

軽度が463件で、中等度が75件及び重度が14件であった。

副作用は2例(3.8%)、6件(1.1%)(「眼の炎症」、「喉頭炎」、「インフルエンザ」、「記憶障害」、「振戦」及び「蒼白」各1件)に認められたが、軽度～中等症で、投与を中止することなく全例回復した。

重篤な有害事象は11例(20.8%)に15件(「カテーテル関連感染」3件、「ロタウイルス胃腸炎」2件、「菌血症」2件、「斜頸」、「顔面骨骨折」、「熱性痙攣」、「てんかん」、「喉頭炎」、「嘔吐」、「セラチア感染」及び「喘息」が各1件)(軽度1件、中等度8件、重度6件)報告されたが、いずれも本剤との因果関係が否定され、「てんかん」(不変)以外は回復した。

また、FVIIIインヒビターを発現した症例はいなかった。

- (5) 海外手術時投与試験(資料5.3.5.2-6、試験番号069902、公表論文: J Thromb Haemost, 1:P1643, 2003、Blood, 102:795a-796a, 2003 他、治験実施期間 20■年■月～20■年■月、参考資料)

概要

外科手術、歯科処置又はその他の侵襲的処置を必要とする5歳以上の治療歴のある血友病A患者(血漿中FVIII活性が2%以下)を対象とし、術前、術中及び術後に本剤(パイロット及び市販予定製剤)をボーラス又は持続投与した際の安全性及び止血効果を検討する目的で、国際共同非盲検非対照試験が海外19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。

術前の負荷投与量は各症例の血漿中FVIII活性を80～120%(歯科処置時は60～100%でも可とした)まで上昇させるのに必要な量とされ、その後の用法・用量は実施医療機関の標準的治療法に従い、治験医師の判断により決定することとされた。投与期間は2週間(整形外科の大手術の場合は手術日から6週間まで)とされた。海外主要試験又は継続試験に参加している症例が外科手術又は侵襲的処置を必要とした場合は、手術時投与試験に登録し、手術時投与試験における観察・評価が完了した後に、海外主要試験又は継続試験での投与が再開された。

結果

目標症例数25例以上(少なくとも20%が大手術)に対し、59例が登録され、そのうち2例(同意の撤回1例、手術未実施1例)が治験を中止した。手術が行われなかった1例を除いた58例65件の外科手術、歯科処置又は侵襲的処置(大手術22例22件、小手術28例35件及び歯科処置8例8件)が有効性解析対象とされ、59例が安全性解析対象とされ

た。

① 有効性

術中及び術後における止血効果が、「著効」又は「有効」とされた症例は、それぞれ 61/65 件 (93.8%) 及び 62/65 件 (95.4%) であった。術後のドレーン除去時の止血効果が「著効」又は「有効」とされた症例は、手術ドレーンが設置された 24 件中 20 件 (83.3%) であり、以下、「やや有効」2/24 件 (8.3%)、「不明」1/24 件 (4.2%)、「評価せず」1/24 件 (4.2%) であった。いずれにおいても「無効」は認められなかった。

周術期の止血効果はボラス投与及び持続投与別では同程度とされた (表 4-7)。ボラス投与法にて止血管理した 47 件における本剤の体重あたりの投与量 (平均値±SD) 及び総投与量 (平均値±SD) は、それぞれ $39.8 \pm 13.6 \text{ IU/kg}$ 及び $33,651.5 \pm 39,281.7 \text{ IU}$ で、持続投与法にて止血管理した 18 件における本剤の体重あたりの投与量 (平均値±SD) (総投与量 [平均値±SD]) は、ボラス投与量が $44.5 \pm 13.9 \text{ IU/kg}$ ($6,840.3 \pm 5,650.2 \text{ IU}$) 及び持続投与量が $45.2 \pm 25.3 \text{ IU/kg}$ ($30,644.2 \pm 34,422.5 \text{ IU}$) であった。

表 4-7 周術期のボラス投与と持続投与別止血効果

止血効果	ボラス投与						持続投与					
	術中		術後		ドレーン除去時		術中		術後		ドレーン除去時	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
著効	23	48.9	37	78.7	6	33.3	7	38.9	12	66.7	2	33.3
有効	21	44.7	7	14.9	9	50.0	10	55.6	6	33.3	3	50.0
やや有効	0	0.0	0	0.0	2	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
無効	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不明	0	0.0	2	4.3	0	0.0	1	5.6	0	0.0	1	16.7
評価せず	3	6.4	1	2.1	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
合計	47	100	47	100	18	100	18	100	18	100	6	100

術後期あるいは自宅内における補充療法中に発生した出血及び血腫は 23 件で、その内訳は、出血が 16 件 (術後 2 件、その他の出血 14 件) 及び血腫が 7 件であり、出血 16 件のうち本剤が投与された 8 例 12 件に対する止血効果は、「著効」又は「有効」が 9 件 (75.0%) であった。

② 安全性

59 例中 35 例 (59.3%) に 156 件の有害事象が発現した。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 4-8 海外手術時投与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=59)	(%)	
「処置後痛」	12	(20.3)	16
「疼痛」	10	(16.9)	11
「悪心」	9	(15.3)	12
「便秘」	8	(13.6)	9
「嘔吐」	6	(10.2)	9
「貧血」	4	(6.8)	4
「発熱」	3	(5.1)	4
「下痢」	3	(5.1)	3
「処置後合併症」	3	(5.1)	3
「処置後局所反応」	3	(5.1)	3

副作用は 6/59 例 (10.2%) に 8 件認められ、いずれも非重篤とされた。重症度別では、重度 2 件 (「凝固第Ⅷ因子量減少」及び「血腫」各 1 件)、中等度 4 件 (「ヘマトクリット減少」、「処置後局所反応」、「処置後出血」及び「処置後合併症」各 1 件)、軽度 2 件 (「そう痒症」及び「リンパ管炎」各 1 件) であった。

死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象は 59 例中 5 例 7 件に認められた。内訳は「処置後痛」4 件、「出血性関節症」1 件、「悪性新生物」1 件及び「ブドウ球菌感染」が 1 件であった。いずれも本剤との因果関係は否定された。

FⅧインヒビターが発現した症例は認められなかった。

(6) 安全性に関する総括的概要 (ISS ; Integrated Summary of Safety) (資料番号 : 5.3.5.3-1、参考資料)

本剤の海外における安全性評価は Integrated Summary of Safety (ISS; 安全性に関する総括的概要) によって収集され、海外主要試験 (試験番号 069901) (107 例)、継続試験 (試験番号 060102) (82 例)、手術時投与試験 (試験番号 069902) (52 例) 及び小児試験 (試験番号 060101) (38 例) に組み入れられた被験者から重複例を除いた 175 例を対象として、安全性と免疫原性 (FⅧインヒビター、夾雑たん白質に対する抗体) が評価された (継続試験、手術時投与試験及び小児試験については、2004 年 9 月の承認申請資料 (中間報告書) に基づいた被験者数)。

登録された被験者 179 例の背景は、年齢 (平均値±SD、以下同様) : 20.8±15.6 歳 (10 歳未満 : 39 例 [21.8%])、人種 : 白人 163 例 (91.1%)、黒人 10 例 (5.6%)、アジア人 2 例 (1.1%)、不明 4 例 (2.2%)、身長 : 155.7±31.4cm、体重 : 57.1±26.8kg であった。

175 例中出血時の投与例数は 112 例、定期補充療法の投与例数は 132 例、出血治療にお

ける投与回数平均値(範囲)は 6.5 回(1~123 回)、定期補充療法における投与回数平均値(範囲)は 182 回(11~398 回)、出血治療時の 1 回あたりの投与量の平均値(範囲)は 39.0IU/kg (9.4~831.6IU/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 31.7IU/kg (8.5~207.8IU/kg)、累積投与量平均値(範囲)は出血治療時 249.2IU/kg (28.5~5,573.9IU/kg)、定期補充療法時 5,951.5IU/kg (469.1~18,694.4IU/kg)であった。

175 例中 144 例(82.3%)に 1486 件の有害事象が発現した。発現率が 10%以上であった有害事象は下表の通りである。

表 4-9 安全性に関する総括的概要における有害事象一覧

有害事象 (MedDRA Ver. 6.0, PT)	発現例数		発現件数
	(N=175)	(%)	
「頭痛」	49	(28.0)	164
「関節痛」	35	(20.0)	75
「咳嗽」	35	(20.0)	60
「関節損傷」	33	(18.9)	80
「発熱」	30	(17.1)	47
「四肢損傷」	29	(16.6)	60
「鼻咽頭炎」	29	(16.6)	48
「損傷」	27	(15.4)	51
「咽喉頭疼痛」	23	(13.1)	37
「鼻閉」	19	(10.9)	28
「転倒」	18	(10.3)	25

これらの有害事象のうち、25 件(15 例)が重篤とされたが、いずれも本剤との因果関係はなしとされた。

副作用は 175 例中 13 例(7.4%)に 29 件発現した。内訳は「浮動性めまい」(3 例(1.7%)、3 件)、「頭痛」(2 例(1.1%)、2 件)、以下、「上腹部痛」、「下痢」、「悪心」、「胸痛」、「末梢性浮腫」、「発熱」、「悪寒」、「カテーテル関連感染」、「出血時間延長」、「凝固第Ⅷ因子量減少」、「ヘマトクリット減少」、「関節腫脹」、「筋障害」、「味覚異常」、「片頭痛」、「呼吸困難」、「多汗症」、「そう痒症」、「血腫」、「ほてり」がそれぞれ 1 例(0.6%)、1 件に認められ、いずれも非重篤とされた。

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

また、2003 年 8 月から 2006 年 1 月までの海外の製造販売後データにおいて、重篤 59 例 79 件、非重篤 58 例 96 件の副作用が報告され、重篤な副作用は、FⅧインヒビターの発現が 46 例 49 件に認められ、その他が 13 例 30 件認められた。FⅧインヒビター発現報告については、回復 8 件、軽快 1 件、未回復 31 件、不明 9 件であった。その他の重篤な副作用は、アナフィラキシー反応 3 例 3 件(2 例回復、1 例軽快)、過敏症 4 例 4 件(いず

れも回復)と報告された。また、2003年8月～2005年8月のPSURにおいて、過量投与に伴う有害事象は報告されておらず、また、1回あたりの投与量が国内試験の最高投与量(50IU/kg)の3倍である150IU/kgを超える投与に関連する副作用も、2003年8月～2006年1月においては確認できなかった。

2) 機構における審査の概略

(1) 臨床的位置付け

機構は、リコネイトと比し、本剤は感染リスクの低減以外にどのような特長があるか、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の使用対象患者には在宅自己注射療法が認められており、患者自身によって本剤が投与される。溶解液量がリコネイトでは10mLであるのに対し、本剤では5mLであり、投与容量が少なければ使用する注射筒も小さいため投与し易く、かつ投与時間が短くなることで患者の負担が軽減され、更に、投与中に血管から薬液が漏出するリスクの低減も期待できる。

機構は、申請者の主張する副次的な長所は了解した。しかし、本剤を使用する目的は、前述のようにFVIIIを補充することによる出血時の治療と予防的投与であって、有効性及び安全性における、リコネイトとの比較なしでは、その位置付けは不明確であると考え、後述のように有効性及び安全性について検討をした。

(2) 今回提出された資料について

今回提出された評価資料及び参考資料の概略は以下の表の通りである。

表 4-10 提出された資料の概略

資料区分	試験(試験番号)	試験の目的	試験デザイン	被験薬・投与量 投与経路	評価例数/登録例数	対象	投与期間
評価資料	国内試験 (BLB-200-01)	Part I 本剤及びリコネイトとの生物学的同等性の検証	無作為化 非盲検 2×2 クロスオーバー	本剤：50±5IU/kg リコネイト：50±5IU/kg 静脈内投与	薬物動態： 11/15例 止血効果： 13/15例 安全性： 15/15例	日本人 PTPs 10歳以上 重症又は中等症 (血漿中FVIII活性≤2%)	単回投与
		Part II 安全性及び止血効果の検討	非盲検 非対照	本剤 出血時： 10～50IU/kg 出血が予測される場合： 25～40 IU/kg 静脈内投与		Part I試験を完了した症例	24～28週

資料区分	試験(試験番号)		試験の 目的	試験 デザイン	被験薬・投与量 投与経路	評価例数/登 録例数	対象	投与期間
安全性の み評価資 料	海外主要 試験 (069901)	Part 1	本剤及びリコネ イトとの生物学 的同等性の検 証	ランダム化 非盲検 2×2 クロスオ バー	本剤：50±5IU/kg リコネイト：50±5IU/kg 静脈内投与	薬物動態： Part 1 30/56 例	外 国 人 PTPs 10 歳以上 重症又は中 等症 (血漿中 F VIII 活 性 ≤ 2 %)	単回投与
		Part 2	安全性及び止 血効果の検討	非盲検 非対照	本剤 定期補充療法： 25～40IU/kg, 3～4 回/週 静脈内投与	Part 3 37/55 例 止血効果： 84/111 例 定期補充療 法： 107/111 例 安全性： 107/111 例		75 実投与 日以上
		Part 3	市販予定製剤 及びパリエット製 剤との生物学 的同等性の検 証	ランダム化 二重盲検 2×2 クロスオ バー	市販予定製剤及びパリエ ット製剤：50±5IU/kg 静脈内投与		単回投与	
参考資料	継続試験 (060102)	Part 1	75 実投与日を超えて本剤を 使用した時の 薬物動態の検 討	非盲検 非対照	本剤：50±5IU/kg 静脈内投与	薬物動態： 13/19 例 止血効果： 13/27 例 安全性： 82/82 例	海外主要試験を完了した 症例	単回投与
		Part 2	安全性及び止 血効果の検討	非盲検 非対照	本剤 標準的定期補充療法： 25～40IU/kg 3～4 回/週 その他の定期補充療法 出血時投与 静脈内投与			50 実投与 日以上
	小児試験 (060101)	Part 1	本剤単回投与 時の薬物動態 の検討	非盲検 非対照	本剤：50±5IU/kg 静脈内投与	薬物動態： 53/53 例 止血効果： 40/53 例 安全性： 53/53 例	外 国 人 PTPs 6 歳未満 重症又は中 等症 (血漿中 F VIII 活 性 ≤ 2 %)	単回投与
		Part 2	安全性及び止 血効果の検討	非盲検 非対照	本剤 標準的定期補充療法： 25～50 IU/kg, 3～4 回/週 その他の定期補充療法 出血時投与 静脈内投与			50 実投与 日以上又は 6 か月
	手術時投与試験 (069902)		本剤の周術期 における安全 性及び止血効 果の検討	非盲検 非対照	本剤 術前： 目標血漿中 FVIII 活性； 80～120% (歯科処置時 は 60～100%) 術中及び術後 治験医師の判断 静脈内投与	有効性： 41/42 例 安全性： 52/52 例	手術又は侵 襲的処置を 受ける外国 人 PTPs 5 歳以上 (血漿中 F VIII 活 性 ≤ 2 %)	処置内容 により 2～ 6 週

(3) 有効性について

機構は、リコネイトとの有効性の比較を行うために、本剤の有効性評価において、適切な代替エンドポイントとなりうる薬物動態パラメータについて説明するよう申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

欧州審査庁 (EMA; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) の医薬品委員会 (CPMP; Committee for Proprietary Medicinal Products) ガイダンス (The

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on the Clinical Investigation of Recombinant Factor VIII and IX Products. 2000/10/19)では、FVIII製剤の有効性評価における最も重要な代替エンドポイントとして、回収率、半減期、AUC、MRT 及びクリアランスが挙げられている。これらの中でも臨床現場において FVIII製剤の用法・用量を考慮する際に用いられるパラメータは、回収率(又は最高血中濃度)及び半減期であり、補充療法効果を考慮する際、特にこれらが適切な代替エンドポイントであると考ええる。

機構は、申請者の回答は妥当であると判断し、国内試験における、本剤とリコネイトの補正回収率(IU/dL/IU/kg)及び半減期(hr)を比較したところ、補正回収率は、本剤 2.24 ± 0.45 (平均値 $\pm$ SD、以下同様)、リコネイト 2.68 ± 0.38 、半減期は、本剤 13.00 ± 3.70 、リコネイト 11.95 ± 3.24 とほぼ同程度であったことから、本剤とリコネイトの有効性はほぼ同程度であると判断してよいと考える。(「3.-2)-(1)-② 臨床における薬物動態」の項参照)

機構は、手術時投与試験(試験番号 069902)において、ボーラス投与、持続投与ともに、体重あたりの平均投与量が大手術よりも小手術で多くなっている事に関して、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

ボーラス投与を用いて小手術が行われた症例 5 例のうち 1 例(被験者コード: 110005)の体重あたりの 1 回投与量平均値(72.32 IU/kg)が、他の 4 例(31.95 IU/kg [範囲: $24.08 \sim 35.91 \text{ IU/kg}$])よりも高く、また、小手術を受け、持続投与が行われた 13 例のうち 2 例(被験者コード: 030002、140003)の体重あたりの 1 回投与量平均値は 117.35 及び 93.85 IU/kg と他の 11 例(平均値: 35.73 IU/kg 、範囲: $15.62 \sim 56.45 \text{ IU/kg}$)よりも高かった。これら 1 回投与量平均値の高かった症例を除くと、ボーラス投与では大手術を受けた症例(30.07 IU/kg)と同程度であり、持続投与では大手術を受けた症例(43.10 IU/kg)よりも低かった。また、小手術を受けた症例では院内での術後経過観察期間が大手術を受けた症例よりも短いため、退院後に自宅での術後出血等を予防する目的で、退院前に院内で FVIII製剤が多めに投与される場合があることが原因の一つである。

この点に関し、機構は申請者の回答は妥当と考えた。

機構は、血友病患者において、欠乏している血液凝固因子の補充は必須であり、本剤がリコネイトと同程度の止血効果を有することを確認する必要があることから、リコネ

イト承認申請時の国内試験成績を用いて両者の効果を比較検討した。リコネイトの国内試験は血友病 A 患者を対象にしており、PTPs 及び過去に治療歴のない血友病患者 (PUPs : Previously Untreated Patients) の区別がなされていない点、出血の効果判定が異なる点(「著効」: 止血が十分認められた、「有効」: 投与回数、投与日数を要したが、止血効果が認められた、「やや有効」: 十分ではないが止血効果が認められた、「無効」: 止血効果は認められなかった、「悪化」: 悪化した、「判定不能」の 6 段階で評価)等、本剤の試験デザインとは異なる点もあるが、有効性の類似性を判断するにあたっては、参考になるものと判断した。本剤は国内 10 施設 15 例において、170 件の出血エピソードを認め、リコネイトは国内 15 施設 26 例において、643 件の出血エピソードを認めた。有効率(「著効」又は「有効」の割合)は、本剤は 170 件中 165 件(97.1%)、リコネイトは 643 件中 618 件(96.1%)で、同程度であった。出血部位別でも、下表のように、ほぼ同程度の有効率が認められた。

表 4-11 本剤とリコネイトの出血部位別止血効果

出血部位	本剤(N=170 件)						リコネイト(N=643 件)					
	止血効果				合計	有効率 (%)	止血効果				合計	有効率 (%)
	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)			著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)		
関節内	85 (70.2)	33 (27.3)	3 (2.5)	0 (0.0)	121	97.5	367 (71.1)	132 (25.6)	17 (3.3)	0 (0.0)	516	96.7
筋肉内	21 (70.0)	8 (26.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	30	96.7	26 (53.1)	17 (34.7)	6 (12.2)	0 (0.0)	49	87.8
皮下・ 口腔内 等	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6	100.0	43 (89.6)	4 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	48	97.9
血尿・ 体腔内 等	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3	100.0	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	100.0
その他	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3	100.0	6 (85.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	7	85.7
2 か所 以上	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	7	85.7	11 (61.1)	7 (38.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	18	100.0
合計	120 (70.6)	45 (26.5)	5 (2.9)	0 (0.0)	170	97.1	458 (71.2)	160 (24.9)	25 (3.9)	0 (0.0)	643	96.1

以上から機構は有効性において、本剤はリコネイトとほぼ同程度であると判断した。
また、海外試験の結果等も踏まえ、本剤はリコネイトと同様に、小児、手術時、PUPs においても有効であると考え(小児、PUPs についてはそれぞれの項参照)。

(4) 安全性の評価

①本剤の臨床試験について（継続試験、手術時投与試験及び小児試験については、申請時中間報告書データ）

国内試験（試験番号 BLB-200-01）〔15 例〕を含めたすべての臨床試験（海外主要試験〔試験番号 069901〕〔107 例〕、継続試験〔試験番号 060102〕〔82 例〕、手術時投与試験〔試験番号 069902〕〔52 例〕及び小児試験〔試験番号 060101〕〔53 例〕）での有害事象は 205 例中 167 例(81.5%)に 1,638 件認められた。発現率が 10%以上の症例に発現した有害事象は「頭痛」(26.8%(55 例)、173 件)、「発熱」(19.5%(40 例)、59 件)、「咳嗽」(19.5%(40 例)、71 件)、「鼻咽頭炎」(18.0%(37 例)、57 件)、「関節痛」(18.0%(37 例)、77 件)、「関節損傷」(16.6%(34 例)、81 件)、「四肢損傷」(14.6%(30 例)、61 件)、「咽喉頭疼痛」(13.2%(27 例)、41 件)、「損傷」(12.7%(26 例)、50 件)及び「鼻閉」(10.2%(21 例)、31 件)であった。

副作用は 205 例中 16 例(7.8%)に 33 件認められた。1%以上の症例に発現した副作用は、「頭痛」(1.5%(3 例)、3 件)、「浮動性めまい」(1.5%(3 例)、3 件)及び「ほてり」(1.0%(2 例)、3 件)であった。これらはいずれも非重篤であった。ほか、「味覚異常」が 1 例(0.5%)、4 件に認められた以外は、以下の事象が 1 例(0.5%)、1 件に認められた；「上腹部痛」、「下痢」、「悪心」、「胸痛」、「異常感」、「末梢性浮腫」、「発熱」、「悪寒」、「カテーテル関連感染」、「出血時間延長」、「凝固第Ⅷ因子量減少」、「ヘマトクリット減少」、「単球数増加」、「関節腫脹」、「筋障害」、「片頭痛」、「呼吸困難」、「多汗症」、「そう痒症」及び「血腫」。

重篤な有害事象は、国内試験で 15 例中 1 例(6.7%)に 2 件、海外主要試験では 107 例中 6 例(5.6%)に 10 件、継続試験では 82 例中 3 例(3.7%)に 4 件、小児試験では 53 例中 4 例(7.7%)に 6 件、手術時投与試験では 52 例中 4 例(7.7%)に 6 件の重篤な有害事象が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

なお、海外において、2003 年 8 月から 2006 年 1 月までに報告された重篤な副作用は 59 例に 79 件(FⅧインヒビター発現例 46 例 49 件、それ以外の症例 13 例 30 件)、非重篤な副作用は 58 例に 96 件であった。FⅧインヒビター以外の症例のうち、アナフィラキシー反応は 3 例に報告され、うち 2 例で回復、1 例で軽快した。その他の過敏症は 4 例に報告され、いずれも回復した。

以上から、国内外ともに、臨床的に問題となる副作用は発現しておらず、顕著な国内外差も認められないことから、補充療法以外には現時点で治療法のない血友病 A に対して、本剤は十分忍容可能と機構は判断した。

② 本剤とリコネイトとの有害事象発現頻度の相違について

本申請は、本剤が既承認のリコネイトとほぼ同等であることを前提とした申請であったため、機構は、その安全性プロファイルの相違について、申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

本剤の国内試験では、本剤が 830 回投与され、15 例中 3 例 (20.0%) に 4 件の軽度の副作用 (「異常感」、「単球数増加」、「頭痛」及び「ほてり」) が認められたが、重篤な副作用はなく、有害事象の発現により試験を中止した症例はなかった。副作用が発現した症例は副作用発現後も本剤を継続投与したが、これら副作用の再発はなかった。

一方、リコネイトの国内臨床試験は、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験が 19 年 月 から実施され、1~67 歳の血友病 A 患者 36 例が試験に参加した (第Ⅰ相で 3 例、第Ⅱ相で 7 例及び第Ⅲ相試験で 26 例の計 36 例)。試験期間中、リコネイトが 1,270 回投与されたが副作用は認められなかった。

本剤の海外主要試験は 10~65 歳の PTPs を対象に、12,597 回投与され、107 例中 7 例 (6.5%) に 19 件の副作用が認められた。19 件の副作用の重症度は、軽度 5 件、中等度 12 件及び重度 2 件で、これら副作用はすべて発現日当日又は翌日に回復した。また、重篤な副作用はなく、有害事象の発現により試験を中止した症例もなかった。

一方、リコネイトの海外臨床試験は、7~68 歳の PTPs 69 例を対象に 19 年 月 から実施された。試験期間中、リコネイトが 10,446 回投与され、3/69 例 (4.3%) に 14 件の副作用が認められた。リコネイトの海外臨床試験においては、副作用の重症度は評価していなかったが、重篤な副作用はなく、有害事象の発現により試験を中止した症例もなかった。

申請者は、副作用発現率に差異が生じた要因として、臨床試験が限られた症例数での成績であることに加え、試験毎に安全性に対する収集・評価基準が異なることを挙げた。すなわち、本剤では治験期間中に発現したすべての有害事象を収集し、治験薬との関連性が不明な有害事象も含め、関連性が否定できないすべての有害事象を副作用として評価したが、リコネイトではすべての有害事象を収集せず、副作用のみを収集・評価したため、リコネイトの試験において治験薬との関連性が明らかではない事象等が過小に評価されている可能性も考えられる、と説明した。

機構は、本剤とリコネイトの有害事象プロファイルが異なる原因が規格の相違及び添加剤の違いによる可能性はないか、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。