

497 及び $1,598 \pm 523 \text{ IU} \cdot \text{hr} / \text{dL}$ であり、 $\ln \text{AUC}_{0-48}$ (最小二乗平均 \pm SE) はそれぞれ 7.133 ± 0.015 及び 7.284 ± 0.015 で、平均値の差は -0.1505 (本剤/リコネイトの比 : 86.0%、以下同様)、その分散は 0.001219 であった。平均値の差の両側 90%CI は -0.19063 (82.6%) ~ -0.11041 (89.5%) であり、同等性の許容域とした $\ln 0.8$ (-0.223) $\sim \ln 1.25$ (0.223) の範囲内であることから、本剤とリコネイトは生物学的に同等とされた。また、その他の薬物動態パラメータ (C_{\max} 、補正回収率、 $t\text{-AUMC}$ 、 $t_{1/2}$ 、CL、MRT、 V_{ss}) についても、本剤とリコネイトとの間に大きな違いは認められなかった (表 3-1)。

なお、本剤原薬の糖鎖中シアル酸については、トリシアル化及びテトラシアル化オリゴ糖割合がリコネイト原薬と比較しわずかに低かったが、非臨床及び臨床試験において本剤の薬物動態はリコネイトと同等であることが確認されたことから、シアル酸割合のわずかな違いは本剤の薬物動態に影響を及ぼさないとされた。

表 3-1 日本人 PTPs における本剤及びリコネイト (50IU/kg) 投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 (n=11)		リコネイト (n=11)	
	平均値 \pm SD	範囲	平均値 \pm SD	範囲
AUC_{0-48} (IU \cdot hr/dL)	$1,408 \pm 497$	657 \sim 2,336	$1,598 \pm 523$	790 \sim 2,554
C_{\max} (IU/dL)	111.5 ± 21.9	75 \sim 147	133.1 ± 18.6	110 \sim 161
補正回収率 (IU/dL/IU/kg)	2.24 ± 0.45	1.50 \sim 3.02	2.68 ± 0.38	2.17 \sim 3.22
$t\text{-AUMC}$ (IU \cdot hr ² /dL)	$29,018 \pm 23,601$	6,480 \sim 85,417	$29,717 \pm 23,536$	6,733 \sim 89,783
$t_{1/2}$ (hr)	13.00 ± 3.70	9.26 \sim 21.96	11.95 ± 3.24	8.57 \sim 19.84
CL (dL/kg \cdot hr)	0.04 ± 0.02	0.02 \sim 0.07	0.03 ± 0.01	0.01 \sim 0.06
MRT (hr)	16.61 ± 5.91	9.62 \sim 30.41	15.35 ± 5.44	8.35 \sim 28.32
V_{ss} (dL/kg)	0.56 ± 0.11	0.43 \sim 0.77	0.45 ± 0.07	0.34 \sim 0.59

Part I 試験における本剤投与後 30 分、1 及び 3 時間における補正回収率 (平均値) は、それぞれ 2.09、1.91 及び 1.65 IU/dL/IU/kg であった。また、Part II 試験終了時の同一症例集団における補正回収率は、それぞれ 2.31、2.09 及び 1.66 IU/dL/IU/kg であり、Part I 試験で得られた補正回収率と同様で、24 \sim 28 週間にわたり本剤を投与した後も補正回収率に変化は認められなかった。

海外主要試験 (「4.-1)-(2) 海外第 II/III 相試験」参照) において、国内試験と同じく PTPs に対する 50IU/kg 単回投与時の本剤及びリコネイトの薬物動態パラメータが測定されており、国内試験における日本人の薬物動態パラメータと大きな違いは認められなかった。6 歳未満の PTPs を対象とした小児試験 (「4.-1)-(4) 海外小児試験」参照) で求めた本剤の薬物動態パラメータについても、10 歳以上の症例との大きな違いは認められなかった。国内試験、海外主要試験及び小児試験における、本剤の薬物動態パラメータに

については表 3-2 にまとめた。

表 3-2 小児試験、国内試験、海外主要試験における本剤(50IU/kg)投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	小児試験 (n=52)	国内試験 (n=11)	海外主要試験 (n=30)
AUC ₀₋₄₈ (IU・hr/dL)	1,208±391 (615~2,285)	1,408±497 (657~2,336)	1,533±435 (876~2,642)
C _{max} (IU/dL)	95.0±22.4 (56~181)	111.5±21.9 (75~147)	119±26 (77~195)
補正回収率 (IU/dL/IU/kg)	1.88±0.42 (1.19~3.39)	2.24±0.45 (1.50~3.02)	2.40±0.49 (1.54~3.88)
t-AUMC (IU・hr ² /dL)	16,244±8,978 (5,229~47,532)	29,018±23,601 (6,480~85,417)	29,328±25,445 (8,597~112,657)
t _{1/2} (hr)	9.71±1.89 (6.81~15.44)	13.00±3.70 (9.26~21.96)	11.98±4.28 (6.74~24.70)
CL (dL/kg・hr)	0.04±0.01 (0.02~0.08)	0.04±0.02 (0.02~0.07)	0.03±0.01 (0.02~0.06)
MRT (hr)	12.23±3.08 (6.57~21.36)	16.61±5.91 (9.62~30.41)	15.69±6.21 (8.63~34.25)
V _{ss} (dL/kg)	0.51±0.12 (0.27~0.93)	0.56±0.11 (0.43~0.77)	0.47±0.10 (0.29~0.67)

注：測定結果は平均値±SD、()は範囲

(2) 機構における審査の概略

機構は、本剤 ¹²⁵I-FVIII_{HPES} 及びリコネイトをラットに投与した試験では、投与後 0~7 時間における FVIII 活性を用いて半減期を算出しているが、標識体を投与した試験では 1~24 時間又は 24~72 時間の測定値から半減期を算出していることから、可能な限り両者の測定時間をそろえて比較し、FVIII 活性と放射能濃度を用いた血中濃度推移パラメータの差異について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤 ¹²⁵I-FVIII_{HPES} 及びリコネイトの FVIII 活性の測定時間 0~7 時間に放射能濃度の測定時間を可能な限りそろえるため、標識体での 0~72 時間の測定値から 0~8 時間の値を選択した。これらの測定値に基づき、血漿中濃度推移、AUC_{0-1.5hr}、半減期及びクリアランスを算出し、本剤 ¹²⁵I-FVIII_{HPES} 及びリコネイトの FVIII 活性に基づく各薬物動態パラメータと比較した。FVIII 活性は投与後 3 時間まで直線的に低下し、7 時間でほぼ消失したが、放射能は投与後 0.17 時間まで急激に低下し、その後の低下は緩徐であった。

なお、投与後初期の活性低下に FVIII 活性と放射能濃度との間で差異が見られた理由として、放射活性では FVIII の構造とは無関係に総放射能の血漿中動態が表されることから、活性を有しない高分子量画分(成熟型等)や低分子量画分(不活性体等)も検出されているこ

とが推測され、初期の血漿中濃度の急激な低下は、成熟型がたん白質分解酵素により限定分解を受け、活性体になる際に遊離した B ドメインが速やかに血中から消失されることを反映していると考える。一方、FVIII活性では、投与後初期の血漿中の活性体を検出しており、これは血漿中からの消失が緩徐であり、見かけ上、長時間保持されているように見えると考える。

機構は、FVIII活性と放射能濃度で薬物動態パラメータの値が異なる理由は測定原理が異なるためであるとの説明は妥当であり、また、本剤とリコネイトの薬物動態パラメータには差が認められず、両者の薬物動態はほぼ同様と判断した。

機構は、尿中では放射能が分子量約 15,000 以下の画分にのみ分布していることから、本剤の代謝及び排泄経路について説明を求めた。

申請者は、ラット薬物動態試験結果より、本剤の代謝及び排泄経路について、以下のよう説明した。

FVIIIは血漿中でトロンビン、プラスミン等のたん白質分解酵素により限定分解を受けるとされているが、ラットに静脈内投与した標識ヒト FVIIIの肝臓内放射能は投与後 5 分に最高値を示し、分子量約 15,000 以下、約 35,000～45,000 及び約 70,000 の各画分に分布したことから、ラットでは高濃度のヒト FVIIIが肝臓内に短時間で分布し、主として肝臓で限定分解され、一部が異種たん白質として認識される。その後、食細胞に取り込まれ消化されて低分子量画分となると考えた。血漿中では、放射能は投与後 8 時間まで高値であり、投与後 2～8 時間には主としてアルブミン(分子量約 66,500)画分に対応したことから、肝臓から放出された低分子量画分はアルブミンに捕捉されて体内循環する。腎臓では、主として分子量約 70,000 画分に放射能を認めたことから、体内循環する放射能画分は上記のアルブミンに捕捉された低分子量画分に加え、分子量約 70,000 の限定分解された画分を含むことが示唆されたが、肝臓で認められた分子量約 35,000～45,000 の画分は認められなかった。尿中では、分子量約 15,000 以下の画分のみが存在したことから、アルブミンに捕捉されて体内循環する低分子量画分は、投与後 2 時間を最高値として 8 時間以上にわたり尿中に排泄されると推察した。

機構は、これを了承した

機構は、「胆汁中に排泄された放射能(放射性成分)は消化管から再吸収される」とされていることから、再吸収後の本剤の薬効の有無及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のよう説明した。

標識体を用いたラット薬物動態試験では、放射性成分が消化管から再吸収されること

が示されている。しかしながら、消化管内でたん白質は酵素分解を受け、アミノ酸又はオリゴペプチドのような低分子物質の形態で主として吸収されることから、消化管から再吸収された放射性成分は本剤そのものではなく、酵素分解された低分子物質であると推測した。また、この低分子物質が毒性あるいは抗原性を有する可能性も極めて小さいと判断した。

以上から、薬効(止血作用)を有するヒトFVIIIそのものは消化管から吸収されないと考えられ、再吸収される本剤の低分子代謝物は薬効を持たず、安全性に対しても影響を与えないと判断した。

機構は、以上の薬物動態に関する試験成績より、本剤及びリコネイトの薬物動態に差は無いと判断した。

3) 毒性試験

(1) 提出された資料の概略

① 単回投与毒性試験

本剤及びリコネイトの試験は異なる試験計画書に基づき実施されているが、両剤を比較するために併せて評価がなされている。

本剤及びリコネイトのラットでの比較では、本剤 475、1,900、4,750IU/kg (2.5、10、25mL/kg) 又はリコネイト 946、2,365IU/kg (10、25mL/kg) を単回静脈内投与し、その毒性を比較検討した。両剤共にいずれの用量においても毒性の発現がなく、各々の概略の致死量は最高用量である 4,750IU/kg (ヒト最高臨床推奨用量(30IU/kg/回)の 158 倍) 及び 2,365IU/kg 以上と推定された。

本剤及びリコネイトのウサギでの比較では、本剤 475、1,900、4,750IU/kg (2.5、10、25mL/kg) 又はリコネイト 946、2,365IU/kg (10、25mL/kg) を単回静脈内投与し、その毒性を比較検討した。両剤共にいずれの用量においても毒性の発現がなく、各々の概略の致死量は最高用量である 4,750 及び 2,365IU/kg 以上と推定された。

なお、本剤のサルにおける毒性を類推するため、リコネイトを用いた幼若サル単回投与毒性試験成績が参考資料として提出された。当該資料より、リコネイト 2,500、5,000IU/kg (24.0、48.1mL/kg) を単回静脈内投与した結果、いずれの用量においても毒性の発現がなく、概略の致死量は 5,000IU/kg 以上と推定された。

② 反復投与毒性試験

本剤を用いた反復投与毒性試験は実施されていないため、本剤のサルでの毒性を類推

する参考資料として、リコネイトを用いたサル反復投与毒性試験成績が提出された。また、本剤に含有される添加剤について、ラット及びウサギにおける反復静脈内投与試験が実施された。

リコネイトを用いたサル 28 日間反復静脈内投与 (125、250、500IU/kg/日 (1、2、4mL/kg/日)) では、いずれの用量においてもリコネイトに関連すると思われる毒性の発現がなく、無毒性量は最高用量である 500IU/kg/日以上と推定された。なお、抗体産生に関しては、投与 2 及び 4 週目、並びに回復期間終了時にリコネイト投与各群で抗 FVIII 中和抗体及び抗ヒト血清アルブミン (HSA) 抗体が検出されたが、いずれの群においても抗チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) たん白質抗体、抗ウシ血清アルブミン (BSA) 抗体及び抗ヒト von Willebrand 因子 (vWF) 抗体は検出されなかった。

添加剤のラット 30 日間反復投与毒性試験では、本剤から有効成分を除いた添加剤溶液 (以下、添加剤溶液) を 10、25、40mL/kg/日 静脈内投与した。全試験期間を通じ死亡例はなく、一般状態等にも添加剤各群と対照群 (生理食塩液) との間で差異がなかったことから、無毒性量は最高用量である 40mL/kg/日以上と推定された。添加剤のウサギ 30 日間反復投与毒性試験では、添加剤溶液を 10、25、40mL/kg/日 静脈内投与した。死亡例は、25mL/kg/日 群の雄 1 例で認められた (投与開始 3 日後)。死因は興奮による脊髄の損傷と推察されたが、明確にし得なかった。結果として、一般状態等において添加剤各群と対照群 (生理食塩液) との間で差異がなかったことから、添加剤溶液の無毒性量は最高用量である 40mL/kg/日以上と推定された。なお、添加剤溶液の用量 40mL/kg/日は、ヒト最高臨床推奨用量 (30IU/kg/回) を投与する際に 250、500、1,000IU 製剤を使用した場合、本剤は 1 バイアル中の添加剤の量が一定で有効成分量のみ異なる製剤であることから、各々 67、133、267 倍に相当する。

③ 遺伝毒性試験

FVIII が DNA 等に直接作用するという報告はないこと等の理由により、実施されなかった。

④ がん原性試験

FVIII 製剤は、作用機序からみてがん原性に対する懸念が考えられず、長年にわたる広範な臨床使用経験から、がん原性に関連した有害事象/副作用は報告されていないこと等の理由により、実施されなかった。

⑤ 生殖発生毒性試験

血友病 A は劣性伴性遺伝する疾患であり、通常男性のみに発症すること、FVIII製剤は長年にわたり広く臨床使用されているが、男性生殖能等と関連した有害事象／副作用は報告されていないこと等の理由により、実施されなかった。

⑥ 局所刺激性試験

本剤及びリコネイトのウサギでの局所刺激性を比較するために、左耳に本剤 190IU/mL 又はリコネイト 94.6IU/mL を 10mL 単回静脈内投与、又は 0.2mL 単回静脈周囲投与した。右耳には対照として生理食塩液を同様に投与した。その結果、本剤及びリコネイトはウサギ耳静脈及び静脈周辺組織に対して局所刺激性を有しなかった。

⑦ その他の毒性試験

製剤中に微量に残存する可能性がある CHO たん白質、ヒト vWF 及びマウス IgG の免疫毒性については、リコネイトのサル反復投与毒性試験において、抗 CHO たん白質抗体、抗 BSA 抗体及び抗ヒト vWF 抗体が検出できなかったことから、これらに対する抗体産生状況についての詳細は、本邦で実施された臨床試験及び海外で実施された臨床試験における測定結果に基づき評価した。血友病 A 患者に本剤を 24～28 週間静脈内投与した本邦での臨床試験において、抗 CHO たん白質抗体価、抗マウス IgG 抗体価及び抗ヒト vWF 抗体価は 15 症例全例で陰性であった。また、本剤の海外臨床試験で投与開始前と治験期間中との比較において、FVIIIインヒビターの発現は 107 症例中 1 症例のみであり、抗 CHO たん白質抗体価は評価対象症例 106 症例中 1 例のみで上昇し、抗マウス IgG 抗体価は 106 症例中 3 例で上昇した。しかしながら、これら抗体価が上昇したいずれの症例においても、これらの上昇に伴うアレルギー反応と考えられる有害事象は発現しなかった。また、抗ヒト vWF 抗体価の上昇は評価対象症例 104 症例中いずれにも認められなかったと報告されている。ただし、これらは限定された条件下での成績であることから、臨床使用にあたってはアレルギー反応等の副作用の発現に留意すべきであると考ええる。

また、トリ(n-ブチル)リン酸(TNBP)及びトリトン X-100 の毒性に関して、本剤にはウイルス不活性化工程で用いる TNBP 及びトリトン X-100 が不純物として残留するため、これらの製造工程での規格値が各々 $\mu\text{g}/1,000\text{IU}$ 以下に規定されている。これらの限度値は、本剤のヒト最高臨床推奨用量(30IU/kg/回)使用時では $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ となる。TNBP の単回静脈内投与毒性については、雌ラットでの試験成績が報告されている。これによると、80mg/kg では運動協調性の消失、軽度な麻酔作用及び消耗が観察されたが、死亡例はなく、100mg/kg では麻酔作用、重度の呼吸困難、呼吸停止及び死亡例が認められて

いる。従って、本剤の最高臨床推奨用量(30IU/kg/回)使用時の TNBP の限度値(■ μ g/kg/回)は、ラットでの単回静脈内投与による最小致死量 100mg/kg の 倍となる。トリトン X-100 の単回静脈内投与毒性についての報告はないが、腹腔内投与によるマウスでの試験成績が報告されている。これによると、LD₅₀ 値は 153.6 \pm 15.5mg/kg と算出され、最高耐用量は 80mg/kg であった。従って、本剤の最高臨床推奨用量(30IU/kg/回)使用時のトリトン X-100 の限度値(■ μ g/kg/回)は、マウスでの単回腹腔内投与による LD₅₀ 値 153.6mg/kg の 倍となる。反復投与毒性については、ウサギに TNBP を 4、40、400 μ g/kg/日の用量で 13 週間静脈内投与した結果、病理学的毒性変化は認められなかったという報告がある。また、ラット及びイヌに TNBP とトリトン X-100 を 1:5 の割合で 13 週間併用静脈内投与した結果、ラットでは各々 300 μ g/kg/日+1,500 μ g/kg/日の用量で 1/50 例が死亡したが、イヌでは各々 500 μ g/kg/日+2,500 μ g/kg/日の用量で軽微な血液学的変化のみが認められたという報告がある。以上から、本剤中に不純物として残存する TNBP 及びトリトン X-100 は各種実験動物での単回及び反復投与による毒性発現量に関する文献情報から安全域が大きいと推測され、本剤中に残存する TNBP あるいはトリトン X-100 に関連する安全性は確保されていると判断している。

(2) 機構における審査の概略

機構は、リコネイトの反復投与毒性試験の結果を用いて、本剤の反復投与毒性を類推した妥当性及び本剤が 1 日に複数回投与された場合の安全性について説明を求めるとともに、TNBP 及びトリトン X-100 についても同様の説明をするよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤とリコネイトの原薬のアミノ酸配列等について比較した結果、原薬のアミノ酸組成及び配列はリコネイトと同じであり、シアル酸に関してトリシアル化及びテトラシアル化オリゴ糖割合がリコネイト原薬よりもわずかに低いことを除いて、両原薬は物理的・化学的性質、免疫化学的性質及び生物学的性質が類似することを確認した。また、本剤は添加剤成分がリコネイトと異なるが、ラット及びウサギの 30 日間反復投与毒性試験により、添加剤は最高用量でも毒性を発現しないことが示されている。これらのことから、リコネイトについての非臨床試験成績は、本剤の毒性を類推する資料として利用可能と判断した。

リコネイトのサル 28 日間反復投与毒性試験では、500IU/kg/日の投与においても毒性を発現しなかった。また、本剤は症状に応じて 1 日に複数回投与されることがあるが、本剤の各臨床試験成績をみると、1 日の最大投与経験は、国内試験では 110IU/kg (4 回投与)、海外主要試験では 226IU/kg (3 回投与)、海外小児試験では 228IU/kg (2 回投与)、

海外手術時投与試験では 288IU/kg (4 回投与)であり、サル反復投与毒性試験における 500IU/kg/日は、これらの臨床試験で用いられた 1 日最大用量よりも多かった。リコネイトはサル単回投与毒性試験において 5,000IU/kg の大量投与によっても、また、本剤はラット及びウサギでの単回投与毒性試験において 4,750IU/kg の大量投与によっても毒性を発現しなかった。さらに、原薬であるルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え) はラットでの薬物動態試験において反復投与による蓄積性は認められておらず、その生体内挙動は単回投与の繰り返しであることが示されている。以上のように、サル反復投与毒性試験の成績に加え、各種動物での単回投与毒性試験及びラットでの薬物動態試験の成績を以って、本剤の大量臨床使用時の安全性を総合評価して担保されているものと判断した。

また、TNBP 及びトリトン X-100 について、これらの限度値は、本剤の用法・用量上の最高臨床用量 (30IU/kg/回) 使用時に換算すると各々 $\blacksquare \mu\text{g/kg/回}$ となる。本剤は症状に応じて、1 日に複数回臨床使用される可能性があるが、前述のごとく、臨床最大用量であった 288IU/kg/日使用時の TNBP 及びトリトン X-100 の限度値である $\blacksquare \mu\text{g/kg/日}$ と比較することにより、これらの安全域を評価した。TNBP について、ラット単回静脈内投与による最小致死量 100mg/kg は、限度値 $\blacksquare \mu\text{g/kg}$ の \blacksquare 倍となる。また、トリトン X-100 について、マウス単回腹腔内投与による LD₅₀ 値 153.6mg/kg は、限度値 $\blacksquare \mu\text{g/kg}$ の \blacksquare 倍となる。反復投与毒性について、ウサギに TNBP を 13 週間静脈内投与した報告から、その無毒性量 400 $\mu\text{g/kg/日}$ は、限度値 $\blacksquare \mu\text{g/kg/日}$ の \blacksquare 倍となる。また、ラット及びイヌに TNBP とトリトン X-100 を 1:5 の割合で 13 週間併用静脈内投与した報告から、ラット及びイヌでの TNBP 及びトリトン X-100 の毒性発現量は、限度値 $\blacksquare \mu\text{g/kg}$ と比較すると十分に大きいといえる。これらのことから、本剤の TNBP あるいはトリトン X-100 と関連する安全性は確保されていると判断した。

機構は、リコネイトを用いたサル 28 日間試験において、APTT の延長が見られたことについて、当該試験で増加した抗 FVIII 中和抗体との関係及びヒトにおけるリスクについて、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

FVIII の cDNA 配列あるいはアミノ酸配列は、マウス、ラット、イヌ、ブタ及びヒトについて解明されており、生物種間で相同部分及び相違部分を有することが示されている。サルについてはこのような報告はないが、リコネイトを投与したサル全例で抗 FVIII 中和抗体が検出されたことから、サル FVIII もヒトとの間で相違部分を有することが推測され、当該抗体は、異種動物に投与した際に一般的に認められるヒトたん白質に対する抗体であ

ると考えられる。一方、本試験において一部のサルに APTT の延長が認められたことから、ヒト FVIII に対する中和抗体が発現し、これがサル FVIII 活性に対して阻害作用を有することも示唆された。

ヒトにおけるリスクについて、血友病 A 患者では、ヒト FVIII 製剤を反復使用することにより、一部の患者にインヒビターが産生されることが知られている。サル反復投与毒性試験では、ヒト FVIII に対する中和抗体が全例で認められたが、サルとヒトでは中和抗体及びインヒビターの発現の様相が異なると考えられるため、サルでの中和抗体の発現に関する試験成績をヒトに当てはめることは困難であると考ええる。なお、本剤とリコネイトとは物理的・化学的性質等の品質プロファイルが類似し、国内及び海外の臨床試験並びに製造販売後調査等の成績において、本剤とリコネイトのインヒビター発現に違いはないことが示されていることから、本剤のヒトにおける第Ⅷ因子インヒビター発現のリスクは、リコネイトと同程度であると考ええる。

以上、機構は申請者の回答を了承した。

機構は、本剤の毒性プロファイルはリコネイトと同等であると考ええる。

4. 臨床試験に関する資料

1) 提出された資料の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験が 4 試験提出され、そのうち主要試験である第Ⅱ/Ⅲ相試験の安全性のみ評価資料とした。

- (1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(試験番号 BLB-200-01、資料 5.3.5.1-1、公表論文：なし、試験実施期間 20■年■月～20■年■月)

概要

10 歳以上の治療歴のある血友病 A 患者(以下、PTPs : Previously Treated Patients)で、血漿中血液凝固第Ⅷ因子(FVIII)活性が 2%以下かつ組み入れ前に既存の FVIII 製剤を概算で 150 回以上投与されている患者を対象として、本剤の薬物動態、免疫原性、止血効果及び安全性を評価する目的で、ランダム化非盲検 2×2 クロスオーバー試験が国内 10 施設で実施された。スクリーニング時に FVIII インヒビターが陽性と判断された患者及び過去に FVIII インヒビター価が 1.0BU/mL を超えた患者は除外された。

本試験は 2 つの試験から構成され、Part I 試験では、本剤及びリコネイト(ともに 50

±5IU/kg)をランダム化非盲検 2×2 クロスオーバー法で単回投与し生物学的同等性が検討された。Part II 試験では、出血時に本剤 10～50IU/kg を静脈内投与し、6 か月(24～28 週間)における本剤の止血効果、免疫原性及び安全性が非盲検非対照で検討された。また、出血が予測される場合には 25～40IU/kg が静脈内投与された。

薬物動態に関しては、「3.-2)-(1)-② 臨床における薬物動態」の項を参照のこと。

結果

本剤とリコネイトの生物学的同等性の検証に必要な例数は 12 例とされ、本試験の目標症例数 15 例に対し、15 例が登録され、全例が Part I 試験及び Part II 試験を完了し安全性解析集団とされた。除外基準に抵触した 2 例(過去に FVIII インヒビター価が 1.0BU/mL を超えたことがあった)を除いた 13 例が有効性解析対象集団とされた。

15 例の患者背景は、性別：男性 15 例(100%)、平均年齢±SD(範囲)：29.5±14.9 歳(10～72 歳、18 歳以下は 2 例)、平均身長±SD(範囲)：168.1±9.4cm (144.4～180.4cm)、平均体重±SD(範囲)：63.2±16.1kg (43.0～111.5kg)、FVIII 活性：1%以下 12 例(80%)、1.1%以上 2%以下 3 例(20.0%)であった。

① 有効性

Part II 試験における有効性評価項目は、各出血に対して十分な止血効果を得るのに要した本剤の投与回数及び総投与量、出血が予測され定期的に投与を行った場合の 1 か月あたりの平均出血回数並びに各出血における止血効果とされた。止血効果は以下の基準に従って判定された。

表 4-1 止血効果判定基準

評価	基準
著効	初回のみ単回投与で約 8 時間以内に痛みの明らかな消失あるいは(及び)出血の客観的徴候(例：腫脹、圧痛、関節内出血の場合は関節可動域の減少)の明らかな改善が得られた。
有効	初回投与後約 8 時間以内に痛みの軽減あるいは(及び)出血の客観的徴候の改善が得られた(明らかな改善を得るために追加投与した、あるいは追加投与が必要であったと判断された)。
やや有効	初回投与後約 8 時間以内に痛みあるいは(及び)出血の客観的徴候のある程度の改善が得られた。
無効	痛みあるいは(及び)出血の客観的徴候の症状の改善が得られなかった、あるいはそれらが悪化した。

Part II 試験中に 13 例 170 件で出血が認められた。出血部位は関節内：12 例 121 件(71.2%)、筋肉内：6 例 30 件(17.6%)、皮下・口腔内等：4 例 6 件(3.5%)、血尿・体腔内等：3 例 3 件(1.8%)、その他：3 例 3 件(1.8%)、2 か所以上：4 例 7 件(4.1%)であった。