

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7307047号  
(P7307047)

(45)発行日 令和5年7月11日(2023.7.11)

(24)登録日 令和5年7月3日(2023.7.3)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	38/36 (2006.01)	A 6 1 K	38/36	Z M D
A 6 1 K	38/37 (2006.01)	A 6 1 K	38/37	Z N A
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	

請求項の数 12 (全214頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-500617(P2020-500617)  
 (86)(22)出願日 平成30年7月9日(2018.7.9)  
 (65)公表番号 特表2020-526525(P2020-526525  
 A)  
 (43)公表日 令和2年8月31日(2020.8.31)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/041320  
 (87)国際公開番号 WO2019/010497  
 (87)国際公開日 平成31年1月10日(2019.1.10)  
 審査請求日 令和3年6月29日(2021.6.29)  
 (31)優先権主張番号 62/530,027  
 (32)優先日 平成29年7月7日(2017.7.7)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(73)特許権者 000002934  
 武田薬品工業株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1  
 号  
 (74)代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74)代理人 100102118  
 弁理士 春名 雅夫  
 (74)代理人 100160923  
 弁理士 山口 裕孝  
 (74)代理人 100119507  
 弁理士 刑部 俊  
 (74)代理人 100142929  
 弁理士 井上 隆一  
 (74)代理人 100148699

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 組換え rVWF の投与による重度のフォンヴィレブランド病を患う患者における消化管出血の治療

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) を含む、重度のフォンヴィレブランド病 (VWD) を患う対象において少量の消化管出血または中等度の消化管出血を治療するための医薬であって、該医薬が、約 40 IU / kg ~ 約 60 IU / kg の範囲の少なくとも 1 用量の組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) を前記対象に投与するように用いられる特徴とし、第 1 の用量が、組換え第 VVII 因子 (rFVII) をさらに含み、かつ、該 rVWF 対 FVII の比率が、約 1.5 : 0.8、約 1.3 : 1、約 1.1 : 0.8、約 1.5 : 1、および約 1.1 : 1.2 からなる群から選択される、前記医薬。

## 【請求項 2】

前記 rFVII が、約 20 IU / kg ~ 約 50 IU / kg の用量である、請求項 1 に記載の医薬。

## 【請求項 3】

前記対象に約 40 IU / kg ~ 約 100 IU / kg の範囲の第 2 の用量の組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) をさらに投与するように用いられる特徴とし、前記第 2 の用量が、組換え第 VVII 因子 (rFVII) を含まない、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

## 【請求項 4】

前記 rVWF が、8 ~ 12 時間ごとに投与されるように用いられる特徴とする、

請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項5】

40～60IU/kgのrVWFが投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項6】

前記rVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項7】

40～60IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬。

10

【請求項8】

前記対象が3型VWDを有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項9】

前記対象が重度の1型VWDを有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項10】

前記対象が重度の2型VWDを有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項11】

前記対象が、過去12か月以内に少なくとも1回の出血事象について治療を受けている、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬。

20

【請求項12】

前記対象が、過去12か月以内に1回超の出血事象について治療を受けている、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年7月7日出願の米国仮特許出願第62/530,027号に対する優先権を主張するものであり、この出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【背景技術】

【0002】

ファンヴィレブランド病(VWD)などの凝固系疾患は、一般に、凝固カスケードの欠損から生じる。ファンヴィレブランド病(VWD)は、ファンヴィレブランド因子の欠損により引き起こされる疾患の群を指す。ファンヴィレブランド因子は、血小板が一緒に凝集し、血管壁に張り付くのを助け、これは正常な血液凝固に必要なものである。

【0003】

ファンヴィレブランド病(VWD)は、推定有病率が1%である最も一般的な出血性疾患(Veyradier A, et al., Medicine (Baltimore). 2016, 95(11): e3038 (非特許文献1))。しかしながら、より軽度の型の疾患を除き、実際に治療を必要とする患者は約10,000人に1人のみである。これらの凝固障害のための現在の治療には、正常な凝固因子を含む薬学的調製物を使用する補充療法が含まれる。

40

【0004】

VWFは、サイズが約500～20,000kDの範囲である一連の多量体として血漿中を循環する糖タンパク質である。VWFのcDNAの全長がクローニングされており、プロポリペプチドは、全長プレプロVWFのアミノ酸残基23～764に対応する(Eikenboom et al (1995) Haemophilia 1, 77-90 (非特許文献2))。VWFの多量体形態は、ジスルフィド結合により一緒に連結した250kDのポリペプチドサブユニットで構成される。VWFは、損傷した血管壁の内皮下層への初期血小板粘着を媒介し、より大きい多量体は、増強した止血活性を呈する。多量体化さ

50

れたVWFは、VWFのA1ドメインにおける相互作用をとおして血小板表面糖タンパク質Gp1bに結合し、血小板粘着を促進する。VWF上の他の部位は、血管壁への結合を媒介する。こうして、VWFは、剪断応力が高い条件下での血小板粘着及び一次止血に不可欠である、血小板と血管壁との間の橋を形成する。通常、内皮細胞は、より大きい重合形態のVWFを分泌し、分子量がより低いVWFの形態は、タンパク質分解的切断から生じる。分子量が並みはずれて大きい多量体は、内皮細胞のバイベル・パラーデ小体内に貯蔵され、トロンビン及びヒスタミンなどのアゴニストにより刺激されると放出される。

#### 【0005】

VWDを患う患者には、特に大手術における長期の止血の必要性を考慮して、フォンヴィレブランド因子(VWF)補充による治療が推奨される(Mannucci PM and Franchini M., *Haemophilia*, 2017, 23(2): 182-187(非特許文献3); National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease NIH Publication No. 08-5832*; December, 2007(非特許文献4))。血漿由来VWF治療薬は、第VII因子(FVII)を含有し、繰り返しの投薬によりFVIIが蓄積する可能性がある。VONVENDI(登録商標)(フォンヴィレブランド因子[組換え]、Shire, Westlake Village, CA)は、最初であり唯一の組換えVWF(rVWF)濃縮物である(Turecek PL, et al. *Hamostaseologie*. 2009; 29(suppl 1): S32-38(非特許文献5)、Mannucci PM, et al. *Blood*, 2013; 122(5): 648-657(非特許文献6)、Gill JC, et al. *Blood*, 2015; 126(17): 2038-2046(非特許文献7))。

#### 【0006】

消化管(GI)出血事象は、フォンヴィレブランド病(VWD)を患う患者の最大20%において発生し、VWDを患う患者の2%~4%において血管形成異常病変と関連して観察されている。GI出血は、フォンヴィレブランド因子(VWF)のより高い分子量及び超大型多量体(ULM)の非存在と密接に関連し、これは2A型及び3型VWDを患う患者において最も頻繁に見られる。GI出血の消散には、通常、他の部位での出血と比較してより高い用量及びより長い期間の血漿由来VWF補充濃縮物による療法が必要とされ、それでも治療は成功しないことがある。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0007】

【文献】Veyradier A, et al., *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95(11): e3038  
 Eikenboom et al(1995) *Haemophilia* 1, 77-90  
 Mannucci PM and Franchini M., *Haemophilia*, 2017, 23(2): 182-187  
 National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease NIH Publication No. 08-5832*; December, 2007  
 Turecek PL, et al. *Hamostaseologie*. 2009; 29(suppl 1): S32-38  
 Mannucci PM, et al. *Blood*, 2013; 122(5): 648-657  
 Gill JC, et al. *Blood*, 2015; 126(17): 2038-2046

10

20

30

40

50

## 【発明の概要】

## 【0008】

本発明は、重度のフォンヴィレブランド病（VWD）を患う患者において消化管出血を治療するための方法を提供する。本方法は、対象に、約40IU/kg～約100IU/kgの範囲の少なくとも1用量の組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）を投与することを含み、第1の用量は、組換え第VII因子（rFVII）をさらに含む。

## 【0009】

いくつかの実施形態では、rFVIIは、約20IU/kg～約50IU/kgの用量で投与される。

## 【0010】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象に、約40IU/kg～約100IU/kgの範囲の第2の用量の組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）を投与することを含み、第2の用量は、組換え第VII因子（rFVII）を含まない。

## 【0011】

いくつかの実施形態では、rVWF対FVIIの比率は、約1.5:0.8である。いくつかの実施形態では、rVWF対FVIIの比率は、約1.3:1である。いくつかの実施形態では、rVWF対FVIIの比率は、約1.1:0.8である。いくつかの実施形態では、rVWF対FVIIの比率は、約1.5:1である。いくつかの実施形態では、rVWF対FVIIの比率は、約1.1:1.2である。

## 【0012】

いくつかの実施形態では、rVWFは、8～12時間ごとに投与される。

## 【0013】

いくつかの実施形態では、該rVWFの40～60IU/kgのrVWFが投与され、該消化管出血は、少量または中等度の消化管出血である。

## 【0014】

いくつかの実施形態では、該rVWFの40～80IU/kgのrVWFが投与され、該消化管出血は、大量または重度の消化管出血である。

## 【0015】

いくつかの実施形態では、rVWFは、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与される。

## 【0016】

いくつかの実施形態では、該rVWFの40～60IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与され、該消化管出血は、少量または中等度の消化管出血である。

## 【0017】

いくつかの実施形態では、該rVWFの40～80IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与され、該消化管出血は、大量または重度の消化管出血である。

## 【0018】

いくつかの実施形態では、対象は3型VWDを有する。いくつかの実施形態では、対象は重度の1型VWDを有する。いくつかの実施形態では、対象は重度の2型VWDを有する。

## 【0019】

いくつかの実施形態では、対象は、過去12か月以内に少なくとも1回の出血事象について治療を受けている。いくつかの実施形態では、対象は、過去12か月以内に1回超の出血事象について治療を受けている。

## 【0020】

## [本発明1001]

重度のフォンヴィレブランド病（VWD）を患う対象に、40IU/kg～約100IU/kgの範囲の少なくとも1用量の組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）を投与す

10

20

30

40

50

ることを含む、前記対象において消化管出血を治療するための方法であって、第1の用量が、組換え第VII因子(rFVIIa)をさらに含む、前記方法。

[本発明1002]

前記rFVIIaが、約20IU/kg～約50IU/kgの用量で投与される、本発明1001の治療方法。

[本発明1003]

前記方法が、前記対象に約40IU/kg～約100IU/kgの範囲の第2の用量の組換えフォンヴィレブランド因子(rVWF)を投与することをさらに含み、前記第2の用量が、組換え第VII因子(rFVIIa)を含まない、本発明1001の治療方法。

[本発明1004]

前記rVWF対FVIIaの比率が、約1.5:0.8である、本発明1001の治療方法。

[本発明1005]

前記rVWF対FVIIaの比率が、約1.3:1である、本発明1001の治療方法。

[本発明1006]

前記rVWF対FVIIaの比率が、約1.1:0.8である、本発明1001の治療方法。

[本発明1007]

前記rVWF対FVIIaの比率が、約1.5:1である、本発明1001の治療方法。

[本発明1008]

前記rVWF対FVIIaの比率が、約1.1:1.2である、本発明1001の治療方法。

[本発明1009]

前記rVWFが、8～12時間ごとに投与される、本発明1001の治療方法。

[本発明1010]

前記rVWFの40～60IU/kgのrVWFが投与され、前記消化管出血が、少量または中等度の消化管出血である、本発明1001～1009のいずれかの治療方法。

[本発明1011]

前記rVWFの40～80IU/kgのrVWF、前記消化管出血が、大量または重度の消化管出血である、本発明1001～1009のいずれかの治療方法。

[本発明1012]

前記rVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与される、本発明1001～1009のいずれかの治療方法。

[本発明1013]

前記rVWFの40～60IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与され、前記消化管出血が、少量または中等度の消化管出血である、本発明1001～1009のいずれかの治療方法。

[本発明1014]

前記rVWFの40～80IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与され、前記消化管出血が、大量または重度の消化管出血である、本発明1001～1009のいずれかの治療方法。

[本発明1015]

前記対象が3型VWDを有する、本発明1001～1014のいずれかの治療方法。

[本発明1016]

前記対象が重度の1型VWDを有する、本発明1001～1014のいずれかの治療方法。

[本発明1017]

前記対象が重度の2型VWDを有する、本発明1001～1014のいずれかの治療方法。

[本発明1018]

前記対象が、過去12か月以内に少なくとも1回の出血事象について治療を受けている、本発明1001～1017のいずれかの方法。

[本発明1019]

前記対象が、過去12か月以内に1回超の出血事象について治療を受けている、本発明1001～1017のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

本発明の他の目的、利点、及び実施形態は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】G I出血の治療のためのr VWFの止血効率を示す。B Eは出血事象、G Iは消化管である。4人の患者に合計6回のG I出血があった。少量及び中等度のB Eは、その出血症状を制御するために、予測よりも1~2回多い注入が必要とされ、かつ追加のVWF含有製品が必要とされなかった場合に、「良好」と評価した。大量のB Eは、その出血症状を制御するために、予測よりも1.5倍未満多い注入が必要とされ、かつ追加のVWF含有製品が必要とされなかった場合に、「良好」と評価した。少量、中等度、及び大量のB Eは、注入の実施の数が、B Eを治療するために必要とされる予測数以下であり、かつ追加のVWF含有製品が必要とされなかった場合に、「優良」と評価した。

10

【図2】VWF核酸及びアミノ酸配列を示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

発明の詳細な説明

序論

本発明は、対象に、40IU/kg~約100IU/kgの範囲の少なくとも1用量の組換えフォンヴィレブランド因子(rVWF)を投与することを含む、重度のフォンヴィレブランド病(VWD)を患う患者において消化管出血を治療するための方法を提供し、第1の用量は、組換え第VII因子(rFVII)をさらに含む。

20

【0023】

PCT出願公開第WO2012/171031号の開示は、すべての目的について、その全体が参考により本明細書に組み込まれる。

【0024】

定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が別に指示しない限り複数の言及を含む。よって、例えば、「抗体(an antibody)」への言及は、複数のそのような抗体を含み、「宿主細胞(a host cell)」への言及は、当業者に既知である1つ以上の宿主細胞及びその等価物への言及などを含む。特許請求の範囲が任意の要素を除外するように起草されてもよいことにさらに留意されたい。したがって、本記載は、特許請求の範囲の要素の列挙に関して「単に」、「のみ」などの排他的な専門用語の使用、または「否定的な」制限の使用のための先行する基準として役立つことが意図される。

30

【0025】

本発明をさらに説明する前に、本発明は、記載される特定の実施形態に限定されないことを理解されたい。それは、言うまでもなく、そのような実施形態は変化し得るからである。本明細書に使用される専門用語は特定の実施形態を説明するためだけのものであり、本発明の範囲が添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるので、限定するよう意図されないことも理解されたい。

40

【0026】

本明細書で使用される場合、「rVWF」は組換えVWFを指す。

【0027】

本明細書で使用される場合、「rFVII」は組換えFVIIを指す。

【0028】

「組換え」という用語は、例えば、細胞、または核酸、タンパク質、またはベクターを参照して使用されるとき、その細胞、核酸、タンパク質、またはベクターが、異種核酸もしくはタンパク質の導入、または天然核酸もしくはタンパク質の改変により修飾されていること、あるいはその細胞がそのように修飾された細胞に由来することを示す。このため、例えば、組換え細胞は、天然(非組換え)形態の細胞内に見られない遺伝子を発現する

50

か、または異常に発現された、過少発現された、もしくは全く発現されない天然の遺伝子を発現する。

【0029】

本明細書で使用される場合、「組換えVWF」には、組換えDNA技術により得られたVWFが含まれる。ある特定の実施形態では、本発明のVWFタンパク質は、構築物、例えば、組換えVWFの產生方法に関して参照により本明細書に組み込まれる、1986年10月23日に公開されたWO1986/06096、及びGinsburgら名義で1990年7月23日に出願された米国特許出願第07/559,509号において行われているように調製されたものを含み得る。本発明中のVWFは、単量体形態及び多量体形態を含む、あらゆる可能性のある形態を含むことができる。本発明は、組み合わせて使用されるVWFの異なる形態を包含することも理解されたい。例えば、本発明のVWFは、異なる多量体、異なる誘導体、ならびに生物学的に活性な誘導体及び生物学的に活性でない誘導体の両方を含んでもよい。

10

【0030】

本発明との関連において、組換えVWFは、例えば、靈長類、ヒト、サル、ウサギ、ブタ、齧歯類、マウス、ラット、ハムスター、アレチネズミ、イヌ、ネコなどの哺乳動物に由来する、VWFファミリーの任意のメンバー、及びそれらの生物学的に活性な誘導体を含む。活性を有する変異型及び変異型VWFタンパク質も含まれ、VWFタンパク質の機能的断片及び融合タンパク質も同様である。さらに、本発明のVWFは、精製、検出、またはそれらの両方を促進する標識をさらに含んでもよい。本明細書に記載のVWFは、さらに、治療部分、またはインビトロもしくはインビボでの撮像に好適な部分により修飾されてもよい。

20

【0031】

本明細書で使用される場合、「血漿由来VWF (pdVWF)」には、少なくとも1つのFVIIIf分子のインビボ安定化、例えば結合の特性を有する哺乳動物から得られる成熟VWFを含む、タンパク質のすべての形態が含まれる。

【0032】

「極めて多量体であるVWF」または「高分子量VWF」は、少なくとも10サブユニット、または12、14、もしくは16サブユニットから、約20、22、24、26サブユニット、またはそれ以上を含むVWFを指す。「サブユニット」という用語は、VWFの単量体を指す。当該技術分野で知られているように、重合してより高次の多量体を形成するのは、通常、VWFの二量体である(ここに、全体が参照により、すべての目的について、特にVWFの多量体分析に関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、Turecek et al., Semin. Thromb. Hemost. 2010, 36(5): 510-521を参照されたい)。

30

【0033】

本明細書で使用される場合、「第VIIIf因子」または「FVIIIf」は、患者にとって内因性であるか、血漿に由来するか、または組換えDNA技法の使用により產生されるかにかかわらず、第VIIIf因子のすべての修飾形態を含めて、血液凝固第VIIIf因子の典型的な特徴を有する任意の形態の第VIIIf因子分子を指す。第VIIIf因子(FVIIIf)は、単一遺伝子産物から生じるポリペプチドの不均一な分布として、天然に及び治療用調製物中に存在する(例えば、Andersson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83: 2979-2983(1986))。第VIIIf因子を含有する治療調製物の市販の例には、HEMOFIL M、ADVATE、及びRECOMBINATE(Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Ill., U.S.A.から入手可能)の商品名で販売されているものが含まれる。

40

【0034】

本明細書で使用される場合、「血漿FVIIIf活性」及び「インビボFVIIIf活性」は同義に使用される。標準的なアッセイを使用して測定されるインビボFVIIIf活性は

50

、内因性 F V I I I 活性であっても、治療用に投与された F V I I I (組換えまたは血漿由来) の活性であってもよく、あるいは内因性 F V I I I 活性及び投与された F V I I I 活性の両方であってもよい。同様に、「血漿 F V I I I 」は、内因性 F V I I I または投与された組換えもしくは血漿由来 F V I I I を指す。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用される場合、「ファンヴィレブランド病」は、ファンヴィレブランド因子の欠損により引き起こされる疾患の群を指す。ファンヴィレブランド因子は、血小板が一緒に凝集し、血管壁に張り付くのを助け、これは正常な血液凝固に必要なものである。本明細書でさらに詳述されるように、ファンヴィレブランド病の型はいくつか存在し、これには、1型、2A型、2B型、2M型、及び3型が含まれる。

10

【 0 0 3 6 】

「単離された」、「精製された」、または「生物学的に純粋な」という用語は、天然の状態で見られる場合に通常付随する成分を実質的または本質的に含まない材料を指す。純度及び均一性は、典型的には、ポリアクリルアミド電気泳動または高速液体クロマトグラフィーなどの分析化学技法を使用して決定される。VWFは、調製物中に存在する優勢種であり、実質的に精製される。「精製された」という用語は、一部の実施形態では、核酸またはタンパク質が電気泳動ゲル中で本質的に1つのバンドを生むことを示す。他の実施形態では、これは、核酸またはタンパク質が、少なくとも50%純粋、より好ましくは、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上純粋であることを意味する。「精製する」または「精製」は、他の実施形態では、少なくとも1つの汚染物質を、精製される組成物から除去することを意味する。この意味では、精製は、精製された化合物が、均一、例えば100%純粋であることを必ずしも求めない。

20

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用される場合、「投与」(及びすべての文法上の相当語)には、対象への、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、経口投与、坐薬としての投与、局所接触、腹腔内、病巣内、もしくは鼻腔内投与、または徐放性デバイス、例えば小型浸透圧ポンプの埋め込みが含まれる。投与は、非経口経路及び経粘膜経路(例えば、口腔内経路、鼻腔内経路、膣内経路、直腸内経路、または経皮経路)を含む任意の経路によるものである。非経口投与には、例えば、静脈内投与、筋肉内投与、関節内投与、皮内投与、皮下投与、腹腔内投与、脳室内投与、及び頭蓋内投与が含まれる。他の送達様式には、リポソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチなどの使用が含まれるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 3 8 】

「治療有効量または用量」または「治療に十分な量または用量」または「有効なまたは十分な量または用量」という用語は、投与目的である治療効果を生む用量を指す。例えば、血友病の治療に有用な薬物の治療有効量は、血友病に伴う1つ以上の症状を予防または緩和することができる量であり得る。正確な用量は、治療目的に左右され、当業者により、既知の技法を使用して確認されることになる(例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1 - 3, 1992)、Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)、Pickar, Dosage Calculations (1999)、及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照されたい)。

40

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用される場合、「患者」及び「対象」という用語は、同義に使用され、疾患を有するかまたは疾患に罹患する可能性を有する哺乳動物(好ましくはヒト)を指す。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、指定された値の±10%のよその

50

範囲を示す。例えば、「約20%」という言葉は、18~22%の範囲を包含する。

【0041】

本明細書で使用される場合、「半減期」という用語は、崩壊している物質の量（または試料または患者からのクリアランス）が半分に減少するまでにかかる期間を指す。

【0042】

I. 組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF)

本発明は、外科手術、例えば非限定的に、大手術、小手術、または口腔手術を受ける、重度のVWDを患う対象の前処置のために、フォンヴィレブランド因子 (rVWF) を含む組成物を利用する。

【0043】

ある特定の実施形態では、本発明のVWFタンパク質は、構築物、例えば、組換えVWFの產生方法について参照により本明細書に組み込まれる、1986年10月23日に公開されたWO1986/06096、及びGinsburgら名義で1990年7月23日に出願された米国特許出願第07/559,509号において行われているように調製されたものを含んでもよい。本発明に有用なVWFは、単量体及び多量体形態を含めて、あらゆる可能性のある形態を含む。1つの特に有用なVWFの形態は、少なくとも2つのVWFのホモ多量体である。VWFタンパク質は、生物学的に活性な誘導体であってもよく、あるいはFVIIのための安定化剤としてのみ使用される場合、VWFは、生物学的に活性でない形態であってもよい。本発明は、組み合わせて使用されるVWFの異なる形態を包含することも理解されたい。例えば、本発明に有用な組成物は、異なる多量体、異なる誘導体、ならびに生物学的に活性な誘導体及び生物学的に活性でない誘導体の両方を含んでもよい。

10

【0044】

一次止血において、VWFは、血小板と、コラーゲンなどの細胞外マトリックスの特定の成分との間の橋として働く。このプロセスにおけるVWFの生物活性は、種々のインビトロアッセイによって測定することができる (Turecek et al., Semin. Thromb. Hemost. 28: 149-160, 2002)。リストセチン補因子アッセイは、VWFの存在下で抗生物質リストセチンにより誘導される新鮮なまたはホルマリン固定した血小板の凝集に基づく。

20

【0045】

血小板凝集の程度は、VWF濃度に依存し、比濁法により、例えば、血小板凝集計の使用により測定することができる (Weiss et al., J. Clin. Invest. 52: 2708-2716, 1973, Macfarlane et al., Thromb. Diath. Haemorrh. 34: 306-308, 1975)。第2の方法は、ELISA技術に基づくコラーゲン結合アッセイである (Brown et Bosa, Thromb. Res. 43: 303-311, 1986, Favaloro, Thromb. Haemost. 83: 127-135, 2000)。マイクロタイタープレートをI型またはII型コラーゲンでコーティングする。次に、VWFをコラーゲン表面に結合させ、続いて酵素標識したポリクローナル抗体を用いて検出する。最後のステップは基質反応であり、これは、ELISAリーダーを用いて測光法によりモニタリングできる。本明細書で提供されるように、本発明のVWFの特異的リストセチン補因子活性 (VWF:RCO) は、概して、インビトロアッセイを使用して測定したVWFのmU/μgを単位として記載される。

30

【0046】

pdVWFと比べた本発明のrVWF組成物の利点は、rVWFがpdVWFよりも高い比活性を呈することである。いくつかの実施形態では、本発明のrVWFは、比活性が、少なくとも約20、22.5、25、27.5、30、32.5、35、37.5、40、42.5、45、47.5、50、52.5、55、57.5、60、62.5、65、67.5、70、72.5、75、77.5、80、82.5、85、87.5、90、92.5、95、97.5、100、105、110、115、120、125、1

40

50

30、135、140、145、150 mU /  $\mu$ g、またはそれ以上である。

【0047】

本発明の rVWF は、約 10 ~ 約 40 のサブユニットを含んで、極めて多量体である。さらなる実施形態では、本発明の方法を使用して產生された多量体 rVWF は、約 10 ~ 30、12 ~ 28、14 ~ 26、16 ~ 24、18 ~ 22、20 ~ 21 のサブユニットを含む。さらなる実施形態では、rVWF は、二量体から、40 を超えるサブユニットの多量体 (1000 万ダルトン超) の多量体まで、様々なサイズの多量体で存在する。最も大きい多量体は、血小板受容体と傷害の内皮下マトリックス部位との両方と相互作用することができる複数の結合部位を提供し、最も止血活性がある VWF の形態である。ADAMTS13 の適用により、超大型の rVWF 多量体は経時的に切断されるが、產生中 (一般に細胞培養における発現による)、本発明の rVWF 組成物は、概して ADAMTS13 に曝露せず、その極めて多量体である構造を保持する。

【0048】

一実施形態では、本明細書に記載の方法で使用される rVWF 組成物は、オリゴマーの 95 % が 6 サブユニット ~ 20 サブユニットを有することを特徴とする rVWF オリゴマーの分布を有する。他の実施形態では、rVWF 組成物は、オリゴマーの 95 % が、すべての目的について全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 WO 2012/171031 号の表 2 に見られる変種 458 ~ 641 から選択されるサブユニットの範囲を有することを特徴とする、rVWF オリゴマーの分布を有する。

【0049】

一実施形態では、rVWF 組成物は、特定のより高次の rVWF 多量体またはより大きい多量体で存在する rVWF 分子の割合 (%) に従って特徴付けることができる。例えば、一実施形態では、本明細書に記載の方法で使用される rVWF 組成物中の rVWF 分子の少なくとも 20 % が、少なくとも 10 サブユニットのオリゴマー複合体で存在する。別の実施形態では、本明細書に記載の方法で使用される rVWF 組成物中の rVWF 分子の少なくとも 20 % が、少なくとも 12 サブユニットのオリゴマー複合体で存在する。さらに他の実施形態では、本明細書で提供される方法で使用される rVWF 組成物は、すべての目的について全体が参照により本明細書に組み込まれる表 3 ~ 表 5 に見られる変種 134 ~ 457 のうちのいずれか 1 つに従い、特定のより高次の rVWF 多量体またはより大きい多量体 (例えば、少なくとも Y サブユニットの多量体) で存在する rVWF 分子を最低限の割合で有する (例えば、少なくとも X % を有する)。

【0050】

上記に従って、対象に投与される rVWF 組成物 (FVII 有無にかかわらず) は、一般に、高分子量 (HMW) rVWF 多量体をかなりの割合 (%) で含む。さらなる実施形態では、HMW rVWF 多量体組成物は、少なくとも 10 % ~ 80 % の rVWF 十量体またはより高次の多量体を含む。さらなる実施形態では、組成物は、約 10 ~ 95 %、20 ~ 90 %、30 ~ 85 %、40 ~ 80 %、50 ~ 75 %、60 ~ 70 % の十量体またはより高次の多量体を含む。さらなる実施形態では、HMW rVWF 多量体組成物は、少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 % の十量体またはより高次の多量体を含む。

【0051】

rVWF 多量体の数及び割合の評価は、電気泳動を使用する方法、及び VWF 多量体をサイズにより分離するサイズ排除クロマトグラフィー法が含まれるがこれらに限定されない、当該技術分野で既知の方法を使用して実施することができ、これは、例えば Cummings らによって考察されているとおりである (全体が参照により、すべての目的について、特に VWF 多量体の評価に関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、 J Clin Pathol. 1993 May; 46 (5): 470 - 473)。そのような教示は、VWF に対する放射性標識された抗体を用いてゲルを免疫プロットした後に化学発光を検出する免疫プロット技法 (ウエスタンプロットなど) をさらに含んでもよい (例えば、全体が参照により、すべての目的について、特に VWF 多量体の評価に関するすべ

10

20

30

40

50

ての教示について本明細書に組み込まれる、Wen et al. , (1993) , J. C. Lin. Lab. Anal. , 7 : 317 - 323 を参照されたい)。VWFのためのさらなるアッセイには、VWF : 抗原 (VWF : Ag) 、VWF : リストセチン補因子 (VWF : RCoF) 、及びVWF : コラーゲン結合活性アッセイ (VWF : CBA) が含まれ、これらはフォンヴィレブランド病の診断及び分類に使用されることが多い (例えば、全体が参照により、すべての目的について、特にVWFのアッセイに関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、Favaloro et al. , Pathology , 1997 , 29 (4) : 341 - 456 を参照されたい)。

#### 【0052】

さらなる実施形態では、本発明のより高次のrVWF多量体は、投与から約1～約90時間の間、安定である。なおさらなる実施形態では、より高次のrVWF多量体は、投与から約5～80、10～70、15～60、20～50、25～40、30～35時間の間、安定である。またさらなる実施形態では、より高次のrVWF多量体は、投与から少なくとも3、6、12、18、24、36、48、72時間の間、安定である。ある特定の実施形態では、rVWF多量体の安定性は、インピトロで評価される。

10

#### 【0053】

一実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用されるより高次のrVWF多量体は、半減期が投与から少なくとも12時間である。別の実施形態では、より高次のrVWF多量体は、半減期が投与から少なくとも24時間である。さらに他の実施形態では、より高次のrVWF多量体は、半減期が、すべての目的について全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第WO2012/171031号の表6に見られる変種642～1045から選択される。

20

#### 【0054】

特定の態様において、本発明に従い使用されるrVWF (組換えまたは血漿由来) は、いずれのコンジュゲーション、翻訳後または共有結合修飾によっても修飾されない。特定の実施形態では、本発明のrVWFは、ポリエチレングリコール (PEG) 、ポリプロピレングリコール、ポリオキシアルキレン、ポリシアル酸、ヒドロキシルエチルデンプン、ポリ炭水化物部分などを非限定的に含む水溶性重合体によって修飾されない。

#### 【0055】

他の態様において、本発明に従い使用されるrVWF (組換えまたは血漿由来) は、NまたはC末端残基の修飾と、例えば、遊離スルフヒドリル基、一級アミン、及びヒドロキシル基での選択された側鎖の修飾とを含む、コンジュゲーション、翻訳後修飾、または共有結合修飾をとおして修飾される。一実施形態では、水溶性重合体は、リジン基または他の一級アミンによりタンパク質に (直接、またはリンカーを介して) 連結する。一実施形態では、本発明のrVWFタンパク質は、ポリエチレングリコール (PEG) 、ポリプロピレングリコール、ポリオキシアルキレン、ポリシアル酸、ヒドロキシルエチルデンプン、ポリ炭水化物部分などを非限定的に含む水溶性重合体のコンジュゲーションによって修飾されてもよい。

30

#### 【0056】

rVWF及び/またはFVIIの修飾に使用され得る水溶性重合体は、線形または分岐構造が含まれる。コンジュゲートされた重合体は、本発明の凝固タンパク質に直接結合してもよく、あるいは代替的に連結部分をとおして結合してもよい。水溶性重合体とのタンパク質コンジュゲーションの非限定的な例は、米国特許第4,640,835号、同第4,496,689号、同第4,301,144号、同第4,670,417号、同第4,791,192号、及び同第4,179,337号、ならびにAbuchowski and Davis "Enzymes as Drugs," Holcberg and Roberts, Eds., pp. 367-383, John Wiley and Sons, New York (1981)、及びHermanson G., Biocongate Techniques 2nd Ed., Academic Press, Inc. 2008に見い出すことができる。

40

50

## 【0057】

タンパク質コンジュゲーションは、当該技術分野において周知の、いくつかの技法により行われてもよく、例えば、Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2nd Ed., Academic Press, Inc. 2008を参照されたい。例には、凝固タンパク質または水溶性重合体部分のいずれかの一方にあるカルボキシル基ともう一方のアミン基との間のペプチド結合、または一方のカルボキシル基ともう一方のヒドロキシル基との間のエステル連結をとおした連結が含まれる。本発明の凝固タンパク質が水溶性重合体化合物にコンジュゲートされ得る別の連結は、過ヨウ素酸酸化による重合体の非還元末端に形成されたアルデヒド基と反応する重合体部分上の遊離アミノ基間の、シップ塩基を介したものである ( Jennings and Lugowski, J. Immunol. 1981; 127: 1011-8, Femandes and Gregorradis, Biochim Biophys Acta. 1997; 1341; 26 - 34)。生成されたシップ塩基を、NaCNBH<sub>3</sub>を用いた特異的還元により安定させて、二級アミンを形成することができる。代替的な手法は、先立つ酸化後にNH<sub>4</sub>Clを用いて還元的アミノ化を行うことによる重合体上の末端遊離アミノ基の生成である。2つのアミノ基または2つのヒドロキシル基を連結させるために、二機能性試薬を使用することができる。例えば、アミノ基を含有する重合体をBS3 (ビス(スルホスクシンイミジル)スペリン酸塩 / Pierce, Rockford, IL) のような試薬を用いて、凝固タンパク質のアミノ基にカップリングすることができる。加えて、Sulfo-EMCS (N- - マレイミドカプロイルオキシ)スルホスクシンイミドエステル / Pierce のようなヘテロ二機能性架橋試薬を使用して、例えば、アミン基及びチオール基を連結させることができる。他の実施形態では、アルデヒド反応基、例えば、PEGアルコキシドとプロモアセトアルデヒドのジエチルアセタール、PEGとDMSO及び無水酢酸、ならびにPEG塩化物と4-ヒドロキシベンズアルデヒドのフェノキシド、スクシンイミジル活性エステル、活性化ジチオ炭酸PEG、2, 4, 5-トリクロロフェニルクロロギ酸、及びP-ニトロフェニルクロロギ酸活性化PEGを、凝固タンパク質のコンジュゲーションに使用してもよい。

## 【0058】

いくつかの態様において、本発明の方法で使用されるrVWFは、フューリンを用いてインビトロで成熟させたものである。さらなる実施形態では、フューリンは組換えフューリンである。

## 【0059】

さらなる態様において、本発明の方法で使用されるrVWFは、当該技術分野で既知の方法を使用して、哺乳動物細胞培養物中の発現により產生される。特定の実施形態では、哺乳動物培養物はCHO細胞を含む。例示的な実施形態では、本発明のrVWFは、CHO細胞発現系から単離されたrVWFタンパク質を含む。さらなる実施形態では、プロペプチド除去は、プロVWFのフューリンへの曝露をとおしてインビトロで媒介され、なおさらなる実施形態では、プロペプチド除去に使用されるフューリンは組換えフューリンである。またさらなる実施形態では、完全グリコシル化 / ABO血液型グリカンは存在しない。

## 【0060】

またさらなる実施形態では、好適な真核生物宿主系中の発現による本発明の方法及び組成物で使用されるrVWF。真核生物細胞の例には、CHO、COS、HEK293、BHK、SK-Hep、及びHepG2などの哺乳動物細胞、昆虫細胞、例えば、SF9細胞、SF21細胞、S2細胞、及びHigh Five細胞、ならびに酵母細胞、例えば、SaccharomycesまたはSchizosaccharomyces細胞が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、VWFは、酵母細胞、昆虫細胞、鳥類細胞、哺乳動物細胞などにおいて発現させることができる。例えば、ヒト細胞株、ハムスター細胞株、またはマウス細胞株中である。ひとつの特定の実施形態では、細胞株は、CHO、BHK、またはHEK細胞株である。典型的には、哺乳動物細胞、例えば、連

10

20

30

40

50

続細胞株由来のCHO細胞を使用して、本発明のVWFを発現させることができる。

【0061】

ある特定の実施形態では、VWFをコードする配列を含む核酸配列は、ベクターであり得る。ベクターは、ウイルスによって送達され得るか、またはプラスミドであり得る。タンパク質をコードする核酸配列は、特定の遺伝子またはその生物学的に機能的な部分であり得る。一実施形態では、タンパク質は、少なくとも、VWFの生物学的に活性な部分である。多種多様なベクターをVWFの発現に使用することができ、これらは真核生物発現ベクターから選択され得る。真核生物発現のためのベクターの例としては、(i)酵母中の発現には、AOX1、GAP、GAL1、AUG1などといったプロモーターを使用する、pAO、pPIC、pYES、pMETなどのベクター、(ii)昆虫細胞中の発現には、PH、p10、MT、Ac5、OpIE2、gp64、polhなどといったプロモーターを使用する、pMT、pAc5、pIB、pMIB、pBACなどといったベクター、ならびに(iii)哺乳動物細胞中の発現には、CMV、SV40、EF-1、UBC、RSV、ADV、BPV、及び-アクチンなどのプロモーターを使用する、pSVL、pCMV、pRC/RSV、pCDNA3、pBPVなどといったベクター、及びワクシニアウイルス、アデノ関連ウイルス、ヘルペスウイルス、レトロウイルスなどといったウイルス系に由来するベクターが挙げられる。

【0062】

本発明のいくつかの実施形態では、核酸配列は、タンパク質の制御された発現に好適な他の配列、例えば、プロモーター配列、エンハンサー、TATAボックス、転写開始部位、ポリリンカー、制限部位、ポリA配列、タンパク質プロセシング配列、選択マーカー、及び当業者には一般に既知である同様のものをさらに含む。

【0063】

ある特定の実施形態では、本発明の細胞培養方法には、微小担体の使用が含まれてもよい。いくつかの実施形態では、実施形態の細胞培養は、高い細胞密度及びタンパク質発現を達成するための大量特化細胞表面積に好適な条件下、大型バイオリアクター内で行うことができる。そのような成長条件をもたらすためのひとつの手段は、搅拌槽型バイオリアクター中の細胞培養に微小担体を使用することである。微小担体上の細胞成長の概念は、van Wezelによって最初に説明され(van Wezel, A. L., *Nature* 216: 64-5 (1967))、細胞が、成長培地中に懸濁した小型の固体粒子の表面に付着することを可能にするものである。これらの方法により、高い表面積対体積比が得られ、その結果、効率的な養分利用が可能となる。さらに、真核生物細胞株中の分泌タンパク質の発現に対しては、表面積対体積率の増加により、分泌レベルがより高くなり、その結果、培養物の上清中のタンパク質収率がより高くなる。最後に、これらの方法により、真核生物発現培養の大規模化が容易になる。

【0064】

VWFを発現する細胞は、細胞培養物の成長中に、球形または多孔質微小担体に結合し得る。微小担体は、デキストラン、コラーゲン、プラスチック、ゼラチン、及びセルロースに基づく微小担体、ならびにButler (1988. In: Spier & Griffiths, *Animal Cell Biotechnology* 3: 283-303)に記載されている他のものの群から選択される微小担体であり得る。細胞を球形微小担体上のバイオマスに成長させ、細胞が最終発酵槽バイオマスに達したとき、かつ多孔質微小担体上で発現するタンパク質の產生の前に、細胞を継代培養すること(逆もまた同様)也可能である。好適な球形微小担体には、滑面微小担体、例えば、Cytodex (商標)1、Cytodex (商標)2、及びCytode (商標)3 (GE Healthcare)、ならびにマクロ多孔質微小担体、例えば、Cytopore (商標).1、Cytopore (商標)2、Cytoline (商標)1、及びCytoline (商標)2 (GE Healthcare)が含まれ得る。

【0065】

ある特定の実施形態では、rVWFは、高分子量rVWFを產生する細胞培地で培養さ

10

20

30

40

50

れた細胞中で発現される。「細胞培養溶液」、「細胞培地（単数または複数）」、及び「細胞培養上清」という用語は、当該技術分野で一般に周知である細胞培養プロセスの態様を指す。本発明との関連において、細胞培養溶液には、細胞培地及び細胞培養上清が含まれ得る。細胞培地は、任意選択でサプリメントと一緒に細胞培養溶液に外部から添加され、rVWFを発現する細胞の培養のための養分及び他の成分を提供する。細胞培養上清は、細胞培地からの養分及び他の成分、ならびに培養中に細胞から放出、代謝、及び／または分泌された産物を含む、細胞培養溶液を指す。さらなる実施形態では、培地は、動物性タンパク質を含まず、化学的に定義されたものであり得る。動物性タンパク質を含まず、化学的に定義された培地を調製する方法は、当該技術分野、例えば、ともに、すべての目的について、特に細胞培地に関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、米国第2008/0009040号及び米国第2007/0212770号において既知である。「タンパク質を含まない」と及び関連用語は、成長中にタンパク質を自然に落とす、培養中の細胞に対して外来であるかまたは培養中の細胞以外の源に由来するタンパク質を指す。別の実施形態では、培地はポリペプチドを含まない。別の実施形態では、培地は血清を含まない。別の実施形態では、培地は動物性タンパク質を含まない。別の実施形態では、培地は動物性成分を含まない。別の実施形態では、培地は、タンパク質、例えば、ウシ胎仔血清などの血清由来の動物性タンパク質を含有する。別の実施形態では、培地には、組換えタンパク質が外から添加される。別の実施形態では、タンパク質は、認定されている病原体を含まない動物に由来する。「化学的に定義された」という用語は、本明細書で使用される場合、培地が、例えば、動物性成分、臓器、腺、植物、または酵母の抽出物などの定義されていない、いかなるサプリメントも含まないことを意味するものとする。したがって、化学的に定義された培地の各成分は、正確に定義される。好ましい実施形態では、培地は、動物性成分を含まず、かつタンパク質を含まない。

#### 【0066】

さらなる実施形態では、哺乳動物細胞培養からの精製の後で、rFVIIIAは、投与前に再構成される。なおさらなる実施形態では、rVWFは、再構成の前または後にフューリンで処理される。さらなる実施形態では、フューリンは組換えフューリンである。なおさらなる実施形態では、本発明のrVWFは、ADAMTS13に曝露されず、その結果、超大型（即ち、10以上のサブユニットを含む）が本発明のrVWF組成物中に存在するようになる。

#### 【0067】

特定の態様において、本発明の方法で使用されるrVWFは、緩衝液、糖、及び／または糖アルコール（トレハロース及びマンニトールを非限定的に含む）、安定化剤（グリシンなど）、及び界面活性剤（ポリソルベート80など）を含有する製剤に含まれる。さらなる実施形態では、rFVIIIAを含有する製剤について、製剤は、ナトリウム、ヒスチジン、カルシウム、及びグルタチオンをさらに含んでもよい。

#### 【0068】

一態様において、rVWFを含む製剤は、投与前に凍結乾燥される。凍結乾燥は、当該技術分野で一般的な技法を使用して行われ、開発される組成物に対して最適化されるべきである[Tang et al., Pharm Res. 21:191-200. (2004)、及びChang et al., Pharm Res. 13:243-9 (1996)]。

#### 【0069】

薬学的製剤を調製する方法には、次のステップのうちの1つ以上が含まれ得る：凍結乾燥の前に本明細書に記載の安定化剤を該混合物に添加するステップ、凍結乾燥の前に、各々本明細書に記載されている、增量剤、浸透圧調節剤、及び界面活性剤から選択される少なくとも1つの薬剤を該混合物に添加するステップ。凍結乾燥した製剤は、一態様では、少なくとも、緩衝液、增量剤、及び安定化剤のうちの1つ以上で構成される。この態様において、界面活性剤の利用は、凍結乾燥ステップ中または再構成中の凝集が問題となる場合に、評価及び選択される。適切な緩衝剤を含めて、凍結乾燥中、製剤をpHの安定領域

10

20

30

40

50

に維持する。

【0070】

凍結乾燥した物質の標準的な再構成の実施は、ある量の純水または注射用滅菌水（W F I）（典型的には、凍結乾燥中に除去した体積に等しい）を戻し入れることであるが、非経口投与用医薬品の製造には抗生物質の希釈溶液が使用される場合がある [Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy, 18: 1311-1354 (1992)]。したがって、本発明の凍結乾燥した組換えVWF組成物に希釈液を添加するステップを含む、再構成された組換えVWF組成物を調製するための方法が提供される。

【0071】

凍結乾燥した物質は、水溶液として再構成されてもよい。様々な水性担体、例えば、注射用滅菌水、複数回投与用途のための保存剤を含む水、または適量の界面活性剤を含む水（例えば、懸濁液の製造に好適な賦形剤と混合された活性化合物を含有する水性懸濁液）。様々な態様において、そのような賦形剤は、懸濁剤、例えば、非限定的に、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガム、及びアカシアガムであり、分散または湿潤剤は、自然発生のホスファチド、例えば、非限定的に、レシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えば、非限定的に、ステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えば、非限定的に、ヘプタデカエチレン-オキシセタノール、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレートなどの、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルとの縮合物、またはエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合物、例えば、非限定的に、ポリエチレンソルビタンオレイン酸モノエステルである。様々な態様において、水性懸濁液は、1つ以上の保存剤、例えば、非限定的に、エチル、またはn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸も含有する。

【0072】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、シリンジまたは他の貯蔵容器の使用を伴う投与のための液体製剤である。さらなる実施形態では、これらの液体製剤は、水溶液として再構成される本明細書に記載の凍結乾燥した物質から製造される。

【0073】

さらなる態様において、本発明の組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体をさらに含む。「薬学的に」または「薬理学的に」許容されるという表現は、以下に記載のように、安定であり、凝集及び切断産物などタンパク質分解を阻害し、加えて、当該技術分野で周知の経路を使用して投与されるときにアレルギー反応または他の有害反応を生むことがない分子実体及び組成物を指す。「薬学的に許容される担体」には、上で開示された薬剤を含めて、ありとあらゆる臨床的に有用な溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌薬剤、等張剤及び吸収遅延剤などが含まれる。

【0074】

I I . 組換えVWFの產生

本発明の遊離成熟組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）は、組換えによって產生させることができる。当業者には、組換えタンパク質を宿主細胞中で発現させるための有用な方法が認識される。いくつかの例では、本方法には、rVWFをコードする核酸配列をCHO細胞などの宿主細胞中で発現させること、及び得られた宿主細胞をある特定の条件下で培養して、rVWF、プレプロVWF、プロVWFなどを產生させることができるものである。

【0075】

ある特定の実施形態では、VWFをコードする配列を含む核酸配列は、発現ベクターであり得る。ベクターは、ウイルスによって送達され得るか、またはプラスミドであり得る。タンパク質をコードする核酸配列は、特定の遺伝子またはその生物学的に機能的な部分であり得る。一実施形態では、タンパク質は、少なくとも、VWFの生物学的に活性な部

10

20

30

40

50

分である。核酸配列は、タンパク質の制御された発現に好適な他の配列、例えば、プロモーター配列、エンハンサー、T A T A ボックス、転写開始部位、ポリリンカー、制限部位、ポリ A 配列、タンパク質プロセシング配列、選択マーカー、及び当業者には一般に既知である同様のものをさらに含み得る。

【 0 0 7 6 】

多種多様なベクターを VWF の発現に使用することができ、これらは真核生物発現ベクターから選択され得る。真核生物発現のためのベクターの例としては、( i ) 酵母中の発現には、AOX1、GAP、GAL1、AUG1などといったプロモーターを使用する、pAO、pPIC、pYES、pMETなどのベクター、( ii ) 昆虫細胞中の発現には、PH、p10、MT、Ac5、OpIE2、gp64、polhなどといったプロモーターを使用する、pMT、pAc5、pIB、pMIB、pBACなどといったベクター、ならびに( iii ) 哺乳動物細胞中の発現には、CMV、SV40、EF-1、UBC、RSV、ADV、BPV、及び - アクチンなどのプロモーターを使用する、pSVL、pCMV、pRc / RSV、pCDNA3、pBPVなどといったベクター、及びワクシニアウイルス、アデノ関連ウイルス、ヘルペスウイルス、レトロウイルスなどといったウイルス系に由来するベクターが挙げられる。

【 0 0 7 7 】

さらなる態様において、本発明の方法で使用される rVWF は、当該技術分野で既知の方法を使用して、哺乳動物細胞培養物中の発現により產生される。特定の実施形態では、哺乳動物培養物は CHO 細胞を含む。さらなる実施形態では、rVWF は、同じ培養中で組換え第VIII因子 (rFVIII) と同時発現される。そのような実施形態では、rVWF 及び rFVIII は、当該技術分野で既知の方法を使用して、一緒に精製（同時精製）されるかまたは別々に精製される。他の実施形態では、rVWF は、rFVIII を含有しない培養中で発現される。

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、rVWF は、好適な真核生物宿主系から発現及び単離される。真核生物細胞の例には、CHO、COS、HEK293、BHK、SK-Hep、及び HepG2 などの哺乳動物細胞、昆虫細胞、例えば、SF9 細胞、SF21 細胞、S2 細胞、及び High Five 細胞、ならびに酵母細胞、例えば、Saccharomyces または Schizosaccharomyces 細胞が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、VWF は、酵母細胞、昆虫細胞、鳥類細胞、哺乳動物細胞などにおいて発現させることができる。例えば、ヒト細胞株、ハムスター細胞株、またはマウス細胞株中である。ひとつの特定の実施形態では、細胞株は、CHO、BHK、または HEK 細胞株である。典型的には、哺乳動物細胞、例えば、連続細胞株由来の CHO 細胞を使用して、本発明の VWF を発現させることができる。ある特定の場合、VWF タンパク質は、CHO 細胞発現系から発現及び単離される。

【 0 0 7 9 】

VWF は、細胞培養系中で、または当該技術分野で認識されている任意の細胞培養法に従って產生させることができる。いくつかの実施形態では、細胞培養は、高い細胞密度及びタンパク質発現を達成するための大量特化細胞表面積に好適な条件下、大型バイオリアクター中で行うことができる。そのような成長条件をもたらすためのひとつの手段は、攪拌槽型バイオリアクター中の細胞培養に微小担体を使用することである。微小担体上の細胞成長の概念は、van Wezel によって最初に説明され (van Wezel, A. L., Nature, 1967, 216: 64-5)、細胞が、成長培地中に懸濁した小型の固体粒子の表面に付着することを可能にするものである。これらの方法により、高い表面積対体積率が得られ、その結果、効率的な養分利用が可能となる。さらに、真核生物細胞株中の分泌タンパク質の発現に対しては、表面積対体積比の増加により、分泌レベルがより高くなり、その結果、培養物の上清中のタンパク質収率がより高くなる。最後に、これらの方法により、真核生物発現培養の大規模化が容易になる。

【 0 0 8 0 】

10

20

30

40

50

VWFを発現する細胞は、細胞培養物の成長中に、球形または多孔質微小担体に結合し得る。微小担体は、デキストラン、コラーゲン、プラスチック、ゼラチン、及びセルロースに基づく微小担体、ならびにButler(1988. In: Spier & Griffiths, Animal Cell Biotechnology 3: 283-303)。細胞を球形微小担体上のバイオマスに成長させ、細胞が最終発酵槽バイオマスに達したとき、かつ多孔質微小担体上の発現するタンパク質の産生の前に、細胞を継代培養すること(逆もまた同様)も可能である。好適な球形微小担体には、滑面微小担体、例えば、Cytodex(商標)1、Cytodex(商標)2、及びCytodex(商標)3(GE Healthcare)、ならびにマクロ多孔質微小担体、例えば、Cytopore(商標)1、Cytopore(商標)2、Cytoline(商標)1、及びCytoline(商標)2(GE Healthcare)が含まれ得る。

#### 【0081】

さらなる実施形態では、VWFプロペプチドは、プロVWFのフューリンへの曝露をとおしてインピトロで非成熟VWFから切断される。いくつかの実施形態では、プロペプチド切断に使用されるフューリンは、組換えフューリンである。

#### 【0082】

ある特定の実施形態では、rVWFは、高分子量rVWFを産生する細胞培地で培養された細胞中で発現される。「細胞培養溶液」、「細胞培地(単数または複数)」、及び「細胞培養上清」という用語は、当該技術分野で一般に周知である細胞培養プロセスの態様を指す。本発明との関連において、細胞培養溶液には、細胞培地及び細胞培養上清が含まれ得る。細胞培地は、任意選択でサプリメントと一緒に細胞培養溶液に外部から添加され、VWFを発現する細胞の培養のための養分及び他の成分を提供する。細胞培養上清は、細胞培地からの養分及び他の成分、ならびに培養中に細胞から放出、代謝、及び/または分泌された産物を含む、細胞培養溶液を指す。さらなる実施形態では、培地は、動物性タンパク質を含まず、化学的に定義されたものであり得る。動物性タンパク質を含まず、化学的に定義された培地を調製する方法は、当該技術分野、例えば、ともに、すべての目的について、特に細胞培地に関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、米国第2006/0094104号、米国第2007/0212770号、及び米国第2008/0009040号において既知である。「タンパク質を含まない」及び関連用語は、成長中にタンパク質を自然に落とす、培養中の細胞に対して外来であるかまたは培養中の細胞以外の源に由来するタンパク質を指す。別の実施形態では、培地はポリペプチドを含まない。別の実施形態では、培地は血清を含まない。別の実施形態では、培地は動物性タンパク質を含まない。別の実施形態では、培地は動物性成分を含まない。別の実施形態では、培地は、タンパク質、例えば、ウシ胎仔血清などの血清由来の動物性タンパク質を含有する。別の実施形態では、培地には、組換えタンパク質が外から添加される。別の実施形態では、タンパク質は、認定されている病原体を含まない動物に由来する。「化学的に定義された」という用語は、本明細書で使用される場合、培地が、例えば、動物性成分、臓器、腺、植物、または酵母の抽出物などの定義されていないいかなるサプリメントも含まないことを意味するものとする。したがって、化学的に定義された培地の各成分は、正確に定義される。好ましい実施形態では、培地は、動物性成分を含まず、かつタンパク質を含まない。

#### 【0083】

ある特定の実施形態では、VWFを発現する細胞の培養は、少なくとも約7日、もしくは少なくとも約14日、21日、28日、または少なくとも約5週、6週、7週、または少なくとも約2か月、もしくは3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18か月、またはそれ以上の間、維持され得る。組換えVWFタンパク質の産生のために細胞培養が維持される細胞密度は、タンパク質発現に使用される培養条件及び培地に依存することになる。当業者であれば、VWFを産生する細胞培養のための最適な細胞密度を容易に決定することができるであろう。一実施形態では、培養は、約 $0.5 \times 10^6 \sim 4 \times 10^7$ 細胞/m<sup>2</sup>の細胞密度で長期間維持される。他の実施

10

20

30

40

50

形態では、細胞密度は、約  $1.0 \times 10^6$  ~ 約  $1.0 \times 10^7$  細胞 / m<sup>1</sup> の濃度で長期間維持される。他の実施形態では、細胞密度は、約  $1.0 \times 10^6$  ~ 約  $4.0 \times 10^6$  細胞 / m<sup>1</sup> の濃度で長期間維持される。他の実施形態では、細胞密度は、約  $1.0 \times 10^6$  ~ 約  $4.0 \times 10^6$  細胞 / m<sup>1</sup> の濃度で長期間維持される。さらに他の実施形態では、細胞密度は、約  $2.0 \times 10^6$  ~ 約  $4.0 \times 10^6$  、または約  $1.0 \times 10^6$  ~ 約  $2.5 \times 10^6$  、または約  $1.5 \times 10^6$  ~ 約  $3.5 \times 10^6$  、または任意の他の類似した範囲の濃度で長期間維持されてもよい。細胞培養中で適切な時間が経過した後、rVWFは、当該技術分野で既知の方法を使用して発現系から単離され得る。

#### 【0084】

特定の実施形態では、rVWFを産生させるための連続細胞培養の細胞密度は、 $2.5 \times 10^6$  細胞 / m<sup>1</sup> を超えない濃度で長期間維持される。他の特定の実施形態では、細胞密度は、 $2.0 \times 10^6$  細胞 / m<sup>1</sup> を超えない、 $1.5 \times 10^6$  細胞 / m<sup>1</sup> を超えない、 $1.0 \times 10^6$  細胞 / m<sup>1</sup> を超えない、 $0.5 \times 10^6$  細胞 / m<sup>1</sup> を超えない、またはそれ以下を超えない濃度で維持される。一実施形態では、細胞密度は、 $1.5 \times 10^6$  細胞 / m<sup>1</sup> ~  $2.5 \times 10^6$  細胞 / m<sup>1</sup> で維持される。

#### 【0085】

上記の細胞培養のひとつの実施形態では、細胞培養溶液は、銅を含む培地サブリメントを含む。そのような細胞培養溶液は、例えば、全体が参照により、すべての目的について、特に組換えVWFの産生のための細胞培養方法及び組成物に関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、米国特許第8,852,888号、及び米国特許第9,409,971号に記載されている。

#### 【0086】

プレプロVWFのポリヌクレオチド及びアミノ酸配列は、それぞれ配列番号1及び配列番号2に示され、それぞれGenBank受託番号NM\_000552(ホモサピエンスフォンヴィレブランド因子(VWF)mRNA)及びNP\_000543で入手可能である。成熟VWFタンパク質に対応するアミノ酸配列は、配列番号3(全長プレプロVWFアミノ酸配列のアミノ酸配列764~2813に対応する)に示される。いくつかの実施形態では、VWFは、配列番号3の配列に対して、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%の同一性を呈する。いくつかの実施形態では、本発明のrVWFは、配列番号3に対して、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または少なくとも100%の同一性を呈する。例えば、米国特許第8,597,910号、米国特許公開第2016/0129090号、及び図6を参照されたい。

#### 【0087】

有用なrVWFの一形態は、少なくとも1つの第VIIIf因子(FVIIIf)分子のインビオ安定化、例えば結合の特性を少なくとも有し、任意選択で薬理学的に許容されるグリコシリ化パターンを有する。その特定の例には、A2ドメインを含まないためにタンパク質分解に耐性であるVWF(Lankhof et al., Thromb. Haemost. 77:1008-1013, 1997)と、糖タンパク質1b結合ドメインならびにコラーゲン及びヘパリンのための結合部位を含む、Val449~Asn730由来のVWF断片(Pietu et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 164:1339-1347, 1989)とが挙げられる。VWFが少なくとも1つのFVIIIf分子を安定化する能力の決定は、一態様において、当該技術分野で既知の方法に従い、VWF欠乏哺乳動物中で行われる。

#### 【0088】

本発明のrVWFは、当該技術分野で既知の任意の方法により産生させることができる。ひとつの特定の例は、組換えVWFの産生方法に関して参照により本明細書に組み込まれる、1986年10月23日に公開された国際公開第WO86/06096号、199

10

20

30

40

50

0年7月23日に出願された米国特許出願第07/559,509号で開示されている。よって、(i)遺伝子操作による、例えば、RNAの逆転写及び/またはDNAの増幅を介した、組換えDNAの产生、(ii)トランスフェクションによる、例えば、電気穿孔またはマイクロインジェクションを介した、組換えDNAの原核生物または真核生物細胞への導入、(iii)例えば連続式またはバッチ式による、形質転換細胞の培養、(iv)例えば構成的なまたは誘導時のVWFの発現、ならびに(v)例えば培地からのまたは形質転換細胞の採取によるVWFの単離、その結果としての(vi)例えばアニオン交換クロマトグラフィーまたは親和性クロマトグラフィーを介した、生成されたrVWFの取得のための方法が、当該技術分野で知られている。組換えVWFは、一態様において、当該技術分野で周知の組換えDNA技法を使用して、形質転換宿主細胞中で作製される。例えば、ポリペプチドをコードする配列は、好適な制限酵素を使用してDNAから切除され得る。代替的に、DNA分子は、別の態様において、ホスホロアミデート法などの化学合成技法を使用して合成される。また、なお別の態様では、これらの技法の組み合わせが使用される。

#### 【0089】

本発明はまた、適切な宿主において本発明のポリペプチドをコードするベクターを提供する。ベクターは、適切な発現制御配列に作動可能に連結したポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。ポリヌクレオチドがベクターに挿入される前または挿入された後のいずれかにこの作動可能な連結をもたらす方法は、よく知られている。発現制御配列には、プロモーター、アクチベーター、エンハンサー、オペレーター、リボソーム結合部位、開始シグナル、停止シグナル、キャップシグナル、ポリアデニル化シグナル、及び転写または翻訳の制御に関する他のシグナルが含まれる。中にポリヌクレオチドを有する得られたベクターを使用して、適切な宿主の形質転換を行う。この形質転換は、当該技術分野で周知の方法を使用して実行されてもよい。

#### 【0090】

本発明の実施には、多数の利用可能な周知の宿主細胞のうちのいずれかが使用される。特定の宿主の選択は、いくつかの当該技術分野で認識されている要因により決定され、これらの要因には、例えば、選択された発現ベクターとの適合性、DNA分子によりコードされるペプチドの毒性、形質転換率、ペプチド回収の容易性、発現特性、生体安全性、及び費用が含まれる。必ずしもすべての宿主細胞が特定のDNA配列の発現に等しく有効であるわけではないという理解のもとに、これらの要因のバランスを取ることが必要である。これらの一般的なガイドライン内で、有用な微生物宿主細胞には、細菌、酵母及び他の菌類、昆虫、植物、哺乳動物(ヒトを含む)培養細胞、または当該技術分野で既知の他の宿主が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0091】

形質転換宿主細胞は、所望の化合物が発現するように従来の発酵条件下で培養される。そのような発酵条件は当該技術分野で周知である。最後に、ポリペプチドは、当該技術分野で周知の方法により培地または宿主細胞自体から精製される。

#### 【0092】

本発明の化合物の発現に利用される宿主細胞に応じて、炭水化物(オリゴ糖)基が、タンパク質中のグリコシリ化部位であることが分かっている部位に任意選択で結合する。一般に、配列Asn-X-Ser/Thr(式中、Xはプロリンを除く任意のアミノ酸であり得る)の一部である場合、O連結オリゴ糖はセリン(Ser)またはトレオニン(Thr)残基に結合する一方、N連結オリゴ糖はアスパラギン(Asn)残基に結合する。Xは、好ましくは、プロリンを数えずに19個の天然に存在するアミノ酸のうちの1つである。各種類に見られるN連結及びO連結オリゴ糖及び糖残基の構造は異なる。N連結オリゴ糖及びO連結オリゴ糖両方に共通して見られる糖のひとつの種類は、N-アセチルアセチルノイタミン酸(シアル酸として言及される)である。シアル酸は、通常、N連結オリゴ糖及びO連結オリゴ糖両方の末端残基であり、その負電荷を理由に、一態様において、酸性をグリコシリ化化合物に付与する。そのような部位(複数可)は、本発明の化合物の

リンカーに組み込まれてもよく、好ましくは、（例えば、C H O、B H K、C O Sなどの哺乳動物細胞中の）ポリペプチド化合物の組換え産生中に細胞によりグリコシル化される。他の様において、そのような部位は、当該技術分野で既知の合成または半合成手順によりグリコシル化される。

【0093】

いくつかの実施形態では、シアリ化（シアリ化としても言及される）は、本明細書に記載の精製手順（アニオン交換、カチオン交換、サイズ排除、及び／または免疫親和性法を含む）の一環として、カラム上で行われ得る。いくつかの実施形態では、シアリ化により、r VWFの安定性が、シアリ化を受けていないr VWFと比較して増加する。いくつかの実施形態では、シアリ化により、血液循環中のr VWFの安定性が、シアリ化を受けていないr VWFと比較して（例えば、対象への投与後に）増加する。いくつかの実施形態では、唾液分泌されたr VWFの増加した安定性は、シアリ化を受けていないr VWFと比較して、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上の増加を生じる。いくつかの実施形態では、シアリ化により、r VWFの半減期が、シアリ化を受けていないr VWFと比較して増加する。いくつかの実施形態では、シアリ化により、血液循環中のr VWFの半減期が、シアリ化を受けていないr VWFと比較して（例えば、対象への投与後に）増加する。いくつかの実施形態では、シアリ化されたr VWFの増加した半減期は、シアリ化を受けていないr VWFと比較して、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上の増加を生じる。いくつかの実施形態では、シアリ化されたr VWFの増加した半減期により、シアリ化を受けていないr VWFと比較して（例えば、対象への投与後に）1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、12時間、24時間、またはそれ以上、血液循環中で安定であるr VWFが得られる。いくつかの実施形態では、シアリ化により、2,3シアリ化及び／または2,6シアリ化の数が増加する。いくつかの実施形態では、シアリ化は、追加の緩衝ステップとして2,3シアリルトランスフェラーゼ及び／または2,6シアリルトランスフェラーゼとC M P - N A N A（シチジン-5-モノホスホ-N-アセチルノイラミン酸ナトリウム塩）を添加することにより増大する。いくつかの実施形態では、シアリ化は、追加の緩衝ステップとして2,3シアリルトランスフェラーゼとC M P - N A N A（シチジン-5-モノホスホ-N-アセチルノイラミン酸ナトリウム塩）を添加することにより増大する。いくつかの実施形態では、2,3シアリ化は、追加の緩衝ステップとして2,3シアリルトランスフェラーゼとC M P - N A N A（シチジン-5-モノホスホ-N-アセチルノイラミン酸ナトリウム塩）を添加することにより増大する。

【0094】

いくつかの実施形態では、2,6シアリ化は、追加の緩衝ステップとして2,6シアリルトランスフェラーゼとC M P - N A N A（シチジン-5-モノホスホ-N-アセチルノイラミン酸ナトリウム塩）を添加することにより増大する。いくつかの実施形態では、2,3シアリ化及び／または2,6シアリ化は、追加の緩衝ステップとして2,3シアリルトランスフェラーゼ及び／または2,6シアリルトランスフェラーゼとC M P - N A N A（シチジン-5-モノホスホ-N-アセチルノイラミン酸ナトリウム塩）を添加することにより増大する。いくつかの実施形態では、C M P - N A N Aは、修飾されたシアリ酸を無電位位置に移動させるように、化学修飾または酵素修飾される。いくつかの実施形態では、シアリ化は、r VWFを樹脂上にロードすること、本明細書に記載の1つ以上の緩衝液で洗浄して、不要な不純物を枯渇させること、追加のシアリ化を可能にする濃度でシアリルトランスフェラーゼ及びC M P - N A N Aを含有する1つ以上の緩衝液を適用すること、ならびに1つ以上の緩衝液で洗浄して、過剰なシアリ化試薬を枯渇させること、ならびに増強したr VWF（例えば、シアリ化が増加したr VWF）を1つ以上の緩衝液で溶出することによって実行される。いくつかの実施形態では、シアリ化プロセスは、本明細書に記載のように、カチオン交換法、アニオン交換法、サイズ排除法、または免疫親和性精製法の一環として実行される。

10

20

30

40

50

## 【0095】

代替的に、化合物は、例えば固相合成技法を使用する合成方法により作製される。好適な技法は当該技術分野で周知であり、これには、Merrifield (1973), Chem. Polypeptides, pp. 335-61 (Katsoyannis and Panayotis eds.)、Merrifield (1963), J. Am. Chem. Soc. 85: 2149, Davis et al. (1985), Biochem. Int'l. 10: 394-414, Stewart and Young (1969), Solid Phase Peptide Synthesis、米国特許 第3,941,763号、Finn et al. (1976)、The Proteins (3rd ed.) 2: 105-253、及びErickson et al. (1976), The Proteins (3rd ed.) 2: 257-527' に記載されているものが含まれる。固相合成は、費用効率の良い小ペプチド作製方法であるので、個々のペプチドを作製する好ましい技法である。

## 【0096】

VWFの断片、変異型、及び類似体は、当該技術分野で周知の方法に従って產生させることができる。ポリペプチドの断片は、非限定的に、酵素切断（例えば、トリプシン、キモトリプシン）を使用して、また組換え手段を使用して、特定のアミノ酸配列を有するポリペプチド断片を生成することで調製することができる。多量体化ドメインまたは当該技術分野で既知の任意の他の同定可能なVWFドメインなど、特定の活性を有するタンパク質の領域を含むポリペプチド断片を作製してもよい。

## 【0097】

ポリペプチド類似体の作製方法もよく知られている。ポリペプチドのアミノ酸配列類似体は、置換型、挿入型、付加型、または欠失型類似体であり得る。ポリペプチドの断片を含む欠失型類似体には、機能または免疫原性活性に不可欠でない天然タンパク質の1つ以上の残基が欠如している。挿入型類似体には、例えば、ポリペプチド中の非末端点でのアミノ酸（複数可）の付加が伴う。この類似体は、例えば、非限定的に、免疫反応性エピトープまたは単純に単個の残基の挿入を含んでもよい。ポリペプチドの断片を含む付加型類似体は、タンパク質の末端の片方または両方での1つ以上のアミノ酸の付加を含み、例えば、融合タンパク質を含む。前述の類似体の組み合わせも企図される。

## 【0098】

置換型類似体は、典型的には、タンパク質内の1つ以上の部位において野生型の1つのアミノ酸を別のアミノ酸に交換し、ポリペプチドの1つ以上の特性を、他の機能または特性を完全に損失することなく修飾するよう設計されてもよい。一態様において、置換は保存的置換である。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸配列を、側鎖または類似した化学特性を有するアミノ酸で置換することである。保存的置換を作製するための類似したアミノ酸には、酸性側鎖（グルタミン酸、アスパラギン酸）、塩基性側鎖（アルギニン、リジン、ヒスチジン）、極性アミン側鎖（グルタミン、アスパラギン）、疎水性脂肪族側鎖（ロイシン、イソロイシン、バリン、アラニン、グリシン）、芳香族側鎖（フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン）、小側鎖（グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、メチオニン）、または脂肪族ヒドロキシル側鎖（セリン、トレオニン）を有するものが含まれる。

## 【0099】

一態様において、類似体は、それらが由来する組換えVWFと実質的に相同または実質的に同一である。類似体には、野生型ポリペプチドの生物活性のうちの少なくとも一部、例えば血液凝固活性を保持するものが含まれる。

## 【0100】

企図されるポリペプチド変異型には、ユビキチン化、ポリシアル化（またはポリシアリル化）を含むグリコシル化、治療剤または診断剤へのコンジュゲーション、標識化、ペグ化（ポリエチレングリコールによる誘導体化）などの共有重合体結合、非加水分解性結合の導入、及びヒトタンパク質中で通常発生しないオルニチンなどのアミノ酸の化学合成に

10

20

30

40

50

による挿入または置換などの技法により化学修飾されたポリペプチドが含まれるが、これらに限定されない。変異型は、本発明の非修飾分子と同じまたは本質的に同じ結合特性を保持する。そのような化学修飾には、薬剤のVWFポリペプチドへの直接的または間接的な（例えば、リンカーを介した）結合が含まれてもよい。間接的結合の場合、リンカーが加水分解性であることと加水分解性でないことも企図される。

#### 【0101】

ペグ化ポリペプチド類似体の調製は、一態様では、(a)ポリペプチドを、結合構築物ポリペプチドが1つ以上のPEG基に結合した状態となる条件下で、ポリエチレングリコール(PEGの反応性エステルまたはアルデヒド誘導体など)と反応させるステップと、(b)反応産物(複数可)を得るステップとを含む。一般に、アシル化反応のための最適な反応条件は、既知のパラメータ及び所望の結果に基づいて決定される。例えば、PEG:タンパク質の比率が大きいほど、ポリペグ化産物の割合(%)は高くなる。いくつかの実施形態では、結合構築物は、N末端に単個のPEG部分を有する。ポリエチレングリコール(PEG)を血液凝固因子に結合させて、例えば、インビボの半減期をより長くしてもよい。PEG基は、任意の簡便な分子量のものであってもよく、線形または分岐である。PEGの平均分子量は、約2キロダルトン(「kD」)～約100kDa、約5kDa～約50kDa、または約5kDa～約10kDaの範囲である。ある特定の態様では、PEG基は、血液凝固因子上の反応性基(例えば、アルデヒド、アミノ、またはエステル基)への、PEG部分上の天然のもしくは操作された反応性基(例えば、アルデヒド、アミノ、チオール、またはエステル基)をとおしたアシル化もしくは還元的アルキル化を介して、または当該技術分野で既知の任意の他の技法により、血液凝固因子に結合する。

10

20

30

#### 【0102】

ポリシリアル化ポリペプチドを調製するための方法は、米国特許公開第20060160948号、Fernandes et Gregoriadis; Biochim. Biophys. Acta 1341:26-34, 1997、及びSaenko et al., Haemophilia 12:42-51, 2006に記載されている。簡潔に述べると、0.1MのNaIO<sub>4</sub>を含有するクロミン酸(CA)の溶液を室温の暗所で攪拌して、CAを酸化させる。活性化したCA溶液を、例えばpH7.2の0.05Mのリン酸ナトリウム緩衝液に対して、暗所で透析し、この溶液をrVWF溶液に添加して、室温の暗所で18時間、緩徐に振盪しながらインキュベートする。遊離試薬を、任意選択で、例えば限外濾過/透析濾過によりrVWF-ポリシリアル酸コンジュゲートから単離する。rVWFのポリシリアル酸とのコンジュゲーションは、グルタルアルデヒドを架橋試薬として使用して達成する(Migneault et al., Biotechniques 37:790-796, 2004)。

#### 【0103】

別の態様では、プレプロVWF及びプロVWFポリペプチドが本発明の製剤中で治療的有用性を提供することも企図される。例えば、米国特許第7,005,502号は、インビトロでトロンビン生成を誘導する、相当量のプロVWFを含む薬学的調製物を記載している。組換えの天然に存在する成熟VWFの生物学的に活性な断片、変異型、または他の類似体に加えて、本発明は、プレプロVWF(配列番号2に示される)またはプロVWFポリペプチド(配列番号2のアミノ酸残基23～764)の組換えの生物学的に活性な断片、変異型、または類似体を、本明細書に記載の製剤において使用することを企図する。

40

#### 【0104】

断片、変異型、及び類似体をコードするポリヌクレオチドは、天然に存在する分子と同じまたは類似した生物活性を有する天然に存在する分子の生物学的に活性な断片、変異型、または類似体をコードするように、当業者によって容易に生成され得る。様々な態様において、これらのポリヌクレオチドは、PCR技法、DNAコード分子の消化/ライゲーションなどを使用して調製される。よって、当業者であれば、部位特異的変異生成を含むがこれに限定されない当該技術分野で既知の任意の方法を使用して、DNA鎖中に单一塩基変化を生成し、改变されたコドン及びミスセンス変異を生じさせることができる。本明

50

細書で使用される場合、「中程度にストリンジエントなハイブリダイゼーション条件」という表現は、例えば、50%のホルムアミド中、42%でのハイブリダイゼーション、及び0.1倍のSSC、0.1%のSDS中、60%での洗浄を意味する。これらの条件は、ハイブリダイゼーションを受ける配列の長さ及びGCヌクレオチド塩基含有量に基づいて変動することが、当業者には理解される。当該技術分野で標準とされる処方が、正確なハイブリダイゼーション条件を決定するのに適切である。Sambrook et al., 9.47-9.51 in Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York (1989) を参照されたい。

#### 【0105】

##### A. rVWF多量体

rVWF多量体の数及び割合(%)の評価は、電気泳動を使用する方法、及びVWF多量体をサイズにより分離するためのサイズ排除クロマトグラフィー法が含まれるがこれらに限定されない、当該技術分野で既知の方法を使用して実施することができ、これは、例えばCummingらによって考察されているとおりである(全体が参照により、すべての目的について、特にVWF多量体の評価に関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、J Clin Pathol., 1993 May; 46(5): 470-473)。そのような教示は、VWFに対する放射性標識された抗体を用いてゲルを免疫プロットした後に化学発光を検出する免疫プロット技法(ウエスタンプロットなど)をさらに含んでもよい(例えば、全体が参照により、すべての目的について、特にVWF多量体の評価に関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、Wen et al., J. Clin. Lab. Anal., 1993, 7: 317-323を参照されたい)。VWFのさらなるアッセイには、VWF:抗原(VWF:Ag)、VWF:リストセチン補因子(VWF:RCof)、及びVWF:コラーゲン結合活性アッセイ(VWF:CBA)が含まれ、これらはフォンヴィレブランド病の診断及び分類に使用されることが多い(例えば、全体が参照により、すべての目的について、特にVWFのアッセイに関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、Favaloro et al., Pathology, 1997, 29(4): 341-456、Sadler, JE, Annu Rev Biochem, 1998, 67: 395-424、及びTurecek et al., Semin Thromb Hemost, 2010, 36: 510-521を参照されたい)。いくつかの実施形態では、本方法を使用して得られるrVWFは、rVWFのローディング試料に存在する任意の多量体パターンを含む。いくつかの実施形態では、本方法を使用して得られるrVWFは、生理学的に生じる多量体パターン及び超大型VWF多量体パターンを含む。

#### 【0106】

##### b. VWFアッセイ

一次止血において、VWFは、血小板と、コラーゲンなどの細胞外マトリックスの特定の成分との間の橋として働く。このプロセスにおけるVWFの生物活性は、種々のインビトロアッセイによって測定することができる(Turecek et al., Semin Thromb Hemost, 2010, 36: 510-521)。

#### 【0107】

VWF:リストセチン補因子(VWF:RCof)アッセイは、VWFの存在下で抗生物質リストセチンにより誘導された新鮮なまたはホルマリン固定した血小板の凝集に基づく。血小板凝集の程度は、VWF濃度に依存し、比濁法により、例えば、血小板凝集計の使用により測定することができる(Weiss et al., J. Clin. Invest., 1973, 52: 2708-2716、Macfarlane et al., Thromb. Diath. Haemorrh., 1975, 34: 306-308)。本明細書で提供されるように、本発明のVWFの特異的リストセチン補因子活性(VWF:RCO)は、概して、インビトロアッセイを使用して測定したVWFのmU/μgを単位として記載される。

**【0108】**

いくつかの実施形態では、本発明の方法に従い精製された rVWF は、比活性が、少なくとも約 20、22.5、25、27.5、30、32.5、35、37.5、40、42.5、45、47.5、50、52.5、55、57.5、60、62.5、65、67.5、70、72.5、75、77.5、80、82.5、85、87.5、90、92.5、95、97.5、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150 mU /  $\mu$ g、またはそれ以上である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法で使用される rVWF は、比活性が 20 mU /  $\mu$ g ~ 150 mU /  $\mu$ g である。いくつかの実施形態では、rVWF は、比活性が 30 mU /  $\mu$ g ~ 120 mU /  $\mu$ g である。いくつかの実施形態では、rVWF は、比活性が 40 mU /  $\mu$ g ~ 90 mU /  $\mu$ g である。いくつかの実施形態では、rVWF の比活性は、以下の表 3 に見られる変種 1 ~ 133 から選択される。10

**【0109】**

(表 3) 本組成物中に見られ、本明細書で提供される方法で使用される rVWF の比活性の例示的な実施形態

(mU/μg)		(mU/μg)		(mU/μg)		(mU/μg)	
20	Var. 1	110	Var. 35	40-150	Var. 68	70-120	Var. 101
22.5	Var. 2	115	Var. 36	40-140	Var. 69	70-110	Var. 102
25	Var. 3	120	Var. 37	40-130	Var. 70	70-100	Var. 103
27.5	Var. 4	125	Var. 38	40-120	Var. 71	70-90	Var. 104
30	Var. 5	130	Var. 39	40-110	Var. 72	70-80	Var. 105
32.5	Var. 6	135	Var. 40	40-100	Var. 73	80-150	Var. 106
35	Var. 7	140	Var. 41	40-90	Var. 74	80-140	Var. 107
37.5	Var. 8	145	Var. 42	40-80	Var. 75	80-130	Var. 108
40	Var. 9	150	Var. 43	40-70	Var. 76	80-120	Var. 109
42.5	Var. 10	20-150	Var. 44	40-60	Var. 77	80-110	Var. 110
45	Var. 11	20-140	Var. 45	40-50	Var. 78	80-100	Var. 111
47.5	Var. 12	20-130	Var. 46	50-150	Var. 79	80-90	Var. 112
50	Var. 13	20-120	Var. 47	50-140	Var. 80	90-150	Var. 113
52.5	Var. 14	20-110	Var. 48	50-130	Var. 81	90-140	Var. 114
55	Var. 15	20-100	Var. 49	50-120	Var. 82	90-130	Var. 115
57.5	Var. 16	20-90	Var. 50	50-110	Var. 83	90-120	Var. 116
60	Var. 17	20-80	Var. 51	50-100	Var. 84	90-110	Var. 117
62.5	Var. 18	20-70	Var. 52	50-90	Var. 85	90-100	Var. 118
65	Var. 19	20-60	Var. 53	50-80	Var. 86	100-150	Var. 119
67.5	Var. 20	20-50	Var. 54	50-70	Var. 87	100-140	Var. 120
70	Var. 21	20-40	Var. 55	50-60	Var. 88	100-130	Var. 121
72.5	Var. 22	30-150	Var. 56	60-150	Var. 89	100-120	Var. 122
75	Var. 23	30-140	Var. 57	60-140	Var. 90	100-110	Var. 123
77.5	Var. 24	30-130	Var. 58	60-130	Var. 91	110-150	Var. 124
80	Var. 25	30-120	Var. 59	60-120	Var. 92	110-140	Var. 125
82.5	Var. 26	30-110	Var. 60	60-110	Var. 93	110-130	Var. 126
85	Var. 27	30-100	Var. 61	60-100	Var. 94	110-120	Var. 127
87.5	Var. 28	30-90	Var. 62	60-90	Var. 95	120-150	Var. 128
90	Var. 29	30-80	Var. 63	60-80	Var. 96	120-140	Var. 129
92.5	Var. 30	30-70	Var. 64	60-70	Var. 97	120-130	Var. 130
95	Var. 31	30-60	Var. 65	70-150	Var. 98	130-150	Var. 131
97.5	Var. 32	30-50	Var. 66	70-140	Var. 99	130-140	Var. 132
100	Var. 33	30-40	Var. 67	70-130	Var. 100	140-150	Var. 133
105	Var. 34						

Var. = 変種

【0110】

本発明の rVWF は、約 10 ~ 約 40 のサブユニットを含んで、極めて多量体である。さらなる実施形態では、本発明の方法を使用して產生された多量体 rVWF は、約 10 ~ 30、12 ~ 28、14 ~ 26、16 ~ 24、18 ~ 22、20 ~ 21 のサブユニットを含む。いくつかの実施形態では、rVWF は、二量体から、40 を超えるサブユニットの多量体 (1000 万ダルトン超) の多量体まで、様々なサイズの多量体中で存在する。最も大きい多量体は、血小板受容体と傷害の内皮下マトリックス部位との両方と相互作用することができる複数の結合部位を提供し、最も止血的に活性な VWF の形態である。いくつかの実施形態では、本発明の rVWF は、超大型多量体 (ULM) を含む。一般に、高多量体及び超大型多量体は、止血に関して最も有効であるとされている (例えば、Turcek, P., Hamostaseologie, (Vol. 37) : Supplement 1, pages S15 - S25 (2017) を参照されたい)。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態では、rVWFは、500 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、いずれの所望の多量体パターンも、記載の方法を使用して得ることができる。いくつかの実施形態では、アニオン交換及び/またはカチオン交換方法を用いる場合、1つ以上の洗浄ステップ（複数可）中の緩衝液または勾配緩衝液のpH、伝導性、及び/または対イオン濃度を操作して、所望の多量体パターンを得ることができる。いくつかの実施形態では、次にサイズ排除クロマトグラフィー法を用い、収集基準を用いて、所望の多量体パターンを得ることができる。いくつかの実施形態では、記載の多量体パターンは、超大型多量体を含む。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、少なくとも10,000 kDa、少なくとも11,000 kDa、少なくとも12,000 kDa、少なくとも13,000 kDa、少なくとも14,000 kDa、少なくとも15,000 kDa、少なくとも16,000 kDa、少なくとも17,000 kDa、少なくとも18,000 kDa、少なくとも19,000 kDa、少なくとも20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、約10,000 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、約11,000 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、約12,000 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、約13,000 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、約14,000 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、約15,000 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、約16,000 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、約17,000 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、約18,000 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、超大型多量体は、約19,000 kDa ~ 20,000 kDaである。いくつかの実施形態では、本方法を使用して得られるrVWFは、rVWFのローディング試料に存在する任意の多量体パターンを含む。いくつかの実施形態では、本方法を使用して得られるrVWFは、生理学的に生じる多量体パターン及び超大型VWF多量体パターンを含む。

#### 【0111】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の精製方法により調製されるrVWF組成物は、オリゴマーの95%が6サブユニット~20サブユニットを有することを特徴とするrVWFオリゴマーの分布を有する。いくつかの実施形態では、rVWF組成物は、オリゴマーの95%が、表4に見られる変種458~641から選択されるサブユニットの範囲を有することを特徴とする、rVWFオリゴマーの分布を有する。

#### 【0112】

（表4）本組成物中に見られ、本明細書で提供される方法で使用されるrVWFオリゴマーの分布の例示的な実施形態

10

20

30

40

50

サブユニット	サブユニット	サブユニット	サブユニット	サブユニット	サブユニット	サブユニット
2-40	Var. 458	6-16	Var. 504	12-20	Var. 550	20-28
2-38	Var. 459	6-14	Var. 505	12-18	Var. 551	20-26
2-36	Var. 460	6-12	Var. 506	12-16	Var. 552	20-24
2-34	Var. 461	6-10	Var. 507	12-14	Var. 553	20-22
2-32	Var. 462	6-8	Var. 508	14-40	Var. 554	22-40
2-30	Var. 463	8-40	Var. 509	14-38	Var. 555	22-38
2-28	Var. 464	8-38	Var. 510	14-36	Var. 556	22-36
2-26	Var. 465	8-36	Var. 511	14-34	Var. 557	22-34
2-24	Var. 466	8-34	Var. 512	14-32	Var. 558	22-32
2-22	Var. 467	8-32	Var. 513	14-30	Var. 559	22-30
2-20	Var. 468	8-30	Var. 514	14-28	Var. 560	22-28
2-18	Var. 469	8-28	Var. 515	14-26	Var. 561	22-26
2-16	Var. 470	8-26	Var. 516	14-24	Var. 562	22-24
2-14	Var. 471	8-24	Var. 517	14-22	Var. 563	24-40
2-12	Var. 472	8-22	Var. 518	14-20	Var. 564	24-38
2-10	Var. 473	8-20	Var. 519	14-18	Var. 565	24-36
2-8	Var. 474	8-18	Var. 520	14-16	Var. 566	24-34
4-40	Var. 475	8-16	Var. 521	16-40	Var. 567	24-32
4-38	Var. 476	8-14	Var. 522	16-38	Var. 568	24-30
4-36	Var. 477	8-12	Var. 523	16-36	Var. 569	24-28
4-34	Var. 478	8-10	Var. 524	16-34	Var. 570	24-26
4-32	Var. 479	10-40	Var. 525	16-32	Var. 571	26-40
4-30	Var. 480	10-38	Var. 526	16-30	Var. 572	26-38
4-28	Var. 481	10-36	Var. 527	16-28	Var. 573	26-36
4-26	Var. 482	10-34	Var. 528	16-26	Var. 574	26-34
4-24	Var. 483	10-32	Var. 529	16-24	Var. 575	26-32
4-22	Var. 484	10-30	Var. 530	16-22	Var. 576	26-30
4-20	Var. 485	10-28	Var. 531	16-20	Var. 577	26-28
4-18	Var. 486	10-26	Var. 532	16-18	Var. 578	28-40
4-16	Var. 487	10-24	Var. 533	18-40	Var. 579	28-38
4-14	Var. 488	10-22	Var. 534	18-38	Var. 580	28-36
4-12	Var. 489	10-20	Var. 535	18-36	Var. 581	28-34
						Var. 627

4-10	Var. 490	10-18	Var. 536	18-34	Var. 582	28-32	Var. 628
4-8	Var. 491	10-16	Var. 537	18-32	Var. 583	28-30	Var. 629
6-40	Var. 492	10-14	Var. 538	18-30	Var. 584	30-40	Var. 630
6-38	Var. 493	10-12	Var. 539	18-28	Var. 585	30-38	Var. 631
6-36	Var. 494	12-40	Var. 540	18-26	Var. 586	30-36	Var. 632
6-34	Var. 495	12-38	Var. 541	18-24	Var. 587	30-34	Var. 633
6-32	Var. 496	12-36	Var. 542	18-22	Var. 588	30-32	Var. 634
6-30	Var. 497	12-34	Var. 543	18-20	Var. 589	32-40	Var. 635
6-28	Var. 498	12-32	Var. 544	20-40	Var. 590	32-38	Var. 636
6-26	Var. 499	12-30	Var. 545	20-38	Var. 591	32-36	Var. 637
6-24	Var. 500	12-28	Var. 546	20-36	Var. 592	32-34	Var. 638
6-22	Var. 501	12-26	Var. 547	20-34	Var. 593	34-40	Var. 639
6-20	Var. 502	12-24	Var. 548	20-32	Var. 594	36-38	Var. 640
6-18	Var. 503	12-22	Var. 549	20-30	Var. 595	38-40	Var. 641

Var. = 変種

10

20

30

40

50

## 【0113】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法により調製される rVWF 組成物は、特定のより高次の rVWF 多量体またはより大きい多量体に存在する rVWF 分子の割合に従って特徴付けることができる。例えば、一実施形態では、本明細書に記載の方法で使用される rVWF 組成物中の rVWF 分子の少なくとも 20% が、少なくとも 10 サブユニットのオリゴマー複合体に存在する。別の実施形態では、本明細書に記載の方法で使用される rVWF 組成物中の rVWF 分子の少なくとも 20% が、少なくとも 12 サブユニットのオリゴマー複合体に存在する。さらに他の実施形態では、さらに他の実施形態では、本明細書で提供される方法で使用される rVWF 組成物は、表 5 ~ 表 7 に見られる変種 134 ~ 457 のうちのいずれか 1 つに従い、特定のより高次の rVWF 多量体またはより大きい多量体（例えば、少なくとも Y サブユニットの多量体）に存在する rVWF 分子を最低限の割合（%）で有する（例えば、少なくとも X % を有する）。

## 【0114】

（表 5）本明細書で提供される組成物中に見られ、本方法で使用される特定のより高次の rVWF 多量体またはより大きい多量体に存在する rVWF 分子の割合（%）の例示的な実施形態

rVWF 分子の最小サブユニット数	rVWF 多量体中のサブユニットの最小数					
	6	8	10	12	14	16
10%	Var. 134	Var. 152	Var. 170	Var. 188	Var. 206	Var. 224
	Var. 135	Var. 153	Var. 171	Var. 189	Var. 207	Var. 225
	Var. 136	Var. 154	Var. 172	Var. 190	Var. 208	Var. 226
	Var. 137	Var. 155	Var. 173	Var. 191	Var. 209	Var. 227
	Var. 138	Var. 156	Var. 174	Var. 192	Var. 210	Var. 228
	Var. 139	Var. 157	Var. 175	Var. 193	Var. 211	Var. 229
	Var. 140	Var. 158	Var. 176	Var. 194	Var. 212	Var. 230
	Var. 141	Var. 159	Var. 177	Var. 195	Var. 213	Var. 231
	Var. 142	Var. 160	Var. 178	Var. 196	Var. 214	Var. 232
	Var. 143	Var. 161	Var. 179	Var. 197	Var. 215	Var. 233
	Var. 144	Var. 162	Var. 180	Var. 198	Var. 216	Var. 234
	Var. 145	Var. 163	Var. 181	Var. 199	Var. 217	Var. 235
	Var. 146	Var. 164	Var. 182	Var. 200	Var. 218	Var. 236
	Var. 147	Var. 165	Var. 183	Var. 201	Var. 219	Var. 237
	Var. 148	Var. 166	Var. 184	Var. 202	Var. 220	Var. 238
	Var. 149	Var. 167	Var. 185	Var. 203	Var. 221	Var. 239
	Var. 150	Var. 168	Var. 186	Var. 204	Var. 222	Var. 240
	Var. 151	Var. 169	Var. 187	Var. 205	Var. 223	Var. 241

Var. = 変種

## 【0115】

（表 6）本明細書で提供される組成物中に見られ、本方法で使用される特定のより高次の rVWF 多量体またはより大きい多量体に存在する rVWF 分子の割合（%）の例示的な実施形態

10

20

30

40

50

		rVWF多量体中のサブユニットの最小数					
		18	20	22	24	26	28
rVWF分子の最小ペーパンテージ	10%	Var. 242	Var. 260	Var. 278	Var. 296	Var. 314	Var. 332
	15%	Var. 243	Var. 261	Var. 279	Var. 297	Var. 315	Var. 333
	20%	Var. 244	Var. 262	Var. 280	Var. 298	Var. 316	Var. 334
	25%	Var. 245	Var. 263	Var. 281	Var. 299	Var. 317	Var. 335
	30%	Var. 246	Var. 264	Var. 282	Var. 300	Var. 318	Var. 336
	35%	Var. 247	Var. 265	Var. 283	Var. 301	Var. 319	Var. 337
	40%	Var. 248	Var. 266	Var. 284	Var. 302	Var. 320	Var. 338
	45%	Var. 249	Var. 267	Var. 285	Var. 303	Var. 321	Var. 339
	50%	Var. 250	Var. 268	Var. 286	Var. 304	Var. 322	Var. 340
	55%	Var. 251	Var. 269	Var. 287	Var. 305	Var. 323	Var. 341
	60%	Var. 252	Var. 270	Var. 288	Var. 306	Var. 324	Var. 342
	65%	Var. 253	Var. 271	Var. 289	Var. 307	Var. 325	Var. 343
	70%	Var. 254	Var. 272	Var. 290	Var. 308	Var. 326	Var. 344
	75%	Var. 255	Var. 273	Var. 291	Var. 309	Var. 327	Var. 345
	80%	Var. 256	Var. 274	Var. 292	Var. 310	Var. 328	Var. 346
	85%	Var. 257	Var. 275	Var. 293	Var. 311	Var. 329	Var. 347
	90%	Var. 258	Var. 276	Var. 294	Var. 312	Var. 330	Var. 348
	95%	Var. 259	Var. 277	Var. 295	Var. 313	Var. 331	Var. 349

Var. = 変種

【0116】

(表7) 本明細書で提供される組成物中に見られ、本方法で使用される特定のより高次のrVWF多量体またはより大きい多量体に存在するrVWF分子の割合の例示的な実施形態

		rVWF多量体中のサブユニットの最小数					
		30	32	34	36	38	40
rVWF分子の最小ペーパンテージ	10%	Var. 350	Var. 368	Var. 386	Var. 404	Var. 422	Var. 440
	15%	Var. 351	Var. 369	Var. 387	Var. 405	Var. 423	Var. 441
	20%	Var. 352	Var. 370	Var. 388	Var. 406	Var. 424	Var. 442
	25%	Var. 353	Var. 371	Var. 389	Var. 407	Var. 425	Var. 443
	30%	Var. 354	Var. 372	Var. 390	Var. 408	Var. 426	Var. 444
	35%	Var. 355	Var. 373	Var. 391	Var. 409	Var. 427	Var. 445
	40%	Var. 356	Var. 374	Var. 392	Var. 410	Var. 428	Var. 446
	45%	Var. 357	Var. 375	Var. 393	Var. 411	Var. 429	Var. 447
	50%	Var. 358	Var. 376	Var. 394	Var. 412	Var. 430	Var. 448
	55%	Var. 359	Var. 377	Var. 395	Var. 413	Var. 431	Var. 449
	60%	Var. 360	Var. 378	Var. 396	Var. 414	Var. 432	Var. 450
	65%	Var. 361	Var. 379	Var. 397	Var. 415	Var. 433	Var. 451
	70%	Var. 362	Var. 380	Var. 398	Var. 416	Var. 434	Var. 452
	75%	Var. 363	Var. 381	Var. 399	Var. 417	Var. 435	Var. 453
	80%	Var. 364	Var. 382	Var. 400	Var. 418	Var. 436	Var. 454
	85%	Var. 365	Var. 383	Var. 401	Var. 419	Var. 437	Var. 455
	90%	Var. 366	Var. 384	Var. 402	Var. 420	Var. 438	Var. 456
	95%	Var. 367	Var. 385	Var. 403	Var. 421	Var. 439	Var. 457

Var. = 変種

【0117】

10

20

30

40

50

上記に従って、rVWFは、高分子量(HMW) rVWF多量体をかなりの割合(%)で含む。さらなる実施形態では、HMW rVWF多量体組成物は、少なくとも10%~80%のrVWF十量体またはより高次の多量体を含む。さらなる実施形態では、組成物は、約10~95%、20~90%、30~85%、40~80%、50~75%、60~70%の十量体またはより高次の多量体を含む。さらなる実施形態では、HMW rVWF多量体組成物は、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%の十量体またはより高次の多量体を含む。

#### 【0118】

rVWF多量体の数及び割合(%)の評価は、電気泳動を使用する方法、及びrVWF多量体をサイズにより分離するためのサイズ排除クロマトグラフィー法が含まれるがこれらに限定されない、当該技術分野で既知の方法を使用して実施することができ、これは、例えばCummingtonによって考察されているとおりである(全体が参照により、すべての目的について、特にrVWF多量体の評価に関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、J Clin Pathol. 1993 May; 46(5): 470-473)。そのような教示は、VWFに対する放射性標識された抗体を用いてゲルを免疫プロットした後に化学発光を検出する免疫プロット技法(ウエスタンプロットなど)をさらに含んでもよい(例えば、全体が参照により、すべての目的について、特にrVWF多量体の評価に関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、Wen et al., (1993), J. Clin. Lab. Anal., 7: 317-323を参照されたい)。VWFのためのさらなるアッセイには、フォンヴィレブランド病の診断及び分類に使用されることが多い、VWF:抗原(VWF:Ag)、VWF:リストセチン補因子(VWF:RCof)、及びVWF:コラーゲン結合活性アッセイ(VWF:CBA)が含まれ、これらはフォンヴィレブランド病の診断及び分類に使用されることが多い。(例えば、全体が参照により、すべての目的について、特にVWFのアッセイに関するすべての教示について本明細書に組み込まれる、Favaloro et al., Pathology, 1997, 29(4): 341-456を参照されたい)。

#### 【0119】

いくつかの実施形態では、本発明の方法に従って調製されたrVWFについてのrFVIIa凝結促進活性(IU rFVIIa:C)対rVWFリストセチン補因子活性(IU rVWF:RCo)の比率は、3:1~1:5である。さらなる実施形態では、この比率は、2:1~1:4である。なおさらなる実施形態では、この比率は、5:2~1:4である。さらなる実施形態では、この比率は、3:2~1:3である。なおさらなる実施形態では、この比率は、約1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、2:1、2:3、2:4、2:5、3:1、3:2、3:4、または3:5である。さらなる実施形態では、この比率は、1:1~1:2である。またさらなる実施形態では、この比率は、1.1:1、1.2:1、1.3:1、1.4:1、1.5:1、1.6:1、1.7:1、1.8:1、1.9:1、または2:1である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の方法に有用な組成物中のrFVIIa凝固促進活性(IU rFVIIa:C)対rVWFリストセチン補因子活性(IU rVWF:RCo)の比率は、表8に見られる変種1988~2140から選択される。

#### 【0120】

(表8)組成物中の及び本明細書で提供される方法で使用されるrFVIIa凝固促進活性(IU rFVIIa:C)対rVWFリストセチン補因子活性(IU rVWF:RCo)の比率についての例示的な実施形態

10

20

30

40

50

(IU rFVIII:C) 対 (IU rVWF:RCO)							
4:1	Var. 1988	3:1-3:5	Var. 2027	4:3-1:4	Var. 2065	4:5-2:3	Var. 2103
3:1	Var. 1989	3:1-2:3	Var. 2028	4:3-1:3	Var. 2066	4:5-3:4	Var. 2104
2:1	Var. 1990	3:1-3:4	Var. 2029	4:3-2:5	Var. 2067	3:4-1:6	Var. 2105
3:2	Var. 1991	3:1-4:5	Var. 2030	4:3-1:2	Var. 2068	3:4-1:5	Var. 2106
4:3	Var. 1992	3:1-5:6	Var. 2031	4:3-3:5	Var. 2069	3:4-1:4	Var. 2107
1:1	Var. 1993	3:1-1:1	Var. 2032	4:3-2:3	Var. 2070	3:4-1:3	Var. 2108
5:6	Var. 1994	3:1-4:3	Var. 2033	4:3-3:4	Var. 2071	3:4-2:5	Var. 2109
4:5	Var. 1995	3:1-3:2	Var. 2034	4:3-4:5	Var. 2072	3:4-1:2	Var. 2110
3:4	Var. 1996	3:1-2:1	Var. 2035	4:3-5:6	Var. 2073	3:4-3:5	Var. 2111
2:3	Var. 1997	2:1-1:6	Var. 2036	4:3-1:1	Var. 2074	3:4-2:3	Var. 2112
3:5	Var. 1998	2:1-1:5	Var. 2037	1:1-1:6	Var. 2075	2:3-1:6	Var. 2113
1:2	Var. 1999	2:1-1:4	Var. 2038	1:1-1:5	Var. 2076	2:3-1:5	Var. 2114
2:5	Var. 2000	2:1-1:3	Var. 2039	1:1-1:4	Var. 2077	2:3-1:4	Var. 2115
1:3	Var. 2001	2:1-2:5	Var. 2040	1:1-1:3	Var. 2078	2:3-1:3	Var. 2116

10

20

30

40

50

1:4	Var. 2002	2:1-1:2	Var. 2041	1:1-2:5	Var. 2079	2:3-2:5	Var. 2117
1:5	Var. 2003	2:1-3:5	Var. 2042	1:1-1:2	Var. 2080	2:3-1:2	Var. 2118
1:6	Var. 2004	2:1-2:3	Var. 2043	1:1-3:5	Var. 2081	2:3-3:5	Var. 2119
4:1-1:6	Var. 2005	2:1-3:4	Var. 2044	1:1-2:3	Var. 2082	3:5-1:6	Var. 2120
4:1-1:5	Var. 2006	2:1-4:5	Var. 2045	1:1-3:4	Var. 2083	3:5-1:5	Var. 2121
4:1-1:4	Var. 2007	2:1-5:6	Var. 2046	1:1-4:5	Var. 2084	3:5-1:4	Var. 2122
4:1-1:3	Var. 2008	2:1-1:1	Var. 2047	1:1-5:6	Var. 2085	3:5-1:3	Var. 2123
4:1-2:5	Var. 2009	2:1-4:3	Var. 2048	5:6-1:6	Var. 2086	3:5-2:5	Var. 2124
4:1-1:2	Var. 2010	2:1-3:2	Var. 2049	5:6-1:5	Var. 2087	3:5-1:2	Var. 2125
4:1-3:5	Var. 2011	3:2-1:6	Var. 2050	5:6-1:4	Var. 2088	1:2-1:6	Var. 2126
4:1-2:3	Var. 2012	3:2-1:5	Var. 2051	5:6-1:3	Var. 2089	1:2-1:5	Var. 2127
4:1-3:4	Var. 2013	3:2-1:4	Var. 2052	5:6-2:5	Var. 2090	1:2-1:4	Var. 2128
4:1-4:5	Var. 2014	3:2-1:3	Var. 2053	5:6-1:2	Var. 2091	1:2-1:3	Var. 2129
4:1-5:6	Var. 2015	3:2-2:5	Var. 2054	5:6-3:5	Var. 2092	1:2-2:5	Var. 2130
4:1-1:1	Var. 2016	3:2-1:2	Var. 2055	5:6-2:3	Var. 2093	2:5-1:6	Var. 2131
4:1-4:3	Var. 2017	3:2-3:5	Var. 2056	5:6-3:4	Var. 2094	2:5-1:5	Var. 2132
4:1-3:2	Var. 2018	3:2-2:3	Var. 2057	5:6-4:5	Var. 2095	2:5-1:4	Var. 2133
4:1-2:1	Var. 2019	3:2-3:4	Var. 2058	4:5-1:6	Var. 2096	2:5-1:3	Var. 2134
4:1-3:1	Var. 2020	3:2-4:5	Var. 2059	4:5-1:5	Var. 2097	1:3-1:6	Var. 2135
3:1-1:6	Var. 2021	3:2-5:6	Var. 2060	4:5-1:4	Var. 2098	1:3-1:5	Var. 2136
3:1-1:5	Var. 2022	3:2-1:1	Var. 2061	4:5-1:3	Var. 2099	1:3-1:4	Var. 2137
3:1-1:4	Var. 2023	3:2-4:3	Var. 2062	4:5-2:5	Var. 2100	1:4-1:6	Var. 2138
3:1-1:3	Var. 2024	4:3-1:6	Var. 2063	4:5-1:2	Var. 2101	1:4-1:5	Var. 2139
3:1-2:5	Var. 2025	4:3-1:5	Var. 2064	4:5-3:5	Var. 2102	1:5-1:6	Var. 2140
3:1-1:2	Var. 2026						

10

20

30

40

Var. = 変種

【0121】

さらなる実施形態では、本発明のより高次の rVWF 多量体は、投与から約 1 ~ 約 90 時間の間、安定である。なおさらなる実施形態では、より高次の rVWF 多量体は、投与から約 5 ~ 80、10 ~ 70、15 ~ 60、20 ~ 50、25 ~ 40、30 ~ 35 時間の間、安定である。またさらなる実施形態では、より高次の rVWF 多量体は、投与から少なくとも 3、6、12、18、24、36、48、72 時間の間、安定である。ある特定の実施形態では、rVWF 多量体の安定性は、インビトロで評価される。

【0122】

50

一実施形態では、本明細書で提供される組成物及び方法で使用されるより高次の r V W F 多量体は、半減期が投与から少なくとも 12 時間である。別の実施形態では、より高次の r V W F 多量体は、半減期が投与から少なくとも 24 時間である。さらに他の実施形態では、より高次の r V W F 多量体は、半減期が、表 9 に見られる変種 642 ~ 1045 から選択される。

【 0 1 2 3 】

(表 9) 本明細書で提供される方法により調製される組成物に見られるより高次の r V W F 多量体の半減期の例示的な実施形態

時間		時間		時間		時間	
少なくとも 1	Var. 642	4-22	Var. 743	14-78	Var. 844	24-30	Var. 945
少なくとも 2	Var. 643	4-20	Var. 744	14-72	Var. 845	24-27	Var. 946
少なくとも 3	Var. 644	4-18	Var. 745	14-66	Var. 846	27-90	Var. 947
少なくとも 4	Var. 645	4-16	Var. 746	14-60	Var. 847	27-84	Var. 948
少なくとも 5	Var. 646	4-14	Var. 747	14-54	Var. 848	27-78	Var. 949
少なくとも 6	Var. 647	4-12	Var. 748	14-48	Var. 849	27-72	Var. 950
少なくとも 7	Var. 648	4-10	Var. 749	14-45	Var. 850	27-66	Var. 951
少なくとも 8	Var. 649	4-8	Var. 750	14-42	Var. 851	27-60	Var. 952
少なくとも 9	Var. 650	4-6	Var. 751	14-39	Var. 852	27-54	Var. 953
少なくとも 10	Var. 651	6-90	Var. 752	14-36	Var. 853	27-48	Var. 954
少なくとも 11	Var. 652	6-84	Var. 753	14-33	Var. 854	30-90	Var. 955
少なくとも 12	Var. 653	6-78	Var. 754	14-30	Var. 855	30-84	Var. 956
少なくとも 14	Var. 654	6-72	Var. 755	14-27	Var. 856	30-78	Var. 957
少なくとも 16	Var. 655	6-66	Var. 756	14-24	Var. 857	30-72	Var. 958
少なくとも 18	Var. 656	6-60	Var. 757	14-22	Var. 858	30-66	Var. 959
少なくとも 20	Var. 657	6-54	Var. 758	14-20	Var. 859	30-60	Var. 960
少なくとも 22	Var. 658	6-48	Var. 759	14-18	Var. 860	30-54	Var. 961
少なくとも 24	Var. 659	6-45	Var. 760	14-16	Var. 861	30-48	Var. 962
少なくとも 27	Var. 660	6-42	Var. 761	16-90	Var. 862	30-45	Var. 963
少なくとも 30	Var. 661	6-39	Var. 762	16-84	Var. 863	30-42	Var. 964
少なくとも 33	Var. 662	6-36	Var. 763	16-78	Var. 864	30-39	Var. 965
少なくとも 36	Var. 663	6-33	Var. 764	16-72	Var. 865	30-36	Var. 966
少なくとも 39	Var. 664	6-30	Var. 765	16-66	Var. 866	30-33	Var. 967
少なくとも 42	Var. 665	6-27	Var. 766	16-60	Var. 867	33-90	Var. 968
少なくとも 45	Var. 666	6-24	Var. 767	16-54	Var. 868	33-84	Var. 969
少なくとも 48	Var. 667	6-22	Var. 768	16-48	Var. 869	33-78	Var. 970
少なくとも 54	Var. 668	6-20	Var. 769	16-45	Var. 870	33-72	Var. 971
少なくとも 60	Var. 669	6-18	Var. 770	16-42	Var. 871	33-66	Var. 972
少なくとも 66	Var. 670	6-16	Var. 771	16-39	Var. 872	33-60	Var. 973
少なくとも 72	Var. 671	6-14	Var. 772	16-36	Var. 873	33-54	Var. 974
少なくとも 78	Var. 672	6-12	Var. 773	16-33	Var. 874	33-48	Var. 975
少なくとも 84	Var. 673	6-10	Var. 774	16-30	Var. 875	33-45	Var. 976

10

20

30

40

50

少なくとも90	Var. 674	6-8	Var. 775	16-27	Var. 876	33-42	Var. 977
2-90	Var. 675	8-90	Var. 776	16-24	Var. 877	33-29	Var. 978
2-84	Var. 676	8-84	Var. 777	16-22	Var. 878	33-36	Var. 979
2-78	Var. 677	8-78	Var. 778	16-20	Var. 879	36-90	Var. 980
2-72	Var. 678	8-72	Var. 779	16-18	Var. 880	36-84	Var. 981
2-66	Var. 679	8-66	Var. 780	18-90	Var. 881	36-78	Var. 982
2-60	Var. 680	8-60	Var. 781	18-84	Var. 882	36-72	Var. 983
2-54	Var. 681	8-54	Var. 782	18-78	Var. 883	36-66	Var. 984
2-48	Var. 682	8-48	Var. 783	18-72	Var. 884	36-60	Var. 985
2-45	Var. 683	8-45	Var. 784	18-66	Var. 885	36-54	Var. 986
2-42	Var. 684	8-42	Var. 785	18-60	Var. 886	36-48	Var. 987
2-39	Var. 685	8-39	Var. 786	18-54	Var. 887	36-45	Var. 988
2-36	Var. 686	8-36	Var. 787	18-48	Var. 888	36-42	Var. 989
2-33	Var. 687	8-33	Var. 788	18-45	Var. 889	36-39	Var. 990
2-30	Var. 688	8-30	Var. 789	18-42	Var. 890	39-90	Var. 991
2-27	Var. 689	8-27	Var. 790	18-39	Var. 891	39-84	Var. 992
2-24	Var. 690	8-24	Var. 791	18-36	Var. 892	39-78	Var. 993
2-22	Var. 691	8-22	Var. 792	18-33	Var. 893	39-72	Var. 994
2-20	Var. 692	8-20	Var. 793	18-30	Var. 894	39-66	Var. 995
2-18	Var. 693	8-18	Var. 794	18-27	Var. 895	39-60	Var. 996
2-16	Var. 694	8-16	Var. 795	18-24	Var. 896	39-54	Var. 997
2-14	Var. 695	8-14	Var. 796	18-22	Var. 897	39-48	Var. 998
2-12	Var. 696	8-12	Var. 797	18-20	Var. 898	39-45	Var. 999
2-10	Var. 697	8-10	Var. 798	20-90	Var. 899	39-42	Var. 1000
2-8	Var. 698	10-90	Var. 799	20-84	Var. 900	42-90	Var. 1001
2-6	Var. 699	10-84	Var. 800	20-78	Var. 901	42-84	Var. 1002
2-4	Var. 700	10-78	Var. 801	20-72	Var. 902	42-78	Var. 1003
3-90	Var. 701	10-72	Var. 802	20-66	Var. 903	42-72	Var. 1004
3-84	Var. 702	10-66	Var. 803	20-60	Var. 904	42-66	Var. 1005
3-78	Var. 703	10-60	Var. 804	20-54	Var. 905	42-60	Var. 1006
3-72	Var. 704	10-54	Var. 805	20-48	Var. 906	42-54	Var. 1007
3-66	Var. 705	10-48	Var. 806	20-45	Var. 907	42-48	Var. 1008
3-60	Var. 706	10-45	Var. 807	20-42	Var. 908	42-45	Var. 1009
3-54	Var. 707	10-42	Var. 808	20-39	Var. 909	45-90	Var. 1010
3-48	Var. 708	10-39	Var. 809	20-36	Var. 910	45-84	Var. 1011
3-45	Var. 709	10-36	Var. 810	20-33	Var. 911	45-78	Var. 1012
3-42	Var. 710	10-33	Var. 811	20-30	Var. 912	45-72	Var. 1013
3-39	Var. 711	10-30	Var. 812	20-27	Var. 913	45-66	Var. 1014
3-36	Var. 712	10-27	Var. 813	20-24	Var. 914	45-60	Var. 1015
3-33	Var. 713	10-24	Var. 814	20-22	Var. 915	45-54	Var. 1016
3-30	Var. 714	10-22	Var. 815	22-90	Var. 916	45-48	Var. 1017
3-27	Var. 715	10-20	Var. 816	22-84	Var. 917	48-90	Var. 1018
3-24	Var. 716	10-18	Var. 817	22-78	Var. 918	48-84	Var. 1019
3-22	Var. 717	10-16	Var. 818	22-72	Var. 919	48-78	Var. 1020
3-20	Var. 718	10-14	Var. 819	22-66	Var. 920	48-72	Var. 1021
3-18	Var. 719	10-12	Var. 820	22-60	Var. 921	48-66	Var. 1022
3-16	Var. 720	12-90	Var. 821	22-54	Var. 922	48-60	Var. 1023

10

20

30

40

50

3-14	Var. 721	12-84	Var. 822	22-48	Var. 923	48-54	Var. 1024
3-12	Var. 722	12-78	Var. 823	22-45	Var. 924	54-90	Var. 1025
3-10	Var. 723	12-72	Var. 824	22-42	Var. 925	54-84	Var. 1026
3-8	Var. 724	12-66	Var. 825	22-39	Var. 926	54-78	Var. 1027
3-6	Var. 725	12-60	Var. 826	22-36	Var. 927	54-72	Var. 1028
3-4	Var. 726	12-54	Var. 827	22-33	Var. 928	54-66	Var. 1029
4-90	Var. 727	12-48	Var. 828	22-30	Var. 929	54-60	Var. 1030
4-84	Var. 728	12-45	Var. 829	22-27	Var. 930	60-90	Var. 1031
4-78	Var. 729	12-42	Var. 830	22-24	Var. 931	60-84	Var. 1032
4-72	Var. 730	12-39	Var. 831	24-90	Var. 932	60-78	Var. 1033
4-66	Var. 731	12-36	Var. 832	24-84	Var. 933	60-72	Var. 1034
4-60	Var. 732	12-33	Var. 833	24-78	Var. 934	60-66	Var. 1035
4-54	Var. 733	12-30	Var. 834	24-72	Var. 935	66-90	Var. 1036
4-48	Var. 734	12-27	Var. 835	24-66	Var. 936	66-84	Var. 1037
4-45	Var. 735	12-24	Var. 836	24-60	Var. 937	66-78	Var. 1038
4-42	Var. 736	12-22	Var. 837	24-54	Var. 938	66-72	Var. 1039
4-39	Var. 737	12-20	Var. 838	24-48	Var. 939	72-90	Var. 1040
4-36	Var. 738	12-18	Var. 839	24-45	Var. 940	72-84	Var. 1041
4-33	Var. 739	12-16	Var. 840	24-42	Var. 941	72-78	Var. 1042
4-30	Var. 740	12-14	Var. 841	24-39	Var. 942	78-90	Var. 1043
4-27	Var. 741	14-90	Var. 842	24-36	Var. 943	78-84	Var. 1044
4-24	Var. 742	14-84	Var. 843	24-33	Var. 944	84-90	Var. 1045

Var. = 変種

【0124】

いくつかの実施形態では、本発明に従って精製されたプロVWF及び/または精製rVWFは、いずれのコンジュゲーション、翻訳後または共有結合修飾によっても修飾されない。特定の実施形態では、本発明のプロVWF及び/または精製rVWFは、ポリエチレンゲリコール(PEG)、ポリプロピレンゲリコール、ポリオキシアルキレン、ポリシリアル酸、ヒドロキシルエチルデンブン、ポリ炭水化物部分などを非限定的に含む水溶性重合体を用いて修飾されない。

【0125】

いくつかの実施形態では、本発明に従って精製されたプロVWF及び/または精製rVWFは、NまたはC末端残基の修飾と、例えば、遊離スルフヒドリル基、一级アミン、及びヒドロキシル基での選択された側鎖の修飾とを含む、コンジュゲーション、翻訳後修飾、または共有結合修飾をとおして修飾される。一実施形態では、水溶性重合体は、リジン基または他の一级アミンによりタンパク質に(直接、またはリンカーを介して)連結する。いくつかの実施形態では、本発明のプロVWF及び/または精製rVWFは、ポリエチレンゲリコール(PEG)、ポリプロピレンゲリコール、ポリオキシアルキレン、ポリシリアル酸、ヒドロキシルエチルデンブン、ポリ炭水化物部分などを非限定的に含む水溶性重合体のコンジュゲーションにより修飾されてもよい。

【0126】

プロVWF及び/または精製rVWFの修飾に使用されてもよい水溶性重合体は、線形及び分岐構造を含む。コンジュゲートされた重合体は、本発明の凝固タンパク質に直接結合してもよく、あるいは代替的に連結部分をとおして結合してもよい。水溶性重合体とのタンパク質抱合の非限定的な例は、米国特許第4,640,835号、同第4,496,689号、同第4,301,144号、同第4,670,417号、同第4,791,192号、及び同第4,179,337号、ならびにAbuchowski and Davis "Enzymes as Drugs," Holcemberg and Robert Eds., pp. 367-383, John Wiley and Sons, New

10

20

30

40

50

Y o r k ( 1 9 8 1 ) 、 及び H e r m a n s o n G . , B i o c o n j u g a t e T e c h n i q u e s 2 n d E d . , A c a d e m i c P r e s s , I n c . 2 0 0 8 に 見る こ と が で き る 。

【 0 1 2 7 】

タンパク質コンジュゲーションは、当該技術分野において周知の、いくつかの技法により行われてもよく、例えば、H e r m a n s o n G . , B i o c o n j u g a t e T e c h n i q u e s 2 n d E d . , A c a d e m i c P r e s s , I n c . 2 0 0 8 を 参照されたい。例には、凝固タンパク質または水溶性重合体部分のいずれかの一方にあるカルボキシル基ともう一方のアミン基との間のペプチド結合、または一方のカルボキシル基ともう一方のヒドロキシル基との間のエステル連結をとおした連結が含まれる。本発明の凝固タンパク質が水溶性重合体化合物に抱合され得る別の連結は、過ヨウ素酸酸化による重合体の非還元末端に形成されたアルデヒド基と反応する重合体部分上の遊離アミノ基間の、シップ塩基を介したものである ( J e n n i n g s a n d L u g o w s k i , J . I m m u n o l . 1 9 8 1 ; 1 2 7 : 1 0 1 1 - 8 , F e m a n d e s a n d G r e g o n r a d i s , B i o c h i m B i o p h y s A c t a . 1 9 9 7 ; 1 3 4 1 ; 2 6 - 3 4 ) 。生成されたシップ塩基を、N a C N B H <sub>3</sub> を用いた特異的還元により安定させて、二級アミンを形成することができる。代替的な手法は、先立つ酸化後にN H <sub>4</sub> C l を用いて還元的アミノ化を行うことによる重合体上の末端遊離アミノ基の生成である。2つのアミノ基または2つのヒドロキシル基を連結させるために、二機能性試薬を使用することができる。例えば、アミノ基を含有する重合体を B S 3 ( ビス ( スルホスクシンイミジル ) スペリン酸塩 / P i e r c e , R o c k f o r d , I l l . ) のような試薬を用いて、凝固タンパク質のアミノ基にカップリングすることができる。加えて、 S u l f o - E M C S ( N - - マレイミドカプロイルオキシ ) スルホスクシンイミドエステル / P i e r c e ) のようなヘテロ二機能性架橋試薬を使用して、例えば、アミン基及びチオール基を連結させることができる。他の実施形態では、アルデヒド反応基、例えば、P E G アルコキシドとプロモアセトアルデヒドのジエチルアセタール、P E G と D M S O 及び無水酢酸、ならびにP E G 塩化物と4 - ヒドロキシベンズアルデヒドのフェノキシド、スクシニイミジル活性エステル、活性化ジチオ炭酸P E G 、2 , 4 , 5 - トリクロロフェニルクロロギ酸、及びP - ニトロフェニルクロロギ酸活性化P E G を、凝固タンパク質のコンジュゲーションに使用してもよい。

【 0 1 2 8 】

V W F の生物活性を測定するための別 の 方法 は、E L I S A 技術に 基づくコラーゲン結合アッセイである ( B r o w n a n d B o s a k , T h r o m b . R e s . , 1 9 8 6 , 4 3 : 3 0 3 - 3 1 1 , F a v a l o r o , T h r o m b . H a e m o s t . , 2 0 0 0 , 8 3 1 2 7 - 1 3 5 ) 。マイクロタイタープレートを I 型 または I I I 型コラーゲンでコーティングする。次に、V W F をコラーゲン表面に結合させ、続いて酵素標識したポリクローナル抗体を用いて検出する。最後のステップは基質反応であり、これは、E L I S A リーダーを用いて測光法によりモニタリングできる。

【 0 1 2 9 】

フォンヴィレブランド因子 ( V W F : A g ) の免疫学的アッセイは、血漿中のV W F タンパク質の濃度を測定する免疫アッセイである。これらは、V W F 機能に関する兆候は示さない。V W F : A g を測定するためのいくつかの方法が存在し、これらには、酵素結合免疫吸着アッセイ ( E L I S A ) または自動ラテックス免疫アッセイ ( L I A ) の両方が含まれる。現在では多くの研究所が全自動ラテックス免疫アッセイを使用する。過去には、研究所は、L a u r e l 1 電気免疫アッセイ「 L a u r e l 1 R o c k e t s 」を含む様々な技法を使用していたが、これらは、今日では大部分の研究所でほとんど使用されない。

【 0 1 3 0 】

I I I . キット

追加の態様として、本発明には、対象への投与を目的としたそれらの使用を促進する様

10

20

30

40

50

式でパッケージされた1つ以上の凍結乾燥した組成物を含むキットが含まれる。一実施形態では、そのようなキットには、密封ボトルまたは容器などの入れ物の中にパッケージされた本明細書に記載の薬学的製剤（例えば、治療用タンパク質またはペプチドを含む組成物）が含まれ、本方法の実施における化合物または組成物の使用を説明するラベルが入れ物に貼付されているか、またはパッケージに含まれている。一実施形態では、薬学的製剤は、入れ物の上部空間の量（例えば、液体製剤と容器の上部との間の空気量）が極めて少なくなるように入れ物にパッケージされる。好ましくは、上部空間の量はごくわずかである（例えば、ないに等しい）。一実施形態では、キットには、治療用タンパク質またはペプチド組成物を含む第1の入れ物と、組成物のため生理学的に許容される再構成溶液を有する第2の入れ物とが含まれる。一態様において、薬学的製剤は、単位剤形でパッケージされる。キットには、特定の投与経路に従う薬学的製剤の投与に好適なデバイスがさらに含まれてもよい。好ましくは、キットには、薬学的製剤の使用を説明するラベルが含まれる。

#### 【0131】

I V . 重度のV W D を患う患者においてG I 出血を治療する方法のためのr V W F

手術の前処置を行うために重度のV W D を患う患者にr V W F を投与することの利点のひとつは、p d V W F と比較してより高いr V W F の比活性により、投与されるr V W F の量及び対象への再投与の回数において融通がきくようになることである。理解されるように、また本明細書でさらに詳細に考察されるように、同時投与されるF V I I I は、組換えであっても血漿由来であってもよい。

#### 【0132】

r V W F の単回または複数回投与が、治療にあたる医師により選択された用量レベル及びパターンで行われる。疾患の予防または治療に関して、適切な投薬量は、治療すべき疾患の種類（例えばファンヴィレブランド病）、疾患の重症度及び経過、薬物が予防目的で投与されるか治療目的で投与されるか、以前の治療法、患者の病歴及び薬物への反応、ならびに主治医の裁量に依存することになる。

#### 【0133】

いくつかの態様において、r V W F は、2 0 ~ 6 0 I U / k g の範囲、例えば、2 0 、2 1 、2 2 、2 3 、2 4 、2 5 、2 6 、2 7 、2 8 、2 9 、3 0 、3 1 、3 2 、3 3 、3 4 、3 5 、3 6 、3 7 、3 8 、3 9 、4 0 、4 1 、4 2 、4 3 、4 4 、4 5 、4 6 、4 7 、4 8 、4 9 、5 0 、5 1 、5 2 、5 3 、5 4 、5 5 、5 6 、5 7 、5 8 、5 9 、6 0 、2 0 ~ 6 0 、3 5 ~ 7 0 、2 0 ~ 4 0 、3 5 ~ 6 0 、4 5 ~ 6 0 、4 5 ~ 5 5 、4 5 ~ 5 0 、5 0 ~ 6 0 、5 5 ~ 6 0 、または5 0 ~ 5 5 I U / k g で、外科手術前に対象に投与される。いくつかの実施形態では、r V W F は、外科手術の1 2 時間 ~ 2 4 時間、例えば、1 2 時間、1 3 時間、1 4 時間、1 5 時間、1 6 時間、1 7 時間、1 8 時間、1 9 時間、2 0 時間、2 1 時間、2 2 時間、2 3 時間、2 4 時間、1 2 時間 ~ 2 4 時間、1 4 時間 ~ 2 4 時間、1 6 ~ 2 4 時間、1 8 時間 ~ 2 4 時間、または2 0 時間 ~ 2 4 時間前に投与される。いくつかの態様において、第V I I I 因子（F V I I I ）は、外科手術の前にr V W F と共に投与されない。

#### 【0134】

いくつかの実施形態では、r V W F は、5 ~ 9 0 I U / k g の範囲、例えば、5 ~ 9 0 、5 ~ 5 0 、1 0 ~ 9 0 、1 5 ~ 9 0 、2 0 ~ 9 0 、3 0 ~ 9 0 、4 0 ~ 9 0 、5 0 ~ 9 0 、6 0 ~ 9 0 、7 0 ~ 9 0 、8 0 ~ 9 0 、5 ~ 8 0 、1 0 ~ 7 0 、2 0 ~ 6 0 、3 0 ~ 5 0 、3 5 ~ 6 0 、5 ~ 5 0 、5 ~ 4 0 、5 ~ 3 0 、5 ~ 2 0 、1 0 ~ 9 0 、1 0 ~ 5 0 、または2 0 ~ 4 0 I U / k g で外科手術の1 時間前に対象に投与される。他の実施形態では、r V W F は、7 0 ~ 2 0 0 I U / k g 、例えば、7 0 ~ 2 0 0 、8 0 ~ 2 0 0 、9 0 ~ 2 0 0 、1 0 0 ~ 2 0 0 、1 1 0 ~ 2 0 0 、1 2 0 ~ 2 0 0 、1 3 0 ~ 2 0 0 、1 3 0 ~ 2 0 0 、1 4 0 ~ 2 0 0 、1 5 0 ~ 2 0 0 、1 6 0 ~ 2 0 0 、1 7 0 ~ 2 0 0 、1 8 0 ~ 2 0 0 、1 9 0 ~ 2 0 0 、7 0 ~ 1 7 0 、8 0 ~ 1 8 0 、6 0 ~ 1 6 0 、5 0 ~ 1 5 0 、4 0 ~ 1 4 0 、3 0 、1 3 0 、2 0 ~ 1 2 0 、1 0 ~ 1 1 0 、7 0 ~ 1 0 0 、または

10

20

30

40

50

70～90 IU / kg の用量で手術後に投与される。いくつか場合、外科手術は、大手術、小手術、または口腔手術からなる群から選択される。

【0135】

いくつかの実施形態では、対象に、35～60 IU / kg の rVWF が大手術の 12 時間～24 時間に投与される。他の実施形態では、対象に、15～90 IU / kg の rVWF が大手術の 1 時間に投与される。別の実施形態では、対象に、150～220 IU / kg の rVWF が大手術の後に投与される。いくつかの例では、大手術を受ける対象に、220～320 IU / kg の総用量が投与される。

【0136】

いくつかの実施形態では、対象に、50～60 IU / kg の rVWF が小手術の 12 時間～24 時間に投与される。他の実施形態では、対象に、5～50 IU / kg の rVWF が小手術の 1 時間に投与される。別の実施形態では、対象に、70～150 IU / kg の rVWF が小手術の後に投与される。いくつかの例では、小手術を受ける対象に、100～220 IU / kg の総用量が投与される。

10

【0137】

いくつかの実施形態では、対象に、20～40 IU / kg の rVWF が口腔手術の 12 時間～24 時間に投与される。他の実施形態では、対象に、20～50 IU / kg の rVWF が口腔手術の 1 時間に投与される。別の実施形態では、対象に、10～50 IU / kg の rVWF が口腔手術中に投与される。別の実施形態では、対象に、20～50 IU / kg の rVWF が口腔手術の後に投与される。いくつかの例では、口腔手術を受ける対象に、70～190 IU / kg の総用量が投与される。

20

【0138】

rVWF の組成物は、本明細書に記載のように、薬学的製剤中に含めることができる。そのような製剤は、経口、局所、経皮、非経口、吸込スプレーにより、経腔、経直腸、または頭蓋内注射により投与することができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、嚢内注射、または注入技法を含む。静脈内、皮内、筋肉内、乳房内、腹腔内、髄腔内、球後、肺内注射、及びまたは特定の部位での外科的移植による投与も企図される。一般に、組成物は、発熱物質、及びレシピエントに有害であり得る他の不純物を本質的に含まない。

【0139】

一態様において、本発明の製剤は、薬物製品の治療的循環レベルを維持するために、最初はボーラスにより、続いて連続注入により投与される。別の例として、本発明の化合物は、一回限りの投薬として投与される。当業者であれば、良好な医療行為及び個々の患者の病態によって決定する有効な投薬量及び投与レジメンの最適化は容易であろう。投与経路は、静脈内、腹腔内、皮下、または筋肉内投与により得るが、これらに限定されない。投薬頻度は、薬剤の薬物動態パラメータ及び投与経路に依存する。最適な薬学的製剤は、投与経路及び所望の投薬量に応じて当業者により決定される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., 1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042 pages 1435-1712 を参照されたい。この開示は、その全体が、すべての目的、特に薬学的製品についての製剤、投与経路、及び投薬量に関するすべての教示について、参照により本明細書に組み込まれる。そのような製剤は、投与される薬剤の物理的状態、安定性、インビオ放出速度、及びインビオクリアランス速度に影響を及ぼす。投与経路に応じて、好適な用量は、体重、体表面積、または臓器サイズに従って計算される。適切な投薬量は、血中濃度投薬量を決定するための確立されているアッセイを、適切な用量応答データと組み合わせて使用することにより、確認され得る。最終投薬レジメンは、薬物の作用を変更する様々な要因、例えば、薬物の比活性、損傷の重症度及び患者の応答性、患者の年齢、状態、体重、性別、及び食習慣、あらゆる感染の重症度、投与時間、ならびに他の臨床要因を考慮して、主治医により決定される。例として、本発明の組換えVWF の典型的な用量は約 50 IU / kg であり、これは 500 μg / kg に相当する。試験の実施につれ

30

40

50

て、様々な疾患及び状態のための適切な投薬レベル及び治療期間に関するさらなる情報が明らかになるであろう。

【0140】

本発明の実施には、別段に示されていない限り、当該技術分野の技能の内である、有機化学、重合体技術、分子生物学（組換え技法を含む）、細胞生物学、生化学、及び免疫学の従来の技法及び記述が用いられ得る。そのような従来の技法には、重合体アレイ合成、ハイブリダイゼーション、ライゲーション、及び標識を使用するハイブリダイゼーションの検出が含まれる。本明細書の以下の実施例を参照することで、好適な技法の具体的な例解を得ることができる。しかしながら、言うまでもなく、他の同等の従来の手順も使用することができる。そのような従来の技法及び記述は、標準的な実習手引書、例えば、Genome Analysis: A Laboratory Manual Series (Vols. I - IV)、Using Antibodies: A Laboratory Manual、Cells: A Laboratory Manual、PCR Primer: A Laboratory Manual、及びMolecular Cloning: A Laboratory Manual (すべてCold Spring Harbor Laboratory Pressから)、Stryer, L. (1995) Biochemistry (4th Ed.) Freeman, Highly stabilized York, Gait, "Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach" 1984, IRL Press, London、Nelson and Cox (2000), Lehninger, Principles of Biochemistry 3rd Ed., W.H. Freeman Pub., Highly stabilized York, N.Y.、ならびにBerg et al. (2002) Biochemistry, 5th Ed., W.H. Freeman Pub., Highly stabilized York, N.Y.に見ることができ、これらのすべては、全目的について、全体が参考により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

【0141】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する単数形「1つのa」、「1つの(a n)」、及び「その(the)」は、文脈が別に指示しない限り複数の言及を含むことに留意されたい。よって、例えば、「ポリメラーゼ(a polymerase)」は、1つの薬剤またはそのような薬剤の混合物を指し、「方法(the method)」への言及は、当業者に既知である同等のステップ及び方法への言及などを含む。

30

【0142】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する単数形「1つの(a)」、「1つの(a n)」、及び「その(the)」は、文脈が別に指示しない限り複数の言及を含むことに留意されたい。よって、例えば、「ポリメラーゼ(a polymerase)」は、1つの薬剤またはそのような薬剤の混合物を指し、「方法(the method)」への言及は、当業者に既知である同等のステップ及び方法への言及などを含む。

40

【0143】

他に特段の定めのない限り、本明細書中で使用するすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で触れるすべての出版物は、これらの出版物に記載され、本明細書に記載の発明と関連して使用され得る、デバイス、組成物、製剤、及び方法を説明及び開示する目的で、参照により本明細書に組み込まれる。

【0144】

値の範囲が提供される場合、文脈が別途明確に指示しない限り、下限値の単位の10分の1までの、その範囲の上限値から下限値の間の各介在値、ならびにその表示範囲の任意の他の表示値または介在値が、本発明に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限値及び下限値は、より小さい範囲内に独立して含まれてもよく、それはまた、表示範囲内の任意の具体的な除外限度に従って、本発明内に包含される。記載範囲がその上限値及び下限値のうちの一方または両方を含む場合、それらの包含される上限値及び

50

下限値のいずれか一方または両方を除外する範囲も本発明に包含される。

【0145】

以上の説明では、本発明のより完全な理解を提供するために、多くの具体的な詳細が述べられている。しかしながら、本発明がこれらの具体的な詳細のうちの1つ以上を有さず に実施され得ることは、当業者には明らかであろう。他の例では、本発明を不明瞭にすることを避けるために、周知の特徴及び当業者に周知の手順は説明されていない。

【0146】

本発明は主に特定の実施形態を参照して説明されるが、本開示を読むことで、当業者には他の実施形態が明らかとなることも想定され、そのような実施形態は本発明の方法に含まれることが意図される。

10

【0147】

a. 凍結乾燥した rVWF 製剤

本方法はまた、本明細書で提供される治療方法で使用するための rVWF の製剤を提供する。いくつかの実施形態では、rVWF 組成物は、薬学的組成物の製造のために使用される。いくつかの実施形態では、rVWF は、凍結乾燥した製剤に製剤化され得る。

【0148】

いくつかの実施形態では、本発明の VWF ポリペプチドを含む製剤は、精製後、かつ対象への投与前に凍結乾燥される。凍結乾燥は、当該技術分野で一般的な技法を使用して行われ、開発される組成物に対して最適化されるべきである (Tang et al., Pharm Res. 21: 191-200, (2004)、及び Chang et al., Pharm Res. 13: 243-9 (1996))。

20

【0149】

凍結乾燥サイクルは、一態様において、凍結、一次乾燥、及び二次乾燥の3つのステップで構成される (A. P. Mackenzie, Phil Trans R Soc London, Ser B, Biol 278: 167 (1977))。凍結ステップでは、溶液を冷却して、氷の形成を開始する。さらに、このステップには、增量剤の結晶化が含まれる。氷は、一次乾燥段階で昇華させ、この一次乾燥段階は、昇華を促進するために、真空を使用し、熱を導入して、チャンバ圧を、氷の蒸気圧を下回るように減少させることによって実施される。最後に、吸収されたまたは結合した水を、減少したチャンバ圧及び高い棚温度のもと、二次乾燥段階で除去する。このプロセスにより、凍結乾燥ケーキとして知られる物質が産生される。その後、ケーキを滅菌水または注射に好適な希釈液のいずれかにより再構成することができる。

30

【0150】

凍結乾燥サイクルは、賦形剤の最終的な物理的状態を決定するだけでなく、再構成時間、外観、安定性、及び最終含水量などの他のパラメータにも影響を与える。凍結状態の組成物構造は、特定の温度で生じるいくつかの推移を受け (例えば、ガラス転移、湿潤、及び結晶化)、この構造を使用して、凍結乾燥プロセスを理解し最適化し得る。ガラス転移温度 ( $T_g$  及び / または  $T_g'$  ) は、溶質の物理的状態に関する情報を提供することができ、示差走査熱量測定 (DSC) によって決定することができる。 $T_g$  及び  $T_g'$  は、凍結乾燥サイクルを設計する際に考慮に入れる必要がある重要なパラメータである。例えば、 $T_g'$  は、一次乾燥に重要である。さらに、乾燥状態では、ガラス転移温度により、最終製品の貯蔵温度に関する情報が得られる。

40

【0151】

b. 薬学的製剤及び賦形剤一般

賦形剤は、薬物製品 (例えば、タンパク質) の安定性及び送達を授けるまたは強化する添加物である。それらを含める理由にかかわらず、賦形剤は、製剤の不可欠な成分であり、したがって、安全であり、患者による忍容性が良好である必要がある。タンパク質薬物については、賦形剤の選択は、薬物の有効性及び免疫原性の両方に影響し得るため、特に重要である。よって、タンパク質製剤は、好適な安定性、安全性、及び市場性をもたらす賦形剤の適切な選択を伴って開発する必要がある。

50

## 【0152】

凍結乾燥した製剤は、一態様では、少なくとも、緩衝液、增量剤、及び安定化剤のうちの1つ以上で構成される。この態様において、界面活性剤の利用は、凍結乾燥ステップ中または再構成中の凝集が問題となる場合に、評価及び選択される。適切な緩衝剤を含めて、凍結乾燥中、製剤をpHの安定領域に維持する。液体及び凍結乾燥タンパク質製剤について企図される賦形剤化合物の比較を表10に提供する。

## 【0153】

(表1) 凍結乾燥タンパク質製剤の賦形剤化合物

賦形剤成分	凍結乾燥製剤における機能
緩衝剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 凍結乾燥中及び再構成時の製剤のpHの維持</li> </ul>
等張剤/安定化剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 安定化剤には抗凍結剤及び抗凍結乾燥材が含まれる</li> <li>◦ 例として、ポリオール、糖類、及び重合体が挙げられる</li> <li>◦ 凍結保護剤は、タンパク質を凍結ストレスから保護する</li> <li>◦ 凍結乾燥保護剤は、凍結乾燥状態においてタンパク質を安定させる</li> </ul>
增量剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 製品の美観を向上するため、及び破裂を防止するために使用される</li> <li>◦ 凍結乾燥ケーキに構造強度を提供する</li> <li>◦ 例としては、マンニトール及びグリシンが挙げられる</li> </ul>
界面活性剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 凍結乾燥プロセス中の凝集が問題となる場合に用いられる</li> <li>◦ 再構成時間を削減するように作用し得る</li> <li>◦ 例としては、ポリソルベート20及び80が挙げられる</li> </ul>
酸化防止剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 通常は用いられず、凍結乾燥ケーキ中の分子反応が大幅に遅延する</li> </ul>
金属イオン/キレート剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 特定の金属イオンが補因子としてのみ含まれる場合、または金属がプロテアーゼ活性に必要とされる場合、含まれてもよい</li> <li>◦ キレート剤は、通常、凍結乾燥剤には必要とされない</li> </ul>
保存剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 複数回投与製剤に対してのみ</li> <li>◦ 製剤中の微生物増殖に対する保護を提供する</li> <li>◦ 通常、再構成希釈液(例えば、bWFI)に含まれる</li> </ul>

10

20

30

40

## 【0154】

タンパク質用製剤の開発における主な課題は、製品を、製造、輸送、及び貯蔵のストレスに対して安定させることである。製剤賦形剤の役割は、これらのストレスに対する安定化を提供することである。賦形剤は、高濃度タンパク質製剤の粘度を低下させることで、それらの輸送を可能にし、患者の利便性を向上させるためにも用いられる。一般に、賦形剤は、それらが様々な化学的及び物理的ストレスに対してタンパク質を安定させる機序に基づいて分類することができる。一部の賦形剤は、特定のストレスの影響を緩和するため、または特定のタンパク質の特別な感受性を調節するために使用される。他の賦形剤は、

50

タンパク質の物理的安定性及び共有結合安定性に対するより一般的な影響を有する。本明細書に記載の賦形剤は、それらの化学型またはそれらの製剤における機能的役割のいずれかによって編成される。安定化手段の簡単な説明が、各賦形剤種の考察時に提供される。

#### 【0155】

本明細書で提供される教示及び指導を所与として、当業者であれば、バイオ医薬品（例えば、タンパク質）の安定性の保持を促進する本発明のバイオ医薬製剤を得るために任意の特定の製剤に含めることができる賦形剤の量または範囲を理解するであろう。例えば、本発明のバイオ医薬製剤に含めることができる塩の量及び種類は、最終溶液の所望の浸透圧（例えば、等張性、低張性、または高張性）、ならびに製剤に含める他の成分の量及び浸透圧に基づいて選択される。

10

#### 【0156】

例として、約5%のソルビトールを含めることで、等張性を得ることができる一方、約9%のスクロース賦形剤が、等張性を得るために必要とされる。本発明のバイオ医薬製剤内に含めることができる1つ以上の賦形剤の量及び濃度範囲の選択は、塩、ポリオール、及び糖類を参照して上で例示されている。しかしながら、当業者であれば、本明細書に記載され、特定の賦形剤を参照してさらに例示された考察は、例えば、塩、アミノ酸、他の等張化剤、界面活性剤、安定化剤、增量剤、凍結保護剤、凍結乾燥保護剤、酸化防止剤、金属イオン、キレート剤、及び/または保存剤を含む、すべての種類及び組み合わせの賦形剤に等しく適用可能であることを理解するであろう。

#### 【0157】

さらに、特定の賦形剤がモル濃度で報告される場合、当業者は、溶液の相当するパーセント(%)w/v（例えば、（溶液試料中の物質のグラム/溶液1mL）×100%）も企図されることを認識するであろう。

20

#### 【0158】

言うまでもなく、当業者は、本明細書に記載の賦形剤の濃度が、特定の製剤内で相互依存性を共有することを理解するであろう。例として、例えばタンパク質濃度が高い場合、または例えば安定化剤濃度が高い場合には、增量剤の濃度を下げてもよい。加えて、增量剤を含まない特定の製剤の等張性を維持するために、安定化剤の濃度を適宜調整し得る（例えば、「等張化する」量の安定化剤を使用し得る）ことが、当業者には認識され得る。一般的な賦形剤は、当該技術分野で既知であり、Powell et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations* (1998), PDA J. Pharm. Sci. Technology, 52: 238-311に見い出すことができる。

30

#### 【0159】

##### c. 薬学的緩衝液及び緩衝剤

薬理学的に活性なタンパク質製剤の安定性は、通常、狭いpH範囲で最大となることが観察される。この最適な安定性のpH範囲は、製剤化前の試験中の早い時期に特定する必要がある。加速的安定性試験及び熱量測定スクリーニング試験などのいくつかのアプローチが、この試みに有用である（Remmelle R. L. Jr., et al., *Biochemistry*, 38 (16): 5241-7 (1999)）。一度製剤を仕上げると、タンパク質を製造し、その貯蔵寿命にわたって維持する必要がある。よって、製剤のpHを制御するために、ほぼ常に緩衝剤が用いられる。

40

#### 【0160】

緩衝種の緩衝能は、pKaに等しいpHで最大であり、pHがこの値から離れて上昇または低下するにつれて減少する。緩衝能の90パーセントは、そのpKaの1pH単位内に存在する。緩衝能はまた、緩衝剤濃度の上昇と比例して増加する。

#### 【0161】

緩衝剤の選択時、いくつかの要因を考慮する必要がある。まず初めに、緩衝種及びその濃度を、そのpKa及び所望の製剤pHに基づいて定義しなければならない。緩衝剤がタンパク質及び他の製剤賦形剤と適合し、いずれの分解反応にも触媒作用を及ぼさないこ

50

を確実にすることも等しく重要である。考慮すべき第3の重要な側面は、投与時に緩衝液が誘導し得る刺痛及び刺激感である。例えば、クエン酸塩は、注射の際に刺痛を生じさせることが知られている (Laursen T, et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol., 98 (2) : 218 - 21 (2006))。刺痛及び刺激の可能性は、投与時に製剤が血液中に急速に希釈されていくIV経路により投与される場合よりも比較的長い時間、薬物溶液がその部位に留まる皮下(SC)または筋肉内(IM)経路を介して投与される薬物について、より大きい。直接IV注入により投与される製剤については、緩衝剤(及び任意の他の製剤成分)の全量をモニタリングする必要がある。患者において心血管系への影響を引き起こし得るリン酸カリウム緩衝液の形態で投与されるカリウムイオンは、特に注意しなければならない (Hollander-Rodriguez JC, et al., Am. Fam. Physician., 73 (2) : 283 - 90 (2006))。 10

#### 【0162】

凍結乾燥した製剤のための緩衝剤は、さらなる考慮を必要とする。リン酸ナトリウムなどの一部の緩衝剤は、凍結中にタンパク質非晶相から結晶化することで、pHが変化し得る。酢酸塩及びイミダゾールなどの他の一般的な緩衝剤は、凍結乾燥プロセス中に昇華または蒸発することにより、凍結乾燥中または再構成後に製剤のpHを変化させ得る。

#### 【0163】

組成物に存在する緩衝系は、生理学的に適合するように、また薬学的製剤の所望のpHを維持するように選択される。一実施形態では、溶液のpHは、pH 2.0 ~ pH 12.0である。例えば、溶液のpHは、2.0、2.3、2.5、2.7、3.0、3.3、3.5、3.7、4.0、4.3、4.5、4.7、5.0、5.3、5.5、5.7、6.0、6.3、6.5、6.7、7.0、7.3、7.5、7.7、8.0、8.3、8.5、8.7、9.0、9.3、9.5、9.7、10.0、10.3、10.5、10.7、11.0、11.3、11.5、11.7、または12.0であってもよい。 20

#### 【0164】

pH緩衝化合物は、製剤のpHを所定のレベルに維持するのに好適な任意の量で存在してもよい。一実施形態では、pH緩衝濃度は、0.1 mM ~ 500 mM (1M) である。例えば、pH緩衝剤は、少なくとも0.1、0.5、0.7、0.8、0.9、1.0、1.2、1.5、1.7、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、200、または500 mMであることが企図される。 30

#### 【0165】

本明細書に示される製剤の緩衝に使用される例示的なpH緩衝剤には、有機酸、グリシン、ヒスチジン、グルタミン酸塩、コハク酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、トリス、HEPES、及びアミノ酸またはアミノ酸の混合物、例えば、非限定的に、ヒスチジン及びグリシンが含まれるが、これらに限定されない。本発明の一実施形態では、緩衝剤はクエン酸塩である。

#### 【0166】

##### d. 薬学的安定化剤及び增量剤

本薬学的製剤の一態様において、貯蔵により誘導される凝集及び化学分解を防止または低減するために、安定化剤(または安定化剤の組み合わせ)が添加される。再構成の際に溶液が霞んでいるまたは混濁している場合、タンパク質が沈殿または少なくとも凝集しているということである。「安定化剤」という用語は、水性状態で、凝集、または化学分解(例えば、自己分解、脱アミド化、酸化など)を含む物理的分解を防止することができる賦形剤を意味する。企図される安定化剤には、スクロース、トレハロース、マンノース、マルトース、ラクトース、グルコース、ラフィノース、セロビオース、ゲンチオビオース、イソマルトース、アラビノース、グルコサミン、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、グリシン、アルギニンHCL、ポリ-ヒドロキシ化合物、例えば、デキストラン、デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、シクロデキストリン、N-メチルピロリデン、 40

セルロース、及びヒアルロン酸などの多糖類、塩化ナトリウムが含まれるが、これらに限  
定されない(Carpenter et al., Develop. Biol. Stand. ard 74: 225, (1991))。本製剤中、安定化剤は、約0.1、0.5、0  
.7、0.8、0.9、1.0、1.2、1.5、1.7、2、3、4、5、6、7、8  
、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、4  
0、50、60、70、80、90、100、200、500、700、900、または  
1000mMの濃度で組み込まれる。本発明の一実施形態では、マンニトール及びトレハ  
ロースが安定化剤として使用される。

#### 【0167】

所望の場合、製剤には、適量の增量剤及び浸透圧調節剤も含まれる。增量剤には、例え  
ば、非限定的に、マンニトール、グリシン、スクロース、重合体、例えば、デキストラン  
、ポリビニルピロドン、カルボキシメチルセルロース、ラクトース、ソルビトール、トレハ  
ロース、またはキシリトールが含まれる。一実施形態では、增量剤はマンニトールで  
ある。增量剤は、約0.1、0.5、0.7、0.8、0.9、1.0、1.2、1.5  
、1.7、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、1  
6、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100、2  
00、500、700、900、または1000mMの濃度で組み込まれる。

10

#### 【0168】

##### e. 薬学的界面活性剤

タンパク質は、表面と相互作用する傾向が強く、それにより、気液、ウイルス液体、液  
液(シリコーン油)界面で吸収及び変性が起きやすい。この分解経路は、タンパク質濃度  
に反比例して依存し、可溶性及び不溶性タンパク質凝集体の形成または表面への吸収によ  
る溶液からのタンパク質の喪失のいずれかを生じさせることが観察されている。容器表面  
吸収に加えて、表面誘起分解は、製品の配送及び処理中に受けるような物理的攪拌によ  
つて悪化する。

20

#### 【0169】

界面活性剤は、表面誘起分解を防止するために、タンパク質製剤中で一般に使用される  
。界面活性剤は、界面位置についてタンパク質に勝つ能力を有する両親媒性分子である。  
界面活性剤分子の疎水性部分は、界面位置(例えば、気/液)を占有する一方、分子の親  
水性部分は、バルク溶媒に向けて配向されたままである。十分な濃度(典型的には洗剤の  
臨界ミセル濃度あたり)で、界面活性剤分子の表面層は、タンパク質分子の界面での吸収  
を防止する働きをする。それにより、表面誘起分解が最小限に抑えられる。本明細書で企  
図される界面活性剤には、非限定的に、ソルビタンポリエトキシレートの脂肪酸エステル  
、例えば、ポリソルベート20及びポリソルベート80が含まれる。これら2つは、疎水  
性特性を分子に付与する脂肪族鎖の長さが異なるだけである(それぞれC-12及びC-  
18)。したがって、ポリソルベート80は、ポリソルベート20よりも、界面活性が高  
く、臨界ミセル濃度が低い。

30

#### 【0170】

界面活性剤はまた、タンパク質の熱力学的立体配座安定性にも影響し得る。ここでも再  
び、所与の界面活性賦形剤の影響は、タンパク質に固有となる。例えば、ポリソルベート  
は、一部のタンパク質の安定性を減少させ、他のタンパク質の安定性を増大させることができ  
る。タンパク質の界面活性剤による不安定化は、部分的にまたは完全に折り畳  
まれていないタンパク質状態との特異的結合に関与し得る洗剤分子の疎水性尾部の観点か  
ら、理論的に説明することができる。これらの種類の相互作用により、配座平衡において  
、より展開したタンパク質状態に向かった変化が生じ得る(例えば、結合するポリソルベ  
ートを補完してタンパク質分子の疎水性部分の曝露を増加させる)。あるいは、タンパク  
質の天然状態がいくらかの疎水性表面を呈する場合、天然状態への界面活性剤の結合によ  
り、その配座が安定し得る。

40

#### 【0171】

ポリソルベートの別の側面は、それらが本質的に酸化的分解の影響を受けやすいことで

50

ある。多くの場合、原材料として、これらは十分な量の過酸化物を含有し、タンパク質残基側鎖、特にメチオニンの酸化を引き起こす。安定化剤の添加に起因する酸化的損傷の可能性は、最小有効濃度の賦形剤を製剤中で使用するべきである点を強調する。界面活性剤については、所与のタンパク質の有効濃度は、安定化の機序に依存することになる。

【0172】

界面活性剤は、凍結及び乾燥中の表面関連の凝集現象を防止するためにも、適量で添加される (Chang, B, J. Pharm. Sci. 85: 1325, (1996))。このため、例示的な界面活性剤には、非限定的に、天然に存在するアミノ酸に由来する界面活性剤を含む、アニオン性、カチオン性、非イオン性、双性イオン性、及び両性界面活性剤が含まれる。アニオン性界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、及びジオクチルスルホン酸ナトリウム、ケノデオキシコール酸、N-ラウロイルサルコシンナトリウム塩、ドデシル硫酸リチウム、1-オクタンスルホン酸ナトリウム塩、コール酸ナトリウム水和物、デオキシコール酸ナトリウム、及びグリコデオキシコール酸ナトリウム塩が含まれるが、これらに限定されない。カチオン性界面活性剤には、塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム水和物、及び臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムが含まれるが、これらに限定されない。双性イオン性界面活性剤には、CHAPS、CHAPSO、SB3-10、及びSB3-12が含まれるが、これらに限定されない。非イオン性界面活性剤には、ジギトニン、Triton X-100、Triton X-114、TWEEN-20、及びTWEEN-80が含まれるが、これらに限定されない。界面活性剤には、ラウロマクロゴル400、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、40、50、及び60、モノステアリン酸グリセロール、ポリソルベート40、60、65、及び80、大豆レシチン、ならびに他のリン脂質、例えば、ジオレオイルfosファチジルコリン(DOPC)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール(DMPG)、ジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)、及び(ジオレイルホスファチジルグリセロール)DOPG；スクロース脂肪酸エステル、メチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースも含まれるが、これらに限定されない。したがって、これらの界面活性剤を含む組成物を、個々に、または異なる比での混合物としてのいずれかで含む組成物がさらに提供される。本発明の一実施形態では、界面活性剤はTWEEN-80である。本製剤中、界面活性剤は、約0.01～約0.5g/Lの濃度で組み込まれる。提供される製剤中、界面活性剤濃度は、0.005、0.01、0.02、0.03、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、または1.0g/Lである。

【0173】

f. 薬学的塩

多くの場合、タンパク質の可溶性、物理的安定性、及び等張性に重要であり得る、製剤のイオン強度を増加させるために、塩が添加される。塩は、様々な方法でタンパク質の物理的安定性に影響し得る。イオンは、タンパク質の表面上で荷電残基に結合することにより、タンパク質の天然状態を安定させることができる。代替的に、塩は、タンパク質骨格に沿ったペプチド基に結合することにより(-CONH-)、変性状態を安定させることができる。塩はまた、タンパク質分子内の残基間の反発静電相互作用を遮断することにより、タンパク質の天然配座を安定させることができる。タンパク質製剤中の塩はまた、タンパク質の凝集及び不溶性につながり得るタンパク質分子間の求引静電相互作用を遮断することができる。提供される製剤中、塩濃度は、0.1、1、10、20、30、40、50、80、100、120、150、200、300、及び500mMの間である。

【0174】

g. 他の一般的な賦形剤成分：薬学的アミノ酸

アミノ酸は、緩衝剤、增量剤、安定化剤、及び酸化防止剤としてタンパク質製剤中で多目的な使用が見い出されている。このため、一態様では、それぞれ、5.5～6.5及び4.0～5.5のpH範囲でタンパク質製剤を緩衝するために、ヒスチジン及びグルタミ

10

20

30

40

50

ン酸が用いられる。ヒスチジンのイミダゾール基は、pKaが6.0であり、グルタミン酸側鎖のカルボキシル基は、pKaが4.3であるため、これらのアミノ酸は、対応するpH範囲における緩衝に好適となる。そのような場合、グルタミン酸が特に有用である。ヒスチジンは、市販のタンパク質製剤に一般的に見られ、このアミノ酸は、注射時に刺痛を伴うことが知られる緩衝剤であるクエン酸塩の代替となる。興味深いことに、ヒスチジンも、液体及び凍結乾燥両方の体裁で、高濃度で液体使用されると、凝集に関して安定化効果を有することが報告されている (Chen B, et al., Pharm Res., 20 (12) : 1952 - 60 (2003))。ヒスチジンはまた、タンパク質濃度が高い製剤の粘度を低下させることが、他の者により観察された。しかしながら、同じ研究において、著者は、ステンレス鋼製容器中の抗体の凍結解凍研究中にヒスチジン含有製剤における凝集及び変色が増加したことを観察した。ヒスチジンの他の注意点は、ヒスチジンが金属イオンの存在下で光酸化を受けることである (Tomita M, et al., Biochemistry, 8 (12) : 5149 - 60 (1969))。メチオニンを製剤中で酸化防止剤として使用することは有望であるように見受けられ、いくつかの酸化ストレスに対して効果的であることが観察されている (Lam XM, et al., J Pharm Sci, 86 (11) : 1250 - 5 (1997))。

#### 【0175】

様々な態様において、アミノ酸のグリシン、プロリン、セリン、アルギニン、及びアラニンのうちの1つ以上を含む製剤が提供され、これらは、選択的な除外の機序によりタンパク質を安定させている。グリシンは、凍結乾燥製剤中で一般的に使用される增量剤である。アルギニンは、凝集の阻害に効果的であることが示されており、液体及び凍結乾燥両方の製剤に中で使用されている。提供される製剤中、アミノ酸濃度は、0.1、1、10、20、30、40、50、80、100、120、150、200、300、及び500mMの間である。本発明の一実施形態では、アミノ酸はグリシンである。

#### 【0176】

##### h. 他の一般的な賦形剤成分：薬学的酸化防止剤

タンパク質残基の酸化は、いくつかの異なる発生源から生じる。特定の酸化防止剤を添加することの他に、酸化性のタンパク質損傷の防止には、製品の製造プロセス及び貯蔵にわたって、大気酸素、温度、光曝露、及び化学的汚染などのある数の因子を慎重に制御することが伴う。したがって、本発明は、還元剤、酸素／フリーラジカル捕捉剤、またはキレート剤を非限定的に含む、薬学的酸化防止剤の使用を企図する。治療用タンパク質製剤中の酸化防止剤は、一態様において、水溶性であり、製品貯蔵寿命にわたって活性なままである。還元剤及び酸素／フリーラジカル捕捉剤は、溶液中の活性酸素種を除去することによって作用する。EDTAなどのキレート剤は、フリーラジカル形成を促進する微量金属汚染物質と結合することにより有効となる。例えば、EDTAは、酸性線維芽細胞成長因子の液体製剤中で利用されて、金属イオンが触媒するシステイン残基の酸化を阻害した。

#### 【0177】

様々な賦形剤のタンパク質酸化を防止する有効性に加えて、酸化防止剤自体がタンパク質に対して他の共有結合的または物理的変化を誘導する可能性が懸念される。例えば、還元剤により、ジスルフィドシャーフリングにつながり得る分子内ジスルフィド結合の分断が生じ得る。遷移金属イオンの存在下で、アスコルビン酸及びEDTAが、いくつかのタンパク質及びペプチド中でメチオニン酸化を促進することが示されている (Akers M J, and Defelippis MR. Peptides and Proteins as Parenteral Solutions. In: Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins. Sven Frokjaer, Lars Hovgaard, editors. Pharmaceutical Science. Taylor and Francis, UK (1999))、Fransson J.R., / . Pharm. Sci. 86 (9) : 4046 - 1050 (1997)、Yin J, et al., Pharm

10

20

30

40

50

Res., 21(12): 2377-83 (2004)。チオ硫酸ナトリウムは、rh umab HER2において光及び温度により誘導されるメチオニン酸化のレベルを低下させることが報告されているが、チオ硫酸-タンパク質付加物の形成もこの研究において報告された (Lam XM, Yang JY, et al., J Pharm Sci. 86(11): 1250-5 (1997))。タンパク質の特定のストレス及び感受性に従い、適切な酸化防止剤を選択する。ある特定の態様において企図される酸化防止剤には、還元剤及び酸素/フリーラジカル捕捉剤、EDTA、及びチオ硫酸ナトリウムが非限定的に含まれる。

#### 【0178】

##### i. 他の一般的な賦形剤成分：薬学的金属イオン

一般に、遷移金属イオンは、タンパク質中で物理的及び化学的分解を触媒し得るので、タンパク質製剤においては望まれない。しかしながら、特定の金属イオンは、それらがタンパク質に対する補因子である製剤、及びそれらが配位錯体を形成するタンパク質の懸濁製剤（例えば、インスリンの亜鉛懸濁液）に含まれられる。近年では、アスパラギン酸のイソアスパラギン酸への異性化を阻害するために、マグネシウムイオン（10~120 mM）の使用が提案されている（国際公開第WO 2004039337号）。

#### 【0179】

金属イオンがタンパク質中で安定性または増大した活性を付与する2つの例は、ヒトデオキシリボヌクレアーゼ（rh DNase、Pulmozyme（登録商標））及び第VIII因子である。rh DNaseの場合、Ca<sup>2+</sup>イオン（最大100 mM）により、特定の結合部位をとおして酵素の安定性が増加した（Chen B, et al., / Pharm Sci., 88(4): 477-82 (1999)）。実際に、EGTAを用いて溶液からカルシウムイオンを除去することで、脱アミド化及び凝集の増大が生じた。しかしながら、この効果は、Ca<sup>2+</sup>イオンによってのみ観察され、他の二価カチオンであるMg<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>、及びZn<sup>2+</sup>は、rh DNaseを不安定にしたことが観察された。類似の効果が第VIII因子でも観察された。Ca<sup>2+</sup>及びSr<sup>2+</sup>イオンはタンパク質を安定させたが、Mg<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>、及びZn<sup>2+</sup>、Cu<sup>2+</sup>及びFe<sup>2+</sup>などの他のものは、酵素を不安定にした（Fatouros, A., et al., Int. J. Pharm., 155, 121-131 (1997)）。第VIII因子を用いた別個の研究では、Al<sup>3+</sup>イオンの存在下で凝集率の著しい増加が観察された（Derrick TS, et al., / Pharm. Sci., 93(10): 2549-57 (2004)）。著者は、緩衝塩のような他の賦形剤が、多くの場合にAl<sup>3+</sup>イオンで汚染されていることを注記しており、製剤化した製品中で適切な量の賦形剤を使用する必要性を示している。

#### 【0180】

##### j. 他の一般的な賦形剤成分：薬学的保存剤

保存剤は、同じ容器から1回超取り出すことを伴う複数回使用の非経口製剤を開発する際に必要となる。これらの主な機能は、微生物増殖を阻害し、薬物製品の貯蔵寿命または使用期間にわたって製品の滅菌状態を確実にすることである。一般的に使用される保存剤には、ベンジルアルコール、フェノール、及びm-クレゾールが非限定的に含まれる。保存剤は長年使用されているものの、保存剤を含むタンパク質製剤の開発は困難であり得る。保存剤は、ほぼ必ずタンパク質に対して不安定化効果（凝集）を有し、このことが、それらの複数回投与タンパク質製剤中での使用を制限する主因となっている（Roy S, et al., J Pharm Sci., 94(2): 382-96 (2005)）。

#### 【0181】

今まで、ほとんどのタンパク質薬物は、単回使用のみのために製剤化されてきた。しかしながら、複数回投与製剤が可能であると、これらは、患者の便宜性、及び市場性の増大を可能にする追加の利点を有する。良い例は、保存剤入り製剤の開発によって、より簡便な複数回使用注射ペンの体裁が商用化された、ヒト成長ホルモン（hGH）の例である。hGHの保存剤入り製剤を含む少なくとも4つのそのようなペン型デバイスが、現在市

10

20

30

40

50

販されている。Norditropin(登録商標)(液体、Novo Nordisk)、Nutropin AQ(登録商標)(液体、Genentech)、及びGenotropin(凍結乾燥-デュアルチャンバカートリッジ、Pharmacia & Upjohn)はフェノールを含む一方、Somatropin(登録商標)(Elis Lilly)はm-クレゾールと共に製剤化される。

#### 【0182】

保存剤入り剤形の製剤開発中には、いくつかの局面を検討する必要がある。薬物製品中の効果的な保存剤濃度を最適化しなければならない。これには、剤形中の所与の保存剤を、タンパク質安定性を障害することなく抗微生物有効性を付与する濃度範囲で試験することが必要となる。例えば、示差走査熱量測定(DSC)を使用して、インターロイキン-1受容体(I型)のための液体製剤の開発において、3つの保存剤がスクリーニングを通過した。保存剤は、市販製品で一般的に使用される濃度での安定性に与えるその影響に基づいて、順位決定された(Reimhelle RL Jr., et al., Pharm Res., 15(2): 200-8 (1998))。

10

#### 【0183】

保存剤を含有する液体製剤の開発は、凍結乾燥製剤よりも困難である。凍結乾燥製品は、保存剤なしで凍結乾燥させ、使用時に、希釈剤を含有する保存剤を用いて再構成することができる。これにより、保存剤がタンパク質と接触する時間が短縮され、関連する安定性リスクが大幅に最小化される。液体製剤では、保存剤の有効性及び安定性は、製品貯藏寿命全体(約18~24か月)にかけて維持されなければならない。注記すべき重要な点は、保存剤の有効性が、活性薬物及びすべての賦形剤成分を含有する最終製剤中で示される必要があることである。

20

#### 【0184】

一部の保存剤は、注射部位反応を引き起こし得、これは保存剤の選択時に考慮が必要な別の要因である。ノルディトロピン中の保存剤及び緩衝液の評価に焦点を当てた臨床試験では、フェノール及びベンジルアルコールを含有する製剤において、m-クレゾールを含有する製剤と比較して低い疼痛知覚が観察された(Kappelgaard A.M., Horm Res. 62 Suppl 3: 98-103 (2004))。興味深いことに、一般的に使用される保存剤の中でも、ベンジルアルコールは麻酔特性を有する(Minogue SC, and Sun DA., Anesth Analg., 100(3): 683-6 (2005))。様々な態様において、保存剤の使用により、いずれの副作用にも勝る利益が得られる。

30

#### 【0185】

##### k. 薬学的製剤の調製方法

本発明は、さらに、薬学的製剤の調製方法を企図する。

#### 【0186】

本方法には、次のステップのうちの1つ以上がさらに含まれる:凍結乾燥の前に本明細書に記載の安定化剤を該混合物に添加するステップ、凍結乾燥の前に、各々本明細書に記載されている、增量剤、浸透圧調節剤、及び界面活性剤から選択される少なくとも1つの薬剤を該混合物に添加するステップ。

40

#### 【0187】

凍結乾燥した物質の標準的な再構成の実施は、大量の純水または注射用滅菌水(WFI)(典型的には、凍結乾燥中に除去した体積に等しい)を戻し入れることであるが、非経口投与用医薬品の製造には抗生物質の希釈溶液が使用される場合がある(Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy, 18: 1311-1354 (1992))。したがって、本発明の凍結乾燥したrVWF組成物に希釈液を添加するステップを含む、再構成されたrVWF組成物を調製するための方法が提供される。

#### 【0188】

凍結乾燥した物質は、水溶液として再構成されてもよい。様々な水性担体、例えば、注

50

射用滅菌水、複数回投与用途のための保存剤を含む水、または適量の界面活性剤を含む水（例えば、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤と混合された活性化合物を含有する水性懸濁液）。様々な態様において、そのような賦形剤は、懸濁剤、例えば、非限定的に、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガム、及びアカシアガムであり、分散または湿潤剤は、自然発生のホスファチド、例えば、非限定的に、レシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えば、非限定的に、ステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えば、非限定的に、ヘプタデカエチル-エンオキシセタノール、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどの、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルとの縮合物、またはエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合物、例えば、非限定的に、ポリエチレンソルビタンオレイン酸モノエステルである。様々な態様において、水性懸濁液は、1つ以上の保存剤、例えば、非限定的に、エチル、またはn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸も含有する。

#### 【0189】

##### 1. 投与のための例示的なrVWF製剤

いくつかの実施形態では、本方法は、治療の量を低減する（100IU/ml～10000IU/ml）ために、高い効力（高いrVWF濃度及び増強された長期安定性）を有する最終製品を可能にする増強された製剤を提供する。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約100IU/ml～10000IU/mlである。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約500IU/ml～10000IU/mlである。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約1000IU/ml～10000IU/mlである。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約2000IU/ml～10000IU/mlである。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約3000IU/ml～10000IU/mlである。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約4000IU/ml～10000IU/mlである。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約5000IU/ml～10000IU/mlである。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約6000IU/ml～10000IU/mlである。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約7000IU/ml～10000IU/mlである。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約8000IU/ml～10000IU/mlである。いくつかの実施形態では、投与用の製剤中のrVWF濃度は、約9000IU/ml～10000IU/mlである。

#### 【0190】

いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、例えば、ヒスチジン、グリシン、アルギニンのようなアミノ酸を含む、1つ以上の双性イオン性化合物を含む。いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、例えば、ポリソルベート80、オクチルピラノシド、ジペプチド、及び/または両親媒性ペプチドを含む、最低で1つの疎水性基と1つの親水性基とを有する両親媒性特性を持つ成分を含む。いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、例えば、ソルビトール、マンニトール、スクロース、またはトレハロースを含む、非還元糖または糖アルコールまたは二糖類を含む。いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、生理学的浸透圧をもたらす、例えば塩化ナトリウムを含む無毒性水溶性塩を含む。いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、pHが、6.0～8.0の範囲である。いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、pHが、約6.0、約6.5、約7.5、または約8.0である。いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、例えば、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>、及び/またはそれらの組み合わせを含む、rVWFを安定させる1つ以上の二価カチオンを含む。いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、投与の時点で生理学的浸透圧を有し、約7.0のpHで、約1mM～約50mMのグリシン、約1mM～約50mMのヒスチジン、約0～約300mMの塩化ナトリウム（例えば、300mM未満の

10

20

30

40

50

ナトリウム)、約0.01%～約0.05%のポリソルベート20(またはポリソルベート80)、及び約0.5%～約20%(w/w)のスクロースを含む。

【0191】

いくつかの実施形態では、投与用の製剤は凍結乾燥することができる。いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、安定であり、2～約8、及び約18～約25で、液体状態で貯蔵することができる。いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、安定であり、約2～約8で、液体状態で貯蔵することができる。いくつかの実施形態では、投与用の製剤は、安定であり、約18～約25で、液体状態で貯蔵することができる。

【0192】

V. 重度のVWDを患う患者におけるG I出血の治療方法のためのrVWFの投与

10

G I出血症状を治療するために重度のVWDを患う患者にrVWFを投与することの利点のひとつは、pdVWFと比較してより高いrVWFの比活性により、投与されるrVWFの量及び対象への再投与の回数において融通がきくようになることである。理解されるように、また本明細書でさらに詳細に考察されるように、同時投与されるFVIIIIは、組換えであっても血漿由来であってもよい。

【0193】

組成物をヒトまたは試験動物に投与するために、一態様において、組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体を含む。「薬学的に」または「薬理学的に」許容されるという表現は、以下に記載のように、安定であり、凝集及び切断産物などタンパク質分解を阻害し、加えて、当該技術分野で周知の経路を使用して投与されるときにアレルギー反応または他の有害反応を生むことがない分子実体及び組成物を指す。「薬学的に許容される担体」には、上で開示される薬剤を含めて、ありとあらゆる臨床的に有用な溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌薬剤、等張剤及び吸収遅延剤などが含まれる。

20

【0194】

薬学的製剤は、経口、局所、経皮、非経口、吸入スプレーにより、経腔、経直腸、または頭蓋内注射により投与することができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、囊内注射、または注入技法を含む。特定の部位での静脈内、皮内、筋肉内、乳房内、腹腔内、髄腔内、球後、及び/または肺内注射による投与も企図される。一般に、組成物は、発熱物質、及びレシピエントに有害であり得る他の不純物を本質的に含まない。

30

【0195】

rVWFの単回または複数回投与が、治療にあたる医師により選択された用量レベル及びパターンで行われる。疾患の予防または治療に関して、適切な投薬量は、治療すべき疾患の種類(例えばフォンヴィレブランド病)、疾患の重症度及び経過、薬物が予防目的で投与されるか治療目的で投与されるか、以前の治療法、患者の病歴及び薬物への反応、ならびに主治医の裁量に依存することになる。

【0196】

いくつかの態様において、rVWFは、40～100IU/kgの範囲、例えば、40、45、50、55、60、65、70、75、80、90、100、40～100、40～80、50～80、60～80、70～80、40～50、40～60、40～70、40～50、50～60、60～70、70～80、80～90、または90～100IU/kgで、対象に投与される。いくつかの実施形態では、rVWFは、G I出血症状の間に少なくとも1回投与される。他の実施形態では、rVWFは、G I出血症状の間に、2回以上、例えば、2回、3回、4回、5回、またはそれ以上投与される。いくつかの例では、対象は、1回以上のrVWFの注入を施される。各注入は、約40～80IU/kgの範囲のrVWF、例えば、40、45、50、55、60、65、70、75、80、40～80、50～80、60～80、70～80、40～50、40～60、40～70、40～50、50～60、または60～70IU/kgのrVWFを含み得る。いくつかの実施形態では、注入の量は、実質的に等しくあり得る。例えば、第1の注入と第2の注入とは、量が実質的に等しくあり得る。いくつかの実施形態では、出血症状あた

40

50

り対象に投与される rVWF の総用量は、約 40 ~ 150 IU / kg、例えば、40 ~ 150、40 ~ 125、40 ~ 100、40 ~ 90、40 ~ 75、50 ~ 150、50 ~ 100、75 ~ 150、または 100 ~ 150 IU / kg である。

#### 【0197】

いくつかの実施形態では、少量及び中等度の出血事象には、その出血症状を制御するために予測よりも 1 ~ 2 回のみ多い注入が必要とされ、かつ追加の VWF 含有製品が必要とされなかった。いくつかの実施形態では、大量の出血事象には、その出血症状を制御するために、予測よりも 1.5 倍未満多い注入が必要とされ、かつ追加の VWF 含有製品が必要とされなかった。いくつかの実施形態では、少量、中等度、及び大量の出血事象で、注入の実際の数が、出血事象を治療するために必要とされる予測数以下であり、かつ追加の VWF 含有製品が必要とされなかった。

10

#### 【0198】

いくつかの実施形態では、rVWF は、少なくとも 1 日 1 回、少なくとも 1 日 2 回、8 ~ 12 時間ごとなどで投与される。いくつかの例では、rVWF は、合計 1 日間、2 日間、3 日間、4 日間、5 日間、6 日間、7 日間、8 日間、9 日間、10 日間、11 日間、12 日間、13 日間、14 日間などで投与される。いくつかの実施形態では、rVWF は、8 時間ごと、9 時間ごと、10 時間ごと、11 時間ごと、または 12 時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、rVWF は、約 3 日 ~ 約 7 日間、8 ~ 12 時間ごとに投与される。

20

#### 【0199】

いくつかの実施形態では、組換え第 V 因子 (rFVII) も、GI 出血症状を治療するために、重度の VWD を患う対象に投与される。いくつかの場合、施される治療には、rVWF 及び rFVII が含まれる。他の場合には、施される治療には、rFVII が含まれない。いくつかの実施形態では、rFVII は、約 10 ~ 70 IU / kg の範囲、例えば、10 ~ 70、10 ~ 60、10 ~ 50、10 ~ 40、10 ~ 30、10 ~ 20、20 ~ 30、30 ~ 40、40 ~ 50、50 ~ 60、または 60 ~ 70 IU / kg で、対象に投与される。いくつかの例では、rFVII は、初期 (第 1 の) 投薬または初期 (第 1 の) 注入で投与される。いくつかの場合、rFVII は、第 2 の投薬または第 2 の注入の一環として投与されない。いくつかの実施形態では、GI 出血症状を経験している VWD を患う対象に、rVWF 及び rFVII の単回注入が施される。いくつかの実施形態では、rVWF の第 2 の投与は、FVII と一緒にには施されない。

30

#### 【0200】

方法に関して、いくつかの実施形態では、rVWF 及び FVII が一緒に投与されるとき、rVWF 対 FVII の比率は約 1.5 : 0.8 である。方法に関して、いくつかの実施形態では、rVWF 及び FVII が一緒に投与されるとき、rVWF 対 FVII の比率は約 1.3 : 1 である。方法に関して、いくつかの実施形態では、rVWF 及び FVII が一緒に投与されるとき、rVWF 対 FVII の比率は約 1.1 : 0.8 である。方法に関して、いくつかの実施形態では、rVWF 及び FVII が一緒に投与されるとき、rVWF 対 FVII の比率は約 1.5 : 1 である。方法に関して、いくつかの実施形態では、rVWF 及び FVII が一緒に投与されるとき、rVWF 対 FVII の比率は約 1.1 : 1.2 である。

40

#### 【0201】

いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWF の 40 ~ 60 IU / kg の rVWF が投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWF の約 40 IU / kg の rVWF が投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWF の約 45 IU / kg の rVWF が投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWF の約 50 IU / kg の rVWF が投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWF の約 55 IU / kg の rVWF が投与される。いく

50

つかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの約60IU/kgのrVWFが投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血である場合、rVWFの40～60IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの約40IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの約45IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの約50IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの約55IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの約60IU/kgのrVWFが、約3日～約7日間、8～12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの40～60IU/kgのrVWFは、約3日～約7日間、8時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの40～60IU/kgのrVWFは、約3日～約7日間、9時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの40～60IU/kgのrVWFは、約3日～約7日間、10時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの40～60IU/kgのrVWFは、約3日～約7日間、11時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの40～60IU/kgのrVWFは、約3日～約7日間、12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの40～60IU/kgのrVWFは、約5日間、8～12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの40～60IU/kgのrVWFは、約6日間、8～12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの40～60IU/kgのrVWFは、約7日間、8～12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、消化管出血が少量または中等度の消化管出血であるとき、rVWFの約40、約45、約50、約55、または約60IU/kgのrVWFが、約3日、約4日、約5日、約6日、または約7日間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、または約12時間ごとに投与される。

#### 【0202】

いくつかの実施形態では、該rVWFの約40IU/kgのrVWF、及び消化管出血が大量または重度の消化管出血であるとき。いくつかの実施形態では、該rVWFの約45IU/kgのrVWF、及び消化管出血が重度または重度の消化管出血であるとき。いくつかの実施形態では、該rVWFの約50IU/kgのrVWF、及び消化管出血が大量または重度の消化管出血であるとき。いくつかの実施形態では、該rVWFの約55IU/kgのrVWF、及び消化管出血が大量または重度の消化管出血であるとき。いくつかの実施形態では、該rVWFの約60IU/kgのrVWF、及び消化管出血が大量または重度の消化管出血であるとき。いくつかの実施形態では、該rVWFの約65IU/kgのrVWF、及び消化管出血が大量または重度の消化管出血であるとき。いくつかの実施形態では、該rVWFの約70IU/kgのrVWF、及び消化管出血が大量または重度の消化管出血であるとき。いくつかの実施形態では、該rVWFの約75IU/kg

10

20

30

40

50

【 0 2 0 3 】

一般に、1型VWDは、30IU/dL未満のVWF:RCO、30IU/dL未満のVWF:Ag、低いまたは正常なFVIII、及び0.5~0.7IU/dL超のVWF

：R C o / V W F : A g 比によって表される。2 A型V W Dは、3 0 I U / d L未満のV W F : R C o、3 0 ~ 2 0 0 I U / d L未満のV W F : A g、低いまたは正常なF V I I I、及び0 . 5 ~ 0 . 7 I U / d L未満のV W F : R C o / V W F : A g比によって表される。2 B型V W Dは、3 0 ~ 2 0 0 I U / d L未満のV W F : R C o、3 0 I U / d L未満のV W F : A g、低いまたは正常なF V I I I、及び通常は0 . 5 ~ 0 . 7 I U / d L未満のV W F : R C o / V W F : A g比によって表される。2 M型V W Dは、3 0 I U / d L未満のV W F : R C o、3 0 ~ 2 0 0 I U / d L未満のV W F : A g、低いまたは正常なF V I I I、及び0 . 5 ~ 0 . 7 I U / d L未満のV W F : R C o / V W F : A g比によって表される。2 N型V W Dは、3 0 ~ 2 0 0 0 I U / d LのV W F : R C o、3 0 ~ 2 0 0 I U / d LのV W F : A g、非常に低いF V I I I、及び0 . 5 ~ 0 . 7 I U / d L超のV W F : R C o / V W F : A g比によって表される。3型V W Dは、3 I U / d L未満のV W F : R C o、3 I U / d L未満のV W F : A g、極度に低い(1 0 I U / d L未満の)F V I I Iによって表され、V W F : R C o / V W F : A g比は適用されない。正常は、5 0 ~ 2 0 0 I U / d LのV W F : R C o、5 0 ~ 2 0 0 I U / d LのV W F : A g、正常なF V I I I、及び0 . 5 ~ 0 . 7 I U / d L超のV W F : R C o / V W F : A g比によって表される。いくつかの実施形態では、対象は3型V W Dを有する。いくつかの実施形態では、対象は重度の1型V W Dを有する。いくつかの実施形態では、対象は重度の2型V W Dを有する。

#### 【0204】

いくつかの実施形態では、対象は、過去12か月以内に少なくとも1回の出血事象について治療を受けている。いくつかの実施形態では、対象は、過去12か月以内に1回超の出血事象について治療を受けている。

#### 【0205】

一般に、少量の出血は、大量の出血の基準を満たさず、かつ出血のための入院、医師主導の出血のための医療処置もしくは外科処置、または血栓症治療（被験薬物を含む）の変化につながった急性または亜急性の臨床的に明白な出血（A r i s t o t l e 臨床定義）；他のすべての出血（大量及びI C Hを除く）（R E - L Y 臨床定義）；大量の出血の基準は満たさないが、医療的介入、医師による臨時の接触（訪問または電話）、被験薬物の一時的な中断（即ち、投薬の延期）、疼痛、または日常活動の障害を必要とする明白な出血（R o c k e t - A F 臨床定義）；2 5 c m<sup>2</sup>超の皮膚血腫、5分超の期間の不随意的な鼻血、肉眼的血尿、不随意的な直腸出血、5分間超の歯肉出血、入院につながる任意の出血、2 U未満の輸血につながる任意の出血、または治験責任医師により意義があるとみなされる任意の他の出血として定義された臨床的に意義のある出血（P e t r o 臨床定義）；ならびに/あるいは急性または亜急性で、臨床的に明白であり、大量でないと定義され、かつ出血のための入院、医師主導の出血のための医療処理もしくは外科処置、または血栓症治療の変化につながる、C R N M（臨床的に意義のある重度でない出血）、ならびに大量の出血及びC R N M出血のいずれの基準も満たさない急性の臨床試験に明白な事象として定義される少量の出血事象（A r i s t o t l e - J 臨床定義）により特徴付けられる。例えば、W e l l s G , C o y l e D , C a m e r o n C , e t a l . S a f e t y , E f f e c t i v e n e s s , a n d C o s t - E f f e c t i v e n e s s o f N e w O r a l A n t i c o a g u l a n t s C o m p a r e d w i t h W a r f a r i n i n P r e v e n t i n g S t r o k e a n d O t h e r C a r d i o v a s c u l a r E v e n t s i n P a t i e n t s w i t h A t r i a l F i b r i l l a t i o n [ I n t e r n e t ] . O t t a w a ( O N ) : C a n a d i a n A g e n c y f o r D r u g s a n d T e c h n o l o g i e s i n H e a l t h ; 2 0 1 2 A p r 9 . 3 , C L I N I C A L R E V I E Wを参照されたい。ウェブサイトwww.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169813/で利用可能である。少量の出血は、大量または臨床的に重大な出血の基準を満たさないものとして定義された事象；創傷からの少量の出血（注射部位、鼻出血、または手術による減圧術を必要としない創傷血腫）；大量の出血の基準を満たさず、以下のうちの1

10

20

30

40

50

つ以上を伴う明白な出血：5分超続くもしくは介入を必要とする鼻出血、最大寸法が5cm超の斑状出血もしくは血腫、尿路カテーテル関連の外傷と関連しない血尿、NG管の挿管もしくは配置に関連しないGI出血、創傷血腫もしくは合併症、投薬の休止を必要とする結膜下出血；GIもしくは尿路の少量の出血及び注射部位での血腫；ならびに/または大量の出血の基準を満たさない明白な出血を含み得る。例えば、Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopedic Surgery [Internet]. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US) ; 2012 Mar. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 49.) Appendix F, Additional Evidence Tablesを参照されたい。ウェブサイトwww.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92309/から利用可能である。

#### 【0206】

一般に、大量の出血は、International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 基準により特徴付けられ、任意の生命を脅かす及び/もしくは致死的な出血；決定領域もしくは臓器への症候性出血、及び頭蓋内（脳内、硬膜下）出血と頭蓋外（GI、非GI）出血に分けられた大量の出血（RE-LY臨床定義）；決定的な解剖学的部位への症候性出血（Rocket-AF臨床定義）；生命を脅かす後腹膜、頭蓋内、眼内、もしくは髄腔内の出血；または外科手術を必要とする出血（Artis Aristotle-J臨床定義）を含む。大量の出血事象は、少なくとも20g/Lのヘモグロビンの減少または2単位超の全血の輸血（生命を脅かす出血の定義で言及した濃厚血球；生命を脅かす出血のRE-LY定義：以下の基準のうちの1つ以上：（1）致死的な症候性頭蓋内出血；（2）少なくとも5.0g/Lのヘモグロビン値の低下；（3）少なくとも4Uの全血もしくは濃厚血球の輸血；（4）静脈内強心薬の使用を必要とする低血圧を伴う；または（5）外科的介入を必要とする）；2g/dL超のヘモグロビンの減少または2単位超の全血/赤血球の輸血（ISTHまたはRocket-AF臨床定義）；及び/あるいは外科手術もしくは2U以上の輸血を必要とするか、または2.0g/L以上のヘモグロビンの低下の症状と関連付けられる出血があるものを含み得る。例えば、Wells G, Coyle D, Cameron C, et al. Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation [Internet]. Ottawa (ON) : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 Apr 9. 3, CLINICAL REVIEWを参照されたい。ウェブサイトwww.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169813/で利用可能である。大量の出血は、Hbの20g/L超の減少を伴う臨床的に明白な出血；2U超の濃厚血球または全血の輸血につながる臨床的に明白なもの；致命的な後腹膜、頭蓋内、眼内、または髄腔内出血；治療休止を必要とするまたは再手術につながる出血；致死的な後腹膜、頭蓋内、髄腔内の出血；いずれかの決定臓器が関与する出血；再手術につながる出血；出血インデックスが2以上の明白な出血；創傷からの大量の出血（手術による減圧術を必要とする創傷血腫）、または創傷に関連しない大量の出血（消化管または脳内出血）；2g/dL以上のHbの減少または2U超のRBCの輸血の必要性のいずれかと関連付けられる臨床的に明白な出血；頭蓋内または後腹膜（抗凝固剤の恒久的中止をもたらす）を含み得る。例えば、Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopedic Surgery [Internet]. Rockville (MD) : Agency for Health

10

20

30

40

50

h care Research and Quality (US) ; 2012 Mar. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 49.) Appendix F, Additional Evidence Tablesを参照されたい。ウェブサイトwww.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92309/から利用可能である。

#### 【0207】

r VWFの組成物は、本明細書に記載のように、薬学的製剤中に含めることができる。そのような製剤は、経口、局所、経皮、非経口、吸入スプレーにより、経腔、経直腸、または頭蓋内注射により投与することができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、嚢内注射、または注入技法を含む。静脈内、皮内、筋肉内、乳房内、腹腔内、髄腔内、球後、肺内注射、及びまたは特定の部位での外科的移植による投与も企図される。一般に、組成物は、発熱物質、及びレシピエントに有害であり得る他の不純物を本質的に含まない。

#### 【0208】

一態様において、本発明の製剤は、薬物製品の治療的循環レベルを維持するために、最初はボーラスにより、続いて連続注入により投与される。別の例として、本発明の化合物は、一回限りの投薬として投与される。当業者であれば、良好な医療行為及び個々の患者の病態によって決定する有効な投薬量及び投与レジメンの最適化は容易であろう。投与経路は、静脈内、腹腔内、皮下、または筋肉内投与により得るが、これらに限定されない。投薬頻度は、薬剤の薬物動態パラメータ及び投与経路に依存する。最適な薬学的製剤は、投与経路及び所望の投薬量に応じて当業者により決定される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., 1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042 pages 1435 - 1712を参照されたい。この開示は、その全体が、すべての目的、特に薬学的製品についての製剤、投与経路、及び投薬量に関するすべての教示について、参考により本明細書に組み込まれる。そのような製剤は、投与される薬剤の物理的状態、安定性、インビポ放出速度、及びインビポクリアランス速度に影響を及ぼす。投与経路に応じて、好適な用量は、体重、体表面積、または臓器サイズに従って計算される。適切な投薬量は、血中濃度投薬量を決定するための確立されているアッセイを、適切な用量応答データと組み合わせて使用することにより、確認されてもよい。最終投薬レジメンは、薬物の作用を変更する様々な要因、例えば、薬物の比活性、損傷の重症度及び患者の応答性、患者の年齢、状態、体重、性別、及び食習慣、あらゆる感染の重症度、投与時間、ならびに他の臨床要因を考慮して、主治医により決定される。例として、本発明の組換えVWFの典型的な用量は約50IU/kgであり、これは500μg/kgに相当する。試験の実施について、様々な疾患及び状態のための適切な投薬レベル及び治療期間に関するさらなる情報が明らかになるであろう。

#### 【0209】

本発明の実施には、別段に示されていない限り、当該技術分野の技能の内である、有機化学、重合体技術、分子生物学（組換え技法を含む）、細胞生物学、生化学、及び免疫学の従来の技法及び記述が用いられ得る。そのような従来の技法には、重合体アレイ合成、ハイブリダイゼーション、ライゲーション、及び標識を使用するハイブリダイゼーションの検出が含まれる。本明細書の以下の実施例を参考することで、好適な技法の具体的な例解を得ることができる。しかしながら、言うまでもなく、他の同等である従来の手順も使用することができる。そのような従来の技法及び記述は、標準的な実習手引書、例えば、Genome Analysis: A Laboratory Manual Series (Vols. I - IV)、Using Antibodies: A Laboratory Manual、Cells: A Laboratory Manual、PCR Primer: A Laboratory Manual、及びMolecular Cloning: A Laboratory Manual (すべてCold Spring Harbor Laboratory Pressから)、Stryer, L. (1995) B

10

20

30

40

50

biochemistry (4th Ed.) Freeman, Highly stabilized York, Gait, "Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach" 1984, IRL Press, London, Nelson and Cox (2000), Lehninger, Principles of Biochemistry 3rd Ed., W.H. Freeman Pub., Highly stabilized York, N.Y.、ならびに Berg et al. (2002) Biochemistry, 5th Ed., W.H. Freeman Pub., Highly stabilized York, N.Y.に見ることができ、これらのすべては、全目的について、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0210】

10

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」は、文脈が別に指示しない限り複数の言及を含むことに留意されたい。よって、例えば、「ポリメラーゼ(a polymerase)」は、1つの薬剤またはそのような薬剤の混合物を指し、「方法(the method)」への言及は、当業者に既知である等価のステップ及び方法への言及などを含む。

## 【0211】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」は、文脈が別に指示しない限り複数の言及を含むことに留意されたい。よって、例えば、「ポリメラーゼ(a polymerase)」は、1つの薬剤またはそのような薬剤の混合物を指し、「方法(the method)」への言及は、当業者に既知である等価のステップ及び方法への言及などを含む。

20

## 【0212】

他に特段の定めのない限り、本明細書中で使用するすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で触れるすべての出版物は、これらの出版物に記載され、本明細書に記載の発明と関連して使用され得る、デバイス、組成物、製剤、及び方法を説明及び開示する目的で、参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0213】

30

値の範囲が提供される場合、文脈が別途明確に指示しない限り、下限値の単位の10分の1までの、その範囲の上限値から下限値の間の各介在値、ならびにその表示範囲の任意の他の表示値または介在値が、本発明に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限値及び下限値は、より小さい範囲内に独立して含まれてもよく、それはまた、表示範囲内の任意の具体的な除外限度に従って、本発明内に包含される。記載範囲がそれらの上限値及び下限値のうちの一方または両方を含む場合、それらの包含される上限値及び下限値のいずれか一方または両方を除外する範囲も本発明に包含される。

## 【0214】

以上の説明では、本発明のより完全な理解を提供するために、多くの具体的な詳細が述べられている。しかしながら、本発明がこれらの具体的な詳細のうちの1つ以上を有さずで実施され得ることは、当業者には明らかであろう。他の例では、本発明を不明瞭にすることを避けるために、周知の特徴及び当業者に周知の手順は説明されていない。

40

## 【0215】

本発明は主に特定の実施形態を参照して説明されるが、本開示を読むことで、当業者には他の実施形態が明らかとなることも想定され、そのような実施形態は本発明の方法に含まれることが意図される。

## 【実施例】

## 【0216】

実施例1：重度のファンヴィレブランド病を患う患者における組換えファンヴィレブランド因子によるG I出血症状の治療：中枢第3相オンデマンド方式試験からのサブ分析  
序論

消化管(G I)出血事象は、ファンヴィレブランド病(VWD)を患う患者の最大

50

%において発生し、VWDを患う患者の2%～4%において血管形成異常病変と関連して観察されている(1～3)。GI出血は、2A型3型VWDを患う患者において最も頻繁に見られる、フォンヴィレブランド因子(VWF)のより高い分子量及び超大型多量体(ULM)の非存在と密接に関連する(4)。GI出血の消散には、通常、他の部位での出血と比較してより高い用量及びより長い期間の血漿由来VWF補充濃縮物による療法が必要とされ、それでも治療は成功しないことがある(5)。VONVENDI(フォンヴィレブランド因子[組換え]、Baxalta US Inc., Westlake Village, CA)は、最も止血効果が高いVWF多量体であるULMが、製造中にADA MTS13に曝露しないことを理由に保存される、組換えVWF(rVWF)濃縮物である(6)。

10

#### 【0217】

##### 目的

rVWFの中枢第3相臨床試験では、重度のVWDを患う患者における出血の治療について、組換え第VII因子(rFVII) (ADVATE [抗血友病因子(組換え)]、Baxalta US Inc., Westlake Village, CA)を用いる場合と用いない場合とでその有効性及び安全性を評価した(7)。このサブ解析は、中中枢臨床試験に参加している間にGI出血事象を経験した患者からのデータを使用して行った。

#### 【0218】

##### 方法

患者人口統計、GI出血の特徴、止血有効性、治療及び出血消散のタイミング、ならびにrVWF ± rFVIIの投薬量を評価するための第3相前向き無作為化臨床試験(NCT01410227)。試験集団には、3型または重度の1型もしくは2型VWDを有し、登録前12か月以内に1回以上の出血事象の治療を受けた、18～65歳の男性及び女性が含まれた。出血のオンデマンド治療：少量／中等度の出血：40～60IU/kgのrVWF、大量／重度の出血：最大80IU/kgのrVWFを、3～7日間、8～12時間ごと。

20

#### 【0219】

初期用量のrVWFを、rFVIIとともに、rVWF : rFVIIの比1.3 : 1 ± 0.2で同時投与した。その後は、止血FVII : Cレベルが達成されたことを条件に、rVWFを単独で投与した。

30

#### 【0220】

止血有効性を、4段階評価(なし=4、中等度=3、良好=2、優良=1)で評価した。

#### 【0221】

有害事象のモニタリングを、試験全体をとおして行った。

#### 【0222】

##### 結果

試験中、合計192件の出血事象をrVWFにより治療し、止血有効性について評価した。止血有効性は、各症例において、優良(96.9%)または良好(3.1%)のいずれかとして評価した。3型VWDを患い、年齢中央値が32.5歳の4人の患者に、合計6件のGI出血事象があった(表1)。

40

#### 【0223】

(表1) GI出血患者人口統計サブグループ

患者	年齢、年	体重、kg	性別	VWD型	試験中の GI出血、n
1	26	72	男性	3	1
2	42	85	男性	3	2
3	37	85	女性	3	2
4	28	77	女性	3	1

50

G I = 消化管、V W D = フォンヴィレブランド病。

【0224】

(表2) G I出血サブグループにおける出血の特徴及び有効性

患者	試験中に 治療された 出血、n	GI出血の 重症度	治療までの 日数*、 n	臨床 有効性の 評価	消散までの 注入、 n	消散までの 時間†、h
1	4	大量/重度	0	優良	1	不明
2	6	中等度	3	優良	1	1.8
2	6	中等度	7	優良	1	2.7
3	2	少量	3	優良	1	18.6
3	2	少量	0	良好	2	不明
4	1	大量/重度	3	優良	2	14.0

10

G I = 消化管。

\* 出血発生から最初の注入までの日数。

† r VWF の最初の注入から出血症状の消散までの時間。

【0225】

(表3) G I出血サブグループにおける r VWF 及び r F V I I I の使用

患者	GI出血の 重症度	注入1	注入2	止血有効性の 評価	rVWF 注入間の 期間*, h
		rVWF, IU/kg	rFVIII, IU/kg	rVWF, IU/kg	
1	大量/重度	57.5	41.5	–	優良
2	中等度	60.1	49.4	–	優良
2	中等度	59.9	46.0	–	優良
3	少量	53.6	19.4	–	優良
3	少量	53.5	19.3	53.5	良好
4	大量/重度	60.5	25.0	60.5	優良

20

30

G I = 消化管、r F V I I I = 組換え第V I I I 因子、r VWF = 組換えフォンヴィレブランド因子。

\* r VWF 注入1の終了から r VWF 注入2の開始までの時間。

【0226】

(表4) G I出血サブグループにおける有害事象

有害事象	患者、n	事象、n	
合計	4	28	
重篤でない事象	4	26	
関連性なし	4	23	
関連性のある可能性	1	3*	
重篤な事象	2	2	
関連性なし	2	2	
関連性のある可能性	0	0	

40

G I = 消化管。

\* 頻脈、味覚障害、及び注入部位の知覚障害。

【0227】

6件のG I出血のうち、各2件を、少量、中等度、及び大量/重度として報告した(表

50

2)。67%のG I出血(4/6)は、出血治療が成功するのにr VWFの注入を1回しか必要とせず、33%のG I出血(2/6)は、止血の達成に2回の注入を必要とした。6件のうち4件の出血について分かっている消散までの時間の中央値は、8.3時間であった(範囲1.8~18.6時間)。r VWFで治療したG I出血の100%が、優良(83%[5/6])または良好(17%[1/6]、図1)の止血有効性を有した。

#### 【0228】

G I出血があった4人の患者に、合計28件の有害事象があった(表4)。3件の関連性がある可能性のある重篤でない有害事象が1人の患者に生じた(頻脈、味覚障害、注入部位の感覚障害)。重篤な有害事象には、各1人の患者におけるG I出血及び便秘が含まれ、これらのいずれも、試験薬と関連性があるとはみなされなかった。

10

#### 【0229】

このG I出血は、最近出血の所見があった2件の慢性潰瘍から生じたものであり、治験実施計画書に従い、治験責任医師により同じ状況で健康な個人にも生じ得たと考えられたため、重篤な有害事象とみなされた。r VWF及びr FVIIの使用を表3に示す。注入あたりの用量の中央値は、r VWFが58.7IU/kg(範囲53.5~60.5IU/kg)、r FVIIが33.3IU/kg(範囲19.3~49.4IU/kg)であった。出血あたりの総用量の中央値は、r VWFが60.0IU/kg(範囲53.6~121.0IU/kg)、r FVIIが33.3IU/kg(範囲19.3~49.4IU/kg)であった。

#### 【0230】

20

#### 結論

中枢第3相試験のサブ分析において、r VWFは、重度のVWDを患う患者におけるG I出血のオンデマンド治療に対して安全かつ有効であった。

#### 【0231】

6件のG I出血(少量2件、中等度2件、大量/重度2件)のうち、止血有効性を、5件(83%)について優良、1件(17%)について良好と評価した。r VWFの単回注入は、4件(67%)のG I出血(少量1件、中等度2件、大量/重度1件)の治療に成功した。G I出血の消散までの時間は、4人の患者について入手でき、1.8~18.6時間の範囲(中央値8.3時間)であった。

#### 【0232】

30

患者の小コホートからのこれらの調査結果により、r VWFがG I出血及び血管異形成の治療に果たす役割を、VWDを患う患者のより大きい集団においてさらに評価することが正当とされる。

#### 【0233】

血管異形成と高分子量VWF多量体の欠如との、明らかになってきた関連性により、r VWFは、そのULM含有量が多いことにより、この患者集団における特定の利益となり得る(8、9)。

#### 【0234】

#### 参考文献

1. Randi AM. *Thromb Res.* 2016;141 Suppl 2:S55-58.
2. Randi AM and Laffan MA. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):13-20.
3. Franchini M and Mannucci PM. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):427-431.
4. Franchini M and Mannucci PM. *Br J Haematol.* 2013;161(2):177-182.
5. Berntorp E, et al. *Haemophilia.* 2009;15(1):122-130.
6. Turecek PL, et al. *Hamostaseologie.* 2009;29(suppl 1):S32-38.
7. Gill JC, et al. *Blood.* 2015;126(17):2038-2046.
8. Selvam S and James P. *Semin Thromb Hemost.* 2017.
9. Franchini M and Mannucci PM. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(9):825-830.

40

#### 【0235】

実施例2：出血の治療における組換えフォンヴィレブランド因子(r VWF)の薬物動態

50

## 、安全性、及び有効性

## 概要：

この第3相試験の目的は、rVWF : rFVIII及びrVWFの薬物動態を評価すること、ならびに重度の遺伝性フォンヴィレブランド病（VWD）を患う対象中の出血事象の治療におけるrVWF : rFVIII及びrVWFの安全性及び有効性を評価することである。

治療群	介入／治療	
実験：PK80治療群（最低22人の重度のVWDを患う対象） PK評価（80IU/kgのrVWF）+治療期間12か月	生物製剤：組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF） 静脈内投与 他の名称： • BAX111 • rVWF  生物製剤：組換え第VIII因子（rFVIII） 静脈内投与 他の名称： • rFVIII • ADVATE	10
実験：PK50治療群（14人の3型VWDを患う対象） 2つの単盲検PK評価（50IU/kgのrVWF+rFVIII/プラセボ）+治療期間12か月	生物製剤：組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF） 静脈内投与 他の名称： • BAX111 • rVWF  薬物：プラセボ 注入用生理食塩水を入れたシリンジ 他の名称： • 食塩水 • 生理食塩水	20
	生物製剤：組換え第VIII因子（rFVIII） 静脈内投与 他の名称： • rFVIII • ADVATE	30

<p>実験：PK 50のみの治療群 (最低7人の3型VWDを患う対象) PK評価 (50 IU/kg の r VWF) のみ、出血症状の治療なし</p>	<p>生物製剤：組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 (r VWF) 静脈内投与 他の名称： • BAX 111 • r VWF</p> <p>薬物：プラセボ 注入用生理食塩水を入れたシリンジ 他の名称： • 食塩水 • 生理食塩水</p>	10
	<p>生物製剤：組換え第VIII因子 (r FVIII) 静脈内投与 他の名称： • r FVIII • ADVATE</p> <p>生物製剤：組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 (r VWF) 静脈内投与 他の名称： • BAX 111 • r VWF •</p> <p>生物製剤：組換え第VIII因子 (r FVIII) 静脈内投与 他の名称： • r FVIII • ADVATE</p>	20
		30

## 【0236】

## 主要評価基準

## 主要評価基準：主要評価項目 # 1

治療された出血症状について治療が成功した参加者の割合 (%) [ タイムフレーム：r VWF : r FVIII または r VWF の最初の注入から 12か月間 ]

## 【0237】

治療の成功は、試験期間中、被験薬（組換え第VIII因子 [ r FVIII ] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [ r VWF ] ）で治療した参加者の B E について、2.5 未満の平均有効性評価スコアを使用した出血症状 ( B E ) の制御の程度として定義した。使用した評価スコア：優良 = 1 - 実際の注入が、B E の治療に必要とされる注入の予測回数以下であり、追加の VWF は必要とされない ( 全 B E ) ；良好 = 2 - B E の制御に必要とされる予測よりも 1 ~ 2 回超で多い注入 ( 少量 / 中等度の B E ) または 1.5 回未満多い注入 ( 大量の B E ) 、追加の VWF は必要とされない ( 全 B E ) ；中等度 = 3 - 3 回以上の注入 ( 少量 / 中等度の B E ) または B E の制御に必要とされる予測よ

40

50

りも 1 . 5 回以上多い注入（大量の B E ）、追加の V W F は必要とされない（全 B E ）；なし = 4 - 重篤な制御されていない出血または出血の強度に変化なし、追加の V W F が必要とされる。最大の解析対象集団中の主要有効性評価が利用可能な参加者を含めた（前向き - 消化管出血を除く）。

【 0 2 3 8 】

副次的な評価基準

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 1

有効性評価が「優良」または「良好」である治療された出血症状の割合（%）[ タイムフレーム：r V W F : r F V I I I または r V W F の最初の注入から 12 か月間 ]

【 0 2 3 9 】

10

被験薬（組換え第 V I I I 因子 [ r F V I I I ] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [ r V W F ] ）による出血症状（B E ）の制御についての有効性評価「優良」または「良好」は、次のように定義する：優良 - 実際の注入が、B E の治療に必要とされる注入の予測数以下であり、追加のフォンヴィレブランド因子（V W F ）は必要とされない（全 B E ）；良好 - B E の制御に必要とされる予測よりも 1 ~ 2 回超で多い注入（少量 / 中等度の B E ）または 1 . 5 回未満多い注入（大量の B E ）、追加の V W F は必要とされない（全 B E ）。データセットには、最大の解析対象集団中の参加者からの有効性評価が利用可能な、被験薬により治療された、前向き研究で予測された B E が含まれた。

【 0 2 4 0 】

20

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 2

消化管出血を除く、有効性評価が「優良」または「良好」である治療された出血症状の割合（%）[ タイムフレーム：r V W F : r F V I I I または r V W F の最初の注入から 12 か月間 ]

【 0 2 4 1 】

被験薬（組換え第 V I I I 因子 [ r F V I I I ] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [ r V W F ] ）による出血症状（B E ）の制御についての「優良」または「良好」の有効性評価は、次のように定義する：優良 - 実際の注入が、B E の治療に必要とされる注入の予測数以下であり、追加のフォンヴィレブランド因子（V W F ）は必要とされない（全 B E ）；良好 - B E の制御に必要とされる予測よりも 1 ~ 2 回超で多い注入（少量 / 中等度の B E ）または 1 . 5 回未満多い注入（大量の B E ）、追加の V W F は必要とされない（全 B E ）。データセットには、最大の解析対象集団中の参加者からの有効性評価が利用可能な、被験薬により治療された、前向き研究で予測された消化管（G I ）出血を除く B E が含まれた。

30

【 0 2 4 2 】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 3

出血症状あたりの r V W F : r F V I I I 及び / または r V W F の注入回数 [ タイムフレーム：r V W F : r F V I I I または r V W F の最初の注入から 12 か月間 ]

【 0 2 4 3 】

40

出血症状（B E ）の治療に必要とされる組換えフォンヴィレブランド因子：組換え第 V I I I 因子（r V W F : r F V I I I ）及び / または r V W F の実際の注入回数。B E は、最初に r V W F : r F V I I I の注入により、続いて、利用可能な場合には F V I I I レベルに基づいて、r F V I I I を伴ってまたは伴わずに r V W F により治療することになっていた。F V I I I レベルが利用可能でない場合には、個々の参加者の P K データを使用して、r F V I I I 用量を決定した。データセットには、最大の解析対象集団中の参加者からの有効性評価が利用可能な、被験薬により治療された、前向き研究で予測された B E が含まれた。

【 0 2 4 4 】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 4

出血症状あたりの r V W F : r F V I I I 及び / または r V W F の単位数 [ タイムフレーム：r V W F : r F V I I I または r V W F の最初の注入から 12 か月間 ]

50

## 【 0 2 4 5 】

単位数は、出血症状 ( B E ) の治療に必要とされる組換えフォンヴィレブランド因子 : 組換え第 V I I I 因子 ( r V W F : r F V I I I ) 及び / または r V W F の実際の用量 [ I U / k g ] として提供する。 B E は、最初に r V W F : r F V I I I の注入により、続いて、利用可能な場合には F V I I I レベルに基づいて、 r F V I I I を伴ってまたは伴わずに r V W F により治療することになっていた。 F V I I I レベルが利用可能でない場合には、個々の参加者の P K データを使用して、 r F V I I I 用量を決定した。データセットには、最大の解析対象集団中の参加者からの有効性評価が利用可能な、ロット番号が分かっている被験薬により治療された、前向き研究で予測された B E が含まれた。

## 【 0 2 4 6 】

10

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 5

F V I I I への阻害性抗体を生じる参加者の割合 ( % ) [ タイムフレーム : r V W F : r F V I I I または r V W F の最初の注入から 12 か月間 ]

## 【 0 2 4 7 】

第 V I I I 因子 ( F V I I I ) への中和抗体 ( 阻害剤 ) の発生を、ベセスダアッセイのナイメゲン変法により評価した。陽性の F V I I I 阻害剤試験は、ナイメゲン変法ベセスダアッセイによる 0 . 4 以上のベセスダ単位 / m L ( B U / m L ) として定義し、これは、最初の試験から 2 ~ 4 週後に得た独立した試料に第 2 の試験を行うことにより確認する。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

20

## 【 0 2 4 8 】

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 6

V W F への阻害性抗体を生じる参加者の割合 ( % ) [ タイムフレーム : インフォームドコンセントの署名から r V W F : r F V I I I または r V W F の最初の注入後 12 か月まで ]

## 【 0 2 4 9 】

フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 ( V W F : R C o ) への中和抗体 ( 阻害剤 ) 、 V W F コラーゲン結合 ( V W F : C B ) 、及び V W F 第 V I I I 因子結合 ( V W F : F V I I I B ) 活性を、ベセスダアッセイのナイメゲン変法を使用して測定した。したがって、1 ベセスダ単位 ( B U ) は、アッセイにおける測定した活性を陰性対照試料の活性の 50 % に減少させた阻害剤の量として定義する。アッセイは、低い ( 1 ~ 2 B U / m L ) 及び高い ( 約 10 B U / m L ) 力値の阻害剤を用いた 2 人の 3 型 V W D 患者由来のヒト血漿試料と、ヒト r V W F ( 100 B U / m L 超 ) で免疫した非ヒト靈長類由来の血漿試料とを使用して、正当性を確認した。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

30

## 【 0 2 5 0 】

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 7

V W F への結合性抗体を生じる参加者の割合 ( % ) [ タイムフレーム : インフォームドコンセントの署名から r V W F : r F V I I I または r V W F の最初の注入後 12 か月まで ]

40

## 【 0 2 5 1 】

全結合性抗 V W F 抗体の存在を、ポリクローナル抗ヒト免疫グロブリン ( I g ) 抗体 ( I g G 、 I g M 、及び I g A ) を用いて、酵素結合免疫吸着アッセイ ( E L I S A ) により決定した。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

## 【 0 2 5 2 】

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 8

C H O への結合性抗体を生じる参加者の割合 ( % ) [ タイムフレーム : インフォームドコンセントの署名から r V W F : r F V I I I または r V W F の最初の注入後 12 か月まで ]

50

## 【0253】

全抗CHO抗体の存在を、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）を使用して、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）タンパク質に対する全免疫グロブリン（Ig）抗体（IgG、IgA、IgM）を測定することにより決定した。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

## 【0254】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#9

r フューリンへの結合性抗体を生じる参加者の割合（%）[タイムフレーム：インフォームドコンセントの署名からrVWF：rFVIIIまたはrVWFの最初の注入後12か月まで]

10

## 【0255】

全抗r フューリン結合性抗体の存在を、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）を使用して、r フューリンタンパク質に対する全免疫グロブリン（Ig）抗体（IgG、IgA、IgM）を測定することにより決定した。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

## 【0256】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#10

マウス免疫グロブリンへの結合性抗体を生じる参加者の割合（%）[タイムフレーム：インフォームドコンセントの署名からrVWF：rFVIIIまたはrVWFの最初の注入後12か月まで]

20

## 【0257】

全抗マウス（IgG）結合性抗体の存在を、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）を使用して決定した。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

## 【0258】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#11

血栓事象が発生した参加者の割合（%）[タイムフレーム：インフォームドコンセントの署名からrVWF：rFVIIIまたはrVWFの最初の注入後12か月まで]

## 【0259】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#12

30

臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある有害事象の数[タイムフレーム：rVWF：rFVIIIまたはrVWFの最初の注入から12か月間]

## 【0260】

被験薬（組換え第VIII因子[rFVIII]）を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子[rVWF]）と関連性のある有害事象（AE）を記載する。AEとして記録される臨床的に重大な所見を伴う臨床検査項目（血液学及び臨床化学）及びバイタルサイン（理学的検査、ECG）のみを含める。カテゴリーは、重症度-器官別大分類-基本語重篤度として示す：重篤な有害事象（SAE）、重篤でない有害事象（nSAE）器官別大分類：心疾患（CARD）；全般障害及び投与部位状態（GEN）；臨床検査（INV）；神経系障害（NERV）；皮膚及び皮下組織障害（SKN）；血管障害（VAS）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーのAEの数[N]を含む。

40

## 【0261】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#13

臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある有害事象を有する参加者の数[タイムフレーム：rVWF：rFVIIIまたはrVWFの最初の注入から12か月間]

## 【0262】

被験薬（組換え第VIII因子[rFVIII]）を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子[rVWF]）と関連性のある有害事象（AE）を有する参加者の数を

50

記載する。A E として記録される臨床的に重大な所見を伴う臨床検査項目（血液学及び臨床化学）及びバイタルサイン（理学的検査、E C G）のみを含める。カテゴリーは、重症度 - 器官別大分類 - 基本語重篤度として示す：重篤な有害事象（S A E）、重篤でない有害事象（n s A E）器官別大分類：心疾患（C A R D）；全般障害及び投与部位状態（G E N）；臨床検査（I N V）；神経系障害（N E R V）；皮膚及び皮下組織障害（S K N）；血管障害（V A S）。

#### 【0 2 6 3】

副次的な評価項目の尺度：副次的な評価項目 # 1 4

臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある注入による有害事象の数 [ タイムフレーム：r V W F : r F V I I I または r V W F の最初の注入から 12 か月間 ]

10

#### 【0 2 6 4】

被験薬（組換え第V I I I 因子 [ r F V I I I ] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [ r V W F ] ）と関連性のある有害事象（A E）を記載する。A E として記録される臨床的に重大な所見を伴う臨床検査項目（血液学及び臨床化学）及びバイタルサイン（理学的検査、E C G）のみを含める。カテゴリーは、重症度 - 器官別大分類 - 基本語重篤度として示す：重篤な有害事象（S A E）、重篤でない有害事象（n s A E）器官別大分類：心疾患（C A R D）；全般障害及び投与部位状態（G E N）；臨床検査（I N V）；神経系障害（N E R V）；皮膚及び皮下組織障害（S K N）；血管障害（V A S）。

20

#### 【0 2 6 5】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 1 5

P K 5 0 - V W F : R C o の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積（A U C 0 - / 用量）[ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での P K 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての P K 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の P K 評価タイムフレーム ]

#### 【0 2 6 6】

P K 5 0 治療群（治療群 1 及び治療群 2）中の対象に関する、38.5 I U / k g の組換え第V I I I 因子（r F V I I I ）と一緒に投与した 50 I U / k g の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（V W F : R C o r V W F ）（比 1.3 : 1 ± 0.2）[ r V W F : r F V I I I ]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した 50 I U / k g の V W F : R C o r V W F [ r V W F ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（V W F : R C o ）の時間 0 から無限大時間の血漿濃度曲線下面積（A U C）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

30

#### 【0 2 6 7】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 1 6

P K 5 0 - V W F : R C o の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積（A U C 0 - 96 時間 / 用量）[ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での P K 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての P K 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の P K 評価タイムフレーム ]

40

#### 【0 2 6 8】

P K 5 0 治療群（治療群 1 及び治療群 2）中の参加者に関する、38.5 I U / k g の組換え第V I I I 因子（r F V I I I ）と一緒に投与した 50 I U / k g の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（V W F : R C o r V W F ）（比 1.3 : 1 ± 0.2）[ r V W F : r F V I I I ]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した 50 I U / k g の V W F : R C o r V W F [ r V W F ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（V W F : R C o ）の時間 0 から

50

96時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0269】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 17

PK50 - VWF : RCo の平均滞留時間 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間のPK評価タイムフレーム ]

【0270】

PK50 治療群 (治療群1及び治療群2) 中の参加者に関する、38.5IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [ rVWF : rFVIII ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50IU/kg の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の平均滞留時間 (MRT)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0271】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 18

PK50 - VWF : RCo のクリアランス [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間のPK評価タイムフレーム ]

【0272】

PK50 治療群 (治療群1及び治療群2) 中の参加者に関する、38.5IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [ rVWF : rFVIII ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50IU/kg の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) のクリアランス (CL)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0273】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 19

PK50 - VWF : RCo の段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間のPK評価タイムフレーム ]

【0274】

PK50 治療群 (治療群1及び治療群2) 中の参加者に関する、38.5IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [ rVWF : rFVIII ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50IU/kg の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の最大血漿濃度での段階的回収率 (IR)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0275】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 20

PK50 - VWF : Co の排出相半減期 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 1

10

20

30

40

50

5分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後 $28 \pm 3$ 日間のPK評価タイムフレーム】

【0276】

PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換えFVIII（rFVIII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO<sub>r</sub>VWF）（比1.3：1±0.2）[rVWF：rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50IU/kgのVWF：RCO<sub>r</sub>VWF[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO）の排出相半減期（T1/2）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

【0277】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#21

PK50 - VWF：RCOの定常状態での分布容積 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後 $28 \pm 3$ 日間のPK評価タイムフレーム】

【0278】

PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO<sub>r</sub>VWF）（比1.3：1±0.2）[rVWF：rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50IU/kgのVWF：RCO<sub>r</sub>VWF[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO）の定常状態での分布容積（Vss）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

【0279】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#22

PK50 - VWF：Agの時間0から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積（AUC<sub>0 - / 用量</sub>）[タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後 $28 \pm 3$ 日間のPK評価タイムフレーム】

【0280】

PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO<sub>r</sub>VWF）（比1.3：1±0.2）[rVWF：rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50IU/kgのVWF：RCO<sub>r</sub>VWF[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原（VWF：Ag）の時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積（AUC）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

【0281】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#23

PK50 - VWF：Agの時間0から96時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積（AUC<sub>0 - 96時間 / 用量</sub>）[タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を

10

20

30

40

50

含む、最初の被験薬注入後  $28 \pm 3$  日間の PK 評価タイムフレーム ]

【 0 2 8 2 】

PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、 $38.5 \text{ IU} / \text{kg}$  の組換え第 V<sub>I</sub>I<sub>I</sub> 因子 (rFVII<sub>I</sub><sub>I</sub>) と一緒に投与した  $50 \text{ IU} / \text{kg}$  の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比  $1.3 : 1 \pm 0.2$ ) [ rVWF : rFVII<sub>I</sub><sub>I</sub> ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した  $50 \text{ IU} / \text{kg}$  の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の時間 0 から 96 時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

10

【 0 2 8 3 】

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 2 4

PK 50 - VWF : Ag の平均滞留時間 [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後  $28 \pm 3$  日間の PK 評価タイムフレーム ]

【 0 2 8 4 】

PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、 $38.5 \text{ IU} / \text{kg}$  の組換え第 V<sub>I</sub>I<sub>I</sub> 因子 (rFVII<sub>I</sub><sub>I</sub>) と一緒に投与した  $50 \text{ IU} / \text{kg}$  の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比  $1.3 : 1 \pm 0.2$ ) [ rVWF : rFVII<sub>I</sub><sub>I</sub> ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した  $50 \text{ IU} / \text{kg}$  の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の平均滞留時間 (MRT)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

20

【 0 2 8 5 】

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 2 5

PK 50 - VWF : Ag のクリアランス [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後  $28 \pm 3$  日間の PK 評価タイムフレーム ]

30

【 0 2 8 6 】

PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、 $38.5 \text{ IU} / \text{kg}$  の組換え第 V<sub>I</sub>I<sub>I</sub> 因子 (rFVII<sub>I</sub><sub>I</sub>) と一緒に投与した  $50 \text{ IU} / \text{kg}$  の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比  $1.3 : 1 \pm 0.2$ ) [ rVWF : rFVII<sub>I</sub><sub>I</sub> ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した  $50 \text{ IU} / \text{kg}$  の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) のクリアランス (CL)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【 0 2 8 7 】

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 2 6

PK 50 - VWF : Ag の段階的回収率 [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後  $28 \pm 3$  日間の PK 評価タイムフレーム ]

40

【 0 2 8 8 】

PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、 $38.5 \text{ IU} / \text{kg}$  の組換え第 V<sub>I</sub>I<sub>I</sub> 因子 (rFVII<sub>I</sub><sub>I</sub>) と一緒に投与した  $50 \text{ IU} / \text{kg}$  の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比  $1.3 : 1 \pm 0.2$ ) [ rVWF : rFVII<sub>I</sub><sub>I</sub> ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した  $50 \text{ IU} / \text{kg}$  の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入

50

した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の最大血漿濃度での段階的回収率 (I.R.)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0289】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 27

PK50 - VWF : Ag の排出相半減期 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0290】

PK50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU / kg の組換え FVII (rFVII) と一緒に投与した 50 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [ rVWF : rFVII ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU / kg の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の排出相半減期 (T1/2)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0291】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 28

PK50 - VWF : Ag 定常状態での分布容積 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0292】

PK50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU / kg の組換え第 V 群因子 (rFVII) と一緒に投与した 50 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [ rVWF : rFVII ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU / kg の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の定常状態での分布容積 (Vss)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0293】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 29

PK50 - VWF : CB の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0 - / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0294】

PK50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU / kg の組換え第 V 群因子 (rFVII) と一緒に投与した 50 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [ rVWF : rFVII ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU / kg の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の時間 0 から無限大時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0295】

10

20

30

40

50

## 副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 3 0

PK50 - VWF : CB の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0 - 96 時間 / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

## 【 0296 】

PK50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU / kg の組換え第 VWF 因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [ rVWF : rFVIII ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU / kg の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

## 【 0297 】

## 副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 3 1

PK50 - VWF : CB の平均滞留時間 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

## 【 0298 】

PK50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU / kg の組換え第 VWF 因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [ rVWF : rFVIII ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU / kg の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) 平均滞留時間 (MRT)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

## 【 0299 】

## 副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 3 2

PK50 - VWF : CB のクリアランス [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

## 【 0300 】

PK50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU / kg の組換え第 VWF 因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [ rVWF : rFVIII ]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU / kg の VWF : RCo rVWF [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) のクリアランス (CL)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

## 【 0301 】

## 副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 3 3

PK50 - VWF : CB の段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方につ

10

20

30

40

50

いてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

【0302】

PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換え第VII因子（rFVII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO rVWF）（比1.3：1±0.2）[rVWF：rFVII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50IU/kgのVWF：RCO rVWF[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合（VWF：CB）の最大血漿濃度での段階的回収率（IR）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

10

【0303】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#34

PK50-VWF：CBの排出相半減期 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

【0304】

PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換えFVII（rFVII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO rVWF）（比1.3：1±0.2）[rVWF：rFVII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50IU/kgのVWF：RCO rVWF[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合（VWF：CB）の排出相半減期（T1/2）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

20

【0305】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#35

PK50-VWF：CBの定常状態での分布容積 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

30

【0306】

PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換え第VII因子（rFVII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO rVWF）（比1.3：1±0.2）[rVWF：rFVII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50IU/kgのVWF：RCO rVWF[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合（VWF：CB）の定常状態での分布容積（Vss）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

40

【0307】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#36

PK50-FVII：Cの時間0から無限大時間の血漿濃度/時間曲線下面積（AUC0-∞/用量） [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

【0308】

PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5IU/kgの

50

組換え第VIII因子(rFVIII)と一緒に投与した50IU/kgの組換え因子: フォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子(rVWF: RCo rVWF) (比1.3: 1 ± 0.2) [rVWF: rFVIII]、または食塩水(プラセボ)と一緒に投与した50IU/kgのVWF: RCo rVWF [rVWF]を注入した後の第VIII因子活性(FVIII: C)の時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積(AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

【0309】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目#37

PK50 - FVIII: Cの時間0から96時間までの血漿濃度/時間曲線下面積(AUC0 - 96時間/用量) [タイムフレーム: 注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28 ± 3日間のPK評価タイムフレーム]

10

【0310】

PK50治療群(治療群1及び治療群2)中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換え第VIII因子(rFVIII)と一緒に投与した50IU/kgの組換え因子: フォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子(rVWF: RCo rVWF) (比1.3: 1 ± 0.2) [rVWF: rFVIII]、または食塩水(プラセボ)と一緒に投与した50IU/kgのVWF: RCo rVWF [rVWF]を注入した後の第VIII因子活性(FVIII: C)の時間0から96時間の血漿濃度曲線下面積(AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

20

【0311】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目#38

PK50 - FVIII: Cの平均滞留時間 [タイムフレーム: 注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28 ± 3日間のPK評価タイムフレーム]

30

【0312】

PK50治療群(治療群1及び治療群2)中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換え第VIII因子(rFVIII)と一緒に投与した50IU/kgの組換え因子: フォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子(rVWF: RCo rVWF) (比1.3: 1 ± 0.2) [rVWF: rFVIII]を注入した後の第VIII因子活性(FVIII: C)の平均滞留時間(MRT)。

【0313】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目#39

PK50 - FVIII: Cのクリアランス [タイムフレーム: 注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28 ± 3日間のPK評価タイムフレーム]

40

【0314】

PK50治療群(治療群1及び治療群2)中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換え第VIII因子(rFVIII)と一緒に投与した50IU/kgの組換え因子: フォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子(rVWF: RCo rVWF) (比1.3: 1 ± 0.2) [rVWF: rFVIII]を注入した後の第VIII因子活性(FVIII: C)のクリアランス(CL)。

【0315】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目#40

PK50 - FVIII: Cの段階的回収率 [タイムフレーム: 注入前、続いて、注入後

50

15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

【0316】

PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換え第VII因子（rFVII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO rVWF）（比1.3：1±0.2）[rVWF：rFVII]を注入した後の第VII因子活性（FVII：C）の最大血漿濃度での段階的回収率（IR）。

【0317】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#41

PK50-FVII：Cの排出相半減期 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

【0318】

PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換えFVII（rFVII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO rVWF）（比1.3：1±0.2）[rVWF：rFVII]を注入した後の第VII因子活性（FVII：C）の排出相半減期（T1/2）。

【0319】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#42

PK50-FVII：Cの定常状態での分布容積 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

【0320】

PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5IU/kgの組換え第VII因子（rFVII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO rVWF）（比1.3：1±0.2）[rVWF：rFVII]を注入した後の第VII因子活性（FVII：C）の定常状態での分布容積（Vss）。

【0321】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#43

PK80-VWF：RCOの時間0から無限大時間の血漿濃度/時間曲線下面積（AUC0-∞/用量） [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

【0322】

PK80治療群中の参加者（PK80データのみの治療群3からの参加者）に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO rVWF）[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO）の時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積（AUC）。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入 [PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

10

20

30

40

50

## 【0323】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 4 4

PK80 - VWF : RCo の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC 0 - 96 時間 / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

## 【0324】

PK80 治療群中の参加者 (PK80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80IU/kg の rVWF の 2 回目の注入 [PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

10

## 【0325】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 4 5

PK80 - VWF : RCo の平均滞留時間 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

20

## 【0326】

PK80 治療群中の参加者 (PK80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の平均滞留時間 (MRT)。80IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80IU/kg の rVWF の 2 回目の注入 [PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

30

## 【0327】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 4 6

PK80 - VWF : RCo のクリアランス [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

40

## 【0328】

PK80 治療群中の参加者 (PK80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) のクリアランス (CL)。80IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80IU/kg の rVWF の 2 回目の注入 [PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

## 【0329】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 4 7

PK80 - VWF : RCo の段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後

50

15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

【0330】

PK80治療群中の参加者（PK80データのみの治療群3からの参加者）に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO\_rVWF）[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO）の最大血漿濃度での段階的回収率（IR）時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積（AUC）。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価[PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入[PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

【0331】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#48

PK80-VWF：COの排出相半減期 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

【0332】

PK80治療群中の参加者（PK80データのみの治療群3からの参加者）に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO\_rVWF）[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO）の排出相半減期（T1/2）。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価[PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入[PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

【0333】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#49

PK80-VWF：RCOの定常状態での分布容積 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム】

【0334】

PK80治療群中の参加者（PK80データのみの治療群3からの参加者）に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO\_rVWF）[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO）の定常状態での分布容積（Vss）。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価[PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価[PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入[PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

【0335】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#50

PK80-VWF：Agの時間0から無限大時間の血漿濃度/時間曲線下面積（AUC）

10

20

30

40

50

0 - / 用量) [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【 0336 】

PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo r VWF) [ r VWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の時間 0 から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80 IU / kg の r VWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [ PK 1 ]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の r VWF の 2 回目の注入 [ PK 2 ]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

【 0337 】

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 51

PK 80 - VWF : Ag の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC 0 - 96 時間 / 用量) [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【 0338 】

PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo r VWF) [ r VWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80 IU / kg の r VWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [ PK 1 ]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の r VWF の 2 回目の注入 [ PK 2 ]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

【 0339 】

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 52

PK 80 - VWF : Ag の平均滞留時間 [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【 0340 】

PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo r VWF) [ r VWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の平均滞留時間 (MRT)。80 IU / kg の r VWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [ PK 1 ]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の r VWF の 2 回目の注入 [ PK 2 ]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

【 0341 】

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 53

PK 80 - VWF : Ag のクリアランス [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

10

20

30

40

50

## 【0342】

PK80治療群中の参加者（PK80データのみの治療群3からの参加者）に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO-rVWF）[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原（VWF：Ag）のクリアランス（CL）。80IU/kgのrWVFの最初の注入時に実施したPK評価[PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入[PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

## 【0343】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#54

PK80-VWF：Agの段階的回収率[タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

## 【0344】

PK80治療群中の参加者（PK80データのみの治療群3からの参加者）に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO-rVWF）[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原（VWF：Ag）の最大血漿濃度での段階的回収率（IR）時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積（AUC）。80IU/kgのrWVFの最初の注入時に実施したPK評価[PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入[PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

## 【0345】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#55

PK80-VWF：Agの排出相半減期[タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

## 【0346】

PK80治療群中の参加者（PK80データのみの治療群3からの参加者）に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO-rVWF）[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原（VWF：Ag）の排出相半減期（T1/2）。80IU/kgのrWVFの最初の注入時に実施したPK評価[PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入[PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。

## 【0347】

副次的な評価基準：副次的な評価項目#56

PK80-VWF：Agの定常状態での分布容積[タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

## 【0348】

PK80治療群中の参加者（PK80データのみの治療群3からの参加者）に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセ

10

20

30

40

50

チン補因子 (VWF : RCo-rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の定常状態での分布容積 (Vss)。80IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80IU/kg の rVWF の 2 回目の注入 [PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0349】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 5 7

PK80 - VWF : CB の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC 0 - / 用量) [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム]

【0350】

PK80 治療群中の参加者 (PK80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo-rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の時間 0 から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80IU/kg の rVWF の 2 回目の注入 [PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0351】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 5 8

PK80 - VWF : CB の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC 0 - 96 時間 / 用量) [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム]

【0352】

PK80 治療群中の参加者 (PK80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo-rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80IU/kg の rVWF の 2 回目の注入 [PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。

【0353】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 5 9

PK80 - VWF : CB の平均滞留時間 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム]

【0354】

PK80 治療群中の参加者 (PK80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo-rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の平均滞留時間 (MRT)。80IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最

10

20

30

40

50

初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の rVWF の 2 回目の注入 [ PK2 ]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

【 0355 】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 6 0

PK80 - VWF : CB のクリアランス [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【 0356 】

PK80 治療群中の参加者 (PK80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) のクリアランス (CL)。80 IU / kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [ PK1 ]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の rVWF の 2 回目の注入 [ PK2 ]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

10

【 0357 】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 6 1

PK80 - VWF : CB の段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

20

【 0358 】

PK80 治療群中の参加者 (PK80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の最大血漿濃度での段階的回収率 (IR) 時間 0 から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80 IU / kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [ PK1 ]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の rVWF の 2 回目の注入 [ PK2 ]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

30

【 0359 】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 6 2

PK80 - VWF : CB の排出相半減期 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

40

【 0360 】

PK80 治療群中の参加者 (PK80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) [ rVWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の排出相半減期 (T1/2)。80 IU / kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [ PK1 ]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の rVWF の 2 回目の注入 [ PK2 ]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

【 0361 】

50

## 副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 6 3

P K 8 0 - V W F : C B の定常状態での分布容積 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での P K 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての P K 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の P K 評価タイムフレーム ]

## 【 0 3 6 2 】

P K 8 0 治療群中の参加者 ( P K 8 0 データのみの治療群 3 からの参加者 ) に関する、80 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 ( VWF : R C o r VWF ) [ r VWF ] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 ( VWF : C B ) の定常状態での分布容積 ( V s s )。80 IU / kg の r W V F の最初の注入時に実施した P K 評価 [ P K 1 ]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の r VWF の 2 回目の注入 [ P K 2 ]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

10

## 【 0 3 6 3 】

## 副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 6 4

P K 8 0 - F V I I I : C の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 ( A U C 0 - / 用量 ) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での P K 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての P K 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の P K 評価タイムフレーム ]

20

## 【 0 3 6 4 】

P K 8 0 治療群中の参加者 ( P K 8 0 データのみの治療群 3 からの参加者 ) に関する、80 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 ( VWF : R C o r VWF ) [ r VWF ] を注入した後の第 V I I I 因子活性 ( F V I I I : C ) の時間 0 から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 ( A U C )。80 IU / kg の r W V F の最初の注入時に実施した P K 評価 [ P K 1 ]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の r VWF の 2 回目の注入 [ P K 2 ]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

30

## 【 0 3 6 5 】

## 副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 6 5

P K 8 0 - F V I I I : C の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 ( A U C 0 - 96 時間 / 用量 ) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での P K 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての P K 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の P K 評価タイムフレーム ]

## 【 0 3 6 6 】

P K 8 0 治療群中の参加者 ( P K 8 0 データのみの治療群 3 からの参加者 ) に関する、80 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 ( VWF : R C o r VWF ) [ r VWF ] を注入した後の第 V I I I 因子活性 ( F V I I I : C ) の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度曲線下面積 ( A U C )。80 IU / kg の r W V F の最初の注入時に実施した P K 評価 [ P K 1 ]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の r VWF の 2 回目の注入 [ P K 2 ]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [ N ] を含む。

40

## 【 0 3 6 7 】

## 副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 6 6

P K 8 0 - ベースライン時及び 6 か月後の VWF : R C o 、 VWF : A g 、及び VWF

50

：C B の参加者内 P K の比 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での P K 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての P K 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の P K 評価タイムフレーム ]

【 0368 】

10 フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) 、フォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) 、及びフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : C B) についての用量あたりの時間 0 から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC) (AUC0 - / 用量) 。各パラメータを、 P K 80 治療群中の参加者 ( P K 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、 80 IU / kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) [ r VWF ] を注入した後の 2 つの P K 評価間で比較した。 80 IU / kg の rVWF の最初の注入時に実施した P K 評価 [ P K 1 ] 、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU / kg の r VWF の 2 回目の注入 [ P K 2 ] 。 13 人の参加者について、この評価項目、即ち P K 1 及び P K 2 のデータが利用可能であった。

【 0369 】

適格性基準

18 歳～ 65 歳 ( 成人、高齢者 ) 、すべての性別。

【 0370 】

組み入れ基準：

参加者は、以下の診断を受けていること。

- ・ 1 型 ( フォンヴィレブランド因子：リストセチン補因子活性 (VWF : RCo) が 20 IU / dL 未満 ) 、または
- ・ 2 A 型 ( VWF : RCo が 20 IU / dL 未満 ) 、 2 B 型 ( 表現型により診断 ) 、 2 N 型 ( 第 V I I I 因子活性 (FVIII : C) が 10 % 未満であり、遺伝子学が過去に確認されている ) 、 2 M 型、または
- ・ 3 型 ( フォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) が 3 IU / dL 以下 ) 、または
- ・ 出血を制御するためにフォンヴィレブランド因子濃縮物による代替療法を必要とした前歴がある重度のフォンヴィレブランド病 (VWD)

【 0371 】

出血症状の治療に参加する参加者は、登録前の 12 か月の間に VWF 凝固因子の補充療法を必要とした出血 ( 病歴 ) が最低 1 回確認されていること。

【 0372 】

参加者は、 Karnofsky スコアが 60 % 以上であること。

【 0373 】

参加者は、登録時の年齢が少なくとも 18 歳であり、 65 歳以下であること。

【 0374 】

妊娠の可能性がある女性である場合、参加者は、陰性の妊娠検査を提示すること。

【 0375 】

参加者は、試験期間中、適正な避妊方法の使用に同意すること。

【 0376 】

参加者は、治験実施計画書の要件を遵守する意思があり、それが可能であること。

【 0377 】

除外基準：

偽性 VWD または VWD 以外の別の遺伝性もしくは後天性凝固障害 ( 例えは、質的及び数的血小板障害または 1.4 超の上昇した P T / 国際標準比 [ INR ] ) であると診断されている参加者。

【 0378 】

VWF : RCo 半減期が 6 時間未満である前歴が確認されている参加者。

10

20

30

40

50

## 【0379】

スクリーニング時にVWF阻害剤の前歴または存在を有する参加者。

## 【0380】

力値が0.4BU以上(ナイメゲンアッセイにより)または0.6BU以上(ベセスタアッセイによる)である第VII因子(FVII)阻害剤の前歴または存在を有する参加者。

## 【0381】

マウスまたはハムスターのタンパク質などの被験薬物の成分のいずれかに対する過感受性が分かっている参加者。

## 【0382】

季節性アレルギー性鼻炎/結膜炎、軽度の喘息、食物アレルギー、または動物アレルギーを除く免疫障害の病歴を有する参加者。

## 【0383】

血栓塞栓事象の病歴を有する参加者。

## 【0384】

CD4絶対数が200/mm<sup>3</sup>未満のHIV陽性である参加者。

## 【0385】

心血管疾患(New York Heart Association [NYHA] クラス1~4と診断されている参加者。

## 【0386】

スクリーニング時に急性疾病(例えば、インフルエンザ、インフルエンザ様症候群、アレルギー性鼻炎/結膜炎、非季節性喘息)を有する参加者。

## 【0387】

次のうちのいずれかから明らかな重大な肝臓疾患と診断されている参加者:正常な上限の5倍である血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、低アルブミン血症、門脈高血圧(例えば、他の理由では説明できない脾腫の存在、食道静脈瘤の前歴)。

## 【0388】

クレアチニンレベルが2mg/dL以上の腎臓疾患と診断されている参加者。

## 【0389】

参加者にさらなるリスクをもたらし得る臨床的に重大な合併症(例えば、制御されていない高血圧)を有すると治験責任医師により判断された参加者。

## 【0390】

登録前30日以内に、局所治療(例えば、軟膏、鼻腔用スプレー)を除く免疫調節薬による治療を受けたことがある参加者。

## 【0391】

登録時に妊娠中または授乳中である参加者。

## 【0392】

登録前30日以内にIPまたは治験医療機器が関与する別の臨床試験に参加しているか、あるいは本試験の経過中に治験薬または治験デバイスが関与する別の臨床試験に参加する予定がある参加者。

## 【0393】

登録前2年以内に薬物またはアルコール中毒の前歴を有する参加者。

## 【0394】

進行性の致死的疾患を有する及び/または寿命が3か月未満である参加者。

## 【0395】

試験手順に協力することができないまたはその意思がないと治験責任医師により特定される参加者。

## 【0396】

試験の性質、範囲、及び起こり得る結果の理解を妨げる精神状態を患う及び/または非協力的な態度が認められる参加者。

10

20

30

40

50

【 0 3 9 7 】

規制及び / または法的命令により投獄または強制的に拘束されている参加者。

【 0 3 9 8 】

割り当て前の詳細

49人の参加者がインフォームドコンセントを提出し、試験のためのスクリーニングを受けた。このうち37人が被験薬を受けた。中止の理由は、6件のスクリーニング失敗、3人の参加者による同意の撤回、1件の医師による決定、1人の参加者が経口処置のための高用量の r F V I I I を受けたが、この1人の参加者が適格とされた治療群が閉鎖されたことであった。

【 0 3 9 9 】

報告群

10

20

30

40

50

	説明
治療群1：PK50+治療	<p>パートAでは、(薬物動態 [PK] 評価、その後6か月の出血症状 [BE] のオンデマンド治療) 参加者は、最初に、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) [rVWF : rFVIII] と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランドリストセチン補因子 (VWF : RC or rVWF) [rVWF] または食塩水と一緒に投与した50IU/kgのrVWFのいずれかを注入された。次に、参加者を、ウォッシュアウト後、代替注入にクロスオーバーした (PK)。オンデマンド治療として、参加者は被験薬 [VWF : rFVIIIまたはrVWF] を受け、ここでは、BEを、最初にrVWF : rFVIIIで、続いてFVIIIレベルに基づいて (以前のFVIIIレベルに基づく用量、または個々の参加者のPKデータから利用可能でない場合、治験責任医師の裁量による用量) rFVIIIを伴ってまたは伴わずにrVWFにより治療した。パートBでは、参加者は、さらに6か月間、被験薬 [VWF : rFVIIIまたはrVWF] によるBEのオンデマンド治療を受け続けた。</p>
治療群2：PK50のみ	<p>パートAでは、(薬物動態 [PK] 評価、その後6か月の出血症状 [BE] のオンデマンド治療) 参加者は、最初に、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) [rVWF : rFVIII] と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランドリストセチン補因子 (VWF : RC or rVWF) [rVWF] または食塩水と一緒に投与した50IU/kgのrVWFのいずれかを注入された。次に、参加者を、ウォッシュアウト後、代替注入にクロスオーバーした (PK)。オンデマンド治療として、参加者は被験薬 [VWF : rFVIIIまたはrVWF] を受け、ここでは、BEを、最初にrVWF : rFVIIIで、続いてFVIIIレベルに基づいて (以前のFVIIIレベルに基づく用量、または個々の参加者のPKデータから利用可能でない場合、治験責任医師の裁量による用量) rFVIIIを伴ってまたは伴わずにrVWFにより治療した。その後、参加者は試験を終了したか、またはインフォームドコンセントに署名して治療群1に移り、被験薬による出血症状のための治療を受けることを選ぶことができた。</p>

10

20

30

40

50

治療群3：PK80+治療	<p>パートAでは、参加者は、最初に、80 IU/kgの組換えフォンヴィレブ蘭因子リストセチン補因子（VWF：RC or rVWF）[rVWF]の注入の第1のPK評価を受けた。第1のPK評価の後、参加者は、被験薬[VWF：rFVIIIまたはrVWF]による出血症状（BE）のためのオンドマンド治療を受け、ここでは、BEを、最初にrVWF：rFVIIIで、続いてFVIIIレベルに基づいてrFVIIIを伴うまたは伴わないrVWFで治療した。FVIIIレベルが利用可能でない場合には、個々の参加者のPKデータを使用して、治験責任医師の裁量でrFVIII用量を決定した。参加者は、最初の被験薬注入から6か月間、オンドマンド治療を受けた。6か月後、参加者は、80 IU/kgのrVWFの注入の第2のPK評価を受けた。パートBでは、参加者は、さらに6か月間、被験薬[VWF：rFVIIIまたはrVWF]によるBEのオンドマンド治療を受け続けた。</p>
治療群4：治療のみ	<p>パートAでは、参加者は、被験薬（組換え第VIII因子[rFVIII]）（rVWF：rFVIII）と一緒に投与される組換えフォンヴィレブ蘭因子[rVWF]、またはrVWFのみによる出血症状（BE）のためのオンドマンド治療を受け、ここでは、BEを、まずrVWF：rFVIIIで、続いてFVIIIレベルに基づいてrFVIIIを伴うまたは伴わないrVWFで治療した。利用可能でない場合、個々の参加者のPKデータを使用して、治験責任医師の裁量でrFVIII用量を決定した。参加者は、最初の被験薬注入から6か月間、オンドマンド治療を受けた。パートBでは、参加者は、さらに6か月間、被験薬[VWF：rFVIIIまたはrVWF]によるBEのオンドマンド治療を受け続けた。この治療群においては、薬物動態（PK）評価を実施しなかった。</p>

【0400】  
参加者フロー：全般的試験

10

20

30

40

50

	治療群1 : PK 50 +治療	治療群2 : PK 50のみ	治療群3 : PK 80 +治療	治療群4 : 治療のみ	
開始した人数	8	8	15	6	
完了した人数	4	8	13	5	
完了しなかつた人数	4	0	2	1	
有害事象の数	1	0	0	0	10
対象による離脱の数	3	0	1	0	
妊娠人数	0	0	0	1	
試験開始後に除外基準を 満たした人数	0	0	1	0	

## 【0401】

## ベースライン特性

ベースラインは、試験の全参加者 [ N = 37 ] で構成され、合計で参加者フローに記載される 4 つの治療群（治療群 1 : PK 50 + 治療 [ N = 8 ] 、治療群 2 : PK 50 のみ [ N = 8 ] 、治療群 3 : PK 80 + 治療 [ N = 15 ] 、治療群 4 : 治療のみ [ N = 6 ] ）である。

20

## 【0402】

## 結果 :

## 評価基準

## 主要評価基準 : 主要評価項目 # 1

1. 主要項目 : 治療された出血症状について治療が成功した参加者の割合 ( % ) [ タイムフレーム : r VWF : r FVII または r VWF の最初の注入から 12 か月間 ]

30

40

50

基準の種類	主要項目
基準の表題	治療された出血症状について治療が成功した参加者の割合 (%)
基準の説明	<p>治療の成功は、試験期間中、被験薬（組換え第VIII因子 [r FVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]）で治療した参加者のBEについて、2.5未満の平均有効性評価スコアを使用した出血症状（BE）の制御の程度として定義した。使用した評価スコア：優良=1 - 実際の注入が、BEの治療に必要とされる注入の予測回数以下であり、追加のVWFは必要とされない（全BE）；良好=2 - BEの制御に必要とされる予測よりも1~2回超で多い注入（少量／中等度のBE）または1.5回未満多い注入（大量のBE）、追加のVWFは必要とされない（全BE）；中等度=3 - 3回以上の注入（少量／中等度のBE）またはBEの制御に必要とされる予測よりも1.5回以上多い注入（大量のBE）、追加のVWFは必要とされない（全BE）；なし=4 - 重篤な制御されていない出血または出血の強度に変化なし、追加のVWFが必要とされる。最大の解析対象集団中の主要有効性評価が利用可能な参加者を含めた（前向き一消化管出血を除く）。</p>
タイムフレーム	r VWF : r FVIIIまたはr VWFの最初の注入から12か月間

## 【0403】

## 報告群

	説明
最大の解析対象集団	少なくとも1つの有効性評価尺度が利用可能な、被験薬（組換え第VIII因子 [r FVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]）による治療を受けた参加者で構成される。

## 【0404】

## 測定値

	最大の解析対象集団
分析した参加者	18
治療した出血症状について治療が成功した参加者の割合	100.0
[単位：参加者のパーセント]	(84.7~100.0)
数（90%信頼区間）	

## 【0405】

## 治療された出血症状について治療が成功した参加者の割合に関する統計分析 1

10

20

30

40

50

群 <sup>[1]</sup>	最大の解析対象集団	
統計試験の種類 <sup>[2]</sup>	非劣性または同等	
統計手法 <sup>[3]</sup>	C l o p p e r - P e a r s o n	
C l o p p e r - P e a r s o n <sup>[4]</sup>	1 0 0	10
9 0 %信頼区間	8 4. 7 ~ 1 0 0	
[1]	帰無仮説及び検出力計算などの分析についてのさらなる詳細： テキスト入力なし。	
[2]	検出力計算、非劣性マージンの定義、及び他の主要なパラメータの詳細：	20
	0. 6 5以下 ( $H_0$ : $p$ が0. 6 5以下) の治療が成功した対象の比率の帰無仮説を、0. 6 5超の対立仮説 ( $H_A$ : $p$ が0. 6 5超) に対して、5%の片側有意水準で試験した。対立仮説下での治療が成功した対象の割合は、約0. 9 0と予測された。20人の対象を治療した場合、試験は、帰無仮説の棄却に対し86%の検出力を提供した。	30
[3]	調整または自由度などの他の関連する手法情報： テキスト入力なし。	
[4]	他の関連する予測情報： テキスト入力なし。	

## 【0406】

40

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 1

2. 副次項目：有効性評価が「優良」または「良好」である治療された出血症状の割合(%) [タイムフレーム：r V W F : r F V I I I または r V W F の最初の注入から12か月間]

## 【0407】

(表10) 副次的な評価項目 # 1

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	有効性評価が「優良」または「良好」である治療された出血症状の割合
基準の説明	<p>被験薬（組換え第VIII因子 [r FVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]）による出血症状（BE）の制御についての有効性評価「優良」または「良好」は、次のように定義する：優良 - 実際の注入が、BEの治療に必要とされる注入の予測回数以下であり、追加のフォンヴィレブ蘭ド因子（VWF）は必要とされない（全BE）；良好 - BEの制御に必要とされる予測よりも1～2回超で多い注入（少量／中等度のBE）または1.5回未満多い注入（大量のBE）、追加のVWFは必要とされない（全BE）。データセットには、最大の解析対象集団中の参加者からの有効性評価が利用可能な、被験薬により治療された、前向き研究で予測されたBEが含まれた。</p>
タイムフレーム	r VWF : r FVIII または r VWF の最初の注入から 12か月間

## 【0408】

(表11) 報告群

	説明
最大の解析対象集団	少なくとも1つの有効性評価尺度が利用可能な、被験薬（組換え第VIII因子 [r FVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]）による治療を受けた参加者で構成された。

## 【0409】

(表12) 測定値

	最大の解析対象集団
分析した参加者	22
分析した単位（出血症状）	130
有効性評価が「優良」または「良好」である治療された出血症状の割合 [単位：出血症状のパーセント]	100.0 (97.7～100.0)
数（90%信頼区間）	

有効性評価が「優良」または「良好」である治療された出血症状の割合に関する統計分析は提供せず。

10

20

30

40

50

## 【0410】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 2

3. 副次項目：消化管出血を除く、有効性評価が「優良」または「良好」である治療された出血症状の割合（%）[ タイムフレーム：r VWF : r FVIII または r VWF の最初の注入から 12か月間 ]

## 【0411】

(表13) 副次的な評価項目 # 2

基準の種類	副次項目
基準の表題	消化管出血を除く、有効性評価が「優良」または「良好」である治療された出血症状の割合
基準の説明	<p>被験薬（組換え第VIII因子 [r FVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]）による出血症状（BE）の制御についての「優良」または「良好」の有効性評価は、次のように定義する：優良 - 実際の注入が、BEの治療に必要とされる注入の予測回数以下であり、追加のフォンヴィレブランド因子（VWF）は必要とされない（全BE）；良好 - BEの制御に必要とされる予測よりも1～2回超で多い注入（少量／中等度のBE）または1.5回未満多い注入（大量のBE）、追加のVWFは必要とされない（全BE）。データセットには、最大の解析対象集団中の参加者からの有効性評価が利用可能な、被験薬により治療された、前向き研究で予測された消化管（GI）出血を除くBEが含まれた。</p>
タイムフレーム	r VWF : r FVIII または r VWF の最初の注入から 12か月間

10

20

30

## 【0412】

(表14) 報告群

	説明
最大の解析対象集団	少なくとも1つの有効性評価尺度が利用可能な、被験薬（組換え第VIII因子 [r FVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]）による治療を受けた参加者で構成された。

40

## 【0413】

(表15) 測定値

50

最大の解析対象集団	
分析した参加者	22
分析した単位 (出血症状)	126
消化管出血を除く、有効性評価が「優良」または「良好」である治療された出血症状の割合	100.0
[単位: 出血症状のパーセント]	(97.7~100.0)
幾何平均 (90%信頼区間)	10

消化管出血を除く、有効性評価が「優良」または「良好」である治療された出血症状の割合に関する統計分析は提供せず。

**【0414】**

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 3

4. 副次項目：出血症状あたりの rVWF : rFVIII 及び／または rVWF の注入回数 [ タイムフレーム：rVWF : rFVIII または rVWF の最初の注入から 12か月間 ]

**【0415】**

(表16) 副次的な評価項目 # 3

20

基準の種類	副次項目
基準の表題	出血症状あたりの rVWF : rFVIII 及び／または rVWF の注入回数
基準の説明	出血症状 (BE) の治療に必要とされる組換えファクター (rVWF : rFVIII) 及び／または rVWF の実際の注入回数。BEは、最初に rVWF : rFVIII の注入により、続いて、利用可能な場合には FVIII レベルに基づいて、rFVIII を伴ってまたは伴わずに rVWF により治療することになっていった。FVIII レベルが利用可能でない場合には、個々の参加者のPKデータを使用して、rFVIII 用量を決定した。データセットには、最大の解析対象集団中の参加者からの有効性評価が利用可能な、被験薬により治療された、前向き研究で予測されたBEが含まれた。
タイムフレーム	rVWF : rFVIII または rVWF の最初の注入から 12か月間

30

40

**【0416】**

(表17) 報告群

50

	説明
最大の解析対象集団	少なくとも 1 つの有効性評価尺度が利用可能な、被験薬（組換え第 V I I I 因子 [r F V I I I] を伴うまたは伴わない組換えフオンヴィレブランド因子 [r VWF]）による治療を受けた参加者で構成された。

10

## 【 0 4 1 7 】

( 表 1 8 ) 測定 値

	最大の解析対象集団
分析した参加者	2 2
分析した単位 (出血症状)	1 9 2
出血症状あたりの r VWF : r F V I I I 及び／または r VWF の注入回数 [単位: 注入回数]	1. 0 (1. 0 ~ 1. 0)
中央値 (90% 信頼区間)	

20

出血症状あたりの r VWF : r F V I I I 及び／または r VWF の注入回数に関する統計分析は提供せず。

## 【 0 4 1 8 】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 4

5. 副次項目：出血症状あたりの r VWF : r F V I I I 及び／または r VWF の単位数 [ タイムフレーム : r VWF : r F V I I I または r VWF の最初の注入から 12 か月間 ]

30

## 【 0 4 1 9 】

( 表 1 9 ) 副次的な評価項目 # 4

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	出血症状あたりの rVWF : rFVIII 及び／または rVWF の単位数
基準の説明	<p>単位数は、出血症状 (BE) の治療に必要とされる組換えフォンヴィレブランド因子：組換え第VIII因子 (rVWF : rFVIII) 及び／または rVWF の実際の用量 [IU/kg] として提供する。BEは、最初に rVWF : rFVIII の注入により、続いて、利用可能な場合にはFVIIIレベルに基づいて、rFVIIIを伴ってまたは伴わずに rVWF により治療することになっていた。FVIIIレベルが利用可能でない場合には、個々の参加者のPKデータを使用して、rFVIII用量を決定した。データセットには、最大の解析対象集団中の参加者からの有効性評価が利用可能な、ロット番号が分かっている被験薬により治療された、前向き研究で予測されたBEが含まれた。</p>
タイムフレーム	rVWF : rFVIII または rVWF の最初の注入から 12か月間

## 【0420】

(表20) 報告群

	説明
最大の解析対象集団	少なくとも 1 つの有効性評価尺度が利用可能な、被験薬 (組換え第VIII因子 [rFVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) による治療を受けた参加者で構成された。

## 【0421】

(表21) 測定値

	最大の解析対象集団
分析した参加者	22
分析した単位 (出血症状)	174
出血症状あたりの rVWF : rFVIII 及び／または rVWF の単位数 [単位: IU/kg]	48.2 (43.9~50.2)
中央値 (90%信頼区間)	

出血症状あたりの rVWF : rFVIII 及び／または rVWF の単位数に関する統計分析は提供せず。

10

20

30

40

50

## 【0422】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 5

6. 副次項目：FVIIIへの阻害性抗体を生じた参加者の割合 (%) [ タイムフレーム：rVWF : rFVIIIまたはrVWFの最初の注入から12か月間 ]

## 【0423】

(表22) 副次的な評価項目 # 5

基準の種類	副次項目
基準の表題	FVIIIへの阻害性抗体を生じる参加者の割合 (%)
基準の説明	第VIII因子 (FVIII) への中和抗体 (阻害剤) の発生を、ベセスタダーアッセイのナイメゲン変法により評価した。陽性のFVIII阻害剤試験は、ナイメゲン変法ベセスタダーアッセイによる0.4以上のベセスタダ単位/mL (BU/mL) として定義し、これは、最初の試験から2~4週後に得た独立した試料に第2の試験を行うことにより確認する。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。
タイムフレーム	rVWF : rFVIIIまたはrVWFの最初の注入から12か月間

10

20

30

## 【0424】

(表23) 報告群

	説明
安全性分析対象集団	試験中少なくとも1回、被験薬 (組換え第VIII因子 [rFVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) による治療を受けた参加者で構成された。

40

## 【0425】

(表24) 測定値

分析した参加者	安全性分析対象集団
FVIIIへの阻害性抗体を生じる参加者の割合 (%)	37
[単位：参加者のパーセント]	
被験薬による最初の治療の前 [N=37]	0
最初の治療中、試験終了まで [N=27]	0
最後の試験来院時 [N=24]	0

50

F V I I Iへの阻害性抗体を生じる参加者の割合(%)に関する統計分析は提供せず。

【0426】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 6

7. 副次項目：VWFへの阻害性抗体を生じる参加者の割合(%) [ タイムフレーム：インフォームドコンセントの署名から r VWF : r F V I I I または r VWF の最初の注入後 12か月まで ]

【0427】

(表25) 副次的な評価項目 # 6

基準の種類	副次項目
基準の表題	VWFへの阻害性抗体を生じる参加者の割合(%)
基準の説明	<p>フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) ~の中和抗体(阻害剤)、VWFコラーゲン結合 (VWF : CB)、及びVWF第VII因子結合 (VWF : FVIIIB) 活性を、ベセスタダッセイのナイメゲン変法を使用して測定した。したがって、1ベセスタダ単位(BU)は、アッセイにおける測定した活性を陰性対照試料の活性の50%に減少させた阻害剤の量として定義する。アッセイは、低い(1~2 BU/mL) 及び高い(約10 BU/mL) 力値の阻害剤を用いた2人の3型VWD患者由来のヒト血漿試料、ならびにヒト r VWF (100 BU/mL 超) で免疫した非ヒト靈長類由来の血漿試料を使用して、正当性を確認した。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。</p>
タイムフレーム	インフォームドコンセントの署名から r VWF : r FVII I または r VWF の最初の注入後 12か月まで

10

20

30

【0428】

(表26) 報告群

	説明
安全性分析対象集団	試験中少なくとも1回、被験薬(組換え第VII因子[r FVII I]を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子[r VWF])による治療を受けた参加者で構成された。

40

【0429】

(表27) 測定値

50

安全性分析対象集団	
分析した参加者	37
VWFへの阻害性抗体を生じる参加者の割合 (%)	
[単位: 参加者のパーセント]	
被験薬による最初の治療の前 [N=37]	0
最初の治療中、試験終了まで [N=27]	0
最後の試験来院時 [N=24]	0

VWFへの阻害性抗体を生じる参加者の割合に関する統計分析は提供せず。

**【0430】**

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 7

8. 副次項目: VWFへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%) [ タイムフレーム: インフォームドコンセントの署名から rVWF : rFVIII または rVWF の最初の注入後 12か月まで ]

**【0431】**

(表28) 副次的な評価項目 # 7

基準の種類	副次項目
基準の表題	VWFへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%)
基準の説明	全抗VWF結合性抗体の存在を、ポリクローナル抗ヒト免疫グロブリン (Ig) 抗体 (IgG, IgM, 及び IgA) を用いて、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) により決定した。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。
タイムフレーム	インフォームドコンセントの署名から rVWF : rFVIII または rVWF の最初の注入後 12か月まで

**【0432】**

(表29) 報告群

	説明
安全性分析対象集団	試験中少なくとも1回、被験薬 (組換え第VIII因子 [rFVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) による治療を受けた参加者で構成された。

**【0433】**

10

20

30

40

50

(表30) 測定値

安全性分析対象集団	
分析した参加者	37
VWFへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%)	
[単位: 参加者のパーセント]	
被験薬による最初の治療の前 [N=37]	0
最初の治療中、試験終了まで [N=28]	0
最後の試験来院時 [N=24]	0

VWFへの結合性抗体を生じる参加者の割合(%)に関する統計分析は提供せず。

【0434】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 8

9. 副次項目: CHOへの結合性抗体を生じる参加者の割合(%) [ タイムフレーム: インフォームドコンセントの署名から rVWF : rFVIII または rVWF の最初の注入後 12か月まで ]

【0435】

(表30) 副次的な評価項目 # 9

基準の種類	副次項目
基準の表題	CHOへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%)
基準の説明	全抗CHO結合性抗体の存在を、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) を使用して、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) タンパク質に対する全免疫グロブリン (Ig) 抗体 (IgG, IgA, IgM) を測定することにより決定した。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供了した参加者の数 [N] を含む。
タイムフレーム	インフォームドコンセントの署名から rVWF : rFVIII または rVWF の最初の注入後 12か月まで

【0436】

(表31) 報告群

	説明
安全性分析対象集団	試験中少なくとも1回、被験薬(組換え第VIII因子[rFVIII]を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブ蘭ド因子[rVWF])による治療を受けた参加者で構成された。

10

20

30

40

50

## 【0437】

## (表32) 測定値

安全性分析対象集団	
分析した参加者	37
CHOへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%)	
[単位: 参加者のパーセント]	
被験薬による最初の治療の前 [N=37]	0
最初の治療中、試験終了まで [N=28]	0
最後の試験来院時 [N=24]	0

CHOへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%) に関する統計分析は提供せず。

## 【0438】

## 副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 9

10. 副次項目: r フューリンへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%) [ タイムフレーム: インフォームドコンセントの署名から r VWF : r FVII または r VWF の最初の注入後 12か月まで ]

## 【0439】

## (表33) 副次的な評価項目 # 9

基準の種類	副次項目
基準の表題	r フューリンへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%)
基準の説明	全抗 r フューリン結合性抗体の存在を、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) を使用して、r フューリンタンパク質に対する全免疫グロブリン (Ig) 抗体 (IgG, IgA, IgM) を測定することにより決定した。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。
タイムフレーム	インフォームドコンセントの署名から r VWF : r FVII または r VWF の最初の注入後 12か月まで

10

20

30

40

## 【0440】

## (表34) 報告群

	説明
安全性分析対象集団	試験中少なくとも 1 回、被験薬 (組換え第VII因子 [r FVII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]) による治療を受けた参加者で構成された。

50

## 【0441】

## (表35) 測定値

安全性分析対象集団	
分析した参加者	37
r フューリンへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%)	0
[単位: 参加者のパーセント]	10
被験薬による最初の治療の前 [N=37]	0
最初の治療中、試験終了まで [N=28]	0
最後の試験来院時 [N=24]	0

r フューリンへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%) に関する統計分析は提供せず。

## 【0442】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 10

11. 副次項目: マウス免疫グロブリンへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%) [  
タイムフレーム: インフォームドコンセントの署名から r VWF : r FVIII または r  
VWF の最初の注入後 12か月まで]

20

## 【0443】

## (表36) 副次的な評価項目 # 10

基準の種類	副次項目
基準の表題	マウス免疫グロブリンへの結合性抗体を生じる参加者の割合 (%)
基準の説明	全抗マウス (IgG) 結合性抗体の存在を、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) を使用して決定した。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。
タイムフレーム	インフォームドコンセントの署名から r VWF : r FVIII または r VWF の最初の注入後 12か月まで

## 【0444】

## (表37) 報告群

	説明
安全性分析対象集団	試験中少なくとも1回、被験薬 (組換え第VIII因子 [r FVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]) による治療を受けた参加者で構成された。

40

## 【0445】

## (表38) 測定値

50

	安全性分析対象集団
分析した参加者	37
マウス免疫グロブリンへの結合性抗体を生じる参加者の割合	
[単位：参加者のパーセント]	
被験薬による最初の治療の前 [N=37]	2.8
最初の治療中、試験終了まで [N=28]	0
最後の試験来院時 [N=24]	0

マウス免疫グロブリンへの結合性抗体を生じる参加者の割合(%)に関する統計分析は提供せず。

【0446】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 #11

12. 副次項目：血栓事象が発生した参加者の割合(%) [タイムフレーム：インフォームドコンセントの署名から rVWF : rFVIII または rVWF の最初の注入後 12か月まで]

【0447】

(表39) 副次的な評価項目 #11

基準の種類	副次項目
基準の表題	血栓事象が発生した参加者の割合(%)
基準の説明	テキスト入力なし。
タイムフレーム	インフォームドコンセントの署名から rVWF : rFVIII または rVWF の最初の注入後 12か月まで

【0448】

(表40) 報告群

	説明
安全性分析対象集団	試験中少なくとも1回、被験薬(組換え第VIII因子[rFVIII]を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブ蘭ド因子[rVWF])による治療を受けた参加者で構成された。

【0449】

(表41) 測定値

10

20

30

40

50

	安全性分析対象集団
分析した参加者	37
血栓事象が発生した参加者の割合 (%)	0
[単位: 参加者のパーセント]	

血栓事象が発生した参加者の割合(%)に関する統計分析は提供せず。

【0450】 10

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 #12

13. 副次項目: 臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある有害事象の数 [ タイムフレーム: rVWF: rFVIII または rVWF の最初の注入から 12か月間 ]

【0451】

(表42) 副次的な評価項目 #12

基準の種類	副次項目
基準の表題	臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある有害事象の数 20
基準の説明	被験薬 (組換え第VIII因子 [rFVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブ蘭ト因子 [rVWF]) と関連性のある有害事象 (AE) を記載する。 AE として記録される臨床的に重大な所見を伴う臨床検査項目 (血液学及び臨床化学) 及びバイタルサイン (理学的検査、 EC G) のみを含める。 カテゴリーは、 重症度一器官別大分類一基本語重篤度として示す: 重篤な有害事象 (SAE)、 重篤でない有害事象 (n s AE) 器官別大分類: 心疾患 (CARD) ; 全般障害及び投与部位状態 (GEN) ; 臨床検査 (INV) ; 神経系障害 (NERV) ; 皮膚及び皮下組織障害 (SKN) ; 血管障害 (VAS)。 カテゴリーの表題は、 そのカテゴリーの AE の数 [N] を含む。 30
タイムフレーム	rVWF: rFVIII または rVWF の最初の注入から 12か月間

【0452】 40

(表43) 報告群

	説明
安全性分析対象集団	試験中少なくとも 1 回、 被験薬 (組換え第VIII因子 [rFVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブ蘭ト因子 [rVWF]) による治療を受けた参加者で構成された。

## 【0453】

## (表44) 測定値

	安全性 分析対象集団	
分析した参加者	37	
分析した単位(有害事象)	125	
臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある 有害事象の数		10
[単位: 有害事象の数]		
SAE-GEN-胸部不快感 [N=1]	1	
SAE-I NV-心拍数増加 [N=1]	1	
n s AE-CARD-頻脈 [N=1]	1	
n s AE-GEN-注入部位知覚障害 [N=1]	1	
n s AE-I NV-ECG T波逆転 [N=1]	1	20
n s AE-NERV-味覚障害 [N=1]	1	
n s AE-SKN-全身性搔痒 [N=1]	1	
n s AE-VAS-火照り [N=1]	1	

臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある有害事象の数に関する統計分析は提供せず。

## 【0454】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 13

30

14. 副次項目: 臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある有害事象を有する参加者の数 [ タイムフレーム: r VWF : r F V I I I または r VWF の最初の注入から 12か月間 ]

## 【0455】

(表45) 副次的な評価項目 # 13

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	臨床検査項目及びシグナルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある有害事象を有する参加者の数
基準の説明	被験薬（組換え第VIII因子 [r FVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]）と関連性のある有害事象（AE）を有する参加者の数を記載する。AEとして記録される臨床的に重大な所見を伴う臨床検査項目（血液学及び臨床化学）及びシグナルサイン（理学的検査、ECG）のみを含める。カテゴリーは、重症度—器官別大分類—基本語重篤度として示す：重篤な有害事象（SAE）、重篤でない有害事象（n s AE）器官別大分類：心疾患（CARD）；全般障害及び投与部位状態（GEN）；臨床検査（INV）；神経系障害（NERV）；皮膚及び皮下組織障害（SKN）；血管障害（VAS）。
タイムフレーム	r VWF : r FVIII または r VWF の最初の注入から 1 2か月間

10

20

## 【0456】

## (表46) 報告群

	説明
安全性分析対象集団	試験中少なくとも1回、被験薬（組換え第VIII因子 [r FVIII] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]）による治療を受けた参加者で構成された。

30

## 【0457】

## (表47) 測定値

40

50

安全性分析対象集団	
分析した参加者	37
臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある有害事象を有する参加者の数	
[単位：参加者の数]	
SAE-GEN-胸部不快感	1
SAE-INV-心拍数増加	1
nsAE-CARD-頻脈	1
nsAE-GEN-注入部位知覚障害	1
nsAE-INV-ECG T波逆転	1
nsAE-NERV-味覚障害	1
nsAE-SKN-全身性搔痒	1
nsAE-VAS-火照り	1

10

20

30

臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある有害事象を有する参加者の数に関する統計分析は提供せず。

【0458】

副次的な評価項目の尺度：副次的な評価項目 #14

15. 副次項目：臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む被験薬と関連性のある注入による有害事象の数 [ タイムフレーム：rVWF : rFVIII または rVWF の最初の注入から 12か月間 ]

【0459】

(表48) 副次的な評価項目 #14

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	臨床検査項目及びシグナルサインの臨床的に重大な変化を含む、被験薬と関連性のある注入による有害事象の数
基準の説明	<p>被験薬（組換え第V I I I 因子 [r F V I I I] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]）と関連性のある、注入による有害事象（AE）を記載する。AEとして記録される臨床的に重大な所見を伴う臨床検査項目（血液学及び臨床化学）及びシグナルサイン（理学的検査、ECG）のみを含める。カテゴリーは、重症度一器官別大分類一基本語重篤度として示す：重篤な有害事象（SAE）、重篤でない有害事象（n s AE）器官別大分類：心疾患（CARD）；全般障害及び投与部位状態（GEN）；臨床検査（INV）；神経系障害（NERV）；皮膚及び皮下組織障害（SKN）；血管障害（VAS）。</p>
タイムフレーム	r VWF : r F V I I I または r VWF の最初の注入から 12か月間

## 【0460】

(表49) 報告群

	説明
安全性分析対象集団	試験中少なくとも1回、被験薬（組換え第V I I I 因子 [r F V I I I] を伴うまたは伴わない組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]）による治療を受けた参加者で構成された。

## 【0461】

(表50) 測定値

10

20

30

40

50

安全性分析対象集団	
分析した参加者	37
分析した単位 (注入)	318
臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む、被験薬と関連性のある注入による有害事象の数	10
[単位：有害事象の数]	
SAE-GEN-胸部不快感	1
SAE-INV-心拍数増加	1
n s AE-CARD-頻脈	1
n s AE-GEN-注入部位知覚障害	1
n s AE-INV-ECG T波逆転	1
n s AE-NERV-味覚障害	1
n s AE-SKN-全身性搔痒	1
n s AE-VAS-火照り	1

臨床検査項目及びバイタルサインの臨床的に重大な変化を含む、被験薬と関連性のある注入による有害事象の数に関する統計分析は提供せず。

【0462】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 15

16. 副次項目：PK50 - VWF : RC0 の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0 - / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0463】

(表 51) 副次的な評価項目 # 15

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK50-VWF:RCOの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-∞／用量)
基準の説明	<p>PK50治療群 (治療群1及び治療群2) 中の対象に関する、38.5IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF:RCO rVWF) (比1.3:1±0.2) [rVWF: rFVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した50IU/kgのVWF:RCO rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF:RCO) の時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0464】

(表52) 報告群

	説明
PK50治療群	38.5IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した被験薬 (50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) [rVWF: rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50IU/kgのrVWF [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK50+治療] 及び治療群2 [PK50のみ]からの参加者の合計で構成された。PK50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK50治療群からのPKデータのみが含まれた。

## 【0465】

(表53) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-VWF : RCoの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC <sub>0-∞</sub> ／用量)	
[単位: (時間*U/dL) / (U-VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF : rFVIII [N=16]	32.4 (27.5~40.1)
rVWF [N=14]	32.7 (29.0~47.8)

PK50 - VWF : RCoの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>／用量)に関する統計分析は提供せず。

【0466】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 16

17. 副次項目：PK50 - VWF : RCoの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC<sub>0-96時間</sub>／用量) [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

【0467】

(表54) 副次的な評価項目 # 16

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK50-VWF : RCoの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-96時間／用量)
基準の説明	<p>PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブ蘭ト因子：フォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子（VWF : RCo rVWF）（比1.3 : 1 ± 0.2）[rVWF : rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50IU/kgのVWF : RCo rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子（VWF : RCo）の時間0から96時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28 ± 3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0468】

(表55) 報告群

	説明
PK50治療群	38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した被験薬（50IU/kgの組換えフォンヴィレブ蘭ド因子（rVWF）[rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50IU/kgのrVWF [rVWF]）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK50+治療] 及び治療群2 [PK50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK50治療群からのPKデータのみが含まれた。

## 【0469】

(表56) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-VWF:RCOの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-96時間／用量)	
[単位: (時間*U/dL) / (U-VWF:RCO/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF: rFVII [N=16]	31.6 (27.3~37.3)
rVWF [N=14]	31.3 (28.4~43.7)

PK50 - VWF:RCOの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-96時間／用量)に関する統計分析は提供せず。

【0470】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 17

18. 副次項目：PK50 - VWF:RCOの平均滞留時間 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

【0471】

(表57) 副次的な評価項目 # 17

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : RC o の平均滞留時間
基準の説明	<p>PK 50 治療群（治療群 1 及び治療群 2）中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF : RC o r VWF）（比 1.3 : 1 ± 0.2）[r VWF : r FVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RC o r VWF [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF : RC o）の平均滞留時間（MR T）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0472】

## (表 58) 報告群

	説明
PK 50 治療群	<p>38.5 IU/kg の組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した被験薬（50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）[r VWF : r FVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/kg の r VWF [r VWF]）の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK 50 + 治療] 及び治療群 2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からの PK データのみが含まれた。</p>

## 【0473】

## (表 59) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-VWF:RCoの平均滞留時間	
[単位:時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF: rFVII [N=16]	25.2 (20.0~30.1)
rVWF [N=14]	26.7 (22.7~36.0)

PK50 - VWF : RCo の平均滞留時間に関する統計分析は提供せず。

【0474】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 18

19. 副次項目: PK50 - VWF : RCo のクリアランス [ タイムフレーム: 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0475】

(表 60) 副次的な評価項目 # 18

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK50-VWF:RCOのクリアランス
基準の説明	<p>PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF:RCO rVWF）（比1.3±0.2）[rVWF: rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50IU/kgのVWF:RCO rVWF [rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF:RCO）のクリアランス（CL）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0476】

## (表61) 報告群

	説明
PK50治療群	<p>38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した被験薬（50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）[rVWF: rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50IU/kgのrVWF [rVWF]）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK50+治療] 及び治療群2 [PK50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK50治療群からのPKデータのみが含まれた。</p>

## 【0477】

## (表62) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-VWF : RCoのクリアランス	
[単位: dL/kg/g/時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF : rFVIII [N=16]	0.031 (0.025~0.041)
rVWF [N=14]	0.031 (0.021~0.035)

PK50 - VWF : RCoのクリアランスに関する統計分析は提供せず。

【0478】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 19

20. 副次項目：PK50 - VWF : RCoの段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0479】

(表 63) 副次的な評価項目 # 19

20

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : RCo の段階的回収率
基準の説明	<p>PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [rVWF : rFVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RCo / rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の最大血漿濃度での段階的回収率 (IR)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0480】

## (表 64) 報告群

	説明
PK 50 治療群	<p>38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) [rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/kg の rVWF [rVWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK 50 + 治療] 及び治療群 2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からの PK データのみが含まれた。</p>

## 【0481】

## (表 65) 測定値

10

20

30

40

50

PK 50治療群	
分析した参加者	16
PK 50-VWF : RCo の段階的回収率	
[単位: (U/dL) / (U-VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	1.8 (1.6~2.4)
rVWF : rFVII [N=16]	1.8 (1.5~2.2)
rVWF [N=14]	

PK 50 - VWF : RCo の段階的回収率に関する統計分析は提供せず。

【0482】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 20

21. 副次項目：PK 50 - VWF : Co の排出相半減期 [ タイムフレーム：注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0483】

(表 66) 副次的な評価項目 # 20

10

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50 - VWF : Co の排出相半減期
基準の説明	<p>PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え FVIII (rFVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [rVWF : rFVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RCo rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の排出相半減期 (T1/2)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0484】

## (表 67) 報告群

	説明
PK 50 治療群	<p>38.5 IU/kg の組換え第 VIII 因子 (rFVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) [rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/kg の rVWF [rVWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK 50 + 治療] 及び治療群 2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からの PK データのみが含まれた。</p>

## 【0485】

## (表 68) 測定値

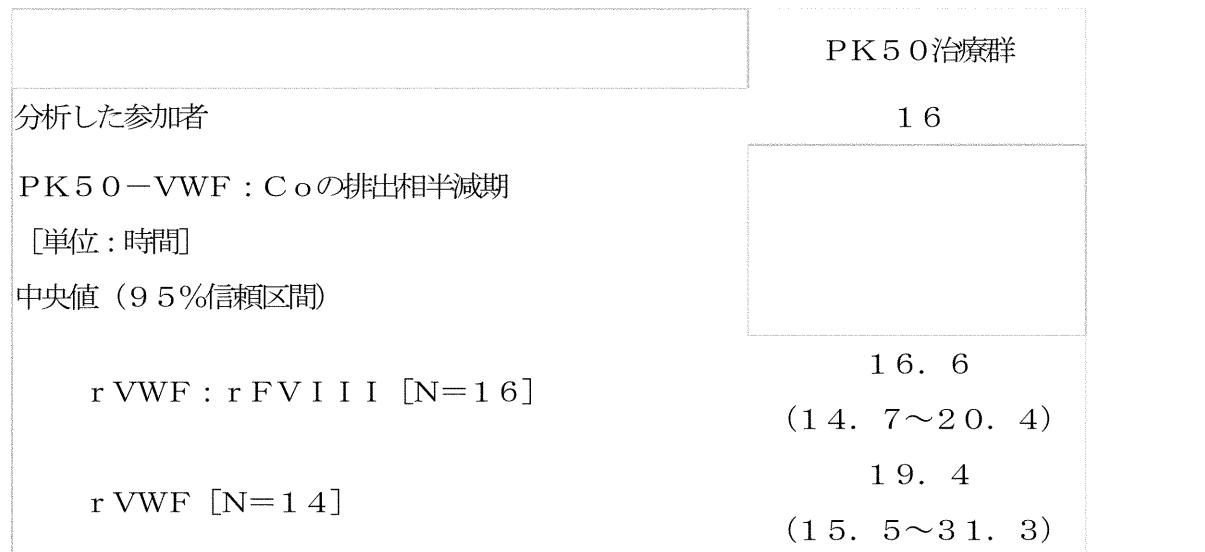
10

20

30

40

50



PK50 - VWF : C<sub>o</sub>の排出相半減期に関する統計分析は提供せず。

【0486】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 21

22. 副次項目: PK50 - VWF : RCoの定常状態での分布容積 [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0487】

(表 69) 副次的な評価項目 # 21

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK50-VWF : RCoの定常状態での分布容積
基準の説明	PK50治療群 (治療群1及び治療群2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [rVWF : rFVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RCo / rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の定常状態での分布容積 (Vss)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。

10

20

30

40

50

## 【0488】

(表70) 報告群

	説明
PK50治療群	38. 5IU/kgの組換え第VIII因子(rFVIII)と一緒に投与した被験薬(50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子(rVWF) [rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50IU/kgのrVWF [rVWF])のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK50+治療] 及び治療群2 [PK50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK50治療群からのPKデータのみが含まれた。

## 【0489】

(表71) 測定値

	PK50治療群
分析した参加者	16
PK50-VWF : RCoの定常状態での分布容積 [単位: dL/kg]	
中央値 (95%信頼区間)	
rVWF : rFVIII [N=16]	0.70 (0.66~0.93)
rVWF [N=14]	0.83 (0.70~0.97)

PK50 - VWF : RCoの定常状態での分布容積に関する統計分析は提供せず。

## 【0490】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 22

23. 副次項目：PK50 - VWF : Ag の時間0から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0 - / 用量) [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

## 【0491】

(表72) 副次的な評価項目 # 23

10

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : Ag の時間 0 から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-∞/用量)
基準の説明	PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [rVWF : rFVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RCo / rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の時間 0 から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。

## 【0492】

(表73) 報告群

	説明
PK 50 治療群	38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) [rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/kg の rVWF [rVWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK 50 + 治療] 及び治療群 2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からの PK データのみが含まれた。

## 【0493】

(表74) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-VWF : Ag の時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC <sub>0-∞</sub> ／用量)	
[単位: (時間*U/dL) / (U-VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF : rFVIII [N=16]	67.8 (55.1~81.7)
rVWF [N=14]	67.1 (55.6~80.5)

PK50 - VWF : Ag の時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>／用量) に関する統計分析は提供せず。

【0494】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 23

24. 副次項目：PK50 - VWF : Ag の時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC<sub>0-96時間</sub>／用量) [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

【0495】

(表75) 副次的な評価項目 # 24

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : Ag の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96 時間／用量)
基準の説明	PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第 V III 因子 (r FVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo r VWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [r VWF : r FVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RCo r VWF [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の時間 0 から 96 時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム

## 【0496】

(表 76) 報告群

	説明
PK 50 治療群	38.5 IU/kg の組換え第 V III 因子 (r FVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 (r VWF) [r VWF : r FVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/kg の r VWF [r VWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK 50 + 治療] 及び治療群 2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からの PK データのみが含まれた。

## 【0497】

(表 77) 測定値

10

20

30

40

50

	PK50治療群
分析した参加者	16
PK50-VWF : A g の時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96時間／用量)	
[単位: (時間*U/dL) / (U-VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF : rFVIII [N=16]	62.1 (52.8~74.9)
rVWF [N=14]	62.2 (54.7~74.5)

PK50 - VWF : A g の時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96時間／用量) に関する統計分析は提供せず。

【0498】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 24

25. 副次項目：PK50 - VWF : A g の平均滞留時間 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

【0499】

(表78) 副次的な評価項目 # 24

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50 - VWF : Ag の平均滞留時間
基準の説明	<p>PK 50 治療群（治療群 1 及び治療群 2）中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第 VIII 因子（rFVIII）と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF : RCo / rVWF）（比 1.3 ± 0.2）[rVWF : rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RCo / rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原（VWF : Ag）の平均滞留時間（MR T）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0500】

## (表 79) 報告群

	説明
PK 50 治療群	<p>38.5 IU/kg の組換え第 VIII 因子（rFVIII）と一緒に投与した被験薬（50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）[rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/kg の rVWF [rVWF]）の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK 50 + 治療] 及び治療群 2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からの PK データのみが含まれた。</p>

## 【0501】

## (表 80) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-VWF : Ag の平均滞留時間	
[単位 : 時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF : r FVII [N=16]	32.1 (29.8~41.1)
r VWF [N=14]	34.3 (30.4~41.4)

PK50 - VWF : Ag の平均滞留時間に関する統計分析は提供せず。

【0502】

副次的な評価基準 : 副次的な評価項目 # 25

26. 副次項目 : PK50 - VWF : Ag のクリアランス [ タイムフレーム : 注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後  $28 \pm 3$  日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0503】

(表 81) 副次的な評価項目 # 25

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : Ag のクリアランス
基準の説明	<p>PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [rVWF : rFVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RCo / rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) のクリアランス (CL)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0504】

## (表 82) 報告群

	説明
PK 50 治療群	<p>38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) [rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/kg の rVWF [rVWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK 50 + 治療] 及び治療群 2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からの PK データのみが含まれた。</p>

## 【0505】

## (表 83) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-VWF : Ag のクリアランス	
[単位: dL / kg / 時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF : r FVIII [N=16]	0.015 (0.013~0.018)
r VWF [N=14]	0.015 (0.013~0.018)

PK50 - VWF : Ag のクリアランスに関する統計分析は提供せず。

【0506】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 26

27. 副次項目：PK50 - VWF : Ag の段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0507】

(表 84) 副次的な評価項目 # 26

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50—VWF : A g の段階的回収率
基準の説明	<p>PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (r FVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / r VWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [r VWF : r FVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RCo / r VWF [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : A g) の最大血漿濃度での段階的回収率 (IR)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0508】

(表 85) 報告群

	説明
PK 50 治療群	<p>38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (r FVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 (r VWF) [r VWF : r FVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/kg の r VWF [r VWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK 50 + 治療] 及び治療群 2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からの PK データのみが含まれた。</p>

## 【0509】

(表 86) 測定値

10

20

30

40

50

分析した参加者	PK 50 治療群
PK 50 - VWF : A g の段階的回収率	1 6
[単位: (U/d L) / (U VWF : RCo/k g)]	
中央値 (95%信頼区間)	
r VWF : r FVII [N=16]	2. 3 (2. 0~2. 5)
r VWF [N=14]	2. 2 (1. 9~2. 5)

PK 50 - VWF : A g の段階的回収率に関する統計分析は提供せず。

【0510】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 27

28. 副次項目: PK 50 - VWF : A g の排出相半減期 [タイムフレーム: 注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム]

【0511】

(表 87) 副次的な評価項目 # 27

10

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : A g の排出相半減期
基準の説明	<p>PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え FVIII (r FVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo r VWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [r VWF : r FVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RCo r VWF [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : A g) の排出相半減期 (T1/2)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0512】

## (表 88) 報告群

	説明
PK 50 治療群	<p>38.5 IU/kg の組換え第 VIII 因子 (r FVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 (r VWF) [r VWF : r FVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/kg の r VWF [r VWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK 50 + 治療] 及び治療群 2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からの PK データのみが含まれた。</p>

## 【0513】

## (表 89) 測定値

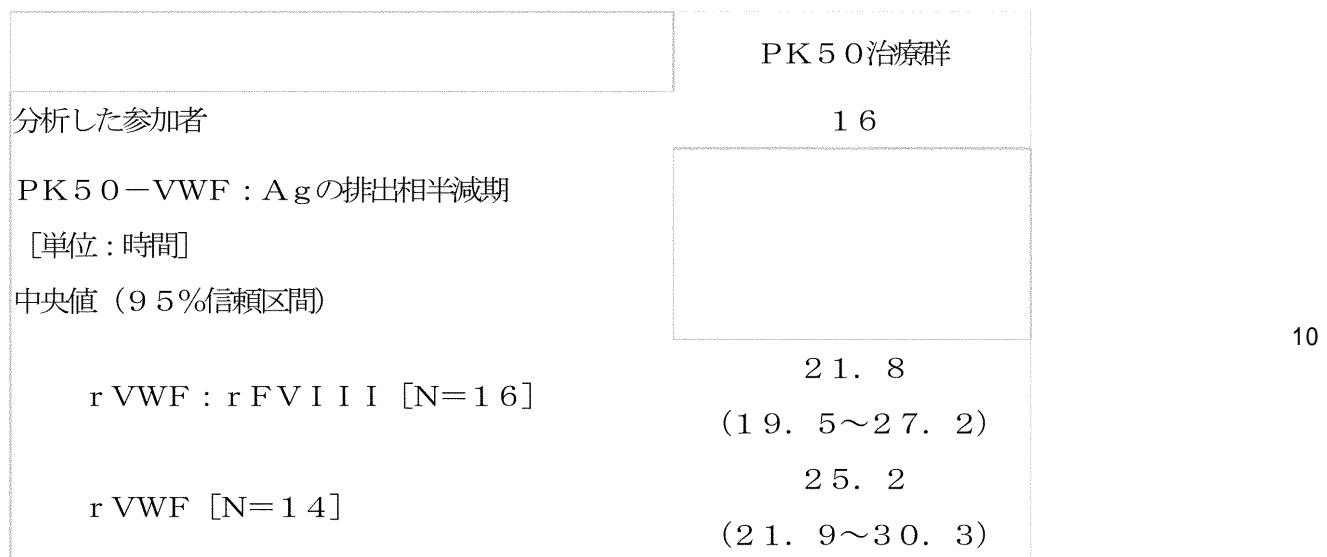
10

20

30

40

50



PK 50 - VWF : Ag の排出相半減期に関する統計分析は提供せず。

【0514】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 28

29. 副次項目：PK 50 - VWF : Ag の定常状態での分布容積 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0515】

(表 90) 副次的な評価項目 # 28

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : Ag の定常状態での分布容積
基準の説明	<p>PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [rVWF : rFVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した 50 IU/kg の VWF : RCo / rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の定常状態での分布容積 (Vss)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0516】

## (表91) 報告群

	説明
PK 50 治療群	<p>38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) [rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/kg の rVWF [rVWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK 50 + 治療] 及び治療群 2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からの PK データのみが含まれた。</p>

## 【0517】

## (表92) 測定値

10

20

30

40

50

PK 50 治療群	
分析した参加者	16
PK 50-VWF : A g の定常状態での分布容積	
[単位: d L/k g]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF : r FVIII [N=16]	0.50 (0.45~0.56)
r VWF [N=14]	0.49 (0.45~0.58)

PK 50 - VWF : A g の定常状態での分布容積に関する統計分析は提供せず。

【0518】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 29

30. 副次項目：PK 50 - VWF : CB の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0 - / 用量) [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム]

【0519】

(表 93) 副次的な評価項目 # 30

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : CBの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-∞/用量)
基準の説明	<p>PK 50治療群 (治療群1及び治療群2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した50 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / rVWF) (比1.3:1±0.2) [rVWF : rFVIII]、または食塩水 (プラセボ)と一緒に投与した50 IU/kgのVWF : RCo / rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の時間0から無限大時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0520】

(表94) 報告群

	説明
PK 50治療群	38.5 IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) [rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50 IU/kgのrVWF [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK 50+治療] 及び治療群2 [PK 50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK 50治療群からのPKデータのみが含まれた。

## 【0521】

(表95) 測定値

10

20

30

40

50

PK 50治療群	
分析した参加者	16
PK 50-VWF : CBの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-∞/用量)	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF : r FVII [N=16]	80.1 (68.4~95.0)
r VWF [N=14]	81.3 (71.2~99.8)

PK 50 - VWF : CB の時間 0 から 無限大時間の 血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC 0 - ∞ / 用量) に関する 統計分析は 提供せず。

【0522】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 30

31. 副次項目：PK 50 - VWF : CB の時間 0 から 96 時間までの 血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC 0 - 96 時間 / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0523】

(表 96) 副次的な評価項目 # 30

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : CBの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96時間／用量)
基準の説明	<p>PK 50治療群 (治療群1及び治療群2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RC or rVWF) (比1.3:1±0.2) [rVWF : rFVIII]、または食塩水 (プラセボ) と一緒に投与した50IU/kgのVWF : RC or rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の時間0から96時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0524】

(表97) 報告群

	説明
PK 50治療群	<p>38.5 IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した被験薬 (50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) [rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50IU/kgのrVWF [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK 50+治療] 及び治療群2 [PK 50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK 50治療群からのPKデータのみが含まれた。</p>

## 【0525】

(表98) 測定値

10

20

30

40

50

PK 50治療群	
分析した参加者	16
PK 50-VWF : CBの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線	
下面積 (AUC 0-96時間／用量)	
[単位: (時間*U/dL) / (U-VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF : r FVII [N=16]	78.7 (66.5~90.5)
r VWF [N=14]	75.1 (69.2~97.0)

PK 50 - VWF : CB の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 ( A U C 0 - 96 時間 / 用量 ) に関する統計分析は提供せず。

【0526】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 31

32. 副次項目：PK 50 - VWF : CB の平均滞留時間 [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0527】

(表 99) 副次的な評価項目 # 31

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK50-VWF : CBの平均滞留時間
基準の説明	<p>PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF : RCo : rVWF）（比1.3:1±0.2）[rVWF : rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50IU/kgのVWF : RCo : rVWF [rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合（VWF : CB）平均滞留時間（MRT）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0528】

## (表100) 報告群

	説明
PK50治療群	<p>38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した被験薬（50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）[rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50IU/kgのrVWF [rVWF]）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK50+治療] 及び治療群2 [PK50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK50治療群からのPKデータのみが含まれた。</p>

## 【0529】

## (表101) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-VWF : CBの平均滞留時間	
[単位: 時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF : r FVIII [N=16]	27.5 (22.7~32.1)
r VWF [N=14]	26.1 (25.1~33.2)

PK50 - VWF : CB の平均滞留時間に関する統計分析は提供せず。

【0530】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 3 2

33. 副次項目: PK50 - VWF : CB のクリアランス [ タイムフレーム: 注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0531】

(表102) 副次的な評価項目 # 3 2

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : CBのクリアランス
基準の説明	<p>PK 50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した50 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF : RCo / rVWF）（比1.3±0.2）[rVWF : rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50 IU/kgのVWF : RCo / rVWF [rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合（VWF : CB）のクリアランス（CL）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0532】

## (表103) 報告群

	説明
PK 50治療群	<p>38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した被験薬（50 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）[rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50 IU/kgのrVWF [rVWF]）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK 50+治療] 及び治療群2 [PK 50のみ]からの合計の参加者で構成された。PK 50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK 50治療群からのPKデータのみが含まれた。</p>

## 【0533】

## (表104) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-VWF : CBのクリアランス	
[単位: dL/k g/時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF : rFVIII [N=16]	0.012 (0.011~0.015)
rVWF [N=14]	0.012 (0.011~0.015)

PK50 - VWF : CB のクリアランスに関する統計分析は提供せず。

【0534】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 #33

34. 副次項目：PK50 - VWF : CB の段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0535】

(表105) 副次的な評価項目 #33

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : CBの段階的回収率
基準の説明	<p>PK 50 治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した50 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF : RCo / rVWF）（比1.3 : 1 ± 0.2）[rVWF : rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50 IU/kgのVWF : RCo / rVWF [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合（VWF : CB）の最大血漿濃度での段階的回収率（IR）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28 ± 3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0536】

## (表106) 報告群

	説明
PK 50 治療群	<p>38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した被験薬（50 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）[rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50 IU/kgのrVWF [rVWF]）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK 50 + 治療] 及び治療群2 [PK 50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からのPKデータのみが含まれた。</p>

## 【0537】

## (表107) 測定値

10

20

30

40

50

PK 50治療群	
分析した参加者	16
PK 50-VWF : CBの段階的回収率	
[単位: (U/dL) / (U VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF : r FVIII [N=16]	3.4 (3.0~3.7)
r VWF [N=14]	3.2 (2.8~3.7)

PK 50 - VWF : CB の段階的回収率に関する統計分析は提供せず。

【0538】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 34

35. 副次項目：PK 50 - VWF : CB の排出相半減期 [ タイムフレーム：注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0539】

(表108) 副次的な評価項目 # 34

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : CBの排出相半減期
基準の説明	<p>PK 50 治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5 IU/kgの組換えFVIII（rFVIII）と一緒に投与した50 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF : RCo rVWF）（比1.3:1±0.2）[rVWF : rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50 IU/kgのVWF : RCo rVWF [rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合（VWF : CB）の排出相半減期（T1/2）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0540】

## (表109) 報告群

	説明
PK 50 治療群	<p>38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した被験薬（50 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）[rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50 IU/kgのrVWF [rVWF]）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK 50+治療] 及び治療群2 [PK 50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50 治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK 50 治療群からのPKデータのみが含まれた。</p>

## 【0541】

## (表110) 測定値

10

20

30

40

50

PK 50 治療群	
分析した参加者	16
PK 50-VWF : CBの排出相半減期	
[単位: 時間]	
中央値 (95%信頼区間)	
	19.3
r VWF : r FVIII [N=16]	(14.9~23.4)
	18.3
r VWF [N=14]	(17.4~24.8)

PK 50 - VWF : CB の排出相半減期に関する統計分析は提供せず。

【0542】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 35

36. 副次項目: PK 50 - VWF : CB の定常状態での分布容積 [ タイムフレーム: 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0543】

(表 111) 副次的な評価項目 # 35

10

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-VWF : CBの定常状態での分布容積
基準の説明	<p>PK 50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5 IU/k gの組換え第VIII因子（r FVIII）と一緒に投与した50 IU/k gの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF : RC o r VWF）（比1.3 : 1 ± 0.2）</p> <p>[r VWF : r FVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50 IU/k gのVWF : RC o r VWF [r VWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合（VWF : CB）の定常状態での分布容積（Vss）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供了した参加者の数[N]を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28 ± 3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0544】

## (表112) 報告群

	説明
PK 50治療群	<p>38.5 IU/k gの組換え第VIII因子（r FVIII）と一緒に投与した被験薬（50 IU/k gの組換えフォンヴィレブランド因子（r VWF）[r VWF : r FVIII]、または食塩水と一緒に投与した50 IU/k gのr VWF [r VWF]）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK 50+治療] 及び治療群2 [PK 50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK 50治療群からのPKデータのみが含まれた。</p>

## 【0545】

## (表113) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-VWF : CBの定常状態での分布容積	
[単位: d L/kg]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF : rFVIII [N=16]	0.35 (0.31~0.40)
rVWF [N=14]	0.36 (0.28~0.42)

PK50 - VWF : CB の定常状態での分布容積に関する統計分析は提供せず。

【0546】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 36

37. 副次項目：PK50 - FVIII : C の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0~ / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0547】

(表 114) 副次的な評価項目 # 36

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK50-FVIII:Cの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-∞/用量)
基準の説明	<p>PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF：RCO rVWF）（比1.3:1±0.2）[rVWF: rFVIII]、または食塩水（プラセボ）と一緒に投与した50IU/kgのVWF:RCO rVWF [rVWF]を注入した後の第VIII因子活性（FVIII:C）の時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積（AUC）。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数[N]を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0548】

(表115) 報告群

	説明
PK50治療群	<p>38.5 IU/kgの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した被験薬（50IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子（rVWF）[rVWF: rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50IU/kgのrVWF [rVWF]）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK 50+治療] 及び治療群2 [PK50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK50治療群からのPKデータのみが含まれた。</p>

## 【0549】

(表116) 測定値

10

20

30

40

50

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-FVIII:Cの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線	
下面積 (AUC <sub>0-∞</sub> ／用量)	
[単位: 時間*U/dL] / (U VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF : r FVIII [N=16]	145.4 (118.8~189.5)
r VWF [N=14]	113.0 (93.0~167.4)

PK50 - FVIII:C の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub> / 用量) に関する統計分析は提供せず。

【0550】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 37

38. 副次項目：PK50 - FVIII:C の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC<sub>0-96時間</sub> / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0551】

(表 116) 副次的な評価項目 # 37

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-FVIII : Cの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96時間／用量)
基準の説明	<p>PK 50治療群 (治療群1及び治療群2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した50 IU/kgの組換えフォンヴィレブ蘭ト因子: フォンヴィレブ蘭ト因子リストセチン補因子 (VWF : RCo rVWF) (比1.3:1±0.2) [rVWF : rFVIII]、または食塩水 (プラセボ)と一緒に投与した50 IU/kgのVWF : RCo rVWF [rVWF] を注入した後の第VIII因子活性 (FVIII : C) の時間0から96時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供了した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0552】

(表117) 報告群

	説明
PK 50治療群	<p>38.5 IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kgの組換えフォンヴィレブ蘭ト因子 (rVWF) [rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50 IU/kgのrVWF [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK 50+治療] 及び治療群2 [PK 50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK 50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK 50治療群からのPKデータのみが含まれた。</p>

## 【0553】

(表118) 測定値

10

20

30

40

50

PK 50治療群	
分析した参加者	16
PK 50-FVIII:Cの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96時間／用量)	
[単位: 時間*U/dL] / (U VWF : RCo/kg)]	10
中央値 (95%信頼区間)	
r VWF : r FVIII [N=16]	127.8 (112.3~145.1)
r VWF [N=14]	101.8 (74.4~124.4)

PK 50 - FVIII:C の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC 0 - 96 時間 / 用量) に関する統計分析は提供せず。

**【0554】**

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 38

39. 副次項目：PK 50 - FVIII:C の平均滞留時間 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

**【0555】**

(表 119) 副次的な評価項目 # 38

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 50-FVIII:C の平均滞留時間
基準の説明	PK 50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (r FVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo r VWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [r VWF : r FVIII] を注入した後の第VIII因子活性 (FVIII:C) の平均滞留時間 (MRT)。
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。

10

20

30

40

50

## 【0556】

## (表120) 報告群

	説明
PK50治療群	38. 5 IU/kgの組換え第VIII因子 (r FVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 (r VWF) [r VWF : r FVIII]、または食塩水と一緒に投与した50 IU/kg のr VWF [r VWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK 50+治療] 及び治療群2 [PK50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK50治療群からのPKデータのみが含まれた。

## 【0557】

## (表121) 測定値

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-FVIII:Cの平均滞留時間 [単位:時間]	44.0 (38.0~75.0)
中央値 (95%信頼区間)	

PK50-FVIII:Cの平均滞留時間に関する統計分析は提供せず。

## 【0558】

## 副次的な評価基準: 副次的な評価項目 #39

40. 副次項目: PK50-FVIII:Cのクリアランス [タイムフレーム: 注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後 $28 \pm 3$ 日間のPK評価タイムフレーム]

## 【0559】

## (表122) 副次的な評価項目 #39

10

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK50-FVIII:Cのクリアランス
基準の説明	<p>PK50治療群（治療群1及び治療群2）中の参加者に関する、38.5 IU/k gの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した50 IU/k gの組換えフォンヴィレブ蘭ド因子：フォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子（VWF：RCO rVWF）（比1.3:1±0.2）</p> <p>[rVWF : rFVIII] を注入した後の第VIII因子活性（FVIII I : C）のクリアランス（CL）。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

10

20

30

40

## 【0560】

(表123) 報告群

	説明
PK50治療群	<p>38.5 IU/k gの組換え第VIII因子（rFVIII）と一緒に投与した被験薬（50 IU/k gの組換えフォンヴィレブ蘭ド因子（rVWF）[rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50 IU/k gのrVWF [rVWF]）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK50+治療] 及び治療群2 [PK50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK50治療群からのPKデータのみが含まれた。</p>

## 【0561】

(表124) 測定値

分析した参加者	PK50治療群
PK50-FVIII:Cのクリアランス	1.6
[単位: dL/k g/時間]	0.007
中央値 (95%信頼区間)	(0.006~0.009)

50

PK50-FVIII:C のクリアランスに関する統計分析は提供せず。

【0562】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 40

41. 副次項目：PK50-FVIII:C の段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0563】

(表 125) 副次的な評価項目 # 40

10

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK50-FVIII:C の段階的回収率
基準の説明	<p>PK50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第 VIII 因子 (r FVIII) と一緒に投与した 50 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ト因子：フォンヴィレブ蘭ト因子リストセチン補因子 (VWF : RCo : r VWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2)</p> <p>[r VWF : r FVIII] を注入した後の第 VIII 因子活性 (FVIII : C) の最大血漿濃度での段階的回収率 (IR)。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

20

30

【0564】

(表 126) 報告群

	説明
試験群全体	テキスト入力なし。

40

【0565】

(表 127) 測定値

分析した参加者	16	試験群全体
PK50-FVIII:C の段階的回収率	2.3	
[単位: (U/dL) / (U VWF : RCo/kg)]	(1.9 ~ 2.7)	
中央値 (95%信頼区間)		

50

PK50 - FVIII : C の段階的回収率に関する統計分析は提供せず。

【0566】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 4 1

42. 副次項目：PK50 - FVIII : C の排出相半減期 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0567】

(表 128) 副次的な評価項目 # 4 1

10

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK50 - FVIII : C の排出相半減期
基準の説明	PK50 治療群 (治療群 1 及び治療群 2) 中の参加者に関する、38.5 IU/k g の組換え FVIII (r FVIII) と一緒に投与した 50 IU/k g の組換え フォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : rC0 rVWF) (比 1.3 : 1 ± 0.2) [rVWF : r FVIII] を注入した後の第 VIII 因子活性 (FVIII : C) の排出相半減期 (T1/2)
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。

20

30

【0568】

(表 129) 報告群

	説明
PK50 治療群	38.5 IU/k g の組換え第 VIII 因子 (r FVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/k g の組換え フォンヴィレブランド因子 (rVWF) [rVWF : r FVIII]、または食塩水と一緒に投与した 50 IU/k g の rVWF [rVWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 1 [PK50 + 治療] 及び治療群 2 [PK50 のみ] からの合計の参加者で構成された。PK50 治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。PK50 治療群からの PK データのみが含まれた。

40

50

## 【0569】

## (表130) 測定値

PK50治療群	
分析した参加者	16
PK50-FVIII:Cの排出相半減期	24.8
[単位:時間]	(20.1~50.5)
中央値 (95%信頼区間)	

10

PK50-FVIII:Cの排出相半減期に関する統計分析は提供せず。

## 【0570】

## 副次的な評価基準: 副次的な評価項目 #42

43. 副次項目: PK50-FVIII:Cの定常状態での分布容積 [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

## 【0571】

20

## (表131) 副次的な評価項目 #42

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK50-FVIII:Cの定常状態での分布容積
基準の説明	<p>PK50治療群 (治療群1及び治療群2) 中の参加者に関する、38.5 IU/kg の組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した50 IU/kg の組換えファンヴィレブラント因子: ファンヴィレブラント因子リストセチン補因子 (VWF:RCO : rVWF) (比1.3:1 ± 0.2) [rVWF : rFVIII] を注入した後の第VIII因子活性 (FVIII:I : C) の定常状態での分布容積 (Vss)。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

30

40

## 【0572】

## (表132) 報告群

50

	説明
PK50治療群	38. 5 IU/kgの組換え第VIII因子 (rFVIII) と一緒に投与した被験薬 (50 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 (rVWF) [rVWF : rFVIII]、または食塩水と一緒に投与した50 IU/kgのrVWF [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群1 [PK50+治療] 及び治療群2 [PK50のみ] からの合計の参加者で構成された。PK50治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。PK50治療群からのPKデータのみが含まれた。

## 【0573】

(表133) 測定値

	PK50治療群
分析した参加者	16
PK50-FVIII : Cの定常状態での分布容積	0.32
[単位: dL/kg]	(0.29~0.44)
中央値 (95%信頼区間)	

PK50 - FVIII : C の定常状態での分布容積に関する統計分析は提供せず。

## 【0574】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 #43

44. 副次項目：PK80 - VWF : RC<sub>0</sub> の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC<sub>0 - ∞</sub> / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

## 【0575】

(表134) 副次的な評価項目 #43

10

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : RCo の時間 0 から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-∞/用量)
基準の説明	<p>PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo - rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の時間 0 から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80 IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU/kg の rVWF の 2 回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。

## 【 0576 】

(表 135) 報告群

	説明
PK 80 治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 3 [PK 80 + 治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。この治療群には PK データのみが含まれた。

30

40

## 【 0577 】

(表 136) 測定値

50

	PK80治療群
分析した参加者	15
PK80-VWF:RCOの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-∞/用量)	
下面積 (AUC0-∞/用量) [単位: (時間*U/dL) / (U-VWF:RCO/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF [N=15] のPK1	36.9 (29.2~41.7)
rVWF [N=13] のPK2	38.9 (28.1~43.3)

PK80 - VWF : RCO の時間 0 から 無限大時間の 血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0-∞ / 用量) に関する 統計分析は 提供せず。

【0578】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 4 4

45. 副次項目：PK80 - VWF : RCO の時間 0 から 96 時間までの 血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0 - 96 時間 / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0579】

(表137) 副次的な評価項目 # 4 4

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : RCoの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96時間／用量)
基準の説明	<p>PK 80治療群中の参加者 (PK 80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo - rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の時間0から96時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80 IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80 IU/kgのrVWFの2回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0580】

(表136) 報告群

	説明
PK 80治療群	被験薬 (80 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK 80+治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0581】

(表137) 測定値

10

20

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF:RCOの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-96時間／用量)	
[単位: (時間*U/dL) / (U-VWF:RCO/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF [N=15] のPK1	35.6 (28.9~41.2)
rVWF [N=13] のPK2	37.9 (25.9~41.8)

PK80-VWF:RCOの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-96時間／用量)に関する統計分析は提供せず。

【0582】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 #45

46. 副次項目：PK80-VWF:RCOの平均滞留時間 [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

【0583】

(表138) 副次的な評価項目 #45

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : RCoの平均滞留時間
基準の説明	<p>PK 80治療群中の参加者 (PK 80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 : フォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo r VWF) [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の平均滞留時間 (MRT)。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施したPK評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンドマンドで治療を受けた後の80 IU/kg の r VWF の2回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0584】

## (表139) 報告群

	説明
PK 80治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK 80+治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0585】

## (表140) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF:RCOの平均滞留時間	
[単位:時間]	
中央値 (95%信頼区間)	
rVWF [N=15] のPK1	26.4 (20.9~31.1)
rVWF [N=13] のPK2	26.4 (23.7~32.8)

PK80-VWF:RCOの平均滞留時間に関する統計分析は提供せず。

【0586】

副次的な評価基準:副次的な評価項目 #46

47. 副次項目: PK80-VWF:RCOのクリアランス [タイムフレーム:注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

【0587】

(表141) 副次的な評価項目 #47

10

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : RCoのクリアランス
基準の説明	<p>PK 80治療群中の参加者 (PK 80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 : フォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo r VWF) [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) のクリアランス (CL)。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施したPK評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80 IU/kg の r VWF の2回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0588】

(表142) 報告群

	説明
PK 80治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK 80+治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0589】

(表143) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : RCoのクリアランス	
[単位: dL/kg/時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF [N=15] のPK1	0.027 (0.024~0.034)
rVWF [N=13] のPK2	0.026 (0.023~0.036)

PK80 - VWF : RCoのクリアランスに関する統計分析は提供せず。

【0590】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 47

48. 副次項目：PK80 - VWF : RCoの段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム ]

20

【0591】

(表144) 副次的な評価項目 # 47

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK80-VWF:RCOの段階的回収率
基準の説明	<p>PK80治療群中の参加者（PK80データのみの治療群3からの参加者）に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF:RCO rVWF）[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF:RCO）の最大血漿濃度での段階的回収率（IR）時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積（AUC）。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価〔PK1〕、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入〔PK2〕。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数〔N〕を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0592】

(表145) 報告群

	説明
PK80治療群	被験薬（80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子〔rVWF〕）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3〔PK80+治療〕からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0593】

(表146) 測定値

10

20

30

40

50

PK 80治療群	
分析した参加者	15
PK 80-VWF : RCo の段階的回収率	
[単位: (U/dL) / (U-VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF [N=15] のPK1	1.8 (1.7~2.2)
rVWF [N=13] のPK2	1.8 (1.6~2.0)

PK 80 - VWF : RCo の段階的回収率に関する統計分析は提供せず。

【0594】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 48

49. 副次項目：PK 80 - VWF : Co の排出相半減期 [ タイムフレーム：注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0595】

(表 147) 副次的な評価項目 # 48

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : C <sub>0</sub> の排出相半減期
基準の説明	<p>PK 80治療群中の参加者 (PK 80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 : フォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子 (rVWF : RCo) の排出相半減期 (T<sub>1/2</sub>)。80 IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施したPK評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80 IU/kg の rVWF の2回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0596】

## (表148) 報告群

	説明
PK 80治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK 80+治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0597】

## (表149) 測定値

10

20

30

40

50

PK 80 治療群	
分析した参加者	15
PK 80 - VWF : Co の排出相半減期	
[単位: 時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF [N=15] のPK1	18.4 (16.4~22.1)
r VWF [N=13] のPK2	19.8 (15.2~23.6)

PK 80 - VWF : Co の排出相半減期に関する統計分析は提供せず。

【0598】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 49

50. 副次項目: PK 80 - VWF : RCo の定常状態での分布容積 [ タイムフレーム : 注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0599】

(表 150) 副次的な評価項目 # 50

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : RCo の定常状態での分布容積
基準の説明	<p>PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo r VWF) [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo) の定常状態での分布容積 (Vss)。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU/kg の r VWF の 2 回目の注入。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU/kg の r VWF の 2 回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0600】

## (表 151) 報告群

	説明
PK 80 治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 3 [PK 80 + 治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。この治療群には PK データのみが含まれた。

## 【0601】

## (表 152) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : RCoの定常状態での分布容積	
[単位: dL/kg]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF [N=15] のPK1	0.78 (0.58~0.86)
rVWF [N=13] のPK2	0.75 (0.58~1.01)

PK80 - VWF : RCoの定常状態での分布容積に関する統計分析は提供せず。

【0602】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 50

51. 副次項目：PK80 - VWF : Agの時間0から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0 - / 用量) [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

【0603】

(表153) 副次的な評価項目 # 50

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : A g の時間 0 から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-∞/用量)
基準の説明	<p>PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / r VWF) [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の時間 0 から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンドマンドで治療を受けた後の 80 IU/kg の r VWF の 2 回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。

## 【0604】

(表 154) 報告群

	説明
PK 80 治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 3 [PK 80 + 治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。この治療群には PK データのみが含まれた。

## 【0605】

(表 155) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : A g の時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-∞／用量)	
面積 (AUC0-∞／用量)	
[単位: (時間*U/d L) / (U-VWF : RC0/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF [N=15] のPK1	66.6 (50.4~89.4)
r VWF [N=13] のPK2	86.9 (54.9~100.5)

PK80 - VWF : A g の時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-∞／用量) に関する統計分析は提供せず。

【0606】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 5 1

52. 副次項目：PK80 - VWF : A g の時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-96時間／用量) [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

【0607】

(表156) 副次的な評価項目 # 5 1

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : A g の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96 時間／用量)
基準の説明	<p>PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo + rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : A g) の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80 IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU/kg の rVWF の 2 回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。

## 【0608】

(表 157) 報告群

	説明
PK 80 治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 3 [PK 80 + 治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。この治療群には PK データのみが含まれた。

## 【0609】

(表 158) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : Ag の時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線	
下面積 (AUC 0-96時間／用量)	
[単位: (時間*U/dL) / (U-VWF : RC0/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF [N=15] のPK1	61.3 (48.8~73.7)
rVWF [N=13] のPK2	77.4 (53.0~87.6)

PK80 - VWF : Ag の時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96時間／用量) に関する統計分析は提供せず。

【0610】

20

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 5 2

53. 副次項目：PK80 - VWF : Ag の平均滞留時間 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム ]

【0611】

(表159) 副次的な評価項目 # 5 2

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : A g の平均滞留時間
基準の説明	<p>PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 : フォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / r VWF) [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブ蘭ド因子抗原 (VWF : A g) の平均滞留時間 (MRT)。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU/kg の r VWF の 2 回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0612】

## (表 160) 報告群

	説明
PK 80 治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 3 [PK 80 + 治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。この治療群には PK データのみが含まれた。

## 【0613】

## (表 161) 測定値

10

20

30

40

50

PK 80治療群	
分析した参加者	15
PK 80-VWF : A g の平均滞留時間	
[単位: 時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF [N=15] のPK1	38.4 (31.9~48.1)
r VWF [N=13] のPK2	36.9 (30.0~50.8)

PK 80 - VWF : A g の平均滞留時間に関する統計分析は提供せず。

【0614】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 53

54. 副次項目: PK 80 - VWF : A g のクリアランス [ タイムフレーム: 注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0615】

(表 162) 副次的な評価項目 # 54

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : Ag のクリアランス
基準の説明	<p>PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 : フォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / r VWF) [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブ蘭ド因子抗原 (VWF : Ag) のクリアランス (CL)。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU/kg の r VWF の 2 回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【 0 6 1 6 】

## ( 表 1 6 3 ) 報告群

	説明
PK 80 治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 3 [PK 80 + 治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。この治療群には PK データのみが含まれた。

## 【 0 6 1 7 】

## ( 表 1 6 4 ) 測定値

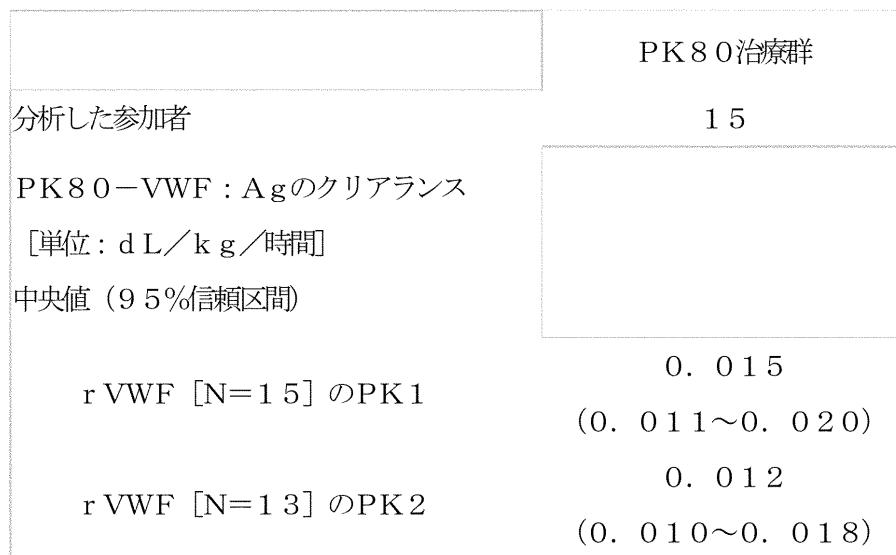
10

20

30

40

50



PK 80 - VWF : Ag のクリアランスに関する統計分析は提供せず。

【0618】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 54

55. 副次項目：PK 80 - VWF : Ag の段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0619】

(表 165) 副次的な評価項目 # 54

10

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK80-VWF : Agの段階的回収率
基準の説明	<p>PK80治療群中の参加者（PK80データのみの治療群3からの参加者）に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子（VWF : RCo / rVWF）[rVWF]を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原（VWF : Ag）の最大血漿濃度での段階的回収率（IR）時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積（AUC）。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価〔PK1〕、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入〔PK2〕。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数〔N〕を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0620】

(表166) 報告群

	説明
PK80治療群	被験薬（80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子〔rVWF〕）のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3〔PK80+治療〕からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0621】

(表167) 測定値

10

20

30

40

50

PK 80治療群	
分析した参加者	15
PK 80-VWF : Ag の段階的回収率	
[単位: (U/dL) / (U VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF [N=15] のPK1	2.2 (1.9~2.6)
r VWF [N=13] のPK2	2.4 (2.0~2.9)

PK 80 - VWF : Ag の段階的回収率に関する統計分析は提供せず。

【0622】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 55

56. 副次項目：PK 80 - VWF : Ag の排出相半減期 [ タイムフレーム：注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0623】

(表 168) 副次的な評価項目 # 56

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : A g の排出相半減期
基準の説明	<p>PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / r VWF) [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : A g) の排出相半減期 (<math>T_{1/2}</math>)。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU/kg の r VWF の 2 回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

## 【0624】

## (表 169) 報告群

	説明
PK 80 治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 3 [PK 80 + 治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。この治療群には PK データのみが含まれた。

## 【0625】

## (表 170) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : Ag の排出相半減期	
[単位: 時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF [N=15] のPK1	27.5 (22.5~34.0)
r VWF [N=13] のPK2	24.8 (21.1~37.7)

PK80 - VWF : Ag の排出相半減期に関する統計分析は提供せず。

【0626】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 56

57. 副次項目: PK80 - VWF : Ag の定常状態での分布容積 [ タイムフレーム: 注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム ]

【0627】

(表171) 副次的な評価項目 # 57

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80 - VWF : A g の定常状態での分布容積
基準の説明	<p>PK 80 治療群中の参加者 (PK 80 データのみの治療群 3 からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo + rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子抗原 (VWF : Ag) の定常状態での分布容積 (Vss)。80 IU/kg の rVWF の最初の注入時に実施した PK 評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも 6 か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の 80 IU/kg の rVWF の 2 回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム。</p>

(表 172) 報告群

	説明
PK 80 治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) の PK 分析を受けた参加者、即ち、治療群 3 [PK 80 + 治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも 1 回の PK 注入を受け、PK 分析に好適なデータが提供された。この治療群には PK データのみが含まれた。

【0628】

(表 173) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : Ag の定常状態での分布容積	
[単位: dL/kg]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF [N=15] のPK1	0.55 (0.46~0.61)
rVWF [N=13] のPK2	0.50 (0.41~0.57)

PK80 - VWF : Ag の定常状態での分布容積に関する統計分析は提供せず。

【0629】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 57

58. 副次項目：PK80 - VWF : CB の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0 - / 用量) [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム]

【0630】

(表 174) 副次的な評価項目 # 57

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : CBの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-∞/用量)
基準の説明	<p>PK 80治療群中の参加者 (PK 80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo + rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80 IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80 IU/kgのrVWFの2回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0631】

## (表175) 報告群

	説明
PK 80治療群	被験薬 (80 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK 80+治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0632】

## (表176) 測定値

10

20

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : CBの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-∞／用量)	
面積 (AUC0-∞／用量)	
[単位: (時間*U/dL) / (U-VWF : RC0/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF [N=15] のPK1	73.9 (57.3~96.2)
rVWF [N=13] のPK2	90.8 (66.0~105.2)

PK80 - VWF : CB の時間 0 から 無限大時間の 血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0-∞ / 用量) に関する 統計分析は 提供せず。

【0633】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 5 8

59. 副次項目：PK80 - VWF : CB の時間 0 から 96 時間までの 血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0-96 時間 / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0634】

(表177) 副次的な評価項目 # 5 8

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : CBの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96時間／用量)
基準の説明	<p>PK 80治療群中の参加者 (PK 80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo + rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の時間0から96時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80 IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80 IU/kgのrVWFの2回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0635】

(表178) 報告群

	説明
PK 80治療群	被験薬 (80 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK 80+治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0636】

(表188) 測定値

10

20

30

40

50

	PK80治療群
分析した参加者	15
PK80-VWF : CBの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線	
下面積 (AUC 0-96時間／用量)	
[単位: (時間*U/dL) / (U-VWF : RC0/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF [N=15] のPK1	71.9 (57.0~89.8)
r VWF [N=13] のPK2	88.1 (63.8~96.3)

PK80 - VWF : CB の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 ( A U C 0 - 96 時間 / 用量 ) に関する統計分析は提供せず。

【0637】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 5 9

60. 副次項目：PK80 - VWF : CB の平均滞留時間 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0638】

(表 189) 副次的な評価項目 # 5 9

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : CBの平均滞留時間
基準の説明	<p>PK 80治療群中の参加者 (PK 80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 : フォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子 (VWF : RC or r VWF) [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブ蘭ド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の平均滞留時間 (MRT)。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施したPK評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンドマンドで治療を受けた後の80 IU/kg の r VWF の2回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0639】

## (表190) 報告群

	説明
PK 80治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK 80+治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0640】

## (表191) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : CBの平均滞留時間	
[単位: 時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF [N=15] のPK1	30.9 (24.3~35.0)
r VWF [N=13] のPK2	28.7 (25.6~37.2)

PK80 - VWF : CB の平均滞留時間に関する統計分析は提供せず。

【0641】

副次的な評価基準: 副次的な評価項目 # 60

61. 副次項目: PK80 - VWF : CB のクリアランス [ タイムフレーム: 注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0642】

(表192) 副次的な評価項目 # 60

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : CBのクリアランス
基準の説明	<p>PK 80治療群中の参加者 (PK 80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo + rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) のクリアランス (CL)。80 IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80 IU/kgのrVWFの2回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0643】

(表193) 報告群

	説明
PK 80治療群	被験薬 (80 IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK 80+治療]からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0644】

(表194) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : CBのクリアランス	
[単位: d L/k g/時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF [N=15] のPK1	0.014 (0.010~0.017)
r VWF [N=13] のPK2	0.011 (0.010~0.015)

PK80 - VWF : CB のクリアランスに関する統計分析は提供せず。

【0645】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 6 1

62. 副次項目：PK80 - VWF : CB の段階的回収率 [ タイムフレーム：注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0646】

(表195) 副次的な評価項目 # 6 1

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK80-VWF : CBの段階的回収率
基準の説明	<p>PK80治療群中の参加者 (PK80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子: フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RC or rVWF) [rVWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の最大血漿濃度での段階的回収率 (IR) 時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入 [PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0647】

(表196) 報告群

	説明
PK80治療群	被験薬 (80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK80+治療]からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0648】

(表197) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : CBの段階的回収率	
[単位: (U/dL) / (U VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	
rVWF [N=15] のPK1	3.1 (2.8~3.6)
rVWF [N=13] のPK2	3.7 (2.7~4.0)

PK80 - VWF : CB の段階的回収率に関する統計分析は提供せず。

【0649】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 62

63. 副次項目：PK80 - VWF : CB の排出相半減期 [ タイムフレーム：注入前、  
続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24  
時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュ  
アウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タ  
イムフレーム ]

【0650】

(表198) 副次的な評価項目 # 62

10

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : CBの排出相半減期
基準の説明	<p>PK 80治療群中の参加者 (PK 80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 : フォンヴィレブ蘭ド因子リストセチン補因子 (VWF : RC o r VWF) [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブ蘭ド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の排出相半減期 (T 1/2)。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施したPK評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80 IU/kg の r VWF の2回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0651】

## (表199) 報告群

	説明
PK 80治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [r VWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK 80+治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0652】

## (表200) 測定値

10

20

30

40

50

PK 80治療群	
分析した参加者	15
PK 80-VWF : CBの排出相半減期	
[単位: 時間]	
中央値 (95%信頼区間)	10
r VWF [N=15] のPK1	18.8 (16.6~24.9)
r VWF [N=13] のPK2	20.9 (17.8~23.5)

PK 80 - VWF : CB の排出相半減期に関する統計分析は提供せず。

【0653】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 63

64. 副次項目：PK 80 - VWF : CB の定常状態での分布容積 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム ]

【0654】

(表201) 副次的な評価項目 # 63

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK 80-VWF : CBの定常状態での分布容積
基準の説明	<p>PK 80治療群中の参加者 (PK 80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 : フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RC o r VWF) [r VWF] を注入した後のフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF : CB) の定常状態での分布容積 (Vss)。80 IU/kg の r VWF の最初の注入時に実施したPK評価 [PK 1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンドマンドで治療を受けた後の80 IU/kg の r VWF の2回目の注入 [PK 2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	<p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0655】

## (表202) 報告群

	説明
PK 80治療群	被験薬 (80 IU/kg の組換えフォンヴィレブランド因子 [r VWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK 80+治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0656】

## (表203) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-VWF : CBの定常状態での分布容積	
[単位: d L/kg]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF [N=15] のPK1	0.39 (0.34~0.46)
rVWF [N=13] のPK2	0.36 (0.33~0.40)

PK80 - VWF : CB の定常状態での分布容積に関する統計分析は提供せず。

【0657】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 64

65. 副次項目：PK80 - FVIII : C の時間 0 から無限大時間の血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC0 - / 用量) [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0658】

(表204) 副次的な評価項目 # 65

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK80-FVIII:Cの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-∞/用量)
基準の説明	<p>PK80治療群中の参加者 (PK80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo / rVWF) [rVWF] を注入した後の第VIII因子活性 (FVIII:C) の時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンデマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入 [PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0659】

(表205) 報告群

	説明
PK80治療群	被験薬 (80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK80+治療]からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0660】

(表206) 測定値

10

20

30

40

50

PK80治療群	
分析した参加者	15
PK80-FVIII:Cの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線	
下面積 (AUC 0-∞/用量)	
[単位: (時間*U/dL) / (U VWF : RCo/kg)]	
中央値 (95%信頼区間)	10
rVWF [N=15] のPK1	96.8 (64.0~126.5)
rVWF [N=13] のPK2	94.8 (60.4~106.5)

PK80-FVIII:Cの時間0から無限大時間の血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-∞/用量)に関する統計分析は提供せず。

【0661】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 65

66. 副次項目：PK80-FVIII:Cの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC 0-96時間/用量) [タイムフレーム：注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム]

【0662】

(表207) 副次的な評価項目 # 65

10

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK80-FVIII:Cの時間0から96時間までの血漿濃度／時間曲線下面積 (AUC0-96時間／用量)
基準の説明	<p>PK80治療群中の参加者 (PK80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子：フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF : RCo - rVWF) [rVWF] を注入した後の第VIII因子活性 (FVIII:C) の時間0から96時間までの血漿濃度曲線下面積 (AUC)。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンドマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入 [PK2]。カテゴリーの表題は、そのカテゴリーについてデータを提供した参加者の数 [N] を含む。</p>
タイムフレーム	注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。

## 【0663】

(表208) 報告群

	説明
PK80治療群	被験薬 (80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子 [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK80+治療]からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

## 【0664】

(表209) 測定値

10

20

30

40

50

	PK 80 治療群
分析した参加者	15
PK 80 - F V I I I : C の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC 0 - 96 時間 / 用量)	
[単位: (時間 * U / d L) / (U VWF : RCo / kg)]	
中央値 (95% 信頼区間)	10
r VWF [N=15] の PK1	81.7 (54.7 ~ 104.3)
r VWF [N=13] の PK2	71.8 (49.6 ~ 89.2)

PK 80 - F V I I I : C の時間 0 から 96 時間までの血漿濃度 / 時間曲線下面積 (AUC 0 - 96 時間 / 用量) に関する統計分析は提供せず。

【0665】

副次的な評価基準：副次的な評価項目 # 66

67. 副次項目：PK 80 - ベースライン時及び 6 か月後の VWF : RCo、VWF : Ag、及び VWF : CB の参加者内 PK の比 [ タイムフレーム：注入前、続いて、注入後 15 分、30 分、及び 60 分、ならびに 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、30 時間、48 時間、72 時間、及び 96 時間での PK 評価。注入及びウォッシュアウトの両方についての PK 評価を含む、最初の被験薬注入後 28 ± 3 日間の PK 評価タイムフレーム ]

【0666】

(表 210) 副次的な評価項目 # 66

20

30

40

50

基準の種類	副次項目
基準の表題	PK80—ベースライン時及び6か月後のVWF:RCO、VWF:Ag、及びVWF:CBの参加者内PKの比
基準の説明	<p>10</p> <p>フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF:RCO)、フォンヴィレブランド因子抗原 (VWF:Ag)、及びフォンヴィレブランド因子コラーゲン結合 (VWF:CB) についての用量あたりの時間0から無限大時間の血漿濃度曲線下面積 (AUC) (AUC<sub>0-∞</sub>/用量)。各パラメータを、PK80治療群中の参加者 (PK80データのみの治療群3からの参加者) に関する、80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子:フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF:RCO + rVWF) [rVWF] を注入した後の2つのPK評価間で比較した。80IU/kgのrVWFの最初の注入時に実施したPK評価 [PK1]、及び参加者が自身の被験薬の最初の注入から少なくとも6か月間出血症状に対してオンドマンドで治療を受けた後の80IU/kgのrVWFの2回目の注入 [PK2]。13人の参加者について、この評価項目、即ちPK1及びPK2のデータが利用可能であった。</p>
タイムフレーム	<p>20</p> <p>30</p> <p>注入前、続いて、注入後15分、30分、及び60分、ならびに3時間、6時間、12時間、24時間、30時間、48時間、72時間、及び96時間でのPK評価。注入及びウォッシュアウトの両方についてのPK評価を含む、最初の被験薬注入後28±3日間のPK評価タイムフレーム。</p>

## 【0667】

## (表211)集団の説明

40

80IU/kgの組換えフォンヴィレブランド因子:フォンヴィレブランド因子リストセチン補因子 (VWF:RCO + rVWF) [rVWF] [PK1] の最初の注入と80IU/kgのrVWF [PK2] の2回目の注入との両方の後で薬物動態 (PK) データが利用可能であった、PK80治療群からの参加者

## 【0668】

## (表212)報告群

	説明
PK80治療群	被験薬 (80 IU/kgの組換えフォンヴィレブ蘭ド因子 [rVWF]) のPK分析を受けた参加者、即ち、治療群3 [PK80+治療] からの参加者で構成された。この治療群の参加者は少なくとも1回のPK注入を受け、PK分析に好適なデータが提供された。この治療群にはPKデータのみが含まれた。

10

## 【0669】

(表213) 測定値

分析した参加者	PK80治療群
PK80—ベースライン時及び6か月後のVWF:RCO、VWF:Ag、及びVWF:CBの参加者内PKの比 [単位: AUC0-∞/用量の比]	13
幾何平均 (90%信頼区間)	
AUC0-∞/用量—VWF:RCO	0.9587 (0.8466~1.0857)
AUC0-∞/用量—VWF:Ag	1.0914 (1.0132~1.1757)
AUC0-∞/用量—VWF:CB	1.0666 (1.0004~1.1372)

20

30

PK80—ベースライン時及び6か月後のVWF:RCO、VWF:Ag、及びVWF:CBの参加者内PKの比に関する統計分析は提供せず。

## 【0670】

上に示した実施例は、本発明の組成物、システムス、及び方法の実施形態を作製及び使用する方法の完全な開示及び説明を当業者に付与するために提供されており、本発明者らが自身の発明とみなすものの範囲を限定することを意図しない。当業者には明らかである本発明を実行するための上記した様式の修正は、以下の特許請求の範囲の内であることが意図される。本明細書で言及するすべての特許及び刊行物は、本発明が属する分野の当業者のレベルを示す。本開示で引用されるすべての参考文献は、各参考文献全体が個別に参照により組み込まれているのと同程度に、参照により組み込まれる。

40

## 【0671】

すべての見出し及び節の名称は、明確化及び参照目的のみで使用されるものであり、いかようにも限定するものとして解釈すべきでない。例えば、当業者であれば、本明細書に記載の発明の主旨及び範囲に従い、適宜、異なる見出し及び節からの様々な態様を組み合わせることの有用性を理解するであろう。

## 【0672】

本明細書で引用されるすべての参考文献は、ここに、個々の刊行物または特許もしくは特許出願の各々が、すべての目的でそれらの全体が参照により組み込まれることが具体的

50

かつ個々に示されているのと同程度に、その全体が参照により、またすべての目的で、本明細書に組み込まれる。

【 0 6 7 3 】

当業者には明らかとなるように、本出願の多くの修正及び改変を、その趣旨及び範囲から逸脱することなく行うことができる。本明細書に記載の具体的な実施形態及び実施例は、例として提供されるにすぎず、本出願は、添付の特許請求の範囲の条項、及び特許出願の範囲が権限を有する等価物の全範囲によってのみ制限される。

10

20

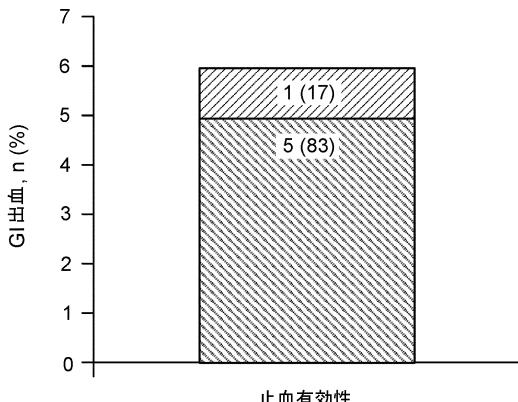
30

40

50

## 【図面】

【図1】



BE=出血事象、GI=消化管

\*4人の患者に合計6回の GI 出血が認められた

### 【図2-1】

## 【図2-2】

### 【図2-3】

tcgtcagatc	tcgcacatgc	tcggccggcg	gaaggcccaac	tgccacaacgc	aggccgtccgc	710
ccggccaaa	gttcggccatg	ggggccgttc	tgaaagccgg	tcgtcccgcc	aggatcggcaga	7200
ccaggctgtc	ccccggatgt	agggttgtgt	ggcccaatgt	tgctggccat	ggggccggat	7260
tcgttcactgt	gaacggccgc	tcggccggcc	actggccaaac	tcggccggat	gcacggccaa	7320
cttccatggc	ggccggaggaa	aggggatgt	aaaaaggatg	tcocccaccc	gtccggccccc	7380
ggacccgttg	cccccccttc	ggggaaaggcc	ttgtccgtgt	tgatgtatgt	gtgtccgtggaa	7440
ctgtgtccaa	tcggcaatgt	gtctgtccct	gggtttacttgc	tcgtttcaatgt	ccatccatgg	7500
ttgtgttgtgt	accaccaaccc	ctgtccgtcc	ccggaaaggatc	tggtgtccacc	gaaggccatcat	7560
ctaccctggg	ggggcggatgt	ggggaggagg	ttggccgtatgt	tgccgtccatgt	ccggacatgtgg	7620
gggtatccgt	atggggccctc	ggggccggcc	ttgtccctccat	aggacttcgtt	aggacatcgctg	7680
tcggccggcc	ttttttatccgt	ttttccatgg	aggggatgtgc	ttggggatgt	ggccgtccatgt	7740
ttgtccgtgt	gggtttgtatgt	gtttccatgg	ggggggatcc	ctgtttccatgt	ggaaatgtgt	7800
ggccggccatc	ttttttatccgt	ggggggatcc	ttttccatgg	atgtttatgt	ttccggatgttt	7860
gggggggggtc	ttttttatccat	aaaaaggatc	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	7920
ccctccatggg	ttttttatccat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	7980
ggccatggatc	ggccatggatc	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8040
ccatggatgtt	ccatggatgtt	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8100
ccatggatgtt	ccatggatgtt	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8160
ggatggatgg	aaaggacacet	ccaccccttc	ccccctgggt	ttttccatgg	ttttccatgg	8220
ggatggatgg	aaaggacacet	ccaccccttc	ccccctgggt	ttttccatgg	ttttccatgg	8280
ggatggatgg	ttttccatggat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8340
ggatggatgg	ttttccatggat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8400
ggatggatgg	ttttccatggat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8460
ggatggatgg	ttttccatggat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8520
ggatggatgg	ttttccatggat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8580
ggatggatgg	ttttccatggat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8640
ggatggatgg	ttttccatggat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8700
ggatggatgg	ttttccatggat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8760
ggatggatgg	ttttccatggat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8820
ttttccatggat	ttttccatggat	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	ttttccatgg	8883

### 【 図 2 - 4 】

## 【図2-6】

Asn Arg Cys Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln Gly Lys Glu Tyr Ala  
 805 810 815  
 Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr Cys Val Cys Arg Asp  
 820 825 830  
 Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp Ala Thr Cys Ser Thr  
 835 840 845  
 Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly Leu Lys Tyr Leu Phe  
 850 855 860  
 Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp Tyr Cys Gly Ser Asn  
 865 870 875 880  
 Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys Gly Cys Ser His Pro  
 885 890 895  
 Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu Val Glu Gly Gly Glu  
 900 905 910  
 Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys Arg Pro Met Lys Asp  
 915 920 925  
 Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg Tyr Ile Ile Leu Leu  
 930 935 940  
 Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg His Leu Ser Ile Ser  
 945 950 955 960  
 Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val Cys Gly Leu Cys Gly  
 965 970 975  
 Asn Phe Asp Gly Ile Glu Asn Asn Asp Leu Thr Ser Ser Asn Leu Glu  
 980 985 990  
 Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn Ser Trp Lys Val Ser Ser  
 995 1000 1005  
 Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro Leu Asp Ser Ser Pro Ala  
 1010 1015 1020  
 Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln Thr Met Val Asp Ser Ser  
 1025 1030 1035  
 Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe Glu Asp Cys Asn Lys Leu  
 1040 1045 1050  
 Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val Cys Ile Tyr Asp Thr Cys  
 1055 1060 1065  
 Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala Cys Phe Cys Asp Thr Ile  
 1070 1075 1080  
 Ala Ala Tyr Ala His Val Cys Ala Gln His Gly Lys Val Val Thr  
 1085 1090 1095  
 Trp Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Gln Ser Cys Glu Glu Arg Asn  
 1100 1105 1110

## 【図2-7】

Leu Arg Glu Asn Gly Tyr Glu Cys Glu Trp Arg Tyr Asn Ser Cys  
 1115 1120 1125  
 Ala Pro Ala Cys Gln Val Thr Cys Gln His Pro Glu Pro Leu Ala  
 1130 1135 1140  
 Cys Pro Val Gln Cys Val Glu Gly Cys His Ala His Cys Pro Pro  
 1145 1150 1155  
 Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Gln Thr Cys Val Asp Pro Glu  
 1160 1165 1170  
 Asp Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Arg Arg Phe Ala Ser Gly  
 1175 1180 1185  
 Lys Lys Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp Pro Glu His Cys Gln Ile  
 1190 1195 1200  
 Cys His Cys Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu Ala Cys Gln Glu  
 1205 1210 1215  
 Pro Gly Gly Leu Val Val Pro Pro Thr Asp Ala Pro Val Ser Pro  
 1220 1225 1230  
 Thr Thr Leu Tyr Val Glu Asp Ile Ser Glu Pro Pro Leu His Asp  
 1235 1240 1245  
 Phe Tyr Cys Ser Arg Leu Leu Asp Leu Val Phe Leu Leu Asp Gly  
 1250 1255 1260  
 Ser Ser Arg Leu Ser Glu Ala Glu Phe Glu Val Leu Lys Ala Phe  
 1265 1270 1275  
 Val Val Asp Met Met Glu Arg Leu Arg Ile Ser Gln Lys Trp Val  
 1280 1285 1290  
 Arg Val Ala Val Val Glu Tyr His Asp Gly Ser His Ala Tyr Ile  
 1295 1300 1305  
 Gly Leu Lys Asp Arg Lys Arg Pro Ser Glu Leu Arg Arg Ile Ala  
 1310 1315 1320  
 Ser Gln Val Lys Tyr Ala Gly Ser Gln Val Ala Ser Thr Ser Glu  
 1325 1330 1335  
 Val Leu Lys Tyr Thr Leu Phe Glu Ile Phe Ser Lys Ile Asp Arg  
 1340 1345 1350  
 Pro Glu Ala Ser Arg Ile Thr Leu Leu Leu Met Ala Ser Gln Glu  
 1355 1360 1365  
 Pro Gln Arg Met Ser Arg Asn Phe Val Arg Tyr Val Glu Gly Leu  
 1370 1375 1380  
 Lys Lys Lys Val Ile Val Ile Pro Val Gly Ile Gly Pro His  
 1385 1390 1395  
 Ala Asn Leu Lys Gln Ile Arg Leu Ile Glu Lys Gln Ala Pro Glu  
 1400 1405 1410  
 Asn Lys Ala Phe Val Leu Ser Ser Val Asp Glu Leu Glu Gln Gln

10

## 【図2-8】

1415 1420 1425  
 Arg Asp Glu Ile Val Ser Tyr Leu Cys Asp Leu Ala Pro Glu Ala  
 1430 1435 1440  
 Pro Pro Pro Thr Leu Pro Pro Asp Met Ala Gln Val Thr Val Gly  
 1445 1450 1455  
 Pro Gly Leu Leu Gly Val Ser Thr Leu Gly Pro Lys Arg Asn Ser  
 1460 1465 1470  
 Met Val Leu Asp Val Ala Phe Val Leu Glu Gly Ser Asp Lys Ile  
 1475 1480 1485  
 Gly Glu Ala Asp Phe Asn Arg Ser Lys Glu Phe Met Glu Glu Val  
 1490 1495 1500  
 Ile Gln Arg Met Asp Val Gly Gln Asp Ser Ile His Val Thr Val  
 1505 1510 1515  
 Leu Gln Tyr Ser Tyr Met Val Thr Val Glu Tyr Pro Phe Ser Glu  
 1520 1525 1530  
 Ala Gln Ser Lys Gly Asp Ile Leu Gln Arg Val Arg Glu Ile Arg  
 1535 1540 1545  
 Tyr Gln Gly Gly Asn Arg Thr Asn Thr Gln Leu Ala Leu Arg Tyr  
 1550 1555 1560  
 Leu Ser Asp His Ser Phe Leu Val Ser Gln Gly Asp Arg Glu Gln  
 1565 1570 1575  
 Ala Pro Asn Leu Val Tyr Met Val Thr Gln Asn Pro Ala Ser Asp  
 1580 1585 1590  
 Glu Ile Lys Arg Leu Pro Gly Asp Ile Gln Val Pro Ile Gly  
 1595 1600 1605  
 Val Gly Pro Asn Ala Asn Val Gln Glu Leu Glu Arg Ile Gly Trp  
 1610 1615 1620  
 Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ile Gln Asp Phe Glu Thr Leu Pro Arg  
 1625 1630 1635  
 Glu Ala Pro Asp Leu Val Leu Gln Arg Cys Cys Ser Gly Glu Gly  
 1640 1645 1650  
 Leu Gln Ile Pro Thr Leu Ser Pro Ala Pro Asp Cys Ser Gln Pro  
 1655 1660 1665  
 Leu Asp Val Ile Leu Leu Asp Gly Ser Ser Ser Phe Pro Ala  
 1670 1675 1680  
 Ser Tyr Phe Asp Glu Met Lys Ser Phe Ala Lys Ala Phe Ile Ser  
 1685 1690 1695  
 Lys Ala Asn Ile Gly Pro Arg Leu Thr Gln Val Ser Val Leu Gln  
 1700 1705 1710  
 Tyr Gly Ser Ile Thr Thr Ile Asp Val Pro Trp Asn Val Val Pro  
 1715 1720 1725

## 【図2-9】

1730 1735 1740  
 Glu Lys Ala His Leu Leu Ser Leu Val Asp Val Met Gln Arg Glu  
 1745 1750 1755  
 Tyr Leu Thr Ser Glu Met His Gly Ala Arg Pro Gly Ala Ser Lys  
 1760 1765 1770  
 Ala Val Val Ile Leu Val Thr Asp Val Ser Val Asp Ser Val Asp  
 1775 1780 1785  
 Ala Ala Ala Asp Ala Ala Arg Ser Asn Arg Val Thr Val Phe Pro  
 1790 1795 1800  
 Ile Gly Ile Gly Asp Arg Tyr Asp Ala Ala Gln Leu Arg Ile Leu  
 1805 1810 1815  
 Ala Gly Pro Ala Gly Asp Ser Asn Val Val Lys Leu Gln Arg Ile  
 1820 1825 1830  
 Glu Asp Leu Pro Thr Met Val Thr Leu Gly Asn Ser Phe Leu His  
 1835 1840 1845  
 Lys Leu Cys Ser Gly Phe Val Arg Ile Cys Met Asp Glu Asp Gly  
 1850 1855 1860  
 Asn Glu Lys Arg Pro Gly Asp Val Trp Thr Leu Pro Asp Gln Cys  
 1865 1870 1875  
 His Thr Val Thr Cys Gln Pro Asp Gly Gln Thr Leu Leu Lys Ser  
 1880 1885 1890  
 His Arg Val Asn Cys Asp Arg Gly Leu Arg Pro Ser Cys Pro Asn  
 1895 1900 1905  
 Ser Gln Ser Pro Val Lys Val Glu Glu Thr Cys Gly Cys Arg Trp  
 1910 1915 1920  
 Thr Cys Pro Cys Val Cys Thr Gly Ser Ser Thr Arg His Ile Val  
 1925 1930 1935  
 Thr Phe Asp Gly Gln Asn Phe Lys Leu Thr Gly Ser Cys Ser Tyr  
 1940 1945 1950  
 Val Leu Phe Gln Asn Lys Glu Gln Asp Leu Glu Val Ile Leu His  
 1955 1960 1965  
 Asn Gly Ala Cys Ser Pro Gly Ala Arg Gln Gly Cys Met Lys Ser  
 1970 1975 1980  
 Ile Glu Val Lys His Ser Ala Leu Ser Val Glu Leu His Ser Asp  
 1985 1990 1995  
 Met Glu Val Thr Val Asn Gly Arg Leu Val Ser Val Pro Tyr Val  
 2000 2005 2010  
 Gly Asn Met Glu Val Asn Val Tyr Gly Ala Ile Met His Glu  
 2015 2020 2025

20

30

40

50

## 【図2-10】

Val Arg Phe Asn His Leu Gly His Ile Phe Thr Phe Thr Pro Gin  
2030 2035 2040  
Asn Asn Glu Phe Gln Leu Gln Leu Ser Pro Lys Thr Phe Ala Ser  
2045 2050 2055  
Lys Thr Tyr Gly Leu Cys Gly Ile Cys Asp Glu Asn Gly Ala Asn  
2060 2065 2070  
Asp Phe Met Leu Arg Asp Gly Thr Val Thr Thr Asp Trp Lys Thr  
2075 2080 2085  
Leu Val Gln Glu Trp Thr Val Gln Arg Pro Gly Gln Thr Cys Gin  
2090 2095 2100  
Pro Glu Gln Cys Leu Val Pro Asp Ser Ser His Cys Gln Val Leu  
2105 2110 2115  
Leu Leu Pro Leu Phe Ala Glu Cys His Lys Val Leu Ala Pro Ala  
2120 2125 2130  
Thr Phe Tyr Ala Ile Cys Gln Gln Asp Ser Cys His Gln Glu Gln  
2135 2140 2145  
Val Cys Glu Val Ile Ala Ser Tyr Ala His Leu Cys Arg Thr Asn  
2150 2155 2160  
Gly Val Cys Val Asp Trp Arg Thr Pro Asp Phe Cys Ala Met Ser  
2165 2170 2175  
Cys Pro Pro Ser Leu Val Tyr Asn His Cys Glu His Gly Cys Pro  
2180 2185 2190  
Arg His Cys Asp Gly Asn Val Ser Ser Cys Gly Asp His Pro Ser  
2195 2200 2205  
Glu Gly Cys Phe Cys Pro Pro Asp Lys Val Met Leu Glu Gly Ser  
2210 2215 2220  
Cys Val Pro Glu Glu Ala Cys Thr Gln Cys Ile Gly Glu Asp Gly  
2225 2230 2235  
Val Gln His Gln Phe Leu Glu Ala Trp Val Pro Asp His Gln Pro  
2240 2245 2250  
Cys Gln Ile Cys Thr Cys Leu Ser Gly Arg Lys Val Asn Cys Thr  
2255 2260 2265  
Thr Gin Pro Cys Pro Thr Ala Lys Ala Pro Thr Cys Gly Leu Cys  
2270 2275 2280  
Glu Val Ala Arg Leu Arg Gln Asn Ala Asp Gln Cys Cys Pro Glu  
2285 2290 2295  
Tyr Glu Cys Val Cys Asp Pro Val Ser Cys Asp Leu Pro Pro Val  
2300 2305 2310  
Pro His Cys Glu Arg Gly Leu Gln Pro Thr Leu Thr Asn Pro Gly  
2315 2320 2325  
Glu Cys Arg Pro Asn Phe Thr Cys Ala Cys Arg Lys Glu Glu Cys

## 【図2-11】

2330 2335 2340  
Lys Arg Val Ser Pro Pro Ser Cys Pro Pro His Arg Leu Pro Thr  
2345 2350 2355  
Leu Arg Lys Thr Gln Cys Cys Asp Glu Tyr Glu Cys Ala Cys Asn  
2360 2365 2370  
Cys Val Asn Ser Thr Val Ser Cys Pro Leu Gly Tyr Leu Ala Ser  
2375 2380 2385  
Thr Ala Thr Asn Asp Cys Gly Cys Thr Thr Thr Cys Leu Pro  
2390 2395 2400  
Asp Lys Val Cys Val His Arg Ser Thr Ile Tyr Pro Val Gly Gln  
2405 2410 2415  
Phe Trp Glu Glu Gly Cys Asp Val Cys Thr Cys Thr Asp Met Glu  
2420 2425 2430  
Asp Ala Val Met Gly Leu Arg Val Ala Gln Cys Ser Gln Lys Pro  
2435 2440 2445  
Cys Glu Asp Ser Cys Arg Ser Gly Phe Thr Tyr Val Leu His Glu  
2450 2455 2460  
Gly Glu Cys Cys Gly Arg Cys Leu Pro Ser Ala Cys Glu Val Val  
2465 2470 2475  
Thr Gly Ser Pro Arg Gly Asp Ser Gln Ser Ser Trp Lys Ser Val  
2480 2485 2490  
Gly Ser Gln Trp Glu Asn Pro Cys Leu Ile Asn Glu Cys Val Arg  
2495 2500 2505  
Val Lys Glu Glu Val Phe Ile Gln Gln Arg Asn Val Ser Cys Pro  
2510 2515 2520  
Gln Leu Glu Val Pro Val Cys Pro Ser Gly Phe Gln Leu Ser Cys  
2525 2530 2535  
Lys Thr Ser Ala Cys Cys Pro Ser Cys Arg Cys Glu Arg Met Glu  
2540 2545 2550  
Ala Cys Met Leu Asn Gly Thr Val Ile Gly Pro Gly Lys Thr Val  
2555 2560 2565  
Met Ile Asp Val Cys Thr Thr Cys Arg Cys Met Val Gln Val Gly  
2570 2575 2580  
Val Ile Ser Gly Phe Lys Leu Glu Cys Arg Lys Thr Thr Cys Asn  
2585 2590 2595  
Pro Cys Pro Leu Gly Tyr Lys Glu Glu Asn Asn Thr Gly Glu Cys  
2600 2605 2610  
Cys Gly Arg Cys Leu Pro Thr Ala Cys Thr Ile Gln Leu Arg Gly  
2615 2620 2625  
Gly Gln Ile Met Thr Leu Lys Arg Asp Glu Thr Leu Gln Asp Gly  
2630 2635 2640

10

## 【図2-12】

Cys Asp Thr His Phe Cys Lys Val Asn Glu Arg Gly Glu Tyr Phe  
2645 2650 2655  
Trp Glu Lys Arg Val Thr Gly Cys Pro Pro Phe Asp Glu His Lys  
2660 2665 2670  
Cys Leu Ala Glu Gly Gly Lys Ile Met Lys Ile Pro Gly Thr Cys  
2675 2680 2685  
Cys Asp Thr Cys Glu Glu Pro Glu Cys Asn Asp Ile Thr Ala Arg  
2690 2695 2700  
Leu Gln Tyr Val Lys Val Gly Ser Cys Lys Ser Glu Val Glu Val  
2705 2710 2715  
Asp Ile His Tyr Cys Gln Gly Lys Cys Ala Ser Lys Ala Met Tyr  
2720 2725 2730  
Ser Ile Asp Ile Asn Asp Val Gln Asp Gln Cys Ser Cys Cys Ser  
2735 2740 2745  
Pro Thr Arg Thr Glu Pro Met Gln His Cys Thr Asn Gly Ser Val  
2750 2755 2760  
Val Tyr His Glu Val Leu Asn Ala Met Glu Cys Lys Cys Ser Pro  
2765 2770 2775  
Arg Lys Cys Ser Lys  
2780

## 配列番号3

Ser Leu Ser Cys Arg Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp  
1 5 10 15  
Asn Leu Arg Ala Glu Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr  
20 25 30  
Asp Leu Glu Cys Met Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro  
35 40 45  
Pro Gly Met Val Arg His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys  
50 55 60  
Pro Cys Phe His Gln Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys  
65 70 75 80  
Ile Gly Cys Asn Thr Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr  
85 90 95  
Asp His Val Cys Asp Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr  
100 105 110  
Leu Thr Phe Asp Gly Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr  
115 120 125  
Val Leu Val Gln Asp Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile  
130 135 140

## 【図2-13】

Leu Val Gly Asn Lys Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys  
145 150 155  
Arg Val Thr Ile Leu Val Glu Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly  
165 170 175  
Glu Val Asn Val Lys Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val  
180 185 190  
Val Glu Ser Gly Arg Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser  
195 200 205  
Val Val Trp Asp Arg His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Glu Thr  
210 215 220  
Tyr Gln Glu Lys Val Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln  
225 230 235 240  
Asn Asn Asp Leu Thr Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val  
245 250 255  
Asp Phe Gly Asn Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg  
260 265 270  
Lys Val Pro Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met  
275 280 285  
Lys Gln Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val  
290 295 300  
Phe Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val  
305 310 315 320  
Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala Cys  
325 330 335  
Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala Tyr Ala His Val Cys Ala Gln His Gly  
340 345 350  
Lys Val Val Thr Trp Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Gln Ser Cys Glu  
355 360 365  
Glu Arg Asn Leu Arg Glu Gly Tyr Glu Cys Glu Trp Arg Tyr Asn  
370 375 380  
Ser Cys Ala Pro Ala Cys Gln Val Thr Cys Gln His Pro Glu Pro Leu  
385 390 395 400  
Ala Cys Pro Val Gln Cys Val Glu Gly Cys His Ala His Cys Pro Pro  
405 410 415  
Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Gln Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp  
420 425 430  
Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly Arg Arg Phe Ala Ser Gly Lys Lys  
435 440 445  
Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp Pro Glu His Cys Gln Ile Cys His Cys  
450 455 460

20

30

40

50

## 【図2-14】

Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu Ala Cys Gin Glu Pro Gly Gly Leu  
 465 470 475 480  
 Val Val Pro Pro Thr Asp Ala Pro Val Ser Pro Thr Thr Leu Tyr Val  
 485 490 495  
 Glu Asp Ile Ser Glu Pro Pro Leu His Asp Phe Tyr Cys Ser Arg Leu  
 500 505 510  
 Leu Asp Leu Val Phe Leu Leu Asp GLY Ser Ser Arg Leu Ser Glu Ala  
 515 520 525  
 Glu Phe Glu Val Leu Lys Ala Phe Val Val Asp Met Met Glu Arg Leu  
 530 535 540  
 Arg Ile Ser Gln Lys Trp Val Arg Val Ala Val Val Glu Tyr His Asp  
 545 550 555 560  
 Gly Ser His Ala Tyr Ile Gly Leu Lys Asp Arg Lys Arg Pro Ser Glu  
 565 570 575  
 Leu Arg Arg Ile Ala Ser Gln Val Lys Tyr Ala Gly Ser Gln Val Ala  
 580 585 590  
 Ser Thr Ser Glu Val Leu Lys Tyr Thr Leu Phe Gin Ile Phe Ser Lys  
 595 600 605  
 Ile Asp Arg Pro Glu Ala Ser Arg Ile Thr Leu Leu Leu Met Ala Ser  
 610 615 620  
 Gln Glu Pro Gln Arg Met Ser Arg Asn Phe Val Arg Tyr Val Gln Gly  
 625 630 635 640  
 Leu Lys Lys Lys Val Ile Val Ile Pro Val Gly Ile Gly Pro His  
 645 650 655  
 Ala Asn Leu Lys Gln Ile Arg Leu Ile Glu Lys Gln Ala Pro Glu Asn  
 660 665 670  
 Lys Ala Phe Val Leu Ser Ser Val Asp Glu Leu Glu Gln Gln Arg Asp  
 675 680 685  
 Glu Ile Val Ser Tyr Leu Cys Asp Leu Ala Pro Glu Ala Pro Pro Pro  
 690 695 700  
 Thr Leu Pro Pro Asp Met Ala Gln Val Thr Val Gly Pro Gly Leu Leu  
 705 710 715 720  
 Gly Val Ser Thr Leu Gly Pro Lys Arg Asn Ser Met Val Leu Asp Val  
 725 730 735  
 Ala Phe Val Leu Glu Gly Ser Asp Lys Ile Gly Glu Ala Asp Phe Asn  
 740 745 750  
 Arg Ser Lys Glu Phe Met Glu Val Ile Glu Arg Met Asp Val Gly  
 755 760 765  
 Gln Asp Ser Ile His Val Thr Val Leu Gln Tyr Ser Tyr Met Val Thr  
 770 775 780  
 Val Glu Tyr Pro Phe Ser Glu Ala Gln Ser Lys Gly Asp Ile Leu Gln

## 【図2-15】

785 790 795 800  
 Arg Val Arg Glu Ile Arg Tyr Gln Gly Gly Asn Arg Thr Asn Thr Gly  
 805 810 815  
 Leu Ala Leu Arg Tyr Leu Ser Asp His Ser Phe Leu Val Ser Gln Gly  
 820 825 830  
 Asp Arg Glu Gln Ala Pro Asn Leu Val Tyr Met Val Thr Gly Asn Pro  
 835 840 845  
 Ala Ser Asp Glu Ile Lys Arg Leu Pro Gly Asp Ile Gln Val Val Pro  
 850 855 860  
 Ile Gly Val Gly Pro Asn Ala Asn Val Gln Glu Leu Arg Ile Gly  
 865 870 875 880  
 Trp Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ile Gln Asp Phe Glu Thr Leu Pro Arg  
 885 890 895  
 Glu Ala Pro Asp Leu Val Leu Gln Arg Cys Cys Ser Gly Glu Gly Leu  
 900 905 910  
 Gln Ile Pro Thr Leu Ser Pro Ala Pro Asp Cys Ser Gln Pro Leu Asp  
 915 920 925  
 Val Ile Leu Leu Asp Gly Ser Ser Ser Phe Pro Ala Ser Tyr Phe  
 930 935 940  
 Asp Glu Met Lys Ser Phe Ala Lys Ala Phe Ile Ser Lys Ala Asn Ile  
 945 950 955 960  
 Gly Pro Arg Leu Thr Gln Val Ser Val Leu Gln Tyr Gly Ser Ile Thr  
 965 970 975  
 Thr Ile Asp Val Pro Trp Asn Val Val Pro Glu Lys Ala His Leu Leu  
 980 985 990 995  
 Ser Leu Val Asp Val Met Gln Arg Glu Gly Gly Pro Ser Gln Ile Gly  
 995 1000 1005  
 Asp Ala Leu Gly Phe Ala Val Arg Tyr Leu Thr Ser Glu Met His  
 1010 1015 1020  
 Gly Ala Arg Pro Gly Ala Ser Lys Ala Val Val Ile Leu Val Thr  
 1025 1030 1035  
 Asp Val Ser Val Asp Ser Val Asp Ala Ala Ala Asp Ala Ala Arg  
 1040 1045 1050  
 Ser Asn Arg Val Thr Val Phe Pro Ile Gly Ile Gly Asp Arg Tyr  
 1055 1060 1065  
 Asp Ala Ala Gln Leu Arg Ile Leu Ala Gly Pro Ala Gly Asp Ser  
 1070 1075 1080  
 Asn Val Val Lys Leu Gln Arg Ile Glu Asp Leu Pro Thr Met Val  
 1085 1090 1095  
 Thr Leu Gly Asn Ser Phe Leu His Lys Leu Cys Ser Gly Phe Val  
 1100 1105 1110

10

20

30

40

## 【図2-16】

Arg Ile Cys Met Asp Glu Asp Gly Asn Glu Lys Arg Pro Gly Asp  
 1115 1120 1125  
 Val Trp Thr Leu Pro Asp Gln Cys His Thr Val Thr Cys Gln Pro  
 1130 1135 1140  
 Asp Gly Gln Thr Leu Leu Lys Ser His Arg Val Asn Cys Asp Arg  
 1145 1150 1155  
 Gly Leu Arg Pro Ser Cys Pro Asn Ser Gln Ser Pro Val Lys Val  
 1160 1165 1170  
 Glu Glu Thr Cys Gly Cys Arg Trp Thr Cys Pro Cys Val Cys Thr  
 1175 1180 1185  
 Gly Ser Ser Thr Arg His Ile Val Thr Phe Asp Gly Gln Asn Phe  
 1190 1195 1200  
 Lys Leu Thr Gly Ser Cys Ser Tyr Val Leu Phe Gin Asn Lys Glu  
 1205 1210 1215  
 Gln Asp Leu Glu Val Ile Leu His Asn Gly Ala Cys Ser Pro Gly  
 1220 1225 1230  
 Ala Arg Gln Gly Cys Met Lys Ser Ile Glu Val Lys His Ser Ala  
 1235 1240 1245  
 Leu Ser Val Glu Leu His Ser Asp Met Glu Val Thr Val Asn Gly  
 1250 1255 1260  
 Arg Leu Val Ser Val Pro Tyr Val Gly Gly Asn Met Glu Val Asn  
 1265 1270 1275  
 Val Tyr Gly Ala Ile Met His Glu Val Arg Phe Asn His Leu Gly  
 1280 1285 1290  
 His Ile Phe Thr Phe Thr Pro Gln Asn Asn Glu Phe Gin Leu Gln  
 1295 1300 1305  
 Leu Ser Pro Lys Thr Phe Ala Ser Lys Thr Tyr Gly Leu Cys Gly  
 1310 1315 1320  
 Ile Cys Asp Glu Asn Gly Ala Asn Asp Phe Met Leu Arg Asp Gly  
 1325 1330 1335  
 Thr Val Thr Thr Asp Trp Lys Thr Leu Val Gln Glu Trp Thr Val  
 1340 1345 1350  
 Gln Arg Pro Gly Gln Thr Cys Gln Pro Ile Leu Glu Glu Gln Cys  
 1355 1360 1365  
 Leu Val Pro Asp Ser Ser His Cys Gin Val Leu Leu Pro Leu  
 1370 1375 1380  
 Phe Ala Glu Cys His Lys Val Leu Ala Pro Ala Thr Phe Tyr Ala  
 1385 1390 1395  
 Ile Cys Gln Gln Asp Ser Cys His Gln Glu Gln Val Cys Glu Val  
 1400 1405 1410

## 【図2-17】

Ile Ala Ser Tyr Ala His Leu Cys Arg Thr Asn Gly Val Cys Val  
 1415 1420 1425  
 Asp Trp Arg Thr Pro Asp Phe Cys Ala Met Ser Cys Pro Pro Ser  
 1430 1435 1440  
 Leu Val Tyr Asn His Cys Glu His Gly Cys Pro Arg His Cys Asp  
 1445 1450 1455  
 Gly Asn Val Ser Ser Cys Gly Asp His Pro Ser Glu Gly Cys Phe  
 1460 1465 1470  
 Cys Pro Pro Asp Lys Val Met Leu Glu Gly Ser Cys Val Pro Glu  
 1475 1480 1485  
 Glu Ala Cys Thr Gln Cys Ile Gly Glu Asp Gly Val Gln His Gln  
 1490 1495 1500  
 Phe Leu Glu Ala Trp Val Pro Asp His Gln Pro Cys Gln Ile Cys  
 1505 1510 1515  
 Thr Cys Leu Ser Gly Arg Lys Val Asn Cys Thr Thr Gln Pro Cys  
 1520 1525 1530  
 Pro Thr Ala Lys Ala Pro Thr Cys Gly Leu Cys Glu Val Ala Arg  
 1535 1540 1545  
 Leu Arg Gln Asn Ala Asp Gln Cys Cys Pro Glu Tyr Glu Cys Val  
 1550 1555 1560  
 Cys Asp Pro Val Ser Cys Asp Leu Pro Pro Val Pro His Cys Glu  
 1565 1570 1575  
 Arg Gly Leu Gln Pro Thr Leu Thr Asn Pro Gly Glu Cys Arg Pro  
 1580 1585 1590  
 Asn Phe Thr Cys Ala Cys Arg Lys Glu Glu Cys Lys Arg Val Ser  
 1595 1600 1605  
 Pro Pro Ser Cys Pro Pro His Arg Leu Pro Thr Leu Arg Lys Thr  
 1610 1615 1620  
 Gln Cys Cys Asp Glu Tyr Glu Cys Ala Cys Asn Cys Val Asn Ser  
 1625 1630 1635  
 Thr Val Ser Cys Pro Leu Gly Tyr Leu Ala Ser Thr Ala Thr Asn  
 1640 1645 1650  
 Asp Cys Gly Cys Thr Thr Thr Cys Leu Pro Asp Lys Val Cys  
 1655 1660 1665  
 Val His Arg Ser Thr Ile Tyr Pro Val Gly Gln Phe Trp Glu Glu  
 1670 1675 1680  
 Gly Cys Asp Val Cys Thr Cys Thr Asp Met Glu Asp Ala Val Met  
 1685 1690 1695  
 Gly Leu Arg Val Ala Gln Cys Ser Gln Lys Pro Cys Glu Asp Ser  
 1700 1705 1710  
 Cys Arg Ser Gly Phe Thr Tyr Val Leu His Glu Gly Glu Cys Cys

50

## 【図2-18】

1715 1720 1725  
 Gly Arg Cys Leu Pro Ser Ala Cys Glu Val Val Thr Gly Ser Pro  
 1730 1735 1740  
 Arg Gly Asp Ser Gln Ser Ser Trp Lys Ser Val Gly Ser Gln Trp  
 1745 1750 1755  
 Ala Ser Pro Glu Asn Pro Cys Leu Ile Asn Glu Cys Val Arg Val  
 1760 1765 1770  
 Lys Glu Glu Val Phe Ile Gln Gln Arg Asn Val Ser Cys Pro Gln  
 1775 1780 1785  
 Leu Glu Val Pro Val Cys Pro Ser Gly Phe Gln Leu Ser Cys Lys  
 1790 1795 1800  
 Thr Ser Ala Cys Cys Pro Ser Cys Arg Cys Glu Arg Met Glu Ala  
 1805 1810 1815  
 Cys Met Leu Asn Gly Thr Val Ile Gly Pro Gly Thr Val Met  
 1820 1825 1830  
 Ile Asp Val Cys Thr Thr Cys Arg Cys Met Val Gln Val Gly Val  
 1835 1840 1845  
 Ile Ser Gly Phe Lys Leu Glu Cys Arg Lys Thr Thr Cys Asn Pro  
 1850 1855 1860  
 Cys Pro Leu Gly Tyr Lys Glu Glu Asn Asn Thr Gly Glu Cys Cys  
 1865 1870 1875  
 Gly Arg Cys Leu Pro Thr Ala Cys Thr Ile Gln Leu Arg Gly Gly  
 1880 1885 1890  
 Gln Ile Met Thr Leu Lys Arg Asp Glu Thr Leu Gln Asp Gly Cys  
 1895 1900 1905  
 Asp Thr His Phe Cys Lys Val Asn Glu Arg Gly Glu Tyr Phe Trp  
 1910 1915 1920  
 Glu Lys Arg Val Thr Gly Cys Pro Pro Phe Asp Glu His Lys Cys  
 1925 1930 1935  
 Leu Ala Glu Gly Gly Lys Ile Met Lys Ile Pro Gly Thr Cys Cys  
 1940 1945 1950  
 Asp Thr Cys Glu Glu Pro Glu Cys Asn Asp Ile Thr Ala Arg Leu  
 1955 1960 1965  
 Gln Tyr Val Lys Val Gly Ser Cys Lys Ser Glu Val Glu Val Asp  
 1970 1975 1980  
 Ile His Tyr Cys Gln Gly Lys Cys Ala Ser Lys Ala Met Tyr Ser  
 1985 1990 1995  
 Ile Asp Ile Asn Asp Val Gln Asp Gln Cys Ser Cys Cys Ser Pro  
 2000 2005 2010  
 Thr Arg Thr Glu Pro Met Gln Val Ala Leu His Cys Thr Asn Gly  
 2015 2020 2025

## 【図2-19】

Ser Val Val Tyr His Glu Val Leu Asn Ala Met Glu Cys Lys Cys  
 2030 2035 2040  
 Ser Pro Arg Lys Cys Ser Lys  
 2045 2050

10

20

30

40

50

## 【配列表】

0007307047000001.app

## フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I  
 C 0 7 K 14/755 (2006.01) C 0 7 K 14/755

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048  
 弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506  
 弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707  
 弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340  
 弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072  
 弁理士 川本 和弥

(72)発明者 チャップマン ミランダ  
 アメリカ合衆国 9 4 1 0 5 カリフォルニア州 サンフランシスコ スピア ストリート タワー ワン マーケット

(72)発明者 イーウェンスタイン ブルース  
 アメリカ合衆国 0 2 4 4 5 マサチューセッツ州 ブルックライン クラフリン パス 1 5

(72)発明者 プロダー ベッティーナ  
 アメリカ合衆国 9 4 1 0 5 カリフォルニア州 サンフランシスコ スピア ストリート タワー ワン マーケット

審査官 濱田 光浩

(56)参考文献 Joan C Gill et al. , hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease , Blood , 2015年 , Vol. 126, No. 16 , p. 2038-2046 , doi: 10.1182/blood-2015-02-629873  
 PIER MANNUCCIO MANNUCCI , PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF A NOVEL RECOMBINANT HUMAN VON WILLEBRAND FACTOR MANUFACTURED WITH A PLASMA-FREE METHOD: A PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL , BLOOD , 2013年06月18日 , VOL:122, NR:5 , PAGE(S):648-657 , <https://ashpublications.org/blood/article/122/5/648/32057>  
 MASSIMO FRANCHINI , GASTROINTESTINAL ANGIODYSPLASIA AND BLEEDING IN VON WILLEBRAND DISEASE , THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS , ドイツ , 2014年 , VOL:112, NR:9 , PAGE(S):427 - 431 , <http://dx.doi.org/10.1160/TH13-11-0952>

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)  
 A 6 1 K 3 8 / 3 6  
 A 6 1 K 3 8 / 3 7  
 A 6 1 P 7 / 0 4  
 A 6 1 P 1 / 0 0  
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )