第 7-14 日：維持含量 20-40%	100 IU/kg (初始劑量) 在第一個 3 日之 6-10 小時之後隨後每 24 小時應考慮在 80 IU/kg 下之重複劑量。 基於 rFIXFc 之長半衰期，劑量可減小且在手術後設置中之給藥頻率可在第 3 日延長至每 48 小時。

修改自：Roberts 與 Eberst, WFH 2008 及 WFH 2012

*參見藥物動力學(以下實例 5)

[0123] 對於常規預防，推薦起始方案為：50 IU/kg 每週一次或 100 IU/kg 每 10-14 日一次。任一方案均可基於受試者反應進行調整(參見藥物動力學，以下實例 5)。

[0124] rFIXFc 被禁忌用於已對產品或其組分顯現嚴重過敏性反應(包括過敏症)之受試者中。

[0125] 對 rFIXFc 之臨床反應可變化。若出血不經推

薦劑量控制，則可測定因子 IX 之血漿含量，且可投與足夠劑量之 rFIXFc 以達成滿意的臨床反應。若受試者之血漿因子 IX 含量未能如所預期得以增大或若在投與 rFIXFc 之後出血未得到控制，則可測試受試者之血漿中之抑制劑(例如中和抗體)之存在。可藉由一般技術者已知之適當臨床觀測及實驗室測試來監測使用 rFIXFc 之受試者之因子 IX 抑制劑的產生。

[0126] 當臨床指示時，可藉由進行例如一級凝結分析監測受試者血漿之因子 IX 活性程度以確認足夠因子 IX 含量已經達成且得以維持。可進一步監測受試者血漿之因子 IX 抑制劑的產生。

實例 4：B-LONG 研究設計

[0127] 設計為全球的、開放標記、多中心 3 期研究

[0128] 目標為評估靜脈內注射之重組因子 IX Fc 融合蛋白(rFIXFc)在患有嚴重 B 型血友病之個體中在控制及預防出血事件、常規預防及/或圍手術期管理方面之功效及安全性。

[0129] 關鍵納入條件(a)男性，(b)年齡大於 12 歲，(c)嚴重 B 型血友病之診斷定義為 $\leq 2\%$ (≤ 2 IU/dL FIX:C)內源性因子 IX 活性，及(d)在任何目前市售之 FIX 產品之情況下記錄暴露時間之前，歷史 ≥ 100 。

[0130] 治療分組包括分組 1 (每週預防)、分組 2 (個別化間隔預防)、分組 3 (陣發性[按需]治療)、分組 4(圍手

術期管理)。

[0131] 在分組 1 (每週預防)下，將受試者用 50 IU/kg 之初始劑量每週治療，隨後調整劑量維持谷底因子含量以足夠預防出血。

[0132] 在分組 2 (個別化間隔預防)下，將受試者用 100 IU/kg 之初始劑量治療 10 日，隨後調整劑量維持谷底因子含量以足夠預防出血。

[0133] 在分組 3 (陣發性[按需]治療)，使受試者按出血需要接受 rFIXFc 陣發性治療。

[0134] 在分組 4 (圍手術期管理)中，在大手術之前及之後投與 rFIXFc；將受試者直接列入至手術分組中，隨後在手術後移至一個治療分組(分組 1、分組 2 或分組 3)中；或若其在研究期間需要手術，則在圍手術期時期期間自另一分組移至手術分組中。

[0135] 對於 PK 評估，所有分組中之所有受試者皆在其第一劑量的 rFIXFc 之後進行初始 PK 評估。將分組 1 之一小組受試者分配至特定方案有序 PK 子組以將 rFIXFc 之 PK 與重組因子 IX (rFIX，BENEFIX[®])進行如下比較：(1) 在分組 1 中之治療之前，在單一劑量之 BENEFIX[®] 50 IU/kg 之後評估 PK。隨後在單次劑量之 rFIXFc 50 IU/kg 之後在此等受試者中評估 PK；且(2)在第 26 週重複 rFIXFc 之 PK。

關鍵功效結果量測值包括(1)分組 1、分組 2 及分組 3 中之年出血率(ABR) ((i)周預防分組與陣發性治療分組相

比，及(ii)個別化間隔預防分組與陣發性治療分組相比)；(2)阻止出血事件所需之注射數；及(3)治療醫師使用 4 分制對受試者在 rFIXFc 之情況下的手術反應的評估。

[0136] 藥物動力學(PK)結果量測值包括 rFIXFc 及重組因子 IX (rFIX，BENEFIX®)之 PK。

[0137] 關鍵安全結果量測值包括(a)抑制劑產生之發生率及(b)在圍手術期管理分組之外(分組 1、分組 2 及分組 3 但無分組 4)發生的不良事件(AE)之發生率。

B-LONG 結果

受試者

[0138] 將 rFIXFc 之安全性、功效及藥物動力學以多中心、開放、前瞻性研究之形式評估，該研究將 2 種預防性治療方案中之每一者之功效與陣發性(按需)治療進行比較；測定治療出血事件中之止血功效；且測定在圍手術期管理經理大手術程序之受試者期間的止血功效。追蹤總計 123 個患有嚴重 B 型血友病($\leq 2\%$ 內源性 FIX 活性)、經先前治療、12 歲至 71 歲之受試者(PTP)持續至多 77 週。93.5%受試者完成該研究，115 個受試者治療至少 26 週且 56 個受試者治療至少 52 週。

[0139] 固定每週間隔分組中之六十三(63)個受試者接受 rFIXFc 用於在 50 IU/kg 之初始劑量下進行常規預防。調整劑量以維持谷底如臨床所指示在基線上 1%與 3%之間或更高以預防出血。在進行研究持續至少 9 個月之 58 個

受試者中，在研究之最後 6 個月期間之週劑量中值為 40.7 IU/Kg (四分位距，32.3、54.1)。

[0140] 個別化間隔分組中之二十九(29)個受試者接受 rFIXFc 用於進行在 100 IU/kg 每 10 日之劑量下進行常規預防，其中調整間隔以維持谷底如臨床所指示在基線上 1%與 3%之間或更高以預防出血。在進行研究持續至少 9 個月之 26 個受試者中，在最後 6 個月期間之間隔中值為 13.8 日 (四分位距，10.5、14.0)。

[0141] 二十七(27)個受試者如所需接受 rFIXFc 用於在陣發性(按需)治療分組中治療出血事件。

[0142] 十二(12)個受試者接受 rFIXFc 用於在 14 個大手術程序中進行圍手術期管理。四個受試者未參與到其他分組中。

常規預防之功效

[0143] 基於負二項模型，相比於陣發性(按需)治療分組，固定每週間隔分組中之受試者之年出血率(ABR)減小 83% (76%至 89%)，且個別化間隔分組中之受試者之年出血率減小 87% (80%至 92%)。

[0144] 研究期間治療之持續時間中值為 51.4 週(範圍 <1-77)。可評估功效之受試者中之 ABR 的比較概述於表 7 中。

表 7：治療分組之中值(IQR*)年出血率(ABR)之概述

出血事件病因	固定每週間隔 之預防(N=61)	個別化間隔之 預防(N=26)	陣發性(按需) (N=27)
總體 ABR 中值 (IQR)	2.95 (1.01, 4.35)	1.38 (0.00, 3.43)	17.69 (10.77, 23.24)
自發性 ABR 中值 (IQR)	1.04 (0.00, 2.19)	0.88 (0.00, 2.30)	11.78 (2.62, 19.78)
創傷性 ABR 中值 (IQR)	0.99 (0.00, 2.13)	0.00 (0.00, 0.78)	2.21 (0.00, 6.81)

*IQR=四分位距

控制出血之功效

[0145] 在固定劑量、固定間隔及陣發性(按需)分組中觀測出總計 636 個出血事件。由受試者在治療後 8-12 小時記錄各注射反應之評估。出血時間概述於表 8 中。

表 8：控制出血之功效的概述

新出血事件	(N= 636)
# 治療出血事件之注射	
1 次注射	575 (90.4%)
2 次注射	44 (6.9%)
3 次注射	17 (2.7%)
治療出血事件之每次注射之劑量 (IU/kg)中值(IQR)	46.07 (32.86, 57.03)
治療出血事件之總劑量(IU/kg)中值 (IQR)	46.99 (33.33, 62.50)
對第一次注射之反應	(N= 613)
優或良	513 (83.7%)
中等	90 (14.7%)
無反應	10 (1.6%)

圍手術期管理(手術預防)中之功效

[0146] 對 12 個受試者進行十四(14)個大手術程序。

研究者使用優、良、一般及無之 4 分制在手術後 24 小時對止血進行評估。在 100%大手術中將止血反應評為優或良。受試者中之任一者中不存在血栓併發症之臨床實證。在手術期間及手術後對給藥之止血反應概述於表 9 中。

表 9：在手術期間及手術後之止血反應之概述

大手術	程序數 (受試者數)	反應			
		優	良	一般	不良/無
全膝置換	5 (5)	4	1		
關節鏡程序	1 (1)	1			
關節鏡踝關節融合	1 (1)	1			
直腸痛管關閉	1 (1)	1			
膝蓋外部固定	1 (1)	1			
肌腱轉移	1 (1)	1			
伴抽出之牙膿腫之 I 及 D ¹	1 (1)	1			
藏毛竇之 I 及 D ¹	1 (1)	1			
清創手術、部分切斷術	1 (1)	1			
手指切斷術	1 (1)	1			
小手術 ²	15 (13)	10	1	1	

¹切開引流

²未對 3 個小手術提供之反應評估

對生活品質之影響

[0147] 使用血友病特定生活品質測定儀器 HAEM-A-QoL 量測生活品質。在預防性治療分組中之成人(18 歲及以上)中進行 HAEM-A-QoL。將藉由研究前方案組合之預防分組中之在第 26 週時自基線的變化概述於表 10 中。

表 10：Haem-A-QoL 問卷之自基線之變化中值(匯合固定每週間隔及個別化間隔分組)

	研究前方案					
	預防性			陣發性(按需)		
	N	自基線之變化		N	自基線之變化	
總分	27	-6.82	(-22.8, 6.1)	26	-6.25	(-25.5, 12.8)
領域，在過去之一個月期間						
1.身體健康	27	-10.00	(-45.0, 20.0)	31	-15.00	(-60.0, 15.0)
2.感覺	27	0.00	(-43.8, 50.0)	31	0.00	(-43.8, 62.5)
3.對你自己之看法	27	-5.00	(-25.0, 15.0)	30	-5.00	(-35.0, 25.0)
4.運動及休閒	22	-7.50	(-70.0, 25.0)	21	-20.00	(-40.0, 35.0)
5.工作及學習	22	0.00	(-31.3, 52.1)	25	-6.25	(-31.3, 18.8)
6.處理血友病	27	0.00	(-100.0, 100.0)	31	-8.33	(-66.7, 75.0)
7.治療	27	-6.25	(-18.8, 18.8)	31	0.00	(-53.1, 37.5)
領域，最近						
8.未來	26	-5.00	(-25.0, 10.0)	30	0.00	(-30.0, 20.0)
9.家庭計劃	15	0.00	(-29.2, 12.5)	13	0.00	(-43.8, 25.0)
10.夥伴關係及性	26	0.00	(-50.0, 66.7)	30	0.00	(-25.0, 25.0)
注意：概述統劑量為中值(最小值，最大值)。						

[0148] 在研究之最後 6 個月期間，個別化間隔預防分組中之給藥間隔中值為 14 日。

[0149] 出血之控制：超過 90% (90.4%)出血事件藉由單次注射 rFIXFc 控制。

[0150] 圍手術期管理：治療醫師在 100%手術中將 rFIXFc 之止血功效評為優或良。

[0151] 報導用常規預防性或陣發性(按需)療法治療之 119 個受試者中有 10 個受試者(8.4%)有不良藥物反應(ADR)。將不良藥物反應視為研究者評估為與 rFIXFc 治療

相關或可能相關之不良事件。不良藥物反應概述於表 11 中。

[0152] 無受試者由於不良藥物反應而退出研究。在研究中，未偵測到抑制劑且未報導過敏事件。

表 11：對 rFIXFc 報導之不良藥物反應

MedDRA 器官系統分類	MedDRA 優先項	N=119* 受試者數 n (%)
神經系統障礙	頭痛	2 (1.7)
	眩暈	1 (0.8)
	味覺障礙	1 (0.8)
胃腸功能性障礙	口腔感覺異常	2 (1.7)
	呼吸味	1 (0.8)
全身性病症及投藥部位 病狀	疲勞	1 (0.8)
	輸注部位疼痛	1 (0.8)
心臟病症	心悸	1 (0.8)
腎及尿路病症	阻塞性尿路病	1 (0.8)
血管病症	低血壓	1 (0.8)

*119 個先前關於常規預防或陣發性(按需)療法經治療之受試者(PTP)

根據下列分類表現以下不良反應之發生率：

極常見($\geq 1/10$)

常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)

不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)

罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)

極罕見($< 1/10,000$)

實例 5：藥效學及藥物動力學

藥效學

[0153] rFIXFc 為一種長效、完全重組融合蛋白，其暫時地替換有效止血所需要之缺失之凝結因子 IX。rFIXFc 含有結合至新生兒 Fc 受體(FcRn)之人類免疫球蛋白 G1 (IgG1)之 Fc 區，其為自然發生途徑之一部分，該途徑藉由使免疫球蛋白循環回到循環中延緩其溶酶體降解，

且為其血漿半衰期長之原因。

[0154] rFIXFc 為一種長效、完全重組融合蛋白，其包含共價連接至人類免疫球蛋白 G1 (IgG1)之 Fc 域且由重組 DNA 技術產生之人類凝結因子 IX (FIX)。

[0155] 因子 IX (FIX)為一種近似 55 kDa 維生素 K 依賴性絲胺酸蛋白酶，其為凝血級聯中對止血過程重要之基本凝結因子。FIX 通常藉由活性因子 VII/組織因子複合物或藉由活性因子 XI 轉化成活性 FIX (FIXa)。FIXa 與活性因子 VIII 在磷脂表面上形成複合物以將因子 X 轉化成活性因子 X，且其最終將凝血酶原轉化成凝血酶並產生纖維蛋白塊之構造。

[0156] B 型血友病受試者具有功能性 FIX 之缺失，其導致創傷之後的長期出血及軟組織與關節內復發自發性出血。rFIXFc 之 FIX 部分具有與內源性 FIX 類似之結構及功能性特徵，且藉由校正功能性 FIX 之缺乏促進止血。

[0157] rFIXFc 之其他部分為與新生兒 Fc 受體 (FcRn) 結合之人類免疫球蛋白 G1 (IgG1)之 Fc 區。此受體在整個生命週期中表現為天然存在之途徑的一部分，其藉由使此等蛋白質循環回到循環中以保護免疫球蛋白不受溶酶體降解，導致其血漿半衰期長。

[0158] rFIXFc 用作提高因子 IX 活性之血漿水準之替代療法，進而實現因子缺失之暫時校正及出血傾向之校正。

[0159] B 型血友病為一種特徵為功能性凝結因子 IX

(FIX)缺乏之出血病症，在活化部分血栓時間(aPTT)分析中該缺乏引起凝結時間延長，該分析為用於 FIX 之生物活性之習用活體外測試。rFIXFc 治療可在有效給藥時期期間縮短 aPTT。

藥物動力學

[0160] 在自臨床研究之 22 個可評估之受試者(≥ 19 歲)中之 10 分鐘靜脈內輸注之後，評估 rFIXFc 相比於 BENEFIX[®] [諾娜凝血素 α] (rFIX)之藥物動力學(PK)。受試者在接受 50 IU/kg BENEFIX[®]之前經歷 5 日之洗除期。在給藥前進行 PK 取樣，隨後在給藥後至多 96 小時之 8 個時間點進行評估。在 120 小時(5 日)之洗除期之後，受試者接受 50 IU/kg rFIXFc 之單次給藥。在給藥前隨後接著在給藥後至多 240 小時(10 日)之 11 個時間點收集 PK 樣品。在第 26 週進行 rFIXFc 之重複 PK 評估。

[0161] 基於血漿 FIX 活性隨時間之曲線估計 rFIXFc 之 PK 參數。就 rFIXFc 而言，在輸注之後立即，例如在自給藥起始 10 分鐘時觀測到最大活性值(C_{max})。在循環 FIX 活性中自輸注前水準之幾何平均增量為 0.92 IU/dL 每 IU/kg，且排除半衰期為 82 小時。此半衰期受 rFIXFc 之 Fc 區影響，在動物模型中顯示其由 FcRn 循環途徑介導。如在第 26 週對比 PK 參數所顯示，rFIXFc PK 曲線經重複給藥後為穩定的。

[0162] rFIXFc 及 BENEFIX[®]之 PK 參數之概述表現於

表 12 中。

表 12：rFIXFc 及 BENEFIX® (rFIX)之藥物動力學參數

PK 參數 ¹	rFIXFc (95% CI)	BeneFIX® (95% CI)	rFIXFc 與 BeneFIX® 之比 (95% CI)
	N=22	N=22	N=22
C _{max} (IU/dL)	40.81 (33.60, 49.58)	43.08 (36.69, 50.59)	0.95 (0.81, 1.11)
AUC/劑量 (IU*h/dL 每 IU/kg)	31.32 (27.88, 35.18)	15.77 (14.02, 17.74)	1.99 (1.82, 2.17)
t _{1/2α} (h)	5.03 (3.20, 7.89)	2.41 (1.62, 3.59)	2.09 (1.18, 3.68)
t _{1/2β} (h)	82.12 (71.39, 94.46)	33.77 (29.13, 39.15)	2.43 (2.02, 2.92)
CL (mL/h/kg)	3.19 (2.84, 3.59)	6.34 (5.64, 7.13)	0.50 (0.46, 0.55)
MRT (h)	98.60 (88.16, 110.29)	41.19 (35.98, 47.15)	2.39 (2.12, 2.71)
V _{ss} (mL/kg)	314.8 (277.8, 356.8)	261.1 (222.9, 305.9)	1.21 (1.06, 1.38)
增量復原 (IU/dL 每 IU/kg)	0.92 (0.77, 1.10)	0.95 (0.81, 1.10)	0.97 (0.84, 1.12)

¹PK 參數以幾何平均數之形式表現(95% CI)

縮寫：CI =信賴區間；C_{max} =最大活性值；AUC =FIX 活性時間曲線下面積；t_{1/2α} =分佈半衰期；t_{1/2β} =消除半衰期；CL =清除率；MRT =平均滯留時間；V_{ss} =穩定狀態分佈體積

[0163] 在臨床研究(12 個受試者在第 1/2a 期研究中，且 123 個受試者在第 3 期研究中)中，基於 135 個 12

歲至 76 歲且體重在 45kg 與 186.7kg 之間的受試者之 PK 資料開發總體 PK 模型。對典型之 rFIXFc CL 之總體評估為 2.39 dL/h，典型中央室體積(V1)為 71.4 dL，且 Vss 為 198.3 dL。rFIXFc 之最終半衰期幾何平均值近似 82 小時，其比 BENEFIX[®]之最終半衰期(近似 34 小時)長 2.4 倍。

[0164] 對所有受試者進行初始 PK 評估以在患有 B 型血友病之受試者之代表性群體中表徵 rFIXFc 之 PK。

[0165] 在 BENEFIX[®] 50 IU/kg 之單次劑量，繼之以 rFIXFc 50 IU/kg 之單次劑量之後，在基線處在每週預防性分組(分組 1)中之一子集受試者中進行更廣泛 PK 取樣。經 96 小時之時間取得 BENEFIX[®]之血液樣品。隨後經 240 小時之時間取得 rFIXFc 之血液樣品。在 26 週重複 rFIXFc 之 PK 評估。

[0166] 基於第 1/2 期研究之 PK 結果選擇 100-IU/kg 劑量，結果顯示此劑量使 FIX 含量升高至正常值之近似 100% (Shapiro 等人 2011)。在第 1/2 期研究中，其中 100 IU/kg rFIXFc (n=5)，FIX 含量高於基線 1%之時間為約 11 日，且在 9 日至 14 日之範圍內。基於此等資料，分組 2 經設計以測試固定劑量 100 IU/kg 是否可提供預防流血之保護超過一週。

[0167] 在 B-LONG 中所測定之 BENEFIX[®]之最終半衰期為近似 34 小時，其比 BENEFIX[®]包裝說明書中所報導之值(約 18 小時)以及使用 48 小時取樣時間遵循 EMA

對 FIX PK 評估之指導之研究數值(13.7 至 19.3 小時)(Ewenstein 2002; Kisker 等人 2003; Negrier 等人 2011)長。然而，在給藥後至多 72 小時對 BENEFIX[®]取樣之公開 PK 研究中，亦報導更長之最終半衰期為 21.3 至 33.4 小時(Ragni 等人 2002、Lambert 等人 2007、Chang 等人 2007 及 Martinowitz 等人 2012)。

[0168] 為確定 BENEFIX[®]之終末半衰期之差異是否由此研究中所採用之 96 小時之較長 PK 取樣時程導致，亦使用給藥後僅高達 48 小時之資料分析 BENEFIX[®] PK 資料。此分析產生顯著縮短之 BENEFIX[®]終末半衰期(約 17 小時)，其與使用 48 小時取樣持續時間之先前報導一致。

[0169] 在 B-LONG 研究中，在 rFIXFc 與 BENEFIX[®]之間進行頭對頭比較，而在 1/2 期研究中，將 rFIXFc 之半衰期與 BENEFIX[®]產品插頁(2009)中報導之歷史資料進行比較。由此，自 B LONG 研究之 rFIXFC 超過 BENEFIX[®]之 PK 改良的量測值更為可靠且準確。

[0170] 前文特定實施例之描述將充分揭示本發明之一般特性，使得其他人藉由應用此項技術中之知識，在無過度實驗且不背離本發明之一般概念之情況下，可輕易地針對各種應用對該等特定實施例進行修改及/或改變。因此，基於本文呈現之教示及指導，意欲該等改變及修改在所揭示之實施例之等效物的含義及範圍內。應瞭解，本文之措辭或術語係出於描述而非限制之目的，因此本說明書之術語或措辭應由熟練技術人員根據教示及指導進行解

釋。

[0171] 自本文所揭示之本發明之說明書及實施之考慮，本發明之其他實施例對熟習此項技術者將為顯而易見的。意欲將說明書及實例視為僅具示範性，且本發明之真實範疇及精神藉由以下申請專利範圍指示。

序列表

<110> 美商百歐維拉提夫治療公司(BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.)

<120> 因子IX多肽調配物

<140> TW110137480

<141> 2014-03-14

<150> US 61/794, 874

<151> 2013-03-15

<160> 4

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 7583

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> FIX-Fc 鏈

<400> 1

gcgcgcgttg acattgaita ttgactagtt attaatagta atcaattacg gggtcattag	60
ttcatagccc atatatggag ttccgcgtta cataacttac ggtaaatggc ccgccctggct	120
gaccgcccaa cgacccccgc ccattgacgt caataatgac gtatgttccc atagtaacgc	180
caataggggac ttccattga cgtcaatggg tggagtattt acggtaaaact gcccacttgg	240
cagtacatca agtgtatcat atgccaagta cgcaccttat tgacgtcaat gacggtaaat	300
ggccccgctg gcattatgcc cagtacatga ccttatggga ctttccctact tggcagtaca	360
tctacgtatt agtcatcgct attaccatgg tgaatcggtt ttggcagtac atcaatgggc	420
giggatagcg gtttgactca cggggatttc caagtctcca ccccatigac gtcaatggga	480
gttgtttttg gcacaaaaat caacgggact ttccaaaatg tcgtaacac tccgccccat	540
tgacgcaaat gggcggtagg cgtgtacggt gggagggtcta tataagcaga gctctctggc	600
taactagaga acccactgct tactggctta tcgaaattaa tacgactcac tatagggaga	660
cccaagcttc gcgacgtacg gccgccacca tgcagcggtt gaacatgac atggcagaat	720
caccaggcct catcaccatc tgccttttag gatactact cagtgtgaa tgtacaggtt	780
tgtttccitt tttaaaatc attgagtatg ctgtccittt agatatagaa atatctgatg	840
ctgtcttctt cactaaattt tgattacatg atttgacagc aatattgaag agtctaacag	900
ccagcacgca ggttggttaag tactgtggga acatcacaga ttttggtctc atgccctaaa	960
gagaaattgg ctttcagatt atttggaata aaaacaaga ctttcttaag agatgtaaaa	1020
ttttcatgat gttttctttt ttgctaaaac taaagaatta ttcttttaca tticagtttt	1080
tcttgatcat gaaaacgcc acaaaattct gaatcggcc aagaggatata attcaggtaa	1140
attggaagag ttgttcaag ggaatctaga gagagaatgt atggaagaaa agtgtagttt	1200
tgaagaagca cgagaagttt ttgaaaacac tgaagaaca actgaatttt ggaagcagta	1260
tgttgatgga gatcagtggt agtccaatcc atgttttaaaat ggcggcagtt gcaaggatga	1320
cattaattcc tatgaatgtt ggtgtccctt tggattttaa ggaagaacgt gtgaattaga	1380
tgtaacatgt aacattaaaga atggcagatg cgagcagttt tgtaaaaata gtgtgataa	1440
caaggtggtt tgcctctgta ctgaggagata tgcacttgca gaaaaccaga agtccctgtga	1500
accagcagtg ccatttccat gtggaagagt ttctgtttca caaacttcta agctcaccgc	1560

tgctgagact gtttttccctg atgtggacta tgtaaattct actgaagctg aaaccatttt	1620
ggataacatc actcaaagca cccaatcatt taatgacitc actcgggttg ttggtggaga	1680
agatgccaaa ccaggtcaat tccctlggca ggttgitttg aatggtaaag ttgatgcatt	1740
ctgtggaggc tctatcgtaa atgaaaaatg gattglaact gctgcccact gtgttgaaac	1800
tggtgtiaaa attacagttg tgcaggtga acataatatt gaggagacag aacatacaga	1860
gc aaaagcga aatgtgattc gaattatitc tcaccacaac tacaatgcag ctattaataa	1920
gtacaacat gacattgccc ttctggaaact ggacgaaccc ttagtgctaa acagctacgt	1980
tacacctatt tgcattgcig acaaggaaata cacgaacatc ttccctcaaat ttggatctgg	2040
ctatglaagt ggctggggaa gagtcttcca caaagggaga tcagctttag ttcttcagta	2100
ccittagagtt ccacttgttg accgagccac atgtcttcca tctacaaagt tcaccatcta	2160
taacaacaig ttctgtgctg gcttccatga aggaggtaga gattcatgtc aaggagatag	2220
tgggggaccc catgttactg aagtggaaagg gaccagtctc ttaactggaa ttattagctg	2280
gggtgaagag tgtgcaatga aaggcaataa tggaatatai accaagggtg cccggtatgt	2340
caactggatt aaggaaaaaa caaagctcac tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc	2400
agctccggaa ctcttgggag gaccgtcagt ctctctctc ccccaaaaac ccaaggacac	2460
ctcatgatc tcccggaacc ctgaggtcac atgcgtgggtg gtggacgtga gccacgaaga	2520
ccctgaggtc aagticaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa	2580
gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca	2640
ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc	2700
ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac	2760
ccctccccca tcccggaagt agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa	2820
aggcttctat cccagcgaca tgcgcgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa	2880
ctacaagacc acgcctcccc tgttggactc cgacggctcc ttcttctct acagcaagct	2940
caccgtggag aagagcaggt ggacgcaggg gaacgtcttc tcatgtctcg tgatgcata	3000
ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggia aatgagaatt	3060
cagacatgat aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa	3120
aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca	3180
ataaacaagt tggggtgggc gaagaactcc agcatgagat ccccgcgctg gaggatcatc	3240
cagccggcgt cccggaaaac gattccgaag cccaaccttt catagaaggc ggcggtggaa	3300
tcgaaatctc gtagcacgtg tcagtcttgc tctcggcca cgaagtgcac gcagttgccg	3360
ggcgggtcgc gcaggggcgaa ctcccccccc caccgctgct cggcgatctc ggtcatggcc	3420
ggccccgagg cgtccccgaa gtctgtggac acgacctccg accactcggc gtacagctcg	3480
tccaggccgc gcacccacac ccaggccagg gtgttgtccg gcaccacctg gtcctggacc	3540
gcgctgatga acagggtcac gtcttccgg accacaccgg cgaagtctgc ctccacgaag	3600
tcccgggaga acccgagccg gtcgggtccg aactcgaccg ctccggcgac gtccgcgcgc	3660
gtgagcaccg gaacggcact ggtcaacttg gccatggtti agttcttcac ctgtcgtat	3720
tatactatgc cgatatacta tgccgatgat taattgtcaa cacgtgctga tcagatccga	3780

aaatggatat acaagctccc gggagctttt tgcaaaagcc taggcctcca aaaaagcctc	3840
ctcactacti ctggaatagc tcagaggcag aggcggcctc ggccctctga taaataaaaa	3900
aaattagtcg gccatggggc ggagaatggg cggaactggg cggagttagg ggcgggatgg	3960
gcggagttag gggcgggact atggttgctg actaatigag atgcatgctt tgcatacttc	4020
tgcctgctgg ggagccctggg gactttccac acctgggtgc tgactaatig agatgcatgc	4080
tttgatacti tctgcctgct ggggagcctg gggactttcc acaccctcgt cgagctagct	4140
tcgtgaggct cgggtgcccc tcagtgggca gagcgacat cggccacagt ccccgagaag	4200
ttggggggag gggtcggcaa ttgaaccggt gcctagagaa ggtggcgcgg ggtaaactgg	4260
gaaagtatg tcgtgtactg gctccgctt tttcccgagg ggggggaga accgtatata	4320
agtgcatgag tcgccgtgaa cgttctttt cgcaacgggt ttgccgccag aacacaggta	4380
agtgccgtgt gttgttccc gggccctggc ctctttacgg gttatggccc ttgcgtgcct	4440
tgaattactt ccacctggct ccagtacgtg attcttgatc ccgagctgga gccaggggcg	4500
ggccttgcgc tttaggagcc ccttcgcctc gtgcttgagt tgaggcctgg cctgggcgct	4560
ggggccgccc cgtgcgaatc tggtagcacc ttgcgcctg tctgctgct ttcgataagt	4620
ctctagccat ttaaaatitt tgatgacctg ctgcgacct tttttctgg caagatagtc	4680
ttgtaaatgc gggccaggat ctgcacactg gtatttcggt ttttggggcc gcggcgcgcg	4740
acggggcccc tgcgtccag cgacatgtt cggcgaggcg gggcctgcga gcgcggccac	4800
cgagaatcgg acgggggtag tctcaagctg gccggcctgc tctggtgctt ggccctgcgc	4860
cggcgtgtat cggccccccc tgggcggcaa ggttggcccc gtccgcacca gttgcgtgag	4920
cggaaagatg gccgcttccc ggccctgctc cagggggctc aaaaaggagg acgcggcgct	4980
cgggagagcg ggcgggtgag tcacccacac aaaggaaagg ggcccttccc tccicagccg	5040
tcgcttcatg tgactccacg gagtaccggg cggcgtccag gcacctgat tagttctgga	5100
gcttttggag tacgtcgtct ttaggttggg gggaggggtt ttatgcgatg gagtttcccc	5160
acactgagtg ggtggagact gaagttaggc cagcttggca ctgtatgtaa ttctccttgg	5220
aatttgcctt tttttagttt ggatcttgg tcatctcaa gcctcagaca gtggttcaaa	5280
gttttttct tccatttcag gtgtcgtgaa cagctggctg cggccgcgcc gccaccatgg	5340
agacagacac actcctgcta tgggtactgc tgcctgggt tccaggttcc actgggtgaca	5400
aaactcacac atgcccaccg tggccagcac ctgaactcct gggaggaccg tcagtcttcc	5460
tcttcccccc aaaaaccaag gacaccctca tgatctccc gacccctgag gtcacatgcg	5520
tggtagtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtag gtggacggcg	5580
tggagggtga taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg	5640
tggtcagcgt cctcacgctc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca	5700
aggtctccaa caaagccctc ccagccccc tcgagaaaa catctccaaa gccaaagggc	5760
agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccc cgatgagctg accaagaacc	5820
aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg	5880
agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgttg gactccgacg	5940
gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg	6000
tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct	6060

ccctgtctcc gggtaaatga ctcgagagat ctggccggct gggcccgttt cgaaggtaag 6120
 cctatcccta accctctcct cggctctgat tctacgcgta ccggcatca tcacatcac 6180
 cattgagttt aaaccgcgtg atcagcctcg actgtgcctt ctagtigcca gccatctgtt 6240
 gtttgcctt ccccggtgcc ttccitgacc ctggaagggt ccaactccac tgcctttcc 6300
 taataaaatg aggaattgc atcgattgt ctgagtaggt gtcattctat tctggggggt 6360
 ggggtggggc aggacagcaa gggggaggat tgggaagaca atagcaggca tgcgtgggat 6420
 gcgggtgggt ctatggcttc tgaggcggaa agaaccagt gcggtaatat ggttatccac 6480
 agaatcagg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa 6540
 ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc cggccccctg acgagcatca 6600
 caaaaaatga cgctcaagtc agagggtggc aaaccgcgaca ggactataaa gataccaggc 6660
 gtttccccct agaagctccc tctgtcgctc tctgttccg accctgccgc ttaccggata 6720
 cctgtccgcc ttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta 6780
 tctcagttcg gtgtaggctg ttctgtccaa gctgggctgt gtgcacgaac ccccggttca 6840
 gcccgaaccg tgcgccttat ccggttaact tctgtctgag tccaaccggg taagacacga 6900
 cttatcgcca ctggcagcag ccaactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg 6960
 tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg 7020
 tatctgcgt ctgtcgaagc cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct ctgatccgg 7080
 caaacaacc accgctggta gcggtgggtt ttgtgttgc aagcagcaga ttacgcgcag 7140
 aaaaaaagg tctcaagaag atcctttgat cttttctac ggtctgacg ctgagtgga 7200
 cgaaaaatca cgttaaggga ttgtgtcat gacattaac tataaaaata ggcgtatcac 7260
 gaggccctt cgtctcgcgc gtttcggta tgcggtgaa aacctcagc acatgcagct 7320
 cccggagacg gtcacagctt gctgtgaagc ggatgccggg agcagacaag cccgtcaggg 7380
 cgcgtcagcg ggtgttggcg ggtgtcgggg ctggcttaac tatgcggcat cagagcagat 7440
 tgtactgaga gtgcaccata tatgcgggtg gaaataccgc acagatgcgt aaggagaaaa 7500
 taccgcatca ggcgccatt gccattcagg ctgcgcaact gttgggaagg gcgatcgggt 7560
 cgggcctctt cgctattacg cca 7583

<210> 2
 <211> 642
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FIX-Fc 鏈

<400> 2

Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1 5 10 15

Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
 20 25 30

Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
 35 40 45

Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
 50 55 60
 Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
 65 70 75 80
 Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
 85 90 95
 Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
 100 105 110
 Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
 115 120 125
 Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
 130 135 140
 Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
 145 150 155 160
 Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
 165 170 175
 Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
 180 185 190
 Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
 195 200 205
 Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
 210 215 220
 Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
 225 230 235 240
 Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
 245 250 255
 His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
 260 265 270
 Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
 275 280 285
 Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
 290 295 300
 Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
 305 310 315 320
 Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
 325 330 335
 Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
 340 345 350

Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365

His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380

Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400

Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr Asp
405 410 415

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
420 425 430

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
435 440 445

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
450 455 460

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
465 470 475 480

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
485 490 495

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
500 505 510

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
515 520 525

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
530 535 540

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
545 550 555 560

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
565 570 575

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
580 585 590

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
595 600 605

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
610 615 620

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
625 630 635 640

Gly Lys

<210> 3
 <211> 741
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Fc 部分

<400> 3
 atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg ttccactggt 60
 gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctggggagg accgtcagtc 120
 ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 180
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac 240
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtaaa cagcacgtac 300
 cgtgtggta gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 360
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa 420
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgcgatga gctgaccaag 480
 aaccaggta gcctgacctg ccgtgtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag 540
 tggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccg gtgggactcc 600
 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg 660
 aacgtctct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 720
 ctctccctgt ctccgggtaa a 741

<210> 4
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Fc 部分

<400> 4

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

申請專利範圍

1.一種醫藥組合物，其包含：

- (a) 約 600 IU/ml 的重組因子 IX Fc (rFIXFc)多肽，其包含融合至人類抗體的 Fc 區之人類因子 IX；
- (b) 約 11.9 mg/ml 的蔗糖；
- (c) 約 23.8 mg/ml 的甘露醇；
- (d) 約 3.25 mg/ml 的 NaCl；
- (e) 約 3.88 mg/ml 的 L-組胺酸；及
- (f) 約 0.10 mg/ml 的聚山梨醇酯 20。

2.一種醫藥組合物，其包含：

- (a) 約 800 IU/ml 的重組因子 IX Fc (rFIXFc)多肽，其包含融合至人類抗體的 Fc 區之人類因子 IX；
- (b) 約 11.9 mg/ml 的蔗糖；
- (c) 約 23.8 mg/ml 的甘露醇；
- (d) 約 3.25 mg/ml 的 NaCl；
- (e) 約 3.88 mg/ml 的 L-組胺酸；及
- (f) 約 0.10 mg/ml 的聚山梨醇酯 20。

3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中該 rFIXFc 多肽包含與 SEQ ID NO:2 之胺基酸 1 至 642 至少 95%一致之胺基酸序列。

4.如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中該 rFIXFc 多肽包含第一子單元及第二子單元，該第一子單元包含與 SEQ ID NO:2 之胺基酸 1 至 642 至少 95%一致之胺基酸序列，且該第二子單元包含與 SEQ ID NO:4 之胺基

酸 1 至 227 至少 95%一致之胺基酸序列。

5.如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中該第一子單元包含與 SEQ ID NO:2 之胺基酸 1 至 642 相同之胺基酸序列，且該第二子單元包含與 SEQ ID NO:4 之胺基酸 1 至 227 相同之胺基酸序列。

6.如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其用減少或預防有需要之受試者中的出血事件。

7.如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其用於治療有需要之受試者中的 B 型血友病。

8.如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經靜脈內投與。

9.如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經皮下投與。

10.如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其為液體調配物、凍乾粉末或懸浮液。

11.一種包含如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組合物之小瓶。

12.一種包含如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組合物之藥筒。

13.一種包含如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組合物之注射器。

14.一種套組，其包含：

(a) 第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含：

(i) 約 3000 IU 之重組因子 IX Fc (FIXFc)多肽，其包

含融合至人類抗體的 Fc 區之人類因子 IX；

- (ii) 約 59.5 mg 的蔗糖；
- (iii) 約 119 mg 的甘露醇；
- (iv) 約 19.4 mg 的 L-組胺酸；及
- (v) 約 0.50 mg 的聚山梨醇酯 20；及
- (b) 第二容器，其包含當與該第一容器之該凍乾粉末組合時體積足以產生包含以下之溶液之 0.325% (w/v) NaCl：

- (i) 約 600 IU/ml 的該因子 IX 多肽；
- (ii) 約 11.9 mg/ml 的蔗糖；
- (iii) 約 23.8 mg/ml 的甘露醇；
- (iv) 約 3.25 mg/ml 的 NaCl；
- (v) 約 3.88 mg/ml 的 L-組胺酸；及
- (vi) 約 0.10 mg/ml 的聚山梨醇酯 20。

15.一種套組，其包含：

- (a) 第一容器，其包含凍乾粉末，其中該粉末包含：
 - (i) 約 4000 IU 之重組因子 IX Fc (FIXFc)多肽，其包含融合至人類抗體的 Fc 區之人類因子 IX；
 - (ii) 約 59.5 mg 的蔗糖；
 - (iii) 約 119 mg 的甘露醇；
 - (iv) 約 19.4 mg 的 L-組胺酸；及
 - (v) 約 0.50 mg 的聚山梨醇酯 20；及
- (b) 第二容器，其包含當與該第一容器之該凍乾粉末組合時體積足以產生包含以下之溶液之 0.325%

(w/v) NaCl：

- (i) 約 800 IU/ml 的該 rFIXFc 多肽；
- (ii) 約 11.9 mg/ml 的蔗糖；
- (iii) 約 23.8 mg/ml 的甘露醇；
- (iv) 約 3.25 mg/ml 的 NaCl；
- (v) 約 3.88 mg/ml 的 L-組胺酸；及
- (vi) 的 0.10 mg/ml 的聚山梨醇酯 20。

16.如申請專利範圍第 14 或 15 項之套組，其中該第一容器為包含橡皮塞之玻璃小瓶。

17.如申請專利範圍第 14 或 15 項之套組，其中該第二容器為注射器主體，且其中該注射器主體係與柱塞相關聯。

18.如申請專利範圍第 14 或 15 項之套組，其中該 rFIXFc 多肽包含與 SEQ ID NO:2 之胺基酸 1 至 642 至少 95%一致之胺基酸序列。

19.如申請專利範圍第 14 或 15 項之套組，其中該 rFIXFc 多肽包含第一子單元及第二子單元，該第一子單元包含與 SEQ ID NO:2 之胺基酸 1 至 642 至少 95%一致之胺基酸序列，且該第二子單元包含與 SEQ ID NO:4 之胺基酸 1 至 227 至少 95%一致之胺基酸序列。

20.如申請專利範圍第 19 項之套組，其中該第一子單元包含與 SEQ ID NO:2 之胺基酸 1 至 642 相同之胺基酸序列，且該第二子單元包含與 SEQ ID NO:4 之胺基酸 1 至 227 相同之胺基酸序列。