目次

1. 製品開発の根拠.....6
1.1 緒言.....6
1.2 申請効能・効果及び用法・用量.....6
1.3 薬理学的分類.....7
1.4 臨床的側面.....7
1.5 科学的背景.....8
1.6 重要な規制当局によるガイダンス.....9
1.6.1 各地域又は国の規制当局との主な協議.....9
1.6.2 医薬品医療機器総合機構との主な協議内容.....10
1.7 臨床開発計画.....11
1.7.1 臨床試験の概要.....11
1.7.2 試験デザインー第 I 相 070701 試験（VWD 患者）.....15
1.7.3 試験デザインー第 III 相 071001 試験（VWD 患者）.....16
1.7.4 試験デザインー第 III 相 071101 試験（VWD 患者ー周術期）.....17
1.7.5 試験デザインー第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）.....17
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....18
3. 臨床薬理に関する概括評価.....19
3.1 概略.....19
3.2 VWD 患者の PK.....20
3.2.1 rVWF.....20
3.2.2 FVIII:C の PK に対する rVWF の影響.....22
3.2.3 PK に及ぼす内因性要因の影響.....22
3.2.4 PK に及ぼす外因性要因の影響.....22
3.3 VWD 患者での免疫原性.....22
3.4 臨床薬理のまとめ.....23
4. 有効性の概括評価.....24
4.1 071001 試験（止血効果）.....24
4.1.1 有効性評価項目.....24
4.1.2 用量設定.....25
4.1.3 有効性の結果.....26
4.1.3.1 出血事象に対する治療が奏効した被験者数（主要評価項目）.....26
4.1.3.2 止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数（副次評価項目）.....26
4.1.3.3 出血事象 1 件あたりの rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独の投与回数（副次評価項目）.....27
4.1.3.4 出血事象 1 件あたりの rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独の投与量（副次評価項目）.....27

4.1.3.5 性別及び民族別の有効性 28
4.1.3.6 日本人集団の有効性の結果 28
4.2 071101 試験（周術期管理） 28
4.2.1 有効性評価項目 28
4.2.2 用量設定 30
4.2.3 有効性の結果 31
4.2.3.1 全般的止血効果（主要評価項目） 31
4.2.3.2 術中の推定失血量と実際の失血量との比較（副次評価項目） 31
4.2.3.3 術中の止血効果（副次評価項目） 32
4.2.3.4 体重調整した 1 日あたりの rVWF 投与量（術中及び術後の rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与）（副次評価項目） 32
4.3 有効性の結論 32
5. 安全性の概括評価 34
5.1 安全性評価計画 34
5.2 曝露状況 34
5.2.1 被験者の曝露状況 34
5.2.2 治験薬別の曝露状況 34
5.3 有害事象 36
5.3.1 比較的よくみられる有害事象 37
5.3.2 時間的に関連のある有害事象 37
5.3.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 38
5.3.4 性別の有害事象 38
5.3.5 死亡及びその他の重篤な有害事象 39
5.3.6 試験中止に至った有害事象 39
5.3.7 過敏症 39
5.3.8 血栓性血小板減少性紫斑病 39
5.4 臨床検査値の評価 40
5.5 免疫原性 40
5.5.1 VWF、FVIII 及び不純物に対する抗体 40
5.5.1.1 中和抗体 40
5.5.1.2 VWF に対する結合抗体 40
5.5.1.3 不純物に対する結合抗体 41
5.5.2 全般的な免疫原性のリスク評価／結論 41
5.6 血栓形成性 41
5.7 バイタルサイン 41
5.8 身体的所見 42
5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性 42

5.10 安全性データベースの限界 43
5.11 安全性の結論 43
6. ベネフィットとリスクに関する結論 44
6.1 治療の背景 44
6.1.1 疾患又は症状 44
6.1.2 現行の治療 44
6.2 ベネフィット 44
6.3 リスク 45
6.3.1 副作用 45
6.3.2 血栓形成性 45
6.3.3 過敏症 46
6.3.4 インヒビター形成 46
6.3.5 ウイルス安全性 47
6.3.6 添加物の影響 48
6.4 ベネフィット･リスク評価 49
7. 参考文献 50

表

表 2.5-1. 規制当局との主な協議 9
表 2.5-2. 本申請資料に含む完了した rVWF 臨床試験のデザイン 13
表 2.5-3. 各コホートの概要（070701 試験） 16
表 2.5-4. 臨床試験での rVWF の PK 評価の概要 19
表 2.5-5. 止血効果判定スコア 24
表 2.5-6. 有効性の主要評価項目 [a] 29
表 2.5-7. rVWF:rFVIII の投与方法別の投与回数 36
表 2.5-8. 安全性統合解析－VWD 患者の有害事象発現率 （070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団） 37

略語一覧

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ADAMTS13	A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13	トロンボスポンジン 1 型モチーフ第 13 番を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ
AE	Adverse event	有害事象
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUMC	Area under the moment curve	モーメント曲線下面積
BE	Bleeding episode	出血事象
BLA	Biologics license application	生物学的製剤承認申請
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC	Chemistry, manufacturing and control	Chemistry, manufacturing and control
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products	Committee for Orphan Medicinal Products
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DDAVP	1-desamino-8-D-arginine vasopressin	デスモプレシン
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FVIII:C	Factor VIII coagulation activity	血液凝固第 VIII 因子活性
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HMWM	High molecular weight multimers	高分子量多量体
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IND	Investigational new drug	Investigational new drug
IP	Investigational product	治験薬
IR	Incremental recovery	上昇回収率
ISS	Integrated summary of safety	安全性の統合解析
IU	International unit	国際単位
iv	Intravenous	静脈内

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
Kd	Dissociation constant	解離定数
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare	厚生労働省
PB19V	Parvovirus B19	パルボウイルス B19
pdFVIII	Plasma-derived factor VIII	血漿由来血液凝固第 VIII 因子
pdVWF	Plasma-derived von Willebrand factor	血漿由来 von Willebrand 因子
pdVWF/FVIII	Plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII	血漿由来 von Willebrand 因子／血液凝固第 VIII 因子
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
QTc	Corrected QT	補正 QT
rFurin	Recombinant furin	遺伝子組換えフューリン
rFVIII	Recombinant factor VIII	遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子
rVWF	Human recombinant von Willebrand factor	遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子
rVWF:rFVIII	Human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII	遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の併用
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SAWP	Scientific Advice Working Party	Scientific Advice Working Party
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TDI	Tolerable daily intake	耐容 1 日摂取量
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
ULM	Ultra-large multimers	超巨大多量体
US	United States	米国
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
VWD	von Willebrand disease	von Willebrand 病
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子
VWF:Ac	von Willebrand factor activity measured by [redacted]	[redacted]による von Willebrand 因子活性
VWF:Ag	von Willebrand factor antigen	von Willebrand 因子抗原
VWF:CB	von Willebrand factor collagen binding activity	von Willebrand 因子コラーゲン結合活性
VWF:RCo	von Willebrand Factor: Ristocetin cofactor activity	von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性

1. 製品開発の根拠

1.1 緒言

von Willebrand（又はフォン・ヴィレブランド）因子（以下「VWF」）は 500 kDa から 20000 kDa を超える多量体を形成する巨大な多量体糖タンパク質であり、通常、血漿、血小板のα顆粒及びバイベル･パラーデ小体として知られる細胞内顆粒に存在する。VWF は血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）の担体分子である。FVIII は二次止血に必須の補因子であり、フィブリン血栓を形成し、血管損傷部位の内皮下層への血小板粘着を強固なものにする[1]。

von Willebrand 病（以下「VWD」）は VWF の質的異常又は量的欠損に起因する疾患であり、血友病 A に次いで 2 番目に多い遺伝性出血性疾患である。VWD の発症率は、国内では 100000 人あたり 0.56 人、欧州では 100000 人あたり 1.0–9.3 人と推定されている[2]。公益財団法人エイズ予防財団が実施した全国調査によると、2018 年 5 月 31 日時点で国内の VWD 患者数は 1325 人（男性：589 人、女性：736 人）であった[3]。

VWD 患者に対する最も効果的な治療法は VWF 補充療法であり、血漿由来 von Willebrand 因子／血液凝固第 VIII 因子（以下「pdVWF/FVIII」、VWF と FVIII の両方を含む製剤）又は遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」）が利用可能である。

BAX111 (vonicog alfa) は世界で初めて承認された、かつ本申請時点で唯一の rVWF 製剤である。BAX111 は、VWD 成人患者の出血時治療及び管理を適応として、2015 年 12 月 8 日に米国で初めて販売承認を取得した（販売名：VONVENDI）。VONVENDI は米国で 2016 年 8 月 9 日から販売され、2018 年 4 月 13 日には VWD 成人患者（18 歳以上）に対する周術期の出血管理の追加適応を取得した。欧州では、2018 年 8 月 31 日に欧州委員会が、デスモプレシン［1-desamino-8-D-arginine vasopressin（以下「DDAVP」）］単独投与が無効又は適応とならない VWD 成人患者（18 歳以上）の出血時及び周術期出血の治療、並びに周術期出血の予防を適応とした販売承認を決定した（販売名：VEYVONDI）。その後、2018 年 10 月 4 日にスイス（販売名：VEYVONDI）、2019 年 1 月 10 日にカナダ（販売名：VONVENDI）で販売承認を取得している。

1.2 申請効能・効果及び用法・用量

国内での BAX111 の申請効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

効能又は効果

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

用法及び用量

本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、18 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

本臨床概括評価で、VWD 成人患者の出血事象の治療及び管理、並びに周術期の出血管理を適応として BAX111 の製造販売承認を申請する根拠を示す。

1.3 薬理学的分類

BAX111 は世界で初めて承認された、かつ本申請時点で唯一の rVWF 製剤である。遺伝子組換え製剤は、高度に精製された製剤である。BAX111 は、動物及びヒトの血漿タンパク質を用いずに製造及び製剤化されるため、理論上、外来性感染性物質や血液由来病原体（プリオン等）を伝播するリスクがほとんどない。BAX111 の有効成分である rVWF タンパク質は、チャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）細胞で、既承認の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」）であるルリオクトコグ　アルファと共発現させて得られる[4]。rVWF タンパク質を単離し、遺伝子組換えフューリン（以下「rFurin」）を用いて完全に成熟させた後、有機溶媒／界面活性剤で処理し、濃縮する(【2.3.S.2.2】)。したがって、最終製剤中には微量のルリオクトコグ　アルファ、ルリオクトコグ　アルファ及び rVWF のイムノアフィニティ精製由来のマウス免疫グロブリン G（以下「IgG」）、CHO 由来タンパク質及び *不純物C が存在する。

1.4 臨床的側面

VWD の主要な病型には 1 型、2 型、3 型があり、病型によって表現型及び遺伝子型が異なる[5]。

- 1 型 VWD : VWD と診断される患者の最大 70%を占める。突然変異（大部分がミスセンス変異）によって VWF が量的に欠損し、転写異常、細胞内貯蔵及び分泌、並びにクリアランス亢進等、広範囲な病態生理学的影響を及ぼす。1 型 VWD 患者の多くは軽度の臨床症状を示す[6]。
- 2 型 VWD : VWD 患者の約 20–30%を占め、機能異常の種類によって 4 つの亜型（2A 型、2B 型、2M 型、2N 型）に分類される。2A 型、2B 型、2M 型及び 2N 型 VWD の原因となる突然変異は、VWF 多量体形成及びタンパク質分解、VWF 依存性の血小板粘着、又は VWF と FVIII との結合部位に様々な影響を及ぼす。通常、出血性素因は中程度であり、主に粘膜組織に影響を及ぼす。2N 型 VWD 患者は軽度の血友病 A と誤診されることがある[6]。
- 3 型 VWD : VWD 患者の 1–5%を占める。VWF タンパク質及び VWF 活性が完全又はほぼ完全に欠損しており、その結果、極めて低い FVIII 活性［10 国際単位（以下「IU」）/dL 未満］を示す[7]。3 型 VWD は重度の出血症状（粘膜組織、筋肉及び関節での出血）を伴う。遺伝様式は、劣性遺伝（両親ともに正常）又は共優性対立遺伝子の伝達（両親ともに 1 型 VWD）である。3 型 VWD の原因となる突然変異は非常に多様であり、VWF 遺伝子の広範な欠失や VWF の生合成及び分泌を抑制するミスセンス突然変異等がある[6,8]。

VWD 患者（特に 2 型及び 3 型 VWD 患者）では生命を脅かす出血のリスクが高いため、迅速な治療又は予防のための定期的治療によって VWF（特に粘膜出血の場合）又は FVIII（軟部組織及び術後出血の場合）を補う必要がある。VWD 治療の目的は、FVIII 低値に表される血液凝固異常と出血時間の延長に表される血小板粘着異常の両方の止血異常を補正することである。

DDAVP は、細胞内区画からの VWF の放出を促すことで FVIII 活性及び VWF 活性を補正し、出血時間の延長を調節することから、大部分の 1 型 VWD に対する選択薬である[9]。しかし、DDAVP は 3 型 VWD 並びに重度の 1 型及び 2 型 VWD に対しては無効である。そのため、3 型 VWD 並びに重度の 1 型及び 2 型 VWD に対しては、出血事象の治療、周術期管理及び予防のための二次的な長期治療として FVIII 及び VWF の両方を含む pdVWF/FVIII による補充療法が用いられる[10]。血中に放出された VWF は肝臓で産生される FVIII と直ちに結合し、FVIII 担体タンパク質として機能することで FVIII 活性を安定化する。その結果、FVIII が血管の損傷部位に輸送されて蓄積する。VWD 患者は VWF に異常を来しているため、FVIII の血中半減期の短縮及び血漿中 FVIII 値の低下も認められる場合が多い。したがって、VWF に FVIII を併用する補充療法は、VWD 患者の出血時治療及び止血管理に有効かつ重要な治療戦略である。

1.5 科学的背景

現在、国内及び海外とも、VWD に対する補充療法には主に pdVWF/FVIII が使用されている。pdVWF/FVIII は血友病 A に対する治療薬として開発された製剤であるため、VWD の治療に用いる際には制約がある[2,11]。数種類の pdVWF/FVIII が市販されているが、原料の血漿及び製造工程に応じて、製剤ごとに VWF 及び FVIII それぞれの含有量が異なっている（FVIII に対する VWF の含有量の比は最大で 2.4 超）。そのため、VWD 患者に用いる際には FVIII の過量投与が生じる可能性がある。国内で市販されている VWD を適応とする pdVWF/FVIII はコンファクト®F 及びコンコエイト®-HT のみであり、血漿由来血液凝固第 VIII 因子（以下「pdFVIII」）［血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）］に対する血漿由来 von Willebrand 因子（以下「pdVWF」）［von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）］の比はそれぞれ 1.6 及び 2.0 である[12,13]。

細胞内に貯蔵された内因性 VWF は損傷／高ずり応力に反応して放出される。放出された内因性 VWF には、高分子量多量体（以下「HMWM」）のほか、効果的な血小板血栓形成に不可欠である超巨大多量体（以下「ULM」）が含まれる[14]。しかし、pdVWF は VWF 切断プロテアーゼである ADAMTS13 によるタンパク質分解作用を受けるため、ULM を欠く。さらに、多くの安全措置が取られているものの、血漿由来製剤にはいまだ病原体伝播の潜在的リスクがある[15]。

遺伝子組換え技術を用いて製造されるヒト VWF は、上記の pdVWF で問題となる制約を克服でき、VWD の重要な代替治療となり得る[16]。ヒト VWF は VWD の標準治療の進歩及び血漿供給に依存しない治療の確立を目的として開発された。ヒト rVWF は VWF 遺伝子と FVIII 遺伝子を共発現する遺伝子組換え CHO 細胞株を用いて産生される[4]。BAX111 は世界で最初の rVWF 製剤であり、動物及びヒトの血漿タンパク質を用いずに製造及び製剤化されるため、理論上、外来性感染性物質や血液由来病原体（プリオン等）を伝播するリスクがない。血漿由来凝固因子と異なり、遺伝子組換え細胞株を用いて産生される治療用タンパク質によるウイルス伝播は認められていない。これは主に遺伝子組換え細胞株を用いた製造環境が管理可能であることによる。

rVWF は製造工程で ADAMTS13 に曝露しないため、無傷の未切断 HMWM と ULM が含まれる。rVWF はヒト血漿から同時精製されるアルブミン等のタンパク質を含まないため、pdVWF より高い

比活性を示した[4]。von Willebrand 因子抗原（以下「VWF:Ag」）に対する VWF:RCo の比も、ULM が含まれる rVWF の方が pdVWF より高かった。

1.6 重要な規制当局によるガイダンス

1.6.1 各地域又は国の規制当局との主な協議

BAX111 の開発プログラムに関する規制当局との主な協議の要約を表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1. 規制当局との主な協議

Health Authority / Date	Submission Type / Content
FDA (US) [redacted]	[redacted]
EMA (EU) [redacted]	[redacted]
FDA (US) [redacted]	[redacted]
EMA (EU) [redacted]	[redacted]
FDA (US) [redacted]	[redacted]
FDA (US) [redacted]	[redacted]
EMA (EU) [redacted]	[redacted]
PMDA (Japan) [redacted]	[redacted]

MHLW (Japan) [redacted] 20[redacted]	[redacted]
FDA (US) [redacted] 20[redacted]	[redacted]
EMA (EU) [redacted] 20[redacted]	[redacted]
FDA (US) [redacted] 20[redacted]	[redacted]
PMDA (Japan) [redacted] 20[redacted]	[redacted]

BLA = biologics license application; CMC = chemistry, manufacturing and control; COMP = Committee for Orphan Medicinal Products; EMA = European Medicines Agency; EU = European Union; FDA = Food and Drug Administration; IND = investigational new drug; MHLW = Ministry of Health, Labour and Welfare; PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; SAP = statistical analysis plan; SAWP = Scientific Advice Working Party; US = United States

1.6.2 医薬品医療機器総合機構との主な協議内容

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）との[redacted]相談が実施された（受付番号[redacted]）。主な相談事項は、[redacted]の妥当性、[redacted]の妥当性、[redacted]の妥当性であった。[redacted]相談の議事録を【1.13】に添付する。

[redacted]の妥当性が[redacted]相談で協議された。071001 試験は、VWD 患者を対象とした BAX111 の海外第 I 相臨床試験（070701 試験）の結果に基づき実施予定であった。070701 試験は、米国食品医薬品局（以下「FDA」）との[redacted]相談を経て 20[redacted] 年[redacted] 月に開始された。070701 試験の結果から、VWD 患者に BAX111 と rFVIII を 1.3：1 ± 0.2（VWF:RCo：FVIII:C）の比で併用投与したとき、BAX111 の VWF:RCo の薬物動態（以下「PK」）パラメータは pdVWF/FVIII

投与時の PK パラメータとおおむね同程度であること、BAX111 が安全かつ忍容性良好であることが示された。

[redacted]の妥当性については、[redacted]相談及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した事前面談で、[redacted]を協議した。

[redacted]相談及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した事前面談で、[redacted]について協議した。PMDA の助言に基づき、[redacted]した。[redacted]、[redacted]を承諾した。

2011 年 11 月 30 日に BAX111 の希少疾病用医薬品指定申請書を提出し、2012 年 3 月 19 日に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号：24-268）。希少疾病用医薬品に指定された際の予定される効能・効果は「VWD 患者に対し、血漿中の VWF を補い、その出血傾向を抑制する」であった。

1.7 臨床開発計画

1.7.1 臨床試験の概要

pdVWF 血液凝固因子濃縮製剤に関する前向き臨床データが近年公表されており、pdVWF の臨床研究に関するガイドラインの基礎となっている[17]。Baxalta 社は、pdVWF に対して確立されたこれらのガイドラインに基づき、BAX111（以下「rVWF」と記す）のグローバル開発を行ってきた。本申請資料では以下の完了した 4 試験から得られた臨床的安全性、有効性及び PK データを示す（表 2.5-2）。

- VWD 患者を対象とした 3 試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験）
- 血友病 A 患者を対象とした 1 試験（071104 試験）

本申請資料には、VWD 患者に対する申請効能・効果を裏付ける評価資料として、070701 試験（VWD 患者を対象とした第 I 相臨床試験）、071001 試験（VWD 患者を対象とした第 III 相臨床試験）及び 071101 試験（VWD 患者を対象とした周術期の第 III 相臨床試験）の結果を含めた。070701 試験はヒトに対して初めて rVWF を投与した試験であり、重度の VWD 成人患者を対象として rVWF と rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）の併用投与の安全性、忍容性及び PK を pdVWF/FVIII と比較した。071001 試験では、重度の VWD 患者の出血事象に対して rVWF を単独投与又は rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）と併用投与したときの PK パラメータ、安全性及び有効性を評価した。071101 試験では、大手術及び小手術を受ける重度の VWD 患者に、予防的治療として rVWF を単独投与又は rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）と併用投与したときの有効性及び安全性を評価した。070701 試験と 071101 試験は海外試験であり、071001 試験は日本も参加した国際共同試験であった。

また、安全性に関する補助的なデータを提供する参考資料として、071104 試験（血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験）の安全性結果を含めた。071104 試験は proof of concept 試験であり、重度の血友病 A 患者に対して rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）に加えて rVWF を投与したときの安全性及び PK を評価した。

なお､次の 2 試験が継続中である : 重度の VWD 小児患者を対象として rVWF を単独投与又は rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）と併用投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 III 相臨床試験（071102 試験）並びに重度の VWD 成人患者の予防的治療として rVWF を投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相臨床試験（071301 試験）。

さらに第 IIIb 相臨床試験である SHP677-304 試験を計画中である。SHP677-304 試験の目的は、重度の VWD を有する成人及び小児（12 歳以上 18 歳未満）の患者に rVWF を投与したときの長期安全性及び止血効果を評価し（週 1 回の投与も選択可）、出血時治療及び周術期の出血管理として rVWF を投与したときの安全性及び有効性を更に評価することである。

表 2.5-2. 本申請資料に含む完了した rVWF 臨床試験のデザイン

Study number /Report	Study type	Subject population	Subjects exposed to rVWF[a]	Doses administered (IU/kg VWF:RCo)
Study 070701 /Full CSR (evaluation material)	Phase 1 PK and tolerability	Adults with severe VWD[b]	31[c]	2, 7.5, 20, 50
Study 071001 /Full CSR (evaluation material)	Phase 3 Safety, efficacy, PK	Adults with VWD[d]	37	50, 80
Study 071101 /Full CSR (evaluation material)	Phase 3 Safety, efficacy, PK	Adults with severe VWD[d] with a history of VWF substitution therapy and elective surgical procedure planned	15	Dose and frequency of administration depended on the type of surgery, PK results, and VWF and FVIII levels
Study 071104 /Full CSR (reference material)	Phase 1 (supportive) PK and tolerability	Adults with Hemophilia A	12	10, 50

CSR = clinical study report; FVIII = factor VIII; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a 2 例が 070701 試験と 071001 試験の両方で rVWF を投与され、1 例が 071001 試験と 071101 試験の両方で rVWF を投与された。

b 重度の 1 型 VWD 若しくは 2A 型 VWD（VWF:RCo が 10%以下かつ FVIII:C が 20%未満）又は 3 型 VWD（VWF:Ag が 3 IU/dL 以下）

c コホート 4A の 1 例が 1 回目に rVWF:rFVIII、2 回目に pdVWF/FVIII の投与順序に無作為化されたが、実際は 1 回目に pdVWF/FVIII を投与され、その後も rVWF を投与されなかった。

d 1 型 VWD（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満）、2 型 VWD 又は 3 型 VWD（VWF:Ag が 3 IU/dL 以下）

ルリオクトコグ　アルファ以外の FVIII 製剤を使用可能とすることの妥当性

国際共同第 III 相臨床試験の実施当時はルリオクトコグ　アルファが rFVIII 製剤市場で大きなシェアを占めていたため、臨床試験では治験実施計画書で rFVIII の補充療法にルリオクトコグ　アルファを用いることと規定した。しかし、その後、メディカルニーズによって市販の rFVIII 製剤が増え

ていることを踏まえ、以下の理由から、ルリオクトコグ　アルファ以外の rFVIII 製剤を rVWF と併用して VWD 治療に使用可能とすることは妥当であると考えられる。

- 国内で既承認の rFVIII 製剤の効能・効果はいずれも「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」又は「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。つまり、FVIII 低値を示す VWD 患者に対する FVIII の補充は、すべての rFVIII 製剤で効能・効果の範囲内である。
- ルリオクトコグ　アルファを含む市販の rFVIII は、pdFVIII と同様に VWF と結合する。rVWF の主な機能に内因性 FVIII 値の補正がある。臨床試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験）では、rFVIII としてルリオクトコグ　アルファのみを用いて有効性及び安全性を検討した。VWF は FVIII の軽鎖に高親和性で結合する［解離定数 (Kd) 1 nM 未満］[18]。結合部位の 1 つは軽鎖のアミノ末端であり、結合によって 1680 位のチロシンが硫酸化する。もう 1 つの結合部位は軽鎖のカルボキシ末端の C2 ドメインに位置する。ルリオクトコグ　アルファは full-length の rFVIII 製剤であり、機能的に同様である full-length の rFVIII 製剤はいずれもルリオクトコグ　アルファと同様の挙動を示すと考えられる。また、FVIII の B ドメインには VWF の結合部位がないため[19]、B ドメイン欠損 rFVIII 製剤でも rVWF との結合能に差はないと考えられる。
- 米国及び欧州でも、併用する rFVIII 製剤としてルリオクトコグ　アルファのみを使用した臨床試験の成績を用いて rVWF の承認申請を行い、FVIII の補充を要する VWD 患者に対していずれの rFVIII 製剤も rVWF と併用可能として承認されている。

VWD は希少疾患であるため患者数が極めて少なく、複数又はすべての rFVIII 製剤と rVWF との併用を臨床試験で検討することは現実的ではなく検討されていない。しかし、上記の理由から、ルリオクトコグ　アルファ以外の rFVIII 製剤を rVWF と併用して VWD 治療に使用可能とすることは妥当であると考えられる。VWD 患者が rVWF 投与を受ける医療機関でルリオクトコグ　アルファが利用できない場合もあり得るため、入手可能なすべての rFVIII 製剤を使用可能とすることは患者にとってベネフィットとなる。

rVWF と VWF 非含有 pdFVIII 製剤が併用された際の有効性及び安全性に関しては、潜在的な感染症のリスク以外に理論的には特段の懸念はないと推測される。しかし、rVWF と pdFVIII 製剤を併用した臨床試験は実施されていないことから、安全性及び有効性を支持するエビデンスは得られていない。また VWF 含有 pdFVIII 製剤を併用する場合は、併用により VWF が過量投与となった場合に、血栓塞栓症等の有害事象のリスクが高まる可能性があることから、rVWF 及び併用する VWF 含有 pdFVIII 製剤の投与量に留意する必要がある。

周術期の出血管理を効能・効果として申請することの妥当性

071101 試験には日本人被験者が含まれなかったため、日本人 VWD 患者の周術期の出血管理に関する臨床試験成績はない。しかし、071101 試験及び 071001 試験のデータ並びに以下の理由から、日本人患者でも周術期の出血管理で rVWF (BAX111) が使用可能であると考えられる。

- 1 型又は 2A 型 VWD 患者の外傷性出血や抜歯時及び手術時の出血管理には DDAVP が用いられるが、反復使用に伴い急速に効果を失う（タキフィラキシー）。そのため、重度の出血の治療や大手術での出血の予防及び治療には通常 pdVWF/FVIII 製剤が用いられる[2]。しかし、血漿由来製剤には病原体伝播の潜在的リスクがあり[20,21]、また、血漿の供給に依存的であるという問題点があるため、rVWF 製剤が必要とされている。さらに、pdVWF 製剤が無効であったり pdVWF 製剤に対して重度のアレルギー反応が生じたりしたため、rVWF のみが投与可能であったという症例も報告されている[22]。最後に、手術を実施する VWD 患者に FVIII を含まない VWF 製剤を投与することで、医師は周術期の FVIII 過量投与のリスクを避けることができる。これは個々の患者のベネフィットーリスク評価に基づき製剤選択の決定要因となり得るため、rVWF (BAX111) のような FVIII を含まない VWF 製剤の使用が選好されると考えられる。
  したがって、DDAVP の使用で認められるようなタキフィラキシーが生じない、重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーが生じない、VWF 又は FVIII に対するインヒビターが出現しない、FVIII 過量投与のリスク低下によって血栓性事象のリスクが低下する可能性がある等の、rVWF の臨床試験及び製造販売後調査で認められたベネフィットを考慮すると、実施可能な他の治療選択肢のない患者に有効かつ安全な治療を提供するという目的で rVWF を使用できると考えられる。
- rVWF (BAX111) は、米国及び欧州で、第 III 相臨床試験である 071001 試験及び 071101 試験の結果に基づき、VWD 成人患者の自然出血及び外傷性出血に対する出血時治療、並びに小手術及び大手術（抜歯を含む）の周術期の出血管理を効能・効果として承認されている[23,24]。
- 止血の機序も VWD の臨床像も、民族間で異なることは考え難い。また、pdVWF 製剤投与に対する患者の反応に関する民族的多様性の観点からのデータは限られている。これらのことから、民族的要因を考慮した調整は不要と考えられる。
- 071001 試験で、日本人被験者の PK パラメータと全体集団の PK パラメータとの間に大きな違いは認められなかった。
- 071101 試験で、台湾の治験実施医療機関にアジア人被験者 3 例が組み入れられた。3 例すべての被験者が rVWF を単独投与され、試験を完了した。これら 3 例のアジア人被験者の全般的止血効果判定はいずれも「著効」であり（4.3 項）、有効性の結果は全体集団の結果とおおむね同様であった。また、これら 3 例の被験者に治験薬投与開始以降に発現した有害事象はなかった。東アジア人の代謝酵素多型及び遺伝子プロファイルの種類及び頻度は類似していると考えられる[25]ことから、071101 試験でアジア人被験者から得られた有効性及び安全性データに基づき、071101 試験で用いた rVWF の用法・用量を日本人 VWD 患者の周術期の出血管理に外挿することが可能であると考えられる。

1.7.2 試験デザインー第 I 相 070701 試験（VWD 患者）

070701 試験は、多施設共同、無作為化、単盲検、用量漸増、比較試験であり、18–60 歳の重度の VWD 患者に rVWF と rFVIII を併用（以下「rVWF:rFVIII」）投与したときの安全性、忍容性及び PK

を評価した[26]。4 つの連続する組入れコホートで構成され、各コホートの被験者に表 2.5-3 に示す治験薬を単回投与した[i]。コホート 4 では 2 期クロスオーバー法を用い、被験者を無作為化して rVWF:rFVIII 及び市販の pdVWF/FVIII を投与した。

表 2.5-3. 各コホートの概要（070701 試験）

Cohort	Planned sample size	Dose and IP	Subject diagnosis
Cohort 1	3	rVWF:rFVIII with 2 IU/kg VWF:RCo (single dose PK)	Type 3 VWD
Cohort 2	5	rVWF:rFVIII with 7.5 IU/kg VWF:RCo (single dose PK)	Type 3 VWD
Cohort 3	5	rVWF:rFVIII with 20 IU/kg VWF:RCo (single dose PK)	Type 3 VWD
Cohort 4	18	See Cohorts 4A and 4B below:	
Cohort 4A	12-18	rVWF:rFVIII and pdVWF/FVIII with 50 IU/kg VWF:RCo, in random order	Type 3 VWD
Cohort 4B	0-6	rVWF:rFVIII and pdVWF/FVIII with 50 IU/kg VWF:RCo, in random order	Severe Type 1 VWD

IP = investigational product; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; PK = pharmacokinetic; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; VWD = von Willebrand disease; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

主要評価項目は 2、7.5、20 及び 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII を単回投与したときの忍容性及び安全性であった。治験薬最終投与後 30 日まで追跡調査を実施した。

試験デザイン及び計画の詳細を【5.3.3.2-1】 070701 試験の治験実施計画書（改訂第 6 版）6 項に、試験のフローを【5.3.3.2-1】 070701 試験の治験実施計画書（改訂第 6 版）Figure 14.1-1 に示す。

1.7.3 試験デザイン－第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

071001 試験は、多施設共同、非盲検[ii]試験であり、重度の VWD 成人患者の出血事象に対して rVWF:rFVIII 投与時及び rVWF 単独投与時の PK、安全性及び有効性を評価した[27]。36–45 例の成人被験者を 4 群に組み入れることとした。各群で治験薬の投与目的が異なり、第 2 群は PK 評価のみ、第 1 群及び第 3 群は PK 評価と出血時治療、第 4 群は出血時治療のみを目的とした。

Part A 及び Part B の 2 部構成であり、Part A は上記の 4 群（PK 評価のみ、PK 評価と 6 カ月間の出血時治療、又は 6 カ月間の出血時治療のみ）から構成された。Part A で出血時治療を受けた被験者は、Part B に移行して 6 カ月間の出血時治療を受け、合計の出血時治療期間は 12 カ月間であった。

[i] 全試験期間を通じて、被験者は各コホートに1回のみ参加できることとした。

[ii] 第1群及び第2群（PK50）は単盲検、プラセボ対照デザインとした。

有効性の主要評価項目は出血事象に対する治療が奏効した被験者数であった。

試験デザインの詳細を【5.3.5.2-1】 071001 試験の治験実施計画書（グローバル改訂第 3 版）8 項及び 20.1 項、（国内向け改訂第 4 版）8 項及び 20.1 項に示す。

1.7.4 試験デザイン－第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期）

071101 試験は、前向き、多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験であり、大手術、小手術又は口腔外科手術を受ける重度の VWD 患者 15 例以上を対象として、予防的治療として rVWF を rFVIII と併用又は単独で投与したときの有効性及び安全性を評価した（各手術の定義は【2.7.3.1.2】参照）。少なくとも 10 件は大手術であることとした。

071101 試験の主要目的は、大手術又は小手術を受ける 18 歳以上の遺伝性かつ重度の VWD 患者に rVWF を rFVIII と併用又は単独で投与したときの止血効果及び安全性を評価することであった。

試験デザイン及び計画の詳細を【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）8 項及び 20.1 項に示す。

1.7.5 試験デザイン－第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）

071104 試験は、前向き、多施設共同、非無作為化、非盲検、proof of concept 試験であり、18–60 歳の重度の血友病 A 患者（計画された評価可能な被験者数は 12 例）を対象として、rFVIII 治療に rVWF を追加投与したときの安全性と PK を評価した。071104 試験の目的は、rFVIII 投与を受ける血友病 A 患者に rVWF を追加投与したときの rFVIII の半減期の延長、安全性及び忍容性を評価することであった。すべての被験者に対して 1 回目に rFVIII を単独投与、2 回目に rFVIII と 10 IU/kg の rVWF を併用投与、3 回目に rFVIII と 50 IU/kg の rVWF を併用投与し、PK を 3 回評価した。試験デザイン及び計画の詳細を【5.3.5.4-1】 071104 試験の治験実施計画書 8 項に、試験のフローを【5.3.5.4-1】 071104 試験の治験実施計画書 Figure 20.1-1 に示す。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

第 I 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で用いた製剤は、それぞれ[redacted]（オーストリア）及び[redacted]（米国）の製造施設で製造した。生化学的検討結果から、第 I 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で用いた製剤ロットの品質は同じであることが示された。市販製剤でも同一の製剤処方を用いる予定である。

rVWF 活性［VWF:RCo、VWF:Ag、von Willebrand 因子コラーゲン結合活性（以下「VWF:CB」）及び[redacted]による von Willebrand 因子活性（以下「VWF:Ac」）］をバリデートされた生体試料分析法で、rVWF 多量体を半定量的分析法で測定し、rVWF の PK 特性を評価した。また、FVIII:C をバリデートされた凝固一段法で測定し、rFVIII の PK 特性を評価した。

生物薬剤学試験は実施していない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 概略

非出血状態の VWD 患者での rVWF の PK プロファイルは、2 件の臨床試験［070701 試験（第 I 相臨床試験）、071001 試験（第 III 相臨床試験）］で評価した。また、071101 試験（周術期第 III 相臨床試験）では、大手術を受ける予定の患者を対象に、投与後 72 時間までの PK を評価した。各臨床試験の被験薬の用法用量及び被験者数を表 2.5-4 に示す。

表 2.5-4. 臨床試験での rVWF の PK 評価の概要

Study	Patient diagnosis	-Design -IP -rVWF dose	N[a]
070701	VWD (severe)	-Single dose, dose escalating by cohort -rVWF:rFVIII -2, 7.5, 20 IU/kg VWF:RCo	9
		-Randomized crossover -rVWF:rFVIII vs. pdVWF/FVIII (HUMATE-P/HAEMATE-P) -50 IU/kg VWF:RCo	22
071001	VWD (severe)	-Randomized crossover -rVWF:rFVIII vs. rVWF:placebo -50 IU/kg VWF:RCo	16
		-Repeated PK (PK1, PK2) -rVWF -80 IU/kg VWF:RCo	15
071101	VWD (severe)	-Single dose -rVWF -50 IU/kg VWF:RCo	11[b]

IP = investigational product; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; VWD = von Willebrand disease; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a 最大の薬物動態解析対象集団に含まれた被験者数

b 評価可能な投与後の薬物濃度の結果が 1 検体以上で得られ、PK が評価された被験者

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.1-4、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 3、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 10.1 項

これまでに血液凝固因子を含む血漿由来濃縮製剤（特に VWF）による QT/補正 QT（以下「QTc」）間隔延長及び心不整脈発症の報告はなく、VWF の作用機序及び rVWF の非臨床試験の知見を考慮すると QT/QTc 間隔延長及び心不整脈発症のリスクは極めて低いと考えられることから、rVWF の QT/QTc 評価試験を実施しなかった。また、完了した臨床試験（070701 試験、071001 試験及び 071101 試験）の結果から、治験薬投与による QT/QTc 間隔延長のリスクは極めて低いかほぼないと推察された（【2.7.2.1.1】）。

3.2 VWD 患者の PK

3.2.1 rVWF

非出血状態の VWD 患者での rVWF の PK プロファイルを、3 件の臨床試験で (1) VWF:RCo（rVWF の血小板依存的な機能のサロゲートマーカー）、(2) VWF:Ag、(3) VWF:CB（内皮下コラーゲンに対する rVWF 粘着のサロゲートマーカー）及び (4) FVIII 活性を測定し、評価した[10]。第 I 相臨床試験と第 III 相臨床試験で用いた測定法の分析感度（VWF:RCo の定量下限）及び測定機関が異なることから、試験間の PK 結果の統合は行わなかった（【2.7.1.1.3】）。

50 IU/kg 投与時の PK パラメータは、被験者集団の個体間差を考慮すると、3 試験間で同程度であった。予想どおり、rVWF の PK パラメータは rFVIII 併用の影響を受けなかった（【2.7.2 表 2.7.2-14】）。

070701（第 I 相）試験では、rVWF (50 IU/kg) を rFVIII と併用投与したときの VWF:RCo の消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）の中央値［90%信頼区間（以下「CI」）、平均値］は 16 (11.87–17.7, 19.26) 時間であった。同一用量 (50 IU/kg) の pdVWF/FVIII 投与時の $t_{1/2}$ の中央値は 12.58 時間と rVWF:rFVIII 投与時よりも短かったが、90% CI の範囲（11.73–18.03 時間）は同程度であった（【2.7.2 付録表 2.7.2-1】）。071101（周術期第 III 相）試験で、rVWF 50 IU/kg 単独投与時の VWF:RCo の $t_{1/2}$ の中央値 (95% CI) は 14.62 (11.94–25.83) 時間であった。071101 試験の被験者（11 例）が少ないため、PK 結果の解釈には、中央値 (CI) と平均値［標準偏差（以下「SD」）］［17.83 (7.3) 時間］の両方を考慮する必要がある（【2.7.2 表 2.7.2-9】）。

071001（第 III 相）試験での上昇回収率（以下「IR」）は、070701（第 I 相）試験[26]及び 071101（周術期第 III 相）試験の IR とほぼ一致し、市販の pdVWF/FVIII 製品の IR と同程度であった[11,28,29]。

pdVWF/FVIII 投与時の定常状態における分布容積（以下「V_{ss}」）は、rVWF 投与時の V_{ss} とおおむね同程度であったか、わずかに小さかったと報告されている[11,28,30]。

VWF:RCo、VWF:CB 及び FVIII:C の無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-inf}}$」）は、pdVWF/FVIII 投与時と比較して rVWF:rFVIII 投与時にやや大きかった［$AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値の比 (90% CI) ：VWF:RCo が 1.26 (1.02–1.56)、VWF:CB が 1.18 (0.87–1.59)、FVIII:C が 1.36 (0.93–1.99)］。VWF:Ag では、$AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値の比 (90% CI) は 0.93 (0.69–1.26) であり、pdVWF/FVIII 投与時と比較して rVWF:rFVIII 投与時の $AUC_{0\text{-inf}}$ がわずかに小さかった。これは、rVWF の VWF:RCo の比活性が pdVWF と比較して高く、投与された pdVWF に含まれた VWF:Ag が多かったことに起因すると考えられる（【2.7.2.2.1.1.6】）。

VWF 多量体活性

高分子量 VWF 多量体のサイズは止血効果と正相関する。健康なヒトでは、VWF 多量体が循環血中に放出されると、血漿中のメタロプロテアーゼである ADAMTS13 によって切断される。治験薬である rVWF は、CHO 細胞内では ADAMTS13 に曝露されないため、ULM を含有している。

In vitro 試験（【5.3.2.3-1】 PD_VB_061404_R）では、rVWF は ULM を含まない場合に比べて有意に高ずり流動条件下での血小板粘着と血小板凝集を向上させた。これらの結果は、rVWF の特異構造と ULM を含有することにより、現在市販されている VWF 製剤（全製品が ULM 欠損）にはない薬理作用を本剤が有する可能性があることを示すものである。一方、rVWF は生理的レベルを超える薬理作用（血小板粘着及び凝集作用）の増強を示さなかった（【2.7.2.1.2】）。

071001（第 III 相）試験で、ULM (%) の中央値は、ほとんどの場合、投与前の 0%から rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与後 15 分に 30%に上昇した。その後、内因性 ADAMTS13 によって速やかに切断され、投与後 12 時間から 24 時間の間に大幅に低下した。ULM は、ほぼすべての被験者で投与後 96 時間までにベースラインと同程度となった（【2.7.2.2.2.1.1.4】）。

rVWF 投与後 15 分以内に ADAMTS13 を介した ULM タンパク質分解断片が生じること（【2.7.2.2.1.1.4】）及び in vitro の非生理的条件下で効果的な ULM タンパク質分解を示すことから、ULM に起因する rVWF による血栓症の潜在的リスクはないことが示唆された。ADAMTS13 結合部位は生理的条件下ではコイル状の VWF 内に隠れているため、ULM は rVWF を投与された患者由来の血漿検体中で投与後 6 時間まで検出される。したがって、rVWF は、投与後初期の数時間は、ULM 欠損製剤と比較して血小板粘着と血小板凝集を効果的に促進する可能性がある。

用量比例性

rVWF 7.5–50 IU/kg を rFVIII と併用（1.3：1 の比）投与時の VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の PK パラメータはおおむね単調な用量依存性を示し、高用量投与時では、血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）、モーメント曲線下面積（以下「AUMC」）及び最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）の 2 群間（20 及び 50 IU/kg VWF:RCo）の差が大きかった。071001（第 III 相）試験では、rVWF の PK パラメータは 50 IU/kg VWF:RCo 投与時と 80 IU/kg VWF:RCo 投与時との間で同程度であった（【2.7.2 表 2.7.2-14】）。

反復投与時の PK

071001（第 III 相）試験で rVWF (80 IU/kg) を反復投与したところ、PK1（出血事象治療前の PK 評価）と PK2（6 カ月間の出血事象治療後の PK 評価）との間で VWF:RCo の PK は類似（$t_{1/2}$ の中央値：18.6 時間 vs. 19.4 時間）しており（【2.7.2.3.1.2】）、試験期間中にインヒビターの出現はなかったことが確認された（【2.7.4.3.2】）。

3.2.2 FVIII:C の PK に対する rVWF の影響

070701 試験及び 071001 試験で、VWD 患者に rVWF と rFVIII を併用投与したとき、予想どおり投与後速やかに顕著な FVIII 活性の上昇が認められた（初期の上昇）。rVWF を単回投与したとき、投与から 6 時間以上経過した後に FVIII:C の上昇が認められた（2 回目の上昇）。すなわち、初期の上昇に続いて、内因性 FVIII の安定化による FVIII:C の 2 回目の上昇が認められた。VWD 患者で投与後 48–60 時間（rFVIII の半減期の 4–5 倍）以降に FVIII:C が測定可能であることは、VWF 投与によって内因性 FVIII が安定したことを示す。内因性 FVIII:C の安定化は rVWF（rVWF 単独又は rFVIII と併用）及び pdVWF いずれの投与後でも認められたが、rVWF の方がより顕著であった (【2.7.2.2.1.1.5】)。

3.2.3 PK に及ぼす内因性要因の影響

PK に対する内因性要因（年齢、性別、人種、腎機能障害又は肝機能障害等）の影響は検討していない。

071001 試験では、3 型 VWD 患者のみを対象とした反復投与時の PK (PK80) の部分集団解析の結果、最大の薬物動態解析対象集団–反復投与の全被験者との間に明らかな PK の差は認められず (【2.7.2.3.3】)、VWD 患者の疾患重症度が PK に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

071001 試験では、日本人被験者 2 例（PK50 群に 1 例、PK80 群に 1 例）の PK を評価した。日本人被験者の PK パラメータはおおむね外国人被験者の PK パラメータの範囲内にあり (【2.7.2.3.3.1】)、rVWF を静脈内投与したときの PK パラメータの結果は、日本人被験者と外国人被験者との間に民族差があることを示唆するものではないと考えられた。

3.2.4 PK に及ぼす外因性要因の影響

この治療法の薬剤では PK に対する外因性要因（食事、喫煙等）の影響を受けないと考えられたため、PK に対する外因性要因の影響は検討していない。

急性出血事象の治療に必要な FVIII の速やかな初期上昇を確認するための、ベースラインの FVIII 活性が低値の被験者への rVWF と rFVIII の併用投与の結果を 3.2.2 項に記載した。他の併用薬又は他の薬物相互作用の影響は検討していない。

071001 試験では、rVWF を rFVIII 又は生理食塩液（プラセボ）と併用投与したときの VWF の PK を比較した。rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時の VWF:RCo の PK パラメータに顕著な差は認められなかった (【2.7.2.2.2.1.1.1】)。

3.3 VWD 患者での免疫原性

合計 92 例［VWD 患者：80 例（070701 試験、071001 試験、071101 試験）、血友病 A 患者：12 例（071104 試験）］のうち、VWF 又は FVIII に対する中和抗体が出現した被験者はいなかった。92 例中 91 例で抗 VWF 抗体の出現が認められなかった。免疫原性の結果を【2.7.4.3.2.3】に要約した。

3.4 臨床薬理のまとめ

rVWF 投与時の VWF:RCo の PK プロファイルは pdVWF/FVIII 投与時とおおむね一致しており、$t_{1/2}$ の延長及び内因性 FVIII を持続的に安定化させる傾向が認められた（FVIII の 2 回目の上昇）。FVIII の 2 回目の上昇は、rVWF の単独投与によって FVIII 活性が治療閾値に達した後も十分な VWF 活性及び FVIII 活性を維持できることを示唆しており、VWD 患者及び医師の双方にとってより柔軟な出血の治療が可能となる。

日本人被験者と外国人被験者との間には、rVWF を静脈内投与したときの PK パラメータに民族差があることを示唆する結果はみられなかった。

4. 有効性の概括評価

本項では、071001 試験及び 071101 試験の主要な有効性解析結果を示す。

071001 試験では、18–64 歳の重度の VWD 成人被験者 22 例（日本人被験者 2 例を含む）に認められ、rVWF が投与された 192 件の出血事象を対象として止血効果を評価した。合計 318 回の rVWF 投与のうち 214 回が rFVIII との併用投与であった。

071101 試験では、18 歳以上の重度の VWD 患者で計画された 15 件の手術を対象として rVWF の止血効果を評価した。

071001 試験及び 071101 試験のデザインの詳細をそれぞれ【2.7.3.1.1.1】及び【2.7.3.1.2.1】に示す。

4.1 071001 試験（止血効果）

4.1.1 有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、治療が「奏効」した被験者数とした。ここでは、治療が「奏効」したと判断する基準を、試験期間中に rVWF（rFVIII との併用投与又は単独投与）による治療を受けたすべての出血事象の止血効果判定の平均スコアが 2.5 未満である場合とした［【5.3.5.2-1】 071001 試験治験総括報告書（以下「CSR」）9.5.1.1 項］。治験責任医師が事前に推定した投与回数と実際の投与回数との比較によって各出血事象を 4 段階の止血効果判定スコアに基づき判定し、平均スコアを算出した（表 2.5-5）。

表 2.5-5. 止血効果判定スコア

判定	基準	
	軽度及び中等度の出血事象	大出血事象
著効 (= 1)	・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数以下 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要	・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数以下 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要
有効 (= 2)	・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数よりも 1–2 回多い ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要	・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数の 1.5 倍未満 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要
やや有効 (= 3)	・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数よりも 3 回以上多い ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要	・ 出血事象に対する実際の投与回数が推定投与回数の 1.5 倍以上 ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が不要
無効 (= 4)	・ 重度の管理不能な出血又は出血の程度に変化なし ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が必要	・ 重度の管理不能な出血又は出血の程度に変化なし ・ VWF 含有凝固因子製剤の追加投与が必要

VWF = von Willebrand factor

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 9.5.5.1 項

副次評価項目は止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数、並びに出血事象 1 件あたりの rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独の投与回数及び投与量であった。

rVWF は、機能的な VWF が先天的に欠損している患者に対する補充療法に用いられる。補充療法を要する患者は少ないため、臨床試験への組入れが困難である。この患者集団では、出血事象が日常生活のあらゆる側面に重大な影響を及ぼし、生命を脅かすこともある。071001 試験では、治験実施計画書で事前に規定した止血効果判定基準を用いて、治験責任医師がすべての出血事象に対して止血効果を判定した。この判定基準は HUMATE-P の有効性評価に用いられた類似の判定基準に基づき設定され[29]、出血事象に対する止血効果のより客観的な評価を可能にするための参照的枠組みとして用いられた。

この患者集団で認められる出血事象には様々な種類があることから、Baxalta 社は、出血事象の治療に要した実際の投与回数と医師の過去の臨床経験に基づく推定投与回数とを比較する判定基準を採用した。この判定基準は、出血部位（例：鼻、関節、消化管）及び重症度が異なる出血事象に対する医師の蓄積された治療経験を採用しているため、確実な rVWF の有効性評価を可能にする。大出血事象の治療には経験上多くの投与回数が必要となることから、大出血事象の治療では、実際の投与回数は推定投与回数から大きく乖離すると想定された。また、消化管出血に対する有効性が報告された一方で、主要解析からは除外した。これは、消化管出血に対する治療経験にばらつきが大きく、この判定基準を効果的に適用することが不可能であり、消化管出血に対する治療要件と転帰の予測が不可能であったためである[31,32]。消化管出血の重症度の評価が困難であることも、治療経験のばらつきを大きくし、関連する評価を困難にする一因である。

4.1.2　用量設定

出血事象の迅速な治療及び緊急手術時の出血予防には、ほとんどの場合、VWF と FVIII の両方の補充療法が必要となる。手術では、PK に基づく補充療法が推奨され、大手術の場合、術後 3 日間の目標トラフ値を 50%超とすることが推奨されている。出血事象又は手術の臨床的重要性を考えると、初回投与で FVIII を併用する必要があると考えられる[11,29,30,33,34,35]。12 歳超の血友病患者及び VWD 患者を対象とした pdVWF/FVIII の臨床試験で、3 型 VWD 患者の VWF:RCo の平均 IR は約 1.9 (IU/dL)/(IU/kg) であった。また、rFVIII の臨床試験で、FVIII の平均 IR は約 2.2–2.4 (IU/dL)/(IU/kg) であった[36,37]。上述の VWF 活性及び FVIII 活性の推奨目標値並びに平均 IR に基づき、第 I 相臨床試験（070701 試験）で投与する rVWF と rFVIII の比を 1.3 ± 0.2 : 1（VWF:RCo : FVIII:C）とした。070701 試験の結果、50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII を 1.3 : 1 ± 0.2（VWF:RCo : FVIII:C）で投与したときの VWF:RCo の PK パラメータは、50 IU/kg VWF:RCo の pdVWF/FVIII を投与したときの PK パラメータと同程度であった。

補充療法としての VWF の用量は、患者の体重、病型、出血事象の重症度並びに適切な臨床的及び臨床検査指標のモニタリングに基づき個別に決定されるべきである。重度の VWD 患者を対象とした臨床試験で、出血事象の治療のために必要な pdVWF/FVIII の用量（個別又は 1 日用量）は初回が 20–

60 IU/kg VWF:RCo（最大 40–80 IU/kg VWF:RCo）、その後は 20–40 IU/kg VWF:RCo（最大 40–80 IU/kg VWF:RCo）と報告されている[30,34,38]。そこで、HUMATE-P の過去の試験成績及び急性出血事象に対する推奨用量[29]を参考に、第 III 相臨床試験（071001 試験）で用いる出血事象に対する初回用量を 40–60 IU/kg VWF:RCo（大出血事象の場合は最大 80 IU/kg VWF:RCo）とした。大出血事象の場合、3 日間は VWF:RCo のトラフ値 50%超を維持し、それ以降も治験責任医師が必要と判断した期間維持することを推奨した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 9.4.1.2 項）。

被験者のベースラインの血漿中 FVIII:C 値が 40%を下回る場合、止血に必要な血漿中 FVIII:C 値である 0.4 IU/mL (40%) 以上を達成するため、rVWF の初回投与時に rFVIII も併用投与する必要がある[39]。そこで、FVIII 活性を止血活性レベルに速やかに到達させるため、出血事象に対する初回投与を rVWF と rFVIII との併用投与とした。rVWF 投与後数時間は内因性 FVIII 活性が 40%を超えるレベルで安定する。したがって、FVIII 活性が治療濃度域に維持されている場合、2 回目以降の投与を rVWF 単独投与とした (【2.7.3.1.1】)。ただし、rVWF の 2 回目以降の投与を rVWF 単独投与とするか rVWF と rFVIII との併用投与とするかは、治験責任医師の判断に委ねた。

4.1.3 有効性の結果

4.1.3.1 出血事象に対する治療が奏効した被験者数（主要評価項目）

治療奏効率（rVWF 単独投与又は rVWF:rFVIII 投与による治療を受けたすべての出血事象の止血効果判定の平均スコアが 2.5 未満であった被験者の割合）は 100%（Clopper-Pearson の正確な 90% CI：84.7–100.0）であった [iii]。消化管出血及び事後に投与回数を推定した出血事象を含めた感度分析の結果、出血事象が認められた 22 例全例 [iv]で治療が奏効し、主要解析の結果が裏付けられた (【2.7.3.2.1.3】)。

4.1.3.2 止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数（副次評価項目）

止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合は 100%であった。この高い止血効果は市販の pdVWF/FVIII で報告されている割合 (97%) と同程度である[29]。被験者の VWD の病型、出血事象の重症度、出血の原因及び出血部位別の止血効果判定の概要を【2.7.3.2.1.4】に示す。

大部分の出血事象が 3 型（重度）VWD 患者（VWF:Ag が 3 IU/dL 未満）で認められた。3 型 VWD 患者で認められた出血事象の止血効果判定は、「著効」が 97.7%、「有効」が 2.3%であった。試験期間中に止血効果判定が「やや有効」又は「無効」であった出血事象は認められなかった。3 型 VWD 患者を対象とした市販の pdVWF の前向き臨床試験で 208 件中 10 件の出血事象の止血効果判定が「やや有効」又は「無効」と報告されていることから、重度の VWD に対する rVWF の止血効果が、市販

[iii] 主要評価項目の主要解析は、消化管出血を発現した2例及び治療に要する投与回数が事後に推定された2例を除外した18例を対象とした。

[iv] 帰無仮説を「治療が奏効した被験者の割合が0.65以下」、対立仮説を「治療が奏効した被験者の割合が0.65超」とし、検定の有意水準を片側5%としたときに検出力86%で帰無仮説を棄却するために十分な被験者数は20例と判断された。

の pdVWF の止血効果を上回っている可能性が示唆された[29]。2A 型 VWD 患者に認められた出血事象の 87.5%及び 2N 型 VWD 患者 1 例に認められた出血事象の止血効果判定が「著効」であった。1 型 VWD 患者に出血事象は認められなかった。

治験実施計画書で、初回投与時及び 2 回目以降の投与で rVWF と rFVIII を併用投与する場合、2 種類の治験薬調製方法（プレミックス投与及び連続投与）を可とした。いずれの調整方法を用いた場合も、rVWF と rFVIII の最終用量の比が 1.3：1 ± 0.2 となるようにした［【5.3.5.2-1】 071001 試験の治験実施計画書（グローバル改訂第 3 版）8.6.2 項、（国内向け改訂第 4 版）8.6.2 項］。

rVWF と rFVIII がプレミックスされて投与された出血事象は 76 件、連続投与された出血事象は 107 件あった[v]。中等度の出血事象は、rVWF と rFVIII がプレミックスされて投与された場合（20 件）と比較して連続投与された場合（34 件）に多く認められた。

初回投与は rVWF と rFVIII との併用投与とすることが治験実施計画書で規定されているが、3 例に対しては rVWF が単独で投与され、rFVIII は併用されなかった。初回投与で rFVIII を併用せず rVWF が単独で投与された出血事象の止血効果判定はすべて「著効」又は「有効」であった。また、4 例が計画時よりも低用量の rVWF を rFVIII と併用投与され、止血効果判定は 3 例が「著効」、1 例が「有効」であった。

4.1.3.3 出血事象 1 件あたりの rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独の投与回数（副次評価項目）

大部分の出血事象（81.8%、157/192 件）が 1 回の治験薬投与で止血した。192 件の出血事象に対する投与回数の中央値 (90% CI) は 1.0 (1.0–1.0) 回であった。治験実施計画書に従い、94.8%（182/192 件）の出血事象に対する初回投与で rFVIII が rVWF と併用投与された。一方、5.2%（10/192 件）の出血事象に対する初回投与で rVWF が単独投与された。2 回目以降の投与では、FVIII 活性に基づき必要な場合のみ rFVIII を追加投与することとした。rVWF が単独で投与された出血事象の割合は、2 回目の投与で 60.0%（21/35 件）、3 回目の投与で 80.0%（8/10 件）、4 回目の投与で 100.0%（1/1 件）であった。5 回以上の rVWF 単独投与を必要とした出血事象はなかった。3 回以上の治験薬投与を必要とした出血事象は 3 型 VWD 患者でのみ認められた。しかし、3 型 VWD 患者に認められた合計 175 件の出血事象の 80%超は 1 回の治験薬投与で止血し、81.1%が 1 回、13.1%が 2 回、5.1%が 3 回、0.6%が 4 回の治験薬投与で止血した（【2.7.3.2.1.5】）。

予想されたとおり、出血事象治療に必要とした投与回数は出血事象の重症度に伴い増加した。

4.1.3.4 出血事象 1 件あたりの rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独の投与量（副次評価項目）

出血事象 1 件あたりの治験薬の投与量は、治験実施計画書で規定された推奨投与量とおおむね一致した。出血事象 1 件あたりの rVWF 合計投与量は、重症であるほど多かった[vi]。これは、出血事象が

[v] rVWFとrFVIIIのプレミックス投与と連続投与の両方が実施された出血事象（1件）は解析から除外された。

[vi] 2件の出血事象の重症度が不明であった。

重症であるほど止血のためにより多くの rVWF 投与が必要になるという予想された結果である（【2.7.3.2.1.6】）。

- 軽度の出血事象（122 件）：平均値 ± SD が 49.4 ± 18.08 IU/kg、中央値（範囲）が 43.3 (25.2–158.2) IU/kg
- 中等度の出血事象（61 件）：平均値 ± SD が 66.8 ± 39.40 IU/kg、中央値（範囲）が 52.7 (23.8–184.9) IU/kg
- 大出血／重度の出血事象（7 件）：平均値 ± SD が 103.5 ± 28.46 IU/kg、中央値（範囲）が 100.00 (57.5–135.0) IU/kg

4.1.3.5 性別及び民族別の有効性

071001 試験では、性別及び人種別に止血効果の評価項目を解析した。男女間又は白人とアジア人との間で、治療奏効率（いずれも 100%）、止血効果判定、出血事象 1 件あたりの治験薬の投与回数及び投与量には明らかな差は認められなかった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 11.3.1.1 項）。

4.1.3.6 日本人集団の有効性の結果

071001 試験では、日本人被験者 2 例の有効性を評価した。日本人被験者 2 例に認められた合計 7 件の出血事象に対して治験薬が投与された。7 件の出血事象はすべて自然出血であり、3 件が関節、4 件がその他の部位の出血事象であった。関節出血 3 件の重症度は、1 件が大出血／重度、2 件が中等度であった。その他の部位の出血 4 件の重症度はすべて軽度であった。

日本人被験者 2 例とも治療が奏効し（主要評価項目）、7 件の出血事象の止血効果判定の内訳は、6 件が「著効」、1 件が「有効」であった。7 件の出血事象すべてに対する初回投与が rVWF と rFVIII との併用投与であった。4 件が 1 回の投与で止血し、3 件が 2 回の投与で止血した。7 件の出血事象に対する rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与での実際の rVWF 投与量の中央値 (90% CI) は 49.9 (39.9–100.0) IU/kg であった（【2.7.3.2.1.9】）。

以上から、少数の被験者の結果ではあるが、日本人被験者 2 例の有効性評価結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。

4.2 071101 試験（周術期管理）

4.2.1 有効性評価項目

有効性評価の主要な目的は、大手術又は小手術を受ける 18 歳以上の重度の遺伝性 VWD 患者を対象として、rVWF と rFVIII の併用又は rVWF 単独投与の止血効果を評価することであった。有効性の主要評価項目は、全般的止血効果判定（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」）ごとの被験者の割合であった。全般的止血効果判定は、周術期の治験薬最終投与の 24 時間後又は術後 14 日目の試験終了来院時のいずれか早い時点で治験責任医師（血友病専門医）が表 2.5-6 に示す基準を用いて評価した。

表 2.5-6. 有効性の主要評価項目 [a]

判定	基準
著効 (1)	rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果と同じかそれ以上であった。
有効 (2)	rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときに推定される止血効果とおおむね同じであった。
やや有効 (3)	rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与によって得られた術中及び術後の止血効果は、同じ種類の手術を実施した際に推定される最善の止血効果よりは明らかに劣るものの、止血の維持に rVWF 投与の変更は不要であった。
無効 (4)	止血効果は適切な投与にもかかわらず不十分であった。そのため、出血は管理不能であり、rVWF の投与に変更が生じた。

rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII

a 主要評価項目である全般的止血効果は、次の点を考慮して判定した：術中の出血の重症度、止血剤の追加投与の必要性、術中及び術後の失血量。観察値を、止血機能が正常な被験者に対して同じ種類の手術を実施したときの推定値と比較した。

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）Table 11.1-1

術中及び術後の出血に対する止血効果をより客観的に評価するための参照的枠組みとして、4 段階の止血効果判定基準を用いた。この判定基準は、HUMATE-P の有効性評価に用いられた類似の判定基準に基づき設定され[29]、手術（又は出血事象）時に治療を受けた患者の止血効果を次のとおり判定した：「著効」（止血達成／完全な止血）、「有効」（わずかな血液の滲出／部分的な出血があるが十分な止血）、「やや有効」（中等度の出血／中等度の止血）、「無効」（重度で管理不能な出血）。

主要評価項目である全般的止血効果判定では、以下の点を考慮した。

- 術中の出血の重症度
- 止血剤の追加投与の必要性
- 術中及び術後の失血量

観測値を、止血機能が正常な被験者に対して同じ種類の手術を実施したときの推定値と比較した。

治験責任医師が術前に投与日数を推定し、記録することとした。手術内容及び転帰に基づき、術後の推定投与日数の調整を可とした。推定投与日数の変更に際しては、その理由を記録した。

有効性の副次評価項目を以下に示す。

- 術中の推定失血量と実際の失血量との比較（被験者と同じ性別、年齢、身長及び併存疾患を有し、かつ止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときの結果に基づき、手術担当医が失血量を推定した）
- 術中の止血効果（手術担当医が、手術完了時の止血効果を「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」のいずれかに分類した）
- 体重調整した 1 日あたりの rVWF 投与量（術中及び術後 14 日目までの rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与）

4.2.2 用量設定

大手術の実施が予定された被験者では、まず 72 時間にわたり PK 評価を実施した。PK 評価のための rVWF (50 ± 5 IU/kg VWF:RCo) 投与後 42 日以内に手術を実施した。rVWF と rFVIII との併用又は rVWF 単独によるボーラス投与前に、内因性 FVIII 活性を 30 IU/dL 以上（小手術及び口腔外科手術）又は 60 IU/dL 以上（大手術）に上昇させるために、術前 12–24 時間に rVWF のプライミング投与を行った。手術開始前 3 時間以内に FVIII:C 値を測定し、推奨目標値［30 IU/dL 以上（小手術及び口腔外科手術）、60 IU/dL 以上（大手術）］に達していた場合は、ボーラス投与量の rVWF を単独投与した。FVIII:C 値が推奨目標値に達していなかった場合は、術前 1 時間以内に rVWF と rFVIII とを併用投与した。一般的な指針として、FVIII:C 値を推奨目標値まで上昇させる必要がある場合は、rVWF をボーラス投与量 (40–60 IU/kg VWF:RCo) で投与した後、望ましくは 10 分以内に 30–45 IU/kg の rFVIII を投与することとした。PK の結果、出血の程度と止血が困難であった期間及び医療機関の標準治療に応じて、周術期及び術後の代替レジメンを被験者ごとに決定した。小手術を受けた被験者は、VWF 活性及び FVIII 活性とも 30 IU/dL 以上を目標として、少なくとも術後 48 時間、rVWF を 12–24 時間ごと又は隔日で投与された。口腔外科手術を受けた被験者は、VWF 活性及び FVIII 活性とも 30 IU/dL 以上を目標として、術後 8–12 時間以内に rVWF を少なくとも 1 回投与された。大手術を受けた被験者は、VWF 活性及び FVIII 活性とも 50 IU/dL 超を目標として、少なくとも術後 72 時間、rVWF を 12–24 時間ごと又は隔日で投与され、その後は VWF 活性及び FVIII 活性とも 30 IU/dL 以上で維持されるよう、治験責任医師が必要と判断した期間投与した。rVWF 単独投与及び rVWF:rFVIII 投与のいずれの場合も、VWF 活性及び FVIII 活性に基づき用量を設定した［【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）8.7.3 項］。

071101 試験で用いた用量は、大手術を受けた被験者で VWF:RCo 値が正常値の 100%、小手術及び口腔外科手術を受けた被験者で正常値の 50–60%となるように被験者ごとに設定した。目標ピーク値は、小手術及び口腔外科手術を受けた被験者で 50–60 IU/dL (VWF:RCo) 及び 40–50 IU/dL (FVIII)、大手術を受けた被験者で 100 IU/dL (VWF:RCo) 及び 80–100 IU/dL (FVIII) とした。rFVIII については、術前 3 時間以内に測定した FVIII 活性に基づき必要と判断された場合のみ投与した。

4.2.3 有効性の結果

4.2.3.1 全般的止血効果（主要評価項目）

15 例すべての被験者で、全般的止血効果判定は「著効」又は「有効」であった（Clopper-Pearson の正確な 90% CI：81.9–100.0）。全般的止血効果判定が「著効」であった被験者は 15 例中 11 例 (73.3%) であった（小手術：4/4 例、大手術：7/10 例）。全般的止血効果判定が「有効」であった被験者は 15 例中 4 例 (26.7%) であった（大手術：3/10 例、口腔外科手術：1/1 例）（【2.7.3.2.2.3】）。

周術期に VWD 患者に pdVWF を投与した場合の止血効果との比較では、VWD の病型及び重症度、手術の種類及び判定基準が試験間で異なることに留意しなければならないが、手術時に pdVWF を使用した試験結果と比較して rVWF の止血効果が全般的に上回っていた[11,40,41]。

以上から、治験実施計画書に規定した投与レジメンでの rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与は、3 型 VWD（VWF タンパク質が完全又はほぼ完全に欠損しており重度の出血症状を伴う）を含むすべての病型の重度の VWD 患者に対して大手術及び小手術での止血に有効であった。

4.2.3.2 術中の推定失血量と実際の失血量との比較（副次評価項目）

手術完了時に手術担当医が評価した術中の推定失血量と実際の失血量との比較結果は、15 例すべてで「著効」又は「有効」であった（Clopper-Pearson の正確な 90% CI：81.9–100.0）。内訳は、13 例 (86.7%) が「著効」、2 例 (13.3%) が「有効」であった。「著効」であった被験者の内訳は、小手術を受けた被験者 4 例全例、大手術を受けた被験者 10 例中 8 例 (80.0%) 及び口腔外科手術を受けた被験者 1 例全例であった（【2.7.3.2.2.4】）。

術中の実際の失血量の平均値 ± SD は 94.3 ± 177.88 mL（中央値 50.0 mL）であり（15 例）、推定失血量の平均値 ± SD は 106.1 ± 161.82 mL（中央値 50.0 mL）であった（14 例）。推定失血量に対する実際の失血量の割合の平均値 ± SD は 69.6 ± 44.77%（中央値 50.0%）であった（11 例）[vii]（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Table 40）。実際の失血量は、3 件の手術で推定失血量と一致し、2 件の手術で推定失血量より多く、6 件の手術で推定失血量より少なかった（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Listing 22）。

結論として、事前に規定した手術時の投与レジメンに基づく rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与は、重度の VWD 患者で術中の失血量を抑える上で有効であった。術中の失血量の判定は 15 件すべての手術で「著効」又は「有効」であった。実際の失血量は、被験者と同じ性別、年齢、身長及び併存疾患を有し、かつ止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときの術中の推定失血量の 69.6%であった。術中の推定失血量より実際の失血量の方が多かった手術は 15 件のうち 2 件のみであった。

[vii] 4例で術中の推定失血量に対する実際の失血量の割合が算出できなかった（推定失血量及び実際の失血量ともに0であった被験者3例、推定失血量データが得られなかった被験者1例）。

4.2.3.3 術中の止血効果（副次評価項目）

術中の止血効果判定は、治験薬を投与された 15 例全例で「著効」又は「有効」であった。術中の止血効果判定が「著効」であった被験者は 13 例 (86.7%) であった（小手術：4/4 例、大手術：8/10 例、口腔外科手術 1/1 例）。大手術を受けた 2 例 (13.3%) の術中の止血効果判定が「有効」であった。手術の種類及び VWD の病型別の術中の止血効果を【2.7.3.2.2.5】に示す。

全般的止血効果判定（主要評価項目）が「著効」であった被験者数（11/15 例）と比較して術中の止血効果判定（副次評価項目）が「著効」であった被験者数（13/15 例）がわずかに多かった。これは、重症度、手術部位及び経過によるものと考えられる。

4.2.3.4 体重調整した 1 日あたりの rVWF 投与量（術中及び術後の rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与）（副次評価項目）

13 例が術後に rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与を受けた。このうち 2 例が術後に rVWF:rFVIII 投与を受けた。2 例は術後に治験薬を投与されなかった。1 例のみが術中に rVWF:rFVIII 投与を受けた（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 18）。1 例が中等度の自然出血（月経過多）のため rVWF の維持投与を受けた（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 47、Table 49、Listing 24）。

rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与を受けた被験者での体重調整した rVWF 投与量の中央値（第 1 四分位数, 第 3 四分位数）は、予測されたように、術後 1 日目では 23.5 (16.9, 47.2) IU/kg（3 例）、術後 4 日目及び 8 日目に最大値となり、それぞれ 33.9 (23.2, 44.3) IU/kg（9 例）、33.9 (23.6, 53.6) IU/kg（7 例）であった。術後 9 日目には 23.6 (16.3, 53.6) IU/kg（3 例）に減少した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 36）。治験薬投与を受けた被験者数が術後 1 日目に少なく（3 例）、術後 3 日目に最も多く（12 例）、術後 8 日目には再度減少していること、また手術の種類が被験者によって異なることから、術後の体重調整した 1 日あたりの rVWF 投与量から結論を導き出す際には注意を要する。

術中に治験薬投与を受けた 1 例の体重調整した投与量は、rVWF が 18.1 IU/kg、rFVIII が 8.1 IU/kg であった（【2.7.3.2.2.6】）。

4.3 有効性の結論

071001 試験では、重度の VWD 患者の出血事象に対する rVWF 投与の効果が認められ、治療奏効率は 100%であった。また、すべての出血事象 (100%) の止血効果判定が「著効」又は「有効」であった。すなわち、非奏効例はなかった。大部分の出血事象が 1 回の rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与後に消失し、5 回以上の投与を必要とした出血事象はなかった。さらに、3 例に認められた 10 件の出血事象に対する初回投与では rVWF が単独投与されたが、この 10 件すべての止血効果判定が「著効」又は「有効」であった。このことから、FVIII:C 値の速やかな上昇が必要でない場合又はベースラインの FVIII:C 値が止血に十分である場合には、rFVIII を併用せずに rVWF を単独で投与することが可能であると考えられた。日本人被験者 2 例での有効性の結果は全体集団の結果とおおむね同様であった。

周術期を対象とした 071101 試験では、rVWF と rFVIII との併用投与又は rVWF 単独投与は、重度の VWD 患者 15 例の手術時の止血に有効であった（小手術：4 例、大手術：10 例、口腔外科手術：1 例）。全般的止血効果判定は、15 件すべての手術で「著効」又は「有効」であった。全般的止血効果判定が「著効」であった被験者は、小手術を受けた被験者 4 例全例及び大手術を受けた被験者 10 例中 7 例であった。重度の VWD 患者の術中の実際の失血量の平均値は、rVWF と rFVIII との併用投与又は rVWF 単独投与によって、止血作用が正常な患者での術中の推定失血量の 69.6%まで抑えられた。071101 試験に日本人被験者は組み入れられなかったが、台湾の治験実施医療機関でアジア人被験者 3 例が組み入れられた。これらアジア人被験者 3 例での有効性の結果は全体集団の結果とおおむね同様であった（【2.7.3.4.2】）。

出血時治療で認められた rVWF の有効性プロファイルは、市販の pdVWF/FVIII で報告されている有効性プロファイルと同様であった[29]。さらに、周術期の出血管理で認められた rVWF の有効性は、pdVWF/FVIII で報告されている有効性を上回った[11,40,41]。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価計画

rVWF は、単回及び反復投与試験において毒性の徴候を示さず、遺伝毒性の徴候もなく、動物モデルにおける忍容性は良好であった。rVWF に使用されている添加剤の毒性評価の結果、未知又は予測できない毒性は認められなかった。添加剤の 1 つであるポリソルベート 80 (Tween 80) に関連しうる過敏症様反応が発現する可能性は極めてまれである（【2.6.6.8.5】参照）。

前向きに実施された 4 件の臨床試験[VWD 患者を対象とする 070701 試験、071001 試験及び 071101 試験（評価資料）並びに血友病 A 患者を対象とする 071104 試験（参考資料）]では、rVWF（単独又は rFVIII との併用）の臨床的安全性を評価するため、(1) 有害事象の発現状況、(2) rVWF 及び rFVIII に対する中和抗体の出現、(3) rVWF、rFurin、CHO 由来タンパク質及びマウス IgG に対する結合抗体の出現、(4) ウイルス安全性、(5) 血液学的検査、(6) 血液生化学検査、(7) 身体的所見並びに (8) バイタルサインを確認した。

詳細については、【2.7.4.1.1】を参照のこと。

5.2 曝露状況

本項では、被験者及び治験薬ごとの曝露状況について概説する（詳細については、【2.7.4.1.2】を参照のこと）。

5.2.1 被験者の曝露状況

4 件の臨床試験で、合計 92 例（重複なし）の被験者に rVWF が投与された[viii]。070701 試験で 31 例、071001 試験で 37 例（日本人被験者 3 例を含む）、071101 試験で 15 例に治験薬が投与されたが、これらの被験者のうち 3 例には、複数の試験で治験薬が投与された（2 例は 070701 試験及び 071001 試験で治験薬を投与され、他の 1 例は 071001 試験及び 071101 試験で治験薬を投与された）（【2.7.4 図 2.7.4-1】）。このため、治験薬が投与された VWD 患者数は 80 例（重複なし）であった。この 80 例の VWD 患者が PK 評価、出血事象治療又は手術時の止血管理のために、rVWF 単独又は rFVIII との併用投与を受けた（【2.7.4 表 2.7.4-2】）。さらに、071104 試験では、12 例の血友病 A 患者に、PK 評価のために治験薬が投与された。

5.2.2 治験薬別の曝露状況

070701 試験では、32 例の VWD 患者のうち 31 例に rVWF:rFVIII が静脈内に単回投与された（1 例には誤って rVWF が投与されなかった）。3 例に 2 IU/kg、5 例に 7.5 IU/kg、5 例に 20 IU/kg の rVWF:rFVIII が投与された。24 例には 50 IU/kg の rVWF:rFVIII が投与され、そのうち 23 例は、50 IU/kg の

[viii] 被験者は、6用量（2、7.5、10、20、50、80 IU/kg VWF:RCo）のうち、いずれかの用量のrVWFを単独又はrFVIIIと併用で1回以上投与された。PK解析及び出血事象治療のため投与されたrVWF単独又はrVWF:rFVIIIを治験薬とみなした。

pdVWF/FVIII の投与も受けた[ix]。詳細については、【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.1 項を参照のこと。

071001 試験では、37 例の VWD 患者に rVWF が単独又は rFVIII との併用で合計 318 回[x]投与された。37 例のうち 3 例は日本人被験者であり、この 3 例は、PK50 のみ（第 2 群）、PK80 + 出血事象治療（第 3 群）、出血事象治療のみ（第 4 群）でそれぞれ治験薬の投与を受けた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 1）。出血事象（192 件）[xi]に対する投与回数は、被験者 1 例あたり 1–41 回（中央値 : 6.0 回）であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 136）。出血事象（174 件）[xii]1 件につき投与された rVWF（単独又は rFVIII との併用）の実際の投与量の中央値は 48.2 IU/kg VWF:RCo（範囲 : 23.8–184.9 IU/kg）であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 39）。なお、rVWF が rFVIII と併用投与された回数の合計は 214 回であった（表 2.5-7）。3 例の日本人被験者のうち 2 例には、出血事象の治療のために治験薬が投与され、別の 1 例には、PK 評価のために治験薬が投与された。出血事象（7 件）の治療に対して治験薬が投与された 2 例の日本人被験者のうち、1 例では 3 件の出血事象に対して 4 回治験薬が投与され、別の 1 例では 4 件の出血事象に対して 6 回治験薬が投与された（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 25）。出血事象（7 件）1 件につき投与された rVWF（単独又は rFVIII との併用）の実際の投与量の中央値は 49.9 IU/kg VWF:RCo（範囲 : 39.9–100.0 IU/kg）であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 24）。なお、rVWF が rFVIII と併用投与された回数の合計は 8 回であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 26）。

071101 試験では、15 例の VWD 患者に rVWF が単独又は rFVIII との併用によって合計 121 回投与された。周術期の投与回数は被験者 1 例あたり 2–15 回であった。周術期（大手術 : 10 件、小手術 : 4 件及び口腔外科手術 : 1 件）の合計投与量[xiii]の中央値は 220.4 IU/kg（範囲 : 63.8–648.4 IU/kg）であった。PK 評価のために治験薬が投与された 11 例では、投与量の中央値は 47.7 IU/kg（範囲 : 46.3–53.1 IU/kg）であった。1 件の出血事象に対する投与量は 47.2 IU/kg であり、止血を維持するために

[ix] コホート4Aの1例がpdVWF/FVIIIを1回ではなく2回投与された。また、コホート4Aの別の1例は1回目にrVWF:rFVIII、2回目にpdVWF/FVIIIの投与順序に無作為化されたが、1回目にpdVWF/FVIIIを投与された。本被験者は誤った治験薬を投与されたため治験責任医師の判断で試験を中止した。

[x] 出血事象治療及びPK解析のため

[xi] 193件の出血事象が発現した。しかし、1例に認められた1件の出血事象については、その治療の3回目に他の製品 (HAEMATE-P) が投与されたため、解析から除外した。したがって、192件の出血事象を対象に解析を行った。

[xii] 192件中174件の出血事象を対象に投与量の解析を行った。18件の出血事象が発現した1例でロット番号不明の治験薬が投与された。そのため、18件の出血事象については実際の投与量は算出できなかった。

[xiii] 周術期の治験薬合計投与量は、術前プライミング投与量、術前ボーラス投与量（初回及び補助投与量）、術中投与量及び術後投与量の合計である。

94.5 IU/kg が追加投与された（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 20、Listing 18）。なお、rVWF が rFVIII と併用投与された回数の合計は 11 回であった（表 2.5-7）。

071104 試験では、血友病 A 患者 12 例が PK 評価のため rVWF:rFVIII 投与を受けた。rVWF 投与量の中央値は、1 回目の PK 評価では 9.951 IU/kg（12 例）、2 回目の PK 評価では 50.005 IU/kg（11 例）であった（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 10）。

表 2.5-7. rVWF:rFVIII の投与方法別の投与回数

Study	iv admixture	Sequential
070701	31[a]	0
071001	95	119
071101	1	10
071104	23	0

iv = intravenous; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII

a コホート 4A の 1 例は 1 回目に rVWF:rFVIII、2 回目に pdVWF/FVIII の投与順序に無作為化されたが、1 回目に pdVWF/FVIII を投与され、その後も rVWF を投与されなかった。

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.1 項、Table 14.1-1、Listing 16.2.5-1、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 41、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 22、【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 10

5.3 有害事象

VWD 患者を対象とした 070701 試験、071001 試験及び 071101 試験の安全性統合解析に基づく有害事象発現状況の全体的要約を表 2.5-8 及び【2.7.4 表 2.7.4-12】に示す。rVWF（単独又は rFVIII との併用）投与中又は投与後に、合計 187 件の有害事象が 80 例中 49 例 (61.3%) で認められた。総投与回数に対する有害事象発現率は 19.3%（投与 476 回中 92 回）であった。80 例中 10 例 (12.5%) に発現した 12 件の有害事象は重篤［投与 476 回中 10 回 (2.1%)］であった。重篤な有害事象に関する詳細については、5.3.5 項を参照のこと。80 例中 48 例 (60.0%) に発現した 175 件の有害事象は非重篤であった［投与 476 回中 89 回 (18.7%)］。有害事象（187 件）の重症度（重篤度）別の内訳は、軽度が 124 件（重篤：2 件、非重篤：122 件）、中等度が 57 件（重篤：4 件、非重篤：53 件）、重度が 6 件（重篤：6 件、非重篤：0 件）であった。

071001 試験で、rVWF が単独又は rFVIII との併用で投与された日本人被験者では、3 例中 3 例 (100.0%) に合計 11 件の有害事象［投与 16 回中 5 回 (31.3%)］が発現した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 51）。11 件中 9 件が非重篤であり、1 例（被験者番号[redacted]）で認められた 2 件（「痔核」及び「腸間膜血腫」）が重篤であった。これら 2 件の重篤な有害事象は、治験責任医師によって、治験薬との因果関係が否定された。

表 2.5-8. 安全性統合解析－VWD 患者の有害事象発現率
（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）

	N = 80[a] n (%)
Subjects with ≥ 1 AE	49 (61.3)
Subjects with treatment-related non-serious AEs	8 (10.0)
Subjects with ≥ 1 SAE	10 (12.5)
Subjects with treatment-related SAEs	1 (1.3)
Deaths	0 (0)
Subjects discontinued from the study due to an AE	1 (1.25)

AE = adverse event; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SAE = serious adverse event (during or after infusion with rVWF or rVWF:rFVIII)

a 2 例が 070701 試験と 071001 試験に参加し rVWF を投与され、1 例が 071001 試験と 071101 試験に参加し rVWF を投与された。

Source: 【2.7.4 表 2.7.4-11】

血友病 A 患者を対象とした 071104 試験では、rVWF:rFVIII 投与中又は投与後に 12 例中 3 例で 5 件の有害事象が発現したが、すべて軽度かつ非重篤であった（【2.7.4.2.2.4】）。

以下の項では、有害事象を重要なカテゴリーごとに概説する（詳細については、【2.7.4.2】を参照のこと）。

5.3.1 比較的よくみられる有害事象

VWD 患者の被験者数は合計で 100 例未満（80 例）であったため、各有害事象の発現率は 1%超となる。また、5%超の被験者で認められた有害事象も評価した［【5.3.5.3-1】安全性の統合解析（以下「ISS」）Table 28、Table 29］。5%超の被験者で認められた有害事象は非重篤の「頭痛」(10.0%) のみであった。報告された「頭痛」は、いずれも治験責任医師によって rVWF との因果関係が否定された（【5.3.5.3-1】 ISS Table 18)。

071104 試験では、12 例の血友病 A 患者のうち 3 例に 5 件の非重篤な有害事象が発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定された（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 14）。

5.3.2 時間的に関連のある有害事象

3 件の VWD 試験の安全性統合解析では、治験薬投与との間に時間的な関連（投与中又は投与後 24 時間以内）が認められた有害事象は、総発現件数の 30%未満（53/187 件）であった（【5.3.5.3-1】 ISS Table 8)。5%超の被験者に認められた時間的に関連のある有害事象は「頭痛」のみであった。2%超の被験者に認められた時間的に関連のある有害事象は、「浮動性めまい」、「注入部位血管外漏出」、

「全身性そう痒症」、「回転性めまい」及び「嘔吐」であった（【5.3.5.3-1】 ISS Table 13)。大部分の有害事象が、治験薬投与後 24 時間以降に発現した。

071001 試験では、出血事象に対して初回は rVWF:rFVIII を投与し、その後 3 日間は、治験責任医師の判断によって rVWF と rFVIII の併用又は rVWF を単独で 8–12 時間ごとに投与し、VWF:RCo のトラフ値が 50%超になるよう維持した。以降は 1 日あたり 40–60 IU/kg を投与し、合計で最長 7 日間投与した。rVWF 及び rFVIII の投与間隔が短かったため、有害事象が rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独投与のどちらと関連するのかについては、一貫性のある評価はできなかった。

5.3.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

VWD 患者に発現した有害事象のうち、rVWF との因果関係を否定できないと治験責任医師が判定した有害事象は次のとおりであった：「血小板障害（可溶性 P-セレクチン値の変動）」、「頻脈」、「悪心」、「胸部不快感」、「注入部位異常感覚」、「心電図 T 波逆転」、「心拍数増加」、「浮動性めまい」、「味覚異常」、「精神運動亢進」、「振戦」、「全身性そう痒症」、「ほてり」及び「高血圧」（【2.7.4 表 2.7.4-14】）。これらのうち、2 例以上に発現したものは「全身性そう痒症」［2/80 例 (2.5%)］のみであった。5%超の被験者に認められた有害事象については、治験薬との因果関係が否定された。血友病 A 患者では副作用の報告はなかった（【5.3.5.4-1】071104 試験 CSR Table 11）。

以下に、治験薬との因果関係を否定できないと治験依頼者が判定した副作用を示す。

- 「嘔吐」：80 例中 3 例 (3.75%)、投与 476 回中 4 回 (0.84%)
- 「悪心」及び「浮動性めまい」：それぞれ、80 例中 3 例 (3.75%)、投与 476 回中 3 回 (0.63%)
- 「回転性めまい」：80 例中 2 例 (2.50%)、投与 476 回中 3 回 (0.63%)
- 「全身性そう痒症」：80 例中 2 例 (2.50%)、投与 476 回中 2 回 (0.42%)
- 「深部静脈血栓症」及び「高血圧」：それぞれ、80 例中 1 例 (1.25%)、投与 476 回中 2 回 (0.42%)
- 「頻脈」、「胸部不快感」、「注入部位異常感覚」、「心電図 T 波逆転」、「心拍数増加」、「味覚異常」、「振戦」及び「ほてり」：それぞれ、80 例中 1 例 (1.25%)、投与 476 回中 1 回 (0.21%)

50 IU/kg VWF:RCo 未満の用量を投与された被験者数は少なかったため、意味のある統計学的比較はできなかったが、副作用に明らかな用量依存性は認められなかった。

071104 試験では、12 例の血友病 A 患者に rVWF が投与されたが、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の報告はなかった（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 13）。

5.3.4 性別の有害事象

性別による部分集団解析の結果、VWD 患者の有害事象の発現に、予期されない特異的な差は示されなかった（【2.7.4.2.1.6】）。年齢又は人種の rVWF の安全性に対する影響を評価するための正式な部分集団解析を行わなかった。

5.3.5 死亡及びその他の重篤な有害事象

VWD 患者を対象とした試験で死亡は認められなかった。合計 12 件の重篤な有害事象が rVWF（単独又は rFVIII との併用）投与中又は投与後に 10 例 (12.5%) の VWF 患者に発現したが、いずれも非致死的であった（【2.7.4 表 2.7.4-12】）。

9 例 (11.3%) に発現した 10 件の重篤な有害事象について、治験薬との因果関係が否定された（【2.7.4 表 2.7.4-16】）。

血友病 A 患者を対象とした 071104 試験で、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR 12.2.1 項）。

5.3.6 試験中止に至った有害事象

070701 試験では、有害事象によって試験を中止した被験者はいなかった。1 例（被験者番号[redacted]）で、治験薬初回投与日に 2 件の有害事象［「悪心」及び「血小板障害（可溶性 P-セレクチン値の変動）」］が発現し、2 回目の治験薬投与日（投与前）に本被験者は同意を撤回した。治験責任医師による報告では、有害事象の発現が試験中止理由ではなかった（中止理由：被験者の希望）。

071001 試験では、1 例（被験者番号[redacted]）が試験中止に至った有害事象を発現した。すなわち、2 件の重篤な有害事象（「胸部不快感」及び「心拍数増加」）によって試験を中止した。これら 2 件の事象は同一の臨床状態に関連する同時症状であった。なお、試験を中止した日本人被験者はいなかった。

071101 試験では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 51、Listing 52）。

071104 試験では、治験薬投与後に有害事象によって試験を中止した被験者はいなかった。

5.3.7 過敏症

pdVWF 使用時に過敏症反応が報告されている。過敏症の症状にはアナフィラキシーショック、血管浮腫、胸部絞扼感、低血圧、嗜眠、悪心、嘔吐、錯感覚、落ち着きのなさ、喘鳴又は急性呼吸窮迫、蕁麻疹、そう痒症などがある。rVWF の 4 件の臨床試験（合計 92 例）で、rVWF による重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の発現はなかったが、過敏症の可能性のある症状（例：全身性そう痒症、悪心、胸部不快感）が報告されている（5.3.3 項も参照）。rVWF による過敏症反応の潜在的リスクの評価結果を 6.3.3 項に示す。

5.3.8 血栓性血小板減少性紫斑病

070701 試験では、評価項目として、血栓性血小板減少性紫斑病（以下「TTP」）（血栓症、腎機能不全、神経症状、溶血などを症状とする）を特にモニターし、臨床評価及び関連する臨床検査値の変動（例：血小板数減少、血清乳酸脱水素酵素増加、ヘモグロビン減少、血中尿素窒素増加、クレアチニン増加）の検討を行った。070701 試験のクロスオーバー群の被験者集団では、これらの臨床検査

値の中央値は治験薬投与後のすべての時点で基準範囲内にあった。被験者内変動がある程度認められたものの、全体として、TTP 又は TTP 様症候群を示唆するデータはなかった。詳細を【5.3.3.2-1】070701 試験 CSR 12.4.2 項に示す。

071001 試験及び 071101 試験では評価項目としていなかったが、データレビューの結果、いずれの被験者にも、TTP の臨床症状又は無症状性の兆候は認められなかった。

071104 試験では、有害事象としての TTP の報告はなかった（【5.3.5.4-1】071104 試験 CSR Listing 14、Listing 15、Listing 16）。

5.4 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査の結果を統合解析していないことから、試験ごとに臨床的に重要な臨床検査結果を【2.7.4.3.1】に示す。ベースライン時及び治験薬投与後の臨床検査値異常の臨床的意義について、治験責任医師の判断には、既往歴を理由とする被験者間での不一致がある程度認められた。しかし、全体として、rVWF に関連すると考えられる臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。

5.5 免疫原性

5.5.1 VWF、FVIII 及び不純物に対する抗体

5.5.1.1 中和抗体

070701 試験、071001 試験又は 071101 試験で、VWF 又は FVIII に対する中和抗体が出現した被験者はいなかった。さらに、071001 試験で、2 回目（初回 PK 投与後 6 カ月）の PK 投与（80 IU/kg VWF:RCo）の結果を解析したところ、PK 投与の間で VWF のいずれの PK パラメータにも差は認められず、rVWF 反復投与後に無症状性の中和抗体は生じないことが確認された（【2.7.4.3.2.1.1】）。

071104 試験では、治験薬投与前の検査で FVIII に対する中和抗体に陽性［1.4 ベセスダ単位（以下「BU」）/mL］を示した被験者が 1 例いたが、抗体力価は試験終了時まで安定していた（1.4 BU/mL）。本被験者は 3 回目の投与前に試験を中止した（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR 12.4.2.1.4 項）。治験薬投与後に VWF 又は FVIII に対する中和抗体が出現した被験者はいなかった（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 24、【2.7.4.3.2.2.1】も参照）。

5.5.1.2 VWF に対する結合抗体

rVWF が投与された 92 例中 91 例の被験者に、VWF に対する結合抗体は認められなかった。結合抗体が認められたのは、周術期試験（071101 試験）に参加した 3 型 VWD 患者 1 例であり、この被験者では抗 VWF 結合・非中和抗体が認められた（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 12.2.3.4 項）。開発プログラム中に実施された他の臨床試験でも、rVWF に対する特異的結合抗体の新規出現や、治験薬投与に関連のある増加は認められなかった（詳細については、【2.7.4.3.2.1.2】及び【2.7.4.3.2.2.2】を参照のこと）。

5.5.1.3 不純物に対する結合抗体

4 件の臨床試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験及び 071104 試験）では、CHO 由来タンパク質、rFurin、マウス IgG に対する特異的結合抗体の新規出現や、治験薬投与に関連のある増加は認められなかった（詳細については、【2.7.4.3.2.1.2】及び【2.7.4.3.2.2.3】を参照のこと）。

5.5.2 全般的な免疫原性のリスク評価／結論

臨床開発期間中に rVWF が投与された 92 例（VWD 患者 80 例）では、治験薬投与に関連したヒト rVWF に対する中和抗体又はヒト rFVIII に対する中和抗体の出現は認められなかった。92 例中 91 例（VWD 患者 80 例中 79 例）には、rVWF に対する結合抗体の出現は認められなかった。また、rVWF 投与後に、*不純物C、CHO 由来タンパク質又はマウス IgG などの潜在的不純物に対する特異的結合抗体の出現は認められなかった。1 例の被験者に抗 VWF 結合・非中和抗体の新規出現が認められたが、安全性又は治療効果への影響は認められなかった。一部の VWD 患者への限定的な曝露に基づく結論ではあるものの、VWD 患者で rVWF 又は rVWF 中に存在する潜在的不純物に対する中和抗体又は結合抗体が出現するリスクは低いと考えられる[42]。完了した 4 件の rVWF の臨床試験では、重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応は認められなかった（5.3.7 項、詳細については【2.7.4.3.2.3】を参照のこと）。しかし、これまでに pdVWF の使用で報告されているように、VWF に対する抗体が出現した VWD 患者では、VWF 再投与後にアナフィラキシー反応が生じるリスクがある[43]。

5.6 血栓形成性

抗血友病因子投与には、一般的に血栓性事象（播種性血管内凝固、静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中など）の誘発のリスクがあり、pdVWF 投与後に血栓塞栓性事象の発現が認められている[11]。周術期の 071101 試験で、1 例（被験者番号[redacted]）に「深部静脈血栓症」が認められた（術後 4 日目に非重篤な有害事象として報告され、術後 8 日目に重篤な有害事象として報告された）。治験責任医師は、この「深部静脈血栓症」を rVWF と「関連性は考えにくい」、rFVIII 及び試験手順と「関連なし」と判定した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 79、Table 80、Listing 56）。治験依頼者は、この「深部静脈血栓症」の症例を治験薬と「関連あるかもしれない」と判定した［【2.7.4.3.3】、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum 14.2.1 項（被験者番号[redacted]の叙述）］。rVWF の血栓形成性リスクに関して、包括的な臨床データ、関連する非臨床データ及び文献に基づく詳細な評価結果を 6.3.2 項に示す。

5.7 バイタルサイン

070701 試験では、1 例（被験者番号[redacted]）で rVWF:rFVIII 投与後に収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇が 2 回認められ、2 回とも治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「高血圧」）として報告された（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.5 項）。rVWF:rFVIII 及び pdVWF/FVIII を投与された他の被験者に一貫性のない血圧の変化が認められたが、いずれも治験責任医師は臨床的に重要ではなく、いずれの治験薬投与とも「関連なし」と判定した。

071001 試験では 1 例（被験者番号[redacted]）に「頻脈」が突如発現した。この有害事象は治験薬投与当日に発現したことから、治験責任医師は治験薬と「関連あるかもしれない」と判定した

（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 54）。また、別の 1 例（被験者番号[redacted]）では rVWF:rFVIII 投与中に「胸部不快感」及び「心拍数増加」の症状が発現した。治験責任医師は、これら 2 件を重篤な有害事象と判断し、治験薬と「おそらく関連あり」と記録した。なお、「胸部不快感」及び「心拍数増加」は、同一の臨床状況で同時に発現した 2 件の事象であった。これらの重篤な有害事象の発現のため、本被験者は試験を中止した。治験依頼者は、これらの重篤な有害事象は rVWF:rFVIII と「関連あるかもしれない」と判定した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 55）。

071104 試験では、1 例に軽度の有害事象として「低血圧」が発現し、治験薬との因果関係が否定された。その他のバイタルサインの異常は認められなかった（【5.3.5.4-1】071104 試験 CSR Listing 14）。3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）に心電図の異常値が認められたが、臨床的意義はないと評価された（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 19）。

詳細については、【2.7.4.4】を参照のこと。

5.8 身体的所見

身体的検査の変化に傾向は認められなかった。詳細については、【2.7.4.4】を参照のこと。

予測どおり、QTc 間隔に対する影響は報告されなかった。

全体では、5[redacted] 歳のアジア人（日本人）女性の 1 例（被験者番号[redacted]）に、心電図異常が認められ、有害事象（「心電図 T 波逆転」）として報告された（【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Listing 13、Listing 54）。

5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

rVWF の安全性に対する年齢の潜在的影響に関するデータはない。

有害事象の発現について、VWD 患者を性別ごとに部分集団解析したところ、性別では予期されない特異的な差は認められなかった（【2.7.4.2.1.6】）。

腎疾患及び重大な肝疾患を有する被験者を臨床試験への組入れから除外した。

特に血栓症の既知のリスク因子を有する被験者では、血栓症事象発現のリスクがある。血栓形成性の潜在的リスクについては、6.3.2 項を参照のこと。

外因性の民族的要因（例：食習慣、喫煙、飲酒）の影響に関するデータはない。

rVWF を他の薬剤と併用投与したときの有害な相互作用の存在を示唆するデータは、臨床開発期間中に認められなかった。

rVWF を妊婦に投与した場合の生殖能に対する影響又は胎児への影響は不明である。授乳に対する rVWF の影響に関する試験は実施されていない。rVWF が乳汁中に移行するかどうかは不明である。

ヒト rVWF の過量投与による症状の報告はない。rVWF の推奨用量を上回る用量での作用については不明である。

rVWF の薬物依存性に関する情報はない。

rVWF の離脱症状及び反跳作用を検討する試験は実施していない。

精神機能、自動車運転及び機械操作に対する rVWF 又は rVWF:rFVIII の影響に関するデータはない。

長期の安全性についてはまだ評価されていない。

詳細については、【2.7.4.5】を参照のこと。

5.10 安全性データベースの限界

現時点での rVWF の安全性データベースの限界は以下のとおりである。

- 小児又は高齢患者（65 歳以上）を対象とした rVWF の試験は実施されていない。
- 腎疾患［血清クレアチニンが 2 mg/dL 以上（手術を受けた患者では 2.5 mg/dL 以上）］及び重大な肝疾患を有する被験者が臨床試験の組入れから除外された。
- rVWF と他の薬剤との相互作用に関する試験は実施されていない。
- rVWF を妊婦に投与した場合の生殖能に対する影響又は胎児への影響は不明である。rVWF の非臨床生殖毒性試験及び発生毒性試験は実施されていない。授乳に対する rVWF の影響に関する試験は実施されていない。rVWF が乳汁中に移行するかどうかは不明である。

5.11 安全性の結論

VWD 患者を対象とした 3 件の臨床試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験 : 評価資料）で、合計 80 例の VWD 患者に対して rVWF が投与された（rVWF 単独又は rFVIII との併用）。rVWF の安全性データは、血友病 A 患者を対象とした臨床試験（071104 試験 : 参考資料）で rVWF（rFVIII との併用）を投与された 12 例の血友病 A 患者のデータからも裏付けられる。副作用はわずかに認められたが、いずれも本薬効分類の薬剤で予測されるものと考えられた。

結論として、VWD 成人患者の出血事象及び周術期出血の治療及び管理に関し、rVWF は安全かつ忍容性が良好であることが示された。また、日本人の被験者数は極めて限定的であったが、日本人被験者と外国人被験者との間で rVWF の安全性プロファイルの本質に重要な違いがあることを示唆する所見は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

VWD は VWF の質的異常又は量的欠損により生じ、血友病 A に次いで 2 番目に多い遺伝性出血性疾患である。VWD 患者（特に 2 型及び 3 型 VWD 患者）では生命を脅かす出血のリスクが高いため、迅速な治療又は予防のための定期的治療によって VWF（特に粘膜出血の場合）又は FVIII（軟部組織及び術後出血の場合）を補う必要がある。

6.1.2 現行の治療

VWD 治療の目的は、FVIII 低値に表される血液凝固異常と出血時間の延長に表される血小板粘着異常の両方の止血異常を補正することである。

DDAVP は、内皮細胞内区画からの VWF の放出を促すことで FVIII 活性及び VWF 活性を一時的に補正するが、VWF 補充療法の代替とはなり得ない。DDAVP には、3 型 VWD 患者並びに重度の 1 型及び 2 型 VWD 患者には無効であること[44]、タキフィラキシー（特に長期治療を要する場合）及び既知の副作用[45]などの使用上の制限がある。

3 型 VWD 患者並びに重度の 1 型及び 2 型 VWD 患者に対しては、出血事象の治療、周術期管理及び予防のための二次的な長期治療として FVIII と VWF の両方を含む pdVWF/FVIII による補充療法が用いられる。pdVWF/FVIII 製剤によって含まれる FVIII 及び外来血漿タンパク質の量にばらつきがある[14,46,47,48]。このばらつきによって VWD 患者に対して FVIII が過量投与されることになり、静脈血栓塞栓症や外来タンパク質に対するアレルギー反応といった固有リスクが生じる可能性がある[27,49]。さらに、程度の差はあるが、pdVWF/FVIII 製剤中の VWF は ADAMTS13 によるタンパク質分解作用を受けるため、効果的な血小板血栓形成に不可欠である ULM を欠く[10]。

遺伝子組換え細胞株を用いて産生される治療用タンパク質によるウイルス伝播は認められておらず、これは主に遺伝子組換え細胞株を用いた製造環境が管理可能なためである[15,21,50]。rVWF は遺伝子組換え技術を用いて製造されるため、血漿由来製剤で懸念される上記のリスクや病原体伝播のリスクを低減すると考えられる。さらに、rVWF は製造工程で ADAMTS13 に曝露しないため、無傷の未切断 HMWM と ULM を含む。

6.2 ベネフィット

本臨床概括評価に示したデータから、すべての病型の VWD 成人患者に対して、出血事象の治療及び管理、並びに周術期の出血管理での rVWF 単独投与及び rVWF:rFVIII 投与の安全性及び有効性が示され、ベネフィットが裏付けられた。

臨床試験成績から rVWF 単独投与及び rVWF:rFVIII 投与の安全性及び忍容性が許容可能であることが示された。

- VWF 又は FVIII に対するアナフィラキシー反応及びインヒビターの出現は認められなかった。

rVWF（初回投与の 94.8%が rFVIII を併用投与）は重度の VWD 患者に対する出血事象の治療に有効であった。

- 治療奏効率は 100%であった。また、すべての出血事象 (100%) の止血効果判定が「著効」(96.9%) 又は「有効」(3.1%) であった。大部分の出血事象 (81.8%) が 1 回の rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与後に消失し、5 回以上の投与を必要とした出血事象はなかった。
- 有効性データから、投与レジメン（FVIII 活性が 40%を下回る場合、出血事象に対して初回は rVWF と rFVIII を併用投与し、2 回目以降は FVIII 活性に応じて rVWF を rFVIII と併用投与又は単独投与する）の妥当性が裏付けられた。

rVWF（9.1%が rFVIII を併用投与）は、重度の VWD 成人患者 15 例（小手術：4 例、大手術：10 例、口腔外科手術：1 例）での手術時の止血に有効であった。

- 全般的止血効果（主要評価項目）は 15 件すべての手術が「著効」 (73.3%) 又は「有効」 (26.7%) と判定された。小手術を受けた被験者 4 例全例及び大手術を受けた被験者の 10 例中 7 例の全般的止血効果判定が「著効」であった。
- 術中の実際の失血量の平均値は、被験者と同じ性別、年齢、身長及び併存疾患を有し、かつ止血作用が正常な患者に対して同じ種類の手術を実施したときの術中の推定失血量の 69.6%であった。
- 有効性データから、手術時の止血に rVWF（rFVIII との併用投与又は単独投与）を使用する妥当性が裏付けられた。

rVWF の PK プロファイルは pdVWF/FVIII と同様であり、VWF:RCo の $t_{1/2}$ が延長し、内因性 FVIII が持続的に安定化する傾向が認められた。

6.3 リスク

6.3.1 副作用

副作用発現率が低かったことから、rVWF の良好な安全性プロファイルが示され、性別、体重、合併症及び併用療法による明らかな影響は認められなかった。副作用に関する考察は 5.3.3 項に示した。

6.3.2 血栓形成性

rVWF は pdVWF と異なり ULM を含むため、ADAMTS13 による効果的な制御を受け、血小板との凝集塊の形成[51]、高ずり流動条件下での良好な血小板粘着及び血小板凝集（【5.3.2.3-1】）並びに安定した閉塞性血栓が可能となるベネフィットを有する。高分子量 VWF 多量体のサイズによって血小板受容体及び内皮下コラーゲンに対する機能的結合部位の数が規定されるため、サイズと止血効果との間には相関がある[52]。したがって、ULM は最も止血効果が高い多量体であると考えられる。

すべての VWF 濃縮製剤には血栓性事象を発現させる内因性リスクがあり、ULM の利点である高い止血効果が微小血管血栓症を促す理論的リスクが考えられる。しかし、臨床試験で VWD 患者に ADAMTS13 による多量体の in vivo タンパク質分解が認められ、VWF 製剤投与後 15 分（最も早い測

定時点）でタンパク質分解産物が急速に出現した[26]。動物モデルでは内因性 ADAMTS13 による rVWF タンパク質分解レベルが低い場合には血栓症リスクの増加は認められず（カニクイザル等）、内因性ADAMTS13によるタンパク質分解が欠損している場合にのみ血栓症リスクの増加が認められたが（種々の系統のマウス等）、これが VWD 患者で生じる可能性は極めて低い[10,53,54]。

第 I 相臨床試験（070701 試験）及び第 III 相臨床試験（071001 試験）では、組入れ時にすべての被験者の ADAMTS13 濃度を検査した。ベースラインの ADAMTS13 に異常低値は認められず（範囲：57–244%、健康成人の基準範囲：50–160% [55]）、3 型 VWD 患者及び 1 型 VWD 患者の ADAMTS13 濃度は健康な人と比較して高い（1 型 VWD 患者の ADAMTS13 濃度は 3 型 VWD 患者より低い）という過去の報告との一貫性が確認された[10,53,54]。臨床試験で、経時的な rVWF タンパク質分解の程度と ADAMTS13 濃度との間に明らかな関連性は認められなかった。

特に血栓症のリスク因子を有する被験者には血栓性事象発現のリスクがある。周術期の 071101 試験では、1 例（被験者番号[redacted]）で「深部静脈血栓症」の発現（術後 4 日目に非重篤な有害事象として報告され、術後 8 日目に重篤な有害事象として報告された）が認められた。治験責任医師は、この事象を rVWF と「関連性は考えにくい」、rFVIII 及び試験手順と「関連なし」と判定し、試験中に受けた股関節全置換術と関連ありと判定した。治験依頼者は、この事象を再評価し、治験薬と「関連あるかもしれない」（治験薬との因果関係が否定できない）と判定した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum 12.6 項）。

6.3.3 過敏症

pdVWF で過敏症反応（アナフィラキシーショック、血管浮腫、胸部絞扼感、低血圧、嗜眠、悪心、嘔吐、錯感覚、落ち着きのなさ、喘鳴又は急性呼吸窮迫、じん麻疹、そう痒症等）が報告されている。合計 92 例を対象とした rVWF の臨床試験 4 試験で、重度の過敏症反応（重度のアレルギー反応、アナフィラキシー反応等）は認められなかったが、過敏症症状の可能性がある悪心、胸部不快感、全身性そう痒症等が報告されている（5.3.3 項）。

6.3.4 インヒビター形成

VWF に対するインヒビター形成リスクが考えられるが、rVWF の臨床試験で治験薬と関連のあるヒト rVWF に対する中和抗体の出現は認められなかった。rVWF を投与された 92 例のうち 91 例（VWD 患者の 79/80 例）に、rVWF に対する結合抗体の出現は認められなかった。術後 7 日目に 1 例で抗 VWF 非中和抗体が出現し、試験完了時（術後 13 日目）まで 1 : 80 の力価で持続した。本被験者に有害事象の発現は認められず、全般的止血効果判定は「著効」であった。

CHO 由来タンパク質、rFurin 及びマウス IgG に対する特異的結合抗体の新規出現又は治験薬と関連のある増加は認められなかった。

6.3.5 ウイルス安全性

rVWF は感染性ウイルスを含まないことが確認されている遺伝子組換え細胞株から産生され、その製造工程で動物及びヒト由来のタンパク質を添加されていないことから、ウイルスや病原体を伝播する潜在的リスクは理論的に極めて低い。

rVWF の安全性マージンは、rVWF を発現する CHO 細胞株の厳密な管理、並びに抗 FVIII 抗体及び rFurin（rVWF バルク原薬の製造に使用）を発現する各細胞株の厳密な管理に基づいている。複数の製造段階で実施したウイルス感染性に関する包括的な検査によって、これらの細胞株に由来するタンパク質はウイルス安全性の観点で適切であることが確認されている。さらに、rVWF、＊不純物C 及び抗 FVIII 抗体は、ヒト及び動物由来のタンパク質が添加されない細胞培養工程及び精製工程で製造される。既承認の rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）も以上のような厳密な管理及び工程で製造され、不用意な外来ウイルスの混入を効果的に防いでいる（【2.3.A.2】）。

さらに rVWF 精製工程をとおして安全性マージンが担保される。ウイルス不活化に特化した工程（有機溶媒／界面活性剤処理）は、非エンベロープウイルスを限定的だが除去すると同時に、脂質エンベロープウイルスの効果的な不活化が可能である。製造工程でウイルスが混入する可能性を排除するため、培養装置のフィード全体に存在する可能性が否定できない微小非エンベロープウイルスを除去する目的で細胞培養培地のナノろ過を導入した。

上で述べたように、以下の管理及び工程を組み合わせることで、rVWF の安全性プロファイルを確立している（【2.3.A.2】）。

- rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）の製造に用いられている、包括的な検査が実施された細胞株及び確立された細胞培養工程を使用する（培養装置のフィード全体に存在する可能性が否定できない微小非エンベロープウイルスを除去するための細胞培養培地のナノろ過導入等）
- 細胞培養工程でヒト又は動物由来タンパク質を使用しない（製造工程へのウイルス混入リスクを実質的に排除する）
- 培養装置から得たハーベストに対する外来性感染性物質検査を実施する（製造工程での既知のウイルスの混入がないことをさらに担保する）
- rVWF 精製工程で 3 種類の脂質エンベロープモデルウイルスを完全に不活化する（ウイルス感染価の対数減少値 4.9 以上）

上記の管理及び工程によって、ウイルス混入の可能性は最小限に抑えられている。また、追加の安全性対策として、血液由来ウイルス［ヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）、A 型肝炎ウイルス（以下「HAV」）、B 型肝炎ウイルス（以下「HBV」）、C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）、パルボウイルス B19（以下「PB19V」）等］のセロコンバージョンを臨床開発プログラムで検討した。遺伝子組換え技術によって製造された製剤であることから予測されたとおり、臨床試験で血液由来ウイルス（HIV、HAV、HBV、HCV、PB19V 等）のセロコンバージョンが認められた被験者はいなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

6.3.6 添加物の影響

ポリソルベート 80

ポリソルベート 80 (Tween 80) は非イオン性界面活性剤であり、食品や医薬品製剤の乳化剤、分散剤及び安定剤として、またワクチンのアジュバントとして広く用いられている[56]。ポリソルベート 80 は rVWF の製造工程で装置表面への rVWF の吸着を抑制するために添加される。

ポリソルベート 80 の静脈内投与中に、患者に非特異的なヒスタミン放出及び重度の過敏症反応が生じる可能性が報告されている[57,58]。過敏症反応の発現機序として、ポリソルベート 80 による補体活性化が考えられている[59]。臨床試験で検討した最高用量の rVWF (80 IU/kg VWF:RCo) を投与した場合、ポリソルベート 80 の曝露量は 0.062 mg/kg 用量と算出される。これは医薬品中にポリソルベート 80 を使用する場合の最大推奨用量（1–3 mg/kg、欧州医薬品庁）の 1/48–1/16 であり、in vitro でヒト補体系が活性化される濃度よりもはるかに低い (【2.6.6.8.5】)。

不純物の影響

様々な製造段階で何らかの原材料から不純物が rVWF に混入する可能性がある。混入の可能性がある不純物を以下に示す。

- 製造工程由来不純物：細胞培養工程又は精製工程で使用される化合物（宿主細胞由来タンパク質又は核酸、[redacted]、[redacted]、rFVIII、＊不純物C 、＊不純物A 、＊不純物B 等）
- 目的物質由来不純物：精製工程又は充填／最終工程で生成する物理的及び化学的分解産物

なお、宿主細胞由来タンパク質及び *不純物C の免疫原性リスクは低いと評価されている。詳細を【2.7.4.3.2】に示す。

[redacted] の詳細な毒性学的リスク評価も実施した[60]。利用可能なデータに基づき、安全性の観点から rVWF 最終製剤中の [redacted] 上限濃度を 13 µg/mL (13 ppm) 又は 0.1 µg/IU と設定した。これに対し、[redacted] の最大曝露量は 1 µg/mL 未満であり、耐容 1 日摂取量（以下「TDI」）の 1/13 を下回る。推定曝露量が TDI を下回ることから、この不純物に関して患者の安全性上の懸念は軽微である。rVWF 製剤中の [redacted] 濃度が安全性の観点から設定した上限濃度を下回る限り、有害事象のリスクはない又は無視できると考えられる。

rVWF の複数の製造段階で多数の試験法を用いて、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物を評価した (【2.3.S.3.2】)。不純物の濃度は全体的に低く、どの工程も頑健であり、不純物の十分な除去が認められた。品質管理検査、モニタリング検査及び追加の特性解析の組み合せによって、rVWF の不純物プロファイルは十分に管理される。低レベルの不純物が rVWF の安全性及び有効性に影響を及ぼすことは考え難い。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

6.4 ベネフィット･リスク評価

臨床試験データから、rVWF を VWD 成人患者の出血事象の予防及び治療、並びに周術期の出血の予防及び治療に用いたときの良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

rVWF は VWD 治療に新たな展望を切り開き[16]、患者及び医師に大きなベネフィットをもたらすと考えられる。

- rVWF は動物及びヒトの血漿成分を用いずに製造され製剤化されるため、これらの血漿成分に由来する外来性感染性物質を伝播するリスクがない。また、免疫反応及びアレルギー反応のリスク増加に関連する血球凝集素及び他の血漿由来の「夾雑物」も含まず、高純度である。
- rVWF は pdVWF よりも多くの ULM を一貫して含むため、pdVWF よりも強い血小板凝集が達成され、より高い治療効果が期待できる。
- rVWF 製剤と FVIII 製剤を同時に投与することにより、処方医は FVIII と VWF それぞれの初期活性を管理できる。しかしながら、rVWF 製剤と pdFVIII 製剤を併用した臨床試験成績は得られていない。特に VWF 含有 pdFVIII 製剤を併用する場合は、併用により VWF が過量投与となった場合に、血栓塞栓症等の有害事象のリスクが高まる可能性があることから、rVWF 製剤及び併用する VWF 含有 pdFVIII 製剤の投与量には留意する必要がある。

上記に加えて、DDAVP は非重度の 1 型 VWD 以外に適応できないこと、pdVWF/FVIII は製造が血漿供給に依存しており、かつ病原体伝播の潜在的リスクを伴うことを考えると、rVWF が VWD 治療の第一選択薬となることが期待される。

7. 参考文献

1. Hantgan RR, Hindriks G, Taylor RG, Sixma JJ, de Groot PG. Glycoprotein Ib, von Willebrand factor, and glycoprotein IIb:IIIa are all involved in platelet adhesion to fibrin in flowing whole blood. Blood. 1990;76:345-53.
2. 西野正人．von Willebrand 病の診断と治療．日小血会誌 1999；13 巻 6 号 410-20.
3. 公益財団法人エイズ予防財団．厚生労働省委託事業　平成 30 年度血液凝固異常症全国調査.
4. Turecek PL, Schrenk G, Rottensteiner H, Varadi K, Bevers E, Lenting P, et al. Structure and function of a recombinant von Willebrand factor drug candidate. Semin Thromb Hemost. 2010;36:510-21.
5. Gill JC. Treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease. Thromb Res. 2007;120 Suppl 1:S21-5.
6. Pruthi RK. A practical approach to genetic testing for von Willebrand Disease. Mayo Clin Proc. 2006;81:679-91.
7. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost. 2006;4:2103-14.
8. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. Genet Med. 2011 May;13:365-76.
9. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. Haematologica. 2003;88:94-108.
10. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2004;351:683-94.
11. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. J Thromb Haemost. 2007;5:1420-30.
12. コンファクト®F 注射用 250／コンファクト®F 注射用 500／コンファクト®F 注射用 1000 添付文書．アステラス製薬株式会社、2018 年 10 月改訂（第 16 版）.
13. コンコエイト®-HT 添付文書．一般社団法人日本血液製剤機構、2016 年 5 月改訂（第 20 版）.
14. Budde U, Metzner HJ, Muller HG. Comparative analysis and classification of von Willebrand factor/factor VIII concentrates: impact on treatment of patients with von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost. 2006;32:626-35.
15. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, De Staercke C, Recht M, Chitlur MB, et al. Evidence for the continued transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates. Transfusion. 2013;53:1143-4.

16. Fischer BE. Recombinant von Willebrand factor: Potential therapeutic use. J Thromb Thrombolysis. 1999;8:197-205.

17. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of human plasma derived von Willebrand factor products. CPMP/BPWG/220/02 (Nov. 17, 2005).

18. Lenting PJ, Christophe OD, Guéguen P. The disappearing act of factor VIII. Haemophilia. 2010;16:6-15.

19. Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. Haemophilia. 2009;15:1187-96.

20. Norja P, Lassila R, Makris M. Parvovirus transmission by blood products - a cause for concern? Br J Haematol. 2012;159:385-93.

21. Soucie JM, De Staercke C, Monahan PE, Recht M, Chitlur MB, Gruppo R, et al. Evidence for the transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates in the era of nucleic acid test screening. Transfusion. 2013;53:1217-25.

22. Brown R. Recombinant von Willebrand factor for severe gastrointestinal bleeding unresponsive to other treatments in a patient with type 2A von Willebrand disease: a case report. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28:570-5.

23. VONVENDI [von Willebrand factor (recombinant)]. United States Prescribing Information. Lexington, MA: Baxalta US Inc.; 2018.

24. VEYVONDI 650 IU powder and solvent for solution for injection [vonicog alfa (recombinant human von Willebrand factor)]. Summary of Product Characteristics. Vienna, Austria: Baxalta Innovations GmbH; 2018.

25. 厚生労働省医薬食品局審査管理課「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」、事務連絡（平成 24 年 9 月 5 日）.

26. Mannucci PM, Kempton C, Millar C, Romond E, Shapiro A, Birschmann I, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. Blood. 2013;122:648-57.

27. Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FW, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. Blood. 2015;126:2038-46.

28. Kessler CM, Friedman K, Schwartz BA, Gill JC, Powell JS. The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand factor (VWF)/ factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital von Willebrand disease. Results from a prospective, randomised crossover study. Thromb Haemost. 2011;106:279-88.

29. Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2002;87:224-30.

30. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. Blood. 2002;99:450-6.

31. Berntorp E, Windyga J. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease - efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. Haemophilia. 2009;15:122-30.

32. Federici A, Gianniello F, Mannucci P. Secondary long-term prophylaxis in von Willebrand disease: an Italian cohort study. Haematol Rep. 2005;1:15-20.

33. Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E, Lee CA, Borel-Derlon A, Stieltjes N, et al. Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. J Thromb Haemost. 2005;3:2219-27.

34. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. J Thromb Haemost. 2007;5:1115-24.

35. Favaloro EJ, Lloyd J, Rowell J, Baker R, Rickard K, Kershaw G, et al. Comparison of the pharmacokinetics of two von Willebrand factor concentrates [Biostate and AHF (High Purity)] in people with von Willebrand disorder. A randomised cross-over, multi-centre study. Thromb Haemost. 2007;97:922-30.

36. Morfini M, Marchesini E, Paladino E, Santoro C, Zanon E, Iorio A. Pharmacokinetics of plasma-derived vs. recombinant FVIII concentrates: a comparative study. Haemophilia. 2015;21:204-9.

37. Aygören-Pürsün E, Scharrer I. A multicenter pharmacosurveillance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. German Kogenate Study Group. Thromb Haemost. 1997;78:1352-6.

38. Sixma JJ, Sakariassen KS, Beeser-Visser NH, Ottenhof-Rovers M, Bolhuis PA. Adhesion of platelets to human artery subendothelium: effect of factor VIII-von Willebrand factor of various multimeric composition. Blood. 1984;63:128-39.

39. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the core SPC for human plasma derived von Willebrand factor. CPMP/BPWG/278/02 (Nov. 17, 2005).

40. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. Haemophilia. 2011;76:895-905.

41. Windyga J, von Depka-Prondzinski M. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. Thromb Haemost. 2011;105:1072-9.

42. Risk assessment of the potential immunogenicity of BAX111 in patients with Von Willebrand Disease (Report Number: IMM_R&D_052_13). Baxter.

43. James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. Blood. 2013;122:636-40.

44. Windyga J, Dolan G, Altisent C, Katsarou O, López Fernández MF, Zülfikar B. Practical aspects of DDAVP use in patients with von Willebrand disease undergoing invasive procedures: A European survey. Haemophilia. 2016;22:110-20.

45. Franchini M, Mannucci PM. Von Willebrand factor (Vonvendi®): the first recombinant product licensed for the treatment of von Willebrand disease. Expert Rev Hematol. 2016;9:825-30.

46. Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, Rodeghiero F. Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand disease: a cross-over randomized trial. Blood. 1992;79:3130-7.

47. Mannucci PM, Lattuada A, Ruggeri ZM. Proteolysis of von Williebrand factor in therapeutic plasma concentrates. Blood. 1994;83:3018-27.

48. Lethagen S, Carlson M, Hillarp A. A comparative in vitro evaluation of six von Willebrand factor concentrates. Haemophilia. 2004;10:243-9.

49. Ofosu FA, Freedman J, Semple JW. Plasma-derived biological medicines used to promote haemostasis. Thromb Haemost. 2008;99:851-62.

50. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, et al. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. Haematologica. 2013;98:1495-8.

51. Kragh T, Napoleone M, Spannagl M, Ehrlich H, Rottensteiner HP, Scheiflinger F, et al. In vitro high shear blood flow experiments illustrate possible mechanism of hemostasis involving ultra-large von Willebrand factor, ADAMTS13 and complex flow conditions [abstract]. Hamostaseologie. 2013;33:A12.

52. Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. Blood. 1996;87:4223-34.

53. Perutelli P, Amato S, Molinari AC. ADAMTS-13 activity in von Willebrand disease. Thromb Res. 2006;117:685-8.

54. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood. 2001;98:2730-5.

55. Camilleri RS, Scully M, Thomas M, Mackie IJ, Liesner R, Chen WJ, et al. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital TTP patients treated in the United Kingdom. J Thromb Haemost. 2012;10:1792-801.

56. Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E. Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. Reprod Toxicol. 2008;25:89-99.

57. Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P, Gagnol JP. Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog. Agents Actions 1985;16:470-7.

58. Steele RH, Limaye S, Cleland B, Chow J, Suranyi MG. Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin. Nephrology (Carlton). 2005;10:317-20.

59. Weiszhár Z, Czúcz J, Révész C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. Eur J Pharm Sci. 2012;45:492-8.

60. [redacted]