2.5　臨床に関する概括評価の目次

2.5.1　製品開発の根拠 3
2.5.1.1　医薬品の薬理学的作用 3
2.5.1.2　申請効能・効果 3
2.5.1.3　科学的背景 3
2.5.1.3.1　血友病 A の疾患特性 3
2.5.1.3.2　血友病 A の治療 4
2.5.1.4　臨床開発計画 5
2.5.1.5　規制当局との協議の概要 9
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1　臨床薬理 11
2.5.3.1.1　薬物動態 11
2.5.3.1.2　薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 14
2.5.3.1.3　薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 15
2.5.3.1.4　QT 間隔に対する影響 15
2.5.4　有効性の概括評価 16
2.5.4.1　有効性を検討した臨床試験 16
2.5.4.2　有効性の評価項目及び統計解析方法 16
2.5.4.3　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 17
2.5.4.4　投薬状況 18
2.5.4.5　有効性の結果 19
2.5.4.5.1　出血時の治療 19
2.5.4.5.1.1　止血に要した投与回数と 1 回あたりの投与量 19
2.5.4.5.1.2　出血時の治療に対する被験者の評価 23
2.5.4.5.2　出血の抑制 24
2.5.4.5.2.1　推定年間出血率 24
2.5.4.5.2.2　定期補充療法における投与量及び投与頻度別の比較 28
2.5.4.5.3　手術時の止血管理 30
2.5.4.5.3.1　手術時の投与量 30
2.5.4.5.3.2　止血管理に対する医師評価 31
2.5.4.5.4　生体内回収率 32
2.5.4.5.5　有効性に関する部分集団解析 32
2.5.4.5.6　現在進行中の臨床試験における有効性 33
2.5.4.5.7　推奨用法・用量 33

2.5.4.5.7.1 出血時の治療（手術時の止血管理を含む） 33
2.5.4.5.7.2 出血の抑制 34
2.5.4.5.8 有効性のまとめ 36
2.5.5 安全性の概括評価 38
2.5.5.1 安全性評価の対象となった患者集団 38
2.5.5.2 曝露状況 38
2.5.5.3 人口統計学的特性及び疾患特性 39
2.5.5.4 有害事象 41
2.5.5.4.1 有害事象の要約 41
2.5.5.4.2 比較的よく見られる有害事象 42
2.5.5.4.3 死亡 43
2.5.5.4.4 重篤な有害事象 43
2.5.5.4.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 43
2.5.5.4.6 注目すべき有害事象 44
2.5.5.4.7 大手術時における有害事象 45
2.5.5.4.8 試験 12954 パート A（PK パート）における有害事象 45
2.5.5.5 臨床検査 45
2.5.5.5.1 臨床検査値 45
2.5.5.5.2 免疫原性 46
2.5.5.6 バイタルサイン及びその他の観察項目 47
2.5.5.7 安全性に関する部分集団解析 48
2.5.5.7.1 年齢及び地域／人種 48
2.5.5.7.2 用法・用量別 49
2.5.5.8 現在進行中の臨床試験における安全性 49
2.5.5.9 安全性の結論 50
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 52
2.5.6.1 ベネフィット 52
2.5.6.2 リスク 53
2.5.6.3 ベネフィット・リスクバランス 54
2.5.6.4 結論 54
2.5.7 参考文献 55

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 医薬品の薬理学的作用

BAY 81-8973 製剤（以下、本剤）は、ショ糖を添加した完全長の遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤である。本剤は滅菌済みガラス製バイアルに充填された凍結乾燥粉末として提供され、注射用水に溶解して使用する。5 種類（合成基質法による 250IU、500IU、1000IU、2000IU、3000IU）のバイアル製剤がある。

本剤は、既に市販されている rFⅧ製剤であるコージネイト FS（一般名：オクトコグ アルファ）と本質的に同一である。すなわち、FⅧタンパク質濃度及び添加剤の組成、並びに FⅧアミノ酸配列、分子式及び翻訳後修飾プロセス（糖鎖付加及び硫酸化）は、コージネイト FS と同一である（2.3.S.1、2.3.S.3.1 参照）。一方、本剤の製造工程では、FⅧ生産性を高めるために、コージネイト FS の[redacted]にヒト熱ショックタンパク質 70（HSP70）の遺伝子を導入した新たなセルバンクが用いられている。更に、細胞培養及び精製工程からすべての動物及びヒト由来の添加物が除去され、非エンベロープウイルスの除去率を高めるためのウイルスろ過工程も導入されている（2.3.S.2.6、2.3.A.2 参照）。これらの変更により、ヒト血液由来感染症や伝達性海綿状脳症の発症といった潜在的なリスクを排除することが期待される。

本剤は、血友病 A 患者において先天的に欠乏している天然型 FⅧの代替物として作用するものであり、その作用機序は、コージネイト FS と同一である。出血時補充療法及び定期補充療法の 2 種類の臨床での投与法をそれぞれ反映する血友病 A マウス出血モデルを用いて、本剤の止血効果をコージネイト FS と比較した結果、いずれのモデルにおいても、本剤の止血効果はコージネイト FS と同等であった（2.6.2.2.2.1 参照）。また、血友病 A マウスにおける薬物動態を検討した結果、本剤とコージネイト FS は同等の総 rFⅧ曝露量をもたらすことが示され、血漿中 rFⅧ濃度と止血効果の間に相関関係が示唆された（2.6.2.2.2.1 参照）。

2.5.1.2 申請効能・効果

本申請における予定効能・効果は「血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。」である。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 血友病 A の疾患特性

血友病 A は、FⅧの欠乏ないし低下に基づく先天性血液凝固異常症である。X 染色体連鎖劣性遺伝性であることから、ほとんどの患者が男性である。公益財団法人エイズ予防財団による平成 25 年（2013 年）度の血液凝固異常症全国調査では血友病 A の患者数は 4,761 人（うち女性は 31 人）[1] で、これは先天性血液凝固異常症の中でもっとも多く、約 63%を占めている。

血友病 A の重症度は、FⅧ活性の程度により、1%未満は重症、1～5%は中等症、5%超は軽症に分類される[2]。その出血症状は様々であるが、関節内出血、筋肉内出血及び頭蓋内出血などの深部出血が多くみられる。特に、関節内出血は最も特徴的な出血で、頻度が高く、反復することにより関節に不可逆的変化をもたらし、生活の質（QOL）を低下させる。通常、関節内出血は、運動量が活発になる幼児期以降にみられ、足、膝、肘及び股関節に多い。出血を繰り返すことにより、滑膜の炎症や変性が進行して血友病性関節症を生じ、日常生活動作が障害される。また、

頭蓋内出血は重大な後遺症を残し、場合によっては生命を脅かす恐れがある。頭蓋内出血の発症は新生児から乳児期にかけて、及び高齢者に多く、代表的な出血部位としては、硬膜外、硬膜下、くも膜下、脳実質内などがある。

2.5.1.3.2 血友病Aの治療

血友病 A の治療は、FⅧ製剤による補充療法が基本であり、現在市販されている治療薬は国内献血血漿由来 FⅧ製剤及び rFⅧ製剤である。一般に、血友病 A 患者でみられる様々な出血に対しては、FⅧ製剤を単回もしくは複数回、間歇的に輸注する出血時補充療法を行う。血友病 A 患者では、FⅧ製剤 1IU/kg の投与で FⅧ活性が約 2%（2IU/dL）上昇することから、世界血友病連盟（WFH）の血友病医療ガイドライン（Guidelines for the management of hemophilia, 2nd edition, 2012 年）[3] や日本血栓止血学会（JSTH）の「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版」[4] では、出血部位や程度に応じた目標ピーク因子レベル及び投与期間が設定されている。しかしながら、適切な投与量・期間についての十分なエビデンスはなく、これらは大体の目安として用いられている。また、重篤な出血や手術など FⅧ活性レベルを一定以上に維持する必要がある場合には、持続輸注がしばしば行われる。

一方、出血時以外の FⅧ補充療法として、予備的補充療法と定期補充療法がある。予備的補充療法は、スポーツやイベント、あるいはリハビリテーション前に出血を防ぐ目的で製剤を補充する方法であり、定期補充療法は、非出血時に欠乏する凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する止血管理法である。

定期補充療法については、上述した WFH のガイドライン[3] をはじめ、国際的な血友病ガイドライン〔米国血友病協会の医学及び科学諮問委員会（MASAC）による治療勧告（2007 年）[5] や英国血友病センター医師会（UKHCDO）によるガイドライン（2010 年）[6] など〕において推奨されている。本邦でも、上述した JSTH のガイドライン[4] には、定期補充療法における標準的な治療方針が記載されている。近年、定期補充療法の実施率は増加傾向にある。平成 25 年（2013 年）度の血液凝固異常症全国調査では、本邦での血友病 A 患者に対する週 1 回以上の定期補充療法の実施率は約 53%（1,316/2,478 例）であり、このうち、重症血友病 A 患者での実施率は約 72%（1,095/1,524 例）であった[7]。また、年齢別にみると、2 歳未満で約 47%（27/58 例）、2 歳以上 6 歳未満で約 72%（121/168 例）、6 歳以上 13 歳未満で約 70%（198/284 例）、13 歳以上 20 歳未満で約 64%（188/292 例）、20 歳以上で約 47%（782/1676 例）の患者において定期補充療法が実施されていた[7]。

定期補充療法における推奨用法・用量は、ガイドラインによって様々であり（WFH[3]：25～40IU/kg×週 3 回投与又は 15～30IU/kg×週 3 回投与、MASAC[5]：25～50IU/kg×週 3 回又は隔日投与、JSTH[4]：20～50IU/kg×週 3 回又は隔日投与）、いずれにおいても、用法・用量の個別化が提唱されている。JSTH のガイドライン[4] では、用法・用量については「患者の出血回数や仕事の内容、ライフスタイルも考慮しながら、個々の患者において PK study を行い、出血を予防できるトラフレベルを保つための最適な定期補充療法の投与量や投与間隔を個々の患者で設定する必要がある。」と述べられている。また、欧州医薬品庁（EMA）のヒト血漿由来及び遺伝子組換え FⅧ製剤に関する製品概要のガイドライン（Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor Ⅷ products, 2012 年）[8] では、「20～40IU/kg を 2～3 日間隔で投与する。若年者に対しては、投与間隔の短縮や増量も考慮する。」と記されている。

2.5.1.4 臨床開発計画

本剤の重症血友病 A 患者に対する有効性及び安全性の検討を行うため、12 歳以上の小児及び成人を対象とした試験 12954 及び試験 14319、並びに 12 歳以下の小児を対象とした試験 13400 の 3 つの臨床試験を計画した（表 2.5.1-1）。

また、「欧州薬局方に準拠した合成基質法で測定した表示力価（CS/EP）に基づく投与量」と「合成基質法で測定した力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価（CS/ADJ）に基づく投与量」の 2 種類の力価表示の違いによる投与量の差が本剤の臨床効果に与える影響（CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性）についても検討した。CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検討は、試験 12954 及び試験 14319 を併合した有効性データを用い（5.3.5.3.1 PH-37290 参照）、本剤の定期補充療法を受けた被験者を対象として CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間における推定年間出血率を比較することにより行った。

本邦においては、欧米に遅れることなく臨床開発及び承認申請を行うため、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号）[9] を参考に、試験 14319 に参加し、日本人における薬物動態、有効性及び安全性を検討することを計画した。血友病 A の疾患特性や治療法は国内外を問わず同様であり、コージネイト FS の有効性及び安全性プロファイルについても日本人と外国人の間で民族差はみられていない。以上より、本剤は外因性及び内因性の影響を受けにくい薬剤であると考えられたため、国際共同試験に参加することにより、日本人における有効性及び安全性を評価することが可能であると判断した。

[redacted]年 [redacted] 月現在、試験 12954（12～65 歳の既治療例対象）、試験 14319（12～65 歳の既治療例対象）及び試験 13400 パート A（12 歳以下の既治療例対象）が終了しており、試験 13400 パート B（6 歳未満の未治療例対象）及び継続投与期間（パート A 及びパート B に登録された被験者対象）が進行中である。

なお、本承認申請に用いた臨床試験は、進行中の試験も含め、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）GCP、ヘルシンキ宣言の原則及び各地域における試験実施当時の適用規制を遵守した。また、各臨床試験の治験実施計画書及びその改訂は、独立倫理委員会又は治験審査委員会の審査を受け、承認された。

各臨床試験の試験デザインを以下に示す。

1）試験 12954

試験 12954 は、治療歴を有する重症血友病 A 患者に対する本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした第Ⅰ相及び第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、非盲検、非劣性、一部比較（パート A のみ）、クロスオーバー臨床試験であり、4 つのパートから構成された。

パート A（第Ⅰ相）：

パート A の主目的は本剤のコージネイト FS に対する薬物動態学的非劣性について生物学的同等性基準を用いて検証することであり、クロスオーバーデザインを用いて、本剤及びコージネイト FS を 50IU/kg（いずれも CS/EP に基づく投与量）単回投与したときの、投与前と投与 0.25、0.5、1、3、6、8、24、30 及び 48 時間後の血漿中 FⅧ活性値（凝固一段法及び合成基質法にて測定）を比較した。

また、パート A からパート B に移行した被験者を対象に、それぞれの被験者におけるパート B の CS/EP 評価期間終了時に、反復投与後の薬物動態についても評価した。

パート B（第Ⅱ/Ⅲ相）：

パート B の主目的は本剤を定期補充療法及び出血時の治療に用いたときの有効性及び安全性を検討することであり、主な副次目的は定期補充療法において CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量を投与したときの年換算の出血率（推定年間出血率）を比較することであった。クロスオーバーデザインにより、被験者は CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量として 20～50IU/kg（20、25、30、35、40 又は 50IU/kg）を週 2～3 回、6 ヵ月間ずつ、計 1 年間投与された。また、パート B 期間中における出血時の治療及び手術時（大手術又は小手術）の止血の際には、コージネイト FS の推奨用法・用量に基づいて、それぞれの期間に定期補充療法で使用されている治験薬を用いた。

パート C：

パート C の目的は本剤（CS/EP に基づく投与量）を大手術時に用いたときの止血効果を評価することであり、パート B へは参加せずに大手術時にのみ本剤を投与する被験者を対象とした。

継続投与期間（オプション）：

継続投与期間の目的は本剤を長期投与（パート B を含めて最大 2 年間）したときの有効性及び安全性を評価することであり、パート B の投与を完遂した被験者を対象に、本剤（CS/EP に基づく投与量）を最大 1 年間継続投与した。

2）試験 14319

試験 14319 は、本剤（CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量）を 1 年間投与したときの出血率の低下を指標として定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検証するための第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、無作為化、クロスオーバー試験である。試験 14319 には日本人被験者 8 例も割付けられた。

被験者は、6 群（出血時補充療法：CS/EP→CS/ADJ 群、CS/ADJ→CS/EP 群、定期補充療法：高用量 CS/EP→CS/ADJ 群、高用量 CS/ADJ→CS/EP 群、低用量 CS/EP→CS/ADJ 群、低用量 CS/ADJ→CS/EP 群）に無作為割付けされ、CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量を 6 ヵ月間ずつ投与された。なお、高用量群は 30～40IU/kg（30、35 又は 40IU/kg）の週 3 回投与、低用量群は 20～30IU/kg（20、25 又は 30IU/kg）の週 2 回投与とした。

試験 14319 の主目的は本剤を 1 年間投与したときの定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検証することであり、主な副次目的は CS/EP 又は CS/ADJ に基づく投与量を投与したときのそれぞれの評価期間における定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性の検討、出血時補充療法における CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検討、並びに日本人被験者を対象とした薬物動態の検討であった。また、主な探索的目的は定期補充療法において CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量を投与したときの出血頻度の比較、並びに低用量及び高用量を投与したときの出血頻度の比較であった。

また、試験期間中に手術（大手術又は小手術）が行われた被験者を対象に、手術時の止血効果についても評価した。なお、手術例については試験 12954（パート B、パート C 及び継続投与期間）及び試験 14319 において、合計 15 例 15 件以上（少なくとも 8 件の大手術例を含む）の評価を目標とした。

3）試験 13400

試験 13400 は、小児の重症血友病 A 患者を対象に、本剤（CS/EP に基づく投与量）を定期補充療法及び出血時の治療に用いたときの有効性及び安全性の検討を主目的とした第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、非対照試験であり、3 つのパートから構成された。パート B 及び継続投与期間については、現在も進行中である。

パート A：

12 歳以下の既治療例を対象に、本剤 25～50IU/kg の少なくとも週 2 回投与を、約 6 ヵ月間、曝露日数が 50 日以上になるまで継続した。

パート B（進行中）：

6 歳未満の未治療例を対象に、本剤 15～50IU/kg の少なくとも週 1 回投与を、曝露日数が 50 日になるまで継続している。

継続投与期間（オプション、進行中）：

パート A 又はパート B の投与を完遂した被験者が継続投与を希望する場合には、曝露日数が 100 日以上になるまで又は承認時まで継続投与を可能とした。

表 2.5.1-1 臨床開発プログラム

試験番号	開発フェーズ	対象被験者（対象年齢）性別	試験デザイン	被験者数	投与量	投与期間	報告書番号（参照項目）
12954	パートA 第Ⅰ相	重症血友病A患者 既治療例 （12～65歳） 男性	無作為化、非劣性、単回投与、非盲検、クロスオーバー	PK解析対象集団[a]（パートA）：26例 PK解析対象集団[a]（パートA/B）：19例	本剤又はコージネイトFS：50IU/kg（CS/EP）	3日以上の休薬期間をおいて単回静注を2回	A62366 (5.3.5.1.1、2.7.6.1)
	パートB 第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病A患者 既治療例 （12～65歳） 男性	無作為化、非劣性、非盲検、クロスオーバー	ITT：62例 （CS/EP →CS/ADJ：30例 CS/ADJ →CS/EP：32例）	本剤：20～50IU/kg（CS/EP及びCS/ADJ）	週2～3回投与をCS/EP、CS/ADJ各6ヵ月間、計12ヵ月間	パートBと試験14319との併合解析は、PH-37290 (5.3.5.3.1、2.7.6.3)
	パートC 第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病A患者 既治療例 （12～65歳） 男性 大手術を必要とするもの	非盲検	ITT：5例	コージネイトFSの推奨用法・用量（CS/EP）	手術前の入院から退院までの期間（最長3週間）、 各被験者が手術に伴って必要とする期間	
	継続投与	パートBを終了し、本剤の継続投与を希望するもの	非盲検	ITT：55例	パートBでの投与量に準じる〔本剤：20～50IU/kg（CS/EP）〕	1年	PH-37225 (5.3.5.1.2、2.7.6.2)
14319	第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病A患者 既治療例 （12～65歳） 男性	無作為化、非劣性及び優越性、非盲検、クロスオーバー	ITT：80例 定期補充療法群 低用量：28例 高用量：31例 出血時補充療法群：21例 （日本人8例を含む）	<u>定期補充療法</u> 低用量群：20～30IU/kg 高用量群：30～40IU/kg （いずれもCS/EP及びCS/ADJ） <u>出血時補充療法群</u>：コージネイトFSの推奨用量・用法に従う	<u>定期補充療法</u> 低用量群：週2回投与、高用量群：週3回投与 <u>出血時補充療法群：</u>コージネイトFSの推奨用量・用法に従う CS/EP、CS/ADJ各6ヵ月間、計12ヵ月間	PH-37042 (5.3.5.2.1、2.7.6.4) 日本人／外国人の追加解析は、14319_Additional (5.3.5.2.2、2.7.6.5)
13400[b]	パートA 第Ⅲ相	小児重症血友病A患者 既治療例 （12歳以下） 男児	非盲検、非対照	ITT：51例 0～6歳未満：25例 6～12歳：26例 現在までのPK解析対象集団[c] 0～6歳未満：5例 6～12歳：10例	25～50IU/kg（CS/EP）	週2回以上、約6ヵ月間で曝露日数50日以上	A51496 (5.3.5.2.3、2.7.6.6)

CS/ADJ＝合成基質法で測定された力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価（を用いる投与法）、CS/EP＝欧州薬局方に準拠した合成基質法で測定した表示力価（を用いる投与法）、ITT＝Intent-to-treat、PK＝薬物動態

a：試験12954パートAのPK解析対象集団を除き、他の被験者集団はいずれもITTである。

b：試験13400については、パートB（6歳未満の未治療例を対象）及び継続投与期間（パートA又はパートBを終了した被験者対象）が進行中である。

c：継続投与期間で得られた3例の結果を含む計15例をPK解析対象集団として実施した〔PH-38067（5.3.3.2.1、2.7.6.6）〕。

2.5.1.5 規制当局との協議の概要

本剤の臨床開発計画は、試験計画時及び実施時に有効であった EMA の遺伝子組換え FⅧ及び FⅨ製剤の臨床試験に関するガイダンス（Note for guidance on the clinical investigation of recombinant factor Ⅷ and Ⅸ products, 2000 年）[10] に従い、遺伝子組換え及びヒト血漿由来 FⅧ製剤の臨床試験に関するガイドライン草案（Draft guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor Ⅷ products, 2009 年）[11] 及び ICH E11「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（2000 年）」[12] を考慮して計画及び実施された。また、米国食品医薬品局（FDA）、カナダ保健省（HC）、ドイツ・ポールエールリッヒ研究所（PEI）、スウェーデン医薬品庁（MPA）などの各規制当局とも協議し、得られた助言に基づいて臨床開発計画を最適化した。

本邦では、[redacted]ために、[redacted] 年 [redacted] 月、医薬品[redacted]相談を実施し、以下の助言を得た。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

医薬品[redacted]相談における「[redacted]」との助言を踏まえ、本剤の臨床試験計画を再検討し、試験 14319 の副次目的において、出血時補充療法における CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する止血効果の非劣性を検討することとした。[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談を実施し、PMDA より以下の見解が得られたことから、試験 14319 に参加し、本邦での開発を開始した。

- [redacted]
- [redacted]

実施した臨床試験の結果から、出血時補充療法及び定期補充療法共に CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性が示され、CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量を合わせたデータにおいて出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性が示された。これらのことから、

本剤（CS/EP に基づく投与量）においても定期補充療法としての十分な効果が得られたと考えた。更に、近年、定期補充療法が広く実施されている実態があることから、本剤の承認申請時には、定期補充療法における用法・用量を含めることが妥当と考え、[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談を実施した。[redacted]について、「[redacted]」との見解を得た。

- [redacted]
- [redacted]

上記の見解を踏まえて、予定用法・用量を再検討し、承認申請を行うこととした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤であり、完全長のヒト FⅧタンパクを含有する。本剤は、滅菌済みガラス製バイアルに充填された凍結乾燥製剤として提供され、各バイアルの内容物を注射用水 2.5mL（250IU、500IU、1000IU）又は 5mL（2000IU、3000IU）に溶解して使用する。

本剤は、現在市販されているコージネート FS と同様の調整用薬液注入コネクタ（バイオセット）付きのキット製剤又はアルミニウムキャップで巻き締めした製剤として供給される。試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 の期間中に用いられた原薬及び製剤は、市販に用いる予定のものと同一である。（原薬及び製剤の製造工程の詳細は、2.3.S.2.6 及び 2.3.P.2.3 参照）。

本剤は静脈内投与されるため、溶出試験、バイオアベイラビリティ試験及び食事の影響に関する試験は実施しなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理

薬物動態成績は 3 つの臨床試験において得られた。試験 12954 パート A では、12～61 歳の重症血友病 A 患者 26 例から欧州薬局方準拠の合成基質法で測定した表示力価（CS/EP）に基づく投与量による本剤（50IU/kg）単回投与後における薬物動態の成績を得た。更に、パート B では、単回投与後の薬物動態の評価と同じ CS/EP に基づく投与量による定期補充療法終了時（すなわち、6 又は 12 ヵ月目）に、外国人被験者 19 例から反復投与後における薬物動態の成績を得た。日本を含む試験 14319 では、日本人被験者 4 例から 50IU/kg（CS/EP に基づく投与量）投与後の薬物動態の成績を得た。試験 13400 パート A では、外国人小児被験者 15 例（6～12 歳の 10 例及び 6 歳未満の 5 例）から 50IU/kg 投与後の薬物動態の成績を得た。各試験において、薬物動態評価以外にも数回、すべての被験者から本剤投与前と本剤投与 20～30 分後の血漿中 FⅧ濃度の成績が得られており、これらの成績を母集団薬物動態解析（2.7.2.3.3 参照）に含めた。

試験 12954 及び試験 14319 では、薬物動態学的パラメータ評価のために、本剤投与後 48 時間まで経時的に 10 回採血し、凝固一段法及び合成基質法により血漿中 FⅧ濃度を測定した（2.7.1.3 参照）。用いた標準品の力価は、いずれも WHO 標準品に基づいて決定されている。試験 13400 パート A では、小児被験者から過量の採血を避けるため、投与 24 時間後までに 4 検体を採血し、合成基質法のみによって測定した。

2.5.3.1.1 薬物動態

<u>単回投与後の薬物動態（本剤とコージネイト FS の薬物動態比較）</u>

試験 12954 パート A において、12～61 歳の被験者 26 例に CS/EP に基づく投与量で本剤及びコージネイト FS 50IU/kg を単回投与したときの薬物動態を比較した。表 2.5.3-1 及び表 2.5.3-2 に、凝固一段法及び合成基質法により測定した結果を用いて解析した薬物動態学的パラメータを示す。

表 2.5.3-1 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータの比較（凝固一段法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団）

パラメータ［単位］	BAY 81-8973 (N=26) 幾何平均 (%CV) 算術平均 ± SD	コージネイト FS (N=26) 幾何平均 (%CV) 算術平均 ± SD	薬物動態学的パラメータの比と CI	
			最小二乗平均比［90%CI］	最小二乗平均比［95%CI］(p 値)[a]
AUC ［IU·h/dL］	1400 (37.9) 1490 ± 534	1180 (39.2) 1260 ± 466	1.19 ［1.13; 1.25］	1.19 ［1.12; 1.27］ <0.0001
C_{max} ［IU/dL］	96.6 (18.8) 98.2 ± 17.9	101 (19.9) 103 ± 21.8	0.95 ［0.88; 1.04］	0.95 ［0.86; 1.05］ 0.3314
$t_{1/2}$ ［h］	13.4 (26.0) 13.8 ± 3.53	12.2 (24.9) 12.6 ± 3.04	NC	1.10 ［1.02; 1.17］ 0.0111
MRT_{IV} ［h］	18.4 (28.6) 19.1 ± 5.30	16.1 (27.6) 16.7 ± 4.32	NC	1.14 ［1.07; 1.21］ 0.0001
V_{ss} ［dL/kg］	0.659 (21.8) 0.675 ± 0.160	0.687 (27.7) 0.713 ± 0.210	NC	0.96 ［0.87; 1.06］ 0.3801
CL ［dL/h/kg］	0.0358 (37.9) 0.0382 ± 0.0144	0.0425 (39.2) 0.0455 ± 0.0171	NC	0.84 ［0.79; 0.90］ <0.0001

CI = 信頼区間, NC = 算出せず, 比 = BAY 81-8973／コージネイト FS

a: 探索的 CI 及び p 値

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/4, Table 14.4/13, Table 14.4/16, Table 14.4/19

表 2.5.3-2 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータの比較（合成基質法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団）

パラメータ［単位］	BAY 81-8973 (N=26) 幾何平均 (%CV) 算術平均 ± SD	コージネイト FS (N=26) 幾何平均 (%CV) 算術平均 ± SD	薬物動態学的パラメータの比と CI	
			最小二乗平均比 [90%CI]	最小二乗平均比 [95%CI] (p 値) [a]
AUC ［IU·h/dL］	1890 (36.1) 2000 ± 688	1580 (39.9) 1700 ± 655	1.19 [1.11; 1.28]	1.19 [1.09; 1.30] 0.0003
C_{max} ［IU/dL］	130 (23.0) 133 ± 26.0	136 (23.8) 139 ± 28.8	0.96 [0.86; 1.06]	0.96 [0.85; 1.08] 0.4503
$t_{1/2}$ ［h］	13.8 (28.0) 14.3 ± 3.81	12.0 (28.2) 12.4 ± 3.22	NC	1.15 [1.06; 1.24] 0.0016
MRT_{IV} ［h］	19.3 (26.8) 19.9 ± 4.94	16.5 (27.4) 17.1 ± 4.30	NC	1.17 [1.09; 1.25] <0.0001
V_{ss} ［dL/kg］	0.511 (31.0) 0.537 ± 0.203	0.521 (32.0) 0.551 ± 0.229	NC	0.98 [0.89; 1.08] 0.6661
CL ［dL/h/kg］	0.0265 (36.1) 0.0281 ± 0.0101	0.0316 (39.9) 0.0339 ± 0.0129	NC	0.84 [0.77; 0.91] 0.0003

CI = 信頼区間, NC = 算出せず, 比 = BAY 81-8973／コージネイト FS

a: 探索的 CI 及び p 値

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/4, Table 14.4/13, Table 14.4/16, Table 14.4/19

凝固一段法及び合成基質法による血漿中 FⅧ濃度から求めた本剤の AUC 及び C_{max} は、いずれの測定法を用いた場合においてもコージネイト FS に比べて非劣性であった。C_{max} に関する本剤／コージネイト FS 比の 90%信頼区間（CI）は、いずれの測定法を用いても、生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）であった。AUC に関する本剤／コージネイト FS 比の 90%CI は、凝固一段法で測定した場合で 1.13～1.25、合成基質法で測定した場合で 1.11～1.28 であった。一部の薬物動態学的パラメータ〔AUC、消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）、静脈内投与後の平均滞留時間（MRT_{IV}）〕については、両製剤間に統計的有意差（$p<0.02$）が認められ、本剤の薬物動態特性の方がコージネイト FS よりも好ましいことが示唆された。合成基質法で測定した場合、本剤はコージネイト FS と比較して AUC は 19%大きく、$t_{1/2}$ は 15%長く、CL は 16%低かった。

反復投与後の薬物動態

試験 12954 パート A において単回投与した後の薬物動態評価に参加した被験者のうち、パート B において CS/EP に基づく投与量における 6 ヵ月間の定期補充療法（20～50IU/kg を週 2～3 回投与）を終了した 19 例の被験者から反復投与（50IU/kg）後の薬物動態の成績を得た。

その結果、6～12 ヵ月間の定期補充療法において、本剤の薬物動態特性に長期投与による変動は認められなかった。

分布

定常状態における分布容積は 0.51dL/kg であった（試験 12954 パート A の合成基質法での成績）。

代謝/生体内変換

本剤は天然型 FⅧの遺伝子組換えタンパク質を有効成分としており、肝酵素による代謝を受けないと考えられる。

消失

消失半減期は、13.8 時間であった（試験 12954 パート A の合成基質法での成績）。

2.5.3.1.2 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

年齢

本剤の臨床試験は 0～65 歳の患者を対象としたが、薬物動態の成績は 18 歳以上の成人（n＝25）のものが多く、6 歳未満（n＝5）、6～12 歳未満（n＝10）及び 12～17 歳（n＝5）の成績は少なかった。

12～17 歳の小児被験者の体重当たりの投与量で補正した AUC 及び C_{max}（それぞれ AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$）は成人（18～65 歳）被験者と同程度であったが、6 歳未満及び 6～12 歳未満の小児被験者の $C_{max,norm}$ は成人被験者の結果と一部重複したものの、幾何平均値は成人と比べて約 60%と低かった。6 歳未満及び 6～12 歳未満の小児被験者の AUC_{norm} も、$C_{max,norm}$ と同様に成人被験者よりも低値を示したが、より多くの部分において成人被験者の結果と重複していた。消失半減期はすべての年齢群でおおむね同程度であった。

肝機能

本剤は天然型 FⅧの遺伝子組換えタンパクを有効成分としており、肝酵素を介した代謝を受けない。したがって、肝機能が本剤の薬物動態に影響を与えることは考えにくく、肝障害患者を対象とした薬物動態評価は実施しなかった。

腎機能

本剤は、異化作用を受ける天然型 FⅧの遺伝子組換えタンパクを有効成分としており、腎排泄されることは考えにくい。したがって、腎障害患者を対象とした薬物動態評価は実施しなかった。

民族差

タンパク製剤である本剤の消失には遺伝子多型を有する薬物代謝酵素による代謝が介在しないことから、本剤の薬物動態が民族差の影響を受ける可能性は低いと考えられた。

試験 12954 及び試験 14319 から得られた 18 歳以上の成人被験者の成績（日本人被験者 4 例及び外国人被験者 21 例）を用いて日本人と外国人集団の薬物動態学的パラメータを比較した。日本人及び外国人集団間で本剤の薬物動態特性に大きな差異は認められなかった。更に、母集団薬物動態解析においてアジアと非アジア人集団の差が認められなかったことも考慮すると、民族差は本剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。

2.5.3.1.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

本剤は、異化作用を受ける天然型 FⅧの遺伝子組換えタンパクが有効成分である。本剤は代謝されず、更に CYP 酵素へ関与することもないと考えられるため、CYP 酵素により代謝される他剤との薬物相互作用は考えにくい。したがって、本剤と併用される可能性のある CYP 酵素により代謝される薬剤との相互作用試験は実施しなかった。

本剤の臨床試験（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）では、数種類の併用薬が使用された。特に、パラセタモール、イブプロフェン及びトラネキサム酸は安全性解析対象集団の 10%以上の被験者で併用された（2.7.4.1.3.5 参照）。したがって、これらの臨床試験から得られた安全性成績は、複数の薬剤を併用した被験者における安全性及び忍容性の結果も含んでいると考えられた。

2.5.3.1.4 QT 間隔に対する影響

高分子の生物学的製剤が hERG チャンネルの細胞外又は細胞内ドメインと相互作用する可能性はほとんどなく、hERG チャネル活性を阻害する可能性は極めて低い。また、FⅧは高分子かつ細胞膜を通過することの出来ないタンパク質であるため、細胞内の hERG チャンネルへ到達してチャンネル孔を遮断する可能性は低い[13)]。以上から、QT 間隔に対する影響を検討する試験を実施する必要はないと判断された。イヌを用いた安全性薬理試験でも、本剤の QT 間隔に対する影響は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を検討した臨床試験

本剤の有効性は、試験 12954（パート B、パート C 及び継続投与期間）、試験 14319、試験 13400（パート A）から得られた個々の試験データ、並びに試験 12954 及び試験 14319 の併合解析データに基づいて評価した。

試験 12954 及び試験 14319 の併合解析については、以下の根拠により妥当と判断した。いずれの試験も 12～65 歳の男性重症血友病 A 患者、かつ登録前の FVⅢ製剤の曝露日数が 150 日以上の患者を対象としており、その他の選択／除外基準、また、定期補充療法に用いた用法・用量及び投与期間についてもほぼ同様であった。そのため、2 試験のデータを併合することによって、より高い検出力のもとで有効性が検討できると考え、併合解析を行った。一方、被験者が過去に受けていた治療法は、試験 12954 では約 8 割が定期補充療法であり、試験 14319 では全例が出血時補充療法と異なっていたが、併合解析の主目的は 2 種類の異なる表示力価に基づく投与量の比較であることから、クロスオーバーデザインを用いることにより、各評価項目における個体間変動は最小限に抑えられると考えた。試験 13400 については、試験 12954 及び試験 14319 と母集団の年齢や曝露日数が異なるため、併合解析には含めなかった。

なお、現在進行中の試験 13400（パート B 及び継続投与期間）についても、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフに基づく中間解析結果を参考資料として本申請に含めた（2.5.4.5.6 参照）。

それぞれの試験デザインについては 2.5.1.4 に示した。

2.5.4.2 有効性の評価項目及び統計解析方法

本剤の有効性は、（1）出血時の治療、（2）出血の抑制、（3）手術時の止血管理 について検討した。なお、生体内回収率についても有効性評価の適切性を担保する目的で検討した。

試験 12954 及び試験 14319 において、異なる 2 つの表示力価（CS/EP 及び CS/ADJ）に基づく投与量間で有効性に関する非劣性が確認されたため（2.7.3.3.2.2.1.2 参照）、本項では CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間を併せた全期間でのデータを中心に示し、必要に応じて評価期間別のデータを示した。

主な有効性の評価項目及び統計解析方法について以下に示す。

また、全体集団での検討に加え、日本人集団／外国人集団を対象とした部分集団解析を行った。日本人集団の結果については、全体集団での結果と共に 2.5.4.5 に示す。

（1）出血時の治療

出血時補充療法群での出血（試験 14319 のみ）及び定期補充療法中の破綻出血を対象とし、それぞれにおける止血に要した投与回数及び出血治療に用いた 1 回当たりの投与量、出血時の治療に対する被験者評価を用いて評価した。また、本剤の 2 回以下の投与により止血に至った出血の割合における CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検証を行った。

それぞれの評価項目の解析には、試験別及び併合解析データを用いた。また、非劣性の検証には試験 14319 の出血時補充療法群のデータを用いた。

詳細は、2.5.4.5.1 に示す。

(2) 出血の抑制

出血時補充療法群での出血（試験 14319 のみ）及び定期補充療法中の破綻出血を対象とし、推定年間出血率（全出血、自然出血、外傷性出血及び関節内出血）を用いて評価した。また、全出血の推定年間出血率における CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検証、並びに定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性の検証を行った。更に、本剤の定期補充療法における投与量及び投与頻度の検討を行った。

それぞれの評価項目の解析には、試験別及び併合解析データを用いた。また、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検証には併合解析データを用い、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性の検証には試験 14319 のデータを用いた。投与量及び投与頻度の検討には試験別のデータを基に部分集団解析を行った。

詳細は、2.5.4.5.2 に示す。

(3) 手術時の止血管理

大手術及び小手術を対象とし、それぞれ、手術時の本剤の投与量、及び止血管理に対する医師評価について評価した。

それぞれの評価項目の解析には、試験別及び併合解析データを用いた。

詳細は、2.5.4.5.3 に示す。

2.5.4.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

参照項目：2.7.3.3.1.3.1、2.7.3.3.1.3.2

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 のいずれにおいても、重症血友病 A 患者（FⅧ活性値が 1%未満）を対象とした。

試験 12954 パート B では被験者の大部分は白人で、平均年齢は 31.5±12.7 歳であった（表 2.7.3.3-6）。小児（12～17 歳）被験者はパート B に 16.1%、継続投与期間に 14.5%含まれたが、パート C には含まれなかった。被験者の平均体重は、76.95±17.14kg であった。

試験 14319 では被験者の 40.0%がアジア人であり、日本人は 8 例含まれていた。被験者全体の平均年齢は 29.6±11.0 歳、平均体重は 66.02±13.94kg であった（表 2.7.6.4-3）。日本人集団の平均年齢は 38.9±11.6 歳、平均体重は 62.44±8.42kg であった（表 2.7.6.5-2）。日本人集団の平均年齢は全体集団と比べて高い傾向があったが、平均体重に差はなかった。

試験登録前 12 ヵ月間の出血回数の平均値は、試験 12954 パート B で 11.5±15.1 回、試験 14319 で 42.2±27.1 回であった（表 2.7.6.3-6）。関節内出血の年間出血回数の平均値は、試験 12954 パート B で 8.0±11.9 回、試験 14319 で 31.6±23.9 回であった。標的関節のある被験者の割合は、試験 12954 パート B で 71.0%、試験 14319 で 89.8%であった。被験者あたりの標的関節数の平均値は、試験 12954 パート B で 1.4±1.3 個、試験 14319 では 2.9±2.1 個であった。これらの違いは、2.5.4.1 で述べた様に、試験 12954 では被験者の多くが前治療として定期補充療法を受けていたが、試験 14319 では出血時補充療法の患者のみを対象としていたことなどによると考えられる。

試験 14319 の日本人集団では、試験登録前 12 ヵ月間の出血回数の平均値は 50.1±28.1 回であり、全体集団と同様であった。7／8 例（87.5%）の被験者は標的関節を有しており、被験者あたりの標的関節数の平均値は 2.5±1.4 個であった。

試験 13400 パート A の被験者の 94.1%は白人であり、平均年齢は 6.4±3.0 歳であった（表 2.7.3.3-6）。6 歳未満群及び 6～12 歳群の被験者の割合はほぼ半々（それぞれ 25 例及び 26 例）であった。被験者全体の平均体重は 25.8±10.7kg であり、本試験の対象とした低年齢層の小児（12 歳以下）に応じたものであった。試験登録前 12 ヵ月間の出血回数の平均値は 7.9±12.1 回であった。被験者の約 4 分の 1（14／51 例、27.5%）が標的関節を有しており、標的関節数が 1～2 個の被験者が多かった（12／14 例、85.7%）（表 2.7.3.3-8）。

2.5.4.4 投薬状況

参照項目：2.7.3.3.1.4.1、2.7.3.3.1.4.2

曝露日数

本剤の被験者あたりの曝露日数（中央値）は、試験 12954 パート B では 156.5 日、試験 12954 継続投与期間では 154.0 日、試験 14319 の定期補充療法群では 153.0 日であった（表 2.7.3.3-9）。試験 12954 パート B 及び継続投与期間のいずれにも参加した被験者 55 例のパート B 及び継続投与期間を通しての曝露日数（中央値）は、309.0 日であった。試験 14319 の出血時補充療法群の曝露日数は、74.0 日であった。

試験 12954 パート B、試験 14319 では、本剤の定期補充療法を受けた大部分の被験者（120／121 例、99.2%）で曝露日数が 50 日以上に達した。試験 14319 の出血時補充療法群では 16／21 例（76.2%）で曝露日数が 50 日以上に達した。

評価期間別の本剤の曝露日数（中央値）は、試験 12954 パート B では CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間でそれぞれ 75.0 日及び 77.0 日であった。試験 14319 の CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間では、低用量定期補充療法群でいずれも 55.0 日、高用量定期補充療法群ではそれぞれ 79.0 日及び 80.0 日、出血時補充療法群ではそれぞれ 34.0 日及び 37.0 日であった。

試験 14319 の日本人集団における被験者あたりの曝露日数（中央値）は、定期補充療法群では 159.0 日、出血時補充療法群では 97.0 日であった。曝露日数が 50 日以上に達した被験者は、定期補充療法群では 5／5 例（100%）、出血時補充療法群で 2／3 例（66.7%）であった。

試験 13400 パート A における被験者あたりの曝露日数（中央値）は 73.0 日であった。大部分（50／51 例、98.0%）の被験者で曝露日数が 50 日以上に達した。

EMA の遺伝子組換え及びヒト血漿由来 FVⅢ製剤の臨床試験に関するガイドライン（Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VⅢ products, 2011）[14] では FVⅢ製剤の有効性評価は 50 曝露日以上で行うことが推奨されており、これらの試験においても十分な曝露日数が得られたと考える。

総投与回数及び年間総投与量

試験 12954 及び試験 14319 で投与された被験者あたりの本剤の総投与回数（定期補充療法としての投与と破綻出血時の投与の合計）は、試験 12954 パート B で 144.8±28.8 回、継続投与期間で 135.4±44.3 回、試験 14319 で 139.4±25.9 回であった（表 2.7.3.3-21）。また、試験 12954 及び試験 14319 で投与された被験者あたりの年間総投与量は、試験 12954 パート B では

4,785.97±1,201.64IU/kg/年、継続投与期間では 4,990.81±1,780.98IU/kg/年であった。試験 14319 では、出血時補充療法群では 1,780.8±851.7IU/kg/年、定期補充療法群では 4,621.4±1,420.6IU/kg/年であった。

定期補充療法における被験者あたりの本剤の総投与回数を、評価期間別に表 2.7.3.3-10 に示す。いずれの試験においても、CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間で、定期補充療法における被験者あたりの本剤の総投与回数に差はみられなかった。

試験 14319 の日本人集団において、被験者あたりの本剤の総投与回数（定期補充療法としての投与と破綻出血時の投与の合計）は 154.6±23.4 回であり、試験 14319 の全体集団と比較して大きく変わらなかった。

試験 13400 における被験者あたりの本剤の総投与回数（定期補充療法としての投与と破綻出血時の投与の合計）は、71.9±17.3 回であった（表 2.7.3.3-21）。試験 13400 で投与された被験者あたりの年間総投与量は、5,081.1±1,873.5IU/kg/年であった。

2.5.4.5 有効性の結果

2.5.4.5.1 出血時の治療

2.5.4.5.1.1 止血に要した投与回数と 1 回あたりの投与量

参照項目：2.7.3.3.2.1.1

出血時の治療のために投与された本剤の投与回数を、全期間（表 2.5.4-1）及び評価期間別（表 2.5.4-2）に示す。

表 2.5.4-1 出血時の治療のために投与された本剤の投与回数（試験 12954、試験 14319、試験 12954 と試験 14319 の併合解析及び試験 13400 パート A、ITT）

	Study 12954 Part B	Study 12954 Extension	Study 14319 On-demand	Study 14319 Prophylaxis (combined)	Study 14319 Prophylaxis low dose	Study 14319 Prophylaxis high dose	Study 12954 + Study 14319	Study 13400 Part A
	N = 62	N = 55	N = 21	N = 59	N = 28	N = 31	N = 121	N = 51
Number of injections per bleed								
n	241	154	1204	293	160	133	687	97
Mean ± SD	2.01 ± 4.06	2.05 ± 3.50	1.33 ± 0.95	1.20 ± 0.71	1.24 ± 0.87	1.16 ± 0.47	1.68 ± 2.98	1.4 ± 1.7
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
[Min, Max]	[0; 48]	[0; 28]	[0; 20]	[0; 7]	[0; 7]	[0; 4]	[0; 48]	[0; 9]
Sum	484 [a]	315	1607 [b]	352	198	154	[c]	134
Number of bleeds by number of injections								
n	241 (100.0)	154 (100.0)	1204 (100.0)	293 (100.0)	160 (100.0)	133 (100.0)	687 (100.0)	97 (100.0)
Not treated	4 (1.7)	4 (2.6)	2 (0.2)	8 (2.7)	7 (4.4)	1 (0.8)	16 (2.3)	16 (16.5)
1 injection	169 (70.1)	110 (71.4)	909 (75.5)	240 (81.9)	126 (78.8)	114 (85.7)	517 (75.3)	65 (67.0)
2 injections	35 (14.5)	22 (14.3)	236 (19.6)	34 (11.6)	19 (11.9)	15 (11.3)	92 (13.4)	6 (6.2)
≤2 injections [d]	208 (86.3)	136 (88.3)	1147 (95.3)	282 (96.2)	152 (95.0)	130 (97.7)	625 (91.0)	87 (89.7)
3 injections	15 (6.2)	5 (3.2)	40 (3.3)	6 (2.0)	4 (2.5)	2 (1.5)	26 (3.8)	3 (3.1)
> 3 injections	18 (7.5)	13 (8.4)	17 (1.4)	5 (1.7)	4 (2.5)	1 (0.8)	36 (5.2)	7 (7.2)

ITT = intent-to-treat, Min = minimum , Max = maximum, N = number of patients, n = number of injections or bleeds, SD = standard deviation

a: Includes 5 injections given for '*other*' reason (see 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/20).

b: Excludes 50 injections given for different reasons: 6 prophylaxis injections, 42 for surgery, and 2 '*other*' reasons.

c: Sum not provided in source table.

d: Manually calculated.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14, 5.3.5.1.2/PH-37225/Table 14.2/11, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/51, Table 14.2/52, Table 14.2/54, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/4, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/9

表 2.5.4-2 出血時の治療のために投与された本剤の評価期間別の投与回数（試験 12954、試験 14319 及び試験 12954 と試験 14319 の併合解析、ITT）

	Study 12954		Study 14319								Study 12954 + Study 14319	
	Part B		On-demand		Prophylaxis				Combined			
					Low dose		High dose					
	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ
Number of injections per bleed												
n	111	130	606	598	86	74	66	67	758	739	262	271
Mean	1.55	2.40	1.32	1.35	1.17	1.31	1.15	1.16	1.29	1.33	1.33	1.80
± SD	± 1.54	± 5.32	± 0.98	± 0.92	± 0.80	± 0.94	± 0.44	± 0.51	± 0.92	± 0.89	±1.13	± 3.77
Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
[Min, Max]	[0.0, 11.0]	[1.0, 48.0]	[0.0, 20.0]	[0.0, 17.0]	[0.0, 6.0]	[0.0, 7.0]	[1.0, 3.0]	[0.0, 4.0]	[0.0, 20.0]	[0.0, 17.0]	[0.0, 11.00]	[0.0, 48.0]
Sum	172.00	312.00	798.00	809.00	101.00	97.00	76.00	78.00	975.00	984.00	[a]	[a]
Number of bleeds by number of injections												
n	111 (100.0)	130 (100.0)	606 (100.0)	598 (100.0)	86 (100.0)	74 (100.0)	66 (100.0)	67 (100.0)	758 (100.0)	739 (100.0)	262 (100.0)	271 (100.0)
Not treated	4 (3.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (4.7)	3 (4.1)	0	1 (1.5)	5 (0.7)	5 (0.7)	8 (3.1)	4 (1.5)
1 injection	80 (72.1)	89 (68.5)	466 (76.9)	443 (74.1)	71 (82.6)	55 (74.3)	58 (87.9)	56 (83.6)	595 (78.5)	554 (75.0)	207 (79.0)	200 (73.8)
2 injections	15 (13.5)	20 (15.4)	112 (18.5)	124 (20.7)	8 (9.3)	11 (14.9)	6 (9.1)	9 (13.4)	126 (16.6)	144 (19.5)	30 (11.5)	40 (14.8)
3 injections	5 (4.5)	10 (7.7)	20 (3.3)	20 (3.3)	1 (1.2)	3 (4.1)	2 (3.0)	0	23 (3.0)	23 (3.1)	8 (3.1)	13 (4.8)
> 3 injections	7 (6.3)	11 (8.5)	7 (1.2)	10 (1.7)	2 (2.3)	2 (2.7)	0	1 (1.5)	9 (1.2)	13 (1.8)	9 (3.4)	14 (5.2)

CS/ADJ = chromogenic substrate assay/label adjusted to mimic one-stage assay, CS/EP = chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = intent-to-treat, Min = minimum, Max = maximum, n = number of injections or bleeds, SD = standard deviation

a: Sum not provided in source table.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/50, Table 14.2/51, Table 14.2/52, Table 14.2/53, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/10

試験 12954 パート B では、241 件の出血に対して 484 回の投与が行われた。このうち、2 回以下の投与により止血に至った出血は 208 件（86.3%）であった。定期補充療法中の破綻出血時の治療のために投与された本剤の投与量は 31.31±9.30IU/kg/回であった。

試験 12954 継続投与期間では、154 件の出血に対して 315 回の投与が行われた。このうち、2 回以下の投与により止血に至った出血は 136 件（88.3%）であった。定期補充療法中の破綻出血時の治療のために投与された本剤の投与量は 35.96±10.87IU/kg/回であった。

試験 14319 の定期補充療法群では、293 件の出血に対して 352 回の投与が行われた。このうち、2 回以下の投与により止血に至った出血は 282 件（96.2%）であった。出血時補充療法群では、1,204 件の出血に対して 1,657 回の投与が行われた[a]。このうち、2 回以下の投与により止血に至った出血は 1,147 件（95.3%）であった。定期補充療法中の破綻出血時の治療のために投与された本剤の投与量は 29.64±6.86IU/kg/回（29.4IU/kg/回）であり、出血時補充療法での本剤の投与量は 23.90±6.84IU/kg/回（22.03IU/kg/回）であった。

試験 14319 の日本人集団の定期補充療法群では、31 件の出血に対して 37 回の投与が行われた。このうち、2 回以下の投与により止血に至った出血は 29 件（93.5%）であった。出血時補充療法群では、171 件の出血に対して 263 回の投与が行われた。このうち、2 回以下の投与により止血に至った出血は、155 件（90.6%）であった。定期補充療法中の破綻出血時の治療のために投与された本剤の投与量は 30.36±4.93IU/kg/回であり、出血時補充療法での本剤の投与量は 25.58±6.46IU/kg/回であった。

試験 12954（継続投与期間を含む）と試験 14319 の併合解析では、定期補充療法中に認められた 687 件の出血に対して 1,149 回の投与が行われた。このうち、2 回以下の投与により止血に至った出血は 625 件（91.0%）であった。定期補充療法中の破綻出血時の治療のために投与された本剤の投与量は 32.06±9.37IU/kg/回であった。

試験 13400 パート A では、97 件の出血に対して 134 回の投与が行われた。このうち、2 回以下の投与により止血に至った出血は 87 件（89.7%）であった。定期補充療法中の破綻出血時の治療のために投与された本剤の投与量は 38.60±12.95IU/kg/回であった。

以上の結果から、いずれの試験においても、出血の多くは 2 回以下の本剤投与（投与回数の中央値は 1.0 回）により止血に至ることが明らかとなった。また、CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間で、止血に要した本剤の投与回数に差はみられなかった。

出血時補充療法における CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検討

試験 14319 では、出血時補充療法群において、本剤の 2 回以下の投与により止血に至った出血割合に基づいて、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性を検討した。2 回以下の投与により止血に至った出血の割合は、CS/EP 評価期間では 96.77%、CS/ADJ 評価期間では 100.00%であった。非劣性の検定結果から、CS/ADJ 評価期間に対する CS/EP 評価期間の非劣性が示された（p＜0.0001、対応のある標本における正確な並べ替え検定）。また、Hodges-Lehmann 推定量を用いた両期間の差の両側 95%信頼区間は－5.45～4.63%であり、片側 95%信

[a] 表 2.5.4-1 に示した 1,607 ではなく、（保守的な見方及び一貫性を担保するため）1,657 を 100%とみなす。

頼区間の下限値が－4.90％となり、－10％を上回ったことから、非劣性検定の結果が裏付けられた。

2.5.4.5.1.2 出血時の治療に対する被験者の評価

参照項目：2.7.3.3.2.1.2

出血時の治療に対する被験者の評価を表 2.5.4-3 に要約する。

出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった割合は、全期間を通じて試験 12954 パート B では 190／235 件（80.9％）、継続投与期間では 107／149 件（71.8％）、試験 14319 の定期補充療法群では 172／279 件（61.6％）、出血時補充療法群では 834／1196 件（69.7％）であった（表 2.5.4-3）。評価時期別でも、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった割合は同様であった（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-3　出血時の治療に対する被験者の評価（ITT）

Response to treatment [n (%)]	Study 12954 Part B (N = 62)	Study 12954 Extension (N = 55)	Study 14319 [a] Prophylaxis (N = 59)	Study 14319 [a] On-demand (N = 21)	Study 12954 + Study 14319 [b] (N = 121)	Study 13400 Part A [c] (N = 51)
Total number of bleeds	241	154	293	1204	687	97
Percentage of total bleeds assessed	97.5%	96.8%	95.2%	99.3%	96.4%	83.5%
No. of assessments done	235 (100.0)	149 (100.0)	279 (100.0)	1196 (100.0)	662 (100.0)	81 (100.0)
Assessments						
Excellent or good	190 (80.9)	107 (71.8)	172 (61.6)	834 (69.7)	468 (70.7)	73 (90.1)
Excellent	54 (23.0)	37 (24.8)	48 (17.2)	335 (28.0)	139 (21.0)	32 (39.5)
Good	136 (57.9)	70 (47.0)	124 (44.4)	499 (41.7)	329 (49.7)	41 (50.6)
Moderate	38 (16.2)	34 (22.8)	95 (34.1)	346 (28.9)	167 (25.2)	7 (8.6)
Poor	7 (3.0)	8 (5.4)	12 (4.3)	16 (1.3)	27 (4.1)	1 (1.2)
Missing	6	5	14	8	25	16

ITT = intent-to-treat, N = number of patients, No. = number

a: For Study 14319, data by dose group are available in the source table.

b: The pooled data for this evaluation includes the extension phase of Study 12954.

c: For Study 13400, the source data included '*missing*' in the overall percentages.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/11, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/54, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/4, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/9

表 2.5.4-4 出血時の治療効果：評価期間別の被験者による評価（ITT）

Response to treatment [n (%)]	Study 12954 Part B		Study 14319							
			Prophylaxis				On-demand		Combined	
			Low dose		High dose					
	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ
Total number of bleeds	111	130	86	74	66	67	606	598	758	739
No. of assessments done	106 (100.0)	129 (100.0)	82 (100.0)	66 (100.0)	66 (100.0)	65 (100.0)	599 (100.0)	597 (100.0)	747 (100.0)	728 (100.0)
Assessments										
Excellent	31 (29.2)	23 (17.8)	17 (20.7)	17 (25.8)	4 (6.1)	10 (15.4)	176 (29.4)	159 (26.6)	197 (26.4)	186 (25.5)
Good	64 (60.4)	72 (55.8)	28 (34.1)	21 (31.8)	44 (66.7)	31 (47.7)	249 (41.6)	250 (41.9)	321 (43.0)	302 (41.5)
Moderate	9 (8.5)	29 (22.5)	34 (41.5)	21 (31.8)	18 (27.3)	22 (33.8)	161 (26.9)	185 (31.0)	213 (28.5)	228 (31.3)
Poor	2 (1.9)	5 (3.9)	3 (3.7)	7 (10.6)	0	2 (3.1)	13 (2.2)	3 (0.5)	16 (2.1)	12 (1.6)
Missing	5	1	4	8	0	2	7	1	11	11

CS/ADJ = chromogenic substrate assay/label adjusted to mimic one-stage assay, CS/EP = chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = intent-to-treat, No. = number

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/50, Table 14.2/51, Table 14.2/52, Table 14.2/53

試験 14319 の日本人集団では、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された出血の割合は、出血時補充療法群では 58／171 件（33.9%）、定期補充療法群では 12／31 件（38.7%）であった（表 2.7.6.5-10）。全体集団と比較して日本人集団において「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された出血の割合が低かったが、日本人被験者数が 8 例と少なく、「中等度（moderate）」まで含めると全体集団、日本人集団共に 95%以上であったこと、また、前述の 2 回以下の本剤投与により止血に至った割合についても全体集団、日本人集団で同程度であったことを考慮すると、臨床的に意味のある差ではないと考える。

試験 13400 パート A では、被験者／介護人による評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された出血の割合は、73／81 件（90.1%）であった。

以上の結果、いずれの試験においても出血時の治療に対する被験者の評価は、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」が多くを占めた。

2.5.4.5.2 出血の抑制

2.5.4.5.2.1 推定年間出血率

参照項目：2.7.3.3.2.2.1.2

全出血

有効性主要評価項目は、試験 12954 及び試験 14319 では全出血の推定年間出血率とし、その他の理由による投与を除いた（2.7.3.3.2.2.1.1）。一方、試験 13400 では定期補充療法の各投与後 48 時間以内に発現した全出血の推定年間出血率とし、その他の理由による投与を含めた。各

試験、パート及び併合における有効性主要評価項目の結果を表 2.5.4-5 に、各試験の評価期間別の全出血の推定年間出血率を表 2.5.4-6 に示す。また、出血の種類別（自然出血又は外傷性出血）及び関節内出血の推定年間出血率について表 2.7.3.3-18 に示す。その他の理由による投与の一覧は、5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/19 を参照。

表 2.5.4-5 全出血の推定年間出血率（有効性主要評価項目）（試験 12954、試験 14319、試験 12954 と試験 14319 の併合解析及び試験 13400 パート A、ITT）

Study Treatment (prophylaxis or on-demand)	N	Mean ± SD	Mini- mum	25% quartile	Median	75% quartile	Maxi- mum
Study 12954 Part B							
Prophylaxis	62	3.79 ± 5.21	0.0	0.00	1.03	5.09	26.1
Study 12954 Extension							
Prophylaxis	55	3.69 ± 4.94	0.0	0.00	1.97	5.21	20.1
Study 14319							
Prophylaxis (low + high dose combined)	59	4.94 ± 6.81	0.0	0.00	1.98	7.03	33.1
Low dose prophylaxis (2x/week)	28	5.70 ± 7.17	0.0	0.00	4.02	7.96	33.1
High dose prophylaxis (3x/week)	31	4.26 ± 6.51	0.0	0.00	1.97	4.93	25.9
On-demand	21	57.69 ± 24.56	18.2	41.74	59.96	76.32	101.3
Study 12954 + Study 14319 [a]							
Prophylaxis (all)	121	4.16 ± 5.73	0.0	0.50	1.98	5.50	33.1
Adolescents (< 18 years)	18	4.65 ± 5.86	0.0	0.51	1.99	7.05	20.6
Adults (≥ 18 years)	103	4.07 ± 5.73	0.0	0.49	1.98	5.48	33.1
Study 13400 Part A							
Combined (within 48 hours of previous prophylaxis)	51	2.04 ± 2.91	0.0	0.00	0.00	3.95	10.1
0 to < 6 years	25	2.23 ± 2.77	0.0	0.00	1.88	3.97	10.0
6 to 12 years	26	1.86 ± 3.08	0.0	0.00	0.00	1.96	10.1
Combined (all bleeds)	51	3.75 ± 4.98	0.0	0.00	1.90	6.02	18.1
0 to < 6 years	25	4.16 ± 5.02	0.0	0.00	2.03	6.02	18.1
6 to 12 years	26	3.37 ± 5.01	0.0	0.00	0.93	5.77	17.7

ITT = intent-to-treat, N = total number of patients analyzed, SD = standard deviation

a: The pooled data for this evaluation includes the extension phase of Study 12954.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/1, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/1, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/2, Table 14.2/3, Table 14.2/5, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/1, Table 14.2.2/2, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1

表 2.5.4-6 評価期間別推定年間出血率（試験 12954 パート B、試験 14319 及び試験 12954（継続投与期間を除く）と試験 14319 の併合解析、ITT）

Annualized bleeding rates [bleeds/year]	Study 12954		Study 14319								Study 12954 + Study 14319	
	Part B		On-demand		Prophylaxis							
					Low dose		High dose		Combined			
	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ
	N = 62	N = 61	N = 21	N = 20	N = 28	N = 28	N = 31	N = 31	N = 59	N = 59	N = 121	N = 120
All bleeds												
Mean±SD	3.46±	4.11±	57.61±	59.73±	6.08±	5.28±	4.23±	4.31±	5.11±	4.77±	4.26±	4.44±
	5.28	6.17	24.26	25.06	8.55	6.96	7.41	6.71	7.95	6.79	6.74	6.46
Median	1.91	1.88	59.55	59.12	3.93	2.91	1.96	1.97	2.03	2.00	1.96	1.98
Spontaneous bleeds												
Mean±SD	2.04±	2.85±	46.93±	44.87±	4.61±	4.42±	2.31±	2.95±	3.40±	3.65±	2.71±	3.24±
	3.62	4.61	23.60	21.35	8.45	7.08	5.09	5.64	6.93	6.35	5.51	5.53
Median	0.00	0.00	46.67	42.31	1.99	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Trauma bleeds												
Mean±SD	1.29±	1.26±	10.58±	14.65±	1.20±	0.66±	1.92±	1.17±	1.57±	0.93±	1.43±	1.10±
	3.47	4.04	14.43	19.10	2.10	1.49	4.32	1.89	3.44	1.71	3.44	3.11
Median	0.00	0.00	6.02	9.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Joint bleeds												
Mean±SD	2.79±	3.33±	44.47±	45.28±	5.30±	5.00±	3.51±	3.55±	4.36±	4.24±	3.56±	3.78±
	4.96	5.41	25.74	23.08	8.20	6.71	7.14	6.17	7.65	6.42	6.43	5.92
Median	0.00	1.78	38.55	39.54	2.96	2.91	0.00	1.92	1.95	1.95	0.00	1.90

CS/ADJ = chromogenic substrate assay/label adjusted to mimic one-stage assay, CS/EP = chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = intent-to-treat, N = total number of patients analyzed, SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/1, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/1, Table 14.2/2, Table 14.2/3, Table 14.2/4, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/8

いずれの試験においても、CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間で推定年間出血率に意味のある差が認められなかったことから（表 2.5.4-6）、2.5.4.5.2.1 では、試験 12954 及び試験 14319 については、主に CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間を合わせた全期間の結果について示す。

試験 12954 における推定年間出血率は、パート B では 3.79±5.21 回/年、継続投与期間では 3.69±4.94 回/年であった（表 2.5.4-5）。試験 14319 における推定年間出血率は、定期補充療法群で 4.94±6.81 回/年、出血時補充療法群で 57.69±24.56 回/年であり、本試験の主要目的である定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が検証された（投与群間差 p＜0.0001）。定期補充療法の用量別の推定年間出血率は、低用量群で 5.70±7.17 回/年、高用量群で 4.26±6.51 回/年であった。試験 12954 と試験 14319 の併合解析における定期補充療法中の推定年間出血率は 4.16±5.73 回/年であった。

試験 14319 の日本人集団の推定年間出血率は、出血時補充療法群で 56.93±18.52 回/年、定期補充療法群で 6.10±9.13 回/年であり、出血時補充療法群と比べて定期補充療法群で低かった。更に、定期補充療法の用量群別の推定年間出血率は、低用量群で 6.90 回/年、高用量群で 5.90±10.53 回/年であり、いずれも出血時補充療法群と比べて顕著に低かった。

試験 13400 パート A における定期補充療法の各投与後 48 時間以内の推定年間出血率は、2.04±2.91 回/年であった（表 2.5.4-5）。なお、各投与からの時間によらず試験期間中に認められた出血の推定年間出血率の平均値は 3.75±4.98 回/年であった（表 2.5.4-5、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1）。

以上の結果より、推定年間出血率は、試験 14319 の低用量群でやや高い傾向が認められたものの、いずれの試験においても登録前の出血率（2.5.4.3）に比べ大きく減少しており、本剤が出血の抑制に対しても有効であることが示された。

出血の種類別の推定年間出血率

試験 12954 パート B、継続投与期間及び試験 14319 の定期補充療法を受けた被験者では、推定年間出血率は外傷性出血と比較して自然出血で高く、本結果は試験 12954 と試験 14319 の併合解析にも反映された（表 2.7.3.3-18）。試験 14319 の出血時補充療法群においても、推定年間出血率は、外傷性出血と比較して自然出血で高かった。最も発現の多かった出血部位は関節内出血であり、推定年間出血率は試験 14319 の定期補充療法群と比較して試験 12954 パート B 及び継続投与期間で低かった。（表 2.7.3.3-8）。

試験 14319 の日本人集団においても、推定年間出血率は、外傷性出血に比べて自然出血で高かった。また、出血の多くは関節内出血であり、その推定年間出血率は、出血時補充療法群と比べて定期補充療法群で顕著に低かった。

試験 13400 パート A では、投与後 48 時間以内に発現した外傷性出血の推定年間出血率は自然出血よりも高かった（表 2.7.3.3-18）。最も発現の多かった出血部位は皮膚／粘膜出血であった（表 2.7.3.3-17）。

以上の結果より、試験 12954 及び試験 14319（12 歳以上の小児及び成人）では自然出血が、試験 13400（12 歳以下の小児）では外傷性出血が多くみられた。これは、成人よりも小児の方が外傷のリスクが高いことによると考えられる。また、部位別ではいずれの試験においても、関節内出血の発現リスクが高いことが明らかになった。

定期補充療法における CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検証

PPS における推定年間出血率は、CS/EP 評価期間で 4.37±6.79 回/年（中央値：1.98 回/年）、CS/ADJ 評価期間で 4.36±6.42 回/年（1.98 回/年）であった。Hodges-Lehmann 推定量による出血率の被験者内の評価期間の差（CS/ADJ 評価期間－CS/EP 評価期間）の中央値は－0.012 回/年であり、その片側 95%信頼区間の下限は－1.038 回/年であった（表 2.5.4-7）。評価期間の差の片側 95%信頼区間の下限が、事前に設定した非劣性の許容限界値である－1.5 回/年を上回ったことから、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性が検証された。この結果は、ITT でも同様であった。

表 2.5.4-7　非劣性検定：推定年間出血率における CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間の差（試験 12954 と試験 14319 の併合解析、PPS／ITT）

	PPS (N = 118)	ITT (N = 121) [b]
Median difference [a] (Hodges-Lehmann estimate)	-0.012	0.011
Lower limit of the 1-sided 95% confidence interval	-1.038	-0.972
2-sided 95% confidence interval	[-1.232; 1.066]	[-1.089; 1.166]

ITT = intent to treat, N = number of patients, PPS = per protocol set

a: Difference = prophylaxis CS/ADJ minus prophylaxis CS/EP.

b: Only 120 patients in the ITT population were included in the calculation, since patients have to be exposed to both potency periods for this non-inferiority analysis.

Note: Non-inferiority margin = -1.5 bleeds/year. The primary analysis is with the PPS population.

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/1, Table 14.2.1/2, Table 14.2.1/3, Table 14.2.1/4

2.5.4.5.2.2 定期補充療法における投与量及び投与頻度別の比較

参照項目：2.7.3.3.2.2.1.3

試験 12954 パート B 及び継続投与期間、並びに試験 14319 では、本剤を週 2 回又は週 3 回のいずれかの頻度で投与した。2.7.3.1.2 で述べたように、試験 12954 では被験者の出血状況などに応じて治験責任（分担）医師が 1 回あたりの投与量（20、25、30、35、40, 45 又は 50IU/kg）及び投与頻度（週 2 回又は週 3 回投与）を決定したのに対し、試験 14319 では、低用量群（20、25 又は 30IU/kg の週 2 回投与）か高用量群（30、35 又は 40IU/kg の週 3 回投与）のいずれかの群に無作為に割付けられ、投与量のみ、それぞれの群であらかじめ規定された範囲内で治験責任（分担）医師が選択した。

その結果、定期補充療法としての本剤の投与量の平均値は、試験 12954 パート B で 32.85±6.09IU/kg/回（中央値：31.22IU/kg/回、範囲：20.6～43.4IU/kg/回）、継続投与期間では 31.89±6.47IU/kg/回（30.61IU/kg/回、17.5～44.6IU/kg/回）であった。試験 14319 の定期補充療法群では 32.78±5.67IU/kg/回（31.69IU/kg/回、20.7～42.1IU/kg/回）、低用量群では 28.72±3.81IU/kg/回（30.36IU/kg/回、20.7～33.6IU/kg/回）、高用量群では 36.45±4.45IU/kg/回（37.41IU/kg/回、29.6～42.1IU/kg/回）であった（表 2.7.3.3-21、表 2.7.3.3-22）。また、試験 12954 パート B 及び試験 14319 において、CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間で定期補充療法中の本剤の投与量に差はみられなかった（表 2.7.3.3-23）。

投与頻度別の推定年間出血率を表 2.5.4-8 に示す。

試験 12954 パート B 及び継続投与期間では、定期補充療法の推定年間出血率は、週 2 回投与と週 3 回投与で明らかな差はみられなかった。

表 2.5.4-8 投与頻度別の推定年間出血率（試験 12954 及び試験 14319、ITT）

Study Frequency of BAY 81-8973 injections	N	Mean ± SD	Minimum	25% quartile	Median	75% quartile	Maximum
Study 12954 Part B							
2-times/ week	18	4.77 ± 7.61	0.0	0.00	1.02	8.03	26.1
3-times/ week	44	3.39 ± 3.89	0.0	0.46	2.02	5.01	14.0
Study 12954 Extension							
2-times/ week	17	4.27 ± 5.22	0.0	0.00	2.01	6.90	16.0
3-times/ week	38	3.45 ± 4.92	0.0	0.00	1.92	4.93	20.1
Study 14319							
Low dose prophylaxis group (2x/week) [a]	28	5.70 ± 7.17	0.0	0.00	4.02	7.96	33.1
First 6 months	28	7.65 ± 9.08	0.0	-	4.08	-	40.2
Second 6 months	28	3.72 ± 5.60	0.0	-	1.06	-	26.0
High dose prophylaxis group (3x/week) [b]	31	4.26 ± 6.51	0.0	0.00	1.97	4.93	25.9
First 6 months	31	4.49 ± 7.42	0.0	-	1.97	-	30.4
Second 6 months	31	4.05 ± 6.69	0.0	-	1.96	-	26.1

'-' replaces 'not provided in source', ITT = intent-to-treat, N = total number of patients analyzed, SD = standard deviation

a: Median nominal doses per injection were 30.04 IU/kg (range: 20.7 – 33.1 IU/kg) with 2 injections/week.

b: Median nominal doses per injection were 37.41 IU/kg (range: 29.6 – 42.3 IU/kg) with 3 injections/week.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/3, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/2, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/8, Table 14.2/9, Table 14.2/95, Table 14.2/96

更に、1 回投与量と投与頻度の関係を検討するため、試験 12954 パート B における 4 つの異なる用法・用量間（20～30IU/kg×週 2 回投与、20～30IU/kg×週 3 回投与、35～50IU/kg×週 2 回投与及び 35～50IU/kg×週 3 回投与）の部分集団を用いて追加部分集団解析を行ったところ、いずれの部分集団においても有効性は同程度であった（表 2.5.4-9）。なお、標的関節数や過去 1 年間の出血回数が多い被験者ほど、1 回投与量あるいは投与頻度が多い傾向がみられた（表 2.7.3.3-26）。

表 2.5.4-9 用法・用量別の推定年間出血率（試験 12954 パート B、ITT）

Dose category	20 - 30 IU/kg Twice per week	20 - 30 IU/kg Three times per week	35 - 50 IU/kg Twice per week	35 - 50 IU/kg Three times per week
N	8	30	10	14
Mean ± SD	4.95 ± 6.62	3.22 ± 3.47	4.63 ± 8.67	3.76 ± 4.78
Median	2.01	2.33	1.00	1.54
[Min; Max]	[0.0 ;18.7]	[0.0 ;13.9]	[0.0 ;26.1]	[0.0 ;14.0]
[Q1; Q3]	[0.00; 8.46]	[0.00; 5.09]	[0.00; 1.98]	[0.93; 3.94]

ITT = intent-to-treat, Max = maximum, Min = minimum, N = number of patients, [Q1; Q3] = interquartile range, SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 2/3

試験 14319 では、低用量群における全出血の推定年間出血率の中央値は、高用量群と比較して高かったが（低用量群：4.02 回/年、高用量群：1.97 回/年）（表 2.7.3.3-24）、登録前の年間出血回数が約 40 回であったことを考慮すると、臨床的に意味のある差ではない。高用量群の推定年間出血率の中央値は、最初の 6 ヵ月間（1.97 回/年）とその後の 6 ヵ月間（1.96 回）で同程度であり、出血の抑制効果が維持されたものと考えられる。一方、低用量群では、最初の 6 ヵ月間（4.08 回/年）と比較して、その後の 6 ヵ月間（1.06 回/年）で改善がみられており、過去に定期補充療法を受けたことがない被験者では、低用量で投与を行った場合でも、時間経過に伴って出血のコントロールが改善することが示唆された。

2.5.4.5.3 手術時の止血管理

試験 12954 及び試験 14319 で行われた小手術及び大手術の一覧は 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/2 に示した。実施されたすべての大手術及び小手術の手順を以下に示した。

2.5.4.5.3.1 手術時の投与量

参照項目：2.7.3.3.2.3.1

手術時の止血管理として投与された本剤の被験者あたりの投与量について表 2.5.4-10 に示す。

表 2.5.4-10 手術時の被験者あたりの投与量（試験 12954 及び試験 14319、ITT）

Factor Ⅷ consumption	N	Mean ± SD	Median	[Min; Max]	Sum
Study 12954 + Study 14319 [a]					
Surgery [b]					
Dose for major surgery [IU/kg]	13	988.47 ± 760.98	801.13	[63; 2420]	12850
Dose for major surgery on day of surgery [IU/kg]	13	114.25 ± 49.70	107.50	[60; 207]	-
Number of injections for major surgery	13	28.5 ± 17.6	25.0	[1; 54]	370
Total dose for major surgery (IU)	13	71169.00 ± 52673.53	56000.00	[5000; 180486]	925197
Total dose for major surgery on day of surgery (IU)	13	8333.31 ± 3319.00	7000.00	[5000; 15447]	-
Dose for minor surgery [IU/kg]	46	257.91 ± 514.66	102.67	[0.0; 3412.5]	11864
Dose for minor surgery on day of surgery [IU/kg]	46	53.53 ± 34.19	47.42	[0.0; 162.5]	-
Number of injections for minor surgery	46	6.7 ± 10.5	2.5	[0; 62]	310
Total dose for minor surgery (IU)	46	18279.76 ± 40305.52	7500.00	[0; 273000]	840869
Total dose for minor surgery on day of surgery (IU)	46	3792.70 ± 2591.12	3353.00	[0; 13000]	-

(k)IU/kg = (kilo) International Units per kilogram, N = number of patients, SD = standard deviation, Min = minimum , Max = maximum, - indicates values that were not provided in the source tables

a: 試験 12954＋試験 14319 には、12954（パート B 及び継続投与期間）及び試験 14319（定期補充療法群）からのデータが含まれる。本プールにおける本剤の総投与量には、定期補充療法による投与、破綻出血時の治療、手術、及び理由不明および「その他」の理由による投与も含まれる。

b: 本プールにおける手術に関するデータは、試験 12954（パート B、C 及び継続投与期間）及び試験 14319 より得られたものである。本表では、大手術を 3 回受けた被験者については 3 回算入し、また大手術と小手術の両方を受けた被験者が含まれる場合もある。

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/4

試験 12954 と試験 14319 の併合解析において、大手術時に投与された本剤の被験者あたりの投与量[b]は、988.47±760.98IU/kg、手術当日の被験者あたりの投与量は 114.25±49.70IU/kg であった。小手術時では、被験者あたり 257.91±514.66IU/kg、手術当日の被験者あたりの投与量は 53.53±34.19IU/kg であった。

試験 14319 の日本人集団では試験期間中に大手術はなく、小手術は 2 例の被験者に 2 件実施された。手術前の本剤投与量は、各被験者に対して 2,033IU 及び 3,000IU であった。

2.5.4.5.3.2 止血管理に対する医師評価

2.5.4.5.3.2.1 大手術

参照項目：2.7.3.3.2.3.2.1

試験 12954 では、試験期間中に 10 例の被験者が計 12 件の大手術を受けた（表 2.7.3.3-28）。このうちの 7 件は整形外科手術であった。本剤の初回投与量は最大 5,000IU であった。術中及び術後の出血量は想定の範囲内であった。止血管理に対する医師評価はいずれの手術施行例でも「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。輸血を要した症例は 3 例（被験者 100010007／100010010 及び 220030001）であった。被験者 100010007／100010010 は同一被験者であり、手術を 2 回受けた。いずれも 7～10 時間に及ぶ偽腫瘍摘出術であり、出血量は 1,000mL であった。被験者 220030001 は出血量が最も多かったが（2,200mL）、24 時間排液には血液の他に体液も含まれていた。被験者の FⅧ濃度を注意深く監視し、毎日の本剤による治療は最長 8 週間継続し、その間に被験者の必要度に応じて最大 52 回の追加投与を行った（2.7.6.1.2.3.2.6、2.7.6.2.2.2.2.6 参照）。

試験 14319 では、大手術（痔核切除術）が 1 件行われた（表 2.7.3.3-28）。当該被験者には、本剤を初回投与量として 3,252IU、その後約 4 週間にわたって減量しながら投与した（最後の 2.5 週間の投与量は 813IU/日）。

試験 14319 の日本人集団において、大手術を受けた被験者はいなかった。

試験 13400 パート A では、大手術（抜歯）が 1 件行われた。当該被験者は、手術当日に本剤を 2 回〔朝（手術前）に 1,000IU、夕方（手術後）に 1,500IU〕投与され、総投与量は 2,500IU（108.7IU/kg）であった。手術時間は 44 分間であり、止血管理に対する医師評価は「良好（good）」であった。

2.5.4.5.3.2.2 小手術

参照項目：2.7.3.3.2.3.2.2

試験 12954 では、試験期間中に 18 例の被験者が合計 26 件の小手術（歯科及び整形外科手術など）を受けた（表 2.7.3.3-29）。大部分の小手術は局所麻酔下で行われ、初回投与量は 1,000～12,000IU であった。止血管理に対する医師評価は、評価が行われなかった 2 件を除き、いずれも「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

---

[b] 手術のためだけに投与された投与量を示す。

試験 14319 では、試験期間中に 14 例の被験者が合計 20 件の小手術を受けた。その内訳は、抜歯が 16 件、齲歯治療が 2 件、耳垂再建 1 件及び口腔偽腫瘍切除 1 件であった（表 2.7.3.3-29）。本剤の術前投与量は 1,500～4,878IU であった。手術中の最大出血量は 30mL であり、術後の出血は報告されず、輸血を要した被験者もいなかった。止血管理に対する医師評価は、評価が行われなかった 1 件を除き、いずれも「良好（good）」又は「非常に良好（Excellent）」であった。

試験 13400 パート A では、試験期間中、些細な外科的手技若しくは小手術に伴う本剤の投与、及び輸血は行われなかった。

なお、試験 14319 の日本人集団では、2 例に 2 件（いずれも抜歯）の小手術が実施された。2 例共に、手術中及び手術後に出血は認められず、輸血も要さなかった。止血管理に対する医師評価は、「良好（good）」及び「非常に良好（excellent）」が 1 件ずつであった。

2.5.4.5.4 生体内回収率

参照項目：2.7.3.3.2.4.2

本剤（CS/EP）の生体内回収率（合成基質法で測定）は、試験 12954 パート B で 2.42±0.68kg/dL（開始時）及び 2.40±0.77kg/dL（中間時／終了時）、試験 14319 で 2.07±0.50kg/dL（開始時）及び 2.16±0.74kg/dL（終了時）であり、評価期間の開始時から終了時までほとんど変化しなかった。また、合成基質法で測定した場合と凝固一段法で測定した場合とで同様であった。

また、試験 13400 パート A における生体内回収率（合成基質法で測定）は、全評価期間の平均で 1.69±0.37kg/dL であり、6 歳未満群と 6～12 歳群でほぼ同様であった。

2.5.4.5.5 有効性に関する部分集団解析

参照項目：2.7.3.3.3

定期補充療法を対象とした試験 12954 及び試験 14319 の併合解析において、止血に要した投与回数、出血時の治療に対する被験者の評価、及び推定年間出血率について下記の部分集団解析を実施した。

- 年齢：小児（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）
- 地域／人種：アジア人及び非アジア人

定期補充療法中の破綻出血の治療において、本剤の 2 回以下の投与で止血に至った割合は、年齢別（小児：92.6%、成人：90.6%）及び地域／人種別（アジア人：90.3%、非アジア人：88.4%）の部分集団間で、共に同程度であった。

出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった割合は、成人に比べて小児（小児：90.4%、成人：65.7%）で、また、アジア人に比べて非アジア人（アジア人：54.6%、非アジア人：73.5%）で、それぞれ高かった。これらの違いについての臨床的な意味については不明である。

全出血の推定年間出血率は、年齢別（小児：4.65±5.86 回/年、成人：4.07±5.73 回/年）及び地域／人種別（アジア人：4.43±5.72 回/年、非アジア人：4.09±5.76 回/年）の部分集団間で、共に同程度であった。

なお、小児では、成人に比べて外傷性出血の全出血に占める割合が高く（小児 58.5%、成人 27.0%）、また、アジア人では、非アジア人に比べて軽度の出血の割合が高い傾向がみられた（アジア人 61.2%、非アジア人 42.4%）。

2.5.4.5.6 現在進行中の臨床試験における有効性

参照項目：2.7.3.2.3.2

進行中の試験 13400 パート B に登録された未治療例に対する有効性の中間解析の暫定データを示す。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、9 例の未治療例が本剤の初回投与を受けた。このうち 3 例はパート B を終了し、継続投与期間に移行している。

本剤の曝露日数（中央値）は 37 日であり、推定年間出血率（中央値）は 0.68 回/年であった。また、定期補充療法での 1 回あたりの投与量（中央値）は 31.2IU/kg であった。

試験期間中に 22 回の出血が報告され、そのうち 50%は外傷性出血であった。出血の 1／3 は軽度で、2／3 は中等度であった。これらの 22 回の出血に対し 33 回の投与が行われた。出血 1 回あたりの投与回数（中央値）は 1 回であり、出血の約 82%は 2 回以下の投与により止血された。出血時の治療に用いた 1 回あたりの投与量（中央値）は 39.5IU/kg（範囲：22～54IU/kg）であった。

これらのデータにより、未治療例においても既治療例と同様の有効性が示唆される。しかし、暫定データであり、解釈には注意が必要である。

2.5.4.5.7 推奨用法・用量

2.5.4.5.7.1 出血時の治療（手術時の止血管理を含む）

参照項目：2.7.3.4.1

本剤の臨床試験（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）では、出血時の治療（手術時の止血管理を含む）に対する用法・用量は、現行の標準治療に準じた米国及びヨーロッパにおけるコージネイト FS の添付文書に記載された用法・用量に従って、出血部位及び程度、又は手術内容に応じて決定することと規定していた。実際の投与量については、表 2.5.4-11 の情報を参考に、FⅧ製剤を体重 1kg あたり 1IU 投与すると血漿中 FⅧ活性が約 2IU/dL 上昇するという経験的な知見に基づいて、以下の式を用いて算出した。

必要投与量（IU）＝体重（kg）×目標とする FⅧレベル（%又は IU/dL）×測定された生体内回収率の逆数（dL/kg）[c]

このような基準により投与した結果、実際には 1 回体重 1kg 当たりの投与量（中央値）として 22.03IU/kg（範囲：10.8～34.6IU/kg、試験 14319 出血時補充療法群）～36.94IU/kg（20.8～71.6IU/kg、試験 13400 パート A）の投与が行われ、十分な止血効果が得られたこと、また、上

[c] 測定された生体内回収率が 2kg/dL であれば、測定された生体内回収率の逆数は 0.5（IU/kg）/（IU/dL）となる。

記計算式及び計算で用いる用量の指標（表 2.5.4-11）は、体重あたりの投与量に換算すると、軽度、中等度及び重度の出血に対してそれぞれ 10～20IU/kg、15～30IU/kg 及び 30～50IU/kg、小手術及び大手術に対してそれぞれ 15～30IU/kg 及び 40～50IU/kg となることを考慮し、コージネイト FS を含む既承認の rFⅧ製剤における用法・用量（通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30IU）も考慮して、「通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。」と設定した。

表 2.5.4-11 小児及び成人での出血のコントロール

Degree of hemorrhage / type of surgery	FⅧ level required (% or IU/dL)	Frequency of doses (hours) / duration of therapy (days)
Hemorrhage		
Early hemarthrosis, minor muscle or oral bleeds [a]	20 – 40	Repeat every 12 to 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved
More extensive hemarthrosis, muscle bleeding or hematoma [a]	30 – 60	Repeat infusion every 12 to 24 hours for 3 to 4 days or more until pain and acute disability are resolved
Life-threatening hemorrhages	60 – 100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved
Surgery		
Minor surgery including tooth extraction	30 – 60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved
Major surgery	80 – 100 (pre- and post-operative)	Repeat infusion every 8 to 24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a FⅧ activity of 30% to 60% (IU/dl)

[a] Usual dosages are 10 to 30 IU/kg for achieving plasma levels of 20 to 60 IU/dL.

2.5.4.5.7.2 出血の抑制

参照項目：2.7.3.4.2

成人（12 歳以上の小児を含む）における定期補充療法

試験 12954 では、本剤の定期補充療法における用法・用量として、当初、EMA のヒト血漿由来及び遺伝子組換え FⅧ製剤に関する製品概要のガイドライン（Core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor Ⅷ products, 2000 年）[15] に従い 20～40IU/kg を週 2～3 回投与することが規定されていたが、治験実施施設での実地診療に準じるため、1 回投与量を 20～50IU/kg へと変更した。治験責任（分担）医師は、個々の被験者の出血状況やライフスタイルを考慮して 1 回投与量（IU/kg）及び投与頻度を治験実施計画書の規定範囲内で決定し、体重より求めた投与量（IU）に近い量になるようにバイアルサイズを組み合わせ、それらのバイアルの全量を投与した。

その結果、試験 12954 において本剤の良好な有効性及び安全性が示された。

試験 12954 における異なる用法・用量間（1 回投与量及び投与頻度）の有効性及び安全性について比較するため、20～30IU/kg×週 2 回投与、20～30IU/kg×週 3 回投与、35～50IU/kg×週 2 回投与及び 35～50IU/kg×週 3 回投与の 4 つの部分集団を用いて追加部分集団解析を行った。その結果、いずれの部分集団においても有効性（推定年間出血率、表 2.7.3.2-1）及び安全性（有害事象の発現割合、表 2.7.4.2-6）は同程度であった。なお、人口統計学的特性及び疾患特性についても部分集団解析を行ったところ、標的関節数や過去 1 年間の出血回数が多い被験者ほど、1 回投与量あるいは投与頻度が多い傾向がみられた（表 2.7.3.3-26）。

一方、試験 14319 では、本剤の定期補充療法における用法・用量として、低用量群：20～30IU/kg×週 2 回投与又は高用量群：30～40IU/kg×週 3 回投与のいずれかの群に割り付けられた。治験責任（分担）医師は、試験 12954 同様、個々の被験者の出血状況やライフスタイルを考慮して規定範囲内で 1 回投与量を決定し、投与に用いたバイアルの全量を投与した。

試験 14319 における有効性については、低用量群に比べて高用量群でやや推定年間出血率が低かったものの（表 2.7.3.2-4）、いずれの群も出血時補充療法群に比べて有意な減少を認めており、低用量群の被験者においても、臨床的に十分に意味のある効果が示されたと考える。また、安全性については、低用量群及び高用量群で同程度であった（表 2.7.4.2-7）。なお、日本人と外国人の間に有効性及び安全性に関する違いはみられなかった。

更に、試験 14319 における低用量群及び高用量群の有効性及び安全性は、それぞれ、上述した試験 12954 における 20～30IU/kg×週 2 回投与及び 35～50IU/kg×週 3 回投与の部分集団における有効性及び安全性とも同程度であった。

また、試験 12954 で用いた 20～30IU/kg×週 3 回投与及び 35～50IU/kg×週 2 回投与については、日本人における有効性及び安全性の検討は行っていないが、上述したように試験 14319 における有効性及び安全性は日本人と外国人で同程度であったこと、また、薬物動態学的にも日本人と外国人で大きな違いはみられなかったことから、本剤の有効性及び安全性に関して民族差はないと考えられ、日本人患者にこれらの用法・用量を投与した場合でも、試験 12954 で得られた結果と同程度の有効性及び安全性が期待できると考えられる。

以上の試験結果から、本剤は、それぞれ 1 回投与量として 20～50IU/kg、投与頻度として週 2～3 回の範囲内で、患者ごとに投与量及び投与頻度を調節することで、臨床的に意味のある有効性が得られ、また、いずれの投与量及び投与頻度においても同程度の安全性が得られると考えられた。

2.5.1.3.2 で述べた通り、定期補充療法における推奨用法・用量は、ガイドラインによって様々であり（WFH[3]：25～40IU/kg×週 3 回投与又は 15～30IU/kg×週 3 回投与、MASAC[5]：25～50IU/kg×週 3 回又は隔日投与、JSTH[4]：20～50IU/kg×週 3 回又は隔日投与）、用法・用量の個別化が提唱されている。JSTH のガイドライン [4] では「患者の出血回数や仕事の内容、ライフスタイルも考慮しながら、個々の患者において PK study を行い、出血を予防できるトラフレベルを保つための最適な定期補充療法の投与量や投与間隔を個々の患者で設定する必要がある。」と述べられている。

表 2.7.3.3-26 に示した通り、試験 12954 において、標的関節数や過去 1 年間の出血回数が多い被験者ほど、1 回投与量あるいは投与頻度が多い傾向がみられたことは、個々の患者に適した用法・用量が選択されていたことを示していると考える。

以上のことから、成人における本剤の用法・用量については、1 回投与量や投与頻度を一義的に規定するのではなく、患者の状態やライフスタイルに合わせて一定の範囲の中から適切な用

法・用量を選択できるようにすることが適切であると考え、試験 12954 での規定に準じて、「通常、体重 1kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。」と設定した。

12 歳以下の小児における定期補充療法

試験 13400（パート A）では、小児の既治療例に対する本剤の定期補充療法の用法・用量として、25～50IU/kg を週 2 回以上投与することが規定されていた。治験責任（分担）医師は、個々の被験者の出血状況や治療歴、各国での標準治療などを考慮して 1 回投与量（IU/kg）及び投与頻度を規定範囲内で決定し、体重より求めた投与量（IU）に近い量になるようにバイアルサイズを組み合わせ、それらのバイアルの全量を投与した。

その結果、12 歳以下の小児に対する本剤の良好な有効性及び安全性が示された。

また、週 2 回以内及び週 3 回以上の投与頻度を用いた追加部分集団解析を行った結果、いずれの投与頻度においても、同程度の有効性（表 2.7.3.2-5）及び安全性（表 2.7.4.2-8）が確認された。

小児における定期補充療法については、上述したガイドラインでの推奨用法・用量に加えて、EMA のガイドライン（2012 年）[8] では「若年者に対しては投与間隔の短縮や増量も考慮すること」とされており、試験 13400（パート A）で用いた用法・用量はこれに基づいて設定されている。また、これは、JSTH ガイドライン [4] において一次補充療法として推奨されている「20～50IU/kg を週 3 回又は隔日投与する」からも逸脱するものではないと考える。

なお、現在実施中のパート B（未治療例対象）では、15～50IU/kg を週 1 回以上投与することと規定されている。本パートでは、安全性の観点から 1 回投与量の下限を 15IU/kg と設定し、更に、本剤の最小バイアル単位である 250IU の週 1 回投与から開始することも可能とした。しかしながら、[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ時点までに得られた投与開始例 9 例における有効性及び安全性の中間解析結果（表 2.7.3.2-6、2.7.4.2.1.7 参照）からは、パート A 及び既存の FⅧ製剤での小児に対する有効性及び安全性と比べて懸念される所見はみられていないことから、小児に対する本剤の申請用法・用量はパート A の結果に基づいて設定することが適切であると判断した。

以上のことから、小児における用法・用量については、試験 13400（パート A）での規定に基づいて、「12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。」と設定した。

2.5.4.5.8 有効性のまとめ

出血時の治療については、いずれの臨床試験においても、試験期間中に認められた出血の大部分は 2 回以下の本剤投与により止血に至り、出血時の治療に対する被験者の評価もほとんどが「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

また、試験 14319 の出血時補充療法群において、2 回以下の本剤投与により止血に至った出血の割合を指標として、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性が検証された（$p < 0.0001$）。

定期補充療法中における推定年間出血率の中央値はいずれの試験においても 2 回/年を下回っており、本剤の定期補充療法の投与方法として、成人（18 歳以上）及び小児（12～17 歳）では

20～50IU/kg を週 2 回又は週 3 回投与、小児（12 歳以下）では 25～50IU/kg を週 2 回、週 3 回又は隔日投与したとき、本剤での定期補充療法が出血の抑制に対して有効であることが示された。また、試験 12954 において、投与 1 年目（パート B）と 2 年目（継続投与期間）における推定年間出血率は同程度であり、長期投与においても効果が維持された。

また、試験 14319 において、全出血の推定年間出血率を指標として、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が検証された（p＜0.0001）。更に、定期補充療法を対象とした試験 12954 と試験 14319 の併合解析において、全出血の推定年間出血率の被験者内の評価期間の差（CS/ADJ 評価期間－CS/EP 評価期間）を指標として、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性が検証された（p＜0.0001）。

評価可能であった大手術及び小手術のすべてにおいて、止血管理に対する医師評価は「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

本剤の生体内回収率は、評価期間の開始時から終了時までほとんど変化しなかった。生体内回収率は、合成基質法により FⅧ濃度を測定して算出した場合と凝固一段法により測定して算出した場合とで同様であった。

以上のことから、本剤は、成人及び小児の重症血友病 A 患者における出血時の治療、出血の抑制及び手術時の止血管理に有効であることが示された。

なお、日本人集団における本剤の有効性評価において、止血に要した投与回数、推定年間出血率、小手術時の止血管理が、全体集団と比較して差がなかったことから、日本人集団においても本剤の有効性が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性の評価において、重症血友病 A 患者（既治療例）を対象として、国外で実施した試験 12954 及び日本人被験者も含む試験 14319、小児重症血友病 A 患者（既治療例）を対象とした試験 13400 パート A を評価資料に用いた。

安全性の評価は、個々の試験に加え、試験 12954（パート B 及び継続投与期間）及び試験 14319 のすべての本剤投与群を、表示力価（CS/EP 又は CS/ADJ）、治療方法（定期補充療法又は出血時補充療法）、投与量又は投与頻度にかかわらず併合した安全性プールを用いて行った。本安全性の概括評価では、主に併合解析に基づく結果を示す。この併合解析により、年齢〔小児（12～17 歳）、成人（18 歳以上）〕別及び人種／地域（アジア人、非アジア人）別の部分集団に含まれる被験者数が増えることにより、有害事象の部分集団解析がより意味のあるものになった。

これらの 3 試験における安全性評価項目は、有害事象（重篤度、重症度、治験薬との関連）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固パラメータ、尿検査）、バイタルサイン、FⅧに対するインヒビター発生などであった。また、熱ショックタンパク質 70（HSP70）抗体及びベビーハムスター腎細胞／宿主由来タンパク質（BHK/HCP）は、本剤の製造工程に由来するタンパク質であったため、これらに対する抗体産生を評価した。

また、現在進行中の試験 13400 パート B（未治療例対象）及び継続投与期間（既治療例及び未治療例を対象）について、[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフにおける安全性データも本申請に含めた（2.7.4.2.1.7 参照）。

2.5.5.1 安全性評価の対象となった患者集団

安全性の併合解析における安全性解析対象集団は、個々の試験と同様に、試験 12954（パート B 及び継続投与期間を含む）又は試験 14319 で治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者（出血時補充療法及び定期補充療法のいずれもを含む）を対象とした。試験 12954 パート A 後に脱落した被験者は含まれなかった。また、試験 14319 には、日本人を含むアジア人被験者が含まれていた。

試験 12954＋試験 14319 安全性プールの被験者数は、試験 12954（パート B 及び継続投与期間）の 62 例及び試験 14319 の 80 例の合計 142 例であった。全体として、早期中止した被験者数は少なかった。試験終了前に中止した 14 例（継続投与期間中に中止した 12 例を含む）の内訳は、8 例が別の試験への参加、2 例が服薬不遵守、2 例が同意撤回、1 例が有害事象、1 例が治験責任（分担）医師の判断であった。試験 14319 の日本人集団では、8 例全例が 12 ヵ月の投与期間を完了した。

試験 13400 パート A では 51 例が治験薬投与を受け、これらのすべての被験者が 6 ヵ月間の本剤投与期間を終了した。

2.5.5.2 曝露状況

参照項目： 2.7.4.1.2.2

試験 12954（パート B 及び継続投与期間）又は試験 14319 において治験薬投与を受け、試験 12954＋試験 14319 安全性プールに含まれた 142 例の曝露日数の合計は 25,890 日に達した。被験者あたりの試験期間の中央値は 371.50 日で、曝露日数の中央値は 159.00 日であった。125 例

（88.0%）で本剤の曝露日数が試験終了までに 100 日以上に達した。試験期間中に出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかで本剤が合計 26,317 回投与され、被験者あたりの平均投与回数は 185.33±92.21 回（中央値：159.5 回）であった。全被験者における平均投与量は 4,283.69±1,647.95IU/kg/年（4,551.71IU/kg/年）であった。

試験 14319 の日本人集団 8 例の曝露日数の合計は 1,022.0 日であった。被験者あたりの試験期間の中央値は 366.0 日、曝露日数の中央値は 134.5 日であった。試験期間中に出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかの治療法により本剤が合計 1,039 回投与され、被験者あたりの平均投与回数は 129.9±44.8 回（中央値：137.5 回）であった。全被験者における平均投与量は 4,319.0±1,887.0IU/kg/年（4,616.9IU/kg/年）であった。

試験 13400 パート A において小児被験者（0～12 歳）51 例の曝露日数の合計は 3,618 日に達した。被験者あたりの試験期間の中央値は 182.0 日で、曝露日数の中央値は 73.0 日であった。曝露日数が 50 日未満であった被験者は 1 例のみであった。6 ヵ月間の試験期間中に本剤が合計 3,669 回投与され、被験者あたりの平均投与回数は 71.9±17.3 回（中央値：77.0 回）であった。被験者あたりの平均投与量は 5,081.1±1,873.5IU/kg/年（4,551.0IU/kg/年）であった。

2.5.5.3 人口統計学的特性及び疾患特性

人口統計学的特性

試験 12954＋試験 14319 安全性プールでの平均年齢は 30.4±11.8 歳（中央値：29.0 歳）であり、試験 12954 と試験 14319 の間で大きな差異はみられなかった。このうち 20 例（14.1%）が 12～17 歳であり、それぞれの試験で 10 例ずつであった。白人（10 例のヒスパニック系を含む）は 101 例（71.1%）で、アジア人は 32 例（22.5%）であった。アジア人はすべて試験 14319 の被験者であった。

試験 14319 の日本人集団での平均年齢は 38.9±11.6 歳（中央値：37.5 歳）であり、小児（12～17 歳）はいなかった。

試験 13400 パート A での平均年齢は 6.4±3.0 歳（中央値：6.0 歳）であり、白人が 48 例（94.1%）であった。

ベースラインにおける疾患特性

試験 12954＋試験 14319 安全性プールに含まれた 142 例は全例が重症血友病 A 患者であった。

FⅧに対するインヒビター発生については、2 例（既往あり 1 例、不明 1 例；いずれも試験 14319）を除くすべての被験者で既往が認められなかった。血友病 A 診断時の年齢は 2.13±3.63 歳（中央値：1.13 歳）、血友病治療を開始した年齢は 2.88±3.87 歳（1.42 歳）であった。血友病 A の最初の診断時及び治療開始時の年齢は、試験 12954 では試験 14319 と比べて低かった。

ベースラインにおいて、1 個以上の標的関節を有していた被験者の割合は、試験 12954＋試験 14319 安全性プールでは 81.7%で、標的関節数は 2.3±2.0 個（中央値：2.0 個）であった。試験ごとの標的関節数は、試験 12954（1.4±1.3 個）では試験 14319（3.0±2.1 個）に比べて少なかった。更に、登録前 12 ヵ月間における出血回数は試験 12954（11.5±15.1 回）の方が試験 14319（43.7±26.8 回）よりも顕著に低かった。なお、ほとんどの出血は関節内出血であった。これらの違いは、試験 14319 に組入れられたのは試験開始前に出血時補充療法を受けていた被験者のみで、一方、試験 12954 では 80%超の被験者が定期補充療法を受けていたことによる影響が大きいと考えられた。

試験 14319 の日本人集団では、インヒビター発生の既往を有する被験者はいなかった。重症血友病 A と診断された年齢は 2.9±2.5 歳（中央値：2.2 歳）であり、治療を開始した年齢は 2.9±2.5 歳（2.3 歳）であった。登録前 12 ヵ月間の出血回数は 50.1±28.1 回（38.5 回）であった。8 例中 7 例（87.5%）は標的関節を有しており、標的関節数は 2.5±1.4 個（3.0 個）であった。

試験 13400 パート A では、インヒビター発生の既往を有する被験者はいなかった。血友病 A と診断された年齢は、0.4±0.8 歳（中央値：0 歳）、年齢範囲は 0～4 歳と低かった。標的関節を有していた被験者の割合は 27.5%であり、標的関節数は 0.4±0.9 個（0 個）であった。登録前 12 ヵ月の出血回数は 7.9±12.1 回（4.0 回）であった。試験開始前に、11 例（21.6%）が出血時補充療法を、40 例（78.4%）が定期補充療法を受けていた。

手術歴を含む病歴

試験 12954＋試験 14319 安全性プールでは、92.3%の被験者が 1 つ以上の病歴を有していた。最も多く報告された病歴は、関節症（血友病性関節症を含む）（77.5%）であり、次いでその他の血友病関連症状（C 型肝炎など）であった。病歴として HIV（「HIV 感染」又は「HIV 検査陽性」という用語のうち 1 つ以上が報告された）が記録されていた被験者の割合は 7.0%であった。また、C 型肝炎（「C 型肝炎」及び「慢性 C 型肝炎」という用語のうち 1 つ以上が報告された）が記録されていた被験者の割合は、試験 12954 で 66.1%、試験 14319 で 46.3%であった。試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、ベースライン時の CD4 数は 766.3±249.1/μL であった。

試験 14319 の日本人集団では、8 例全例が 1 つ以上の病歴を有しており、最も多く報告された病歴は血友病性関節症、C 型肝炎（各 7 例、87.5%）であった。HIV 感染の病歴を有する被験者数は 1 例（12.5%）、C 型肝炎及び慢性 C 型肝炎は、それぞれ 7 例（87.5%）及び 6 例（75.0%）であった。

試験 13400 パート A では、70.6%の被験者が 1 つ以上の病歴を有していた。最も多く報告された病歴は、中心静脈カテーテル留置（21.6%）であった。HIV、C 型肝炎の病歴を有する被験者はいなかった。

試験 12954＋試験 14319 安全性プールの成人被験者と、試験 13400 の小児被験者の病歴プロファイルにみられる成人と小児との差異は、これらの年齢群から予想されるものであった。

FⅧ製剤による前治療

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A には既治療例のみが登録されることになっていたため、全被験者が前治療として抗出血薬の投与を受けていた。前治療に用いていた FⅧ製剤の種類については、試験 12954 と試験 14319 で差異がみられ、試験 12954 では 72.6%の被験者が遺伝子組換え製剤（rFⅧ製剤）を用いていたのに対し、試験 14319 では 52.5%の被験者が血漿由来製剤（pdFⅧ製剤）を用いていた。試験 13400 パート A では、FⅧ製剤の種類（rFⅧ又は pdFⅧ）に関する情報収集は行わなかった。

併用薬

試験 12954、試験 14319、試験 13400 パート A において、安全性解析対象となる 193 例のうち 80%超の被験者が 1 剤以上の併用薬を用いていた。各試験で用いられた併用薬は、それぞれの試験における被験者集団により特徴的なものがあると考えられたが、新たな安全性上の懸念に関わる投薬上の所見は認められなかった。

2.5.5.4 有害事象

有害事象は、重篤度、重症度及び治験薬との関連について評価することとした。出血事象は、出血により入院が必要となるか、重篤であるという基準を満たした場合を除き、各試験では有害事象とみなさないこととした。インヒビター発生は重要な医学的事象とみなし、SAE として報告することとした。

すべての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて、試験 12954 パート B では version 15.0、その他の試験、パート及び併合解析では version 15.1 に基づいてコーディングした。有害事象の解析は、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、すなわち本剤の初回投与後から最終投与後 3 日以内に発現した有害事象について実施した。

2.5.5.4.1 有害事象の要約

参照項目：2.7.4.2.1.1

TEAE は、試験 12954＋試験 14319 安全性プールの 142 例中 98 例（69.0%）に認められた（表 2.5.5-1）。TEAE の発現割合は、試験 12954（87.1%）で試験 14319（55.0%）に比べて高かった。これには、治験薬投与期間が試験 12954（1 年間の継続投与期間を含む）では試験 14319 に比べて約 2 倍長かった（投与期間の中央値：728.59 日及び 365.50 日）ことによる影響が考えられた。

ほとんどの TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、試験 12954＋試験 14319 安全性プールでは 6.3%（9/142 例）であり、全体的に低かった。試験 12954＋試験 14319 安全性プールで 14 例（9.9%）に重篤な TEAE が認められ、このうち急性心筋梗塞（試験 12954 継続投与期間）は治験薬と関連があると判断された（2.7.4.2.1.4 参照）。この事象は、両試験において治験薬の投与中止に至った唯一の有害事象でもあった。すべての重篤な TEAE は試験終了までに改善又は消失し、死亡例は認められなかった。

試験 14319 の日本人集団では、TEAE は 8 例中 7 例（87.5%）に発現したが、治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。試験期間中に重篤な TEAE 及び重症度が高度と判定された TEAE は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

試験 13400 パート A では、TEAE は 51 例中 35 例（68.6%）に発現した。ほとんどの TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。1 例のみに治験薬と関連のある TEAE として軽度のそう痒症が認められた。重篤な TEAE は 5 例に認められたが、いずれも消失し、死亡例は認められなかった。被験者のうち 1 例は、中心静脈カテーテル感染により治験薬投与を中止した（2.7.4.2.1.5 参照）。

表 2.5.5-1 TEAE の要約（SAF）

Number of subjects (%) with TEAE	試験 12954+試験 14319 安全性プール N = 142 (100%)	試験 12954 安全性プール N = 62 (100%)	試験 14319 安全性プール N = 80 (100%)	試験 13400 Part A N = 51 (100%)
Any TEAE	98 (69.0%)	54 (87.1%)	44 (55.0%)	35 (68.6%)
Any drug-related TEAE	9 (6.3%)	6 (9.7%)	3 (3.8%)	1 (2.0%)
Maximum intensity for any TEAE				
mild	51 (35.9%)	21 (33.9%)	30 (37.5%)	18 (35.3%)
moderate	35 (24.6%)	23 (37.1%)	12 (15.0%)	15 (29.4%)
severe	12 (8.5%)	10 (16.1%)	2 (2.5%)	2 (3.9%)
Maximum intensity for any study drug-related TEAE				
mild	6 (4.2%)	3 (4.8%)	3 (3.8%)	1 (2.0%)
moderate	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)
severe	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
TEAE with outcome death	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Any SAE	14 (9.9%)	12 (19.4%)	2 (2.5%)	5 (9.8%)
Any drug-related SAE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Discontinuation due to (S)AE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (2.0%)

SAE = serious adverse event, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment emergent adverse event
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.2/2, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.1/2

2.5.5.4.2 比較的よく見られる有害事象

参照項目： 2.7.4.2.1.2

TEAE

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて最も多くみられた TEAE は、器官別大分類で、「感染症および寄生虫症」（40.8%）であり、その他で 10%超の被験者で報告された器官別大分類は、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。発現割合が最も高かった TEAE は鼻咽頭炎（19.0%）であり、次いで上気道感染（9.9%）であった。重症度が高度の TEAE は 12 例に認められ、関節痛、関節炎及び関節可動域低下（各 2 例）以外は、いずれも 1 例のみに認められた。

試験 14319 の日本人集団において最も多く報告された TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」（いずれも 3 例、37.5%）であった。それぞれの器官別大分類で発現割合が高かった TEAE は、「感染症および寄生虫症」では鼻咽頭炎（3 例、37.5%）、「胃腸障害」ではアフタ性口内炎、便秘、下痢及び嘔吐（いずれも 1 例、12.5%）が認められた。鼻咽頭炎を除き、各 TEAE はいずれも 1 例のみに認められた。すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は認められなかった。

試験 13400 パート A において最も多く報告された TEAE は、器官別大分類で、「感染症および寄生虫症」（51.0%）であった。その他で 10%超の被験者で報告された器官別大分類は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「神経系障害」であった。発現割合が最も高かった TEAE は発熱（13.7%）であり、次いで頭痛、咳嗽（11.8%）、ウイルス感染（9.8%）、鼻咽頭炎（7.8%）、下痢及びそう痒症（5.9%）であった。重症度が高度の TEAE は 2 例に発現し、貧血及び胃腸炎が各 1 例ずつに認められた。概して、TEAE の発現プロファイルは小児において予想されるもので

あり、試験 12954 及び試験 14319 の 12 歳以上の小児及び成人と比べて新たな安全性の懸念は示されなかった。

治験薬と関連のある TEAE

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、治験薬と関連のある TEAE は 9 例に発現した。内訳は、リンパ節症、急性心筋梗塞、悪心、注入部位疼痛、注入部位そう痒感、季節性アレルギー、筋肉痛、味覚異常、頭痛、鼻閉、鼻漏、アレルギー性皮膚炎、そう痒症、潮紅（いずれも各 1 件）であった。一部の事象は過敏性に関連する可能性が考えられた（2.5.5.4.6 参照）。試験 14319 の日本人集団では、治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。

試験 13400 パート A において、治験薬と関連のある TEAE は 1 例に認められた軽度のそう痒症であった。

2.5.5.4.3 死亡

いずれの試験においても、試験期間中に死亡例は認められなかった。

2.5.5.4.4 重篤な有害事象

参照項目： 2.7.4.2.1.4

試験 12954＋試験 14319 安全性プールで 14 例（9.9%）に重篤な TEAE が認められた。このうち、胸痛（2 例）を除き、すべての事象は 1 例のみに認められた。すべての被験者で重篤な TEAE からの回復又は改善がみられた。試験 14319 の日本人集団では、重篤な TEAE は認められなかった。

試験 12954 の継続投与期間において、1 件の重篤な TEAE が治験薬と関連があると判断された。この事象は、複数の心血管イベントの危険因子を有する被験者（被験者番号 390010018）に認められた急性心筋梗塞であり、発現時期は継続投与期間に移行した約 1 ヵ月後で、本剤による定期補充療法開始後 13 ヵ月であった。本事象は、本剤投与（2,000IU）の 4 時間後に発現し、本剤投与との因果関係は否定できないとされた。治験責任（分担）医師は、この被験者への治験薬投与を中止することとした。2 週間後にステントの処置を行い、回復が認められた。

試験 13400 パート A において、5 例に 7 件の重篤な TEAE が認められた。それらはいずれも治験薬と関連はないと判断され、すべての被験者が回復した。臨床的に重要と考えられた重篤な TEAE は、4 歳の男児（被験者番号 220020002）に本剤投与開始 6 ヵ月後にみられた 1 件の中等度の医療機器関連感染（報告用語：中心静脈カテーテル感染）であった。本被験者では治験薬の投与を中止し、本事象に対する治療を実施し、本事象は 3 日以内に消失した。本事象は治験薬と関連はないと判断された。

2.5.5.4.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

参照項目： 2.7.4.2.1.5

すべての試験を通じて、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例に認められた。内訳は試験 12954 の継続投与期間における重篤な TEAE として報告された急性心筋梗塞と、試験 13400 パート A における中等度の医療機器関連感染（報告用語：中心静脈カテーテル感染）であった。急性心筋梗塞は治験薬との因果関係は否定されず、医療機器関連感染は治験薬と関連はないと判断された。いずれの事象も試験期間中に消失した。

2.5.5.4.6 注目すべき有害事象

参照項目： 2.7.4.2.1.6.2

本剤の医薬品としての性質及び投与経路に基づき、注目すべき有害事象として、アレルギー型過敏症／アナフィラキシー反応、中心静脈アクセスデバイス（CVAD）関連事象、心血管イベント、インヒビター発生及び製造工程に由来する BHK/HCP に対する反応（2.5.5.5.2 参照）について検討した。

アレルギー型過敏症／アナフィラキシー反応

アレルギー型過敏症／アナフィラキシー反応及び関連する有害事象が本剤投与により発現する可能性があるが、臨床試験において、アナフィラキシー反応の発現は報告されなかった。

全ての FⅧ製剤において、過敏症又はアレルギー反応が稀に観察されており、ショックを含む重度のアナフィラキシーに進行する場合がある。

そこで、MedDRA 標準検索式による基本語の血管浮腫、アナフィラキシー反応及び過敏症と、個々の基本語である頻脈、洞性頻脈、浮動性めまい、悪心、嘔吐、注入部位そう痒感、悪寒、頭痛を、すべての過敏症を検出するアルゴリズムとして用いることにより過敏症の評価を行った。試験 12954＋試験 14319 安全性プールの 29 例（20.4%）及び試験 13400 パート A の 19 例（37.3%）で、1 件以上の過敏症の事象が報告された。このうち、7 例に治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上認められた。その内訳は、試験 12954＋試験 14319 安全性プールの 6 例 7 件（アレルギー性皮膚炎、潮紅、頭痛、注入部位そう痒感、悪心、そう痒症、季節性アレルギー）、及び試験 13400 パート A の 1 例（そう痒症）であった。これらの治験薬と関連のある事象は、いずれも 1 例のみにおける発現であった。試験 14319 で 1 例に認められた喘息は、重症度が高度で、重篤であったが、治験薬と関連はないと判断された。これらの過敏症はいずれも治験薬の投与中止には至らなかった。試験 14319 の日本人集団において認められた過敏症に関連する有害事象は、嘔吐、喘息及び皮膚びらん（各 1 例、12.5%）であり、いずれも治験薬と関連はないと判断された。

中心静脈アクセスデバイス（CVAD）関連事象

小児において治験薬投与に CVAD を要する場合、局所感染、菌血症、カテーテル留置部位血栓症を含む CVAD に関連する合併症を考慮する必要がある。

CVAD は、試験 13400 パート A 期間中に 11 例において治験薬投与のために使用された。CVAD は通常試験前に挿入するため、CVAD の使用は病歴として記録された。CVAD 使用の小児にみられた有害事象のいずれも治験薬と関連はないと判断された。医療機器機能不良の 1 例（被験者番号 220020002、治験薬投与下でない有害事象）は、中心静脈カテーテル交換のために入院したことから重篤とされた。

心血管イベント

心血管危険因子又は心血管疾患を有する血友病患者は、FⅧ製剤による治療で血液凝固機能が正常化した場合、非血友病患者と同様の心血管イベントの発現リスクを持つ可能性がある。特に既存の心血管危険因子がある場合、血友病患者は投与後の FⅧ濃度上昇により非血友病患者と同様の血管閉塞又は心筋梗塞のリスクを有することになる。

心血管イベントとして、器官別大分類の「心臓障害」と「血管障害」における有害事象の発現を評価したところ、試験 12954＋試験 14319 安全性プールでは 7 例（4.9%）に認められた。「血管障害」では、5 例で高血圧が報告され、その他の事象は 2 例又は 1 例のみで報告された。最も重要な心血管イベントは、重篤かつ治験薬と関連があるとされた急性心筋梗塞であった。「血管障害」は、潮紅の 1 例が治験薬と関連があるとされた。試験 14319 の日本人集団において、器官別大分類の「心臓障害」と「血管障害」に分類される有害事象は認められなかった。

試験 13400 パート A においては、「心臓障害」又は「血管障害」の有害事象を発現した被験者は報告されなかった。

2.5.5.4.7 大手術時における有害事象

参照項目： 2.7.6.2.2.3.2.1

試験 12954 において、止血管理のために本剤を使用した 12 件の大手術が 10 例で実施された。このうち 5 例はパート C のみの参加であり、手術中のみ（術後 3 週間までの止血管理目的の治療を含む）本剤投与を受けた。パート C で実施された 5 例 7 件の大手術において、本剤投与中に 1 件以上の TEAE が発現した。下痢及び発熱（それぞれ 2 例）を除き、他の事象はすべて 1 例のみにおける発現であった。いずれの TEAE も治験薬と関連はないと判断され、本剤の投与中止に至った TEAE は認められなかった。肝硬変の 1 例における手術後の腹水がパート C で唯一の重篤な TEAE であった。なお、大手術及び継続投与期間中に本剤投与を受けたその他の 5 例に認められた TEAE については、上述した安全性プールに含まれる。

試験 14319 で大手術を受けた 1 例において TEAE の発現は認められなかった。

2.5.5.4.8 試験 12954 パート A（PK パート）における有害事象

試験 12954 パート A（PK パート）において、28 例に本剤及びコージネイト FS をクロスオーバーによる 2 期間で単回投与した。28 例中 7 例（25.0%）に、本剤又はコージネイト FS のいずれかの投与期間中に TEAE が発現した。TEAE の重症度はすべて軽度であった。治験薬と関連のある TEAE は 2 例に認められ、1 例ではコージネイト FS 投与期間中に知覚障害が発現し、本剤投与期間中に単球増加症が発現し、もう 1 例ではコージネイト FS 投与期間中に単球増加症が発現した。重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。パート A の初回 PK 評価期間と 2 回目の PK 評価期間の間に 2 件の治験薬投与下ではない SAE（血尿及び肺炎）が 1 例において報告された。

2.5.5.5 臨床検査

2.5.5.5.1 臨床検査値

臨床検査値に関する安全性評価として、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固パラメータの検査、尿検査を実施した。

いずれの試験においても、全体的に本剤による臨床検査値への影響はみられなかった。個々の被験者において、治験薬投与下で臨床検査値異常はみられたが、治験薬投与に起因するものは認められなかった。臨床検査項目のベースラインからの変化量の平均値及び中央値のいずれにおいても、臨床的に意味のある変動は認められず、投与中に一定の傾向はみられなかった。

試験 14319 の日本人集団においても、臨床検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.5.5.5.2 免疫原性

本剤の医薬品としての性質に基づき、FⅧ補充療法の重篤な合併症として、FⅧに対する中和抗体（インヒビター）発生及び製造工程に由来する BHK/HCP に対する反応がある。

既治療例におけるインヒビター発生

インヒビター発生は血友病 A 患者の治療において既知の合併症である。インヒビターは、通常FⅧの凝固促進活性を阻害する免疫グロブリン G（IgG）であり、血漿 1mL におけるベセスダ単位（BU）で定量化される。このインヒビター発生は、補充療法製剤の有効性を妨げるため、罹患率及び死亡率が著しく上昇する可能性がある。インヒビター発生のリスクは、FⅧの未治療例において最初の 20 曝露日以内が最も高く、150 日超にはリスクは低下する[16,17]。

そのため、臨床観察を適切に行い、3～4 ヵ月ごとの各来院時又は何らかの臨床上の疑いがみられた場合にベセスダ法の Nijmegen 変法による検査を実施し、インヒビター発生について被験者を注意深く観察した。試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A において、0.6BU/mL 以上のインヒビター陽性値がみられた被験者はいなかった。これらの被験者はすべて治療歴を有していたためインヒビター発生のリスクは低かった。試験 13400 パート A には、前治療での曝露日数が 150 日未満（150 日超よりも高リスクの範囲になる）の被験者が含まれたことに注意すべきである（選択基準は 50 曝露日以上）。

未治療例におけるインヒビター発生

進行中の試験 13400 パート B において、未治療例 9 例中 1 例に臨床的に意味のあるインヒビター発生が認められた（2.7.4.2.1.7 参照）。この 1 例は、9 ヵ月齢の男児被験者であり、6 曝露日の後、高力価（50BU/mL）FⅧ抗体発現のため治験薬投与を中止した。また、他の 1 例（11 ヵ月齢の男児被験者）に一過性低力価抗体（最高値 1.8BU/mL）が発生したが、投与量を変えずに投与を継続したところ、この値は最終測定時には陰性になった。

抗 HSP70 抗体及び抗 BHK/HCP 抗体

HSP70 は BHK 細胞株に発現させるため、これらのタンパク質に対する抗体産生を評価した。

抗 HSP70 抗体

抗 HSP70 抗体濃度を定期的に測定した。抗体陰性のカットオフ値は、95 パーセンタイルである 239ng/mL とし、定量下限は 25ng/mL 又は 50ng/mL であった。

試験 12954＋試験 14319 安全性プールの大多数の被験者は、ベースライン又はスクリーニング時にカットオフ値未満の検出可能な抗 HSP70 抗体濃度を有していた。13 例の被験者が、スクリーニング又はベースライン、並びに試験期間中のいずれかの時点で陽性カットオフ値を超える値を示した。抗 HSP70 抗体濃度の推移の内訳は、試験登録時に陽性でその後に陰性になった被験者が 2 例、試験登録時に陽性でその後も陽性のままであった被験者が 1 例、試験登録時に陰性で一時的に陽性になった被験者が 5 例、試験登録時に陰性でその後陽性になりそのまま陽性であった被験者が 5 例であった。

試験 14319 の日本人集団では、ベースラインにおける抗 HSP70 抗体値（平均値±SD）は 53.06±17.05ng/mL（中央値：58.60ng/mL、範囲：25.0～69.7ng/mL）であり、いずれの被験者もカットオフ値以下であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.2/7）。すべての評価時点に

おいて個々の被験者の抗体値の増加又は減少が認められたが、出血時補充療法群及び定期補充療法群の中央値は共に 12 ヵ月の投与期間中に増加する傾向はみられなかった。

試験 13400 パート A において、カットオフ値を超える抗 HSP70 抗体が 1 例に認められた。本被験者は、スクリーニング時に CVAD による感染の約 1 週間後に陽性を示したが、試験期間中に陽性閾値未満に低下した。

試験期間中の抗 HSP70 抗体値の上昇はすべて小さく、治験薬投与開始前に認められた最高値には達しなかった。抗 HSP70 抗体は、大多数の被験者において検出可能であり、抗体価上昇は、併発の感染性疾患を有する被験者の炎症反応に関連している可能性が考えられた。

抗 BHK/HCP 抗体

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、大多数の被験者で抗 BHK/HCP 抗体はベースライン時及び試験期間を通して陰性であった。スクリーニング又はベースライン時、並びに試験中に、陽性又は陽性の可能性ありであった被験者は 5 例認められた。これらの被験者はすべて試験登録時に既に検査結果が陽性であった。試験期間中に BHK/HCP に対する抗体が産生した被験者はみられなかった。試験 14319 の日本人集団では、抗 BHK/HCP 抗体陽性を示した被験者は認められなかった。

試験 13400 においては、抗 BHK/HCP 抗体検査を実施しなかった。

免疫原性の要約

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A の結果から、成人及び小児の既治療例では、FⅧに対するインヒビター発生、すなわち 0.6BU/mL 以上のインヒビター発生は認められなかった。

抗 HSP70 抗体又は抗 BHK/HCP 抗体濃度の変動に特異的な傾向はみられず、抗体濃度の上昇に関連する臨床症状を示した被験者はみられなかった。最も高い抗 HSP70 抗体濃度は試験開始前のベースライン時に測定された（試験 14319 において 26 歳の白人被験者に 861ng/mL、試験 13400 パート A において 4 歳の白人男児に 1,865ng/mL）が、それらはカットオフ値（正常集団の 95 パーセンタイル）未満に低下した。産生細胞株中の HSP70 が変異原性の問題をもたらす可能性について検討するため、変異原性検査を実施したが、本剤には変異原性は認められなかった（2.6.6 参照）。若年健康人における血清中濃度の範囲は 60～3,000ng/mL であることを考慮すれば[18,19]、本剤投与中に抗 HSP70 抗体が比較的低濃度で設定した 239ng/mL というカットオフ値を超えて上昇した被験者は少数であったことから、安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられた。また、急性感染症で HSP70 濃度が上昇し、約 500～6,021ng/mL の血清中濃度が認められたという報告があることから[18]、抗 HSP70 抗体産生には、本剤よりも合併症である急性感染症が関与していた可能性がある。したがって、本剤が臨床的に意味のある抗 HSP70 抗体産生を誘導する可能性は極めて低いと考えられる。

2.5.5.6 バイタルサイン及びその他の観察項目

バイタルサイン

各試験におけるバイタルサイン及びその他の観察項目には、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温、体重、身長、BMI が含まれた。これらのパラメータのいずれにも試験期間中に臨

床的に意味のある変化は認められなかった。更に、各バイタルサインの平均値は、すべての来院時の投与前後でほぼ同程度であった。

妊娠

血友病 A 患者の発生は女性には稀なため、女性における本剤の使用はいずれの臨床試験でも検討しなかった。

これらの試験への参加中に被験者のパートナーにみられた妊娠に関して、系統的な報告はなされなかった。被験者のパートナーで報告された少数の妊娠では新たな安全上の懸念は示されなかった。

2.5.5.7 安全性に関する部分集団解析

2.5.5.7.1 年齢及び地域／人種

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、下記の部分集団解析を実施した。

- 年齢：小児（12～17 歳、n=20）及び成人（18 歳以上、n=122）
- 地域／人種：アジア人（n=32）及び非アジア人（n=110）

ベースラインにおける疾患特性には、部分集団間で下記の差異が認められた（2.7.4.1.3.2 参照）。

診断時又は治療開始時の年齢中央値、標的関節を有する被験者の割合及び標的関節数の中央値、試験前 12 ヵ月間の出血回数及び関節内出血回数の中央値は、小児は成人に比べて低く、非アジア人はアジア人に比べて低値であった。なお、小児及びアジア人の部分集団の被験者数は、それぞれ成人及び非アジア人に比べて少なかったこと、アジア人はすべて試験 14319 に参加しており試験開始前に出血時補充療法を受けていたのに対して、試験 12954 では多くの被験者が試験開始前に定期補充療法を受けていたことの影響が考えられるため、結果の解釈には注意が必要である。

病歴、特に血友病関連の病歴は、アジア人において多くみられる傾向が認められた。HIV 又は C 型肝炎の病歴について、小児では HIV 及び C 型肝炎の病歴を有するものはなく、C 型肝炎の病歴を有する被験者の割合は、非アジア人（59.1%）でアジア人（40.6%）に比べて高い傾向が認められた。

試験期間の中央値（約 370 日）及び曝露日数の中央値（約 160 日）は、小児と成人で類似していた。このため、本剤の投与量はこれらの年齢群間で類似しており、被験者あたりの総投与量の中央値は、小児で 311,552.65IU/kg、成人で 313,845.35IU/kg であった。試験期間及び被験者あたりの総投与量は、アジア人（367.00 日、260,738.83IU/kg）のほうが非アジア人（400.78 日、320,885.28IU/kg）よりも低値であったが、これはアジア人が組入れられたのは試験 14319 のみであり、試験 12954 と比べて治験薬の投与期間が短かかったことによる影響が考えられた。

年齢及び地域／人種別の部分集団別の TEAE の発現割合は、小児 75.0%（15/20 例）及び成人 68.0%（83/122 例）で、アジア人 53.1%（17/32 例）及び非アジア人 73.6%（81/110 例）であり、小児（12～17 歳）及び非アジア人で高い傾向がみられたが、これらの被験者数は少ないため、解釈には注意が必要である。

2.5.5.7.2 用法・用量別

参照項目： 2.7.4.2.1.2.5

試験 12954 パート B、試験 14319 及び試験 13400 パート A の用法・用量別の有害事象の発現に関する部分集団解析を実施した。

各試験において、本剤の定期補充療法の 1 回投与量（IU/kg）及び投与頻度は、被験者の出血状況やライフスタイルを考慮して、治験責任（分担）医師が治験実施計画書の規定範囲内で決定した。試験 12954 パート B では 20～50IU/kg の週 2～3 回投与、試験 14319 の低用量定期補充療法群では 20、25 又は 30IU/kg の週 2 回投与、高用量定期補充療法群では 30、35 又は 40IU/kg の週 3 回投与を行った。試験 13400 の小児の既治療例を対象としたパート A では 25～50IU/kg の週 2 回以上投与、小児の未治療例を対象としたパート B では 15～50IU/kg（最小用量 250IU）の週 1 回以上の定期補充療法、又は被験者の初発の出血に対する治療として本剤を投与開始した。

試験 12954 において、TEAE を発現した被験者の割合は、20～30IU/kg×週 2 回投与群で 75.0%（6/8 例）、20～30IU/kg×週 3 回投与群で 76.7%（23/30 例）、35～50IU/kg×週 2 回投与群で 80.0%（8/10 例）及び 35～50IU/kg×週 3 回投与群で 71.4%（10/14 例）であり、これらの部分集団間で大きな差異は認められなかった。

試験 14319 において、TEAE を発現した被験者の割合は、低用量定期補充療法群で 57.1%（16/28 例）、高用量定期補充療法群で 58.1%（18/31 例）であり、部分集団間で同程度であった。

試験 13400 パート A において、TEAE を発現した被験者の割合は、週 2 回以内の投与群で 61.9%（13/21 例）、週 3 回以上の投与群で 73.3%（22/30 例）であり、部分集団間で大きな差異はみられなかった。

以上より、各試験における有害事象の発現割合について、用法・用量別の部分集団間で大きな差異は認められなかった。

2.5.5.8 現在進行中の臨床試験における安全性

参照項目： 2.7.4.2.1.7

[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、試験 13400 パート B において、9 例の未治療例が治験薬投与を受け、そのうち 3 例が試験を終了し、継続投与期間に移行した。未治療例の年齢の中央値は 0.92 歳（範囲：0.1～1.0 歳）であり、1 例が 1 ヵ月齢未満、5 例が 1 ヵ月齢～1 歳未満、3 例が 1 歳～6 歳未満であった。未治療例はすべて白人であった。本剤の曝露日数は、4 例で 20 日以下、2 例で 20 日超から 50 日未満であり、3 例で 50 日以上に達して主要試験を終了し、継続投与期間に移行した。曝露日数の合計の中央値は 38.0 日であった。

2 例の未治療例で FⅧインヒビターの発生が認められた。いずれも重篤で、治験薬と関連があると判断された。1 例は一過性の低力価抗体が認められたが、治験薬の投与量を変えることなく、投与期間中に基準値範囲に戻り、臨床的に重要ではないとされた。もう 1 例は、出血時治療による 6 曝露日の後に高力価抗体が認められたため治験薬投与を中止した。未治療例でのインヒビター発生率は約 30%であり、これらの予備的結果は予想範囲内のものである。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、試験 13400 の継続投与期間に 49 例（既治療例 46 例、未治療例 3 例）が移行し、そのうち 7 例が試験を終了している。また、1 例は組入れ後に von Willebrand 病と

診断されたため、試験を中止した。被験者の年齢の中央値は 5.0 歳（範囲：0.9～11.0 歳）であった。4 例を除くすべての被験者で、本剤の曝露日数が 100 日以上に達した。試験期間中に 41 例（83.7%）に TEAE が認められたが、いずれも治験薬と関連はないと判断され、治験薬の投与中止に至ったものは認められなかった。ほとんどの TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。15 例（30.6%）に重篤な TEAE が認められた。入院を伴う中心静脈カテーテル除去の 2 例を除いて、重篤な TEAE はすべて 1 例のみにおける発現であり、すべての SAE は本剤と関連はないとされた。試験期間中の死亡例は認められなかった。継続投与期間中にインヒビターを発生した被験者は認められなかった。

2.5.5.9 安全性の結論

本剤の安全性評価は、試験 12954（パート B 及び継続投与期間）及び試験 14319 に組入れられた成人及び小児（12～17 歳）被験者 142 例（既治療例）に基づくものであり、累積曝露日数は 25,890 日に達した。このうち 125 例では曝露日数が 100 日以上に達していた。更に、試験 13400 パート A において登録された 0～12 歳の小児被験者 51 例（既治療例、累積曝露日数は 3,618 日）も安全性評価の対象とした。

本剤の初回投与から最終投与後 3 日以内に発現した有害事象を TEAE として、1 年間又は 2 年間の試験期間中に TEAE を収集した。ほとんどの TEAE は軽度であり、本剤との関連はないものであった。試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、TEAE は 142 例中 98 例（69.0%）に認められた。最もよくみられた TEAE は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（40.8%）であり、その中で多く報告された事象は鼻咽頭炎（19.0%）であった。試験 13400 パート A では、51 例中 35 例（68.6%）に 6 ヵ月間の投与期間中に 1 件以上の TEAE が発現した。最もよくみられた TEAE は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（51.0%）であり、その中で多く報告された事象はウイルス感染（9.8%）、鼻咽頭炎（7.8%）であった。全試験を通じて、治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者は 10 例であり（試験 12954＋試験 14319 安全性プール：9 例、試験 13400 パート A：1 例）、すべて 1 例のみにおける発現であった。これらの事象のうち 7 件は、FⅧ製剤における既知の過敏症と解釈できると考えられるものであった。試験 13400 パート A において、1 例に治験薬と関連があると判断された軽度のそう痒症が認められた。

重篤な TEAE は、試験 12954＋試験 14319 安全性プールで 14 例、試験 13400 パート A で 5 例に認められた。このうち、試験 12954 継続投与期間における急性心筋梗塞は、既知の複数の心血管イベントの危険因子を有する被験者に認められ、本事象は治験薬との関連は否定できないと判断された。また、その他に臨床的に重要と考えられた重篤な TEAE は、試験 13400 パート A において本剤投与開始 6 ヵ月後 1 例に発現した中等度の医療機器関連感染であり、本被験者はこの有害事象のため、治験薬の投与を中止した。

アレルギー型過敏症、心血管イベント、小児における CVAD イベントに関連した TEAE の発現割合は低く、市販されている rFⅧ製剤における既知の安全性情報と比べて、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

FⅧに対するインヒビターの発生、又は製造工程に由来するタンパク質に関連する抗体（抗 HSP70 抗体及び抗 BHK/HCP 抗体）の産生については、既治療例において、試験期間中にインヒビター発生（≥0.6BU/mL）はみられず、免疫原性は認められなかった。抗 HSP70 抗体や抗 BHK/HCP 抗体濃度に関する変化に一定の傾向はみられず、これらに関連する臨床症状を示した被験者は認められなかった。抗 HSP70 抗体又は抗 BHK/HCP 抗体価の陽性閾値をわずかに超える上昇が試験中及び治験薬投与開始前にも認められたが、これらに特定の傾向はみられず、治験薬と関連しない反応であることが示唆され、炎症又は感染状態に関連して発現した可能性がある。

試験 13400 パート B の未治療例における安全性の中間解析データから、インヒビター発生率は、重症血友病で未治療例における約 30%という予想範囲内にとどまるものと考えられた。

本剤の臨床検査値やバイタルサインに対する影響は認められなかった。治験薬投与下で個々の異常変動はみられたが、治験薬投与に起因するものではなかった。

試験 14319 の日本人集団において、外国人集団と比べて安全性上の新たな懸念は認められなかった。

以上より、本剤は、現在市販されているコージネイト FS と同様の安全性及び忍容性プロファイルを有することが示され、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

血友病 A 患者において、FⅧ製剤による補充療法は、出血の治療及び抑制のために欠かせない治療法である。FⅧ製剤を静脈内投与することにより、血液凝固プロセスが正常化して止血に至り、また新たな出血そのものも抑制される。

本剤は、成人及び小児の血友病 A 患者における出血時の治療、出血の抑制（定期補充療法）及び手術時の止血管理を目的として開発されたヒト rFⅧ製剤であり、本剤のベネフィットは、実際の治療対象となる患者集団とほぼ同様と考えられる成人及び小児の重症血友病 A 患者を対象に実施した 3 つの臨床試験において検討されている。

出血時の治療における本剤の有効性については、以下に示す 3 試験において一貫した結果が得られている。12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者（既治療例）を対象とした 2 試験（試験 12954 パート B 及び継続投与期間、並びに試験 14319）において、定期補充療法が行われた 121 例に 687 件の出血が認められた。このうち 625 件（91.0%）は本剤の 2 回以下の投与で止血し（2.5.4.5.1.1 参照）、出血時の治療に対する被験者の評価は、評価可能であった 662 件の出血のうち 468 件（70.7%）が「非常に良好（excellent）」又は「良好（good）」であった（2.5.4.5.1.2 参照）。また、出血時補充療法が行われた 21 例に 1,204 件の出血が認められた。このうち 1,147 件（95.3%）は本剤の 2 回以下の投与で止血し（2.5.4.5.1.1 参照）、出血時の治療に対する被験者の評価は、評価可能であった 1,196 件の出血のうち 834 件（69.7%）が「非常に良好（excellent）」又は「良好（good）」であった（2.5.4.5.1.2 参照）。12 歳以下の小児の重症血友病 A 患者（既治療例）を対象とした試験 13400 パート A において、定期補充療法が行われた 51 例に 97 件の出血が認められた。このうち 87 件（89.7%）は本剤の 2 回以下の投与で止血し（2.5.4.5.1.1 参照）、出血時の治療に対する被験者又は介護人の評価は、評価可能であった 81 件の出血のうち 73 件(90.1%）が「非常に良好（excellent）」又は「良好（good）」であった（2.5.4.5.1.2 参照）。なお、出血時の治療は、海外におけるコージネイト FS での推奨用法・用量に基づいて行った（2.5.4.5.7.1 参照）。

出血の抑制における本剤の有効性についても、以下の通り 3 試験において一貫した結果が得られている。定期補充療法における一人あたりの推定年間出血率の中央値は、12 歳以上の小児及び成人患者〔試験 12954 パート B 及び継続投与期間、並びに試験 14319、用法・用量：20～50IU/kg×週 2～3 回投与（試験 12954）、20～30IU/kg×週 2 回又は 30～40IU/kg×週 3 回投与（試験 14319）〕で 1.98 回/年（2.5.4.5.2.1 参照）、12 歳以下の小児患者（試験 13400、用法・用量：25～50IU/kg×週 2～3 回又は隔日投与）で 1.90 回/年であった（2.5.4.5.2.1 参照）。また、試験 14319 での定期補充療法における推定年間出血率の中央値は 1.98 回/年であり、出血時補充療法（59.96 回/年）に比べて有意な減少が認められたことから、本剤の定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が示された（2.5.4.5.2.1 参照）。定期補充療法におけるベネフィットは、関節内出血をはじめとする出血の抑制であり、上述した用法・用量による本剤の継続的な定期補充療法は、出血の発生を抑制し、患者の QOL を改善すると予想される。

手術時の止血管理における本剤の有効性についても、同様に 3 試験において一貫した結果が得られている。12 歳以上の小児及び成人患者 38 例（試験 12954 及び試験 14319）及び 12 歳以下の小児患者 1 例（試験 13400）において、60 件の手術（大手術 14 件及び小手術 46 件）が行われ、評価不能であった 3 件の小手術を除くすべての手術において、止血管理に対する医師評価は「非常に良好（excellent）」又は「良好（good）」であった（2.5.4.5.3.2 参照）。なお、手術時の治療は、コージネイト FS での推奨用法・用量に基づいて行った（2.5.4.5.7.1 参照）。

これらの有効性結果は、全体集団のみならず、日本人集団においても同程度に認められており、また、いずれも既存のFVⅢ製剤であるコージネイトFSとも同程度であった。

また、本剤のコージネイト FS に対する薬物動態学的非劣性も確認されている（2.5.3.1.1 参照）。

更に、本剤は、細胞培養及び精製工程からすべての動物及びヒト由来の添加物を除去したことにより、ヒト血液由来感染症や伝達性海綿脳症の発症といった潜在的リスクを排除することが期待される（2.5.1.1参照）。

以上のことから、本剤は、成人及び小児の重症血友病 A 患者における出血時の治療、出血の抑制（定期補充療法）及び手術時の止血管理において、コージネイト FS と同程度の有効性を示し、薬物動態学的にもコージネイトFSに対する非劣性が確認された。また、コージネイトFSに比べ、感染リスクも少ないことが期待される。

なお、本剤は、既に臨床診療の場で 25 年を超える使用経験を有する既知の医薬品クラス（rFVⅢ製剤）に属するものであり、治療ベネフィットに関する不確定要素は予想されない。

2.5.6.2 リスク

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A において、10 例 15 件の治験薬と関連のあるTEAE〔そう痒症（2 件）、リンパ節症、急性心筋梗塞、悪心、注入部位疼痛、注入部位そう痒感、季節性アレルギー、筋肉痛、味覚異常、頭痛、鼻閉、鼻漏、アレルギー性皮膚炎、潮紅（各 1 件）〕が認められたが、急性心筋梗塞の 1 件を除き、重症度はいずれも軽度から中等度であった（2.5.5.4.2参照）。

これらの TEAE は、いずれも既存の FVⅢ製剤でもみられるものであり、本剤に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、日本人集団においても全体集団同様の安全性プロファイルであった。

FVⅢ製剤投与時に注目すべき有害事象及び留意点について以下に要約する。なお、これらの有害事象が認められた場合には適切な処置を行うよう、本剤の添付文書などにおいて注意喚起する予定である。

中和抗体（インヒビター）

血友病 A 患者の治療における既知の合併症として、FVⅢに対する中和抗体（インヒビター）の発生が懸念される。試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A では、ベセスダ法のNijmegen変法を用いて、6ヵ月から2年間の投与期間中に定期的な間隔でインヒビターの検査を行った。その結果、成人及び小児の既治療例ではインヒビターの発生（0.6BU/mL 以上）はみられなかった（2.5.5.5.2参照）。なお、現在進行中の試験13400パートBにおいて、[redacted]年[redacted]月までに投与開始された未治療例 9 例中 2 例にインヒビター発生が認められているが（2.5.5.5.2参照）、これは、未治療例に FVⅢ製剤を投与したときに予想される発生率の範囲内であり、本剤に特有のものではない。一般に、FVⅢ製剤による治療を受ける患者は、適切な臨床評価及び臨床検査により、FVⅢインヒビターについて慎重な観察が必要である。予想した血漿中 FVⅢ活性が得られない場合、又は適切な投与量で出血を管理できない場合には、FVⅢインヒビターの存在を確認するべきである。

アレルギー型過敏症

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A では、7 例 8 件の治験薬と関連のある過敏症〔そう痒症（2 件）、アレルギー性皮膚炎、潮紅、頭痛、注入部位そう痒感、悪心、季節性アレルギー（各 1 件）〕が認められたが、いずれも、アナフィラキシー反応への進行や治験薬投与の中止には至らなかった（2.5.5.4.6 参照）。しかしながら、本剤によりアレルギー型過敏症が発現する可能性がある。

心血管イベント

FⅧ製剤による治療によって血液凝固機能が正常化している場合、心血管危険因子や心血管疾患を有する血友病患者が心血管イベントを発現するリスクは、心血管危険因子や心血管疾患を有する非血友病患者と同程度となる可能性がある。

CVAD 関連事象

小児では、中心静脈アクセスデバイス（CVAD）を用いて FⅧ製剤を投与する場合、CVAD 関連事象（局所感染、菌血症、カテーテル留置部位血栓症など）を発現する可能性がある。

2.5.6.3 ベネフィット・リスクバランス

本剤を用いた 3 つの臨床試験により、この新規 rFⅧ製剤の成人及び小児重症血友病 A 患者の治療における有効性及び安全性が確認された。

本剤は、血友病 A 患者における出血時の治療、出血の抑制及び手術中の止血管理に有効であることが示された。更に、推定年間出血率を指標とした、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が示された。

3 つの臨床試験を通じて、本剤の安全性及び忍容性の一貫性が示された。本剤投与により認められた安全性プロファイルは、コージネイト FS を含む既存の FⅧ製剤における安全性プロファイルと同様であり、本剤に特有の新たな所見は認められなかった。また、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び重篤な有害事象は少数であり、いずれも管理可能なものであった。既治療例を対象としたいずれの臨床試験においても、本剤の免疫原性は認められず、臨床検査値及びバイタルサインへの影響もみられなかった。

以上、本剤は血友病 A 患者における出血時の治療、出血の抑制、及び手術中の止血管理に対する治療ベネフィットを有すること、また、血友病 A 患者に対する本剤のリスクは既に特定されており新たな所見は認められなかったこと、更に、発現した有害事象はいずれも管理可能なものであったことから、本剤のベネフィットとリスクのバランスについては、総合的にベネフィットがリスクを上回るものと考えられた。

2.5.6.4 結論

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A において本剤の有効性及び安全性を検討した結果、本剤のベネフィットはリスクを上回り、血友病 A 患者における出血時の治療、出血の抑制（定期補充療法）及び手術時の止血管理において、有用であることが確認された。

本剤の導入により、アドベイト（ルリオクトコグ アルファ）やノボエイト（ツロクトコグ アルファ）と同様の第三世代のヒト rFⅧ製剤の一つとして、従来コージネイト FS（第二世代）による治療が行われてきた患者を中心に本剤への切り替えが進むものと考える。

2.5.7 参考文献

1) 血液凝固異常症全国調査 平成25年度報告書、公益財団法人エイズ予防財団 2014:3 (5.4.1に添付)

2) White GC 2nd et al., Thromb Haemost 2001:85(3):560 (5.4.2に添付)

3) Srivastava A et al., Haemophilia 2013:19:e1-e47 (5.4.3に添付)

4) 藤井輝久ら、血栓止血誌 2013:24(6):619-639 (5.4.4に添付)

5) National Hemophilia Foundation, MASAC Document #179; http://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac179.pdf (Accessed 2015 Apr 07) (5.4.5に添付)

6) Richards M et al., Br H Haematol 2010:149(4):498-507 (5.4.6に添付)

7) 血液凝固異常症全国調査 平成25年度報告書、公益財団法人エイズ予防財団 2014:12 (5.4.7に添付)

8) EMA, EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev.1, 2012 (5.4.8に添付)

9) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発第0928010号、平成19年9月28日 (5.4.9に添付)

10) EMEA, CPMP/BPWP/1561/99, 2000 (5.4.10に添付)

11) EMEA, EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009, 2009 (5.4.11に添付)

12) ICH harmonised tripartite guideline, Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11, 2000 (5.4.12に添付)

13) Vargas HM et al., J Pharmacol Toxicol Methods 2008:58(2):72-76 (5.4.13に添付)

14) EMA, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009, 2011 (5.4.14に添付)

15) EMEA, CPMP/BPWG/1619/99, 2000 (5.4.15に添付)

16) Astermark J, Semin Hematol 2006:43(2 Suppl 4):S3-7 (5.4.16に添付)

17) Key NS, Br J Haematol 2004:127(4):379-391 (5.4.17に添付)

18) Njemini R et al., Scand J Immunol 2003:58(6):664-669 (5.4.18に添付)

19) Rea IM et al., Exp Gerontol 2001:36(2):341-352 (5.4.19に添付)