(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111436193 A
(43)申请公布日 2020.07.21

(21)申请号 201880057599.9

(22)申请日 2018.07.09

(30)优先权数据
62/530,027 2017.07.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.05

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/041320 2018.07.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/010497 EN 2019.01.10

(71)申请人 百深公司
地址 美国伊利诺伊州
申请人 百深有限责任公司

(72)发明人 M·查普曼 B·埃文斯汀
B·普罗德

(74)专利代理机构 上海华诚知识产权代理有限公司 31300
代理人 汤国华

(51)Int.Cl.
A61K 38/36(2006.01)
A61K 38/37(2006.01)
A61P 7/04(2006.01)

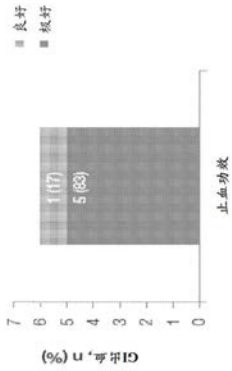
权利要求书1页 说明书162页 附图20页

(54)发明名称

通过施用重组VWF来治疗患有严重冯维勒布兰德病的患者中的胃肠道出血

(57)摘要

本发明涉及一种用于治疗患有严重冯维勒布兰德病的受试者中的胃肠道出血的方法，包括将至少一个在约40IU/kg至约100IU/kg范围内的剂量的重组冯维勒布兰德因子(rVWF)施用于所述受试者，其中第一剂量还包含重组因子VIII(rFVIII)。



BE=出血事件；GI=胃肠道
*4名患者经历总共6次GI出血。

CN 111436193 A

1.一种用于治疗患有严重冯维勒布兰德病(VWD)的受试者中的胃肠道出血的方法,包括将至少一个在约40IU/kg至约100IU/kg范围内的剂量的重组冯维勒布兰德因子(rVWF)施用于所述受试者,其中第一剂量还包含重组因子VIII(rFVIII)。

2.如权利要求1所述的治疗方法,其中所述rFVIII以约20IU/kg至约50IU/kg的剂量施用。

3.如权利要求1所述的方法,其中所述方法还包括将在约40IU/kg至约100IU/kg范围内的第二剂量的重组冯维勒布兰德因子(rVWF)施用于所述受试者,其中所述第二剂量不包含重组因子VIII(rFVIII)。

4.如权利要求1所述的治疗方法,其中所述rVWF与FVIII的比率为约1.5:0.8。

5.如权利要求1所述的治疗方法,其中所述rVWF与FVIII的比率为约1.3:1。

6.如权利要求1所述的治疗方法,其中所述rVWF与FVIII的比率为约1.1:0.8。

7.如权利要求1所述的治疗方法,其中所述rVWF与FVIII的比率为约1.5:1。

8.如权利要求1所述的治疗方法,其中所述rVWF与FVIII的比率为约1.1:1.2。

9.如权利要求1所述的治疗方法,其中所述rVWF每8至12小时施用。

10.如权利要求1至9中任一项所述的治疗方法,其中施用40-60IU/kg rVWF的所述rVWF,并且其中所述胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血。

11.如权利要求1至9中任一项所述的治疗方法,其中40-80IU/kg rVWF的所述rVWF,并且其中所述胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血。

12.如权利要求1至9中任一项所述的治疗方法,其中所述rVWF每8至12小时施用持续约3天至约7天。

13.如权利要求1至9中任一项所述的治疗方法,其中每8至12小时施用40-60IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天,其中所述胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血。

14.如权利要求1至9中任一项所述的治疗方法,其中每8至12小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天,其中所述胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血。

15.如权利要求1至14中任一项所述的治疗方法,其中所述受试者患有3型VWD。

16.如权利要求1至14中任一项所述的治疗方法,其中所述受试者患有严重1型VWD。

17.如权利要求1至14中任一项所述的治疗方法,其中所述受试者患有严重2型VWD。

18.如权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述受试者在此前12个月内已接受至少1次出血事件治疗。

19.如权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述受试者在此前12个月内已接受多于1次出血事件治疗。

通过施用重组VWF来治疗患有严重冯维勒布兰德病的患者中的胃肠道出血

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年7月7日提交的美国临时专利申请号62/530,027的优先权，该临时专利申请据此以引用的方式整体并入。

背景技术

[0003] 凝血疾病诸如冯维勒布兰德病(VWD)通常是由凝血级联缺陷引起的。冯维勒布兰德病(VWD)是指由冯维勒布兰德因子缺陷导致的一组疾病。冯维勒布兰德因子有助于血小板聚集在一起并粘在血管壁上，这对于正常血液凝固是必要的。

[0004] 冯维勒布兰德病(VWD)是最常见的遗传性出血障碍，估计患病率为1％(Veyradier A等人，Medicine(Baltimore).2016,95(11):e3038)。然而，除较轻的疾病形式之外，实际上只有约1/10,000的患者需要治疗。这些凝血病的当前治疗包括使用包含正常凝血因子的药物制备物的替代疗法。

[0005] VWF是以一系列大小在约500kD至20,000kD范围内的多聚体在血浆中循环的糖蛋白。VWF的全长cDNA已被克隆；该原多肽对应于全长前原VWF的氨基酸残基23至764(Eikenboom等人(1995)Haemophilia 1,77 90)。VWF的多聚体形式由通过二硫键连接一起的250kD多肽亚基组成。VWF介导血小板至受损血管壁的内皮下层的初始粘附，较大的多聚体表现出增强的止血活性。多聚化的VWF通过VWF的A1结构域中的相互作用结合至血小板表面糖蛋白Gp1bα，这有利于血小板粘附。VWF上的其他位点介导与血管壁的结合。因此，VWF在血小板与血管壁之间形成桥，这对于在高剪切应力条件下的血小板粘附和初期止血是至关重要的。通常，内皮细胞分泌VWF的大聚合物形式大聚合物形式以及由蛋白水解切割产生的具有较低分子量的那些形式。分子质量特别大的多聚体储存在内皮细胞的韦伯潘力氏(Weibel-Pallade)小体中，并在受到激动剂(诸如凝血酶和组胺)的刺激后释放。

[0006] 对于患有VWD的患者，鉴于需要长时间止血，特别是在大手术中，推荐使用冯维勒布兰德因子(VWF)替代疗法对他们进行治疗(Mannucci PM和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;2007年12月)。血浆源性VWF疗法含有因子VIII(FVIII)，并且在反复给药后具有FVIII积聚的潜力。VONVENDI®(冯维勒布兰德因子[重组]，Shire,Westlake Village,CA)是第一种且唯一一种重组VWF(rVWF)浓缩物(Turecek PL等人，Hamostaseologie.2009;29(增刊1):S32-38;Mannucci PM等人，Blood,2013;122(5):648-657;Gill JC等人，Blood,2015;126(17):2038-2046)。

[0007] 胃肠道(GI)出血事件在最多20％的患有冯维勒布兰德病(VWD)的患者中出现，并且已经观察到与2％-4％患有VWD的患者的血管发育不良病变有关。GI出血与冯维勒布兰德因子(VWF)的更高分子量和超大型多聚体(ULM)的缺乏密切相关，这在患有2A型和3型VWD的患者中最常见。与其他部位的出血相比，通常需要更高剂量和更长持续时间的血浆源性VWF

替代浓缩物疗法来解决GI出血，并且治疗仍然可能不成功。

发明内容

[0008] 本发明提供了一种用于治疗患有严重冯维勒布兰德病(VWD)的患者中的胃肠道出血的方法。该方法包括将至少一个在约40IU/kg至约100IU/kg范围内的剂量的重组冯维勒布兰德因子(rVWF)施用于受试者，其中第一剂量还包含重组因子VIII(rFVIII)。

[0009] 在一些实施方案中，rFVIII以约20IU/kg至约50IU/kg的剂量施用。

[0010] 在一些实施方案中，该方法还包括将在约40IU/kg至约100IU/kg范围内的第二剂量的重组冯维勒布兰德因子(rVWF)施用于受试者，其中所述第二剂量不包含重组因子VIII(rFVIII)。

[0011] 在一些实施方案中，rVWF与FVIII的比率为约1.5:0.8。在一些实施方案中，rVWF与FVIII的比率为约1.3:1。在一些实施方案中，rVWF与FVIII的比率为约1.1:0.8。在一些实施方案中，rVWF与FVIII的比率为约1.5:1。在一些实施方案中，rVWF与FVIII的比率为约1.1:1.2。

[0012] 在一些实施方案中，rVWF每8至12小时施用。

[0013] 在一些实施方案中，施用40-60IU/kg rVWF的所述rVWF，并且其中所述胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血。

[0014] 在一些实施方案中，40-80IU/kg rVWF的所述rVWF，并且其中所述胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血。

[0015] 在一些实施方案中，rVWF每8至12小时施用持续约3天至约7天。

[0016] 在一些实施方案中，每8至12小时施用40-60IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天，其中所述胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血。

[0017] 在一些实施方案中，每8至12小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天，其中所述胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血。

[0018] 在一些实施方案中，受试者患有3型VWD。在一些实施方案中，受试者患有严重1型VWD。在一些实施方案中，受试者患有严重2型VWD。

[0019] 在一些实施方案中，受试者在此前12个月内已接受至少1次出血事件治疗。在一些实施方案中，受试者在此前12个月内已接受多于1次出血事件治疗。

[0020] 本方明的其他目的、优点和实施方案将通过以下具体实施方式而变得显而易见。

附图说明

[0021] 图1示出了针对GI出血治疗的rVWF的止血效率。BE＝出血事件;GI＝胃肠道。4名患者经历总共6次GI出血。如果需要比估计多1-2次输注才能控制该出血发作，并且不需要其他含VWF产物，则将轻度和中度BE评为“良好”。如果需要比估计多<1.5倍输注才能控制该出血发作，并且不需要其他含VWF产物，则将重度BE评为“良好”。如果实际输注数小于或等于治疗BE所需的估计数，并且不需要其他含VWF产物，则将轻度、中度和重度BE评为“极好”。

[0022] 图2示出了VWF核酸和氨基酸序列。

具体实施方式

[0023] 引言

[0024] 本发明提供用于治疗患有严重冯维勒布兰德病(VWD)的患者中的胃肠道出血的方法，包括将至少一个在约40IU/kg至约100IU/kg范围内的剂量的重组冯维勒布兰德因子(rVWF)施用于受试者，其中第一剂量还包含重组因子VIII(rFVIII)。

[0025] PCT申请公开号WO2012/171031的公开内容以引用的方式整体并入本文用于所有目的。

[0026] 定义

[0027] 除非上下文另外明确规定，否则如本文和所附权利要求中所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物。因此，例如，对“一个抗体”的提及包括多个这样的抗体，并且对“一个宿主细胞”的提及包括提及一个或多个宿主细胞及其本领域技术人员已知的等同物，等等。还应当指出的是，权利要求可以撰写成排除任何可选的要素。因此，该陈述旨在用作排他性术语诸如“单独地”、“仅仅”等等与权利要求要素的叙述结合的使用或“否定”限制的使用的先行基础。

[0028] 在进一步描述本发明之前，应当理解，本发明不限于所描述的特定实施方案，因此当然可以变化。还应当理解，本文所用的术语仅出于描述特定实施方案的目的，并不旨在具有限制意义，因为本发明的范围将仅受所附权利要求的限定。

[0029] 如本文所用。“rVWF”是指重组VWF。

[0030] 如本文所用，“rFVIII”是指重组FVIII。

[0031] 当结合例如细胞或核酸、蛋白质或载体使用时，术语“重组”表示已经通过异源性核酸或蛋白质的引入或者天然核酸或蛋白质的改变对细胞、核酸、蛋白质或载体进行了修饰，或者该细胞来源于这样修饰的细胞。因此，例如，重组细胞表达天然(非重组)形式的细胞内不存在的基因，或者表达另外异常表达、低表达或完全不表达的天然基因。

[0032] 如本文所用，“重组VWF”包括经由重组DNA技术获得的VWF。在某些实施方案中，本发明的VWF蛋白可以包括构建体，例如如1986年10月23日公开的WO 1986/06096和1990年7月23日以Ginsburg等人的名义提交美国专利申请序列号07/559,509(就产生重组VWF的方法而言，该专利申请以引用的方式并入本文)所述制备的构建体。本发明中的VWF可以包括所有潜在形式，包括单体和多聚体形式。还应当理解，本发明涵盖将组合使用的不同形式的VWF。例如，本发明的VWF可以包括不同的多聚体、不同的衍生物以及生物学活性衍生物和非生物学活性衍生物二者。

[0033] 在本发明的上下文中，重组VWF包括来自例如哺乳动物(诸如灵长类动物、人、猴、兔、猪、啮齿动物、小鼠、大鼠、仓鼠、沙鼠、犬、猫)的VWF家族的任何成员，及其生物学活性衍生物。还包括具有活性的突变体和变体VWF蛋白，因为它们是VWF蛋白的功能片段和融合蛋白。此外，本发明的VWF还可以包含有利于纯化、检测或它们二者的标签。本文所述的VWF还可以用治疗部分或适合于体外或体内成像的部分修饰。

[0034] 如本文所用，“血浆源性VWF(pdVWF)”包括血液中存在的所有形式的蛋白质，包括从具有体内稳定(例如结合)至少一种FVIII分子的性质的哺乳动物获得的成熟VWF。

[0035] 术语“高度多聚体VWF”或“高分子量VWF”是指包含至少10个亚基，或12个、14个或16个亚基至约20个、22个、24个或26个亚基或更多个亚基的VWF。术语“亚基”是指VWF的单

体。如本领域已知，它通常是聚合形成高级多聚体的VWF的二聚体(参见Turecek等人，Semin.Thromb.Hemost.2010,36(5):510-521，该文献据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对关于VWF的多聚体分析的所有教导)。

[0036] 如本文所用，术语“因子VIII”或“FVIII”是指具有血液凝血因子VIII的典型特征的因子VIII分子的任何形式，无论是来源于血浆的、患者内源性的，还是通过使用重组DNA技术产生的，包括因子VIII的所有经修饰的形式。因子VIII(FVIII)是天然存在的，并且以由单基因产物产生的多肽的异质分布存在于治疗性制备物中(参见例如，Andersson等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,83:2979-2983(1986))。含有因子VIII的治疗性制备物的可商购获得实例包括以商品名HEMOFIL M、ADVATE和RECOMBINATE销售的那些(得自Baxter Healthcare Corporation,Deerfield,Ill.,U.S.A.)。

[0037] 如本文所用，“血浆FVIII活性”和“体内FVIII活性”可互换使用。使用标准测定法来测量的体内FVIII活性可以是内源性FVIII活性、治疗施用的FVIII(重组的或血浆源性的)的活性或者内源性FVIII活性和施用的FVIII活性二者。类似地，“血浆FVIII”是指内源性FVIII或者施用的重组或血浆源性FVIII。

[0038] 如本文所用，“冯维勒布兰德病”是指由冯维勒布兰德因子缺陷导致的一组疾病。冯维勒布兰德因子有助于血小板聚集在一起并粘在血管壁上，这对于正常血液凝固是必要的。如本文所进一步详细描述，冯维勒布兰德病有若干类型，包括1型、2A型、2B型、2M型和3型。

[0039] 术语“分离的”、“纯化的”或“生物纯的”是指材料基本上或实质上不含在天然状态下存在的通常伴随的组分。通常使用分析化学技术(诸如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱)来测定纯度和均质性。VWF是基本上纯化的制备物中存在的主要种类。在一些实施方案中，术语“纯化的”表示核酸或蛋白质在电泳凝胶中基本上产生一条带。在其他实施方案中，它意指核酸或蛋白质为至少50％纯的，更优选地至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或更高纯的。在其他实施方案中，“纯化”意指从待纯化的组合物除去至少一种污染物。在这个意义上，纯化不需要纯化的化合物是同质的，例如100％纯的。

[0040] 如本文所用，“施用”(和所有语法等同形式)包括静脉内施用、肌肉内施用、皮下施用、口服施用、以栓剂施用、局部接触、腹膜内、病灶内或鼻内施用，或者缓释装置(例如微型渗透泵)向受试者的移植。施用通过任何途径进行，包括肠胃外途径和经粘膜(例如，口服、鼻腔、阴道、直肠或透皮)途径。肠胃外施用包括例如静脉内、肌肉内、小动脉内、真皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴剂等。

[0041] 术语“治疗有效量或剂量”或“治疗充足量或剂量”或“有效或充足量或剂量”是指产生施用它要达到的治疗效果的剂量。例如，适用于治疗血友病的药物的治疗有效量可为能够预防或缓解与血友病相关的一种或多种症状的量。确切的剂量将取决于治疗目的，并且将是本领域技术人员使用已知技术可确定的(参见例如Lieberman,Pharmaceutical Dosage Forms(第1-3卷,1992年);Lloyd,The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(1999);Pickar,Dosage Calculations(1999);以及Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2003年,Gennaro编,

Lippincott,Williams&Wilkins)。

[0042] 如本文所用,术语“患者”和“受试者”可互换使用,并且是指患有疾病或具有患上疾病的潜力的哺乳动物(优选地人)。

[0043] 如本文所用,术语“约”表示指定值加或减10%的近似范围。例如,措辞“约20%”涵盖18%-22%的范围。

[0044] 如本文所用,术语“半衰期”是指经历衰变(或者从样品或从患者清除)的物质的量减少一半所需的时间期。

[0045] I.重组冯维勒布兰德因子(rVWF)

[0046] 本发明采用包含冯维勒布兰德因子(rVWF)的组合物,用于预治疗正在经历手术程序(诸如但不限于大手术、小手术或口腔手术)的患有严重VWD的受试者。

[0047] 在某些实施方案中,本发明的VWF蛋白可包括构建体,例如如1986年10月23日公开的WO 1986/06096和1990年7月23日以Ginsburg等人的名义提交美国专利申请序列号07/559,509(就产生重组VWF的方法而言,该专利申请以引用的方式并入本文)所述制备的构建体。本发明所用的VWF包括所有潜在形式,包括单体和多聚体形式。一种特别有用的VWF形式是至少两种VWF的同源多聚体。VWF蛋白可以是生物学活性衍生物,或当单独用作FVIII的稳定剂时,VWF可以是非生物学活性形式。还应当理解,本发明涵盖将组合使用的不同形式的VWF。例如,本发明所用的组合物可以包括不同的多聚体、不同的衍生物以及生物学活性衍生物和非生物学活性衍生物二者。

[0048] 在初期止血中,VWF作为血小板和胞外基质的具体组分(诸如胶原蛋白)之间的桥。该过程中的VWF的生物学活性可能通过不同的体外测定法来测量(Turecek等人,Semin.Thromb.Hemost.28:149-160,2002)。瑞斯托菌素辅因子测定法基于在存在VWF的情况下抗生素瑞斯托菌素诱导的新鲜或福尔马林固定的血小板的凝集。

[0049] 血小板凝集程度取决于VWF浓度,并且可以通过比浊法,例如通过使用凝集计来测量(Weiss等人,J.Clin.Invest.52:2708-2716,1973;Macfarlane等人,Thromb.Diath.Haemorrh.34:306-308,1975)。第二种方法是胶原蛋白结合测定法,它基于ELISA技术(Brown et Bosak,Thromb.Res.43:303-311,1986;Favaloro,Thromb.Haemost.83:127-135,2000)。微量滴定板涂覆有I型或III型胶原蛋白。然后使VWF结合至胶原蛋白表面,随后用酶标记的多克隆抗体检测。最后一步是底物反应,它可以使用ELISA读板器进行光度监测。如本文所提供,本发明的VWF的瑞斯托菌素辅因子比活性(VWF:RCo)通常以mU/μg VWF来描述,如使用体外测定法所测量。

[0050] 本发明的rVWF组合物优于pdVWF的优点是rVWF表现出比pdVWF更高的比活性。在一些实施方案中,本发明的rVWF具有至少约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或更高mU/μg的比活性。

[0051] 本发明的rVWF是包含约10个至约40个亚基的高度多聚体。在另外的实施方案中,使用本发明的方法产生的多聚体rVWF包含约10-30、12-28、14-26、16-24、18-22、20-21个亚基。在另外的实施方案中,rVWF从二聚体至超过40个亚基的多聚体(>1000万道尔顿)的以不同大小的多聚体存在。最大的多聚体提供了可以与血小板受体和损伤的内皮下基质位点相互作用的多个结合位点,并且是最能止血的VWF活性形式。ADAMTS13的施用将随时间推移切

割超大型rVWF多聚体，但是在产生期间(通常通过在细胞培养物中表达)，本发明的rVWF组合物通常不暴露于ADAMTS13，并且保持它们的高度多聚体结构。

[0052] 在一个实施方案中，本文所述的方法中所用的rVWF组合物具有特征如下的rVWF寡聚体分布：95％的寡聚体具有6个亚基和20个亚基之间。在其他实施方案中，rVWF组合物具有特征如下的rVWF寡聚体分布：95％的寡聚体具有选自WO 2012/171031的表2中存在的变异体458至641的亚基范围，该专利以引用的方式整体并入本文用于所有目的。

[0053] 在一个实施方案中，可以根据特定高级rVWF多聚体或更大的多聚体中存在的rVWF分子的百分比来表征rVWF组合物。例如，在一个实施方案中，本文所述的方法中所用的rVWF组合物中至少20％的rVWF分子存在于具有至少10个亚基的寡聚体复合物中。在另一个实施方案中，本文所述的方法中所用的rVWF组合物中至少20％的rVWF分子存在于具有至少12个亚基的寡聚体复合物中。在另外其他实施方案中，根据表3至表5中存在的变异体134至457中的任一者，本文提供的方法中所用的rVWF组合物具有最小百分比(例如，具有至少X％)的特定高级rVWF多聚体或更大的多聚体(例如，具有至少Y个亚基的多聚体)中存在的rVWF分子，该表以引用的方式整体并入本文用于所有目的。

[0054] 根据上文，施用于受试者的rVWF组合物(含有或不含有FVIII)通常包含很大比例的高分子量(HMW)rVWF多聚体。在另外的实施方案中，HMW rVWF多聚体组合物包含至少10％-80％的rVWF十聚体或高级多聚体。在另外的实施方案中，组合物包含约10％-95％、20％-90％、30％-85％、40％-80％、50％-75％、60％-70％的十聚体或高级多聚体。在另外的实施方案中，HMW rVWF多聚体组合物包含至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％的十聚体或高级多聚体。

[0055] rVWF多聚体的数量和百分比的评估可以使用本领域已知的方法进行，包括但不限于使用电泳和尺寸排阻色谱法通过尺寸来分离VWF多聚体的方法，例如如Cumming等人所讨论(J Clin Pathol.1993年5月;46(5):470-473，该文献据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及VWF多聚体的评估的所有教导)。这些技术还可以包括免疫印迹技术(诸如蛋白质印迹)，其中凝胶用针对VWF的放射性标记的抗体进行免疫印迹，然后进行化学发光检测(参见例如Wen等人，(1993)，J.Clin.Lab.Anal.，7:317-323，该文献据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及VWF多聚体的评估的所有教导)。用于VWF的另外测定法包括VWF:抗原(VWF:Ag)、VWF:瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCof)和VWF:胶原蛋白结合活性测定法(VWF:CBA)，这些测定法通常用于冯维勒布兰德病的诊断和分类。(参见例如Favaloro等人，Pathology，1997，29(4):341-456，该文献据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及VWF的测定法的所有教导)。

[0056] 在另外的实施方案中，本发明的高级rVWF多聚体在施用后约1至约90小时是稳定的。在另外其他实施方案中，高级rVWF多聚体在施用后约5-80、10-70、15-60、20-50、25-40、30-35小时是稳定的。在另外其他实施方案中，高级rVWF多聚体在施用后至少3、6、12、18、24、36、48、72小时是稳定的。在某些实施方案中，体外评估rVWF多聚体的稳定性。

[0057] 在一个实施方案中，本文提供组合物和方法中所用的高级rVWF多聚体在施用后具有至少12小时的半衰期。在另一个实施方案中，高级rVWF多聚体在施用后具有至少24小时的半衰期。在另外其他实施方案中，高级rVWF多聚体具有选自WO 2012/171031的表6中存在的变异体642至1045的半衰期，该专利以引用的方式整体并入本文用于所有目的。

[0058] 在具体方面，根据本发明使用的rVWF(重组的或血浆源性的)未经任何缀合、翻译后或共价改性修饰。在特定实施方案中，本发明的rVWF未经水溶性聚合物修饰，所述水溶性聚合物包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯、聚唾液酸、羟乙基淀粉、聚碳水化合物部分等等。

[0059] 在其他方面，根据本发明使用的rVWF(重组的或血浆源性的)已通过缀合、翻译后修饰或共价改性来修饰，包括N-末端或C-末端残基的修饰以及所选侧链(例如，在游离巯基基团、伯胺和羟基基团处)的修饰。在一个实施方案中，水溶性聚合物通过赖氨酸基团或其他伯胺连接至蛋白质(直接或经由接头)。在一个实施方案中，本发明的rVWF蛋白可以通过水溶性聚合物的缀合来修饰，所述水溶性聚合物包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯、聚唾液酸、羟乙基淀粉、聚碳水化合物部分等等。

[0060] 可以用于修饰rVWF和/或FVIII的水溶性聚合物包括直链和支链结构。缀合的聚合物可以直接附接至本发明的凝血蛋白，或者可以通过连接部分附接。蛋白质与水溶性聚合物的缀合的非限制性实例可见于美国专利号4,640,835;4,496,689;4,301,144;4,670,417;4,791,192和4,179,337，以及Abuchowski和Davis"Enzymes as Drugs,"Holcenberg和Roberts编，第367 383页，John Wiley and Sons,New York(1981)，和Hermanson G.,Bioconjugate Techniques,第2版,Academic Press,Inc.2008。

[0061] 蛋白质缀合可以通过许多本领域熟知的技术进行，例如，参见Hermanson G.,Bioconjugate Techniques,第2版,Academic Press,Inc.2008。实例包括通过凝血蛋白或水溶性聚合物部分中的一者上的羧基基团和另一者的胺基团之间的肽键连接，或凝血蛋白或水溶性聚合物部分中的一者的羧基基团和另一者的羟基基团之间的酯连接。本发明的凝血蛋白可以缀合至水溶性聚合物化合物的另一个连接是经由聚合物部分上的游离氨基基团与在聚合物的非还原端处形成的醛基团之间通过高碘酸氧化来反应形成的席夫(Schiff)碱(Jennings和Lugowski,J.Immunol.1981;127:1011-8;Femandes和Gregonradis,Biochim Biophys Acta.1997;1341;26-34)。所产生的席夫碱可以通过与$NaCNBH_3$的特异性还原形成仲胺来稳定。一种替代方法是通过在此前氧化后与NH_4Cl发生还原性胺化从而在聚合物上产生末端游离氨基基团。双官能试剂可以用于连接两个氨基基团或两个羟基基团。例如，含有氨基基团的聚合物可以通过如BS3(双(磺基琥珀酰亚胺基)辛二酸酯/Pierce,Rockford,Ill.)的试剂偶联至凝血蛋白的氨基基团。此外，异双官能交联试剂(如磺基-EMCS(N-.ε-马来酰亚胺己酰氧)磺基琥珀酰亚胺酯/Pierce)可以用于例如连接胺和硫醇基团。在其他实施方案中，醛反应性基团，诸如PEG醇盐加上溴乙醛的二乙缩醛；PEG加上DMSO和乙酸酐、以及PEG氯化物加上4-羟基苯甲醛的酚盐、琥珀酰亚胺基活性酯、活化的二硫代碳酸酯PEG、2,4,5-三氯苯基氯甲酸酯和对硝基苯基氯甲酸酯活化的PEG，可以用于凝血蛋白的缀合。

[0062] 在一些方面，本发明的方法中所用的rVWF已通过弗林蛋白酶体外成熟。在另外的实施方案中，弗林蛋白酶是重组弗林蛋白酶。

[0063] 在其他方面，本发明的方法中所用的rVWF使用本领域已知的方法通过在哺乳动物细胞培养物中表达来产生。在特定实施方案中，哺乳动物培养物包含CHO细胞。在一个示例性实施方案中，本发明的rVWF包括从CHO细胞表达系统分离的rVWF蛋白。在另一个实施方案中，原肽的除去通过原VWF向弗林蛋白酶的暴露来体外介导--在另外其他实施方案中，用于

原肽除去的弗林蛋白酶是重组弗林蛋白酶。在又一个实施方案中，完全糖基化/ABO血型聚糖不存在。

[0064] 在另外其他实施方案中，本发明的方法和组合物中所用的rVWF通过在合适的真核宿主系统中表达。真核细胞的实例包括但不限于哺乳动物细胞，诸如CHO、COS、HEK 293、BHK、SK-Hep和HepG2；昆虫细胞，例如SF9细胞、SF21细胞、S2细胞和High Five细胞；以及酵母细胞，例如酵母或裂殖酵母细胞。在一个实施方案中，VWF可以在酵母细胞、昆虫细胞、禽类细胞、哺乳动物细胞等等中表达。例如，在人细胞系、仓鼠细胞系或鼠科动物细胞系中表达。在一个特定实施方案中，细胞系是CHO、BHK或HEK细胞系。通常，哺乳动物细胞(例如来自连续细胞系的CHO细胞)可以用于表达本发明的VWF。

[0065] 在某些实施方案中，包含编码VWF的序列的核酸序列可以是载体。载体可以通过病毒递送或可以是质粒。编码蛋白质的核酸序列可以是具体基因或它们的生物学功能部分。在一个实施方案中，蛋白质至少是VWF的生物学活性部分。多种载体可以用于VWF的表达，并且可以选自真核表达载体。用于真核表达的载体的实例包括：(i)对于在酵母中表达，载体为诸如pAO、pPIC、pYES、pMET，使用诸如AOX1、GAP、GAL1、AUG1等启动子；(ii)对于在昆虫细胞中表达，载体为诸如pMT、pAc5、pIB、pMIB、pBAC等，使用诸如PH、p10、MT、Ac5、OpIE2、gp64、polh等启动子，以及(iii)对于在哺乳动物细胞中表达，载体为诸如pSVL、pCMV、pRc/RSV、pcDNA3、pBPV等，以及来源于诸如牛痘病毒、腺相关病毒、疱疹病毒、逆转录病毒等病毒系统的载体，使用诸如CMV、SV40、EF-1、UbC、RSV、ADV、BPV和β-肌动蛋白等启动子。

[0066] 在本发明的一些实施方案中，核酸序列还包含适用于蛋白质的受控表达的其他序列，诸如启动子序列、增强子、TATA盒、转录起始位点、多接头限制性位点、多聚A序列、蛋白质加工序列、选择性标记等等，它们通常是本领域的普通技术人员已知的。

[0067] 在某些实施方案中，本发明的细胞培养方法可以包括微载剂的使用。在一些实施方案中，可以在大型生物反应器中在适用于提供高体积比培养物表面积以实现高细胞密度和蛋白质表达的条件下进行实施方案的细胞培养。一种用于提供这种生长条件的装置是使用用于在搅拌槽生物反应器中进行细胞培养的微载剂。在微载剂上进行细胞生长的概念首先由van Wezel描述(van Wezel,A.L.,Nature 216:64-5(1967))，并且允许细胞在生长培养基中悬浮的小固体颗粒表面上贴壁。这些方法提供了高表面积:体积比，因此允许营养物的有效利用。此外，对于分泌蛋白质在真核细胞系中的表达，增加的表面积:体积比允许高水平分泌，从而在培养物的上清液中得到较高的蛋白质收率。最后，这些方法允许容易地扩大真核表达培养物。

[0068] 表达VWF的细胞可以在细胞培养物生长期间结合至球形或多孔微载剂。微载剂可以是选自以下的微载剂：基于葡聚糖、胶原蛋白、塑料、明胶和纤维素以及Butler所述的其他物质的微载剂(1988.载于：Spier&Griffiths,Animal Cell Biotechnology 3:283-303)。还可以使细胞在球形微载剂上生长至生物质，并在它们达到最终发酵生物质时和在多孔微载剂上产生表达的蛋白质之前对细胞进行传代培养，反之亦然。合适的球形微载剂可以包括光滑表面微载剂(诸如Cytodex™1、Cytodex™2和Cytode™3、(GE Healthcare))和大孔微载剂(诸如Cytopore™.1、Cytopore™2、Cytoline™1和Cytoline™2(GE Healthcare))。

[0069] 在某些实施方案中，rVWF在产生高分子量rVWF的细胞培养基中培养的细胞中表

达。术语“细胞培养溶液”、“细胞培养基”和“细胞培养上清液”是指本领域通常熟知的细胞培养过程的方面。在本发明的上下文中，细胞培养溶液可以包括细胞培养基和细胞培养上清液。细胞培养基任选地与补充物一起外部添加至细胞培养溶液，以提供营养物和用于培养表达VWF的细胞的其他组分。细胞培养上清液是指包含营养物和来自细胞培养基的其他组分以及在培养期间从细胞释放、代谢和/或分泌的产物的细胞培养溶液。在另外的实施方案中，培养基可以是不含动物性蛋白质的和化学限定的。制备不含动物性蛋白质的和化学限定的培养基的方法是本领域已知的，例如在US 2008/0009040和US 2007/0212770中，这两篇专利并入本文用于所有目的，尤其是针对涉及细胞培养基的所有教导。“不含蛋白质的”和相关术语是指培养中的细胞外源性的或不同于培养中的细胞的蛋白质，所述细胞在生长期间天然产生蛋白质。在另一个实施方案中，培养基是不含多肽的。在另一个实施方案中，培养基是不含血清的。在另一个实施方案中，培养基是不含动物性蛋白质的。在另一个实施方案中，培养基是不含动物性组分的。在另一个实施方案中，培养基含有蛋白质，例如来自血清(诸如胎牛血清)的动物性蛋白质。在另一个实施方案中，培养物具有外源添加的重组蛋白质。在另一个实施方案中，蛋白质来自经认证的不含病原体的动物。如本文所用，术语“化学限定的”应指不包含任何未限定的补充物(例如，动物性组分、器官、腺、植物或酵母的提取物)的培养基。因此，化学限定的培养基的每种组分是准确限定的。在一个优选的实施方案中，培养基是不含动物性组分的和不含蛋白质的。

[0070] 在另外的实施方案中，在从哺乳动物细胞培养物纯化后，在施用之前复溶rFVIII。在另外其他实施方案中，在复溶之前或之后用弗林蛋白酶处理rVWF。在另外的实施方案中，弗林蛋白酶是重组弗林蛋白酶。在另外其他实施方案中，本发明的rVWF不暴露于ADAMTS13，结果是超大型rVWF(即，包含10个或更多个亚基)存在于本发明的rVWF组合物中。

[0071] 在具体方面，本发明的方法中所用的rVWF包含在含有缓冲剂、糖和/或糖醇(包括但不限于海藻糖和甘露糖醇)、稳定剂(诸如甘氨酸)和表面活性剂(诸如聚山梨醇酯80)的制剂中。在另外的实施方案中，对于含有rFVIII的制剂，制剂还可以包括钠、组氨酸、钙和谷胱甘肽。

[0072] 在一个方面，包含rVWF的制剂在施用之前冻干。冻干使用本领域常见的技术进行，并且应针对正在开发的组合物进行优化[Tang等人，Pharm Res.21:191-200.(2004)和Chang等人，Pharm Res.13:243-9(1996)]。

[0073] 制备药物制剂的方法可以包括一个或多个以下步骤：在冻干前将如本文所述的稳定剂添加至所述混合物，在冻干前将选自填充剂、渗透压体积摩尔浓度调节剂和表面活性剂(它们中的每者都如本文所述)的至少一种试剂添加至所述混合物。在一个方面，冻干制剂至少由缓冲剂、填充剂和稳定剂中的一者或多者组成。在这个方面，在冻干步骤期间或在复溶期间聚集成为问题情况下评估和选择表面活性剂的效用。包含适当的缓冲剂以在冻干期间将制剂维持在pH的稳定区域内。

[0074] 针对冻干材料的标准复溶规范是添加回一定体积的纯水或无菌注射用水(WFI)(通常等于在冻干期间除去的体积)，尽管抗菌剂的稀溶液有时用于针对肠胃外施用的药物的产生[Chen,Drug Development and Industrial Pharmacy,18:1311-1354(1992)]。因此，提供了用于制备复溶的重组VWF组合物的方法，该方法包括将稀释剂添加至本发明的冻干重组VWF组合物的步骤。

[0075] 冻干材料可以被复溶为水溶液。多种水性载剂，例如无菌注射用水、用于多剂量用途的具有防腐剂的水、或具有适量表面活性剂的水(例如，含有活性化合物的水性悬浮液，所述活性化合物与适用于制造水性悬浮液的赋形剂混合)。在各个方面，这些赋形剂是助悬剂，例如但不限于羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂是天然存在的磷脂，例如但不限于卵磷脂或环氧烷与脂肪酸的缩合产物，例如但不限于聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物，例如但不限于十七乙烯氧基鲸蜡醇，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸的偏酯和己糖醇的缩合产物，诸如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸的偏酯和己糖醇酐的缩合产物，例如不限于聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。在各个方面，水性悬浮液还含有一种或多种防腐剂，例如但不限于对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯。

[0076] 在某些实施方案中，本发明的组合物是用于使用注射器或其他储存容器进行施用的液体制剂。在另外的实施方案中，这些液体制剂从本文所述的冻干材料产生，该冻干材料复溶为水溶液。

[0077] 在另一个方面，本发明的组合物还包含一种或多种药学上可接受的载剂。短语“药学上”或“药理学上”可接受的是指稳定的，抑制蛋白质降解(诸如聚集)和切割产物，此外当使用本领域熟知的途径施用时不产生过敏反应或其他不良反应的分子实体和组合物，如下文所述。“药学上可接受的载剂”包括任何和所有临床上有用的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等等，包括上述那些试剂。

[0078] II.重组VWF的产生

[0079] 可以重组产生本发明的游离的成熟重组冯维勒布兰德因子(rVWF)。本领域的技术人员认识到用于在宿主细胞中表达重组蛋白质的有用方法。在一些情况下，该方法包括在宿主细胞(诸如CHO细胞)中表达编码rVWF的核酸序列，并且在一定条件下培养所得的宿主细胞以产生rVWF、前原VWF、原VWF等等。

[0080] 在某些实施方案中，包含编码VWF的序列的核酸序列可以是表达载体。载体可以通过病毒递送或可以是质粒。编码蛋白质的核酸序列可以是具体基因或它们的生物学功能部分。在一个实施方案中，蛋白质至少是VWF的生物学活性部分。核酸序列还可以包含适用于蛋白质的受控表达的其他序列，诸如启动子序列、增强子、TATA盒、转录起始位点、多接头限制性位点、多聚A序列、蛋白质加工序列、选择性标记等等，它们通常是本领域的普通技术人员已知的。

[0081] 多种载体可以用于VWF的表达，并且可以选自真核表达载体。用于真核表达的载体的实例包括：(i)对于在酵母中表达，载体为诸如pAO、pPIC、pYES、pMET，使用诸如AOX1、GAP、GAL1、AUG1等启动子；(ii)对于在昆虫细胞中表达，载体为诸如pMT、pAc5、pIB、pMIB、pBAC等，使用诸如PH、p10、MT、Ac5、OpIE2、gp64、polh等启动子，以及(iii)对于在哺乳动物细胞中表达，载体为诸如pSVL、pCMV、pRc/RSV、pcDNA3、pBPV等，以及来源于诸如牛痘病毒、腺相关病毒、疱疹病毒、逆转录病毒等病毒系统的载体，使用诸如CMV、SV40、EF-1、UbC、RSV、ADV、BPV和β-肌动蛋白等启动子。

[0082] 在一些方面，本发明的方法中所用的rVWF使用本领域已知的方法通过在哺乳动物细胞培养物中表达来产生。在特定实施方案中，哺乳动物培养物包含CHO细胞。在另外的实施方案中，rVWF在相同的培养物中与重组因子VIII(rFVIII)共表达。在此类实施方案中，使

用本领域已知的方法使rVWF和rFVIII一起纯化(共纯化)或单独纯化。在其他实施方案中，rVWF在不含有rFVIII的培养物中表达。

[0083] 在一些实施方案中，rVWF从合适的真核宿主系统表达和分离。真核细胞的实例包括但不限于哺乳动物细胞，诸如CHO、COS、HEK293、BHK、SK-Hep和HepG2；昆虫细胞，例如SF9细、SF21细胞、S2细胞和High Five细胞；以及酵母细胞，例如酵母或裂殖酵母细胞。在一个实施方案中，VWF可以在酵母细胞、昆虫细胞、禽类细胞、哺乳动物细胞等等中表达。例如，在人细胞系、仓鼠细胞系或鼠科动物细胞系中表达。在一个特定实施方案中，细胞系是CHO、BHK或HEK细胞系。通常，哺乳动物细胞(例如来自连续细胞系的CHO细胞)可以用于表达本发明的VWF。在某些情况下，VWF蛋白从CHO细胞表达系统表达和分离。

[0084] VWF可以在细胞培养物系统中或根据本领域技术人员公认的任何细胞培养方法产生。在一些实施方案中，可以在大型生物反应器中在适用于提供高体积比培养物表面积以实现高细胞密度和蛋白质表达的条件下进行细胞培养。一种用于提供这种生长条件的装置是使用用于在搅拌槽生物反应器中进行细胞培养的微载剂。在微载剂上进行细胞生长的概念首先由van Wezel描述(van Wezel,A.L.,Nature,1967,216:64-5)，并且允许细胞在生长培养基中悬浮的小固体颗粒表面上贴壁。这些方法提供了高表面积:体积比，因此允许营养物的有效利用。此外，对于分泌蛋白质在真核细胞系中的表达，增加的表面积:体积比允许高水平分泌，从而在培养物的上清液中得到较高的蛋白质收率。最后，这些方法允许容易地扩大真核表达培养物。

[0085] 表达VWF的细胞可以在细胞培养物生长期间结合至球形或多孔微载剂。微载剂可以是选自以下的微载剂:基于葡聚糖、胶原蛋白、塑料、明胶和纤维素以及Butler所述的其他物质的微载剂(1988.载于:Spier&Griffiths,Animal Cell Biotechnology 3:283-303)。还可以使细胞在球形微载剂上生长至生物质，并在它们达到最终发酵生物质时和在多孔微载剂上产生表达的蛋白质之前对细胞进行传代培养，反之亦然。合适的球形微载剂可以包括光滑表面微载剂(诸如Cytodex™1、Cytodex™2和Cytodex™3、(GE Healthcare))和大孔微载剂(诸如Cytopore™1、Cytopore™2、Cytoline™1和Cytoline™2(GE Healthcare))。

[0086] 在另一个实施方案中，通过使原VWF暴露于弗林蛋白酶来从非成熟的VWF体外切割VWF原肽。在一些实施方案中，用于原肽切割的弗林蛋白酶是重组弗林蛋白酶。

[0087] 在某些实施方案中，rVWF在产生高分子量rVWF的细胞培养基中培养的细胞中表达。术语“细胞培养溶液”、“细胞培养基”和“细胞培养上清液”是指本领域通常熟知的细胞培养过程的方面。在本发明的上下文中，细胞培养溶液可以包括细胞培养基和细胞培养上清液。细胞培养基任选地与补充物一起外部添加至细胞培养溶液，以提供营养物和用于培养表达VWF的细胞的其他组分。细胞培养上清液是指包含营养物和来自细胞培养基的其他组分以及在培养期间从细胞释放、代谢和/或分泌的产物的细胞培养溶液。在另外的实施方案中，培养基可以是不含动物性蛋白质的和化学限定的。制备不含动物性蛋白质的和化学限定的培养基的方法是本领域已知的，例如在US 2006/0094104、US 2007/0212770和US 2008/0009040中，这两篇专利并入本文用于所有目的，尤其是针对涉及细胞培养基的所有教导。“不含蛋白质的”和相关术语是指培养中的细胞外源性的或不同于培养中的细胞的蛋白质，所述细胞在生长期间天然产生蛋白质。在另一个实施方案中，培养基是不含多肽的。在另一个实施方案中，培养基是不含血清的。在另一个实施方案中，培养基是不含动物性蛋

白质的。在另一个实施方案中，培养基是不含动物性组分的。在另一个实施方案中，培养基含有蛋白质，例如来自血清(诸如胎牛血清)的动物性蛋白质。在另一个实施方案中，培养物具有外源添加的重组蛋白质。在另一个实施方案中，蛋白质来自经认证的不含病原体的动物。如本文所用，术语“化学限定的”应指不包含任何未限定的补充物(例如，动物性组分、器官、腺、植物或酵母的提取物)的培养基。因此，化学限定的培养基的每种组分是准确限定的。在一个优选的实施方案中，培养基是不含动物性组分的和不含蛋白质的。

[0088] 在某些实施方案中，表达VWF的细胞的培养物可以维持至少约7天，或至少约14天、21天、28天，或至少约5周、6周、7周，或至少约2个月或3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、13个月、14个月、15个月、16个月、17个月、18个月或更长的时间。使细胞培养物维持重组VWF蛋白产生的细胞密度将取决于用于蛋白质表达的培养条件和培养基。本领域的技术人员将能够容易地确定产生VWF的细胞培养物的最佳细胞密度。在一个实施方案中，使培养物长时间维持在约0.5×10^6和4×10^7个细胞/ml之间的细胞密度下。在其他实施方案中，使细胞密度长时间维持在约1.0×10^6和约1.0×10^7个细胞/ml之间的浓度下。在其他实施方案中，使细胞密度长时间维持在约1.0×10^6和约4.0×10^6个细胞/ml之间的浓度下。在其他实施方案中，使细胞密度长时间维持在约1.0×10^6和约4.0×10^6个细胞/ml之间的浓度下。在另外其他实施方案中，细胞密度可以长时间维持在约2.0×10^6和约4.0×10^6之间、或在约1.0×10^6和约2.5×10^6之间、或在约1.5×10^6和约3.5×10^6之间、或任何其他类似范围的浓度下。在进行细胞培养适当的时间后，可以使用本领域已知的方法从表达系统分离rVWF。

[0089] 在一个具体实施方案中，用于产生rVWF的连续细胞培养物的细胞密度长时间维持在不超过2.5×10^6个细胞/mL的浓度下。在其他具体实施方案中，使细胞密度维持在不超过2.0×10^6个细胞/mL、1.5×10^6个细胞/mL、1.0×10^6个细胞/mL、0.5×10^6个细胞/mL或更低。在一个实施方案中，使细胞密度维持在1.5×10^6个细胞/mL和2.5×10^6个细胞/mL之间。

[0090] 在上文所述的细胞培养物的一个实施方案中，细胞培养溶液包含含有铜的培养基补充物。此类细胞培养溶液例如在美国专利号8,852,888和美国专利号9,409,971中有所描述，这些专利据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及用于产生重组VWF的细胞培养方法和组合物的所有教导。

[0091] 前原VWF的多核苷酸和氨基酸序列分别如SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2所示，并且可以分别以GenBank登录号NM_000552(智人冯维勒布兰德因子(VWF)mRNA)和NP_000543获取。对应于成熟VWF蛋白的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示(对应于全长前原VWF氨基酸序列的氨基酸764-2813)。在一些实施方案中，VWF表现出与SEQ ID NO:3的序列至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％、或至少100％的同一性。在一些实施方案中，本发明的rVWF表现出与SEQ ID NO:3的序列至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％、或至少100％的同一性。参见例如美国专利号8,597,910、美国专利公开号2016/0129090，以及图6。

[0092] 一种有用的rVWF形式至少具有体内稳定(例如结合)的至少一种因子VIII(FVIII)分子，以及任选地具有药理学上可接受的糖基化模式的性质。其具体实例包括不含A2结构域的VWF，因此对蛋白水解具有耐受性(Lankhof等人，Thromb.Haemost.77:1008-1013，1997)，以及从Val 449至Asn 730的VWF片段(包括糖蛋白Ib结合结构域和胶原蛋白和肝素

的结合位点)(Pietu等人,Biochem.Biophys.Res.Commun.164:1339-1347,1989)。在一个方面,根据现有技术中已知的方法,在VWF缺陷型哺乳动物中进行VWF稳定至少一种FVIII分子的能力的确定。

[0093] 本发明的rVWF可以通过本领域已知的任何方法来产生。一个具体实例在1986年10月23日公开的WO86/06096和1990年7月23日提交的美国专利申请号07/559,509(就产生重组VWF的方法而言,该专利申请以引用的方式并入本文)中有所公开。因此,以下方法是本领域已知的:(i)通过基因工程(例如经由RNA的逆转录和/或DNA的扩增)来产生重组DNA,(ii)通过转染(例如经由电穿孔或显微注射)来将重组DNA引入原核或真核细胞中,(iii)培养转化的细胞,例如以连续或分批方式来培养转化的细胞,(iv)表达VWF,例如组成型表达或在诱导后表达VWF,以及(v)分离VWF,例如从培养基或通过收获转化的细胞来分离VWF,以(vi)获得纯化的rVWF,例如经由阴离子交换色谱或亲和色谱来获得纯化的rVWF。在一个方面,使用本领域熟知的重组DNA技术在转化的宿主细胞中制备重组VWF。例如,可以使用合适的限制性酶从DNA中切除编码多肽的序列。或者,在另一个方面,使用化学合成技术(诸如氨基磷酸酯法)来合成DNA分子。另外,在又一个方面,使用这些技术的组合。

[0094] 本发明还提供了在适当宿主中编码本发明的多肽的载体。该载体包含编码可操作地连接至适当的表达控制序列的多肽的多核苷酸。在将多核苷酸插入载体之前或之后进行这种有效连接的方法是熟知的。表达控制序列包括启动子、活化子、增强子、操纵子、核糖体结合位点、起始信号、终止信号、帽信号、多腺苷酸化信号和涉及转录或翻译控制的其他信号。所得的当中具有多核苷酸的载体被用于转化适当的宿主。可以使用本领域熟知的方法来进行该转化。

[0095] 多种可用的和熟知的宿主细胞中的任一种都可用于本发明的实践。特定宿主的选择取决于本领域公认的许多因素,包括例如与所选的表达载体的相容性、DNA分子编码的肽的毒性、转化率、肽的易回收性、表达特征、生物安全性和成本。这些因素之间的平衡必须认识到:并非所有宿主细胞对于特定DNA序列的表达都同样有效。在这些通用准则内,有用的微生物宿主细胞包括但不限于细菌、酵母和其他真菌、昆虫、植物、培养中的哺乳动物(包括人)细胞或者本领域已知的其他宿主。

[0096] 在常规发酵条件下培养转化的宿主细胞,以表达所期望的化合物。这种发酵条件是本领域熟知的。最后,通过本领域熟知的方法从培养基或宿主细胞本身纯化多肽。

[0097] 根据用于表达本发明的化合物的宿主细胞,碳水化合物(寡糖)基团任选地附接至已知是蛋白质中的糖基化位点的位点。通常,当丝氨酸(Ser)或苏氨酸(Thr)残基和天冬酰胺(Asn)残基是序列Asn-X-Ser/Thr的一部分时,O-连接的寡糖附接至丝氨酸(Ser)或苏氨酸(Thr)残基,而N-连接的寡糖附接至天冬酰胺(Asn)残基,其中X可以是除脯氨酸之外的任何氨基酸。X优选地为19种天然存在的氨基酸(脯氨酸不计算在内)之一。N-连接的寡糖和O-连接的寡糖的结构和每种类型中存在的糖残基可以是不同的。常见于N-连接的寡糖和O-连接的寡糖上的一种类型的糖是N-乙酰神经氨酸(称为唾液酸)。唾液酸通常是N-连接的寡糖和O-连接的寡糖的末端残基,在一个方面,唾液酸凭借其负电荷,赋予糖基化化合物酸性性质。可以将这些位点掺入本发明的化合物的接头中,并且优优选地在多肽化合物的重组产生期间通过细胞使这些位点糖基化(例如,在哺乳动物细胞(诸如CHO、BHK、COS)中)。在其他方面,通过本领域已知的合成或半合成程序来使这些位点糖基化。

[0098] 在一些实施方案中，可以作为本文所述的纯化程序(包括阴离子交换、阳离子交换、尺寸排阻和/或免疫亲和法)的一部分在色谱柱上进行唾液酸化(也称为唾液酸化作用)。在一些实施方案中，与未经历唾液酸化的rVWF相比，唾液酸化使rVWF的稳定性增加。在一些实施方案中，与未经历唾液酸化的rVWF相比，唾液酸化使血液循环中的rVWF的稳定性增加(例如，在施用于受试者后)。在一些实施方案中，与未经历唾液酸化的rVWF相比，经唾液酸化的rVWF的稳定性增加10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，与未经历唾液酸化的rVWF相比，唾液酸化使rVWF的半衰期增加。在一些实施方案中，与未经历唾液酸化的rVWF相比，唾液酸化使rVWF在血液循环中(例如，在施用于受试者之后)的半衰期增加。在一些实施方案中，与未经历唾液酸化的rVWF相比，经唾液酸化的rVWF的半衰期增加10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，与未经历唾液酸化的rVWF相比，经唾液酸化的rVWF的增加的半衰期使rVWF在血液循环中(例如，在施用于受试者之后)稳定1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、12小时、24小时或更长。在一些实施方案中，唾液酸化使2,3唾液酸化和/或2,6唾液酸化的数量增加。在一些实施方案中，作为一个另外的缓冲步骤，通过添加2,3唾液酸转移酶和/或2,6唾液酸转移酶和CMP-NANA(胞苷-5'-单磷酸-N-乙酰神经氨酸钠盐)来增加唾液酸化。在一些实施方案中，作为一个另外的缓冲步骤，通过添加2,3唾液酸转移酶和CMP-NANA(胞苷-5'-单磷酸-N-乙酰神经氨酸钠盐)来增加唾液酸化。在一些实施方案中，作为一个另外的缓冲步骤，通过添加2,3唾液酸转移酶和CMP-NANA(胞苷-5'-单磷酸-N-乙酰神经氨酸钠盐)来增加2,3唾液酸化。

[0099] 在一些实施方案中，作为一个另外的缓冲步骤，通过添加2,6唾液酸转移酶和CMP-NANA(胞苷-5'-单磷酸-N-乙酰神经氨酸钠盐)来增加2,6唾液酸化。在一些实施方案中，作为一个另外的缓冲步骤，通过添加2,3唾液酸转移酶和/或2,6唾液酸转移酶和CMP-NANA(胞苷-5'-单磷酸-N-乙酰神经氨酸钠盐)来增加2,3唾液酸化和/或2,6唾液酸化。在一些实施方案中，CMP-NANA被化学或酶修饰为将经改性的唾液酸转移至潜在的游离位置。在一些实施方案中，通过以下方式来进行唾液酸化：将rVWF加到树脂上，用本文所述的一种或多种缓冲液洗涤以剔除不需要的杂质，在允许另外的唾液酸化的条件下施加一种或多种含有唾液酸转移酶和CMP-NANA的缓冲液，以及用一种或多种缓冲液洗涤以剔除过量的唾液酸化试剂，以及用一种或多种缓冲液洗脱增强的rVWF(例如，具有增加的唾液酸化的rVWF)。在一些实施方案中，如本文所述，唾液酸化过程作为阳离子交换法、阴离子交换法、尺寸排阻法或免疫亲和纯化法的一部分进行。

[0100] 或者，使用例如固相合成技术通过合成法来制备化合物。合适的技术是本领域熟知的，并且包括在Merrifield(1973)，Chem.Polypeptides，第335-61页(Katsoyannis和Panayotis编)；Merrifield(1963)，J.Am.Chem.Soc.85:2149；Davis等人(1985)，Biochem.Intl.10:394-414；Stewart和Young(1969)，Solid Phase Peptide Synthesis；美国专利号3,941,763；Finn等人(1976)，The Proteins(第3版)2:105-253；和Erickson等人(1976)，The Proteins(第3版)2:257-527'中描述的那些技术。固相合成是制备单个肽的优选技术，因为它是制备小肽的最具成本效益的方法

[0101] VWF的片段、变体和类似物可以根据本领域熟知的方法产生。可以使用但不限于酶切(例如，胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶)以及使用重组手段来产生具有具体氨基酸序列的多肽

片段来制备多肽的片段。可以产生包含具有特定活性的蛋白质区域的多肽片段，诸如多聚化结构域或本领域已知的任何其他可鉴定的VWF结构域。

[0102] 制备多肽类似物的方法也是熟知的。多肽的氨基酸序列类似物可以是取代、插入、添加或缺失类似物。缺失类似物(包括多肽的片段)缺少天然蛋白质的一个或多个残基，这些残基对于功能或免疫原性活性不是必需的。插入类似物涉及在多肽中的非末端点添加例如一个或多个氨基酸。该类似物可以包括例如但不限于免疫反应性表位或仅单个残基的插入。添加类似物(包括多肽的片段)包含在蛋白质的任一个或两个末端处的一个或多个氨基酸的添加，并且包括例如融合蛋白。还设想了前述类似物的组合。

[0103] 取代类似物通常在蛋白质内的一个或多个位点处使野生型的一个氨基酸与另一个氨基酸交换，并且可以被设计为调节多肽的一个或多个性质而不使其他功能或性质完全丧失。在一个方面，取代是保守取代。“保守氨基酸取代”是一种氨基酸被具有侧链或相似化学特性的氨基酸的取代。用于进行保守取代的相似氨基酸包括具有酸性侧链(谷氨酸、天冬氨酸)；碱性侧链(精氨酸、赖氨酸、组氨酸)；极性酰胺侧链(谷氨酰胺、天冬酰胺)；疏水性脂族侧链(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、甘氨酸)；芳族侧链(苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸)；小侧链(甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸)；或脂族羟基侧链(丝氨酸、苏氨酸)的那些氨基酸。

[0104] 在一个方面，类似物与衍生出它们的重组VWF基本上同源或基本上相同。类似物包括保留野生型多肽的至少一些生物学活性(例如血液凝固活性)的那些类似物。

[0105] 所设想的多肽变体包括但不限于通过诸如泛素化、糖基化(包括多唾液酸化(或多唾液酸化作用))、与治疗剂或诊断剂的缀合、标记、共价聚合物附接(诸如聚乙二醇化(用聚乙二醇衍生化))、引入不可水解的键以及通过氨基酸(诸如鸟氨酸)的化学合成进行的插入或取代的技术来进行化学改性的多肽，这些多肽通常不会出现在人类蛋白质中。变体保留了本发明的未经修饰的分子的相同的或基本上相同的结合性质。这种化学修饰可以包括试剂与VWF多肽的直接或间接(例如，经由接头)附接。就间接连接而言，可以设想的是，接头可以是可水解的或不可水解的。

[0106] 在一个方面，制备聚乙二醇化的多肽类似物将包括以下步骤：(a)在使结合构建体多肽附接至一个或多个PEG基团的条件下使多肽与聚乙二醇(诸如PEG的反应性酯或醛衍生物)反应，以及(b)获得一种或多种反应产物。一般而言，酰化反应的最佳反应条件根据已知参数和所期望的结果来确定。例如，PEG:蛋白质的比例越大，聚聚乙二醇化产物的百分比越大。在一些实施方案中，结合构建体在N-末端处具有单个PEG部分。聚乙二醇(PEG)可以附接至血液凝固因子，从而例如提供更长的体内半衰期。PEG基团可以具有任何合适的分子量并且是直链的或支链的。PEG的平均分子量在约2千道尔顿(“kD”)至约100kDa、约5kDa至约50kDa、或约5kDa至约10kDa的范围内。在某些方面，PEG基团经由通过PEG部分上的天然的或工程化的反应性基团(例如，醛、氨基、硫醇或酯基团)至血液凝固因子上的反应性基团(例如，醛、氨基或酯基团)酰化或还原性烷基化或通过本领域已知的任何其他技术来附接至血液凝固因子。

[0107] 用于制备多唾液酸化的多肽的方法在美国专利公开20060160948、Fernandes et Gregoriadis;Biochim.Biophys.Acta 1341:26-34,1997和Saenko等人,Haemophilia 12:42-51,2006中有所描述。简而言之，将含有0.1M $NaIO_4$的多聚乙酰基神经氨酸(CA)溶液在

室温下黑暗中搅拌以氧化CA。在黑暗中针对例如0.05M磷酸钠缓冲液pH7.2透析活化的CA溶液，并将该溶液添加至rVWF溶液中，并在黑暗中室温下轻轻振荡温育18h。任选地通过例如超滤/渗滤从rVWF-聚唾液酸缀合物分离游离的试剂。使用戊二醛作为交联试剂来实现rVWF与聚唾液酸的缀合(Migneault等人,Biotechniques 37:790-796,2004)。

[0108] 在另一个方面，还设想了前原VWF和原VWF多肽将在本发明的制剂中提供治疗有益效果。例如，美国专利号7,005,502描述了包含大量在体外诱导凝血酶产生的原VWF的药物制剂。除天然存在的成熟VWF的重组生物学活性的片段、变体或其他类似物之外，本发明还设想了前原VWF的重组生物学活性的片段、变体或类似物(如SEQ ID NO:2所示)或原VWF多肽(SEQ ID NO:2的氨基酸残基23至764)在本文所述的制剂中的使用。

[0109] 技术人员可以容易地产生编码片段、变体和类似物的多核苷酸，以编码具有与天然存在的分子相同的或相似的生物学活性的天然存在的分子的生物学活性片段、变体或类似物。在各个方面，使用PCR技术、DNA编码分子的消化/连接等等来制备这些多核苷酸。因此，使用本领域已知的任何方法(包括但不限于定点诱变)，本领域的技术人员将能够在DNA链中产生单碱基改变，从而产生密码子改变和错义突变。如本文所用，短语“中等严格杂交条件”意指例如在42℃下在50％甲酰胺中杂交，并且在60℃下在0.1×SSC、0.1％SDS中洗涤。本领域的技术人员应当理解，这些条件的变化根据待杂交的序列的长度和GC核苷酸碱基含量而进行。本领域的配方标准品适用于确定确切的杂交条件。参见Sambrook等人，9.47-9.51，载于Molecular Cloning,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,New York(1989)。

[0110] A.VWF多聚体

[0111] rVWF多聚体的数量和百分比的评估可以使用本领域已知的方法来进行，包括但不限于使用电泳和尺寸排阻色谱法根据尺寸来分离VWF多聚体的方法，例如如Cumming等人，(J Clin Pathol.,1993May;46(5):470-473，该文献据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及VWF多聚体的评估的所有教导)所讨论。这些技术还可以包括免疫印迹技术(诸如蛋白质印迹)，其中凝胶用针对VWF的放射性标记的抗体进行免疫印迹，然后进行化学发光检测(参见例如Wen等人,J.Clin.Lab.Anal.,1993,7:317-323，该文献据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及VWF多聚体的评估的所有教导)。VWF的其他测定法包括VWF:抗原(VWF:Ag)、VWF:瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCof)和VWF:胶原结合活性测定法(VWF:CBA)，这些测定法通常用于冯维勒布兰德病的诊断和分类(参见例如Favaloro等人,Pathology,1997,29(4):341-456;Sadler,JE,Annu Rev Biochem,1998,67:395-424;和Turecek等人,Semin Thromb Hemost,2010,36:510-521，这些文献据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及VWF的测定法的所有教导)。在一些实施方案中，使用本方法获得的rVWF包括rVWF的上样样品中存在的任何多聚体模式。在一些实施方案中，使用本方法获得的rVWF包括生理上出现的多聚体模式以及超大VWF-多聚体模式。

[0112] b.VWF测定法

[0113] 在初期止血中，VWF作为血小板和胞外基质的具体组分(诸如胶原蛋白)之间的桥。该过程中的VWF的生物学活性可以通过不同的体外测定法来测量(Turecek等人,Semin Thromb Hemost,2010,36:510-521)。

[0114] VWF:瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCof)测定法基于在存在VWF的情况下抗生素瑞斯托

菌素诱导的新鲜或福尔马林固定的血小板的凝集。血小板凝集程度取决于VWF浓度，并且可以通过比浊法，例如通过使用凝集计来测量(Weiss等人，J.Clin.Invest.，1973，52:2708-2716;Macfarlane等人，Thromb.Diath.Haemorrh.，1975，34:306-308)。如本文所提供，本发明的VWF的瑞斯托菌素辅因子比活性(VWF:RCo)通常以mU/μg VWF来描述，如使用体外测定法所测量。

[0115] 在一些实施方案中，根据本发明的方法纯化的rVWF具有至少约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或更高mU/μg的比活性。在一些实施方案中，本文所述的方法中所用的rVWF具有20mU/μg至150mU/μg的比活性。在一些实施方案中，rVWF具有30mU/μg至120mU/μg的比活性。在一些实施方案中，rVWF具有40mU/μg至90mU/μg的比活性。在一些实施方案中，rVWF具有选自下表3中存在的变异体1至133的比活性。

[0116] 表3.组合物中存在的和本文提供的方法中所用的rVWF的比活性的示例性实施方案。

[0117]

(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						

[0118] Var.＝变异

[0119] 本发明的rVWF是包含约10个至约40个亚基的高度多聚体。在另外的实施方案中，使用本发明的方法产生的多聚体rVWF包含约10-30、12-28、14-26、16-24、18-22、20-21个亚基。在一些实施方案中，rVWF从二聚体至超过40个亚基的多聚体(>1000万道尔顿)的以不同大小的多聚体存在。最大的多聚体提供了可以与血小板受体和损伤的内皮下基质位点相互作用的多个结合位点，并且是最能止血的VWF活性形式。在一些实施方案中，本发明的rVWF包括超大多聚体(ULM)。一般而言，高级和超大多聚体被认为是止血效果最强的(参见，例如Turecek,P.,*Hämostaseologie*,(第37卷):增刊1,第S15-S25页(2017))。在一些实施方案中，rVWF在500kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，可以使用所述方法获得任何期望的多聚体模式。在一些实施方案中，当采用阴离子交换和/或阳离子交换法时，可以操纵一个或多个洗涤步骤中的缓冲液或梯度缓冲液的pH、电导率和/或抗衡离子浓度，以获得所期望的多聚体模式。在一些实施方案中，然后采用尺寸排阻色谱，可以采用收集标准来获得所期望的多聚体模式。在一些实施方案中，所描述的多聚体模式包括超大多聚体。在一些实施方案中，超大多聚体为至少10,000kDa、至少11,000kDa、至少12,000kDa、至少13,000kDa、至少14,000kDa、至少15,000kDa、至少16,000kDa、至少17,000kDa、至少18,000kDa、至少19,000kDa、至少20,000kDa。在一些实施方案中，超大多聚体在约10,000kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，超大多聚体在约11,000kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，超大多聚体在约12,000kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，超大多聚体在约13,000kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，超大多聚体在约14,000kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，超大多聚体在约15,000kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，超大多聚体在约16,000kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，超大多聚体在约17,000kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，超大多聚体在约18,000kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，超大多聚体在约19,000kDa和20,000kDa之间。在一些实施方案中，使用本方法获得的rVWF包括rVWF的上样样品中存在的任何多聚体模式。在一些实施方案中，使用本方法获得的rVWF包括生理上出现的多聚体模式以及超大VWF-多聚体模式。

[0120] 在一些实施方案中，通过本文所述的纯化方法制备的rVWF组合物具有特征如下的rVWF寡聚体分布:95％的寡聚体具有6个亚基和20个亚基之间。在一些实施方案中，rVWF组合物具有特征如下的rVWF寡聚体分布:95％的寡聚体具有选自表4中存在的变异体458至641的亚基范围。

[0121] 表4.组合物中存在的和本文提供的方法中所用的rVWF寡聚体的分布的示例性实施方案。

[0122]

亚基		亚基		亚基		亚基	
2-40	Var.458	6-16	Var.504	12-20	Var.550	20-28	Var.596
2-38	Var.459	6-14	Var.505	12-18	Var.551	20-26	Var.597
2-36	Var.460	6-12	Var.506	12-16	Var.552	20-24	Var.598
2-34	Var.461	6-10	Var.507	12-14	Var.553	20-22	Var.599
2-32	Var.462	6-8	Var.508	14-40	Var.554	22-40	Var.600
2-30	Var.463	8-40	Var.509	14-38	Var.555	22-38	Var.601
2-28	Var.464	8-38	Var.510	14-36	Var.556	22-36	Var.602
2-26	Var.465	8-36	Var.511	14-34	Var.557	22-34	Var.603
2-24	Var.466	8-34	Var.512	14-32	Var.558	22-32	Var.604
2-22	Var.467	8-32	Var.513	14-30	Var.559	22-30	Var.605
2-20	Var.468	8-30	Var.514	14-28	Var.560	22-28	Var.606
2-18	Var.469	8-28	Var.515	14-26	Var.561	22-26	Var.607
2-16	Var.470	8-26	Var.516	14-24	Var.562	22-24	Var.608
2-14	Var.471	8-24	Var.517	14-22	Var.563	24-40	Var.609
2-12	Var.472	8-22	Var.518	14-20	Var.564	24-38	Var.610
2-10	Var.473	8-20	Var.519	14-18	Var.565	24-36	Var.611
2-8	Var.474	8-18	Var.520	14-16	Var.566	24-34	Var.612
4-40	Var.475	8-16	Var.521	16-40	Var.567	24-32	Var.613
4-38	Var.476	8-14	Var.522	16-38	Var.568	24-30	Var.614
4-36	Var.477	8-12	Var.523	16-36	Var.569	24-28	Var.615
4-34	Var.478	8-10	Var.524	16-34	Var.570	24-26	Var.616
4-32	Var.479	10-40	Var.525	16-32	Var.571	26-40	Var.617
4-30	Var.480	10-38	Var.526	16-30	Var.572	26-38	Var.618
4-28	Var.481	10-36	Var.527	16-28	Var.573	26-36	Var.619

[0123]

4-26	Var.482	10-34	Var.528	16-26	Var.574	26-34	Var.620
4-24	Var.483	10-32	Var.529	16-24	Var.575	26-32	Var.621
4-22	Var.484	10-30	Var.530	16-22	Var.576	26-30	Var.622
4-20	Var.485	10-28	Var.531	16-20	Var.577	26-28	Var.623
4-18	Var.486	10-26	Var.532	16-18	Var.578	28-40	Var.624
4-16	Var.487	10-24	Var.533	18-40	Var.579	28-38	Var.625
4-14	Var.488	10-22	Var.534	18-38	Var.580	28-36	Var.626
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

[0124] Var.＝变异体

[0125] 在一些实施方案中，可以根据特定高级rVWF多聚体或更大的多聚体中存在的rVWF分子的百分比来表征通过本文提供的方法来制备的rVWF组合物。例如，在一个实施方案中，本文所述的方法中所用的rVWF组合物中至少20％的rVWF分子存在于具有至少10个亚基的寡聚体复合物中。在另一个实施方案中，本文所述的方法中所用的rVWF组合物中至少20％的rVWF分子存在于具有至少12个亚基的寡聚体复合物中。在另外其他实施方案中，根据表5至表7中存在的变异体134至457中的任一者，本文提供的方法中所用的rVWF组合物具有最小百分比(例如，具有至少X％)的特定高级rVWF多聚体或更大的多聚体(例如，具有至少Y个亚基的多聚体)中存在的rVWF分子。

[0126] 表5.组合物中存在的和本文提供的方法中所用的特定高级rVWF多聚体或更大的多聚体中存在的rVWF分子的百分比的示例性实施方案。

[0127]

		rVWF 多聚体中的最小亚基数					
		6	8	10	12	14	16
rVWF 分子的最小百分比	10%	Var.134	Var.152	Var.170	Var.188	Var.206	Var.224
	15%	Var.135	Var.153	Var.171	Var.189	Var.207	Var.225
	20%	Var.136	Var.154	Var.172	Var.190	Var.208	Var.226
	25%	Var.137	Var.155	Var.173	Var.191	Var.209	Var.227
	30%	Var.138	Var.156	Var.174	Var.192	Var.210	Var.228
	35%	Var.139	Var.157	Var.175	Var.193	Var.211	Var.229
	40%	Var.140	Var.158	Var.176	Var.194	Var.212	Var.230
	45%	Var.141	Var.159	Var.177	Var.195	Var.213	Var.231
	50%	Var.142	Var.160	Var.178	Var.196	Var.214	Var.232
	55%	Var.143	Var.161	Var.179	Var.197	Var.215	Var.233
	60%	Var.144	Var.162	Var.180	Var.198	Var.216	Var.234
	65%	Var.145	Var.163	Var.181	Var.199	Var.217	Var.235
	70%	Var.146	Var.164	Var.182	Var.200	Var.218	Var.236
	75%	Var.147	Var.165	Var.183	Var.201	Var.219	Var.237
	80%	Var.148	Var.166	Var.184	Var.202	Var.220	Var.238
	85%	Var.149	Var.167	Var.185	Var.203	Var.221	Var.239
	90%	Var.150	Var.168	Var.186	Var.204	Var.222	Var.240
	95%	Var.151	Var.169	Var.187	Var.205	Var.223	Var.241

[0128] Var.＝变异体

[0129] 表6.组合物中存在的和本文提供的方法中所用的特定高级rVWF多聚体或更大的多聚体中存在的rVWF分子的百分比的示例性实施方案。

[0130]

		rVWF 多聚体中的最小亚基数					
		18	20	22	24	26	28
rVWF 分子的最小百分比	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

[0131]

	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

[0132] Var.＝变异体

[0133] 表7.组合物中存在的和本文提供的方法中所用的特定高级rVWF多聚体或更大的多聚体中存在的rVWF分子的百分比的示例性实施方案。

[0134]

		rVWF 多聚体中的最小亚基数					
		30	32	34	36	38	40
rVWF 分子的最小百分比	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

[0135] Var.＝变异

[0136] 根据上文，rVWF包含很大比例的高分子量(HMW)rVWF多聚体。在另外的实施方案中，HMW rVWF多聚体组合物包含至少10％-80％的rVWF十聚体或高级多聚体。在另外的实施方案中，组合物包含约10％-95％、20％-90％、30％-85％、40％-80％、50％-75％、60％-70％的十聚体或高级多聚体。在另外的实施方案中，HMW rVWF多聚体组合物包含至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％的十聚体或高级多聚体。

[0137] rVWF多聚体的数量和百分比的评估可以使用本领域已知的方法进行，包括但不限于使用电泳和尺寸排阻色谱法通过尺寸来分离rVWF多聚体的方法，例如如Cumming等人所讨论(J Clin Pathol.1993年5月;46(5):470-473，该文献据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及rVWF多聚体的评估的所有教导)。这些技术还可以包括免疫印迹技术(诸如蛋白质印迹)，其中凝胶用针对VWF的放射性标记的抗体进行免疫印迹，然后进行化学发光检测(参见例如Wen等人，(1993)，J.Clin.Lab.Anal.，7:317-323，该文献据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及rVWF多聚体的评估的所有教导)。用于VWF的另外测定法包括VWF:抗原(VWF:Ag)、VWF:瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCof)和VWF:胶原蛋白结合活性测定法(VWF:CBA)，这些测定法通常用于冯维勒布兰德病的诊断和分类。(参见例如Favaloro等人，Pathology，1997，29(4):341-456，该文献据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及VWF的测定法的所有教导)。

[0138] 在一些实施方案中，根据本发明的方法制备的rVWF的rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率在3:1和1:5之间。在另外的实施方案中，该比率在2:1和1:4之间。在另外其他实施方案中，该比率在5:2和1:4之间。在

另外的实施方案中，该比率在3:2和1:3之间。在另外其他实施方案中，该比率为约1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、2:1、2:3、2:4、2:5、3:1、3:2、3:4或3:5。在另外的实施方案中，该比率在1:1和1:2之间。在另外其他实施方案中，该比率为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或2:1。在某些实施方案中，可用于本文所述的方法的组合物中的rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率选自表8中的变异体1988至2140。

[0139] 表8.组合物中的和本文提供的方法中所用的rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率的示例性实施方案。

[0140]

(IU rFVIII:C)与(IU rVWF:RCo)的比率		(IU rFVIII:C)与(IU rVWF:RCo)的比率		(IU rFVIII:C)与(IU rVWF:RCo)的比率		(IU rFVIII:C)与(IU rVWF:RCo)的比率	
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
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						

[0141] Var.＝变异

[0142] 在另外的实施方案中，本发明的高级rVWF多聚体在施用后约1至约90小时是稳定的。在另外其他实施方案中，高级rVWF多聚体在施用后约5-80、10-70、15-60、20-50、25-40、30-35小时是稳定的。在另外其他实施方案中，高级rVWF多聚体在施用后至少3、6、12、18、

24、36、48、72小时是稳定的。在某些实施方案中，体外评估rVWF多聚体的稳定性。

[0143] 在一个实施方案中，本文提供组合物和方法中所用的高级rVWF多聚体在施用后具有至少12小时的半衰期。在另一个实施方案中，高级rVWF多聚体在施用后具有至少24小时的半衰期。在另外其他实施方案中，高级rVWF多聚体具有选自表9中存在的变异体642至1045的半衰期。

[0144] 表9.通过本文提供的方法制备的组合物中存在的高级rVWF多聚体的半衰期的示例性实施方案。

[0145]

小时		小时		小时		小时	
至少 1	Var.642	4-22	Var.743	14-78	Var.844	24-30	Var.945
至少 2	Var.643	4-20	Var.744	14-72	Var.845	24-27	Var.946
至少 3	Var.644	4-18	Var.745	14-66	Var.846	27-90	Var.947
至少 4	Var.645	4-16	Var.746	14-60	Var.847	27-84	Var.948
至少 5	Var.646	4-14	Var.747	14-54	Var.848	27-78	Var.949
至少 6	Var.647	4-12	Var.748	14-48	Var.849	27-72	Var.950
至少 7	Var.648	4-10	Var.749	14-45	Var.850	27-66	Var.951
至少 8	Var.649	4-8	Var.750	14-42	Var.851	27-60	Var.952
至少 9	Var.650	4-6	Var.751	14-39	Var.852	27-54	Var.953
至少 10	Var.651	6-90	Var.752	14-36	Var.853	27-48	Var.954
至少 11	Var.652	6-84	Var.753	14-33	Var.854	30-90	Var.955
至少 12	Var.653	6-78	Var.754	14-30	Var.855	30-84	Var.956
至少 14	Var.654	6-72	Var.755	14-27	Var.856	30-78	Var.957
至少 16	Var.655	6-66	Var.756	14-24	Var.857	30-72	Var.958
至少 18	Var.656	6-60	Var.757	14-22	Var.858	30-66	Var.959
至少 20	Var.657	6-54	Var.758	14-20	Var.859	30-60	Var.960
至少 22	Var.658	6-48	Var.759	14-18	Var.860	30-54	Var.961
至少 24	Var.659	6-45	Var.760	14-16	Var.861	30-48	Var.962
至少 27	Var.660	6-42	Var.761	16-90	Var.862	30-45	Var.963
至少 30	Var.661	6-39	Var.762	16-84	Var.863	30-42	Var.964
至少 33	Var.662	6-36	Var.763	16-78	Var.864	30-39	Var.965
至少 36	Var.663	6-33	Var.764	16-72	Var.865	30-36	Var.966
至少 39	Var.664	6-30	Var.765	16-66	Var.866	30-33	Var.967
至少 42	Var.665	6-27	Var.766	16-60	Var.867	33-90	Var.968
至少 45	Var.666	6-24	Var.767	16-54	Var.868	33-84	Var.969

[0146]

至少 48	Var.667	6-22	Var.768	16-48	Var.869	33-78	Var.970
至少 54	Var.668	6-20	Var.769	16-45	Var.870	33-72	Var.971
至少 60	Var.669	6-18	Var.770	16-42	Var.871	33-66	Var.972
至少 66	Var.670	6-16	Var.771	16-39	Var.872	33-60	Var.973
至少 72	Var.671	6-14	Var.772	16-36	Var.873	33-54	Var.974
至少 78	Var.672	6-12	Var.773	16-33	Var.874	33-48	Var.975
至少 84	Var.673	6-10	Var.774	16-30	Var.875	33-45	Var.976
至少 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

[0147]

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
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

[0148] Var.＝变异

[0149] 在一些实施方案中，根据本发明纯化的原VWF和/或纯化的rVWF未经任何缀合、翻译后或共价改性修饰。在特定实施方案中，本发明的原VWF和/或纯化的rVWF未经水溶性聚合物修饰，所述水溶性聚合物包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯、聚唾液酸、羟乙基淀粉、聚碳水化合物部分等等。

[0150] 在一些实施方案中，根据本发明纯化的原VWF和/或纯化的rVWF已通过缀合、翻译后修饰或共价改性来修饰，包括N-末端或C-末端残基的修饰以及所选侧链(例如，在游离巯基基团、伯胺和羟基基团处)的修饰。在一个实施方案中，水溶性聚合物通过赖氨酸基团或其他伯胺连接至蛋白质(直接或经由接头)。在一些实施方案中，本发明的原VWF和/或纯化的rVWF可以通过水溶性聚合物的缀合来修饰，所述水溶性聚合物包括但不限于聚乙二醇

(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯、聚唾液酸、羟乙基淀粉、聚碳水化合物部分等等。

[0151] 可以用于修饰原VWF和/或纯化的rVWF水溶性聚合物包括直链和支链结构。缀合的聚合物可以直接附接至本发明的凝血蛋白，或者可以通过连接部分附接。蛋白质与水溶性聚合物的缀合的非限制性实例可见于美国专利号4,640,835;4,496,689;4,301,144;4,670,417;4,791,192和4,179,337，以及Abuchowski和Davis“Enzymes as Drugs”，Holcenberg和Roberts编，第367 383页，John Wiley and Sons,New York(1981)，和Hermanson G.,Bioconjugate Techniques,第2版,Academic Press,Inc.2008。

[0152] 蛋白质缀合可以通过许多本领域熟知的技术进行，例如，参见Hermanson G.,Bioconjugate Techniques,第2版,Academic Press,Inc.2008。实例包括通过凝血蛋白或水溶性聚合物部分中的一者上的羧基基团和另一者的胺基团之间的肽键连接，或凝血蛋白或水溶性聚合物部分中的一者的羧基基团和另一者的羟基基团之间的酯连接。本发明的凝血蛋白可以缀合至水溶性聚合物化合物的另一个连接是经由聚合物部分上的游离氨基基团与在聚合物的非还原端处形成的醛基团之间通过高碘酸氧化来反应形成的席夫碱(Jennings和Lugowski,J.Immunol.1981;127:1011-8;Femandes和Gregonradis,Biochim Biophys Acta.1997;1341;26-34)。所产生的席夫碱可以通过与$NaCNBH_3$的特异性还原形成仲胺来稳定。一种替代方法是通过在此前氧化后与NH_4Cl发生还原性胺化从而在聚合物上产生末端游离氨基基团。双官能试剂可以用于连接两个氨基基团或两个羟基基团。例如，含有氨基基团的聚合物可以通过如BS3(双(磺基琥珀酰亚胺基)辛二酸酯/Pierce,Rockford,Ill.)的试剂偶联至凝血蛋白的氨基基团。此外，异双官能交联试剂(如磺基-EMCS(N-ε-马来酰亚胺己酰氧)磺基琥珀酰亚胺酯/Pierce)可以用于例如连接胺和硫醇基团。在其他实施方案中，醛反应性基团，诸如PEG醇盐加上溴乙醛的二乙缩醛;PEG加上DMSO和乙酸酐、以及PEG氯化物加上4-羟基苯甲醛的酚盐、琥珀酰亚胺基活性酯、活化的二硫代碳酸酯PEG、2,4,5-三氯苯基氯甲酸酯和对硝基苯基氯甲酸酯活化的PEG，可以用于凝血蛋白的缀合。

[0153] 用于测量VWF的生物学活性的另一种方法是胶原蛋白结合测定法，它基于ELISA技术(Brown和Bosak,Thromb.Res.,1986,43:303-311;Favaloro,Thromb.Haemost.,2000,83 127-135)。微量滴定板涂覆有I型或III型胶原蛋白。然后使VWF结合至胶原蛋白表面，随后用酶标记的多克隆抗体检测。最后一步是底物反应，它可以使用ELISA读板器进行光度监测。

[0154] 冯维勒布兰德因子的免疫学测定法(VWF:Ag)是测量血浆中的VWF蛋白的浓度的免疫测定法。它们未给出VWF功能的指示。存在许多测量VWF:Ag的方法，这些方法包括酶联免疫吸附测定法(ELISA)或自动乳胶免疫测定法(LIA.)二者。目前很多实验室使用全自动乳胶免疫测定法。过去实验室使用多种技术，包括劳雷尔(Laurell)电免疫测定法‘劳雷尔(Laurell)火箭’，但是大多数实验室目前很少使用这些技术。

[0155] III.试剂盒

[0156] 在另一个方面，本发明包括试剂盒，所述试剂盒包括一种或多种冻干组合物，所述冻干组合物以有利于它们施用于受试者的用途的方式包装。在一个实施方案中，这种试剂盒包括本文所述的药物制剂(例如，包含治疗性蛋白质或肽的组合物)，所述药物制剂包装在容器(诸如密封瓶或器皿)中，其中贴在容器上或包含于包装中的标签描述了化合物或组合物在实践方法中的用途。在一个实施方案中，药物制剂包装在容器中，使得容器中的顶隙

量(例如,液体制剂和容器顶部之间的空气量)非常小。优选地,顶隙量是可忽略的(例如,几乎没有)。在一个实施方案中,试剂盒含有具有治疗性蛋白质或肽组合物的第一容器和具有组合物的生理学上可接受的复溶溶液的第二容器。在一个方面,药物制剂以单位剂型包装。试剂盒还可以包括适用于根据具体给药途径来施用药物制剂的装置。优选地,试剂盒含有描述药物制剂的用途的标签。

[0157] IV.用于治疗患有严重VWD的患者的胃肠道出血的方法的rVWF

[0158] 将rVWF施用于患有严重VWD的受试者以进行手术预治疗的优点之一是,与pdVWF相比,rVWF的比活性更高,可以灵活地控制rVWF的施用量和再给药的次数。正如所理解和本文中进一步详细讨论,共施用的FVIII可以是重组的或血浆源性的

[0159] 根据治疗医生选择的剂量水平和模式进行rVWF的单次和多次施用。对于疾病的预防或治疗,适当的剂量取决于待治疗的疾病类型(例如,冯维勒布兰德病)、疾病的严重性和病程、药物是出于预防目的还是治疗目的施用、先前疗法、患者的病史和对药物的反应、以及主治医生的判断。

[0160] 在一些方面,rVWF在手术程序前以20-60IU/kg的范围,例如20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、20-60、35-70、20-40、35-60、45-60、45-55、45-50、50-60、55-60、或50-55IU/kg施用于受试者。在一些实施方案中,rVWF在手术程序前12小时和24小时之间,例如12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、23小时、24小时、12小时和24小时、14小时和24小时、16小时和24小时、18小时和24小时、或20小时和24小时施用。在一些方面,在手术程序前因子VIII(FVIII)不与rVWF一起施用。

[0161] 在一些实施方案中,rVWF在手术前1小时以5-90IU/kg的范围,例如5-90、5-50、10-90、15-90、20-90、30-90、40-90、50-90、60-90、70-90、80-90、5-80、10-70、20-60、30-50、35-60、5-50、5-40、5-30、5-20、10-90、10-50、或20-40IU/kg施用于受试者。在其他实施方案中,rVWF在手术后以70-200IU/kg,例如70-200、80-200-、90-200、100-200、110-200、120-200、130-200、130-200、140-200、150-200、160-200、170-200、180-200、190-200、70-170、80-180、60-160、50-150、40-140、30、130、20-120、10-110、70-100、或70-90IU/kg的剂量施用。在一些情况下,手术程序选自大手术、小手术和口腔手术。

[0162] 在一些实施方案中,在大手术前12小时和24小时之间给受试者施用35-60IU/kg rVWF。在其他实施方案中,在大手术前1小时给受试者施用15-90IU/kg rVWF。在另一个实施方案中,在大手术后给受试者施用150-220IU/kg rVWF。在一些情况下,给经历大手术的受试者施用220-320IU/kg的总剂量。

[0163] 在一些实施方案中,在小手术前12小时和24小时之间给受试者施用50-60IU/kg rVWF。在其他实施方案中,在小手术前1小时给受试者施用5-50IU/kg rVWF。在另一个实施方案中,在小手术后给受试者施用70-150IU/kg rVWF。在一些情况下,给经历小手术的受试者施用100-220IU/kg的总剂量。

[0164] 在一些实施方案中,在口腔手术前12小时和24小时之间给受试者施用20-40IU/kg rVWF。在其他实施方案中,在口腔手术前1小时给受试者施用20-50IU/kg rVWF。在另一个实施方案中,在口腔手术期间给受试者施用10-50IU/kg rVWF。在另一个实施方案中,在口腔

手术后给受试者施用20-50IU/kg rVWF。在一些情况下，给经历口腔手术的受试者施用70-190IU/kg的总剂量。

[0165] 如本文所述，rVWF的组合物可以包含在药物制剂中。这种制剂可以口服、局部、经皮、肠胃外、通过吸入喷雾、阴道、直肠或通过颅内注射施用。如本文所用，术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌肉内、脑池内注射或输注技术。还设想了通过静脉内、真皮内、肌肉内、乳房内、腹膜内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或在特定部位的手术移植来施用。一般而言，组合物基本上不含热原，以及可能对接受者有害的其他杂质。

[0166] 在一个方面，通过初始弹丸注射、然后连续输注以维持药物产物的治疗循环水平来施用本发明的制剂。又如，本发明的化合物以一次剂量施用。本领域的普通技术人员将容易地优化有效剂量和施用方案，如良好医学实践和个体患者的临床状况所确定。给药途径可以是但不限于静脉内、腹膜内、皮下或肌肉内施用。给药频率取决于药剂的药代动力学参数和给药途径。最佳药物制剂由本领域的技术人员根据给药途径和所需剂量来确定。参见例如，Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，1990年，Mack Publishing Co.，Easton，Pa.18042，第1435-1712页，该文献的公开内容据此以引用的方式整体并入用于所有目的，尤其是针对涉及药物产物的制剂、给药途径和剂量的所有教导。此类制剂影响所施用药剂的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。基于施用途径，根据体重、体表面积或器官大小计算合适的剂量。通过结合适当的剂量响应数据使用确定的测定血液水平剂量的测定法，可以确定适当的剂量。最终剂量方案由主治医生考虑各种因素来确定，这些因素会改变药物的作用，例如药物的比活性、损伤的严重度和患者的反应性、患者的年龄、状况、体重、性别和饮食、任何感染的严重度、施用时间和其他临床因素。例如，本发明的重组VWF的典型剂量为大约50IU/kg，等于500μg/kg。随着研究的进行，将出现关于各种疾病和病症的适当剂量水平和治疗持续时间的更多信息。

[0167] 除非另外指明，否则本发明的实践可以采用本领域技术范围内的有机化学、聚合物技术、分子生物学(包括重组技术)、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术和描述。这些常规技术包括聚合物阵列合成、杂交、连接以及使用标签来检测杂交。可以参考下文的实施例具体说明合适的技术。然而，当然也可以使用其他等同的常规程序。这些常规技术和描述可见于标准实验室手册中，诸如Genome Analysis:A Laboratory Manual Series(第I-IV卷)、Using Antibodies:A Laboratory Manual、Cells:A Laboratory Manual、PCR Primer:A Laboratory Manual和Molecular Cloning:A Laboratory Manual(均来自Cold Spring Harbor Laboratory Press)、Stryer,L.(1995)Biochemistry(第4版)Freeman, Highly stabilized York,Gait,"Oligonucleotide Synthesis:A Practical Approach" 1984,IRL Press,London、Nelson和Cox(2000),Lehninger,Principles of Biochemistry, 第3版,W.H.Freeman Pub.,Highly stabilized York,N.Y.和Berg等人,(2002) Biochemistry,第5版,W.H.Freeman Pub.,Highly stabilized York,N.Y.,这些文献均以引用的方式整体并入本文用于所有目的。

[0168] 注意，如本文和所附权利要求中所用，除非上下文另外明确指明，否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物。因此，例如，提及“一种聚合酶”是指一种试剂或此类试剂的混合物，并且提及“所述方法”包括对本领域的技术人员已知的等同步骤和方法的提及，等等。

[0169] 注意，如本文和所附权利要求中所用，除非上下文另外明确指明，否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物。因此，例如，提及“一种聚合酶”是指一种试剂或此类试剂的混合物，并且提及“所述方法”包括对本领域的技术人员已知的等同步骤和方法的提及，等等。

[0170] 除非另外定义，否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。本文提及的所有出版物出于描述和公开在出版物中描述并且可以结合本文所述的发明使用的装置、组合物、制剂和方法的目的而以引用方式并入本文。

[0171] 在提供了值的范围的情况下，应当理解，除非上下文另外明确指明，否则所述范围的上限和下限之间的每个中间值(至下限单位的十分之一)以及在所陈述范围中的任何其他陈述值或中间值均涵盖在本发明内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在所述较小范围内，并且也涵盖在本发明内，受所陈述范围内任何具体排除的限值的约束。在所陈述范围包括一个或两个限值的情况下，排除了那些所包括的限值中的任一个或两个的范围也包括在本发明中。

[0172] 在以上描述中，阐述了许多具体细节以提供对本发明的更全面理解。然而，对本领域的技术人员而言将显而易见的是，可以在没有这些具体细节中的一者或多者的情况下实践本发明。在其他情况下，未描述本领域的技术人员熟知的众所周知的特征和程序，以避免混淆本发明。

[0173] 虽然主要参考具体实施方案对本发明进行了描述，但是还可以设想，在阅读本公开后，其他实施方案对本领域的技术人员而言将变得显而易见，并且旨在将这些实施方案包含在本发明的方法内。

[0174] a.冻干的VWF制剂

[0175] 本方法还提供了用于本文提供的治疗方法的rVWF的制剂。在一些实施方案中，rVWF组合物用于产生药物组合物。在一些实施方案中，可以将rVWF配制为冻干制剂。

[0176] 在一些实施方案中，包含本发明的VWF多肽的制剂在纯化之后和在施用于受试者之前是冻干的。冻干使用本领域常见的技术进行，并且应针对正在开发的组合物而进行优化(Tang等人，Pharm Res.21:191-200，(2004)和Chang等人，Pharm Res.13:243-9(1996))。

[0177] 在一个方面，冻干循环由三个步骤组成：冷冻、初级干燥和二级干燥(A.P.Mackenzie，Phil Trans R Soc London，Ser B，Biol 278:167(1977))。在冷冻步骤中，使溶液冷却以促使结冰。此外，该步骤引起填充剂的结晶。冰在初级干燥阶段升华，这通过以下步骤进行：将室压降至冰的蒸气压以下，使用真空并引入热量以促进升华。最后，在降低的室压和升高的货架温度下，在二级干燥阶段除去吸附的或结合的水。该过程产生称为冻干饼的材料。其后，可以用无菌水或合适的注射用稀释剂复溶冻干饼。

[0178] 冻干循环不仅决定了赋形剂的最终物理状态，而且还影响了其他参数，诸如复溶时间、外观、稳定性和最终水分含量。组合物结构在冷冻状态下经历在特定温度下发生的若干转变(例如，玻璃化转变、润湿和结晶)，并且该结构可用于理解和优化冻干过程。玻璃化转变温度(Tg和/或Tg’)可以提供关于溶质的物理状态的信息，并且可以通过差示扫描量热法(DSC)来确定。Tg和Tg’是设计冻干循环时必须考虑的重要参数。例如，Tg’对于初级干燥是重要的。此外，在干燥状态下，玻璃化转变温度提供关于最终产物的储存温度的信息。

[0179] b.一般药物制剂和赋形剂

[0180] 赋形剂是赋予或增强药物产物(例如,蛋白质)的稳定性和递送的添加剂。无论赋形剂纳入的原因如何,赋形剂都是制剂的组成部分,并因此必须是对患者安全的和患者能够耐受的。对于蛋白质药物,赋形剂的选择尤为重要,因为它们可以影响药物的功效和免疫原性。因此,需要通过适当选择赋形剂来开发蛋白质制剂,所述赋形剂能够提供合适的稳定性、安全性和适销性。

[0181] 在一个方面,冻干制剂至少由缓冲剂、填充剂和稳定剂中的一者或多者组成。在这个方面,在冻干步骤期间或在复溶期间聚集成为问题情况下评估和选择表面活性剂的效用。包含适当的缓冲剂以在冻干期间将制剂维持在pH的稳定区域内。表10提供了设想用于液体和冻干蛋白质制剂的赋形剂组分的比较。

[0182] 表1:冻干蛋白质制剂的赋形剂组分

[0183]

赋形剂组分	在冻干制剂中的功能
缓冲剂	◇在冻干期间和复溶后维持制剂的pH
张度剂/稳定剂	◇稳定剂包括冷冻保护剂和冻干保护剂 ◇实例包括多元醇、糖和聚合物 ◇冷冻保护剂保护蛋白质免受冷冻应力 ◇冻干保护剂使蛋白质稳定处于冻干状态
填充剂	◇用于提高产品美观度并防止喷发 ◇为冻干饼提供结构强度 ◇实例包括甘露糖醇和甘氨酸
表面活性剂	◇在冻干过程期间聚集成为问题的情况下采用可以有助于 ◇减少复溶时间 ◇实例包括聚山梨醇酯20和80
抗氧化剂	◇通常不使用,冻干饼中的分子反应会大大受阻
金属离子/螯合剂	◇如果特定金属离子仅作为辅因子包含在内,或在金属是蛋白酶活性所需的情况下,可以包含在内 ◇冻干制剂中通常不需要螯合剂
防腐剂	◇仅适用于多剂量制剂 ◇提供针对制剂中的微生物生长的保护 ◇通常包含在复溶稀释剂(例如bWFI)中

[0184] 开发蛋白质制剂的主要挑战是针对制造、运输和储存的应力而稳定产物。制剂赋形剂的作用是提供针对这些应力的稳定性。赋形剂还用于降低高浓度蛋白质制剂的粘度，以使得能够递送它们和增加患者便利性。一般而言，可以根据赋形剂针对各种化学和物理应力而稳定蛋白质的机制对赋形剂进行分类。一些赋形剂用于减轻特定应力的作用或调节特定蛋白质的特定敏感性。其他赋形剂对蛋白质的物理和共价稳定性具有更一般的影响。本文所述的赋形剂通过它们的化学类型或它们在制剂中的功能作用来组织。在讨论每种赋形剂类型时，将对稳定的模式进行简要说明。

[0185] 鉴于本文提供的教导和指导，本领域的技术人员将知道，为了实现可促进生物药物(例如，蛋白质)的稳定性保持的本发明的生物药物制剂，可以在任何特定制剂中包括多

少量或范围的赋形剂。例如，根据所期望的最终溶液的渗透压摩尔浓度(例如，等渗、低渗或高渗)以及制剂中包含的其他组分的量和渗透压摩尔浓度来选择将包含在本发明的生物药物制剂中的盐的量和类型。

[0186] 例如，纳入约5％的山梨糖醇即可实现等渗，而实现等渗需要约9％的蔗糖赋形剂。上文已参考盐、多元醇和糖示例了可以包含在本发明的生物药物制剂内的一种或多种赋形剂的浓度的量或范围的选择。然而，本领域的技术人员将理解，本文所述和参考特定赋形剂进一步示例的考虑因素同样适用于赋形剂的所有类型和组合，包括例如盐、氨基酸、其他张度剂、表面活性剂、稳定剂、填充剂、冷冻保护剂、冻干保护剂、抗氧化剂、金属离子、螯合剂和/或防腐剂。

[0187] 此外，在以体积摩尔浓度报告特定赋形剂的情况下，本领域的技术人员将认识到，还设想了溶液的当量百分比(％)w/v(例如，(溶液样品中的物质的克数/溶液的mL数)X100％)。

[0188] 当然，本领域的普通技术人员将会认识到，本文所述的赋形剂的浓度在特定制剂内共有相互依赖性。例如，在例如存在高蛋白质浓度或例如存在高稳定剂浓度的情况下，可以降低填充剂的浓度。此外，本领域的普通技术人员将认识到，为了维持当中不含填充剂的特定制剂的等渗性，将相应地调整稳定剂的浓度(例如，将使用稳定剂的“张力调节”量)。常见的赋形剂是本领域已知的，并且可见于Powell等人，Compendium of Excipients fir Parenteral Formulations(1998)，PDAJ.Pharm.Sci.Technology，52:238-311。

[0189] c.药物缓冲液和缓冲剂

[0190] 通常观察到药理学活性蛋白质制剂的稳定性在狭窄的pH范围内最大。需要在配制前研究的早期确定该最佳稳定性的pH范围。若干方法(诸如加速稳定性研究和量热筛选研究)可用于该工作(Remmele R.L.Jr.等人，Biochemistry，38(16):5241-7(1999))。一旦最终完成配制，必须在整个保存期内制造和维持蛋白质。因此，几乎总是采用缓冲剂来控制制剂中的pH。

[0191] 缓冲种类的缓冲能力在pH等于pKa的情况下最大，并且随着pH远离该值增加或减小而减小。90％的缓冲能力存在于其pKa的一个pH单位内。缓冲能力也随着缓冲液浓度的增加而成比例增加。

[0192] 在选择缓冲液时，需要考虑几个因素。首先，需要根据缓冲液的pKa和所期望的制剂pH来定义缓冲液种类及其浓度。同样重要的是，确保缓冲液与蛋白质和其他制剂赋形剂相容，并且不催化任何降解反应。要考虑的第三个重要方面是缓冲液施用后可以诱导的刺痛感和刺激感。例如，已知柠檬酸盐在注射后引起刺痛(Laursen T等人，Basic Clin Pharmacol Toxicol.，98(2):218-21(2006))。对于经由皮下(SC)或肌肉内(IM)途径施用的药物，刺痛和刺激的潜力更大，其中与通过IV途径施用时相比，药物溶液在该部位保留的时间相对较长，就IV途径而言，该制剂在施用后被迅速稀释到血液中。对于通过直接IV输注施用的制剂，需要监测缓冲液(以及任何其他制剂组分)的总量。必须特别注意以磷酸钾缓冲液形式施用的钾离子，所述钾离子可以在患者中引起心血管作用(Hollander-Rodriguez JC等人，Am.Fam.Physician.，73(2):283-90(2006))。

[0193] 冻干制剂的缓冲液需要另外注意。一些缓冲液(如磷酸钠)在冷冻期间可以从蛋白质无定形相中结晶出来，从而导致pH变化。其他常见的缓冲液(诸如乙酸盐和咪唑)在冻干

过程期间可以升华或蒸发，从而在冻干期间或在复溶后改变制剂的pH。

[0194] 选择组合物中存在的缓冲体系，以使组合物具有生理学相容性并且维持药物制剂的期望pH。在一个实施方案中，溶液的pH在pH2.0和pH12.0之间。例如，溶液的pH可以为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或12.0。

[0195] pH缓冲化合物可以以适合于将制剂的pH维持在预定水平的任何量存在。在一个实施方案中，pH缓冲浓度在0.1mM和500mM(1M)之间。例如，设想pH缓冲剂为至少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或500mM。

[0196] 如本文所示的用于缓冲制剂的示例性pH缓冲剂包括但不限于有机酸、甘氨酸、组氨酸、谷氨酸、琥珀酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、Tris、HEPES和氨基酸或氨基酸的混合物(包括但不限于天冬氨酸、组氨酸和甘氨酸)。在本发明的一个实施方案中，缓冲剂是柠檬酸。

[0197] d.药物稳定剂和填充剂

[0198] 在本药物制剂的一个方面，添加稳定剂(或稳定剂的组合)以防止或减少储存诱导的聚集和化学降解。在复溶后浑浊的或混浊的溶液表明蛋白质已沉淀或至少已聚集。术语“稳定剂”意指能够防止在含水状态下聚集或物理降解(包括化学降解(例如，自溶、脱酰胺基、氧化等))的赋形剂。设想的稳定剂包括但不限于蔗糖、海藻糖、甘露糖、麦芽糖、乳糖、葡萄糖、棉子糖、纤维二糖、龙胆二糖、异麦芽糖、阿拉伯糖、葡萄糖胺、果糖、甘露糖醇、山梨糖醇、甘氨酸、精氨酸盐酸盐、多羟基化合物，包括多糖诸如葡聚糖、淀粉、羟乙基淀粉、环糊精、N-甲基吡咯烷酮、纤维素和透明质酸、氯化钠(Carpenter等人，Develop.Biol.Standard 74:225，(1991))。在本制剂中，稳定剂以约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、40、50、60、70、80、90、100、200、500、700、900或1000mM的浓度掺入。在本发明的一个实施方案中，甘露糖醇和海藻糖被用作稳定剂。

[0199] 如果需要，制剂还包含适量的填充剂和渗透压摩尔浓度调节剂。填充剂包括例如但不限于甘露糖醇、甘氨酸、蔗糖、聚合物(诸如葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素)、乳糖、山梨糖醇、海藻糖或木糖醇。在一个实施方案中，填充剂是甘露糖醇。填充剂以约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、40、50、60、70、80、90、100、200、500、700、900或1000mM的浓度掺入。

[0200] e.药物表面活性剂

[0201] 蛋白质具有与表面相互作用的高倾向，这使它们易于在气-液、小瓶-液体和液-液(硅油)界面处吸附和变性。已经观察到该降解途径与蛋白质浓度成反比，并且导致形成可溶性和不溶性蛋白质聚集体，或经由向表面的吸附而产生的溶液的蛋白质丧失。除容器表面吸附之外，表面诱导的降解还会随着物理搅拌而加剧，这在产品的运输和处理期间会遇到。

[0202] 表面活性剂通常被用于蛋白质制剂以防止表面诱导的降解。表面活性剂是在界面位置方面具有超出蛋白质的能力的两亲分子。表面活性剂分子的疏水性部分占据界面位置(例如，气/液)，而分子的亲水性部分保持朝向填充溶剂的取向。在足够的浓度下(通常大约

为洗涤剂的临界胶束浓度)，表面活性剂分子的表面层用于防止蛋白质分子被吸附在界面处。从而，使表面诱导的降解最小化。本文设想的表面活性剂包括但不限于脱水山梨醇聚乙氧基化物的脂肪酸酯，例如聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80。它们二者的不同之处只在于脂族链的长度，所述脂族链分别赋予分子C-12和C-18疏水特性。因此，聚山梨醇酯80比聚山梨醇酯20更具表面活性并且具有更低的临界胶束浓度。

[0203] 洗涤剂还可以影响蛋白质的热力学构象稳定性。同样，给定洗涤剂赋形剂的作用将是蛋白质特异性的。例如，聚山梨醇酯已显示出减少一些蛋白质的稳定性并增加其他蛋白质的稳定性。可以根据洗涤剂分子的疏水性尾部来合理化蛋白质的洗涤剂去稳定作用，所述洗涤剂分子的疏水性尾部可以参与部分或全部未折叠的蛋白质状态的特异性结合。这些类型的相互作用可导致构象平衡向更伸展的蛋白质状态变化(例如，作为结合聚山梨醇酯的补充，增加蛋白质分子的疏水性部分的暴露)。或者，如果蛋白质天然状态表现出一些疏水性表面，则洗涤剂与天然状态的结合可以稳定该构象。

[0204] 聚山梨酸酯的另一个方面是它们固有地易于氧化降解。通常，它们作为原材料包含足够数量的过氧化物，以引起蛋白质残基侧链(尤其是甲硫氨酸)的氧化。添加稳定剂产生的氧化损伤的可能性强调了这一点：即赋形剂的最低有效浓度应被用于制剂。对于表面活性剂，给定蛋白质的有效浓度将取决于稳定的机制。

[0205] 另外添加适量的表面活性剂，以防止冷冻和干燥期间表面相关的聚集现象(Chang,B,J.Pharm.Sci.85:1325,(1996))。因此，示例性表面活性剂包括但不限于阴离子、阳离子、非离子、两性离子和两性表面活性剂，包括来源于天然存在的氨基酸的表面活性剂。阴离子表面活性剂包括但不限于十二烷基硫酸钠、磺基琥珀酸二辛基钠和磺酸二辛基钠、鹅脱氧胆酸、N-月桂酰肌氨酸钠盐、十二烷基硫酸锂、1-辛烷磺酸钠盐、胆酸钠水合物、脱氧胆酸钠和甘氨脱氧胆酸钠盐。阳离子表面活性剂包括但不限于苯扎氯铵或苄索氯铵、氯化十六烷基吡啶一水合物和十六烷基三甲基溴化铵。两性离子表面活性剂包括但不限于CHAPS、CHAPSO、SB3-10和SB3-12。非离子表面活性剂包括但不限于毛地黄皂苷、Triton X-100、Triton X-114、TWEEN-20和TWEEN-80。表面活性剂还包括但不限于聚桂醇400、硬脂酸聚烃氧40酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油10、聚氧乙烯氢化蓖麻油40、聚氧乙烯氢化蓖麻油50和聚氧乙烯氢化蓖麻油60、单硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯65和聚山梨醇酯80、大豆卵磷脂和其他磷脂(诸如二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰甘油(DMPG)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)和(二油酰磷脂酰甘油)DOPG)；蔗糖脂肪酸酯、甲基纤维素和羧甲基纤维素。因此，还提供了包含这些表面活性剂的组合物(单独地或作为不同比率的混合物)。在本发明的一个实施方案中，表面活性剂是TWEEN-80。在本制剂中，表面活性剂以约0.01至约0.5g/L的浓度掺入。在所提供的制剂中，表面活性剂浓度为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或1.0g/L。

[0206] f.药用盐

[0207] 通常添加盐以增加制剂的离子强度，这对于蛋白质溶解度、物理稳定性和等渗性可以是重要的。盐可以以多种方式影响蛋白质的物理稳定性。离子可以通过结合蛋白质表面上的带电残基来稳定蛋白质的天然状态。或者，盐可以通过结合沿蛋白质主链的肽基团(-CONH-)来稳定变性状态。盐还可以通过屏蔽蛋白质分子内的残基之间的排斥性静电相互

作用来稳定蛋白质的天然构象。蛋白质制剂中的盐还可以屏蔽蛋白质分子之间的吸引性静电相互作用,所述吸引性静电相互作用可以导致蛋白质聚集和不溶性。在所提供的制剂中,盐浓度在0.1、1、10、20、30、40、50、80、100、120、150、200、300和500mM之间。

[0208] g.其他常见赋形剂组分:药用氨基酸

[0209] 氨基酸在蛋白质制剂中已被广泛用作缓冲剂、填充剂、稳定剂和抗氧化剂。因此,在一个方面,组氨酸和谷氨酸分别用于在5.5-6.5和4.0-5.5的pH范围内缓冲蛋白质制剂。组氨酸的咪唑基团的pKa＝6.0,并且谷氨酸侧链的羧基基团的pKa为4.3,这使得这些氨基酸适用于在各自的pH范围内进行缓冲。在这种情况下,谷氨酸特别有用。组氨酸通常存在于市售的蛋白质制剂中,并且该氨基酸提供了柠檬酸盐的替代物,柠檬酸盐是一种已知在注射时会引起刺痛的缓冲液。有趣的是,据报道,关于在液体和冻干呈现形式二者中以高浓度使用时的聚集,组氨酸还具有稳定作用(Chen B等人,Pharm Res.,20(12):1952-60(2003))。其他人也观察到组氨酸可降低高蛋白质浓度制剂的粘度。然而,在同一研究中,作者观察到在不锈钢容器中在抗体的冻融研究期间含组氨酸的制剂中的聚集和变色增加。组氨酸的另一个注意事项是它在存在金属离子的情况下会发生光氧化作用(Tomita M等人,Biochemistry,8(12):5149-60(1969))。在制剂中使用甲硫氨酸作为抗氧化剂似乎很有希望;已经观察到它对很多氧化应激有效(Lam XM等人,J Pharm ScL,86(11):1250-5(1997))。

[0210] 在各个方面,所提供的制剂包含氨基酸即甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、精氨酸中的一者或多者,并且丙氨酸已显示出通过优先排除的机制来稳定蛋白质。甘氨酸也是冻干制剂中常用的填充剂。精氨酸已显示出是抑制聚集的有效试剂,并且已被用于液体和冻干制剂二者中。在所提供的制剂中,氨基酸浓度在0.1、1、10、20、30、40、50、80、100、120、150、200、300和500mM之间。在本发明的一个实施方案中,氨基酸是甘氨酸。

[0211] h.其他常见赋形剂组分:药用抗氧化剂

[0212] 蛋白质残基的氧化来自许多不同的来源。除添加特定抗氧化剂之外,防止氧化性蛋白质损伤还涉及在整个制造过程和产品储存过程中仔细控制多种因素,诸如大气氧、温度、光照量和化学污染。因此,本发明设想了药用抗氧化剂的使用,包括但不限于还原剂、氧/自由基清除剂或螯合剂。在一个方面,治疗性蛋白质制剂中的抗氧化剂是水溶性的,并且在整个产品保存期内保持活性。还原剂和氧/自由基清除剂的作用是消除溶液中的活性氧种类。螯合剂(诸如EDTA)通过结合促进自由基形成的痕量金属污染物而发挥作用。例如,EDTA被用于酸性成纤维细胞生长因子的液体制剂,以抑制金属离子催化的半胱氨酸残基的氧化。

[0213] 除各种赋形剂防止蛋白质氧化的效果之外,抗氧化剂本身诱导蛋白质的其他共价或物理变化的可能性也值得关注。例如,还原剂可以导致分子内二硫键的断裂,这可以导致二硫化物改组。在存在过渡金属离子的情况下,抗坏血酸和EDTA已显示出可以促进很多蛋白质和肽中的甲硫氨酸氧化(Akers MJ和Defelippis MR.Peptides and Proteins as Parenteral Solutions。载于:Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins.Sven Frokjaer,Lars Hovgaard编Pharmaceutical Science.Taylor和Francis,UK(1999));Fransson J.R.,/.Pharm.Sci.86(9):4046-1050(1997);Yin J等人,Pharm Res.,21(12):2377-83(2004))。据报道,硫代硫酸钠可降低rhuMab HER2中的光和温

度诱导的甲硫氨酸氧化的水平;然而,在该研究中还报道了硫代硫酸-蛋白质加合物的形成(Lam XM,Yang JY等人,J Pharm Sci.86(11):1250-5(1997))。根据蛋白质的特定应力和灵敏度来选择合适的抗氧化剂。在某些方面设想的抗氧化剂包括但不限于还原剂和氧/自由基清除剂、EDTA和硫代硫酸钠。

[0214] i.其他常见赋形剂组分:药用金属离子

[0215] 通常,过渡金属离子在蛋白质制剂中是不期望的,因为它们可以催化蛋白质中的物理和化学降解反应。然而,当特定金属离子是蛋白质的辅因子,并且处于蛋白质的混悬制剂(它们在此处形成配合物)(例如,胰岛素的锌混悬剂)中时,它们会被包含在制剂中。最近,已经提出使用镁离子(10-120mM)来抑制天冬氨酸至异天冬氨酸的异构化(WO 2004039337)。

[0216] 金属离子在蛋白质中赋予稳定性或增加的活性的两个实例是人脱氧核糖核酸酶(rhDNase,Pulmozyme®)和因子VIII。就rhDNase而言,Ca^{+2}离子(最高100mM)通过特定结合位点来提高酶的稳定性(Chen B等人,/Pharm Sci.,88(4):477-82(1999))。事实上,从具有EGTA的溶液中除去钙离子会导致脱酰胺基和聚集的增加。然而,仅观察到Ca^{+2}离子的这种作用;观察到其他二价阳离子Mg^{+2}、Mn^{+2}和Zn^{+2}会使rhDNase不稳定。在因子VIII中观察到类似的作用。Ca^{+2}和Sr^{+2}离子使蛋白质稳定,而其他离子如Mg^{+2}、Mn^{+2}和Zn^{+2}、Cu^{+2}和Fe^{+2}则使酶不稳定(Fatouros,A.等人,Int.J.Pharm.,155,121-131(1997)。在因子VIII的单独研究中,在存在Al^{+3}离子的情况下观察到聚集率的显著增加(Derrick TS等人,/.Pharm.Sci.,93(10):2549-57(2004))。作者指出,其他赋形剂(如缓冲盐)通常会被Al^{+3}离子污染,并且展示出在配制产品中使用适当质量的赋形剂的需要。

[0217] j.其他常见赋形剂组分:药用防腐剂

[0218] 在开发涉及从相同的容器中多于一次提取的多用途肠胃外制剂时,防腐剂是必要的。它们的主要功能是抑制微生物生长,并且在整个药物产物的保存期或使用期限内确保产品无菌。常用的防腐剂包括但不限于苄醇、苯酚和间甲酚。虽然防腐剂已被长期使用,但是开发包含防腐剂的蛋白质制剂可以是具有挑战性的。防腐剂几乎总是对蛋白质具有去稳定作用(聚集),这已成为限制它们在多剂量蛋白质制剂中的使用的重度因素(Roy S等人,J Pharm ScL,94(2):382-96(2005))。

[0219] 迄今为止,大多数蛋白质药物仅配制成一次性使用。然而,当可能使用多剂量制剂时,它们具有方便患者和增加适销性的另外优点。一个很好的例子是人生长激素(hGH),其中保存制剂的开发已促进了更方便的多用途的注射笔呈现形式的商业化。目前市场上有至少四种此类包含hGH的保存制剂的笔装置。Norditropin®(液体,Novo Nordisk)、Nutropin AQ®(液体,Genentech)和Genotropin(冻干-双室药筒,Pharmacia&Upjohn)含有苯酚,而Somatrope®(Eli Lilly)则使用间甲酚配制。

[0220] 在保存剂型的制剂开发期间需要考虑几个方面。必须优化药物产物中的有效防腐剂浓度。这需要在浓度范围可赋予抗微生物效果而不损害蛋白质稳定性的剂型中测试给定的防腐剂。例如,使用差示扫描量热法(DSC)在针对白介素-1受体(I型)的液体制剂的开发中成功筛选了三种防腐剂。根据防腐剂在市售产品中常用的浓度下对稳定性的影响对它们

进行排序(Remmele RL Jr.等人,Pharm Res.,15(2):200-8(1998))。

[0221] 含有防腐剂的液体制剂的开发比冻干制剂更具挑战性。冷冻干燥的产品可以在无防腐剂的情况下冻干,并且在使用时使用含有防腐剂的稀释剂复溶。这缩短了防腐剂与蛋白质接触的时间,使相关的稳定性风险显著降至最小。使用液体制剂时,必须在整个产品保存期(-18-24个月)内维持防腐剂有效性和稳定性。重要的是,防腐剂有效性必须在含有活性药物和所有赋形剂组分的最终制剂中显示出来。

[0222] 一些防腐剂可以导致注射部位反应,这是选择防腐剂时需要考虑的另一个因素。在专注于评估Norditropin中的防腐剂和缓冲液的临床试验中,观察到与含有间甲酚的制剂相比,含有苯酚和苄醇的制剂的疼痛感较低(Kappelgaard A.M.,Horm Res.62,增刊3:98-103(2004))。有趣的是,在常用的防腐剂中,苯甲醇具有麻醉性质(Minogue SC和Sun DA.,AnesthAnalg.,100(3):683-6(2005))。在各个方面,防腐剂的使用提供了超出任何副作用的有益效果。

[0223] k.药物制剂的制备方法

[0224] 本发明还设想了用于制备药物制剂的方法。

[0225] 本方法还包括以下步骤中的一者或多者:在冻干前将如本文所述的稳定剂添加至所述混合物,在冻干前将选自填充剂、渗透压摩尔浓度调节剂和表面活性剂(它们中的每者都如本文所述)的至少一种试剂添加至所述混合物。

[0226] 针对冻干材料的标准复溶规范是添加回一定体积的纯水或无菌注射用水(WFI)(通常等于在冻干期间除去的体积),尽管抗菌剂的稀溶液有时用于针对肠胃外施用的药物的产生(Chen,Drug Development and Industrial Pharmacy,18:1311-1354(1992))。因此,提供了用于制备复溶的rVWF组合物的方法,该方法包括将稀释剂添加至本发明的冻干rVWF组合物的步骤。

[0227] 冻干材料可以被复溶为水溶液。多种水性载剂,例如无菌注射用水、用于多剂量用途的具有防腐剂的水、或具有适量表面活性剂的水(例如,含有活性化合物的水性悬浮液,所述活性化合物与适用于制造水性悬浮液的赋形剂混合)。在各个方面,这些赋形剂是助悬剂,例如但不限于羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂是天然存在的磷脂,例如但不限于卵磷脂或环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如但不限于聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如但不限于十七乙烯氧基鲸蜡醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸的偏酯和己糖醇的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸的偏酯和己糖醇酐的缩合产物,例如不限于聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。在各个方面,水性悬浮液还含有一种或多种防腐剂,例如但不限于对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯。

[0228] l.用于施用的示例性rVWF制剂

[0229] 在一些实施方案中,本方法提供了增强的制剂,所述制剂允许产生具有高效力的最终产物(高rVWF浓度和增强的长期稳定性),以减小用于治疗的体积(100IU/ml至10000IU/ml)。在一些实施方案中,用于施用的制剂中的rVWF浓度为约100IU/ml至10000IU/ml。在一些实施方案中,用于施用的制剂中的rVWF浓度为约500IU/ml至10000IU/ml。在一些实施方案中,用于施用的制剂中的rVWF浓度为约1000IU/ml至10000IU/ml。在一些实施方案中,用于施用的制剂中的rVWF浓度为约2000IU/ml至10000IU/ml。在一些实施方案中,用于

施用的制剂中的rVWF浓度为约3000IU/ml至10000IU/ml。在一些实施方案中，用于施用的制剂中的rVWF浓度为约4000IU/ml至10000IU/ml。在一些实施方案中，用于施用的制剂中的rVWF浓度为约5000IU/ml至10000IU/ml。在一些实施方案中，用于施用的制剂中的rVWF浓度为约6000IU/ml至10000IU/ml。在一些实施方案中，用于施用的制剂中的rVWF浓度为约7000IU/ml至10000IU/ml。在一些实施方案中，用于施用的制剂中的rVWF浓度为约8000IU/ml至10000IU/ml。在一些实施方案中，用于施用的制剂中的rVWF浓度为约9000IU/ml至10000IU/ml。

[0230] 在一些实施方案中，用于施用的制剂包含一种或多种两性离子化合物，包括例如氨基酸(如组氨酸、甘氨酸、精氨酸)。在一些实施方案中，用于施用的制剂包含具有两亲特征的组分，所述组分至少具有一个疏水性基团和一个亲水性基团，包括例如聚山梨醇酯80、辛基吡喃糖苷、二肽和/或两亲性肽。在一些实施方案中，用于施用的制剂包含非还原糖或糖醇或二糖，包括例如山梨糖醇、甘露糖醇、蔗糖或海藻糖。在一些实施方案中，用于施用的制剂包含无毒的水溶性盐，包括例如产生生理渗透压摩尔浓度的氯化钠。在一些实施方案中，用于施用的制剂包含在6.0至8.0的范围内的pH。在一些实施方案中，用于施用的制剂包含约6.0、约6.5、约7、约7.5或约8.0的pH。在一些实施方案中，用于施用的制剂包含稳定rVWF的一种或多种二价阳离子，包括例如Ca2+、Mg2+、Zn2+、Mn2+和/或它们的组合。在一些实施方案中，用于施用的制剂包含约1mM至约50mM的甘氨酸、约1mM至约50mM的组氨酸、约零至约300mM的氯化钠(例如，小于300mM的钠)、约0.01％至约0.05％的聚山梨醇酯20(或聚山梨醇酯80)和约0.5％至约20％(w/w)的蔗糖，所述制剂的pH为约7.0并且在施用时具有生理渗透压体积摩尔浓度。

[0231] 在一些实施方案中，用于施用的制剂可以是冷冻干燥的。在一些实施方案中，用于施用的制剂是稳定的，并且可以在约2℃至约8℃以及约18℃至约25℃下以液态储存。在一些实施方案中，用于施用的制剂是稳定的，并且可以在约2℃至约8℃下以液态储存。在一些实施方案中，用于施用的制剂是稳定的并且可以在约18℃至约25℃下以液态储存。

[0232] V.用于治疗患有严重VWD的患者的胃肠道出血的方法的rVWF的施用

[0233] 将rVWF施用于患有严重VWD的受试者以治疗胃肠道出血发作的优点之一是，与pdVWF相比，rVWF的比活性更高，可以灵活地控制rVWF的施用量和再给药的次数。正如所理解和本文中进一步详细讨论，共施用的FVIII可以是重组的或血浆源性的。

[0234] 在一个方面，为了将组合物施用于人或测试动物，组合物包含一种或多种药学上可接受的载剂。短语“药学上”或“药理学上”可接受的是指稳定的，抑制蛋白质降解(诸如聚集)和切割产物，此外当使用本领域熟知的途径施用时不产生过敏反应或其他不良反应的分子实体和组合物，如下文所述。“药学上可接受的载剂”包括任何和所有临床上有用的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等等，包括上述那些试剂。

[0235] 药物制剂通过口服、局部、经皮、肠胃外、通过吸入喷雾、阴道、直肠或通过颅内注射施用。如本文所用，术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌肉内、脑池内注射或输注技术。还设想了在特定部位处通过静脉内、真皮内、肌肉内、乳房内、腹膜内、鞘内、眼球后和/或肺内注射来施用。一般而言，组合物基本上不含热原，以及可能对接受者有害的其他杂质。

[0236] 根据治疗医生选择的剂量水平和模式进行rVWF的单次和多次施用。对于疾病的预防或治疗，适当的剂量取决于待治疗的疾病类型(例如，冯维勒布兰德病)、疾病的严重性和

病程、药物是出于预防目的还是治疗目的施用、先前疗法、患者的病史和对药物的反应、以及主治医生的判断。

[0237] 在一些方面，rVWF以40-100IU/kg，例如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或90-100IU/kg的范围施用于受试者。在一些实施方案中，rVWF在胃肠道出血发作期间至少施用一次。在其他实施方案中，rVWF在胃肠道出血发作期间施用两次或更多次，例如2、3、4、5次或更多次。在一些情况下，给受试者施用一次或多次rVWF输注。每次输注可以包含约40-80IU/kg范围的rVWF，例如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或60-70IU/kg rVWF。在一些实施方案中，输注的量可以基本上相等。例如，第一次输注和第二次输注的量可以基本上相等。在一些实施方案中，每次出血发作施用于受试者的rVWF的总剂量为约40-150IU/kg，例如40-150、40-125、40-100、40-90、40-75、50-150、50-100、75-150或100-150IU/kg。

[0238] 在一些实施方案中，对于轻度和中度出血事件，仅需要比估计多1-2次输注即可控制该出血发作，并且不需要其他含VWF产物。在一些实施方案中，对于重度出血事件，需要比估计多<1.5倍才能控制该出血发作，并且不需要其他含VWF产物。在一些实施方案中，对于轻度、中度和重度出血事件，实际输注数小于或等于治疗出血事件所需的估计数，并且不需要其他含VWF产物。

[0239] 在一些实施方案中，rVWF每天至少施用一次、每天至少施用两次、每8-12小时施用等等。在一些情况下，rVWF总共施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天等等。在一些实施方案中，rVWF每8小时、每9小时、每10小时、每11小时或每12小时施用。在一些实施方案中，rVWF每8至12小时施用持续约3天至约7天。

[0240] 在一些实施方案中，重组因子VIII(rFVIII)也被施用于患有严重VWD的受试者以治疗胃肠道出血发作。在一些情况下，所施用的治疗包含rVWF和rFVIII。在其他情况下，所施用的治疗不包含rFVIII。在一些实施方案中，rFVIII以约10-70IU/kg的范围，例如10-70、10-60、10-50、10-40、10-30、10-20、20-30、30-40、40-50、50-60或60-70IU/kg施用于受试者。在一些情况下，rFVIII以初始(第一)剂量或初始(第一次)输注施用。在一些情况下，rFVIII不作为第二剂量或第二次输注的一部分施用。在一些实施方案中，给经历胃肠道出血发作的患有VWD的受试者施用rVWF和rFVIII的单次输注。在一些实施方案中，rVWF的第二次施用不施用FVIII。

[0241] 在该方法的一些实施方案中，当rVWF和FVIII一起施用时，rVWF与FVIII的比率为约1.5:0.8。在该方法的一些实施方案中，当rVWF和FVIII一起施用时，rVWF与FVIII的比率为约1.3:1。在该方法的一些实施方案中，当rVWF和FVIII一起施用时，rVWF与FVIII的比率为约1.1:0.8。在该方法的一些实施方案中，当rVWF和FVIII一起施用时，rVWF与FVIII的比率为约1.5:1。在该方法的一些实施方案中，当rVWF和FVIII一起施用时，rVWF与FVIII的比率为约1.1:1.2。

[0242] 在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，施用40-60IU/kg rVWF的rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，施用约40IU/kg rVWF的rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，施用约45IU/kg rVWF的rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，施用

约50IU/kg rVWF的rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，施用约55IU/kg rVWF的rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，施用约60IU/kg rVWF的rVWF。在一些实施方案中，每8至12小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天，其中胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8至12小时施用约40IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8至12小时施用约45IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8至12小时施用约50IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8至12小时施用约55IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8至12小时施用约60IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每9小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每10小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每11小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每12小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8至12小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约3天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8至12小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约4天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8至12小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约5天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8至12小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约6天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每8至12小时施用40-60IU/kg rVWF的rVWF持续约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是轻度或中度胃肠道出血时，每约8小时、约9小时、约10小时、约11小时或约12小时施用约40、约45、约50、约55或约60IU/kg rVWF的rVWF持续约3天、约4天、约5天、约6天或约7天。

[0243] 在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，约40IU/kg rVWF的所述rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，约45IU/kg rVWF的所述rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，约50IU/kg rVWF的所述rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，约55IU/kg rVWF的所述rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，约60IU/kg rVWF的所述rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，约65IU/kg rVWF的所述rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，约70IU/kg rVWF的所述rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，约75IU/kg rVWF的所述rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，约80IU/kg rVWF的所述rVWF。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用约40IU/kg rVWF的

所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用约45IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用约50IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用约55IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用约60IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用约65IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用约70IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用约75IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用约80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每9小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每10小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每11小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每12小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天至约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约4天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约5天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约6天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每8至12小时施用40-80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约7天。在一些实施方案中，当胃肠道出血是重度或严重胃肠道出血时，每约8小时、约9小时、约10小时、约11小时或约12小时施用约40、约45、约50、约55、约60、约65、约70、约75或约80IU/kg rVWF的所述rVWF持续约3天、约4天、约5天、约6天或约7天。

[0244] 通常，1型VWD以<30IU/dL VWF:RCo、<30IU/dL VWF:Ag、低或正常FVIII和>0.5-0.7IU/dL VWF:RCo/VWF:Ag比率表示。2A型VWD以<30IU/dL VWF:RCo、<30-200IU/dL VWF:Ag、低或正常FVIII和<0.5-0.7IU/dL VWF:RCo/VWF:Ag比率表示。2B型VWD以<30-200IU/dL VWF:RCo、<30IU/dL VWF:Ag、低或正常FVIII以及通常<0.5-0.7IU/dL VWF:RCo/VWF:Ag比率表示。2M型VWD以<30IU/dL VWF:RCo、<30-200IU/dL VWF:Ag、低或正常FVIII和<0.5-0.7IU/dL VWF:RCo/VWF:Ag比率表示。2N型VWD以30-2000IU/dL VWF:RCo、30-200IU/dL VWF:Ag、极低FVIII和>0.5-0.7IU/dL VWF:RCo/VWF:Ag比率表示。3型VWD以<3IU/dL VWF:RCo、<3IU/dL VWF:Ag、极低(<10IU/dL)FVIII表示，并且VWF:RCo/VWF:Ag比率不适用。正常以50-200IU/dL VWF:RCo、50-200IU/dL VWF:Ag、正常FVIII和>0.5-0.7IU/dL VWF:RCo/VWF:Ag比率表示。在一些实施方案中，受试者患有3型VWD。在一些实施方案中，受试者患有严重1型VWD。在一些

实施方案中,受试者患有严重2型VWD。

[0245] 在一些实施方案中,受试者在此前12个月内已接受至少1次出血事件治疗。在一些实施方案中,受试者在此前12个月内已接受多于1次出血事件治疗。

[0246] 一般而言,轻度出血的特征是急性或亚急性临床明显出血,所述出血不符合重度出血的标准,并且会导致出血的入院治疗、医生指导的出血的医学或手术治疗、或出血的抗血栓形成疗法(包括研究性药物)的变化(Aristotle临床定义);所有其他出血(除重度出血和ICH之外)(RE-LY临床定义);明显出血不符合重度出血的标准,但是需要医学干预、计划外求医(就医或电话问诊)、临时中断研究性药物(即,延迟给药)、疼痛或日常活动障碍(Rocket-AF临床定义);临床相关的出血的定义为:皮肤血肿>25cm^2、持续时间>5分钟的自发性鼻出血、肉眼可见的血尿、自发性直肠出血、牙龈出血>5分钟、导致住院的任何出血、导致输注<2U的出血、或研究者认为相关的任何其他出血(Petro临床定义);和/或被定义为急性或亚急性、临床上明显的、非重度的CRNM(临床相关的非重度出血),并且会导致出血的入院治疗、医生指导的出血的医学或手术治疗、或抗血栓形成疗法的变化,以及被定义为不符合重度或CRNM出血标准的急性临床显性事件的轻度出血事件(Aristotle-J临床定义)。参见例如Wells G,Coyle D,Cameron C等人,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年4月9日。3,CLINICAL REVIEW.万维网网址www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169813/。轻度出血可以包括被定义为不符合重度标准或临床上显著的出血的事件;来自伤口的轻度出血(在注射部位出血、鼻出血、或不需要手术减压的伤口血肿);不符合重度溢血标准并且与以下一者或多者相关的明显出血:鼻出血持续超过5分钟或需要干预、瘀血或血肿的最大尺寸>5cm、与尿导管相关创伤无关的血尿、与鼻胃(NG)管的插管或放置、伤口血肿或并发症、需要停止用药的结膜下溢血无关的胃肠道溢血;在注射部位处的胃肠道或泌尿道和血肿中的轻度出血;和/或不符合重度溢血标准的明显出血。参见例如Sobieraj DM,Coleman CI,Tongbram V等人,Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopedic Surgery[Internet].Rockville(MD):Agency for Healthcare Research and Quality(US);2012年3月(Comparative Effectiveness Reviews,第49期)Appendix F,Additional Evidence Tables.万维网网址www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92309/。

[0247] 一般而言,重度出血的特征是际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis,ISTH)标准,并且包括任何威胁生命和/或致命的出血;症状性出血流入关键区域或器官和重度出血分为颅内(脑内、硬膜下)和颅外(GI、非GI)出血(RE-LY临床定义);症状性出血流入关键解剖部位(Rocket-AF临床定义);危及生命的腹膜后、颅内、眼内或脊柱内出血;或需要手术的出血(Artistotle-J临床定义)。重度出血事件可以包括血红蛋白下降至少20g/L或输注>2个单位的全血的那些出血事件(在危及生命的出血定义中提及的压积细胞;RE-LY危及生命的出血定义:以下标准中的一者或多者:(1)致命的症状性颅内出血;(2)血红蛋白水平降低至少5.0g/L;(3)输注至少4U的血液或压积细胞;(4)与需要使用静脉内肌肉收缩剂的低血压相关;或(5)需要手术干预);血红蛋白下降>2g/dL或输注>2个单位的全血/红细胞(ISTH或Rocket-AF临床定义);和/或需要手术或输注

≥2U或与血红蛋白减少≥2.0g/L发作相关的出血。参见例如Wells G,Coyle D,Cameron C等人,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年4月9日。3,CLINICAL REVIEW.万维网网址www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169813/。重度出血可以包括与Hb下降>20g/L相关的临床明显出血;导致输注>2U的压积细胞或全血的临床明显出血;致命的腹膜后、颅内、眼内或脊柱内出血;需要停止治疗或导致再次手术的出血;致命的腹膜后、颅内或脊柱内出血;涉及任何其他关键器官的出血;导致再次手术的出血;出血指数≥2的明显出血;来自伤口的重度出血(需要手术减压的伤口血肿),或与伤口无关的重度出血(胃肠道或脑内溢血);与Hb降低≥2g/dL或需要输注≥2U RBC相关的临床明显出血;颅内或腹膜后出血(导致抗凝血的永久停止)。参见例如Sobieraj DM,Coleman CI,Tongbram V等人,Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopedic Surgery[Internet].Rockville(MD):Agency for Healthcare Research and Quality(US);2012年3月(Comparative Effectiveness Reviews,第49期)Appendix F,Additional Evidence Tables.万维网网址www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92309/。

[0248] 如本文所述,rVWF的组合物可以包含在药物制剂中。这种制剂可以口服、局部、经皮、肠胃外、通过吸入喷雾、阴道、直肠或通过颅内注射施用。如本文所用,术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌肉内、脑池内注射或输注技术。还设想了通过静脉内、真皮内、肌肉内、乳房内、腹膜内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或在特定部位的手术移植来施用。一般而言,组合物基本上不含热原,以及可能对接受者有害的其他杂质。

[0249] 在一个方面,通过初始弹丸注射、然后连续输注以维持药物产物的治疗循环水平来施用本发明的制剂。又如,本发明的化合物以一次剂量施用。本领域的普通技术人员将容易地优化有效剂量和施用方案,如良好医学实践和个体患者的临床状况所确定。给药途径可以是但不限于静脉内、腹膜内、皮下或肌肉内施用。给药频率取决于药剂的药代动力学参数和给药途径。最佳药物制剂由本领域的技术人员根据给药途径和所需剂量来确定。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,1990年,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.18042,第1435-1712页,该文献的公开内容据此以引用的方式整体并入用于所有目的,尤其是针对涉及药物产物的制剂、给药途径和剂量的所有教导。此类制剂影响所施用药剂的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。基于施用途径,根据体重、体表面积或器官大小计算合适的剂量。通过结合适当的剂量响应数据使用确定的测定血液水平剂量的测定法,可以确定适当的剂量。最终剂量方案由主治医生考虑各种因素来确定,这些因素会改变药物的作用,例如药物的比活性、损伤的严重度和患者的反应性、患者的年龄、状况、体重、性别和饮食、任何感染的严重度、施用时间和其他临床因素。例如,本发明的重组VWF的典型剂量为大约50IU/kg,等于500μg/kg。随着研究的进行,将出现关于各种疾病和病症的适当剂量水平和治疗持续时间的更多信息。

[0250] 除非另外指明,否则本发明的实践可以采用本领域技术范围内的有机化学、聚合物技术、分子生物学(包括重组技术)、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术和描述。这些常规技术包括聚合物阵列合成、杂交、连接以及使用标签来检测杂交。可以参考下文的

实例具体说明合适的技术。然而，当然也可以使用其他等同的常规程序。这些常规技术和描述可见于标准实验室手册中，诸如Genome Analysis:A Laboratory Manual Series(第I-IV卷)、Using Antibodies:A Laboratory Manual、Cells:A Laboratory Manual、PCR Primer:A Laboratory Manual和Molecular Cloning:A Laboratory Manual(均来自Cold Spring Harbor Laboratory Press)、Stryer,L.(1995)Biochemistry(第4版)Freeman, Highly stabilized York,Gait,"Oligonucleotide Synthesis:A Practical Approach" 1984,IRL Press,London、Nelson和Cox(2000),Lehninger,Principles of Biochemistry, 第3版,W.H.Freeman Pub.,Highly stabilized York,N.Y.和Berg等人,(2002) Biochemistry,第5版,W.H.Freeman Pub.,Highly stabilized York,N.Y.,这些文献均以引用的方式整体并入本文用于所有目的。

[0251] 注意，如本文和所附权利要求中所用，除非上下文另外明确指明，否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物。因此，例如，提及“一种聚合酶”是指一种试剂或此类试剂的混合物，并且提及“所述方法”包括对本领域的技术人员已知的等同步骤和方法的提及，等等。

[0252] 注意，如本文和所附权利要求中所用，除非上下文另外明确指明，否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物。因此，例如，提及“一种聚合酶”是指一种试剂或此类试剂的混合物，并且提及“所述方法”包括对本领域的技术人员已知的等同步骤和方法的提及，等等。

[0253] 除非另外定义，否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。本文提及的所有出版物出于描述和公开在出版物中描述并且可以结合本文所述的发明使用的装置、组合物、制剂和方法的目的而以引用方式并入本文。

[0254] 在提供了值的范围的情况下，应当理解，除非上下文另外明确指明，否则所述范围的上限和下限之间的每个中间值(至下限单位的十分之一)以及在所陈述范围中的任何其他陈述值或中间值均涵盖在本发明内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在所述较小范围内，并且也涵盖在本发明内，受所陈述范围内任何具体排除的限值的约束。在所陈述范围包括一个或两个限值的情况下，排除了那些所包括的限值中的任一个或两个的范围也包括在本发明中。

[0255] 在以上描述中，阐述了许多具体细节以提供对本发明的更全面理解。然而，对本领域的技术人员而言将显而易见的是，可以在没有这些具体细节中的一者或多者的情况下实践本发明。在其他情况下，未描述本领域的技术人员熟知的众所周知的特征和程序，以避免混淆本发明。

[0256] 虽然主要参考具体实施方案对本发明进行了描述，但是还可以设想，在阅读本公开时，其他实施方案对本领域的技术人员而言将变得显而易见，并且旨在将这些实施方案包含在本发明的方法内。

[0257] 实施例

[0258] 实施例1：用重组冯维勒布兰德因子治疗患有严重冯维勒布兰德病的患者中的胃肠道出血发作：关键性3期按需研究的亚分析

[0259] 引言

[0260] 胃肠道(GI)出血事件在最多20%的患有冯维勒布兰德病(VWD)的患者中出现,并且已经观察到与2%-4%患有VWD的患者的血管发育不良病变有关(1-3)。GI出血与冯维勒布兰德因子(VWF)的更高分子量和超大型多聚体(ULM)的缺乏密切相关,这在患有2A型和3型VWD的患者中最常见(4)。与其他部位的出血相比,通常需要更高剂量和更长持续时间的血浆源性VWF替代浓缩物疗法来消退GI出血,并且治疗仍然可能不成功(5)。VONVENDI(冯维勒布兰德因子[重组],Baxalta US Inc.,Westlake Village,CA)是一种重组vWF(rVWF)浓缩物,其中保留了止血效果最强的VWF多聚体ULM,因为它们在制造期间未暴露于ADAMTS13(6)。

[0261] 目的

[0262] rVWF的关键性3期临床试验评价了rVWF在存在和不存在重组因子VIII(rFVIII)(ADVATE[抗血友病因子(重组)],Baxalta US Inc.,Westlake Village,CA)的情况下针对患有严重VWD的患者的出血的治疗的功效和安全性(7)。该亚分析使用来自在参与关键性临床试验期间经历胃肠道出血事件的患者的数据来进行。

[0263] 方法

[0264] 用于评估患者人口统计学、GI出血特征、止血功效、治疗和出血消退的时间排程、以及rVWF±rFVIII的剂量的3期前瞻性随机临床试验(NCT01410227)。研究群体包括年龄为18-65岁的男性和女性,他们患有3型或严重1型或2型VWD,并且在招募前12个月内接受≥1次出血事件治疗。出血的按需治疗:轻度/中度出血:40-60IU/kg rVWF;重度/严重出血:每8-12h最多80IU/kg rVWF持续3-7d。

[0265] rVWF的初始剂量以1.3:1±0.2rVWF:rFVIII的比率与rFVIII一起共施用。其后单独施用rVWF,只要达到FVIII:C的止血水平即可。

[0266] 止血功效以4分制进行评定(无=4、中度=3、良好=2、极好=1)。

[0267] 监测整个研究过程中的不良事件。

[0268] 结果

[0269] 在研究期间,用rVWF治疗总共192个出血事件,并对止血功效进行评估;在每种情况下,止血功效均被评定为极好(96.9%)或良好(3.1%)。4名患有3型VWD且中位年龄为32.5岁的患者总共经历6次GI出血事件(表1)。

[0270] 表1.GI出血子组中的患者人口统计学

[0271]

患者	年龄, y	体重, kg	性别	VWD 类型	在研究期间的 GI 出血, n
1	26	72	男	3	1
2	42	85	男	3	2
3	37	85	女	3	2
4	28	77	女	3	1

[0272] GI=胃肠道;VWD=冯维勒布兰德病。

[0273] 表2.GI出血子组中的出血特征和功效

[0274]

患者	在研究期间治疗的出血，n	GI 出血的严重度	治疗天数*，n	临床功效评定	达到消退的输注，n	达到消退的时间†，h
1	4	重度/严重	0	极好	1	未知
2	6	中度	3	极好	1	1.8
2	6	中度	7	极好	1	2.7
3	2	轻度	3	极好	1	18.6
3	2	轻度	0	良好	2	未知
4	1	重度/严重	3	极好	2	14.0

[0275] GI＝胃肠道。

[0276] *从出血开始到第一次输注的天数。

[0277] †从rVWF的第一次输注到出血发作消退的时间。

[0278] 表3.GI出血子组中rVWF和rFVIII使用

[0279]

患者	GI 出血的严重度	输注 1 rVWF, IU/kg	输注 1 rFVIII, IU/kg	输注 2 rVWF, IU/kg	止血功效评定	rVWF 输注之间的持续时间*, h
1	重度/严重	57.5	41.5	–	极好	N/A
2	中度	60.1	49.4	–	极好	N/A
2	中度	59.9	46.0	–	极好	N/A
3	轻度	53.6	19.4	–	极好	N/A
3	轻度	53.5	19.3	53.5	良好	50.6
4	重度/严重	60.5	25.0	60.5	极好	22.1

[0280] GI＝胃肠道;rFVIII＝重组因子VIII;rVWF＝重组冯维勒布兰德因子。

[0281] *从rVWF输注1结束到rVWF输注2开始的时间。

[0282] 表4.GI出血子组中的不良事件

[0283]

不良事件	患者，n	事件，n
总计	4	28
非严重	4	26
不相关	4	23
可能相关	1	3*
严重	2	2
不相关	2	2
可能相关	0	0

[0284] GI＝胃肠道。

[0285] *心动过速、味觉障碍和输注部位感觉异常。

[0286] 在6例GI出血中，分别有2例被报告为轻度、中度和重度/严重(表2)。67％的GI出血(4/6)仅需要1次rVWF输注即可成功治疗出血;33％的GI出血(2/6)需要2次输注才能达到止血。达到消退的中位数时间(对于4/6的出血是已知的)为8.3h(范围，1.8-18.6h)。100％用rVWF治疗的GI出血具有的止血功效评定为极好(83％[5/6])或良好(17％[1/6];图1)。

[0287] 4名患有GI出血的患者总共经历28个不良事件(表4)。1名患者出现3种可能相关的非严重不良事件(心动过速、味觉障碍和输注部位感觉异常)。严重不良事件包括各自1名患者的GI溢血和便秘，并且考虑与研究性药物相关的任一事件。

[0288] GI出血由具有近期溢血证据的2次慢性溃疡导致，并且根据方案，被认为是严重不良事件，因为研究者认为在相同环境下也可能出现在健康个体中。表3示出了rVWF和rFVIII的使用。对于rVWF，每次输注的中位数剂量为58.7IU/kg(范围为53.5-60.5IU/kg)，并且对于rFVIII，每次输注的中位数剂量为33.3IU/kg(范围为19.3-49.4IU/kg)。对于rVWF，每次出血的中位数总剂量为60.0IU/kg(范围为53.6-121.0IU/kg)，并且对于rFVIII，每次出血的中位数总剂量为33.3IU/kg(范围为19.3-49.4IU/kg)。

[0289] 结论

[0290] 在该关键性3期临床试验的亚分析中，rVWF对于患有严重VWD的患者的GI出血的按需治疗是安全的和有效的。

[0291] 在6例GI出血(2例轻度、2例中度、2例重度/严重)中，5例的止血功效被评为极好(83%)，并且1例被评为良好(17%)。rVWF的单次输注在4例(67%)GI出血(1例轻度、2例中度、1例重度/严重)的治疗中获得了成功。GI出血的达到消退的时间可用于4名患者，并且范围为1.8-18.6h(中位数为8.3h)。

[0292] 来自一小群组的患者的这些发现进一步确保了rVWF在患有VWD的患者的更大群体中的GI出血和血管发育不良的治疗中的作用评估。

[0293] 血管发育不良和缺乏较高分子量的VWF多聚体之间的逐渐显现的关系表明，rVWF及其较高的ULM含量在该患者群体中可以是特别有益的(8,9)。

[0294] 参考文献

[0295] 1.Randi AM.Thromb Res.2016;141 Suppl 2:S55-58.

[0296] 2.Randi AM and Laffan MA.J Thromb Haemost.2017;15(1):13-20.

[0297] 3.Franchini M and Mannucci PM.Thromb Haemost.2014;112(3):427-431.

[0298] 4.Franchini M and Mannucci PM.Br J Haematol.2013;161(2):177-182.

[0299] 5.Berntorp E,et al.Haemophilia.2009;15(1):122-130.

[0300] 6.Turecek PL,et al.Hamostaseologie.2009;29(suppl 1):S32-38.

[0301] 7.Gill JC,et al.Blood.2015;126(17):2038-2046.

[0302] 8.Selvam S and James P.Semin Thromb Hemost.2017.

[0303] 9.Franchini M and Mannucci PM.Expert Rev Hematol.2016;9(9):825-830.

[0304] 实施例2:重组冯维勒布兰德因子(rVWF)在出血治疗中的药代动力学、安全性和功效

[0305] 简要概述:

[0306] 这项3期研究的目的是评估rVWF:rFVIII和rVWF的药代动力学，以及评估rVWF:rFVIII和rVWF在患有严重遗传性冯维勒布兰德病(VWD)的受试者中的出血事件治疗中的安全性和功效。

[0307]

组	干预/治疗
实验：PK 80 组(最少 22 名患有严重 VWD 的受试者) PK 评估 (80IU/kg rVWF)+12 个月治疗期	生物学：重组冯维勒布兰德因子 (rVWF) 静脉内施用 其他名称： • BAX 111 • rVWF 生物学：重组因子 VIIII (rFVIII) 静脉内施用 其他名称： • rFVIII • ADVATE
实验：PK 50 组(14 名患有 3 型 VWD 的受试者) 两次单盲 PK 评估(50IU/kg rVWF+rFVIII/ 安慰剂)+12 个月治疗期	生物学：重组冯维勒布兰德因子 (rVWF) 静脉内施用 其他名称： • BAX 111 • rVWF 药物：安慰剂 随附有输注用生理盐水的注射器 其他名称： • 盐水 • 生理盐水 生物学：重组因子 VIIII (rFVIII) 静脉内施用 其他名称： • rFVIII • ADVATE
实验：仅 PK 50 组(最少 7 名患有 3 型 VWD 的受试	生物学：重组冯维勒布兰德因子 (rVWF)

[0308]

者) 仅 PK 评估(50 IU/kg rVWF),不治疗出血发作	静脉内施用 其他名称: • BAX 111 • rVWF 药物:安慰剂 随附有输注用生理盐水的注射器 其他名称: • 盐水 • 生理盐水 生物学:重组因子 VIIII (rFVIII) 静脉内施用 其他名称: • rFVIII • ADVATE
实验:仅治疗(最多 7 名与 VWD 亚型无关的受试者) 治疗出血发作总共 12 个月	生物学:重组冯维勒布兰德因子 (rVWF) 静脉内施用 其他名称: • BAX 111 • Rvwf 生物学:重组因子 VIIII (rFVIII) 静脉内施用 其他名称: • rFVIII • ADVATE

[0309] 主要结果指标

[0310] 主要结果指标:主要结果#1

[0311] 成功治疗经治疗的出血发作的参与者的百分比[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0312] 治疗成功被定义为在研究期期间对于使用研究产品(含有或不含有重组因子VIII[rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗的参与者使用平均功效评定评分<2.5的出血发作(BE)的控制程度。所用的评分:极好=1-实际输注≤治疗BE所需的估计输注数;不需要另外的VWF(所有BE);良好=2-比控制BE所需的估计值多>1-2次输注(轻度/中度BE)或<1.5次输注(重度BE);不需要另外的VWF(所有BE);中度=3-比控制BE所需的估计值多≥3次输注(轻度/中度BE)或≥1.5次输注(重度BE);不需要另外的VWF(所有BE);无=4-严重的不可控制的出血或出血强度无变化;需要另外的VWF。在全分析集中包括具有可用的主要功效评定的参与者(前瞻性-排除胃肠道出血)。

[0313] 次要结果指标

[0314] 次要结果指标:次要结果#1

[0315] 功效评定为“极好”或“良好”的治疗出血发作的百分比[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0316] 对于使用研究产品(含有或不含有重组因子VIII[rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])来控制出血发作(BE),功效评定“极好”或“良好”的定义如下:极好-实际输注≤治疗BE所需的估计输注数;不需要另外的冯维勒布兰德因子(VWF)(所有BE);良好-比控制BE所需的估计值多>1-2次输注(轻度/中度BE)或<1.5次输注(重度BE);不需要另外的VWF(所有BE)。在全分析集中,数据集包括具有来自参与者的可用功效评定的用研究产品治疗的前瞻性估计的BE

[0317] 次要结果指标:次要结果#2

[0318] 功效评定为“极好”或“良好”的治疗出血发作的百分比,排除胃肠道出血[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0319] 对于使用研究产品(含有或不含有重组因子VIII[rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])来控制出血发作(BE),“极好”或“良好”的功效评定的定义如下:极好-实际输注≤治疗BE所需的估计输注数;不需要另外的冯维勒布兰德因子(VWF)(所有BE);良好-比控制BE所需的估计值多>1-2次输注(轻度/中度BE)或<1.5次输注(重度BE);不需要另外的VWF(所有BE)。在全分析集中,数据集包括具有来自参与者的可用的功效评定的用研究产品治疗的前瞻性估计的BE,排除胃肠道(GI)出血。

[0320] 次要结果指标:次要结果#3

[0321] 每例出血发作的rVWF:rFVIII和/或rVWF的输注数[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0322] 治疗出血发作(BE)所需的重组冯维勒布兰德因子:重组因子VIII(rVWF:rFVIII)和/或rVWF的实际输注数。如果FVIII水平可用,则应根据FVIII水平,使用rVWF:rFVIII的输注对BE进行初始治疗,然后使用含有或不含有rFVIII的rVWF进行治疗。在FVIII水平不可用的情况下,使用单个参与者的PK数据来确定rFVIII剂量。在全分析集中,数据集包括具有来自参与者的可用的功效评定的用研究产品治疗的前瞻性估计的BE。

[0323] 次要结果指标:次要结果#4

[0324] 每例出血发作的rVWF:rFVIII和/或rVWF的单位数[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0325] 单位数以治疗出血发作(BE)所需的重组冯维勒布兰德因子:重组因子VIII(rVWF:rFVIII)和/或rVWF的实际剂量[IU/kg]提供。如果FVIII水平可用,则应根据FVIII水平,使用rVWF:rFVIII的输注对BE进行初始治疗,然后使用含有或不含有rFVIII的rVWF进行治疗。在FVIII水平不可用的情况下,使用单个参与者的PK数据来确定rFVIII剂量。在全分析集中,数据集包括具有来自参与者的可用功效评定的用已知批号的研究产品治疗的前瞻性估计的BE。

[0326] 次要结果指标:次要结果#5

[0327] 发展针对FVIII的抑制抗体的参与者的百分比[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0328] 通过Bethesda测定法的Nijmegen改良版评估针对因子VIII(FVIII)的中和抗体(抑制剂)的发展。通过Nijmegen改良的Bethesda测定法,将阳性FVIII抑制剂测试定义为≥0.4个Bethesda单位/mL(BU/mL),这通过对第一次测试后2-4周获得的独立样品进行的第二次测试得到证实。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0329] 次要结果指标:次要结果#6

[0330] 发展出针对VWF的抑制抗体的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0331] 使用Bethesda测定法的Nijmegen改良版来测量针对冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)、VWF胶原蛋白结合(VWF:CB)和VWF因子VIII结合(VWF:FVIIIB)活性的中和抗体(抑制剂)。因此,一个Bethesda单位(BU)被定义为在测定法中测量的活性降低至阴性对照样品的50%的抑制剂的量。使用来自具有低(1-2BU/mL)和高(～10BU/mL)滴度抑制剂的两名3型VWD患者的人血浆样品和来自用人rVWF(>100BU/mL)免疫的非人类灵长类动物的血浆样品来验证测定法。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0332] 次要结果指标:次要结果#7

[0333] 发展出针对VWF的结合抗体的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0334] 采用多克隆抗人免疫球蛋白(Ig)抗体(IgG、IgM和IgA)通过酶联免疫吸附测定(ELISA)来确定总结合抗VWF抗体的存在。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0335] 次要结果指标:次要结果#8

[0336] 发展出针对CHO的结合抗体的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0337] 通过使用酶联免疫吸附测定(ELISA)测量针对中国仓鼠卵巢(CHO)蛋白的总免疫球蛋白(Ig)抗体(IgG、IgA、IgM)来确定总结合抗CHO抗体的存在。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0338] 次要结果指标:次要结果#9

[0339] 发展出针对rFurin的结合抗体的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0340] 通过使用酶联免疫吸附测定(ELISA)测量针对rFurin蛋白的总免疫球蛋白(Ig)抗体(IgG、IgA、IgM)来确定总结合抗rFurin抗体的存在。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0341] 次要结果指标:次要结果#10

[0342] 发展出针对小鼠免疫球蛋白的结合抗体的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0343] 使用酶联免疫吸附测定(ELISA)来确定总结合抗鼠免疫球蛋白(IgG)抗体的存在。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0344] 次要结果指标:次要结果#11

[0345] 已发生血栓形成事件的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0346] 次要结果指标:次要结果#12

[0347] 与研究产品相关的不良事件数量,包括实验室参数和生命体征的临床显著变化[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]。

[0348] 与研究产品(含有或不含有重组因子VIII[rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])相关的不良事件(AE)已有所描述。仅包括实验室参数(血液学和临床化学)和生命体征(身体检查、ECG)以及被记录为AE的临床显著发现结果。以严重度-系统器官类别-优选的术语严重性表示的种类:严重不良事件(SAE);非严重不良事件(nsAE)系统器官类别:心脏病症(CARD);一般病症和施用部位疾患(GEN);调查(INV);神经系统病症(NERV);皮肤和皮下组织病症(SKN);血管病症(VAS)。种类标题包括该种类的AE数[N]。

[0349] 次要结果指标:次要结果#13

[0350] 与研究产品相关的不良事件的参与者的数量,包括实验室参数和生命体征的临床显著变化[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]。

[0351] 与研究产品(含有或不含有重组因子VIII[rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])相关的不良事件(AE)的参与者的数量已有所描述。仅包括实验室参数(血液学和临床化学)和生命体征(身体检查、ECG)以及被记录为AE的临床显著发现结果。以严重度-系统器官类别-优选的术语严重性表示的种类:严重不良事件(SAE);非严重不良事件(nsAE)系统器官类别:心脏病症(CARD);一般病症和施用部位疾患(GEN);调查(INV);神经系统病症(NERV);皮肤和皮下组织病症(SKN);血管病症(VAS)。

[0352] 次要结果指标:次要结果#14

[0353] 与研究产品输注相关的输注导致的不良事件数量,包括实验室参数和生命体征的临床显著变化[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]。

[0354] 与研究产品(含有或不含有重组因子VIII[rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])相关的输注导致的不良事件(AE)已有所描述。仅包括实验室参数(血液学和临床化学)和生命体征(身体检查、ECG)以及被记录为AE的临床显著发现结果。以严重度-系统器官类别-优选的术语严重性表示的种类:严重不良事件(SAE);非严重不良事件(nsAE)系统器官类别:心脏病症(CARD);一般病症和施用部位疾患(GEN);调查(INV);神经系统病症(NERV);皮肤和皮下组织病症(SKN);血管病症(VAS)。

[0355] 次要结果指标:次要结果#15

[0356] PK50-VWF:RCo的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评价。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评价时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评价。]

[0357] 对于PK50组(组1和组2)中的受试者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的从时间0到无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0358] 次要结果指标:次要结果#16

[0359] PK50-VWF:RCo的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)

[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0360] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的从时间0到96小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0361] 次要结果指标:次要结果#17

[0362] PK50-VWF:RCo的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0363] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的平均停留时间(MRT)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0364] 次要结果指标:次要结果#18

[0365] PK50-VWF:RCo的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0366] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的清除率(CL)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0367] 次要结果指标:次要结果#19

[0368] PK50-VWF:RCo的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0369] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,在最大血浆浓度的冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)下的增量回收率(IR)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0370] 次要结果指标:次要结果#20

[0371] PK50-VWF:Co的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0372] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组FVIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的消除期半衰期(T1/2)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0373] 次要结果指标:次要结果#21

[0374] PK50-在VWF:RCo的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0375] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,在冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的稳态(Vss)下的分布体积。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0376] 次要结果指标:次要结果#22

[0377] PK50-VWF:Ag的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0378] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的从时间0到无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0379] 次要结果指标:次要结果#23

[0380] PK50-VWF:Ag的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估]。

[0381] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的从时间0到96小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0382] 次要结果指标:次要结果#24

[0383] PK50-VWF:Ag的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0384] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布

兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的平均停留时间(MRT)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0385] 次要结果指标:次要结果#25

[0386] PK50-VWF:Ag的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0387] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的清除率(CL)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0388] 次要结果指标:次要结果#26

[0389] PK50-VWF:Ag的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0390] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,在最大血浆浓度的冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)下的增量回收率(IR)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0391] 次要结果指标:次要结果#27

[0392] PK50-VWF:Ag的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0393] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组FVIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的消除期半衰期(T1/2)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]

[0394] 次要结果指标:次要结果#28

[0395] PK50-在VWF:Ag的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0396] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,在冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的稳态(Vss)下的分布体积。种类标题包括提

供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0397] 次要结果指标:次要结果#29

[0398] PK50-VWF:CB的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0399] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的从时间0到无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0400] 次要结果指标:次要结果#30

[0401] PK50-VWF:CB的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0402] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的从时间0到96小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0403] 次要结果指标:次要结果#31

[0404] PK50-VWF:CB的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0405] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的平均停留时间(MRT)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0406] 次要结果指标:次要结果#32

[0407] PK50-VWF:CB的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0408] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的清除率(CL)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0409] 次要结果指标:次要结果#33

[0410] PK50-VWF:CB的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0411] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,在最大血浆浓度的冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)下的增量回收率(IR)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0412] 次要结果指标:次要结果#34

[0413] PK50-VWF:CB的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0414] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组FVIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的消除期半衰期(T1/2)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0415] 次要结果指标:次要结果#35

[0416] PK50-在VWF:CB的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0417] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,在冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的稳态(Vss)下的分布体积。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0418] 次要结果指标:次要结果#36

[0419] PK50-FVIII:C的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0420] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,因子VIII活性(FVIII:C)的从时间0到无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0421] 次要结果指标:次要结果#37

[0422] PK50-FVIII:C的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)

[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0423] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或50IU/kg VWF:RCo rVWF与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,因子VIII活性(FVIII:C)的从时间0到96小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0424] 次要结果指标:次要结果#38

[0425] PK50-FVIII:C的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0426] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用后,因子VIII活性(FVIII:C)的平均停留时间(MRT)。

[0427] 次要结果指标:次要结果#39

[0428] PK50-FVIII:C的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0429] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用后,因子VIII活性(FVIII:C)的清除率(CL)。

[0430] 次要结果指标:次要结果#40

[0431] PK50-FVIII:C的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0432] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用后,在最大血浆浓度的因子VIII活性(FVIII:C)下的增量回收率(IR)。

[0433] 次要结果指标:次要结果#41

[0434] PK50-FVIII:C的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0435] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者,在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组FVIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用后,因子VIII活性(FVIII:C)的消除期半衰期(T1/2)。

[0436] 次要结果指标:次要结果#42

[0437] PK50-在FVIII:C的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30

和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0438] 对于PK50组(组1和组2)中的参与者，在50IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与38.5IU/kg重组因子VIII(rFVIII)(比率为1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用后，在因子VIII活性(FVIII:C)的稳态(Vss)下的分布体积。

[0439] 次要结果指标:次要结果#43

[0440] PK80-VWF:RCo的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前，然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0441] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者)，在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的从时间0至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0442] 次要结果指标:次要结果#44

[0443] PK80-VWF:RCo的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前，然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0444] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者)，在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的从时间0至96小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0445] 次要结果指标:次要结果#45

[0446] PK80-VWF:RCo的平均停留时间[时间范围:在输注前，然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0447] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者)，在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的平均停留时间(MRT)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0448] 次要结果指标:次要结果#46

[0449] PK80-VWF:RCo的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0450] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的清除率(CL)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0451] 次要结果指标:次要结果#47

[0452] PK80-VWF:RCo的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0453] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的从时间0至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)在最大血浆浓度下的增量回收率(IR)。PK评估在80IU/kgrWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0454] 次要结果指标:次要结果#48

[0455] PK80-VWF:Co的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0456] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的消除期半衰期(T1/2)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]

[0457] 次要结果指标:次要结果#49

[0458] PK80-在VWF:RCo的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0459] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,在冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的稳态(Vss)下的分布体积。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行。PK评估在80IU/kg

rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0460] 次要结果指标:次要结果#50

[0461] PK80-VWF:Ag的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0462] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的从时间0至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0463] 次要结果指标:次要结果#51

[0464] PK80-VWF:Ag的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0465] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的从时间0至96小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0466] 次要结果指标:次要结果#52

[0467] PK80-VWF:Ag的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0468] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的平均停留时间(MRT)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0469] 次要结果指标:次要结果#53

[0470] PK80-VWF:Ag的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0471] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的清除率(CL)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0472] 次要结果指标:次要结果#54

[0473] PK80-VWF:Ag的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0474] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的从时间0至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)在最大血浆浓度下的增量回收率(IR)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0475] 次要结果指标:次要结果#55

[0476] PK80-VWF:Ag的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0477] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的消除期半衰期(T1/2)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0478] 次要结果指标:次要结果#56

[0479] PK80-在VWF:Ag的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0480] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,在冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的稳态(Vss)下的分布体积。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0481] 次要结果指标:次要结果#57

[0482] PK80-VWF:CB的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的

PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0483] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者)，在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的从时间0至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0484] 次要结果指标:次要结果#58

[0485] PK80-VWF:CB的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前，然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0486] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者)，在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的从时间0至96小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0487] 次要结果指标:次要结果#59

[0488] PK80-VWF:CB的平均停留时间[时间范围:在输注前，然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0489] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者)，在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的平均停留时间(MRT)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0490] 次要结果指标:次要结果#60

[0491] PK80-VWF:CB的清除率[时间范围:在输注前，然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0492] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者)，在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的清除率(CL)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0493] 次要结果指标:次要结果#61

[0494] PK80-VWF:CB的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0495] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的从时间0至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)在最大血浆浓度下的增量回收率(IR)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0496] 次要结果指标:次要结果#62

[0497] PK80-VWF:CB的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0498] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的消除期半衰期(T1/2)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0499] 次要结果指标:次要结果#63

[0500] PK80-在VWF:CB的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0501] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,在冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的稳态(Vss)下的分布体积。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0502] 次要结果指标:次要结果#64

[0503] PK80-FVIII:C的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0504] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者),在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,因子VIII活性(FVIII:C)的从时间0至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK评估在80IU/

kg rWVF的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0505] 次要结果指标：次要结果#65

[0506] PK80-FVIII:C的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围：在输注前，然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0507] 对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者)，在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，因子VIII活性(FVIII:C)的从时间0至96小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0508] 次要结果指标：次要结果#66

[0509] PK80-在基线处和6个月后VWF:RCo、VWF:Ag和VWF:CB的参与者内PK的比率[时间范围：在输注前，然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0510] 对于冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)、冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)和冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)，每个剂量的从时间0至无穷大(AUC0-∞/剂量)的血浆浓度曲线下面积(AUC)。对于PK80组中的参与者(来自仅具有PK80数据的组3的参与者)，在80IU/kg重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，比较两次PK评估之间的每个参数。PK评估在80IU/kg rWVF的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少6个月之后的80IU/kg rVWF的第二次输注时进行[PK2]。13名参与者具有可用于该终点的数据，即PK1和PK2的数据。

[0511] 合格标准

[0512] 18岁至65岁(成人、老年人)；所有性别。

[0513] 纳入标准：

[0514] 参与者已被诊断为患有：

[0515] • 1型(冯维勒布兰德因子:瑞斯托菌素辅因子活性(VWF:RCo)<20IU/dL)或，

[0516] • 2A型(VWF:RCo<20IU/dL)、2B型(通过基因型来诊断)、2N型(因子VIII活性(FVIII:C)<10%并且具有过去记载的遗传信息)、2M型或，

[0517] • 3型(冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)≤3IU/dL)或，

[0518] • 严重冯维勒布兰德病(VWD)，具有需要冯维勒布兰德因子浓缩物的替代治疗以控制出血的病史。

[0519] 参与出血发作治疗的参与者在招募前12个月期间具有至少1次记载的需要VWF凝血因子替代疗法来治疗的出血(病史)。

[0520] 参与者具有的卡诺夫斯基(Karnofsky)评分≥60%

[0521] 参与者在招募时年满18岁且不超过65岁

[0522] 如果女性具有生育潜能,则参与者须提交阴性验孕结果

[0523] 参与者同意在研究期间采取适当的节育措施

[0524] 参与者愿意且能够遵守方案的要求

[0525] 排除标准:

[0526] 参与者已被诊断为患有假性VWD或除VWD之外的其他遗传性或获得性凝血病症(例如定性和定量血小板病症或PT/国际标准化比率[INR]升高>1.4)。

[0527] 参与者具有VWF:RCo半衰期<6小时的记载史。

[0528] 参与者在筛选时具有VWF抑制剂的历史或存在VWF抑制剂。

[0529] 参与者具有因子VIII(FVIII)抑制剂的历史或存在因子VIII抑制剂,并且滴度≥0.4BU(通过Nijmegen测定法)或≥0.6BU(通过Bethesda测定法)。

[0530] 参与者对研究性药物的任何组分(诸如小鼠或仓鼠蛋白质)都具有已知的超敏性。

[0531] 参与者具有免疫病症的病史,不包括季节性过敏性鼻炎/结膜炎、轻度哮喘、食物过敏或动物过敏。

[0532] 参与者具有血栓栓塞事件的病史。

[0533] 参与者为HIV阳性,并且CD4绝对计数<200个/mm3。

[0534] 参与者已被诊断为患有心血管疾病(纽约心脏协会New York Heart Association,[NYHA]1-4级)。

[0535] 参与者在筛选时患有急性疾病(例如,流行性感冒、流感样综合征、过敏性鼻炎/结膜炎、非季节性哮喘)。

[0536] 参与者已被诊断为患有由任何以下证实的重大肝病:血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)是正常上限的5倍;低白蛋白血症;门静脉高压症(例如,存在其他无法解释的脾肿大、食管静脉曲张史)。

[0537] 参与者已被诊断为患有肾病,并且血清肌酐水平≥2mg/dL。

[0538] 根据研究者的判断,参与者患有另一种临床显著的伴随疾病(例如,无法控制的高血压),这些伴随疾病可能会给参与者带来另外的风险。

[0539] 参与者在招募前30天内已用免疫调节药物进行治疗,不包括局部治疗(例如,软膏剂、鼻腔喷雾剂)

[0540] 参与者在招募时已怀孕或正在哺乳。

[0541] 参与者在招募前30天内已参与另一项涉及IP或研究装置的临床研究,或在该研究过程期间计划参与另一项涉及研究产品或研究装置的临床研究。

[0542] 参与者在招募前两年内具有吸毒或酗酒史。

[0543] 参与者患有进行性致命疾病和/或预期寿命少于3个月。

[0544] 参与者被研究者确定为无法或不愿意配合研究程序。

[0545] 参与者患有精神疾患,使他/她无法理解研究的性质、范围和可能的结果,和/或不合作态度的证据。

[0546] 参与者根据监管和/或司法命令被监禁或强制拘留

[0547] 预分配细节

[0548] 49名参与者提供了知情同意书并进行了研究筛选，其中37名参与者暴露于研究产品。停止的原因是6名筛选失败，3名参与者由1名医生决定撤回同意书，1名参与者接受了高剂量的rFVIII口服程序，并且有1名参与者合格的组被关闭。

[0549] 报告组

[0550]

	描述
组 1：PK50+ 治疗	在部分 A 中，(首先进行药代动力学[PK]评估，然后按需治疗出血发作[BE] 6 个月)参与者接受 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德病瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg

	rVWF 与盐水一起施用的初始输注。然后，参与者在洗脱后转换到交替输注(PK)。对于按需治疗，参与者接受研究产品[VWF:rFVIII 或 rVWF]，其中 BE 用 rVWF:rFVIII 初始治疗，然后根据 FVIII 水平用含有或不含有 rFVIII 的 rVWF 治疗(根据先前 FVIII 水平的剂量，或如果 FVIII 水平不可用，则根据研究者的判断，从单个参与者的 PK 数据获得的剂量)。在部分 B 中，参与者继续接受使用研究产品[VWF:rFVIII 或 rVWF]针对 BE 的按需治疗另外 6 个月。
组 2：仅 PK50	在部分 A 中，(首先进行药代动力学[PK]评估，然后按需治疗出血发作[BE] 6 个月)参与者接受 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德病瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水一起施用的初始输注。然后，参与者在洗脱后转换到交替输注(PK)。对于按需治疗，参与者接受研究产品[VWF:rFVIII 或 rVWF]，其中 BE 用 rVWF:rFVIII 初始治疗，然后根据 FVIII 水平用含有或不含有 rFVIII 的 rVWF 治疗(根据先前 FVIII 水平确定剂量，如果 FVIII 水平不可用，则根据研究者的判断，从单个参与者的 PK 数据确定)。然后，参与者退出研究，或者可以选择签署知情同意书，以转移至组 1，接受研究产品的出血发作治疗。
组 3：PK80+ 治疗	在部分 A 中，参与者最初经历 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]输注的第一次 PK 评估。在第一次 PK 评估后，参与者接受使用研究产品[VWF:rFVIII 或 rVWF]针对出血发作(BE)的按需治疗，其中 BE 用 rVWF:rFVIII 初始治疗，然后根据 FVIII 水平用含有或不含有 rFVIII 的 rWVF 治疗。如果 FVIII 水平不可用，则根据研究者的判断，使用单个参与者的 PK 数据来确定 rFVIII 剂量。在第一次研究产品输注后，参与者

[0551]

[0552]

	接受按需治疗 6 个月。在 6 个月后，参与者经历 80IU/kg rVWF 输注的第二次 PK 评估。在部分 B 中，参与者继续接受使用研究产品[VWF:rFVIII 或 rVWF]针对 BE 的按需治疗另外 6 个月。
组 4：仅治疗	在部分 A 中，参与者接受使用研究产品(重组冯维勒布兰德因子[rVWF]与重组因子 VIII [rFVIII] (rVWF:rFVIII)一起施用或 rVWF 单独施用)针对出血发作(BE)的按需治疗，其中 BE 用 rVWF:rFVIII 初始治疗，然后根据 FVIII 水平用含有或不含有 rFVIII 的 rVWF 治疗。如果不可用，则根据研究者的判断，使用单个参与者的 PK 数据来确定 rFVIII 剂量。在第一次研究产品输注后，参与者接受按需治疗 6 个月。在部分 B 中，参与者继续接受使用研究产品[VWF:rFVIII 或 rVWF]针对 BE 的按需治疗另外 6 个月。在该组中不进行药代动力学(PK)评估。

[0553] 参与者流程：总体研究

[0554]

	组 1：PK50+治疗	**组 2：仅 PK50**	**组 3：PK80+治疗**	**组 4：仅治疗**
开始	**8**	**8**	**15**	**6**
完成	**4**	**8**	**13**	**5**
未完成	**4**	**0**	**2**	**1**
不良事件	**1**	**0**	**0**	**0**
受试者决定退出	**3**	**0**	**1**	**0**
怀孕	**0**	**0**	**0**	**1**
符合排除开始研究后的标准	**0**	**0**	**1**	**0**

[0555] 基线特征

[0556] 基线由研究中的所有参与者组成[N＝37]，因此是参与者流程中描述的四个组的总和(组1：PK50+治疗[N＝8]；组2：仅PK50[N＝8]；组3：PK80+治疗[N＝15]；组4：仅治疗[N＝6])。

[0557] 结果：

[0558] 结果指标

[0559] 主要结果指标：主要结果#1

[0560] 1.主要:成功治疗经治疗的出血发作的参与者的百分比[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0561]

指标类型	主要
指标标题	成功治疗经治疗的出血发作的参与者的百分比
指标描述	治疗成功被定义为在研究期期间对于使用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗的参与者使用平均功效评定评分<2.5 描述的出血发作(BE)的控制程度。所用的评分：极好=1-实际输注≤治疗 BE 所需的估计输注数；不需要另外的 VWF(所有 BE)；良好=2–比控制 BE 所需的估计值多>1-2 次输注(轻度/中度 BE)或<1.5 次输注(重度 BE)；不需要另外的 VWF(所有 BE)；中度=3-比控制 BE 所需的估计值多≥3 次输注(轻度/中度 BE)或≥1.5 次输注(重度 BE)；不需要另外的 VWF(所有 BE)；无=4-严重的不可控制的出血或出血强度无变化；需要另外的 VWF。在全分析集中包括具有可用的主要功效评定的参与者(前瞻性-排除胃肠道出血)。
时间范围	rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0562] 报告组

[0563]

	描述
全分析集	由研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗的参与者组成，至少一个功效评定量表可用于所述参与者。

[0564]

[0565] 测得值

[0566]

	全分析集
所分析的参与者	**18**
成功治疗经治疗的出血发作的参与者的百分比 [单位：参与者的百分比] 数字(90%置信区间)	**100.0** **(84.7 至 100.0)**

[0567] 成功治疗经治疗的出血发作的参与者的百分比的统计学分析1

[0568]

组[1]	全分析集
统计学测试类型[2]	非劣效性或等效性
统计学方法[3]	克洛普-皮尔逊(Clopper-Pearson)
克洛普-皮尔逊(Clopper-Pearson)[4]	100
90%置信区间	84.7 至 100
[1]	关于分析的其他细节，诸如零假设和功效计算：
	无输入文字。
[2]	功效计算、非劣效性临界值的定义和其他关键参数的细节：
	在 5%的单侧显著性水平上测试治疗成功的受试者的评定<=0.65 (H0: p<=0.65) 的零假设相对于>0.65 (HA: p>0.65) 的备择假设。在备择假设下，预计治疗成功的受试者的比例为大约 0.90。如果有 20 名受试者得到治疗，则该研究可提供 86%的拒绝零假设功效。

[0569]

[3]	其他相关方法信息，诸如调整或自由度：
	无输入文字。
[4]	其他相关估算信息：
	无输入文字。

[0570] 次要结果指标:次要结果#1

[0571] 2.次要:功效评定为“极好”或“良好”的经治疗的出血发作的百分比[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0572] 表10:次要结果#1

[0573]

指标类型	次要
指标标题	功效评定为“极好”或“良好”的经治疗的出血发作的百分比
指标描述	对于使用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])来控制出血发作(BE)，功效评定“极好”或“良好”的定义如下：极好-实际输注≤治疗 BE 所需的估计输注数；不需要另外的冯维勒布兰德因子(VWF)(所有 BE)；良好–比控制 BE 所需的估计值多>1-2 次输注(轻度/中度 BE)或<1.5 次输注(重度 BE)；不需要另外的 VWF(所有 BE)。在全分析集中，数据集包括具有来自参与者的可用功效评定的用研究产品治疗的前瞻性估计的 BE
时间范围	rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0574] 表11:报告组

[0575]

	描述
全分析集	由研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗的参与者组成，至少一个功效评定量表可用于所述参与者。

[0576] 表12:测得值

[0577]

	全分析集
所分析的参与者	**22**
分析单位(出血发作)	**130**
功效评定为“极好”或“良好”的经治疗的出血发作的百分比	
[单位：出血发作的百分比]	**100.0**
数字(90%置信区间)	**(97.7 至 100.0)**

[0578] 未提供功效评定为“极好”或“良好”的经治疗的出血发作的百分比的统计学分析

[0579] 次要结果指标:次要结果#2

[0580] 3.次要:功效评定为“极好”或“良好”的经治疗的出血发作的百分比,排除胃肠道出血[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0581] 表13:次要结果#2

[0582]

指标类型	次要
指标标题	功效评定为“极好”或“良好”的经治疗的出血发作的百分比，排除胃肠道出血
指标描述	对于使用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])来控制出血发作(BE)，“极好”或“良好”的功效评定的定义如下：极好-实际输注≤治疗 BE 所需的估计输注数；不需要另外的冯维勒布兰德因子(VWF)(所有 BE)；良好–比控制 BE 所需的估计值多>1-2 次输注(轻度/中度 BE)或<1.5 次输注(重度 BE)；不需要另外的 VWF(所有 BE)。在全分析集中，数据集包括具有来自参与者的可用的功效评定的用研究产品治疗的前瞻性估计的 BE，排除胃肠道(GI)出血。

[0583]

时间范围	rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0584] 表14:报告组

[0585]

	描述
全分析集	由研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗的参与者组成，至少一个功效评定量表可用于所述参与者。

[0586] 表15:测得值

[0587]

	全分析集
所分析的参与者	**22**
分析单位(出血发作)	**126**
功效评定为“极好”或“良好”的经治疗的出血发作的百分比，排除胃肠道出血	**100.0**
[单位：出血发作的百分比] 几何平均值(90%置信区间)	**(97.7 至 100.0)**

[0588] 分析未提供功效评定为“极好”或“良好”的经治疗的出血发作的百分比的统计学，排除胃肠道出血

[0589] 次要结果指标:次要结果#3

[0590] 4.次要:每例出血发作的rVWF:rFVIII和/或rVWF的输注数[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0591] 表16:次要结果#3

[0592]

指标类型	次要
指标标题	每例出血发作的 rVWF:rFVIII 和/或 rVWF 的输注数
指标描述	治疗出血发作(BE)所需的重组冯维勒布兰德因子:重组因子 VIII (rVWF:rFVIII)和/或 rVWF 的实际输注数。使用 rVWF:rFVIII 的输注液对 BE 进行初始治疗，然后如果 FVIII 水平可用，则应根据 FVIII 水平，使用含有或不含有 rFVIII 的 rVWF 进行治疗。在 FVIII 水平不可用的情况下，使用单个参与者的 PK 数据来确定 rFVIII 剂量。在全分析集中，数据集包括具有来自参与者的可用功效评定的用研究产品治疗的前瞻性估计的 BE。
时间范围	rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0594] 表17:报告组

[0595]

	描述
全分析集	由研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗的参与者组成，至少一个功效评定量表可用于所述参与者。

[0596] 表18:测得值

[0597]

	全分析集
所分析的参与者	**22**
分析单位(出血发作)	**192**
每例出血发作的 rVWF:rFVIII 和/或 rVWF 的输注数 [单位：输注数] 中位数(90%置信区间)	**1.0 (1.0 至 1.0)**

[0598] 统计学分析未提供每例出血发作的rVWF:rFVIII和/或rVWF的输注数

[0599] 次要结果指标:次要结果#4

[0600] 5.次要:每例出血发作的rVWF:rFVIII和/或rVWF的单位数[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0601] 表19:次要结果#4

[0602]

指标类型	次要
指标标题	每例出血发作的 rVWF:rFVIII 和/或 rVWF 的单位数

[0603]

指标描述	单位数以治疗出血发作(BE)所需的重组冯维勒布兰德因子:重组因子 VIII (rVWF:rFVIII)和/或 rVWF 的实际剂量[IU/kg]提供。使用 rVWF:rFVIII 的输注液对 BE 进行初始治疗，然后如果 FVIII 水平可用，则应根据 FVIII 水平，使用含有或不含有 rFVIII 的 rVWF 进行治疗。在 FVIII 水平不可用的情况下，使用单个参与者的 PK 数据来确定 rFVIII 剂量。在全分析集中，数据集包括具有来自参与者的可用功效评定的用已知批号的研究产品治疗的前瞻性估计的 BE。
时间范围	rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0604] 表20:报告组

[0605]

	描述
全分析集	由研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗的参与者组成，至少一个功效评定量表可用于所述参与者。

[0606] 表21:测得值

[0607]

	全分析集
所分析的参与者	**22**
分析单位(出血发作)	**174**
每例出血发作的 rVWF:rFVIII 和/或 rVWF 的单位数 [单位：IU/kg] 中位数(90%置信区间)	**48.2 (43.9 至 50.2)**

[0608] 未提供每例出血发作的rVWF:rFVIII和/或rVWF的单位数的统计学分析

[0609] 次要结果指标:次要结果#5

[0610] 6.次要:发展出针对FVIII的抑制抗体的参与者的百分比[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0611] 表22:次要结果#5

[0612]

指标类型	次要
指标标题	发展出针对 FVIII 的抑制抗体的参与者的百分比
指标描述	通过 Bethesda 测定法的 Nijmegen 改良版评估针对因子 VIII (FVIII)的中和抗体(抑制剂)的发展。通过 Nijmegen 改良的 Bethesda 测定法，将阳性 FVIII 抑制剂测试定义为≥0.4 个 Bethesda 单位/mL (BU/mL)，这通过对第一次测试后 2-4 周获得的独立样品进行的第二次测试得到证实。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0613] 表23:报告组

[0614]

	描述
安全性分析集	由在研究期间用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗至少一次的参与者组成。

[0615] 表24:测得值

[0616]

	安全性分析集
所分析的参与者	**37**
发展出针对 FVIII 的抑制抗体的参与者的百分比 [单位：参与者的百分比]	
在用研究产品进行第 1 次治疗前[N=37]	**0**
在第 1 次治疗期间直到研究结束[N=27]	**0**
在最终研究访视时[N=24]	**0**

[0617] 未提供发展出针对FVIII的抑制抗体的参与者的百分比的统计学分析

[0618] 次要结果指标:次要结果#6

[0619] 7.次要:发展出针对VWF的抑制抗体的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0620] 表25:次要结果#6

[0621]

指标类型	次要
指标标题	发展出针对 VWF 的抑制抗体的参与者的百分比
指标描述	使用 Bethesda 测定法的 Nijmegen 改良版来测量针对冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)、VWF 胶原蛋白结合(VWF:CB)和 VWF 因子 VIII 结合(VWF:FVIIIB)活性的中和抗体(抑制剂)。因此，一个 Bethesda 单位(BU)被定义为在测定法中测量的活性降低至阴性对照样品的 50%的抑制剂的量。使用来自具有低(1-2BU/mL)和高(~10BU/mL)滴度抑制剂的两名 3 型 VWD 患者的人血浆样品和来自用人 rVWF(>100BU/mL)免疫的非人类灵长类动物的血浆样品来验证测定法。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在签署知情同意书后直到 rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0622] 表26:报告组

[0623]

	描述
安全性分析集	由在研究期间用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗至少一次的参与者组成。

[0624] 表27:测得值

[0625]

	安全性分析集
所分析的参与者	**37**
发展出针对 VWF 的抑制抗体的参与者的百分比 [单位：参与者的百分比]	
在用研究产品进行第 1 次治疗前[N=37]	**0**
在第 1 次治疗期间直到研究结束[N=27]	**0**
在最终研究访视时[N=24]	**0**

[0626]

[0627] 未提供发展出针对VWF的抑制抗体的参与者的百分比的统计学分析

[0628] 次要结果指标:次要结果#7

[0629] 8.次要:发展出针对VWF的结合抗体的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0630] 表28:次要结果#7

[0631]

指标类型	次要
指标标题	发展出针对 VWF 的结合抗体的参与者的百分比
指标描述	采用多克隆抗人免疫球蛋白(Ig)抗体(IgG、IgM 和 IgA)通过酶联免疫吸附测定(ELISA)来确定总结合抗 VWF 抗体的存在。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在签署知情同意书后直到 rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0632] 表29:报告组

[0633]

	描述
安全性分析集	由在研究期间用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗至少一次的参与者组成。

[0634] 表30:测得值

[0635]

	安全性分析集
所分析的参与者	**37**
发展出针对 VWF 的结合抗体的参与者的百分比 [单位: 参与者的百分比]	
在用研究产品进行第 1 次治疗前[N=37]	**0**
在第 1 次治疗期间直到研究结束[N=28]	**0**
在最终研究访视时[N=24]	**0**

[0636] 未提供发展出针对VWF的结合抗体的参与者的百分比的统计学分析

[0637] 次要结果指标:次要结果#8

[0638] 9.次要:发展出针对CHO的结合抗体的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0639] 表30:次要结果#9

[0640]

指标类型	次要
指标标题	发展出针对 CHO 的结合抗体的参与者的百分比
指标描述	通过使用酶联免疫吸附测定(ELISA)测量针对中国仓鼠卵巢(CHO)蛋白的总免疫球蛋白(Ig)抗体(IgG、IgA、IgM)来确定总结合抗 CHO 抗体的存在。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在签署知情同意书后直到 rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0641] 表31:报告组

[0642]

	描述
安全性分析集	由在研究期间用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])

[0643]

	治疗至少一次的参与者组成。

[0644] 表32:测得值

[0645]

	安全性分析集
所分析的参与者	**37**
发展出针对 CHO 的结合抗体的参与者的百分比 [单位：参与者的百分比]	
在用研究产品进行第 1 次治疗前[N=37]	**0**
在第 1 次治疗期间直到研究结束[N=28]	**0**
在最终研究访视时[N=24]	**0**

[0646] 未提供发展出针对CHO的结合抗体的参与者的百分比的统计学分析

[0647] 次要结果指标:次要结果#9

[0648] 10.次要:发展出针对rFurin的结合抗体的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0649] 表33:次要结果#9

[0650]

指标类型	次要
指标标题	发展出针对 rFurin 的结合抗体的参与者的百分比
指标描述	通过使用酶联免疫吸附测定(ELISA)测量针对 rFurin 蛋白的总免疫球蛋白(Ig)抗体(IgG、IgA、IgM)来确定总结合抗 rFurin 抗体的存在。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在签署知情同意书后直到 rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0651] 表34:报告组

[0652]

	描述
安全性分析集	由在研究期间用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗至少一次的参与者组成。

[0653] 表35:测得值

[0654]

	安全性分析集
所分析的参与者	**37**
发展出针对 rFurin 的结合抗体的参与者的百分比 [单位：参与者的百分比]	
在用研究产品进行第 1 次治疗前[N=37]	**0**
在第 1 次治疗期间直到研究结束[N=28]	**0**
在最终研究访视时[N=24]	**0**

[0655] 未提供发展出针对rFurin的结合抗体的参与者的百分比的统计学分析

[0656] 次要结果指标:次要结果#10

[0657] 11.次要:发展出针对小鼠免疫球蛋白的结合抗体的参与者的百分比[时间范围：在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0658] 表36:次要结果#10

[0659]

指标类型	次要
指标标题	发展出针对小鼠免疫球蛋白的结合抗体的参与者的百分比
指标描述	使用酶联免疫吸附测定(ELISA)来确定总结合抗鼠免疫球蛋白(IgG)抗体的存在。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在签署知情同意书后直到 rVWF:rFVIII 或 rVWF 的

[0660]

	第一次输注后 12 个月

[0661] 表37:报告组

[0662]

	描述
安全性分析集	由在研究期间用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗至少一次的参与者组成。

[0663] 表38:测得值

[0664]

	安全性分析集
所分析的参与者	**37**
发展出针对小鼠免疫球蛋白的结合抗体的参与者的百分比 [单位: 参与者的百分比]	
在用研究产品进行第 1 次治疗前[N=37]	**2.8**
在第 1 次治疗期间直到研究结束[N=28]	**0**
在最终研究访视时[N=24]	**0**

[0665] 未提供发展出针对小鼠免疫球蛋白的结合抗体的参与者的百分比的统计学分析

[0666] 次要结果指标:次要结果#11

[0667] 12.次要:已发生血栓形成事件的参与者的百分比[时间范围:在签署知情同意书后直到rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0668] 表39:次要结果#11

[0669]

指标类型	次要
指标标题	发生血栓形成事件的参与者的百分比

[0670]

指标描述	无输入文字。
时间范围	在签署知情同意书后直到 rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0671] 表40:报告组

[0672]

	描述
安全性分析集	由在研究期间用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗至少一次的参与者组成。

[0673] 表41:测得值

[0674]

	安全性分析集
所分析的参与者	**37**
发生血栓形成事件的参与者的百分比 [单位: 参与者的百分比]	**0**

[0675] 未提供发生血栓形成事件的参与者的百分比的统计学分析

[0676] 次要结果指标:次要结果#12

[0677] 13.次要:与研究产品相关的不良事件数量,包括实验室参数和生命体征的临床显著变化[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0678] 表42:次要结果#12

[0679]

指标类型	次要
指标标题	与研究产品相关的不良事件数量，包括实验室参数和生命体征的临床显著变化
指标描述	与研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])相关的不良事件(AE)已有所描述。仅包括实验室参数(血液学和临床化学)和

[0680]

	生命体征(身体检查、ECG)以及被记录为 AE 的临床显著发现结果。以严重度-系统器官类别-优选的术语严重性表示的种类:严重不良事件(SAE);非严重不良事件(nsAE) 系统器官类别:心脏病症(CARD);一般病症和施用部位疾患(GEN);调查(INV);神经系统病症(NERV);皮肤和皮下组织病症(SKN);血管病症(VAS)。种类标题包括该种类的 AE 数[N]。
时间范围	rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0681] 表43:报告组

[0682]

	描述
安全性分析集	由在研究期间用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗至少一次的参与者组成。

[0683] 表44:测得值

[0684]

	安全性分析集
所分析的参与者	**37**
分析单位(不良事件)	**125**
与研究产品相关的不良事件数量,包括实验室参数和生命体征的临床显著变化 [单位:不良事件的数量]	
SAE-GEN-胸部不适[N=1]	**1**
SAE-INV-心率增加[N=1]	**1**
nsAE-CARD-心动过速[N=1]	**1**
nsAE-GEN-输注部位感觉异常[N=1]	**1**
nsAE-INV-ECG T 波倒置[N=1]	**1**
nsAE-NERV-味觉障碍[N=1]	**1**
nsAE-SKN-泛发性瘙痒症[N=1]	**1**
nsAE-VAS-潮热[N=1]	**1**

[0685] 未提供与研究产品相关的不良事件数量的统计学分析,包括实验室参数和生命体征的临床显著变化

[0686] 次要结果指标:次要结果#13

[0687] 14.次要:与研究产品相关的不良事件的参与者的数量,包括实验室参数和生命体

征的临床显著变化[时间范围:在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0688] 表45:次要结果#13

[0689]

指标类型	次要
指标标题	与研究产品相关的不良事件的参与者的数量，包括实验室参数和生命体征的临床显著变化
指标描述	与研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])相关的不良事件(AE)的参与者的数量已有所描述。仅包括实验室参数(血液学和临床化学)和生命体征(身体检查、ECG)以及被记录为 AE 的临床显著发现结果。以严重度-系统器官类别-优选的术语严重性表示的种类：严重不良事件(SAE)；非严重不良事件(nsAE) 系统器官类别：心脏病症(CARD)；一般病症和施用部位疾患(GEN)；调查(INV)；神经系统病症(NERV)；皮肤和皮下组织病症(SKN)；血管病症(VAS)。
时间范围	rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0690] 表46:报告组

[0691]

	描述
安全性分析集	由在研究期间用研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗至少一次的参与者组成。

[0692] 表47:测得值

	安全性分析集
所分析的参与者	**37**
与研究产品相关的不良事件的参与者的数量，包括实验室参数和生命体征的临床显著变化 [单位：参与者的数量]	
SAE-GEN-胸部不适	**1**
SAE-INV-心率增加	**1**
nsAE-CARD-心动过速	**1**
nsAE-GEN-输注部位感觉异常	**1**
nsAE-INV-ECG T 波倒置	**1**
nsAE-NERV-味觉障碍	**1**
nsAE-SKN-泛发性瘙痒症	**1**
nsAE-VAS-潮热	**1**

[0693]

[0694] 统计学分析未提供与研究产品相关的不良事件的参与者的数量，包括实验室参数和生命体征的临床显著变化

[0695] 次要结果指标：次要结果#14

[0696] 15.次要：与研究产品相关的输注导致的不良事件数量，包括实验室参数和生命体征的临床显著变化[时间范围：在rVWF:rFVIII或rVWF的第一次输注后12个月]

[0697] 表48：次要结果#14

指标类型	次要
指标标题	与研究产品相关的输注导致的不良事件数量，包括实验室参数和生命体征的临床显著变化
指标描述	与研究产品(含有或不含有重组因子 VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])相关的输注导致的不良事件(AE)已有所描述。仅包括实验室参数(血液学和临床化学)和生命体征(身体检查、ECG)以及被记录为 AE 的临床显著发现结果。以严重度-系统器官类别-优选的

[0698]

[0699]

	术语严重性表示的种类：严重不良事件(SAE)；非严重不良事件(nsAE) 系统器官类别：心脏病症(CARD)；一般病症和施用部位疾患(GEN)；调查(INV)；神经系统病症(NERV)；皮肤和皮下组织病症(SKN)；血管疾病(VAS)。
时间范围	rVWF:rFVIII 或 rVWF 的第一次输注后 12 个月

[0700] 表49:报告组

[0701]

	描述
安全性分析集	由在研究期间用研究产品(含有或不含有重组因子VIII [rFVIII]的重组冯维勒布兰德因子[rVWF])治疗至少一次的参与者组成。

[0702] 表50:测得值

[0703]

	安全性分析集
所分析的参与者	**37**
分析单位(输注)	**318**
与研究产品相关的输注导致的不良事件数量，包括实验室参数和生命体征的临床显著变化 [单位：不良事件的数量]	
SAE-GEN-胸部不适	**1**
SAE-INV-心率增加	**1**
nsAE-CARD-心动过速	**1**
nsAE-GEN-输注部位感觉异常	**1**
nsAE-INV-ECG T 波倒置	**1**
nsAE-NERV-味觉障碍	**1**
nsAE-SKN-泛发性瘙痒症	**1**
nsAE-VAS-潮热	**1**

[0704] 未提供与研究产品相关的输注导致的不良事件数量的统计学分析，包括实验室参数和生命体征的临床显著变化

[0705] 次要结果指标:次要结果#15

[0706] 16.次要:PK50-VWF:RCo的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前，然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0707] 表51:次要结果#15

[0708]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:RCo 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的受试者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的从时间 0 到无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0709] 表52:报告组

[0710]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK

[0711]

	分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0712] 表53:测得值

[0713]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:RCo 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**32.4 (27.5 至 40.1)**
rVWF [N=14]	**32.7 (29.0 至 47.8)**

[0714] 未提供PK50-VWF:RCo的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)的统计学分析

[0715] 次要结果指标:次要结果#16

[0716] 17.次要:PK50-VWF:RCo的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0717] 表54:次要结果#16

[0718]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:RCo 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg

[0719]

	重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0720] 表55:报告组

[0721]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0722] 表56:测得值

[0723]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:RCo 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**31.6** **(27.3 至 37.3)**
rVWF [N=14]	**31.3**

[0724]

	(28.4 至 43.7)

[0725] 未提供PK50-VWF:RCo的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-

96h/剂量)的统计学分析

[0726] 次要结果指标:次要结果#17

[0727] 18.次要:PK50-VWF:RCo的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0728] 表57:次要结果#17

[0729]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:RCo 的平均停留时间
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的平均停留时间(MRT)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0730] 表58:报告组

[0731]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)

[0732]

	[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0733] 表59:测得值

[0734]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:RCo 的平均停留时间 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**25.2** **(20.0 至 30.1)**
rVWF [N=14]	**26.7** **(22.7 至 36.0)**

[0735] 未提供PK50-VWF:RCo的平均停留时间的统计学分析

[0736] 次要结果指标:次要结果#18

[0737] 19.次要:PK50-VWF:RCo的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0738] 表60:次要结果#18

[0739]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:RCo 的清除率
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的清除率(CL)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0740]

[0741] 表61:报告组

[0742]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0743] 表62:测得值

[0744]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:RCo 的清除率 [单位：dL/kg/小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**0.031** **(0.025 至 0.041)**
rVWF [N=14]	**0.031** **(0.021 至 0.035)**

[0745] 未提供PK50-VWF:RCo的清除率的统计学分析

[0746] 次要结果指标:次要结果#19

[0747] 20.次要:PK50-VWF:RCo的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0748] 表63:次要结果#19

[0749]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:RCo 的增量回收率
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，在最大血浆浓度的冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)下的增量回收率(IR)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0750] 表64:报告组

[0751]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用

[0752]

	于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0753] 表65:测得值

[0754]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:RCo 的增量回收率 [单位：(U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**1.8** **(1.6 至 2.4)**
rVWF [N=14]	**1.8** **(1.5 至 2.2)**

[0755] 未提供PK50-VWF:RCo的增量回收率的统计学分析

[0756] 次要结果指标:次要结果#20

[0757] 21.次要:PK50-VWF:Co的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0758] 表66:次要结果#20

[0759]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:Co 的消除期半衰期
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组 FVIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的消除期半衰期(T1/2)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0760]

时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0761] 表67:报告组

[0762]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0763] 表68:测得值

[0764]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:Co 的消除期半衰期 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**16.6** **(14.7 至 20.4)**
rVWF [N=14]	**19.4** **(15.5 至 31.3)**

[0765] 未提供PK50-VWF:Co的消除期半衰期的统计学分析

[0766] 次要结果指标:次要结果#21

[0767] 22.次要:PK50-在VWF:RCo的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0768] 表69:次要结果#21

[0769]

指标类型	次要
指标标题	PK50-在 VWF:RCo 的稳态下的分布体积
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者,在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用,或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后,在冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的稳态(Vss)下的分布体积。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前,然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0770] 表70:报告组

[0771]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用,或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成,即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注,并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0772] 表71:测得值

[0773]

	PK50 组

[0774]

所分析的参与者	**16**
PK50-在 VWF:RCo 的稳态下的分布体积 [单位：dL/kg] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**0.70** **(0.66 至 0.93)**
rVWF [N=14]	**0.83** **(0.70 至 0.97)**

[0775] 未提供PK50-在VWF:RCo的稳态下的分布体积的统计学分析

[0776] 次要结果指标:次要结果#22

[0777] 23.次要:PK50-VWF:Ag的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0778] 表72:次要结果#23

[0779]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:Ag 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的从时间 0 到无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0780]

[0781] 表73:报告组

[0782]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0783] 表74:测得值

[0784]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:Ag 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**67.8 (55.1 至 81.7)**
rVWF [N=14]	**67.1 (55.6 至 80.5)**

[0785] 未提供PK50-VWF:Ag的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)的统计学分析

[0786] 次要结果指标:次要结果#23

[0787] 24.次要:PK50-VWF:Ag的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估]

[0788] 表75:次要结果#24

[0789]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:Ag 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估

[0790] 表76:报告组

[0791]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0792] 表77:测得值

[0793]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:Ag 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**62.1 (52.8 至 74.9)**
rVWF [N=14]	**62.2 (54.7 至 74.5)**

[0794] 未提供PK50-VWF:Ag的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)的统计学分析

[0795] 次要结果指标:次要结果#24

[0796] 25.次要:PK50-VWF:Ag的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0797] 表78:次要结果#24

[0798]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:Ag 的平均停留时间
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的平均停留时间(MRT)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0799]

[0800] 表79:报告组

[0801]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0802] 表80:测得值

[0803]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:Ag 的平均停留时间 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**32.1** **(29.8 至 41.1)**
rVWF [N=14]	**34.3** **(30.4 至 41.4)**

[0804] 未提供PK50-VWF:Ag的平均停留时间的统计学分析

[0805] 次要结果指标:次要结果#25

[0806] 26.次要:PK50-VWF:Ag的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0807] 表81:次要结果#25

[0808]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:Ag 的清除率
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的清除率(CL)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0809] 表82:报告组

[0810]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0811] 表83:测得值

[0812]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:Ag 的清除率	

[0813]

[单位：dL/kg/小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**0.015 (0.013 至 0.018)**
rVWF [N=14]	**0.015 (0.013 至 0.018)**

[0814] 未提供PK50-VWF:Ag的清除率的统计学分析

[0815] 次要结果指标:次要结果#26

[0816] 27.次要:PK50-VWF:Ag的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0817] 表84:次要结果#26

[0818]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:Ag 的增量回收率
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，在最大血浆浓度的冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)下的增量回收率(IR)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0819] 表85:报告组

[0820]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0821] 表86:测得值

[0822]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:Ag 的增量回收率 [单位：(U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**2.3** **(2.0 至 2.5)**
rVWF [N=14]	**2.2** **(1.9 至 2.5)**

[0823] 未提供PK50-VWF:Ag的增量回收率的统计学分析

[0824] 次要结果指标:次要结果#27

[0825] 28.次要:PK50-VWF:Ag的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0826] 表87:次要结果#27

[0827]

指标类型	次要

[0828]

指标标题	PK50-VWF:Ag 的消除期半衰期
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组 FVIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的消除期半衰期(T1/2)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0829] 表88:报告组

[0830]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0831] 表89:测得值

[0832]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:Ag 的消除期半衰期 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**21.8** **(19.5 至 27.2)**

[0833]

rVWF [N=14]	**25.2 (21.9 至 30.3)**

[0834] 未提供PK50-VWF:Ag的消除期半衰期的统计学分析

[0835] 次要结果指标:次要结果#28

[0836] 29.次要:PK50-在VWF:Ag的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0837] 表90:次要结果#28

[0838]

指标类型	次要
指标标题	PK50-在 VWF:Ag 的稳态下的分布体积
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，在冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的稳态(Vss)下的分布体积。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0839] 表91:报告组

[0840]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)

[0841]

	[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0842] 表92:测得值

[0843]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-在 VWF:Ag 的稳态下的分布体积 [单位：dL/kg] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**0.50 (0.45 至 0.56)**
rVWF [N=14]	**0.49 (0.45 至 0.58)**

[0844] 未提供PK50-在VWF:Ag的稳态下的分布体积的统计学分析

[0845] 次要结果指标:次要结果#29

[0846] 30.次要:PK50-VWF:CB的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0847] 表93:次要结果#30

[0848]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:CB 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg

[0849]

	重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的从时间 0 到无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0850] 表94:报告组

[0851]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0852] 表95:测得值

[0853]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:CB 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**80.1 (68.4 至 95.0)**
rVWF [N=14]	**81.3**

[0854]

	(71.2 至 99.8)

[0855] 未提供PK50-VWF:CB的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)的统计学分析

[0856] 次要结果指标:次要结果#30

[0857] 31.次要:PK50-VWF:CB的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0858] 表96:次要结果#30

[0859]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:CB 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0860] 表97:报告组

[0861]

	描述

[0862]

PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0863] 表98:测得值

[0864]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:CB 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**78.7 (66.5 至 90.5)**
rVWF [N=14]	**75.1 (69.2 至 97.0)**

[0865] 未提供PK50-VWF:CB的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)的统计学分析

[0866] 次要结果指标:次要结果#31

[0867] 32.次要:PK50-VWF:CB的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0868] 表99:次要结果#31

[0869]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:CB 的平均停留时间

[0870]

指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的平均停留时间(MRT)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0871] 表100:报告组

[0872]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0873] 表101:测得值

[0874]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:CB 的平均停留时间 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**27.5** **(22.7 至 32.1)**
rVWF [N=14]	**26.1** **(25.1 至 33.2)**

[0875] 未提供PK50-VWF:CB的平均停留时间的统计学分析

[0876] 次要结果指标:次要结果#32

[0877] 33.次要:PK50-VWF:CB的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0878] 表102:次要结果#32

[0879]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:CB 的清除率
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的清除率(CL)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0880] 表103:报告组

[0881]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50

[0882]

	组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0883] 表104:测得值

[0884]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:CB 的清除率 [单位：dL/kg/小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**0.012** **(0.011 至 0.015)**
rVWF [N=14]	**0.012** **(0.011 至 0.015)**

[0885] 未提供PK50-VWF:CB的清除率的统计学分析

[0886] 次要结果指标:次要结果#33

[0887] 34.次要:PK50-VWF:CB的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0888] 表105:次要结果#33

[0889]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:CB 的增量回收率
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，在最大血浆浓度的冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)下的增量回收率(IR)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0890]

[0891] 表106:报告组

[0892]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0893] 表107:测得值

[0894]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:CB 的增量回收率 [单位：(U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**3.4** **(3.0 至 3.7)**
rVWF [N=14]	**3.2** **(2.8 至 3.7)**

[0895] 未提供PK50-VWF:CB的增量回收率的统计学分析

[0896] 次要结果指标:次要结果#34

[0897] 35.次要:PK50-VWF:CB的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0898] 表108:次要结果#34

[0899]

指标类型	次要
指标标题	PK50-VWF:CB 的消除期半衰期
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组 FVIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的消除期半衰期(T1/2)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0900] 表109:报告组

[0901]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0902] 表110:测得值

[0903]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-VWF:CB 的消除期半衰期 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**19.3** **(14.9 至 23.4)**
rVWF [N=14]	**18.3** **(17.4 至 24.8)**

[0904] 未提供PK50-VWF:CB的消除期半衰期的统计学分析

[0905] 次要结果指标:次要结果#35

[0906] 36.次要:PK50-在VWF:CB的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0907] 表111:次要结果#35

[0908]

指标类型	次要
指标标题	PK50-在 VWF:CB 的稳态下的分布体积
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，在冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的稳态(Vss)下的分布体积。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0909]

[0910] 表112:报告组

[0911]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0912] 表113:测得值

[0913]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-在 VWF:CB 的稳态下的分布体积 [单位: dL/kg] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**0.35 (0.31 至 0.40)**
rVWF [N=14]	**0.36 (0.28 至 0.42)**

[0914] 未提供PK50-在VWF:CB的稳态下的分布体积的统计学分析

[0915] 次要结果指标:次要结果#36

[0916] 37.次要:PK50-FVIII:C的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0917] 表114:次要结果#36

[0918]

指标类型	次要
指标标题	PK50-FVIII:C 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，因子 VIII 活性(FVIII:C)的从时间 0 到无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0919] 表115:报告组

[0920]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0921] 表116:测得值

[0922]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-FVIII:C 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量) [单位：小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**145.4 (118.8 至 189.5)**
rVWF [N=14]	**113.0 (93.0 至 167.4)**

[0923] 未提供PK50-FVIII:C的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)的统计学分析

[0924] 次要结果指标:次要结果#37

[0925] 38.次要:PK50-FVIII:C的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0926] 表116:次要结果#37

[0927]

指标类型	次要
指标标题	PK50-FVIII:C 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg VWF:RCo rVWF 与盐水(安慰剂)[rVWF]一起施用后，因子 VIII 活性(FVIII:C)的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[0928]

时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0929] 表117:报告组

[0930]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0931] 表118:测得值

[0932]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-FVIII:C 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量) [单位：小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF:rFVIII [N=16]	**127.8 (112.3 至 145.1)**
rVWF [N=14]	**101.8 (74.4 至 124.4)**

[0933] 未提供PK50-FVIII:C的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)的统计学分析

[0934] 次要结果指标:次要结果#38

[0935] 39.次要:PK50-FVIII:C的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0936] 表119:次要结果#38

[0937]

指标类型	次要
指标标题	PK50-FVIII:C 的平均停留时间
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用后，因子 VIII 活性(FVIII:C)的平均停留时间(MRT)。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0938] 表120:报告组

[0939]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0940] 表121:测得值

[0941]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-FVIII:C 的平均停留时间 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	**44.0** **(38.0 至 75.0)**

[0942] 未提供PK50-FVIII:C的平均停留时间的统计学分析

[0943] 次要结果指标:次要结果#39

[0944] 40.次要:PK50-FVIII:C的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0945] 表122:次要结果#39

[0946]

指标类型	次要
指标标题	PK50-FVIII:C 的清除率
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用后，因子 VIII 活性(FVIII:C)的清除率(CL)。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0947] 表123:报告组

[0948]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)

[0949]

	[rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0950] 表124:测得值

[0951]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-FVIII:C 的清除率 [单位：dL/kg/小时] 中位数(95%置信区间)	**0.007** **(0.006 至 0.009)**

[0952] 未提供PK50-FVIII:C的清除率的统计学分析

[0953] 次要结果指标:次要结果#40

[0954] 41.次要:PK50-FVIII:C的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0955] 表125:次要结果#40

[0956]

指标类型	次要
指标标题	PK50-FVIII:C 的增量回收率
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用后，在最大血浆浓度的因子 VIII 活性(FVIII:C)下的增量回收率(IR)。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0957]

[0958] 表126:报告组

[0959]

	描述
总体研究组	无输入文字。

[0960] 表127:测得值

[0961]

	总体研究组
所分析的参与者	**16**
PK50-FVIII:C 的增量回收率 [单位：(U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	**2.3 (1.9 至 2.7)**

[0962] 未提供PK50-FVIII:C的增量回收率的统计学分析

[0963] 次要结果指标:次要结果#41

[0964] 42.次要:PK50-FVIII:C的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0965] 表128:次要结果#41

[0966]

指标类型	次要
指标标题	PK50-FVIII:C 的消除期半衰期
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组 FVIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用后，因子 VIII 活性(FVIII:C)的消除期半衰期(T1/2)。

[0967]

时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0968] 表129:报告组

[0969]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0970] 表130:测得值

[0971]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-FVIII:C 的消除期半衰期 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	**24.8** **(20.1 至 50.5)**

[0972] 未提供PK50-FVIII:C的消除期半衰期的统计学分析

[0973] 次要结果指标:次要结果#42

[0974] 43.次要:PK50-在FVIII:C的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0975] 表131:次要结果#42

[0976]

指标类型	次要
指标标题	PK50-在 FVIII:C 的稳态下的分布体积
指标描述	对于 PK50 组(组 1 和组 2)中的参与者，在 50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII)(比率为 1.3:1±0.2)[rVWF:rFVIII]一起施用后，在因子 VIII 活性(FVIII:C)的稳态(Vss)下的分布体积。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0977] 表132:报告组

[0978]

	描述
PK50 组	由经历研究产品(50IU/kg 重组冯维勒布兰德因子(rVWF) 与 38.5IU/kg 重组因子 VIII (rFVIII) [rVWF:rFVIII]一起施用，或 50IU/kg rVWF 与盐水[rVWF]一起施用)的 PK 分析的参与者组成，即来自组 1 [PK50+治疗]和组 2 [仅 PK50]的参与者的总和。PK50 组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。仅包括来自 PK50 组的 PK 数据。

[0979] 表133:测得值

[0980]

	PK50 组
所分析的参与者	**16**
PK50-在 FVIII:C 的稳态下的分布体积 [单位: dL/kg] 中位数(95%置信区间)	**0.32** **(0.29 至 0.44)**

[0981] 未提供PK50-在FVIII:C的稳态下的分布体积的统计学分析

[0982] 次要结果指标:次要结果#43

[0983] 44.次要:PK80-VWF:RCo的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0984] 表134:次要结果#43

[0985]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:RCo 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的从时间 0 至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0986] 表135:报告组

[0987]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[0988] 表136:测得值

[0989]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:RCo 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**36.9 (29.2 至 41.7)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**38.9 (28.1 至 43.3)**

[0990] 未提供PK80-VWF:RCo的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)的统计学分析

[0991] 次要结果指标:次要结果#44

[0992] 45.次要:PK80-VWF:RCo的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[0993] 表137:次要结果#44

[0994]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:RCo 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo

[0995]

	rVWF) [rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的从时间 0 至 96 小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[0996] 表136:报告组

[0997]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[0998] 表137:测得值

[0999]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:RCo 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**35.6 (28.9 至 41.2)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**37.9 (25.9 至 41.8)**

[1000] 未提供PK80-VWF:RCo的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)的统计学分析

[1001] 次要结果指标:次要结果#45

[1002] 46.次要:PK80-VWF:RCo的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1003] 表138:次要结果#45

[1004]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:RCo 的平均停留时间
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者),在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF) [rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的平均停留时间(MRT)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前,然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1005] 表139:报告组

[1006]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+

[1007]

	治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注,并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1008] 表140:测得值

[1009]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:RCo 的平均停留时间 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**26.4** **(20.9 至 31.1)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**26.4** **(23.7 至 32.8)**

[1010] 未提供PK80-VWF:RCo的平均停留时间的统计学分析

[1011] 次要结果指标:次要结果#46

[1012] 47.次要:PK80-VWF:RCo的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1013] 表141:次要结果#47

[1014]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:RCo 的清除率
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF) [rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的清除率(CL)。PK 评估在

[1015]

	80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1016] 表142:报告组

[1017]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1018] 表143:测得值

[1019]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:RCo 的清除率 [单位：dL/kg/小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**0.027** **(0.024 至 0.034)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**0.026** **(0.023 至 0.036)**

[1020] 未提供PK80-VWF:RCo的清除率的统计学分析

[1021] 次要结果指标:次要结果#47

[1022] 48.次要:PK80-VWF:RCo的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1023] 表144:次要结果#47

[1024]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:RCo 的增量回收率
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF) [rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的从时间 0 至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)在最大血浆浓度下的增量回收率(IR)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1025] 表145:报告组

[1026]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1027] 表146:测得值

[1028]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:RCo 的增量回收率 [单位：(U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**1.8** **(1.7 至 2.2)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**1.8** **(1.6 至 2.0)**

[1029] 未提供PK80-VWF:RCo的增量回收率的统计学分析

[1030] 次要结果指标:次要结果#48

[1031] 49.次要:PK80-VWF:Co的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1032] 表147:次要结果#48

[1033]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:Co 的消除期半衰期
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF) [rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的消除期半衰期(T1/2)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]

[1034]

时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1035] 表148:报告组

[1036]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1037] 表149:测得值

[1038]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:Co 的消除期半衰期 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**18.4** **(16.4 至 22.1)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**19.8** **(15.2 至 23.6)**

[1039] 未提供PK80-VWF:Co的消除期半衰期的统计学分析

[1040] 次要结果指标:次要结果#49

[1041] 50.次要:PK80-在VWF:RCo的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1042] 表150:次要结果#50

[1043]

指标类型	次要
指标标题	PK80-在 VWF:RCo 的稳态下的分布体积
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者),在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,在冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)的稳态(Vss)下的分布体积。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前,然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1044] 表151:报告组

[1045]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注,并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1046] 表152:测得值

[1047]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**

[1048]

PK80-在 VWF:RCo 的稳态下的分布体积 [单位：dL/kg] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	0.78 (0.58 至 0.86)
rVWF 的 PK2 [N=13]	0.75 (0.58 至 1.01)

[1049] 未提供PK80-在VWF:RCo的稳态下的分布体积的统计学分析

[1050] 次要结果指标:次要结果#50

[1051] 51.次要:PK80-VWF:Ag的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1052] 表153:次要结果#50

[1053]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:Ag 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的从时间 0 至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1054]

[1055] 表154:报告组

[1056]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1057] 表155:测得值

[1058]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:Ag 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**66.6 (50.4 至 89.4)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**86.9 (54.9 至 100.5)**

[1059] 未提供PK80-VWF:Ag的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)的统计学分析

[1060] 次要结果指标:次要结果#51

[1061] 52.次要:PK80-VWF:Ag的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1062] 表156:次要结果#51

[1063]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:Ag 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者),在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的从时间 0 至 96 小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前,然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1064] 表157:报告组

[1065]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注,并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1066] 表158:测得值

[1067]

	PK80 组

[1068]

所分析的参与者	15
PK80-VWF:Ag 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**61.3** **(48.8 至 73.7)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**77.4** **(53.0 至 87.6)**

[1069] 未提供PK80-VWF:Ag的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)的统计学分析

[1070] 次要结果指标:次要结果#52

[1071] 53.次要:PK80-VWF:Ag的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1072] 表159:次要结果#52

[1073]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:Ag 的平均停留时间
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者),在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的平均停留时间(MRT)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1074]

[1075] 表160:报告组

[1076]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1077] 表161:测得值

[1078]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:Ag 的平均停留时间 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**38.4** **(31.9 至 48.1)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**36.9** **(30.0 至 50.8)**

[1079] 未提供PK80-VWF:Ag的平均停留时间的统计学分析

[1080] 次要结果指标:次要结果#53

[1081] 54.次要:PK80-VWF:Ag的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1082] 表162:次要结果#54

[1083]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:Ag 的清除率
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF) [rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的清除率(CL)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1084] 表163:报告组

[1085]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1086] 表164:测得值

[1087]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:Ag 的清除率 [单位：dL/kg/小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**0.015**

[1088]

rVWF 的 PK2 [N=13]	**(0.011 至 0.020)** **0.012** **(0.010 至 0.018)**

[1089] 未提供PK80-VWF:Ag的清除率的统计学分析

[1090] 次要结果指标:次要结果#54

[1091] 55.次要:PK80-VWF:Ag的增量回收率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1092] 表165:次要结果#54

[1093]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:Ag 的增量回收率
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者),在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的从时间 0 至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)在最大血浆浓度下的增量回收率(IR)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前,然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1094] 表166:报告组

[1095]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注,并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1096] 表167:测得值

[1097]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:Ag 的增量回收率 [单位: (U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**2.2** **(1.9 至 2.6)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**2.4** **(2.0 至 2.9)**

[1098] 未提供PK80-VWF:Ag的增量回收率的统计学分析

[1099] 次要结果指标:次要结果#55

[1100] 56.次要:PK80-VWF:Ag的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1101] 表168:次要结果#56

[1102]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:Ag 的消除期半衰期
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者),在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的消除期半衰期(T1/2)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前,然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1103]

[1104] 表169:报告组

[1105]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1106] 表170:测得值

[1107]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:Ag 的消除期半衰期 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**27.5** **(22.5 至 34.0)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**24.8** **(21.1 至 37.7)**

[1108] 未提供PK80-VWF:Ag的消除期半衰期的统计学分析

[1109] 次要结果指标:次要结果#56

[1110] 57.次要:PK80-在VWF:Ag的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1111] 表171:次要结果#57

[1112]

指标类型	次要
指标标题	PK80-在 VWF:Ag 的稳态下的分布体积
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF) [rVWF]的输注后，在冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)的稳态(Vss)下的分布体积。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1113] 表172:报告组

[1114]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1115] 表173:测得值

[1116]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-在 VWF:Ag 的稳态下的分布体积 [单位：dL/kg] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**0.55** **(0.46 至 0.61)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**0.50** **(0.41 至 0.57)**

[1117] 未提供PK80-在VWF:Ag的稳态下的分布体积的统计学分析

[1118] 次要结果指标:次要结果#57

[1119] 58.次要:PK80-VWF:CB的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1120] 表174:次要结果#57

[1121]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:CB 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的从时间 0 至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时

[1122]

	进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1123] 表175:报告组

[1124]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1125] 表176:测得值

[1126]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:CB 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**73.9 (57.3 至 96.2)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**90.8 (66.0 至 105.2)**

[1127] 未提供PK80-VWF:CB的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)的统计学分析

[1128] 次要结果指标:次要结果#58

[1129] 59.次要:PK80-VWF:CB的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1130] 表177:次要结果#58

[1131]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:CB 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者),在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的从时间 0 至 96 小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前,然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1132] 表178:报告组

[1133]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注,并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1134] 表188:测得值

[1135]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:CB 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**71.9 (57.0 至 89.8)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**88.1 (63.8 至 96.3)**

[1136] 未提供PK80-VWF:CB的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)的统计学分析

[1137] 次要结果指标:次要结果#59

[1138] 60.次要:PK80-VWF:CB的平均停留时间[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1139] 表189:次要结果#59

[1140]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:CB 的平均停留时间
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的平均停留时间(MRT)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。

[1141]

时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1142] 表190:报告组

[1143]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1144] 表191:测得值

[1145]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:CB 的平均停留时间 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**30.9** **(24.3 至 35.0)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**28.7** **(25.6 至 37.2)**

[1146] 未提供PK80-VWF:CB的平均停留时间的统计学分析

[1147] 次要结果指标:次要结果#60

[1148] 61.次要:PK80-VWF:CB的清除率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1149] 表192:次要结果#60

[1150]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:CB 的清除率
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF) [rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的清除率(CL)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1151] 表193:报告组

[1152]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1153] 表194:测得值

[1154]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**

[1155]

PK80-VWF:CB 的清除率 [单位：dL/kg/小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	0.014 (0.010 至 0.017)
rVWF 的 PK2 [N=13]	0.011 (0.010 至 0.015)

[1156] 未提供PK80-VWF:CB的清除率的统计学分析

[1157] 次要结果指标：次要结果#61

[1158] 62.次要：PK80-VWF:CB的增量回收率[时间范围：在输注前，然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1159] 表195：次要结果#61

[1160]

指标类型	次要
指标标题	PK80-VWF:CB 的增量回收率
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的从时间 0 至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)在最大血浆浓度下的增量回收率(IR)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1161]

[1162] 表196：报告组

[1163]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1164] 表197:测得值

[1165]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:CB 的增量回收率 [单位：(U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**3.1** **(2.8 至 3.6)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**3.7** **(2.7 至 4.0)**

[1166] 未提供PK80-VWF:CB的增量回收率的统计学分析

[1167] 次要结果指标:次要结果#62

[1168] 63.次要:PK80-VWF:CB的消除期半衰期[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1169] 表198:次要结果#62

[1170]

指标类型	次要

[1171]

指标标题	PK80-VWF:CB 的消除期半衰期
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者),在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的消除期半衰期(T1/2)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1172] 表199:报告组

[1173]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1174] 表200:测得值

[1175]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-VWF:CB 的消除期半衰期 [单位：小时] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**18.8** **(16.6 至 24.9)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**20.9**

[1176]

	(17.8 至 23.5)

[1177] 未提供PK80-VWF:CB的消除期半衰期的统计学分析

[1178] 次要结果指标:次要结果#63

[1179] 64.次要:PK80-在VWF:CB的稳态下的分布体积[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1180] 表201:次要结果#63

[1181]

指标类型	次要
指标标题	PK80-在 VWF:CB 的稳态下的分布体积
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者),在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后,在冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)的稳态(Vss)下的分布体积。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1],并且在自从研究产品的第一次输注起,按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前,然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1182] 表202:报告组

[1183]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子

[1184]

	[rVWF])的 PK 分析的参与者组成,即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注,并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1185] 表203:测得值

[1186]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-在 VWF:CB 的稳态下的分布体积 [单位：dL/kg] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**0.39** **(0.34 至 0.46)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**0.36** **(0.33 至 0.40)**

[1187] 未提供PK80-在VWF:CB的稳态下的分布体积的统计学分析

[1188] 次要结果指标:次要结果#64

[1189] 65.次要:PK80-FVIII:C的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1190] 表204:次要结果#65

[1191]

指标类型	次要
指标标题	PK80-FVIII:C 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:

[1192]

	冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF) [rVWF]的输注后，因子 VIII 活性(FVIII:C)的从时间 0 至无穷大的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1193] 表205:报告组

[1194]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1195] 表206:测得值

[1196]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-FVIII:C 的从时间 0 到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**96.8 (64.0 至 126.5)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**94.8 (60.4 至 106.5)**

[1197] 未提供PK80-FVIII:C的从时间0到无穷大的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-∞/剂量)的统计学分析

[1198] 次要结果指标:次要结果#65

[1199] 66.次要:PK80-FVIII:C的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1200] 表207:次要结果#65

[1201]

指标类型	次要
指标标题	PK80-FVIII:C 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)
指标描述	对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF)[rVWF]的输注后，因子 VIII 活性(FVIII:C)的从时间 0 至 96 小时的血浆浓度曲线下面积(AUC)。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。种类标题包括提供该种类的数据的参与者的数量[N]。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1202] 表208:报告组

[1203]

	描述

[1204]

PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1205] 表209:测得值

[1206]

	PK80 组
所分析的参与者	**15**
PK80-FVIII:C 的从时间 0 到 96 小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量) [单位：(小时*U/dL)/(U VWF:RCo/kg)] 中位数(95%置信区间)	
rVWF 的 PK1 [N=15]	**81.7 (54.7 至 104.3)**
rVWF 的 PK2 [N=13]	**71.8 (49.6 至 89.2)**

[1207] 未提供PK80-FVIII:C的从时间0到96小时的血浆浓度/时间曲线下面积(AUC0-96h/剂量)的统计学分析

[1208] 次要结果指标:次要结果#66

[1209] 67.次要:PK80-在基线处和6个月后VWF:RCo、VWF:Ag和VWF:CB的参与者内PK的比率[时间范围:在输注前,然后在输注后15、30和60分钟以及3、6、12、24、30、48、72和96小时的PK评估。在研究产品的第一次输注后28±3天的PK评估时间范围,它包括针对输注和洗脱二者的PK评估。]

[1210] 表210:次要结果#66

[1211]

指标类型	次要
指标标题	PK80-在基线处和 6 个月后 VWF:RCo、VWF:Ag 和

[1212]

	VWF:CB 的参与者内 PK 的比率
指标描述	对于冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo)、冯维勒布兰德因子抗原(VWF:Ag)和冯维勒布兰德因子胶原蛋白结合(VWF:CB)，每个剂量的从时间 0 至无穷大(AUC0-∞/剂量)的血浆浓度曲线下面积(AUC)。对于 PK80 组中的参与者(来自仅具有 PK80 数据的组 3 的参与者)，在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF) [rVWF]的输注后，比较两次 PK 评估之间的每个参数。PK 评估在 80IU/kg rWVF 的第一次输注时进行[PK1]，并且在自从研究产品的第一次输注起，按需治疗参与者的出血发作至少 6 个月之后的 80IU/kg rVWF 的第二次输注时进行[PK2]。13 名参与者具有可用于此终点的数据，即 PK1 和 PK2 的数据。
时间范围	在输注前，然后在输注后 15、30 和 60 分钟以及 3、6、12、24、30、48、72 和 96 小时的 PK 评估。在研究产品的第一次输注后 28±3 天的 PK 评估时间范围，它包括针对输注和洗脱二者的 PK 评估。

[1213] 表211:群体描述

[1214]

在 80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子:冯维勒布兰德因子瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCo rVWF) [rVWF]的第一次输注[PK1]和 80IU/kg rVWF 的第二次输注[PK2]后，来自药代动力学(PK)可用的 PK80 组的参与者。

[1215] 表212:报告组

[1216]

	描述
PK80 组	由经历研究产品(80IU/kg 重组冯维勒布兰德因子[rVWF])的 PK 分析的参与者组成，即来自组 3[PK80+治疗]的参与者。该组中的参与者接受至少一次 PK 输注，并且提供适用于 PK 分析的数据。该组中仅包括 PK 数据。

[1217] 表213:测得值

[1218]

	PK80 组
所分析的参与者	**13**
PK80-在基线处和 6 个月后 VWF:RCo、VWF:Ag 和 VWF:CB 的参与者内 PK 的比率 [单位：AUC0-∞/剂量的比率] 几何平均值(90%置信区间)	
AUC0-∞/剂量-VWF:RCo	**0.9587 (0.8466 至 1.0857)**
AUC0-∞/剂量-VWF:Ag	**1.0914 (1.0132 至 1.1757)**
AUC0-∞/剂量-VWF:CB	**1.0666 (1.0004 至 1.1372)**

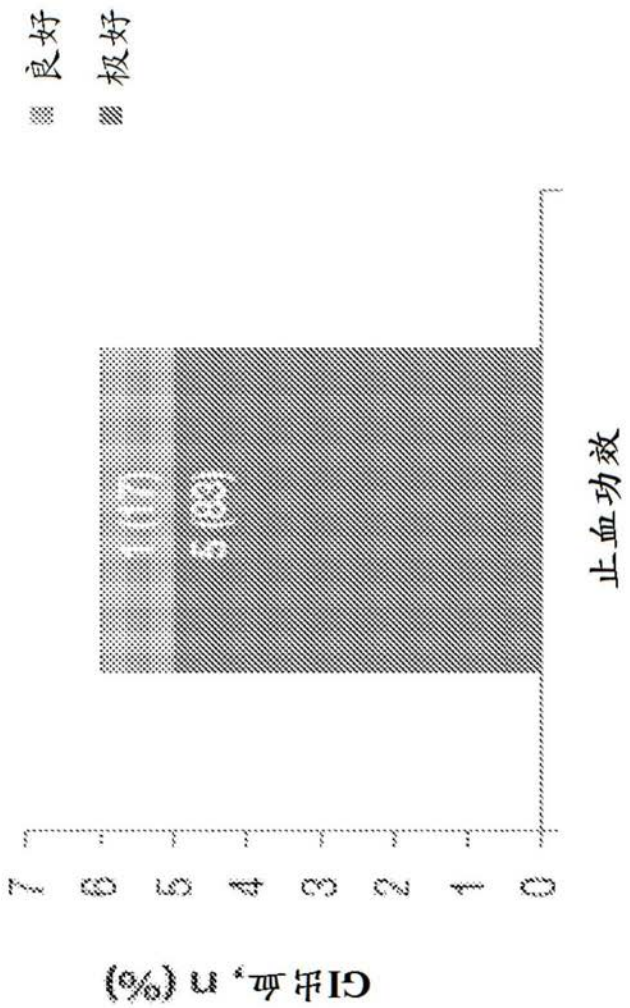
[1219] 未提供PK80-在基线处和6个月后VWF:RCo、VWF:Ag和VWF:CB的参与者内PK的比率的统计学分析

[1220] 提供上述实施例以便为本领域的普通技术人员提供关于如何实现和使用本发明的组合物、系统和方法的实施方案的完整公开内容和描述，并且不旨在限制发明人所认为的发明的范围。对于本领域的技术人员显而易见的、用于实施本发明的对上述模式的修改旨在落入以下权利要求的范围内。本说明书中提及的所有专利和公开表示本发明所属领域的技术人员的水平。本公开中引用的所有参考文献以引用的方式并入，达到如同各参考文献单独以引用的方式整体并入的相同程度。

[1221] 所有标题和章节名称仅用于澄清和参考的目的，不应视为以任何方式进行限制。例如，本领域的技术人员将会理解根据本文所述的本发明的精神和范围适当组合来自不同标题和章节的各个方面的有用性。

[1222] 本文引用的所有参考文献据此以引用的方式整体并入本文并用于所有目的，达到如同具体和单独指示各个公开或专利或专利申请以引用的方式整体并入用于所有目的的相同程度。

[1223] 正如对本领域的技术人员显而易见的是，可以在不脱离本申请的精神和范围的情况下对本申请进行许多修改和改变。本文所述的具体实施方案和实施例仅以示例的方式提供，并且本申请仅受所附权利要求的条款以及权利要求所赋予的等同物的全部范围的限制。



BE=出血事件；GI=胃肠道
*4名患者经历总共6次GI出血。

图1

SEQ ID NO:1

```
agctcacagc tattgtggtg ggaaagggag ggtggttggt ggatgtcaca gcttgggctt      60
tatctccccc agcagtgggg actccacagc ccctgggcta cataacagca agacagtccg     120
gagctgtagc agacctgatt gagcctttgc agcagctgag agcatggcct agggtgggcg     180
gcaccattgt ccagcagctg agtttcccag ggaccttgga gatagccgca gccctcattt     240
gcaggggaag atgattcctg ccagatttgc cggggtgctg cttgctctgg ccctcatttt     300
gccagggacc ctttgtgcag aaggaactcg cggcaggtca tccacggccc gatgcagcct     360
tttcggaagt gacttcgtca acacctttga tgggagcatg tacagctttg cgggatactg     420
cagttacctc ctggcagggg gctgccagaa acgctccttc tcgattattg gggacttcca     480
gaatggcaag agagtgagcc tctccgtgta tcttggggaa ttttttgaca tccatttgtt     540
tgtcaatggt accgtgacac agggggacca aagagtctcc atgccctatg cctccaaagg     600
gctgtatcta gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggctttgt     660
ggccaggatc gatggcagcg gcaactttca agtcctgctg tcagacagat acttcaacaa     720
gacctgcggg ctgtgtggca actttaacat ctttgctgaa gatgacttta tgacccaaga     780
agggaccttg acctcggacc cttatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga     840
acagtggtgt gaacgggcat ctcctcccag cagctcatgc aacatctcct ctggggaaat     900
gcagaagggc ctgtgggagc agtgccagct tctgaagagc acctcggtgt ttgcccgctg     960
ccaccctctg gtggaccccg agccttttgt ggccctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg    1020
tgctgggggg ctggagtgcg cctgccctgc cctcctggag tacgcccgga cctgtgccca    1080
ggagggaatg gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc    1140
tggtatggag tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat    1200
caatgaaatg tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgccctgagg gacagctcct    1260
ggatgaaggc ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgcta    1320
ccctcccggc acctccctct ctcgagactg caacacctgc atttgccgaa acagccagtg    1380
gatctgcagc aatgaagaat gtccagggga gtgccttgtc acaggtcaat cacacttcaa    1440
gagctttgac aacagatact tcaccttcag tgggatctgc cagtacctgc tggcccggga    1500
ttgccaggac cactccttct ccattgtcat tgagactgtc cagtgtgctg atgaccgcga    1560
cgctgtgtgc acccgctccg tcaccgtccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtgaa    1620
actgaagcat ggggcaggag ttgccatgga tggccaggac gtccagctcc ccctcctgaa    1680
aggtgacctc cgcatccagc atacagtgac ggcctccgtg cgcctcagct acggggagga    1740
cctgcagatg gactgggatg gccgcgggag gctgctggtg aagctgtccc ccgtctatgc    1800
cgggaagacc tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac cagggcgacg acttccttac    1860
cccctctggg ctggcggagc cccgggtgga ggacttcggg aacgcctgga agctgcacgg    1920
ggactgccag gacctgcaga agcagcacag cgatccctgc gccctcaacc cgcgcatgac    1980
caggttctcc gaggaggcgt gcgcggtcct gacgtccccc acattcgagg cctgccatcg    2040
tgccgtcagc ccgctgccct acctgcggaa ctgccgctac gacgtgtgct cctgctcgga    2100
cggccgcgag tgcctgtgcg gcgccctggc cagctatgcc gcggcctgcg cggggagagg    2160
cgtgcgcgtc gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt    2220
gtacctgcag tgcgggaccc cctgcaacct gacctgccgc tctctctctt acccggatga    2280
ggaatgcaat gaggcctgcc tggagggctg cttctgcccc ccagggctct acatggatga    2340
gagggggggac tgcgtgccca aggcccagtg cccctgttac tatgacggtg agatcttcca    2400
gccagaagac atcttctcag accatcacac catgtgctac tgtgaggatg gcttcatgca    2460
ctgtaccatg agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac gctgtcctca gcagtcccct    2520
gtctcatcgc agcaaaagga gcctatcctg tcggcccccc atggtcaagc tggtgtgtcc    2580
cgctgacaac ctgcgggctg aagggctcga gtgtaccaaa acgtgccaga actatgacct    2640
ggagtgcatg agcatgggct gtgtctctgg ctgcctctgc cccccgggca tggtccggca    2700
tgagaacaga tgtgtggccc tggaaaggtg tccctgcttc catcagggca aggagtatgc    2760
ccctggagaa acagtgaaga ttggctgcaa cacttgtgtc tgtcgggacc ggaagtggaa    2820
ctgcacagac catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgatc ggcatggccc actacctcac    2880
cttcgacggg ctcaaatacc tgttccccgg ggagtgccag tacgttctgg tgcaggatta    2940
ctgcggcagt aaccctggga cctttcggat cctagtgggg aataagggat gcagccaccc    3000
ctcagtgaaa tgcaagaaac gggtcaccat cctggtggag ggaggagaga ttgagctgtt    3060
tgacggggag gtgaatgtga agaggcccat gaaggatgag actcactttg aggtggtgga    3120
gtctggccgg tacatcattc tgctgctggg caaagccctc tccgtggtct gggaccgcca    3180
cctgagcatc tccgtggtcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgtg gcctgtgtgg    3240
gaattttgat ggcatccaga acaatgacct caccagcagc aacctccaag tggaggaaga    3300
ccctgtggac tttgggaact cctggaaagt gagctcgcag tgtgctgaca ccagaaaagt    3360
gcctctggac tcatcccctg ccacctgcca taacaacatc atgaagcaga cgatggtgga    3420
```

```
ttcctcctgt agaatcctta ccagtgacgt cttccaggac tgcaacaagc tggtggaccc    3480
cgagccatat ctggatgtct gcatttacga cacctgctcc tgtgagtcca ttggggactg    3540
cgcctgcttc tgcgacacca ttgctgccta tgcccacgtg tgtgcccagc atggcaaggt    3600
ggtgacctgg aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga    3660
gaacgggtat gagtgtgagt ggcgctataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtcacgtg    3720
tcagcaccct gagccactgg cctgccctgt gcagtgtgtg gagggctgcc atgcccactg    3780
ccctccaggg aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgaccctg aagactgtcc    3840
agtgtgtgag gtggctggcc ggcgttttgc ctcaggaaag aaagtcacct tgaatcccag    3900
tgaccctgag cactgccaga tttgccactg tgatgttgtc aacctcacct gtgaagcctg    3960
ccaggagccg ggaggcctgg tggtgcctcc cacagatgcc ccggtgagcc ccaccactct    4020
gtatgtggag gacatctcgg aaccgccgtt gcacgatttc tactgcagca ggctactgga    4080
cctggtcttc ctgctggatg gctcctccag gctgtccgag gctgagtttg aagtgctgaa    4140
ggcctttgtg gtggacatga tggagcggct gcgcatctcc cagaagtggg tccgcgtggc    4200
cgtggtggag taccacgacg gctcccacgc ctacatcggg ctcaaggacc ggaagcgacc    4260
gtcagagctg cggcgcattg ccagccaggt gaagtatgcg ggcagccagg tggcctccac    4320
cagcgaggtc ttgaaataca cactgttcca aatcttcagc aagatcgacc gccctgaagc    4380
ctcccgcatc accctgctcc tgatggccag ccaggagccc caacggatgt cccggaactt    4440
tgtccgctac gtccagggcc tgaagaagaa gaaggtcatt gtgatcccgg tgggcattgg    4500
gccccatgcc aacctcaagc agatccgcct catcgagaag caggcccctg agaacaaggc    4560
cttcgtgctg agcagtgtgg atgagctgga gcagcaaagg gacgagatcg ttagctacct    4620
ctgtgacctt gcccctgaag cccctcctcc tactctgccc cccgacatgg cacaagtcac    4680
tgtgggcccg gggctcttgg gggtttcgac cctggggccc aagaggaact ccatggttct    4740
ggatgtggcg ttcgtcctgg aaggatcgga caaaattggt gaagccgact tcaacaggag    4800
caaggagttc atggaggagg tgattcagcg gatggatgtg ggccaggaca gcatccacgt    4860
cacggtgctg cagtactcct acatggtgac tgtggagtac cccttcagcg aggcacagtc    4920
caaaggggac atcctgcagc gggtgcgaga gatccgctac cagggcggca acaggaccaa    4980
cactgggctg gccctgcggt acctctctga ccacagcttc ttggtcagcc agggtgaccg    5040
ggagcaggcg cccaacctgg tctacatggt caccggaaat cctgcctctg atgagatcaa    5100
gaggctgcct ggagacatcc aggtggtgcc cattggagtg ggccctaatg ccaacgtgca    5160
ggagctggag aggattggct ggcccaatgc ccctatcctc atccaggact ttgagacgct    5220
cccccgagag gctcctgacc tggtgctgca gaggtgctgc tccggagagg ggctgcagat    5280
ccccaccctc tcccctgcac ctgactgcag ccagcccctg gacgtgatcc ttctcctgga    5340
tggctcctcc agtttcccag cttcttattt tgatgaaatg aagagtttcg ccaaggcttt    5400
catttcaaaa gccaatatag ggcctcgtct cactcaggtg tcagtgctgc agtatggaag    5460
catcaccacc attgacgtgc catggaacgt ggtcccggag aaagcccatt tgctgagcct    5520
tgtggacgtc atgcagcggg agggaggccc cagccaaatc ggggatgcct tgggctttgc    5580
tgtgcgatac ttgacttcag aaatgcatgg tgccaggccg ggagcctcaa aggcggtggt    5640
catcctggtc acggacgtct ctgtggattc agtggatgca gcagctgatg ccgccaggtc    5700
caacagagtg acagtgttcc ctattggaat tggagatcgc tacgatgcag cccagctacg    5760
gatcttggca ggcccagcag gcgactccaa cgtggtgaag ctccagcgaa tcgaagacct    5820
ccctaccatg gtcaccttgg gcaattcctt cctccacaaa ctgtgctctg gatttgttag    5880
gatttgcatg gatgaggatg ggaatgagaa gaggcccggg gacgtctgga ccttgccaga    5940
ccagtgccac accgtgactt gccagccaga tggccagacc ttgctgaaga gtcatcgggt    6000
caactgtgac cgggggctga ggccttcgtg ccctaacagc cagtcccctg ttaaagtgga    6060
agagacctgt ggctgccgct ggacctgccc ctgcgtgtgc acaggcagct ccactcggca    6120
catcgtgacc tttgatgggc agaatttcaa gctgactggc agctgttctt atgtcctatt    6180
tcaaaacaag gagcaggacc tggaggtgat tctccataat ggtgcctgca gccctggagc    6240
aaggcagggc tgcatgaaat ccatcgaggt gaagcacagt gccctctccg tcgagctgca    6300
cagtgacatg gaggtgacgg tgaatgggag actggtctct gttccttacg tgggtgggaa    6360
catggaagtc aacgtttatg gtgccatcat gcatgaggtc agattcaatc accttggtca    6420
catcttcaca ttcactccac aaaacaatga gttccaactg cagctcagcc ccaagacttt    6480
tgcttcaaag acgtatggtc tgtgtgggat ctgtgatgag aacggagcca atgacttcat    6540
gctgagggat ggcacagtca ccacagactg gaaaacactt gttcaggaat ggactgtgca    6600
gcggccaggg cagacgtgcc agcccatcct ggaggagcag tgtcttgtcc ccgacagctc    6660
ccactgccag gtcctcctct taccactgtt tgctgaatgc cacaaggtcc tggctccagc    6720
cacattctat gccatctgcc agcaggacag ttgccaccag gagcaagtgt gtgaggtgat    6780
cgcctcttat gcccacctct gtcggaccaa cggggtctgc gttgactgga ggacacctga    6840
tttctgtgct atgtcatgcc caccatctct ggtctacaac cactgtgagc atggctgtcc    6900
ccggcactgt gatggcaacg tgagctcctg tggggaccat ccctccgaag gctgtttctg    6960
ccctccagat aaagtcatgt tggaaggcag ctgtgtccct gaagaggcct gcactcagtg    7020
cattggtgag gatggagtcc agcaccagtt cctggaagcc tgggtcccgg accaccagcc    7080
```

```
ctgtcagatc tgcacatgcc tcagcgggcg gaaggtcaac tgcacaacgc agccctgccc     7140
cacggccaaa gctcccacgt gtggcctgtg tgaagtagcc cgcctccgcc agaatgcaga     7200
ccagtgctgc cccgagtatg agtgtgtgtg tgacccagtg agctgtgacc tgcccccagt     7260
gcctcactgt gaacgtggcc tccagcccac actgaccaac cctggcgagt gcagacccaa     7320
cttcacctgc gcctgcagga aggaggagtg caaaagagtg tccccaccct cctgccccc      7380
gcaccgtttg cccacccttc ggaagaccca gtgctgtgat gagtatgagt gtgcctgcaa     7440
ctgtgtcaac tccacagtga gctgtcccct tgggtacttg gcctcaactg ccaccaatga     7500
ctgtggctgt accacaacca cctgccttcc cgacaaggtg tgtgtccacc gaagcaccat     7560
ctaccctgtg ggccagttct gggaggaggg ctgcgatgtg tgcacctgca ccgacatgga     7620
ggatgccgtg atgggcctcc gcgtggccca gtgctcccag aagccctgtg aggacagctg     7680
tcggtcgggc ttcacttacg ttctgcatga aggcgagtgc tgtggaaggt gcctgccatc     7740
tgcctgtgag gtggtgactg gctcaccgcg gggggactcc cagtcttcct ggaagagtgt     7800
cggctcccag tgggcctccc cggagaaccc ctgcctcatc aatgagtgtg tccgagtgaa     7860
ggaggaggtc tttatacaac aaaggaacgt ctcctgcccc cagctggagg tccctgtctg     7920
cccctcgggc tttcagctga gctgtaagac ctcagcgtgc tgcccaagct gtcgctgtga     7980
gcgcatggag gcctgcatgc tcaatggcac tgtcattggg cccgggaaga ctgtgatgat     8040
cgatgtgtgc acgacctgcc gctgcatggt gcaggtgggg gtcatctctg gattcaagct     8100
ggagtgcagg aagaccacct gcaacccctg ccccctgggt tacaaggaag aaaataacac     8160
aggtgaatgt tgtgggagat gtttgcctac ggcttgcacc attcagctaa gaggaggaca     8220
gatcatgaca ctgaagcgtg atgagacgct ccaggatggc tgtgatactc acttctgcaa     8280
ggtcaatgag agaggagagt acttctggga gaagagggtc acaggctgcc cacccttga      8340
tgaacacaag tgtctggctg agggaggtaa aattatgaaa attccaggca cctgctgtga     8400
cacatgtgag gagcctgagt gcaacgacat cactgccagg ctgcagtatg tcaaggtggg     8460
aagctgtaag tctgaagtag aggtggatat ccactactgc cagggcaaat gtgccagcaa     8520
agccatgtac tccattgaca tcaacgatgt gcaggaccag tgctcctgct gctctccgac     8580
acggacggag cccatgcagg tggccctgca ctgcaccaat ggctctgttg tgtaccatga     8640
ggttctcaat gccatggagt gcaaatgctc ccccaggaag tgcagcaagt gaggctgctg     8700
cagctgcatg ggtgcctgct gctgcctgcc ttggcctgat ggccaggcca gagtgctgcc     8760
agtcctctgc atgttctgct cttgtgccct tctgagccca caataaaggc tgagctctta     8820
tcttgcaaaa ggc                                                        8833
```

SEQ ID NO:2

```
Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Leu Ile Leu Pro Gly
1               5                   10                  15

Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr Ala Arg Cys
            20                  25                  30

Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly Ser Met Tyr
        35                  40                  45

Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly Cys Gln Lys
    50                  55                  60

Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys Arg Val Ser
65                  70                  75                  80

Leu Ser Val Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu Phe Val Asn
                85                  90                  95

Gly Thr Val Thr Gln Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro Tyr Ala Ser
            100                 105                 110

Lys Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys Leu Ser Gly Glu Ala Tyr
        115                 120                 125

Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly Asn Phe Gln Val Leu Leu
    130                 135                 140

Ser Asp Arg Tyr Phe Asn Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asn
```

145 150 155 160

Ile Phe Ala Glu Asp Asp Phe Met Thr Gln Glu Gly Thr Leu Thr Ser
165 170 175

Asp Pro Tyr Asp Phe Ala Asn Ser Trp Ala Leu Ser Ser Gly Glu Gln
180 185 190

Trp Cys Glu Arg Pro Ser Ser Ser Cys Asn Ile Ser Ser Gly Glu Met
195 200 205

Gln Lys Gly Leu Trp Glu Gln Cys Gln Leu Leu Lys Ser Thr Ser Val
210 215 220

Phe Ala Arg Cys His Pro Leu Val Asp Pro Glu Pro Phe Cys Glu Lys
225 230 235 240

Thr Leu Cys Glu Cys Ala Gly Gly Leu Glu Cys Ala Cys Pro Ala Leu
245 250 255

Leu Glu Tyr Ala Arg Thr Cys Ala Gln Glu Gly Met Val Leu Tyr Gly
260 265 270

Trp Thr Asp His Ser Ala Cys Ser Pro Val Cys Pro Ala Gly Met Glu
275 280 285

Tyr Arg Gln Cys Val Ser Pro Cys Ala Arg Thr Cys Gln Ser Leu His
290 295 300

Ile Asn Glu Met Cys Gln Glu Arg Cys Val Asp Gly Cys Ser Cys Pro
305 310 315 320

Glu Gly Gln Leu Leu Asp Glu Gly Leu Cys Val Glu Ser Thr Glu Cys
325 330 335

Pro Cys Val His Ser Gly Lys Arg Tyr Pro Pro Gly Thr Ser Leu Ser
340 345 350

Arg Asp Cys Asn Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser
355 360 365

Asn Glu Glu Cys Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe
370 375 380

Lys Ser Phe Asp Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Gln Tyr
385 390 395 400

Leu Leu Ala Arg Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu
405 410 415

Thr Val Gln Cys Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val
420 425 430

Thr Val Arg Leu Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His
435 440 445

Gly Ala Gly Val Ala Met Asp Gly Gln Asp Val Gln Leu Pro Leu Leu
450 455 460

Lys Gly Asp Leu Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu
465 470 475 480

Ser Tyr Gly Glu Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu
485 490 495

Leu Val Lys Leu Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys
500 505 510

Gly Asn Tyr Asn Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly
515 520 525

Leu Ala Glu Pro Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His
530 535 540

Gly Asp Cys Gln Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu
545 550 555 560

Asn Pro Arg Met Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr
565 570 575

Ser Pro Thr Phe Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr
580 585 590

Leu Arg Asn Cys Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu
595 600 605

Cys Leu Cys Gly Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg
610 615 620

Val Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly
625 630 635 640

Gln Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser
645 650 655

Leu Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys
660 665 670

Phe Cys Pro Pro Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys Ala Gln
675 680 685

Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp Ile Phe
690 695 700

Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met His Cys
705 710 715 720

Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val Leu Ser
725 730 735

Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Pro Pro
740 745 750

Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu Gly Leu
755 760 765

Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met Ser Met
770 775 780

Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg His Glu
785 790 795 800

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 Gln Asn Asn Asp Leu Thr Ser Ser Asn Leu Gln
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 Gln 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

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 Gly 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 Gln 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 Gln Gly Leu
1370 1375 1380

Lys 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

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 Gly 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 Gly Asn Pro Ala Ser Asp
1580 1585 1590

Glu Ile Lys Arg Leu Pro Gly Asp Ile Gln Val 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 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

Glu Lys Ala His Leu Leu Ser Leu Val Asp Val Met Gln Arg Glu
1730 1735 1740

Gly Gly Pro Ser Gln Ile Gly Asp Ala Leu Gly Phe Ala Val Arg
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 Gly Asn Met Glu Val Asn Val Tyr Gly Ala Ile Met His Glu
2015 2020 2025

Val Arg Phe Asn His Leu Gly His Ile Phe Thr Phe Thr Pro Gln
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 Gln
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 Gln 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

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 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

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

SEQ ID NO: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

Leu Val Gly Asn Lys Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys
145 150 155 160

Arg Val Thr Ile Leu Val Glu Gly 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 Gln 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 Asn 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

Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu Ala Cys Gln 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 Gln 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 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 Glu Val Ile Gln 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

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 Glu 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 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

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

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 Gln 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 Gln 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 Gln Val Leu 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

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 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

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 Lys 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

```
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
```

图2