

170 件中 120 件 (70.6%) が「著効」、45 件 (26.5%) が「有効」と判定され、有効率(「著効」又は「有効」の割合)は 97.1% (両側 95%信頼区間(CI) : 93.3~99.0%)であった。108 件の出血 (63.5%) では、1 回の投与で止血効果が得られ、40 件 (23.5%) では 2 回、11 件 (6.5%) では 3 回の投与が行われ、4 回以上の投与を必要としたものは 11 件 (6.5%) であった。平均投与回数(範囲)は 1.7 回 (1~9 回) で、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総投与量(平均値±SD)は、38.6±30.6IU/kg(範囲 : 8.5~246.6IU/kg)であった。出血部位による投与量の違いは認めなかった。

表 4-2 出血部位別の止血効果

| 出血部位    | 止 血 効 果 N (%) |           |          |    | 合計  | 有効率 (%) |
|---------|---------------|-----------|----------|----|-----|---------|
|         | 著効            | 有効        | やや有効     | 無効 |     |         |
| 関節内     | 85 (70.2)     | 33 (27.3) | 3 (2.5)  | 0  | 121 | 97.5    |
| 筋肉内     | 21 (70.0)     | 8 (26.7)  | 1 (3.3)  | 0  | 30  | 96.7    |
| 皮下・口腔内等 | 6 (100.0)     | 0         | 0        | 0  | 6   | 100.0   |
| 血尿・体腔内等 | 2 (66.7)      | 1 (33.3)  | 0        | 0  | 3   | 100.0   |
| その他     | 2 (66.7)      | 1 (33.3)  | 0        | 0  | 3   | 100.0   |
| 2 か所以上  | 4 (57.1)      | 2 (28.6)  | 1 (14.3) | 0  | 7   | 85.7    |
| 合計      | 120 (70.6)    | 45 (26.5) | 5 (2.9)  | 0  | 170 | 97.1    |

出血時に本剤が投与された回数は合計 284 回であった。そのうち、出血 1 回あたりの投与量が 10.0IU/kg 未満であったのは 5 回 (1.8%)、10.0~20.0IU/kg が 137 回 (48.2%)、20.1~30.0IU/kg が 68 回 (23.9%)、30.1~40.0IU/kg が 69 回 (24.3%)、40.1~50.0IU/kg が 5 回 (1.8%) で、50.0IU/kg を超えたものはなかった。

出血が予測されて本剤を投与した場合の 1 か月あたりの自然出血数(「患者さん用投与記録」から外傷による出血でないと判断できるもの)の集計は、投与頻度が 1 回/週未満の症例と 1 回/週以上の症例に分けて行われ、1 回/週以上の場合に本剤を定期的に投与したとみなされた。定期的に本剤を投与した症例は 6 例で、これらの症例における 1 か月あたりの自然出血の回数(平均値)は 1.7 回 (範囲 : 0.2~3.5 回) であった。投与頻度が 1 回/週未満であった 7 例における 1 か月あたりの自然出血の回数(平均値)は 2.9 回 (範囲 : 1.5~4.0 回) であった。

## ② 安全性

安全性の評価項目は FVIII インヒビター発現の有無、抗チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)たん白質抗体、抗マウス IgG 抗体及び抗 von Willebrand 因子(vWF)抗体産生の有無並びに有害事象とされた。

Part II 試験では 15 例中 13 例 59 件、Part I 及び Part II 試験を併せて 13 例 (86.7%) 63

件の有害事象が発現した。

2例以上の症例に発現した有害事象は、「上気道の炎症」が4例8件、「鼻咽頭炎」、「頭痛」が各3例3件、「挫傷」、「単球数増加」が各2例3件、「異常感」、「インフルエンザ」、「関節痛」、「関節腫脹」、「筋力低下」、「咽喉頭疼痛」が各2例2件であった。他に、「てんかん」が1例2件、「上腹部痛」、「消化器不調」、「単径ヘルニア」、「歯周病」、「痔出血」、「注射部位出血」、「倦怠感」、「末梢性浮腫」、「疼痛」、「発熱」、「注射部位腫脹」、「中耳炎」、「副鼻腔炎」、「転倒」、「ワクチン接種合併症」、「血中尿素増加」、「好酸球数増加」、「好中球数減少」、「食欲不振」、「脱水」、「背部痛」、「筋痛」、「ストレス症状」、「鼻漏」、「皮下出血」、「発疹」、「蕁麻疹」、「高血圧」、「ほてり」が各1例1件ずつ認められ、いずれも中等度以下(軽度36件、中等度27件)であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象(以下、副作用)は3例(20.0%)に計4件認められた。その内訳は「ほてり」が1例、「異常感」及び「頭痛」が1例、「単球数増加」が1例であったが、いずれも軽度であり、「単球数増加」が182日間持続した以外は1日で回復した。

なお、Part I 試験においては、本剤投与後に15例中2例(13.3%)に3件、リコネイト投与後に15例中3例(20.0%)に3件の有害事象が認められ、その内訳は、本剤群が「食欲不振」、「ほてり」、「倦怠感」であり、リコネイト群が「倦怠感」、「筋痛」、「関節痛」であった。いずれも非重篤かつ軽度で、治験薬との因果関係が否定できなかったのは「ほてり」のみであった。

本治験期間中に死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、Part II 試験において1例(6.7%)に2件認められた。その内訳は、被験者コード：101-01の21歳男性に、本剤が最初に投与されて193日目に「注射部位出血」及び「注射部位腫脹」が認められたが、11日間で回復した。治験薬との因果関係は否定された。

有害事象のために治験を中止した症例はなかった。

臨床検査値は、Part I 試験において、好酸球の有意な減少及び好中球の有意な上昇が認められた。Part II 試験(スクリーニング時、4、12及び24週目(終了時)に測定)においては、血小板数、血糖、血清ナトリウム及び血清クロールの有意な上昇並びに血清クレアチニンの有意な減少が認められた。いずれの臨床検査値の変動も基準値内の変動であった。バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)にも臨床的に意義のある変動は認められなかった。

本治験期間を通じて FVIIIインヒビターの発現は認められず(95%CI : 0.0~20.0%\*)、抗 CHO たん白質抗体、抗マウス IgG 抗体又は抗 vWF 抗体が陽性と判定された症例も認められなかった(各々の発現率 95%CI : 0.0~21.8%)。

(2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(資料 5.3.5.1-2、試験番号 069901、公表論文：なし、治験実施期間 20■年■月~20■年■月)

#### 概要

10 歳以上で血漿中 FVIII活性が 2%以下の血友病 A の PTPs(既存の FVIII製剤を 150 実投与日以上投与)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、本剤(パイロット製剤)とリコネイトとのランダム化 2×2 クロスオーバー法による生物学的同等性試験(Part 1 試験)、本剤のパイロット製剤の定期補充療法における有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験(Part 2 試験)並びに本剤のパイロット製剤と市販予定製剤とのランダム化二重盲検 2×2 クロスオーバー法による生物学的同等性試験(Part 3 試験)の 3 つの Part から構成される多施設共同試験(以下、海外主要試験)が海外 24 施設で実施された。

症例は Part 1+Part 2 試験又は Part 2+Part 3 試験のいずれかに無作為に割り付けられ、Part 1+Part 2 試験に割り付けられた症例は Part 2 試験終了時、Part 2+Part 3 試験に割り付けられた症例は Part 2 試験開始時に FVIIIの回収率が測定された。

Part 1 試験では、本剤(パイロット製剤)及びリコネイトが 2×2 クロスオーバー法でそれぞれ 50±5IU/kg 単回投与された。Part 2 試験では、全登録症例を対象に、定期補充療法(25~40IU/kg を 3~4 回/週)で 75 実投与日以上の投与期間における止血効果、免疫原性及び安全性が検討された。Part 3 試験では、本剤のパイロット製剤及び市販予定製剤が 2×2 クロスオーバー法でそれぞれ 50±5IU/kg 単回投与された。

薬物動態は「3.-2)-(1)-② 臨床における薬物動態」の項を参照のこと。

#### 結果

本剤の免疫原性の評価に必要な例数は、本剤の投与期間が 75 日実投与日以上の場合として 81 例とされ、脱落例を見込んだ本試験の目標症例数 111 例に対し、111 名が登録され、Part 1+Part 2 試験に 56 例、Part 2+Part 3 試験に 55 例が割り付けられた。うち 54 例ずつが治験薬を 1 回以上投与され、9 例(8.1%)が治験を中止した。

Part 1~3 試験のいずれかの試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された 108 例のうち、

\* FVIIIインヒビター発現率の信頼区間算出には Poisson 法を用いた。なお、発現数が 0 の場合には rule of three を用いた。

試験期間中に1件以上の出血が認められた84例が、止血効果の評価対象とされた。定期補充療法の効果は、Part 2試験で本剤を少なくとも1回投与された107例のうち75実投与日までに1件以上の出血が認められた75例が評価対象とされた。

安全性及び免疫原性の評価は、本剤が少なくとも1回投与された107例が対象とされた。

本試験に登録された111例の背景は、性別：男性111例(100%)、年齢10～18歳：62例(55.9%)、19歳以上49例(44.1%)、人種：白人103例(92.8%)、黒人7例(6.3%)、アジア人1例(0.9%)、FVIII活性：1.0%以下：107例(96.4%)、1.1～2.0%：4例(3.6%)、平均身長±SD：169.3±13.0cm、平均体重±SD：65.8±16.7kgであった。

出血時の投与例数は83例、定期補充療法の投与例数は107例、実投与日数平均値(範囲)は116.7日(17～200日)、定期補充療法時の1回あたりの投与量の平均値(範囲)は28.7IU/kg(4.6～100.2IU/kg)、累積投与量平均値(範囲)は3,891.3IU/kg(766.7～9,194.9IU/kg)であった。

#### ① 有効性

Part 2試験における有効性評価項目は、出血時における止血効果として、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、国内試験と同様の4段階の止血効果(表4-1)とされ、定期補充療法における有効性として、出血の発現件数、症例あたり及び1か月あたりの出血の発現率、投与0～24時間後又は24～48時間後における出血の発現件数とされた。

試験期間中84例に526件の出血が認められ、そのうち510件に対して本剤が投与された。出血の内訳は自然発生が162件(31.8%)、外傷に続発したものが228件(44.7%)及び不明が120件(23.5%)であった。

出血に対する止血効果は、510件の出血に対して「著効」又は「有効」が439件(86.1%)、「やや有効」が61件(12.0%)、「無効」が1件(0.2%)及び「不明」が9件(1.8%)で、有効率は86.1%であった。

510件の出血に対して、止血に要した投与回数は、411件(80.6%)で1回、62件(12.2%)で2回、15件(2.9%)で3回であり、4回以上の投与を必要としたものは22件(4.3%)であった。1症例あたりの投与回数平均値(範囲)は133回(18～234回)、1出血あたりの総投与量の平均値(範囲)は52.2IU/kg(9.4～831.6IU/kg)であった。

Part 2試験において、75実投与日までに75例に274件の出血が認められ、うち38例74件(27.0%)が自然発生の出血、48例126件(46.0%)が外傷に続発した出血及び35例74件(27.0%)が原因不明の出血であった。

本剤投与後に認められた出血数は、0～24時間で274件中72件(26.3%、37/75例)、

24～48 時間後で 100 件 (36.5%、48/75 例) であり、48 時間以内に認められた出血総数は 172 件 (62.8%) であった。

## ② 安全性

試験において、107 例中 99 例 (92.5%) に 848 件の有害事象が発現した。

5%以上の症例に認められた有害事象は、下表の通りである。

表 4-3 海外主要試験における有害事象一覧

| 有害事象 (MedDRA Ver. 6.1、PT) | 発現例数    |        | 発現件数 |
|---------------------------|---------|--------|------|
|                           | (N=107) | (%)    |      |
| 「頭痛」                      | 38      | (35.5) | 115  |
| 「関節損傷」                    | 31      | (29.0) | 75   |
| 「四肢損傷」                    | 25      | (23.4) | 55   |
| 「関節痛」                     | 21      | (19.6) | 51   |
| 「損傷」                      | 21      | (19.6) | 43   |
| 「咳嗽」                      | 16      | (15.0) | 26   |
| 「鼻咽頭炎」                    | 16      | (15.0) | 23   |
| 「転倒」                      | 16      | (15.0) | 20   |
| 「発熱」                      | 15      | (14.0) | 21   |
| 「咽喉頭疼痛」                   | 12      | (11.2) | 14   |
| 「上気道感染」                   | 11      | (10.3) | 13   |
| 「四肢痛」                     | 10      | (9.3)  | 16   |
| 「鼻閉」                      | 10      | (9.3)  | 12   |
| 「副鼻腔炎」                    | 8       | (7.5)  | 12   |
| 「スポーツ損傷」                  | 7       | (6.5)  | 24   |
| 「関節腫脹」                    | 7       | (6.5)  | 9    |
| 「悪心」                      | 7       | (6.5)  | 8    |
| 「浮動性めまい」                  | 7       | (6.5)  | 7    |
| 「背部痛」                     | 6       | (5.6)  | 7    |
| 「嘔吐」                      | 6       | (5.6)  | 6    |

107 例中 7 例 (6.5%) に 19 件の副作用が発現した。発現率が 1%以上の副作用は「浮動性めまい」(3/107 例 (2.8%)) 及び「頭痛」(2/107 例 (1.9%)) であったが、いずれも非重篤で、頭痛の 1 件 (重度) を除きすべて中等度又は軽度で、発現当日又は翌日に回復した。

本治験に死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象は 107 例中 6 例 (5.6%) に 10 件 (被験者コード：07002「心房細動」、被験者コード：11003「カテーテル関連感染」、被験者コード：110011「出血」、被験者コード：190003「尿道拡張(術)」、被験者コード：200005「転倒」、「関節腫脹」、「腫脹」、「損

傷」、「血尿」、被験者コード：31001「転倒」)発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

Part 2 試験における臨床検査値異常が最も多く認められた検査項目はアラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)で、次いでアルカリフォスファターゼ(ALP)であったが、異常はともに C 型肝炎ウイルス(HCV)陽性例(12 例)において主に認められた。バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)については臨床的に意義のある変動は認められなかった。

免疫原性については、FVIIIインヒビターの発現(2.0BU/mL)が 55 歳男性の 1 例(被験者コード：120001)で認められた。本症例は、Part 2 試験の 26 実投与日に実施した検査において、Bethesda 法で測定した FVIIIインヒビター価が 2.0BU/mL であったが、FVIIIインヒビターの発現に関連した臨床症状は認められなかった。定期補充療法不遵守により医師の判断で試験を中止したが、8 週間後の検査では FVIIIインヒビターは検出されなかった。5BU/mL を超える FVIIIインヒビター発現率の 95%CI は 0.0~2.80%、5BU/mL 以下の FVIIIインヒビター発現率の 95%CI は 0.02~3.45%であった。

抗 CHO たん白質抗体価及び抗マウス IgG 抗体価の有意な上昇が、それぞれ 1/106 例(0.9%)及び 3/106 例(2.8%)で認められたが、これらの抗体価が有意に上昇した症例で、抗体価の上昇に伴ったアレルギー反応と考えられる有害事象は認められなかった。

(3) 海外第Ⅱ/Ⅲ相継続投与試験(資料 5.3.5.2-4、試験番号 060102、公表論文：なし、治験実施期間 20■年■月~20■年■月、参考資料)

概要

海外主要試験(試験番号 069901)を完了した症例を対象とした、多施設共同継続投与試験が海外 15 施設で実施された。本試験は申請時には中間報告書が提出されていたが、審査期間中に最終報告書が提出された。Part 1 試験では、海外主要試験の Part 1 及び 2 試験に割り付けられた症例を対象として、海外主要試験の Part 1 試験における本剤(パイロット製剤)の薬物動態と、海外主要試験の Part 2 試験においてパイロット製剤を 75 実投与日以上投与した後の本剤(市販予定製剤)の薬物動態が比較された。Part 2 試験では、海外主要試験を完了した全症例を対象に、市販予定製剤の免疫原性、止血効果及び安全性が検討された。

用法用量は、Part 1 試験では海外主要試験の Part 1 試験と同一の用量(50±5IU/kg)が投与され、Part 2 試験では標準的定期補充療法(25~40IU/kg、週 3~4 回)、医師が決定した用法・用量での定期補充療法、あるいは必要時投与のうち医師が選択した用法・用量に従って全症例に本剤が投与された。投与期間は Part 2 試験において 50 実投与日

以上とされた。

## 結果

本試験では薬物動態プロファイルを検討するのに必要な 12 例以上の登録が計画され、Part 1 試験又は Part 2 試験に 82 例(34 例は Part 1 試験、Part 2 試験共に登録、残り 48 例は Part 2 試験のみに登録)が登録されたが、Part 1 試験登録 34 例中 1 例(被験者コード：030004)は治験実施計画書不適格のため Part 2 試験に移行せず、Part 2 試験では、81 例が登録された。

本試験では、Part 2 試験においてラベルを取り違えて貼付した可能性のある治験薬(ロット：MT02403H、MT01203FB)が 7 医療機関、20 例の症例に使用されたため、最終報告書では、Part 2 試験に参加した 81 例について、ラベル貼付ミスの可能性がある治験薬を初めて使用した日から試験終了又は中止日までの有効性に関するすべての記録を除外したデータセット(以下、Censored 有効性データセット)で、有効性を評価した。安全性の解析は、82 例が対象とされた。

登録された 82 例の背景は、性別：男性 82 例(100%)、年齢：10～18 歳 41 例(50.0%)、19 歳以上 41 例(50.0%)、人種：白人 77 例(93.9%)、黒人 4 例(4.9%)、アジア人 1 例(1.2%)、平均身長±SD：171.2±10.4cm、平均体重±SD：68.0±16.0kg であった。

82 例中出血時の投与例数は 69 例、定期補充療法の投与例数は 81 例、出血治療における投与回数平均値(範囲)は 19.0 回(1～181 回)、定期補充療法における投与回数平均値(範囲)は 240.6 回(28～392 回)、出血治療時の 1 回あたりの投与量の平均値(範囲)は 35.4IU/kg (11.5～85.4IU/kg)、定期補充療法時の 1 回あたりの投与量の平均値(範囲)は 30.8IU/kg (5.7～84.7IU/kg)、合計の累積投与量平均値(範囲)は 7,907.1IU/kg (49.7～16,583.2IU/kg)であった。

### ① 有効性

Part 2 試験において 70 例の症例に合計 822 件の新たな出血が認められ、各症例における投与方法の内訳は標準的定期補充療法が 27 例、医師が決定した用法・用量での補充療法が 23 例、出血時治療のみが 0 例、3 つの療法を組み合わせた治療が 31 例であった。組み合わせて治療を行った 31 例については、それぞれの投与方法ごとに重複して集計した。出血が認められたのは標準的定期補充療法が 28 例 465 件、医師が決定した用法・用量の定期補充療法が 29 例 296 件、出血時治療が 9 例 61 件であった。出血の原因は、自然発生の出血が 226 件(27.5%)、外傷に続発した出血が 375 件(45.6%)及び原因不明の出血が 221 件(26.9%)で、術後出血はなかった。止血効果は本剤の投与が不要であった 2 件を除いた 820 件で評価され、660 件(80.5%)が「著効」又は「有効」、「や

や有効」が 139 件(17.0%)、「無効」が 1 件(0.1%)、「不明」は 20 件(2.4%)であった。  
止血を得るのに要した本剤の投与回数は、「著効」又は「有効」と評価された 660 出血  
中では、1 回のみが 421 件(63.8%)、2 回が 175 件(26.5%)、3 回が 16 件(2.4%)、4 回  
以上が 48 件(7.3%)であり、「やや有効」と評価された 139 件中では、1 回のみが 90 件  
(64.7%)、2 回が 27 件(19.4%)、3 回が 4 件(2.9%)、4 回以上が 18 件(12.9%)であっ  
た。

## ② 安全性

安全性は、82 例を対象に評価された。

82 例中 79 例(96.3%)に合計 506 件の有害事象が認められた。発現率が 5%以上であ  
った有害事象は、下表の通りである。

表 4-4 海外継続試験における有害事象一覧

| 有害事象 (MedDRA Ver. 7.0, PT) | 発現例数   |        | 発現件数 |
|----------------------------|--------|--------|------|
|                            | (N=82) | (%)    |      |
| 「頭痛」                       | 23     | (28.0) | 60   |
| 「鼻咽頭炎」                     | 17     | (20.7) | 23   |
| 「関節痛」                      | 17     | (20.7) | 22   |
| 「咽喉頭疼痛」                    | 15     | (18.3) | 24   |
| 「咳嗽」                       | 14     | (17.1) | 18   |
| 「発熱」                       | 12     | (14.6) | 14   |
| 「上気道感染」                    | 10     | (12.2) | 11   |
| 「関節捻挫」                     | 9      | (11.0) | 9    |
| 「インフルエンザ」                  | 8      | (9.8)  | 11   |
| 「鼻漏」                       | 7      | (8.5)  | 7    |
| 「インフルエンザ様疾患」               | 7      | (8.5)  | 7    |
| 「副鼻腔炎」                     | 6      | (7.3)  | 7    |
| 「関節損傷」                     | 6      | (7.3)  | 6    |
| 「季節性アレルギー」                 | 5      | (6.1)  | 9    |
| 「嘔吐」                       | 5      | (6.1)  | 6    |
| 「上腹部痛」                     | 5      | (6.1)  | 6    |
| 「リンパ節症」                    | 5      | (6.1)  | 5    |

副作用は 4 例に 4 件認められ、「片頭痛」(1 例 1 件)が中等度、「頭痛」(1 例 1 件)、  
「味覚異常」(1 例 1 件)及び「臨床検査異常(ALT 上昇)」(1 例 1 件)が軽度であった。  
死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象は 7 例に 11 件(「上腕腹部痛」、「出血」、「細菌感染」、「虫垂炎」、  
「胆嚢炎」、「下痢」、「痔出血」、「顔面腫脹」、「頭部損傷」、「関節損傷」及び  
「吐血」各 1 件)発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定され、すべて回復した。

臨床的に有意な異常変動と認められた臨床検査値は9例23件で、その内訳は、「ALT高値」5件(副作用1件含む)、「ヘモグロビン低値」4件、「ヘマトクリット低値」及び「赤血球数低値」各2件、「白血球数高値」、「白血球数低値」、「単球数高値」、「単球数異常」、「好中球数高値」、「好中球数低値」、「リンパ球数高値」、「血小板数高値」、「血糖低値」及び「血液中尿素窒素高値」各1件で、8例22件は、慢性疾患の貧血、鉄欠乏性貧血、鼻腔部出血、上気道感染、肝炎等に起因するものと治験医師に判断され、本剤との関連性は否定された。

FVIIIインヒビターを発現した症例はなかった。

- (4) 海外小児試験(資料 5.3.5.2-5、試験番号 060101、公表論文: J Thromb Haemost, 1: P1642, 2003、Blood 102:172 (Abstr), 2003 他、治験実施期間 20 年 月 月～20 年 月、参考資料)

#### 概要

6歳未満の治療歴のある血友病 A 小児患者を対象に、本剤の薬物動態(Part 1 試験)、定期補充療法又は出血時投与における本剤の有効性及び安全性(Part 2 試験)の検討を目的として、多施設共同非盲検非対照試験が海外 23 施設で実施された。本試験は申請時には中間報告書が提出されていたが、審査期間中に最終報告書が提出された。

Part 1 試験では本剤 50±5IU/kg が単回静脈内投与された。Part 2 試験では、1) 25～50IU/kg の 3～4 回/週投与による標準的定期補充療法、2) 治験医師が決定した用法・用量での定期補充療法、3) 出血時投与のいずれかで本剤が投与された。投与期間は 50 実投与日以上又は 6 か月とされた。

薬物動態は「3.-2)-(1)-② 臨床における薬物動態」の項参照のこと。

#### 結果

50 名以上の登録が計画され、53 例が登録された。Part 2 試験においてラベルを取り違えて貼付した可能性のある治験薬(2 ロット: MT02403H、MT01203FB)が 4 医療機関、12 例の症例に使用されたため、Part 1 試験を終了し Part 2 試験に参加した 53 例について、ラベル貼付ミスの可能性がある治験薬を初めて使用した日から、試験終了又は中止日までの有効性に関するすべての記録を除外したデータセット(以下、Censored 有効性データセット)で、有効性を評価した。また、試験終了時の補正回収率については、Censored 有効性データセットのうち、補正回収率測定時に本剤の投与がラベルを貼り違えた可能性がある治験薬を使用していない 46 例が評価対象とされた。

本試験に登録された 53 例の背景は、性別: 男性 52 例(98.1%)、女性 1 例(1.9%)、平

均年齢±SD:3.1±1.46歳、人種:白人48例(90.6%)、黒人3例(5.7%)、不明2例(3.8%)、平均身長±SD:99.4±12.6cm、平均体重±SD:16.6±4.5kgであった。

出血時の投与例数は45例、定期補充療法の投与例数は52例、出血治療における投与回数平均値(範囲)は12.2回(1~52回)、定期補充療法における投与回数平均値(範囲)は140.0回(2~248回)、出血治療時の1回あたりの投与量の平均値(範囲)は42.9IU/kg(8.5~161.2IU/kg)、定期補充療法時の1回あたりの投与量の平均値(範囲)は44.2IU/kg(6.2~207.8IU/kg)、累積投与量平均値(範囲)は出血治療時521.0IU/kg(21.2~2,445.4IU/kg)、定期補充療法時6,186.8IU/kg(325.7~19,395.0IU/kg)であった。

#### ① 有効性

Part 2試験での有効性評価対象53例中44例に409件の出血が認められた。出血は、自然発生の出血が14例73件、外傷に続発した出血が40例198件及び原因不明の出血が27例136件で、術後出血は1例2件に認められた。409件の出血のうち、本剤の投与が不要であった50件及び判定結果が収集されていない5件を除いた354件の出血に対する本剤の投与回数は、1回が277件(78.2%)、2回が42件(11.9%)、3回が19件(5.4%)及び4回以上が16件(4.5%)であった。また、332件(93.8%)が「著効」又は「有効」と評価され、「やや有効」が17件(4.8%)、「無効」が0件(0.0%)であった。

また、外科手術又は侵襲的処置が必要となった場合には、血友病A患者の手術管理に関する各実施医療機関の標準的な方法に従い本剤が投与され、術中及び術後の止血効果が下表の基準に従って4段階で評価された。

表 4-5 手術中及び術後の止血効果評価基準

| 判定   | 時期 | 術中                                                        | 術後                                               |
|------|----|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 著効   |    | 術中の出血が年齢、性別、身長が同様で止血正常な場合にその術式で予測された平均出血量よりも少ないか同等。       | 術後の止血が他の市販FVIII製剤と同等又はそれ以上である。                   |
| 有効   |    | 術中の出血がその術式で予測された平均出血量よりも多いが、最大出血量が止血正常の場合で予測されたよりも少ないか同等。 | 術後の止血が他の市販FVIII製剤とほぼ同じである。少なくとも止血管理の質において悪影響はない。 |
| やや有効 |    | 術中の出血がその術式から予測された最大出血量よりも多いが、止血は達成された。                    | 術後の止血が明らかに最適な状態より劣るが、他の治療への変更なしに本剤の投与が継続できる。     |
| 無効   |    | 止血管理ができず、凝固因子製剤の変更が必要であった。                                | 決定的な出血が起こり、治療の変更が必要である。                          |

外科手術又は侵襲的処置時の止血効果は5例で評価され、術中の止血効果は「著効」又は「有効」が3例、「不明」が2例で、術後の止血効果は「著効」又は「有効」が3例、「不明」が2例であった。外科手術又は侵襲的処置時の予測出血量に対する実出血

量の割合は、平均予測出血量及び最大出血量について中央値(範囲)がそれぞれ 1.0(0.5～1.3)及び0.5(0.3～1.0)であった。

## ② 安全性

有害事象は安全性解析対象集団 53 例中 52 例(98.1%)に 552 件認められた。発現率が 5%以上であった有害事象は下表のとおりである。

表 4-6 海外小児試験における有害事象一覧

| 有害事象(MedDRA Ver. 7.1, PT) | 発現例数   |        | 発現件数 |
|---------------------------|--------|--------|------|
|                           | (N=53) | (%)    |      |
| 「咳嗽」                      | 31     | (58.5) | 66   |
| 「発熱」                      | 29     | (54.7) | 73   |
| 「鼻咽頭炎」                    | 19     | (35.8) | 39   |
| 「下痢」                      | 14     | (26.4) | 20   |
| 「鼻閉」                      | 12     | (22.6) | 22   |
| 「耳感染」                     | 12     | (22.6) | 18   |
| 「嘔吐」                      | 12     | (22.6) | 16   |
| 「頭痛」                      | 10     | (18.9) | 25   |
| 「耳痛」                      | 9      | (17.0) | 11   |
| 「インフルエンザ」                 | 9      | (17.0) | 10   |
| 「鼻漏」                      | 7      | (13.2) | 13   |
| 「上気道感染」                   | 7      | (13.2) | 10   |
| 「咽喉頭疼痛」                   | 6      | (11.3) | 9    |
| 「外傷性疼痛の増強」                | 6      | (11.3) | 6    |
| 「水痘」                      | 6      | (11.3) | 6    |
| 「中耳炎」                     | 5      | (9.4)  | 5    |
| 「結膜炎」                     | 5      | (9.4)  | 5    |
| 「扁桃炎」                     | 4      | (7.5)  | 4    |
| 「腹痛」                      | 4      | (7.5)  | 4    |
| 「皮膚裂傷」                    | 4      | (7.5)  | 4    |
| 「発疹」                      | 4      | (7.5)  | 4    |
| 「頭部損傷」                    | 3      | (5.7)  | 5    |
| 「上腹部痛」                    | 3      | (5.7)  | 4    |
| 「カテーテル関連感染」               | 3      | (5.7)  | 4    |
| 「挫傷」                      | 3      | (5.7)  | 4    |
| 「肺炎」                      | 3      | (5.7)  | 4    |
| 「擦過傷」                     | 3      | (5.7)  | 3    |
| 「咽頭炎」                     | 3      | (5.7)  | 3    |
| 「レンサ球菌性咽頭炎」               | 3      | (5.7)  | 3    |
| 「喉頭炎」                     | 3      | (5.7)  | 3    |
| 「過敏症」                     | 3      | (5.7)  | 3    |
| 「顔面損傷」                    | 3      | (5.7)  | 3    |
| 「関節損傷」                    | 3      | (5.7)  | 3    |
| 「四肢痛」                     | 3      | (5.7)  | 3    |