

本剤とリコネイトの規格の相違点は主に不純物に関する項目であり、原薬中の不純物の規格限度値(CHO たん白質、マウス IgG 及び vWF)や製剤中の添加剤は同一ではない。

また、製剤中に含まれる不純物又は添加剤に起因する最も考慮すべき有害事象は、アレルギー反応等の免疫原性に関連する事象(「発熱」、「ほてり」、「喘息」、「喘鳴音」、「咳嗽」、「呼吸困難」、「湿疹」、「皮疹」(発疹症及び丘疹等を含む)、「蕁麻疹」、「そう痒症」、「紅斑」、「過敏症」、「体温上昇」及び「好酸球数増加」)であり、国内及び海外での臨床試験では、安全性評価対象となった全 205 例に対し、本剤 19 ロットが最長 401 実投与日にわたり投与され、これらのアレルギー反応に関連すると考えられる事象が 79 例(38.5%)に 170 件認められた。ただし、直近に投与された製剤のロットにおいて、これら有害事象の発現と製剤ロットに含まれる不純物の含量との間に特定の関係は認められなかった。また、これら有害事象のうち副作用が 5 例(2.4%)に 6 件(「発熱」1 件、「ほてり」3 件、「呼吸困難」1 件、「そう痒症」1 件)認められたが、いずれも一過性であり、投与継続が可能であった。国内臨床試験における本剤の副作用発現率(20.0%、3/15 例)とリコネイトの副作用発現率(0.0%、0/36 例)に差異が認められたものの、本剤でみられた副作用(3 例 4 件:「異常感」、「単球数増加」、「頭痛」及び「ほてり」各 1 件)はすべて一過性で軽度の事象であり、海外臨床試験における本剤の副作用発現率(6.5%、7/107 例)はリコネイト(4.3%、3/69 例)と比較し大きな違いがなかった。

機構は、リコネイトでは、海外での PTPs を対象とした試験において、抗 CHO たん白質抗体は 68 例中 3 例(4%)、抗マウス IgG 抗体は 4 例(6%)に認められているが(リコネイト承認申請資料より)、本剤の夾雑たん白質に対する抗体産生(抗 CHO たん白質抗体: 1/106 例、抗マウス IgG 抗体: 3/106 例)は、これを上回るものではなかったことを確認した(4.-2)-(6) 夾雑たん白質に対する抗体の項参照)。以上を踏まえ、国内において認められた両製剤における有害事象(又は副作用)プロファイルの違いは規格の相違及び添加剤の違いに起因するものではないと判断できるものの、規格値については、実測値をもとに適切に設定するよう指導した(「2.-2)-(1)-① 工程由来不純物の規格値について」の項参照)。

また、機構は、器官分類別の副作用においては、リコネイトでは 1 例も認められなかった神経系障害が、本剤では 5 例に 8 件(「浮動性めまい」、「味覚異常」及び「頭痛」)認められており、製造販売後調査においても、リコネイトでの神経系障害発現頻度は海外: 4.4 件/10⁹IU、国内: 4.8 件/10⁹IU であるのに対し、本剤での発現頻度が高い(海外: 12 件/10⁹IU)点について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

この原因に関して、情報収集時期によって薬剤の自発報告の数に偏りが生じている可能性(Weber JCP. *Advances in inflammation research*, vol 6. New York : Raven Press, 1-6, 1984)を考え、発売後 15 か月間の神経系障害の報告件数の比較をしたところ、本剤(海外)とリコネイト(海外及び国内)で、その発現頻度に大きな違いはなかった(本剤〔海外〕; 3 件(「頭痛」、「浮動性めまい」及び「痙攣」各 1 件): 12 件/10⁹IU、リコネイト; 2 件(海外:「浮動性めまい」、国内:「傾眠」): 9 件/10⁹IU、国内: 67 件/10⁹IU)と説明した。

機構は、「頭痛」は、国内試験において、有害事象として 15 例中 3 例に 3 件、副作用として 1 例に 1 件、海外試験(ISS)においては、有害事象として 175 例中 49 例(28.0%)に 164 件、副作用として 2 例(1.1%)に 2 件認められた。本剤による頭痛等の神経系障害発症機序は明らかではなく、申請者の回答のように、情報収集時期によって安全性に対する収集評価基準が異なるものであることは了承できるものの、限定された症例数にもかかわらず、本剤において有害事象及び副作用としての「頭痛」が発現していることは事実である。しかしながら、血友病 A 患者には本剤を含めた FVIII 製剤の補充が必須であり、また、リコネイトとは副作用プロファイルが異なるものの、本剤の臨床試験では両製剤共に重篤な副作用及び試験を中止するような重大な副作用は認められなかったことから、リスク・ベネフィット比を考慮に入れ、十分に忍容性があるものと判断する。以上の機構の判断の妥当性に関しては、専門協議にて議論したいと考える。

(5) FVIII インヒビターについて

凝固障害がなく、出血に関する既往歴のない非血友病患者において、FVIII に特異的な自己抗体が自然発生することがまれにあり、その推定発生率は 300 万人あたり 1 例とされている(Arch Intern Med, 147:1077-81, 1987)。一方で、血友病 A 患者における FVIII インヒビターの出現頻度は 5~25%(Blood, 71: 344-348, 1988、Thromb Haemost, 67:600-602, 1992、Blood, 81:2180-2186, 1993、Am J Hematol, 24:241-245, 1987、Br J Haematol, 89:908-910, 1995)とされているが、その機序に関しては判然としていない。また、遺伝子組換え FVIII 製剤における FVIII インヒビターの出現頻度は約 20~30%(Haemophilia, 5:145-154, 1999、Thromb Haemost, 77suppl:162-163, 1997、Thromb Haemost, 77suppl:162, 1997)とされ、ヒト血漿由来製剤よりもインヒビター出現率は高い懸念も指摘されている(Blood, 107:46-51, 2006、J Thromb Haemost, 2:861, 2004)。しかしながら、これは PUPs におけるレトロスペクティブな研究で、インヒビターの測定頻度、測定方法等に違いがあり、バイアスがあるとの指摘もなされており(Blood, 107:3809-3810, 2006)、世界的

にも現時点での血友病 A 治療法最適化研究における検討課題のひとつとされている。

国内試験 PTPs15 例に本剤が 6 か月間(24~28 週)にわたり投与されたが、試験期間を通じて FVIII インヒビターの発現(FVIII インヒビターの測定値が 0.6BU/mL 以上)は認められなかった。FVIII インヒビター発現率の 95%CI は 0.0~20.0%と推定された。

海外主要試験(試験番号 069901)で、1 例に 2.0BU/mL の FVIII インヒビターが 26 実投与日に発現したが、一過性であったと考えられた。ISS の評価対象のうち、本剤の投与期間が 10 実投与日以上である症例 128 例における、本剤(パイロット製剤)に対する FVIII インヒビター発現率の 95%CI は、5.0BU/mL 超が 0.0~2.5%、5.0BU/mL 以下が 0.02~4.6%と算出された。また、市販予定製剤では同様に、5.0BU/mL 超が 0.0~3.4%、5.0BU/mL 以下が 0.0~3.4%と算出され、実際の 5.0BU/mL 以下の FVIII インヒビター発現率は 0.8%であった。小児試験(試験番号 060101)において、登録前に 50 実投与日以上 of FVIII 製剤の使用経験がある 6 歳未満の小児症例(10 例)では、市販予定製剤に対する FVIII インヒビター発現率の 95%CI は、0.0~11.5%と算出された。

表 4-12 本剤の全臨床試験におけるインヒビター発現一覧

地域	症例数 (人)	平均実投与日数 (日)(範囲)	平均投与回数 (回)(範囲)	平均累積投与量 (IU/kg)(範囲)	FVIII イン ヒビター 発現例数 (人)	FVIII インヒビター 発現率 95%信頼区間 (%)
国内試験	15	52.7 (12~102)	55.3 (13~102)	1,342.0 (252.3~3,219.3)	0	0~20.0
海外主要試験	107	116.7 (17~200)	133 (18~234)	3,891.3 (766.7~9,194.9)	1	0~2.80 (5BU/mL を超える) 0.02~3.45 (5BU/mL 以下)
継続試験	82	251.4 (1~446)	254.0 (1~456)	7,907.1 (49.7~16,583.2)	0	0~3.69
小児試験	53	146.9 (14~384)	150.6 (14~384)	6,652.0 (666~19,919)	0	0~5.66
手術時投与試験	59	20.2 (1~57)	33.2 (1~112)	1,080.5 (40.8~2,415.0)	0	0~5.08
全海外試験	193	218.1 (1~598)	224.7 (1~614)	7,670.2 (46.9~ 22,274.12)	1	0~1.55 (5BU/mL を超える) 0.01~1.91 (5BU/mL 以下)
ISS (10 実投与日以上) ^{注1}	168	171.1 (10~401)	177.2 (12~403)	6,197.6 (292.9~ 20,284.2)	1	0~1.79 (5BU/mL を超える) 0.02~2.20 (5BU/mL 以下)

注 1) : 本剤申請時の ISS(継続試験、小児試験及び手術時投与試験に関しては中間成績より算出)

製造販売後調査結果から、本剤及びリコネイトのインヒビター発現頻度は、本剤では 3.8 件/10⁸IU であるのに対し、リコネイトでは海外 : 1.3 件/10⁸IU、国内 : 1.0 件/10⁸IU であり、本剤での発現頻度が比較的高いことに関して、申請者は以下のように説明した。

発売後 15 か月間のインヒビターの報告件数においては、海外で本剤が 10 件(3.8 件/10⁸IU)、リコネイトが 13 件(12.0 件/10⁸IU)であり、インヒビターの発現頻度は逆にリコネイトの方が高い値を示した。なお、国内ではリコネイト発売後 15 か月間にインヒビターの報告はなかった。以上から、製剤毎のインヒビター発現頻度の違いは、情報収集時期が製剤毎に異なることが要因として考えられた。

インヒビターの発現頻度は、投与量(曝露量)に依存するものと考えられ、日本人血友病 A におけるインヒビター発現年齢中央値(範囲)が 10.7 歳(0.3~75.9 歳; n=133)である(高橋勲 日本臨床 別冊 血液症候群Ⅱ、498-501, 1998)ことを考慮しても、発売後 15 か月での発現頻度の比較は、インヒビター発現までの期間としては短期間であると機構は判断する。また、今回提出された試験の対象は、幾度も輸血を受け、安定している PTPs であり、このような対象におけるインヒビター発現頻度はそもそも低いものと推察される。以上より機構は、限られた症例数及び背景の臨床試験成績をもって、製造販売後に多彩な背景を有する患者に投与された際の本剤のインヒビター発現頻度を推測することは困難であり、また、後述のとおり PUPs に対する臨床試験成績は海外も含めて存在しないことから、特に小児に対しては、十分な注意が必要と考える。

機構は、本剤とリコネイトとのインヒビター出現頻度に関しては、情報収集時期が異なることが一因と考えられるものの、製造販売後に調査をする必要があると判断した。以上の機構の判断の妥当性に関しては、専門協議において検討したい。

なお、海外における 2003 年 8 月から 2006 年 1 月までに報告された製造販売後の FVIII インヒビターは 46 例 49 件に発現した。46 例における治療歴(本剤投与以前の他の FVIII 製剤投与の有無)及び血友病 A の重症度のクロス集計表は、下表の通りである。

表 4-13 製造販売後における FVIII 抑制発現例の治療歴及び血友病 A の重症度

治療歴	症例数 (%)	血友病 A の重症度			
		重症	中等症	軽症	不明
無	20 (43.5)	6	4	0	10
有	11 (23.9)	6	0	2	3
不明	15 (32.6)	7	1	2	5
合計	46 (100.0)	19	5	4	18

(6) 夾雑たん白質に対する抗体

夾雑たん白質に対する抗体(抗 CHO たん白質抗体、抗マウス IgG 抗体及び抗 vWF 抗体)は、国内試験では、抗 CHO たん白質抗体及び抗マウス IgG 抗体の有意な上昇は認められず、抗 vWF 抗体も認められなかった。免疫応答発現率の 95%CI はいずれも 0~21.8%であった。

海外主要試験では、試験期間中の経時的な測定値を用いた回帰分析により、抗 CHO たん白質抗体価の有意な上昇が 1/106 例(被験者コード: 100009)に、抗マウス IgG 抗体価の有意な上昇が 3/106 例(被験者コード: 130004、130008、170002)に認められたが、抗 vWF 抗体は認められなかった。

安全性の評価対象となった総症例数 205 例(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)に対して、19 ロットの本剤が最長 401 実投与日にわたり投与され、これまで 1638 件の有害事象が報告され、前述のようにアレルギー反応に関連する事象(「発熱」、「ほてり」、「喘息」、「喘鳴音」、「咳嗽」、「呼吸困難」、「湿疹」、「皮疹」(発疹及び丘疹等を含む)、「蕁麻疹」、「そう痒症」、「紅斑」、「過敏症」、その他(「体温上昇」、「好酸球数増加」)は、205 例中 79 例(38.5%)に 170 件(10.4%)認められ、そのうち副作用は 5 例(2.4%)に 6 件(0.4%)であった(「ほてり」3 件、「発熱」1 件、「呼吸困難」1 件及び「そう痒症」1 件)。これら事象が認められた 79 例において、本剤 19 ロットが最長 374 実投与日にわたり投与され、これらの事象は 1~65(平均 15.6±14.7)歳の症例に、1~305(平均 68.7±61.1)実投与日の間に発現したが、その発現時期、症例年齢及び直前に投与された製剤ロットに含まれる不純物含量との間に特定の関係は認められなかった。

夾雑たん白質に対する抗体価が本剤の投与開始前より、回帰分析において有意ではないものの比較的高い値を示した症例は、国内試験では抗 CHO たん白質抗体が 6/15 例、抗マウス IgG 抗体が 3/15 例(うち 2 例は抗 CHO たん白質抗体価が高値を示した症例と同一)であった。7 例(2 例重複)のうち、1 例(被験者コード: 105-03)には該当期間中に有害事象は認められず、他の 6 例において、該当期間に 28 件の有害事象が認められたが、26 件は因果関係が否定された。副作用とされた 2 件は、1 例(被験者コード: 109-01)に「異常感」及び「頭痛」が認められ、いずれも非重篤であった。なお、被験者コード: 108-01 に認められた有害事象「好酸球数増加」は本症例のアレルギー体質によるものと考えられ、治験医師及び申請者は本剤の投与とは関連性がないと判断した。海外主要試験においては、抗 CHO たん白質抗体が 16/106 例、抗マウス IgG 抗体が 11/106 例(うち 2 例は抗 CHO たん白質抗体価が高値を示した症例と同一)であった。前述の 25 例(2 例重複)のうち、20 例において、該当期間に 118 件の有害事象が認められたが、うち副作用は、3 例(被験者コード: 100009、130001、170002)に 7 件(「ほてり」2 件、「頭痛」2 件、「浮動性めまい」2 件、「そう痒症」1 件)認められ、いずれも非重篤であった。

リコネイトでは、海外での PTPs を対象とした試験において、投与前に抗 CHO たん白質抗体が陰性で、治療期間中に 1 回以上陽性反応を認めた症例は 3/68 例(4%)、抗マウス IgG 抗体では、4/68 例(6%)であり(リコネイト承認申請資料より)、これに対し本剤の夾

雑たん白質に対する抗体産生(抗 CHO たん白質抗体 : 1/106 例、抗マウス IgG 抗体 : 3/106 例)はこれを上回るものではなく、また、抗体産生に伴う副作用も重篤なものはないことから、忍容可能であると機構は判断する。申請者は、本剤の製造実績及びリコネイトとの同一性を考慮し再度検討した結果、本剤の不純物含量の規格を変更・改善することを明言しているが、製造販売後には不純物に由来する可能性が考えられる有害事象を適切に調査することが必要である、と機構は考える。

(7) 過量投与

過量投与に伴う有害事象につき、申請者に説明を求めたところ申請者は、以下のよう
に回答した。

小児試験の 2 例(被験者コード : 150002、220001)において、1 回あたりの投与量が国内
試験での最高投与用量(50IU/kg)の 3 倍である 150IU/kg を超えて投与されていた。うち 1
例(被験者コード : 150002)では、定期補充療法時に 155.9~207.8IU/kg の範囲で計 9 回
投与されていた。残りの 1 例(被験者コード : 220001)では、薬物動態の検討時に 154.0IU/kg
が 1 回、定期補充療法時に 150.2~162.0IU/kg の範囲で 14 回及び出血治療時に 161.2IU/kg
で 1 回、計 16 回の投与がなされ、1 回あたりの投与量は 150IU/kg を超えていた。

被験者コード : 150002 においては、150IU/kg 超を投与した際に認められた有害事象(「ア
トピー性皮膚炎」、「水痘」及び「挫傷」各 1 件)はすべて本剤との関連性が否定され、過
量投与に起因した有害事象は認められなかった。また、被験者コード : 220001 における
3 件の有害事象は 150IU/kg 超を投与される前に認められたものであった。

機構は了承した。

機構は、前述のように血友病 A 患者には FVIII の補充が必須であり、疾患の特殊性から承
認用量以上に投与されることも想定されるが、過量投与に際して、審査報告(1)作成現時
点では限られた症例であるものの、臨床上問題となる有害事象の発現は認められていな
いことを確認した。

(8) 投与対象について

PUPs におけるインヒビターの発現は、外来たん白質に対する免疫システムの自然応答
として考えられるが、幾度も補充療法や輸血を受けても安定している PTPs にインヒビ
ターが発現することは、個々の FVIII 製剤の特徴に依存している可能性がある。今回申請
されたいずれの試験においても、対象集団は FVIII インヒビターのない、血漿中 FVIII 活性
が 2% 以下(中等症又は重症)の PTPs とされた。機構は、PTPs と PUPs に対する本剤の有
効性及び安全性について、治療対象としての違いはどういう点にあるのかを説明するよ

う申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

血液凝固因子の補充という目的からは、目標とされる血漿中 FVIII 活性値が得られれば、PTPs と PUPs に対する本剤の有効性の面からの違いはないと考える。一方、安全性に関し、PUPs では FVIII インヒビターの発現率が PTPs よりも高く (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)、重症血友病 A 患者 (血漿中 FVIII 活性が 1% 未満) の約 30% に発現すると言われる FVIII インヒビターの大部分が PUPs で認められており、FVIII 製剤による治療経験の有無は FVIII インヒビターの発現に影響している。PTPs では治療経験の影響による FVIII インヒビター発現の可能性が低く、FVIII 製剤そのものに起因する FVIII インヒビター発現の評価においては、PTPs が適切な集団であるとしている。

リコネイトでの PUPs を対象とした海外臨床試験において、リコネイトのみで治療された症例では 65 例中 17 例 (26.2%) に、他の製剤も投与された症例では 7 例中 2 例 (28.6%) に FVIII インヒビターが出現している (リコネイト承認申請資料)。インヒビター出現までの総投与日数は平均 12.6 日 (3~45 日)、インヒビター活性は 12/19 例で 10BU 以下であった。PTPs 67 例を対象とした海外臨床試験ではインヒビターの出現は認められておらず、こうした成績も、PUPs にインヒビター発現率が高いことを示している。

FVIII インヒビター以外の副作用に関しては、申請者は、リコネイトの PUPs を対象とした国内の臨床成績で、抗ウシ血清アルブミン (BSA) 抗体産生が 1 例 1 件 (日本血栓止血学会誌, 15:522-524, 2004)、海外では、76 例中 9 例に 11 件の副作用 (「発疹・丘疹」[3 例 3 件]、「血腫」、「発熱」、「悪寒」、「血圧低下」、「咽喉痛」が各々 1 例 1 件) が認められたが、PUPs で特に留意すべき事象はなかった。

今回の申請資料のいずれの試験においても、対象症例は PTPs であり、本剤の PUPs に対する成績、特に安全性に関する情報は皆無である。PTPs のみを対象としたことに関して、申請者は、EMA の CPMP ガイダンスの推奨 (PUPs での FVIII 製剤の使用に関しては、PTPs で免疫原性を評価した後に使用開始 ; 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) に基づき、PTPs での国内外の臨床試験を実施した、と説明し、機構は了承した。ただし、血友病 A は先天性疾患であり、現時点で補充療法が唯一の対処方法であり、PUPs における本剤の

使用が十分予想されることから、本剤の PUPs における治療成績(有効性・安全性)の情報が必要と考える。また、PUPs の成績がないことを理由に、効能・効果から除外することは現実的ではなく、PUPs も含めた血友病 A 患者を投与対象とすることはやむを得ないものと判断する。従って、PUPs に対する成績は製造販売後に調査を実施することによって補完されるべきであると機構は考えるが、以上の機構の判断の妥当性に関しては、専門協議において検討したい。

(9) 小児について

申請者は「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(平成 12 年 12 月 15 日付 医薬審第 1334 号)を参考に小児を 18 歳以下と規定し、国内試験及びすべての海外試験(海外主要試験、海外小児試験、ISS)の併合解析有害事象を年齢別(18 歳以下、19 歳以上)に集計し、以下のように報告した(小児試験及び ISS については、申請時中間報告書成績)。18 歳以下の小児では 119 例中 97 例(81.5%)に 1,061 件、19 歳以上の成人では 85 例中 70 例(82.4%)に 577 件の有害事象が発現した。18 歳以下の小児で発現率が 19 歳以上の成人より 10%以上高かった有害事象は、「発熱」(32/119 例 [26.9%]、50 件)、「鼻咽頭炎」(29/119 例 [24.4%]、41 件)及び「咳嗽」(33/119 例 [27.7%]、62 件)であった。同様に、発現件数が 10 件以上多かった有害事象は、10%以上発現率が高かった有害事象に加え、「嘔吐」16 件(14/119 例 [11.8%])、「耳感染」13 件(11/119 例 [9.2%])、「転倒」21 件(14/119 例 [11.8%])、「損傷」39 件(18/119 例 [15.1%])、「スポーツ損傷」23 件(8/119 例 [6.7%])、「関節損傷」50 件(22/119 例 [18.5%])、「頭痛」106 件(36/119 例 [30.3%])、「鼻閉」25 件(15/119 例 [12.6%])及び「鼻漏」17 件(12/119 例 [10.1%])であった。副作用は 33 件で、副作用発現率は 19 歳以上の症例集団で高かった(18 歳以下: 4/119 例(3.4%)8 件、19 歳以上: 12/85 例(14.1%)25 件)。18 歳以下の小児における 8 件の副作用の内訳は、「浮動性めまい」(3 例 3 件)、「ほてり」(1 例 2 件)、「筋障害」(1 例 1 件)、「頭痛」(1 例 1 件)及び「片頭痛」(1 例 1 件)であった。これは、特殊な状況下で行われた手術時投与試験及び 6 歳未満の小児を対象とした小児試験における副作用発現率が影響していると考えられた。

手術時投与試験に参加した 52 例のうち、18 歳以下の症例は 18 例(34.6%)、19 歳以上の症例は 33 例(63.5%)であったが(1 例: 年齢不明)、当該試験における 5 例(9.6%)7 件の副作用(「末梢性浮腫」、「カテーテル関連感染」、「出血時間延長」、「凝固 FVIII 量減少」、「ヘマトクリット減少」、「関節腫脹」及び「血腫」各 1 件)はいずれも 19 歳以上の症例にみられ、18 歳以下の症例では副作用はなかった。

今回申請された試験において、止血効果の評価対象となる 10 歳未満の小児は、小児試

験(試験番号 060101)の 53 例、手術時投与試験(試験番号 069902)の 1 例をあわせた 54 例である。6 歳未満は、小児試験(試験番号 060101)の 53 例であり、そのうち 52 例(98.1%)に合計 552 件の有害事象が認められたが、重篤な有害事象は「ロタウイルス胃腸炎」及び「カテーテル関連感染」の各 2 件、「喘息」及び「熱性痙攣」の各 1 件で、非重篤の有害事象のうち 6 件(「耳痛」、「カテーテル関連感染」、「ロタウイルス胃腸炎」、「インフルエンザ」、「水痘」及び「喘息」)が重度であった。

機構は、リコネイトと本剤の 10 歳未満の小児に対する有効性及び安全性につき、申請者に尋ねたところ、以下のように回答した。

本邦で実施された PTPs を対象とした使用成績調査では、10 歳未満の小児患者は 129 例中 24 例(18.6%)含まれ、24 例 666 出血に対して、「著効」又は「有効」は 643/666 出血(96.5%) (機構注：10 歳以上：3157/3505 出血 [90.1%]) で、副作用は報告されなかった(機構注：10 歳以上：3/105 例 [2.9%])。PUPs を対象とした特別調査では、10 歳未満の小児患者 19/22 例(18.6%)364 出血に対して、「著効」又は「有効」は 352/364 出血(96.7%) (機構注：10 歳以上：12/14 出血 [85.7%]) で、副作用は 5/19 例(26.3%)5 件(FVIIIインヒビター産生 4 件、抗 BSA 抗体産生 1 件) (機構注：10 歳以上：0/3 例 [0.0%]) であった。また、FVIIIインヒビター発現率(4/19 例[21.1%])は、公表文献(新井盛夫, Annual Review 血液, 215-228, 2002)の発現率(約 30%)と比較して、大きな相違がなかった。その上で、有効性の代替エンドポイント(薬物動態)において同等性が検証され、安全性においても大きな相違はない、と主張した。

機構は、当該文献のインヒビター発現率は、重症血友病 A に対するものであり、同文献にも中等症や軽症の患者ではインヒビター発現率は比較的少ないと書かれており、血漿由来 FVIII製剤と比較した遺伝子組換え FVIII製剤によるインヒビター発現率が、まだ明確ではない現状であることに鑑みると、本成績をもって、インヒビター発現率の多少を述べるには時期尚早であると判断する。

また、6 歳未満の小児における薬物動態は、海外主要試験(試験番号 069901)で得られた 10 歳以上の症例における薬物動態と同程度であったことから、有効性及び安全性に関しても成人と大きな相違はないものとする。ただし、国内試験では 10 歳未満の患者に対する試験成績はなく、前述の PUPs と同様、先天性の疾患である以上、小児での使用は確実と予想され、製造販売後に調査すべきであるとする。以上の機構の判断の妥当性に関しては、専門協議で議論したいとする。

(10) 用法・用量の妥当性について

今回申請された用量は、リコネイトと同様「通常、1 回体重 1kg 当たり 10~30 単位を

投与するが、症状に応じて適宜増減する」とされた。

投与量と安全性の関係を検討するため、投与期間別の曝露状況と有害事象との関係について検討した。全臨床試験で認められた有害事象 205 例 1,638 件を、本剤の投与開始後 6 か月以内又は 6 か月を超えて発現した有害事象別に分類し、投与期間と有害事象の発現の関係について検討した。

6 か月を超えた症例の累積投与量(平均 7,364.5 ± 3,729.9IU/kg [範囲: 252.3 ~ 20,284.2IU/kg])は6か月以内(平均 2,107.9 ± 1,218.3IU/kg [範囲: 46.6 ~ 9,269.8IU/kg])の曝露群の 3.5 倍であるにもかかわらず、副作用発現率は、投与開始後 6 か月以内では 205 例中 12 例(5.9%)で、6 か月を超えた場合には 131 例中 5 例(3.8%)であり大きな相違は認められなかった。また、投与開始後 6 か月以内では認められなかったものの 6 か月を超えて発現した副作用は、同日に同一症例に認められた 5 件(「上腹部痛」、「胸痛」、「呼吸困難」、「多汗症」及び「悪心」の各 1 件)を含む 7 件(上記に加え「単球数増加」及び「片頭痛」)であり、いずれも非重篤、軽度又は中等度であったことから、累積曝露量と副作用には臨床的に問題となるような相関関係はないものと機構は判断した。

また、国内試験、海外主要試験及び全海外試験の本剤投与状況は下表の通りであった。

表 4-14 各試験の本剤投与状況

		国内試験	海外主要試験	全海外試験
投与例数(例)		15	107	193
平均実投与日数(日)(範囲)		52.7 (12~102)	116.7 (17~200)	218.1 (1~598)
平均投与回数(回)(範囲)		55.3 (13~102)	133 (18~234)	224.7 (1~614)
平均投与量 (IU/kg) (範囲)	出血時	22.2 (8.4~44.8)	52.2 (9.4~831.6)	37.3 (6.9~161.2)
	定期補充療法	24.3 (12.8~35.8)	28.7 (4.6~100.2)	33.9 (4.6~207.8)
累積投与量(IU/kg)(範囲)		1,342 (252.3~3,219.3)	3,891.3 (766.7~9,194.9)	7,670.2 (46.9~22,274.1)

海外主要試験での使用製剤はパイロット製剤ではあるが、国内試験で使用された市販製剤と薬物動態パラメータには大きな違いはなく、生物学的同等性が検証されている。しかしながら、投与症例数が少なく、実投与日数、投与回数が少ないことを考慮に入れても、海外試験と比較し、国内試験では 1 回平均投与量が特に出血時において少ないと考えられる。国内試験における出血時 1 回あたりの投与量の分布をみると、10IU/kg 未満が 5/396 回(1.3%)、10~30IU/kg の範囲では 317/396 回(80.1%)、30IU/kg 以上は 74/396 回(18.7%)投与されていた。一方で、下表のように、出血時に止血に要した回数は海外主要試験では平均 1.3 回であったのに対し、国内試験では平均 1.7 回と投与回数は多く